



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

FACULTAD DE QUÍMICA

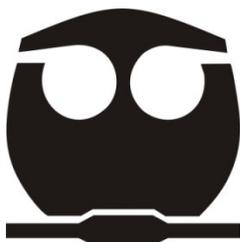
SÍNTESIS DE DERIVADOS DE LA FENOTIAZINA CON  
PROBABLE ACTIVIDAD IXODICIDA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO

PRESENTA:

EDGAR HUMBERTO AGUILAR APARICIO



MÉXICO D. F.

2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 MANUEL MENDEZ STIVALET**

**VOCAL:**                           **Profesor: LINO JOEL REYES TREJO**

**SECRETARIO:**               **Profesor: ROSA ISELA DEL VILLAR MORALES**

**1er. SUPLENTE:**           **Profesor: BERNARDO ANTONIO FRONTANA URIBE**

**2° SUPLENTE:**               **Profesor: MARGARITA ROMERO AVILA**

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

LABORATORIO 201, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO, EDIFICIO B, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

---

*M. EN C. JOSÉ MANUEL MENDEZ STIVALET*  
Asesor

---

*M. EN C. MARGARITA ROMERO AVILA*  
Supervisor Técnico

---

*EDGAR HUMBERTO AGUILAR APARICIO*  
Sustentante

## **AGRADECIMIENTOS.**

A la **Facultad de Química, UNAM** por darme la formación profesional necesaria, siempre tratare de poner su nombre en alto.

Profesor Stivalet, gracias por la confianza, la amabilidad y el apoyo, pero sobre todo gracias por enseñarme que la ciencia no siempre tiene que ser algo serio y formal.

Blas, gracias por la amistad, por los buenos consejos y por tu disposición a enseñarnos el camino de los heterociclos.

Mago, gracias por la paciencia, las enseñanzas y las sonrisas. Gran parte de este trabajo es tuyo te quiero magooooo.

## **DEDICATORIAS.**

Mi familia, mis padres Estela y Humberto. Esto es de ustedes, gracias por enseñarme quien soy y de donde vengo. Yadira, mi hermana, mi ser de luz. Chava, cuñado gracias por siempre estar ahí. Tía Delia tío Carlos, saben que los quiero como si fueran mis padres. Osvaldo, primate gracias por siempre tener fe y confiar en mí. Paty, mi palomita. Y a todos los demás gracias.

A mis otros hermanitos, Alejandro, Hermilo, Paco y Bertin. Sin duda muchos de los buenos pero sobre todo en los malos momentos siempre hemos estado juntos. Muchos años muchos recuerdos y una vida de amistad sincera. Mis otras hermanitas, Ángela, Mabel, Nadia. El toque femenino (a veces), las aliadas incondicionales.

Gracias a tod@s aquell@s que estuvieron y de alguna forma fueron participes de este sueño.

## ÍNDICE

<b>CAPÍTULO PRIMERO</b>	1
1.0 Introducción.	2
<b>CAPÍTULO SEGUNDO</b>	4
2.0 Antecedentes.	5
2.1 Epidemiología de las garrapatas que afectan al ganado bovino.	6
2.1.1 Garrapatas que afectan al ganado bovino.	6
2.1.2 Distribución en México de la garrapata de los géneros Boophilus y Amblyomma.	6
2.1.3 Importancia económica de las garrapatas en el ganado bovino.	8
2.2 Resistencia de las garrapatas a los garrapaticidas.	8
2.2.1 Factores causantes de la resistencia.	9
2.2.2 Mecanismos de defensa de las garrapatas hacia los garrapaticidas.	9
2.3 Diagnóstico de la resistencia.	10
2.3.1 Diagnóstico a nivel de campo.	10
2.3.2 Diagnostico en el laboratorio.	10
2.4 Manejo de la resistencia.	12
2.5 Criterios para el uso de garrapaticidas.	12
2.5.1 Frecuencia de aplicación.	13
2.5.2 Control de calidad de los garrapaticidas.	15
2.6 Métodos de control.	15
2.6.1 Control no químico.	16
2.6.2 Resistencia del hospedero.	16
2.6.3 Control biológico.	16
2.6.4 Manejo.	16
2.6.5 Vacunas.	18
2.6.6 Control químico.	18
2.6.7 Productos autorizados para el control de garrapatas en México.	19
2.6.8 Propiedades deseadas de los garrapaticidas.	22
2.7 Fenotiazina.	22
2.8 Métodos de síntesis de epóxidos.	26
2.8.1 Apertura de epóxidos catalizada por ácidos.	27
2.8.2 Apertura de epóxidos catalizada por bases.	27
2.9 Sustitución nucleofílica aromática en piridinas.	28
<b>CAPÍTULO TERCERO:</b>	30
3.0 Objetivos.	31
<b>CAPÍTULO CUARTO.</b>	35
4.0 Resultados y discusión	36
4.1 Espectroscopia del producto 10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina.	38
4.2 Espectroscopia del producto 10-(2-(5-(trifluorometil) piridin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina.	43

4.3 Espectroscopia del producto 10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina.	47
4.4 Espectroscopia del producto 10-(2-(3, 6-dimetilpirazin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina.	52
<b>CAPÍTULO QUINTO.</b>	56
5.0 Parte Experimental.	57
5.1 Reactivos.	57
5.2 Equipos.	57
5.3 Obtención de Productos.	58
5. 3. 1. 10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina.	58
5. 3. 2. 10-(2-(5-(trifluorometil) piridin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina.	59
5. 3. 3. 10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina.	59
5. 3. 4. 10-(2-(3, 6-dimetilpirazin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina.	60
<b>CAPÍTULO SEXTO:</b>	61
6.0 Conclusiones.	62
<b>CAPÍTULO SEPTIMO:</b>	63
7.0. Bibliografía.	64
<b>CAPÍTULO OCTAVO:</b>	66
8.0 Anexos.(IR, RMN <sup>1</sup> H, RMN <sup>13</sup> C y EM).	67

# **CAPÍTULO PRIMERO**

## **INTRODUCCIÓN**

## 1.0 Introducción

En los países tropicales y subtropicales, uno de los principales problemas económicos en la ganadería bovina son las garrapatas y las enfermedades que éstas transmiten. Por su importancia económica y sanitaria la garrapata *Boophilus* es el género principal bajo control en México. Asimismo, el género *Amblyomma* tiene relevancia por los daños directos que ocasionan a los bovinos. La estrategia más utilizada para controlar las garrapatas consiste en romper el ciclo de ésta a través de la aplicación de tratamientos con garrapaticidas a intervalos específicos, determinados por la región ecológica, especie a la que se va a combatir y eficacia residual del garrapaticida.

Las familias de productos químicos que se utilizan para el control de las garrapatas son piretroides, amidinas y lactonas macrocíclicas. Estos productos han sido utilizados con éxito en el control de las garrapatas; sin embargo, su uso irracional ha ocasionado la generación de cepas de garrapatas resistentes a la acción de la mayoría de estos productos químicos.

La resistencia se define como la capacidad adquirida por individuos de una población parásita que les permite sobrevivir a dosis de químicos que generalmente son letales para una población normal. La resistencia cruzada 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 es la utilización de varios mecanismos hacia la acción de varias clases de insecticidas no relacionados químicamente.

El desarrollo de la resistencia es un proceso evolutivo que aparece por selección genética. Diversas especies de insectos han logrado sobrevivir de manera natural a condiciones adversas, mediante un proceso de adaptación gradual para mantener el orden en los ecosistemas. Cuando un insecticida es utilizado intensivamente, ocasiona una fuerte presión de selección que elimina

los individuos susceptibles y el insecticida se convierte en el agente de selección más importante. Contrastando con la lenta evolución de la resistencia a sustancias tóxicas producidas por plantas en la naturaleza, el desarrollo de resistencia a los insecticidas sintéticos ha sido extremadamente rápido, posiblemente porque los insectos pueden utilizar mecanismos desarrollados en defensa contra compuestos patógenos de la planta. La velocidad con que se desarrolla la resistencia en la población depende principalmente de la frecuencia inicial de los genes que confieren resistencia, la intensidad de selección, el grado de dominación del gen y la relativa capacidad del genotipo.

La química orgánica es muy extensa, formando parte de ella diversos sistemas como los compuestos heterocíclicos los cuales en su mayoría presentan algún tipo de actividad biológica. Entre ellos tenemos a la fenotiazina, molécula que consta de tres anillos en el que las dos estructuras bencénicas están unidas por un átomo de azufre y uno de nitrógeno en posiciones no adyacentes. Este sistema ha sido estudiado desde hace tiempo por varios grupos de investigación debido a su alta actividad biológica como fármaco e insecticida. Algunos ejemplos de este tipo de productos son la clorpromazina, la trifluoperazina y la tioridazina utilizadas como fármacos antipsicóticos. La Perfenazina, se administra con éxito a pacientes con apatía, negativismo crónico y además recomendado en el control de la náusea y vómito severos, incluyendo el postoperatorio, quimioterapia y/o radiación. El Diazinon, es otro derivado de fenotiazina utilizado como un insecticida organofosforado usado para controlar insectos en el suelo, en plantas ornamentales y en cosechas de frutas y hortalizas. También se usa para controlar plagas caseras como moscas, pulgas y cucarachas

Como parte de la investigación desarrollada sobre nuevos compuestos con actividad insecticida nuestro grupo está interesado en la construcción de derivados de fenotiazina para probar su actividad, en este trabajo presenta los resultados obtenidos.

# **CAPÍTULO SEGUNDO**

## **ANTECEDENTES**

## 2.0 Antecedentes

En los países tropicales y subtropicales, uno de los principales problemas económicos en la ganadería bovina son las garrapatas y las enfermedades que éstas transmiten. Por su importancia económica y sanitaria la garrapata *Boophilus* es el género principal bajo control y erradicación en la campaña realizada en México. Asimismo, el género *Amblyomma* tiene relevancia por los daños directos que ocasionan a los bovinos. La estrategia más utilizada para controlar las garrapatas consiste en romper el ciclo de ésta a través de la aplicación de tratamientos con garrapaticidas sobre el cuerpo de los animales infestados a intervalos específicos determinados por la región ecológica, especies a las que se van a combatir y eficacia residual del garrapaticida (en este trabajo el término garrapaticida es sinónimo de ixodicida, acaricida o pesticida).

Las familias de productos químicos que se utilizan para el control de las garrapatas son organofosforados, piretroides, amidinas y lactonas macrocíclicas. Estos productos han sido utilizados con éxito en el control de las garrapatas; sin embargo, su uso irracional ha ocasionado la generación de cepas de garrapatas, como la *B. microplus*, resistentes a la acción de la mayoría de los productos químicos.

En México, la resistencia a garrapaticidas se ha venido monitoreando desde la década de los ochentas cuando se detectaron los primeros casos de resistencia a organofosforados, debido a esto se autorizó en el país la comercialización de las amidinas. Posteriormente, en el año 2001, se detectaron en México los primeros casos de resistencia a las amidinas. Debido al daño que producen y al problema de resistencia a los garrapaticidas, es necesario establecer programas de control integral para el combate de esta plaga.

## **2.1 Epidemiología de las garrapatas que afectan al ganado bovino.**

### **2.1.1 Garrapatas que afectan al ganado bovino.**

En México se han identificado 77 especies de garrapatas que afectan al ganado bovino y al hombre. En la ganadería bovina nacional las especies de garrapatas de mayor importancia son: *Boophilus microplus*, *B. anulatus*, *Amblyomma cajennense*, *A. imitator*, *A. maculatum*, *A. triste*, *A. americanum* y *Anocentor nitens*. Sin embargo, las especies de mayor importancia para el ganado bovino en México son *B. microplus* y *A. cajennense*.

### **2.1.2 Distribución en México de la garrapata de los géneros *Boophilus* y *Amblyomma*.**

El microclima influye directamente en la reproducción y supervivencia de las garrapatas, y de éste depende directamente el género de garrapata presente en una región.

La distribución geográfica de las garrapatas en México (Figura 1), obedece a factores ambientales, entre los que destacan la humedad relativa, la temperatura, y la vegetación, que son determinantes en la distribución de las especies. Otros factores que intervienen en la distribución son la altitud, presencia y abundancia de hospederos y las prácticas de control o erradicación que el hombre ejerce sobre las poblaciones de garrapatas.



Figura 1

La *B. microplus* presenta en el país un área de distribución, que abarca zonas tropicales, templadas y áridas; en conjunto se considera que cubre 1,043,722 Km<sup>2</sup>, lo que representa el 53.0% del territorio nacional.

El esquema de distribución de *B. annulatus* es muy diferente, presentándose una mayor afinidad por zonas áridas y templadas, abarcando una superficie aproximada de 539,087 Km<sup>2</sup> (27.0% del territorio nacional). En ambos casos se presentan los datos del año 1983, fecha en la que se había logrado avanzar en la erradicación de *Boophilus* en un número significativo de municipios, principalmente en el norte de México. En la actualidad muchos municipios de México que estaban erradicados de garrapatas *Boophilus*, están siendo reinfestados.

*A. cajennense* tiene una área de distribución en México de 609, 857 Km<sup>2</sup>, lo que representa el 31% del territorio nacional. Su presencia se debe a la protección de las zonas ecológicas y a que ha ocupado el hábitat de la *B. microplus* por la extensión e intensidad de los tratamientos con garrapaticidas en contra de ésta.

### **2.1.3 Importancia económica de las garrapatas en el ganado bovino.**

La garrapata *B. microplus* ha sido la especie principal bajo control en las campañas realizadas en México, debido a la importancia económica y sanitaria.

A través de su acción directa o del efecto indirecto sobre la producción animal, las garrapatas causan las mayores pérdidas a la ganadería bovina. El daño de la piel que es causado por el piquete y los abscesos que se desarrollan producen apreciables pérdidas en el valor de las pieles. Además de la pérdida de sangre y un efecto por toxinas, en el caso de las vacas lecheras, estos abscesos frecuentemente están involucrados en el daño, o la pérdida, de la glándula mamaria con la consecuente disminución de la producción láctea.

Las garrapatas tienen un efecto nocivo directo sobre la ganancia de peso de los animales. En el ganado de engorda cada garrapata adulta repleta de sangre ha demostrado reducir la ganancia de peso diaria en 0.6 g. La FAO estima que las pérdidas económicas atribuidas a *B. microplus* por disminución en la ganancia de peso es de 7.3 US dólares/animal/año. Asimismo, las garrapatas producen bajas en la fertilidad, mayor tiempo en la engorda y dificultan la importación de razas mejoradas para incrementar la calidad genética en áreas infestadas.

El efecto indirecto está dado por las enfermedades que transmiten y por problemas en la comercialización de animales infestados. Se estima que en México las garrapatas y enfermedades que transmiten producen pérdidas a la ganadería bovina de aproximadamente 48 millones de dólares (USD) anuales.

## **2.2 Resistencia de las garrapatas a los garrapaticidas**

La resistencia es el aumento significativo de individuos dentro de una población de una misma especie, capaz de tolerar dosis de droga que han resultado letales para la mayoría de los individuos de la misma especie.

### **2.2.1 Factores causantes de la resistencia**

La aplicación indiscriminada de garrapaticidas ha ocasionado la aparición de cepas de garrapatas resistentes a nivel de campo. El desarrollo de la resistencia es un proceso evolutivo que aparece por selección genética y se presenta en tres fases:

- *Fase de establecimiento.* Momento en que surge el alelo resistente en una población y el proceso se realiza por mutaciones naturales e independientes a la presión de selección.
- *Fase de desarrollo.* Es el incremento en el número de individuos resistentes que ocurre por la tasa de sobrevivencia preferencial sobre individuos susceptibles después del uso de productos químicos.
- *Fase de emergencia.* Este proceso es de corta duración y el alelo de resistencia es común en la población que manifestará la ineficacia del garrapaticida.

### **2.2.2 Mecanismos de defensa de las garrapatas hacia los garrapaticidas.**

Los mecanismos de defensa más importantes que ocurren en las garrapatas son:

- *Insensibilidad del sitio de acción.* La alteración de los genes cambia la estructura de las proteínas que se unen al pesticida, con la finalidad de contrarrestar la toxicidad del producto químico. El proceso más conocido ocurre con los piretroides, donde la garrapata resistente sufre una mutación en el gen del canal de sodio.
- *Detoxificación metabólica.* Se caracteriza por la degradación del garrapaticida, como consecuencia de la acción de las enzimas que participan en los procesos de detoxificación del insecto.

## **2.3 Diagnóstico de la resistencia**

### **2.3.1 Diagnóstico a nivel de campo.**

Al principio, la evidencia clásica de la resistencia es la supervivencia de algunas ninfas que evolucionan normalmente hasta llegar a hembras repletas, de 10-14 días después de haberse aplicado el tratamiento.

Para comprobar que existe resistencia a los garrapaticidas en un rancho, se requiere de una cuidadosa evaluación de las prácticas utilizadas para su aplicación, esto permite estar seguro de que realmente se está ante una situación de desarrollo de resistencia y no ante un problema de inadecuado uso del producto.

Cuando se detecta una falla en el control, la primera reacción debe ser comprobar si el garrapaticida se está aplicando correctamente y a la concentración adecuada. Esto incluirá una inspección de los medios y registros para determinar si el tratamiento ha sido bien manejado.

Una vez que se ha comprobado que no existen fallas en el uso del garrapaticida, es necesario recurrir a métodos de diagnóstico de laboratorio para confirmar que el problema en el control se debe al desarrollo de la resistencia. No existe una característica morfológica que distinga una cepa resistente de una susceptible.

### **2.3.2 Diagnostico en el laboratorio**

Las técnicas más utilizadas para el diagnóstico de la resistencia son los bioensayos, que son procedimientos experimentales que se usan para determinar la efectividad biológica de un pesticida. Los bioensayos son las técnicas recomendadas por la FAO como pruebas oficiales, para lo cual utilizan pesticidas a concentración comercial o a dosis llamadas dosis discriminantes. Estas pruebas tienen una sensibilidad que permite detectar un aumento significativo de individuos dentro de una misma especie capaces de resistir

dosis de garrapaticidas que han probado ser letales para la mayoría de los individuos de la misma especie.

Los bioensayos se dividen en dos grupos:

- Los que utilizan larvas (Prueba de paquete de larvas y de inmersión de larvas).
- Los que utilizan garrapatas adultas (Inmersión de garrapatas adultas).

Las técnicas basadas en larvas son las más difundidas; teniendo como principal ventaja la posibilidad de trabajar con un mayor número de individuos y evaluar cantidades importantes de principios activos y concentraciones de producto. Sin embargo, su principal desventaja sobre las pruebas que analizan los estados adultos, es que se requiere más de seis semanas para obtener los resultados, debido a que es necesario recolectar en los ranchos garrapatas repletas, ponerlas a ovipositar, esperar varias semanas para que emerjan las larvas y luego esperar a que tengan de 7 a 14 días de edad, para desarrollar la prueba.

Las técnicas que utilizan garrapatas adultas tienen ventajas sobre las que utilizan larvas, debido a que ofrecen una información rápida sobre la situación de la resistencia en condiciones de campo, pero la desventaja de estas pruebas es que se requiere de un alto número de garrapatas adultas repletas (100-200), las que en ocasiones son difíciles de recolectar en condiciones de campo. Esta cantidad de garrapatas puede ser menor si se cuenta con dosis discriminantes para los productos a probar (el doble de concentración de producto que mata el 99.9% de una población susceptible de garrapatas), situación que debe ser motivo de investigación en la actualidad.

En busca de mejores alternativas se han desarrollado métodos más sensibles y rápidos entre los que se encuentran las pruebas bioquímicas basadas en la detección de la actividad de enzimas sobre expresadas en las poblaciones de garrapatas y pruebas moleculares; sin embargo, el diagnóstico de resistencia se vuelve una situación más compleja, en la medida que son descubiertos

nuevos mecanismos de resistencia y eventualmente se necesitarán un conjunto de pruebas diagnósticas que se complementen para identificar el tipo de resistencia y el o los mecanismos involucrados.

## **2.4 Manejo de la resistencia**

Debido al problema de la resistencia de las garrapatas a los garrapaticidas, los productores deben reducir la frecuencia de aplicaciones, sin restar importancia a su uso como herramienta básica en el control integral de parásitos.

Para reducir la frecuencia de tratamientos se sugiere la aplicación estratégica de garrapaticidas, previa valoración del riesgo de infección o incluso del nivel de infestación del hospedero, realizando un conteo o estimando el número de garrapatas por animal.

El control integral de parásitos, conlleva a un conjunto de estrategias cuyas metas consideran la conservación de productos químicos disponibles para el control, preservando su efectividad pero al mismo tiempo reduciendo el impacto al ecosistema.

Para el control integral de parásitos se sugieren estrategias de control tales como: tratamientos estratégicos, el uso de pastos anti-garrapatas, descanso de praderas, uso de ganado resistente a las garrapatas, control biológico y la aplicación de vacunas contra la garrapata.

## **2.5 Criterios para el uso de garrapaticidas**

La base para establecer un programa de control de garrapatas en el ganado bovino es el conocimiento de la biología de las garrapatas en cada región. Se debe de tomar en cuenta que existen dos fases importantes, la fase parasítica y la fase no parasítica. La fase parasítica sobre el ganado bovino en el género *Boophilus* es constante y dura de 19-21 días; sin embargo, en el género *Amblyomma* este tiempo es variable dependiendo de las condiciones ambientales y la disponibilidad de los hospedadores que son animales de vida silvestre.

### 2.5.1 Frecuencia de aplicación

Actualmente, la concepción del enfoque de control de garrapatas ha cambiado. Con el propósito de retardar el problema de resistencia a los garrapaticidas, es necesario desestimular la recomendación de aquellas estrategias de control que promuevan la extrema reducción de las poblaciones de garrapatas en el hospedero y el “refugio” (garrapatas que se encuentran en el ambiente que no han recibido tratamiento con garrapaticidas) a través de tratamiento sistemático del garrapaticida. Se ha demostrado que los ranchos que utilizan garrapaticidas para su control por más de 6 veces al año tienen más probabilidad de generar resistencia.

La selección y uso de pesticidas con baja persistencia biológica (tiempo que tarda el garrapaticida en el animal para controlar garrapatas) puede ser una estrategia útil para el manejo de la resistencia, debido a una reducción de la exposición parasitaria.

La frecuencia del uso de garrapaticidas se ha basado en los siguientes umbrales:

- Umbral terapéutico. Cuando un animal requiere tratamiento debido a la cantidad de garrapatas que afectan a los animales.
- Umbral de producción. Acorde al nivel productivo de los animales. Esto es más aplicable al parasitismo producido por nematodos.
- Umbral preventivo. Para prevenir futuras infestaciones de garrapatas.

La Campaña Nacional contra la Garrapata, tenía como base que los animales fueran tratados con garrapaticidas cada 15 días para etapas de erradicación, y cada 21-28 días para etapas de control de la garrapata del género *Boophilus*. Sin embargo, actualmente en la mayoría de las áreas infestadas por garrapatas es muy difícil su erradicación, por tal motivo lo más conveniente es controlarlas

mediante el uso de productos químicos en combinación con otras estrategias de control.

En áreas tropicales del país los ganaderos usan los garrapaticidas cada 28-30 días mediante calendarios establecidos (independiente de la familia de garrapaticida usada), situación que debería ser cambiada ya que el uso de más de 6 tratamientos por año favorece la aparición de garrapatas resistentes.

Un criterio importante que debe ser tomado en cuenta en cada aplicación es el “Umbral terapéutico”, mediante la estimación del número de garrapatas *Boophilus* por animal (garrapatas adultas de más de 4mm). En estudios realizados en el trópico mexicano se ha observado que cuando los animales tienen entre 35 y 50 garrapatas se empiezan a observar efectos negativos en la salud y producción de los animales. Por tal motivo, se recomienda que los tratamientos se realicen cuando se observen más de 30 garrapatas adultas por animal.

En caso de que la población del género *Amblyomma* se haya incrementado en los animales, es necesario usar con mayor frecuencia los tratamientos con garrapaticidas y después espaciarlos.

La selección de los garrapaticidas depende de:

- Los antecedentes sobre los problemas de resistencia en las garrapatas del en una zona determinada (se espera una eficacia superior al 98%).
- Persistencia del producto.
- Espectro del producto.
- Costo de los productos comercialmente disponibles.

Cuando la resistencia está presente no tiene sentido seguir utilizando la misma sustancia e incluso el mismo grupo químico, como es el caso de los piretroides

y amidinas; sin embargo, en el caso de los organofosforados, puede existir resistencia al diazinón y las garrapatas pueden ser controladas por un corto período mediante el uso de coumafós, clorfenvinfos o clorpirifos. En este caso, si hay otra familia que funcione para el control de garrapatas lo recomendable es cambiar a esta nueva familia.

### **2.5.2 Control de calidad de los garrapaticidas**

El control de calidad juega un papel preponderante para prolongar la vida útil de los garrapaticidas. La actividad de un producto depende en gran medida, tanto de la calidad del principio activo como de su formulación; esto último en ocasiones es un secreto comercial de diversas compañías farmacéuticas, lo que podría considerarse como una desventaja de los genéricos. La competencia en precios y formulaciones de los garrapaticidas es saludable, siempre y cuando se mantenga la calidad. Esta situación y la falta de capacitación del usuario favorecen un aumento en el consumo de garrapaticidas de bajo precio y muchas veces de dudosa calidad. En México el organismo regulador del uso de garrapaticidas es la SAGARPA y es la autorizada para el registro de garrapaticidas. Por lo que es recomendable utilizar productos que tengan el registro de SAGARPA:

### **2.6 Métodos de control.**

Antes de iniciar un programa de control de la garrapata *B. microplus* en una región, es necesario tener conocimiento de los aspectos ecológicos, la tecnología disponible, así como los factores sociales y económicos.

Existe una gran diversidad de condiciones geográficas, climáticas, de infraestructura, así como del desarrollo tecnológico, que hace que una tecnología aplicable para un lugar sea difícil de adoptar en otro. Existen dos formas de combatir al parásito, uno en el campo (fase libre) y otro sobre el ganado bovino (fase parasita); sin embargo, el combate de *B. microplus* se ha orientado generalmente hacia el combate de las formas parasitas.

### **2.6.1 Control no químico**

Son las acciones ejercidas para controlar garrapatas sin el uso de productos químicos; entre los cuales se encuentran:

#### **2.6.2 Resistencia del hospedero.**

Las razas *Bos indicus* (Nelore, Brahaman, Gyr, Indobrasil, etc) son más resistentes a infestaciones graves de garrapatas que las razas *Bos taurus* (Suizo, Charolais, Gelbvieh, Holstein, etc). La resistencia a las garrapatas por parte del hospedero se manifiesta con una reducida repleción de la hembra, prolongados períodos de alimentación, disminución en la ovoposición, baja o nula viabilidad de los huevos, cese de etapas evolutivas y muerte de ninfas.

#### **2.6.3 Control biológico.**

Algunas especies de hormigas, *Pheidole megacephala* tienen efecto depredador en la población de garrapatas. Además, el ácaro *Anystis baccarum* tiene algún efecto depredador sobre la población de garrapatas.

Los hongos entomopatógenos han demostrado poseer buena eficacia para el control de las garrapatas *Boophilus*, en condiciones *in vitro*, existen experiencias en diferentes países utilizando especímenes de los géneros *Beauveria*, *Paecilomyces*, *Verticillum*, *Rhus*, *Fusarium* y *Metarhizium*.

En México existen algunas garzas y pájaros que se alimentan de garrapatas y tienen un papel importante en el control biológico

En los últimos años se ha demostrado que el control biológico podría ser una alternativa para el control de las garrapatas; sin embargo, es necesario realizar más estudios de validación a nivel de campo.

#### **2.6.4 Manejo.**

Esta actividad que el hombre realiza, se basa fundamentalmente en modificar el hábitat natural de la garrapata para afectar su desarrollo y viabilidad en su

fase no parasitaria. La composición de la vegetación tiene un efecto directo en la sobrevivencia de las garrapatas adultas, huevos y larvas. Cuando las garrapatas adultas repletas caen al suelo buscan un lugar oscuro y se protegen de la radiación solar directa. De tal forma que las praderas con alta vegetación y arbustos proporcionan a las garrapatas un hábitat ideal para su desarrollo. La leguminosa tropical *Stylosanthes humilis* puede atrapar larvas. Esta leguminosa presenta en sus hojas y pelos, secreciones glandulares viscosas que inmovilizan a las larvas. La planta colecta del 12% al 27% de larvas de garrapata. Su efectividad para controlar garrapatas es limitada por la proporción de leguminosas en el pasto, estado fisiológico y por su reducido porcentaje en atrapar larvas. Otras plantas con similares propiedades anti-garrapatas son las gramíneas forrajeras: *Melinis minutiflora* (gordura), *Brachiaria brizantha* (marandú) y *Andropogon gayanus* (llanero), las cuales repelen, atrapan u obstaculizan a las garrapatas que buscan hospedero; este tipo de plantas, cultivadas en potreros estratégicamente utilizados, reducen el riesgo del encuentro garrapata-bovino y contribuyen a disminuir el uso de pesticidas.

El descanso de praderas para el control de las garrapatas es otro método que funciona y está basado en el período de vida que tiene el estado no parasitario, esto es, la longevidad total del estado no parasitario. Cuando se conoce esta información en una región, es posible establecer el tiempo de descanso de las praderas. La longevidad de las larvas en el ambiente depende de la cantidad de vitelo que tengan en el momento de su eclosión.

El fuego afecta directamente a las garrapatas por la exposición que sufren a las altas temperaturas en su estado larvario, las hembras adultas y los huevos. Indirectamente tiene un efecto por la destrucción de la capa de vegetación que le sirve de protección a las garrapatas.

### **2.6.5 Vacunas**

En Australia se cuenta con una vacuna comercial llamada "TickGARD" para el control de garrapatas *B. microplus*. Esta vacuna contiene un antígeno (Bm86) que está situado en la superficie de las células del intestino de la garrapata *B. microplus*. Cuando un bovino es vacunado con el antígeno Bm86 se produce una reacción inmunológica mediada por anticuerpos. Cuando la garrapata ingiere la sangre del animal vacunado, los anticuerpos específicos producen la lisis de las células del intestino de la garrapata. Aunque el antígeno Bm86 está presente en la larva, ninfa y garrapata adulta, este último estado es el más afectado, debido al mayor volumen de sangre que ingiere la garrapata adulta. La vacuna produce una reducción del peso y la capacidad de postura de huevos de las garrapatas hembras repletas en los animales vacunados. En México se encuentra disponible la vacuna Gavac® (Laboratorio Revetmex) que contiene el antígeno Bm86 que es producido artificialmente (antígeno recombinante rBm86) y se aplica de forma inyectable. Con esta vacuna se ha mostrado la inducción de una respuesta protectora en animales vacunados bajo condiciones controladas y en pruebas de campo. Se ha encontrado una efectividad entre el 51 y el 91 %.

### **2.6.6 Control químico**

El método más eficiente para el control de garrapatas es la utilización de productos químicos a una frecuencia de tratamientos variables dependiendo del nivel de infestación de los animales.

Los productos químicos se agrupan en familias que tienen similitud en su estructura química y sitio de acción, sin embargo, presentan diferencias en cuanto al sitio a atacar entre parásitos de diferentes géneros. Son muy pocos los que tienen acción cruzada.

El método químico utilizado como herramienta de control, se puede aplicar considerando varias estrategias de aplicación y formulación del producto, la

selección depende de la idiosincrasia de los productores, recursos disponibles y el impacto económico al sistema productivo.

### 2.6.7 Productos autorizados para el control de garrapatas en México.

Actualmente existen 6 grupos de productos químicos que se utilizan para el control de garrapatas en México. Estos se dividen en: organofosforados, piretroides, amidinas, endectocidas, fenilpirazolonas e Inhibidores del desarrollo. Además se encuentran disponibles en el mercado mezclas de productos químicos, los cuales se recomienda usar con cuidado por el riesgo de generar de manera más rápida el fenómeno de resistencia.

**Organofosforados:** se caracterizan por inhibir la actividad de la enzima acetilcolinesterasa (neurotransmisor), produciendo un aumento de estímulos nerviosos de los insectos. Son lipofílicos, se absorben a través de la piel y se acumulan en el tejido adiposo donde son liberados lentamente a la sangre y otros líquidos fisiológicos. Tienen una permanencia de 4 a 8 días. Los medicamentos de mayor uso en este grupo son: Clorfeninfos, Clorpirifos, Coumafos y Diazinón.

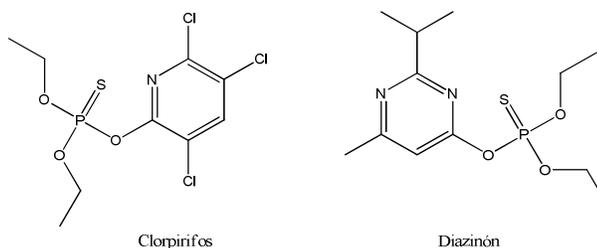


Figura 2

**Piretroides:** provocan un bloqueo de la actividad motriz, o bien, causan excitabilidad, pérdida de la coordinación de movimiento, irritabilidad, parálisis, letargo y muerte del insecto. Los piretroides tienen un efecto residual de aproximadamente 15 días. Entre los fármacos más utilizados en este grupo se encuentran: cipermetrina, deltametrina y flumetrina.

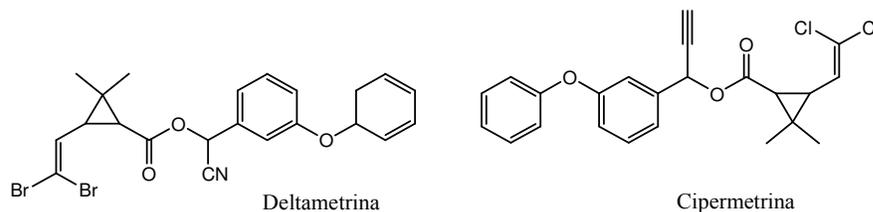
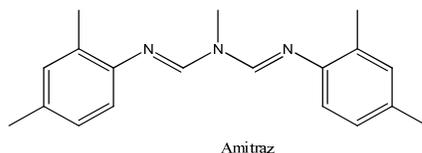


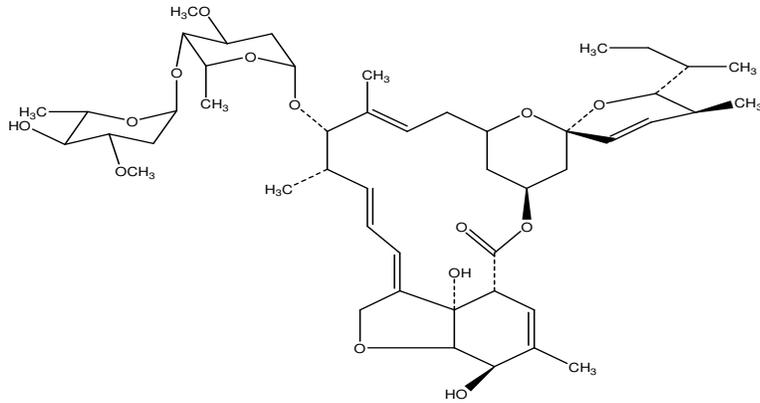
Figura 3

**Amidinas:** Se cree que ocasionan la muerte del insecto por inhibición de la monoaminoxidasa, aunque, no se ha dilucidado la posible participación de los receptores de la octopamina. El producto de mayor uso es el amitraz.



Molécula 1

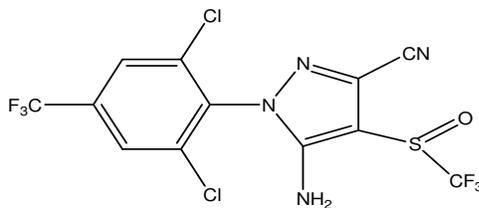
**Endectocidas:** Son las llamadas lactonas macrocíclicas que incrementan la liberación del ácido gama amino butírico (GABA) del sistema nervioso de los insectos. Además se ha demostrado que el mecanismo de acción de la moxidectina está relacionado con la apertura de los canales de cloruro en la conexión postsináptica y, permite el flujo de iones, produciendo un estado irreversible de descanso, parálisis y muerte del parásito. Son usados para el control de endo y ectoparásitos incluyendo a las garrapatas. Se presentan dos grupos importantes: a) avermectinas que incluyen avermectina, ivermectina, doramectina y eprinomectina y b) milbemicinas que incluye a la moxidectina.



Ivermectina

### Molécula 2

**Fenilpirazolonas:** Están relacionadas con las avermectinas 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 que penetre la cutícula de los ectoparásitos.



Fipronil

### Molécula 3

**Inhibidores del desarrollo:** El fluazurón, se caracteriza 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 la capacidad reproductiva de las garrapatas y poco a poco se ven los efectos letales al reducir las poblaciones de garrapatas.

### 2.6.8 Propiedades deseadas de los garrapaticidas

Un garrapaticida ideal tendría que cumplir con las siguientes características:

- Inocuos para el animal y el hombre que los maneja.
- Altamente efectivo contra todos los estados evolutivos del acaro en su fase parasita.
- Económico a la dosis recomendada para lograr su efectividad
- Estables en el medio contaminado que representa un baño sucio, estiércol, orina y pelos que dejan los animales al pasar por él.
- Tener una buena dispersión, humectación y ser de fácil preparación.
- No contaminar el medio ambiente.

### 2.7 Fenotiazina.

La fenotiazina, también llamada dibenzotiazina o tiodifenilamina, es un compuesto cristalino de color amarillento o verdoso soluble en ácido acético caliente, benceno y otros disolventes. Se compone de una estructura de tres anillos en el que dos anillos de benceno se unen con un átomo de azufre y de nitrógeno en posiciones no adyacentes. Se puede considerar como un derivado bencénico de la tiazina y se obtiene al calentar difenilamina con azufre. Químicamente es un compuesto orgánico volátil y tóxico.

Una de las síntesis más comunes para la obtención de fenotiazina y algunos de sus derivados es la siguiente:

Tionación.

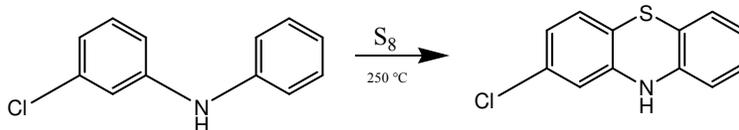


Figura 4

El grupo nitro es desplazado y el resto de tiobenceno migra a la posición ocupada por el grupo saliente, en un mecanismo concertado.

Los productos derivados de la fenotiazina se usan comúnmente como productos químicos intermediarios en la manufactura de varios medicamentos anti psicóticos (neurolépticos), usados en medicina para el alivio de trastornos emocionales y mentales graves. Originalmente se desarrolló como un tinte sintético en el año 1883 y se introdujo por DuPont como insecticida en 1935. A menudo se usa como antihelmíntico para ganado. Se usa también como producto químico industrial para la producción de aditivos de goma.

Las fenotiazinas pesticidas actúan afectando el sistema nervioso de insectos, al inhibir la ruptura de la acetilcolina desestabilizando a la enzima acetilcolinesterasa. Muchos de los efectos colaterales de las fenotiazinas se deben a su efecto anticolinesterasa. La fenotiazina es también un potente bloqueador adrenérgico alfa.

Los fármacos antipsicóticos clásicos de la clase fenotiazínica difieren en los grupos funcionales (R1 y R2) de las posiciones 2 y 10. Dependiendo del grupo funcional en la posición 10 las fenotiazinas se pueden sub clasificar en tres tipos: alifáticas, piperidínicas, y piperazínicas. Se ha observado que sustituyentes electronegativos en la posición 2 tienden a presentar una unión más intensa con los receptores de dopamina.

Anillo fenotiazínico básico.

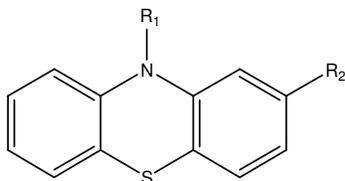
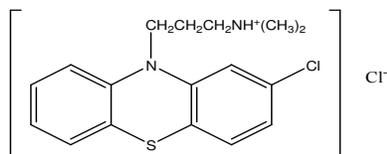


Figura 5

### Fenotiazinas alifáticas

Las fenotiazinas alifáticas tienen un sustituyente dimetilamina en la posición 10. La clorpromazina es el derivado representativo de esta clase y sigue siendo la fenotiazina más utilizada en todo el mundo. Con un átomo de cloro en su carbono 2, la clorpromazina induce un efecto sedante intenso debido a sus elevados niveles de efectos anticolinérgicos y antihistaminérgicos. Otros miembros de este grupo son promazina, metotrimeprazina y triflupromazina, que ya no se comercializan en EE.UU.

### Clorpromazina

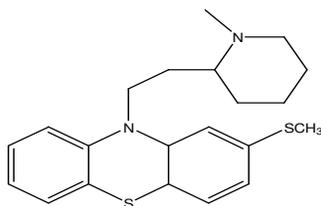


Molécula 4

## Piperidinas

Las fenotiazinas piperidínicas reciben esta denominación por la presencia de un anillo de piperidina en la posición 10. Aunque los miembros de este grupo muestran una eficacia y unos efectos adversos similares a los de las fenotiazinas alifáticas, se caracterizan por un efecto menos potente sobre los receptores dopamina. Tioridazina y su metabolito mesoridazina son las únicas comercializadas en EE.UU.

Tioridazina

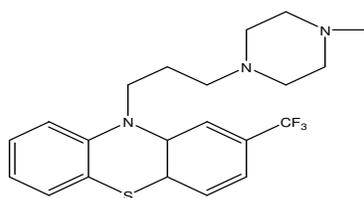


Molécula 5

## Piperazinas

Las fenotiazinas piperazínicas tienen un sustituyente piperazina en la posición 10 y se observa un bloqueo mucho mayor sobre el receptor de dopamina, con una afinidad menor por los receptores muscarínicos. Pertenecen a esta clase de anti sicóticos convencionales más potentes disponibles en EE.UU la flufenazina, la perfenazina y la trifluoperazina.

## Trifluoperazina



Molécula 6

## 2.8 Métodos de síntesis de epóxidos.

Uno de los métodos utilizados en la síntesis de epóxidos es tratando un alqueno con un peroxiácido, RCO<sub>3</sub>H.

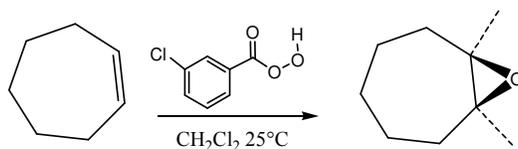


Figura 6

Otro método para la síntesis de epóxidos es el uso de las halohidrinas, preparadas por la adición electrofílica de HO-X a alquenos. Cuando las halohidrinas se tratan con bases, se elimina HX y se produce un epóxido.

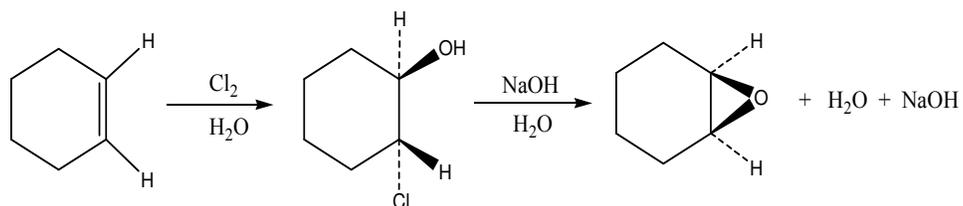


Figura 7

### 2.8.1 Apertura de epóxidos catalizada por ácidos.

Los epóxidos reaccionan con H<sub>2</sub>O en medio ácido para formar glicoles con estereoquímica *anti*. El mecanismo del proceso supone la protonación del oxígeno del anillo epoxídico seguida de un ataque nucleofílico de la molécula de agua.

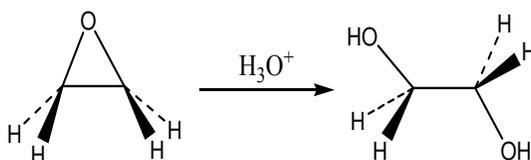


Figura 8

Los epóxidos también se pueden abrir por reacciones con ácidos diferentes del H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>. Por ejemplo si se usan HX anhidro, un epóxido se convierte en una halohidrina *trans*.

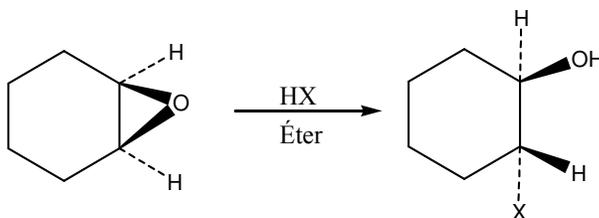


Figura 9

### 2.8.2 Apertura de epóxidos catalizada por bases.

La gran mayoría de los éteres no participan en reacciones de sustitución o eliminación nucleofílica porque el ion alcóxido es un mal grupo saliente. Sin embargo, los epóxidos sí participan en reacciones S<sub>N</sub>2. Los epóxidos tienen

una tensión de anillo, que se libera al abrirse el anillo y esta tensión es más que suficiente para compensar la formación del alcóxido, que es un mal grupo saliente.

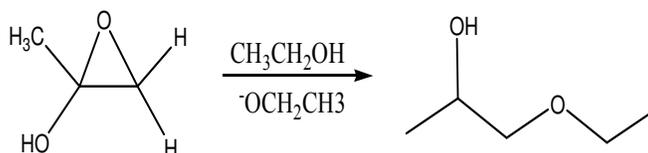


Figura 10

## 2.9 Sustitución nucleofílica aromática en piridinas.

En contraste con su falta de reactividad hacia la sustitución electrofílica, las halopiridinas 2- y 4- sustituidas experimentan con facilidad la sustitución aromática nucleofílica. No así las 3-sustituidas, porque al adicionarse el nucleófilo la carga negativa del intermediario no pueda deslocalizarse hacia el átomo de nitrógeno.

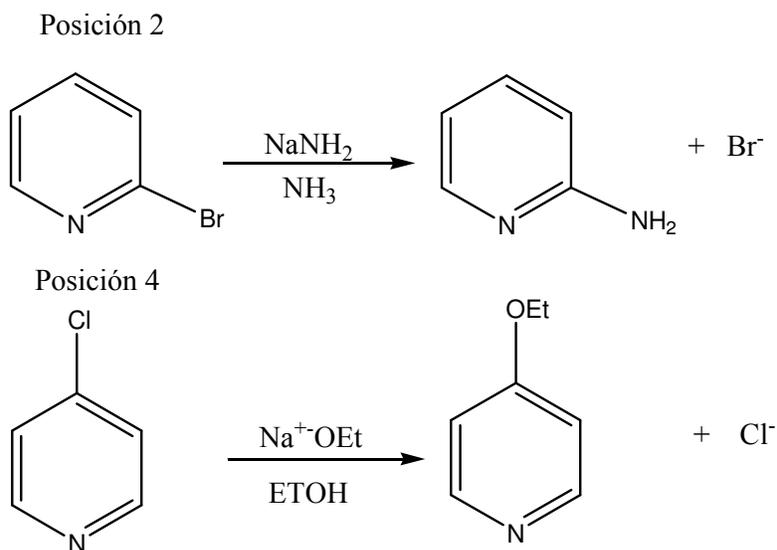


Figura 11

Efecto de resonancia en posición 3

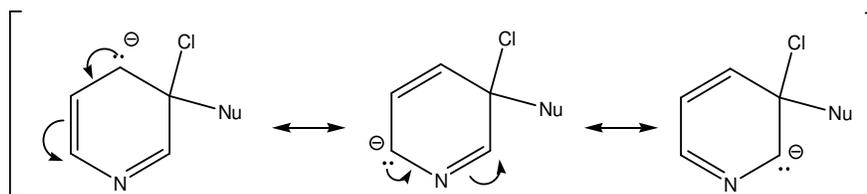


Figura 12

Estas reacciones son sustituciones aromáticas nucleofílicas típicas. Se presentan por adición del nucleófilo al enlace C=N, seguido por la pérdida del ion halogenuro del anión intermediario.

# **CAPÍTULO TERCERO**

## **OBJETIVOS**

### 3.0 Objetivos

Objetivo General.

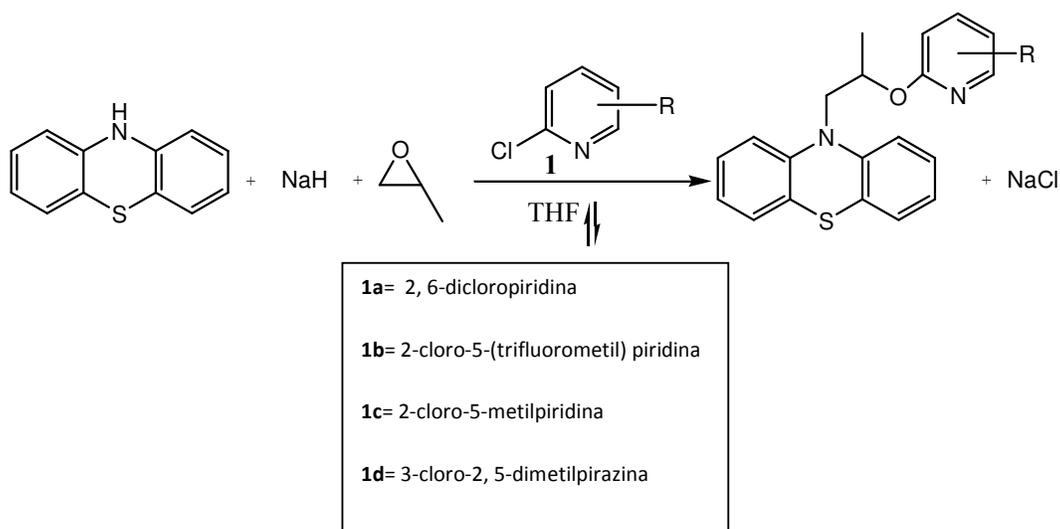
Sintetizar diversos derivados de fenotiazina con sustituyentes en la posición 10.

Objetivos Particulares.

- Obtener una nueva serie de fenotiazinas piridínicas que presenten actividad ixodocida.
  - 10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina.
  - 10-(2-(5-trifluorometil) piridin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina.
  - 10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina.
  - 10-(2-(3, 6-dimetilpirazin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina.
  
- Caracterizar las fenotiazinas piridínicas mediante resonancia magnética nuclear de protón y carbono 13 (RMN 1H y 13C), infrarrojo (IR) y espectrometría de masas (EM).

## Ruta Sintética Propuesta

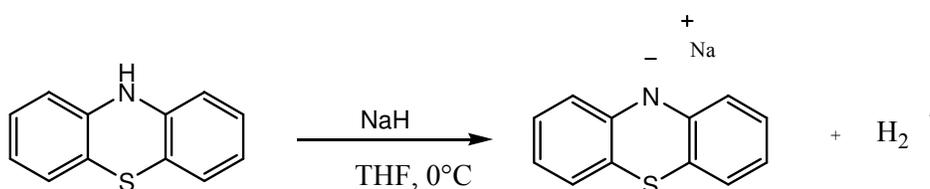
El desarrollo de la investigación se planteó tomando como referencia una ruta sintética que permitiera obtener los compuestos heterocíclicos correspondientes de una manera sencilla. La ruta elegida inicia con la abstracción del hidrógeno en la posición 10 de la fenotiazina con hidruro de sodio en THF seco, el amiduro obtenido permitió la apertura del anillo del epóxido mediante una  $S_N2$ ; el alcóxido de sodio generado por esta apertura fue tratado con varios halo piridinas para obtener el producto correspondiente. El alcóxido también se hizo reaccionar con una halo pirazina, la 3-cloro-2,5-dimetilpirazina.



A continuación se explica brevemente las diferentes etapas de la reacción general:

### Primera Etapa. Desprotonación de la fenotiazina.

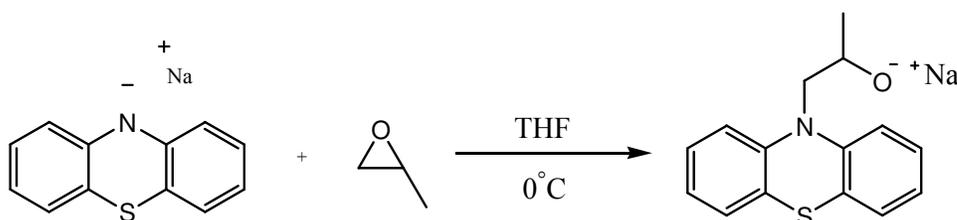
La primera etapa de la ruta de síntesis para la obtención de los productos es la desprotonación de la fenotiazina, aprovechando que el hidrógeno en la posición 10 de la fenotiazina es ácido porque la base conjugada que se genera se puede deslocalizar hacia los anillos bencénicos. Para asegurar tener una concentración alta de base conjugada utilizamos NaH.



Esquema 2

### Segunda Etapa. Apertura del oxirano.

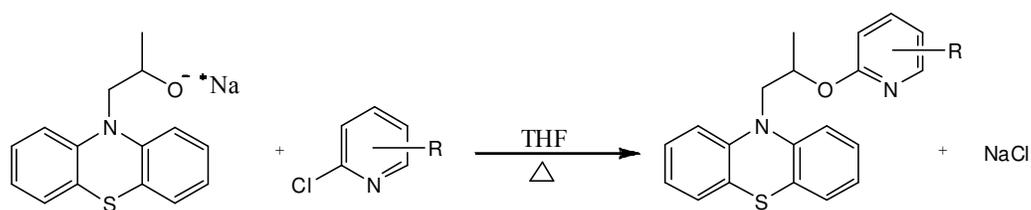
La base conjugada de la fenotiazina se hizo reaccionar con el 2-metiloxirano, llevándose a cabo una sustitución nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2) sobre el átomo de carbono menos sustituido, generándose un alcóxido que se usó en la etapa siguiente.



Esquema 3

### Tercera Etapa. Adición de sustrato

Una vez que se formó el alcóxido correspondiente se agregó una halo piridina, y por medio de una sustitución nucleofílica aromática condujo a la piridin fenotiazina correspondiente.



Esquema 4

# **CAPÍTULO CUARTO**

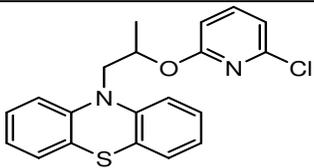
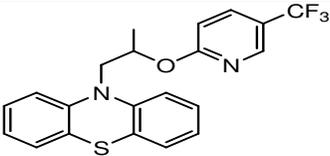
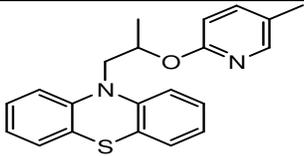
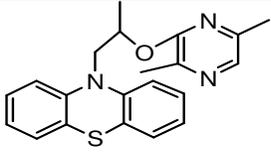
## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

## 4.0 Resultados y Discusión

Los resultados que se muestran en la siguiente tabla, resumen parte de todo el trabajo realizado en esta investigación. En base a ellos iremos formando ciertos criterios para un análisis sobre cuál es la viabilidad que existe para llegar a utilizar alguno de estos productos como ixodicida y poder contribuir al problema que existe en las regiones ganaderas del país con las infestaciones de garrapata.

### Resumen de los resultados obtenidos

Tabla 1.0

Compuesto	Características	Rendimiento	Punto de fusión
 F1	Cristales blancos	95 %	78-80 °C
 F2	Cristales blancos	92 %	75-78 °C
 F3	Cristales blancos	21 %	95-98 °C
 F4	Cristales blancos	57 %	94-96 °C

El presente trabajo consistió en obtener en un solo paso, con reacciones conocidas y utilizando materias primas accesibles, derivados de fenotiazina con sustituyentes en la posición 10. En el cuadro de resultados podemos observar que los cuatro productos obtenidos cumplen con dicha característica.

Para poder analizar los resultados, tendremos que recordar que en la tercera etapa de la reacción hemos formado un alcoxido, el cual se hace reaccionar con distintas halo piridinas, mediante una sustitución nucleofílica aromática. También es importante mencionar, que en este tipo de reacciones los sustituyentes en el anillo de nuestras halo piridinas juegan un papel importante.

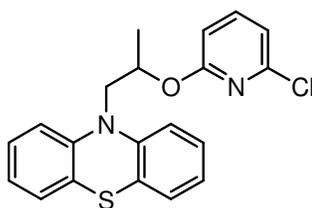
Observemos la parte piridínica de los compuestos que presentamos en la tabla 1. En los dos primeros compuestos, es donde obtuvimos los mejores rendimientos. Para el compuesto F1, obtuvimos un rendimiento del 95% y para F2, obtuvimos un rendimiento del 92%. Estos rendimientos altos, son debido a que las halo piridinas de las cuales provienen, tienen sustituyentes que son atractores y al entrar en resonancia con el anillo la carga queda sobre el átomo de nitrógeno estabilizando la molécula. Esto provoca que la última parte de la reacción proceda de mejor y con mejores rendimientos.

Para el compuesto F3, obtuvimos un rendimiento del 22%. Utilizando el mismo razonamiento, podemos decir que la presencia del grupo metilo, el cual es un donador de electrones en la sustitución nucleofílica aromática, provoca que al entrar en resonancia la carga negativa del intermediario no pueda deslocalizarse en el átomo de nitrógeno.

Para el compuesto F4, obtuvimos un rendimiento del 57%. A diferencia de los otros tres productos, en el último paso de reacción está se hace reaccionar con una halo pirazina (3-cloro-2, 5-dimetilpirazina). Es necesario mencionar que la sustitución nucleofílica aromática en piridinas, se da preferentemente en las posiciones 2 y 4. También se puede dar en la posición 3, pero es menos favorecida ya que la carga negativa del intermediario no puede deslocalizarse en el átomo de nitrógeno. Este compuesto al igual que F3, tiene sustituyentes metilos, pero para este compuesto el rendimiento es más alto pues la presencia de un átomo de nitrógeno en la posición 4, favorece un poco más la reacción.

Con todo lo antes mencionado, podemos decir que un punto importante para que las reacciones de este tipo se den con mejores rendimientos, es la elección de las halo piridinas con las cuales haremos reaccionar nuestro alcóxido. Preferentemente tendremos que elegir piridinas que tengan sustituyentes que sean atractores de electrones, favoreciendo las reacciones de sustitución nucleofílica aromática.

#### 4.1 Espectroscopia de IR, RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ y Espectrometría de masas del producto 10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina

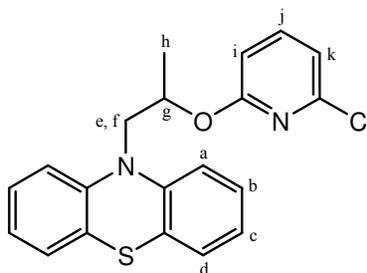


F1

Para el compuesto F1, en el espectro de infrarrojo (IR), se observan las siguientes señales: para la parte aromática observamos las confirmaciones en las señales de  $3053\text{ cm}^{-1}$ ,  $1593 - 1570\text{ cm}^{-1}$  y  $756 - 744$  correspondientes a los enlaces C-H (no saturados), C=C y la 2, 6 disustitucion. Alrededor de  $2981 - 2877\text{ cm}^{-1}$  se encuentran las señales para los estiramientos simétricos y asimétricos de metilos y metileno la confirmación se presenta en las señales que aparecen en  $1452 - 1384\text{ cm}^{-1}$ . Las señales que confirman la presencia de un éter (vinílico - aromático) son observadas en  $1257$  y  $1075\text{ cm}^{-1}$ . La banda correspondiente al enlace C-Cl se observa en  $731\text{ cm}^{-1}$ .

**Tabla 1.1****IR. Pastilla****Frecuencias características de absorción infrarrojo (cm<sup>-1</sup>) del compuesto F1**

Enlace	Asignación	Intervalo
C-H	Aromático	3053
CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	Metilos y Metilenos	2981 – 2877
C=C	Aromático	1607 – 1559
CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	Metilos y Metilenos	1452 – 1384
C=C-O-R	Éter	1257
C=C-O-R	Éter	1075
2,6 disustitucion	Aromático	796 – 744
C-Cl	Halogenado	731

**F1**

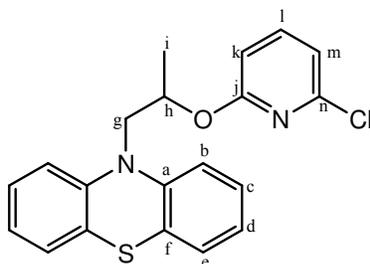
En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno (RMN <sup>1</sup>H) se tienen las siguientes señales: se observo una señal en forma de multiplete en el intervalo de 7.32 - 7.16 ppm, asignado a los hidrógenos (a, b y d), los cuales tienen un entorno electrónico similar complicando la identificación de cada uno de ellos. De igual forma se observa otro multiplete en el intervalo de 7.04 – 6.85 ppm, asignado a los hidrógenos (c e i). Se observan dos dobles de dobles en 4.34 y 3.79 ppm, asignados a los hidrógenos (e y f), del metileno; los cuales

son hidrógenos diastereotópicos ya que el entorno electrónico de ellos es diferente. En 5.57 ppm, se observa un multiplete, del hidrógeno (g), debido al acoplamiento con los hidrógenos diastereotópicos (e y f), así como los hidrógenos (h), del metilo. La señal en 1.43 ppm se presenta como un doblete y corresponde a los hidrógenos (h), del metilo. Esta señal es la que se puede ver a campo más alto en todo el espectro debido a la hibridación  $sp^3$  del carbono al que se encuentra unido. De los hidrógenos de la piridina, se observa un doble de dobles en 7.52 ppm, correspondiente al hidrógeno (j), el cual debido a la sustitución en para con respecto al nitrógeno, tiene un mayor desplazamiento químico que aquellos hidrógenos que se encuentren en posición meta. En 6.62 ppm, observamos un doble de dobles correspondiente al hidrógeno (k), el cual al ser el hidrógeno más cercano al átomo de cloro es el que recibe un mayor efecto inductivo, produciendo que sea el hidrógeno de la piridina que tiene un menor desplazamiento químico.

**Tabla 1.2**

**RMN  $^1H$  300 MHz ( $CDCl_3$  ppm)**

Asignación	Tipo de Protón	Integración y Multiplicidad	$\delta$ ppm	J Hz
a, b, d	Aromático	6 H, m	7.32 - 7.16	
c, i	Aromático	3 H, m	7.04 – 6.85	
E	$CH_2$	1 H, dd	4.34	
F	$CH_2$	1 H, dd	3.79	
G	CH	1 H, m	5.57	
H	$CH_3$	3 H, d	1.43	
J	Aromático	1 H, dd	7.52	8.17, 7.53
K	Aromático	1 H, dd	6.62	8.17, 0.65



F1

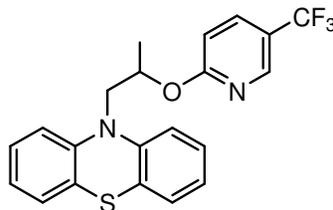
En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ) se observaron las siguientes señales: a campo más alto, 18.06, 50.87 y 69.20 ppm, las señales son asignadas al metilo (i), metileno (g) y metino (h) de la parte alifática del compuesto. Las señales correspondientes a los anillos aromáticos se presentan todas arriba de 100 ppm. Para los carbonos de la fenotiazina observamos diferentes señales en 116.33, 122.76, 125.63, 127.37, 127.48 y 145.43 ppm, correspondientes a los carbonos (f, d, b, c, e y a), Para los carbonos de la piridina observamos diferentes señales en 109.40, 116.23, 140.82, 148.19 y 162.81 ppm, correspondientes a los carbonos (k, m, l, n y j) en este caso podemos observar como la conjugación del anillo afecta el desplazamiento químico de los carbonos, ya que los carbonos en posiciones orto y para tienen un mayor apantallamiento, mientras que los carbonos en posición meta al tener un menor apantallamiento aparecen a campo más bajo.

**Tabla 1.3****RMN <sup>13</sup>C 75 MHz (CDCl<sub>3</sub>)**

Asignación	Tipo de Carbono	δ ppm
a	Cuaternario	145.33
b	CH	125.63
c	CH	127.37
d	CH	122.76
e	CH	127.48
f	Cuaternario	116.33
g	CH <sub>2</sub>	50.87
h	CH	69.20
i	CH <sub>3</sub>	18.06
j	Cuaternario	162.81
k	CH	109.40
l	CH	140.82
m	CH	116.23
n	Cuaternario	148.19

En el espectro de Espectroscopia de Masas (EM), se observó el ión molecular en 368 m/z, que corresponde al peso molecular del compuesto F1. Muestra un pico base en 239 m/z, el cual proviene de la pérdida de la piridina unida al átomo de oxígeno.

## 4.2 Espectroscopia de IR, RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y Espectrometría de masas del producto 10-(2-(5-(trifluorometil) piridin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina



F2

Para el compuesto F2, en el espectro de infrarrojo (IR), se observan las siguientes señales: para la parte aromática observamos las confirmaciones en las señales de 3052 cm<sup>-1</sup>, 1615 – 1571 cm<sup>-1</sup> y 752 cm<sup>-1</sup>, correspondientes a los enlaces C-H (no saturado), C=C y la 2, 5 disustitución. Alrededor de 2983 – 2878 cm<sup>-1</sup> se encuentran las señales para los estiramientos simétricos y asimétricos de metilos y metilenos la confirmación se presenta en las señales que aparecen en 1458 – 1383 cm<sup>-1</sup>. Las señales que confirman la presencia de un éter (vinílico – aromático) son observadas en 1257 y 1075 cm<sup>-1</sup>. La banda correspondiente al enlace C-F se observa en 1336 cm<sup>-1</sup>.

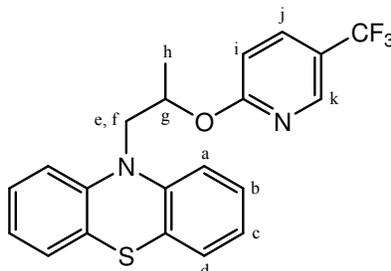
**Tabla 1.4**

### IR. Pastilla

#### Frecuencias características de absorción infrarrojo (cm<sup>-1</sup>) del compuesto F2

Enlace	Asignación	Intervalo
C-H	Aromático	3052
CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	Metilos y Metilenos	2983 – 2878
C=C	Aromático	1615 – 1571
CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	Metilos y Metilenos	1458 – 1383
C-F	Halogenado	1336
C=C-O-R	Éter	1254

C=C-O-R	Éter	1080
2, 5 disustitucion	Aromático	752



F2

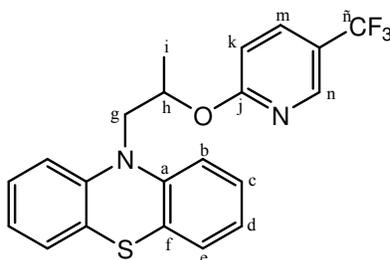
En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno (RMN <sup>1</sup>H) se tienen las siguientes señales: se observo una señal en forma de multiplete en el intervalo de 7.24 - 7.03 ppm, asignado a los hidrógenos (a, b y d), los cuales tienen un entorno electrónico similar complicando la identificación de cada uno de ellos. A diferencia de una señal que se observa como un doble de doble de dobles en 6.94 ppm correspondiente al hidrógeno (c), el cual presenta menor efecto inductivo que los hidrógenos vecinos del anillo de la fenotiazina, permitiendo su identificación. Se observan dos dobles de dobles en 4.30 y 3.91 ppm, asignados a los hidrógenos (e y f), del metileno; los cuales son hidrógenos diasterotopicos ya que el entorno electrónico entre ellos es diferente. En 5.71 ppm, se observa un multiplete, del hidrógeno (g), debido al acoplamiento con los hidrógenos diasterotopicos (e y f), así como los hidrógenos (h), del metilo. La señal en 1.44 ppm se presenta como un doblete y corresponde a los hidrógenos (h), del metilo. Esta señal es la que se puede ver a campo más alto en todo el espectro debido a la hibridación sp<sup>3</sup> del carbono al que se encuentra unido. De los hidrógenos de la piridina, se observa un doblete en 6.74 ppm, correspondiente al hidrógeno (i), el cual debido a la sustitución en meta con respecto al nitrógeno, tiene un mayor apantallamiento y aparece a campo más alto. En 7.74 ppm, observamos un doble de dobles correspondiente al hidrógeno (j) y comparando el doblete que observamos en 8.30 ppm, correspondiente al hidrógeno (k), podemos darnos cuenta como la

presencia de átomos con un alta densidad electrónica, afecta el desplazamiento químico de los hidrógenos.

**Tabla 1.5**

**RMN <sup>1</sup>H 300 MHz (CDCl<sub>3</sub> ppm)**

Asignación	Tipo de Protón	Integración y Multiplicidad	δ ppm	J Hz
a, b, d	Aromático	6 H, m	7.24 – 7.03	
C	Aromático	2 H, ddd	6.94	7.43, 7.43, 1.09
E	CH <sub>2</sub>	1 H, dd	4.30	
F	CH <sub>2</sub>	1 H, dd	3.91	
G	CH	1 H, m	5.71	
H	CH <sub>3</sub>	3 H, d	1.44	
I	Aromático	1 H, d	6.74	8.71
J	Aromático	1 H, dd	7.74	8.73, 2.50
K	Aromático	1 H, d	8.30	0.88



**F2**

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN <sup>13</sup>C) se observaron las siguientes señales: a campo más alto, 17.93, 51.47 y 69.29 ppm, las señales son asignadas al metilo (i), metileno (g) y metino (h) de la parte alifática del compuesto. Las señales correspondientes a los anillos aromáticos se presentan todas arriba de 100 ppm. Para los carbonos de la

fenotiazina observamos diferentes señales en 118.72, 122.80, 125.94, 127.26 y 144.79 ppm, correspondientes a los carbonos (f, d, b, c, e y a), Para los carbonos de la piridina observamos diferentes señales en 111.50, 116.04, 144.74, 145.40 y 165.35 ppm, correspondientes a los carbonos (k, m, l, n y j) en este caso podemos observar como la conjugación del anillo afecta el desplazamiento químico de los carbonos, ya que los carbonos en posiciones orto y para tienen un mayor apantallamiento, mientras que los carbonos en posición meta al tener un menor apantallamiento aparecen a campo más bajo. También observamos en 135.73 ppm, las señal correspondiente al carbono (ñ), el cual a pesar de ser un carbono con hibridación  $sp^3$  al estar unido a tres átomos de flúor recibe un gran efecto inductivo y es por ello que aparece tan a campo bajo

**Tabla 1.6**

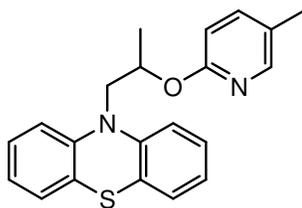
. RMN  $^{13}C$  75 MHz ( $CDCl_3$ )

Asignación	Tipo de Carbono	$\delta$ ppm
a	Cuaternario	144.79
b	CH	125.94
c	CH	127.26
d	CH	122.80
e	CH	127.54
f	Cuaternario	118.72
g	CH <sub>2</sub>	51.47
h	CH	69.29
i	CH <sub>3</sub>	17.93
j	Cuaternario	165.35
k	CH	111.50
l	CH	144.74

m	CH	116.40
n	CH	145.40
ñ	CF <sub>3</sub>	135.73

En el espectro de Espectrometría de Masas (EM), se observó el ion molecular en 402 m/z, que se relaciona al peso molecular del compuesto F2. Muestra un pico base en 239 m/z, el cual proviene de la pérdida de la piridina unida al átomo de oxígeno.

#### 4.3 Espectroscopia de IR, RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y Espectrometría de masas del producto 10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina

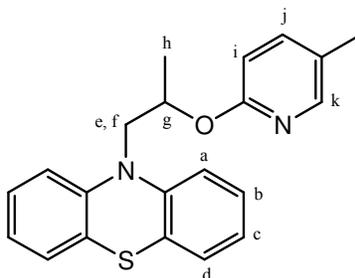


F3

Para el compuesto F3, en el espectro de infrarrojo (IR), se observan las siguientes señales: para la parte aromática observamos las confirmaciones en las señales de 3058 cm<sup>-1</sup>, 1609 – 1573 cm<sup>-1</sup> y 754 cm<sup>-1</sup>, correspondientes a los enlaces C-H (no saturado), C=C y la 2,4 disustitucion. Alrededor de 2971 – 2872 cm<sup>-1</sup> se encuentran las señales para los estiramientos simétricos y asimétricos de metilos y metilenos la confirmación se presenta en las señales que aparecen en 1457 – 1387 cm<sup>-1</sup>. Las señales que confirman la presencia de un éter (vinílico – aromático) son observadas en 1251 y 1069 cm<sup>-1</sup>.

**Tabla 1.7****IR. Pastilla****Frecuencias características de absorción infrarrojo (cm<sup>-1</sup>) del compuesto F3**

Enlace	Asignación	Intervalo
C-H	Aromático	3058
CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	Metilos y Metilenos	2971 – 2872
C=C	Aromático	1609 – 1573
CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	Metilos y Metilenos	1457 – 1387
C=C-O-R	Éter	1251
C=C-O-R	Éter	1069
2, 5 disustitucion	Aromático	745

**F3**

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno (RMN <sup>1</sup>H) se tienen las siguientes señales: se observo una señal en forma de multiplete en el intervalo de 7.23 - 7.10 ppm, asignado a los hidrógenos (a, b y d), los cuales tienen un entorno electrónico similar complicando la identificación de cada uno de ellos. A diferencia de una señal que se observa como un doble de doble de dobles en 6.93 ppm correspondiente al hidrógeno (c), el cual presenta menor efecto inductivo que los hidrógenos vecinos del anillo de la fenotiazina, permitiendo su identificación. Se observan dos dobles de dobles en 4.33 y 3.84

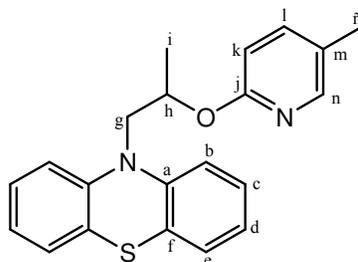
ppm, asignados a los hidrógenos (e y f), del metileno; los cuales son hidrógenos diastereotópicos ya que el entorno electrónico entre ellos es diferente. En 5.56 ppm, se observa un multiplete, del hidrógeno (g), debido al acoplamiento con los hidrógenos diastereotópicos (e y f), así como los hidrógenos (h), del metilo. La señal en 1.40 ppm se presenta como un doblete y corresponde a los hidrógenos (h), del metilo. Esta señal es la que se puede ver a campo más alto en todo el espectro debido a la hibridación  $sp^3$  del carbono al que se encuentra unido. De los hidrógenos de la piridina, se observa un doblete 6.60 ppm, correspondiente al hidrógeno (i), el cual debido a la sustitución en meta con respecto al nitrógeno, tiene un mayor apantallamiento y aparece a campo más alto. En 7.38 ppm, observamos un doblete de dobles correspondiente al hidrógeno (j). En 7.96 ppm, observamos un doblete de dobles correspondiente al hidrógeno (k), el cual recibe un efecto inductivo dada su cercanía al átomo de nitrógeno. Finalmente observamos en 2.25 ppm, un singulete correspondiente al metilo de la piridina.

**Tabla 1.8**

**RMN  $^1H$  300 MHz ( $CDCl_3$  ppm)**

Asignación	Tipo de Protón	Integración y Multiplicidad	$\delta$ ppm	J Hz
a, b, d	Aromático	6 H, m	7.23 – 7.10	
C	Aromático	2 H, ddd	6.93	7.79, 7.47, 1.90
E	$CH_2$	1 H, dd	4.33	
F	$CH_2$	1 H, dd	3.84	
G	CH	1 H, m	5.56	
H	$CH_3$	3 H, d	1.40	
I	Aromático	1 H, d	6.60	8.71
J	Aromático	1 H, dd	7.38	8.38, 2.43
K	Aromático	1 H, dd	7.96	1.48, 0.66

L	CH <sub>3</sub>	3 H, s	2.25	
---	-----------------	--------	------	--



F3

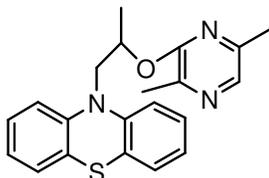
En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN <sup>13</sup>C) se observaron las siguientes señales: a campo más alto, 17.51, 18.25, 51.60 y 68.15 ppm, las señales son asignadas a los metilos (j y ñ), metileno (g) y metino (h) de la parte alifática del compuesto. Las señales correspondientes a los anillos aromáticos se presentan todas arriba de 100 ppm. Para los carbonos de la fenotiazina observamos diferentes señales en 122.76, 125.74, 127.39, 127.58 y 145.70 ppm, correspondientes a los carbonos (d, b, c, e y a), Para los carbonos de la piridina observamos diferentes señales en 110.83, 116.27, 139.86, 146.31 y 161.56 ppm, correspondientes a los carbonos (k, m, l, n y j) en este caso podemos observar como la conjugación del anillo afecta el desplazamiento químico de los carbonos, ya que los carbonos en posiciones orto y para tienen un mayor apantallamiento, mientras que los carbonos en posición meta al tener un menor apantallamiento aparecen a campo más bajo.

**Tabla 1.9****RMN <sup>13</sup>C 75 MHz (CDCl<sub>3</sub>)**

Asignación	Tipo de Carbono	δ ppm
a	Cuaternario	144.70
b	CH	125.74
c	CH	127.39
d	CH	122.76
e	CH	127.58
f	Cuaternario	No se observa
g	CH <sub>2</sub>	51.60
h	CH	68.18
i	CH <sub>3</sub>	17.51
j	Cuaternario	161.56
k	CH	110.83
l	CH	139.86
m	Cuaternario	116.27
n	CH	146.31
ñ	CH <sub>3</sub>	18.25

En el espectro de Espectrometría de Masas (EM), se observó el ion molecular en 348 m/z, que se relaciona al peso molecular del compuesto F3. Muestra un pico base en 239 m/z, el cual proviene de la pérdida de la piridina unida al átomo de oxígeno.

#### 4.4 Espectroscopia de IR, RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y Espectrometría de masas del producto 10-(2-(3, 6-dimetilpirazin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina



F4

Para el compuesto F4, en el espectro de infrarrojo (IR), se observan las siguientes señales: para la parte aromática observamos las confirmaciones en las señales de 3058 cm<sup>-1</sup>, 1594 – 1488 cm<sup>-1</sup> y 747 cm<sup>-1</sup>, correspondientes a los enlaces C-H (no saturado), C=C y la 2, 3, 5 trisustitución. Alrededor de 2987 – 2879 cm<sup>-1</sup> se encuentran las señales para los estiramientos simétricos y asimétricos de metilos y metilenos la confirmación se presenta en las señales que aparecen en 1456 – 1397 cm<sup>-1</sup>. Las señales que confirman la presencia de un éter (vinílico – aromático) son observadas en 1258 y 1069 cm<sup>-1</sup>.

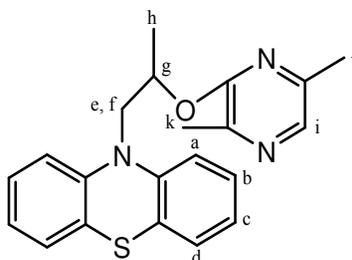
**Tabla 1.10**

#### IR. Pastilla

#### Frecuencias características de absorción infrarrojo (cm<sup>-1</sup>) del compuesto F4

Enlace	Asignación	Intervalo
C-H	Aromático	3058
CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	Metilos y Metilenos	2987 - 2879
C=C	Aromático	1594 – 1488
CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	Metilos y Metilenos	1456 - 1397
C=C-O-R	Éter	1258
C=C-O-R	Éter	1069

2, 3, 5 trisustitucion	Aromático	747
------------------------	-----------	-----

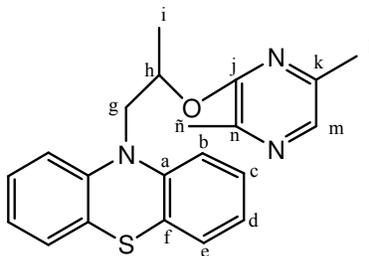


F4

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno (RMN  $^1\text{H}$ ) se tienen las siguientes señales: se observo una señal en forma de multiplete en el intervalo de 7.21 - 7.10 ppm, asignado a los hidrógenos (a, b y d), los cuales tienen un entorno electrónico similar complicando la identificación de cada uno de ellos. A diferencia de una señal que se observa como un doble de doble de dobles en 6.93 ppm correspondiente al hidrógeno (c), el cual presenta menor efecto inductivo que los hidrógenos vecinos del anillo de la fenotiazina, permitiendo su identificación. Se observan dos dobles de dobles en 4.29 y 3.89 ppm, asignados a los hidrógenos (e y f), del metileno; los cuales son hidrógenos diasterotopicos ya que el entorno electrónico entre ellos es diferente. En 5.65 ppm, se observa un multiplete, del hidrógeno (g), debido al acoplamiento con los hidrógenos diasterotopicos (e y f), así como los hidrógenos (h), del metilo. La señal en 1.45 ppm se presenta como un doblete y corresponde a los hidrógenos (h), del metilo. Esta señal es la que se puede ver a campo más alto en todo el espectro debido a la hibridación  $\text{sp}^3$  del carbono al que se encuentra unido. En 7.85 ppm, observamos un singulete correspondiente al hidrógeno (i). en 2.43 ppm, observamos un doble de dobles correspondiente a los hidrógenos (j y k), los cuales debido a la hibridación  $\text{sp}^3$  del carbono al que están unidos aparecen a campo alto.

**Tabla 1.11****RMN <sup>1</sup>H 300 MHz (CDCl<sub>3</sub> ppm)**

Asignación	Tipo de Protón	Integración y Multiplicidad	δ ppm	J Hz
a, b, d	Aromático	6 H, m	7.21 – 7.10	
C	Aromático	2 H, ddd	6.93	7.85, 5.85, 2.62
E	CH <sub>2</sub>	1 H, dd	4.29	
F	CH <sub>2</sub>	1 H, dd	3.89	
G	CH	1 H, m	5.65	
H	CH <sub>3</sub>	3 H, d	1.45	
I	Aromático	1 H, s	7.85	
j, k	CH <sub>3</sub>	6 H, dd	2.24	

**F4**

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN <sup>13</sup>C) se observaron las siguientes señales: a campo más alto, 18.12, 18.66, 20.55, 51.37, ppm, las señales son asignadas a los metilos (ñ, l e i), metileno (g) y metino (h) de la parte alifática del compuesto y de los metilos en el anillo de la pirazina. Las señales correspondientes a los anillos aromáticos se presentan todas arriba de 100 ppm. Para los carbonos de la fenotiazina observamos diferentes señales en 122.71, 125.71, 127.13, 127.49, 134.31 y 145.40 ppm, correspondientes a los carbonos (f, b, c, e, d y a), Para los carbonos de la

pirazina observamos diferentes señales en 116.09, 141.00, 147.21 y 157.06 ppm, correspondientes a los carbonos (m, n, k y j).

**Tabla 1.12**

**RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ )**

Asignación	Tipo de Carbono	$\delta$ ppm
A	Cuaternario	145.40
B	CH	125.71
C	CH	127.13
D	CH	134.31
E	CH	127.49
F	Cuaternario	122.71
G	$\text{CH}_2$	51.37
H	CH	68.53
I	$\text{CH}_3$	20.55
J	Cuaternario	157.06
K	Cuaternario	147.21
L	$\text{CH}_3$	18.66
M	Cuaternario	116.09
N	Cuaternario	141.00
Ñ	$\text{CH}_3$	18.12

En el espectro de Espectrometría de Masas (EM), se observó el ion molecular en 363 m/z, que se relaciona al peso molecular del compuesto F4. Muestra un pico base en 239 m/z, el cual proviene de la pérdida de la pirazina unida al átomo de oxígeno.

# **CAPÍTULO QUINTO**

## **PARTE EXPERIMENTAL**

## 5.0 Parte Experimental

### 5.1 Reactivos

Todos los sustratos y materias primas fueron obtenidos de Aldrich. Los disolventes usados Q. P. fueron obtenidos de la compañía Aldrich. Algunos disolventes como cloroformo, diclorometano y hexano se usaron después de una destilación simple. El tetrahidrofurano (THF) fue secado sobre sodio empleando benzofenona como indicador.

### 5.2 Equipos

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FITR 1605. Las determinaciones se realizaron en película o pastilla de bromuro de potasio, dependiendo del estado físico de las muestras. Las unidades se expresan en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de RMN se realizaron en un espectrofotómetro Varian Unity Inova 300 Autoswitchable  $^{13}\text{C}$ - $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$  empleando una frecuencia de 300MHz para  $^1\text{H}$  y 75MHz para  $^{13}\text{C}$ , utilizando como referencia interna TMS. Como disolventes se emplearon  $\text{CDCl}_3$ . Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de las señales están expresadas en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz (Hz).

Los espectros de masas se realizaron en el CINVESTAV en un espectrofotómetro Agilent ESI-TOF 1100 HPLC, para cada análisis se da el

valor (m/z) del ion molecular ( $M^+$ ), el pico base (100%) y los fragmentos correspondientes. La introducción de la muestra se realizó por inserción directa aplicando la técnica de ESI, generando un vacío de  $1E^{-5}$  Torr.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna flash utilizando gel de sílice Merck 60 (230-400 mesh).

La pureza de los productos y el seguimiento de reacción se determinaron cualitativamente mediante el uso de cromatografía en capa fina (ccf) utilizando placas de vidrio y aluminio de 4 X 2 cm, cubiertas de gel de sílice como adsorbente y se revelaron con luz ultravioleta.

### **5.3 Obtención de Productos**

#### **5.3.1. 10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina**

En un matraz bola de 100 ml equipado con agitación magnética se suspendió 1.93 g, (80 mmol) de hidruro de sodio al 25% aceite mineral en 50 ml de THF seco y bajo atmosfera de nitrógeno a 0 °C y baño de hielo-agua se adicionaron 1.08 g, (5.41 mmol) de fenotiazina disuelta en THF (10 mL), se deja agitando a 0 °C por 40 min, en seguida se agrego 0.87 g (1.1 mL, 15 mmol) de oxido de propileno. Se deja reaccionando durante 24 horas, posteriormente se adiciono 0.67 g (0.6 mL, 5.25 mmol) de 2,6-dicloro-piridina a reflujo por 48 horas. La reacción se siguió por ccf utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo 98-2, terminado el tiempo de reacción se dejo a temperatura ambiente se adiciono agua-hielo y se extra con éter etílico (5X20 ml), la fase orgánica se seco con  $Na_2SO_4$  anhidro., se evaporo al vacío, la mezcla de reacción se purifico por cromatografía flash, utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo 98 - 2, obteniéndose un sólido blanco 1.88 g de producto con 95 % de rendimiento y punto de fusión 78-80 °C.

### **5. 3. 2. 10-(2-(5-(trifluorometil) piridin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina**

En un matraz bola de 100 ml equipado con agitación magnética se suspendió 1.93 g, (80 mmol) de hidruro de sodio al 25% aceite mineral en 50 ml de THF seco y bajo atmosfera de nitrógeno a 0°C y baño de hielo-agua se adicionaron 1.04 g, (5.21 mmol) de fenotiazina disuelta en THF (10 mL), se deja agitando a 0°C por 40 min, en seguida se agrego 0.87 g (1.1mL, 15 mmol) de oxido de propileno. Se deja reaccionando durante 24 horas, posteriormente se adiciono 0.95 g (0.7 mL, 5.23 mmol) de 2-cloro-5-(trifluorometil) piridina a reflujo por 48 horas. La reacción se siguió por ccf utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo 98-2, terminado el tiempo de reacción se dejo a temperatura ambiente se adiciono agua-hielo y se extra con éter etílico (5X20 ml), la fase orgánica se seco con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro., se evaporo al vacio, la mezcla de reacción se purifico por cromatografía flash, utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo 98 - 2, obteniéndose un sólido blanco 1.84 g de producto con 92 % de rendimiento y punto de fusión 75-78 °C.

### **5. 3. 3. 10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina**

En un matraz bola de 100 ml equipado con agitación magnética se suspendió 1.96 g, (82 mmol) de hidruro de sodio al 25% aceite mineral en 50 ml de THF seco y bajo atmosfera de nitrógeno a 0°C y baño de hielo-agua se adicionaron 1.02 g, (5.12 mmol) de fenotiazina disuelta en THF (10 mL), se deja agitando a 0°C por 40 min, en seguida se agrego 0.87 g (1.1mL, 15 mmol) de oxido de propileno. Se deja reaccionando durante 24 horas, posteriormente se adiciono 0.57 g (0.5 mL, 4. 46 mmol) de 2-cloro-5-metilpiridina a reflujo por 72 horas. La reacción se siguió por ccf utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo 98-2, terminado el tiempo de reacción se dejo a temperatura ambiente se adiciono agua-hielo y se extra con éter etílico (5X20 ml), la fase orgánica se seco con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro., se evaporo al vacio, la mezcla de reacción se purifico por cromatografía flash, utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo 99 - 1,

obteniéndose un sólido blanco 0.36 g de producto con 21 % de rendimiento y punto de fusión 95-98 °C.

#### **5. 3. 4. 10-(2-(3, 6-dimetilpirazin-2-iloxi) propil)-10-fenotiazina**

En un matraz bola de 100 ml equipado con agitación magnética se suspendió 1.92 g, (80 mmol) de hidruro de sodio al 25% aceite mineral en 50 ml de THF seco y bajo atmosfera de nitrógeno a 0°C y baño de hielo-agua se adicionaron 1.01 g, (5.06 mmol) de fenotiazina disuelta en THF (10 mL), se deja agitando a 0°C por 40 min, en seguida se agrego 0.87 g (1.1mL, 15 mmol) de oxido de propileno. Se deja reaccionando durante 24 horas, posteriormente se adiciono 0.75 g (0.65 mL, 5.25 mmol) de 3-cloro-2, 5-dimetilpirazina a reflujo por 48 horas. La reacción se siguió por ccf utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo 98-2, terminado el tiempo de reacción se dejo a temperatura ambiente se adiciono agua-hielo y se extra con éter etílico (5X20 ml), la fase orgánica se seco con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro., se evaporo al vacio, la mezcla de reacción se purifico por cromatografía flash, utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo 96 - 4, obteniéndose un sólido blanco 1.84 g de producto con 57 % de rendimiento y punto de fusión 94-96 °C.

# **CAPÍTULO SEXTO**

## **CONCLUSIONES**

## 6.0 Conclusiones

- Se lograron sintetizar cinco nuevos derivados de la fenotiazina con sustituyentes en posición 10.
- Se lograron sintetizar dichos compuestos, con reacciones sencillas y en un mismo matraz, optimizando los tiempos de reacción.
- Se caracterizaron cuatro fenotiazinas piridínicas y una fenotiazina pirazínica mediante resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono 13 (RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ), infra rojo (IR) y espectrometría de masas (EM).

# **CAPÍTULO SÉPTIMO**

## **BIBLIOGRAFÍA**

## 7.0 Bibliografía.

1. Mary Ann Fox, James K. Whitesell, Química Orgánica, Tercera Edición, Pearson\_Educación **2004**.
2. Stanley H. Pine, Química Orgánica, Cuarta Edición, McGraw-Hill **1990**.
3. John McMurry, Química Orgánica, Sexta Edición **2004**.
4. Manual técnico para el control de garrapatas en el ganado bovino, **2006**, Cap 1 al 4.
5. Luis Fernando Plenge-Tellechea, Manuel David Arellano-Carrillo, *Interacción de fármacos y plaguicidas sobre una enzima de membrana*. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, **2004**.
6. Norma Oficial Mexicana, NOM-006-ZOO-1993. "Requisitos de efectividad biológica para los ixodíctidas de uso en bovinos y método de prueba". México, 1994.
7. Norma Oficial Mexicana, NOM-019-ZOO-1994. "Campaña Nacional contra la garrapata *Boophilus* spp.". Mexico, 1995.
8. Soler F, Plenge-Tellechea F, Fortea I, Fernandez-Belda F. "Clomipramine and related structures as inhibitors of the skeletal sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> pump". *J Bioenerg. Biomembr.* **2000**, 32, 133-142.
9. Cen-Aguilar, A.J.; Rodríguez-Vivas, V.R; Domínguez, A.J; Wagner, G. Studies on the effect on infection by *Babesia* sp on oviposition of *Boophilus microplus* engorged females naturally infected in the mexican tropics. *Veterinary Parasitology.* **1998**, 78: 253-257.
10. Fernandez-Ruvalcaba, M., Cruz-Vazquez, C., Solano-Vergara, J., Garcia-Vazquez, Z.. Anti-tick effects of *Stylosanthes humilis* and *Stylosanthes hammata* on plots experimentally infested with *Boophilus microplus* larvae in Morelos, Mexico. *Experimental and Applied Acarology.* **1999**, 23: 171-175.
11. Jonsson, N.N. Control of cattle ticks (*Boophilus microplus*) on Queensland dairy farms. *Australian Veterinary Journal.* **1997**, 75, (11),: 882-886.
12. Rodríguez-Vivas, R.I.; Alonso-Díaz, M.A.; Rodríguez-Arevalo, F.; Fragosó-Sánchez, H.; Santamaria, V.M.; Rosario-Cruz, R. Prevalence and potential risk factors for organophosphate and pyrethroid resistance in *Boophilus microplus* ticks on cattle ranches from the state of Yucatan, Mexico. *Veterinary Parasitology.* **2006**, 136, 335-442.

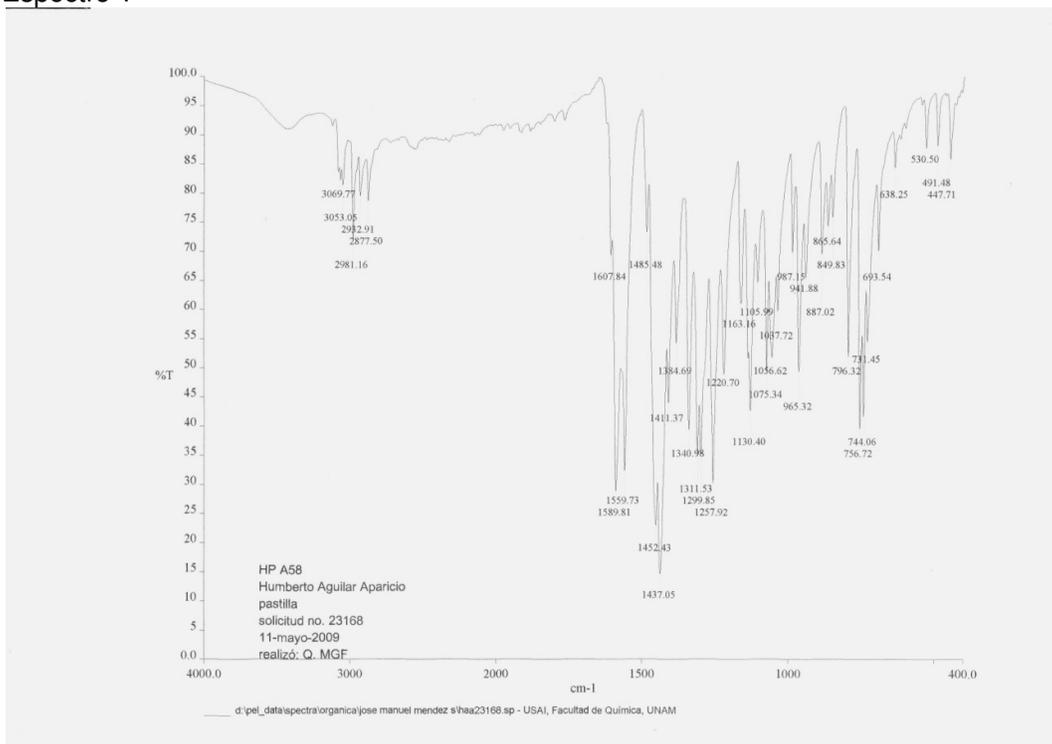
13. Hollingworth R.M. *Environmental Health Perspectives*. **1976**, 14, 57.
14. Castellanos J. L. *Resistencia de las garrapatas Boophilus microplus hacia los ixodicidas y estrategias para su control*. SENASICA, **1995**.
15. Gildásio A. Silva, Luciana M. M. Costa, Fernanda C. F. Brito, Ana L. Miranda, "New class of potent antinociceptive and antiplatelet 10H-phenothiazine-1-acylhydrazone derivatives" . *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2004**, 12, 3149–3158.
16. Miranda, A. L. P.; Soler, O.; Freitas, A. C. C.; Barreiro, E. J. *Can.J. Phys. Pharm.* **1994**, 72, 210.
17. Ostfeld R.S.; Price A.; Hornbostel V.L.; Benjamin M.A.; Keesing G F. *Bioscience*. **2006**, 56(5), 383.
18. Elena Bacu, Gabrielle Charlotte Chitanu, Axel Couture, Pierre Grandclaude, "Potential drug delivery systems from maleic anhydride copolymers and phenothiazine derivatives", *European Polymer Journal*. **2002**, 38,1509–1513.
19. Charpentier. U. S. patent 2,319,886; *Chemical. Abstracts* **1951**. 46, 673.
20. Dahlboyr. Swedish patent 129, 843; *Chem. Abstracts* **1951**, 46, 5193.
21. Smith. L.: *Journal of Organic. Chemistry*. **1950**, 16, 1125.
22. Société Des Usines Chimiques Rhône-Poulenc: British patent 608, 208; *Chemical Abstracts* **1949**, 43, 2667.
23. Wright, J . B., Lincolxe, Heinzelman, R. *Journal.of the American. Chemical. Society* **1950**. 72, 3536.
24. Xianping Qiu, Ran Lu, Huipeng Zhou, Xiaofei Zhang. *Tetrahedron Letters* **2007**, (48) 7582–7585.

# **CAPÍTULO OCTAVO**

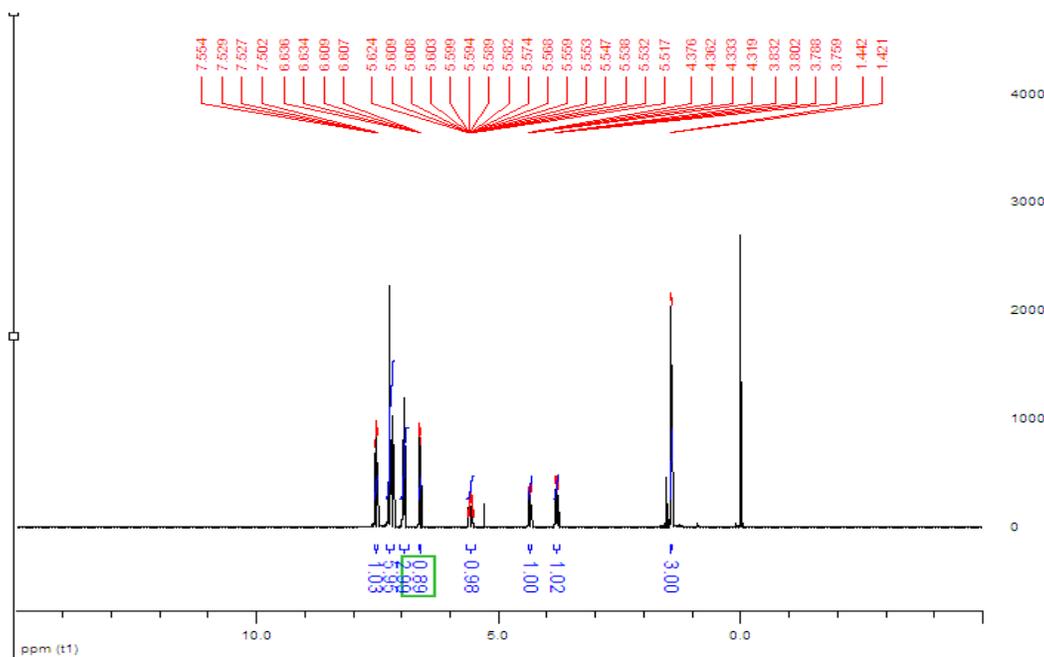
## **ANEXOS**

## 8.0 Anexos.

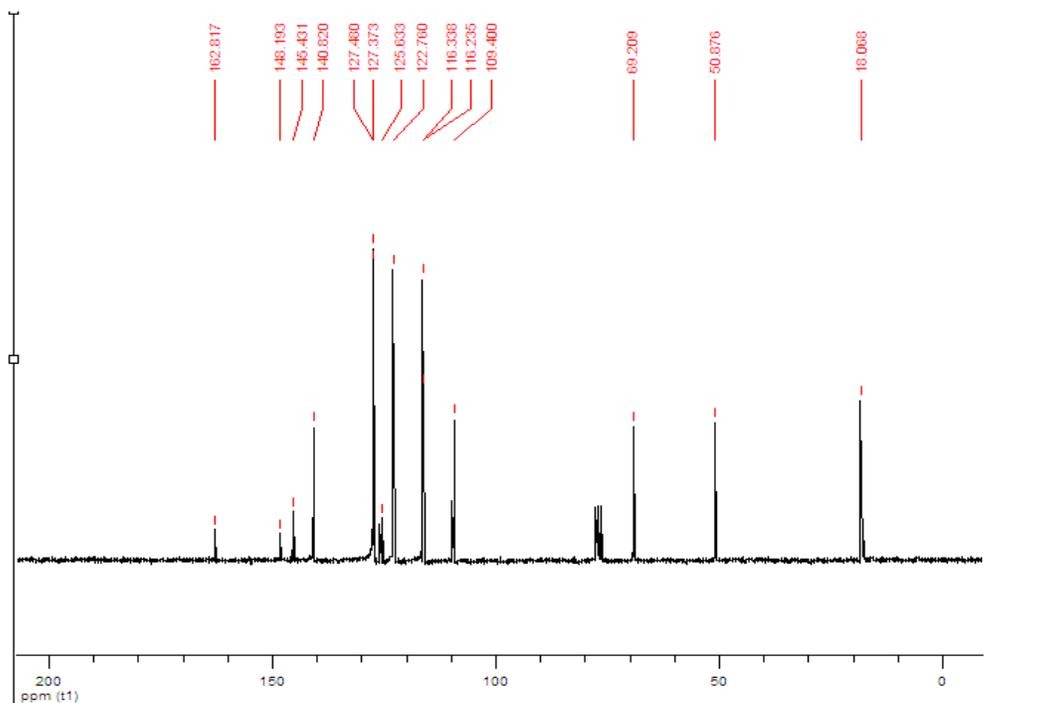
### Espectro 1



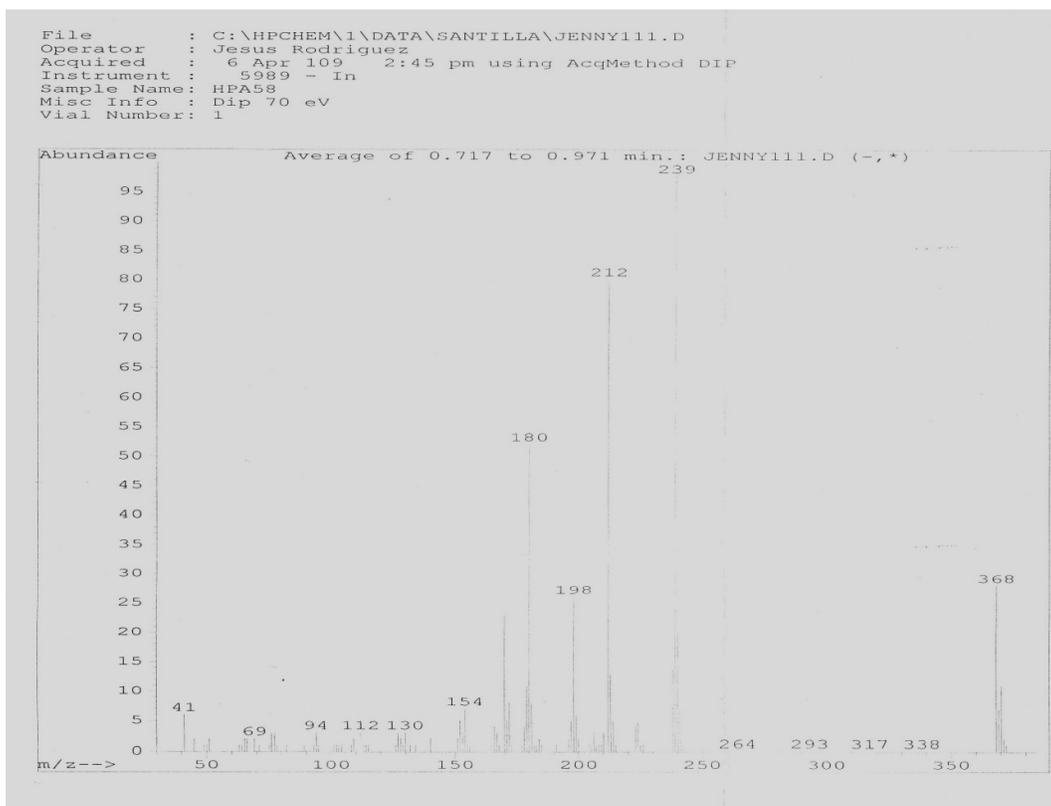
### Espectro 2



### Espectro 3

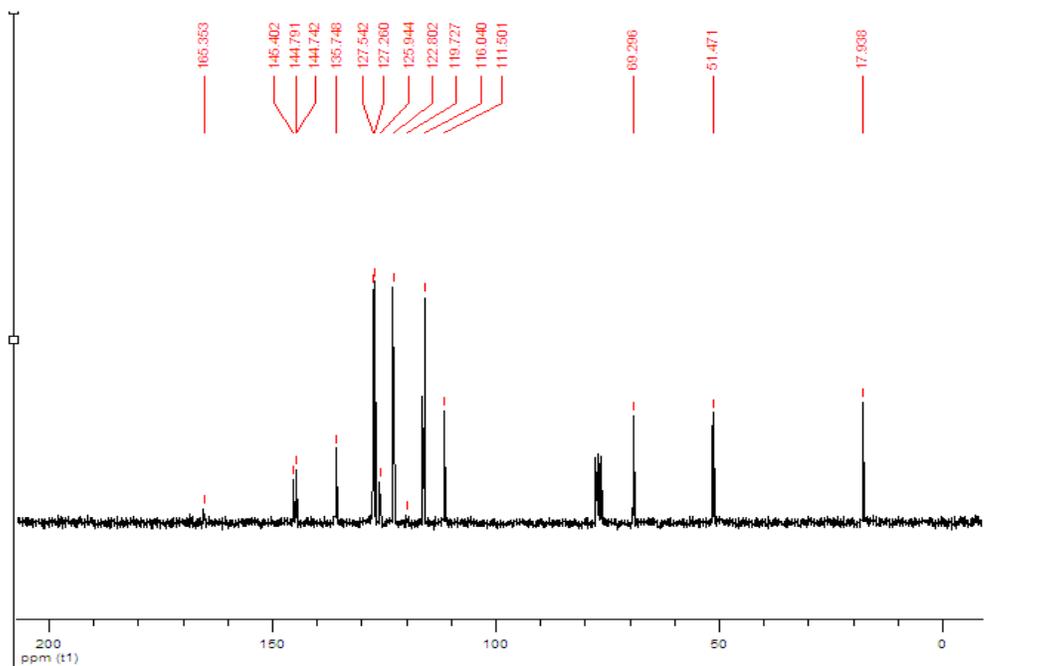


Espectro 4

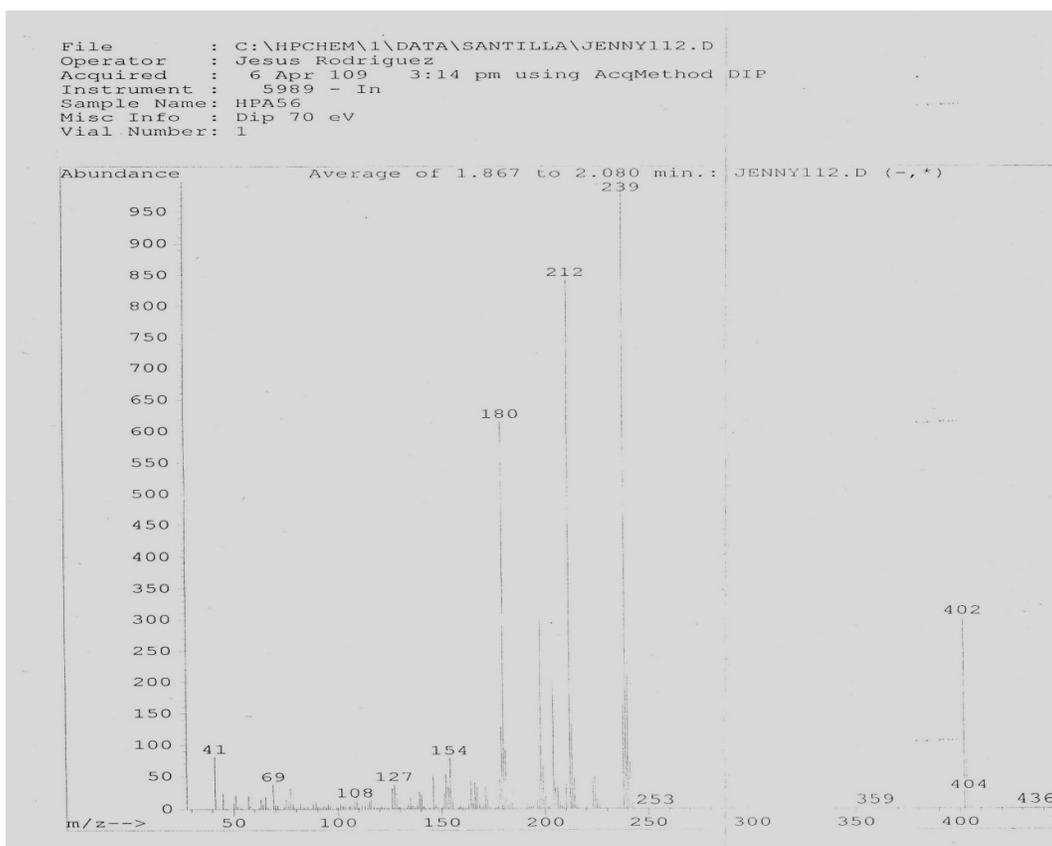


Espectro 5

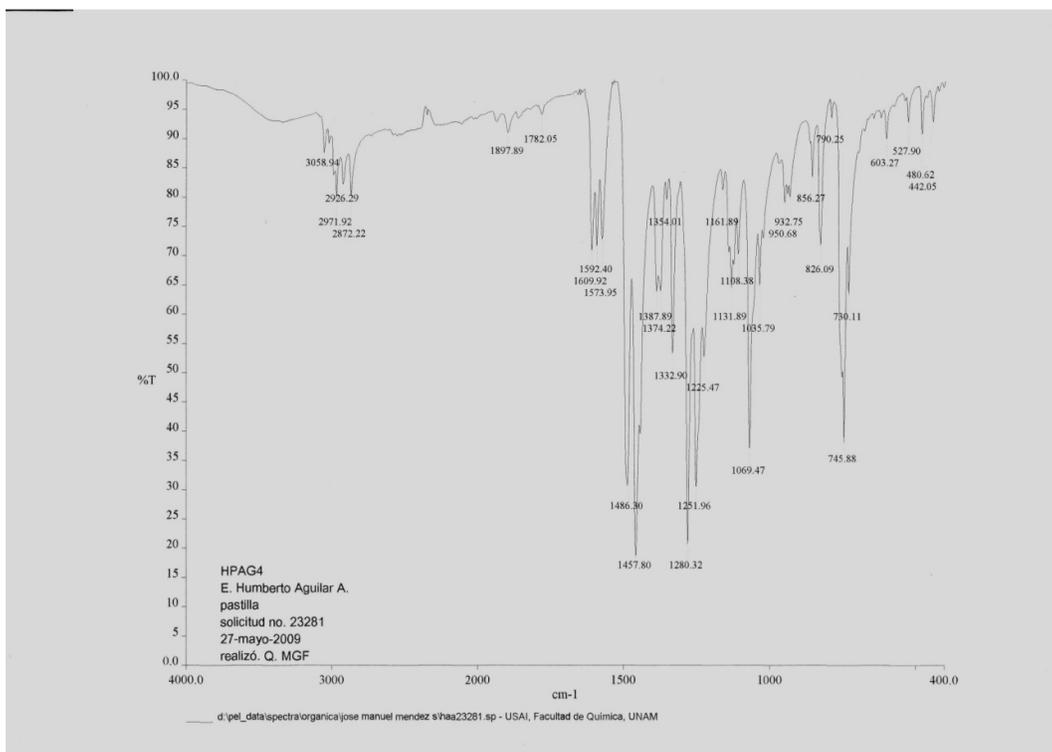




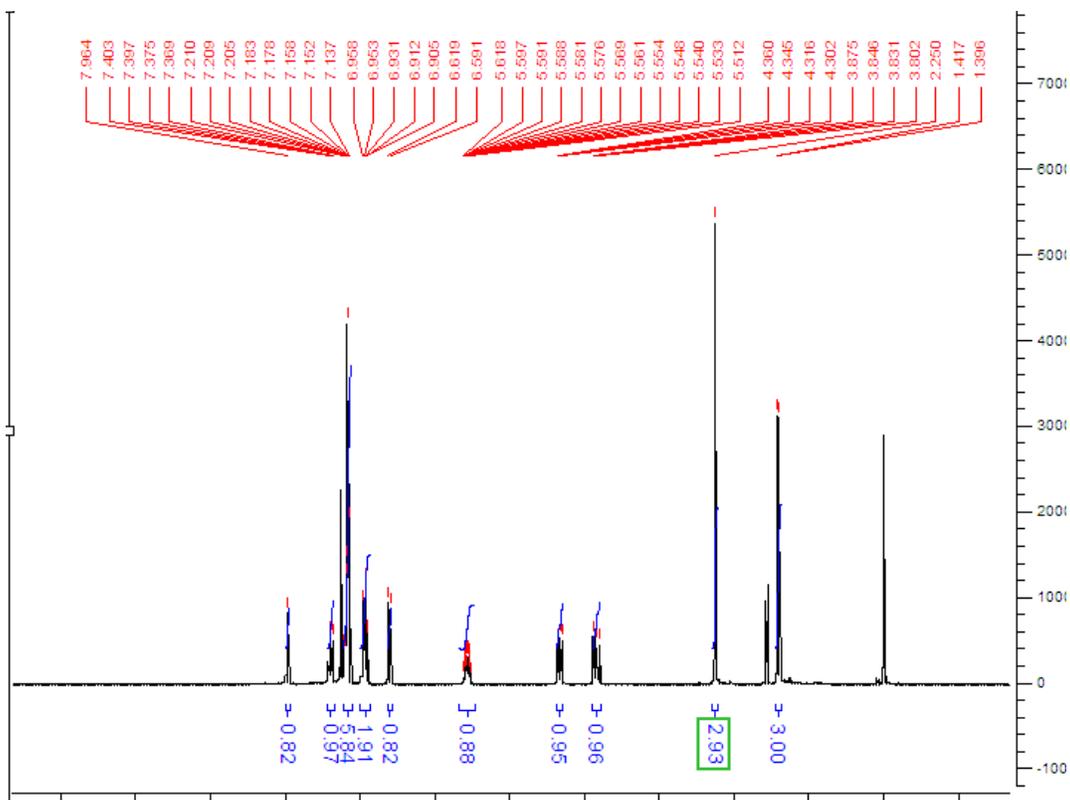
Espectro 8



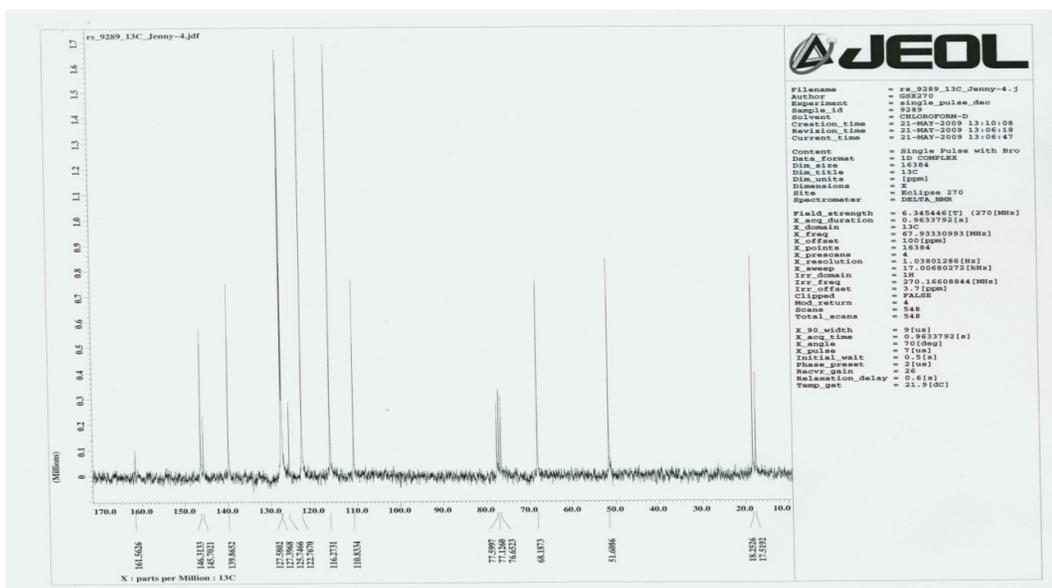
Espectro 9



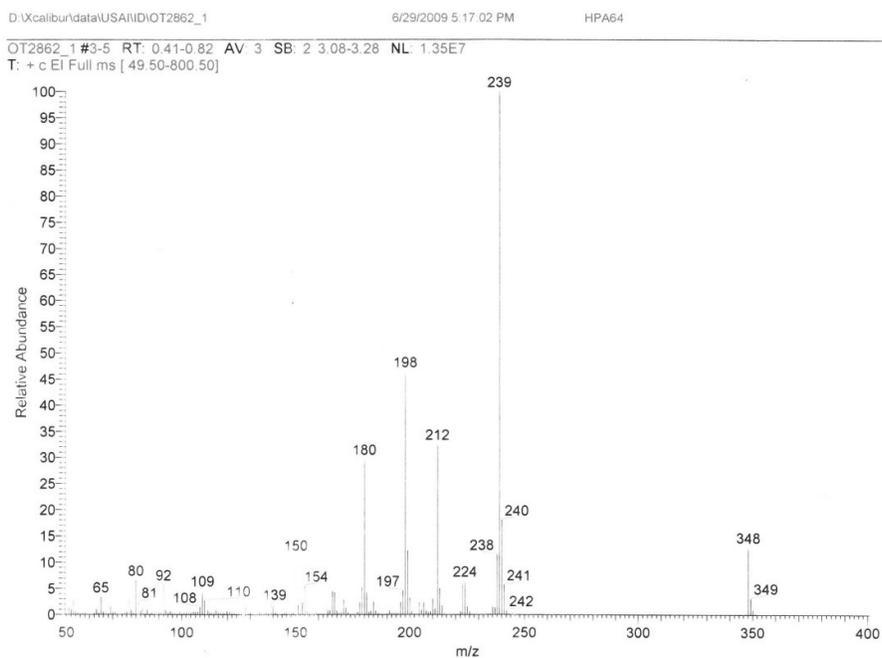
Espectro 10



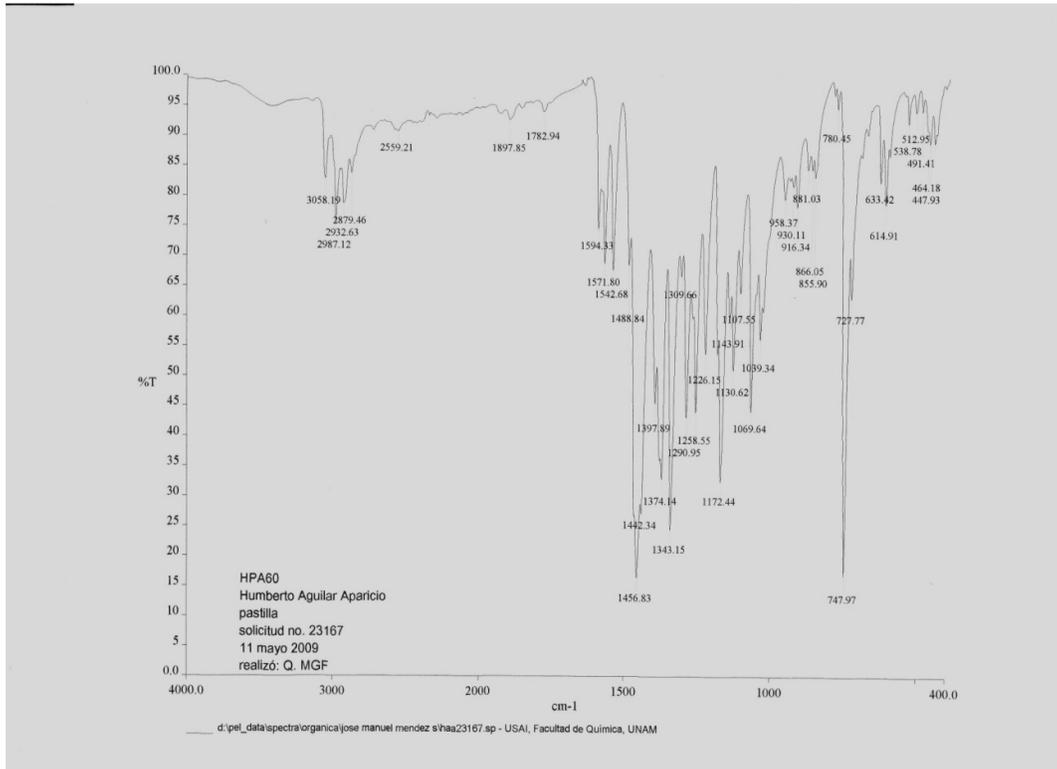
Espectro 11



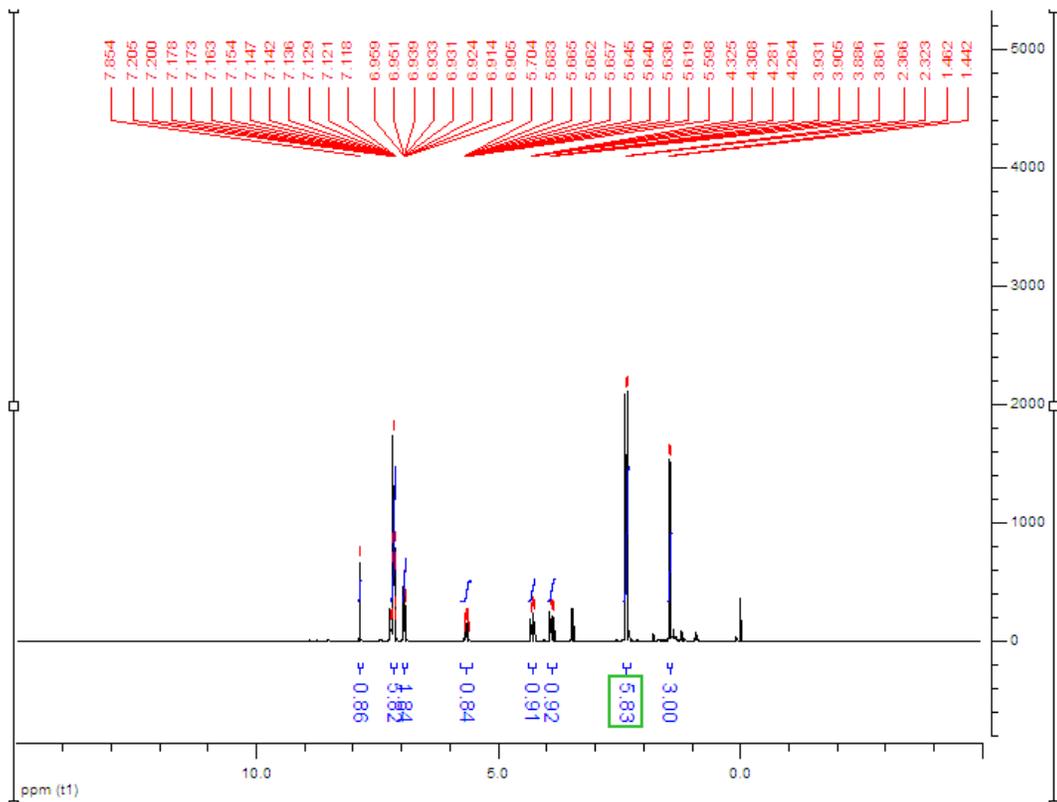
Espectro 12



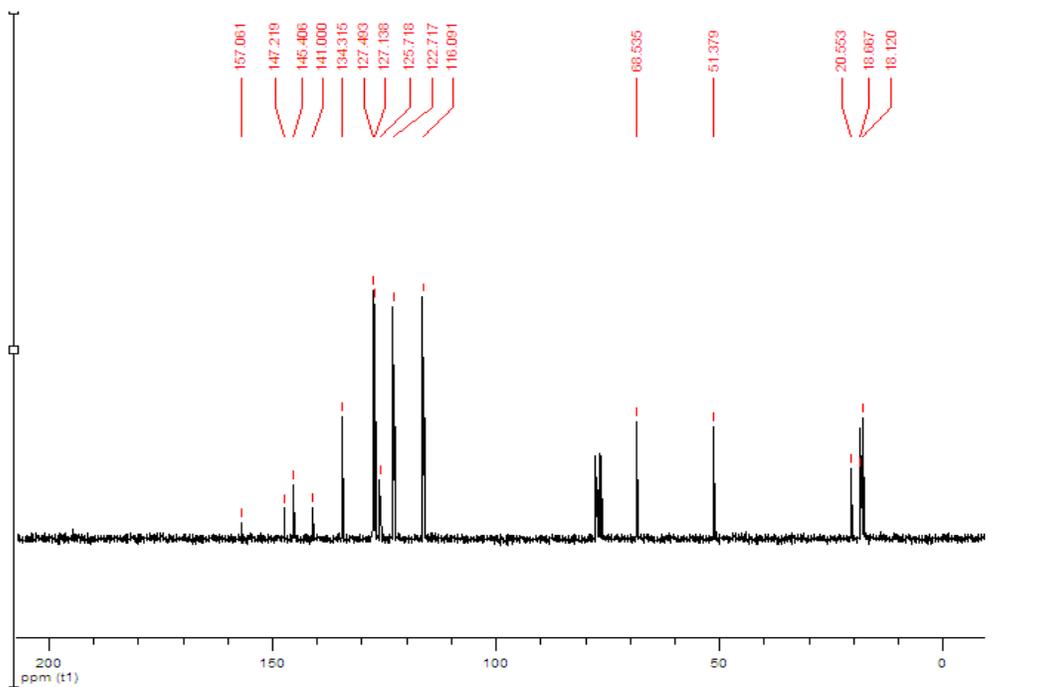
Espectro 13



Espectro 14



Espectro 15



Espectro 16

