



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO.**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA.**

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS  
DERIVADOS N-SUSTITUIDOS DE FENOTIAZINAS  
2-SUSTITUIDAS CON POSIBLE ACTIVIDAD IXODICIDA.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**Q U Í M I C O**

**P R E S E N T A**

**DAVID ALAVEZ ROSAS**



**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 MÉNDEZ STIVALET

Vocal. PROFESOR. FERNANDO LEÓN CEDEÑO

Secretario. PROFESOR. JOSÉ FEDERICO DEL RÍO PORTILLA

1er. Suplente. PROFESOR. SIMÓN HERNÁNDEZ ORTEGA

2º suplente. PROFESOR. HECTOR GARCÍA ORTEGA

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 201 del Departamento de Química Orgánica en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

---

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

---

*M. en C. MARGARITA ROMERO ÁVILA.*  
Supervisor técnico.

---

*DAVID ALAVEZ ROSAS.*  
Sustentante

## **DEDICATORIA.**

### **A mis padres.**

*Porque gracias a ustedes he llegado a este punto, gracias por apoyarme en todo momento y brindarme la confianza, libertad y darme seguridad en mi andar. Estoy sumamente orgulloso de ser su hijo. Los Amo.*

### **A mis hermanos.**

*Por ser mis cómplices, mentores y principalmente mis más grandes amigos, gracias por todo ya que gran parte de mi personalidad es gracias a ustedes. Los Amo.*

### **A Alondra, Diego y José Emilio.**

*Porque toda esa ternura y perfección son dignas de ser mencionadas.*

*A todas las personas que me han apoyado a lo largo de mi trayectoria académica y a las que han hecho posible este trabajo.*

*Gracias a la vida por el enorme privilegio de pertenecer a mi Familia, que es lo más preciado que tengo.*

## **AGRADECIMIENTOS.**

### **A Mago.**

*Por toda la enseñanza, dedicación, entrega y confianza en la realización del presente trabajo.*

### **A José Manuel y Blas.**

*Por resolver mis dudas, por sus sabios consejos y observaciones.*

### **A la Doctora María Gabriela Ballinas López**

*Por toda la ayuda proporcionada y por ser una maravillosa persona y estar conmigo a cada momento.*

### **A la Facultad de Química, UNAM.**

*Por el indescriptible honor y orgullo de haberme formado en sus aulas.*

### **A la USAI y al CINVESTAV.**

*Por realizar los experimentos de caracterización de los compuestos obtenidos en este trabajo.*

**Al Macroproyecto “Productividad Sostenible de los Hatos de Cría en Pastoreo”** por el apoyo otorgado y la beca brindada para la realización del presente trabajo.

### **A los amigos**

*Que han dejado una gran enseñanza a lo largo de estos años.*

### **A los camaradas del 201.**

*Por el apoyo, enseñanza y los buenos momentos de trabajo y diversión.*

*Gracias a todas las personas que hicieron posible este trabajo.*

## CONTENIDO

---

|  |    |
|--|----|
| <b>Introducción.</b>   | 1  |
| <b>Hipótesis.</b>  | 2  |
| <b>Objetivos generales.</b>  | 2  |
| <b>Capítulo I. Antecedentes.</b>   |    |
| <hr/>  |    |
| <b>I.1.</b> Panorama general de la ganadería y las garrapatas en México.   | 4  |
| <b>I. 2.</b> Métodos de control de garrapatas.   | 7  |
| i) Raza de bovinos resistentes.  | 7  |
| ii) Control inmunológico.  | 7  |
| iii) Control cultural.   | 7  |
| iv) Control biológico.   | 8  |
| v) Control químico.  | 9  |
| <b>I. 3.</b> Propiedades ideales de los garrapaticidas.  | 13 |
| <b>I. 4.</b> Criterios para el uso de los garrapaticidas.  | 14 |
| <b>I. 5.</b> Resistencia de las garrapatas a los garrapaticidas y los factores que la causan.  | 15 |
| I. 5. 1. Manejo de la resistencia.   | 15 |
| <b>I. 6.</b> Generalidades de la fenotiazina.  | 16 |
| I. 6. 1. Uso de los derivados de la fenotiazina.   | 16 |
| I. 6. 2. Mecanismo de acción biológico de la fenotiazina.  | 17 |
| I. 6. 3. Síntesis de fenotiazinas.   | 18 |
| <b>I. 7.</b> Generalidades de la S <sub>N</sub> Ar.  | 19 |
| <b>I.8.</b> Propuesta de la ruta sintética.  | 21 |
| <b>Capítulo II. Resultados y discusión.</b>  |    |
| <hr/>  |    |
| <b>II. 1.</b> Resumen.   | 25 |
| <b>II. 2.</b> Síntesis del 1-(2-(cloro)-10H-fenotiazin-10-il)propan-2-olato de sodio y del 1-(2-(metiltio)-10H-fenotiazin-10-il)propan-2-olato de sodio. (No aislados).            | 26 |
| <b>II. 3.</b> Síntesis de los productos finales.   | 27 |
| II. 3. 1. Síntesis de 2-cloro-10-(2-(piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina y de 2-(metiltio)-10-(2-(piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.                                     | 28 |
| II. 3. 2. Síntesis de 2-cloro-10-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina y de 2-(metiltio)-10-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina. | 29 |
| II. 3. 3. Síntesis de 2-cloro-10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina y de 10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi)propil)- 2-(metiltio)-10H-fenotiazina.                      | 29 |
| II. 3. 4. Síntesis de 2-cloro-10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina y de 10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)-2-(metiltio)-10H-fenotiazina.                       | 30 |
| II. 3. 5. Síntesis de 2-cloro-10-(2-(3,6-dimetilpirazin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina y de 10-(2-(3,6-dimetilpirazin-2-iloxi)propil)- 2-(metiltio)-10H-fenotiazina.              | 31 |

### **Capítulo III. Caracterización espectroscópica.**

---

|  |    |
|--|----|
| <b>III. 1.</b> Generalidades.  | 33 |
| <b>III. 2.</b> Caracterización espectroscópica de 2-cloro-10-(2-(3,6-dimetilpirazin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.             | 33 |
| <b>III. 3.</b> Caracterización espectroscópica de 10-(2-(3,6-dimetilpirazin-2-iloxi)propil)-2-(metiltio)-10H-fenotiazina.        | 37 |
| <b>III. 4.</b> Caracterización espectroscópica de 2-cloro-10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.                 | 40 |
| <b>III. 5.</b> Caracterización espectroscópica de 10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi)propil)-2-(metiltio)-10H-fenotiazina.            | 43 |
| <b>III. 6.</b> Caracterización espectroscópica de 2-cloro-10-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.      | 46 |
| <b>III. 7.</b> Caracterización espectroscópica de 2-(metiltio)-10-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina. | 50 |
| <b>III. 8.</b> Caracterización espectroscópica de 2-cloro-10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.                 | 55 |
| <b>III. 9.</b> Caracterización espectroscópica de 10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)-2-(metiltio)-10H-fenotiazina.            | 57 |
| <b>III. 10.</b> Caracterización espectroscópica de 2-cloro-10-(2-(piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.                       | 60 |
| <b>III. 11.</b> Caracterización espectroscópica de 2-(metiltio)-10-(2-(piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.                  | 63 |
| <b>Conclusiones.</b>   | 68 |

---

### **Capítulo IV. Sección experimental.**

---

|  |    |
|--|----|
| <b>IV. 1.</b> Técnica empleada   | 70 |
| <b>IV. 2.</b> Materias primas y disolventes.   | 70 |
| <b>IV. 3.</b> Equipos.   | 70 |
| <b>IV. 4.</b> Obtención de los derivados de la 2-clorofenotiazina.   | 71 |
| IV. 4. 1 Síntesis de 1-(2-(cloro)-10H-fenotiazin-10-il)propan-2-olato de sodio (no aislado).               | 71 |
| IV. 4. 1. 1. Procedimiento.  | 71 |
| IV. 4. 2. Procedimiento general para la obtención de los derivados N-sustituídos de la 2-clorofenotiazina. | 72 |
| IV. 4. 2. 1. Síntesis de la 2-cloro-10-(2-(piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina                         | 72 |
| IV. 4. 2. 2. Síntesis de la 2-cloro-10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina                  | 72 |
| IV. 4. 2. 3. Síntesis de la 2-cloro-10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina                  | 73 |
| IV. 4. 2. 4. Síntesis de la 2-cloro-10-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina       | 73 |
| IV. 4. 2. 5. Síntesis de la 2-cloro-10-(2-(3,6-dimetilpirazin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina              | 74 |
| <b>IV. 5.</b> Obtención de los derivados de la 2-metiltiofenotiazina.                                      | 74 |
| IV. 5. 1 Síntesis de 1-(2-(metiltio)-10H-fenotiazin-10-il)propan-2-olato de sodio (no aislado).            | 74 |

|   |    |
|---|----|
| IV. 5. 1. 1. Procedimiento.   | 74 |
| IV. 5. 2. Procedimiento general para la obtención de los derivados N-sustituídos de la 2-metiltiofenotiazina. | 75 |
| IV. 5. 2. 1. Síntesis de la 2-(metiltio)-10-(2-(piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.                      | 75 |
| IV. 5. 2. 2. Síntesis de la 10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)-2-(metiltio)-10H-fenotiazina                | 75 |
| IV. 5. 2. 3. Síntesis de la 10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi)propil)- 2-(metiltio)-10H-fenotiazina.              | 76 |
| IV. 5. 2. 4. Síntesis de la 2-(metiltio)-10-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.    | 76 |
| IV. 5. 2. 5. Síntesis de la 10-(2-(3,6-dimetilpirazin-2-iloxi)propil)- 2-(metiltio)-10H-fenotiazina.          | 77 |

---

## **Apéndice**

|  |    |
|--|----|
| A-1. Tablas espectroscópicas de todos los compuestos sintetizados. | 79 |
| A-2. Datos de las simulaciones de los sistemas de espín.           | 89 |
| A-3. Patrones de fragmentación de masas.                           | 90 |

---

|                     |    |
|---------------------|----|
| <b>Bibliografía</b> | 93 |
|---------------------|----|



## **Introducción**

La ganadería constituye una de las actividades de producción más importantes como fuente de alimentos y de recursos económicos para la población humana. Desafortunadamente la explotación de los recursos ganaderos se ha visto afectada por ectoparásitos que producen pérdidas millonarias a nivel mundial, siendo la garrapata el principal agente causal. Dentro de los géneros más problemáticos están el género *Boophilus* y *Amblyomma*.

La garrapata *Boophilus microplus* está distribuida por todo el mundo y es de gran importancia económica por las pérdidas que ocasiona en rebaños bovinos debido a efectos directos como la pérdida de peso que ocasionan y a las enfermedades que transmiten, por ello son una de las principales limitantes de la explotación de bovinos en el mundo.

La aplicación de ixodícidas sobre el cuerpo de los animales infestados es la estrategia más utilizada para el control de garrapatas. Estas sustancias han sido utilizadas con éxito en el control de dichos parásitos. Sin embargo, su uso irracional ha ocasionado la generación de cepas resistentes a la acción de estos productos químicos. Actualmente los productos químicos que se utilizan para el control de garrapatas en México se dividen en: organofosforados, piretroides, amidinas, ivermectinas, fenilpirazolonas e inhibidores del desarrollo.

Los productos derivados de la fenotiazina fueron introducidos como insecticidas en el año de 1935 por la empresa DuPont. Dichos compuestos actúan afectando el sistema nervioso de insectos, al inhibir la ruptura de la acetilcolina desestabilizando a la enzima acetilcolinesterasa.

Normalmente, la acetilcolina se elimina rápidamente una vez que realiza su función; esto lo lleva a cabo la enzima acetilcolinesterasa que transforma la acetilcolina en colina y acetato. La inhibición de esta enzima provoca efectos devastadores en los agentes nerviosos, con el resultado de una estimulación continua de los músculos, glándulas y el sistema nervioso central.

El estudio descrito en este documento consistió en llevar a cabo la síntesis y caracterización de nuevos derivados N-sustituídos de la 2-clorofenotiazina y 2-metilfenotiazina, los cuales pueden tener una posible actividad ixodícida para el control de la garrapata *Boophilus microplus*.

## **Hipótesis.**

Será posible llevar a cabo la síntesis de nuevos derivados N-sustituidos de fenotiazinas 2-sustituidas los cuales pueden tener una probable actividad ixodicida para el control de la garrapata *Boophilus microplus*.

## **Objetivos generales**

- Mediante una ruta sintética sencilla obtener una nueva serie de cinco derivados N-sustituidos de la 2-clorofenotiazina que presenten una potencial actividad ixodicida para el control de la garrapata *Boophilus microplus*.
- Mediante una ruta sintética sencilla obtener una nueva serie de cinco derivados N-sustituidos de la 2-metiltiofenotiazina que presenten una potencial actividad ixodicida para el control de la garrapata *Boophilus microplus*.
- Caracterizar los compuestos obtenidos mediante resonancia magnética nuclear de hidrogeno y carbono 13 (RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopia infrarroja (IR) y espectrometría de masas (EM).

# CAPITULO I.

## ANTECEDENTES.

## **I. 1 Panorama general de la ganadería y las garrapatas en México.**

La ganadería es una actividad económica muy importante en todo el mundo, dedicada a la crianza de los animales para su aprovechamiento y obtención de diversos productos derivados. Los ganados más importantes a nivel mundial son los relacionados con la ganadería bovina, la ovina y la porcina. Es tal vez la actividad productiva más diseminada en el medio rural. <sup>[1]</sup>

En datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía INEGI, la ganadería utiliza cerca del 53.7% de los 200 millones de hectáreas de tierra que hay en México y contribuye con aproximadamente 57.1% del PIB del sector agropecuario. Hay más de un millón y medio de unidades de producción y ranchos ganaderos diseminados a lo largo y ancho de todas las regiones del país, trabajando con diferentes métodos y tecnologías.

De acuerdo a la forma de alimentar a los animales la ganadería se divide en: extensiva, la cual se realiza en terrenos grandes, ya que los animales pastan; y en intensiva, en la que los animales reciben alimento procesado en establos, donde se aplica tecnología para tener mayor producción.

En México, la ganadería que se desarrolla en zonas tropicales y subtropicales, constituye una de las actividades de producción más importantes como fuente de alimentos para la población. Sin embargo, esta actividad se ve afectada por diversos factores, como son: las condiciones climatológicas adversas, concretamente la sequía, baja rentabilidad de las empresas, escaso mercado, precios bajos de los productores, falta de sanidad, introducción de carne importada y de contrabando. Se padece de una baja capacidad instalada, cierre de las industrias farmacéuticas y veterinarias, discriminación de la investigación y escasa transferencia de tecnología, además de la infección de una superfamilia de ácaros, conocidos vulgarmente como garrapatas, que afectan directamente al ganado. <sup>[1]</sup>

Las garrapatas son ácaros que pertenecen al orden Acarina, de la clase Arácnida y se parecen a los insectos solo superficialmente ya que difieren por presentar la cabeza, el tórax y el abdomen fusionado formando un cuerpo no segmentado. Todas las garrapatas son succionadoras de sangre obligadas y por consiguiente parásitos de los animales domésticos, silvestres y el hombre.

Las garrapatas se clasifican en dos familias, la familia *Ixodidae*, también conocidas como garrapatas duras, que se caracterizan por tener un escudo, pequeño en las hembras y grande en los machos. Por otro lado, tenemos a las garrapatas de la familia *Agasidae* conocidas como garrapatas blandas que no cuentan con escudo. El ciclo biológico de las garrapatas consta de cuatro estadios (huevo, larva, ninfa y adulto).

Por su importancia en la transmisión de enfermedades hacia el ganado nos enfocaremos únicamente en las garrapatas de la familia *Ixodidae*.

Los ixodoideos (*Ixodidae*) son ectoparásitos hematófagos (se alimentan de sangre) y son vectores de numerosas enfermedades infecciosas entre las que destacan la babesiosis, Ehrlichiosis o enfermedad de Lyme.<sup>[2]</sup>

Tomando en cuenta que la garrapata *Boophilus microplus* es uno de los factores limitantes de mayor influencia en el deterioro de la productividad, se han implementado una serie de programas desde 1827 para controlarla, con la finalidad de disminuir las pérdidas en la producción de carne y leche, así como las muertes ocasionadas por enfermedades infecciosas.<sup>[3]</sup>

Las estrategias operacionales de estos programas se han basado fundamentalmente en la aplicación de sustancias químicas sobre el cuerpo de los bovinos aunque existen otros métodos de control, que se mencionarán más adelante. El uso de los insecticidas en México ha incluido los compuestos organoclorados, organofosforados, amidinas, piretroides e ivermectinas.<sup>[4]</sup>

Sin embargo, el uso indiscriminado de estas sustancias ha causado el desarrollo de poblaciones de *B. microplus* resistentes a estos principios activos. La frecuencia con la que se ha presentado la resistencia hacia casi todos los compuestos químicos tanto en México como en otros países, nos hace prever que sólo es cuestión de tiempo para que se presente este fenómeno en aquellas poblaciones de garrapatas que solamente son controladas con acaricidas.<sup>[5]</sup> La garrapata *B. microplus* ha sido la especie principal bajo control en las campañas realizadas en México, debido a la importancia económica y sanitaria.

Las garrapatas causan las mayores pérdidas a la ganadería bovina a través de su acción directa o efecto indirecto sobre la producción animal. El daño de la piel que es causado por el piquete y los abscesos que se desarrollan ocasionan 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 los abscesos frecuentemente están involucrados en el daño o la pérdida, de la glándula mamaria con la consecuente disminución de la producción láctea.

El efecto indirecto está dado por las enfermedades que transmiten y por problemas para comercializar a los animales infestados. Datos de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación de México (SAGARPA) revelan que en México las garrapatas y las enfermedades que transmiten producen pérdidas a la ganadería bovina de aproximadamente 576 millones de pesos anuales.

En México, la resistencia a los garrapaticidas se ha monitoreado desde 1981 cuando fueron detectados los primeros casos de resistencia a organofosforados en la región norte del país, debido a esto se autorizó la comercialización de las amidinas. Después, en 2001 se detectaron 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.

En el país se han identificado 77 especies de garrapatas que afectan al ganado bovino y al hombre; sin embargo, en la ganadería bovina nacional las de mayor importancia son las especies: *Boophilus microplus*, *B. anulatus*, *Amblyomma cajennense*, *A. imitator*, *A. maculatum*, *A. triste*, *A. americanum* y *Anocentor nitens*. Para efectos de este trabajo solo consideraremos la especie *B. microplus*, debido a que presenta un mayor impacto para el ganado debido a que ocupa una mayor área de distribución del territorio nacional y en el cual se ha detectado en mayor frecuencia el fenómeno de resistencia.

La distribución geográfica de las garrapatas en México obedece a factores ambientales, entre los que destacan la humedad relativa, la temperatura, la vegetación, altitud, presencia y abundancia de hospederos que son determinantes en la distribución de las especies.

La garrapata *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.<sup>[6]</sup>

En el año 1983 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 de los municipios que estaban erradicados de garrapatas *Boophilus* han sido nuevamente infestados.

## **I. 2 Métodos de control de garrapatas.**

Son acciones ejercidas para controlar garrapatas, de manera general en el manual técnico para el control de garrapatas en el ganado bovino <sup>[6]</sup> se mencionan cinco técnicas de control que han sido utilizados en contra de estos parásitos.

### **i) Razas de bovinos resistentes.**

Es la cruce de razas que han desarrollado resistencia contra la garrapata con otros que son susceptibles. Las razas Bos indicus (Nelore, Brahaman, Gyr, Indobrasil) son más resistentes a infestaciones graves de garrapatas que las razas Bos taurus (Suizo, Charolais, Gelbvieh, Holstein). La resistencia a las garrapatas por parte del hospedero se manifiesta, disminución en la ovoposición de los parásitos, baja o nula viabilidad de los huevos, cese de etapas evolutivas y muerte de ninfas y garrapatas adultas.

### **ii) Control inmunológico.**

El cual consiste en el desarrollo de vacunas en contra de las picaduras de la garrapata. 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 %.

### **iii) Control cultural.**

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.

Involucra actividades tales como: quema controlada, inundación, remoción de maleza y subsuelo así como la modificación o la manipulación del hábitat. La composición de la vegetación tiene un efecto directo en la supervivencia 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.

La rotación de potreros es otra actividad que a menudo se utiliza para el control de los parásitos, cuyo fundamento es el de presionar a las garrapatas en su etapa de vida libre al impedir o retardar que como larvas activas encuentren a su hospedero para que mueran por hambre y deshidratación.

La quema controlada 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.

#### iv) **Control biológico**

Se basa en eliminación de la garrapata con microorganismos u otros agentes biológicos (hongos, levaduras, aves). En México existen algunas garzas y pájaros que se alimentan de garrapatas y tienen un papel importante en el control biológico.

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*.



Algunas especies de hormigas, *Pheidole megacephala* y el ácaro *Anystis baccarum* tienen un efecto depredador en la población de garrapatas.

#### v) Control químico.

Consiste en la aplicación de sustancias insecticidas sobre la piel del animal infestado y es hasta el momento el método más eficiente para el control de garrapatas.

Actualmente existen 6 grupos de productos químicos autorizados por la SAGARPA 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.

Son especies químicas que presentan un componente hidrocarbonato y al menos un átomo de fósforo (v) en su estructura y no presentan necesariamente un enlace P-C. Son medianamente tóxicos para el huésped y la persistencia varía acorde a la molécula utilizada. Actúan inhibiendo la transmisión neuromuscular del artrópodo afectando la enzima acetilcolinesterasa, 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.

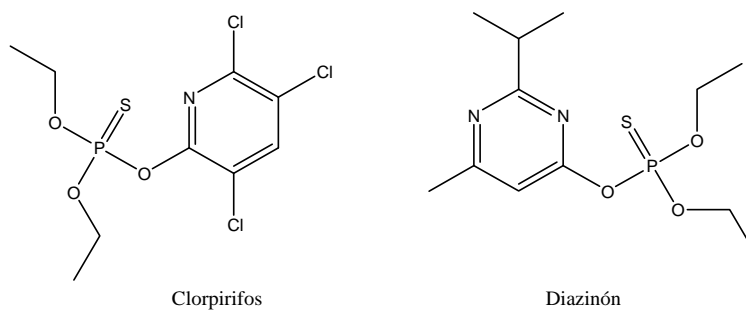
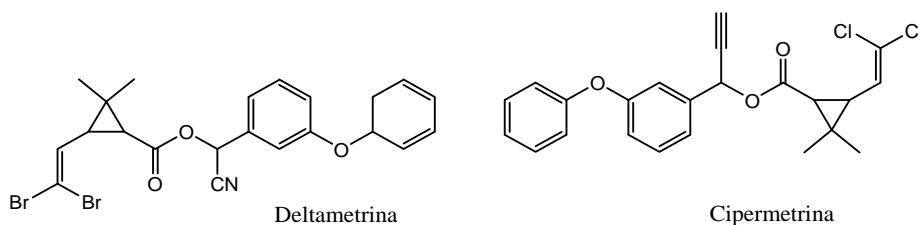


Figura I. 1. Compuestos organofosforados

#### Piretroides:

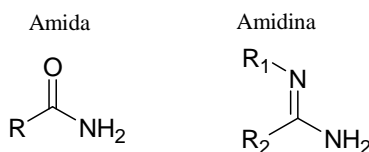
Los piretroides son los productos obtenidos por la extracción de algunas especies de crisantemos, consisten normalmente de una mezcla de piretrinas. También pueden ser sintetizados químicamente. Actúan atacando la unión neuromuscular sobre canales de sodio, provocando un bloqueo de la actividad motriz, o bien, causan excitabilidad, pérdida de la coordinación de movimiento, irritabilidad, parálisis, letargo y muerte del insecto. Su gran ventaja es que son de baja toxicidad para el mamífero y poseen una alta persistencia. Sin embargo, la resistencia hacia este tipo de compuestos es amplia. Entre los fármacos más utilizados en este grupo se encuentran: cipermetrina, deltametrina y flumetrina.



**Figura I. 2.** Piretroides

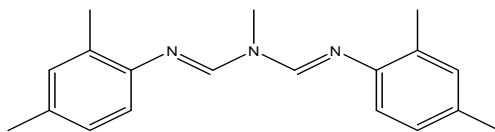
### Amidinas:

Las amidinas son compuestos orgánicos que son equivalentes de las amidas pero el oxígeno del carbonilo es sustituido por un nitrógeno.



**Figura I. 3.** Semejanza entre una amida y una amidina

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.

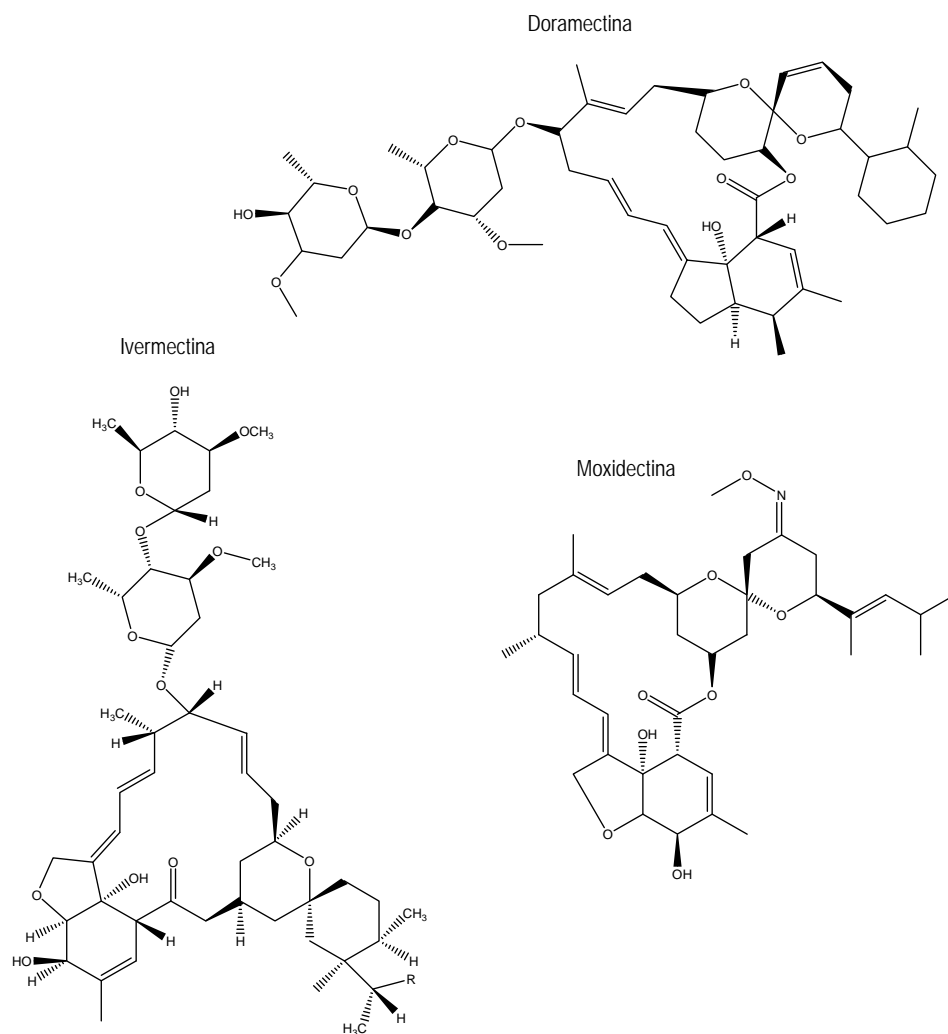


**Figura I. 4.** Amitraz

Las amidinas poseen la particularidad de que el efecto subletal es más importante que el letal; la acción subletal consiste en la modificación del comportamiento del parásito, disminución del consumo de alimentos y perturbación de los hábitos sexuales. El amitraz se comporta como un antagonista octopaminérgico. La octopamina es una amina adrenérgica semejante a la noradrenalina y que en los invertebrados actuaría como neurohormona, neurotransmisor o modulador de la actividad neuromuscular. La acción letal del amitraz es el resultado de una estimulación continua al ocupar receptores octopaminérgicos, provocando trastornos locomotores y la muerte del parásito. Por otro lado, por un mecanismo próximo a los piretroides, el amitraz retarda la despolarización axónica por acción directa sobre los canales de sodio. En mamíferos también interactúan con el metabolismo de catecolaminas al inhibir la monoaminooxidasa.

### **Endectocidas**

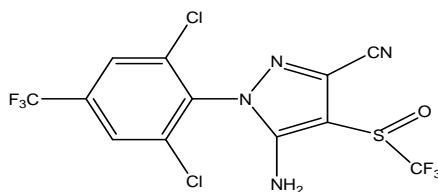
Son los antiparasitarios de última generación obtenidos por medio de la fermentación de hongos o por métodos sintéticos. Las lactonas son ésteres cíclicos de 5 o 6 miembros llamadas  $\gamma$  y  $\delta$  lactonas respectivamente. Incrementan la liberación del ácido gama aminobutírico (GABA) del sistema 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 parásitos 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.



**Figura I. 5.** Endectocidas, lactonas de 5 o 6 miembros

### Fenilpirazolonas:

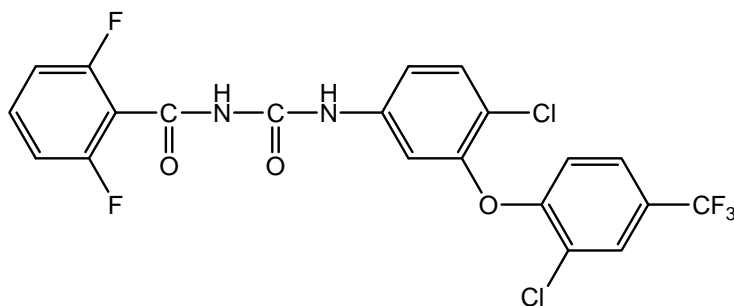
Las pirazolonas son estructuras derivadas del pirazol. Están relacionadas con las avermectinas por el modo de acción, ya que bloquea el paso de iones cloro a través del sistema receptor GABA. El Fipronil es la sustancia activa usada para el control de garrapatas de manera que penetra la cutícula de los ectoparásitos.



**Figura I. 6.** Fipronil

### **Inhibidores del desarrollo.**

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. El producto más representativo de este grupo es el flauzurón



**Figura I. 7.** Flauzurón.

### **I. 3. Propiedades ideales de los garrapaticidas.**

Así mismo en el Manual técnico para el control de garrapatas en el ganado bovino se mencionan las características que deben tener los garrapaticidas, los criterios para su uso y aplicación, los fenómenos que causan la resistencia de las garrapatas a estos compuestos y la manera en como manejarla.

Un garrapaticida ideal tendría que cumplir con las siguientes características:

- Altamente efectivo contra todos los estados evolutivos del parásito.

- Inocuos para el animal y el hombre que los maneja.
- 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.

#### **I. 4. Criterios para el uso y la aplicación de garrapaticidas.**

La base para establecer un programa de control de garrapatas en el ganado bovino debe sustentarse en el conocimiento de la biología de las garrapatas en cada región. Actualmente, la concepción del enfoque de control de garrapatas ha cambiado. A través de tratamiento sistemático del garrapaticida se ha demostrado que los ranchos que utilizan este método de control por más de 6 veces al año tienen más probabilidad de generar resistencia.

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 *B. microplus*. 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.

La selección de los garrapaticidas depende de:

- Los antecedentes sobre los problemas de resistencia en las garrapatas 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.

### **I. 5. Resistencia de las garrapatas a los garrapaticidas y los factores que la causan.**

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.

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.

#### **I. 5. 1. 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.

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 que involucren a todos los métodos 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.

En el presente trabajo se describe la obtención de nuevos ixodicidas para el control de la garrapata *boophilus microplus*, los cuales son fenotiazinas 2-sustituídas.

## I. 6. Generalidades de la fenotiazina.

La fenotiazina, también llamada dibenzotiazina o tiodifenilamina. 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.

La fenotiazina se desarrolló originalmente 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.

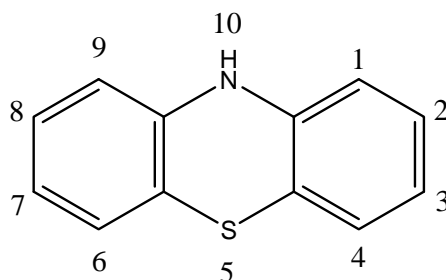


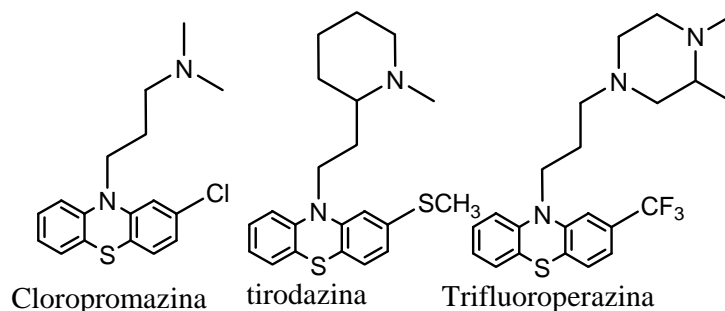
Figura I. 8. Estructura básica de la fenotiazina.

### I. 6. 1. Uso de los derivados de la fenotiazina.

Durante los últimos años los derivados de fenotiazina han sido utilizados como agentes antipsicóticos, algunos de ellos son la promazina, la clorpromazina y la prometazina (figura I. 9.). Las fenotiazinas han sido relacionadas con diversas actividades biológicas; analgesico, anticancerígeno, antihistamínico, agente antibacterial y antitumoral. <sup>[7]</sup>

El uso de fenotiazinas como medicamento para el tratamiento de la tuberculosis ha sido estudiado y reportado con resultados exitosos para el paciente con tuberculosis. <sup>[8]</sup>





**Figura I. 9.** Medicamentos contra la tuberculosis derivados de fenotiazina.

La clorpromazina es el derivado más representativo de las fenotiazinas alifáticas, tienen un sustituyente dimetilamino en la posición 10. 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 la promazina, la metotrimeprazina y la trifluorpromazina.

Se han encontrado nuevos derivados del azul de metileno que prometen ser medicamentos exitosos para el tratamiento de pacientes con malaria.<sup>[9]</sup>

Se ha encontrado que algunos derivados fluorados de benzofenotiazinas tienen resultados moderados y buenos como agentes antimicrobiales.<sup>[7]</sup>

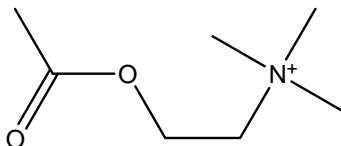
Los productos derivados de la fenotiazina se usan comúnmente como productos químicos intermediarios en la manufactura de varios medicamentos antipsicóticos, usados en medicina para el tratamiento de trastornos emocionales y mentales graves.

### **I. 6. 2. Mecanismo de acción biológica de la fenotiazina.**

Se ha reportado que las fenotiazinas se unen a la enzima acetilcolinesterasa inhibiendo así la ruptura de la acetilcolina.<sup>[10]</sup>

La acetilcolina es un neurotransmisor que está ampliamente distribuido en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico. Su función es mediar la actividad sináptica del sistema nervioso. Normalmente, la acetilcolina se elimina rápidamente una vez realizada su función; esto lo realiza la enzima acetilcolinesterasa que transforma la

acetilcolina en colina y acetato. La inhibición de esta enzima provoca efectos devastadores en los agentes nerviosos, con el resultado de una estimulación continua de los músculos, glándulas y el sistema nervioso central. <sup>[11]</sup>

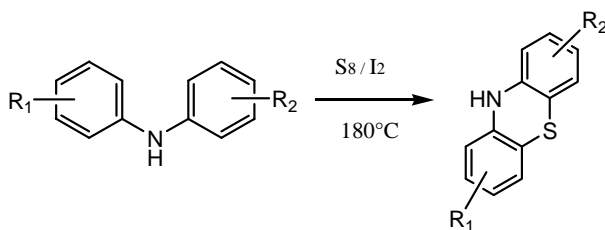


**Figura I. 10. Acetilcolina.**

De acuerdo con lo anterior, este trabajo presenta nuevos derivados de fenotiazinas 2-sustituídas con la finalidad de que tengan actividad como ixodocidas para el control de la garrapata boophilus microplus, y puedan representar un fármaco alternativo debido al fenómeno de resistencia a garrapaticidas que se encuentran actualmente en el mercado.

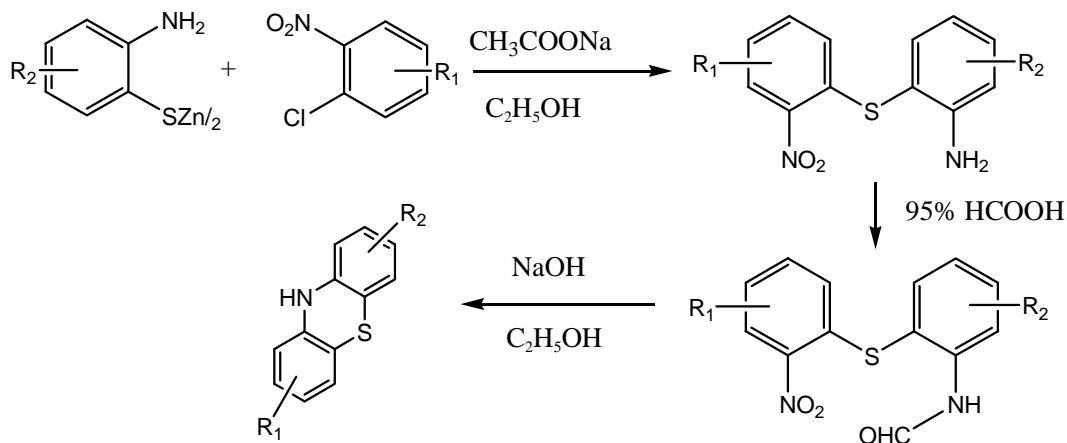
### I. 6. 3. Síntesis de Fenotiazinas.

Una de las rutas más usadas para preparar el anillo heterocíclico de la fenotiazina es a través de una condensación clásica, utilizando una difenilamina como materia prima, haciéndola reaccionar a temperaturas altas con azufre, utilizando yodo como catalizador. <sup>[8], [12]</sup>



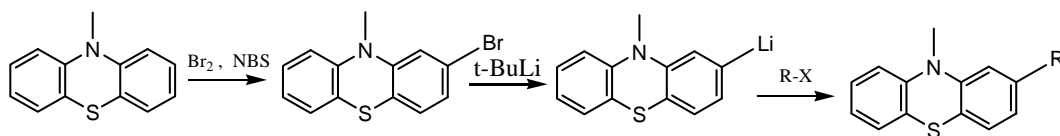
**Figura I. 11. Condensación de difenilamina con S<sub>8</sub>.**

Otra ruta reportada es el tratamiento de una sal de zinc de un benzotiol con un halógeno-nitrobenzoceno y una posterior formilación para activar la condensación del anillo fenotiazínico mediante una transposición de Smiles.



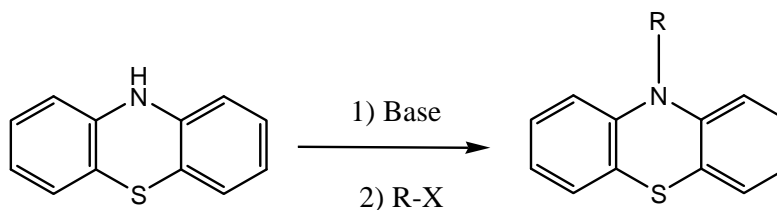
**Figura I. 12.** Obtención de fenotiazinas a partir de sales de Zinc.

Sin embargo la mayor parte de los trabajos reportados para síntesis de derivados de fenotiazinas ha consistido en hacer modificaciones estructurales introduciendo grupos funcionales en el núcleo fenotiazínico, se han reportado trabajos donde se hacen sustituciones de grupos funcionales en los átomos de carbono de los anillos bencénicos. [13], [14]



**Figura I. 13.** Modificaciones en los átomos de carbono de los anillos bencénicos.

No obstante lo más común es funcionalizar al átomo de nitrógeno de la posición 10, debido al carácter nucleofílico del nitrógeno. Se ha hecho un amplio estudio de las condiciones para hacer este tipo de reacciones. [7], [8], [9], [11], [12], [15], [16]

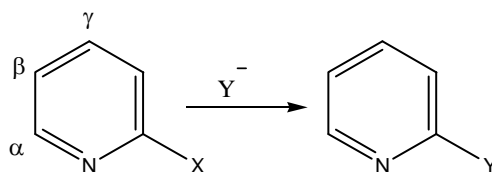


**Figura I. 14.** Sustitución en la posición 10 del núcleo fenotiazínico.

## I. 7. Generalidades de la S<sub>N</sub>Ar.

La sustitución nucleofílica de compuestos aromáticos procede vía adición (de un nucleófilo) seguida de una eliminación (de una entidad cargada negativamente, generalmente un halogenuro). Esta secuencia de dos pasos es un mecanismo Sustitución Nucleofílica de Adición Eliminación  $S_N(AE)$ . La rapidez de la reacción de sustitución en las diferentes posiciones del anillo aromático puede ser evaluada con una inspección de las estructuras de los intermediarios cargados negativamente (comocidos también como complejos de Meisenheimer) tomando en cuenta sus estabilidades relativas de acuerdo al grado de deslocalización de la carga negativa y en donde sea el caso, a la posición de grupos sustituyentes en el anillo.

En la piridina, la deficiencia electrónica de los carbonos  $\alpha$  y  $\gamma$  hacen que el desplazamiento nucleofílico de un haluro sea una característica importante de su química.

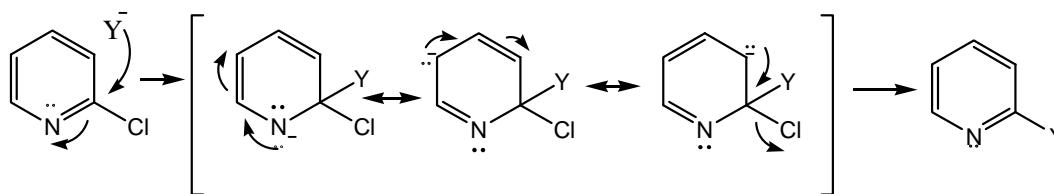


**Figura II. 2.** Descripción de la numeración de las posiciones de la piridina.

En la piridina se sigue el mismo mecanismo de adición, eliminación. La adición es facilitada por (i) la deficiencia electrónica de los carbonos  $\alpha$  y  $\gamma$ , la cual incrementa con el halógeno presente y (ii) la deslocalización de la carga del intermediario en el átomo de nitrógeno, el cual es más electronegativo que el carbono, del anillo.

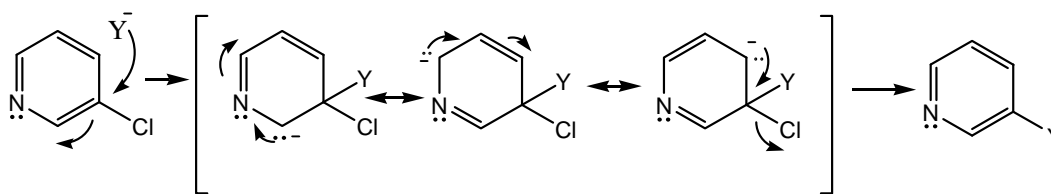
Comparando las estructuras de los tres posibles intermediarios se observa que la sustitución en  $\beta$  no se lleva a cabo.

Intermediario del ataque de  $Y^-$  en la  $\alpha$ -cloropiridina



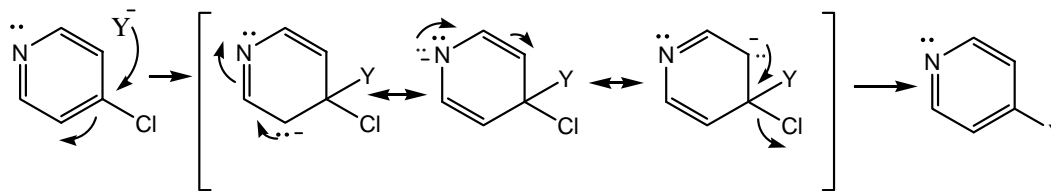
Carga negativa en el átomo de nitrógeno (favorable)

Intermediario del ataque de  $Y^-$  en la  $\beta$ -cloropiridina (no se observa)



. No hay deslocalización en el átomo de nitrógeno (desfavorable)

Intermediario del ataque de  $Y^-$  en la  $\gamma$ -cloropiridina



Carga negativa en el átomo de nitrógeno (favorable)

Para los fines del presente estudio solo nos enfocaremos en el ataque de un nucleófilo en las  $\alpha$ -cloropiridinas.

El ataque anteriormente descrito además de las dos condiciones ya mencionadas (i) la deficiencia electrónica de los carbonos  $\alpha$  y  $\gamma$ , la cual incrementa con el halógeno presente y (ii) la deslocalización de la carga del intermediario en el átomo de nitrógeno. También está influenciado por los sustituyentes del anillo aromático, de tal manera que si el anillo está sustituido con grupos electroattractores la sustitución se ve favorecida ya que ayudan a estabilizar la carga del intermediario, disminuyendo la energía de esta especie así como del estado de transición que conduce a él, mientras que en el caso contrario con grupos electrodonadores la carga del intermediario se desestabiliza. Para que esta última condición sea efectiva, los grupos deben estar sustituidos en posiciones *orto* o *para* con respecto al cloro, ya que es en estas posiciones donde la carga se deslocaliza.

El presente trabajo tiene como fundamento las reacciones anteriormente descritas para la preparación de los nuevos derivados N-sustituídos de fenotiazinas con un sustituyente en la posición 2.

## I. 8. Propuesta de la ruta sintética

Se plantea una ruta sintética sencilla para la obtención de los derivados N-sustituídos de la 2-clorofenotiazina y 2-metilfenotiazina, usando THF como disolvente <sup>[17]</sup> mediante una secuencia de tres pasos, el primero es una reacción ácido-base para extraer el hidrógeno de la posición 10 del núcleo fenotiazínico, posteriormente se hace la adición de óxido de propileno para formar el alcóxido correspondiente, a continuación *in situ* se realiza una reacción de sustitución con un electrofilo para formar los productos deseados.

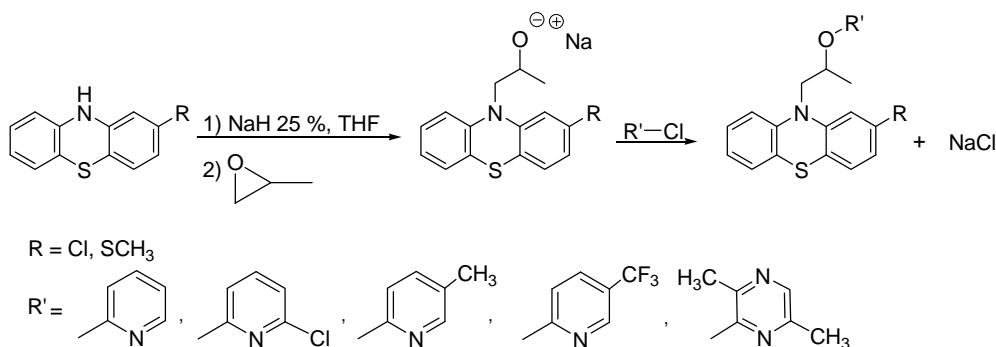


Figura I. 15. Esquema general de la ruta sintética.

En seguida se plantean de manera general los pasos de la ruta sintética anteriormente propuesta.

**i) Desprotonación del átomo de nitrógeno de la fenotiazina.**

El primer paso de la síntesis constó de una reacción ácido-base entre el hidruro de sodio y el hidrogeno de la posición 10 de la fenotiazina, esta reacción es altamente cuantitativa ya que la base conjugada que se genera se puede estabilizar por resonancia hacia los anillos bencénicos.

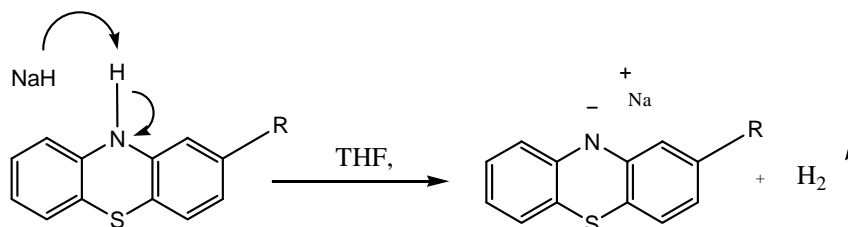


Figura I. 16. Desprotonación de la fenotiazina.

**ii) Apertura del epóxido.**

El segundo paso de la síntesis consistió en una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) en la cual la base conjugada de la fenotiazina se hizo reaccionar con el 2-metiloxirano, dicha sustitución se lleva a cabo sobre el átomo de carbono menos sustituido del epóxido, generando el alcóxido de sodio correspondiente.

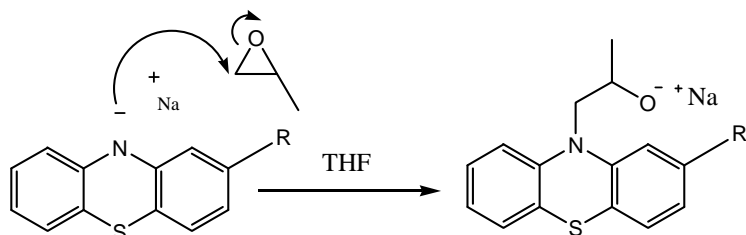


Figura I. 17. Apertura del óxido de propileno.

### iii) Adición del electrófilo.

El último paso de la síntesis consistió en una reacción de sustitución nucleofílica aromática, se utilizó el alcóxido generado en el paso anterior, el cual se hace reaccionar con cuatro derivados halogenados de piridina y uno de una pirazina para obtener así los productos deseados.

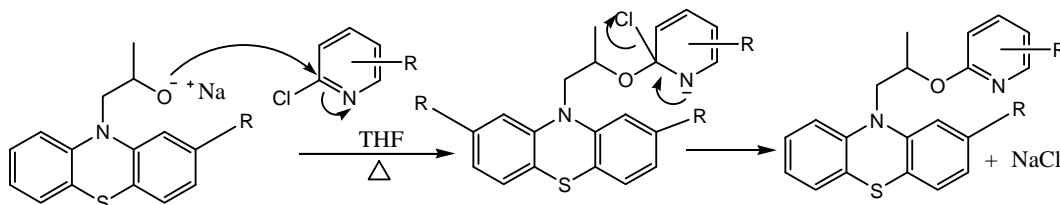


Figura I. 18. Adición del electrofilo.

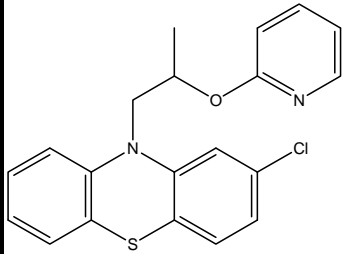
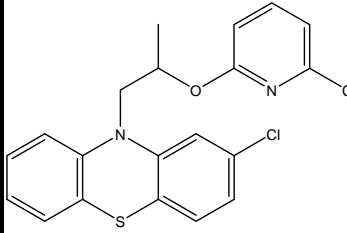
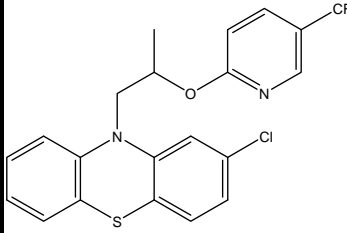
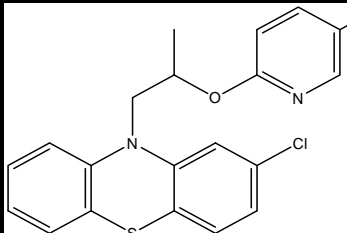
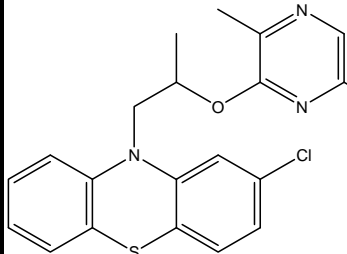
# CAPITULO II.

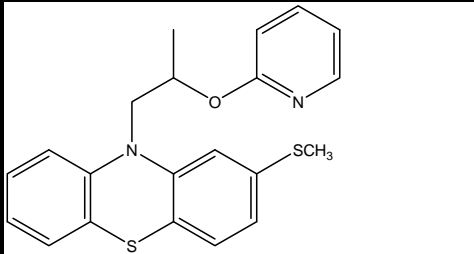
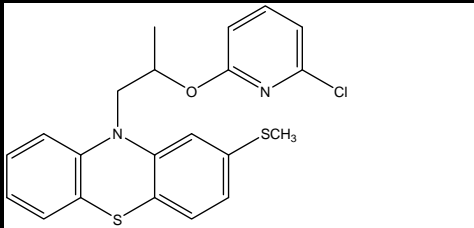
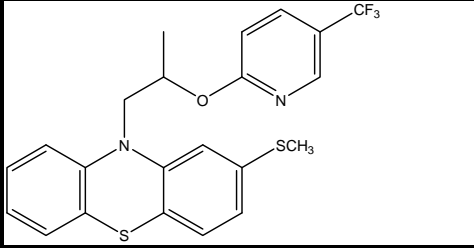
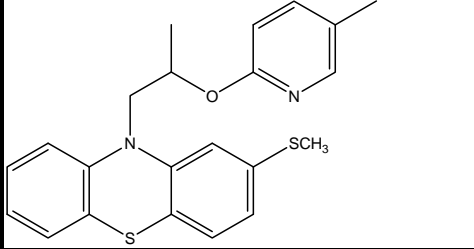
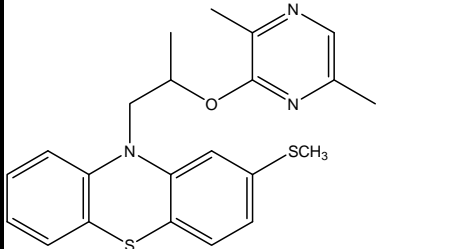
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN.



## II.1. Resumen.

El presente estudio describe la síntesis de nuevos derivados N-sustituidos de la 2-clorofenotiazina y de la 2-metilfenotiazina, mediante una ruta sintética sencilla. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

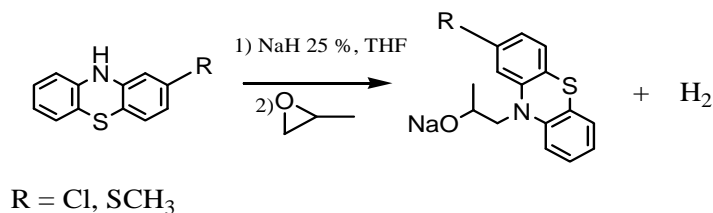
| Compuesto   | Características                    | Punto de fusión | R %  |
|---|------------------------------------|-----------------|------|
|    | Polvo blanco<br>P. M. 368.88 g/mol | 89 – 90 °C      | 60 % |
|   | Polvo blanco<br>P. M. 403.08 g/mol | 97 – 98 °C      | 69 % |
|  | Polvo blanco<br>P. M. 436.38 g/mol | 79 – 80 °C      | 72 % |
|  | Polvo blanco<br>P. M. 382.91 g/mol | 89 – 90 °C      | 55 % |
|  | Polvo blanco<br>P. M. 397.31 g/mol | 86 – 87 °C      | 60 % |

|   |                                    |              |      |
|---|------------------------------------|--------------|------|
|    | Polvo blanco<br>P. M. 380.53 g/mol | 84 – 85 °C   | 55 % |
|    | Polvo blanco<br>P. M. 414.97 g/mol | 110-112 °C   | 65 % |
|    | Polvo blanco<br>P. M. 448.52 g/mol | 106 - 107 °C | 70 % |
|   | Polvo blanco<br>P. M. 394.55 g/mol | 128 – 129 °C | 50 % |
|  | Polvo blanco<br>P. M. 409.57 g/mol | 102 - 103 °C | 60 % |

**Tabla II. 1.** Resumen de resultados.

La tabla anterior resume los resultados del trabajo, para una mayor facilidad al abordar la discusión, se dividirá en dos etapas la síntesis descrita, la primera consiste en la obtención de los alcoholatos de sodio (no aislados) correspondientes a las dos fenotiazinas descritas. La segunda consiste en la reacción de sustitución nucleofílica sobre las 4 piridinas y la pirazina utilizadas.

## II. 2. Síntesis del 1-(2-(cloro)-10H-fenotiazin-10-il)propan-2-olato de sodio y del 1-(2-(metiltio)-10H-fenotiazin-10-il)propan-2-olato de sodio. (No aislados).



**Figura II. 1.** Esquema de la síntesis de los alcoholatos.

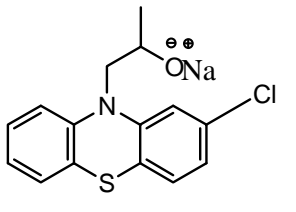
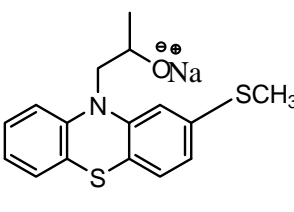
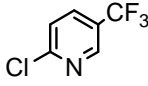
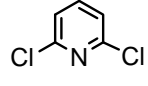
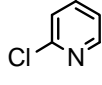
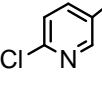
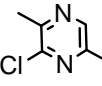
La formación del alcóxido se hace en dos pasos, primero una reacción ácido-base sobre la fenotiazina para posteriormente en el segundo realizar una S<sub>N</sub>2 sobre el óxido de propileno. No se trabajó la reacción y por lo tanto no se aislaron los alcoholes correspondientes, al alcóxido generado se le adicionó la cloropiridina o pirazina respectiva. Se procedió de esta manera debido a que en trabajos previos realizados en nuestro laboratorio se encontró que esta reacción daba un rendimiento por arriba del 90 % para el caso de la 10-H-fenotiazina, por lo que consideramos probarlo para las dos materias primas utilizadas, 2-clorofenotiazina y 2-metilfenotiazina. Sin embargo, convendría hacer un estudio más detallado de esta reacción para determinar y analizar la influencia que tiene en el rendimiento del producto final.

### II. 3. Síntesis de los productos finales

A continuación se hace un análisis de la sustitución de los nucleófilos sobre las cuatro piridinas y la pirazina utilizadas como electrofilos en este trabajo.

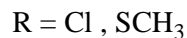
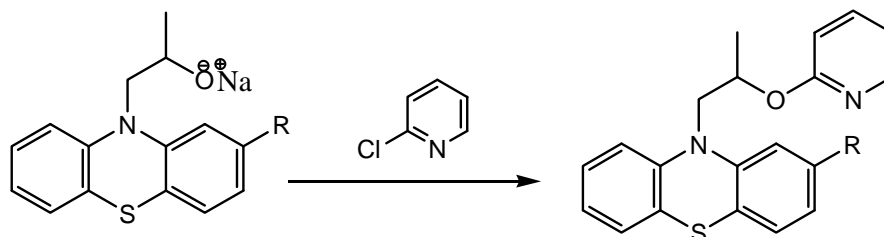
Los nucleófilos son el 1-(2-(cloro)-10H-fenotiazin-10-il)propan-2-olato de sodio y el 1-(2-(metiltio)-10H-fenotiazin-10-il)propan-2-olato de sodio. Para efectos prácticos se hará el análisis para los cinco electrofilos reportados y se generalizará la especie usada como nucleófilo ya que para ambos se observan resultados similares.

Si se analiza la tabla de resultados observamos que para ambos nucleófilos se obtienen rendimientos de reacción similares.

|   |   |  |
|---|---|--|
| Nucleófilo<br>Electrófilo   |  |  |
|  | 70 %  | 72 %   |
|  | 69 %  | 65 %   |
|  | 60 %  | 55 %   |
|  | 55 %  | 50 %   |
|  | 60 %  | 60 %   |

**Tabla II. 2.** Rendimientos de reacción en función de los electrófilos y nucleófilos.

### II. 3. 1. Síntesis de la 2-cloro-10-(2-(piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina y de la 2-(metiltio)-10-(2-(piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.



Cuando se usa la 2-cloropiridina como electrófilo no se tiene algún grupo electrodonador o electroattractor que pueda ejercer influencia en el estado de transición (figura II. 3.), por lo que se usara como referencia para explicar los rendimientos de reacción con los subsiguientes electrófilos.

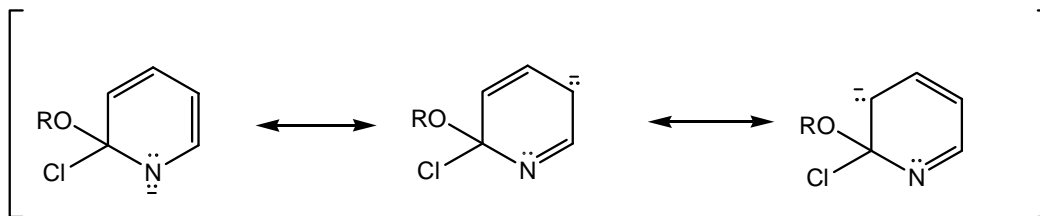
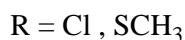
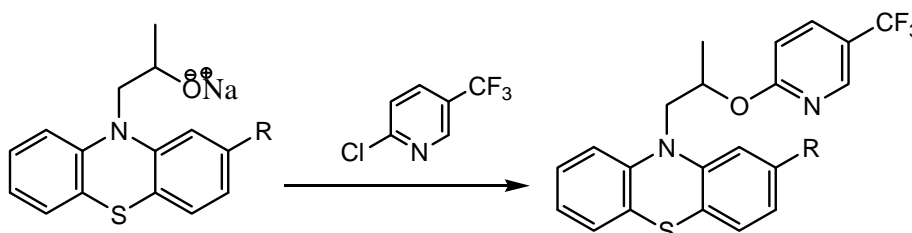


Figura II. 3. Deslocalización de la carga en el intermediario de la 2-cloropiridina.

**II. 3. 2. Síntesis de la 2-cloro-10-(2-(5-(trifluorometil) piridin-2-iloxi) propil)-10H-fenotiazina y de la 2-(metiltio)-10-(2-(5-(trifluorometil) piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.**



Para este electrófilo en ambas reacciones tenemos el mayor rendimiento de reacción, lo cual puede ser atribuido a que la S<sub>N</sub>(AE) está más favorecida ya que en el carbono en posición *para* al cloro hay un grupo electroattractor, que por efecto inductivo estabiliza la carga al disminuir la energía del intermediario así como la del estado de transición que conduce a él favoreciendo la sustitución.

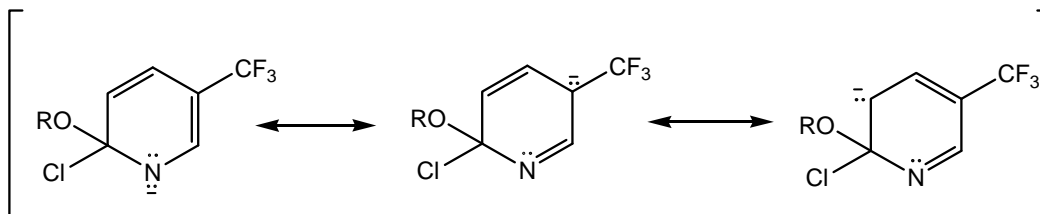
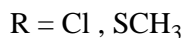
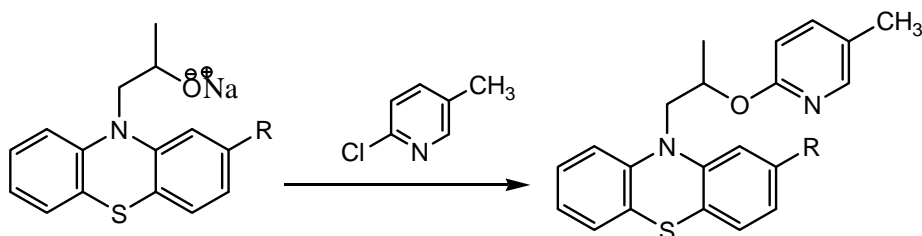


Figura II. 4. Deslocalización de la carga en el intermediario de la 2-cloro-5-trifluorometilpiridina.

**II. 3. 3. Síntesis de la 2-cloro-10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina y de la 10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi)propil)-2-(metiltio)-10H-fenotiazina.**



Para este electrófilo en ambas reacciones tenemos el menor rendimiento de reacción, lo cual puede ser atribuido a que en el intermediario la carga se deslocaliza hacia el carbono de la posición 5 del núcleo de la piridina y en ese mismo carbono esta presente un grupo electrodonador (figura II.5), el cual actúa inductivamente donando densidad electrónica hacia anillo aromático, lo cual desfavorece la S<sub>N</sub>(AE) ya que aumenta la energía del intermediario así como la del estado de transición que conduce a él.

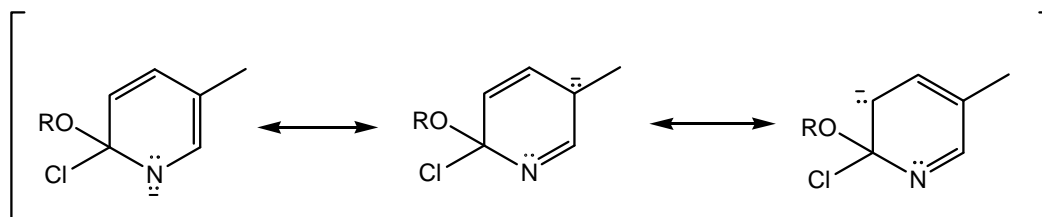
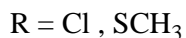
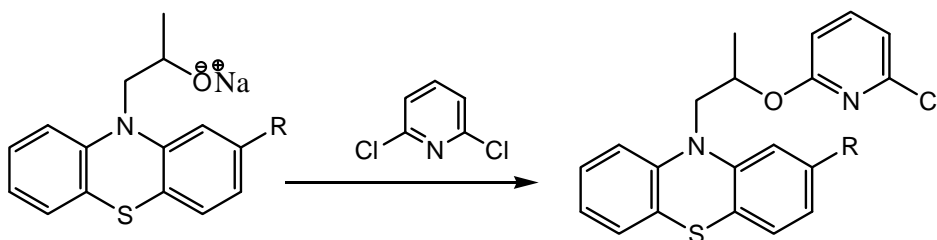


Figura II. 5. Deslocalización de la carga en el intermediario de la 2-cloro-5-metilpiridina

### II. 3. 4. Síntesis de la 2-cloro-10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi) propil)-10H-fenotiazina y de la 10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)-2-(metiltio)-10H-fenotiazina.



Cuando se usa como electrófilo la 2,6-dicloropiridina, observamos un rendimiento de reacción mas alto con respecto a la 2-cloropiridina, en este caso el sustituyente está en posición 6 del núcleo de la piridina por lo que el efecto resonante del grupo cloro no puede actuar sobre la carga negativa que se genera en la posición 5, los resultados

sugieren que el efecto inductivo que presenta dicho grupo como electroatractor debido a su electronegatividad predomina, atrayendo inductivamente la densidad electrónica del intermediario, estabilizándolo y disminuyendo la energía de este último así como la del estado de transición que conduce a él.

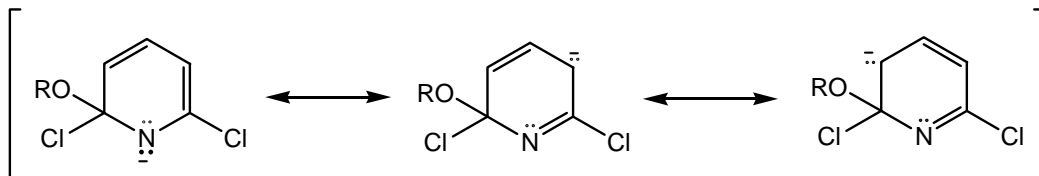
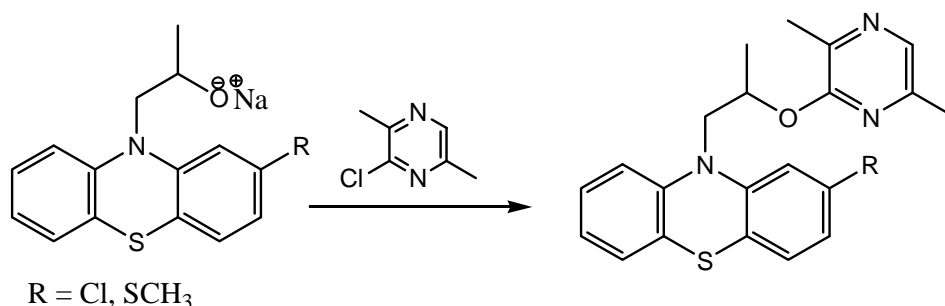


Figura II. 6. Deslocalización de la carga en el intermediario de la 2,6-dicloropiridina.

### II. 3. 5. Síntesis de la 2-cloro-10-(2-(3,6-dimetilpirazin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina y de la 10-(2-(3,6-dimetilpirazin-2-iloxi)propil)-2-(metiltio)-10H-fenotiazina.



En el caso de la 2,5-dimetilpirazina se tienen resultados consistentes con lo observado en el núcleo de la piridina, la reacción se ve desfavorecida debido a que está presente un grupo electrodonador en posición orto respecto al grupo saliente. Sin embargo, se observa que obtenemos rendimientos más altos que para el caso de la 2-cloro-5-metilpiridina, lo cual sugiere que el nitrógeno extra del anillo influye de manera tal que disminuye la energía del estado de transición.

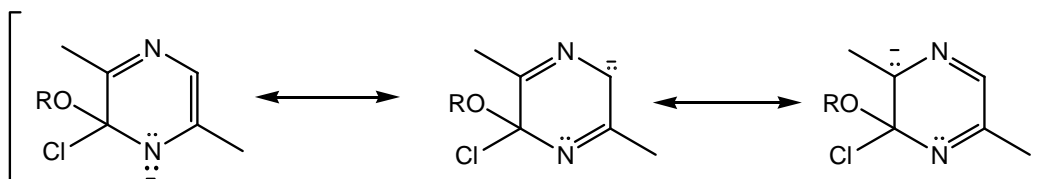


Figura II. 7. Deslocalización de la carga en el intermediario de la 2-cloro-3,6-dimetilpirazina.

## CAPITULO III.

# CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA.



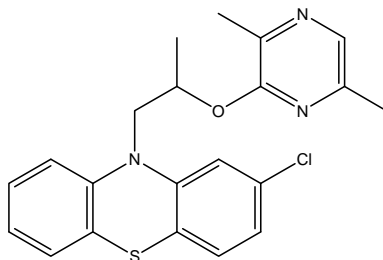
### III. 1. Generalidades

En las tablas espectroscópicas que se presentan en el apéndice se hace una recopilación a detalle del trabajo descrito en este capítulo, donde se muestran las constantes de acoplamiento de la resonancia magnética nuclear de hidrógeno y de carbono donde sea el caso.

Las simulaciones presentadas en este capítulo se hicieron con fines comparativos, en ningún caso se realizó un análisis estadístico para demostrar la semejanza con el espectro obtenido, ya que no son fines de este trabajo, los datos de las simulaciones como son desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento se muestran en el apéndice.

En el apéndice se muestran los patrones de fragmentación y un mecanismo propuesto para las pérdidas más significativas en el espectro de masas.

### III. 2. Caracterización espectroscópica de la 2-cloro-10-(2-(3,6-dimetilpirazin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.



#### Espectroscopia infrarroja.

El espectro de IR muestra para la parte aromática las señales en  $3058\text{ cm}^{-1}$  debida a la tensión ArC-H, en  $1591, 1566\text{ cm}^{-1}$  se observa la tensión entre carbonos aromáticos y en  $801 - 730$  podemos ver las señales debidas a la sustitución en el anillo, las cuales no pueden ser bien designadas debido a que tenemos tres anillos aromáticos sustituidos de manera diferente. Se pueden ver señales en el intervalo de  $2984 - 2922\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a los estiramientos simétricos y asimétricos C-H saturado, la confirmación se presenta en las señales que aparecen en  $1459$  y  $1395\text{ cm}^{-1}$  para metilenos y metilos respectivamente. Las señales que indican la presencia de un éter

aromático son las que se observan en 1251 y 1030  $\text{cm}^{-1}$ . La señal correspondiente al enlace C-Cl se observa en 616  $\text{cm}^{-1}$ .

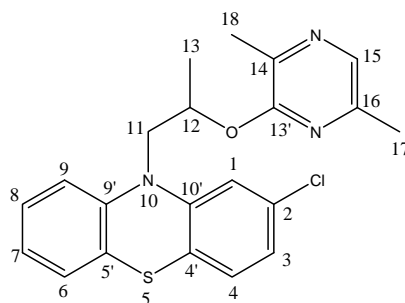
| Enlace                                | $\text{cm}^{-1}$ | Intensidad |
|---------------------------------------|------------------|------------|
| C - Cl                                | 616              | M          |
| Sustitución en los anillos aromáticos | 801 – 730        | M          |
| C=C-O-R                               | 1030             | M          |
| C=C-O-R                               | 1251             | M          |
| -CH <sub>2</sub> , -CH <sub>3</sub>   | 1459, 1395       | F, M       |
| C = C                                 | 1591, 1566       | M          |
| C-H saturado                          | 2984 – 2922      | M          |
| C-H aromático                         | 3058             | MD         |

### Espectrometría de masas

El espectro de masas muestra una señal en 397 m/z correspondiente al ión molecular (M), en (M+2) 399 m/z se observa una señal a un tercio de la abundancia del ion molecular, debida a la isotopía de Cl. El pico base se observa en (M-95) 273 m/z correspondiente a la especie  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNS}]^+$  y es debido a la pérdida de la piridina unida a un átomo de oxígeno, la pérdida sugiere una transposición de tipo McLafferty, Se observan dos pérdidas características de estos derivados en (M-122) 246 m/z y en (M-136) 232 m/z, correspondientes a las especies  $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClNS}]^+$  y  $[\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClNS}]^+$  respectivamente. En el apéndice se muestra el patrón de fragmentación general para estos derivados.

| m/z | Pico           | Señal                  | Fórmula   |
|-----|----------------|------------------------|---|
| 399 | M + 2          | Isotopía Cl            | $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{OS}]^+$ |
| 397 | M <sup>+</sup> | Ion molecular          | $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{OS}]^+$ |
| 273 | M – 95         | Pico base              | $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNS}]^+$           |
| 246 | M – 122        | Pérdida característica | $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClNS}]^+$              |
| 232 | M - 136        | Pérdida característica | $[\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClNS}]^+$              |

### Espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H.



En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H observamos en 1.43 ppm una señal doble correspondiente a los hidrógenos de la posición 13 (CH<sub>3</sub>-13), en 2.33 y 2.41 ppm aparecen dos señales simples propias de los hidrógenos de las posiciones 17 y 18 respectivamente (CH<sub>3</sub>-17, CH<sub>3</sub>-18), en 3.84 y 4.30 ppm se aprecian dos señales doble de dobles que corresponden a los 2 hidrógenos diastereotópicos de la posición 11 (11a y 11b respectivamente), en 5.66 ppm se puede ver la señal doble de cuádruple de dobles que es propia del hidrógeno de la posición 12.

Para mayor facilidad en la explicación la zona de las señales de los hidrógenos aromáticos se dividirá en dos, la primera corresponde al núcleo de la fenotiazina y la segunda al anillo de la piridina.

Para el núcleo de la fenotiazina se ve en 6.91 ppm una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 3 (H-3), también se observa una señal doble de doble de dobles en 6.96 ppm la cual es debida al hidrógeno de la posición 7 (H-7), en 7.03 ppm se observa una señal doble atribuida al hidrógeno de la posición 4 (H-4), en 7.13 ppm se observa una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 6 (H-6), en 7.14 ppm observamos dos señales, una doble del hidrógeno de la posición 1 (H-1) y otra doble de dobles que es debida al hidrógeno de la posición 9 (H-9). Estas últimas tres señales no se pudieron medir directamente debido a que se traslapan. Sin embargo, conociendo de las otras señales las constantes de acoplamiento correspondientes a cada interacción que éstas presentan, se pudo hacer una simulación de espín a fin de confirmar la presencia de las señales descritas (Fig. III.1). Se observa también una señal doble de doble de dobles en 7.19 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 8 (H-8).

Por último se aprecia una señal simple en 7.87 ppm correspondiente al hidrógeno del anillo de la piridina (H-15).

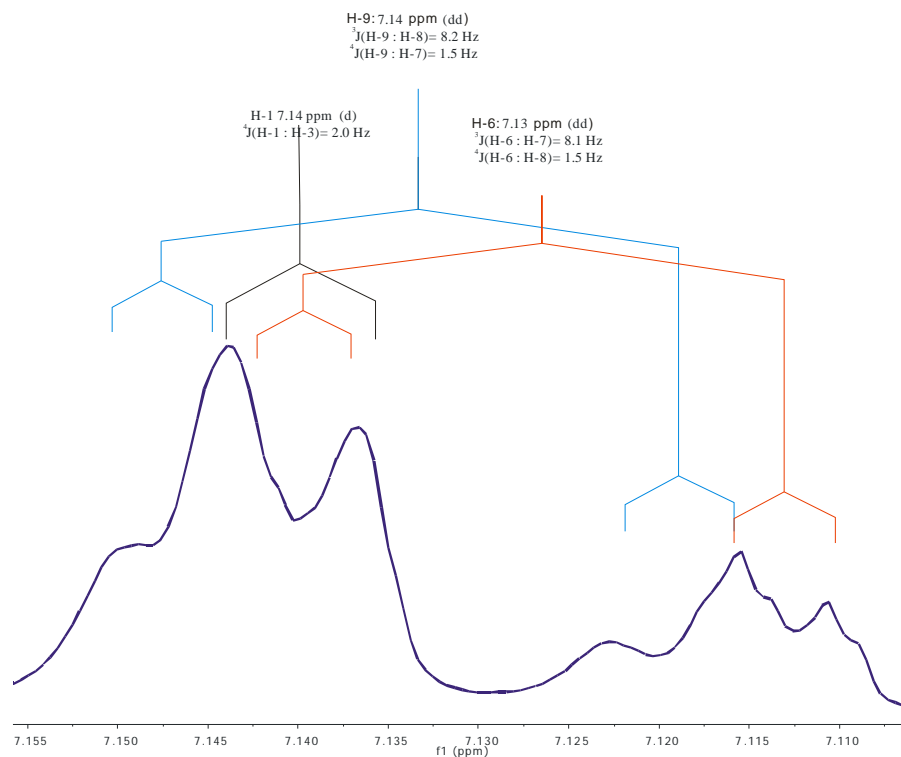


Figura III. 1. Señales del espectro de RMN-<sup>1</sup>H observado correspondientes a H-1, H-9 y H-16.

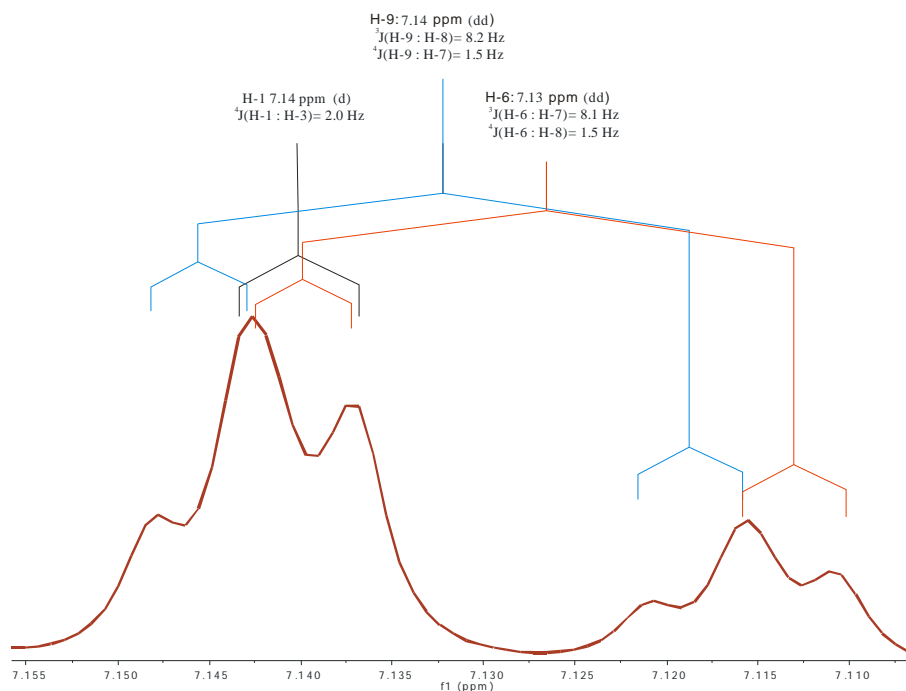
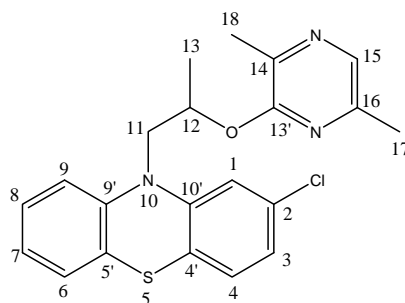


Figura III. 2. Señales del espectro de RMN-<sup>1</sup>H calculado correspondientes a H-1, H-9 y H-16.

### Espectroscopia de RMN-<sup>13</sup>C.

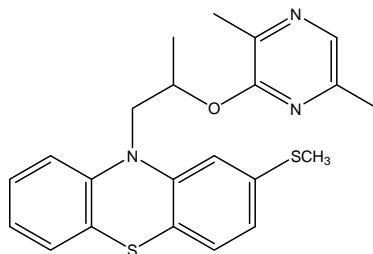


En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para la parte alifática se observan tres señales en 18.06, 18.7 y 20.72 correspondientes a los carbonos de las posiciones 13, 18 y 17 ( $\text{CH}_3$ -13,  $\text{CH}_3$ -18,  $\text{CH}_3$ -17) respectivamente. Para los carbonos de las posiciones 11 y 12 se observan las señales en 51.34 (C-11) y 68.22 (C-12).

En la zona aromática, en específico del núcleo fenotiazínico observamos lo siguiente, señales expresadas en ppm y entre paréntesis la posición del carbono perteneciente, 116.35 (C-1), 116.44 (C-9), 122.66 (C-3), 123.18 (C-7) 124.15 (C-5'), 125.40 (C-4'), 127.38, 127.55 (C-6, C-8), estas dos últimas señales son difíciles de asignar, no se puede distinguir en el experimento de correlación heteronuclear, debido a que tienen un desplazamiento químico muy parecido. 128.01 (C-4), 133.29 (C-2), 144.89 (C-9'), 146.56 (C-10').

Las señales correspondientes a los carbonos de la pirazina aparecen en 134.51 (C-15), 140.96 (C-14), 147.41 (C-16), 156.98 (C-13') de igual manera expresadas en ppm y entre paréntesis el carbono al que corresponden.

### III. 3. Caracterización espectroscópica de la 10-(2-(3,6-dimetilpirazin-2-iloxi)propil)- 2-(metiltio)-10H-fenotiazina.



#### Espectroscopia infrarroja.

El espectro de IR muestra para la parte aromática las señales en  $3056\text{ cm}^{-1}$  debida a la tensión ArC-H, en  $1566, 1546\text{ cm}^{-1}$  se observa la tensión entre carbonos aromáticos y en  $808 - 742$  podemos ver las señales de sustitución en el anillo las cuales no pueden

ser bien designadas debido a que tenemos tres anillos aromáticos sustituidos de manera diferente. Se pueden ver señales de 2979 – 2920  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a los estiramientos simétricos y asimétricos C-H saturado, la confirmación se presenta en las señales que aparecen en 1457 y 1381  $\text{cm}^{-1}$  para metilenos y metilos respectivamente, se puede ver también la tensión C-H del grupo metilo unido al átomo de azufre en 1333  $\text{cm}^{-1}$ . Las señales que indican la presencia de un éter aromático son las que se observan en 1258 y 1030  $\text{cm}^{-1}$ .

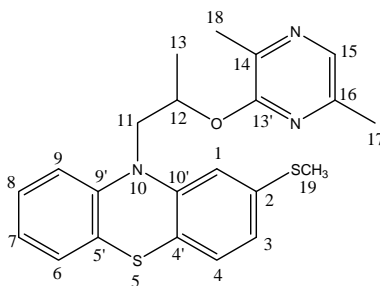
| Enlace                                | cm-1        | Intensidad |
|---------------------------------------|-------------|------------|
| Sustitución en los anillos aromáticos | 808 - 742   | M          |
| C=C-O-R                               | 1030        | M          |
| C=C-O-R                               | 1258        | M          |
| S-CH <sub>3</sub>                     | 1333        | M          |
| -CH <sub>2</sub> , -CH <sub>3</sub>   | 1457, 1381  | F, M       |
| C = C                                 | 1566, 1546  | F          |
| C-H saturado                          | 2979 – 2920 | M          |
| C-H aromático                         | 3056        | MD         |

#### Espectrometría de masas

El espectro de masas muestra una señal en 409 m/z correspondiente al ión molecular (M). El pico base se observa en (M-124) 285 m/z correspondiente a la especie  $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{CINS}_2]^+$  y es debido a la pérdida de la piridina unida a un átomo de oxígeno, la pérdida sugiere una transposición de tipo McLafferty. Se observan dos pérdidas características de estos derivados en (M-151) 258 m/z y en (M-165) 244 m/z, correspondientes a las especies  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{CINS}_2]^+$  y  $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{CINS}_2]^+$  respectivamente. En el apéndice se muestra el patrón de fragmentación general para estos derivados.

| m/z | Pico           | Señal                  | Fórmula   |
|-----|----------------|------------------------|---|
| 409 | M <sup>+</sup> | Ion molecular          | $[\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OS}_2]^+$ |
| 285 | M – 124        | Pico base              | $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NS}_2]^+$           |
| 258 | M – 151        | Pérdida característica | $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NS}_2]^+$           |
| 244 | M – 165        | Pérdida característica | $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NS}_2]^+$           |

#### Espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H.



En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H observamos en 1.44 ppm una señal doble correspondiente a los hidrógenos de la posición 13 (CH<sub>3</sub>-13), en 2.32, 2.39 y 2.45 ppm aparecen tres señales simples propias de los hidrógenos de las posiciones 17, 18 y 19 respectivamente (CH<sub>3</sub>-17, CH<sub>3</sub>-18, CH<sub>3</sub>-19), en 3.87 y 4.31 ppm se aprecian dos señales doble de dobles que corresponden a los 2 hidrógenos diasterotópicos de la posición 11 (11a y 11b respectivamente), en 5.66 se puede ver la señal doble de cuádruple de dobles que es propia del hidrógeno de la posición 12.

Para el núcleo de la fenotiazina se ve en 6.85 ppm una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 3 (H-3), también se observa una señal doble de doble de dobles en 6.94 ppm la cual es debida al hidrógeno de la posición 7 (H-7), en 6.98 ppm observamos la señal doble del hidrógeno de la posición 1 (H-1), en 7.04 ppm se observa una señal doble atribuida al hidrógeno de la posición 4 (H-4), está presente una señal doble de doble de dobles en 7.12 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 8 (H-8). En 7.18 ppm se observa una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 6 (H-6), en 7.19 ppm parece otra señal doble de dobles que es debida al hidrógeno de la posición 9 (H-9).

Por último se aprecia una señal simple en 7.85 ppm correspondiente al hidrógeno del anillo pirazínico (H-15).

#### Espectroscopia de RMN-<sup>13</sup>C.

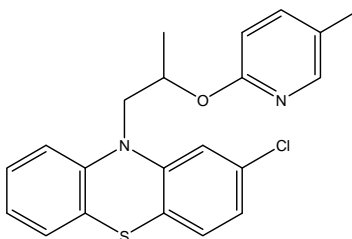
En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C para la parte alifática se observan cuatro señales en 16.53, 18.06, 18.7 y 20.68 correspondientes a los carbonos de las posiciones 19, 13, 18 y 17 (CH<sub>3</sub>-19, CH<sub>3</sub>-13, CH<sub>3</sub>-18, CH<sub>3</sub>-17) respectivamente. Para los carbonos de las posiciones 11 y 12 se observan las señales en 51.46 (C-11) y 68.42 (C-12).

En la zona aromática, en específico del núcleo fenotiazínico observamos lo siguiente, señales expresadas en ppm y entre paréntesis la posición del carbono perteneciente,

111.58 (C-1), 116.39 (C-9), 121.05 (C-3), 122.86 (C-5'), 122.88 (C-7), 125.81 (C-4'), 127.14 (C-4), 127.47, 127.64 (C-6, C-8), estas dos últimas señales son difíciles de asignar, no se puede distinguir en el experimento de correlación heteronuclear, 137.63 (C-2), 145.02 (C-9'), 145.97 (C-10').

Las señales correspondientes a los carbonos de la pirazina aparecen en 134.38 (C-15), 140.98 (C-14), 147.35 (C-16), 157.03 (C-13') de igual manera expresadas en ppm y entre paréntesis el carbono al que corresponden.

### III. 4. Caracterización espectroscópica de la 2-cloro-10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina



#### Espectroscopia infrarroja.

El espectro de IR muestra para la parte aromática las señales en  $3057\text{ cm}^{-1}$  debida a la tensión ArC-H, en  $1612, 1567\text{ cm}^{-1}$  se observa la tensión entre carbonos aromáticos y en  $826 - 732$  podemos ver las señales de sustitución en el anillo las cuales no pueden ser bien designadas debido a que tenemos tres anillos aromáticos sustituidos de manera diferente. Se pueden ver señales de  $2984 - 2873\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a los estiramientos simétricos y asimétricos C-H saturado, la confirmación se presenta en las señales que aparecen en  $1485$  y  $1376\text{ cm}^{-1}$  para metilenos y metilos respectivamente. Las señales que indican la presencia de un éter aromático son las que se observan en  $1252$  y  $1077\text{ cm}^{-1}$ . La señal correspondiente al enlace C-Cl se observa en  $692\text{ cm}^{-1}$ .

| Enlace                                | cm-1        | Intensidad |
|---------------------------------------|-------------|------------|
| C-Cl                                  | 692         | D          |
| Sustitución en los anillos aromáticos | 826-732     | M          |
| C=C-O-R                               | 1077        | F          |
| C=C-O-R                               | 1252        | F          |
| -CH <sub>2</sub> , -CH <sub>3</sub>   | 1485 , 1376 | F , M      |
| C =N, C = C                           | 1612 , 1567 | F          |



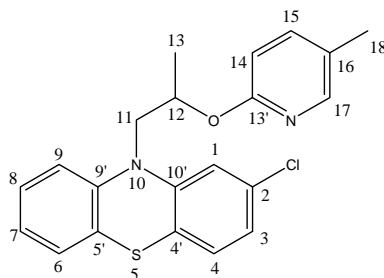
|               |             |   |
|---------------|-------------|---|
| C-H saturado  | 2984 – 2873 | D |
| C-H aromático | 3057        | D |

### Espectrometría de masas

El espectro de masas muestra una señal en 382 m/z correspondiente al ión molecular (M), en (M+2) 384 m/z se observa una señal a un tercio de la abundancia del ion molecular, debida a la isotopía de Cl. El pico base se observa en (M-109) 273 m/z correspondiente a la especie  $[C_{15}H_{12}CINS]^+$  y es debido a la pérdida de la piridina unida a un átomo de oxígeno, la pérdida sugiere una transposición de tipo McLafferty, Se observan dos pérdidas características de estos derivados en (M-136) 246 m/z y en (M-150) 232 m/z, correspondientes a las especies  $[C_{13}H_9CINS]^+$  y  $[C_{12}H_7CINS]^+$  respectivamente. En el apéndice se muestra el patrón de fragmentación general para estos derivados.

| m/z | Pico           | Señal                  | Fórmula                   |
|-----|----------------|------------------------|---------------------------|
| 384 | M + 2          | Isotopia Cl            | $[C_{21}H_{19}ClN_2OS]^+$ |
| 382 | M <sup>+</sup> | Ion molecular          | $[C_{21}H_{19}ClN_2OS]^+$ |
| 273 | M - 109        | Pico base              | $[C_{15}H_{12}CINS]^+$    |
| 246 | M - 136        | Pérdida característica | $[C_{13}H_9CINS]^+$       |
| 232 | M - 150        | Pérdida característica | $[C_{12}H_7CINS]^+$       |

### Espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H.



En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H observamos en 1.41 ppm una señal doble correspondiente a los hidrógenos de la posición 13 (CH<sub>3</sub>-13), en 2.26 aparece una señal simple propia del hidrógeno de la posición 18 (CH<sub>3</sub>-18), en 3.78 y 4.28 ppm se aprecian dos señales doble

de dobles que corresponden a los 2 hidrógenos diastereotópicos de la posición 11 (11a y 11b respectivamente), en 5.53 ppm se puede ver la señal doble de cuádruple de dobles que es propia del hidrógeno de la posición 12.

Para el núcleo de la fenotiazina se ve en 6.91 ppm una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 3 (H-3), también se observa una señal doble de doble de dobles en 6.94 ppm la cual es debida al hidrógeno de la posición 7 (H-7), en 7.03 ppm se observa una señal doble atribuida al hidrógeno de la posición 4 (H-4), en 7.07 ppm se ve una señal doble de dobles que es debida al hidrógeno de la posición 9 (H-9). En 7.13 ppm se observa una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 6 (H-6), se observa también una señal doble de doble de dobles en 7.17 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 8 (H-8), en 7.42 ppm observamos la señal doble del hidrógeno de la posición 1 (H-1).

Para la piridina se aprecia una señal doble en 6.61 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 14 (H-14), en 7.39 ppm aparece una señal doble de doble de cuartetos asignada al hidrógeno de la posición 15 (H-15), por último se observa una señal doble de cuartetos en 8.03 ppm atribuida al hidrógeno de la posición 17 (H-17).

En este espectro se observa el acoplamiento de los hidrógenos del anillo de la piridina con el metilo sustituido en la posición 16 de dicho anillo, los cuales han sido descritos en la literatura para estos sistemas.<sup>[17]</sup>

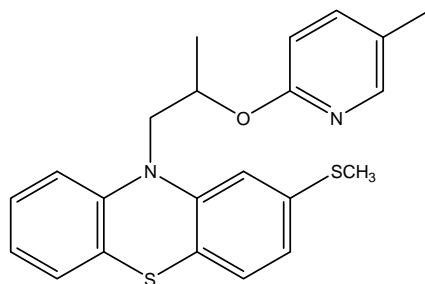
### Espectroscopia de RMN-<sup>13</sup>C.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C para la parte alifática se observan cuatro señales en 17.42, 18.19, 51.34 y 67.78 correspondientes a los carbonos de las posiciones 13, 18, 11 y 12 (CH<sub>3</sub>-13, CH<sub>3</sub>-18, C-11, C-12) respectivamente.

En la zona aromática, para el núcleo fenotiazínico observamos lo siguiente, señales expresadas en ppm y entre paréntesis la posición del carbono perteneciente, 116.18 (C-9), 117.03 (C-1), 122.53 (C-3), 123.03 (C-7), 123.83 (C-4'), 125.26 (C-5'), 127.52 (2C, C-6, C-8), 127.83 (C-4), 133.28 (C-2), 145.29 (C-10'), 146.46 (C-9').

Las señales correspondientes a los carbonos de la piridina aparecen en 110.61 (C-14), 125.80 (C-16), 139.84 (C-15), 146.21 (C-17), 161.33 (C-13') de igual manera expresadas en ppm y entre paréntesis el carbono al que corresponden.

### III. 5. Caracterización espectroscópica de la 10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi)propil)- 2-(metiltio)-10H-fenotiazina.



#### Espectroscopia infrarroja.

El espectro de IR muestra para la parte aromática las señales en  $3060\text{ cm}^{-1}$  debida a la tensión ArC-H, en  $1614, 1567\text{ cm}^{-1}$  se observa la tensión entre carbonos aromáticos y en  $862 - 736$  podemos ver las señales de sustitución en el anillo las cuales no pueden ser bien designadas debido a que tenemos tres anillos aromáticos sustituidos de manera diferente. Se pueden ver señales de  $2989$  a  $2869\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a los estiramientos simétricos y asimétricos C-H saturado, la confirmación se presenta en las señales que aparecen en  $1485$  y  $1375\text{ cm}^{-1}$  para metilenos y metilos respectivamente, se puede ver también la tensión C-H del grupo metilo unido al átomo de azufre en  $1333\text{ cm}^{-1}$ . Las señales que indican la presencia de un éter aromático son las que se observan en  $1254$  y  $1077\text{ cm}^{-1}$ .

| Enlace                                | cm-1        | Intensidad |
|---------------------------------------|-------------|------------|
| Sustitución en los anillos aromáticos | 862-736     | M          |
| C=C-O-R                               | 1077        | F          |
| C=C-O-R                               | 1254        | F          |
| S-CH <sub>3</sub>                     | 1333        | M          |
| -CH <sub>2</sub> , -CH <sub>3</sub>   | 1485, 1375  | F, M       |
| C = N, C = C                          | 1614, 1567  | F          |
| C-H saturado                          | 2989 – 2869 | D          |
| C-H aromático                         | 3060        | D          |

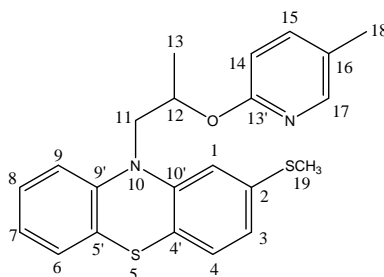
#### Espectrometría de masas

El espectro de masas muestra una señal en  $448\text{ m/z}$  correspondiente al ión molecular (M). El pico base se observa en (M-109)  $285\text{ m/z}$  correspondiente a la especie  $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClNS}_2]^+$  y es debido a la pérdida de la piridina unida a un átomo de oxígeno, la

pérdida sugiere una transposición de tipo McLafferty. Se observan dos pérdidas características de estos derivados en (M-136) 258 m/z y en (M-150) 244 m/z, correspondientes a las especies  $[C_{14}H_{12}ClNS_2]^+$  y  $[C_{13}H_{10}ClNS_2]^+$  respectivamente. En el apéndice se muestra el patrón de fragmentación general para estos derivados.

| m/z | Pico           | Señal                  | Fórmula                   |
|-----|----------------|------------------------|---------------------------|
| 448 | M <sup>+</sup> | Ion molecular          | $[C_{22}H_{22}N_2OS_2]^+$ |
| 285 | M – 109        | Pico base              | $[C_{16}H_{15}NS_2]^+$    |
| 258 | M – 136        | Pérdida característica | $[C_{14}H_{12}NS_2]^+$    |
| 244 | M – 150        | Pérdida característica | $[C_{13}H_{10}NS_2]^+$    |

### Espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H.



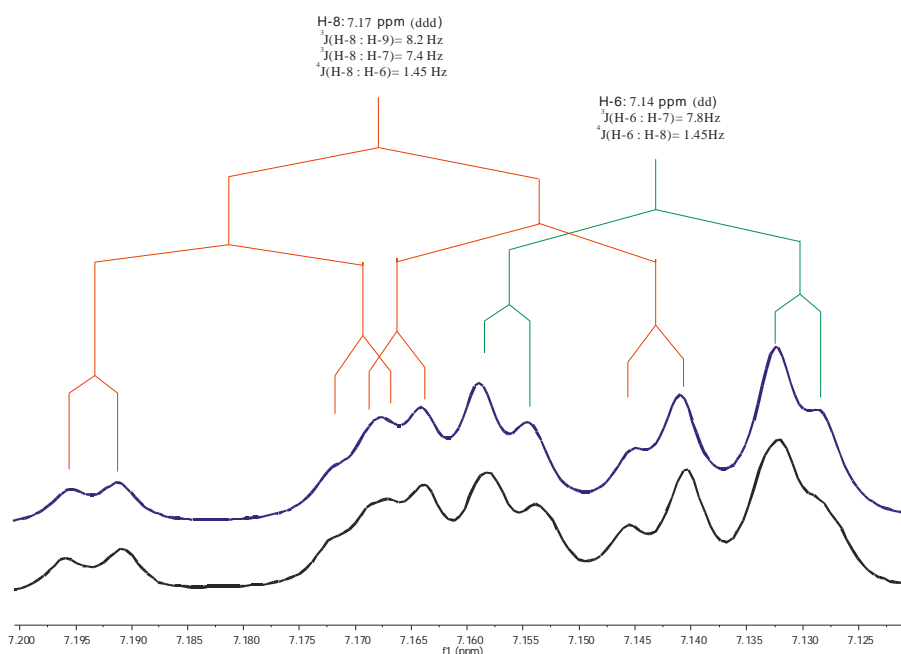
En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H observamos en 1.40 ppm una señal doble correspondiente a los hidrógenos de la posición 13 (CH<sub>3</sub>-13), en 2.26 y 2.49 ppm aparecen dos señales simples propias de los hidrógenos de las posiciones 18 y 19 (CH<sub>3</sub>-18, CH<sub>3</sub>-19), en 3.78 y 4.33 ppm se aprecian dos señales doble de dobles que corresponden a los 2 hidrógenos diasterotópicos de la posición 11 (11a y 11b respectivamente), en 5.58 ppm se puede ver la señal doble de cuádruple de dobles que es propia del hidrógeno de la posición 12.

Para el núcleo de la fenotiazina se ve en 6.85 ppm una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 3 (H-3), también se observa una señal doble de doble de dobles en 6.93 ppm la cual es debida al hidrógeno de la posición 7 (H-7), en 7.06 ppm se observa una señal doble atribuida al hidrógeno de la posición 4 (H-4), en 7.08 ppm se ve una señal doble de dobles que es debida al hidrógeno de la posición 9

(H-9). En 7.14 ppm se observa una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 6 (H-6)\*, se observa también una señal doble de doble de dobles en 7.17 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 8 (H-8)\*, en 7.26 ppm observamos la señal doble del hidrógeno de la posición 1 (H-1).

Para la piridina se aprecia una señal doble en 6.62 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 14 (H-14), en 7.40 ppm aparece una señal doble de dobles asignada al hidrógeno de la posición 15 (H-15), por último se observa una señal doble en 8.03 ppm atribuida al hidrógeno de la posición 17 (H-17).

\*Estas señales no se pudieron medir directamente debido a que se traslapan. Sin embargo, conociendo las constantes de acoplamiento a partir de las otras señales que sí se midieron directamente, se pudo hacer una simulación de espín para corroborar la presencia de estas señales.



**Figura III. 3.** En azul, señales del espectro de RMN-<sup>1</sup>H calculado correspondientes a H-8 y H-6. En negro señales del espectro de RMN-<sup>1</sup>H observado correspondientes a H-8 y H-6.

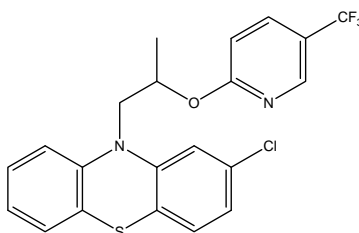
### Espectroscopia de RMN-<sup>13</sup>C.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C para la parte alifática se observan cinco señales en 16.40, 17.42, 18.15, 51.35 y 67.90 correspondientes a los carbonos de las posiciones 19, 18, 13, 11 y 12 (CH<sub>3</sub>-19, CH<sub>3</sub>-18, CH<sub>3</sub>-13, C-11, C-12) respectivamente.

En la zona aromática, para el núcleo fenotiazínico observamos lo siguiente, señales expresadas en ppm y entre paréntesis la posición del carbono perteneciente, 115.52 (C-1), 116.16 (C-9), 121.07 (C-3), 122.50 (C-4'), 122.74 (C-7), 125.68 (C-5'), 127.32, 127.45 (C-6, C-8), 127.50 (C-4), 137.62 (C-2), 145.65 (C-10'), 145.73 (C-9').

Las señales correspondientes a los carbonos de la piridina aparecen en 110.68 (C-14), 125.72 (C-16), 139.78 (C-15), 146.24 (C-17), 161.45 (C-13') de igual manera expresadas en ppm y entre paréntesis el carbono al que corresponden.

### III. 6. Caracterización espectroscópica de la 2-cloro-10-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.



#### Espectroscopia infrarroja.

El espectro de IR muestra para la parte aromática las señales en  $3067\text{ cm}^{-1}$  debida a la tensión ArC-H, en  $1614, 1569\text{ cm}^{-1}$  se observa la tensión entre carbonos aromáticos y en  $820 - 738$  podemos ver las señales de sustitución en el anillo. Se pueden ver señales de  $2987$  a  $2869\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a los estiramientos simétricos y asimétricos C-H saturado, la confirmación se presenta en las señales que aparecen en  $1459$  y  $1399\text{ cm}^{-1}$  para metilenos y metilos respectivamente. Las señales que indican la presencia de un éter aromático son las que se observan en  $1256$  y  $1071\text{ cm}^{-1}$ . La señal correspondiente al enlace C-Cl se observa en  $662\text{ cm}^{-1}$ . En  $1326\text{ cm}^{-1}$  se observa la señal correspondiente al enlace C-F.

| Enlace                                | cm-1        | Intensidad |
|---------------------------------------|-------------|------------|
| C-Cl                                  | 662         | M          |
| Sustitución en los anillos aromáticos | 820-738     | M          |
| C=C-O-R                               | 1071        | F          |
| C=C-O-R                               | 1256        | F          |
| C-F                                   | 1326        | MF         |
| -CH <sub>2</sub> , -CH <sub>3</sub>   | 1459, 1399  | F, M       |
| C = N, C = C                          | 1614, 1569  | F          |
| C-H saturado                          | 2987 - 2869 | D          |

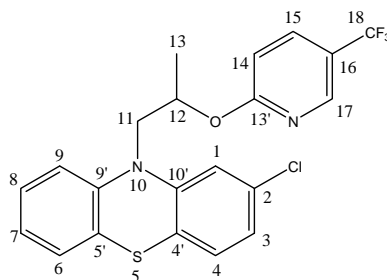
|               |      |    |
|---------------|------|----|
| C-H aromático | 3067 | MD |
|---------------|------|----|

### Espectrometría de masas

El espectro de masas muestran una señal en 436 m/z correspondiente al ión molecular (M), en (M+2) 438 m/z se observa una señal a un tercio de la abundancia del ión molecular, debida a la isotopía de Cl. El pico base se observa en (M-163) 273 m/z correspondiente a la especie  $[C_{15}H_{12}ClNS]^+$  y es debido a la pérdida de la piridina unida a un átomo de oxígeno, la pérdida sugiere una transposición de tipo McLafferty, Se observan dos pérdidas características de estos derivados en (M-163) 273 m/z y en (M-190) 246 m/z, correspondientes a las especies  $[C_{13}H_9ClNS]^+$  y  $[C_{12}H_7ClNS]^+$  respectivamente. En el apéndice se muestra el patrón de fragmentación general para estos derivados.

| m/z | Pico           | Señal                  | Fórmula                      |
|-----|----------------|------------------------|------------------------------|
| 438 | M + 2          | Isotopia Cl            | $[C_{21}H_{13}ClF_3N_2OS]^+$ |
| 436 | M <sup>+</sup> | Ion molecular          | $[C_{21}H_{16}ClF_3N_2OS]^+$ |
| 273 | M - 163        | Pico base              | $[C_{15}H_{12}ClNS]^+$       |
| 246 | M - 190        | Pérdida característica | $[C_{13}H_9ClNS]^+$          |
| 232 | M - 204        | Pérdida característica | $[C_{12}H_7ClNS]^+$          |

### Espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H.

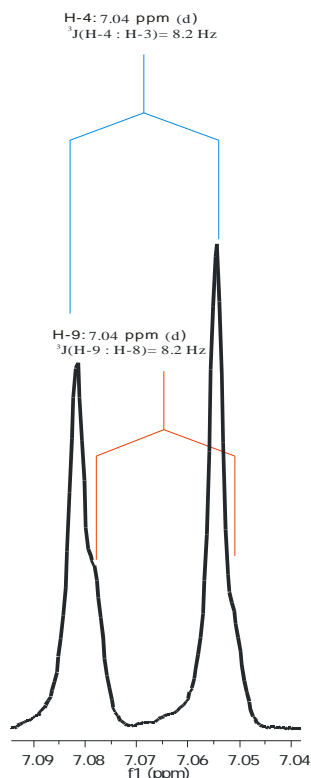


En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H observamos en 1.45 ppm una señal doble correspondiente a los hidrógenos de la posición 13 (CH<sub>3</sub>-13), en 3.86 y 4.26 ppm se aprecian dos señales doble de dobles que corresponden a los 2 hidrógenos diasterotópicos de la posición 11

(11a y 11b respectivamente), en 5.68 ppm se puede ver la señal doble de cuádruple de dobles que es propia del hidrógeno de la posición 12.

Para el núcleo de la fenotiazina se ve en 6.93 ppm una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 3 (H-3), también se observa una señal doble de doble de dobles en 6.97 ppm la cual es debida al hidrógeno de la posición 7 (H-7), en 7.04 ppm se observan dos señales, una doble atribuida al hidrógeno de la posición 4 (H-4) y la segunda es una señal doble de dobles que es debida al hidrógeno de la posición 9 (H-9) la cual se ve como un hombro desplazado ligeramente a la derecha de la señal de H-4, como se ve en la figura III. 4. En 7.14 ppm se observa una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 6 (H-6), se observa también una señal doble de doble de dobles en 7.19 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 8 (H-8), en 7.27 ppm observamos la señal doble del hidrógeno de la posición 1 (H-1).

Para la piridina se aprecia una señal doble en 6.76 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 14 (H-14), en 7.77 ppm aparece una señal doble de dobles asignada al hidrógeno de la posición 15 (H-15), por último se observa una señal doble en 8.45 ppm atribuida al hidrógeno de la posición 17 (H-17).



**Figura III. 4.** Señales del espectro de RMN- $^1\text{H}$  correspondientes a H-4 (en azul) y H-9 (en rojo).

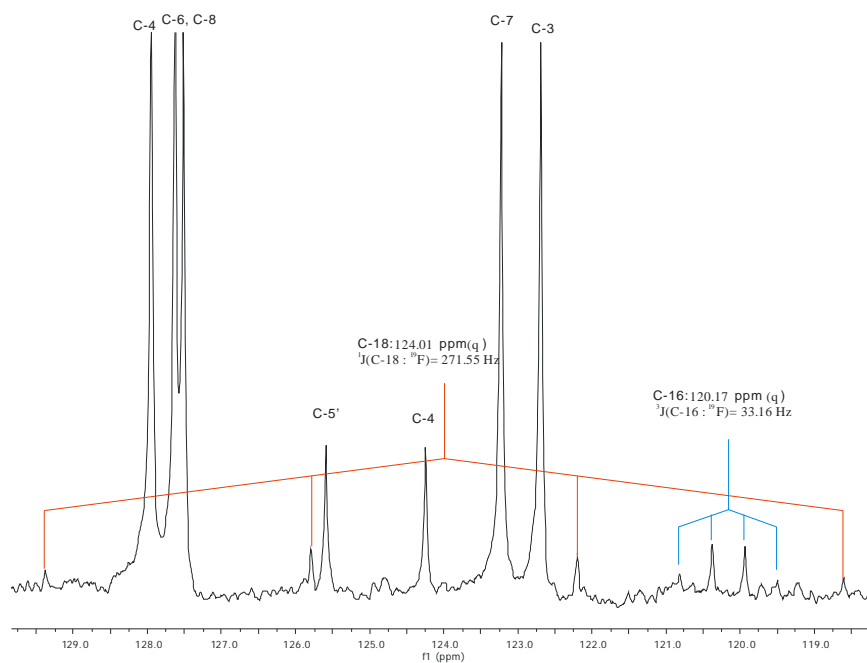


Espectroscopia de RMN-<sup>13</sup>C.

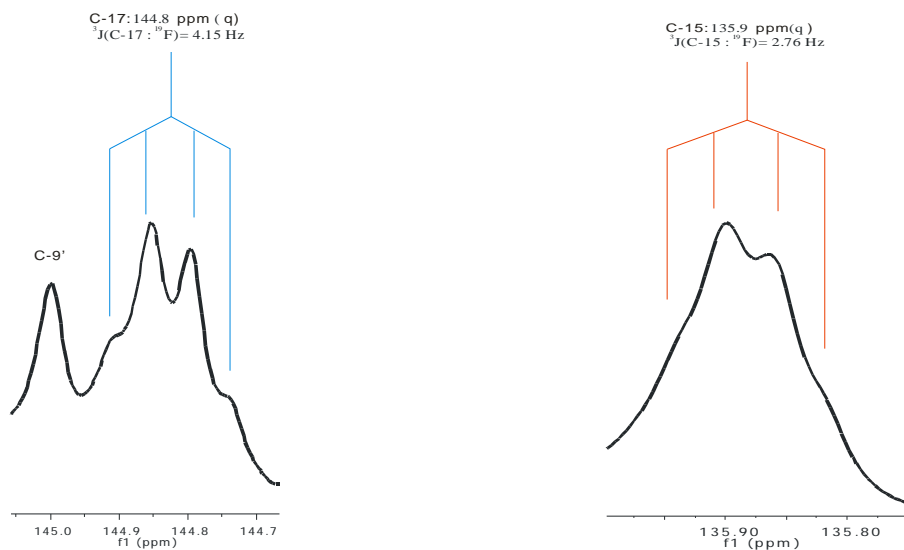
En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C para la parte alifática se observan las siguientes señales; 18.0, 51.40 y 69.14 correspondientes a los carbonos de las posiciones 13, 11 y 12 (CH<sub>3</sub>-13, C-11, C-12) respectivamente, también aparece una señal cuádruple en 124.01 debido al acoplamiento con flúor del carbono de la posición 18 (C-18).

En la zona aromática, para el núcleo fenotiazínico observamos lo siguiente, señales expresadas en ppm y entre paréntesis la posición del carbono perteneciente, 116.17 (C-9), 116.81 (C-1), 122.69 (C-3), 123.22 (C-7), 124.24 (C-4'), 125.59 (C-5'), 127.51, 127.63 (C-6, C-8), 127.95 (C-4), 133.28 (C-2), 145.0 (C-9'), 146.39 (C-10').

Para los carbonos de la piridina se observa; una señal en 111.47 ppm correspondiente al carbono de la posición 14 (C-14), una señal cuádruple en 120.17 ppm debida al carbono 16 (C-16), en 139.84 ppm se aprecia otra señal cuádruple del carbono 15 (C-15), una señal cuadruple más correspondiente al carbono 17 (C-17) en 146.21 ppm, por último se ve en 161.33 ppm la señal que corresponde al carbono de la posición 13 (C-13').

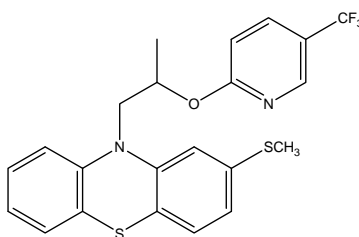


**Figura III. 5.** Señales del espectro de RMN-<sup>13</sup>C donde se muestra el acoplamiento <sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F correspondientes a C-18 (en rojo) y C-16 (en azul).



**Figura III. 6.** Señales del espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  donde se muestra el acoplamiento  $^{13}\text{C}$ - $^{19}\text{F}$  correspondientes a C-15 (en rojo) y C-17 (en azul).

### III. 7. Caracterización espectroscópica de la 2-(metiltio)-10-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.



#### Espectroscopia infrarroja.

El espectro de IR muestra para la parte aromática las señales en  $3056\text{ cm}^{-1}$  debida a la tensión ArC-H, en  $1661, 1571\text{ cm}^{-1}$  se observa la tensión entre carbonos aromáticos y en  $834 - 732$  podemos ver las señales de sustitución en el anillo. Se pueden ver señales de  $2980 - 2872\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a los estiramientos simétricos y asimétricos C-H saturado, la confirmación se presenta en las señales que aparecen en  $1459$  y  $1389\text{ cm}^{-1}$  para metilenos y metilos respectivamente, se puede ver también la tensión C-H del grupo metilo unido al átomo de azufre en  $1378\text{ cm}^{-1}$ . Las señales que indican la

presencia de un éter aromático son las que se observan en 1260 y 1080  $\text{cm}^{-1}$ . Se observa en 1333  $\text{cm}^{-1}$  la señal correspondiente al enlace C-F.

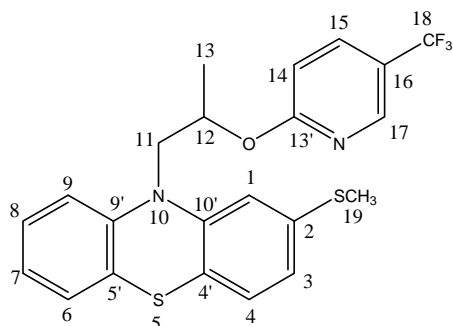
| Enlace                                | cm-1        | Intensidad |
|---------------------------------------|-------------|------------|
| Sustitución en los anillos aromáticos | 834-732     | M          |
| C=C-O-R                               | 1080        | F          |
| C=C-O-R                               | 1260        | F          |
| C-F                                   | 1333        | MF         |
| S-CH <sub>3</sub>                     | 1378        |            |
| -CH <sub>2</sub> , -CH <sub>3</sub>   | 1459, 1389  | F, M       |
| C = N, C = C                          | 1661, 1571  | F          |
| C-H saturado                          | 2980 – 2872 | D          |
| C-H aromático                         | 3056        | MD         |

### Espectrometría de masas

El espectro de masas muestra una señal en 448 m/z correspondiente al ión molecular (M). El pico base se observa en (M-163) 285 m/z correspondiente a la especie  $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClNS}_2]^+$  y es debido a la pérdida de la piridina unida a un átomo de oxígeno, la pérdida sugiere una transposición de tipo McLafferty. Se observan dos pérdidas características de estos derivados en (M-190) 258 m/z y en (M-204) 244 m/z, correspondientes a las especies  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNS}_2]^+$  y  $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClNS}_2]^+$  respectivamente. En el apéndice se muestra el patrón de fragmentación general para estos derivados.

| m/z | Pico           | Señal                  | Fórmula   |
|-----|----------------|------------------------|---|
| 448 | M <sup>+</sup> | Ion molecular          | $[\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2]^+$ |
| 285 | M – 163        | Pico base              | $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NS}_2]^+$                     |
| 258 | M – 190        | Pérdida característica | $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NS}_2]^+$                     |
| 244 | M – 204        | Pérdida característica | $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NS}_2]^+$                     |

### Espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H.

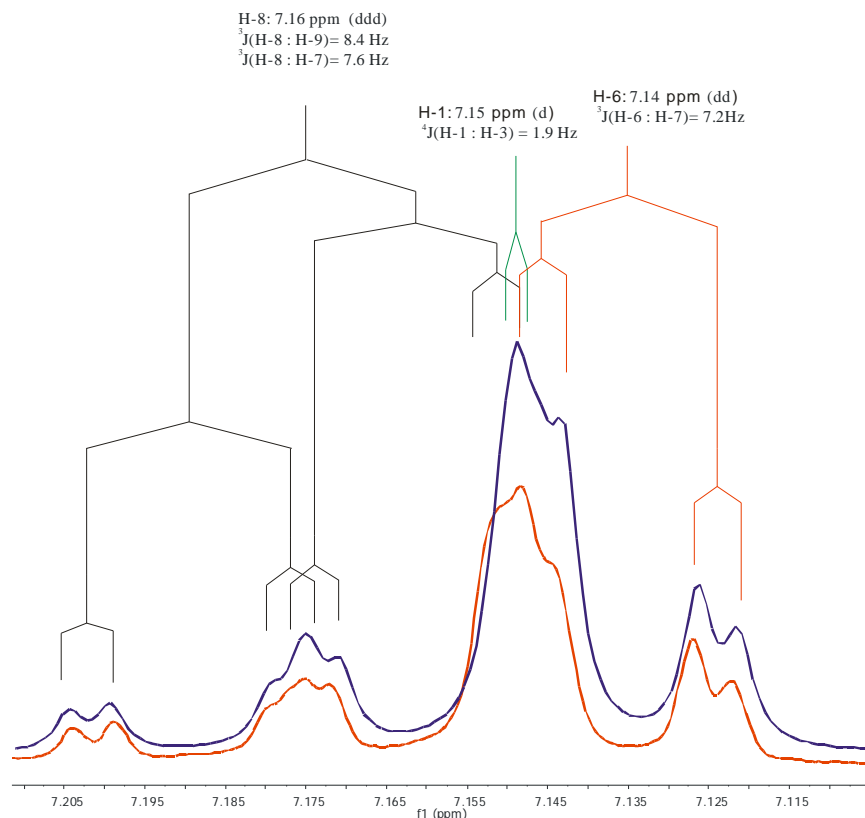


En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H observamos en 1.4 ppm una señal doble correspondiente a los hidrógenos de la posición 13 (CH<sub>3</sub>-13), en 2.48 ppm aparece una señal simple atribuida a los hidrógenos de la posición 19 (CH<sub>3</sub>-19), en 3.86 y 4.30 ppm se aprecian dos señales doble de dobles que corresponden a los 2 hidrógenos diastereotópicos de la posición 11 (11a y 11b respectivamente), en 5.71 ppm se puede ver la señal doble de cuádruple de dobles que es propia del hidrógeno de la posición 12.

Para el núcleo de la fenotiazina se ve en 6.85 ppm una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 3 (H-3), también se observa una señal doble de doble de dobles en 6.94 ppm la cual es debida al hidrógeno de la posición 7 (H-7), en 7.04 ppm se observa una señal doble de dobles atribuida al hidrógeno de la posición 9 (H-9) y en 7.06 ppm se ve una señal doble que es debida al hidrógeno de la posición 4 (H-4). En 7.14 ppm se observa una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 6 (H-6)\*, en 7.15 ppm observamos la señal doble del hidrógeno de la posición 1 (H-1)\*, se observa también una señal doble de doble de dobles en 7.16 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 8 (H-8)\*,

Para la piridina se aprecia una señal doble en 6.76 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 14 (H-14), en 7.76 ppm aparece una señal doble de dobles asignada al hidrógeno de la posición 15 (H-15), por último se observa una señal doble en 8.45 ppm atribuida al hidrógeno de la posición 17 (H-17).

\*Estas señales no se pudieron medir directamente debido a que se traslapan, sin embargo conociendo las constantes de acoplamiento a partir de las otras señales que si se midieron directamente, se pudo hacer una simulación de espín para corroborar la presencia de estas señales y determinar su desplazamiento químico.



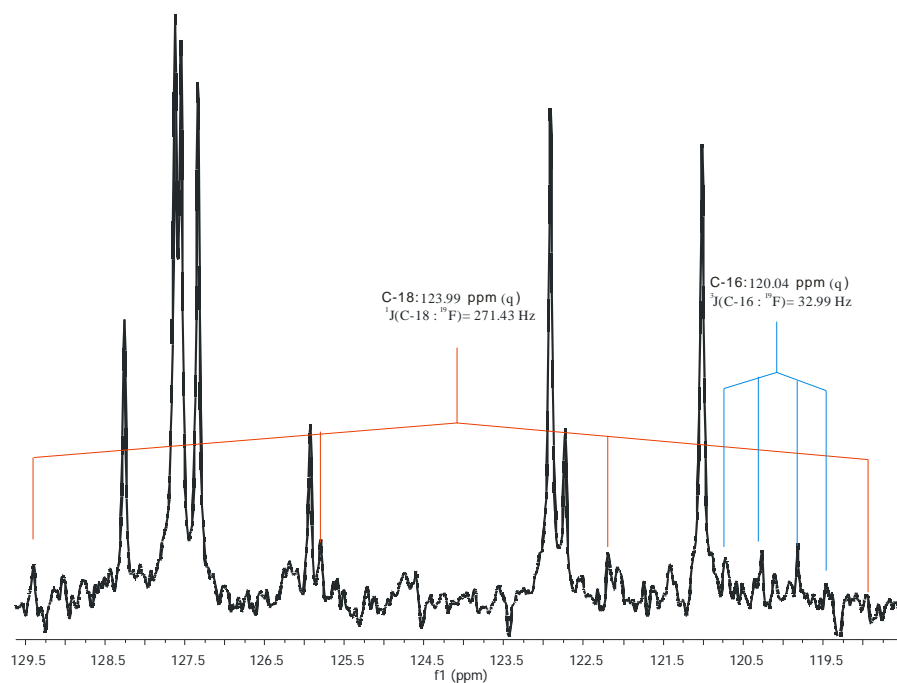
**Figura III. 7.** En azul, señales del espectro de RMN- $^1\text{H}$  calculado correspondientes a H-8, H-1 y H-6. En rojo señales del espectro de RMN- $^1\text{H}$  observado correspondientes a H-8, H-1 y H-6.

### Espectroscopia de RMN- $^{13}\text{C}$ .

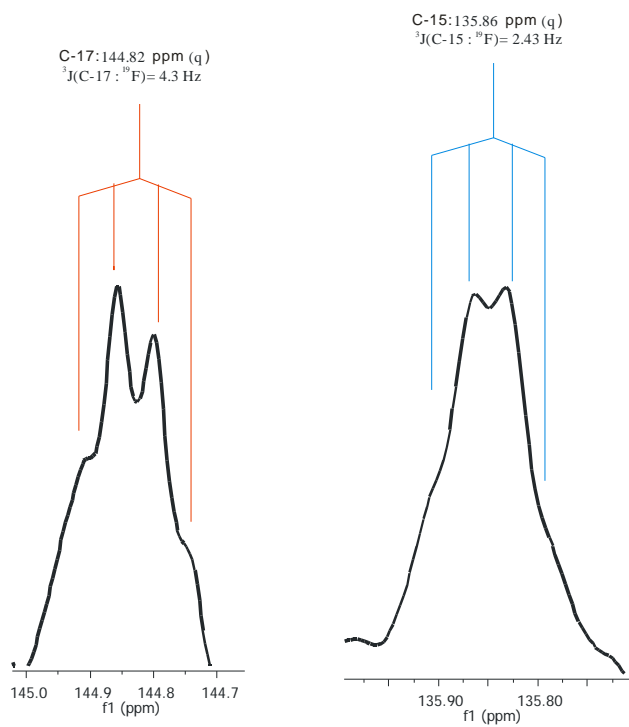
En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para la parte alifática se observan las siguientes señales; 16.32, 17.97, 51.23 y 69.17 ppm correspondientes a los carbonos de las posiciones 19, 13, 11 y 12 ( $\text{CH}_3$ -19,  $\text{CH}_3$ -13, C-11, C-12) respectivamente, también aparece una señal cuádruple en 123.99 ppm debido al acoplamiento con flúor del carbono de la posición 18 (C-18).

En la zona aromática, para el núcleo fenotiazínico observamos lo siguiente, señales expresadas en ppm y entre paréntesis la posición del carbono perteneciente, 115.34 (C-1), 116.07 (C-9), 121.01 (C-3), 122.73 (C-4'), 122.91 (C-7), 125.92 (C-5'), 127.32, 127.54 (C-6, C-8), 127.61 (C-4), 132.39 (C-2), 145.35 (C-9'), 145.56 (C-10').

Para los carbonos de la piridina se observa; una señal en 111.50 ppm correspondiente al carbono de la posición 14 (C-14), una señal cuádruple en 120.04 ppm debida al carbono 16 (C-16), en 135.86 ppm se aprecia otra señal cuádruple del carbono 15 (C-15), una señal cuádruple más correspondiente al carbono 17 (C-17) en 144.82 ppm, por último se ve en 165.30 ppm la señal que corresponde al carbono de la posición 13 (C-13').

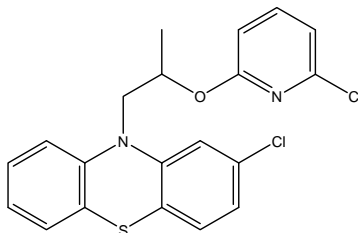


**Figura III. 8.** Señales del espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ . En rojo acoplamiento C-18 :  $^{19}\text{F}$ . En azul acoplamiento C-16 :  $^{19}\text{F}$ .



**Figura III. 9.** Señales del espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ . En rojo acoplamiento C-17 :  $^{19}\text{F}$ . En azul acoplamiento C-15 :  $^{19}\text{F}$ .

### III. 8. Caracterización espectroscópica de la 2-cloro-10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.



#### Espectroscopia infrarroja.

El espectro de IR muestra para la parte aromática las señales en  $3075\text{ cm}^{-1}$  debida a la tensión ArC-H, en  $1591, 1560\text{ cm}^{-1}$  se observa la tensión entre carbonos aromáticos y en  $810 - 726$  podemos ver las señales debidas a la sustitución en los anillos. Se pueden ver señales de  $2979 - 2867\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a los estiramientos simétricos y asimétricos C-H saturado, la confirmación se presenta en las señales que aparecen en  $1457$  y  $1384\text{ cm}^{-1}$  para metilenos y metilos respectivamente. Las señales que indican la presencia de un éter aromático son las que se observan en  $1258$  y  $1062\text{ cm}^{-1}$ . La señal correspondiente al enlace C-Cl se observa en  $693\text{ cm}^{-1}$ .

| Enlace                                | cm-1        | Intensidad |
|---------------------------------------|-------------|------------|
| C - Cl                                | 693         | D          |
| Sustitución en los anillos aromáticos | 810 – 726   | M          |
| C=C-O-R                               | 1062        | M          |
| C=C-O-R                               | 1258        | M          |
| -CH <sub>2</sub> , -CH <sub>3</sub>   | 1457, 1384  | F, M       |
| C = C                                 | 1591, 1560  | M          |
| C-H saturado                          | 2979 – 2867 | M          |
| C-H aromático                         | 3075        | MD         |

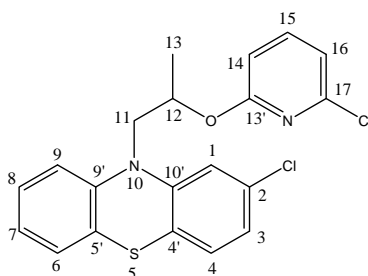
#### Espectrometría de masas

El espectro de masas muestra una señal en  $402\text{ m/z}$  correspondiente al ión molecular (M), en (M+2)  $404\text{ m/z}$  y (M+4)  $406$  se observa la isotopía de la presencia de dos átomos de cloro. El pico base se observa en (M-170)  $232\text{ m/z}$  correspondiente a la especie  $[\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClNS}]^+$  y es debido a la pérdida de la piridina unida a la cadena alifática del compuesto. Se observan dos pérdidas características de estos derivados en (M-129)  $273\text{ m/z}$  y en (M-156)  $246\text{ m/z}$ , correspondientes a las especies  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNS}]^+$  y

$[C_{13}H_9ClNS]^+$  respectivamente. En el apéndice se muestra el patrón de fragmentación general para estos derivados.

| m/z        | Pico           | Señal                      | Fórmula                     |
|------------|----------------|----------------------------|-----------------------------|
| 404<br>406 | M + 2<br>M + 4 | Isotopia Cl <sub>2</sub> : | $[C_{20}H_{16}Cl_2N_2OS]^+$ |
| 402        | M <sup>+</sup> | Ion molecular              | $[C_{20}H_{16}Cl_2N_2OS]^+$ |
| 273        | M - 129        | Pérdida característica     | $[C_{15}H_{12}ClNS]^+$      |
| 246        | M - 156        | Pérdida característica     | $[C_{13}H_9ClNS]^+$         |
| 232        | M - 170        | Pico base                  | $[C_{12}H_7ClNS]^+$         |

### Espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H.



En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H observamos en 1.43 ppm una señal doble correspondiente a los hidrógenos de la posición 13 (CH<sub>3</sub>-13), en 3.77 y 4.33 ppm se aprecian dos señales doble de dobles que corresponden a los 2 hidrógenos diastereotópicos de la posición 11 (11a y 11b respectivamente), en 5.57 ppm se puede ver la señal doble de cuádruple de dobles que es propia del hidrógeno de la posición 12.

Para el núcleo de la fenotiazina se ve en 6.91 ppm una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 3 (H-3), también se observa una señal doble de doble de dobles en 6.97 ppm la cual es debida al hidrógeno de la posición 7 (H-7), en 7.03 ppm se observa una señal doble atribuida al hidrógeno de la posición 4 (H-4), en 7.04 ppm observamos la señal doble del hidrógeno de la posición 1 (H-1). En 7.14 ppm se observa una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 6 (H-6), se observa también una señal doble de doble de dobles en 7.25 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 8 (H-8), en 7.32 ppm se ve una señal doble de dobles que es debida al hidrógeno de la posición 9 (H-9).



Para la piridina se aprecia una señal doble de dobles en 6.60 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 14 (H-14), otra señal doble de dobles correspondiente al hidrógeno de la posición 16 (H-16) se ve en 6.91 ppm, por último se observa una señal doble de dobles en 7.51 ppm atribuida al hidrógeno de la posición 15 (H-15).

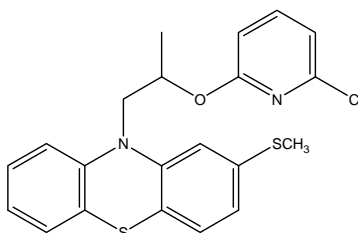
#### Espectroscopia de RMN-<sup>13</sup>C.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C para la parte alifática se observan tres señales en 17.97, 51.15 y 69.02 correspondientes a los carbonos de las posiciones 13, 11 y 12 (CH<sub>3</sub>-13, C-11, C-12) respectivamente.

En la zona aromática, para el núcleo fenotiazínico observamos lo siguiente, señales expresadas en ppm y entre paréntesis la posición del carbono perteneciente, 116.35 (C-1), 116.46 (C-9), 122.64 (C-3), 123.28 (C-7), 124.26 (C-4'), 125.35 (C-5'), 127.53, 127.59 (C-6, C-8), 128.02 (C-4), 133.42 (C-2), 144.45 (C-10'), 147.07 (C-9').

Las señales correspondientes a los carbonos de la piridina aparecen en 109.41 (C-14), 116.76 (C-16), 140.83 (C-15), 148.29 (C-17), 162.76 (C-13') de igual manera expresadas en ppm y entre paréntesis el carbono al que corresponden.

### **III. 9. Caracterización espectroscópica de la 10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)-2-(metiltio)-10H-fenotiazina.**



#### Espectroscopia infrarroja.

El espectro de IR muestra para la parte aromática las señales en 3057 cm<sup>-1</sup> debida a la tensión ArC-H, en 1587, 1561 cm<sup>-1</sup> se observa la tensión entre carbonos aromáticos y de 788 a 690 podemos ver las señales debidas a la sustitución en los anillos. Se pueden ver señales de 2924 a 2854 cm<sup>-1</sup> correspondientes a los estiramientos simétricos y asimétricos C-H saturado, la confirmación se presenta en las señales que aparecen en 1458 y 1382 cm<sup>-1</sup> para metilenos y metilos respectivamente. Las señales que indican la presencia de un éter aromático son las que se observan en 1256 y 1076 cm<sup>-1</sup>. La señal correspondiente al enlace C-Cl se observa en 626 cm<sup>-1</sup>.

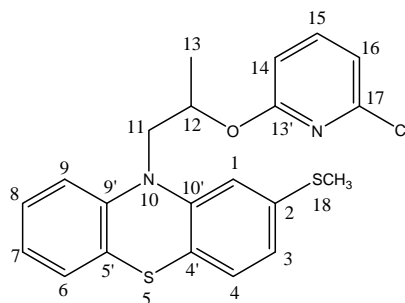
| Enlace                                | cm-1        | Intensidad |
|---------------------------------------|-------------|------------|
| C-Cl                                  | 626         | D          |
| Sustitución en los anillos aromáticos | 788-690     | M          |
| C=C-O-R                               | 1076        | M          |
| C=C-O-R                               | 1256        | M          |
| S-CH <sub>3</sub>                     | 1377        |            |
| -CH <sub>2</sub> , -CH <sub>3</sub>   | 1458, 1382  | F, M       |
| C = N, C = C                          | 1587, 1561  | F          |
| C-H saturado                          | 2924 – 2854 | M          |
| C-H aromático                         | 3057        | MD         |

### Espectrometría de masas

El espectro de masas muestra una señal en 414 m/z correspondiente al ión molecular (M). En (M + 2) 416 m/z se observa la isotopía debida a la presencia de Cl. El pico base se observa en (M-140) 244 m/z correspondiente a la especie  $[C_{13}H_{10}NS_2]^+$  y es debido a la pérdida de la piridina unida a la cadena alifática del compuesto. Se observan dos pérdidas en (M-129) 285 m/z y en (M-156) 258 m/z, correspondientes a las especies  $[C_{16}H_{15}NS_2]^+$  y  $[C_{14}H_{12}NS_2]^+$  respectivamente. En el apéndice se muestra el patrón de fragmentación general para estos derivados.

| m/z | Pico           | Señal                  | Fórmula                     |
|-----|----------------|------------------------|-----------------------------|
| 416 | M + 2          | Isotopia Cl            | $[C_{21}H_{19}ClN_2OS_2]^+$ |
| 414 | M <sup>+</sup> | Ion molecular          | $[C_{21}H_{20}ClN_2OS_2]^+$ |
| 285 | M – 129        | Pérdida característica | $[C_{16}H_{15}NS_2]^+$      |
| 258 | M – 156        | Pérdida característica | $[C_{14}H_{12}NS_2]^+$      |
| 244 | M - 170        | Pico base              | $[C_{13}H_{10}NS_2]^+$      |

### Espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H.



En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H observamos en 1.42 ppm una señal doble correspondiente a los hidrógenos de la posición 13 (CH<sub>3</sub>-13), en 2.47 ppm se observa una señal simple asignada a los hidrógenos de la posición 18 (CH<sub>3</sub>-18), en 3.79 y 4.35 ppm se aprecian dos señales doble de dobles que corresponden a los 2 hidrógenos diastereotópicos de la posición 11 (11a y 11b respectivamente), en 5.59 ppm se puede ver la señal doble de cuádruple de dobles que es propia del hidrógeno de la posición 12.

Para el núcleo de la fenotiazina se ve en 6.84 ppm una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 3 (H-3), en 6.92 ppm observamos la señal doble del hidrógeno de la posición 1 (H-1). También se observa una señal doble de doble de dobles en 6.96 ppm la cual es debida al hidrógeno de la posición 7 (H-7), en 7.06 ppm se observa una señal doble atribuida al hidrógeno de la posición 4 (H-4), En 7.15 ppm se observa una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 6 (H-6), se observa también una señal doble de doble de dobles en 7.25 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 8 (H-8), en 7.38 ppm se ve una señal doble de dobles que es debida al hidrógeno de la posición 9 (H-9).

Para la piridina se aprecia una señal doble de dobles en 6.60 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 14 (H-14), otra señal doble de dobles correspondiente al hidrógeno de la posición 16 (H-16) se ve en 6.91 ppm, por último se observa una señal doble de dobles en 7.51 ppm atribuida al hidrógeno de la posición 15 (H-15).

#### Espectroscopia de RMN-<sup>13</sup>C.

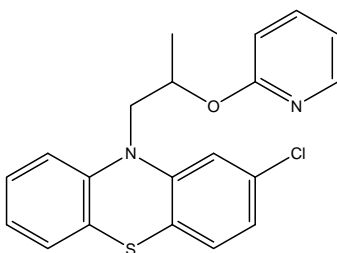
En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C para la parte alifática se observan cuatro señales en 16.53, 18.0, 51.12 y 69.19 correspondientes a los carbonos de las posiciones 18, 13, 11 y 12 (CH<sub>3</sub>-18, CH<sub>3</sub>-13, C-11, C-12) respectivamente.

En la zona aromática, para el núcleo fenotiazínico observamos lo siguiente, señales expresadas en ppm y entre paréntesis la posición del carbono perteneciente, 114.97 (C-

1), 116.40 (C-9), 121.14 (C-3), 122.88 (C-4'), 123.0 (C-7), 125.71 (C-5'), 127.41, 127.47 (C-6, C-8), 127.65 (C-4), 137.79 (C-2), 144.68 (C-10'), 146.46 (C-9').

Las señales correspondientes a los carbonos de la piridina aparecen en 109.44 (C-14), 116.75 (C-16), 140.79 (C-15), 148.28 (C-17), 162.83 (C-13') de igual manera expresadas en ppm y entre paréntesis el carbono al que corresponden.

### III. 10. Caracterización espectroscópica de la 2-cloro-10-(2-(piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.



#### Espectroscopia infrarroja.

El espectro de IR muestra para la parte aromática las señales en  $3056\text{ cm}^{-1}$  debida a la tensión ArC-H, en  $1611, 1567\text{ cm}^{-1}$  se observa la tensión entre carbonos aromáticos y en  $800 - 730$  podemos ver las señales características de sustitución en el anillo. Se pueden ver señales de  $2996$  a  $2892\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a los estiramientos simétricos y asimétricos C-H saturado, la confirmación se presenta en las señales que aparecen en  $1458$  y  $1380\text{ cm}^{-1}$  para metilenos y metilos respectivamente. Las señales que indican la presencia de un éter aromático son las que se observan en  $1266$  y  $1048\text{ cm}^{-1}$ . La señal correspondiente al enlace C-Cl se observa en  $641\text{ cm}^{-1}$ .

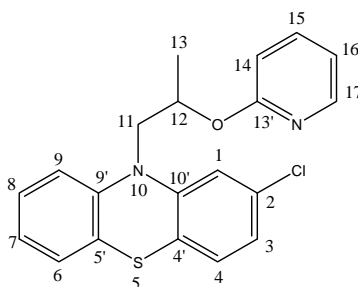
| Enlace                                | cm-1        | Intensidad |
|---------------------------------------|-------------|------------|
| C-Cl                                  | 641         | D          |
| Sustitución en los anillos aromáticos | 800-730     | M          |
| C=C-O-R                               | 1048        | M          |
| C=C-O-R                               | 1266        | M          |
| -CH <sub>2</sub> , -CH <sub>3</sub>   | 1458, 1380  | F, M       |
| C = N, C = C                          | 1611, 1567  | F          |
| C-H saturado                          | 2996 – 2892 | M          |
| C-H aromático                         | 3056        | MD         |

#### Espectrometría de masas.

El espectro de masas muestran una señal en 368 m/z correspondiente al ión molecular (M), en (M+2) 370 m/z se observa una señal a un tercio de la abundancia del ion molecular, debida a la isotopía de Cl. El pico base se observa en (M-95) 273 m/z correspondiente a la especie  $[C_{15}H_{12}CINS]^+$  y es debido a la pérdida de la piridina unida a un átomo de oxígeno, la pérdida sugiere una transposición de tipo McLafferty. Se observan dos pérdidas características de estos derivados en (M-122) 246 m/z y en (M-136) 232 m/z, correspondientes a las especies  $[C_{13}H_9CINS]^+$  y  $[C_{12}H_7CINS]^+$  respectivamente. En el apéndice se muestra el patrón de fragmentación general para estos derivados.

| m/z | Pico           | Señal                  | Fórmula                   |
|-----|----------------|------------------------|---------------------------|
| 370 | M + 2          | Isotopia Cl            | $[C_{22}H_{17}ClN_2OS]^+$ |
| 368 | M <sup>+</sup> | Ion molecular          | $[C_{20}H_{17}ClN_2OS]^+$ |
| 273 | M - 95         | Pico base              | $[C_{15}H_{12}CINS]^+$    |
| 246 | M - 122        | Pérdida característica | $[C_{13}H_9CINS]^+$       |
| 232 | M - 136        | Pérdida característica | $[C_{12}H_7CINS]^+$       |

### Espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H.



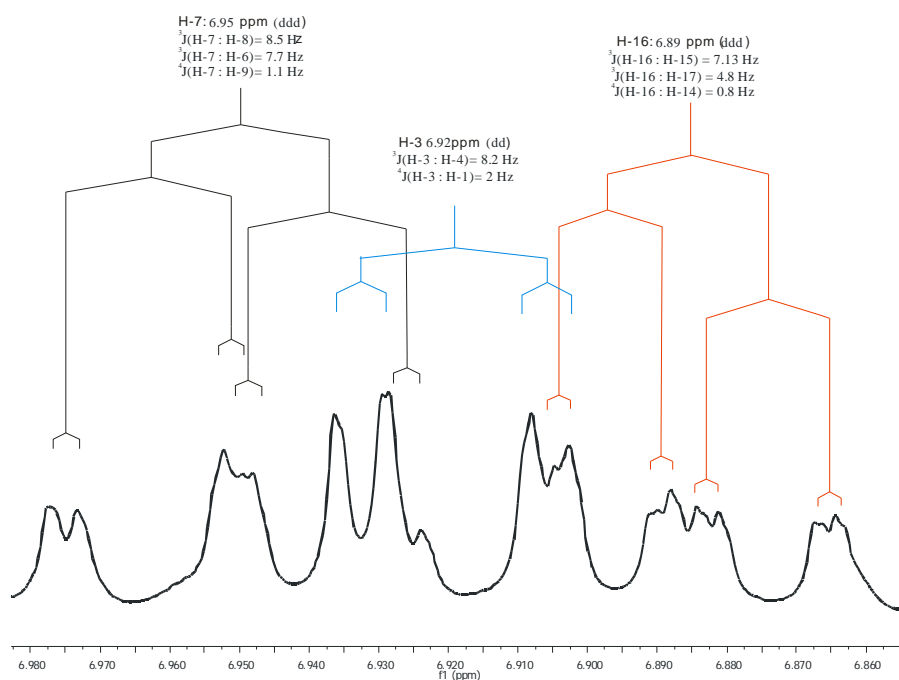
En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H observamos en 1.43 ppm una señal doble correspondiente a los hidrógenos de la posición 13 (CH<sub>3</sub>-13), en 3.80 y 4.30 ppm se aprecian dos señales doble de dobles que corresponden a los 2 hidrógenos diastereotópicos de la posición 11 (11a y 11b respectivamente), en 5.60 ppm se puede ver la señal doble de cuádruple de dobles que es propia del hidrógeno de la posición 12.

Para el núcleo de la fenotiazina se ve en 6.92 ppm una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 3 (H-3)\*, también se observa una señal doble de

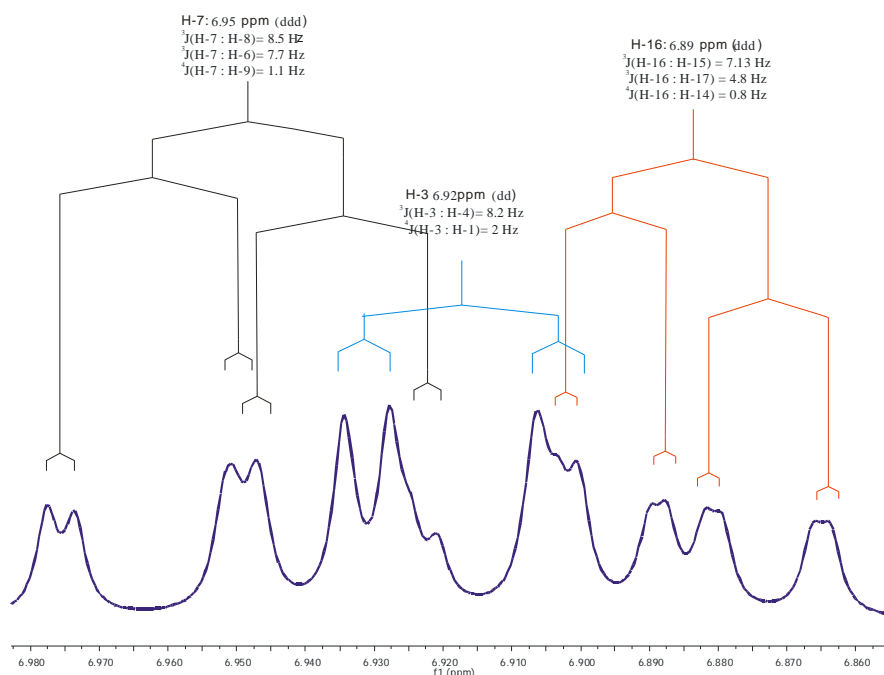
doble de dobles en 6.95 ppm la cual es debida al hidrógeno de la posición 7 (H-7)\*, en 7.04 ppm se observa una señal doble atribuida al hidrógeno de la posición 4 (H-4), en 7.08 ppm se ve una señal doble de dobles que es debida al hidrógeno de la posición 9 (H-9). En 7.14 ppm se observa una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 6 (H-6), se observa también una señal doble de doble de dobles en 7.20 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 8 (H-8), en 7.43 ppm observamos la señal doble del hidrógeno de la posición 1 (H-1).

Para la piridina se aprecia una señal doble en 6.70 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 14 (H-14), otra señal doble de doble de dobles correspondiente al hidrógeno de la posición 16 (H-16)\* se ve en 6.89 ppm, se observa una señal doble de doble de dobles en 7.58 ppm atribuida al hidrógeno de la posición 15 (H-15), por último en 8.23 aparece una señal doble de dobles asignada al hidrógeno de la posición 17 (H-17).

\* Se obtuvieron mediante una simulación de sistemas de espín, en las siguientes figuras se ilustra el espectro observado y el simulado.



**Figura III. 10.** Señales del espectro de RMN-<sup>1</sup>H observado correspondientes a H-7 (ddd), H-3 (dd) y H-16 (ddd).



**Figura III. 11.** Señales del espectro de RMN- $^1\text{H}$  simulado correspondientes a H-7 (ddd), H-3 (dd) y H-16 (ddd).

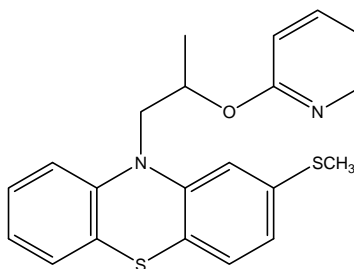
### Espectroscopia de RMN- $^{13}\text{C}$ .

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para la parte alifática se observan tres señales en 18.18, 51.36 y 67.95 correspondientes a los carbonos de las posiciones 13, 11 y 12 ( $\text{CH}_3$ -13, C-11, C-12) respectivamente.

En la zona aromática, para el núcleo fenotiazínico observamos lo siguiente, señales expresadas en ppm y entre paréntesis la posición del carbono perteneciente, 116.19 (C-1), 116.86 (C-9), 122.56 (C-3), 123.06 (C-7), 123.89 (C-4'), 125.32 (C-5'), 127.52, 127.54 (C-6, C-8), 127.84 (C-4), 133.29 (C-2), 145.25 (C-10'), 146.46 (C-9').

Las señales correspondientes a los carbonos de la piridina aparecen en 111.30 (C-14), 117.02 (C-16), 138.78 (C-15), 146.46 (C-17), 163.09 (C-13') de igual manera expresadas en ppm y entre paréntesis el carbono al que corresponden.

### **III. 11. Caracterización espectroscópica de la 2-(metiltio)-10-(2-(piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.**



### Espectroscopia infrarroja.

El espectro de IR muestra para la parte aromática las señales en  $3053\text{ cm}^{-1}$  debida a la tensión ArC-H, en  $1597, 1568\text{ cm}^{-1}$  se observa la tensión entre carbonos aromáticos y de  $856$  a  $732$  podemos ver las señales características de sustitución en el anillo. Se pueden ver señales de  $2980$  a  $2882\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a los estiramientos simétricos y asimétricos C-H saturado, la confirmación se presenta en las señales que aparecen en  $1469$  y  $1380\text{ cm}^{-1}$  para metilenos y metilos respectivamente. Las señales que indican la presencia de un éter aromático son las que se observan en  $1258$  y  $1039\text{ cm}^{-1}$ . La señal correspondiente al enlace la tensión SC-H se observa en  $1333\text{ cm}^{-1}$ .

| Enlace                                | cm-1        | Intensidad |
|---------------------------------------|-------------|------------|
| Sustitución en los anillos aromáticos | 856 - 732   | M          |
| C=C-O-R                               | 1039        | M          |
| C=C-O-R                               | 1258        | M          |
| S-CH <sub>3</sub>                     | 1333        | M          |
| -CH <sub>2</sub> , -CH <sub>3</sub>   | 1469, 1380  | F, M       |
| C = C                                 | 1597, 1568  | F          |
| C-H saturado                          | 2980 - 2882 | M          |
| C-H aromático                         | 3053        | MD         |

### Espectrometría de masas.

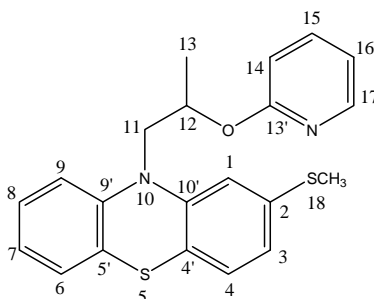
El espectro de masas muestra una señal en  $380\text{ m/z}$  correspondiente al ión molecular (M). El pico base se observa en (M-95)  $285\text{ m/z}$  correspondiente a la especie  $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NS}_2]^+$  y es debido a la pérdida de la piridina unida a un átomo de oxígeno, la pérdida sugiere una transposición de tipo McLafferty. Se observan dos pérdidas características de estos derivados en (M-122)  $258\text{ m/z}$  y en (M-136)  $244\text{ m/z}$ , correspondientes a las especies  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NS}_2]^+$  y  $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NS}_2]^+$  respectivamente. En el apéndice se muestra el patrón de fragmentación general para estos derivados.

| m/z | Pico | Señal | Fórmula |
|-----|------|-------|---------|
|     |      |       |         |



|     |                |                        |  |
|-----|----------------|------------------------|--|
| 380 | M <sup>+</sup> | Ion molecular          | [C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> |
| 285 | M – 95         | Pico base              | [C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NS <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>                |
| 258 | M – 122        | Pérdida característica | [C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> NS <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>                |
| 244 | M – 136        | Pérdida característica | [C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> NS <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>                |

### Espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H.



En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H observamos en 1.42 ppm una señal doble correspondiente a los hidrógenos de la posición 13 (CH<sub>3</sub>-13), en 2.48 se ve una señal simple atribuida a los hidrógenos de la posición 18 (CH<sub>3</sub>-18), en 3.80 y 4.35 ppm se aprecian dos señales doble de dobles que corresponden a los 2 hidrógenos diasterotópicos de la posición 11 (11a y 11b respectivamente), en 5.63 ppm se puede ver la señal doble de cuádruple de dobles que es propia del hidrógeno de la posición 12.

Para el núcleo de la fenotiazina se ve en 6.85 ppm una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 3 (H-3), también se observa una señal doble de doble de dobles en 6.93 ppm la cual es debida al hidrógeno de la posición 7 (H-7), en 7.06 ppm se observa una señal doble atribuida al hidrógeno de la posición 4 (H-4), en 7.08 ppm se ve una señal doble de dobles que es debida al hidrógeno de la posición 9 (H-9). En 7.14 ppm se observa una señal doble de dobles que se atribuye al hidrógeno de la posición 6 (H-6), se observa también una señal doble de doble de dobles en 7.17 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 8 (H-8), en 7.26 ppm observamos la señal doble del hidrógeno de la posición 1 (H-1).

Para la piridina se aprecia una señal doble en 6.71 ppm correspondiente al hidrógeno de la posición 14 (H-14), otra señal doble de doble de dobles correspondiente al hidrógeno de la posición 16 (H-16) se ve en 6.88 ppm, se observa una señal doble de doble de

dobles en 7.57 ppm atribuida al hidrógeno de la posición 15 (H-15), por último en 8.22 aparece una señal doble de dobles asignada al hidrógeno de la posición 17 (H-17).

#### Espectroscopia de RMN-<sup>13</sup>C.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C para la parte alifática se observan tres señales en 16.36, 18.18, 51.28 y 67.99 correspondientes a los carbonos de las posiciones 18, 13, 11 y 12 (CH<sub>3</sub>-18, CH<sub>3</sub>-13, C-11, C-12) respectivamente.

En la zona aromática, para el núcleo fenotiazínico observamos lo siguiente, señales expresadas en ppm y entre paréntesis la posición del carbono perteneciente, 115.46 (C-1), 116.13 (C-9), 121.04 (C-3), 122.49 (C-4'), 122.76 (C-7), 125.69 (C-5'), 127.32 (C-4), 127.46, 127.51 (C-6, C-8), 137.61 (C-2), 145.61, 145.67 (C-10', C-9').

Las señales correspondientes a los carbonos de la piridina aparecen en 111.34 (C-14), 116.79 (C-16), 138.71 (C-15), 146.84 (C-17), 163.19 (C-13') de igual manera expresadas en ppm y entre paréntesis el carbono al que corresponden.

# CONCLUSIONES

## **Conclusiones.**

Se cumplió con los objetivos iniciales de este trabajo, así mismo se comprobó que la hipótesis planteada es correcta.

Mediante la ruta sintética propuesta se logró la obtención de cinco nuevos derivados N-sustituidos de la 2-clorofenotiazina, optimizando tiempos de reacción haciéndolo en un mismo matraz.

Mediante la ruta sintética propuesta se logró la obtención de cinco nuevos derivados N-sustituidos de la 2-metilfenotiazina, optimizando tiempos de reacción haciéndolo en un mismo matraz.

Se caracterizaron todos los derivados obtenidos mediante resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono 13 (RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ), infrarrojo (IR) y espectrometría de masas (EM).

Se enviarán todos los compuestos obtenidos para evaluar su potencial actividad ixodocida en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM.

# CAPITULO IV.

## SECCIÓN EXPERIMENTAL.

#### **IV. 1. Técnica empleada.**

La manipulación de todas las reacciones químicas se realizó en atmósfera inerte, empleando nitrógeno molecular (99.9%). Se trabajó con THF seco, todo el material se secó en la estufa por más de 12 horas a una temperatura de 80°C posteriormente se enfrió a temperatura ambiente antes de ser utilizado.

#### **IV. 2. Disolventes y materias primas.**

Las materias primas; 2-clorofenotiazina, 2-metilfenotiazina, hidruro de sodio, oxido de propileno, 2-cloropiridina, 2,6-dicloropiridina, 2-cloro-5-metilpiridina, 2-cloro-5-trifluorometilpiridina, 2,5-dimetilpirazina se adquirieron de la compañía Aldrich y se utilizaron sin ninguna purificación adicional.

Los disolventes acetona, metanol, etanol, acetato de etilo Q. P. se adquirieron de la compañía Aldrich.

El éter etílico R. A. se adquirió de la compañía Aldrich y se utilizó sin ningún tratamiento adicional.

El hexano (HPLC) se adquirió de la compañía Merck y se utilizó sin ninguna purificación adicional

El tetrahidrofurano (THF) se secó con sodio empleando benzofenona como indicador.

#### **IV. 3. Equipos**

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FITR 1605. Las determinaciones se realizaron en pastilla de bromuro de potasio. Las unidades se expresan en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de RMN se realizaron en un espectrofotómetro Varian Unity Inova 300 Autosuitable  $^{13}\text{C}$ - $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$  empleando una frecuencia de 300MHz para  $^1\text{H}$  y 75MHz para  $^{13}\text{C}$ , utilizando como referencia interna TMS. Como disolvente se empleó  $\text{CDCl}_3$ . 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.

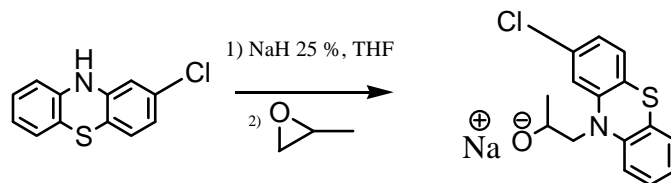
La purificación de los productos se realizó por cromatografía flash en columna utilizando gel de sílice Merck 60 (230-400 mesh).

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 o de aluminio de 4 X 2 cm, cubiertas de gel de sílice como adsorbente y se revelaron con luz ultravioleta.

#### IV. 4. Obtención de los derivados de la 2-clorofenotiazina.

##### IV. 4. 1. Síntesis del 1-(2-(cloro)-10H-fenotiazin-10-il)propan-2-olato de sodio (no aislado).

La base conjugada del 1-(2-(cloro)-10H-fenotiazin-10-il)propan-2-ol se preparó a partir de la 2-clorofenotiazina mediante dos reacciones, la primera; ácido-base con hidruro de sodio seguida de una  $S_N2$  sobre óxido de propileno. El crudo de reacción se utilizó para generar *in situ* los productos finales.

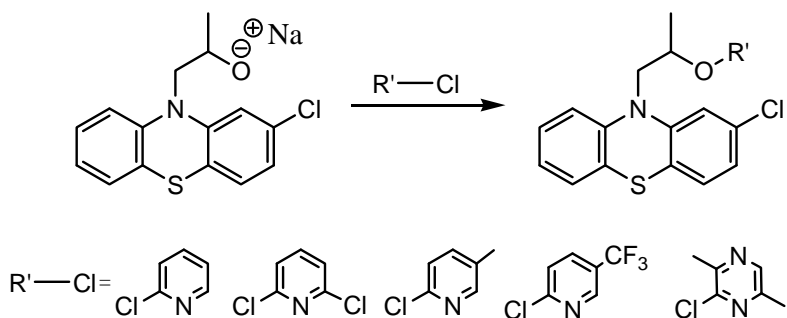


##### IV. 4. 1. 1. Procedimiento.

En un matraz bola equipado con agitación magnética se suspendió 0.82g (8.56 mmol) de hidruro de sodio al 25% en 10 mL de THF seco y bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se adicionó 0.5 g (2.14 mmol) de 2-clorofenotiazina disuelta en 4 mL THF seco y bajo atmósfera de nitrógeno, se dejó agitando por 40 minutos, en seguida se agregó 0.74 g (0.89 mL, 12.56 mmol) de óxido de propileno. La mezcla de

reacción se agitó por 48 horas más, entonces el derivado halogenado es añadido y la mezcla se calentó a reflujo de 24 a 72 horas dependiendo del sustrato utilizado.

#### IV. 4. 2. Procedimiento general para la obtención de los derivados N-sustituídos de la 2-clorofenotiazina.



##### IV. 4. 2. 1. Síntesis de la 2-cloro-10-(2-(piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.

La 2-cloropiridina 0.20 mL (0.24g, 2.14 mmol) disuelta en THF se adicionó a la mezcla de reacción y se mantuvo con calentamiento a reflujo durante 24 horas, transcurrido este tiempo se realizó una cromatopla y se vió la formación del producto y la desaparición de las materias primas. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y en seguida en un baño de hielo, se adicionó hielo y agua a la reacción con el fin de eliminar el hidruro de sodio remanente, posteriormente se extrajo el producto con éter etílico (5 X 100 mL), la fase orgánica se secó con  $\text{CaCl}_2$  y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se evaporó a sequedad al vacío, se obtuvo una pasta café, la cual se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente hexano-acetona a gradiente (100:0 – 99:1), la primer fracción en salir corresponde al producto deseado, el eluyente se evaporó a sequedad al vacío y se obtuvo un aceite morado el cual se recrystalizó de acetona – metanol 1 : 3 y se obtuvo un sólido blanco 0.7 g (89%), p. f. 89 - 90 °C.

##### IV. 4. 2. 2. Síntesis de la 2-cloro-10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.

Con la 2, 6-dicloropiridina 0.28g (2.14 mmol) como electrófilo, se mantuvo la reacción con calentamiento a reflujo durante 48 horas, transcurrido este tiempo se realizó una cromatopla y se observó la formación del producto y la desaparición de las materias primas. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y en seguida en un baño de



hielo, se adicionó hielo y agua a la reacción con el fin de eliminar el hidruro de sodio remanente, posteriormente se extrajo el producto con éter etílico (5 X 100 mL), la fase orgánica se secó con  $\text{CaCl}_2$  y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se evaporó a sequedad al vacío, se obtuvo una pasta café, la cual se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente hexano-acetona a gradiente (100:0 – 98:2), la primera fracción en salir corresponde al producto deseado, el eluyente se evaporó a sequedad al vacío y se obtuvo un sólido blanco 0.68 g (80%), p. f. 97 - 98 °C.

#### **IV. 4. 2. 3. Síntesis de la 2-cloro-10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.**

Cuando se utilizó la 2-cloro-5-metilpiridina 0.21 mL (0.24g, 1.92 mmol) como electrófilo, la reacción se mantuvo bajo calentamiento a reflujo durante 72 horas, transcurrido este tiempo se realizó una cromatopla y se observó la formación del producto y la desaparición de las materias primas. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y en seguida en un baño de hielo, se adicionó hielo y agua a la reacción con el fin de eliminar el hidruro de sodio remanente, posteriormente se extrajo el producto con éter etílico (5 X 100 mL), la fase orgánica se secó con  $\text{CaCl}_2$  y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se evaporó a sequedad al vacío, se obtuvo una pasta café, la cual se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente hexano-acetona a gradiente (100:0 – 97:3), la primera fracción en salir corresponde al producto deseado, el eluyente se evaporó a sequedad al vacío y se obtuvo un sólido blanco 0.55 g (75%), p. f. 89 - 90 °C.

#### **IV. 4. 2. 4. Síntesis de la 2-cloro-10-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.**

Con la 2-cloro-5-trifluorometilpiridina 0.24 mL (0.34g, 1.94 mmol) la reacción se mantuvo con calentamiento a reflujo durante 24 horas, transcurrido este tiempo se realizó una cromatopla y se vio la formación del producto y la desaparición de las materias primas. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y en seguida en un baño de hielo, se adicionó hielo y agua a la reacción con el fin de eliminar el hidruro de sodio remanente, posteriormente se extrajo el producto con éter etílico (5 X 100 mL), la fase orgánica se secó con  $\text{CaCl}_2$  y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se evaporó a sequedad al vacío, el producto fue una pasta café, la cual se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente hexano-acetona a gradiente (100:0 – 97:3), la primera fracción en salir

corresponde al producto deseado, el eluyente se evaporó a sequedad al vacío y se obtuvo un sólido blanco 0.77g (92%), p. f. 79 - 80 °C.

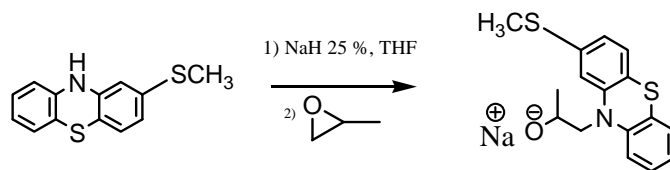
#### IV. 4. 2. 5. Síntesis de la 2-cloro-10-(2-(3,6-dimetilpirazin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.

Con la 2-cloro-3,6-dimetilpirazina 0.27g (0.25 mL, 1.92 mmol) como electrófilo, la reacción se mantuvo a reflujo durante 48 horas, transcurrido este tiempo se realizó una cromatoplaaca y se vio la formación del producto y la desaparición de las materias primas. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y en seguida en un baño de hielo, se adicionó hielo y agua a la reacción con el fin de eliminar el hidruro de sodio remanente, posteriormente se extrajo el producto con éter etílico (5 X 100 mL), la fase orgánica se secó con CaCl<sub>2</sub> y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evaporó a sequedad al vacío, se obtuvo una pasta café, la cual se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente hexano-acetona a gradiente (100:0 – 97:3), la primera fracción en salir corresponde al producto deseado, el eluyente se evaporó a sequedad al vacío y se obtuvo un sólido blanco 0.6 g (80%), p. f. 86 - 87 °C.

#### IV. 5. Obtención de los derivados de la 2-metiltiofenotiazina.

##### IV. 5. 1. Síntesis del 1-(2-(metiltio)-10H-fenotiazin-10-il)propan-2-olato de sodio (no aislado).

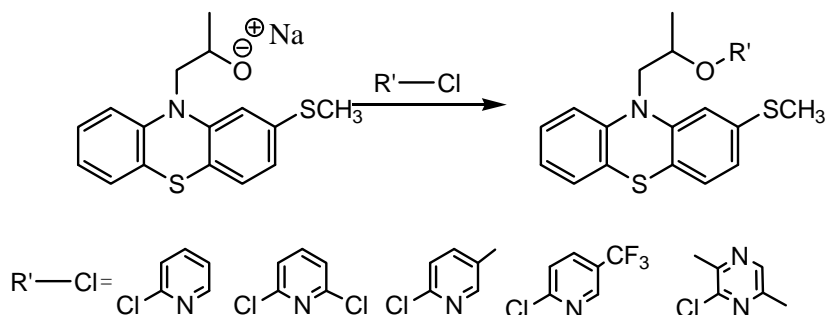
El 1-(2-(metiltio)-10H-fenotiazin-10-il)propan-2-olato de sodio se preparó a partir de la 2-metiltiofenotiazina mediante dos reacciones, la primera; ácido-base con hidruro de sodio seguida de una S<sub>N</sub>2 sobre óxido de propileno. El crudo de reacción se utilizó para generar *in situ* los productos finales.



##### IV. 5. 1. 1. Procedimiento.

En un matraz bola equipado con agitación magnética se suspendió 0.72g (8.16 mmol) de hidruro de sodio al 25% en 10 mL de THF seco y bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se adicionó 0.5 g (2.04 mmol) de 2-metiltiofenotiazina disuelta en 4 mL THF seco y bajo atmósfera de nitrógeno, se dejó agitando por 40 minutos, en seguida se agregó 0.94 g (1.1 mL, 13.3 mmol) de óxido de propileno. La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas más, entonces el derivado halogenado se añadió y la mezcla se calentó a reflujo de 24 a 72 horas dependiendo del sustrato utilizado.

#### IV. 5. 2. Procedimiento general para la obtención de los derivados N-sustituídos de la 2-tiometilfenotiazina.



##### IV. 5. 2. 1. Síntesis de la 2-(metiltio)-10-(2-(piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.

La 2-cloropiridina 0.17 mL (0.20g, 1.84 mmol) disuelta en THF se adicionó a la mezcla de reacción y se mantuvo a reflujo durante 24 horas, transcurrido este tiempo se realizó una cromatoplaquea y se vio la formación del producto y la desaparición de las materias primas. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y en seguida en un baño de hielo, se adicionó hielo y agua a la reacción con el fin de eliminar el hidruro de sodio remanente, posteriormente se extrajo el producto con éter etílico (5 X 100 mL), la fase orgánica se secó con CaCl<sub>2</sub> y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evaporó a sequedad al vacío, se obtuvo una pasta café, la cual se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente hexano-acetona a gradiente (100:0 – 99:1), la primera fracción en salir corresponde al producto deseado, el eluyente se evaporó a sequedad al vacío y se obtuvo un sólido amarillo 0.45 g (65%), p. f. 84 - 85 °C.

##### IV. 5. 2. 2. Síntesis de 10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)-2-(metiltio)-10H-fenotiazina.

La 2, 6- dicloropiridina 0.27g (1.836 mmol) disuelta en THF se adicionó a la mezcla de reacción y se mantuvo con calentamiento a reflujo durante 48 horas, transcurrido este tiempo se realizó una cromatopla y se vio la formación del producto y la desaparición de las materias primas. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y en seguida en un baño de hielo, se adicionó hielo y agua a la reacción con el fin de eliminar el hidruro de sodio remanente, posteriormente se extrajo el producto con éter etílico (5 X 100 mL), la fase orgánica se secó con CaCl<sub>2</sub> y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evaporó a sequedad al vacío, se obtuvo una pasta café, la cual se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente hexano-acetona a gradiente (100:0 – 98:2), la primera fracción en salir corresponde al producto deseado, el eluyente se evaporó a sequedad al vacío y el producto fue un sólido blanco 0.41g (55%), p. f. 110 - 112 °C.

#### **IV. 5. 2. 3. Síntesis de 10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi)propil)- 2-(metiltio)-10H-fenotiazina.**

La 2-cloro-5-metilpiridina 0.20 mL (0.23g, 1.83 mmol) disuelta en THF se adiciono a la mezcla de reacción y se mantuvo con calentamiento a reflujo durante 72 horas, transcurrido este tiempo se realizó una cromatopla y se vio la formación del producto y la desaparición de las materias primas. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y en seguida en un baño de hielo, se adicionó hielo y agua a la reacción con el fin de eliminar el hidruro de sodio remanente, posteriormente se extrajo el producto con éter etílico (5 X 100 mL), la fase orgánica se secó con CaCl<sub>2</sub> y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evaporó a sequedad al vacío, se obtuvo una pasta café, la cual se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente hexano-acetona a gradiente (100:0 – 99:1), la primera fracción en salir corresponde al producto deseado, el eluyente se evaporó a sequedad al vacío y se obtuvo un sólido blanco 0.36 g (50%), p. f. 128 - 129°C.

#### **IV. 5. 2. 4. Sintesis de 2-(metiltio)-10-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.**

La 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (0.33 0.23 mL, 1.83 mmol) disuelta en THF se adicionó a la reacción y se mantuvo a reflujo durante 48 horas, transcurrido este tiempo se realizó una cromatopla y se vio la formación del producto y la desaparición de las materias primas. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y en seguida en un

baño de hielo, se adicionó hielo y agua a la reacción con el fin de eliminar el hidruro de sodio remanente, posteriormente se extrajo el producto con éter etílico (5 X 100 mL), la fase orgánica se secó con  $\text{CaCl}_2$  y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se evaporó a sequedad al vacío, se obtuvo una pasta café, la cual se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente hexano-acetona a gradiente (100:0 – 99:1), la primera fracción en salir corresponde al producto deseado, el eluyente se evaporó a sequedad al vacío y se obtuvo un sólido blanco 0.57g (70%), p. f. 106-107°C.

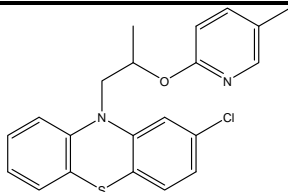
#### **IV. 5. 2. 5. Síntesis de 10-(2-(3,6-dimetilpirazin-2-iloxi)propil)- 2-(metiltio)-10H-fenotiazina.**

La 2-cloro-3,6-dimetilpirazina 0.22 mL (0.26g, 1.83 mmol) disuelta en THF se adicionó a la reacción y se mantuvo a reflujo durante 48 horas, transcurrido este tiempo se realizó una cromatoplaqueta y se vio la formación del producto y la desaparición de las materias primas. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y en seguida en un baño de hielo, se adicionó hielo y agua a la reacción con el fin de eliminar el hidruro de sodio remanente, posteriormente se extrajo el producto con éter etílico (5 X 100 mL), la fase orgánica se secó con  $\text{CaCl}_2$  y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se evaporó a sequedad al vacío, se obtuvo una pasta café, la cual se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente hexano-acetona a gradiente (100:0 – 98:2), la primera fracción en salir corresponde al producto deseado, el eluyente se evaporó a sequedad al vacío y se obtuvo un sólido blanco 0.45 g (60%), p. f. 102 - 103 °C.

# APÉNDICE Y BIBLIOGRAFÍA

**A-1. Tablas espectroscópicas.**

**2-cloro-10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.**



Fórmula: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>OS= 382.09

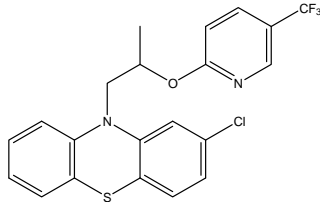
|  |  |
|--|--|
| Color  | Polvo blanco   |
| Punto de fusión  | 89° - 90 °C  |
| Solubilidad  | Hexano, acetona, AcOEt, CHCl <sub>3</sub> y CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : soluble  |
| Análisis elemental % <sup>a</sup>                                  | C = 66.16(65.87), H = 4.86(5.00), N = 7.615(7.32) S= 9.305(8.37)   |
| IR KBr (cm <sup>-1</sup> ) pastilla <sup>b</sup>                   | 692 (D), 826 - 732 (M), 1077 (F), 1252 (F), 1485 , 1376 (F), 1612 , 1567 (F), 2984 – 2873 (D), 3057 (D).   |
| RMN - <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 399.95 MHz) <sup>c</sup> | δ= 1.41 (d, <sup>3</sup> J(H-13 : H-12)= 6.26 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> -13), 2.26 (s, 3H, CH <sub>3</sub> -18), 3.78 (dd, <sup>2</sup> J(H-11a : H-11b)= 13.19 Hz, <sup>3</sup> J(H-11a : H-12)= 8.75 Hz, 1H, H-11a), 4.28 (dd, <sup>2</sup> J(H-11b : H-11a)= 13.19 Hz, <sup>3</sup> J(H-11b : H-12)= 4.26, 1H, H-11b), 5.53 (dq, <sup>3</sup> J(H-12 : H-11a)= 8.75Hz, <sup>3</sup> J(H-12 : H-13)= 6.26 Hz, <sup>3</sup> J(H-12 : H-11b) = 4.26 Hz, 1H, H-12), 6.61 (d, <sup>3</sup> J(H-14 : H-15)= 8.43 Hz, 1H, H-14), 6.91 (dd, <sup>3</sup> J(H-3 : H-4)= 8.2 Hz, <sup>4</sup> J(H-3 : H-1)= 2.1 Hz, 1H, H-3), 6.94 (ddd, <sup>3</sup> J(H-7 : H-6)= 7.7 Hz, <sup>3</sup> J(H-7 : H-8)= 7.4 Hz, <sup>4</sup> J(H-7 : H-9)= 0.9 Hz, 1H, H-7), 7.03 (d, <sup>3</sup> J(H-4 : H-3)= 8.2 Hz, 1H, H-4), 7.07 (dd, <sup>3</sup> J(H-9 : H-8)= 8.1 Hz, <sup>4</sup> J(H-9 : H-7)= 0.9Hz, 1H, H-9), 7.13 (dd, <sup>3</sup> J(H-6 : H-7)= 7.7Hz, <sup>4</sup> J(H-6 : H-8)= 1.55Hz, 1H, H-6), 7.17 (ddd, <sup>3</sup> J(H-8 : H-9)= 8.1 Hz, <sup>3</sup> J(H-8 : H-7)= 7.4 Hz, <sup>4</sup> J(H-8 : H-6)= 1.55 Hz, 1H, H-8), 7.39 (ddq, <sup>3</sup> J(H-15 : H-14)= 8.4 Hz, <sup>4</sup> J(H-15 : H-17)= 2.5 Hz, <sup>4</sup> J(H-15 : H-18)= 0.5 Hz, 1H, H-15) 7.42 (d, <sup>4</sup> J(H-1 : H-3)= 2.1 Hz, 1H, H-1), 8.03 (dq, <sup>4</sup> J(H-17 : H-15)= 2.5 Hz, <sup>4</sup> J(H-17 : H-18)= 0.8 Hz, 1H, H-17). |
| RMN - <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 75.36468 MHz)           | δ= 17.42 (CH <sub>3</sub> -13), 18.19 (CH <sub>3</sub> -18), 51.34 (C-11), 67.78 (C-12), 110.61 (C-14), 116.18 (C-9), 117.03 (C-1), 122.53 (C-3), 123.03 (C-7), 123.83 (C-4'), 125.26(C-5'), 125.80 (C-16) 127.52 (2C, C-6, C-8), 127.83 (C-4), 133.28 (C-2), 139.84 (C-15), 145.29 (C-10'), 146.21 (C-17), 146.46 (C-9'), 161.33 (C-13').   |
| EM-IE (M <sup>+</sup> / z)   | 382  |

(a) Calculado (obtenido).

(b) D = débil, M = mediana, F = fuerte, MF = muy fuerte.

(c) s = simple, d = doble, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles, dqd = doble de cuádruple de dobles.

**2-cloro-10-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.**

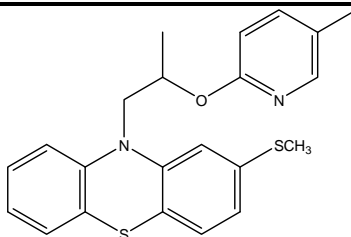
|   |   |
|---|---|
|    |   |
| <p>Fórmula: C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS = 436.06</p> |   |
| Color   | Polvo blanco  |
| Punto de fusión   | 79° - 80 °C   |
| Solubilidad   | Hexano, acetona, AcOEt, CHCl <sub>3</sub> y CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : soluble   |
| Análisis elemental % <sup>a</sup>   | C = 57.73(58.48), H = 3.69(3.865), N = 6.41(6.575), S = 7.34(7.455)   |
| IR KBr (cm <sup>-1</sup> ) pastilla <sup>b</sup>                                    | 662 (M), 820 , 738 (M), 1071 (F), 1256 (F), 1459 , 1399 (F), 1614 , 1569 (F), 2987 – 2869 (D), 3067 (D).  |
| RMN - <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 399.95 MHz) <sup>c</sup>                  | δ= 1.45 (d, <sup>3</sup> J(H-13 : H-12)= 6.3 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> -13), 3.86 (dd, <sup>2</sup> J(H-11a : H-11b)= 13.4 Hz, <sup>3</sup> J(H-11a : H-12)= 8.0 Hz, 1H, H-11a), 4.26 (dd, <sup>2</sup> J(H-11b : H-11a)= 13.4 Hz, <sup>3</sup> J(H-11b : H-12)= 4.9, 1H, H-11b), 5.68 (dq, <sup>3</sup> J(H-12 : H-11a)= 8.0 Hz, <sup>3</sup> J(H-12 : H-13)= 6.23 Hz, <sup>3</sup> J(H-12 : H-11b) = 4.9 Hz, 1H, H-12), 6.76 (d, <sup>3</sup> J(H-14 : H-15)= 8.8 Hz, 1H, H-14), 6.93 (dd, <sup>3</sup> J(H-3 : H-4)= 8.2 Hz, <sup>4</sup> J(H-3 : H-1)= 2.0 Hz, 1H, H-3), 6.97 (ddd, <sup>3</sup> J(H-7 : H-6)= 7.7 Hz, <sup>3</sup> J(H-7 : H-8)= 7.14 Hz, <sup>4</sup> J(H-7 : H-9)= 1.1 Hz, 1H, H-7), 7.04 (d, <sup>3</sup> J(H-4 : H-3)= 8.2 Hz, 1H, H-4), 7.04 (d, <sup>3</sup> J(H-9 : H-8)= 8.2 Hz, 1H, H-9), 7.14 (dd, <sup>3</sup> J(H-6 : H-7)= 7.7Hz, <sup>4</sup> J(H-6 : H-8)= 1.6Hz, 1H, H-6), 7.19 (ddd, <sup>3</sup> J(H-8 : H-9)= 8.2 Hz, <sup>3</sup> J(H-8 : H-7)= 7.14 Hz, <sup>4</sup> J(H-8 : H-6)= 1.6 Hz, 1H, H-8), 7.27 (d, <sup>4</sup> J(H-1 : H-3)= 2.0 Hz, 1H, H-1), 7.77 (dd, <sup>3</sup> J(H-15 : H-14)= 8.8 Hz, <sup>4</sup> J(H-15 : H-17)= 2.6 Hz, 1H, H-15) 8.45 (d, <sup>4</sup> J(H-17 : H-15)= 2.5 Hz, 1H, H-17). |
| RMN - <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 75.36468 MHz) <sup>c</sup>               | δ= 18.0 (CH <sub>3</sub> -13), 51.40 (C-11), 69.14 (C-12), 111.47 (C-14), 116.17 (C-9), 116.81 (C-1), 120.17 (q, <sup>3</sup> J(C-16 : <sup>19</sup> F)= 33.16 Hz, C-16), 122.69 (C-3), 123.22 (C-7), 124.01 (q, <sup>1</sup> J(C-18 : <sup>19</sup> F)= 271.55 Hz, C-18) 124.24 (C-4'), 125.59 (C-5'), 127.51, 127.63 (C-6, C-8), 127.95 (C-4), 133.28 (C-2), 135.9 (q, <sup>3</sup> J(C-15 : <sup>19</sup> F)= 2.76 Hz, C-15), 144.8 (q, <sup>3</sup> J(C-17 : <sup>19</sup> F)= 4.15 Hz, C-17), 145.0 (C-9'), 146.39 (C-10'), 165.25 (C-13').  |
| EM-IE (M <sup>+</sup> / z)  | 436   |

(a) Calculado (obtenido).

(b) D = débil, M = mediana, F = fuerte, MF = muy fuerte.

(c) s = simple, d = doble, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles, dqd = doble de cuádruple de dobles.



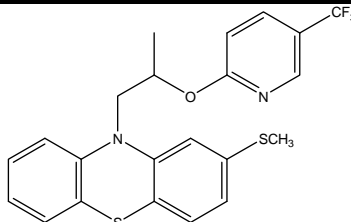
**10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi)propil)-2-(metiltio)-10H-fenotiazina.**

 Fórmula:  $C_{22}H_{22}N_2OS_2 = 394.12$ 

|   |  |
|---|--|
| Color   | Polvo blanco   |
| Punto de fusión                                   | 102° 103 °C  |
| Solubilidad                                       | Hexano, acetona, AcOEt, $CHCl_3$ y $CH_2Cl_2$ : soluble  |
| IR KBr ( $cm^{-1}$ ) pastilla <sup>b</sup>        | 827 , 736 (M), 1077 (F), 1254 (F), 1485 , 1375 (F), 1333 (F), 1614 , 1567 (F), 2989 – 2869 (D), 3060 (D).  |
| RMN - $^1H$ ( $CDCl_3$ , 399.95 MHz) <sup>c</sup> | $\delta = 1.40$ (d, $^3J(H-13 : H-12) = 6.24$ Hz, 3H, $CH_3-13$ ), 2.26 (s, 3H, $CH_3-18$ ), 2.49 (s, 3H, $CH_3-19$ ) 3.78 (dd, $^2J(H-11a : H-11b) = 13.1$ Hz, $^3J(H-11a : H-12) = 8.9$ Hz, 1H, H-11a), 4.33 (dd, $^2J(H-11b : H-11a) = 13.1$ Hz, $^3J(H-11b : H-12) = 4.2$ Hz, 1H, H-11b), 5.58 (dq, $^3J(H-12 : H-11a) = 8.9$ Hz, $^3J(H-12 : H-13) = 6.24$ Hz, $^3J(H-12 : H-11b) = 4.2$ Hz, 1H, H-12), 6.62 (d, $^3J(H-14 : H-15) = 8.4$ Hz, 1H, H-14), 6.85 (dd, $^3J(H-3 : H-4) = 8.0$ Hz, $^4J(H-3 : H-1) = 1.8$ Hz, 1H, H-3), 6.93 (ddd, $^3J(H-7 : H-6) = 7.8$ Hz, $^3J(H-7 : H-8) = 7.4$ Hz, $^4J(H-7 : H-9) = 0.8$ Hz, 1H, H-7), 7.06 (d, $^3J(H-4 : H-3) = 8.0$ Hz, 1H, H-4), 7.08 (dd, $^3J(H-9 : H-8) = 8.2$ Hz, $^4J(H-9 : H-7) = 0.8$ Hz, 1H, H-9), 7.14 (dd, $^3J(H-6 : H-7) = 7.8$ Hz, $^4J(H-6 : H-8) = 1.45$ Hz, 1H, H-6)*, 7.17 (ddd, $^3J(H-8 : H-9) = 8.2$ Hz, $^3J(H-8 : H-7) = 7.4$ Hz, $^4J(H-8 : H-6) = 1.45$ Hz, 1H, H-8)*, 7.26 (d, $^4J(H-1 : H-3) = 1.8$ Hz, 1H, H-1), 7.40 (dd, $^3J(H-15 : H-14) = 8.4$ Hz, $^4J(H-15 : H-17) = 2.4$ Hz, 1H, H-15) 8.03 (d, $^4J(H-17 : H-15) = 2.4$ Hz, 1H, H-17). |
| RMN - $^{13}C$ ( $CDCl_3$ , 75.36468 MHz)         | $\delta = 16.40$ ( $CH_3-19$ ), 17.42 ( $CH_3-18$ ), 18.15 ( $CH_3-13$ ), 51.35 (C-11), 67.90 (C-12), 110.68 (C-14), 115.52 (C-1), 116.16 (C-9), 121.07 (C-3), 122.50 (C-4'), 122.74 (C-7), 125.68 (C-5'), 125.72 (C-16) 127.32, 127.45 (C-6, C-8), 127.50 (C-4), 137.62 (C-2), 139.78 (C-15), 145.65 (C-10'), 145.73 (C-9'), 146.24 (C-17), 161.45 (C-13').   |
| EM-IE ( $M^+ / z$ )                               | 394  |

(a) D = débil, M = mediana, F = fuerte, MF = muy fuerte.

(b) s = simple, d = doble, q = cuadruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuadruple, ddd = doble de doble de dobles, dqd = doble de cuadruple de dobles.

**2-(metiltilio)-10-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.**



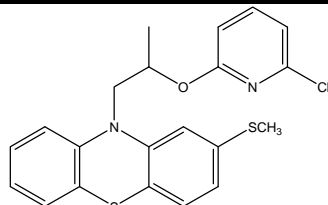
Fórmula:  $C_{22}H_{19}F_3N_2OS_2 = 448.09$

|   |   |
|---|---|
| Color   | Polvo blanco  |
| Punto de fusión                                   | 102° 103 °C   |
| Solubilidad                                       | Hexano, acetona, AcOEt, $CHCl_3$ y $CH_2Cl_2$ : soluble   |
| Análisis elemental % <sup>a</sup>                 | C = 58.91(60.83), H = 4.27(4.717), N = 6.25(6.12), S = 14.30(13.37).  |
| IR KBr ( $cm^{-1}$ ) pastilla <sup>b</sup>        | 834 - 732 (M), 1062(F) 1260 (F), 1333 (F), 1378 (F), 1459 , 1389 (F), 1671 , 1571 (F), 2980 – 2872 (D), 3056 (D).   |
| RMN - $^1H$ ( $CDCl_3$ , 399.95 MHz) <sup>c</sup> | $\delta$ = 1.44 (d, $^3J(H-13 : H-12)$ = 6.3 Hz, 3H, $CH_3$ -13), 2.48 (s, 3H, $CH_3$ -19), 3.86 (dd, $^2J(H-11a : H-11b)$ = 13.3 Hz, $^3J(H-11a : H-12)$ = 8.1 Hz, 1H, H-11a), 4.30 (dd, $^2J(H-11b : H-11a)$ = 13.3 Hz, $^3J(H-11b : H-12)$ = 4.9, 1H, H-11b), 5.71 (dq, $^3J(H-12 : H-11a)$ = 8.1 Hz, $^3J(H-12 : H-13)$ = 6.3 Hz, $^3J(H-12 : H-11b)$ = 4.9 Hz, 1H, H-12), 6.76 (d, $^3J(H-14 : H-15)$ = 8.7 Hz, 1H, H-14), 6.85 (dd, $^3J(H-3 : H-4)$ = 8.0 Hz, $^4J(H-3 : H-1)$ = 1.9 Hz, 1H, H-3), 6.94 (ddd, $^3J(H-7 : H-6)$ = 7.6 Hz, $^3J(H-7 : H-8)$ = 7.2 Hz, $^4J(H-7 : H-9)$ = 0.9 Hz, 1H, H-7), 7.04 (dd, $^3J(H-9 : H-8)$ = 8.4 Hz, $^4J(H-9 : H-7)$ = 0.9 Hz, 1H, H-9), 7.06 (d, $^3J(H-4 : H-3)$ = 8.0 Hz, 1H, H-4), 7.14 (dd, $^3J(H-6 : H-7)$ = 7.2Hz, $^4J(H-6 : H-8)$ = 1.5Hz, 1H, H-6), 7.15 (d, $^4J(H-1 : H-3)$ = 1.9 Hz, 1H, H-1)*, 7.16 (ddd, $^3J(H-8 : H-9)$ = 8.4 Hz, $^3J(H-8 : H-7)$ = 7.6 Hz, $^4J(H-8 : H-6)$ = 1.5 Hz, 1H, H-8), 7.76 (dd, $^3J(H-15 : H-14)$ = 8.7 Hz, $^4J(H-15 : H-17)$ = 2.5 Hz, 1H, H-15) 8.45 (d, $^4J(H-17 : H-15)$ = 2.3 Hz, 1H, H-17). |
| RMN - $^{13}C$ ( $CDCl_3$ , 75.36468 MHz)         | $\delta$ = 16.32 ( $CH_3$ -19), 17.97 ( $CH_3$ -13), 51.23 (C-11), 69.17 (C-12), 111.50 (C-14), 115.34 (C-1), 116.07 (C-9), 120.04 (q, $^3J(C-16 : ^{19}F)$ = 32.99 Hz, C-16), 121.01 (C-3), 122.73 (C-4'), 122.91 (C-7), 123.99 (q, $^1J(C-18 : ^{19}F)$ = 271.43 Hz, C-18), 125.92 (C-5'), 127.32, 127.54 (C-6, C-8), 127.61 (C-4), 132.39 (C-2), 135.86 (q, $^3J(C-15 : ^{19}F)$ = 2.43 Hz, C-15), 144.82 (q, $^3J(C-17 : ^{19}F)$ = 4.3 Hz, C-17), 145.35 (C-9'), 145.56 (C-10'), 165.30 (C-13').   |
| EM-IE ( $M^+ / z$ )                               | 448   |

(a) Calculado (obtenido).

(b) D = débil, M = mediana, F = fuerte, MF = muy fuerte.

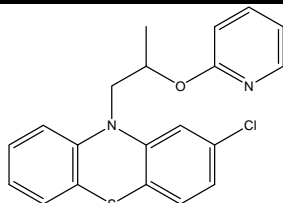
(c) s = simple, d = doble, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles, dqd = doble de cuádruple de dobles.

**10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)-2-(metiltilio)-10H-fenotiazina**

 Fórmula:  $C_{21}H_{19}ClN_2OS_2 = 414.06$ 

|   |   |
|---|---|
| Color   | Polvo blanco  |
| Punto de fusión                                   | 110° 112 °C   |
| Solubilidad                                       | Hexano, acetona, AcOEt, $CHCl_3$ y $CH_2Cl_2$ : soluble   |
| IR KBr ( $cm^{-1}$ ) pastilla <sup>a</sup>        | 626 (M), 788 - 690 (M), 1076 (F), 1256 (F), 1377 (F), 1485 , 1382 (F), 1687 , 1561 (F), 2924 – 2854 (D), 3057 (D).  |
| RMN - $^1H$ ( $CDCl_3$ , 399.95 MHz) <sup>b</sup> | $\delta = 1.42$ (d, $^3J(H-13 : H-12) = 6.27$ Hz, 3H, $CH_3-13$ ), $2.47$ (s, 3H, $CH_3-18$ ), $3.79$ (dd, $^2J(H-11a : H-11b) = 13.13$ Hz, $^3J(H-11a : H-12) = 8.5$ Hz, 1H, H-11a), $4.35$ (dd, $^2J(H-11b : H-11a) = 13.13$ Hz, $^3J(H-11b : H-12) = 4.65$ , 1H, H-11b), $5.59$ (dq, $^3J(H-12 : H-11a) = 8.5$ Hz, $^3J(H-12 : H-13) = 6.27$ Hz, $^3J(H-12 : H-11b) = 4.65$ Hz, 1H, H-12), $6.60$ (d, $^3J(H-14 : H-15) = 8.1$ Hz, 1H, H-14), $6.84$ (dd, $^3J(H-3 : H-4) = 8.0$ Hz, $^4J(H-3 : H-1) = 1.8$ Hz, 1H, H-3), $6.91$ (dd, $^3J(H-16 : H-15) = 7.94$ Hz, $^4J(H-16 : H-14) = 0.8$ Hz, 1H, H-16), $6.92$ (d, $^4J(H-1 : H-3) = 1.8$ Hz, 1H, H-1), $6.96$ (ddd, $^3J(H-7 : H-6) = 7.6$ Hz, $^3J(H-7 : H-8) = 7.6$ Hz, $^4J(H-7 : H-9) = 1.0$ Hz, 1H, H-7), $7.06$ (d, $^3J(H-4 : H-3) = 8.0$ Hz, 1H, H-4), $7.15$ (dd, $^3J(H-6 : H-7) = 7.6$ Hz, $^4J(H-6 : H-8) = 1.5$ Hz, 1H, H-6), $7.25$ (ddd, $^3J(H-8 : H-9) = 8.0$ Hz, $^3J(H-8 : H-7) = 7.6$ Hz, $^4J(H-8 : H-6) = 1.5$ Hz, 1H, H-8), $7.38$ (dd, $^3J(H-9 : H-8) = 8.0$ Hz, $^4J(H-9 : H-7) = 1.0$ Hz, 1H, H-9), $7.51$ (dd, $^3J(H-15 : H-14) = 8.1$ Hz, $^4J(H-15 : H-16) = 7.94$ Hz, 1H, H-15) |
| RMN - $^{13}C$ ( $CDCl_3$ , 75.36468 MHz)         | $\delta = 16.53$ ( $CH_3-18$ ), $18.0$ ( $CH_3-13$ ), $51.12$ (C-11), $69.19$ (C-12), $109.44$ (C-14), $114.97$ (C-1), $116.40$ (C-9), $116.75$ (C-16), $121.14$ (C-3), $122.88$ (C-4'), $123.00$ (C-7), $125.71$ (C-5'), $127.41$ , $127.47$ (C-6, C-8), $127.65$ (C-4), $137.79$ (C-2), $140.79$ (C-15), $144.68$ (C-10'), $146.46$ (C-9'), $148.28$ (C-17), $162.83$ (C-13').  |
| EM-IE ( $M^+ / z$ )                               | 414   |

(a) D = débil, M = mediana, F = fuerte, MF = muy fuerte.

(b) s = simple, d = doble, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles, dqd = doble de cuádruple de dobles.

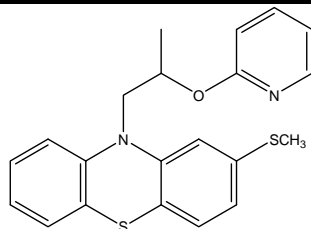
**2-cloro-10-(2-(piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.**

 Fórmula:  $C_{20}H_{17}ClN_2OS_2 = 368.08$ 

|   |   |
|---|---|
| Color   | Polvo blanco  |
| Punto de fusión                                   | 89° - 90 °C   |
| Solubilidad                                       | Hexano, acetona, AcOEt, $CHCl_3$ y $CH_2Cl_2$ : soluble   |
| Análisis elemental % <sup>a</sup>                 | C = 65.12(65.685), H = 4.65(4.625), N = 7.59(7.70), S = 8.69(9.615).  |
| IR KBr ( $cm^{-1}$ ) pastilla <sup>b</sup>        | 641 (M), 800 - 730 (M), 1048 (F), 1276 (F), 1331 (F), 1458 , 1380 (F), 1611 , 1567 (F), 2996 – 2892 (D), 3056 (D).  |
| RMN - $^1H$ ( $CDCl_3$ , 399.95 MHz) <sup>c</sup> | $\delta =$ 1.43 (d, $^3J(H-13 : H-12) = 6.3$ Hz, 3H, $CH_3-13$ ), 3.80 (dd, $^2J(H-11a : H-11b) = 13.2$ Hz, $^3J(H-11a : H-12) = 8.7$ Hz, 1H, H-11a), 4.30 (dd, $^2J(H-11b : H-11a) = 13.2$ Hz, $^3J(H-11b : H-12) = 4.3$ , 1H, H-11b), 5.6 (dq, $^3J(H-12 : H-11a) = 8.7$ Hz, $^3J(H-12 : H-13) = 6.3$ Hz, $^3J(H-12 : H-11b) = 4.3$ Hz, 1H, H-12), 6.70 (d, $^3J(H-14 : H-15) = 8.3$ Hz, 1H, H-14), 6.89 (ddd, $^3J(H-16 : H-15) = 7.13$ Hz, $^3J(H-16 : H-17) = 4.8$ Hz $^4J(H-16 : H-14) = 0.8$ Hz, 1H, H-16), 6.92 (dd, $^3J(H-3 : H-4) = 8.2$ Hz, $^4J(H-3 : H-1) = 2$ Hz, 1H, H-3), 6.95 (ddd, $^3J(H-7 : H-8) = 8.5$ Hz, $^3J(H-7 : H-6) = 7.7$ Hz, $^4J(H-7 : H-9) = 1.1$ Hz, 1H, H-7), 7.04 (d, $^3J(H-4 : H-3) = 8.2$ Hz, 1H, H-4), 7.08 (dd, $^3J(H-9 : H-8) = 7.2$ Hz, $^4J(H-9 : H-7) = 1.1$ Hz, 1H, H-9), 7.14 (dd, $^3J(H-6 : H-7) = 7.7$ Hz, $^4J(H-6 : H-8) = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 7.2 (ddd, $^3J(H-8 : H-9) = 8.5$ Hz, $^3J(H-8 : H-7) = 7.2$ Hz, $^4J(H-8 : H-6) = 1.5$ Hz, 1H, H-8), 7.43 (d, $^4J(H-1 : H-3) = 2$ Hz, 1H, H-1), 7.58 (ddd, $^3J(H-15 : H-14) = 8.3$ Hz, $^4J(H-15 : H-16) = 7.1$ Hz, $^4J(H-15 : H-17) = 2.0$ Hz, 1H, H-15), 8.23 (dd, $^3J(H-17 : H-16) = 4.8$ Hz, $^4J(H-17 : H-15) = 2.0$ Hz, 1H, H-17). |
| RMN - $^{13}C$ ( $CDCl_3$ , 75.36468 MHz)         | $\delta =$ 18.18 ( $CH_3-13$ ), 51.36 (C-11), 67.95 (C-12), 111.30 (C-14), 116.19 (C-1), 116.86 (C-9), 117.02 (C-16) 122.56 (C-3), 123.06 (C-7), 123.89 (C-4'), 125.32 (C-5'), 127.52, 127.54 (C-6, C-8), 127.84 (C-4), 133.29 (C-2), 138.78 (C-15), 145.25 (C-10'), 146.46 (C-9'), 146.83 (C-17), 163.09 (C-13').  |
| EM-IE ( $M^+ / z$ )                               | 368   |

(a) Calculado (obtenido).

(b) D = débil, M = mediana, F = fuerte, MF = muy fuerte.

(c) s = simple, d = doble, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles, dqd = doble de cuádruple de dobles.

**2-(metiltio)-10-(2-(piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.**

 Fórmula:  $C_{22}H_{23}N_3OS_2 = 380.1$ 

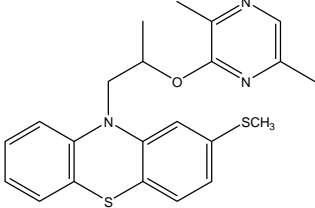
|   |   |
|---|---|
| Color   | Polvo blanco  |
| Punto de fusión                                   | 84° - 85 °C   |
| Solubilidad                                       | Hexano, acetona, AcOEt, $CHCl_3$ y $CH_2Cl_2$ : soluble   |
| Análisis elemental % <sup>a</sup>                 | C = 66.28(66.565), H = 5.30(5.070), N = 7.36(7.555), S = 16.85(17.525).   |
| IR KBr ( $cm^{-1}$ ) pastilla <sup>b</sup>        | 857 - 731 (M), 1039 (F), 1258 (F), 1333 (F), 1469 , 1380 (F), 1597 , 1568 (F), 2980 – 2882 (D), 3053 (D).   |
| RMN - $^1H$ ( $CDCl_3$ , 399.95 MHz) <sup>c</sup> | $\delta$ = 1.42 (d, $^3J(H-13 : H-12)$ = 6.2 Hz, 3H, $CH_3$ -13), 2.49 (s, 3H, $CH_3$ -18) 3.80 (dd, $^2J(H-11a : H-11b)$ = 13.1 Hz, $^3J(H-11a : H-12)$ = 8.9 Hz, 1H, H-11a), 4.35 (dd, $^2J(H-11b : H-11a)$ = 13.1 Hz, $^3J(H-11b : H-12)$ = 4.3, 1H, H-11b), 5.63 (dq, $^3J(H-12 : H-11a)$ = 8.9 Hz, $^3J(H-12 : H-13)$ = 6.2 Hz, $^3J(H-12 : H-11b)$ = 4.3 Hz, 1H, H-12), 6.71 (dd, $^3J(H-14 : H-15)$ = 8.3 Hz, $J(H-14 : H-16)$ = 1 Hz, 1H, H-14), 6.85 (dd, $^3J(H-3 : H-4)$ = 8.0 Hz, $^4J(H-3 : H-1)$ = 1.8 Hz, 1H, H-3), 6.88 (ddd, $^3J(H-16 : H-15)$ = 7.1 Hz, $^3J(H-16 : H-17)$ = 5.0 Hz $^4J(H-16 : H-14)$ = 1 Hz, 1H, H-16), 6.93 (ddd, $^3J(H-7 : H-6)$ = 7.6 Hz, $^3J(H-7 : H-8)$ = 7.1 Hz, $^4J(H-7 : H-9)$ = 1.2 Hz, 1H, H-7), 7.06 (d, $^3J(H-4 : H-3)$ = 8.0 Hz, 1H, H-4), 7.08 (dd, $^3J(H-9 : H-8)$ = 7.5 Hz, $^4J(H-9 : H-7)$ = 1.2 Hz, 1H, H-9), 7.14 (dd, $^3J(H-6 : H-7)$ = 7.6Hz, $^4J(H-6 : H-8)$ = 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.17 (ddd, $^3J(H-8 : H-9)$ = 7.5 Hz, $^3J(H-8 : H-7)$ = 7.1 Hz, $^4J(H-8 : H-6)$ = 1.5 Hz, 1H, H-8), 7.26 (d, $^4J(H-1 : H-3)$ = 1.8 Hz, 1H, H-1), 7.57 (ddd, $^3J(H-15 : H-14)$ = 8.4 Hz, $^4J(H-15 : H-16)$ = 7.1 Hz, $^4J(H-15 : H-17)$ = 2.0 Hz, 1H, H-15), 8.22 (ddd, $^3J(H-17 : H-16)$ = 5.0 Hz, $^4J(H-17 : H-15)$ = 2.0 Hz, $^5J(H-17 : H-14)$ = 1 Hz, 1H, H-17). |
| RMN - $^{13}C$ ( $CDCl_3$ , 75.36468 MHz)         | $\delta$ = 16.36 ( $CH_3$ -18), 18.18 ( $CH_3$ -13), 51.28 (C-11), 67.99 (C-12), 111.34 (C-14), 115.46 (C-1), 116.13 (C-9), 116.79 (C-16) 121.04 (C-3), 122.49 (C-4'), 122.76 (C-7), 125.69 (C-5'), 127.32 (C-4), 127.46, 127.51 (C-6, C-8), 137.61 (C-2), 138.71 (C-15), 145.61, 145.67 (C-10', C-9'), 146.84 (C-17), 163.19 (C-13').  |
| EM-IE ( $M^+ / z$ )                               | 380   |

(a)Calculado (obtenido).

(b) D = débil, M = mediana, F = fuerte, MF = muy fuerte.

(c) s = simple, d = doble, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles, dqd = doble de cuádruple de dobles.

### 10-(2-(3,6-dimetilpirazin-2-iloxi)propil)-2-(metiltio)-10H-fenotiazina.

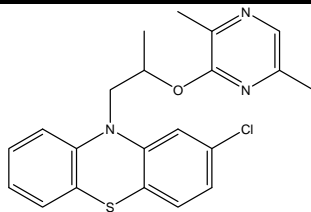
|   |  |
|---|--|
|  |  |
| Fórmula: $C_{22}H_{23}N_3OS_2 = 409.13$   |  |
| Color   | Polvo blanco   |
| Punto de fusión   | 102° 103 °C  |
| Solubilidad   | Hexano, acetona, AcOEt, $CHCl_3$ y $CH_2Cl_2$ : soluble  |
| Análisis elemental % <sup>a</sup>   | C = 64.52(64.837), H = 5.66(5.247), N = 10.26(10.543), S = 15.66(16.050).  |
| IR KBr ( $cm^{-1}$ ) pastilla <sup>b</sup>  | 808 - 742 (M), 1030 (F), 1258 (F), 1333 (F), 1457 , 1381 (F), 1566 , 1546 (F), 2979 – 2920 (D), 3056 (D).  |
| RMN - $^1H$ ( $CDCl_3$ , 399.95 MHz) <sup>c</sup>                                 | $\delta = 1.44$ (d, $^3J(H-13 : H-12) = 6.3$ Hz, 3H, $CH_3-13$ ), 2.32 (s, 3H, $CH_3-18$ ), 2.39 (s, 3H, $CH_3-17$ ), 2.45 (s, 3H, $CH_3-19$ ) 3.87 (dd, $^2J(H-11a : H-11b) = 13.3$ Hz, $^3J(H-11a : H-12) = 7.7$ Hz, 1H, H-11a), 4.31 (dd, $^2J(H-11b : H-11a) = 13.3$ Hz, $^3J(H-11b : H-12) = 5.3$ , 1H, H-11b), 5.66 (dq, $^3J(H-12 : H-11a) = 7.7$ Hz, $^3J(H-12 : H-13) = 6.3$ Hz, $^3J(H-12 : H-11b) = 5.3$ Hz, 1H, H-12), 6.85 (dd, $^3J(H-3 : H-4) = 8.0$ Hz, $^4J(H-3 : H-1) = 1.8$ Hz, 1H, H-3), 6.94 (ddd, $^3J(H-7 : H-8) = 7.7$ Hz, $^3J(H-7 : H-6) = 5.5$ Hz, $^4J(H-7 : H-9) = 3.0$ Hz, 1H, H-7), 6.98 (d, $^4J(H-1 : H-3) = 1.8$ Hz, 1H, H-1), 7.04 (d, $^3J(H-4 : H-3) = 8.0$ Hz, 1H, H-4), 7.12 (ddd, $^3J(H-8 : H-7) = 7.7$ Hz, $^4J(H-8 : H-6) = 1.4$ Hz, $^3J(H-8 : H-9) = 0.6$ Hz, 1H, H-8), 7.18 (dd, $^3J(H-6 : H-7) = 5.5$ Hz, $^4J(H-6 : H-8) = 1.4$ Hz, 1H, H-6), 7.19 (dd, $^4J(H-9 : H-7) = 3.0$ Hz, $^3J(H-9 : H-8) = 0.6$ Hz, 1H, H-9), 7.85 (s, 1H, H-15). |
| RMN - $^{13}C$ ( $CDCl_3$ , 75.36468 MHz)   | $\delta = 16.53$ ( $CH_3-19$ ), 18.06 ( $CH_3-13$ ), 18.70 ( $CH_3-18$ ), 20.68 ( $CH_3-17$ ), 51.46 (C-11), 68.42 (C-12), 111.58 (C-1), 116.39 (C-9), 121.05 (C-3), 122.86 (C-5'), 122.88 (C-7), 125.81 (C-4'), 127.14 (C-4), 127.47, 127.64 (C-6, C-8), 134.38 (C-15), 137.63 (C-2), 140.98 (C-14), 145.02 (C-9'), 145.97 (C-10'), 147.35 (C-16), 157.03 (C-13').  |
| EM-IE ( $M^+ / z$ )   | 409  |

(a) Calculado (obtenido).

(b) D = débil, M = mediana, F = fuerte, MF = muy fuerte.

(c) s = simple, d = doble, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles, dqd = doble de cuádruple de dobles.

**2-cloro-10-(2-(3,6-dimetilpirazin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.**



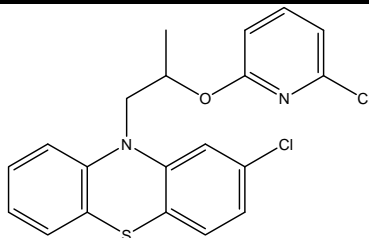
Fórmula:  $C_{22}H_{23}ClN_3OS = 397.1$

|   |   |
|---|---|
| Color   | Polvo blanco  |
| Punto de fusión                                   | 86° - 87 °C   |
| Solubilidad                                       | Hexano, acetona, AcOEt, $CHCl_3$ y $CH_2Cl_2$ : soluble   |
| Análisis elemental % <sup>a</sup>                 | C = 63.39(64.98), H = 5.07(5.663), N = 10.56(9.89), S = 8.06(8.097)   |
| IR KBr ( $cm^{-1}$ ) pastilla <sup>b</sup>        | 616 (M), 801 - 730 (M), 1030 (F), 1251 (F), 1459 , 1395 (F), 1591 , 1566 (F), 2984 – 2922 (D), 3052 (D).  |
| RMN - $^1H$ ( $CDCl_3$ , 399.95 MHz) <sup>c</sup> | $\delta = 1.43$ (d, $^3J(H-13 : H-12) = 6.3$ Hz, 3H, $CH_3$ -13), 2.33 (s, 3H, $CH_3$ -18), 2.41 (s, 3H, $CH_3$ -17), 3.84 (dd, $^2J(H-11a : H-11b) = 13.4$ Hz, $^3J(H-11a : H-12) = 7.8$ Hz, 1H, H-11a), 4.30 (dd, $^2J(H-11b : H-11a) = 13.4$ Hz, $^3J(H-11b : H-12) = 5.2$ , 1H, H-11b), 5.66 (dq, $^3J(H-12 : H-11a) = 7.8$ Hz, $^3J(H-12 : H-13) = 6.3$ Hz, $^3J(H-12 : H-11b) = 5.2$ Hz, 1H, H-12), 6.91 (dd, $^3J(H-3 : H-4) = 8.2$ Hz, $^4J(H-3 : H-1) = 2.0$ Hz, 1H, H-3), 6.96 (ddd, $^3J(H-7 : H-6) = 8.1$ Hz, $^3J(H-7 : H-8) = 7.7$ Hz, , $^4J(H-7 : H-9) = 1.5$ Hz, 1H, H-7), 7.03 (d, $^3J(H-4 : H-3) = 8.2$ Hz, 1H, H-4), 7.13 (dd, $^3J(H-6 : H-7) = 8.1$ Hz, $^4J(H-6 : H-8) = 1.5$ Hz, 1H, H-6), 7.14 (d, $^4J(H-1 : H-3) = 2.0$ Hz, 1H, H-1), 7.14 (dd, $^3J(H-9 : H-8) = 8.2$ Hz, $^4J(H-9 : H-7) = 1.5$ Hz, 1H, H-9), 7.19 (ddd, $^3J(H-8 : H-9) = 8.2$ Hz, $^3J(H-8 : H-7) = 7.7$ Hz, $^4J(H-8 : H-6) = 1.5$ Hz, 1H, H-8), 7.87 (s, 1H, H-15). |
| RMN - $^{13}C$ ( $CDCl_3$ , 75.36468 MHz)         | $\delta = 18.06$ ( $CH_3$ -13), 18.7 ( $CH_3$ -18), 20.72 ( $CH_3$ -17), 51.34 (C-11), 68.22 (C-12), 116.35 (C-1), 116.44 (C-9), 122.66 (C-3), 123.18 (C-7) 124.15 (C-5'), 125.40 (C-4'), 127.38, 127.55 (C-6, C-8), 128.01 (C-4), 133.29 (C-2), 134.51 (C-15), 140.96 (C-14), 144.89 (C-9'), 146.56 (C-10'), 147.41 (C-16), 156.98 (C-13').  |
| EM-IE ( $M^+ / z$ )                               | 397   |

(a) Calculado (obtenido).

(b) D = débil, M = mediana, F = fuerte, MF = muy fuerte.

(c) s = simple, d = doble, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles, dqd = doble de cuádruple de dobles.

**2-cloro-10-(2-(6-cloropiridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.**

 Fórmula:  $C_{20}H_{16}Cl_2N_2OS = 402.04$ 

|   |   |
|---|---|
| Color   | Polvo blanco  |
| Punto de fusión                                   | 97° - 98°C  |
| Solubilidad                                       | Hexano, acetona, AcOEt, $CHCl_3$ y $CH_2Cl_2$ : soluble   |
| Análisis elemental % <sup>a</sup>                 | C = 63.39(64.98), H = 5.07(5.663), N = 10.56(9.89), S = 8.06(8.097).  |
| IR KBr ( $cm^{-1}$ ) pastilla <sup>b</sup>        | 693 (M), 810, 726 (M), 1062 (F), 1258 (F), 1457, 1384 (F), 1591, 1560 (F), 2979 – 2867 (D), 3075 (D).   |
| RMN - $^1H$ ( $CDCl_3$ , 399.95 MHz) <sup>c</sup> | $\delta = 1.43$ (d, $^3J(H-13 : H-12) = 6.3$ Hz, 3H, $CH_3-13$ ), $3.77$ (dd, $^2J(H-11a : H-11b) = 13.2$ Hz, $^3J(H-11a : H-12) = 8.3$ Hz, 1H, H-11a), $4.33$ (dd, $^2J(H-11b : H-11a) = 13.2$ Hz, $^3J(H-11b : H-12) = 4.8$ , 1H, H-11b), $5.57$ (dq, $^3J(H-12 : H-11a) = 8.3$ Hz, $^3J(H-12 : H-13) = 6.3$ Hz, $^3J(H-12 : H-11b) = 4.8$ Hz, 1H, H-12), $6.60$ (dd, $^3J(H-14 : H-15) = 8.2$ Hz, $J(H-14 : H-16) = 0.7$ Hz, 1H, H-14), $6.91$ (dd, $^3J(H-3 : H-4) = 8.2$ Hz, $^4J(H-3 : H-1) = 2.0$ Hz, 1H, H-3), $6.91$ (dd, $^3J(H-16 : H-15) = 7.6$ Hz, $^4J(H-16 : H-14) = 0.7$ Hz, 1H, H-16), $6.97$ (ddd, $^3J(H-7 : H-6) = 7.5$ Hz, $^3J(H-7 : H-8) = 7.5$ Hz, $^4J(H-7 : H-9) = 1.2$ Hz, 1H, H-7), $7.03$ (d, $^3J(H-4 : H-3) = 8.2$ Hz, 1H, H-4), $7.04$ (d, $^4J(H-1 : H-3) = 2.0$ Hz, 1H, H-1), $7.14$ (dd, $^3J(H-6 : H-7) = 7.5$ Hz, $^4J(H-6 : H-8) = 1.5$ Hz, 1H, H-6), $7.25$ (ddd, $^3J(H-8 : H-9) = 8.2$ Hz, $^3J(H-8 : H-7) = 7.5$ Hz, $^4J(H-8 : H-6) = 1.5$ Hz, 1H, H-8), $7.32$ (dd, $^3J(H-9 : H-8) = 8.2$ Hz, $^4J(H-9 : H-7) = 1.1$ Hz, 1H, H-9), $7.51$ (dd, $^3J(H-15 : H-14) = 8.2$ Hz, $^4J(H-15 : H-16) = 7.6$ Hz, 1H, H-15) |
| RMN - $^{13}C$ ( $CDCl_3$ , 75.36468 MHz)         | $\delta = 17.97$ ( $CH_3-13$ ), $51.15$ (C-11), $69.02$ (C-12), $109.41$ (C-14), $116.35$ (C-1), $116.46$ (C-9), $116.76$ (C-16), $122.64$ (C-3), $123.28$ (C-7), $124.26$ (C-4'), $125.35$ (C-5'), $127.53$ , $127.59$ (C-6, C-8), $128.02$ (C-4), $133.42$ (C-2), $140.83$ (C-15), $144.45$ (C-10'), $147.07$ (C-9'), $148.29$ (C-17), $162.76$ (C-13').  |
| EM-IE ( $M^+ / z$ )                               | 402   |

(a) Calculado (obtenido).

(b) D = débil, M = mediana, F = fuerte, MF = muy fuerte.

(c) s = simple, d = doble, q = cuádruple, dd = doble de dobles, dq = doble de cuádruple, ddd = doble de doble de dobles, dqd = doble de cuádruple de dobles.



## A-2. Datos de las simulaciones de los sistemas de espín.

Los datos que se presentan en las siguientes tablas son los correspondientes a las simulaciones de espín que se hicieron para comprobar la presencia de los hidrógenos que se ven en las señales traslapadas, los datos de las constantes de acoplamiento están dadas en Hz.

Las simulaciones de los sistemas de espín se realizaron en el programa MestReNova versión: 6.0.2-5475. 2009 Mestrelab Research S. L.

Las simulaciones de sistemas de espín se calcularon a 300MHz

Datos de la simulación de espín de la 2-cloro-10-(2-(piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.

| Spin | n | $\delta$ (ppm) | H-9 | H-8  | H-7  | H-6  | H-1 | H-3 | H-4 | H-14 | H-15 | H-16 | H-17 |
|------|---|----------------|-----|------|------|------|-----|-----|-----|------|------|------|------|
| H-9  | 1 | 7.08           |     | 7.2  | 1.1  |      |     |     |     |      |      |      |      |
| H-8  | 1 | 7.183          | 7.2 |      | 8.49 | 1.55 |     |     |     |      |      |      |      |
| H-7  | 1 | 6.951          | 1.1 | 8.49 |      | 7.7  |     |     |     |      |      |      |      |
| H-6  | 1 | 7.14           |     | 1.55 | 7.7  |      |     |     |     |      |      |      |      |
| H-1  | 1 | 7.425          |     |      |      |      |     | 2   |     |      |      |      |      |
| H-3  | 1 | 6.919          |     |      |      |      | 2   |     | 8.2 |      |      |      |      |
| H-4  | 1 | 7.04           |     |      |      |      |     | 8.2 |     |      |      |      |      |
| H-14 | 1 | 6.7            |     |      |      |      |     |     |     |      | 8.3  | 0.76 |      |
| H-15 | 1 | 7.58           |     |      |      |      |     |     |     | 8.3  |      | 7.13 | 2.02 |
| H-16 | 1 | 6.889          |     |      |      |      |     |     |     | 0.76 | 7.13 |      | 4.75 |
| H-17 | 1 | 8.23           |     |      |      |      |     |     |     |      | 2.02 | 4.75 |      |

Datos de la simulación de espín de la 2-cloro-10-(2-(3,6-dimetilpirazin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.

| Spin | n | $\delta$ (ppm) | H-9  | H-8  | H-7 | H-6 | H-1 | H-3 | H-4 |
|------|---|----------------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| H-9  | 1 | 7.14           |      | 8.21 | 1.5 |     |     |     |     |
| H-8  | 1 | 7.19           | 8.21 |      | 7.7 | 1.5 |     |     |     |
| H-7  | 1 | 6.96           | 1.5  | 7.7  |     | 8.1 |     |     |     |
| H-6  | 1 | 7.13           |      | 1.5  | 8.1 |     |     |     |     |
| H-1  | 1 | 7.14           |      |      |     |     |     | 2   |     |
| H-3  | 1 | 6.91           |      |      |     |     | 2   |     | 8.2 |
| H-4  | 1 | 7.03           |      |      |     |     |     | 8.2 |     |

Datos de la simulación de espín de la 2-(metiltio)-10-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)propil)-10H-fenotiazina.

| Spin | n | $\delta$ (ppm) | H-9 | H-8 | H-7 | H-6 | H-1 | H-3 | H-4 |
|------|---|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|------|---|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

|     |   |          |          |         |          |         |         |         |      |
|-----|---|----------|----------|---------|----------|---------|---------|---------|------|
| H-9 | 1 | 7.0369   |          | 8.4359  | 0.859959 |         |         |         |      |
| H-8 | 1 | 7.173153 | 8.4359   |         | 7.559    | 1.48362 |         |         |      |
| H-7 | 1 | 6.94     | 0.859959 | 7.559   |          | 7.19    |         |         |      |
| H-6 | 1 | 7.135999 |          | 1.48362 | 7.19     |         |         |         |      |
| H-1 | 1 | 7.1464   |          |         |          |         |         | 1.90999 |      |
| H-3 | 1 | 6.849    |          |         |          |         | 1.90999 |         | 8.01 |
| H-4 | 1 | 7.0545   |          |         |          |         |         | 8.01    |      |

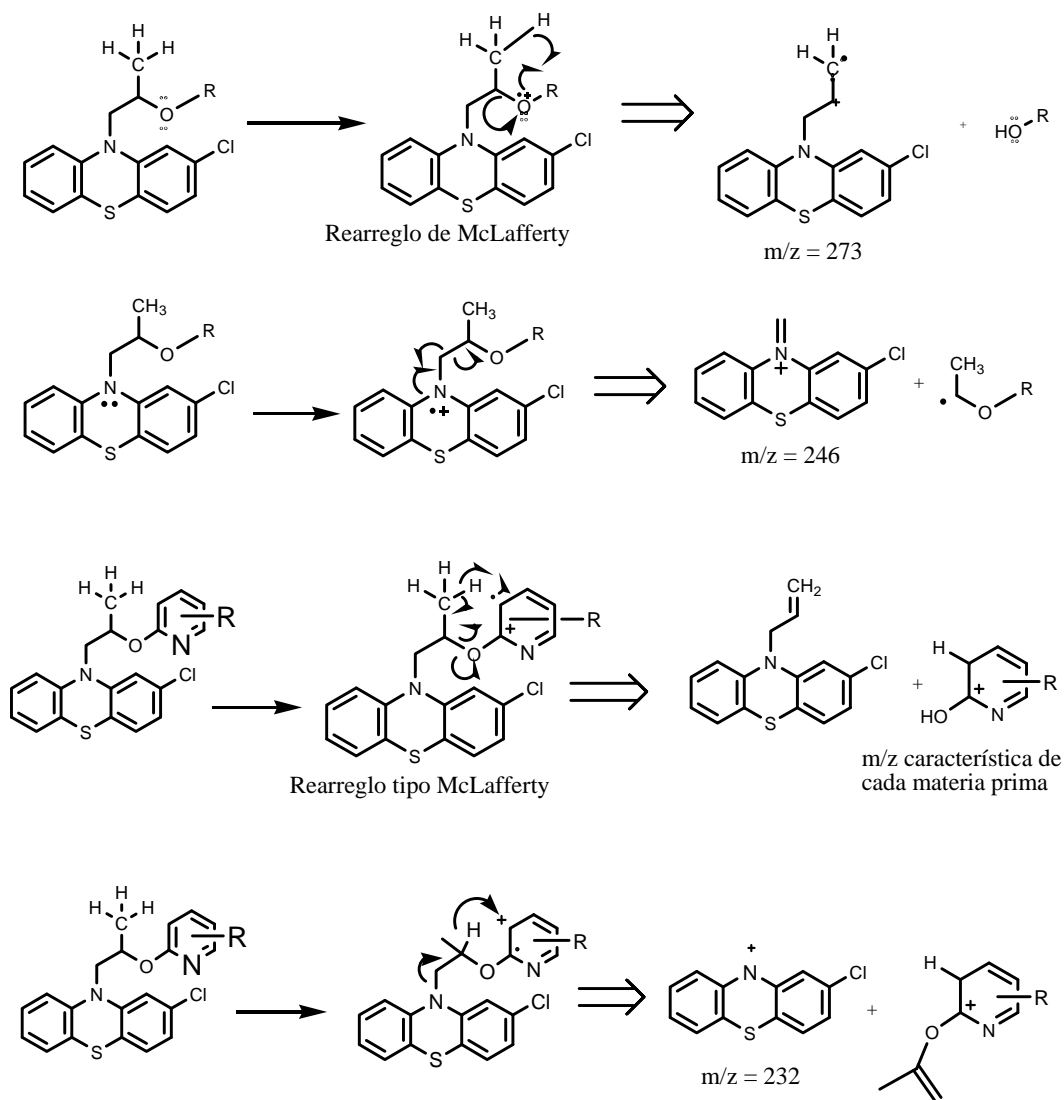
Datos de la simulación de espín de la 10-(2-(5-metilpiridin-2-iloxi)propil)- 2-(metiltio)-10H-fenotiazina.

| Spin | n | $\delta$ (ppm) | H-9 | H-8   | H-7   | H-6  | H-1  | H-3  | H-4  |
|------|---|----------------|-----|-------|-------|------|------|------|------|
| H-9  | 1 | 7.0845         |     | 8.2   | 0.8   |      |      |      |      |
| H-8  | 1 | 7.165          | 8.2 |       | 7.379 | 1.45 |      |      |      |
| H-7  | 1 | 6.93           | 0.8 | 7.379 |       | 7.8  |      |      |      |
| H-6  | 1 | 7.143          |     | 1.45  | 7.8   |      |      |      |      |
| H-1  | 1 | 7.256          |     |       |       |      |      | 1.81 |      |
| H-3  | 1 | 6.846          |     |       |       |      | 1.81 |      | 8.02 |
| H-4  | 1 | 7.059          |     |       |       |      |      | 8.02 |      |

### A-3. Patrones de fragmentación de la espectrometría de masas.

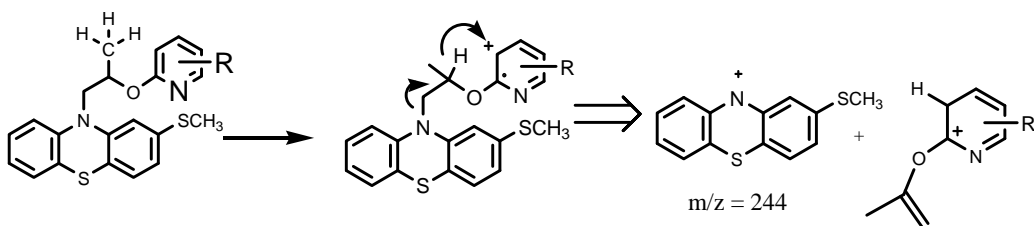
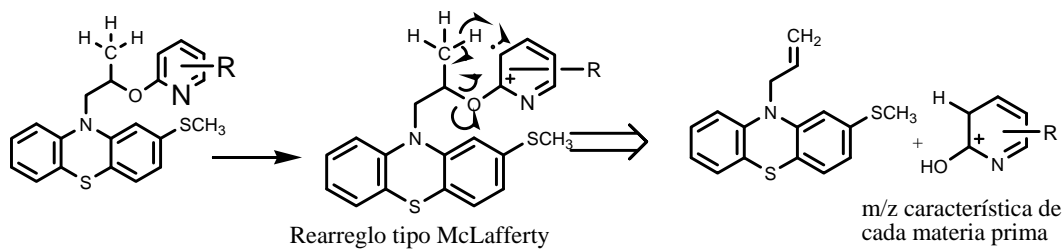
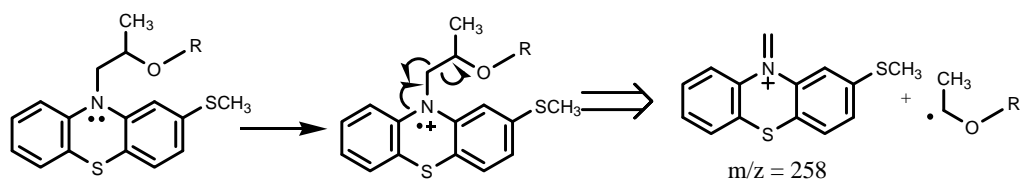
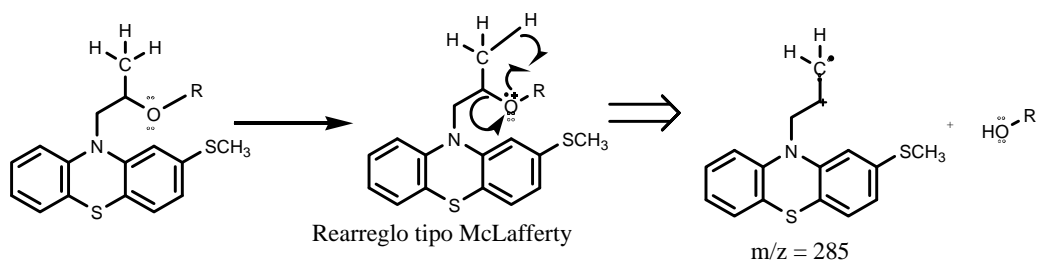
#### Derivados de la 2-clorofenotiazina

A continuación se muestra de manera general los patrones de fragmentación y un posible mecanismo para las especies representativas de los espectros de masas para la serie de los cinco derivados correspondientes a la 2-clorofenotiazina



### Derivados de la 2-metilfenotiazina

En el siguiente esquema se muestra de manera general los patrones de fragmentación y un posible mecanismo para las especies representativas de los espectros de masas para la serie de los cinco derivados correspondientes a la 2-metilfenotiazina



## Bibliografía

- 1.- Osuna-Soto Othon, **Principales problemas de la ganadería bovina en México**, IX Encuentro Nacional de Legisladores del Sector Agropecuario.
- 2.- Woodman, C. B. **Progresos en la erradicación de las garrapatas *Boophilus* en México 1960-1980**. Revista mundial de zootecnia. 1983:48.
- 3.- Bravo, Maribel, Coronado Alfredo, Henríquez Humberto. **Susceptibilidad de larvas y adultos de *Boophilus microplus* al ixodicida coumafos en explotaciones lecheras del estado Lara, Venezuela**. Zootecnia Trop., 26(1): 41-46. 2008
- 4.- Armendáriz Gonzalez Ignacio. **Report of case of multiple resistance to ixodicides on *Boophilus microplus* Canestrini (Acari: ixodidae) in Tamaulipas, México**. Vet Méx, 34 (4) 2003.
- 5.- Ortiz E. M., Santamaría V. M, Ortiz N. A., Franco B. R. Soberanes C. N., Osorio M. J., Martínez I. F., Quezada D. R., Delabra V. G., Giles H. I y Fragoso S. H. **Caracterización de la resistencia en *Boophilus microplus* a los ixodicidas en México y evaluación de alternativas de control**. Comité de enfermedades parasitarias. CENAPA-SAGAR, México 1996.
- 6.- Rodríguez-Vivas Roger, Rosado-Aguilar Alberto, García-Vázquez Zeferinos, Basto-Estrella Gertrudis, Rosario-Cruz Rodrigo, Fragoso Sánchez Hugo. **Manual técnico para el control de garrapatas en el ganado bovino**. Instituto nacional de investigaciones forestales agrícolas y pecuarias. Centro nacional de investigaciones en parasitología veterinaria. Jiutepec, Morelos, México. Octubre 2006.
- 7.- Girwar Singh, Neeraj Kumar, Ashok K. Yadav, and A. K. Mishra. **Potential Antimicrobial Agents: Trifluoromethyl-10H-phenothiazines and Ribofuranosides**. Heteroatom Chemistry. Volume 14, Number 6, 2003, 481-486.

- 8.- Peter B. Madrid, Willma E. Polgar, Lawrence Toll and Mary J. Tanga. **Synthesis and antitubercular activity of phenothiazines with reduced binding to dopamine and serotonin receptors.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17 (2007) 3014–3017.
- 9.- Kalkanidis, Martha. Klonis, Nectarios. Tilley, Leann. Deady, Leslie W. **Novel phenothiazine antimalarials: synthesis, antimalarial activity and inhibition of the formation of  $\beta$ -haematin.** *Biochemical Pharmacology* 63 (2002) 833-842.
- 10.- Rockwood K, Darvesh S, **In Drug Advances.** Gray, J., Editors. Remedica Publishing, London, UK, 2003; pp. 159–177.
- 11.- Sultan Darvesh, Robert S. McDonald, Andrea Penwell, Sarah Conrad, Katherine V. Darvesh, Diane Mataija, Geraldine Gomez, Angela Caines, Ryan Walsh and Earl Martin. **Structure–activity relationships for inhibition of human cholinesterases by alkyl amide phenothiazine derivatives.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13 (2005) 211–222
- 12.- Silva Gildasio A. Costa Luciana M. M., Brito Fernanda C. Miranda Ana L. Barreiro Eliezer J. and Fraga Carlos A. **New class of potent antinociceptive and antiplatelet 10H-phenothiazine-1-acylhydrazone derivatives.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 12 (2004) 3149–3158
- 13.- Søren Ebdrup, Marianne Schou Jensen and Per Vedsø., **Preparation of 4-substituted 10-ethylphenothiazines.** *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, PP. 351 - 3548
- 14.- Søren Ebdrup. **Preparation of 3-substituted 10-methylphenothiazines.** *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 1147 – 1150.
- 15.- Alessandra Bisi, Maria Meli, Silvia Gobb, Angela Rampa, Manlio Tolomeo, Luisa Dusonchet. **Multidrug resistance reverting activity and antitumor profile of new phenothiazine derivatives.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16 (2008) 6474–6482

- 16.- Elena Bacu, Gabrielle Charlotte Chitanu, Axel Couture, Pierre Grandclaudon, Gh. Singurel, Adrian Carpov. **Potential drug delivery systems from maleic anhydride copolymers and phenothiazine derivatives**. European Polymer Journal 38 (2002) 1509–1513.
- 17.- Gilman Henry and Rakck Ralph., **Preparation of some n- substituted phenothiazines in tetrahydrofuran**. Department of chemistry, Iowa state college. V. 23, 1958. pp 1014-1018.
- 18.- Joseph-Nathan Pedro, Díaz Torres Eduardo. **Elementos de resonancia magnética nuclear de hidrógeno**. G. E. I. México D.F. 1993. pp. 68-71.
- 19.- Noé Soberanes Céspedes, Santamaría Vargas Minerva, Fragoso Sánchez Hugo, García Vázquez Zeferino. **Primer caso de resistencia al amitraz en la garrapata del ganado Boophilus microplus en México**. Téc. Pecu. Méx., 2002; 40(1): 81-92
- 20.- Bhawani Singh Rathore and M. Kumar. **Synthesis of 7-chloro-5-trifluoromethyl/7-fluoro/7-trifluoromethyl-4H-1,4-benzothiazines as antimicrobial agents**. Bioorganic & Medicinal Chemistry 14 (2006) 5678–5682
- 21.- Castellanos J. L. **Resistencia de las garrapatas Boophilus microplus hacia los ixodicidas y estrategias para su control**. SENASICA, 1995
- 22.- Rodríguez-Vivas, R.I.; Alonso-Díaz, M. A.; Rodríguez-Arévalo, F.; Fragoso-Sánchez, H.; Santamaría, 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.
- 23.- Smith L. Nathan. **Synthesis of phenothiazine derivatives as antioxidants**. Contribution from the Naval research laboratory, Washington D. C. (1950) 1125-1130.

24.- Norma Oficial Mexicana **NOM-019-ZOO-1994**, Campaña Nacional contra la Garrapata *Boophilus ssp.* Diario Oficial de la Federación México DF: Secretaria de Gobernación, 1995.

25.- Norma Oficial Mexicana **NOM-006-ZOO-1993**, Requisitos de efectividad biológica para los ixodicidas de uso en bovinos y métodos de prueba. Diario Oficial de la Federación México DF: Ed. Secretaria de Gobernación, 1994.