



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE FOSFORO Y ESTAÑO
CON POSIBLE ACTIVIDAD IXODICIDA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO DE ALIMENTOS

P R E S E N T A

JOSÉ ANTONIO SOTO GÓMEZ



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: José María García Saiz

VOCAL: Profesor: José Manuel Méndez Stivalet

SECRETARIO: Profesor: Blas Flores Pérez

1er. SUPLENTE: Profesora: Katia Solorzano Maldonado

2º. SUPLENTE: Profesor: Eduardo Arturo Vázquez López

SITIO EN DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química. División de Estudios de Posgrado. Departamento de Química Orgánica. Laboratorio 201.

ASESOR. M en C. Blas Flores Pérez

SUPERVISOR TÉCNICO. M. en C. Margarita Romero Ávila

SUSTENTANTE. José Antonio Soto Gómez

Agradecimientos.

Se agradece el financiamiento al Macroproyecto “productividad sostenible de los hatos de cría en pastoreo” de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Dedicatorias.

Primeramente a Dios Por haber puesto en mi camino a las personas indicadas para la realización de este trabajo.

A mis padres, gracias por darme la vida y por su apoyo incondicional, sin ustedes no habría sido posible este trabajo.

A mis hermanos, por sus consejos y motivación.

A Carmen, mi más grande motivación, gracias niña.

A Mago, gracias por tu paciencia y dedicación al laboratorio.

A Blas, por tu manera tan sencilla de ver la vida, nunca cambies.

A todos los integrantes del laboratorio 201: José Manuel, Norberto, Martín, Arturo, Gaby, Alejandro, Tomás, Niko, Nidia, Nora, Mauricio, Ricardo, Nely, Lupe, Osiris, Paco, Humberto, José Manuel.

ÍNDICE

Introducción	1
Objetivos	3
Antecedentes	4
Resultados y discusión	21
Conclusiones	56
Materiales y métodos	57
Bibliografía	68
Espectros	72

Introducción.

Las garrapatas y las enfermedades que transmiten son una de las principales limitantes de la explotación de bovinos en el mundo. Dentro de las especies de garrapatas más problemáticas encontramos los géneros *Boophilus* y *Amblyomma*. El impacto económico negativo de las garrapatas a la ganadería se debe a efectos directos e indirectos. El efecto directo sobre la producción se debe al daño a las pieles por acción de las picaduras, pérdida de sangre y efectos tóxicos, aunado a la disminución de peso de los animales y en la producción de leche. Las garrapatas también producen bajas en la fertilidad del ganado y un mayor tiempo de engorda. El efecto indirecto está dado por los agentes que transmiten, principalmente la garrapata del género *Boophilus*, tales como *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* y *Anaplasma marginale* que son endoparásitos protozoarios que pueden causar la muerte de los bovinos.

De manera general han sido usados seis métodos de lucha en contra de las garrapatas en el mundo: 1) **Control químico**, que consiste en la aplicación de sustancias acaricidas sobre la piel del animal infestado. 2) **Razas de bovinos resistentes**, que es la cruce de razas que han desarrollado resistencia contra la garrapata con otras que son susceptibles. 3) **Control inmunológico**, el cual consiste en el desarrollo de vacunas en contra de las picaduras de la garrapata. 4) **Control cultural**, que involucra actividades tales como quema controlada, inundación, remoción de maleza y subsuelo, así como modificación o manipulación del hábitat. 5) **Rotación de potreros**, cuyo fundamento es presionar a las garrapatas en su etapa de vida libre al impedir, o retardar, que como larvas activas encuentren a su hospedero y de esta manera mueran por hambre y deshidratación. 6) **El control biológico**, que se basa en eliminación

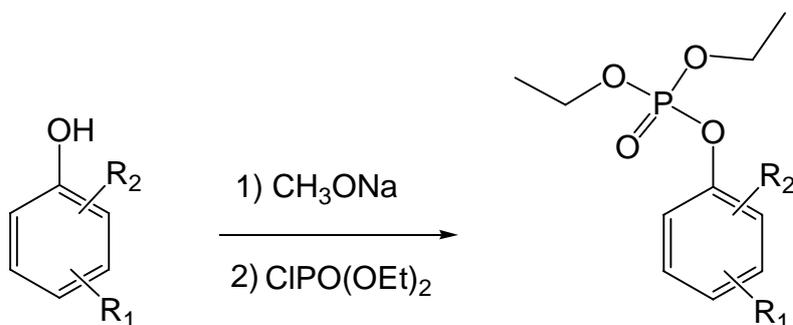
de la garrapata con microorganismos u otros agentes biológicos (hongos, levaduras, etc.).

La estrategia más utilizada para el control de garrapatas consiste en la aplicación de ixodicidas sobre el cuerpo de los animales infestados a intervalos específicos determinados. Estas sustancias han sido utilizadas con éxito en el control de las garrapatas, sin embargo, su uso irracional ha ocasionado la generación de cepas de garrapatas resistentes a su acción. Los productos químicos se agrupan en familias que presentan similitud en su estructura química y sitio de acción. Actualmente los productos químicos que se utilizan para el control de garrapatas en México se dividen en: Organofosforados, piretroides, amidinas, ivermectinas, fenilpirazolonas e inhibidores del desarrollo. Además se encuentran disponibles en el mercado mezclas de dichos productos, de las cuales se recomienda tener un uso cuidadoso por el riesgo de generar de manera más rápida el fenómeno de la resistencia.

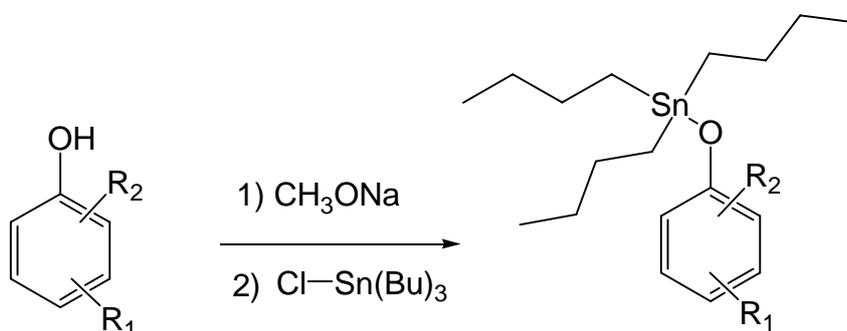
Considerando que los ixodicidas son sustancias químicas que controlan la población de este tipo de parásitos y que el objetivo es desarrollar sustancias que hagan frente al fenómeno de resistencia, en el presente trabajo se presenta la síntesis de nuevos compuestos de la familia de los organofosforados y un compuesto derivado de estaño que se espera, por su similitud estructural con productos ya existentes en el mercado, presenten actividad ixodicida que ayudarán a mejorar el desarrollo sustentable de la ganadería bovina en México.

Objetivos.

- Sintetizar compuestos organofosforados a partir de derivados fenólicos que presenten actividad ixodocida en contra de garrapatas del género *Boophilus*. mediante la ruta siguiente.



- Sintetizar compuestos derivados de estaño mediante la siguiente ruta.



- Caracterizar los productos mediante técnicas espectroscópicas y espectrometría de masas.

Antecedentes.

En México, la ganadería extensiva en pastizales constituye una de las actividades de producción más importante como fuente de alimentos y de recursos económicos para la población humana.¹ Desafortunadamente la explotación de los recursos ganaderos se ha visto afectada por ectoparásitos que producen pérdidas millonarias en todo el mundo, siendo la garrapata el principal agente causal. Dentro de los géneros más problemáticos están el *Boophilus* y el *Amblyomma*. La garrapata *Boophilus microplus* se distribuye geográficamente entre los paralelos 32 de los hemisferios norte y sur, considerándose uno de los principales ectoparásitos de los bovinos en algunos países tropicales y subtropicales.²

El control químico se ha vuelto ineficaz en algunas regiones debido a la aparición de garrapatas resistentes a estos productos. La resistencia es uno de los mayores problemas, por lo que la disponibilidad de nuevos antiparasitarios es cada vez más escasa.³

DEFINICION DEL FENOMENO DE RESISTENCIA.

La resistencia se define como la capacidad adquirida por individuos de una población parásita que les permite sobrevivir a dosis de sustancias químicas que generalmente son letales para una población normal. La resistencia cruzada (RC) es el mecanismo que utilizan especies de insectos resistentes para sobrevivir a la exposición de insecticidas relacionados químicamente, usando un patrón de detoxificación genérico. La resistencia múltiple (RM) es la utilización de varios mecanismos hacia la acción de varias clases de insecticidas no relacionados químicamente.⁴

El uso frecuente de ixodicidas ha provocado la proliferación de poblaciones de garrapatas resistentes. Para el DDT (dicloro difenil tricloroetano) la resistencia se presentó 6 años después de salir al mercado, los organofosforados (OF) 4 años, los carbamatos 3 años y piretroides sintéticos (PS) 2 años después.⁵ El desarrollo de la resistencia se divide en tres fases:

Fase de establecimiento: Es cuando surge el alelo resistente en una población, habitualmente este proceso se efectúa por mutaciones naturales y en forma independiente a la presión de selección.

Fase de desarrollo: Es el aumento del número de individuos resistentes y ocurre por la tasa de sobrevivencia preferencial sobre los individuos susceptibles después del uso de productos químicos.

Fase de emergencia. Ocurre por una elevada tasa de presión de selección, es una fase corta y el alelo resistente es lo suficientemente común en la población para manifestar una reducción de la efectividad del ixodicida.

Los factores que influyen directamente en el desarrollo de la evolución de la resistencia se clasifican en:

Genéticos. Incluyen la frecuencia de alelos resistentes (R), número de alelos R, dominancia, penetración, expresividad e interacciones de alelos R.

Biológicos. Incluyen aspectos bióticos de la plaga como número de generaciones, número de descendientes por generación, monogamia, poligamia, sobrevivencia fortuita y refugio.

Operacionales del compuesto químico. Incluye la naturaleza química del pesticida, el uso inicial de pesticidas, persistencia de residuos, formulación, tipo de aplicación, umbral de aplicación, umbral de selección, selección de estado de vida y selección alterna. Estos factores sí pueden ser controlados ⁶.

Durante los últimos 40 años se ha realizado una gran cantidad de estudios encaminados a conocer los procesos bioquímicos y genéticos que desarrollan los insectos y artrópodos para contrarrestar la intoxicación característica producida por la acción insecticida.

De acuerdo al tipo de respuesta al plaguicida la resistencia ha sido agrupada en cuatro categorías:

Resistencia por conducta. Es cuando la plaga modifica su conducta para evitar el contacto con el insecticida.

Resistencia a la penetración. Es una modificación del exoesqueleto para inhibir o retardar la penetración del compuesto químico, y que en general tiene que ver con la concentración de lípidos que facilitan o retardan la penetración del pesticida a través de esta estructura.

Resistencia metabólica. Es la detoxificación por procesos enzimáticos que radica en la modificación de las vías metabólicas. Las formas más importantes de resistencia metabólica involucran oxidasas multifuncionales, glutatión-S-transferasa y esterasas.

Insensibilidad al sitio de acción. Es la modificación del sitio de acción del insecticida para disminuir la sensibilidad a la sustancia química. Cuando ésta es la causa de resistencia, los niveles de resistencia regularmente son altos ⁷.

DISTRIBUCION MUNDIAL DE LA RESISTENCIA A IXODICIDAS

Oceanía. Australia, posiblemente, es el país con mayor experiencia y documentación sobre el problema de resistencia a ixodicidas. De acuerdo a los patrones de comportamiento más comunes, las cepas de garrapatas resistentes más importantes en Australia son “Lamington” (resistente a

flumetrina), “Parkhurst” (resistente a flumetrina, deltametrina y cipermetrina, entre otros PS) y “Ulam” (resistente a amitraz).

África. De 64 explotaciones muestreadas en Sudáfrica, hubo cuatro tipos de resistencia base a arsénicos, Organoclorados (OC), DDT y OF/Carbamatos, lo que constituyó el primer informe de garrapatas *B. microplus* resistentes a ixodicidas en África.

América. En Costa Rica, la resistencia a PS en ranchos bovinos tiene una prevalencia del 81%. En Colombia se han reportado cepas de garrapatas resistentes a cipermetrina. En Brasil, el primer diagnóstico de resistencia a ixodicidas se realizó en 1953, al detectar una cepa resistente a derivados de arsénico después de 40 años de uso y a los OC dos años después. Al inicio de los 70 y en los 80 surgieron los primeros casos de resistencia a OF y PS, respectivamente (dos años después de haber sido detectado en Australia).

En Centroamérica, se analizó la respuesta a ixodicidas de 89 muestras procedentes de varios países de Centroamérica y se informó que en Guatemala, Costa Rica, Honduras, República Dominicana, El Salvador y Panamá la presencia de cepas de garrapatas *B. microplus* resistentes a PS. Además, que la cepa de campo originaria de Panamá “Hac. C. Espina”, así como una cepa proveniente de Costa Rica “Hac. María Adelia”, mostraron una resistencia específica a flumetrina, teniendo un tipo de comportamiento similar a la cepa “Lamington” de Australia³.

DISTRIBUCION DE LA RESISTENCIA DE GARRAPATAS *B. MICROPLUS* EN MEXICO

Cepas resistentes a *Organofosforados (OF)* y *Organoclorados (OC)*. La cepa Tuxpan fue la primera evidencia de resistencia a ixodicidas en México. Se aisló

en 1981 en el Municipio de Tuxpan, Veracruz y presentó un patrón de resistencia a OF. Cepas resistentes a *Piretroides*. En México las primeras cepas de garrapatas resistentes a PS fueron detectadas en seis muestras analizadas durante 1993. Las dos primeras fueron del Municipio de Soto la Marina, Tamaulipas; tres del Municipio de Emiliano Zapata, Tabasco, y la última de San Juan Evangelista, Veracruz. La cepa Mora, originaria del Municipio de Emiliano Zapata, Tabasco y la cepa San Jorge, originaria del municipio de Soto la Marina, Tamaulipas, fueron caracterizadas con un comportamiento de multirresistencia, con moderada resistencia a OF y elevada a PS. De tal forma que la respuesta moderada de la cepa “Mora” hacia los OF es similar al comportamiento de la cepa tipo “Tuxpan”; pero, además, presentó altos niveles de resistencia hacia los PS. Cepas resistentes a *Organofosforados-Piretroides-Amidinas (AM)*. La cepa San Alfonso, originaria de la región de los Ríos en Tabasco, presentó una conducta de respuesta multirresistente a OF, PS y AM ^{8,9}.

MANEJO DE LA RESISTENCIA.

Debido a que es imposible evitar el desarrollo de cepas resistentes a ixodicidas, el manejo de la resistencia debe enfocarse en el uso de mecanismos encaminados a “retrasar” la presencia de cepas resistentes. El principal objetivo del manejo radica en tratar de disminuir la frecuencia de aplicaciones a través del año. Se han realizado estudios para evaluar el efecto de factores como el uso de mezclas de productos, influencia de dosis, frecuencia y tiempo de tratamiento y la rotación de ixodicidas sobre el desarrollo de resistencia.

Aparentemente no existe resistencia cruzada entre OP, PS, AM, LM e inhibidores del desarrollo, y se ha demostrado que la rotación de productos retrasa el desarrollo de la resistencia. No obstante, su éxito depende de obtener mayor información sobre cepas resistentes, los mecanismos para mantener refugios de garrapatas susceptibles y el tiempo de rotación. La erradicación de un foco de garrapatas resistentes es más factible lograrlo cuando: i) La distribución de la cepa resistente se limita a un pequeño número de ranchos; ii) el blanco es una especie con un alto grado de especificidad-hospedero; iii) la disposición de un efectivo ixodicida alterno, y iv) un comité que realice un estudio serio para erradicar a la garrapata, donde deben de estar involucrados productores y gobierno.

Se han sugerido dos diferentes métodos de manejo para controlar el fenómeno de resistencia tales como:

Saturación. Consiste en continuar usando el mismo producto hasta que el cambio es forzado por la dispersión de resistencia. La concentración y frecuencia de tratamientos son incrementadas progresivamente.

Moderación. Está basada en el inmediato reemplazo de una sustancia involucrada en resistencia. Esto puede permitir una reducción en el número de genes que confieren resistencia dentro de la población parásita ¹⁰.

Los ixodicidas utilizados actualmente se dividen en los siguientes grupos teniendo cada uno su mecanismo de acción contra la garrapata *Boophilus microplus*.

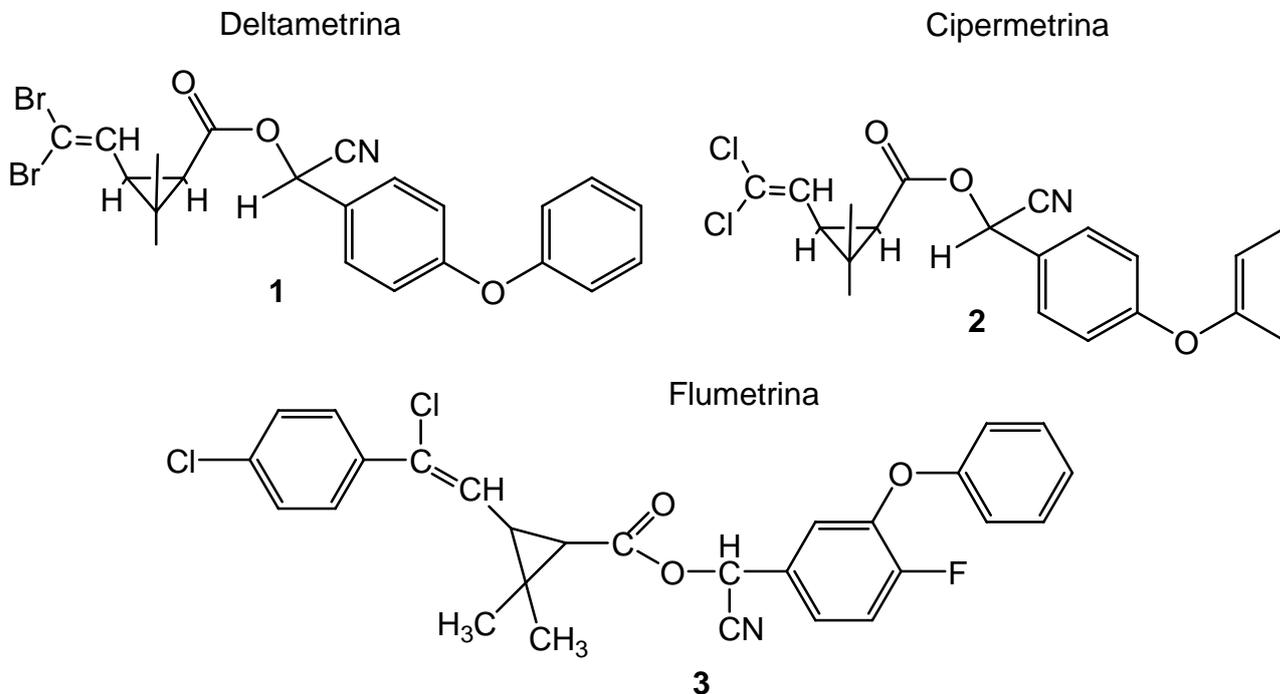
Piretroides Sintéticos (PS): Las Piretrinas son productos naturales producidos por varias especies de crisantemos. Los piretroides son los productos obtenidos por la extracción de sus fuentes naturales con disolventes orgánicos

y consiste normalmente de una mezcla de piretrinas o bien son sintetizados químicamente. Actúan atacando la unión neuromuscular sobre canales de sodio. Su gran ventaja, es que son de baja toxicidad para el mamífero y poseen alta persistencia; Sin embargo la resistencia hacia este tipo de compuestos es amplia. En la tabla 2 se muestran los que están aprobados por la SAGARPA

Tabla 2. Productos piretroides autorizados por la SAGARPA.

Producto comercial	Principio activo
Barricada CE [®]	Cipermetrina
Batestan plus [®]	Cipermetrina
Batestop [®]	Deltametrina
Bayticol baño [®]	Flumetrina
Bayticol PO [®]	Flumetrina
Butox [®]	Deltametrina
Cypermil aspersion [®]	Cipermetrina
Cypermil pour on [®]	Cipermetrina
Ectiban L pour on [®]	Landacyalotrina
Elantik 25 [®]	Zeta Cipermetrina
Elantik 62.5 [®]	Zeta cipermetrina
Panteco pour on [®]	Alfa Cipermetrina
Renegada pour on [®]	Alfa Cipermetrina
Ticoff [®]	Cipermetrina

Ultimate®	Alfa Cipermetrina
Ultimate pour on®	Alfa Cipermetrina



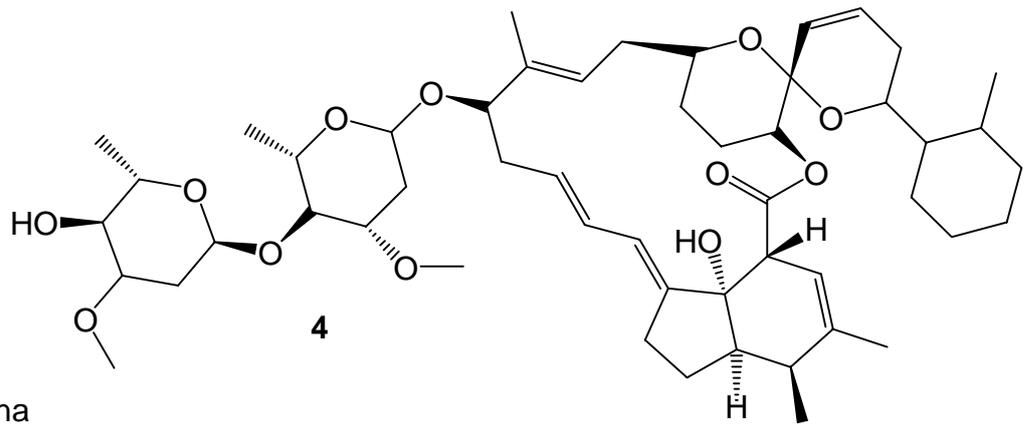
Lactonas Macrocíclicas (LM): Son los antiparasitarios de última generación obtenidos por medio de la fermentación de hongos, o bien, sintetizados químicamente. Las lactonas son ésteres cíclicos de 5 o 6 miembros llamadas γ y δ lactonas respectivamente. Una lactona macrocíclica es una lactona que está integrada en un macrociclo. Estas lactonas macrocíclicas incrementan la liberación del ácido γ -amino butírico (GABA). Además se ha demostrado que el mecanismo de acción está relacionado con la apertura de los canales de cloruro en la conexión postsináptica y permite el flujo de iones produciendo un estado irreversible de descanso, parálisis y muerte del parásito. Su actividad es de amplio espectro ya que son eficaces contra endo y ectoparásitos. Se presentan dos grupos importantes: a) Avermectinas que incluyen avermectina,

ivermectina, doramectina y epiromectina, y 2) Milbemicinas que incluyen a la moxidectina. En la tabla 3 se muestran los compuestos autorizados por la SAGARPA para su uso ^{11,12}.

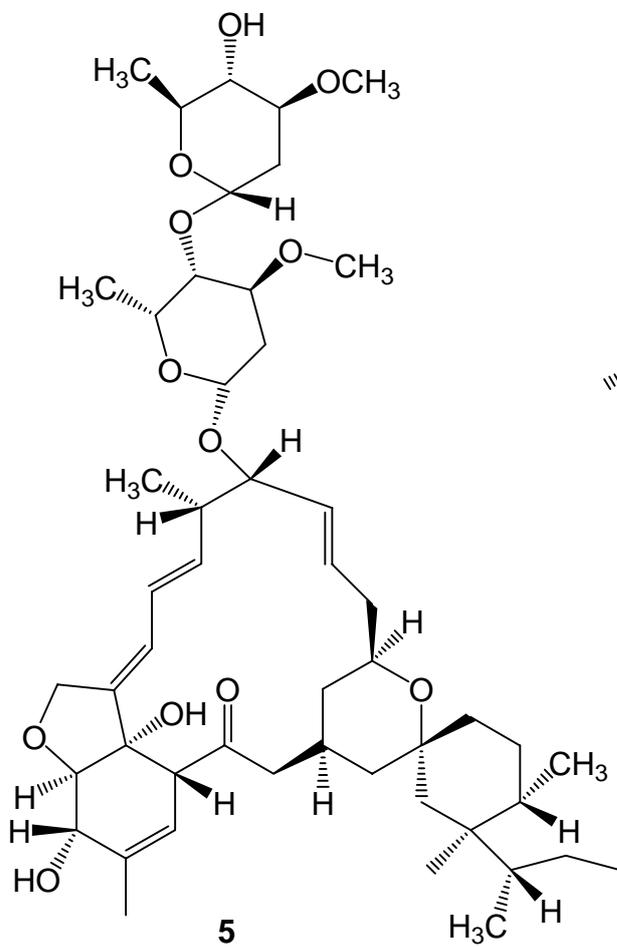
Tabla 3. Lactonas macrocíclicas aprobadas por la SAGARPA para su uso en México.

Producto comercial	Principio activo
Baymec prolong [®]	Ivermectina
Coopermec [®]	Ivermectina
Cydectin NF [®]	Moxidectina
Cydectin onyx [®]	Moxidectina
Dectomax [®]	Doramectina
Dectiver premium [®]	Ivermectina
Ivermectina 1% [®]	Ivermectina
Ivermectina 1 % LA [®]	Ivermectina
Ivomec Gold [®]	Ivermectina
Ivomec inyectable [®]	Ivermectina
Rank L.A [®]	Ivermectina

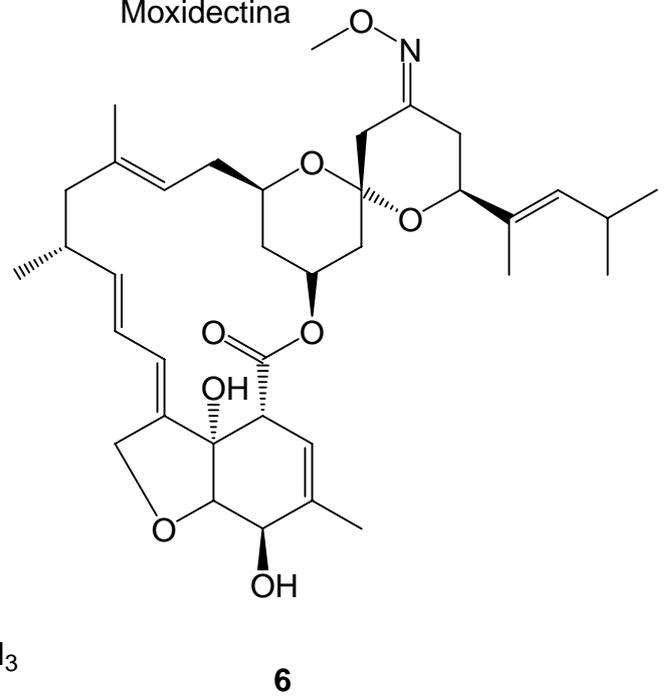
Doramectina



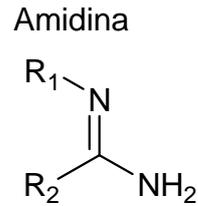
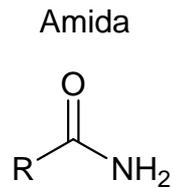
Ivermectina



Moxidectina



Amidinas: Las amidinas son compuestos orgánicos equivalentes a las amidas, pero el átomo de oxígeno del carbonilo ha sido sustituido por uno de nitrógeno



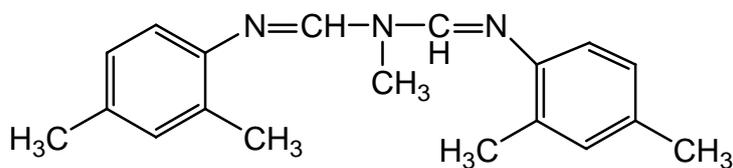
El amitraz pertenece al grupo de las formamidinas, es el compuesto más representativo de este grupo de compuestos caracterizado por su liposolubilidad y actividad acaricida sistémica sin acción residual. Las formamidinas poseen la particularidad de que el efecto subletal es más importante que el letal; la acción subletal consiste en la modificación del comportamiento del parásito, disminución del consumo de alimentos y perturbación de los hábitos sexuales. La postura es menor y las larvas que eclosionan mueren a las pocas horas. El amitraz se comporta como un antagonista octopaminérgico. La octopamina es una amina adrenérgica semejante a noradrenalina y que en los invertebrados actuaría como neurohormona, neurotransmisor o modulador de la actividad neuromuscular. La acción letal del amitraz es el resultado de una estimulación continua al ocupar receptores octopaminérgicos, provocando trastornos locomotores y la muerte del parásito. Por otro lado, por un mecanismo próximo a los piretroides, el amitraz retarda la despolarización axónica por acción directa sobre los canales de sodio. En mamíferos también interactúan con el metabolismo de catecolaminas al inhibir la MAO (monoaminoxidasa) ¹⁴.

En la tabla 4 se presentan los productos autorizados por la SAGARPA para el control de garrapatas en México.

Tabla 4. Amidinas aprobadas por la SAGARPA para su uso en México.

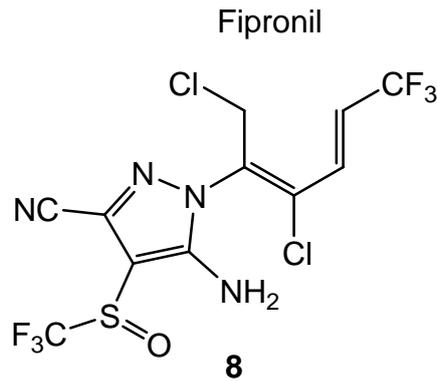
Producto comercial [®]	Principio activo
Bombard [®]	Amitraz
Bovitraz [®]	Amitraz
Drastic [®]	Amitraz
GAmitraz [®]	Amitraz
Nokalt [®]	Amitraz
Preventick solución [®]	Amitraz
Tactick [®]	Amitraz
Track [®]	Amitraz
Triatiz [®]	Amitraz

Amitraz



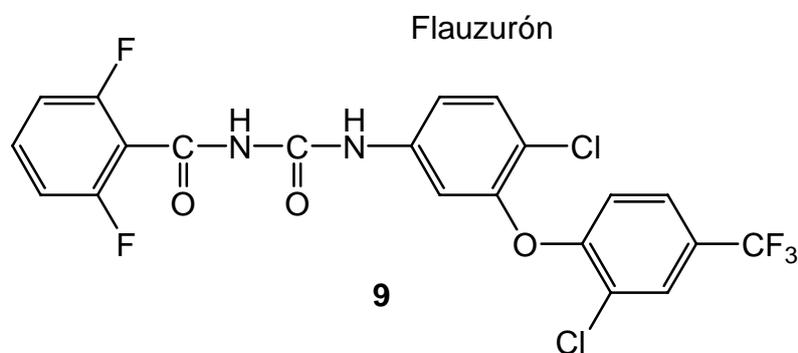
7

Fenilpirazolonas: Las pirazolonas son estructuras derivadas del pirazol¹⁵. Están relacionadas con las ivermectinas por el modo de acción, ya que bloquea el paso de iones cloro a través del sistema receptor GABA. El Fipronil es la sustancia activa usada para el control de garrapatas de manera “Pour on” lo que permite que penetre la cutícula de los ectoparásitos.



Inhibidores del desarrollo: Se caracterizan por interferir principalmente en la formación de la quitina, impidiendo la formación de la cutícula del ectoparásito, considerándoseles inhibidores de las mudas y del crecimiento. La limitante de este producto es que las garrapatas tratadas no mueren al instante, sino que su efecto es reducir su capacidad reproductiva y poco a poco se ven los efectos letales al reducir las poblaciones.

El Producto comercial autorizado por la SAGARPA para su uso es Acatak[®] cuyo principio activo es el Flauzurón.

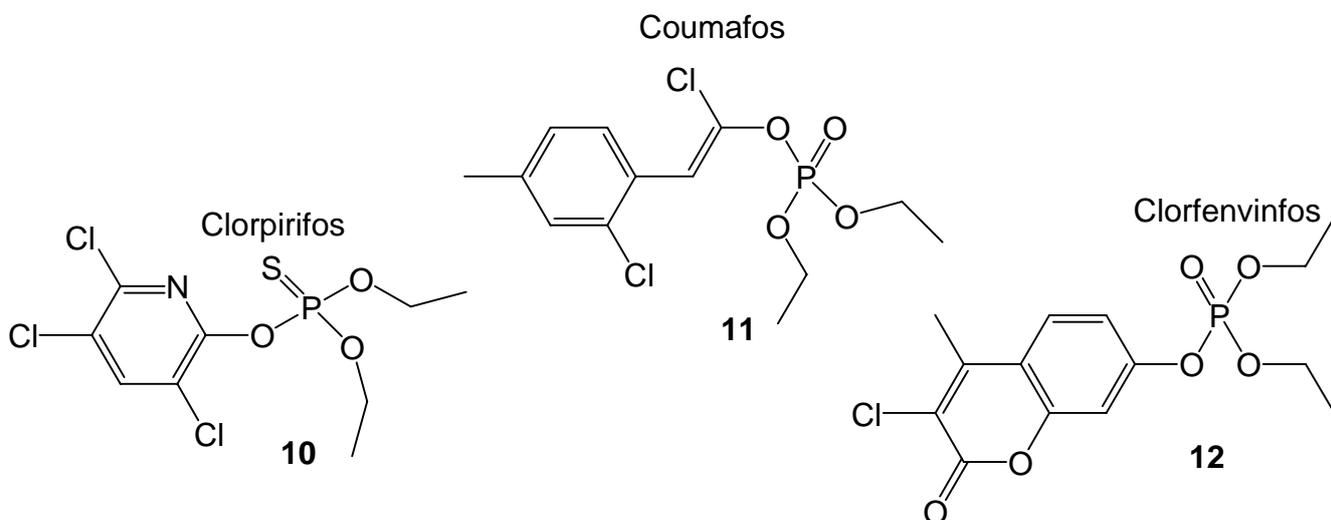


Organofosforados (OP): Los organofosforados son sustancias orgánicas conformadas por un átomo de fósforo unido a 4 átomos de oxígeno, o en algunas sustancias a 3, y uno de azufre. Actúan inhibiendo la transmisión neuromuscular del artrópodo afectando la enzima acetil colinesterasa. Son medianamente tóxicos para el huésped y la persistencia varía acorde a la molécula utilizada. Se utilizan tanto como insecticidas o como acaricida^{12, 14}. En

la siguiente tabla se muestran los organofosforados autorizados por la SAGARPA para el control de la garrapata en México.

Tabla 1. Compuestos organofosforados autorizados por la SAGARPA.

Producto comercial	Principio activo
Asunto líquido [®]	Coumafos
Asunto polvo [®]	Coumafos
Co-ral flowable [®]	Coumafos
Dursban 24-E [®]	Clorpirifos
Ganfos [®]	Coumafos
link [®]	Coumafos
Supona CE [®]	Clorfenvinfos



SÍNTESIS DE COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS.

Desde las investigaciones sistemáticas de Michaelis hacia finales del siglo XIX, el estudio de compuestos orgánicos fosforados ha ido en aumento. Se pueden

identificar, sin embargo, varios periodos subsecuentes donde importantes descubrimientos dieron lugar a un gran incremento en el interés por los compuestos fosforados.

El descubrimiento de sus propiedades acaricidas e insecticidas hecho por Schrader ¹⁶ creó una nueva industria en los años treinta.

Muchos de los compuestos fosforados usados comercialmente son inorgánicos, pero los orgánicos son cada día más importantes, debido a que se ha comprobado su utilidad como antioxidantes y estabilizadores en la industria del petróleo y en la de los plásticos, así como diversos usos como aditivo para evitar la corrosión y en productos agrícolas.¹⁷

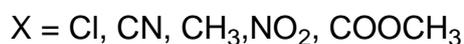
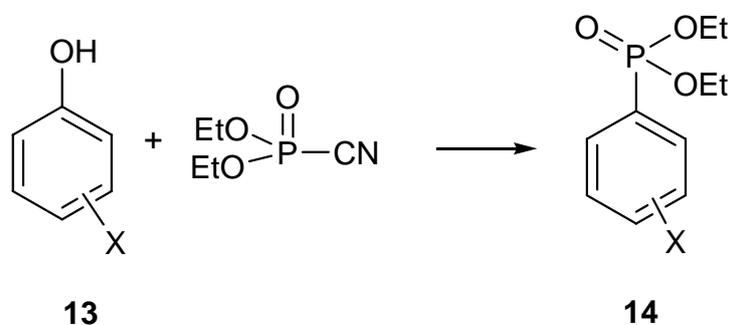
El carácter reactivo y la disponibilidad de fósforo elemental ha sido el punto principal para comenzar la síntesis de compuestos organofosforados.^{18, 19}

La estructura tetraédrica del fósforo blanco contiene seis enlaces p-p, cada uno de los cuales puede romperse en un sólo paso dando lugar a un producto simple. Algunas reacciones del fósforo son complejas y sus productos individuales son obtenidos con bajos rendimientos. Aunque es de considerable interés industrial la obtención de compuestos organofosforados a partir de fósforo, la mayoría de las síntesis son realizadas a partir de derivados de éste como por ejemplo PCl_3 , P_4O_{10} y P_4S_{10} , los cuales se obtienen fácilmente a partir de fósforo elemental.

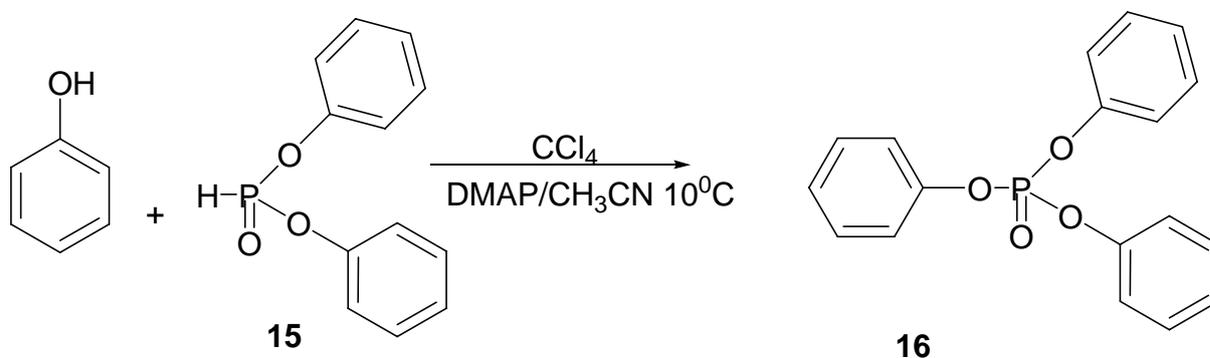
La preparación de ésteres fosfóricos es un objetivo importante en la síntesis de compuestos orgánicos, debido a que estas sustancias se emplean para sintetizar moléculas activas biológicamente tales como insecticidas^{20, 21, 22}, en la síntesis de retardadores de fuego ²³ y en la reducción de fenoles a hidrocarburos aromáticos ²⁴. Los ésteres fosfóricos mixtos se han preparado

por diversos métodos ^{25,26,27,28} siendo uno de los mejores el que usa un fosfito de dialquilo con un alcohol o fenol, en presencia de trimetil amina y tetracloruro de carbono como disolvente.²⁹ También se han informado otras variantes sintéticas, ^{30,31,32} como la activación de fosfitos de trialquilo con yodo molecular ³³.

Nicotra y colaboradores ³⁴ desarrollaron un buen método para la fosforilación de fenoles utilizando cianofosfato de dietilo en cloruro de metileno a 0°C, los rendimientos fueron relativamente altos y la reacción se llevó a cabo bajo condiciones suaves.

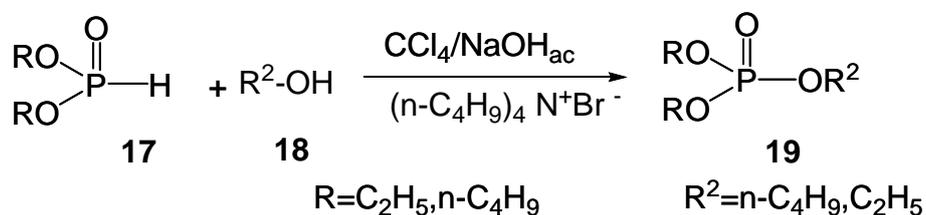


Silverberg y colaboradores ²³ llevaron a cabo la fosforilación utilizando fosfonato de fenilo y 4-(dimetilamino) piridina (DMAP) como catalizador, este método es limpio, selectivo y se obtiene el producto en altos rendimientos.



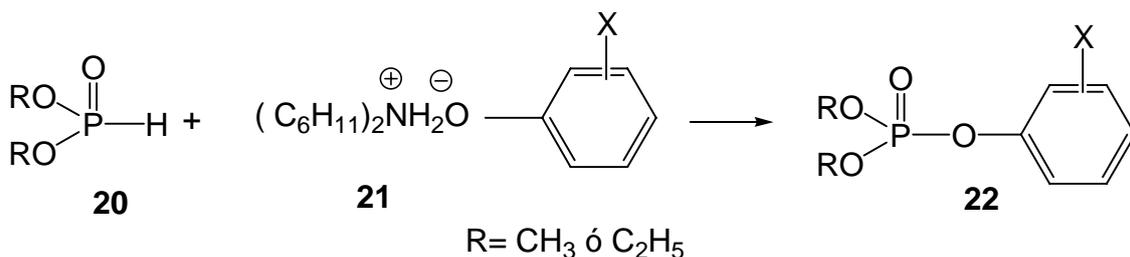
Zwierzak y colaboradores ²⁴ lograron la fosforilación de alcoholes alifáticos primarios y fenoles utilizando dialquil fosfonatos, NaOH al 50 % en agua y

bromuro de tetra-n-butilamonio como catalizador. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente con un exceso del fosfito de dialquilo correspondiente.



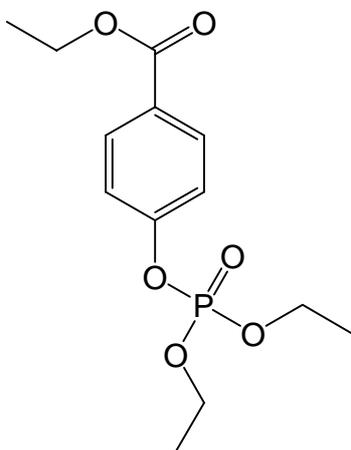
SÍNTESIS DE FOSFONOÉSTERES.

Purnanand y colaboradores²⁴ sintetizaron ésteres dialquil arilfosfatos con buenos rendimientos por medio de la reacción de sales de dicitohexilamina de fenoles sustituidos con fosfonato de dialquilo.



Resultados y discusión.

4-(dietoxifosforiloxi) benzoato de etilo



23

En base a la ruta propuesta para la síntesis del compuesto **23**, se procedió a generar el metóxido de sodio colocando sodio metálico en exceso de metanol, posteriormente el disolvente se eliminó al vacío quedando el metóxido de sodio como un polvo blanco. Una vez formado el metóxido de sodio se puso a reaccionar con el 4-hidroxi benzoato de etilo en metanol seco como disolvente, formándose el fenolato respectivo como un sólido grumoso, el disolvente se eliminó al vacío y la sal se colocó en THF a fin de evitar la reacción del metanol con el clorofosfato de dietilo³⁵, la reacción se llevó a cabo a 0°C, toda vez que ésta se completó los compuestos más volátiles se eliminaron al alto vacío, después de trabajar la reacción y purificar el producto por cromatografía flash se obtuvo un aceite con 90 % de rendimiento, el cual se caracterizó por métodos espectroscópicos y espectrométricos.

Tabla 5. Propiedades Físicas

Fórmula condensada	Peso molecular (g/mol)	Aspecto	Rendimiento
C ₁₃ H ₁₉ O ₆ P	302.26	Aceite amarillo	90 %

IR (espectro 1).

En el espectro de IR, se puede observar en 2985 cm⁻¹ la banda que corresponde al CH₃ y es debida a la vibración de alargamiento C-H, en 1718 cm⁻¹ se observa la banda del grupo éster debida a la vibración del alargamiento C=O, en 1605.14 cm⁻¹ se observa la banda del enlace C=C, en 1506 cm⁻¹ se presenta la banda de vibración en tijera del CH₂, en 1368 cm⁻¹ la banda debida a la vibración de flexión C-H del CH₃, en 1277 cm⁻¹ aparece la banda de alargamiento de p=O y por último en 1029 cm⁻¹ la banda de alargamiento C-O.

RMN-¹H (espectro 2).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se observan dos señales múltiples entre 8.00 -7.20 ppm que integran para dos hidrógenos cada una de ellas, las cuales corresponden a los hidrógenos en posición *orto* y *meta* respecto al grupo éster. En 4.37 ppm se observa una señal cuadruple (c,7.11Hz) que integra para dos hidrógenos correspondiente al CH₂ del grupo etilo del éster, en 4.24 ppm se observa una señal doble de cuartetos de dobles (dcd,8.15Hz,7.11Hz,1.15Hz) que integra para cuatro hidrógenos y corresponde al CH₂ del etilo del grupo fosfato, en 1.38 ppm se observa el traslape de dos señales que integran para 9 hidrógenos, una señal triple (t,7.11Hz) que

corresponde al CH₃ del grupo etilo del éster y otra doble de doble de dobles(ddd,7.11Hz,7.11Hz,1.15Hz) que corresponde al CH₃ del etilo del grupo fosfato.

RMN-¹³C (espectro 3).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ¹³C, se observa en 165.62 ppm la señal correspondiente al C del carbonilo del grupo éster, en 154.20 ppm la correspondiente al C del anillo aromático unido al grupo fosfato, en 127.07 ppm se observa la señal del C del anillo aromático unido al grupo éster, en 131.42 y 119.64 ppm las de los C en posición *orto* y *meta* respecto al grupo éster, en 64.67 ppm la señal que corresponde al CH₂ del grupo etilo del éster, en 60.89 ppm la señal que corresponde al CH₂ del grupo etilo del grupo fosfato, en 15.78 ppm se observa la señal del C del CH₃ del etilo del grupo fosfato y finalmente en 14.21 ppm la señal del C del CH₃ del grupo etilo del éster.

RMN-³¹P (espectro 4).

En este espectro sólo se observa una señal en -9.26 ppm lo que nos indica la presencia de un átomo de fósforo.

MS (espectro 5).

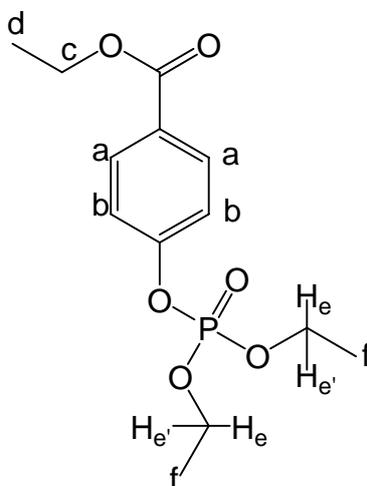
En este espectro se observa el ión molecular, que corresponde al peso molecular del producto (302) y es el pico base.

Tabla 5.1. IR película cm⁻¹.

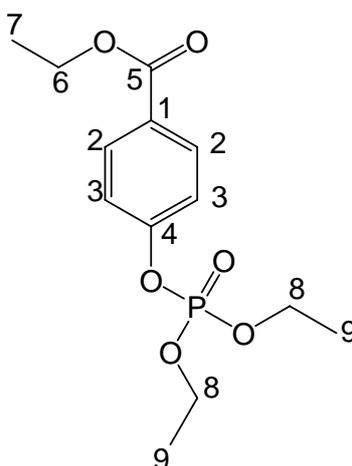
2985	CH ₃ ,CH ₂
1718	C=O
1605	C=C
1506	CH ₂
1368	CH ₃
1277	P=O

1029

C-O

Tabla 5.2. RMN-¹H.

Hidrogeno	Señales	Desplazamiento (ppm)
a	m, 2H	8.07-8.02
b	m, 2H	7.32-7.27
c	c, 2H	4.37
e,e'	dqd, 4H	4.24
f	ddd, 6H	1.38
d	t, 3 H	1.38

Tabla 5.3. RMN-¹³C (CDCl₃).

Carbono	Desplazamiento (ppm)	Carbono	Desplazamiento (ppm)
1	127.07	6	64.67
2	131.42	7	14.21

3	119.64	8	60.89
4	154.2	9	15.78
5	165.62		

Tabla 5.4. RMN-³¹P (CDCl₃).

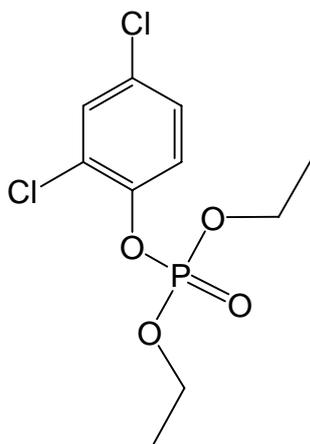
Desplazamiento (ppm)	-9.26
------------------------	-------

Tabla 5.5. Espectrometría de masas.

Ion molecular (M ⁺)	Pico base
302	302

Considerando que habíamos logrado desarrollar un método general para la obtención de derivados organofosforados fenólicos utilizamos la técnica descrita anteriormente, con variantes mínimas, para la síntesis de otra serie de compuestos organofosforados, a continuación se describen los resultados espectroscópicos y la espectrometría de masas para los compuestos **24** al **27**.

2,4-diclorofenil fosfato de dietilo



24

Tabla 6. Propiedades Físicas.

Fórmula condensada	Peso molecular (g/ mol)	Aspecto	Rendimiento

C ₁₀ H ₁₃ O ₄ Cl ₂ P	299	Aceite amarillo	92.8 %
--	-----	--------------------	--------

IR (espectro 6).

En el espectro de IR, se puede observar en 2985 cm⁻¹ la banda que corresponde al CH₃ y es debida a la vibración de alargamiento C-H, en 1478 cm⁻¹ se presenta la banda de vibración de deformación C-H del CH₃, en 1259 y 1281 cm⁻¹ aparecen las bandas de alargamiento de P=O, en 1032.57 cm⁻¹ se observa la banda de alargamiento C-O y por último en 957-822 cm⁻¹ las bandas de trisustitución del anillo aromático.

RMN-¹H (espectro 7).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se observa en 7.43 ppm una señal doble (d, 1.21 Hz) que integra para un hidrógeno y corresponde a **Ha**, en 7.40 ppm se observa una señal doble de dobles (dd, 1.21 Hz, 8.80 Hz) que integra para un hidrógeno que corresponde al hidrógeno en posición *meta* respecto al grupo fosfato, en 7.22 ppm se observa una señal doble de dobles (dd, 2.30 Hz, 8.80 Hz) que integra para un hidrógeno y corresponde al hidrógeno en posición *orto* respecto al grupo fosfato, en 4.20 ppm aparece una señal doble de cuarteto de dobles dcd (8.32 Hz, 7.12 Hz, 1.31 Hz) que integra para cuatro hidrógenos y corresponde al CH₂ del etilo del grupo fosfato, finalmente en 1.37 ppm se observa una señal doble de doble de

dobles (ddd, 7.12 Hz, 7.35 Hz, 1.21 Hz) que integra para 3 hidrógenos y corresponde al CH₃ del grupo etilo del fosfato.

RMN-¹³C (espectro 8).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ¹³C se observa en 130.72 ppm la señal del C aromático que está unido el grupo fosfato, en 130.46 ppm se observa la señal del **C6**, en 128.17 ppm se observa la señal del C en posición *para* respecto al grupo fosfato y que está unido al átomo de cloro, en 126.55 ppm se observa la señal del C en posición *meta* respecto al grupo fosfato, en 126.46 ppm se observa la señal del C en posición *orto* respecto al grupo fosfato al cual está unido el átomo de cloro, en 122.34 se observa la señal del C en posición *orto* respecto al grupo fosfato, en 65.32 ppm se observa la señal del C del CH₂, y en 16.22 ppm se observa la señal del C del CH₃, ambas del grupo etilo del fosfato.

RMN-³¹P(espectro 9).

En este espectro sólo se observa una señal en -8.6 ppm lo que nos indica la presencia de un átomo de fósforo.

MS (espectro 10).

En este espectro se observa el ión molecular que corresponde al peso molecular del producto (299) y el pico base.

Tabla 6.1. IR película cm⁻¹.

2895	CH ₃ , alargamiento
1478	CH ₃ deformación
1281	P=O
1032.57	C-O
957- 822	Trisustitución anillo aromático

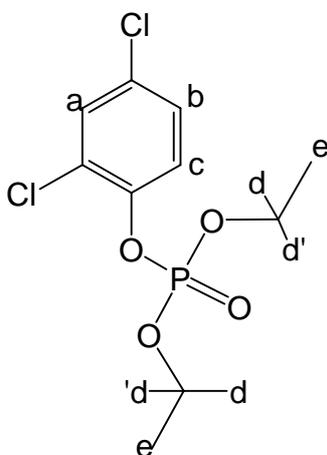


Tabla 6.2. RMN-¹H.

Hidrogeno	Señales	Desplazamiento (ppm)
a	d, 1H	7.43
b	dd, 1H	7.40
c	dd, 1H	7.22
d	dqd, 4H	4.27
e	d, 6H	1.38

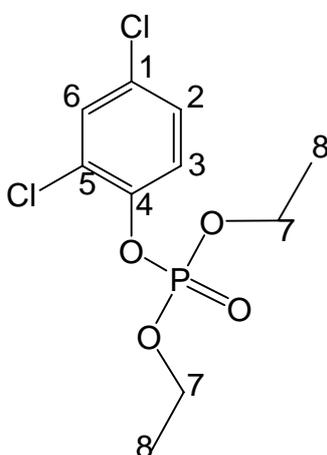


Tabla 6.3. RMN-¹³C (CDCl₃).

Carbono	Desplazamiento (ppm)	Carbono	Desplazamiento (ppm)
1	128.17	5	126.46
2	126.55	6	130.46
3	122.34	7	65.32

4	130.72	8	16.22
---	--------	---	-------

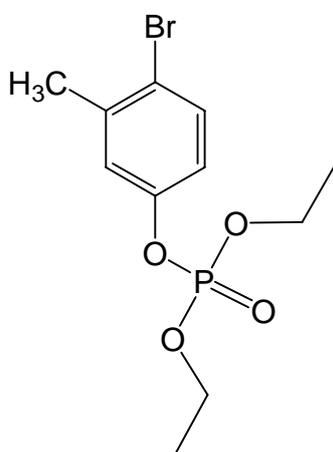
Tabla 6.4 RMN-³¹P (CDCl₃).

Desplazamiento (ppm)	-8.6
------------------------	------

Tabla 6.5. Espectrometría de masas.

Ion molecular (M ⁺)	Pico base
298	298

4-Bromo-3-metilfenil fosfato de dietilo



25

Tabla 7. Propiedades Físicas.

Fórmula condensada	Peso molecular (g/ mol)	Aspecto	Rendimiento
C ₁₁ H ₁₈ BrO ₄ P	323.12	Aceite	88.5 %

		amarillo	
--	--	----------	--

IR (espectro 11).

En el espectro de IR, se puede observar en 2983 cm^{-1} la banda que corresponde al CH_3 y es debida a la vibración de alargamiento C-H, en 1474 cm^{-1} se presenta la banda de vibración de deformación C-H del CH_3 , en 1233 y 1270 cm^{-1} aparecen las bandas de alargamiento de P=O, en 1056 cm^{-1} se observa la banda de alargamiento C-O, y por último en $973\text{-}817\text{ cm}^{-1}$ las bandas de trisustitución del anillo aromático.

RMN- ^1H (espectro 12).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se observa en 7.47 ppm una señal doble (d, 8.68 Hz) que integra para un hidrógeno y corresponde al hidrógeno en posición *meta* respecto al grupo fosfato, de $7.13\text{-}6.91\text{ ppm}$ se observan dos señales múltiples que integran para un hidrógeno cada una de ellas y corresponden a los otros dos hidrógenos del sistema aromático presente en la molécula, en 4.21 ppm se observa una señal doble de cuartetos de dobles (dcd, 8.40 Hz , 7.12 Hz , 1.50 Hz) que integra para cuatro hidrógenos correspondiente al CH_2 del etilo del grupo fosfato, en 2.38 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos y corresponde al CH_3 unido al anillo aromático y por último en 1.36 ppm se observa una señal doble de doble de dobles (ddd, 7.10 Hz , 7.35 Hz , 1.11 Hz) que integra para seis hidrógenos correspondiente al CH_3 del grupo etilo del fosfato.

RMN- ^{13}C (espectro 13).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C , se observa en 149.72 ppm la señal del C aromático unido al grupo fosfato, en 139.51 ppm se observa la señal del C aromático unido al CH_3 , En 133.11 ppm la correspondiente al C en posición *meta* respecto al grupo fosfato, en 122.34 ppm la señal correspondiente al C 5, en 120.31 ppm la correspondiente al C unido al átomo de bromo, en 118.90 ppm la correspondiente al C 3, en 64.68 ppm la correspondiente al C del CH_2 del grupo fosfato, en 22.98 ppm la correspondiente al C del CH_3 del grupo fosfato y finalmente en 16.02 ppm la correspondiente al C del CH_3 unido al anillo aromático.

RMN- ^{31}P (espectro 14).

En este espectro sólo se observa una señal en -8.2 ppm lo que nos indica la presencia de un átomo de fósforo.

MS (espectro 15).

En este espectro se observa el ión molecular que corresponde al peso molecular del producto (323) y es el pico base.

Tabla 7.1. IR película cm^{-1} .

2983	CH_3 , alargamiento
1474	CH_3 deformación
1233 y 1270	P=O
1056	C-O
973 – 817	Trisustitución anillo aromático

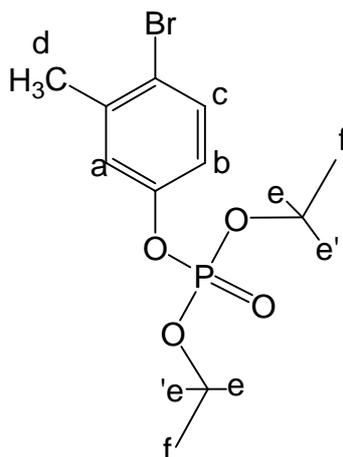


Tabla 7.2. RMN-¹H (CDCl₃).

Hidrogeno	Señales	Desplazamiento (ppm)
c	d,1H	7.47
b	m,1H	6.91-6.96
a	m,1H	7.11-7.14
e	dcd, 4H	4.21
d	s, 3H	2.38
f	ddd,6H	1.36

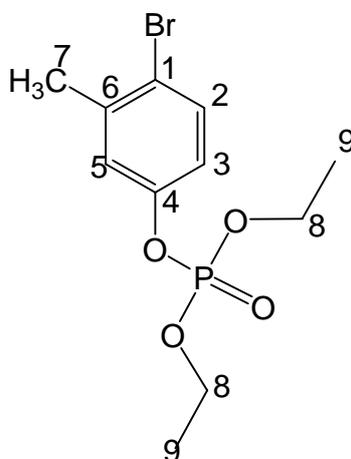


Tabla 7.3. RMN-¹³C (CDCl₃).

Carbono	Desplazamiento (ppm)	Carbono	Desplazamiento (ppm)
1	120.31	6	139.51
2	133.11	7	16.02
3	118.90	8	64.68
4	149.72	9	22.98
5	122.34		

Tabla 7.4. RMN-³¹P (CDCl₃).

Desplazamiento (ppm)	-8.2
------------------------	------

Tabla 7.5. Espectrometría de masas.

Ion molecular (M ⁺)	Pico base
322	322

2-Bromo-4-metilfenil fosfato de dietilo

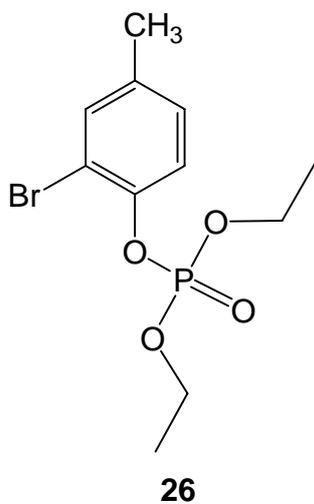


Tabla 8. Propiedades Físicas.

Fórmula condensada	Peso molecular (g/mol)	Aspecto	Rendimiento
C ₁₁ H ₁₈ BrO ₄ P	323.12	Aceite amarillo	80.2 %

IR (espectro 16).

En el espectro de IR, se puede observar en 2984 cm^{-1} la banda que corresponde al CH_3 y es debida a la vibración de alargamiento C-H, en 1491 cm^{-1} se presenta la banda de vibración de deformación C-H del CH_3 , en 1287 y 1242 cm^{-1} aparecen las bandas de alargamiento de P=O, en 1062 y 1041 cm^{-1} se observa la banda de alargamiento C-O, y por último en $959 - 821\text{ cm}^{-1}$ las bandas de trisustitución del anillo aromático.

RMN- ^1H (espectro 17).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se observa en 7.43 ppm una señal simple (s) que integra para un hidrógeno y corresponde a **Hc**, en 7.37 ppm se observa una señal doble (d, 8.32 Hz) que integra para un hidrógeno y corresponde al hidrógeno en posición *orto* respecto al grupo fosfato, en 7.11 aparece una señal doble (d, 8.32 Hz) que integra para un hidrógeno y corresponde al hidrógeno en posición *meta* respecto al grupo fosfato, en 4.31 ppm se observa una señal doble de cuartetos de dobles (dcd, 8.44 Hz , 7.10 Hz , 1.39 Hz) que integra para 4 hidrógenos correspondiente al CH_2 del etilo del grupo fosfato, en 2.51 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos que corresponde al CH_3 unido al anillo aromático, por último en 1.61 ppm se observa una señal doble de doble de dobles (ddd, 7.12 Hz , 7.12 Hz , 2.15 Hz) que integra para 6 hidrógenos y corresponde al CH_3 del grupo etilo del fosfato.

RMN- ^{13}C (espectro 18).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C , se observa en 145.92 ppm la señal del C aromático unido al grupo fosfato, en 136.30 ppm se observa

la señal del C aromático unido al CH₃, En 134.09 ppm la correspondiente al **C6**, en 129.40 ppm la señal correspondiente al C en posición *meta* respecto al grupo fosfato, en 120.95 ppm la correspondiente al C en posición *orto* respecto al grupo fosfato, en 114.22 ppm la correspondiente al C del anillo aromático unido al átomo de bromo, en 65.25 ppm la correspondiente al C del CH₂ del grupo fosfato, en 20.67 ppm la correspondiente al C del CH₃ del grupo fosfato y finalmente en 16.29 ppm la correspondiente al C del CH₃ unido al anillo aromático.

RMN-³¹P(espectro 19).

En este espectro sólo se observa una señal en 6.8 ppm lo que nos indica la presencia de un átomo de fósforo.

MS (espectro 20).

En este espectro se observa el ión molecular que corresponde al peso molecular del producto **26** y es el pico base.

Tabla 8.1. IR película cm⁻¹.

2984	CH ₃ , alargamiento
1491	CH ₃ deformación
1287 y 1242	P=O
1062 y 1041	C-O
959 – 821	Trisustitución anillo aromático

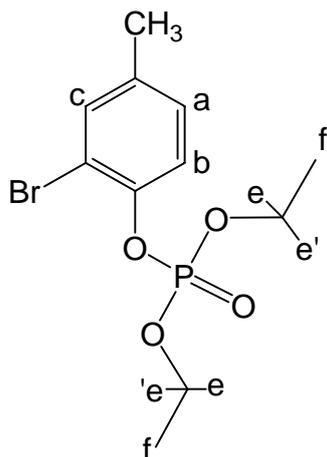


Tabla 8.2. RMN-¹H (CDCl₃).

Hidrógeno	Señales	Desplazamiento (ppm)
c	s, 1H	7.43
b	d, 1H	7.37
a	d, 1H	7.11
e	dcd, 4H	4.31
d	s, 3H	2.51
f	ddd, 6H	1.61

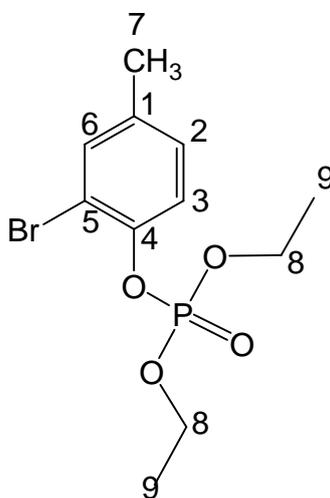


Tabla 8.3. RMN-¹³C (CDCl₃)

Carbono	Desplazamiento (ppm)	Carbono	Desplazamiento (ppm)
1	136.30	6	134.09
2	129.40	7	20.67
3	120.95	8	65.25
4	145.92	9	16.29
5	114.22		

Tabla 8.4. RMN-³¹P (CDCl₃).

Desplazamiento (ppm)	-6.8
------------------------	------

Tabla 8.5. Espectrometría de masas.

Ion molecular (M ⁺)	Pico base
322	322

4-metil-2-oxo-2H-cromen-7-il-fosfato de dietilo

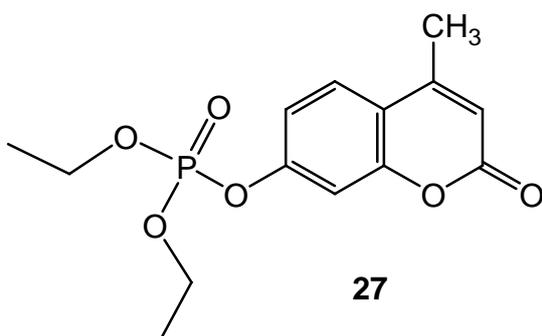


Tabla 9. Propiedades Físicas.

Fórmula condensada	Peso molecular (g/mol)	Aspecto	Rendimiento
C ₁₄ H ₁₇ O ₆ P	312.25	Aceite amarillo viscoso	87.5%

IR (espectro 21).

En el espectro de IR, se puede observar en 2986 cm^{-1} la banda que corresponde al CH_3 y es debida a la vibración de alargamiento C-H, en 1740 cm^{-1} aparece la banda de vibración de tensión del grupo éster, en 1613 cm^{-1} la banda de vibración de tensión de C=C, en 1389 cm^{-1} aparece la banda de deformación simétrica de CH_3 , en 1270 cm^{-1} aparece la banda de alargamiento de P=O, por último en 1152 y 1137 cm^{-1} se observa la banda de alargamiento C-O.

RMN- ^1H (espectro 22).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se observa en 7.59 ppm una señal doble (d, 8.15 Hz) que integra para un hidrógeno y corresponde a H_b , de 7.24 - 7.19 ppm se observan dos señales múltiples que integran para dos hidrógenos y corresponden a los hidrógenos c y d, en 6.25 ppm aparece una señal cuádruple (c, 1.3 Hz) que integra para un hidrógeno y corresponde al hidrógeno a, en 4.26 ppm aparece una señal doble de cuartetos de dobles (dcd, 8.20 Hz , 7.11 Hz , 1.15 Hz) que integra para 4 hidrógenos y corresponde al CH_2 del etilo del grupo fosfato, en 2.43 ppm se observa una señal doble (d, 1.3 Hz) que integra para tres hidrógenos y corresponde al CH_3 unido al anillo aromático, finalmente en 1.3 ppm aparece una señal doble de doble de dobles (ddd, 7.10 Hz , 7.23 Hz , 1.08 Hz) que integra para 6 hidrógenos y corresponde al CH_3 del grupo etilo del fosfato.

RMN- ^{13}C (espectro 23).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C , se observa en 160.44 ppm la señal del C del carbonilo, en 154.35 ppm la correspondiente al C del sistema aromático y unido al grupo fosfato, en 153.17 ppm la señal del C del sistema aromático y unido al CH_3 , en 151.87 ppm la correspondiente a **C5**, en

125.76 ppm para **C9**, en 117.16 ppm para C1, en 116.43 ppm la correspondiente a **C8**, en 114.16 ppm para **C3**, en 108.5 ppm para **C 6**, en 65.02 ppm la correspondiente al C del CH₂ del grupo etilo del fosfato, en 18.62 ppm la correspondiente al C del CH₃ del grupo etilo del fosfato y finalmente en 16.02 ppm la correspondiente al C del CH₃ unido al anillo aromático.

RMN-³¹P (espectro 24).

En éste espectro sólo se observa una señal en -8.7 ppm lo que nos indica la presencia de un átomo de fósforo.

MS (espectro 25).

En este espectro se observa el ión molecular que corresponde al peso molecular del producto (312.25) y es el pico base.

Tabla 9.1. IR película cm⁻¹.

2986	CH ₃ ,alargamiento
1740	
1613	C=C
1389	CH ₃ ,deformación
1270	P=O
1152 y 1137	C-O

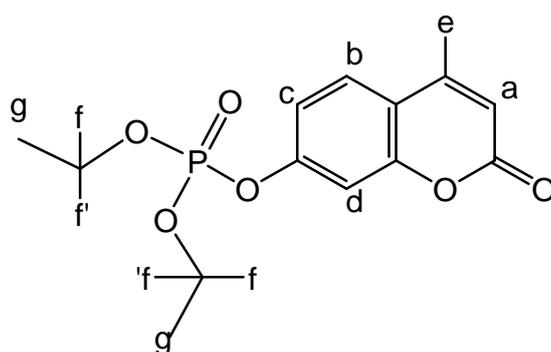


Tabla 9.2. RMN-¹H (CDCl₃).

Hidrogeno	Señales	Desplazamiento (ppm)
b	d, 1H	7.59
c	m, 1H	7.24-7.22
d	m, 1H	7.21-7.19
a	c, 1H	6.25
f	dcd, 4H	4.26
e	d, 3H	2.13
g	ddd, 6H	1.30

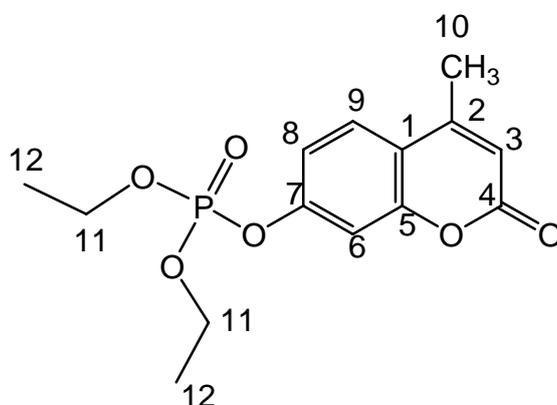


Tabla 9.3. RMN-¹³C (CDCl₃).

Carbono	Desplazamiento (ppm)	Carbono	Desplazamiento (ppm)
1	117.10	7	154.35
2	153.17	8	116.43
3	114.16	9	125.76
4	160.44	10	18.62
5	151.87	11	65.02
6	108.50	12	16.02

Tabla 9.4. RMN-³¹P (CDCl₃).

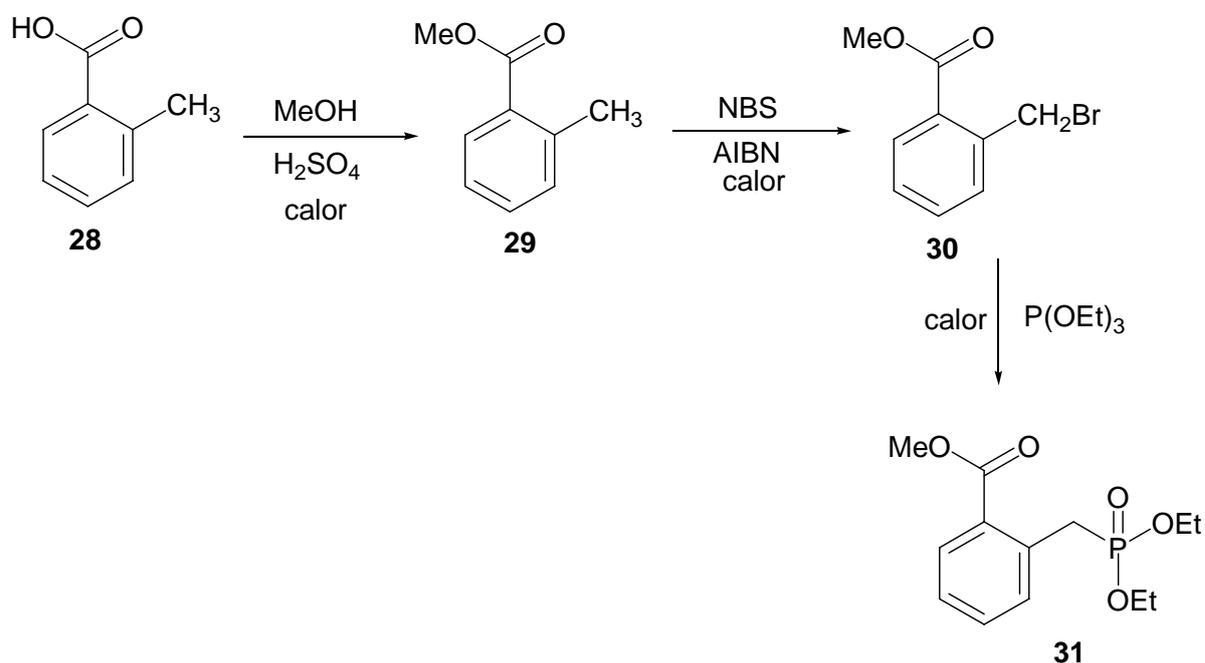
Desplazamiento (ppm)	-8.7
------------------------	------

Tabla 9.5. Espectrometría de masas.

Ion molecular (M ⁺)	Pico base
312	312

Debido a la similitud estructural con los compuestos organofosforados preparados a partir de derivados fenólicos que ya habían presentado actividad biológica, decidimos preparar un éster fosfórico ya obtenido en nuestro laboratorio ³⁶, pues tenía la ventaja de ser soluble en agua, característica importante que no presentaban los otros compuestos organofosforados.

El fosfonato se obtuvo mediante la ruta sintética siguiente:



Dado que el compuesto ya se había preparado con anterioridad ³⁶ los intermediarios solo fueron caracterizados por $\text{RMN-}^1\text{H}$ y $\text{RMN-}^{13}\text{C}$, obteniéndose los siguientes resultados.

2-metil benzoato de metilo

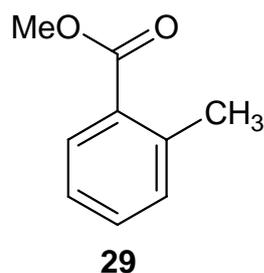


Tabla 10. Propiedades Físicas.

Fórmula condensada	Peso molecular	Aspecto	Punto de ebullición	Rendimiento
C ₉ H ₉ O ₂	150 g/mol	Aceite incoloro	42 °C/5mmHg	90 %

RMN-¹H (espectro 26).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se observa en 7.90 ppm una señal doble de dobles (dd, 8.15 Hz, 1.30 Hz) que integra para un hidrógeno y corresponde al hidrógeno en posición *orto* respecto al grupo éster, en 7.39 ppm se observa una señal doble de doble de dobles (ddd, 7.60 Hz, 7.60 Hz, 1.55 Hz) que integra para un hidrógeno y corresponde al hidrógeno en posición *meta* respecto al grupo éster, en 7.26 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos y corresponde a los dos hidrógenos faltantes de la parte aromática. En 3.90 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos y corresponde a los hidrógenos del CH₃ del grupo éster y finalmente en 2.60 ppm se observa otra señal simple que integra también para tres hidrógenos y corresponde al CH₃ unido directamente al anillo aromático.

RMN-¹³C (espectro 27).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ¹³C, se observa en 168.02 ppm la señal del C del grupo éster, en 140.12 ppm se observa la señal del carbono aromático al cual está unido el carbonilo del grupo éster, en 131.89 ppm la señal del carbono aromático al cual está unido el CH₃, en 131.62 ppm, 130.50 ppm, y 129.50 ppm se observan las señales de los carbonos *meta*, para

y orto respecto al grupo éster, en 125.64 ppm se observa la señal del carbono en posición orto respecto al CH₃, en 51.78 ppm se observa la señal del carbono del CH₃ del grupo éster y en 21.66 ppm la señal del CH₃ unido al anillo aromático.

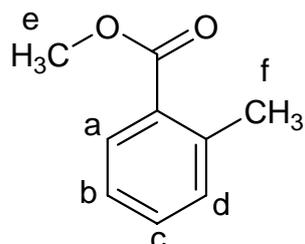


Tabla 10.1. RMN-¹H (CDCl₃).

Hidrogeno	Señales	Desplazamiento (ppm)
a	dd, 1H	7.90
c	ddd, 1H	7.39
b,d	m, 2H	7.26-7.21
e	s, 3H	3.90
f	s, 3H	2.60

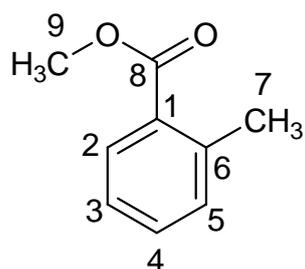
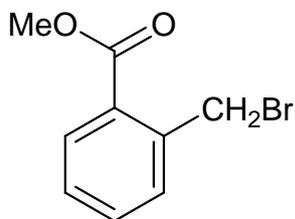


Tabla 10.2. RMN-¹³C (CDCl₃)

Carbono	Desplazamiento (ppm)	Carbono	Desplazamiento (ppm)
1	140.12	6	131.64
2	129.50	7	21.66

3	131.62	8	168.02
4	130.50	9	51.78
5	125.64		

2-(bromometil) benzoato de metilo



30

RMN-¹H (espectro 28).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se observa en 7.97 ppm una señal doble (d, 7.83 Hz) que integra para un hidrógeno y corresponde al hidrógeno en posición *orto* respecto al grupo éster, en 7.50 ppm se observa una señal doble de doble de dobles (ddd, 7.65 Hz, 6.75 Hz, 1.2 Hz) que integra para un hidrógeno y corresponde al hidrógeno en posición *para* respecto al grupo éster, en 7.47 ppm se observa una señal doble de doble de dobles (ddd, 7.65 Hz, 6.75 Hz, 2.1 Hz) que integra para un hidrógeno y corresponde al hidrógeno en posición *orto* respecto al grupo CH₂, en 7.37 ppm se observa una señal doble de doble de dobles (ddd, 7.65 Hz, 7.35 Hz, 2.1 Hz) que integra para un hidrógeno y corresponde al hidrógeno en posición *meta* respecto al grupo éster. En 4.96 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos y corresponde al CH₃ del grupo éster y por último en 3.94 ppm se observa una señal simple que integra para dos hidrógenos y corresponde al CH₂ unido directamente al anillo aromático.

RMN-¹³C (espectro 29).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C , se observa en 166.72 ppm la señal correspondiente al carbono del grupo éster, en 138.97 ppm la señal del carbono aromático al cual está unido el grupo metileno, en 132.26 ppm la señal del C en posición *orto* respecto al grupo éster, en 131.41 ppm, la señal del C en posición *para* respecto al grupo éster, en 131.02 ppm se observa la señal del C en posición *orto* respecto al grupo metileno, en 128.99 ppm se observa la señal del C aromático al cual está unido el grupo éster, en 128.25 ppm se observa la señal del C en posición *meta* respecto al grupo éster, en 52.02 ppm se observa la señal del C del CH_3 del grupo éster y en 31.26 ppm se observa la señal del C del grupo metileno unido al anillo aromático.

Tabla 11. Propiedades Físicas.

Fórmula condensada	Peso molecular	Aspecto	Punto de ebullición	Rendimiento
$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2\text{Br}$	228 g/mol	Aceite amarillo claro	$48^\circ\text{C}/5\text{mmHg}$	95 %

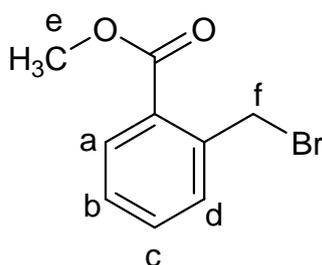


Tabla 11.1. RMN- ^1H (CDCl_3).

Hidrogeno	Señales	Desplazamiento (ppm)
a	d, 1H	7.95

c	ddd, 1H	7.51
d	ddd, 1H	7.43
b	ddd, 1H	7.32
e	s, 2H	4.96
f	s, 3H	3.94

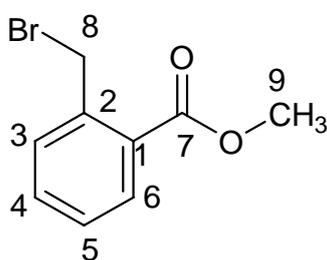
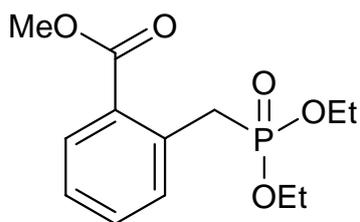


Tabla 11.2. RMN-¹³C (CDCl₃).

Carbono	Desplazamiento (ppm)	Carbono	Desplazamiento (ppm)
1	128.99	6	132.26
2	138.97	7	166.72
3	131.02	8	31.26
4	131.41	9	52.02
5	128.25		

2-[(Dietoxifosforil)metil] benzoato de metilo



31

Tabla 12. Propiedades Físicas

Fórmula condensada	Peso molecular	Aspecto	Rendimiento
C ₁₃ H ₁₉ O ₅ P	286 (g/mol)	Aceite café claro	85 %

IR (espectro 30).

En el espectro de IR, se puede observar en 2986 cm⁻¹ la banda que corresponde al CH₃ y es debida a la vibración de alargamiento C-H, en 1740 cm⁻¹ aparece la banda de vibración de tensión del grupo éster, en 1613 la banda de vibración de tensión de C=C, en 1389 cm⁻¹ aparece la banda de deformación simétrica de CH₃, en 1270 cm⁻¹ aparece la banda de alargamiento de P=O, por último en 1152 y 1137cm⁻¹ se observa la banda de alargamiento C-O.

RMN-¹H (espectro 31).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se observa en 7.91 ppm una señal doble (d, 7.8Hz), en 7.41 ppm se observa una señal doble de doble de dobles (ddd, 6.9Hz,1.2 Hz,3.9 Hz) y en 7.38 ppm se observa una señal doble de doble de dobles(ddd, 3.9Hz, 8.4 Hz,1.8Hz) cada una de las cuales integran para un hidrógeno y corresponde a los hidrógenos en posición *orto* , *meta* y *para* respecto al grupo CH₂ unido al anillo aromático, en 7.31 ppm aparece una señal doble de doble de doble de dobles (dddd,13.5

Hz,7.5Hz,7.5Hz,2.1Hz) que integra para uno y corresponde al hidrógeno en posición *orto* respecto al grupo éster, en 4.00 ppm se observa una señal doble de cuartetos de dobles(dcd,8.13 Hz, 7.11 Hz, 1.10 Hz) que integra para dos hidrógenos y corresponde al CH₂ del grupo etilo del fosfato, en 3.90 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos y corresponde al CH₃ del grupo éster, en 3.80 ppm se observa una doble (d,23.10Hz) que integra para dos hidrógenos y corresponde al CH₂ unido al anillo al anillo aromático y por último en 1.21 ppm se observa una señal triple (t,7.11 Hz) que corresponde al CH₃ del grupo etilo del fosfato.

RMN-¹³C (espectro 32).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ¹³C, se observa en 167.89 la señal correspondiente al C del éster, en 133.21ppm se observa la señal del carbono aromático al cual esta unido el CH₂,en 132.16 se observa la señal del carbono en posición *orto* respecto al CH₂, en 131.83 ppm se observa la señal del carbono en posición *meta* respecto al grupo éster, en 130.79 ppm se observa la señal del carbono aromático al cual está unido el grupo éster, en 126.80 ppm se observa la señal del carbono en posición *para* respecto al grupo éster, en 61.86 ppm se observa la señal del C del CH₂ del grupo etilo del fosfato, en 51.99 ppm se observa la señal del C del CH₃ del grupo éster, en 31.97 ppm se observa la señal del C del CH₂ unido al anillo aromático y en 16.17 ppm se observa la señal del C del CH₃ del grupo etilo del fosfato.

RMN ³¹P (espectro 33).

En este espectro sólo se observa una señal en -6.8 ppm lo que nos indica la presencia de un átomo de fósforo.

MS (espectro 34).

En este espectro se observa el ión molecular que corresponde al peso molecular del producto (286) y es el pico base.

Tabla 12.1. IR película cm^{-1}

2984	$-\text{CH}_2, -\text{CH}_3$
1721	$-\text{Ar}-\text{CO}-\text{O}-$
1600	$\text{C}=\text{C}$
1434	Confirmación $-\text{CH}_2, -\text{CH}_3$
1269	$\text{C}-\text{O}$

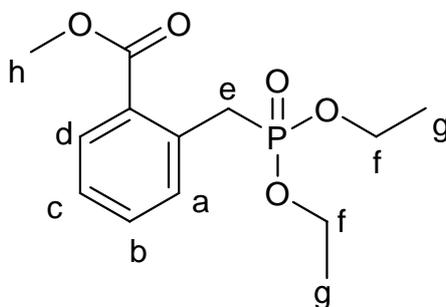


Tabla 12.2. RMN- ^1H (CDCl_3)

Hidrógeno	Señales	Desplazamiento (ppm)
d	d, 1H	7.91
b	ddd, 1H	7.41
a	ddd, 1H	7.38
c	dddd, 1H	7.31
f	dcd, 2H	4.00
h	s, 3H	3.90
e	d, 2H	3.80
g	t, 3H	1.21

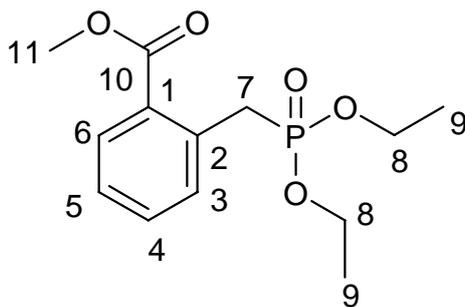


Tabla 12.3. RMN-¹³C (CDCl₃)

Carbono	Desplazamiento (ppm)	Carbono	Desplazamiento (ppm)
1	130.79	7	31.97
2	133.21	8	61.86
3	132.16	9	16.17
4	126.80	10	167.89
5	131.83	11	51.99

Tabla 12.4. Espectrometría de masas

Ion molecular (M ⁺)	Pico base
286	286

La experiencia adquirida en la obtención de los compuestos organofosforados aunado a que en el laboratorio también se estaban trabajando compuestos derivados de estaño, se decidió probar la misma técnica para la síntesis de un nuevo compuesto de estaño utilizando la misma base para la abstracción del hidrógeno tipo fenólico y cloruro de n-tributil estaño para la formación del producto, obteniéndose los siguientes resultados.

7-(tributilestaniloxi)-4-metil-2H-cromen-2-ona

Tabla 13. Propiedades Físicas

Fórmula condensada	Peso molecular (g/	Aspecto	Rendimiento
--------------------	---------------------	---------	-------------

	mol)		
C ₂₂ H ₃₄ O ₃ Sn	465.21	Sólido amarillo	38.3 %

IR (espectro 35)

En el espectro de IR, se puede observar en 2954 cm⁻¹ la banda que corresponde al CH₃ y es debida a la vibración de alargamiento C-H, en 1701 y 1684 cm⁻¹ aparecen las bandas de vibración de tensión del grupo éster, en 1601 cm⁻¹ la banda de vibración de tensión de C=C, en 1395 cm⁻¹ la banda de deformación simétrica de CH₃, en 1289 cm⁻¹ aparece la banda de alargamiento de P=O y por último en 1212 cm⁻¹ se observa la banda de alargamiento C-O.

RMN-¹H (espectro 36)

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se observa en 7.25 ppm una señal doble (d, 8.85 Hz) que integra para un hidrógeno y corresponde a **Hb**, en 6.30 ppm se observa una señal doble de dobles (dd, 8.85 Hz, 2.01 Hz) que integra para un hidrógeno y corresponde a **Hc**, en 6.00 ppm se observa una señal doble (d ,2.00 Hz) que integra para un hidrógeno y corresponde a **Hd**, en 5.70 ppm aparece una señal simple (s) que integra para un hidrógeno y corresponde a **Ha**, en 2.30 ppm aparece una señal simple (s) que integra para tres hidrógenos y corresponde al CH₃ unido al anillo aromático, en 1.6 ppm se observa una señal quintuple (q, 7.6 Hz) que integra para 6 hidrógenos correspondiente a **Hg**, en 1.25 ppm aparece un sextuplete (7.3 Hz) que integra para 6 hidrógenos y corresponde al grupo metileno unido al metilo terminal del grupo butilo, en 1.02 ppm se observa una señal triple (t, 7.6 Hz) que integra para 6 hidrógenos y corresponde al grupo metileno unido

al átomo de estaño, finalmente en 0.79 ppm aparece una señal triple (t,7.3 Hz) que integra para 9 hidrógenos y corresponde al CH₃ del grupo butilo.

RMN-¹³C (espectro 37)

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ¹³C, se observa en 173.03 ppm la señal del C del carbonilo, en 161.69 ppm la correspondiente al C del anillo aromático unido al oxígeno del estaño, en 156.64 ppm la señal del C del anillo aromático unido al CH₃, en 153.90 ppm la correspondiente a **C4**, en 125.31 ppm la correspondiente a **C8**, en 117.25 ppm la correspondiente a **C9**, en 106.26 ppm la correspondiente a **C7**, en 104.23 ppm la correspondiente a **C2**, en 103.62 ppm la correspondiente al **C5**, en 27.98 ppm la correspondiente al C del CH₂ unido al metilo terminal del grupo butilo, en 26.62 ppm la correspondiente a **C12**, en 19.02 ppm la correspondiente al C del CH₃ unido al anillo aromático, en 18.15 ppm la correspondiente al C del CH₃ terminal del grupo butilo y finalmente en 13.71 ppm la correspondiente al C del metileno unido al átomo de estaño.

MS (espectro 38)

En éste espectro se observa el ión molecular que corresponde al peso molecular del producto (465) y es el pico base.

Tabla 13.1. IR película cm⁻¹

2954	CH ₃ ,alargamiento
1701 y 1684	
1601	C=C
1395	CH ₃ ,deformación
1289	P=O
1212	C-O

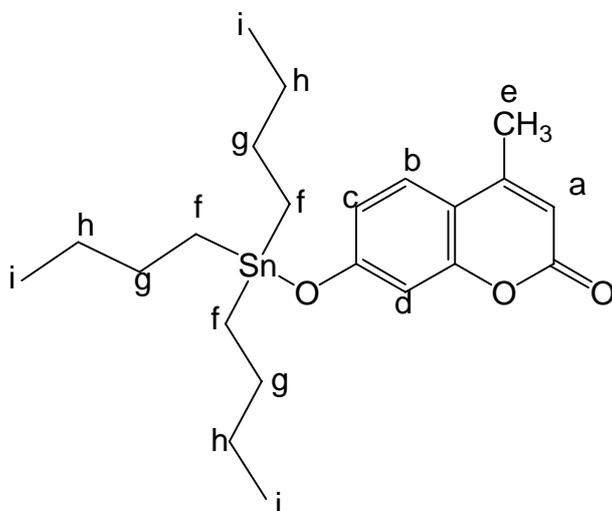


Tabla 13.2. RMN-¹H (DMSO)

Hidrógeno	Señales	Desplazamiento (ppm)
a	d, 1H	7.25
c	dd, 1H	6.30
d	d, 1H	6.00
a	s, 1H	5.70
e	s, 3H	2.30
g	q, 6H	1.60
h	sex, 6H	1.25
f	t, 6H	1.02
l	t, 9H	0.79

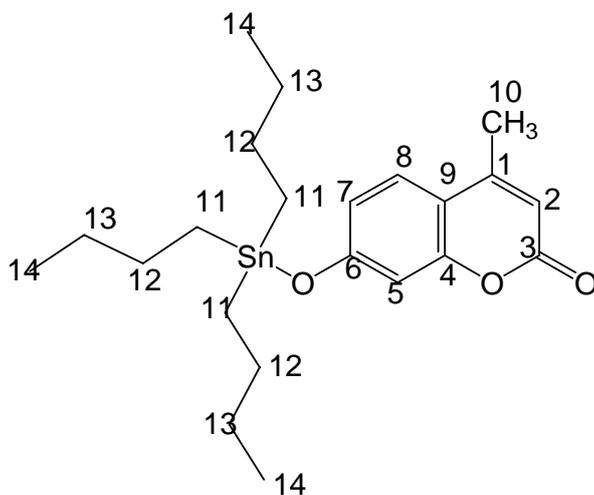


Tabla 13.3. RMN-¹³C (DMSO)

Carbono	Desplazamiento (ppm)	Carbono	Desplazamiento (ppm)
1	156.64	8	125.31
2	104.23	9	117.25
3	173.03	10	19.02
4	153.90	11	13.71
5	103.62	12	26.62
6	161.69	13	27.98
7	106.26	14	18.15

Tabla 13.4. Espectrometría de masas

Ion molecular (M^+)	Pico base
466	466

Conclusiones.

- Se lograron sintetizar cinco compuestos organofosforados a partir de compuestos fenólicos con buenos rendimientos.
- Se sintetizó un nuevo compuesto derivado de estaño aunque con bajos rendimientos.
- Los compuestos sintetizados se caracterizaron por técnicas espectroscópicas y espectrometría de masas.
- Los compuestos sintetizados fueron enviados a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM para evaluar su actividad biológica.
- Los compuestos organofosforados sintetizados presentaron actividad ixodocida contra la garrapata *Boophilus microplus* cumpliéndose con el objetivo principal.

Materiales y métodos.

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FTIR 1605. Las determinaciones se hicieron en película o en pastilla de bromuro de potasio según se indique. Las unidades se expresan en cm^{-1} .

Los espectros de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C y RMN- ^{31}P se realizaron en un espectrómetro Varian Unity Inova empleando una frecuencia de 300 MHz utilizando tetrametilsilano como referencia interna y CDCl_3 o DMSO como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) de las señales están dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz (Hz).

Para las multiplicidades se utilizan las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; dd doble de dobles; ddd, doble de doble de dobles; dddd, doble de doble de doble de dobles; t, triplete; c, cuadruplete; q, quintuplete, sex, sextuplete y m, multiplete.

Los espectros de masas fueron realizados en un espectrómetro, la técnica empleada fue ionización electrónica por detección de iones positivos (EI^+), con esta técnica se da el valor m/e del ión molecular (M^+). El programa de temperatura para la sonda de introducción directa fue de 20 $^{\circ}\text{C}$ inicial, hasta 300 $^{\circ}\text{C}$, con una velocidad de calentamiento de 16 $^{\circ}\text{C}$ por minuto. La cámara de ionización se colocó a una temperatura de 300 $^{\circ}\text{C}$. El intervalo de masas utilizado fue de 33 a 800 UMA y el estándar de calibración que se utilizó fue perfluoroqueroseno.

Los espectros de análisis elemental se realizaron en un equipo FISIONS modelo EA-1108, en donde se pesan aproximadamente 1.5 mg de muestra en una cápsula de estaño, ésta es introducida a un reactor de combustión a 1020

$^{\circ}\text{C}$ el cual tiene un catalizador de anhídrido túngstico, a la vez se inyectan 10 mL de O_2 , los gases resultantes de la combustión son CO_2 y H_2O , si hay presencia de nitrógeno y azufre, los diversos óxidos que se forman son reducidos con cobre elemental a nitrógeno elemental (N_2) y dióxido de azufre (SO_2). Después pasan a una columna empacada a 65°C , son separados y cuantificados por medio de una curva de calibración en donde se utilizó como estándar sulfanilamida. Las determinaciones se hacen por duplicado.

Las purificaciones se realizaron por cromatografía flash utilizando sílica-gel Merck 60 (230-400) mesh.

La pureza de los productos, así como el seguimiento del avance de las reacciones se determinó cualitativamente por cromatografía en capa fina (ccf).

SÍNTESIS DEL 4-(DIETOXIFOSFORILOXI) BENZOATO DE ETILO (23).

En un matraz de fondo redondo provisto con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 1.0 g de 4-hidroxi benzoato de etilo (6.0 mmol), 0.32 g de metóxido de sodio (6.0 mmol) y 40 mL de metanol seco. La mezcla de reacción se dejó en agitación por una hora. Pasado este tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida, se agregaron al residuo 15 mL de THF seco y la mezcla se colocó en un baño de hielo, entonces se adicionó 0.9 mL de clorofosfato de dietilo (6mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 72 horas. Pasado este tiempo a la mezcla de reacción se le adicionó 25 mL de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (4 X 25 mL). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con agua, con una disolución saturada de cloruro de sodio y finalmente se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida generándose un aceite amarillo, el cual se purificó por cromatografía flash utilizando como eluyente hexano, hexano:acetato de etilo 9:1, hexano:acetato de etilo 8:2 y hexano:acetato de etilo 7:3. Se obtuvieron 1.64 g (90.5 %) de producto puro.

IR (película cm^{-1}): 2985, 1718, 1605, 1506, 1368, 1277, 1029.

RMN- ^1H 300 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 8.07-8.02 (m, 2H, H_a); 7.32-7.27 (m, 2H, H_b); 4.37 (c, $^3\text{J}=7.11$ Hz, 2H, H_c); 4.24 (dcd, $^3\text{J}_{\text{H-P}} = 8.15$ Hz, $^3\text{J}=7.11$ Hz, $^1\text{J}=1.15$ Hz, 4H, H_e); 1.38 (ddd, $^3\text{J}_{\text{Hf-He}} = 7.11$ Hz, $^3\text{J}_{\text{Hf-He}'} = 7.11$ Hz, $^4\text{J}_{\text{H-P}} = 1.15$ Hz, 6H, H_f); 1.38 (t, $^3\text{J}=7.11$ Hz, 3H, H_d).

RMN- ^{13}C 75 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 154.20, C4; 131.42, C2; 127.07, C1; 119.64, C3; 64.67, C6; 60.89, C8; 15.78, C9; 14.21, C7.

RMN- ^{31}P 121 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = -9.26

MS (EI+, m/z): 302(M^+).

SÍNTESIS DEL 2,4-DICLOROFENIL FOSFATO DE DIETILO (24).

Se utilizó la misma metodología que en el compuesto **23** variándose la cantidad de reactivos. Se obtuvo un aceite amarillo, el cual se purificó por cromatografía flash utilizando como eluyente hexano, hexano:acetato de etilo 9:1 y hexano:acetato de etilo 7:3. Se aisló 1.71 g (92.4 %) de producto puro.

IR (película cm^{-1}): 2985, 1478, 1259, 1281, 1032, 957.

RMN- ^1H 300 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 7.43 (d, $^4\text{J}=1.21\text{Hz}$, 1H, H_a); 7.40 (dd, $^3\text{J}=8.80\text{Hz}$, $^4\text{J}=1.21\text{Hz}$, 1H, H_b); 7.22 (dd, $^3\text{J}=8.80\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H-P}}=2.30\text{Hz}$, 1H, H_c); 4.27 (dcd, $^3\text{J}_{\text{H-P}} = 8.32\text{ Hz}$, $^3\text{J}=7.12\text{Hz}$, $^1\text{J}=1.31\text{Hz}$, 4H, H_d); 1.38 (ddd, $^3\text{J}_{\text{He-Hd}} = 7.12\text{ Hz}$, $^3\text{J}_{\text{He-Hd}'} = 7.35\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H-P}}=1.21\text{Hz}$, 6H, H_e).

RMN- ^{13}C , 75 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 130.72, C4; 130.46, C6; 128.17, C1; 126.55, C2; 126.46, C5; 122.34, C3; 65.32, C7; 16.22, C8.

RMN- ^{31}P . 121 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = -8.60

MS (EI+, m/z): 299(M^+)

SÍNTESIS DEL 4-BROMO-3-METILFENIL FOSFATO DE DIETILO (25)

Se siguió la misma metodología que en el compuesto **23**. Se obtuvo un aceite amarillo, el cual se purificó por cromatografía flash utilizando como eluyente hexano, hexano:acetato de etilo 95:5, hexano:acetato de etilo 9:1, hexano:acetato de etilo 85:5, hexano:acetato de etilo 8:2 y hexano:acetato de etilo 7:3. Se obtuvieron 1.53 g (88.5 %) de producto puro.

IR (película cm^{-1}): 2983, 1474, 1233, 1270, 1056, 973.

RMN- ^1H 300 MHz (CDCl_3 ,ppm): δ = 7.47 (d, $^3\text{J}=8.68\text{Hz}$, 1H, H_c); 7.14-7.11 (m, 1H, H_b); 6.96-6.91 (m, 1H, H_a); 4.21 (dcd, $^3\text{J}_{\text{H-P}} = 8.40\text{ Hz}$, $^3\text{J}=7.12\text{Hz}$, $^1\text{J}=1.50\text{Hz}$, 4H, H_e); 2.38(s, 3H, H_d); 1.36 (ddd, $^3\text{J}_{\text{Hf-He}} = 7.10\text{ Hz}$, $^3\text{J}_{\text{Hf-He}'} = 7.35\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H-P}}=1.11\text{Hz}$, 6H, H_f).

RMN- ^{13}C . 75 MHz (CDCl_3 ,ppm): δ = 149.72, C4; 139.51, C6; 133.11, C2; 122.34, C5; 120.31, C1; 118.90, C3; 64.68, C8; 22.98, C9; 16.02, C7.

RMN- ^{31}P 121 MHz (CDCl_3 ,ppm): δ = -8.20

MS (EI+,m/z): 323(M^+)

SÍNTESIS DEL 2-BROMO-4-METILFENIL FOSFATO DE DIETILO (**26**)

Se siguió la misma metodología que el compuesto **23**. Se obtuvo un aceite amarillo, el cual se purificó por cromatografía flash utilizando como eluyente hexano, hexano:acetato de etilo 95:5, hexano:acetato de etilo 9:1, hexano:acetato de etilo 85:5, hexano:acetato de etilo 8:2 y hexano:acetato de etilo 7:3. Se obtuvieron 1.38 g (80.2 %) de producto puro.

IR (película cm^{-1}): 2984, 1491, 1287, 1242, 1062, 1041, 959.

RMN- ^1H 300 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 7.43 (s, 1H, H_c); 7.37 (d, $^3\text{J}=8.82\text{Hz}$, 1H, H_b); 7.11(d, $^3\text{J}=8.82\text{Hz}$, 1H, H_a); 4.31 (dcd, $^3\text{J}_{\text{H-P}} = 8.44 \text{ Hz}$, $^3\text{J}=7.10\text{Hz}$, $^1\text{J}=1.39\text{Hz}$, 4H, H_e); 2.51(s, 3H, H_d); 1.61 (ddd, $^3\text{J}_{\text{Hf-He}} = 7.12 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{\text{Hf-He}'} = 7.12\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H-P}}=2.15\text{Hz}$, 6H, H_f).

RMN- ^{13}C 75 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 145.92, C4; 136.30, C1; 134.09, C6; 129.40, C2; 120.95, C3; 114.22, C5; 65.25, C8; 20.67, C7; 16.29, C9.

RMN- ^{31}P . 121 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = -6.80

MS (EI+, m/z): 323 (M^+).

SÍNTESIS DE 4-METIL-2-OXO-2*H*-CROMEN-7-IL-FOSFATO DE DIETILO (**27**)

Se siguió la misma metodología que en el compuesto **23**. Se obtuvo un aceite amarillo, el cual se purificó por cromatografía flash utilizando como eluyente hexano, hexano:acetato de etilo 95:5, hexano:acetato de etilo 9:1, hexano:acetato de etilo 85:5, hexano:acetato de etilo 8:2 y hexano:acetato de etilo 7:3. Se obtuvieron 1.49 g (84 %) de producto puro.

IR (película cm^{-1}): 2986, 1740, 1613, 1389, 1270, 1152, 1137.

RMN- ^1H 300 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 7.59 (d, $^3\text{J}=8.15\text{Hz}$, 1H, H_b); 7.24-7.22 (m, 1H, H_c); 7.21-7.19 (m, 1H, H_d); 6.25 (c, $^4\text{J}=1.3\text{Hz}$, 1H, H_a) 4.26 (dcd, $^3\text{J}_{\text{H-P}} = 8.20\text{Hz}$, $^3\text{J}=7.11\text{Hz}$, $^1\text{J}=1.15\text{Hz}$, 4H, H_f); 2.13 (d, $^4\text{J}=1.3\text{Hz}$, 3H, H_e); 1.30 (ddd, $^3\text{J}_{\text{Hg-Hf}} = 7.10\text{Hz}$, $^3\text{J}_{\text{Hh-Hf}} = 7.23\text{Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H-P}} = 1.08\text{Hz}$, 6H, H_f).

RMN- ^{13}C 75 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 160.44, C4; 154.35, C7; 153.17, C2; 151.87, C5; 125.76, C9; 117.10, C1; 116.43, C8; 114.16, C3; 108.50, C6; 65.02, C11; 18.62, C10; 16.02, C12.

RMN- ^{31}P 121 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = -8.70

MS (EI+, m/z): 312(M^+)

SÍNTESIS DE 2-METILBENZOATO DE METILO (**29**)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL con junta esmerilada 24/40, provisto de agitación magnética y un refrigerante en posición de reflujo, se colocaron 5g (36.7 mmol) de ácido o-toluico, se le adicionaron 25 mL de metanol absoluto y 1 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se dejó a reflujo durante 24 horas. Pasado este tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida quedando un aceite color amarillo al cual se le adicionó 50 mL de agua y la mezcla de reacción se aisló de la fase acuosa por medio de extracciones líquido-líquido con acetato de etilo (4 X 25 mL). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con agua, después con solución saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y eliminó el disolvente a presión reducida. El compuesto se purificó por destilación a presión reducida, obteniéndose 4.9 g (90 %) de producto puro como un aceite incoloro con punto de ebullición 42⁰C/5mm Hg.

RMN-¹H 300 MHz (CDCl₃,ppm): δ = 7.90 (dd,³J = 8.10 Hz, ⁴J=1.20Hz 8.1,H_a); 7.39 (ddd,7.65Hz,7.65Hz,1.5Hz,1H,H_c); 7.26-7.21(m,2H,);3.89(s,3H,H_e); 2.60(s,3H, H_f).

RMN-¹³C 75 MHz (CDCl₃,ppm): δ = 168.02, C8; 140.12, C7; 131.62, C3; 130.50, C4; 129.50, C2; 125.64, C5;51.78, C9; 21.66, C7.

SÍNTESIS DE 2-(BROMOMETIL) BENZOATO DE METILO (30)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL con junta esmerilada 24/40, provisto de agitación magnética y un refrigerante en posición de reflujo, se colocaron 3.5 g (23.33 mmol) de 2-metilbenzoato de metilo, 3.23 g (18.15 mmol) de N-bromosuccinimida, 40 mL de tetracloruro de carbono y unos cristales de AIBN el cual fue adicionado cada 2 horas aproximadamente hasta el término de la reacción que fue seguida por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. Pasado este tiempo se agregaron 10 mL de tetracloruro de carbono y el sólido formado se filtró al vacío y se lavó con 10 mL más de tetracloruro de carbono. Al filtrado se le eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite amarillento el cual se purificó por destilación a presión reducida, obteniéndose 5.10 g (95 %) de producto puro.

(CDCl₃,ppm): δ =7.90(d,³J=7.83Hz,,H_a);7.50(ddd,7.65Hz,6.75Hz,1.2Hz,1H,H_c);7.47(ddd,7.65Hz,6.75Hz,2.1Hz,1H,H_d);7.37(ddd,7.65Hz,7.35Hz,2.1Hz,1H,H_b)4.96(s,3H,H_e); 3.94(s,3H, H_f).

RMN-¹³C 75 MHz (CDCl₃,ppm): δ = 166.72, C7; 138.97, C2; 132.26, C6; 131.41, C4; 131.02, C3; 128.25, C5;52.02, C9; 31.26, C8.

SÍNTESIS DE 2-(DIETOXIFOSFORILMETIL) BENZOATO DE METILO (31)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL con junta esmerilada 24/40, provisto de agitación magnética y un refrigerante en posición de reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó 3.4 g (14.84 mmol) de 2-(bromometil) benzoato de metilo y se agregaron gota a gota 2.8 g (16.7 mmol) de fosfito de trietilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. Pasado este tiempo se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida, obteniéndose un aceite café el cual fue purificado por cromatografía flash utilizando los siguientes sistemas de elución:

100 mL de hexano, 100 mL de hexano-acetato de etilo 9:1, 100 mL de hexano-acetato de etilo 8:2 y 200 mL de hexano-acetato de etilo 7:3. Obteniéndose 3.5 g (85 %) de producto puro como un aceite amarillo.

IR (película cm^{-1}): 2984, 1721, 1600, 1434, 1269, 1258, 1025.

RMN- ^1H 300 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 7.91 (d, $^3\text{J}=7.8\text{Hz}$, 1H, H_a); 7.41 (ddd, $=7.41\text{Hz}$, 6.9Hz, 1.21Hz, 1H, H_c); 7.38 (ddd, 8.40Hz, 3.90Hz, 1.8Hz, 1H, H_d); 7.31 (dddd, 13.5Hz, 7.5Hz, 7.5Hz, 2.1Hz); 4.00 (dcd, $^3\text{J}_{\text{H-P}} = 8.13\text{ Hz}$, $^3\text{J}=7.11\text{Hz}$, $^1\text{J}=1.10\text{Hz}$, 4H, H_f); 3.90 (s, 3H, H_h); 3.80 (d, $^2\text{J}_{\text{H-P}}$, 23.10Hz, 2H, H_e); 1.21 (t, 7.11Hz, 3H, H_g)

RMN- ^{13}C . 75 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 167.89, C10; 133.21, C2; 132.16, C3; 131.83, C5; 130.79, C1; 61.86, C8; 51.99, C11; 31.97, C7; 16.17, C9.

RMN- ^{31}P 121 MHz (CDCl_3 , ppm): δ = 24.44.

MS(EI+, m/z): 286 (M^+).

SÍNTESIS DE 7-(TRIBUTILESTANILOXI)-4-METIL-2H-CROMEN-2-ONA (32)

En un matraz de fondo redondo provisto con agitación magnética, un refrigerante en posición de reflujo y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 0.5 g de 7-hidroxi-4-metilcumarina (2.8 mmol) y 0.3 g de metóxido de sodio (5.67 mmol) a los cuales se les adicionó 50 mL de etanol R.A y la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante tres horas. Pasado este tiempo se adicionaron 0.77 mL de n-tributil estaño (2.8 mmol) y se dejó a reflujo durante una semana. Transcurrido el tiempo se filtró la mezcla de reacción y al filtrado se le eliminó el disolvente a presión reducida lavándolo posteriormente con hexano y dejándolo en agitación durante 24 horas, entonces se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose 0.5 g de producto puro (38.3 %).

IR (pastilla cm^{-1}): 2954, 1701, 1684, 1601, 1395, 1289,1212.

RMN- ^1H 300 MHz (DMSO, ppm): δ = 7.25 (d, ^3J = 8.85Hz, 1H, H_b); 6.30 (dd, ^3J = 8.85Hz, ^4J = 2.01Hz, 1H, H_c); 6.00 (d, ^4J = 2.01Hz, 1H, H_d); 5.70 (s, 1H, H_a); 2.30 (s, 3H, H_e) ; 1.60 (q, ^3J = 7.60 Hz, 6H, H_g); 1.25 (sex, ^3J = 7.30Hz, 6H, H_h); 1.02 (t, ^3J = 7.60Hz, 6H, H_i); 0.79 (t, ^3J = 7.30Hz, 9H, H_j).

RMN- ^{13}C 75 MHz (DMSO, ppm): δ = 173.03, C3; 161.69, C6; 156.64, C1; 153.90, C4; 125.31, C8; 117.25, C9; 106.26, C7; 104.23, C2; 103.62, C5; 27.98, C13; 26.62, C12; 19.02, C10; 18.15, C14; 13.71, C11.

MS (EI+, m/z): 465(M^+)

Bibliografía.

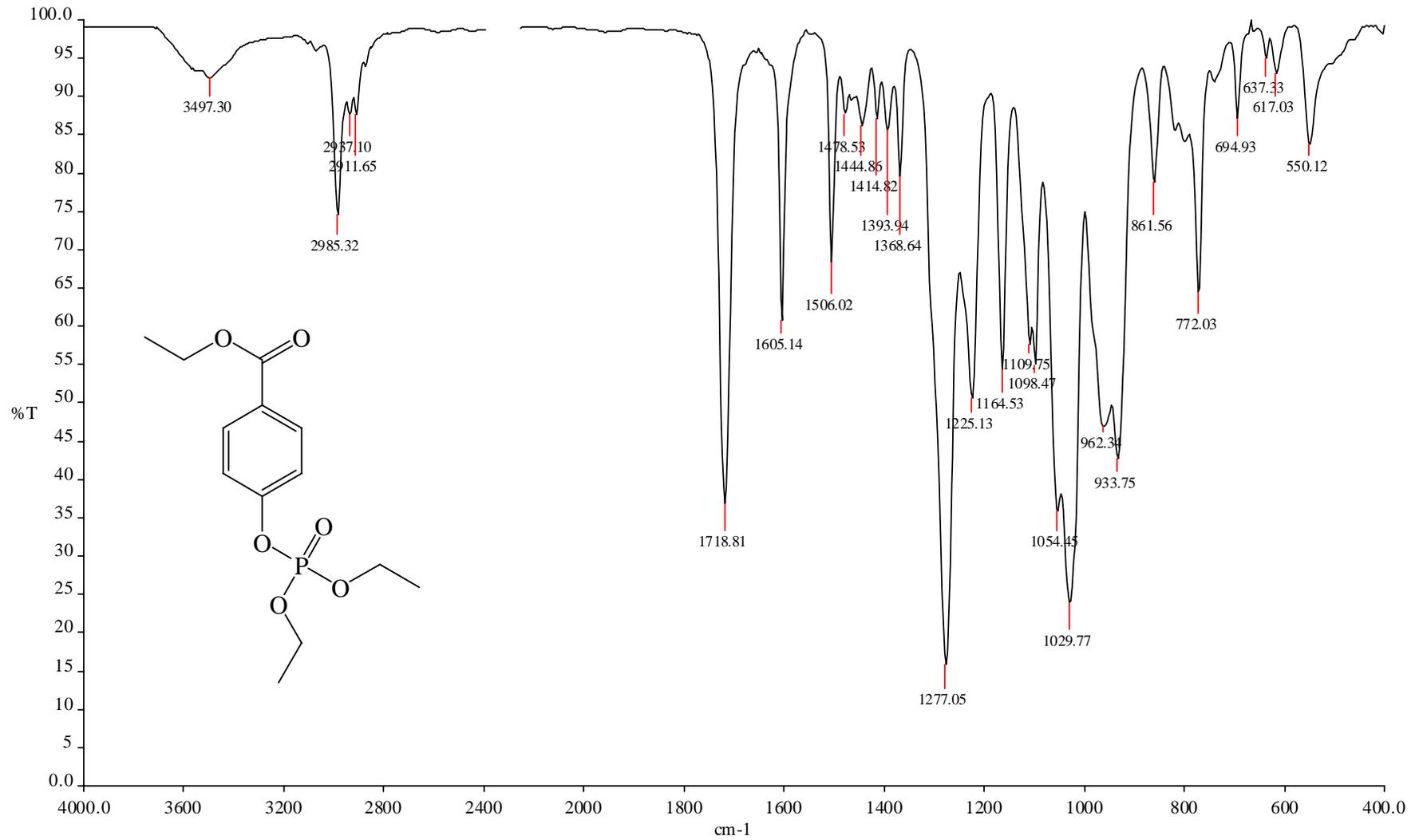
- 1) Roger Iván Rodríguez *et al.* Resistencia de la garrapata *Boophilus microplus* a los ixodicidas en el sureste de México. CONACYT-SAGARPA, folleto técnico No.1, **2002**.
- 2) Davey Ronald B., Miller, Robert j., and George, John E. Efficacy of amitraz applied as a dip against an amitraz resistant strain of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) infested on cattle. *Veterinary parasitology*, **2008**, 152: 127-135.
- 3) Díaz Alonso, M A., Rodriguez- Vivas, R I., Fragoso Sanchez H *et al.* Resistencia de la garrapata *Boophilus microplus* a los ixodicidas. *Arch. med. vet.*, **2006**, 38 (2):105-113.
- 4) Aguirre E.J., S Aburto. Determinación de las concentraciones discriminantes como medio de diagnóstico de susceptibilidad en garrapatas. *B. microplus*. Memorias de IV Reunión Anual de Parasitología Veterinaria. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México. **1983**.
- 5) Aguirre E.J., V.M Santamaría. Purificación y caracterización toxicológica de garrapatas *B. microplus* resistentes a ixodicidas organofosforados y organoclorados. Memorias de IV Reunión Anual de la Asociación Mexicana de Parasitología Veterinaria. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México **1996**.
- 6) Li, A. Y., Davey, R.B., Miller, R.J., Guerrero, F.D., and George, J. E. Genetics and mechanism of permethrin resistance in the Santa Luiza

- strain of *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae). *J. Med. Entomol*, **2008**, 45: 427-438.
- 7) Cruz Rosario, R., Guerrero, F.D., Miller, R.J., Rodríguez Vivas, R.I. *et al.* Roles played by esterase activity and by a sodium channel mutation involved in pyrethroid resistance in populations of *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) collected from Yucatan, México. *J. Med. Entomol*, **2005**, 42(6): 1020-1025.
 - 8) Robert J. Miller., Jesus A Esparza., Humberto Quiroz Martínez and John E. George. Characterization of Permethrin resistant *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) Collected from the State of Coahuila, Mexico, *J. Med. Entomol*, **2007** 44(5): 895-897.
 - 9) Armendáriz González Ignacio. Report of a case of multiple resistance to ixodicides on *Boophilus microplus* Canestrini (Acari: Ixodidae) in Tamaulipas, *Rev. Veterinaria México*, **2003**, 34(4):397-401.
 - 10) Manuel Fernández Ruvalcaba, Elyes Zhioua, Zeferino García-Vázquez. Infectivity of *Metarhizium anisopliae* to susceptible and organophosphate-resistant *Boophilus microplus* strains. *Tec pecu Méx*, **2005**, 43(3):433-440.
 - 11) Muzio Francisco *et al.* Consideraciones sobre el manejo de la resistencia y control integrado de la garrapata (*Boophilus microplus*). **2002**, disponible en:
<http://www.mgap.gub.uy/DGSG/InformacionTecnica/Garrapata/RevisionManejodeResistenciayCIG.pdf>.
 - 12) Roger Iván Rodríguez., Alberto Rosado Aguilar., Gertrudis Basto Estrella., Zeferino Sotero Garcia., Rodrigo Rosario Cruz., Rodrigo

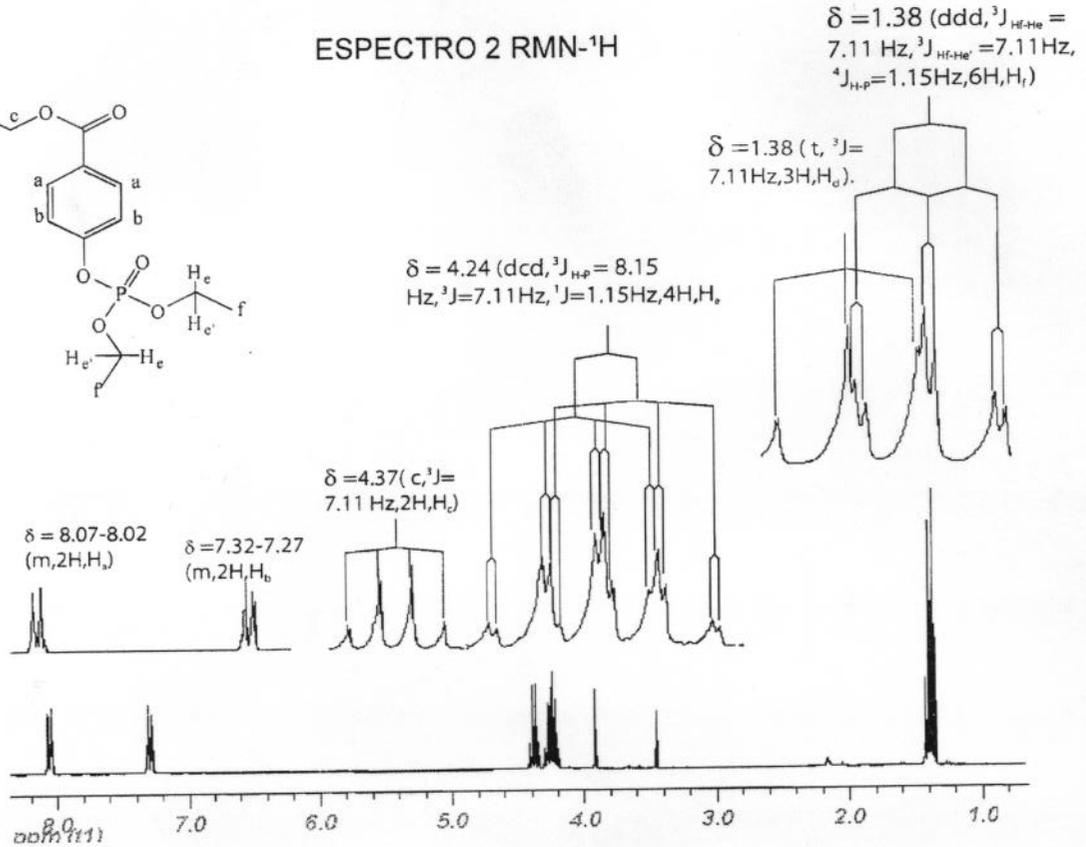
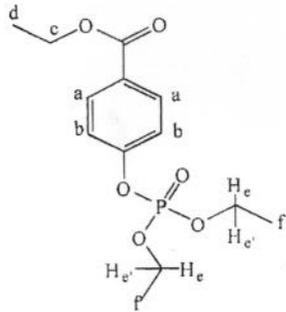
- Fragoso Sánchez. Manual técnico para el manejo de garrapatas. Centro nacional de investigación disciplinaria en parasitología veterinaria. Publicación técnica No. 4. **2006**.
- 13) Jonathan Clayden, Nick Greeves, Stuart Warren and Peter Wothers. Organic Chemistry, Oxford University press, **2001**.
 - 14) Errecalde Carlos A., Prieto Guillermo F., Garcia Ovando. Actualizaciones en ectoparasitidas. Monografías de medicina veterinaria, **1989**, 11(2).
 - 15) J.A.Joule and K.Mills. Heterocyclic chemistry, fourth edition, **2000**.
 - 16) D.F.Heath,Organophosphorus Poison, Pergamon, **1961**.
 - 17) A. D. F. Toy, Phosphorous Chemistry in Everyday living,American Chemical society,London, **1970-1976**.
 - 18) M. M. Rauhut, Topics in phosphorus Chemistry, ed. M.Grayson and E. J. Griffith, interscience, New York, **1964**, 9, 193.
 - 19) M. Grayson, pure Appl. Chem., **1964**, 9,1993.
 - 20) Reese, C.B., Tetrahedron, **1978**, 34 ,3143.
 - 21) Fest., C., Schmidt, K.-J ., The Chemistry of Organophosphorous pesticides, **1973**, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York.
 - 22) Kosolapoff, G.M., Organic phosphores compounds, **1973**,6, 442,
 - 23) Phosphorous Chemistry: Developments in American Science, Edward, N. Walsh editor, **1991**.
 - 24) Kenner, G,W., Williams, N,R., J.Chem.Soc.,**1955**,522.
 - 25) Gerrad, W ., J, Chem. Soc., **1940**,1464.
 - 26) Rueggeberg, W.H.C., Chernack,J.,J. Amer. Chem.Soc.,**1948**,70,1802.
 - 27) Atherton, F.R.,Todd,A. R., J.Chem.Soc.,**1947**,70, 674.

- 28) Steinberg, G.M., J. Org. Chem., **1950**,15,637.
- 29) Silverberg, L.J., Dillon,J.L., Vemishett P. Tetrahedron Lett.,**1996**,37,771.
- 30) Purnanand, Batra, B.S.,Pant.B.P., Tetrahedron Lett.,**1989**,30,1687.
- 31) Zwierzak,A.,Synthesis,**1976**,305.
- 32) Watanabe,Y.,Inada,E.,Jinno,M.,Ozdi, S., Tetrahedron Lett.,**1993**,34,497.
- 33) Stowell,J K., Widlanski,T.S., Tetrahedron Lett.,**1995**,36,1825.
- 34) F.Nicotra,F. Roncheti, and G. Russo, J. Chem. Soc., Chem. Commun.,
1982, 470.
- 35) Sturtz Georges, Clément Jean-Claude., Nylon polycondensate from
diamino phosphonate, United States patent 4176225, **1976**.
- 36) Ivette Arellano Camacho, Síntesis de análogos del fosfoenolpiruvato.
Tesis de licenciatura. Facultad de química, UNAM. **2003**.

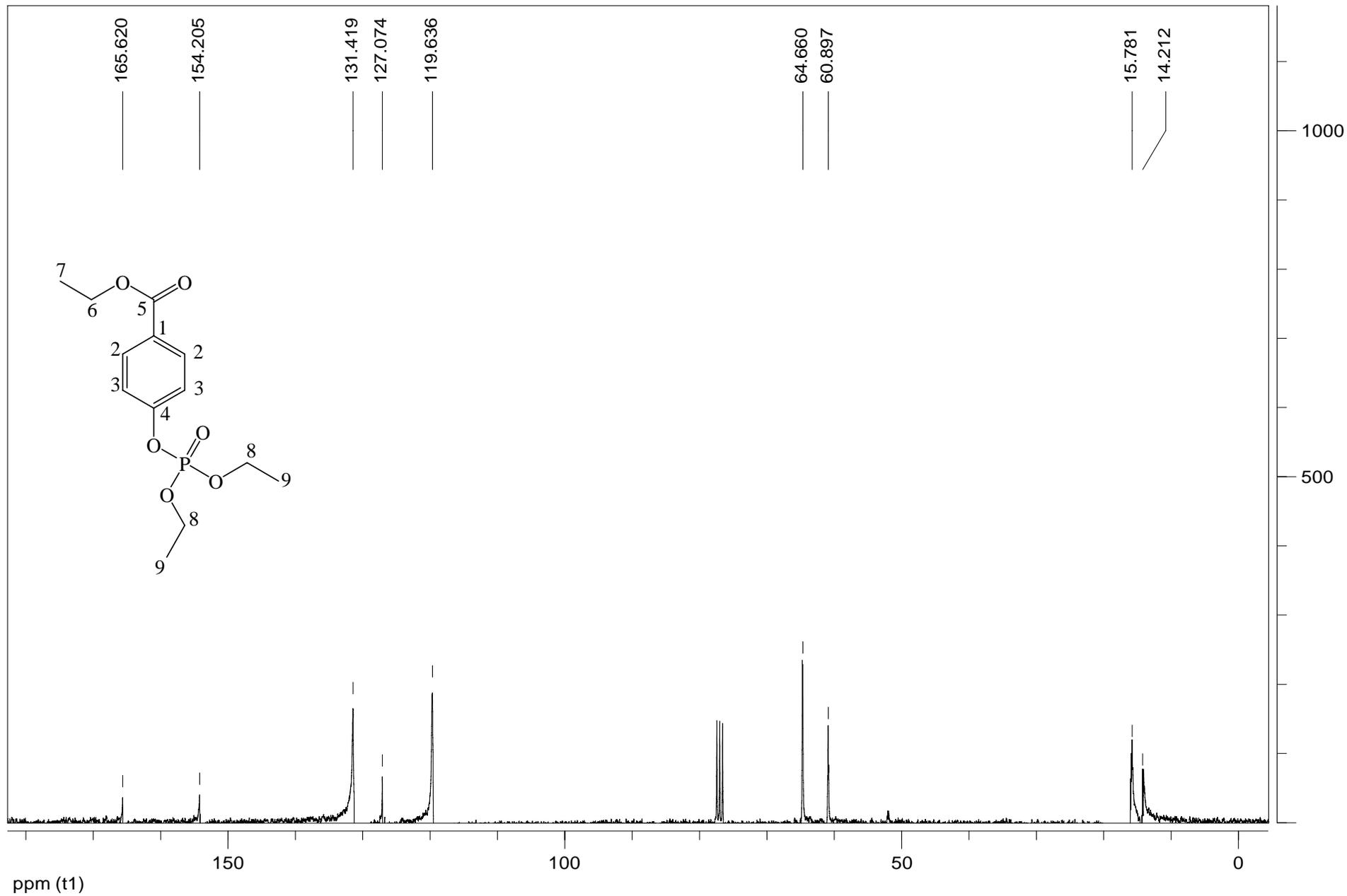
ESPECTRO 1. IR.



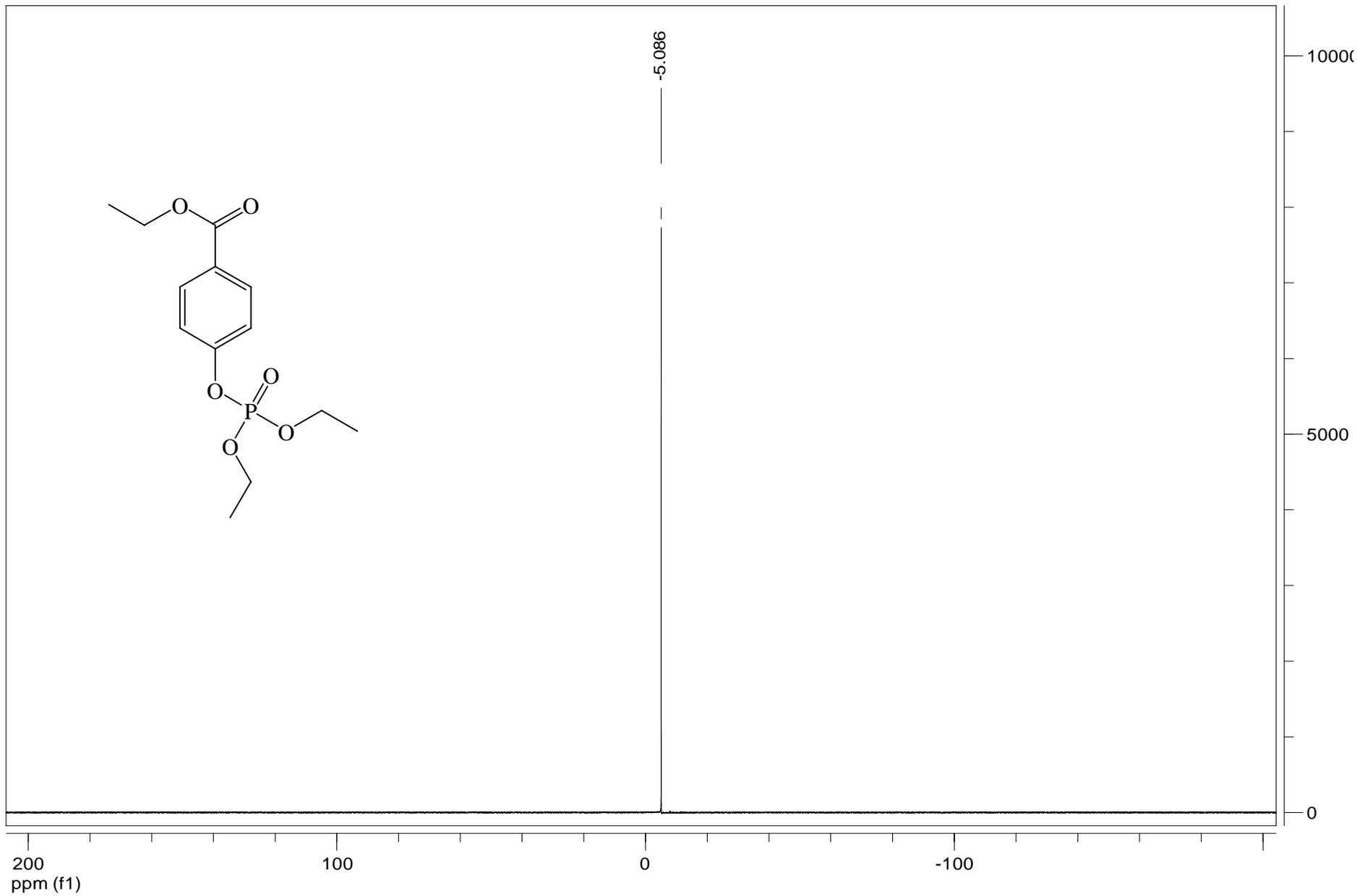
ESPECTRO 2 RMN-¹H



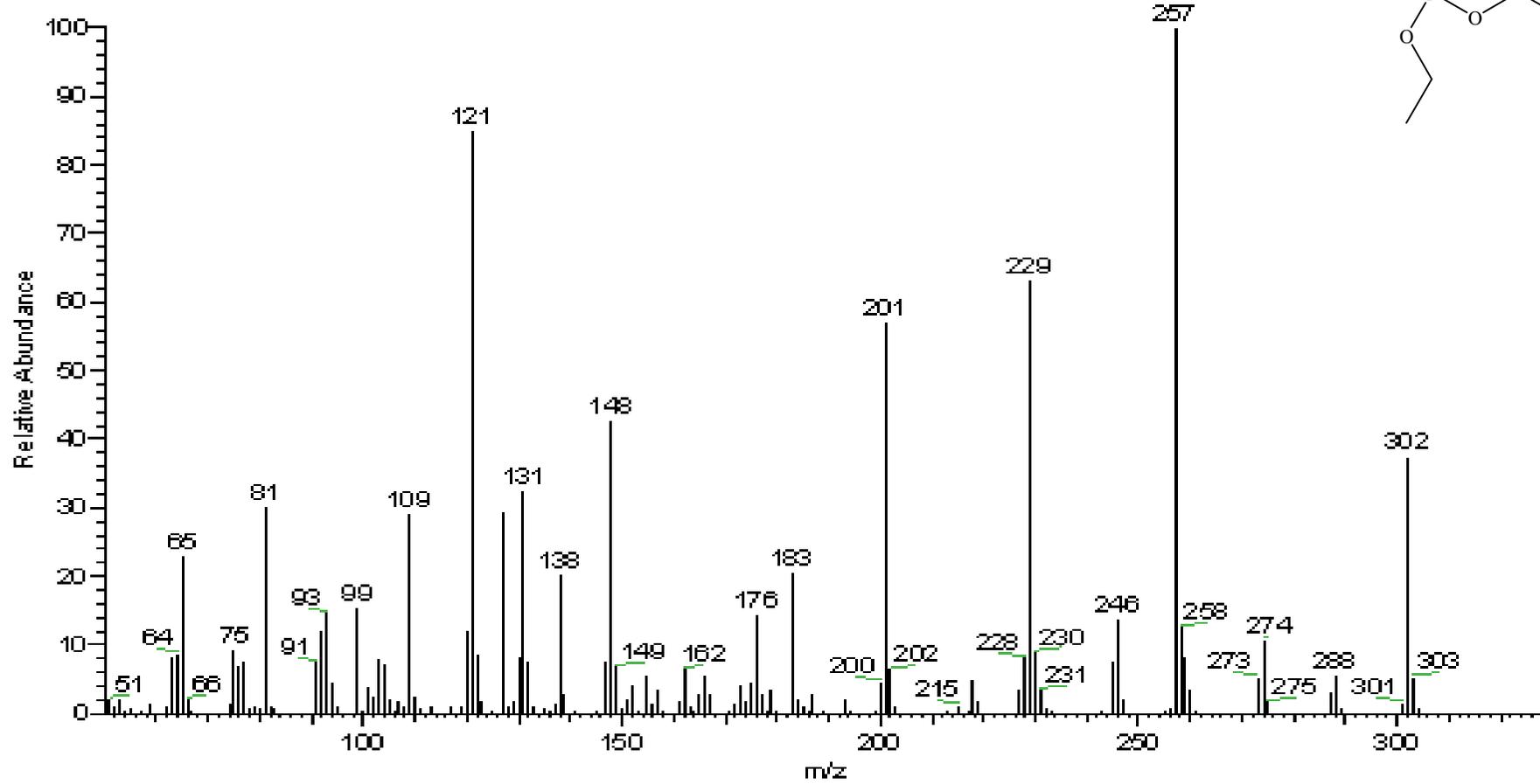
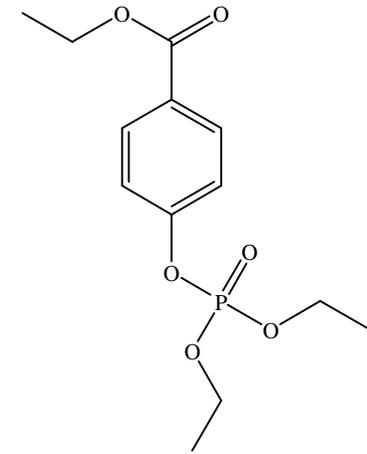
ESPECTRO 3. RMN-¹³C.



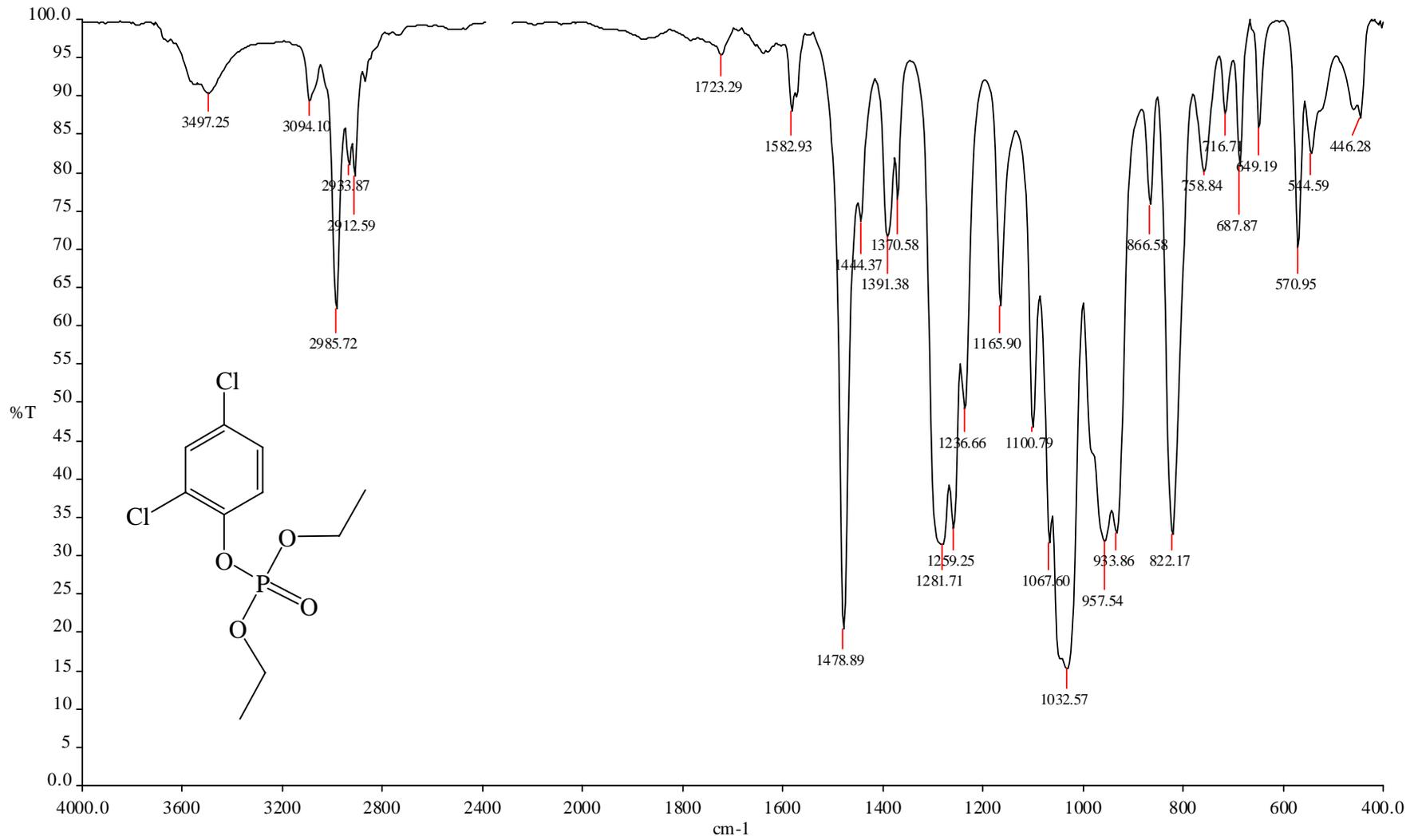
ESPECTRO 4. RMN-³¹P.



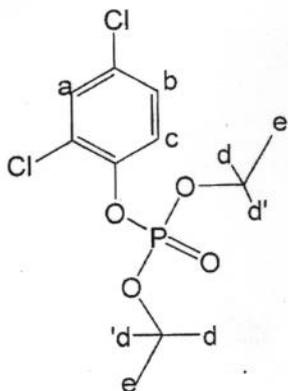
ESPECTRO 5. MASAS



ESPECTRO 6. IR.



Espectro 7 RMN-¹H.



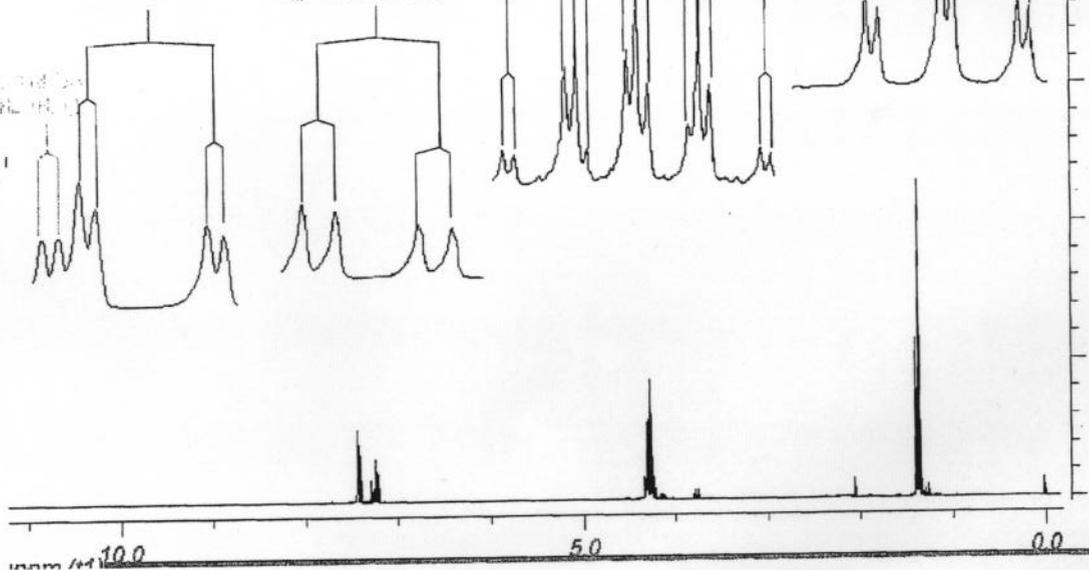
$\delta = 7.40$ (dd, $^3J = 8.80\text{ Hz}$,
 $^4J = 1.21\text{ Hz}$, 1H, H_a)

$\delta = 7.22$ (dd, $^3J = 8.80\text{ Hz}$,
 $^4J_{\text{HP}} = 2.30\text{ Hz}$, 1H, H_c)

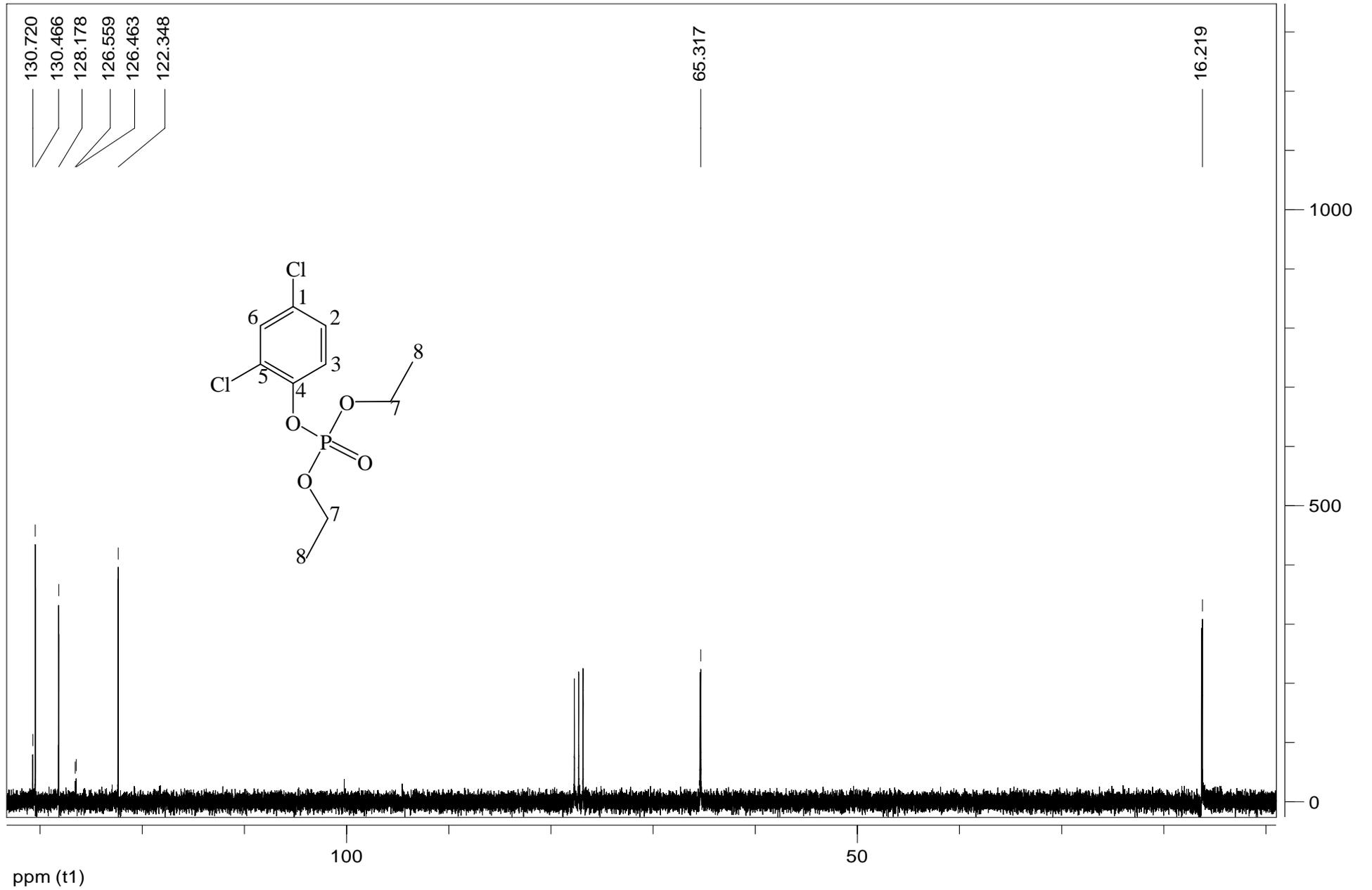
$\delta = 4.27$ (dcd, $^3J_{\text{HP}} = 8.32\text{ Hz}$,
 $^3J = 7.12\text{ Hz}$, $^1J = 1.31\text{ Hz}$, 4H, H_d);

$\delta = 1.38$ (ddd, $^3J_{\text{HP+CH}} = 7.12\text{ Hz}$,
 $^3J_{\text{HP+CH}} = 7.35\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HP}} = 1.21\text{ Hz}$, 6H, H_e).

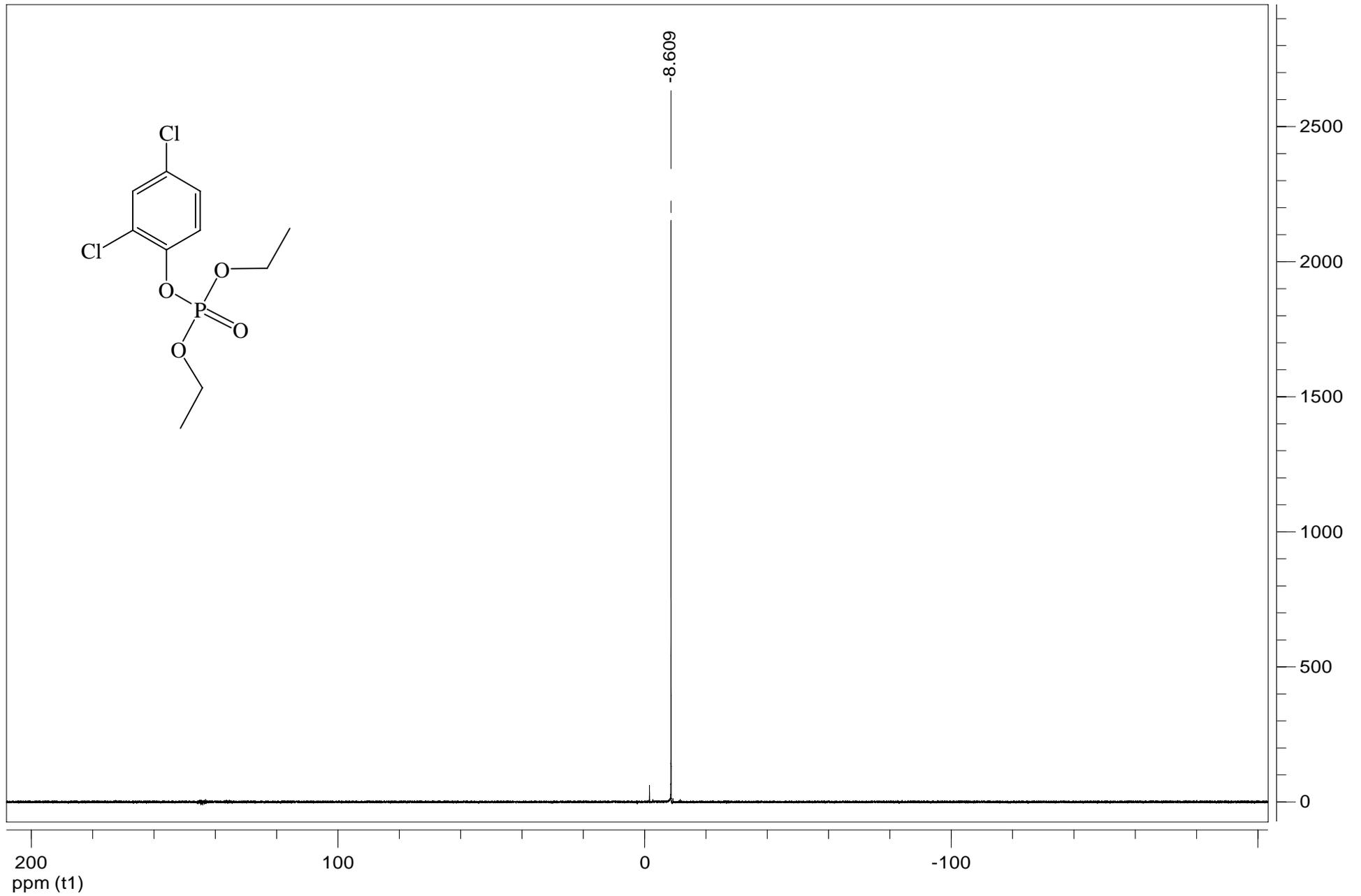
$\delta = 7.40$ (dd, $^3J = 8.80\text{ Hz}$,
 $^4J = 1.21\text{ Hz}$, 1H, H_a)



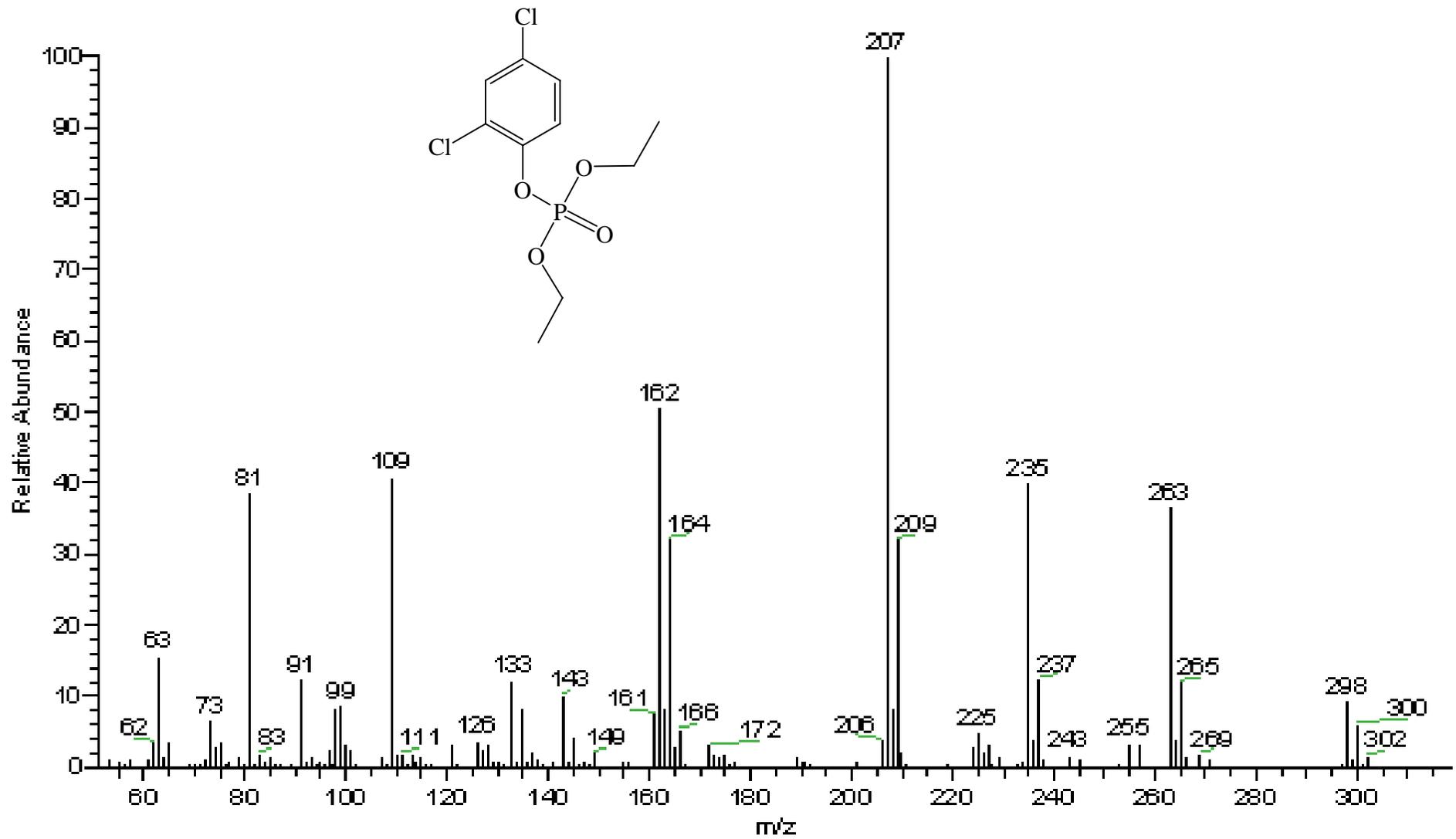
ESPECTRO 8. RMN-¹³C.



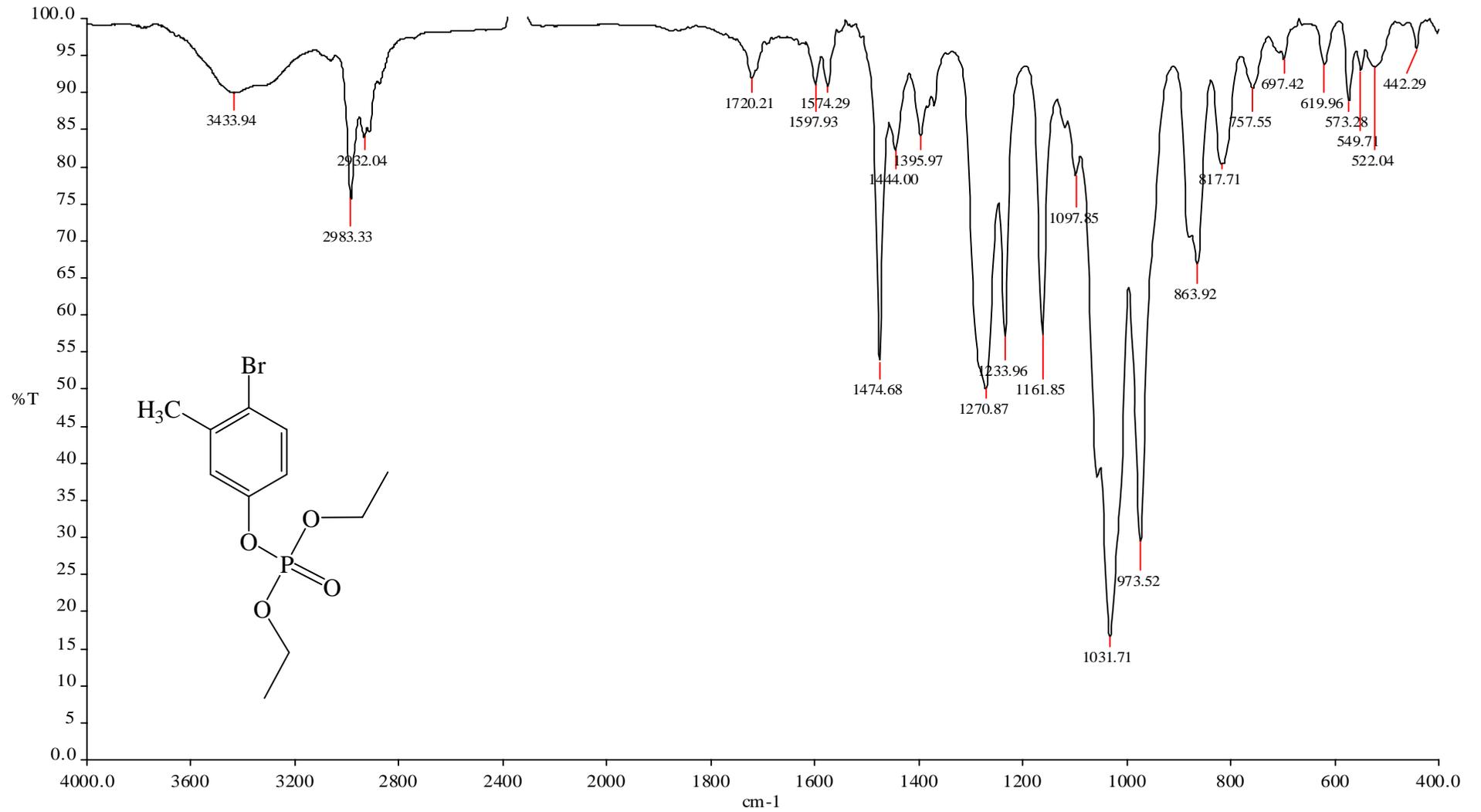
ESPECTRO 9. RMN-³¹P.



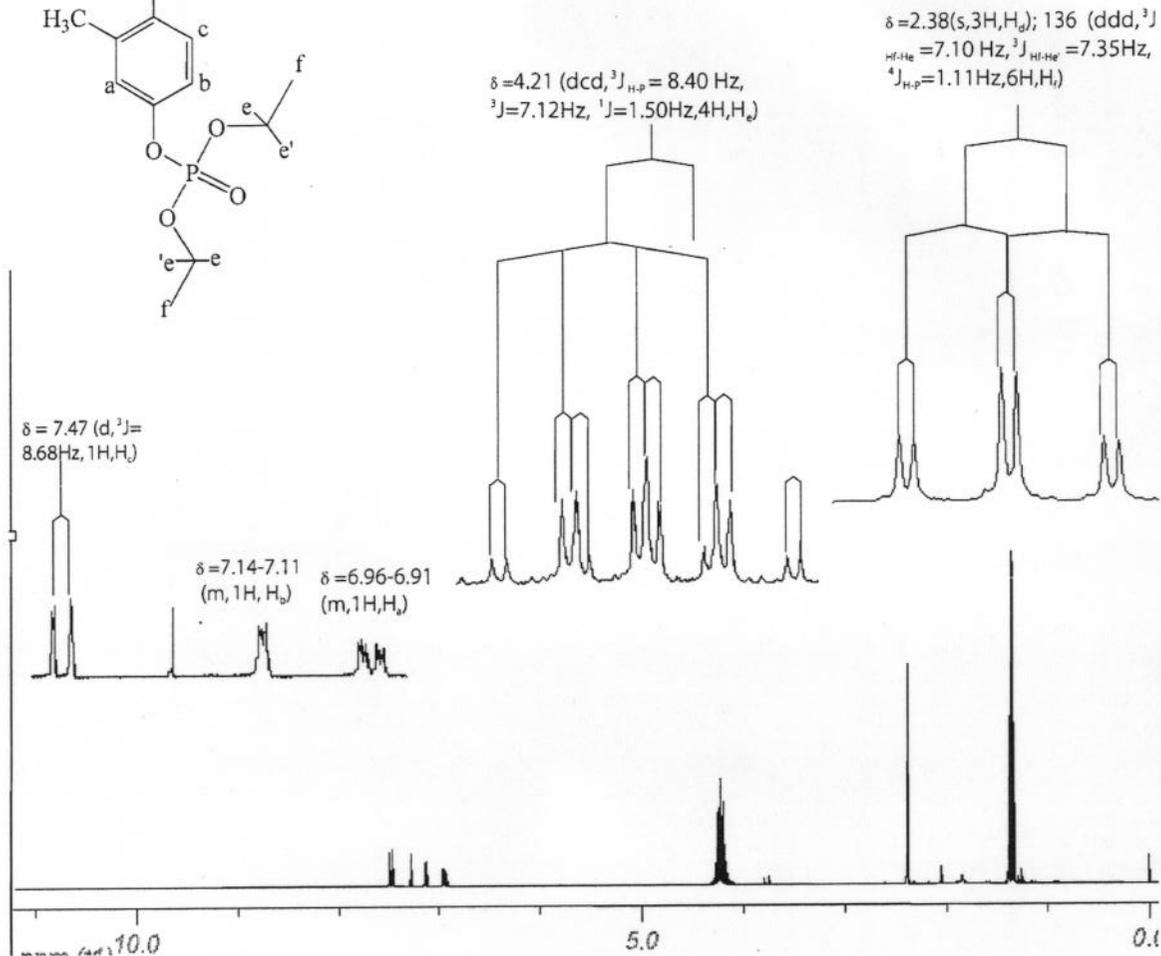
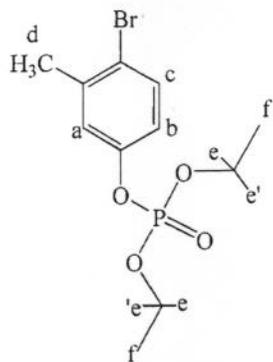
ESPECTRO 10. MASAS.



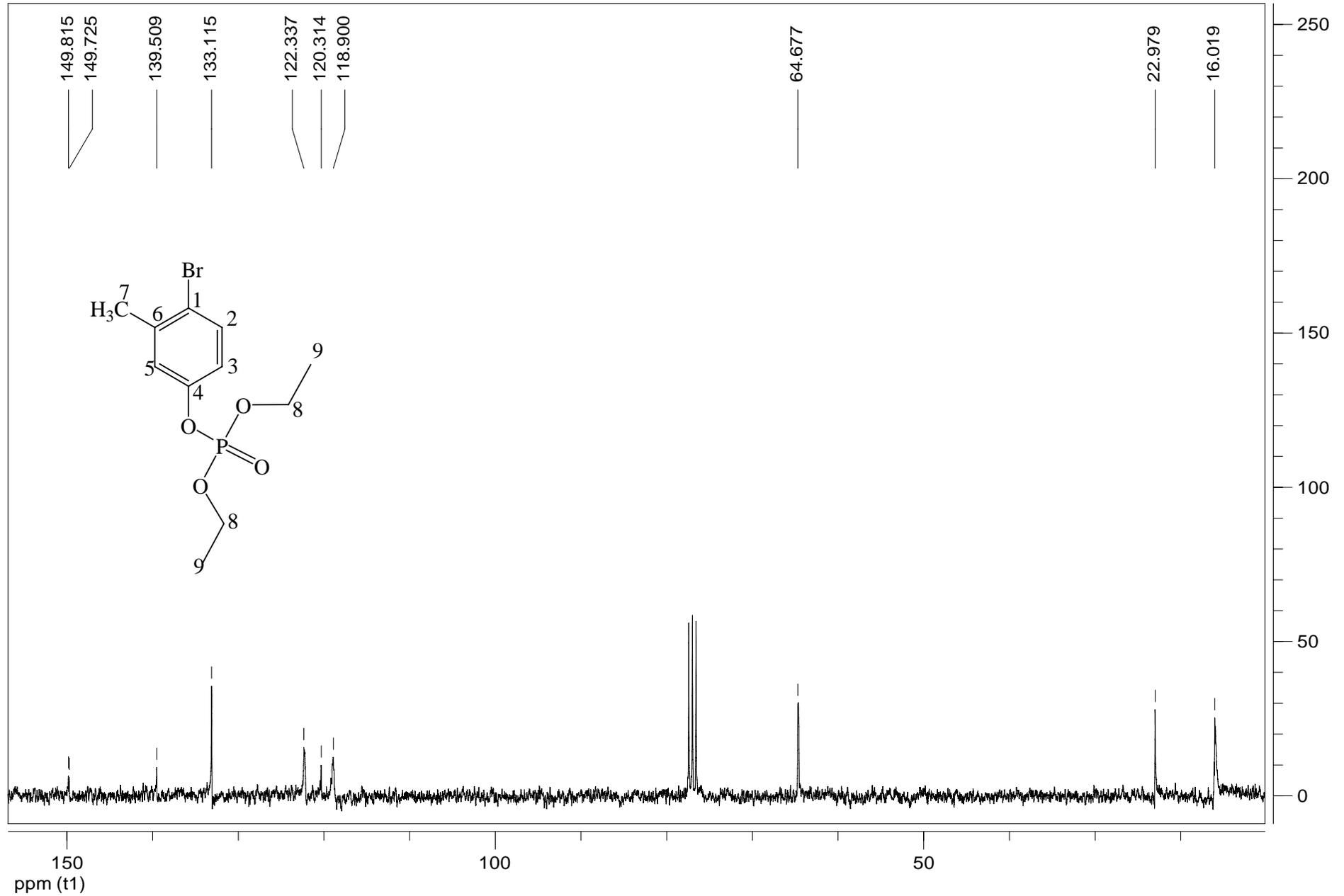
ESPECTRO 11. IR.



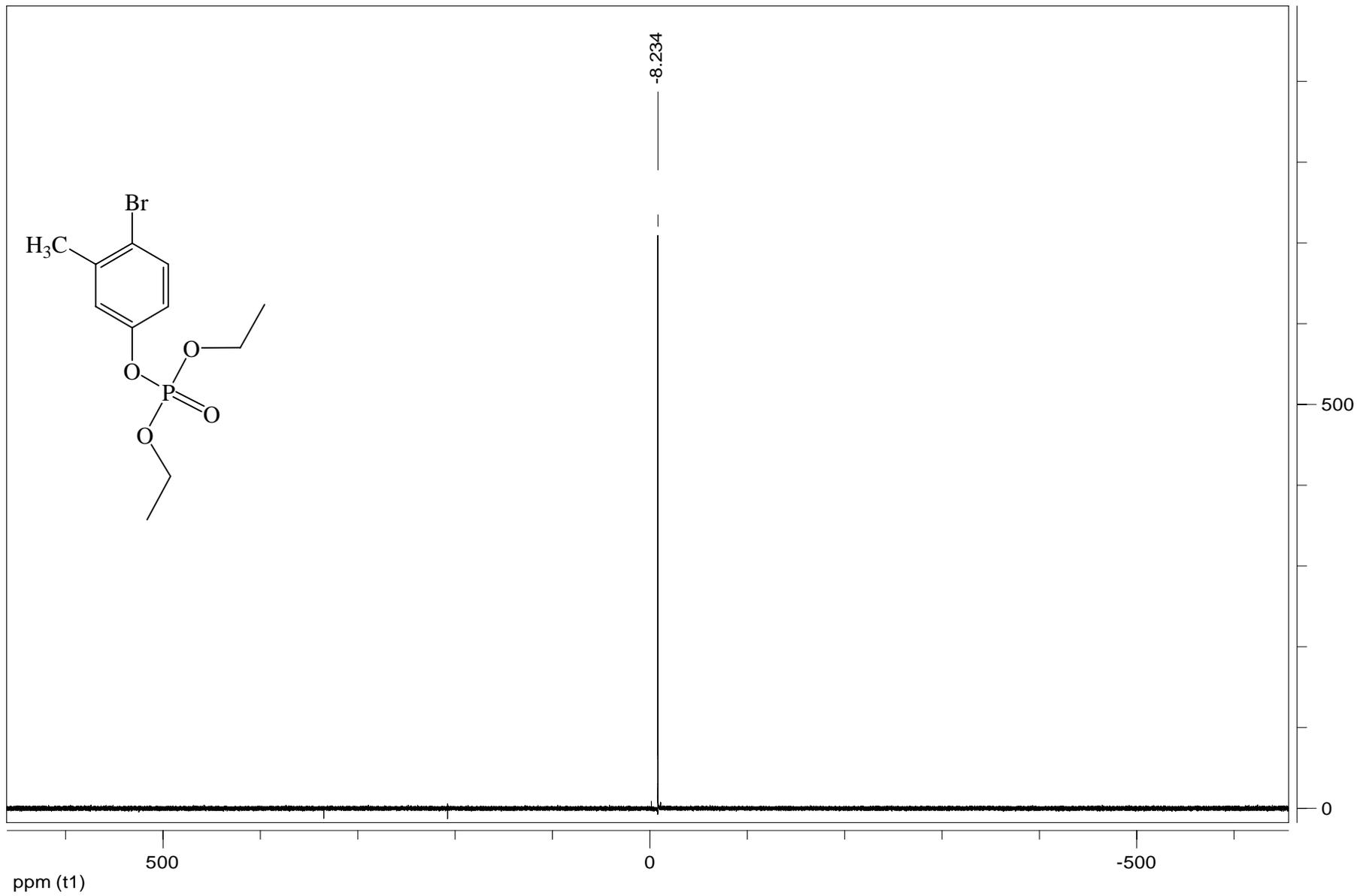
ESPECTRO 12. RMN-¹H



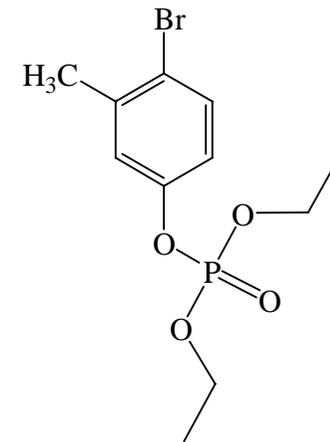
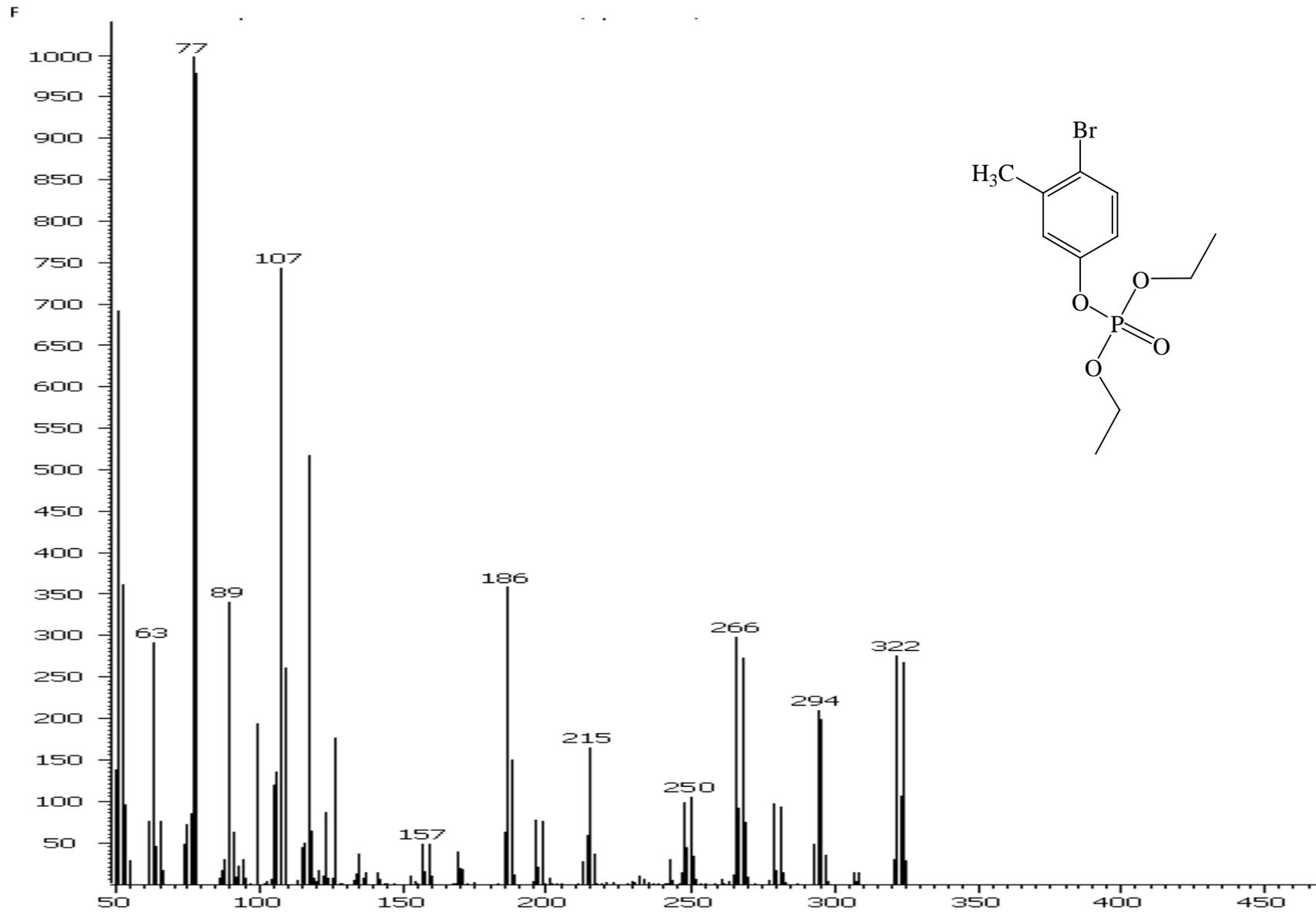
ESPECTRO 13. RMN-¹³C.



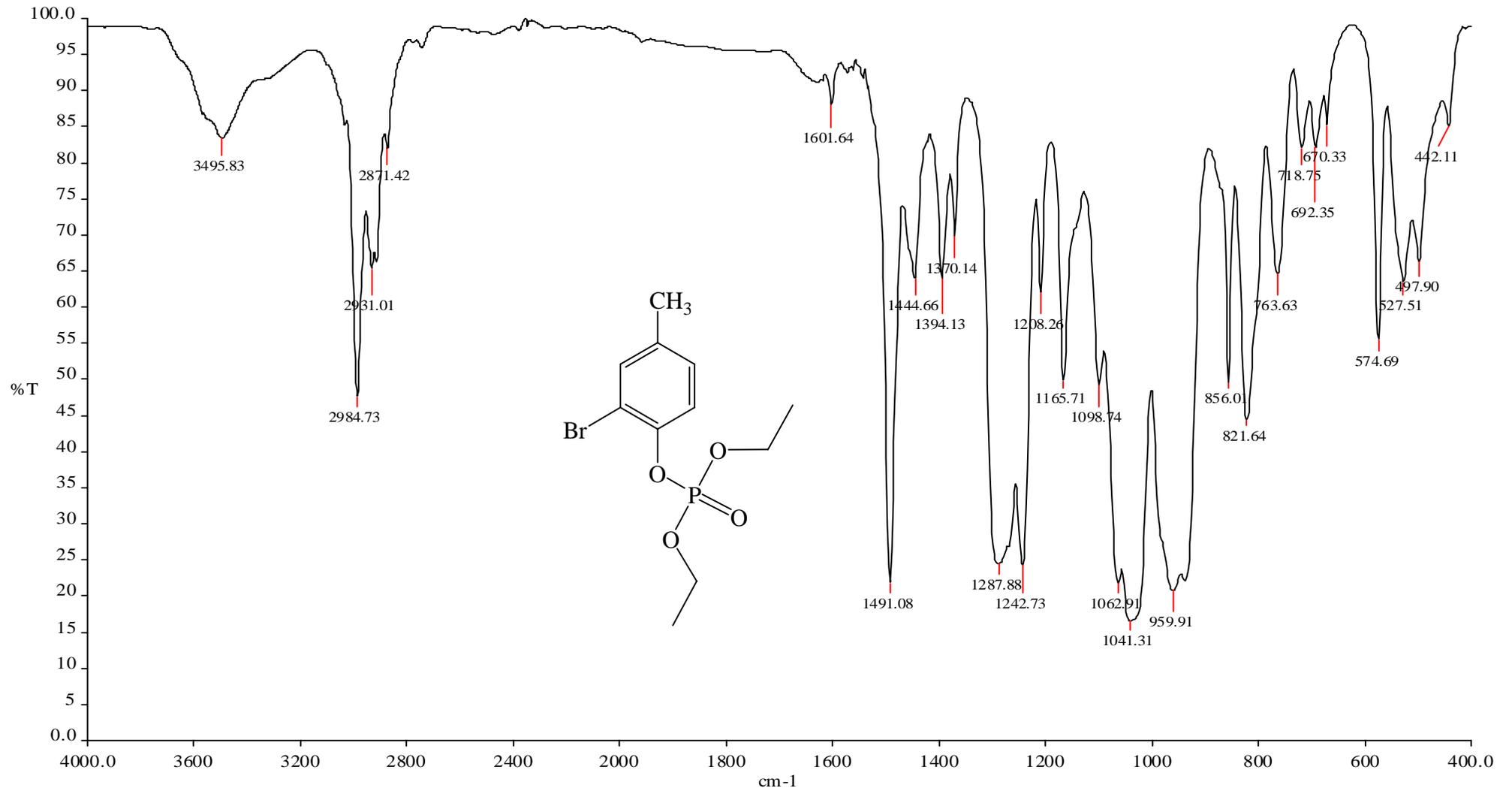
ESPECTRO 14. RMN-³¹P.

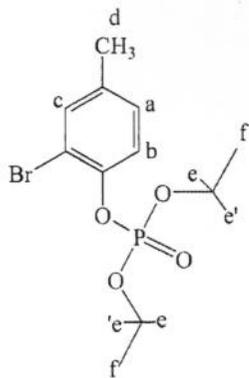


ESPECTRO 15. MASAS.



ESPECTRO 16. IR.





ESPECTRO 17.RMN ¹H

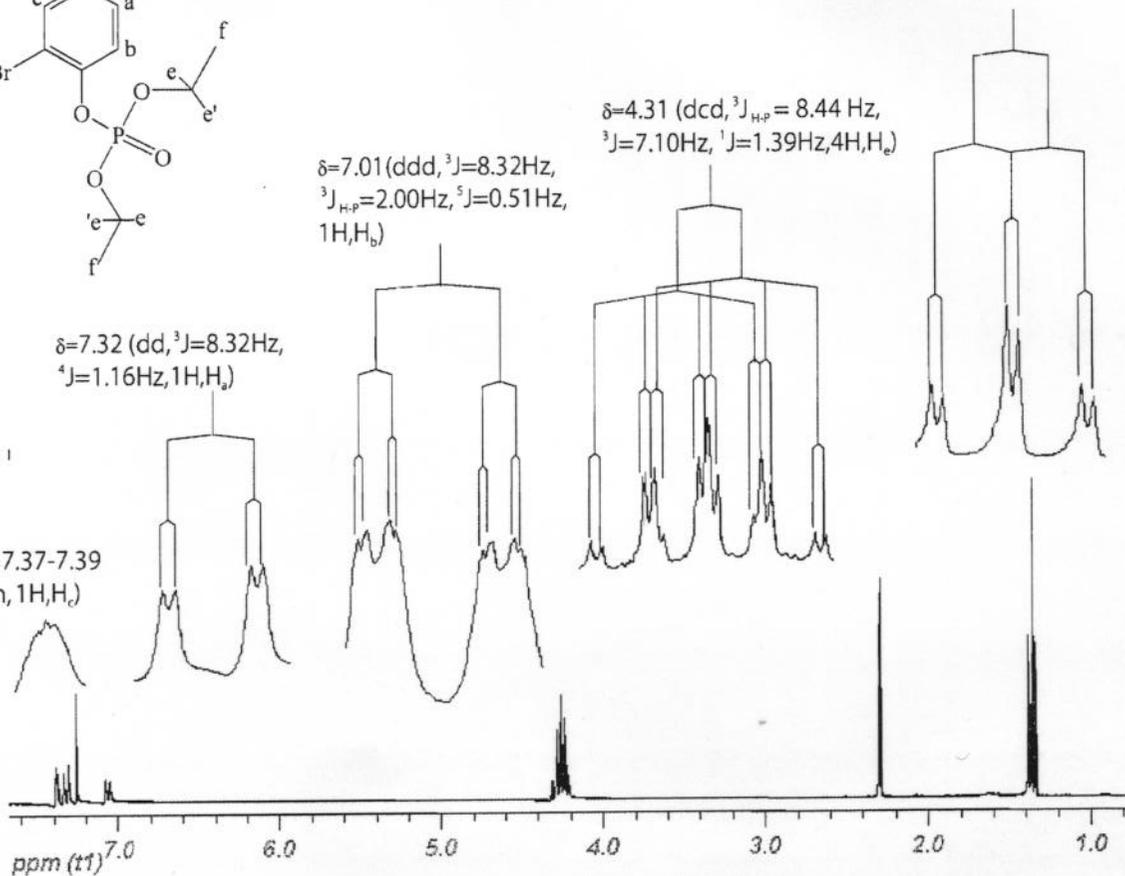
$\delta=1.61$ (ddd, $^3J_{\text{Hf-He}}=7.12$ Hz,
 $^3J_{\text{Hf-He}'}=7.12$ Hz, $^4J_{\text{Hf-P}}=2.15$ Hz,
 6H, H_f)

$\delta=7.01$ (ddd, $^3J=8.32$ Hz,
 $^3J_{\text{Hf-P}}=2.00$ Hz, $^5J=0.51$ Hz,
 1H, H_b)

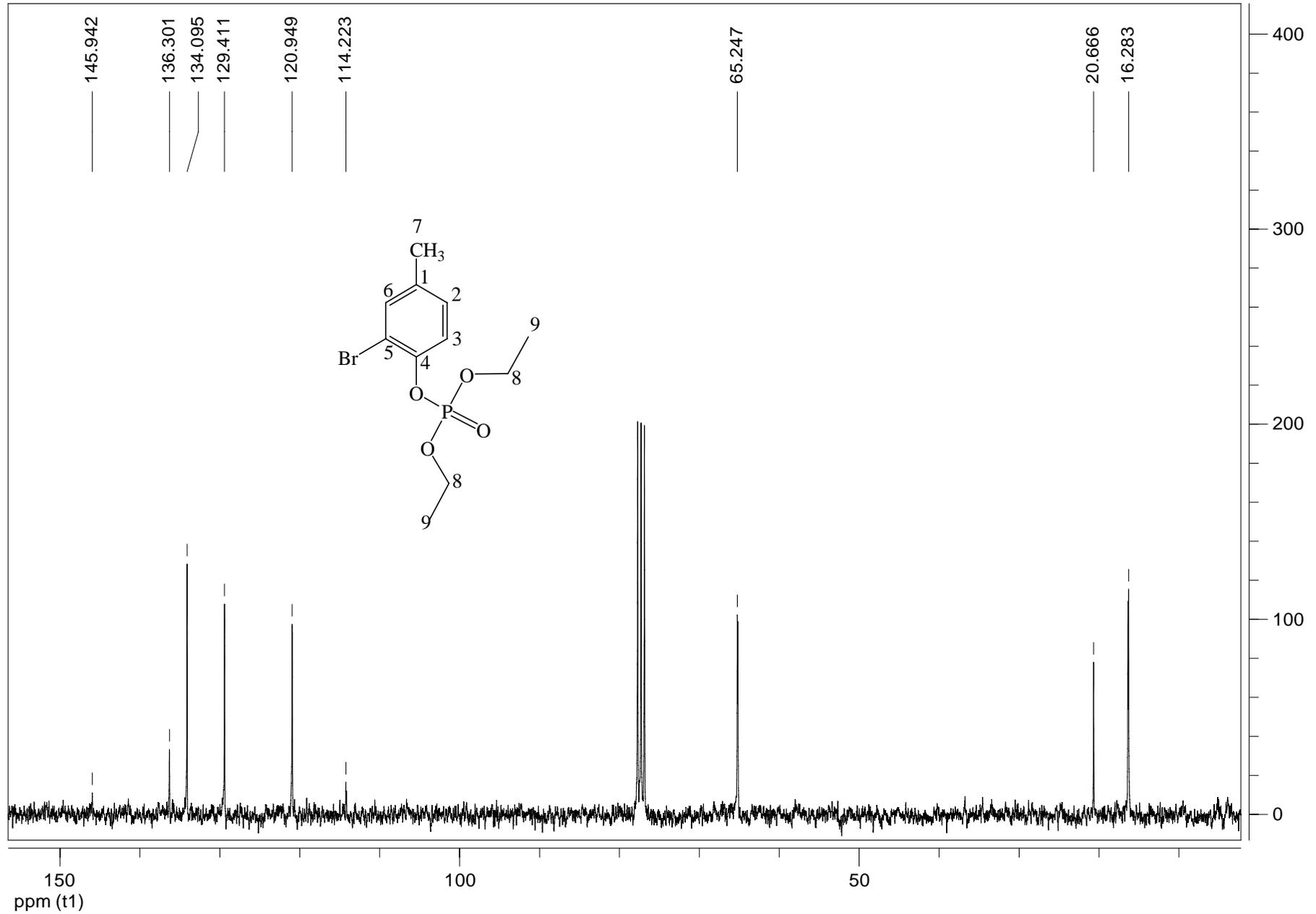
$\delta=4.31$ (dcd, $^3J_{\text{Hf-P}}=8.44$ Hz,
 $^3J=7.10$ Hz, $^1J=1.39$ Hz, 4H, H_e)

$\delta=7.32$ (dd, $^3J=8.32$ Hz,
 $^4J=1.16$ Hz, 1H, H_a)

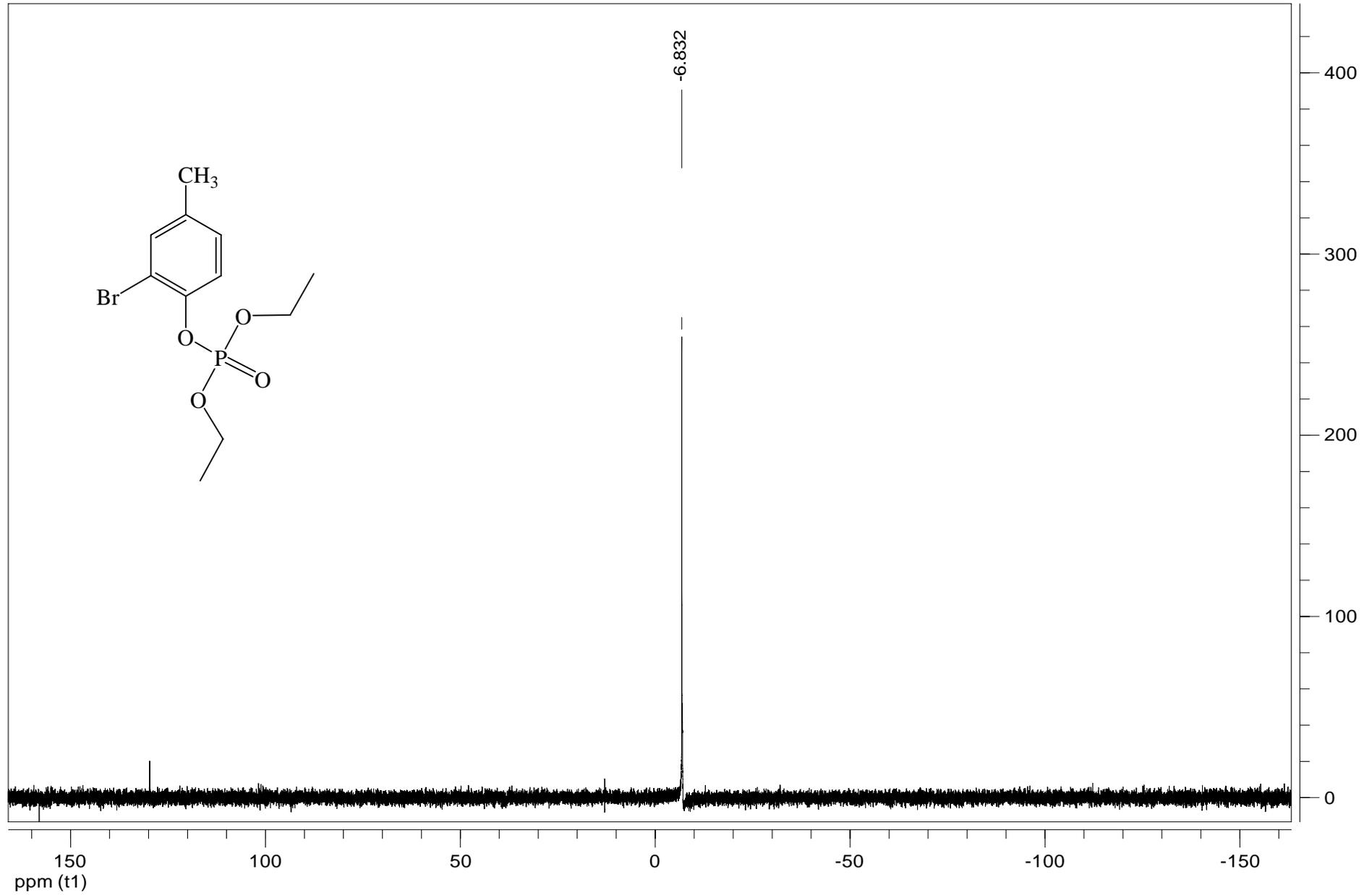
$\delta=7.37-7.39$
 (m, 1H, H_c)



ESPECTRO 18. RMN-¹³C.



ESPECTRO 19. RMN-³¹P



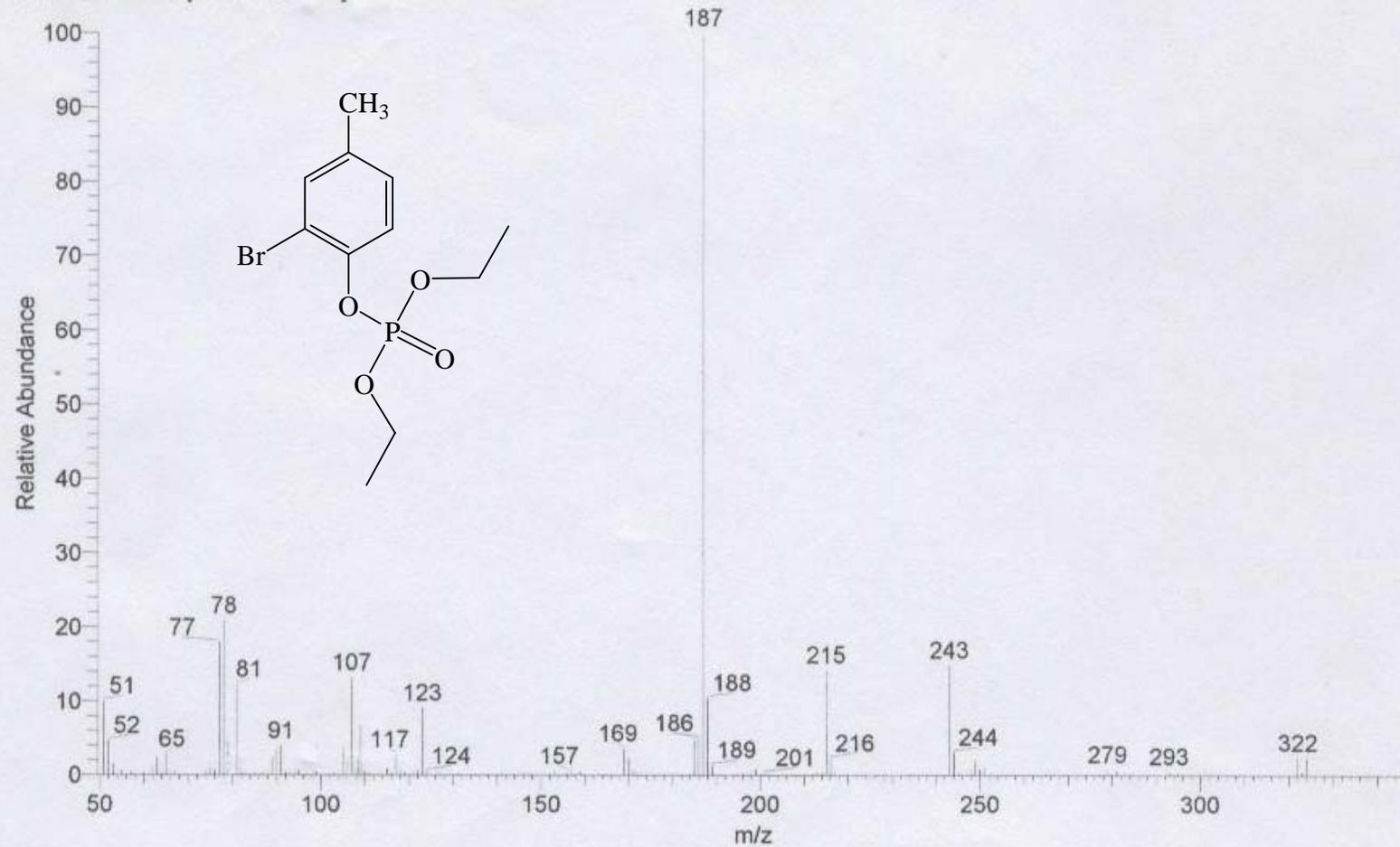
ESPECTRO 20. MASAS.

D:\Xcalibur\data\USAIND\OT1960_1

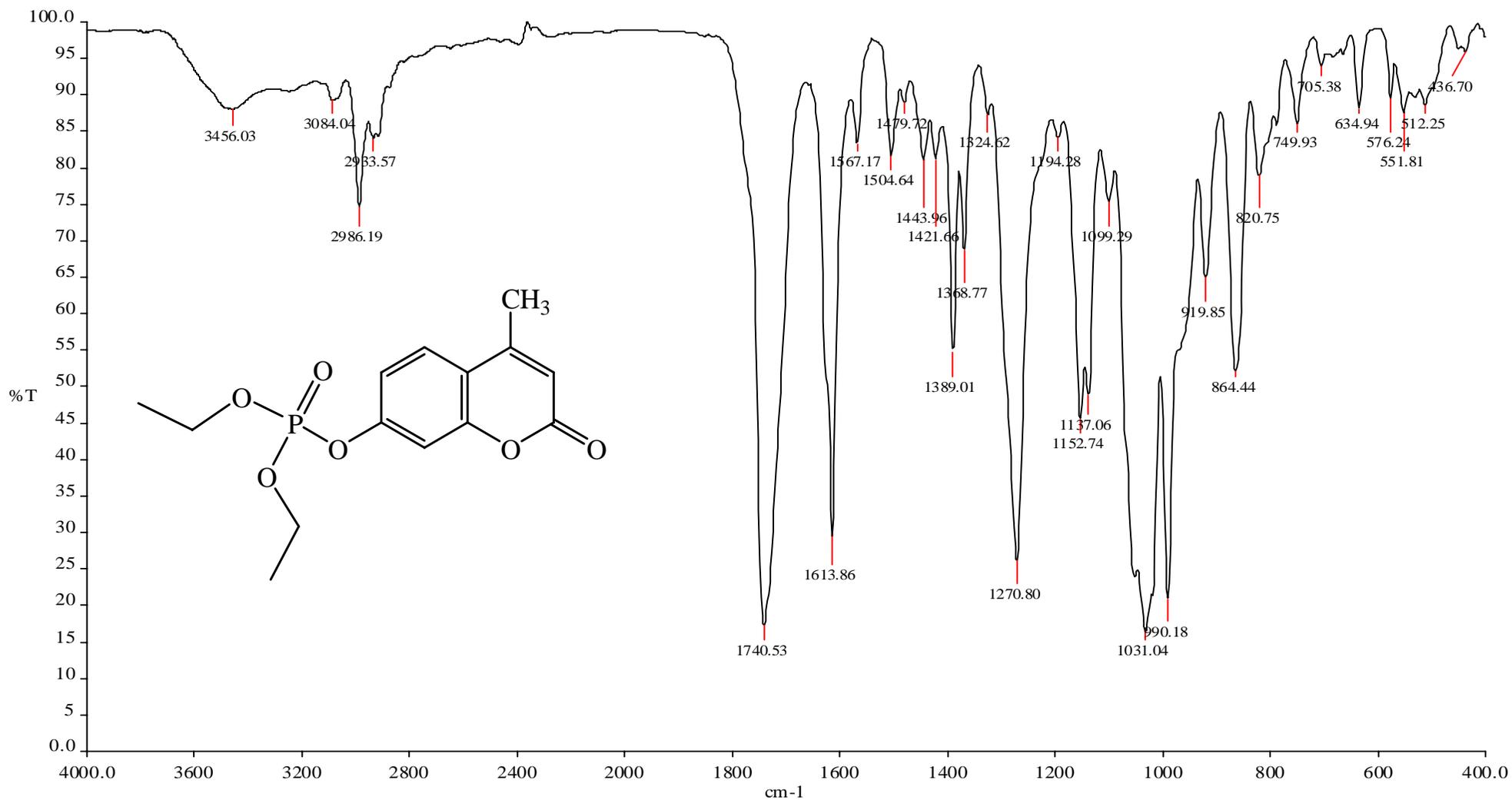
9/18/2008 1:21:21 PM

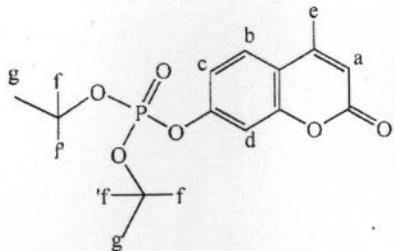
SOGA45

OT1960_1#2 RT: 0.21 AV: 1 SB: 2 0.41-0.62 NL: 3.59E7
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]



ESPECTRO 21. IR.





ESPECTRO 22. RMN-¹H

$\delta = 4.26$ (dcd, $^1J_{H,P} = 8.20$ Hz, $^1J = 7.11$ Hz, $^1J = 1.15$ Hz, 4H, H_i)

1.30 (ddd, $^1J_{H,H} = 7.10$ Hz, $^3J_{H,H} = 7.23$ Hz, $^4J_{H,P} = 1.08$ Hz, 6H, H_i)

$\delta = 7.59$ (d, $^1J = 8.15$ Hz, 1H, H_b)

$\delta = 7.24-7.22$ (m, 1H, H_c)

$\delta = 7.21-7.19$ (m, 1H, H_d)

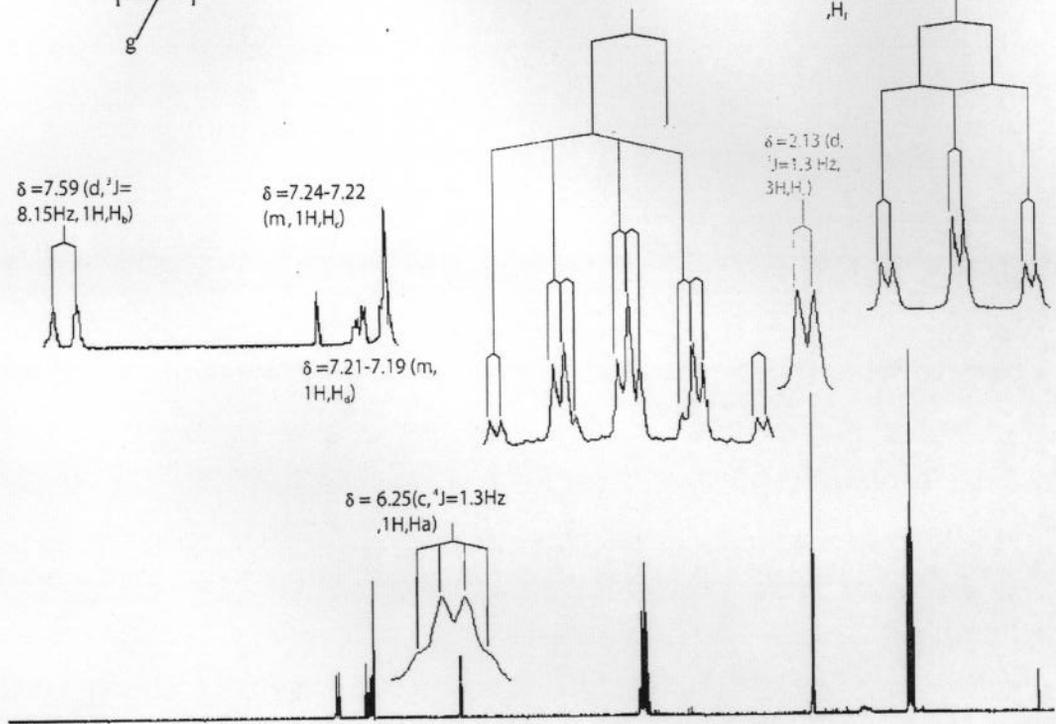
$\delta = 2.13$ (d, $^1J = 1.3$ Hz, 3H, H_e)

$\delta = 6.25$ (c, $^1J = 1.3$ Hz, 1H, H_a)

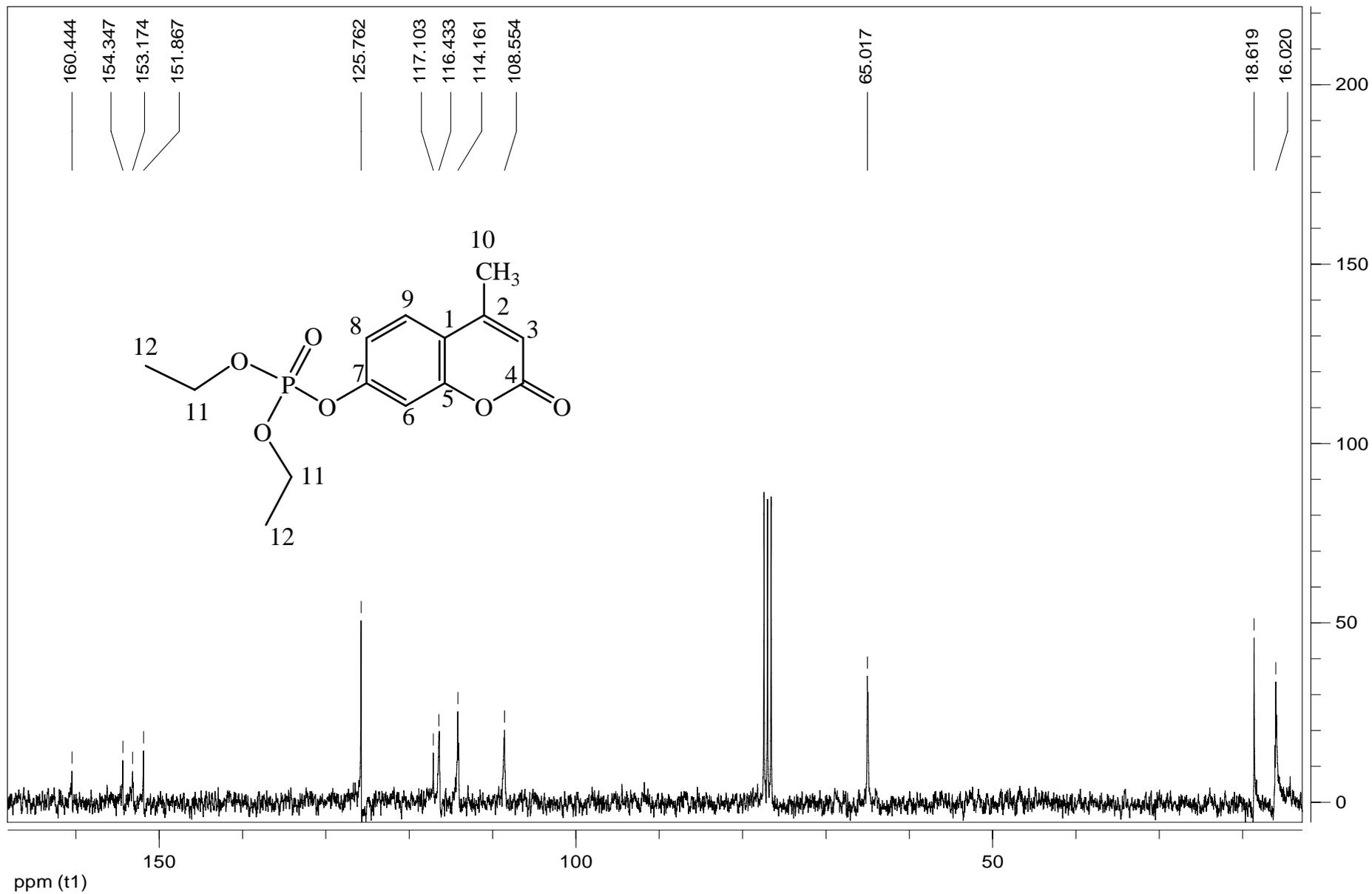
ppm (τ) 10.0

5.0

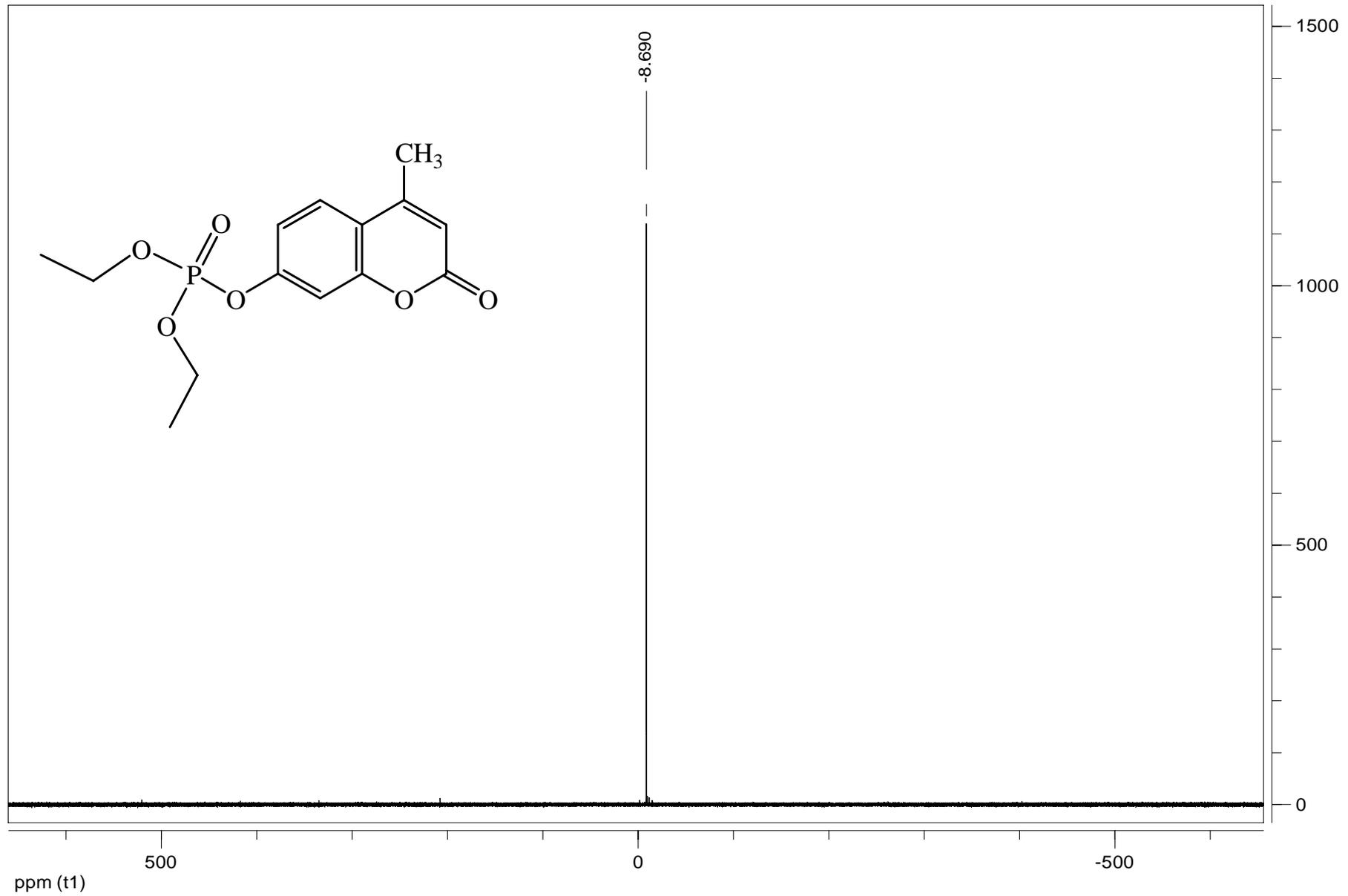
0.0



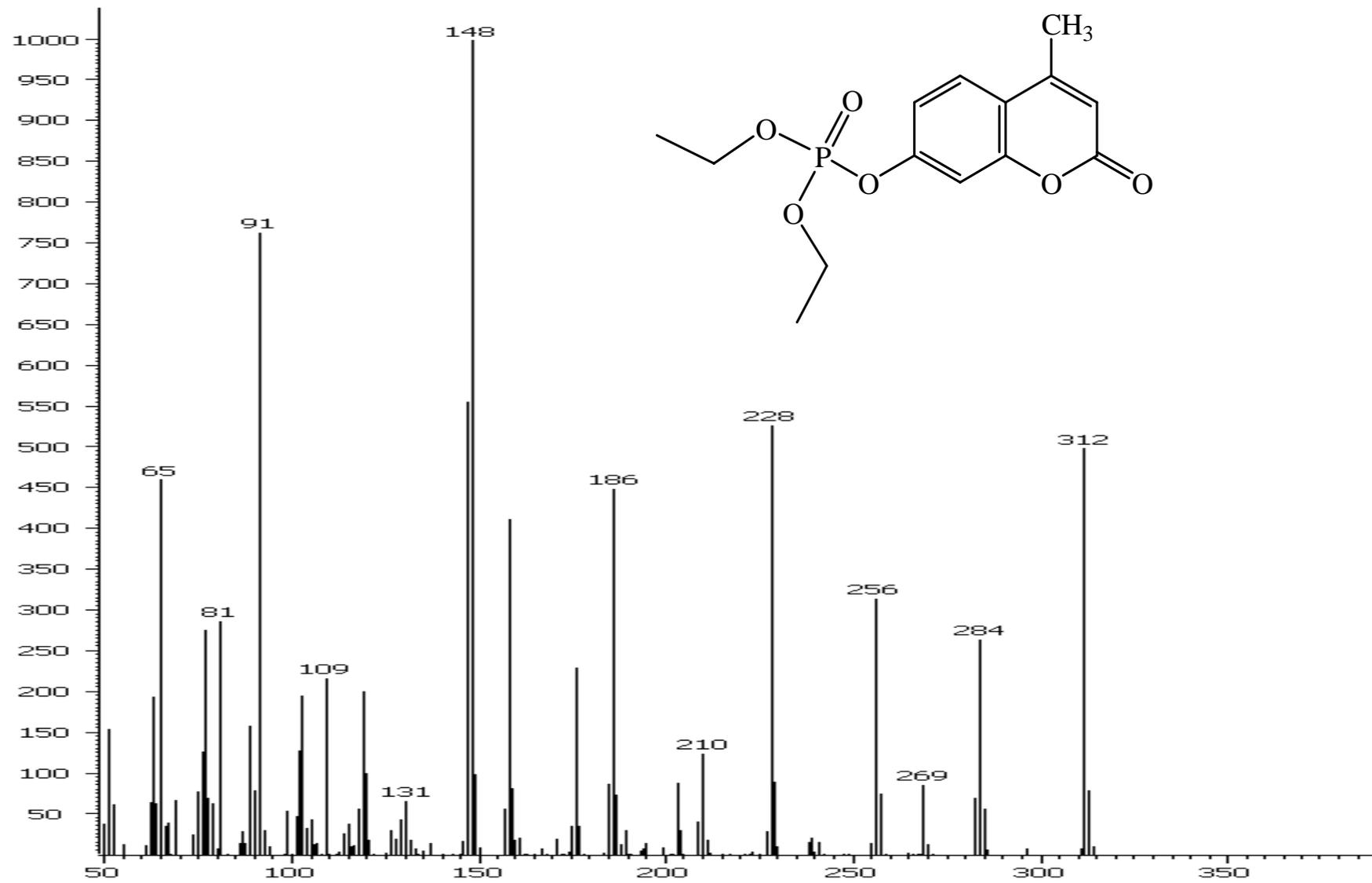
ESPECTRO 23. RMN-¹³C.



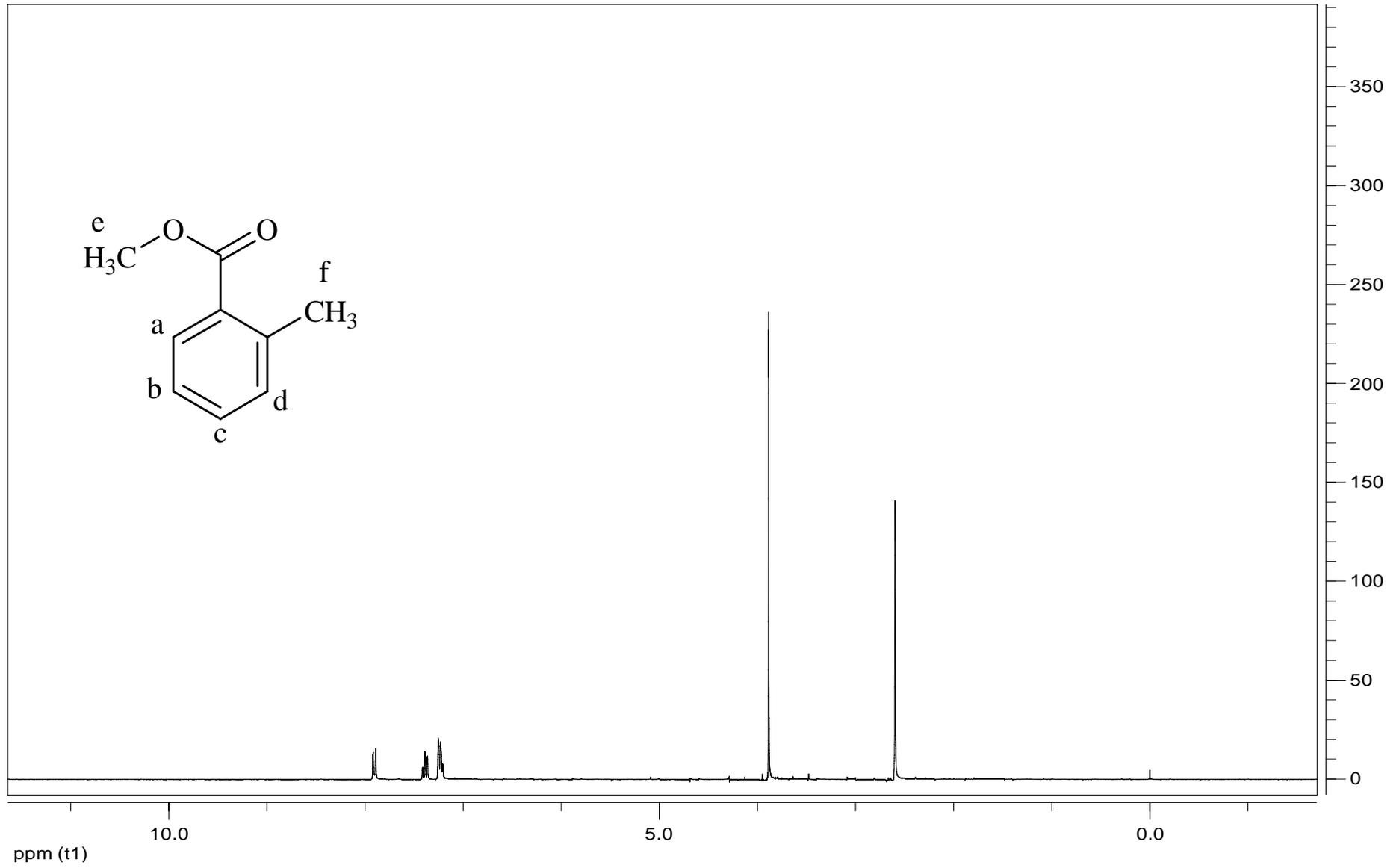
ESPECTRO 24. RMN-³¹P.



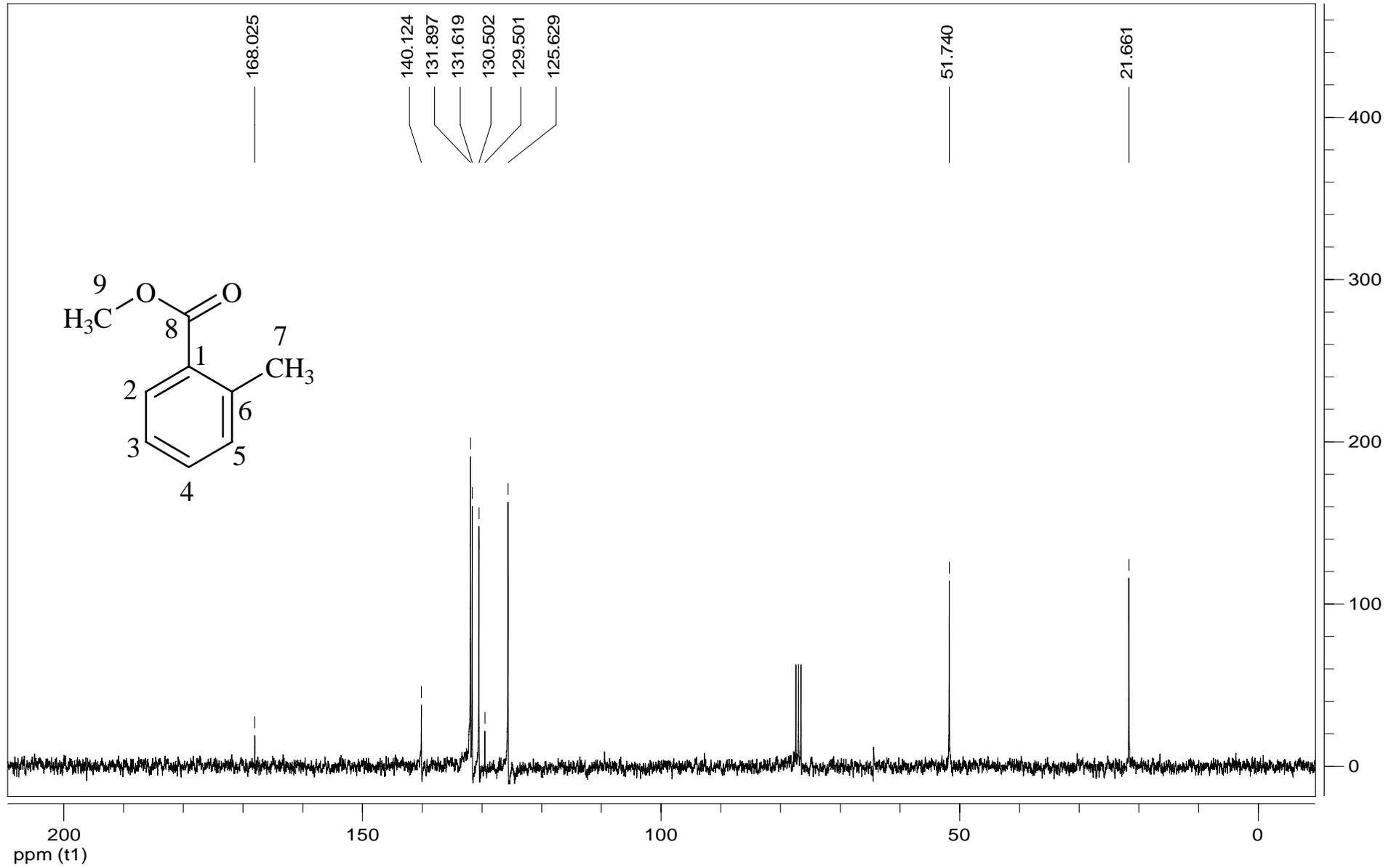
ESPECTRO 25. MASAS.



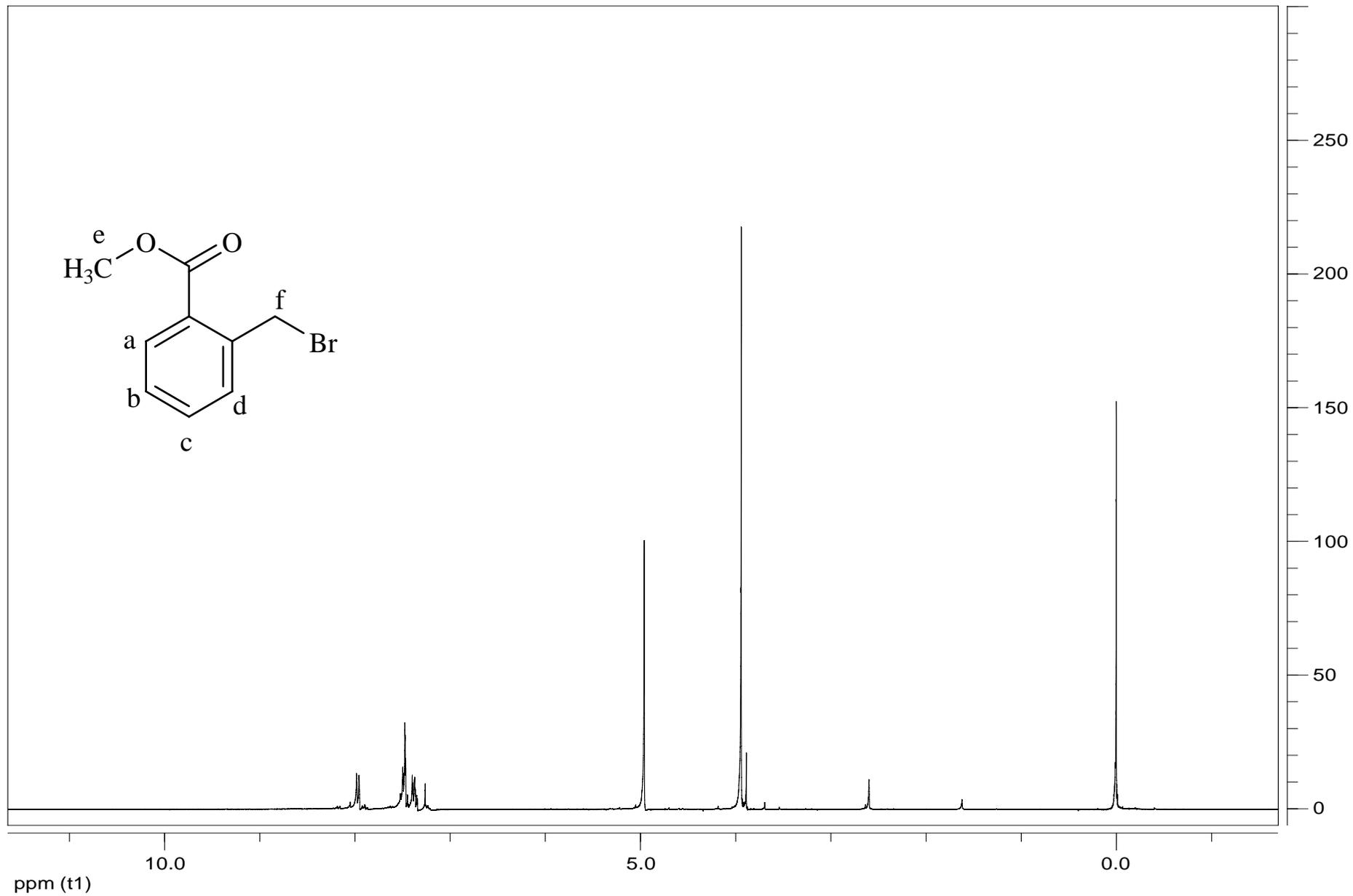
ESPECTRO 26. RMN-¹H.



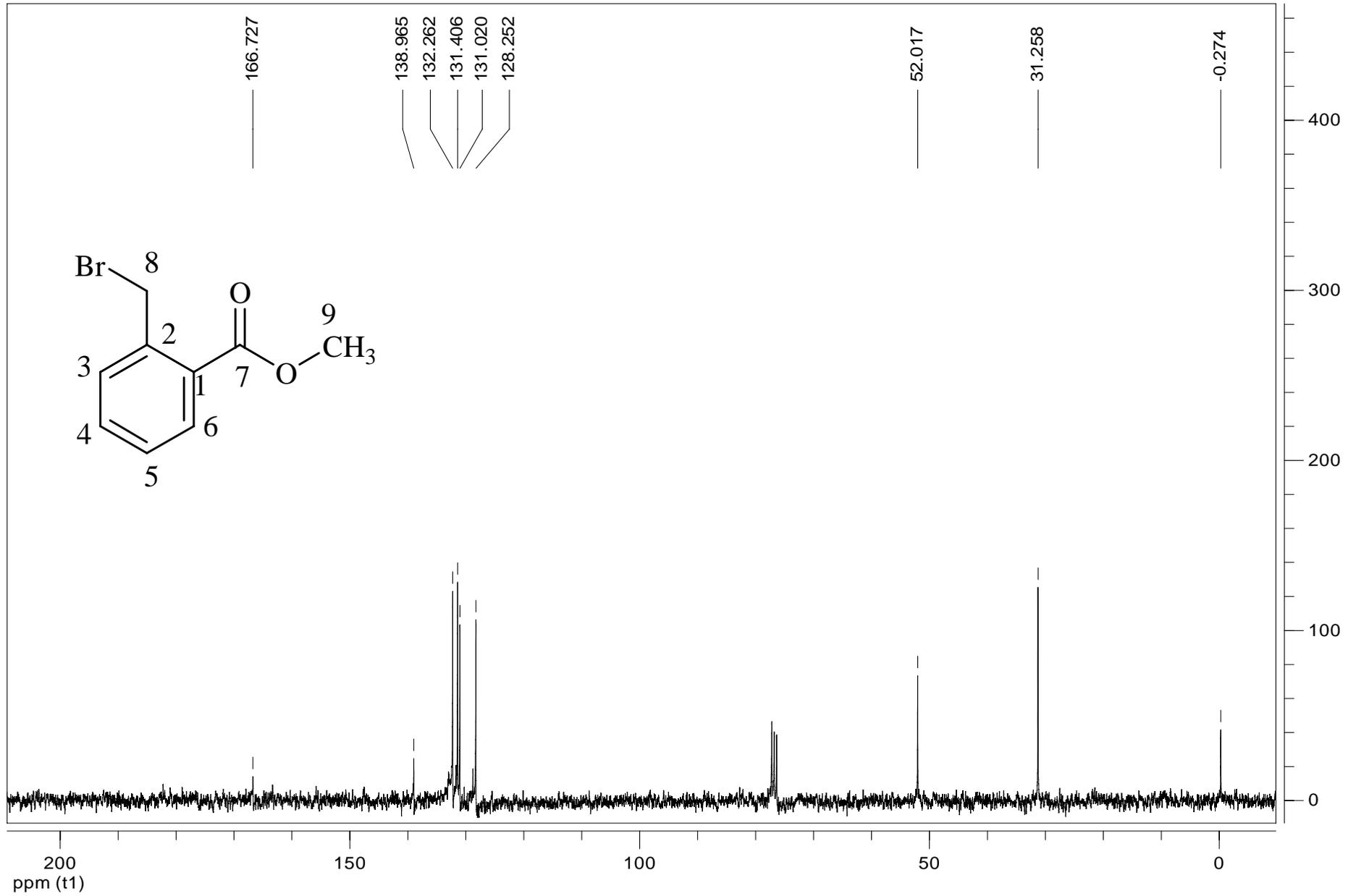
ESPECTRO 27. RMN-¹³C.



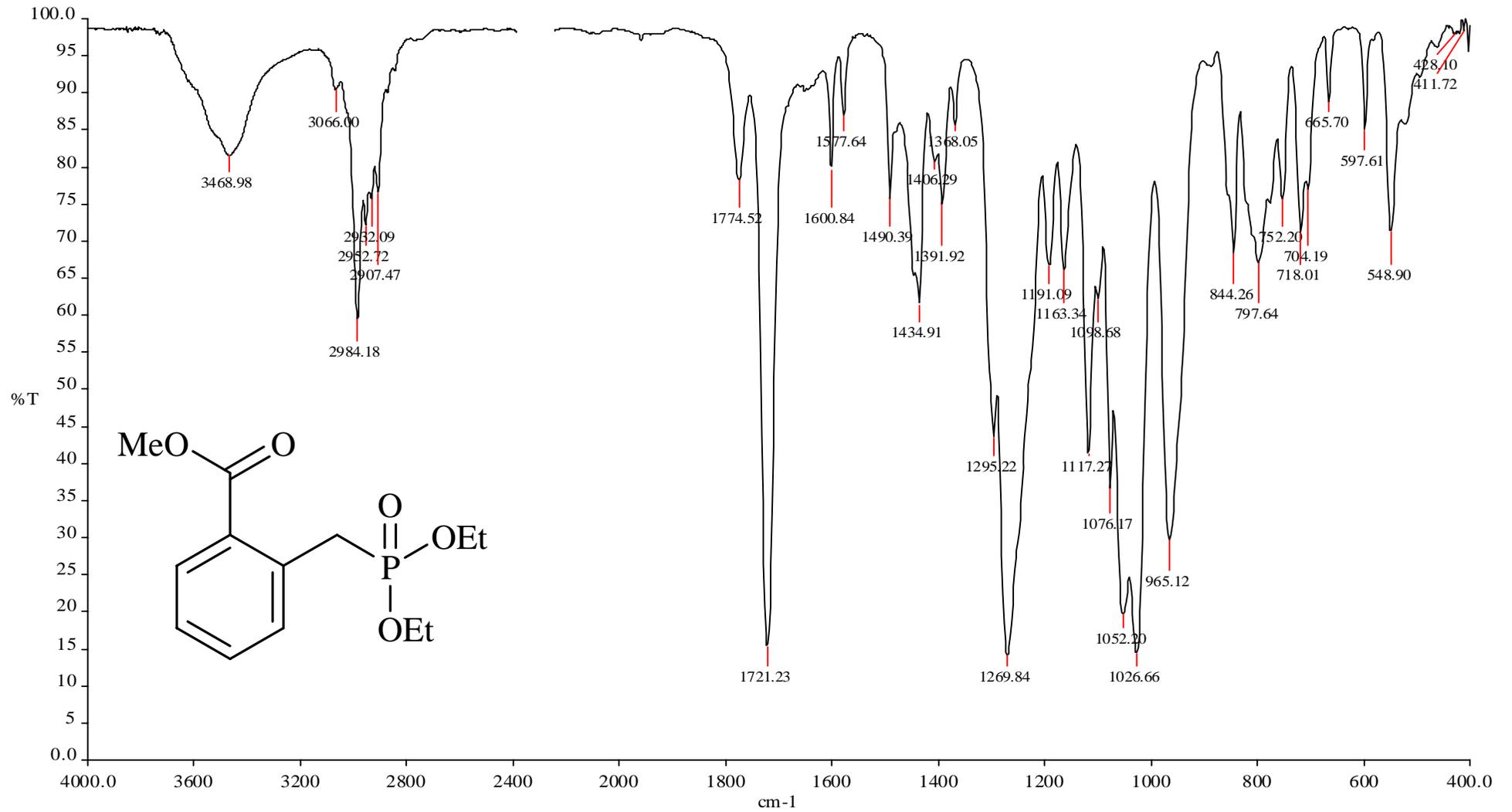
ESPECTRO 28. RMN-¹H.



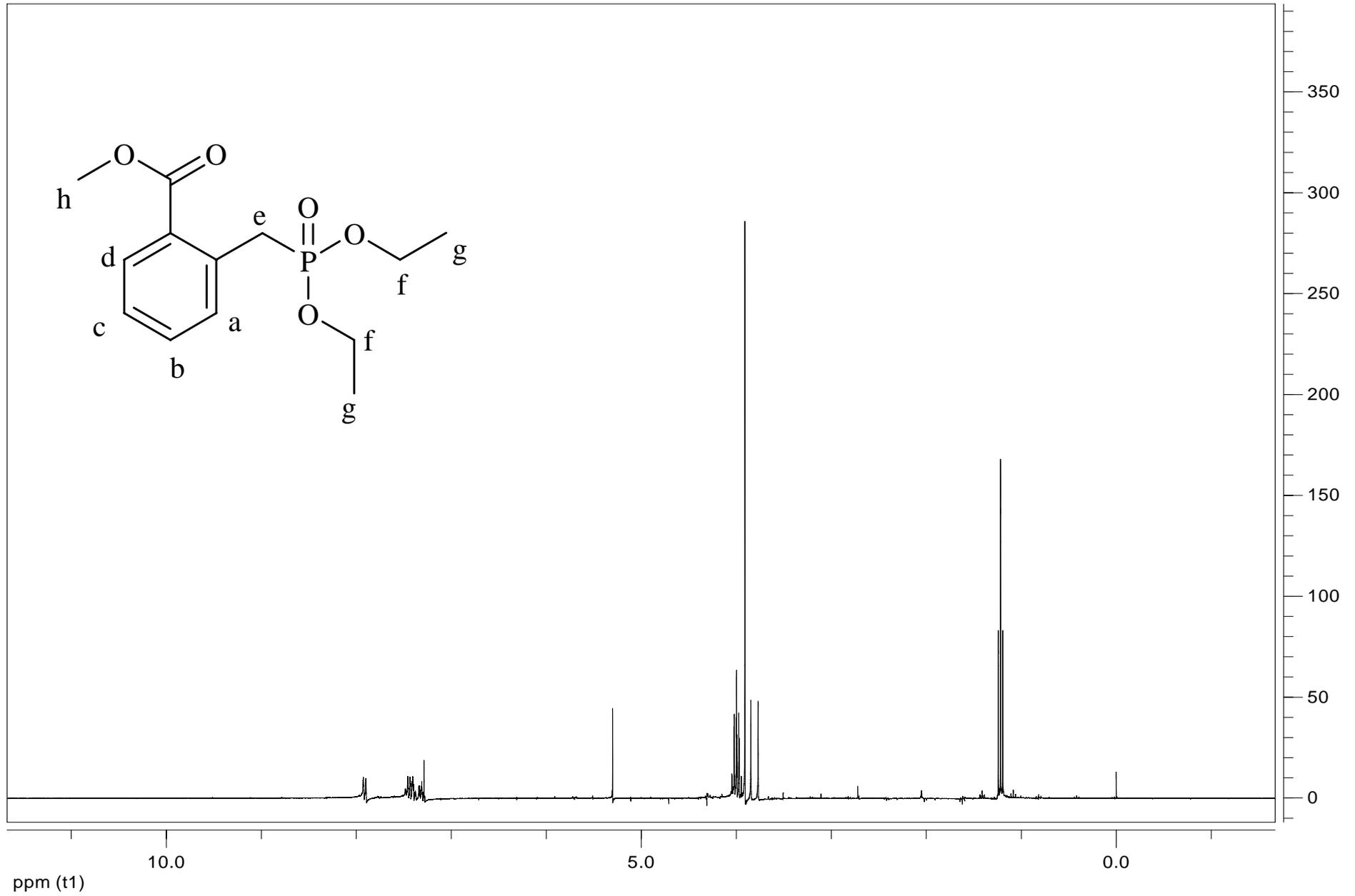
ESPECTRO 29. RMN-¹³C.



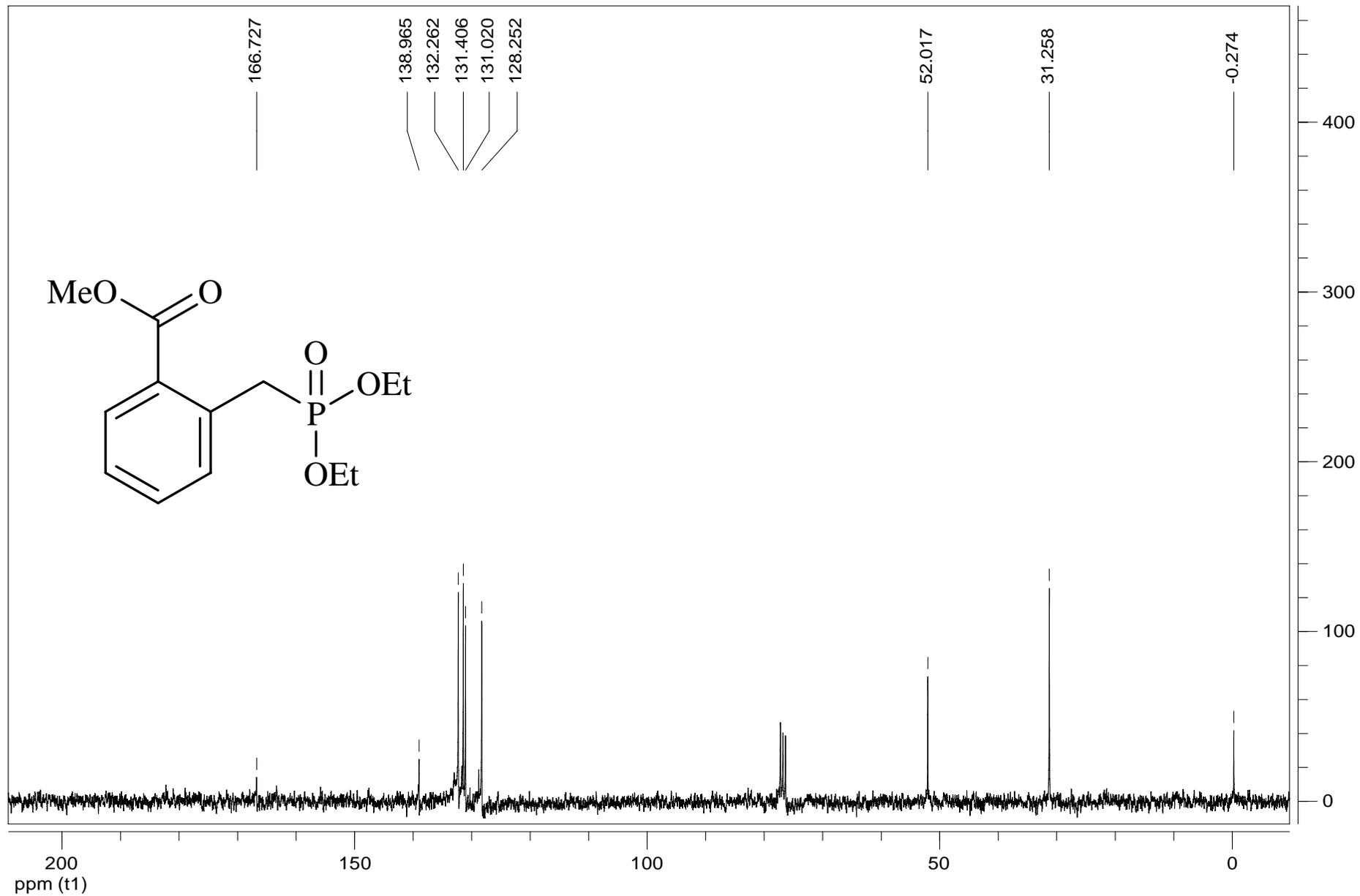
ESPECTRO 30. IR.



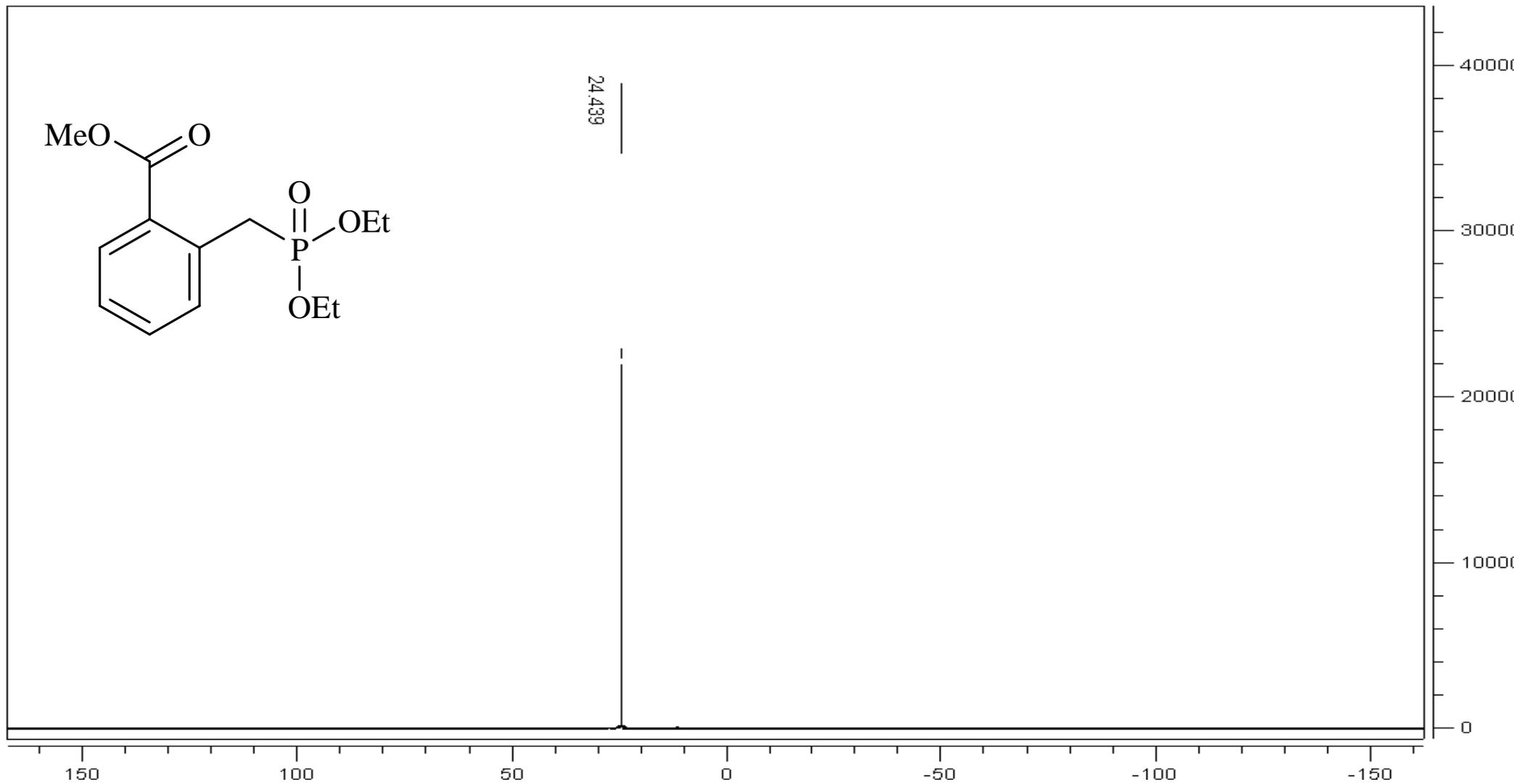
ESPECTRO 31. RMN-¹H.



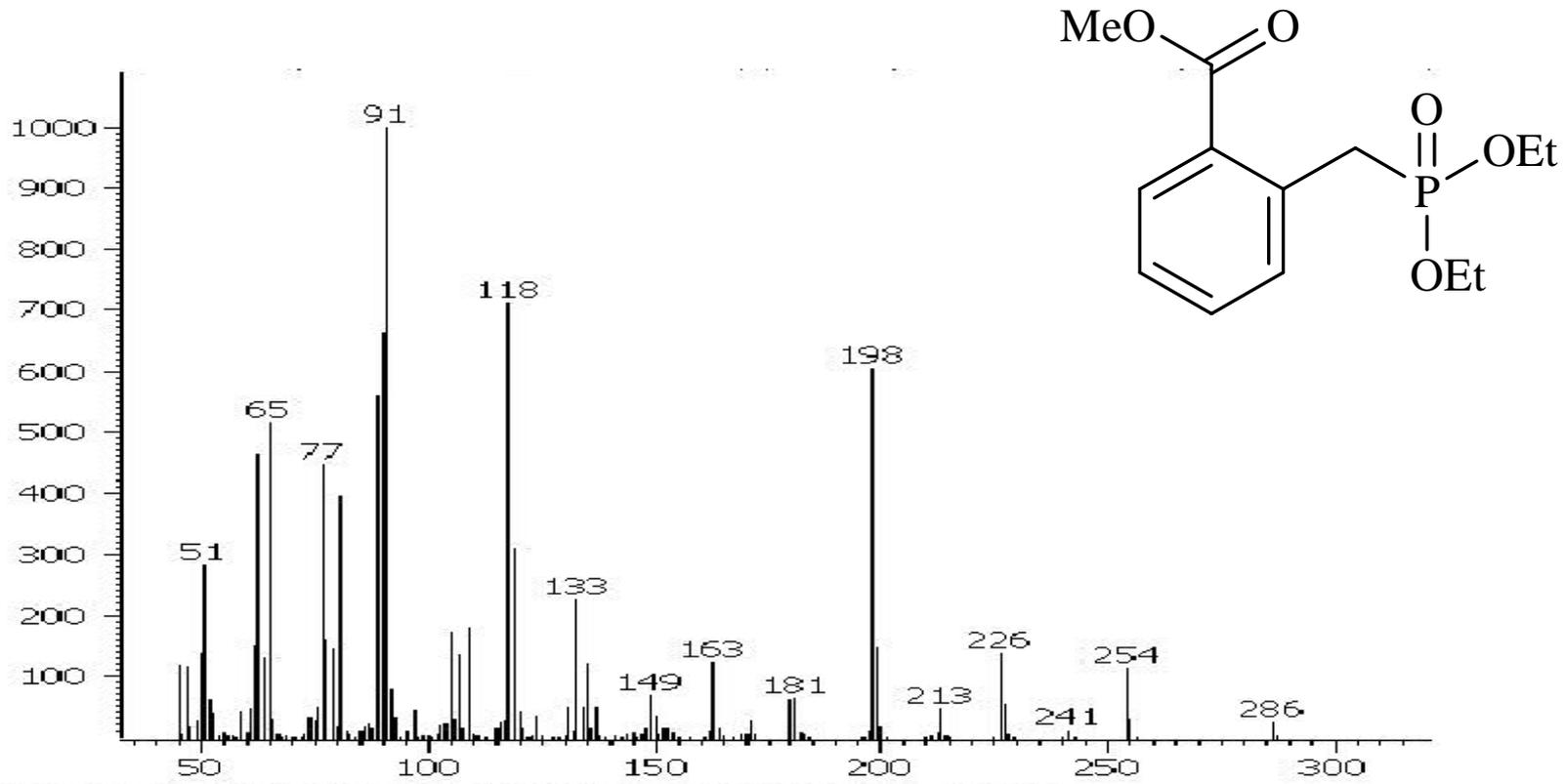
ESPECTRO 32. RMN-¹³C.



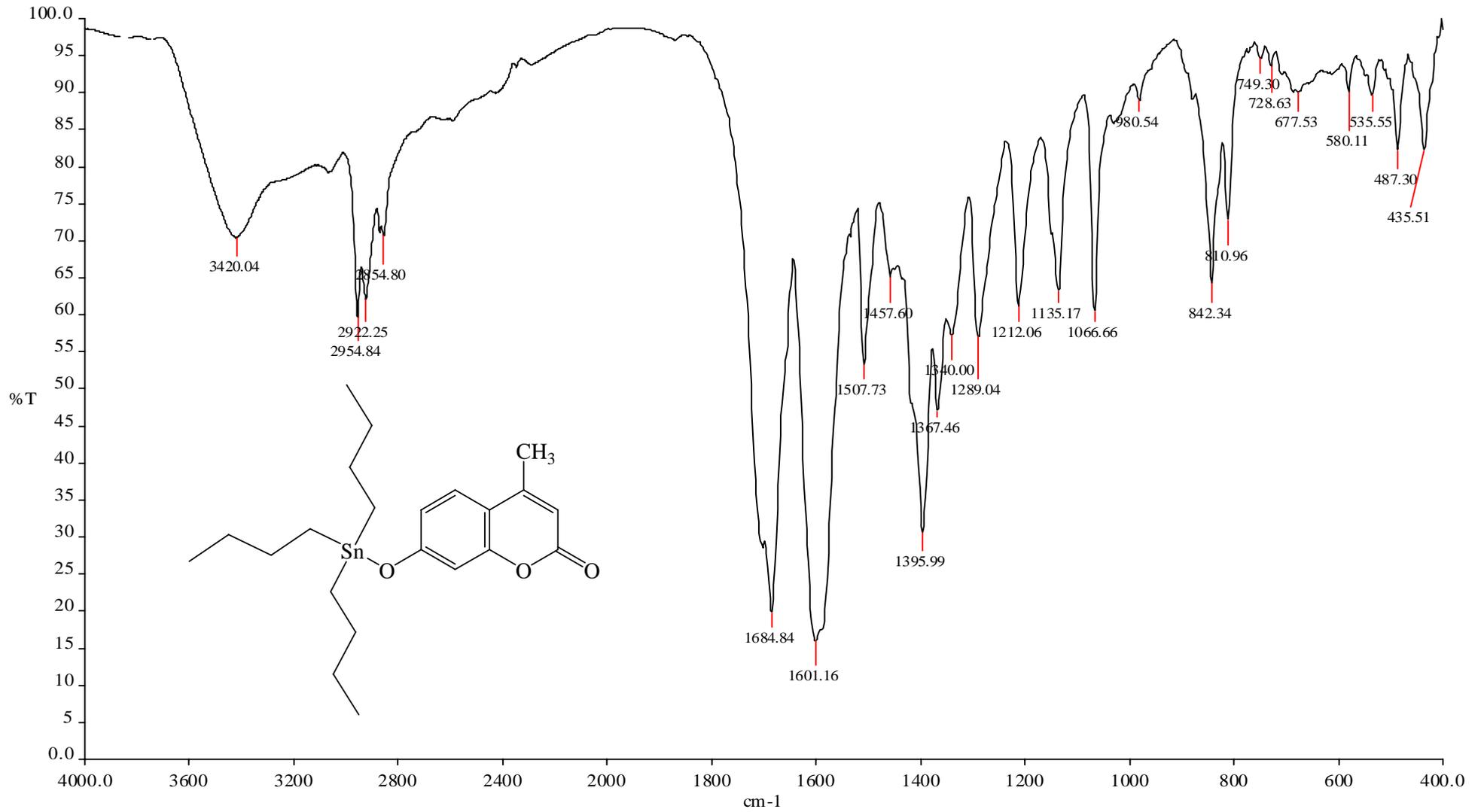
ESPECTRO 33. RMN-³¹P.



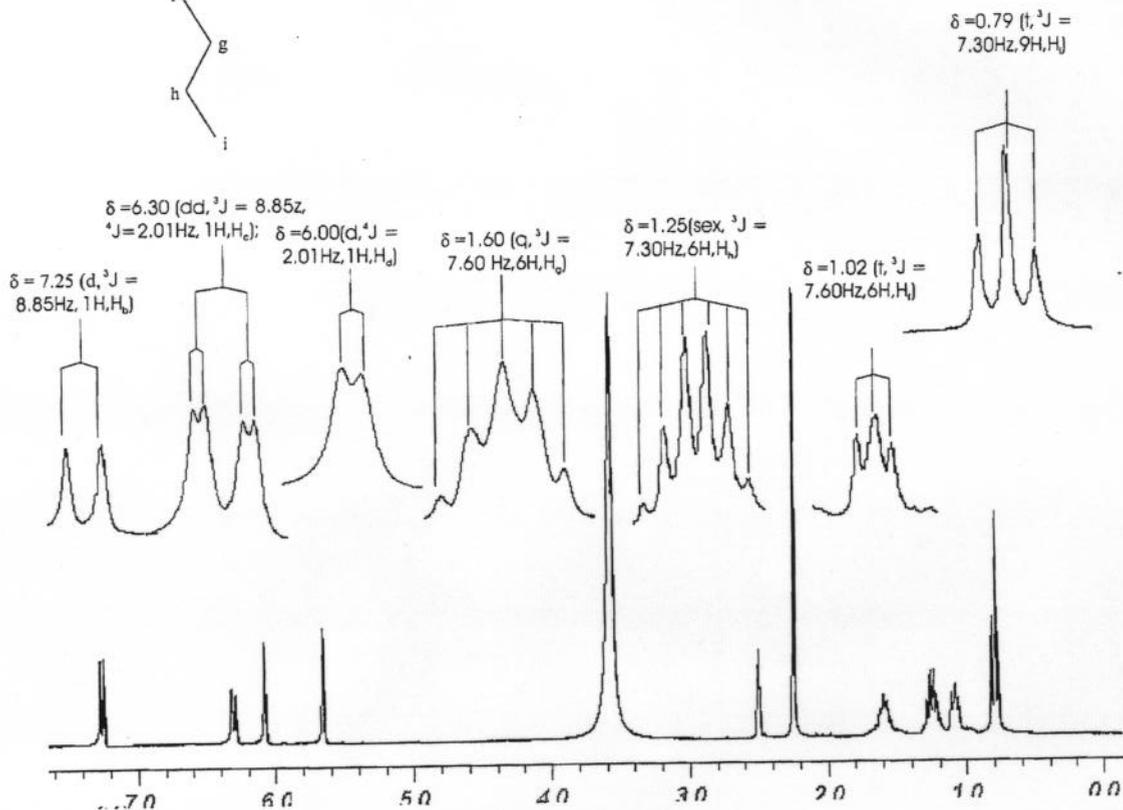
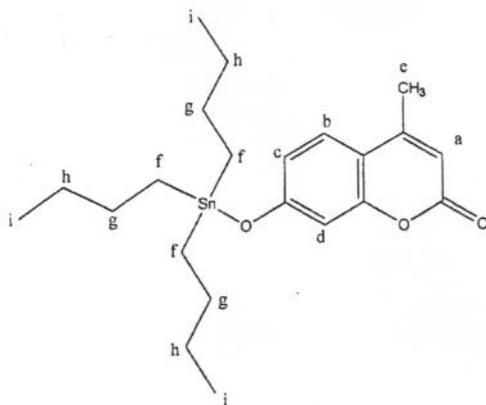
ESPECTRO 34. MASAS.



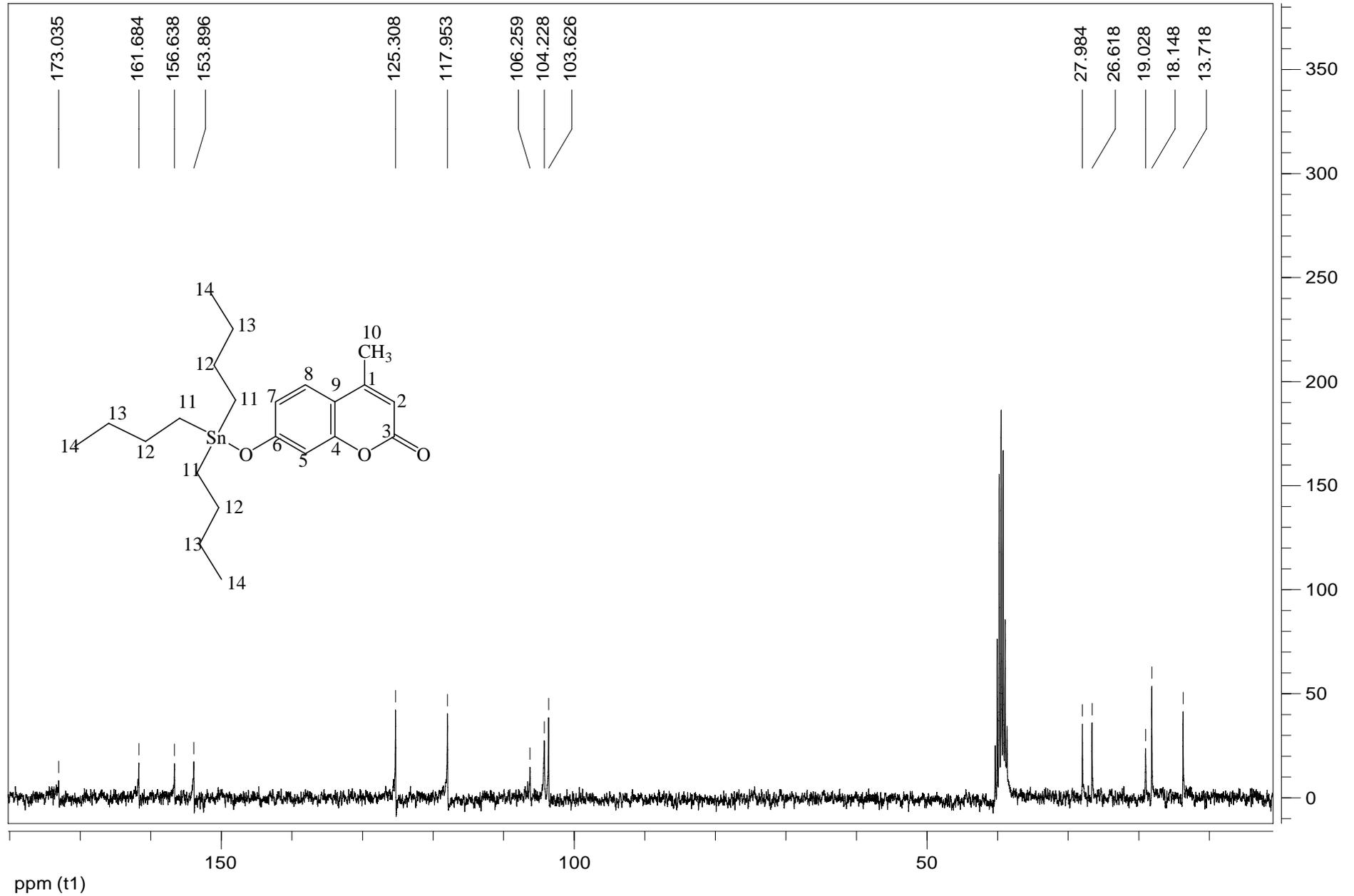
ESPECTRO 35. IR



ESPECTRO 36 RMN-¹H



ESPECTRO 37. RMN-¹³C.



ESPECTRO 38. MASAS.

