



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

Síntesis de cinco nuevos compuestos derivados del
ácido carbámico con posible actividad ixodicida en
garrapatas del género *Rhipicephalus*

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN QUÍMICA INDUSTRIAL

P R E S E N T A:
DIEGO ISAAC MARTÍNEZ BOURGET

**ASESOR: Dr. ENRIQUE RAMÓN ÁNGELES
ANGUIANO**

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2016



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Síntesis de cinco nuevos compuestos derivados del ácido carbámico con posible actividad ixodídica en garrapatas del género Rhipicephalus.

Que presenta el pasante: **Diego Isaac Martínez Bourget**

Con número de cuenta: **307219378** para obtener el Título de la carrera: Licenciatura de Química Industrial

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 12 de Enero de 2016.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Ana María Velázquez Sánchez	
VOCAL	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano	
SECRETARIO	Dr. José Luis Arias Téllez	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Brígida del Carmen Camacho Enríquez	
2do. SUPLENTE	Dr. Fernando Ortega Jiménez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

AGRADECIMIENTOS

La culminación de este trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda, consejos y apoyo de todas las personas las cuales estuvieron junto a mí en todas las etapas de la realización de esta tesis, a quienes quisiera manifestar mi más sincera gratitud.

En primer lugar a mi familia, especialmente a mis padres, por su siempre incondicional apoyo y por mostrar siempre su cariño, amor y entrega a sus tres hijos pese a toda adversidad, y a mis hermanos que a pesar de tener nuestras diferencias, siempre nos hemos apoyado mutuamente para alcanzar nuestras metas. Muchas gracias.

Mi más profunda gratitud al Dr. Enrique R. Ángeles Anguiano por permitirme ser parte de su excepcional y amigable equipo de trabajo en el Laboratorio de Química Medicinal (LQM) y quien también fungió como asesor de este trabajo proveyendo apreciables consejos y orientación durante toda la realización del trabajo experimental, así como de la parte escrita.

A todos mis compañeros del LQM que en este corto pero sustancial periodo de mi vida me aconsejaron, instruyeron, orientaron y sobretodo me tendieron su mano para ofrecerme su amistad. Adrián, Carlos, David, Diego, Lalo, Moni, Pablo, Raúl y Víctor: muchas gracias por todas las salidas tarde del laboratorio, por las salidas a comer, las idas por el pan, por todos los momentos que convivimos dentro y fuera del laboratorio; en fin, gracias por todo; sin su ayuda este trabajo no hubiera sido posible.

Quisiera también agradecer a algunas personas que estuvieron conmigo en todo momento durante la elaboración de este trabajo. Principalmente a Rose por su inmenso cariño, apoyo, apego y ternura; a mis amigos Abraham, Axel, David, Genaro, Jivran, René y Ulises y a todos los QI-16 por su gran amistad ¡valen mil, no cambien!; a Lalo y Lore, porque a pesar de los años, el destino nos sigue uniendo por los lazos de la confraternidad; en fin, gracias a todos por su preciosa amistad.

Muchas gracias al Dr. César Mateo Flores Ortiz, coordinador de la Unidad de Biotecnología y Prototipos (UBIPRO) de la UNAM-Facultad de Estudios Superiores Iztacala por proporcionar los espectros de masas expuestos en este trabajo; al Dr. Alberto Rojas Hernández, jefe del área de Química Analítica del Departamento de Química de la UAM-Iztapalapa por su apoyo al proveer gran parte de los

espectros de ^{13}C NMR y ^1H NMR igualmente expuestos en esta tesis y a la M. en C. Gabriela Torres Santiago por facilitar el resto de los espectros de NMR.

Mi más sincero agradecimiento al jurado evaluador de este trabajo de tesis; a la Dra. Ana María Velázquez Sánchez, al Dr. Enrique R. Ángeles Anguiano, al Dr. José Luis Arias Téllez, al Dr. Fernando Ortega Jiménez y a la Q.F.B. Brígida Del Carmen Camacho Enríquez por sus puntuales observaciones y revisión de este trabajo de tesis ¡gracias!

Y por último, pero no menos importante, a la UNAM, la máxima casa de estudios, quien a mí, como a muchos otros jóvenes afortunados me acogió dentro de su seno y me permitió desarrollarme y crecer como alumno, estudiante, persona. Es un orgullo tener sangre azul y la piel dorada.

“Por mi raza hablará el espíritu”

La parte experimental del presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Química Medicinal en la Unidad de Posgrado e Investigación que se encuentra en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo-1 de la Universidad Nacional Autónoma de México, para obtener el título de Químico Industrial, bajo la tutoría del Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano.



Índice temático

Glosario de compuestos sintetizados	iv
Abreviaturas y acrónimos	v
1. Introducción	1
2. Objetivos	4
2.1. Objetivo general	4
2.2. Objetivos particulares	4
3. Antecedentes	6
3.1. Garrapatas	6
3.1.1. Familia <i>Argasidae</i>	7
3.1.2. Familia <i>Ixodidae</i>	7
3.1.3. Ciclo biológico	8
3.2. Garrapata del género <i>Rhipicephalus</i>	10
3.2.1. Vector de enfermedades	13
3.2.2. Impacto económico	13
3.2.3. <i>R. microplus</i> en México y el mundo	14
3.2.4. Control de la garrapata	17
3.2.4.1. Control químico	17
3.2.4.2. Control no químico	19
3.2.5. Resistencia a insecticidas	20
3.3. Carbamatos	21
3.3.1. Clasificación de los carbamatos	24
3.3.2. Síntesis de carbamatos	25
3.3.2.1. Síntesis de carbamatos a partir de fosgeno	25
3.3.2.2. Carbonilación reductiva de nitrocompuestos aromáticos	26
3.3.2.3. Carbonilación oxidativa de aminas	27
3.3.2.4. Síntesis de carbamatos utilizando dióxido de carbono	27
3.3.2.5. Síntesis de carbamatos a partir de tiocarbamatos/ditiocarbamatos	29



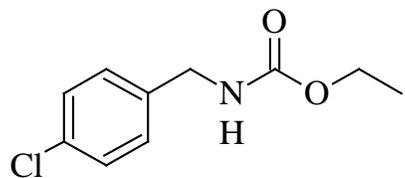
3.3.2.6.	Síntesis de carbamatos por transposición de Hofmann	30
3.3.2.7.	Síntesis de carbamatos por transposición de Curtius	31
3.3.2.8.	Síntesis de carbamatos por transposición de Lossen	31
3.3.2.9.	Síntesis de carbamatos utilizando carbonatos metálicos	32
3.3.2.10.	Síntesis de carbamatos utilizando cianato de sodio	32
3.3.2.11.	Síntesis de carbamatos utilizando el reactivo de Burgess	33
3.3.2.12.	Síntesis de carbamatos utilizando ureas y alcoholes	33
3.3.2.13.	Síntesis de carbamatos a partir de compuestos carbonilo	34
3.3.2.14.	Síntesis de carbamatos a partir oximas	34
3.3.2.15.	Transesterificación de carbamatos	35
3.3.2.16.	Síntesis de carbamatos vía carbonatos mixtos activados	35
3.3.3.	Los carbamatos como insecticidas	35
4.	Justificación	39
5.	Materiales y Metodología	40
5.1.	Reactivos	40
5.2.	Metodología empleada	41
5.2.1.	Purificación de los compuestos	42
5.3.	Equipos	43
6.	Resultados y Discusión	45
6.1.	Condiciones de reacción	45
6.2.	Propiedades físicas de los compuestos sintetizados	47
6.3.	Caracterización espectroscópica	49
6.3.1.	LQM-9012	50
6.3.1.1.	Espectroscopia de Infrarrojo	50
6.3.1.2.	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1	51
6.3.1.3.	Espectrometría de Masas	53
6.3.2.	LQM-9013	54
6.3.2.1.	Espectroscopia de Infrarrojo	54
6.3.2.2.	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1	55
6.3.2.3.	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13	56
6.3.2.4.	Espectrometría de Masas	58
6.3.3.	LQM-9014	59



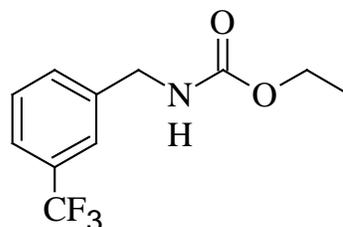
6.3.3.1. Espectroscopia de Infrarrojo	59
6.3.3.2. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1	60
6.3.3.3. Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13	61
6.3.3.4. Espectrometría de Masas	62
6.3.4. LQM-9015	63
6.3.4.1. Espectroscopia de Infrarrojo	63
6.3.4.2. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1	64
6.3.4.3. Espectrometría de Masas	66
6.3.5. LQM-9015.1	67
6.3.5.1. Espectroscopia de Infrarrojo	67
6.3.5.2. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1	68
6.3.5.3. Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13	69
6.3.5.4. Espectrometría de Masas	71
7. Conclusiones	72
8. Prospectivas	73
9. Referencias	74
10. Anexos	80



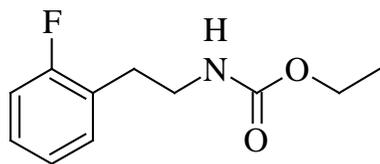
Glosario de compuestos sintetizados



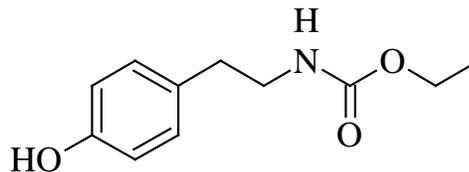
4-Clorobencilcarbamato de etilo

Clave: **LQM-9012**

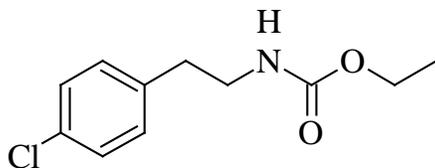
3-(Trifluorometil)-bencilcarbamato de etilo

Clave: **LQM-9013**

2-(2-Fluorofenil)etilcarbamato de etilo

Clave: **LQM-9014**

2-(4-Hidroxifenil)etilcarbamato de etilo

Clave: **LQM-9015**

2-(4-Clorofenil)etilcarbamato de etilo

Clave: **LQM-9016**



Abreviaturas y acrónimos

En este glosario se encuentran las abreviaturas y los acrónimos empleados en este trabajo omitiéndose las abreviaturas procedentes de unidades de medida (longitud, masa temperatura, etc.).

^1H NMR	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1
^{13}C NMR	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
AChE	Acetilcolinesterasa
AcOEt	Acetato de etilo
Boc	<i>tert</i> -Butiloxicarbonil
Cbz	Carboxibencil
CDCl_3	Cloroformo deuterado
CFSPH	Center for Food Security and Public Health
CICOPLAFEST	Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas y Sustancias Tóxicas
CICOOEt	Cloroformiato de etilo
COOEt	Etoxicarbonil
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Dimetilcarbonato
DL_{50}	Dosis letal media
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DSC	Carbonato de <i>N,N</i> -disuccinimidilo
EHIC_{99}	Concentración Inhibitoria de Eclosión de Huevos en un 99 por ciento de la población
EI	Ionización electrónica
EUA	Estados Unidos de América
FES-C	Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán
GC/MSD	Cromatógrafo de gases/ Detector de masas selectivo
IR	Infrarrojo



ITIS	Integrated Taxonomic Information System
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
J	Constante de acoplamiento
LQM	Laboratorio de Química Medicinal / Clave de compuestos
m / z	Relación masa / carga
MS	Espectrometría de Masas
NBS	N-bromosuccinimida
n-BuBr	1-bromobutano
OAc	Acetato
OMe	Metóxido
ppm	Partes por millón
<i>R. microplus</i>	<i>Rhipicephalus microplus</i>
SAGARPA	Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación
scCO ₂	Dióxido de carbono supercrítico
SENASICA	Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria
<i>sp.</i>	Especies
TBA	Tetrabutylamonio
TBAI	Yoduro de tetrabutylamonio
TLC	Cromatografía en capa fina
TsNBr ₂	N,N-dibromo-p-toluensulfonamida
UV	Luz ultravioleta
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
δ	Desplazamiento químico



1. Introducción

La química es... bueno, técnicamente, la química es el estudio de la materia, pero yo prefiero verlo como el estudio del cambio. Piensen en esto. Los electrones cambian sus niveles de energía. Las moléculas cambian sus enlaces. Los elementos, se combinan y cambian a compuestos. Eso es todo en la vida, ¿no? Es la constante. Es el ciclo. Es solución, disolución, una y otra vez. Es crecimiento... luego decadencia... luego transformación.

Vince Gilligan, *Breaking Bad* (serie de televisión, 2008)

Las garrapatas son ectoparásitos hematófagos que presentan un gran problema en la industria pecuaria. Al estar presentes en el ganado, no solo disminuyen la calidad de los productos que se obtienen del animal como la carne o productos procesados como la leche, sino que son transmisoras de enfermedades, ocasionan alteraciones reproductivas e incluso pueden llegar a provocarle la muerte (Schillhorn Van Venn, 1997).

Si tomamos en cuenta que muchos de estos ectoparásitos han desarrollado resistencia a muchos de los ixodicidas utilizados actualmente, el problema se vuelve mayúsculo en términos económicos y ambientales (Drummond, 1977). Una de las garrapatas que causa mayores estragos a la población bovina, son las garrapatas del género *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* (anteriormente *Boophilus microplus*), especialmente en zonas con clima tropical y subtropical (Rodríguez-Vivas, 2013).

En contraste, se ha informado que las garrapatas que son resistentes a ixodicidas, han desarrollado mecanismos de desintoxicación metabólica o modificaciones del sitio diana que inducen resistencia a más de un ixodicida (Rosario-Cruz, 2009).



La garrapata del género *Rhipicephalus* se ha convertido en un serio problema para la industria pecuaria, no sólo en México, sino en otras regiones del mundo con climas tropicales o subtropicales y tomando en cuenta que estos parásitos han mostrado resistencia a algunos de los acaricidas utilizados con mayor frecuencia como lo son los organofosforados (George, 2004) el problema se vuelve más complicado, por lo que hay que optar por nuevas estrategias que nos ayuden a combatir a este problema de una manera efectiva.

Los carbamatos son moléculas orgánicas (Figura 1), ésteres del ácido carbámico que son estables a temperatura ambiente (Santillan Ortega, 1993). Algunos carbamatos como: propoxur, carbaryl y promacyl han sido utilizados para el control de piojos, pulgas y garrapatas con éxito en el Caribe (Rawlins, 1987).

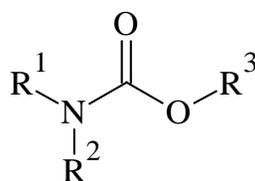


Figura 1. Estructura química de los carbamatos

Los carbamatos pueden ser una solución plausible para el control de garrapatas *v.g.* Prado Ochoa (2013) reporta la evaluación de diversos carbamatos, los cuales han demostrado tener una EHIC_{99} de hasta 0.938 en cepas de garrapatas *R. microplus* con resistencia a ixodicidas organofosforados, amidinas y piretroides.

Por los motivos expuestos, se realizó la síntesis de cinco nuevos compuestos derivados del ácido carbámico (carbamatos) los cuales al ser análogos de compuestos que han demostrado su eficacia (Pérez-González, 2013), se espera tengan un semejante o mejor desempeño como agentes potenciales para el control de este tipo de plagas con la expectativa de coadyuvar en una solución para esta problemática.

Los carbamatos sintetizados se obtuvieron añadiendo cloroformiato de etilo a la amina correspondiente (ver glosario de compuestos sintetizados), para que se llevara a cabo una reacción de sustitución acil nucleofílica, formándose el compuesto de interés (Figura 2). Posteriormente, éstos



compuestos se purificaron utilizando métodos cromatográficos (cromatografía en columna) y no cromatográficos (recristalización, extracciones líquido-líquido).

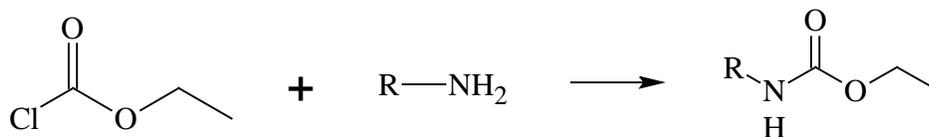


Figura 2. Reacción general de la síntesis de los compuestos sintetizados

Una vez purificados, los compuestos sintetizados se caracterizaron estructuralmente mediante las técnicas espectroscópicas de Espectroscopia IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS y se les determinaron algunas características físicas; los resultados obtenidos se muestran a continuación.



2. Objetivos

Para aproximarse a la perfección, un hombre debe conservar siempre la calma y la tranquilidad de espíritu sin permitir jamás que ésta se vea turbada por una pasión o un deseo momentáneo. No creo que la búsqueda del saber sea una excepción a esta regla. Si el estudio al que uno se consagra puede llegar a destruir su gusto por los placeres sencillos que no pueden ser mixtificados, entonces ese estudio es sin duda negativo, es decir, no conveniente a la naturaleza humana.

Mary W. Shelley, *Frankenstein* (1818)

2.1. Objetivo general

Optimizar una metodología para la elaboración de cinco nuevos compuestos derivados del ácido carbámico (carbamatos) por medio de reacciones de sustitución acil nucleofílica, así como su caracterización estructural por medio de técnicas espectroscópicas para contribuir a la síntesis de nuevos compuestos con posible actividad ixodídica.

2.2. Objetivos particulares

- Encontrar las condiciones óptimas de reacción para la obtención de cinco nuevos carbamatos y seguir el avance de las mismas empleando la técnica de TLC para identificar el término de cada reacción, así como la formación de producto(s) y subproducto(s).



Objetivos

LABORATORIO DE QUÍMICA MEDICINAL

- Purificar los compuestos obtenidos utilizando métodos cromatográficos (cromatografía en columna) y no cromatográficos (recristalización, extracciones líquido-líquido).
- Caracterizar estructuralmente los compuestos sintetizados mediante las técnicas espectroscópicas de Espectroscopia IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR y MS.



3. Antecedentes

La cosa más bella que podemos experimentar es lo misterioso. Es la fuente de toda verdad y toda ciencia. Aquel para quien esa emoción es ajena, aquel que ya no puede maravillarse y extasiarse ante el miedo, vale tanto como un muerto: sus ojos están cerrados... saber que lo impenetrable para nosotros existe realmente, manifestándose como la prudencia máxima y la belleza más radiante que nuestras torpes capacidades pueden comprender tan solo en sus formas más primitivas... este conocimiento, este sentimiento, se encuentra en el centro de la verdad religiosa. En ese sentido, y sólo en ese sentido, pertenezco a las filas de los hombres religiosos devotos.

Albert Einstein, *Lo que creo* (1930)

3.1. Garrapatas

Las garrapatas son arácnidos ectoparásitos temporales obligados de reptiles, aves o mamíferos pertenecientes a la subclase *Acari*, superorden de los *Parasitiformes* y orden *Ixodida*. Son apreciables a simple vista (por lo menos en su etapa fisiológica adulta) y presentan una biología y morfología muy uniformes (Becerril Flores, 2011). Los miembros del orden *Ixodida* se caracterizan por tener un cuerpo segmentado en dos secciones: una región anterior denominada gnastoma o capítulo y una región posterior llamada idiosoma (Figura 3).

En el Gnastoma se encuentran las piezas bucales de las garrapatas representadas por quelíceros y una estructura especializada para la fijación que se denomina hipostoma, además se encuentran los pedipalpos. Por otro lado, en el idiosoma se ubican las patas. Las aberturas espiraculares o estigmas se localizan por detrás del cuarto par de patas (Becerril Flores, 2011).

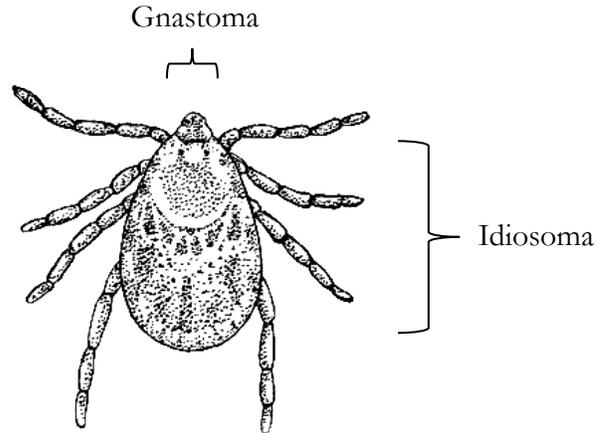


Figura 3. Partes de una garrapata
(Foresman, s. f)

Existen dos grandes familias dentro de este orden taxonómico: la familia *Argasidae* o garrapatas suaves e *Ixodidae* o garrapatas duras.

3.1.1. Familia *Argasidae*

Estas garrapatas reciben este nombre porque su cutícula es suave y corrugada. Se distinguen de las garrapatas duras en que el capítulo se localiza ventralmente en el idiosoma en una cavidad que se denomina camerostoma (Becerril Flores, 2011). La metamorfosis de estas garrapatas no requiere parasitar a sus huéspedes por largos periodos, por lo que el contacto con los mismos es temporal. Algunos de los géneros de garrapatas suaves más frecuentes son *Argas*, *Ornithodoros* y *Otobius*.

3.1.2. Familia *Ixodidae*

Estas garrapatas reciben principal interés dentro de la industria pecuaria y la veterinaria, no sólo porque éstas son las más comunes que se pueden encontrar en el ganado, sino porque también son un importante vector de enfermedades (Cordero Del Campillo, 1999). Las garrapatas de la familia *Ixodidae* necesitan de un huésped para poder alimentarse y llevar a cabo su ciclo biológico. Desde este punto de vista, el hombre ha facilitado la reproducción de este parásito al crear espacios sintéticos como los



corrales en los cuales los animales, al estar confinados en espacios artificiales relativamente pequeños, sirven como medio de transporte para que las garrapatas pasen de huésped a huésped.

Estas garrapatas se caracterizan por tener el capítulo en posición frontal, por lo cual se puede apreciar cuando se observa el ejemplar desde un plano dorsal. Las hembras son mucho más grandes que los machos, ya que éstas pueden ingerir una mayor cantidad de sangre y presentan un escudo dorsal de tamaño proporcional menor que el de los machos. Su cutícula es lisa y endurecida, de ahí su nombre, aunque pueden presentar festones en su borde terminal (Becerril Flores, 2011).

Algunos de los géneros más significativos son *Ixodes*, *Boophilus*, *Amblyomma*, *Dermacentor* y *Haemaphysalis*. La principal implicación que tienen estas garrapatas es que generan estrés y pérdida de sangre a los huéspedes infestados. Por ejemplo, en garrapatas del género *Rhipicephalus* (*Rhipicephalus spp.*) cada garrapata adulta repleta de sangre ha demostrado reducir la ganancia de peso diaria en 0.6 g en ganado de engorda (SENASICA, 2015). También pueden servir como vectores biológicos de rickettsias, como *Rickettsia rickettsii*, agente causal de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas; *Francisella tularensis*, productor de la tularemia y gran cantidad de virosis. También las garrapatas del género *Ixodes* se vinculan con la transmisión de borrelias, como *Borrelia burgdorferi*, agente etiológico de la enfermedad de Lyme (Becerril Flores, 2011).

A partir de aquí, se referirá a las garrapatas en general haciendo alusión a la familia de *Ixodidae* a no ser que se especifique lo contrario.

3.1.3. Ciclo biológico

Las garrapatas tanto duras como suaves pasan en su ciclo biológico por las fases de huevo, larva, ninfa y adulto. Mientras que las garrapatas suaves pueden realizar varias tomas de sangre a lo largo de su vida, las garrapatas duras sólo hacen tres tomas de sangre: en estado larvario realizan una para pasar a la siguiente fase evolutiva que es la fase de ninfa, las ninfas hacen lo mismo para llegar a la edad adulta y las adultas realizan una última toma de sangre para poder reproducirse. Los machos tras reproducirse mueren y las hembras lo hacen después de poner sus huevos, acción que es realizada en el suelo, provocando que las nuevas larvas tengan que buscar un huésped para poder continuar con su ciclo biológico (Figura 4) (Desquesnes, 1994).

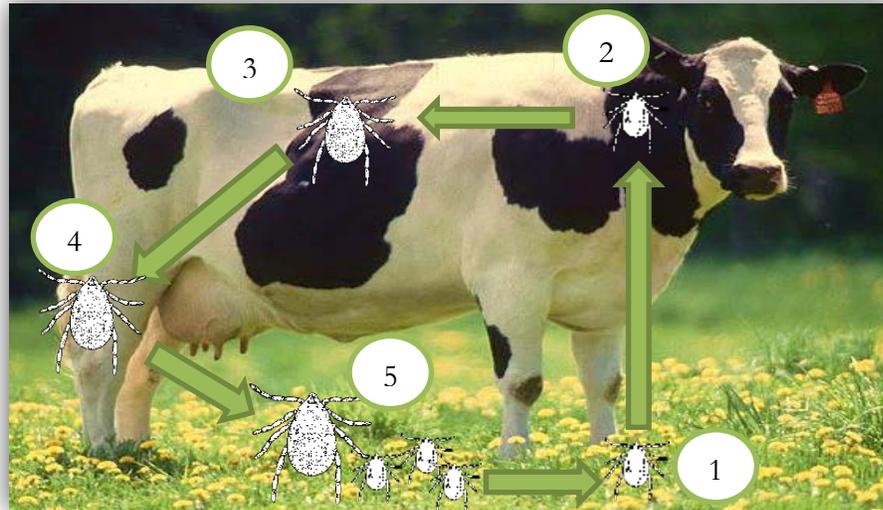


Figura 4. Ciclo biológico de la garrapata

En el paso 1, la garrapata en la fase larvaria tiene contacto con el huésped; en el paso 2 las larvas se instalan en una región específica del huésped; durante el paso 3 y 4 es cuando tiene lugar su cambio de fase a ninfa y posteriormente a adulta (rara vez cambia de huésped); una vez fecundada la garrapata hembra, abandona al huésped en el paso 4 y el macho muere; tiene lugar la ovoposición y la eclosión de los huevos de la garrapata generando a la nueva generación de garrapata provocando la muerte de la progenitora en el paso 5. Las larvas van en busca de un huésped repitiéndose el ciclo. (Weller/USDA, 2002)*

Después de estar en contacto con el huésped, la garrapata tiende a fijarse en una región corporal específica que generalmente es en la cabeza, cuello, dorso o región inguinal. La perforación de la piel la hacen con el segmento distal dentado de los quelíceros. A medida que los quelíceros rasgan la piel, el hipostoma se introduce en la misma y por medio de este apéndice es como tiene lugar la alimentación. Al realizar esto, el huésped se pone en contacto con la saliva de la garrapata que contiene moléculas farmacológicamente activas, que tienen como destino la neutralización de los mecanismos hemostáticos de los huéspedes y de su sistema nervioso (Cordero Del Campillo, 1999).

Se ha encontrado que la saliva de las garrapatas contiene numerosas sustancias, entre ellas, se encuentran moléculas como la calreticulina, metalloproteasa, ixolaris, haemangin, entre otros que son inhibidores de la angiogénesis (Prado Sousa, 2015) lo cual evita la recuperación o el saneamiento de la zona donde la garrapata está parasitando a su huésped. Además, la saliva de las garrapatas evita que la sangre se coagule en sus estructuras bucales e incrementa el flujo de sangre a la locación donde tuvo lugar la mordedura (Desquesnes, 1994).

* Imagen de dominio público modificada por el autor de este trabajo de tesis. Las garrapatas no están a escala



3.2. Garrapata del género *Rhipicephalus*

Rhipicephalus (Boophilus) microplus (anteriormente *Boophilus microplus*) es considerada como la garrapata parásito más importante del ganado en el mundo (CFSPH, 2007). Estas garrapatas a pesar de que se pueden encontrar en varios animales como en ganado vacuno, búfalos, caballos, burros, cabras, ovejas, ciervos, cerdos, perros y algunos animales salvajes, se alimentan casi exclusivamente del ganado.

A pesar de que algunas autoridades continúan utilizando el taxón de *Boophilus* como un nombre válido, la mayoría de los autores recientes han relegado esto al género *Rhipicephalus* (Guglielmone, 2010). Sin embargo, estas garrapatas están más relacionadas con el género *Boophilus* por lo que se propone que en vez de ser sinónimos, *Boophilus* sea un subgénero de *Rhipicephalus* (Murrell & Barker, 2003).

R. microplus es una garrapata dura cuyo tamaño varía dependiendo de que parte de su ciclo biológico se encuentre; las hembras llegan a medir hasta 1.5 cm cuando están repletas y los machos hasta 0.5 cm. En la Tabla 1 se enlista la clasificación taxonómica de este parásito.

Tabla 1. Clasificación taxonómica de *R. microplus*

Reino	<i>Animalia</i>	Subclase	<i>Acari</i>
Subreino	<i>Bilateria</i>	Superorden	<i>Parasitiformes</i>
Infrareino	<i>Protostomia</i>	Orden	<i>Ixodida</i>
Superphylum	<i>Ecdysozoa</i>	Suborden	<i>Ixodides</i>
Phylum	<i>Arthropoda</i>	Familia	<i>Ixodidae</i>
Subphylum	<i>Chelicerata</i>	Género	<i>Rhipicephalus</i> Koch, 1844
Clase	<i>Arachnida</i>	Especie	<i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i> (Canestrini, 1888)

Fuente: (ITIS, S/F)

Como se mencionó antes, este tipo de garrapatas tiene el cuerpo seccionado en dos partes, el gnastoma y el idiosoma, y en las Figuras 5 y 6 se pueden apreciar las partes de una garrapata hembra y una garrapata macho respectivamente (Cooley, 1946).

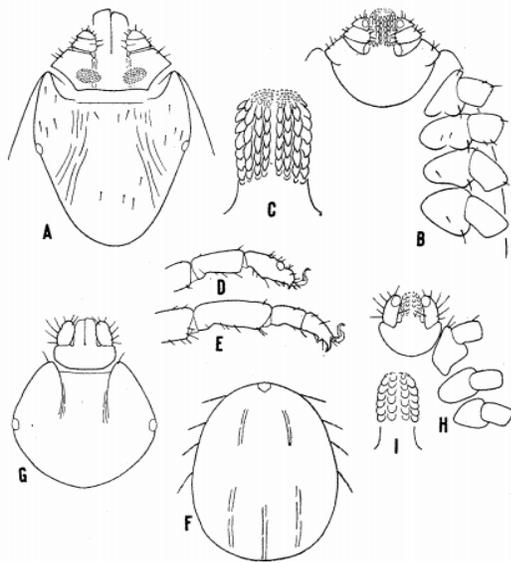


Figura 5. Garrapata *R. microplus* hembra

A. Capítulo y escudo. B. Capítulo y coxae. C. Hiposoma. D. Metatarso y tarso, Coxa I. E. Metatarso y tarso, Coxa IV. F. Hembra repleta. G. Capítulo y escudo de larva. H. Capítulo y coxae de larva. I. Hiposoma de larva. (Cooley, 1946).

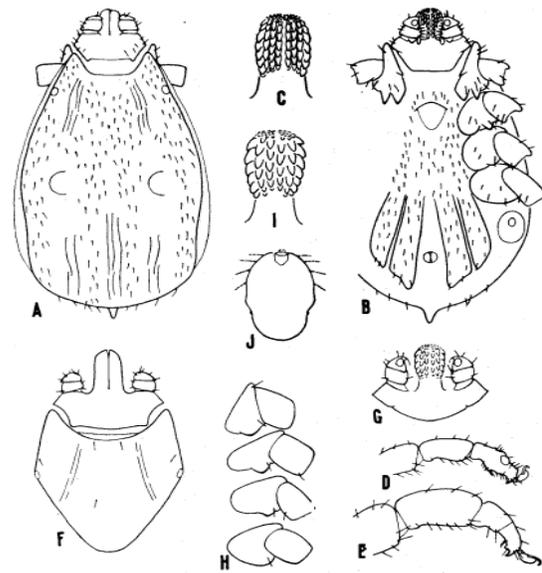


Figura 6. Garrapata *R. microplus* macho

A. Capítulo y escudo, dorso. B. Capítulo y coxae, y escudos, abdomen. C. Hiposoma. D. Metatarso y tarso, Coxa I. E. Metatarso y tarso, Coxa IV. F. Capítulo y escudo, dorso de ninfa. G. Capítulo, abdomen de ninfa. H. Coxae, abdomen de ninfa. I. Hiposoma de ninfa. J. Ninfa repleta. (Cooley, 1946)



Figura 7. Comparación entre macho y hembra de garrapata *R. microplus*

Hembra a la izquierda y macho a la derecha
(Walker, 2012)

Las garrapatas hembras son visiblemente más grandes que los machos (Figura 7) y su importancia radica principalmente en las pérdidas económicas que se derivan de su presencia en el ganado al producir daños en la piel, por la disminución en la calidad de la carne y algunos productos secundarios como la leche, así como por ser un vector de enfermedades (Rodríguez-Vivas, 2013).

Tabla 2. Duración de las etapas del ciclo biológico de *R. microplus*

	Etapas	Duración	Observaciones
Fase parasitaria	Larva	7 días	Una sola ingesta de sangre para pasar a la fase de ninfa
	Ninfa	7 días	Una sola ingesta de sangre para pasar a la fase de adulto
	Adulto	7 días	Una sola ingesta de sangre para poder reproducirse
Fase libre	Prepuesta	2 a 6 días	-
	Puesta	2 a 10 días	Una hembra produce de 2000 a 4000 huevos; esto ocurre a una temperatura mayor a 15°C
	Incubación	14 a 100 días	A una temperatura menor a 10°C se inhibe el desarrollo embrionario
	Eclosión	18 a 120 días	-
	Búsqueda de huésped	Variable	Las larvas suben por el pasto y se agrupan usualmente protegidos del sol. Permanecen en estado latente hasta que pasa un huésped al cual se enganchan en grupo.

Fuente: (Desquesnes, 1994)

Se reconocen dos fases en su ciclo biológico: la fase parasitaria que es cuando se encuentra en las etapas de larva, ninfa y adulta y realiza una ingesta de sangre en cada etapa y la fase libre que es cuando la garrapata hembra busca un sitio, normalmente húmedo, para poner sus huevos, la incubación, la eclosión y la búsqueda de un huésped. La fase parasitaria dura en promedio 21 días y la fase libre puede durar de 20 a 240 días (Desquesnes, 1994). En la Tabla 2 se enlista la duración promedio en días que dura cada etapa del ciclo biológico de *R. microplus*.

En total, puede pasar un periodo de 20 a 300 días entre la puesta de los huevos por parte de la garrapata hembra y su muerte pero en promedio este periodo de tiempo es de 50 a 70 días (Desquesnes, 1994).



3.2.1. Vector de enfermedades

R. microplus puede transmitir principalmente babeiosis o “fiebre de ganado” y anaplasmosis: La anaplasmosis es una enfermedad infecciosa no contagiosa del ganado, que se caracteriza por anemia progresiva, fiebre e ictericia y en ocasiones puede causar abortos y muerte de los animales; la cual es originada por *Anaplasma marginale*, rickettsia que es transmitida por artrópodos como moscas, mosquitos, tábanos, garrapatas; o bien, por objetos contaminados como instrumental de cirugía y agujas.

La babeiosis se define como una enfermedad parasitaria del ganado bovino causada por *Babesia bovis* y *Babesia bigemina*, transmitida por garrapatas del género *Rhipicephalus spp.*, que infecta a los eritrocitos, manifestada por anemia, ocasionalmente hemoglobinuria y fiebre. En casos agudos se presentan signos nerviosos y en algunas ocasiones muertes súbitas (Norma Oficial Mexicana NOM-019-ZOO-1994).

Además, como ya se mencionó, también pueden servir como vectores biológicos de rickettsias, como *Rickettsia rickettsii*, agente causal de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas así como *Francisella tularensis*, productor de la tularemia (infección bacteriana común en roedores salvajes). También las garrapatas del género *Ixodes* se vinculan con la transmisión de borrelias, como *Borrelia burgdorferi*, agente etiológico de la enfermedad de Lyme (Becerril Flores, 2011).

A parte, el que un animal de ganado este contagiado con babeiosis o con anaplasma involucra un gasto económico adicional por la compra de vacunas para éstas enfermedades, o peor aún si éstas enfermedades no se tratan y le ocasionan la muerte, lo que trae consigo cuantiosas pérdidas para los ganaderos, sin mencionar que algunas de estas enfermedades como la enfermedad de Lyme o la tularemia pueden ser transmitidas a los seres humanos.

3.2.2. Impacto económico

El impacto económico negativo de *R. microplus* a la ganadería se puede expresar en dos vertientes; por efectos directos e indirectos. El efecto directo, es el resultado del daño a las pieles por acción de las picaduras, pérdida de sangre y disminución de parámetros productivos. El efecto indirecto está dado por los agentes etiológicos que transmiten (Alonso-Díaz, 2006).



El daño de la piel que es causado por el piquete y los abscesos que se desarrollan por la picadura de la garrapata, disminuyen su calidad, produciendo apreciables pérdidas en el valor de ésta, además provocan la pérdida de sangre y transmiten toxinas al animal (SENASICA, 2015).

La pérdida de peso de un bovino parasitado por garrapatas del género *Rhipicephalus* se calcula en 0.26 kg garrapata/año y se ha observado que animales infestados con garrapatas reducen su consumo de alimento, ya que éstos ingieren 4.37 kg de alimento diario, en comparación con animales no expuestos a garrapatas, que consumen 5.66 kg en promedio. Estos efectos ocasionan pérdidas de varios miles de millones de dólares en la economía pecuaria mundial (Rodríguez-Vivas, 2013).

Una estimación puntual de las pérdidas económicas que produce esta garrapata es muy difícil de señalar porque produce estragos en algunos productos como la leche que son muy complicados de cuantificar, pero se estima que las pérdidas económicas por *R. microplus* son muy cuantiosas v.g. representa alrededor de 2 billones de dólares anuales en Brasil (Klafke, 2006) o 498.7 millones en la India (Haranahalli, 2014).

Anualmente se estima que los costos asociados con las garrapatas y las enfermedades que ellas transmiten en el ganado son de 13.9 a 18.7 billones de dólares anuales (Haranahalli, 2014) de ahí la gran importancia y las acciones que se llevan a cabo para controlar las poblaciones de estos parásitos en México y el mundo.

3.2.3. *R. microplus* en México y el mundo

R. microplus se puede encontrar en todo el mundo en las regiones subtropicales y tropicales. Esta garrapata es endémica en la región de la India, gran parte de Asia tropical y subtropical, el noreste de Australia, Madagascar, África del sudeste, el Caribe y muchos países de América del Sur y Central y México (CFSPH, 2007).

Se tienen registros de varias zonas alrededor del mundo en las que *R. microplus* se encuentra presente y es visto como un serio problema económico: regiones como la zona de Punjab en la India (Singh, 2015), en Brasil (Klafke, 2006), en Uruguay (Castro-Janer, 2011), en África (Madder, 2011) así como en distintas partes del mundo (Alonso-Díaz, 2006).



En los EUA, esta garrapata ya fue erradicada entre los años de 1906 y 1943, con lo que también consiguieron erradicar la babesiosis que se traducía en el equivalente a tres billones de dólares anuales por pérdidas económicas (CFSPH, 2007). A pesar de esto, el control es permanente ya que hay evidencia de garrapatas *R. microplus* halladas en algunos de los puertos fronterizos entre México y los EUA (Bowling-Heyward, 2013).

De las 77 especies de garrapatas identificadas en México, 14 son importantes para la producción animal: *Rhipicephalus microplus*, *R. annulatus*, *Amblyomma cajennense*, *A. americanum*, *A. maculatum*, *A. imitator*, *Dermacentor variabilis*, *D. albipictus*, *D. nigrolineatus*, *D. occidentalis*, *Anocentor nitens*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Otobius megnini* y *Argas persicus*, pero *R. microplus*, por su gran extensión y daños que ocasiona al ganado es considerada como la más importante (SENASICA, 2015).

Esta garrapata ha sido la principal especie controlada en las campañas antiparasitarias realizadas en México desde 1975 y se encuentran en las regiones de la península de Yucatán (Rodríguez-Vivas, 2006), Veracruz, Morelos (Alonso-Díaz, et al., 2007), así como en diversas regiones de prácticamente toda la zona noreste y sudoeste del país en donde existe una campaña permanente para el control y la erradicación de este parásito (Figura 8).

El control de *R. microplus* es una tarea permanente en México porque, como ya se ha mencionado, esta garrapata habita principalmente en zonas tropicales y subtropicales; regiones como lo son la parte sur del estado de Veracruz, Tabasco, el norte de Chiapas y prácticamente toda la península de Yucatán poseen este tipo de climas (SENASICA, 2015).

En algunos de estos lugares todavía es difícil implementar una estrategia eficaz para el control de esta garrapata. Por ejemplo, en el trópico húmedo de Veracruz, se desconoce la dinámica de población *R. microplus* en el ganado bovino durante el año y por ende se ha utilizado de forma no planificada el uso de ciertos insecticidas que ha dado lugar a la formación de ciertas cepas resistentes a algunos ixodídeos como los organofosforados, piretroides y amidinas; así mismo, se ha encontrado que se necesita un mayor control durante los meses de mayo a septiembre que es cuando las condiciones ambientales favorecen la proliferación de este parásito (Alonso-Díaz, 2007).

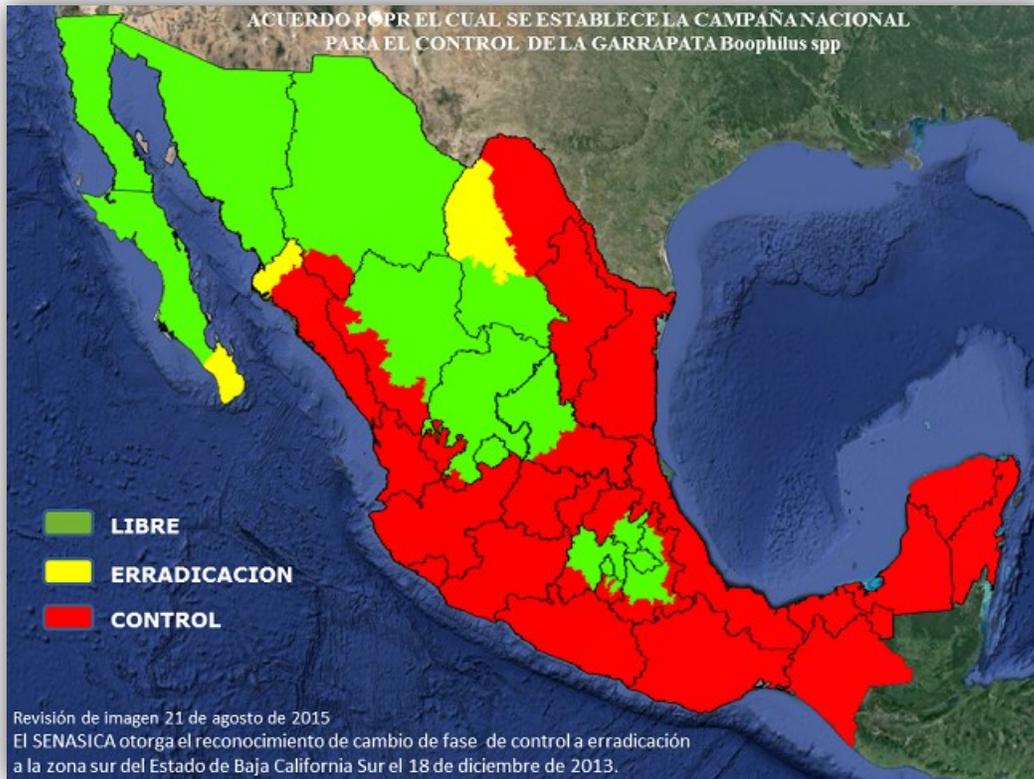


Figura 8. Zonas de México donde se encuentra presente *R. microplus*.

La fase libre (94.4 millones de hectáreas) equivale al 47.88% del territorio nacional. Las zonas en fase de erradicación cuentan con 1.1 millones de hectáreas, que se ubican en las áreas en las cuales el parásito ha sido eliminado por efectos de la Campaña y representan un 0.57%. Las áreas en fase de control en este momento alcanzan una superficie total de 101.6 millones de hectáreas y representan el 51.5% del territorio mexicano (SENASICA, 2015).

El problema con *R. microplus* en México ha escalado a tal punto en el cual ha sido necesario la implementación de normas como la Norma Oficial Mexicana NOM-019-ZOO-1994. “Campaña nacional contra la garrapata *Boophilus spp.*” la cual tiene como objetivo establecer los procedimientos, actividades, criterios, estrategias y técnicas para el control y erradicación de esta garrapata y en donde se especifican las disposiciones generales de dicha norma, las fases de la campaña, el procedimiento para el diagnóstico, los tratamientos ixodicidas como los baños de inmersión, los baños de aspersión, cómo detectar y garantizar si alguna población de garrapatas está creando resistencia a los ixodicidas, las enfermedades transmitidas por esta garrapata, cómo tratar al ganado, así como las medidas de cuarentena y la movilización de los animales.



3.2.4. Control de la garrapata

En México se han registrado 82 especies de garrapatas tanto en animales silvestres como domésticos siendo *R. microplus* la que mayor impacto tiene en la ganadería debido a su amplia distribución en regiones tropicales y subtropicales, a los daños económicos, a los problemas de resistencia a ixodicidas, y a las enfermedades que trasmite. Los métodos de control se pueden dividir en dos grandes grupos: control químico que incluye el uso de ixodicidas (estrategia mas empleada en la actualidad) y control no químico (Rodríguez-Vivas, 2013) que incluye una serie de estrategias las cuales son en su mayoría procesos mecánicos.

3.2.4.1. Control químico

El control de las garrapatas y la prevención de enfermedades son ampliamente dependientes del uso de acaricidas químicos. Sin embargo, un gran número de problemas están asociados con el uso de acaricidas como los son la contaminación ambiental, contaminación de la leche y la carne del ganado, desarrollo de resistencia y, por supuesto, los gastos que implican (Bissinger & Roe, 2010).

El principal método de control de *R. microplus* es la aplicación de ixodicidas, pero el uso irracional de éstos, los han vuelto ineficaces en algunas regiones debido a la aparición de cepas resistentes a estos productos. La resistencia es uno de los mayores problemas, debido a que la disponibilidad de nuevos antiparasitarios es cada vez más escasa (Alonso-Díaz, 2006).

Los métodos de control químico de las garrapatas, tienen como función romper los ciclos de vida de las garrapatas a través de la aplicación de ixodicidas a intervalos determinados por la región ecológica, especies a las que se va a combatir, eficacia residual o persistencia del antiparasitario. (Rodríguez-Vivas, 2013). En México existen más de 50 productos para el control de garrapatas que incluyen seis grupos distintos con diferencias en sus mecanismos de acción que son organofosforados, piretroides, amidinas, lactonas macrocíclicas o endectocidas, fenilpirazolonas e inhibidores del desarrollo (SENASICA, 2015). En la Tabla 3 se presentan algunos de los ixodicidas más utilizados en México para el control de garrapatas en el ganado bovino.



Tabla 3. Ixodicidas utilizados en México para el control de garrapatas en el ganado bovino

Familia	Sustancia activa	Forma de aplicación
Organofosforados	Coumafos	Inmersión, aspersión
	Clorpirifos	Inmersión, aspersión
	Clorfenvinfos	Inmersión, aspersión
Piretroides sintéticos	Cipermetrina	Inmersión, aspersión, derrame dorsal
	Deltametrina	Inmersión, aspersión, derrame dorsal
	Flumetrina	Inmersión, aspersión, derrame dorsal
	Lambdacyalotrina	Derrame dorsal
	Alfacipermetrina	Inmersión, aspersión, derrame dorsal
Amidinas	Amitraz	Inmersión, aspersión
Lactonas macrocíclicas (endectocidas)	Ivermectina	Inyectable, derrame dorsal
	Moxidectina	Inyectable
	Doramectina	Inyectable
Fenilpirazolonas	Fipronil	Derrame dorsal
Inhibidores del desarrollo	Fluazu	Derrame dorsal

Fuente: (Rodríguez-Vivas, 2013).

El uso excesivo de este tipo de control ya ha provocado que cepas de *R. microplus* manifiesten resistencia a dos de los acaricidas más utilizados en México que son los organofosforados y los piretroides sintéticos (Rodríguez-Vivas, 2006). Otros acaricidas a los cuales las garrapatas han desarrollado resistencia incluyen a las lactonas macrocíclicas y las amidinas (Pérez-González, 2013).

En México y en el mundo se emplean estrategias que previenen que las garrapatas generen resistencia a ixodicidas, así como tácticas que evitan el uso de éstos o de algún otro plaguicida potencialmente perjudicial al ambiente o a los seres vivos. Cabe mencionar que en México todo ixodicida debe estar



evaluado por la SAGARPA y autorizado por la CICOPLAFEST (Norma Oficial Mexicana NOM-019-ZOO-1994).

En México existen varios métodos no químicos que se han empleado con éxito para el control de garrapatas (el uso de razas bovinas resistentes a garrapatas, rotación y descanso de praderas, control biológico y vacunas). Sin embargo, el método más promisorio para reducir las poblaciones de garrapatas, es el control integrado de garrapatas. Este control consiste en aplicar sistemáticamente dos o más métodos de control de plagas, que afecten negativamente a una especie hospedadora, disminuyendo el número de aplicaciones de productos químicos y reduciendo los riesgos sobre la salud humana y ambiental (Rodríguez-Vivas, 2013).

3.2.4.2. Control no químico

El control no químico se aplica durante la fase libre del ciclo biológico de *R. microplus* que es la etapa en la que este parásito aún no depreda a su huésped, por lo que este tipo de control es preventivo y no correctivo. Algunas de estas estrategias se mencionan a continuación:

Predadores

Algunos animales que son predadores naturales de las garrapatas pueden mitigar la proliferación de este parásito (Desquesnes, 1994). Estos animales (usualmente gallinas) pueden ser introducidos en los lugares donde se encuentre el ganado, o bien, pueden ser los mismos animales salvajes (aves salvajes, hormigas) que forman parte del ecosistema.

Dstrucción del hábitat natural

Este método consiste en la supresión de todos los factores que favorecen la puesta, incubación o eclosión de los huevesillos de *R. microplus*, o la eliminación de las áreas en las que las larvas de este parásito encuentran un lugar propicio para hallar a un huésped, por ejemplo, la remoción del pasto, reducir la humedad, etcétera. (Desquesnes, 1994).



Rotación de praderas

El sistema de rotación se basa en descansos obligados de las praderas con la finalidad de presionar a las garrapatas en su etapa de vida libre a impedir o retardar que las larvas activas encuentren a su hospedero para que mueran por hambre y deshidratación.

Otro tipo de control es el uso de cierto tipo de vegetación como algunas leguminosas con capacidad para atrapar larvas, mediante pelos y secreciones glandulares viscosas presentes en sus hojas y que tienen la capacidad de inmovilizar a las garrapatas. También es efectivo el uso de los agentes biológicos que potencialmente pueden ser usados para el control de garrapatas como bacterias y hongos que afectan principalmente los estadios de vida libre de las garrapatas y el uso de vacunas que reduzcan la capacidad reproductiva de las hembras repletas (Rodríguez-Vivas, 2013).

En la literatura se pueden encontrar estudios sobre el control integrado de garrapatas cuyo propósito es la asociación del medio ambiente y la dinámica de población de las especies de plagas, utilizando una combinación de técnicas y métodos sustentables que sean compatibles y que mantengan niveles bajos de las poblaciones de plagas que causan pérdidas económicas (Rodríguez-Vivas, 2013), así como planes de acción recomendados para evitar los estragos producidos por este parásito (Desquesnes, 1994).

3.2.5. Resistencia a insecticidas

La resistencia se define como la capacidad de una fracción poblacional de garrapatas, para sobrevivir a ciertas concentraciones de productos garrapaticidas, que resultan letales o afectan la reproducción del resto de la población considerada como normal, la cual una vez establecida es hereditaria (Norma Oficial Mexicana NOM-019-ZOO-1994).

Existen dos mecanismos por los cuales se puede generar resistencia: la resistencia cruzada es el mecanismo que utilizan especies de insectos resistentes para sobrevivir a la exposición de insecticidas relacionados químicamente, usando un patrón de detoxificación genérico, y la resistencia múltiple que es la utilización de varios mecanismos hacia la acción de varias clases de insecticidas no relacionados químicamente (Alonso-Díaz, 2006). El principal mecanismo por el cual las garrapatas generan resistencia



a los ixodicidas es por medio de una evolución genética mediante un proceso de adaptación gradual o resistencia cruzada.

En México, la resistencia a acaricidas organofosforados y a hidrocarburos clorados fue documentado por vez primera en el año de 1981, siete años después que estos insecticidas se utilizaron de sobremanera. Se demostró que la prevalencia de la resistencia era mayor en las regiones este y noreste de México y por consiguiente las autoridades mexicanas autorizaron el uso de piretroides sintéticos y amidinas como medida de contención de las garrapatas resistentes a los organofosforados; siete años después, en 1993, se reportaron los primeros casos de resistencia a los piretroides sintéticos (Rodríguez-Vivas, 2006).

En la lucha para poder erradicar la proliferación de las garrapatas, actualmente se utilizan lactonas macrocíclicas como la ivermectina, pero ya incluso con este ixodicida hay estudios realizados en la península de Yucatán donde se ha encontrado que las garrapatas empiezan a generar resistencia (Perez-Cogollo, 2010) así como en regiones de Brasil (Klafke, 2006) en Uruguay (Castro-Janer, 2011) e incluso en la zona de Punjab en la India donde la ivermectina ha sido utilizado cada vez con mayor frecuencia y desmesuradamente por grangeros de la zona (Singh, 2015).

3.3. Carbamatos

Los carbamatos son moléculas orgánicas, cuyo grupo funcional está constituido de un átomo de nitrógeno unido al grupo carbonilo y este a su vez unido a otro átomo de oxígeno. Son ésteres derivados del ácido carbámico (de ahí su nombre). Los carbamatos son bastante estables a diferencia del ácido carbámico que es inestable y se descompone rápidamente. (Wade, 2004) Anteriormente también se les conocía como uretanos; nomenclatura antigua, confusa y actualmente en desuso que fue acuñado por la clase de polímeros denominados “poliuretanos”.

Estos compuestos se nombran como “carbamato de alquilo” donde la parte de alquilo se refiere a *O*-alquilo (o a la mitad derivada del alcohol). Todos los carbamatos con sustituciones en el átomo de nitrógeno se indican mediante la notación: carbamato de (*N*-alquilo) (Adams & Baron, 1965). Los carbamatos son muy estables debido la resonancia electrónica que existe entre los dos átomos de oxígeno

y el átomo de nitrógeno. Las tres posibles estructuras resonantes se muestran a continuación en la Figura 9.

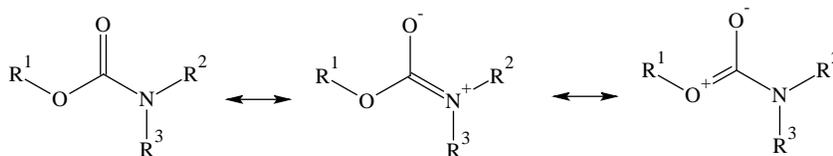


Figura 9. Posibles estructuras de resonancia para el grupo funcional carbamato

Algunos carbamatos v.g. carbamato de etilo (uretano), se encuentran en la naturaleza en muchas comidas y bebidas fermentadas. El precursor del carbamato de etilo es también bien conocido por estar genéticamente relacionado con bacterias de ácido láctico (Idzik, 2015).

Los carbamatos se pueden dividir en tres grandes grupos: carbamatos, tiocarbamatos (dos isómeros estructurales) y ditiocarbamatos (Figura 10) los cuales se originan al sustituir uno o ambos átomos de oxígeno por azufre.

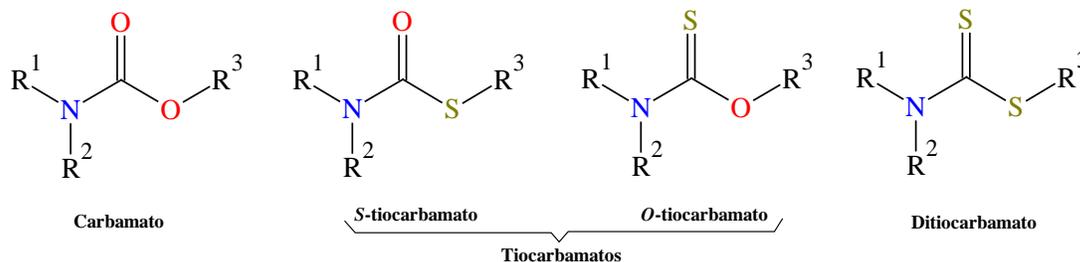


Figura 10. Análogos de los carbamatos

Entre las aplicaciones de los carbamatos que podemos encontrar hoy en día son principalmente como farmacéuticos, agroquímicos (pesticidas, herbicidas, insecticidas, fungicidas, etc.), como intermediarios en síntesis orgánica (grupos protectores), entre otros (Chaturvedi D., 2012). Otro uso importante de los carbamatos es en la fabricación de poliuretanos; polímeros formados principalmente por isocianatos y polidíoles, los cuales pueden ser encontrados en gran cantidad de productos de uso común como asientos de espuma, sellos de espuma, adhesivos, fibras sintéticas (Spandex) e incluso en condones (Seymour & Kauffman, 1992).

El uso terapéutico de los carbamatos se conoce desde hace mucho tiempo; por ejemplo, el carbamato de etilo fue primeramente utilizado en los Estados Unidos como agente antineoplásico pero se encontró que tiene un efecto cancerígeno en los mamíferos (Adams & Baron, 1965). Otra aplicación terapéutica que se les ha determinado es en el uso de medicamentos como el Meprobamato (U.S.P.) y dicarbamatos de propanodiolos como relajantes musculares (tranquilizantes).

Entre sus usos en la farmacéutica, algunos compuestos como la fisostigmina previenen la rotura de acetilcolina inhibiendo la AChE en regiones del cerebro (córtex e hipocampo); relevantes para la enfermedad de Alzheimer, por lo que reduce el desarrollo de la neurodegeneración y alivia los síntomas de este padecimiento (Gupta R. C., 2006). Entre otros usos terapéuticos se encuentran: el tratamiento contra la enfermedad de miastenia gravis, el glaucoma, reversión del bloqueo neuromuscular, envenenamiento por (serpientes) elápidos e íleo paralítico (King & Aaron, 2015).

Además, existen diversos compuestos con actividad biológica utilizados para muy variados propósitos que tienen carbamatos en su estructura, como lo son compuestos anticancerígenos, antibacteriales, antipalúdicos, antidiabéticos, antioxidantes, antiinflamatorios, antituberculosos, antiprogestacionales, anti-VIH, antiestrogénicos, entre otros. Algunos de estos compuestos se muestran en la Figura 11 (Chaturvedi D., 2012).

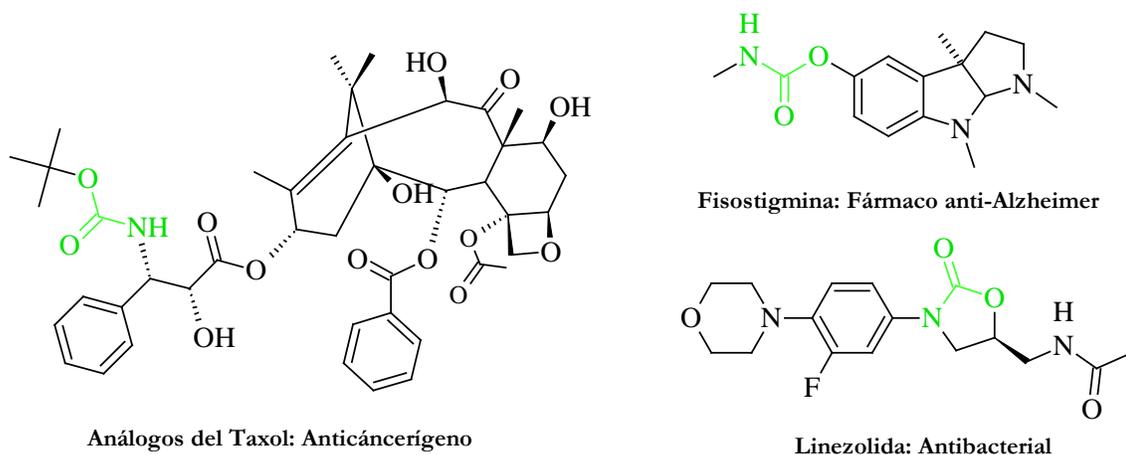


Figura 11. Fármacos biológicamente activos con el grupo funcional carbamato

Además, en la actualidad los carbamatos están teniendo un rol importante en la química medicinal por su estabilidad química y su capacidad de incrementar la permeabilidad a través de las membranas celulares. Estos atributos de los carbamatos orgánicos se han explotado en el diseño de fármacos y/o profármacos y como resultado, los carbamatos se han convertido en una opción de sustitución de enlaces peptídicos (Ghosh & Brindisi, 2015).

3.3.1. Clasificación de los carbamatos

Los carbamatos pueden ser clasificados en dos grandes grupos, orgánicos e inorgánicos. Dependiendo de las variaciones estructurales que se presentan dentro de la molécula, pueden seguir una clasificación como la de la Figura 12.

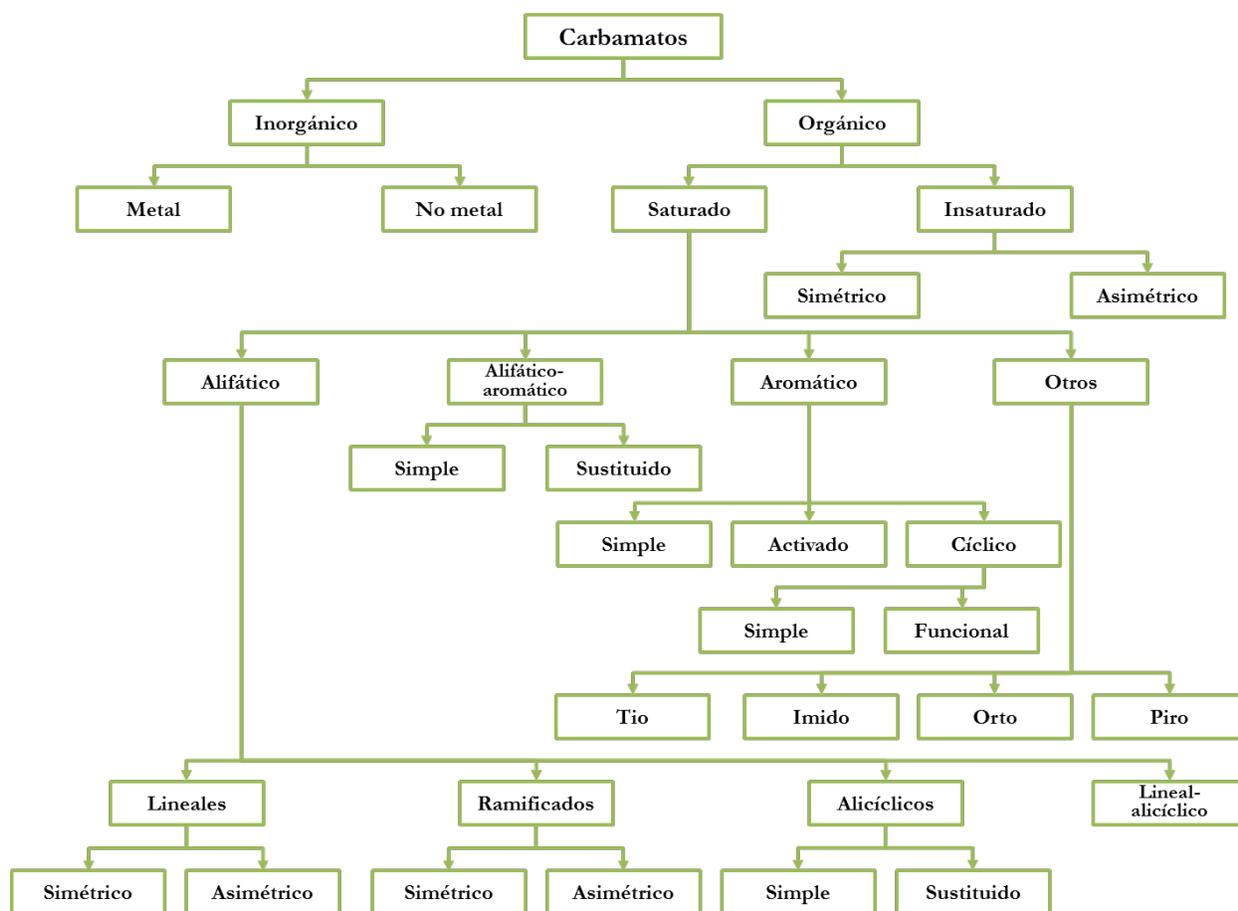


Figura 12. Clasificación de los carbamatos (Chaturvedi D., 2012)



3.3.2. Síntesis de carbamatos

A pesar de que la mayoría de los artículos tratan sobre la síntesis de carbamatos orgánicos, las sales inorgánicas de carbamato de amonio son producidas y empleadas como intermediarios en la producción de urea a partir de amoníaco y dióxido de carbono (McGinnis & Elimelech, 2007).

Como se puede ver, los carbamatos, tienen muchas aplicaciones y en gran medida, esto depende de los enlaces contiguos que se tengan en el grupo funcional carbamato, así como de la estructura general del compuesto.

En la literatura se pueden encontrar varios métodos de preparación partiendo de muchos y variados sustratos para la obtención de carbamatos; algunos de estos métodos se mencionan a continuación junto con un ejemplo representativo para cada caso.

3.3.2.1. Síntesis de carbamatos a partir de fosgeno

El fosgeno ha tenido un gran impacto en la química orgánica en reacciones de carbonilación, cloración y deshidratación (Babad & Zeiler, 1973). Ofrece la posibilidad de unir a dos entidades nucleofílicas al mismo átomo de carbono, lo cual permite la síntesis de compuestos como carbonatos, ureas y carbamatos. A pesar de que el fosgeno es industrialmente producido y usado, es gaseoso a temperatura ambiente y extremadamente tóxico. Compuestos más seguros (Figura 13) como el cloroformiato de 1,1,1-triclorometilo (difosgeno) y el bis(1,1,1-triclorometil)carbonato (trifosgeno) han manifestado ser buenos sustitutos en la mayoría de los casos (D'Addona & Bochet, 2001).

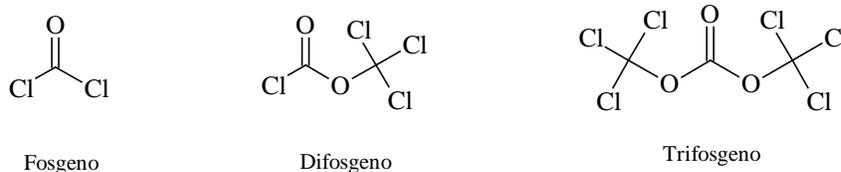


Figura 13. Derivados del fosgeno

En la síntesis de carbamatos a partir del fosgeno, se producen intermediarios cloroformiatos e isocianatos que también se han empleado en la síntesis orgánica de carbamatos (Chaturvedi D., 2012). El



cloroformiato se produce por medio de la reacción de alcoholes/fenoles con fosgeno, el cual reacciona con aminas/aminas sustituidas para dar como resultado al carbamato correspondiente (Figura 14).

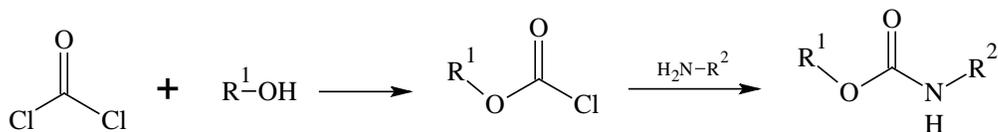


Figura 14. Síntesis de carbamatos a partir de fosgeno.

Cabe mencionar que este tipo de reacciones se ven favorecidas en la presencia de catalizadores como ácidos de Lewis (Chaturvedi D. , 2012).

El fosgeno reacciona con alquil y aril aminas o sus sales para producir cloruro de carbamoilo que puede ser fácilmente deshidrohalogenado a isocianato de acuerdo con la ecuación de la Figura 15, en el cual tras la adición de un alcohol, se forma el carbamato deseado (Babad & Zeiler, 1973).

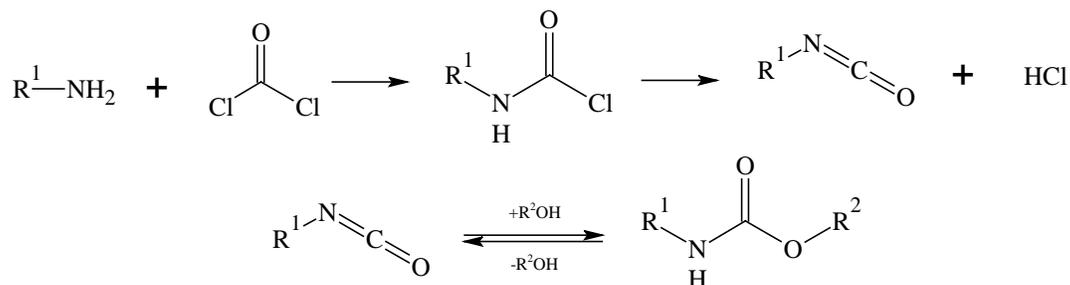


Figura 15. Síntesis de carbamatos por medio de isocianatos

De los principales usos industriales que se le ha dado a los isocianatos, es en la producción de poliuretanos. Alrededor de 12 millones de toneladas de poliuretano son las que se producen anualmente partiendo de glicoles o polidíoles y diisocianatos (Chaturvedi D. , 2012).

3.3.2.2. Carbonilación reductiva de nitrocompuestos aromáticos

La reacción de carbonilación de nitrocompuestos es exotérmica y es catalizada por paladio, rutenio o rodio. Además, platino, iridio y hierro han demostrado ser activos para este tipo de reacción (Chaturvedi D., 2012). Watanabe (1982) fue el primero en reportar una reacción de este tipo (Figura 16) en donde utilizó un catalizador de platino (II) – estaño (IV) para la carbonilación reductiva de nitrobenzeno



obteniendo buenos rendimientos. La reacción se llevó a cabo a 180°C bajo presión de monóxido de carbono (60 atm) durante 4 horas (Watanabe, 1982).

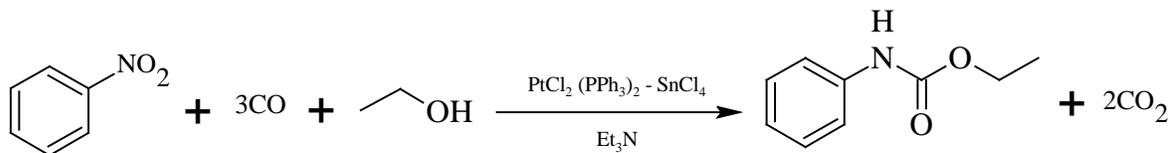


Figura 16. Ejemplo de carbonilación reductiva para la síntesis de carbamatos

3.3.2.3. Carbonilación oxidativa de aminas

La síntesis de carbamatos por este tipo de reacción se consigue con aminas, alcoholes, monóxido de carbono y oxígeno en presencia de un catalizador metálico. Los catalizadores usados durante la carbonilación oxidativa son: paladio, platino y haluros metálicos, cobre y rutenio (Chaturvedi D., 2012). En la Figura 17 se presenta la reacción de carbonilación oxidativa para la síntesis de carbamatos con un catalizador de paladio en presencia de yoduro de cesio, partiendo de anilina y etanol la cual dio rendimientos muy altos (98%) (Fukuoka, 1984).

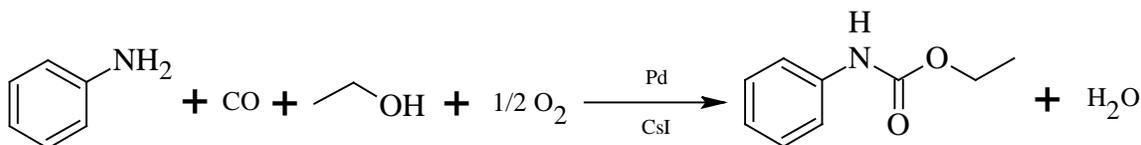


Figura 17. Ejemplo de síntesis de carbamatos por carbonilación reductiva

3.3.2.4. Síntesis de carbamatos utilizando dióxido de carbono

La síntesis de carbamatos a partir de dióxido de carbono ha tenido un gran impacto porque no involucra la presencia de sustratos tóxicos como el fosgeno, isocianato, cloruro de carbamoilo o cloroformiato, además, es un insumo barato, seguro y asequible (Yoshida, 1989). Para este tipo de síntesis, el dióxido de carbono puede estar: en estado gaseoso, en estado supercrítico o formarse mediante procesos electroquímicos (Chaturvedi & Ray, 2006).

Yoshida (1989) ha reportado la síntesis de cabamatos a partir de alquilaminas y halogenuros de alquilo con dioxido de carbono con tiempos de reacción de hasta 48 horas y con rendimientos no muy buenos

(0-62%). Así pues, se han realizado diversas modificaciones experimentales involucrando gran cantidad de sustratos como epóxidos (Figura 18), con especies iónicas, o con especies básicas entre otros (Chaturvedi & Ray, 2006; Yoshida & Inoue, 1978) para mejorar esta reacción.

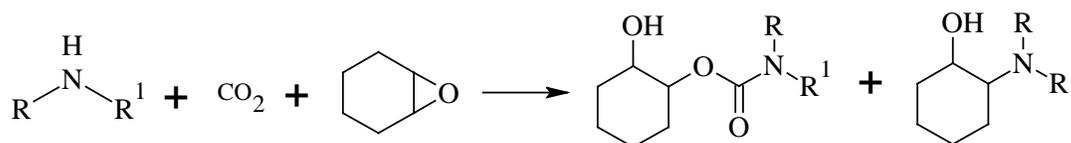


Figura 18. Ejemplo de síntesis de carbamatos usando CO_2 y epóxidos

Un ejemplo de esta reacción (Figura 19) es el presentado por Pérez (2002) donde se obtuvieron *N*-alquilcarbamatos con excelentes rendimientos por medio de una *trans*-carboxilación de diversas aminas empleando un complejo de DBU- CO_2 y una subsecuente *O*-alquilación

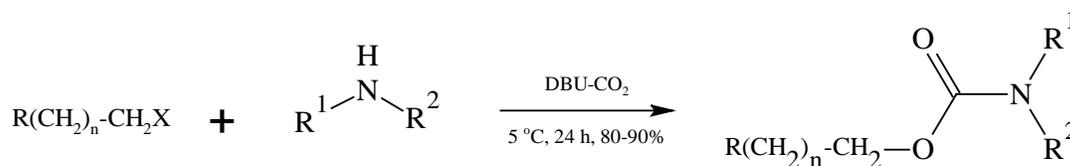


Figura 19. Ejemplo de síntesis de carbamatos usando CO_2 y halogenuros de alquilo

Un método electroquímico para la síntesis de carbamatos fue reportado por Casadei en 1997 (Figura 20) donde la reducción electroquímica de O_2 en un disolvente aprótico dipolar en la presencia de CO_2 dio un reactivo carboxilante capaz de convertir algunas aminas y sus derivados en carbamatos. La base electroquímica fue generada por la 2-pirrolidona seguida de la adición de CO_2 y yoduro de etilo.

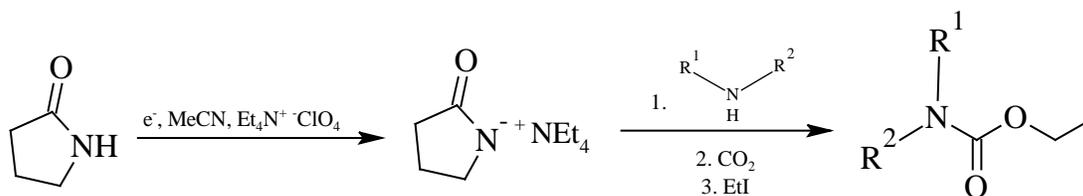


Figura 20. Síntesis de carbamatos utilizando CO_2 en un proceso electroquímico

Así mismo, también existen reacciones en las que se ocupa CO_2 supercrítico (Figura 21) como el reportado por Yoshida (2000) en el cual se sintetizan carbamatos a partir de aminas y halogenuros de

alquilo utilizando scCO_2 , K_2CO_3 , y haluros de tetra-n-alquilamonio actuando como catalizadores de transferencia de fase.

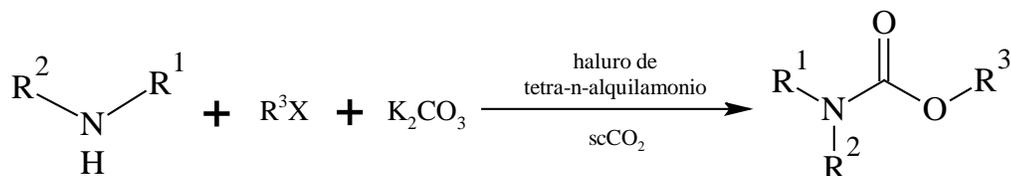


Figura 21. Ejemplo de síntesis de carbamatos utilizando CO_2 supercrítico

Otra fuente importante de la funcionalidad carbonil en la síntesis de carbamatos son los carbonatos. La reacción entre aminas primarias o secundarias con carbonatos necesita un catalizador apropiado para poder obtener satisfactoriamente las tasas de conversión y altas selectividades. Bases fuertes como alcóxidos de metales alcalinos, así como compuestos de zinc, cobalto, estaño y aluminio han sido empleados como catalizadores en la carbonilación de anilinas y aminas aromáticas (Chaturvedi & Ray, 2006).

Un ejemplo de esto es la reacción presentada en la Figura 22 donde se muestra la síntesis de carbamatos partiendo de aminas utilizando DCM catalizado por alúmina de alta porosidad ($\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$) (Vauthey, 2000).

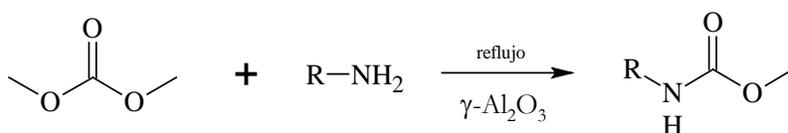


Figura 22. Ejemplo de síntesis de carbamatos utilizando carbonatos

3.3.2.5. Síntesis de carbamatos a partir de tiocarbamatos/ditiocarbamatos

Tandel (1993) y su equipo han publicado un método en el cual se pueden obtener carbamatos a partir de ditiocarbamatos directamente con un tratamiento de metóxido de sodio o bien en una serie de pasos en las que los ditiocarbamatos son transformados primeramente a tiocarbamatos y posteriormente a carbamatos (Figura 23).

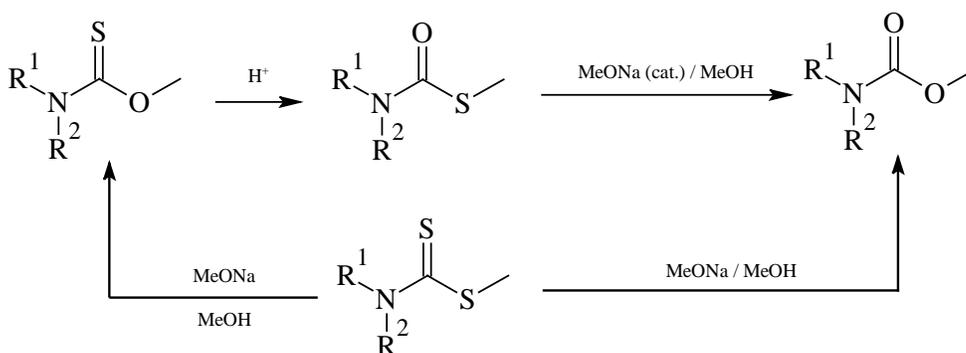


Figura 23. Síntesis de carbamatos a partir de tiocarbamatos o ditiocarbamatos

Otro método de síntesis parecido es la transposición de Newman-Kwart que es una transformación térmica de *O*-ariltiocarbamatos de *N,N*-diaquilo a *S*-ariltiocarbamatos de *N,N*-diaquilo (Moseley & Renny, 2010).

3.3.2.6. Síntesis de carbamatos por transposición de Hofmann

La clásica reacción de transposición de Hofmann involucra la presencia de NaOH y bromo molecular y es utilizada para convertir carboxamidas primarias en aminas. Últimamente se han desarrollado metodologías con base en este tipo de reordenamiento para la síntesis de carbamatos; pero este método no siempre es efectivo con todo tipo de sustratos. Por este motivo se han realizado diversas modificaciones para optimizar la reacción.

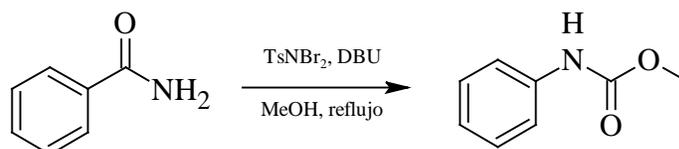


Figura 24. Ejemplo de síntesis de carbamatos utilizando la transposición de Hofmann

Así, se han realizado experimentos con algunos reactivos como especies de yodo hipervalentes, tetraacetato de plomo, tribromuro de benciltrimetilamonio, NBS-(HgOAc)₂, NBS-NaOMe, NBS-DBU, MeOBr, TBA-Br₃, y NaBrO₂-NaBr entre otros (Borah & Phukan, 2012). Un ejemplo de esta reacción es el mostrado en la Figura 24 el cual fue publicado por Borah & Phukan (2012) en donde se realiza la síntesis de carbamatos a partir de varias benzamidas y fenetilaminas empleando TsNBr₂ en presencia de



DBU en metanol, con un tiempo de reacción de 10-20 min a 65°C con excelentes rendimientos (mayores al 90%).

3.3.2.7. Síntesis de carbamatos por transposición de Curtius

En la transposición de Curtius un cloruro de ácido reacciona con el ión azida para dar lugar a una acilazida, que sufre un reordenamiento cuando se calienta produciendo un isocianato (Wade, 2004) el cual puede ser tratado con un alcohol para dar el carbamato correspondiente (Figura 25) (Scriven & Turnbull, 1988).

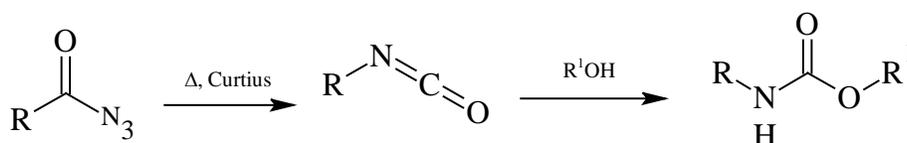
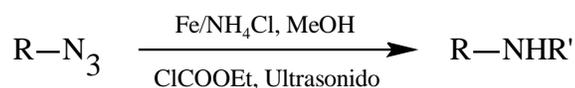


Figura 25. Síntesis de carbamatos por transposición de Curtius

También, se puede encontrar en la literatura reacciones donde azidas son directamente convertidas a los carbamatos (Figura 26) correspondientes como lo reportan Chandrasekhar y Narsihmulu (2000) que emplearon Fe/NH₄Cl en metanol y sonicación como fuente de energía, lo cual les dio la ventaja de la no formación de subproductos, que es característico en reacciones de este tipo pero usando microondas.



R= alquil, aril

R'= COOEt, Cbz, Boc

Figura 26. Ejemplo de conversión directa de azidas a carbamatos

3.3.2.8. Síntesis de carbamatos por transposición de Lossen

Los O-acil derivados del ácido hidroxámico dan isocianatos cuando son tratados con bases o en algunos casos, incluso con solo calentamiento; esta es una reacción conocida como transposición de Lossen (Smith & March, 2007). Se pueden sintetizar carbamatos a través de la captura *in situ* del intermedio isocianato con un alcohol (Figura 27) (Chaturvedi D., 2012).

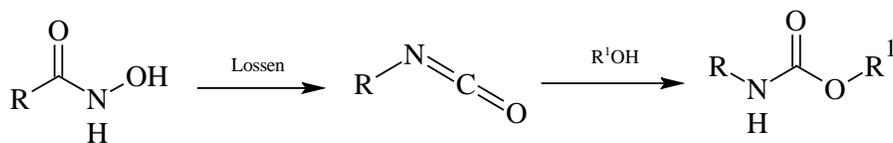


Figura 27. Síntesis de carbamatos por transposición de Lossen

3.3.2.9. Síntesis de carbamatos utilizando carbonatos metálicos

Los carbonatos y bicarbonatos se han empleado de forma efectiva para proveer la funcionalidad carbonil en la preparación de carbamatos. Una variedad de carbonatos como carbonato de potasio (K_2CO_3), carbonato de sodio (Na_2CO_3) y carbonato de cesio (Cs_2CO_3) han sido usados solos o en combinación con diferentes sistemas catalíticos (Chaturvedi D., 2012). Salvatore y su equipo (2001) reportan una reacción de síntesis de carbamatos (Figura 28) partiendo de aminas primarias, aminas aromáticas o aminas heterocíclicas utilizando Cs_2CO_3 , CO_2 , *n*-BuBr y TBAI a temperatura ambiente empleando DMF como disolvente obteniendo excelentes rendimientos.

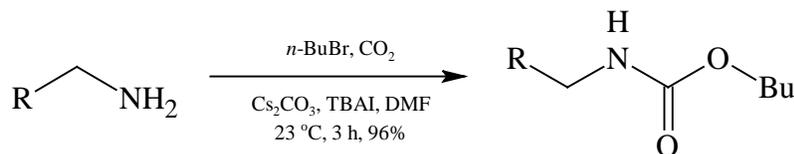


Figura 28. Ejemplo de síntesis de carbamatos utilizando un carbonato metálico

3.3.2.10. Síntesis de carbamatos utilizando cianato de sodio

Por las implicaciones que tienen algunas síntesis para obtener carbamatos primarios, se han desarrollado metodologías para atacar este problema. Modarresi-Alam (2007) ha reportado el uso de cianato de potasio para la síntesis de carbamatos primarios (Figura 29) a partir de fenoles o alcoholes en ausencia de disolventes y empleando ácido perclórico soportado en sílice obteniendo altos rendimientos y pureza (70-80%).

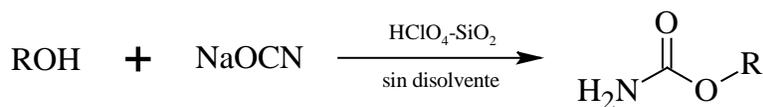


Figura 29. Ejemplo de síntesis de carbamatos utilizando cianato de sodio



3.3.2.11. Síntesis de carbamatos utilizando el reactivo de Burgess

El reactivo de Burgess que es preparado (Figura 30) a partir de metanol, isocianato de clorosulfonilo y trietilamina, ha demostrado ser un reactivo eficaz para la *cis*-deshidratación estereoespecífica de alcoholes secundarios y terciarios para obtener olefinas (Smith & March, 2007). En esta reacción, los alcoholes primarios no reaccionan vía una eliminación debido a una competitiva (y predominante) reacción de desplazamiento para formar los carbamatos metílicos correspondientes (Chaturvedi D. , 2012).

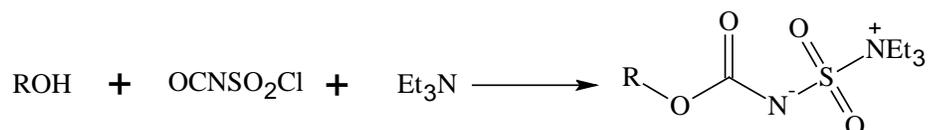


Figura 30. Preparación del reactivo de Burgess

Muchos tipos de alcoholes se han utilizado para obtener reactivos de Burgess más eficientes, para poder obtener carbamatos con mayores rendimientos. Wood (2002) ha reportado la síntesis de un reactivo de Burgess que le permitió la transformación de alcoholes primarios en carbamatos (Figura 31). Aunque el objetivo de este trabajo fue la de proveer un método sencillo de protección de alcoholes primarios, demostró ser de interés en la síntesis orgánica por la gran variedad de alcoholes que se pueden convertir a carbamatos.

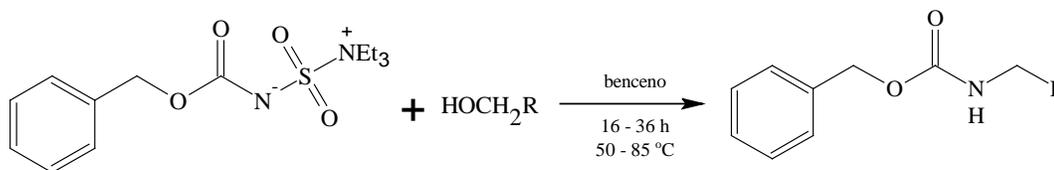


Figura 31. Ejemplo de síntesis de carbamatos utilizando el reactivo de Burgess

3.3.2.12. Síntesis de carbamatos utilizando ureas y alcoholes

Los carbamatos pueden ser sintetizados a partir de urea y alcoholes con temperaturas altas y altas presiones o utilizando catalizadores como cobalto o zinc (Adams & Baron, 1965). Un ejemplo de este tipo de reacciones es el presentado por Qin (2008) y su equipo de trabajo (Figura 32) en donde sintetizan *N*-fenilcarbamato de metilo de forma directa partiendo de anilina, urea y metanol en un solo paso en presencia de un catalizador de zeolita modificada KNO_3 HY obteniendo buenos rendimiento (82.6%).

Esta reacción tiene la ventaja de contar con materias primas asequibles y se lleva a cabo en condiciones relativamente suaves.

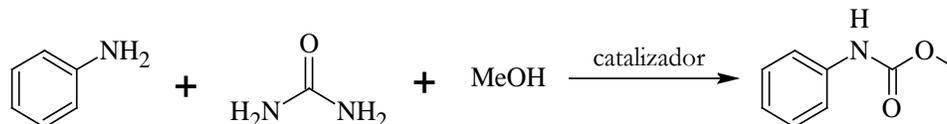


Figura 32. Ejemplo de síntesis de carbamatos utilizando urea y alcoholes

3.3.2.13. Síntesis de carbamatos a partir de compuestos carbonilo

Seijas y su grupo (2007) exponen un método en el cual se obtienen enol carbamatos (Figura 33) partiendo de acetofenonas sustituidas, aril cetonas cíclicas y α -aril cetonas con cloruro de *N,N*-diisopropilcarbamoilo utilizando como fuente de energía microondas y sin disolvente obteniendo rendimientos superiores al 93%.

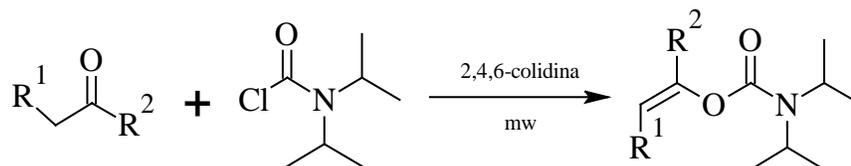


Figura 33. Ejemplo de síntesis de carbamatos a partir de compuestos carbonilo

3.3.2.14. Síntesis de carbamatos a partir oximas

Elghamry (2007) encontró una forma novedosa para la síntesis de carbamatos; al tratar de realizar una síntesis de derivados de pirrol, encontró que si se calentaban a 130°C cantidades equimolares de oximinoacetatos y aminas aromáticas primarias, se obtenían carbamatos (Figura 34).

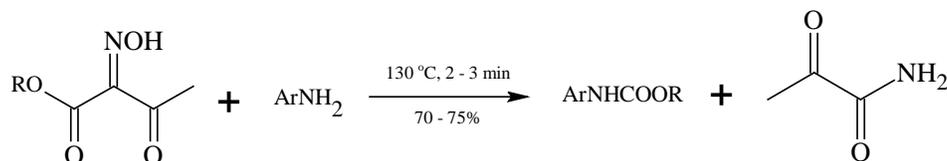


Figura 34. Ejemplo de síntesis de carbamatos a partir de oximas



3.3.2.15. Transesterificación de carbamatos

Un método para la obtención de carbamatos es la transesterificación en la que un grupo alcoxi de un carbamato es reemplazado por otro grupo alcoxi. Un ejemplo de esta reacción es la que se muestra en la Figura 35, donde se realiza una transesterificación con un alcohol partiendo de un carbamato con tiempos de reacción de 120 min y rendimientos del 60-85% utilizando un catalizador de titanio (Shapiro & Marzi, 1997).

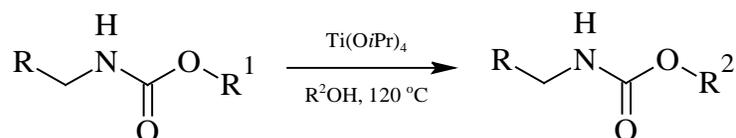


Figura 35. Ejemplo de síntesis de carbamatos por medio de una transesterificación

3.3.2.16. Síntesis de carbamatos vía carbonatos mixtos activados

Se han desarrollado carbonatos orgánicos como alternativas benignas y de bajo costo para la síntesis de carbamatos. En este contexto, se han desarrollado muchos nuevos agentes con base alcóxicarbonilante en carbonatos mixtos. Estos métodos son usualmente utilizados para la síntesis de carbamatos en el diseño de fármacos (Ghosh & Brindisi, 2015) como lo es el caso de la Figura 36 en donde se utiliza DSC para obtener carbamatos partiendo de alcoholes (Hamilton & Backes, 2006).

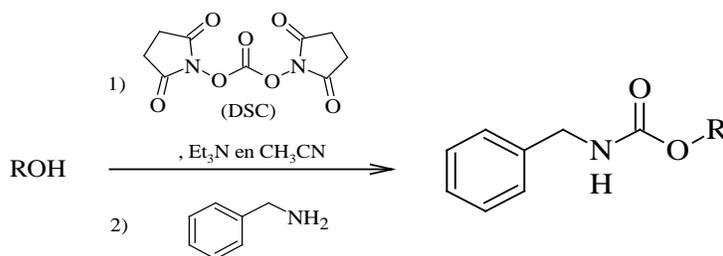


Figura 36. Ejemplo de síntesis de carbamatos vía carbonatos mixtos activados

3.3.3. Los carbamatos como insecticidas

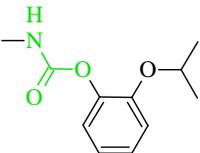
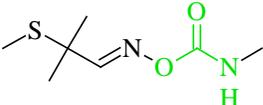
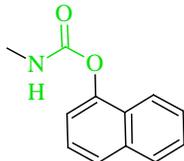
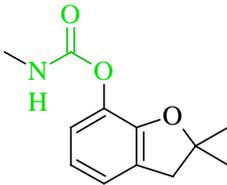
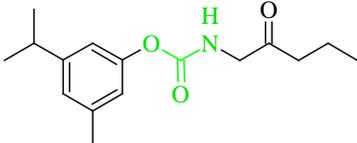
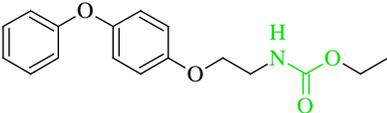
Cuando son utilizados correctamente, los insecticidas carbamatos ofrecen enormes beneficios a la sociedad: preservan e incrementan la producción de la agricultura, protegen a los humanos y a los



animales de insectos que son transmisores de enfermedades, etc. A pesar de que miles de carbamatos se han sintetizado, no más de una docena de compuestos se han utilizado como insecticidas. Actualmente, los insecticidas carbamatos se han vuelto mundialmente populares porque son seguros, dejando muy poco residuo persistente en el ambiente y en los seres vivos comparado con los organoclorados y los organofosforados (Gupta R. C., 2014).

Algunos carbamatos como propoxur, carbaryl y promacyl (Tabla 4) han sido utilizados para el control de piojos, pulgas y garrapatas con éxito en el Caribe. El mecanismo de acción de estos compuestos es variable, algunos como los mencionados en este párrafo actúan de forma similar a los organofosforados inhibiendo la AChE.

Tabla 4. Algunos insecticidas pertenecientes a la familia de los carbamatos

Nombre	Estructura química	Nombre	Estructura química
Propoxur		Aldicarb	
Carbaryl		Carbofuran	
Promacyl		Fenoxycarb	

Fuente: (Rawlins, 1987)

La AChE es la esterase de la serina que termina la acción del neurotransmisor acetilcolina, hidrolizándolo en acetato y colina, tanto los carbamatos como los organofosforados la inhiben; después de la inhibición de AChE, el exceso de acetilcolina se acumula en las sinapsis colinérgicas produciendo hiperestimulación inicial de la mayoría de los receptores colinérgicos y la eventual fatiga de unas de ellas.



La acción inhibitoria de AChE de los artrópodos, provoca parálisis neuromuscular y la muerte por tetanización. Los carbamatos pueden ser potentes inhibidores de la AChE, pero su inhibición no es tan prolongada como lo es la producida por insecticidas organofosforados (Richardson, 2013).

La inhibición de otras estereasas que contienen serina (butirilcolinesterasa y carboxilesterasa) también se produce en los tejidos diana y no diana; aunque no participan en el mecanismo de la toxicidad, tienen impacto en la toxicidad global. Los mecanismos implicados en el daño neuronal/neurotoxicidad inducida por los organofosforados y los carbamatos parecen estar vinculados con la excitotoxicidad (sistemas glutamatérgicos y colinérgicos) y la lesión mediada por radicales libres (Gupta & Milatovic, 2010). A pesar de esto, estudios demuestran que los efectos de algunos carbamatos en *R. microplus* son independientes de la inhibición de la AChE y que las alteraciones morfológicas observadas en los órganos reproductores de este parásito se debieron a las acciones de los carbamatos en la vitelogénesis y a la viabilidad de las células ováricas (Prado-Ochoa, 2014).

Anteriormente, en el Laboratorio de Química Medicinal de la FES-C se habían realizado estudios teóricos donde se logró constatar una tendencia que permitió predecir la actividad antihelmíntica de ciertos compuestos que presentaban una estructura de 4-(R)-fenilcarbamatos de alquilo (metilo y etilo) haciendo comparaciones con compuestos heterocíclicos denominados benzimidazoles que han demostrado tener actividad antihelmíntica (Angeles, 2000). Subsecuentemente se han sintetizado y evaluado carbamatos de etilo y metilo los cuales han mostrado ser efectivos contra la cepa *R. microplus* (Figura 37). Seis de estos carbamatos inhibieron la puesta de huevos y el desarrollo del embrión en tanto que dos alcanzaron el 100% de mortalidad en las larvas de estos ectoparásitos (Prado-Ochoa, 2013).

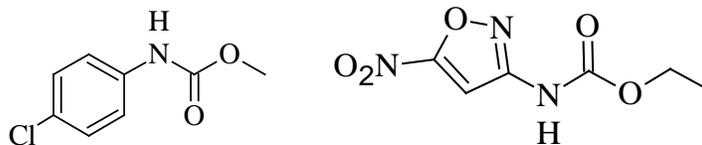


Figura 37. Compuestos LQM-917 y LQM-934

Carbamatos como el LQM-917 han demostrado tener una $EHIC_{99}$ de hasta 0.938 en cepas de garrapatas con resistencia a ixodicidas organofosforados, amidinas y piretroides; otros como el LQM-934 probaron tener efecto en la mortalidad de las larvas (Prado-Ochoa M. G., 2013).



Además, aunque muchos de los carbamatos probados por Prado-Ochoa (2013) no lograron tener un efecto de mortandad apreciable en los estudios de inmersión, los huevecillos que pusieron las garrapatas después de este tratamiento, mostraron significativos cambios físicos y no se observó en ningún momento la eclosión de estos huevos aun estando en condiciones óptimas, comprobando su efectividad.

A parte de estos, se han sintetizado otros carbamatos como el LQM-919 y el LQM-996 (Figura 38) que también han comprobado ser altamente eficaces contra algunas cepas *R. microplus* que son resistentes a los ixodicidas empleados en la actualidad (Pérez-González, 2013).

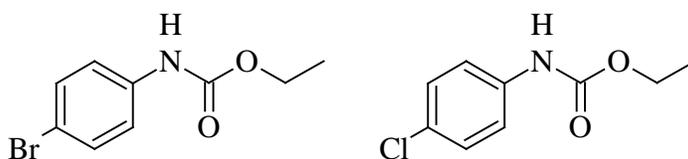


Figura 38. Compuestos LQM-919 y LQM-996

Conjuntamente se han realizado pruebas de toxicidad a estos carbamatos para evaluar la posibilidad de que sean un candidato alternativo a los ixodicidas empleados hoy en día en el ganado. Los resultados obtenidos indican que la DL_{50} por vía oral para cada carbamato fue de 300 a 2000 mg/kg, y la dérmica para cada uno fue mayor a 5000 mg/kg en ratas; se observaron algunos síntomas leves ocasionados por la aplicación de estos carbamatos pero con este estudio quedó constatado que la toxicidad oral y dérmica presentan un riesgo agudo bajo (Prado-Ochoa, 2014).



4. Justificación

El científico no estudia la naturaleza porque es útil; la estudia porque se deleita en ella, y se deleita en ella porque es bella. Si la naturaleza no fuese bella, no valdría la pena conocerla, y si no valiese la pena conocer la naturaleza, tampoco valdría la pena vivir la vida.

Jules-Henri Poincaré

Dado a que la garrapata del género *Rhipicephalus* se ha convertido en un serio problema para la industria pecuaria, no sólo en México, sino en otras regiones del mundo con climas tropicales o subtropicales y tomando en cuenta que estos parásitos han mostrado resistencia a algunos de los acaricidas utilizados con mayor frecuencia como lo son los organofosforados (George, 2004) la síntesis de nuevos compuestos ixodicidas, en especial análogos de los que ya han demostrado tener la actividad biológica deseable, ofrece un gran campo para la investigación y para que, en un futuro, se tenga la posibilidad de obtener un producto comercial asequible para la población que pueda controlar este tipo de problemas.



5. Materiales y Metodología

Me gustaba la ciencia. No fui orientado matemáticamente, así que me convertí en un químico orgánico.

Koji Nakanishi

A continuación se mencionan los datos de los reactivos utilizados para las síntesis y la metodología empleada para cada uno de los compuestos, así como aspectos técnicos de los equipos empleados, tanto durante la parte experimental como en la caracterización espectroscópica.

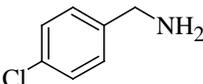
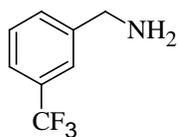
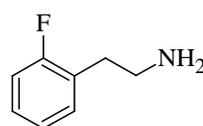
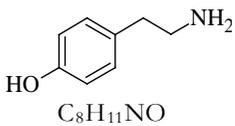
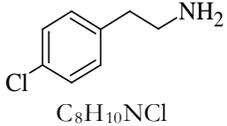
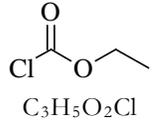
5.1. Reactivos

Todas las aminas utilizadas en la parte experimental se emplearon sin purificación previa, se usaron al momento de recibirse y se adquirieron de Sigma-Aldrich Co. al igual que el cloroformiato de etilo empleado para las síntesis de todos los compuestos, el cual se preservó en refrigeración a 5°C hasta el momento de su uso. Otro reactivo utilizado fue el carbonato de potasio (K_2CO_3) grado reactivo analítico marca Reactivos Química Meyer el cual también se usó en todas las síntesis.

En la tabla 5 se enlistan a estos reactivos junto con algunas de sus propiedades físicas y la clave del compuesto para las cuales se emplearon. Por otro lado, los disolventes utilizados durante toda la parte experimental (acetona, hexano, acetato de etilo) fueron de grado técnico los cuales previamente se destilaron. La clave de estos compuestos “LQM” proviene del acrónimo del lugar en donde se sintetizaron (Laboratorio de Química Medicinal) y la numeración de éstos está con base en compuestos análogos previamente sintetizados en este laboratorio.



Tabla 5. Reactivos utilizados en la parte experimental

Estructura química/Fórmula molecular	Nombre IUPAC (trivial)	Peso molecular (g/mol)	Densidad (g/mL)	Pureza (%)	Clave del compuesto
 C_7H_8NCl	1-(4-Clorofenil)metanamina	141.6	1.164	98	LQM-9012
 $C_8H_8NF_3$	1-[3-(Trifluorometil)fenil]metanamina	175.15	1.222	98	LQM-9013
 $C_8H_{10}NF$	2-(2-Fluorofenil)etanamina	139.17	1.066	99	LQM-9014
 $C_8H_{11}NO$	4-(2-Aminoetil)fenol (Tiramina)	137.18	Sólido	99	LQM-9015
 $C_8H_{10}NCl$	2-(4-Clorofenil)etanamina	155.62	1.112	98	LQM-9016
 $C_3H_5O_2Cl$	Cloroformiato de etilo	108.52	108.52	97	-
K_2CO_3	Carbonato de potasio	138.21	Sólido	99.6	-

5.2. Metodología empleada

Las reacciones se llevaron a cabo colocando en un matraz de bola de 25 mL la amina correspondiente para obtener 500 mg de compuesto, tomando en cuenta a éste como reactivo limitante e instantáneamente se adicionó 1 mL de acetona y se agregó 2.5 mol de K_2CO_3 respecto a la amina. Todas las aminas son muy solubles en acetona, excepto la tiramina, la cual tuvo que ser calentada a baño maría para su completa disolución.

Por otra parte, en un vaso de precipitados se agregó 1.3 mol de cloroformiato de etilo y se mezcló con 1 mL de acetona. Esta solución fue agregada gota a gota al matraz de bola que contenía la primera disolución. La adición se realizó en un baño frío a $0\sim 1^{\circ}\text{C}$ con agitación magnética constante. La reacción general se presenta en la Figura 39.

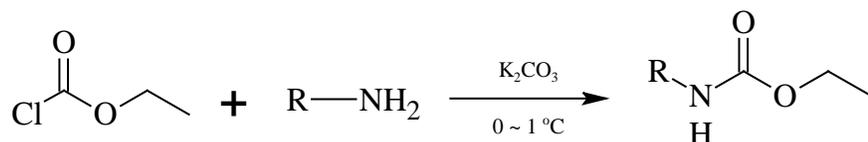


Figura 39. Reacción general de síntesis

La relación molar de cloroformiato de etilo, amina y carbonato de potasio que se empleó para la reacción fue de 1.3 : 1 : 2.5 respectivamente. El seguimiento de las reacciones se hizo cada 10 min por TLC con gel de sílice soportado en placa de aluminio con indicador fluorescente marca Fluka Analytical® y se utilizó como revelador una lámpara de UV.

El tiempo en el que se dejó la agitación fue de una hora en el baño de hielo y después de esto se mantuvo la agitación a temperatura ambiente hasta que en la cromatografía no se observara más a la amina o hasta que ya no se observaron cambios significativos en el consumo de la materia prima, que en este caso es la amina (después de dos horas). Posteriormente se filtra la solución para eliminar el exceso de K_2CO_3 y se elimina el disolvente con el rotavapor.

La purificación de los compuestos varió en cada caso dependiendo principalmente del estado físico (sólido o líquido) en el cual se encontrara el compuesto y del (los) subproducto(s) que se hubieran formado durante la reacción. El procedimiento empleado para la purificación de cada uno de estos compuestos se explica a continuación.

5.2.1. Purificación de los compuestos

La purificación de los compuestos varió en cada caso y a continuación se indica el método el cual se encontró ser el más eficiente en cada caso:



LQM-9012. El compuesto se disolvió en AcOEt, se le agregó carbón activado y se filtró a vacío. Se eliminó el disolvente con el rotavapor y el sólido obtenido se recrystalizó dos veces en hexano. El producto se obtuvo filtrándolo a vacío usando un embudo Büchner y papel filtro.

LQM-9013. El compuesto se disolvió en AcOEt y se realizaron cinco extracciones sucesivas líquido-líquido con 15 mL de agua destilada. La fase orgánica se colectó en un matraz de bola y se eliminó el disolvente empleando el rotavapor.

LQM-9014. Se agregó AcOEt al compuesto obtenido y se observó la precipitación de un sólido blanco cristalino correspondiente a la sal de la amina (compuesto corroborado con espectroscopia IR; información no mostrada en el trabajo) el cual se separó por filtración a vacío con un embudo Büchner. El filtrado se disolvió en AcOEt y se realizaron cinco extracciones sucesivas líquido-líquido con 15 mL de agua destilada. La fase orgánica se colectó en un matraz de bola y se eliminó el disolvente con el rotavapor.

LQM-9015. Se realizó una cromatografía en columna para separar al compuesto de un subproducto formado empleando una columna de vidrio de 50 cm de largo y siete centímetros de ancho con gel de sílice de malla 70-230 y tamaño de poro de 60 Å con un sistema hexano/AcOEt en proporción 50:50 (v:v). Una vez separados, el producto de interés se disolvió en AcOEt, se le agregó carbón activado, se filtró a vacío y se eliminó el disolvente con el rotavapor; el subproducto se recrystalizó en hexano y se obtuvo filtrándolo a vacío usando un embudo Büchner y papel filtro.

LQM-9016. El compuesto se disolvió en AcOEt, se le agregó carbón activado y se filtró a vacío. Se eliminó el disolvente con el rotavapor y el sólido obtenido se recrystalizó en hexano. El producto se obtuvo filtrándolo a vacío usando un embudo Büchner y papel filtro.

5.3. Equipos

Para revelar las TLC se empleó una lámpara de UV Mineralight® modelo UVGL - 25 multibanda UV – 254/366 nm.



La balanza utilizada para pesar los reactivos y los compuestos obtenidos fue una balanza Ohaus® modelo AP110 con capacidad de 110 g – 0.1 mg.

Para eliminar los disolventes y concentrar las disoluciones se utilizó un evaporador rotatorio (rotavapor) Büchi® modelo R-210 con un baño calentador modelo B-491.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato tipo Thomas marca Mel-Temp® y los valores no están corregidos.

La espectroscopia IR se efectuó en un equipo NICOLET Is10 Spectrometer Thermo Scientific, adaptado con el accesorio Smart Orbit Thermo Scientific diamond 30000-200 cm^{-1} . El software empleado para la recolección de datos fue OMNIC 8.0.

Los datos de NMR se obtuvieron de dos equipos: los datos de ^1H NMR de los compuestos LQM-9012 y LQM-9015 se obtuvieron de un equipo Mercury Varian a 500 MHz empleando CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna. Los demás datos se obtuvieron de un equipo Bruker BioSpin GmbH con una frecuencia de 500 MHz para Hidrógeno-1 y 125 MHz para Carbono-13 empleando CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna. Las constantes de acoplamiento, así como las integraciones en los espectros de ^1H NMR se calcularon utilizando el software Mnova NMR versión 6.2.0 de Mestrelab Research®.

Los valores de MS se obtuvieron de un equipo Agilent 5975C TAD Series GC/MSD. Las condiciones del horno del cromatógrafo fueron: temperatura inicial 70°C, temperatura máxima 325°C, con un gradiente de temperatura de 290°C a los 10 min y de 270°C a los 15 min; tiempo total 20.33 min. El gas acarreador fue helio con un flujo constante a 48.5 mL/min usando la técnica de inyectado Split; la columna analítica usada fue una Agilent 19091S-433E HP-5MS 5% Phenyl Methyl Siloxane de 30.0 m longitud y 250 μm de diámetro. La técnica de ionización fue EI con una energía de 70 eV.



6. Resultados y Discusión

Si quieres entender el universo, piensa en energía, frecuencia y vibración.

Nikola Tesla

Enseguida se mencionan y se justifican los resultados obtenidos durante la fase experimental de este trabajo que son: la justificación de las condiciones de reacción, los rendimientos obtenidos y la información espectroscópica obtenida de distintas técnicas.

6.1. Condiciones de reacción

Como se mencionó en los antecedentes, la síntesis de carbamatos se puede conseguir de distintas maneras. Una de estas metodologías es la reacción de cloroformatos de alquilo comercialmente disponibles con aminas pero esta técnica trae consigo la desventaja de que en muchas ocasiones se necesita el uso de algún catalizador metálico (Kim & Jang, 2009). Otro tipo de estrategia, es el reportado por Mormeneo (2009) y su equipo de trabajo en donde se indica la síntesis de carbamatos utilizando una resina generadora de cloroformiato “in situ”.

Anteriormente, en el Laboratorio de Química Medicinal se han realizado la síntesis de carbamatos con modificaciones experimentales que permitieron la obtención de estos compuestos de una manera sencilla y sin el uso de catalizadores (Muñoz Cuevas, 2012; Prado Ruíz, 2012; Ávila Suárez, 2014). Estos métodos han demostrado ser robustos con buena cantidad de aminas obteniéndose buenos rendimientos.

Las aminas utilizadas en este trabajo son aminas alifáticas primarias; compuestos derivados de la bencilamina y de la fenetilamina con sustituciones en el anillo bencénico. Estas aminas al estar en

contacto con el cloroformiato de etilo reaccionan vía una reacción de sustitución acil nucleofílica en donde el par de electrones libres del nitrógeno de la amina ataca al centro electrofílico del grupo carbonilo del cloroformiato, formándose un intermediario tetraédrico, desplazando un par de electrones al átomo de oxígeno, que al regresar para formar de nuevo al grupo carbonilo, se elimina de la molécula al átomo de cloro, que es un buen grupo saliente. El mecanismo de reacción se muestra en la Figura 40.

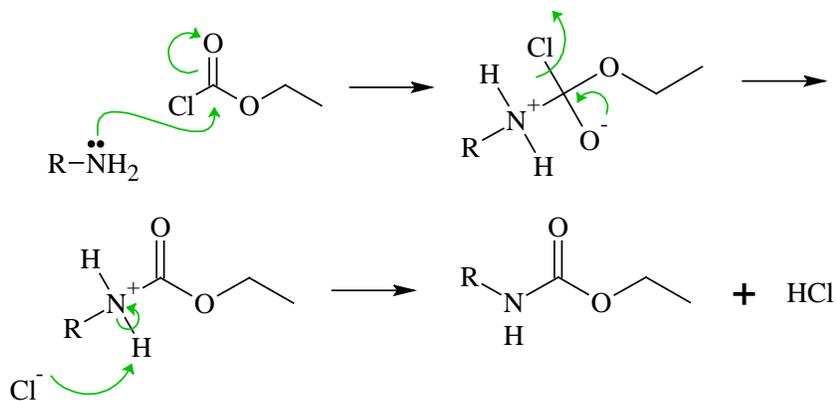


Figura 40. Mecanismo de reacción propuesto

Con anterioridad, se han usado sales como bicarbonato de sodio en la síntesis de compuestos análogos (Ávila Suárez, 2014). En general, esta sal debe cumplir algunos requisitos como el ser de naturaleza básica (baja basicidad) y no nucleofílica. En el trabajo experimental de esta tesis, se decidió probar la reacción con otra sal como el carbonato de potasio. El objetivo de usar esta sal es el mismo; sirve como un medio amortiguante en la formación de ácido clorhídrico.

La reacción se llevó a cabo en un baño de hielo para evitar la descomposición del cloroformiato; además la reacción es exotérmica. Se encontró que si se dejaba la reacción más tiempo en agitación a temperatura ambiente, después de la adición en frío del cloroformiato, la materia prima se consumía en mayor cantidad, lo que traía consigo un mayor rendimiento. Se empleó un pequeño exceso de cloroformiato para que la reacción se viera favorecida a la formación del producto, pero se encontró también que un exceso de este reactivo trae consigo la desventaja de la formación de subproductos no deseados, mermando el rendimiento de la reacción, además, complica la purificación de los compuestos. Se encontró que una relación molar de 1.3 en comparación a la amina empleada, es un punto medio obteniéndose buenos rendimientos sin la aparición de subproductos ni complicando el método de purificación.

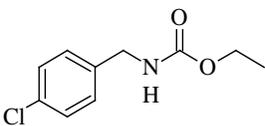
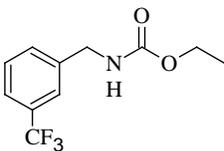
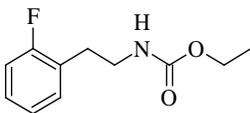
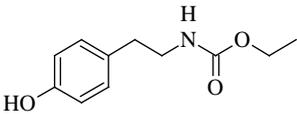
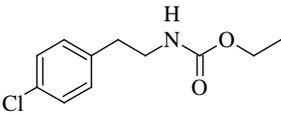


El uso de una gran cantidad de base es una de las desventajas de este método (Kim & Jang, 2009), pero este procedimiento es una manera fidedigna para la obtención de carbamatos con buenos rendimientos.

6.2. Propiedades físicas de los compuestos sintetizados

En la Tabla 6 se indican los rendimientos obtenidos en la síntesis de los compuestos así como el aspecto físico que obtuvieron cuando se purificaron y los puntos de fusión (si aplica) determinados. Las TLC obtenidas de los compuestos, así como el rango de punto de fusión comprueban la pureza de estos; hecho confirmado por las pruebas espectroscópicas que se discuten más adelante.

Tabla 6. Propiedades físicas de los compuestos sintetizados

Clave del compuesto	Estructura	Peso molecular (g/mol)	Aspecto físico	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
LQM-9012		213.45	Cristales en forma de agujas blancas	55-57	90
LQM-9013		247.21	Líquido amarillento y viscoso con olor dulce	-	96
LQM-9014		211.23	Líquido amarillento y viscoso con olor dulce	-	87
LQM-9015		209.24	Líquido amarillento y viscoso con olor dulce	-	62
LQM-9016		227.68	Cristales en forma de agujas blancas	57-58	84



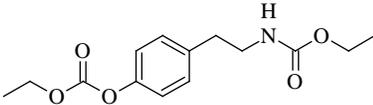
Adicionalmente a los compuestos sintetizados, se encontró la formación de un subproducto en la síntesis del compuesto LQM-9015 el cual se aisló, se purificó, se le determinó punto de fusión y se le caracterizó espectroscópicamente; a este compuesto se le asignó la clave de LQM-9015.1, es un carbonato orgánico y en la Tabla 7 se enlistan algunas de sus propiedades físicas.

En general, los rendimientos obtenidos son buenos excepto en el caso del LQM-9015. Este resultado se explica por la formación del compuesto LQM-9015.1. Posiblemente el método empleado para la síntesis de los compuestos presentados en este trabajo no sea el adecuado para sustratos que contengan grupos los cuales puedan actuar como nucleófilos aparte del grupo amino.

La propuesta mecanística de la formación de este compuesto se presenta en la Figura 41 en donde se observa que un par de electrones del oxígeno del fenol del compuesto LQM-9015 ataca nucleofílicamente al centro electrofílico del cloroformiato de etilo llevándose a cabo una reacción de sustitución acil nucleofílica, como en el caso de la formación de los carbamatos sintetizados y presentados en este trabajo.

En la literatura se puede encontrar artículos en donde se consiguen carbonatos orgánicos partiendo de alcoholes por medio de reacciones de carbonilación oxidativa, pero la mayoría de estos trabajos incluye la utilización de catalizadores metálicos como el paladio o cobre y monóxido de carbono (Shaikh & Sivaram, 1996) y más aún, la baja basicidad de los fenoles, los catalizadores caros y los bajos rendimientos han impedido la implementación de un proceso comercial basado en la carbonilación oxidativa de fenoles.

Tabla 7. Compuesto LQM-9015.1

Estructura		Nombre IUPAC	4- {2-[(Etoxicarbonil)amino]etil} fenil carbonato de etilo
Peso molecular (g/mol)	281.3	Aspecto físico	Cristales amorfos blancos
Punto de fusión (°C)	77-78	Rendimiento (%)	30



No se encontró en la literatura la síntesis u obtención de carbonatos vía una reacción de carbonilación oxidativa de fenoles bajo las condiciones en las que se llevó a cabo en esta experimentación.

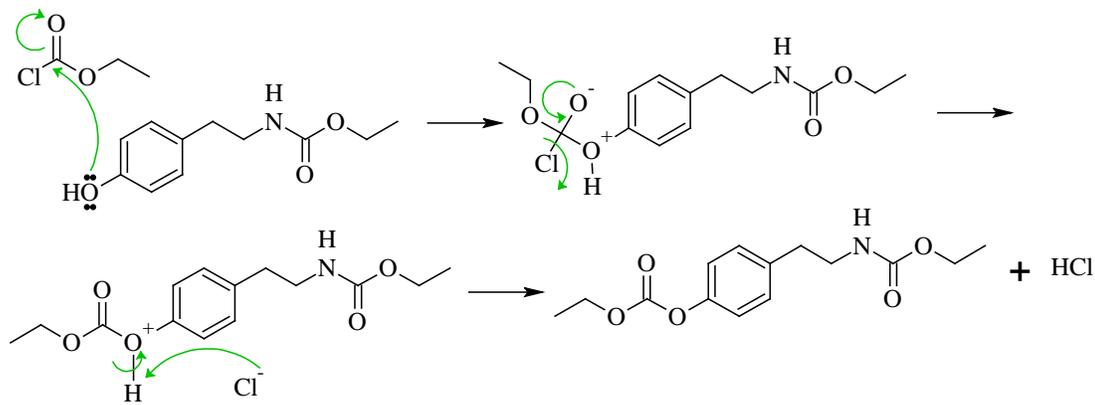


Figura 41. Mecanismo de reacción para el compuesto LQM-9015.1

6.3. Caracterización espectroscópica

Enseguida se hace un análisis de la información espectroscópica obtenida de tres distintas técnicas: Espectroscopia IR, ^1H NMR y ^{13}C NMR. Adicionalmente, se obtuvieron datos de MS como método de confirmación de la existencia de la molécula objetivo, ya que en todos los casos el ión molecular es igual al peso molecular del compuesto y también como método de confirmación de la pureza del compuesto. Para usos prácticos, los resultados se discuten por compuesto.

En los espectros de IR se halla la molécula a la cual corresponde dicho espectro. Se marcó en color rojo los enlaces que son más distinguibles en el espectro.

En los espectros de NMR, cada señal se encuentra marcada dentro de un cuadrado en donde se indica el desplazamiento químico (δ) junto con la multiplicidad de dicha señal con la notación de “s” para singulete, “d” doblete, “t” triplete, “q” cuadruplete y “m” para una señal múltiple y el número al cual corresponde dicha señal que se relaciona con la numeración de los átomos de la molécula presentada en cada espectro y debajo de cada señal en el espectro, se indica para cuántos átomos integra dicha señal.

Por la similitud estructural entre el compuesto LQM-9015 y LQM-9016, a éste último no se le hará un análisis espectroscópico detallado. Para mayor información de este compuesto, consultar la sección de *Anexos* al final de este trabajo.

6.3.1. LQM-9012

6.3.1.1. Espectroscopia de Infrarrojo

En la figura 42 se observa el espectro de IR del compuesto LQM-9012 y en la Tabla 8 se enlista a los principales grupos funcionales observados en dicho espectro.

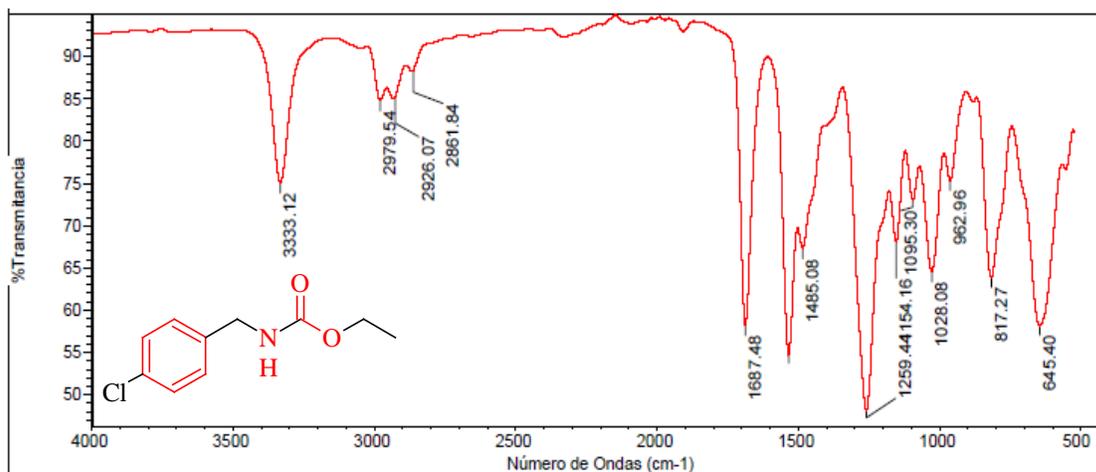


Figura 42. Espectro de IR del compuesto LQM-9012

En el espectro de IR presentado se pueden observar bandas características de este compuesto. En 3333.12 cm^{-1} se encuentra la banda de tensión del enlace N-H, esta zona es característica de enlaces heteroátomo-H, de igual manera se observa sólo la presencia de una banda lo que indica sólo un enlace de este tipo.

Otro grupo funcional importante es el correspondiente al anillo aromático; a 1534.45 cm^{-1} se encuentra la banda de C=C de tensión. La banda de los armónicos que se ubica el rango comprendido entre $2300 - 1900\text{ cm}^{-1}$ no se alcanza a notar de manera concluyente, a pesar que esta banda es característica en compuestos con anillos aromáticos. Sin embargo, la presencia del anillo aromático en el



compuesto se puede comprobar con las demás técnicas espectroscópicas realizadas, por ejemplo, la presencia de las señales *ca.* 7 ppm en el espectro de ^1H NMR.

Otra banda característica se encuentra a 1687.48 cm^{-1} , que corresponde a la presencia del grupo carbonilo. Esta banda se encuentra un poco desplazada a frecuencias más bajas en comparación con un grupo carbonilo análogo como lo es el de un éster ($1750 - 1735\text{ cm}^{-1}$). Este efecto se debe a la resonancia (ver Figura 9) que existe en esta parte de la molécula. (Silverstein, 2005). Otras bandas como C-N de tensión o algunas bandas de flexión no se indican al no ser características para este espectro. Otra banda omitida es la de C-Cl del anillo aromático ya que las bandas de C-X en compuestos aromáticos usualmente no son bien definidas (Coates, 2000) aunque podría tratarse de la banda ubicada en 1095.30 cm^{-1} ya que en esta zona se encuentran las bandas de C-X en clorobenzenos (Silverstein, 2005), pero de todas maneras, esta banda no es específica.

Tabla 8. Principales grupos funcionales observados en el espectro IR de LQM-9012

N.º de onda (cm^{-1})	Enlace	Grupo funcional
3333.12	N-H tensión	Amida 2. ^{ria}
2979.54	C-H tensión	Alcano
1687.48	C=O tensión	Carbonilo
1534.45	C=C tensión	Aromático
1259.44	C-O tensión	Éster

6.3.1.2. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1

En la imagen 43 se puede observar el espectro de ^1H NMR del compuesto LQM-9012. Las señales dobles que aparecen en 7.28 y 7.21 ppm que integran cada una para dos átomos hidrógenos, corresponden a los hidrógenos del anillo aromático. Los hidrógenos del átomo marcado como 1 y 3 son equivalentes, lo mismo que el de los átomos 4 y 6. La señal que se encuentra desplazada a campos más bajos corresponde a los hidrógenos del átomo marcado con los números 1 y 3. Esto se explica porque el átomo de cloro es muy electronegativo y provoca la desprotección de estos dos átomos de hidrógeno más que en comparación con los otros dos. Estas dos señales forman lo que se conoce como un sistema

AA'-BB' en donde existen dos pares de átomos de hidrógeno magnéticamente equivalentes, consecuencia de la presencia de sustituyentes en posiciones *para* en un anillo aromático.

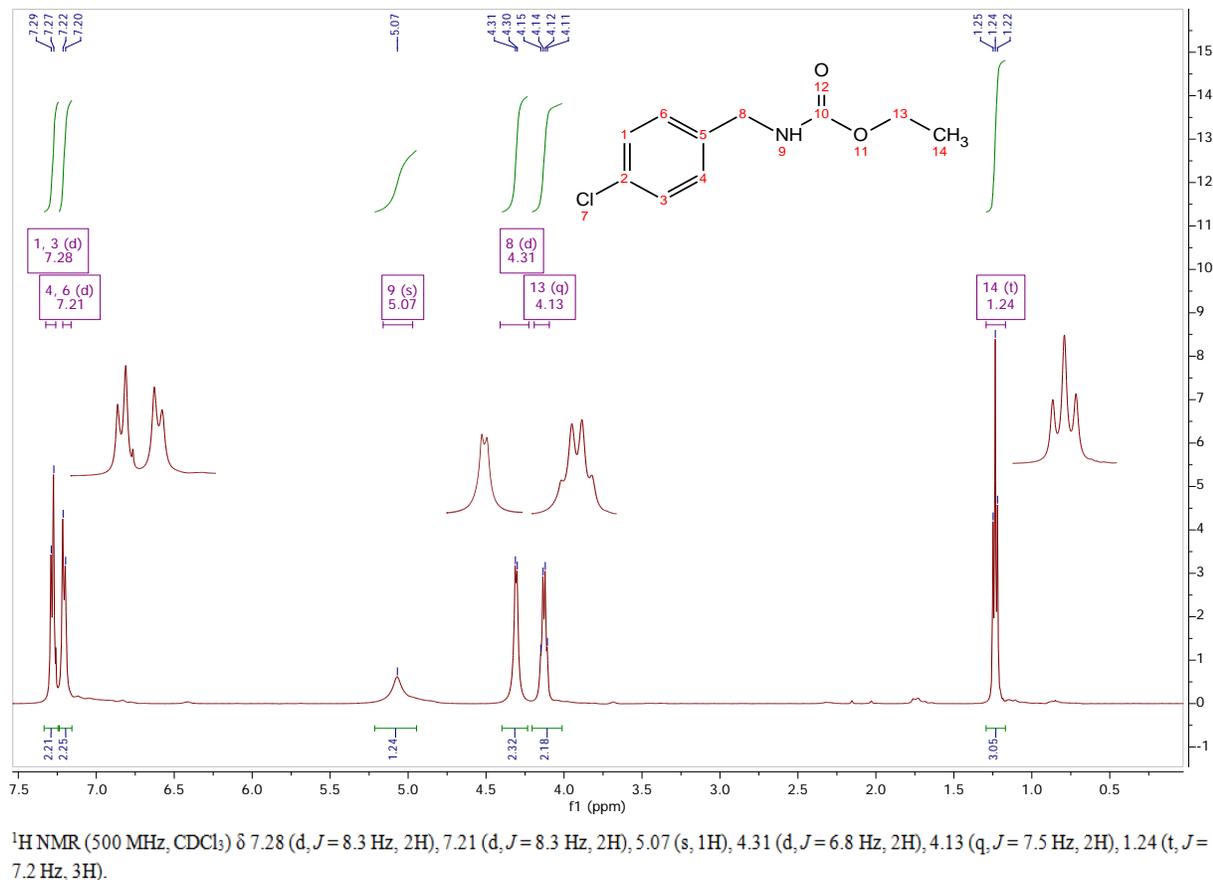


Figura 43. Espectro de $^1\text{H NMR}$ del compuesto LQM-9012

A 5.07 ppm se encuentra la señal propia del hidrógeno del átomo de nitrógeno del carbamato. Señales con este tipo de ancho e intensidad son características en hidrógenos unidos a heteroátomos. La señal a 4.31 ppm corresponde al hidrógeno del átomo con el número 8, así lo indica su integración que es para dos átomos de hidrógeno y la su multiplicidad (doble) ya que se acopla a tres enlaces con el hidrógeno del átomo del nitrógeno. Las señales en 4.13 ppm, que integra para dos hidrógenos y 1.24 ppm que integra para tres hidrógenos pertenecen al etoxilo; metileno y metilo respectivamente. Esto se comprueba al ver la constante de acoplamiento que es de 7.5 y 7.2 Hz, dando crédito de ser vecinales.

El desplazamiento químico del hidrógeno del átomo 13 se encuentra desplazado a campos más bajos en comparación con un sistema similar que sería un grupo etilo y esto se debe a que el átomo 13 se



encuentra unido a un átomo más electronegativo como lo es el átomo de oxígeno. A parte, la multiplicidad de la señal del hidrógeno del átomo 13 es cuádruple por el acoplamiento a tres enlaces con los hidrógenos del átomo 14, que es el único átomo en la molécula que tiene tres hidrógenos; esta es otra evidencia de que la correcta asignación de señales en esta molécula.

6.3.1.3. Espectrometría de Masas

El espectro de masas viene a confirmar la obtención del compuesto deseado ya que el ión molecular es igual al peso molecular de dicho compuesto ($m/z = 213 = 213 \text{ g/mol}$). Por otra parte el cromatograma da confianza de la pureza del compuesto (Figura 44).

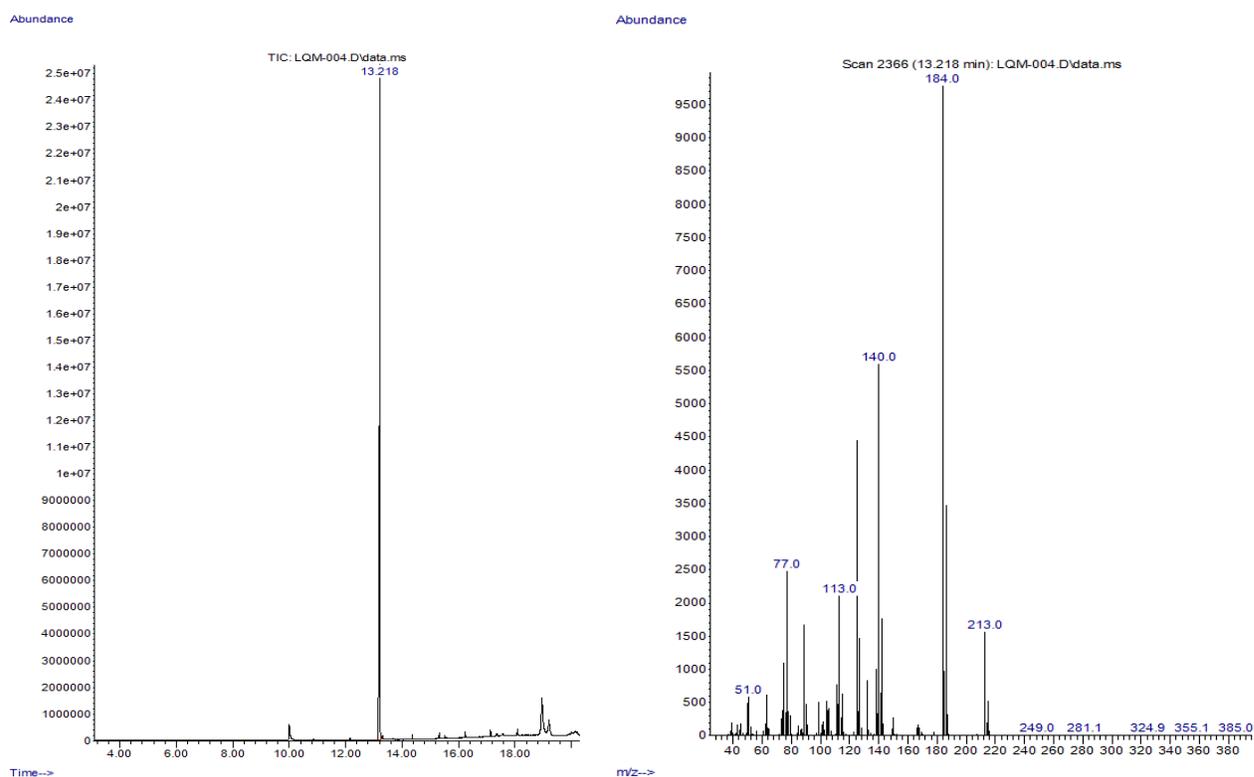


Figura 44. Cromatograma y MS del compuesto LQM-9012

6.3.2. LQM-9013

6.3.2.1. Espectroscopia de Infrarrojo

En la figura 45 se observa el espectro de IR del compuesto LQM-9013 y en la Tabla 9 se enlista a los principales grupos funcionales observados en dicho espectro.

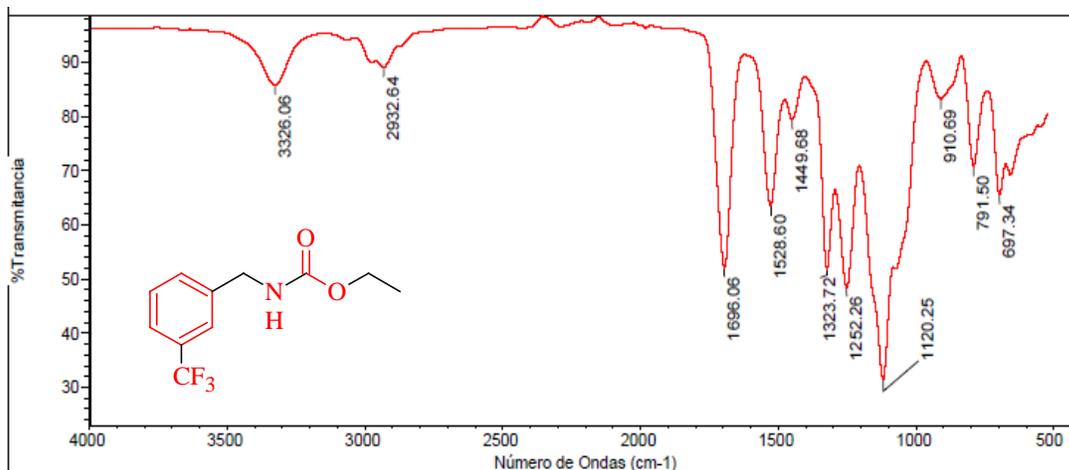


Figura 45. Espectro de IR del compuesto LQM-9013

Tabla 9. Principales grupos funcionales observados en el espectro IR de LQM-9013

N.º de onda (cm ⁻¹)	Enlace	Grupo funcional
3326.06	N-H tensión	Amida 2. ^{na}
2932.64	C-H tensión	Alcano
1696.06	C=O tensión	Carbonilo
1528.60	C=C tensión	Aromático
1120.25	C-F tensión	Flúor-alifático

En este espectro de IR se puede observar una sola banda a 3326.06 cm⁻¹ que corresponde a la banda del enlace N-H. También se observa las banda característica de carbono sp² que es la del enlace C=C de tensión a 1528.60 cm⁻¹. En este caso la banda del enlace C-H de tensión del anillo aromático es menos intensa que en el caso anterior pero de igual manera se alcanza a apreciar en el espectro; esta se ubica en 2932.64 cm⁻¹ en este espectro. Como en el compuesto previo, la banda de los armónicos no es distinguible o incluso se puede llegar a confundir con el ruido del equipo, pero del mismo modo, la



confirmación de la estructura se puede complementar con el resto de las técnicas espectroscópicas realizadas.

En 1696.06 cm^{-1} se localiza la banda característica que corresponde al grupo carbonilo y se puede observar una banda intensa en 1120.25 cm^{-1} la cual se sospecha es la banda correspondiente al enlace C-F alifático de tensión ya que este tipo de bandas se encuentra en $1150 - 1000\text{ cm}^{-1}$ (Coates, 2000), además de que esta banda es muy intensa, lo cual se explica tomando en cuenta la presencia de un grupo trifluorometil en la molécula.

6.3.2.2. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1

En la imagen 46 se puede observar el espectro de ^1H NMR del compuesto LQM-9013. En el rango comprendido entre 7.53 y 7.41 ppm se observa una señal múltiple la cual integra para cuatro protones y que corresponde a los hidrógenos del anillo aromático. En esta región se tendrían que haber observado cuatro señales distintas, una por cada átomo de hidrógeno ya que ninguno de éstos son equivalentes, sin embargo, al encontrarse todos estos átomos en un ambiente químico similar, su desplazamiento químico también fue muy similar ocasionando que se observara una sola banda múltiple.

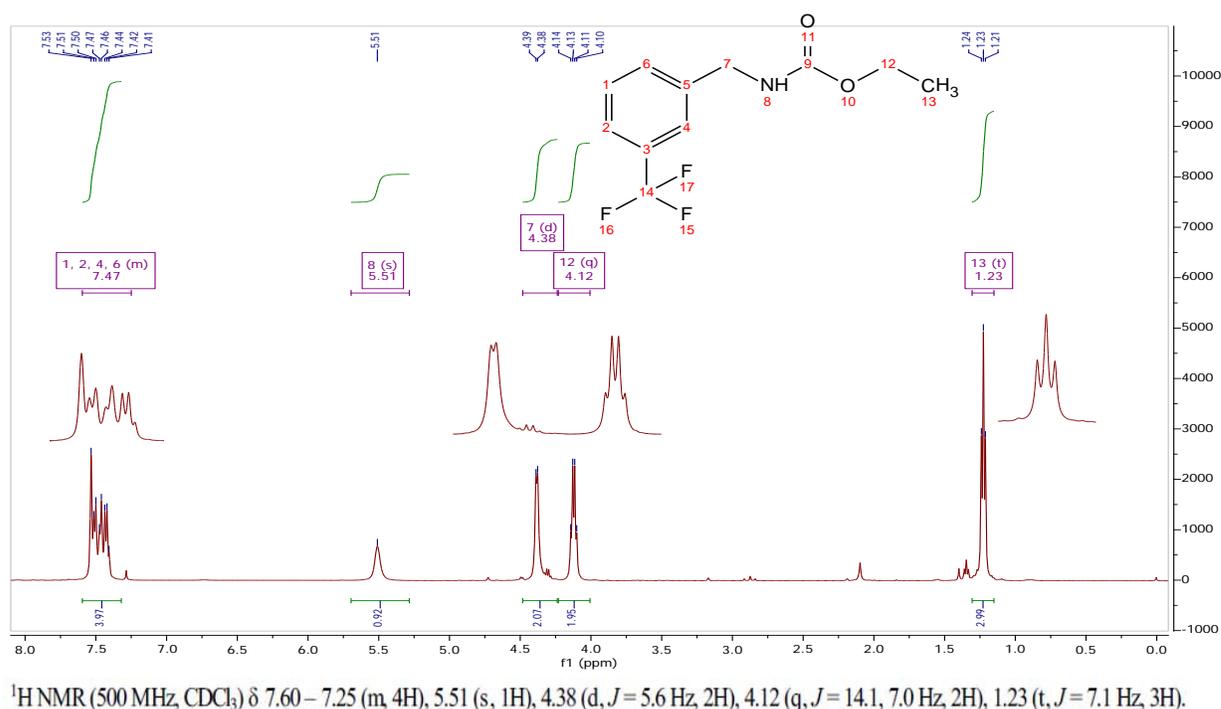


Figura 46. Espectro de ^1H NMR del compuesto LQM-9013



A 5.51 ppm se observa la señal singulete que integra para un protón que concierne al hidrógeno unido al átomo de nitrógeno. De forma análoga como en el compuesto anterior, la señal en 4.38 ppm es una señal que integra para dos hidrógenos y se acopla a tres enlaces con el hidrógeno del nitrógeno causando que esta señal sea una señal doble. Las señales en 4.12 ppm que integra para dos protones y 1.23 ppm que integra para tres protones, pertenecen a la parte de la molécula del etoxilo; la señal en 4.12 ppm es un cuádruplete porque se acopla a tres enlaces con los hidrógenos del átomo 13 y de igual manera, otra forma de confirmar esto es con la constante de acoplamiento (J), siendo éstas de 7.0 y 7.1 Hz lo que indica que son vecinos.

6.3.2.3. Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13

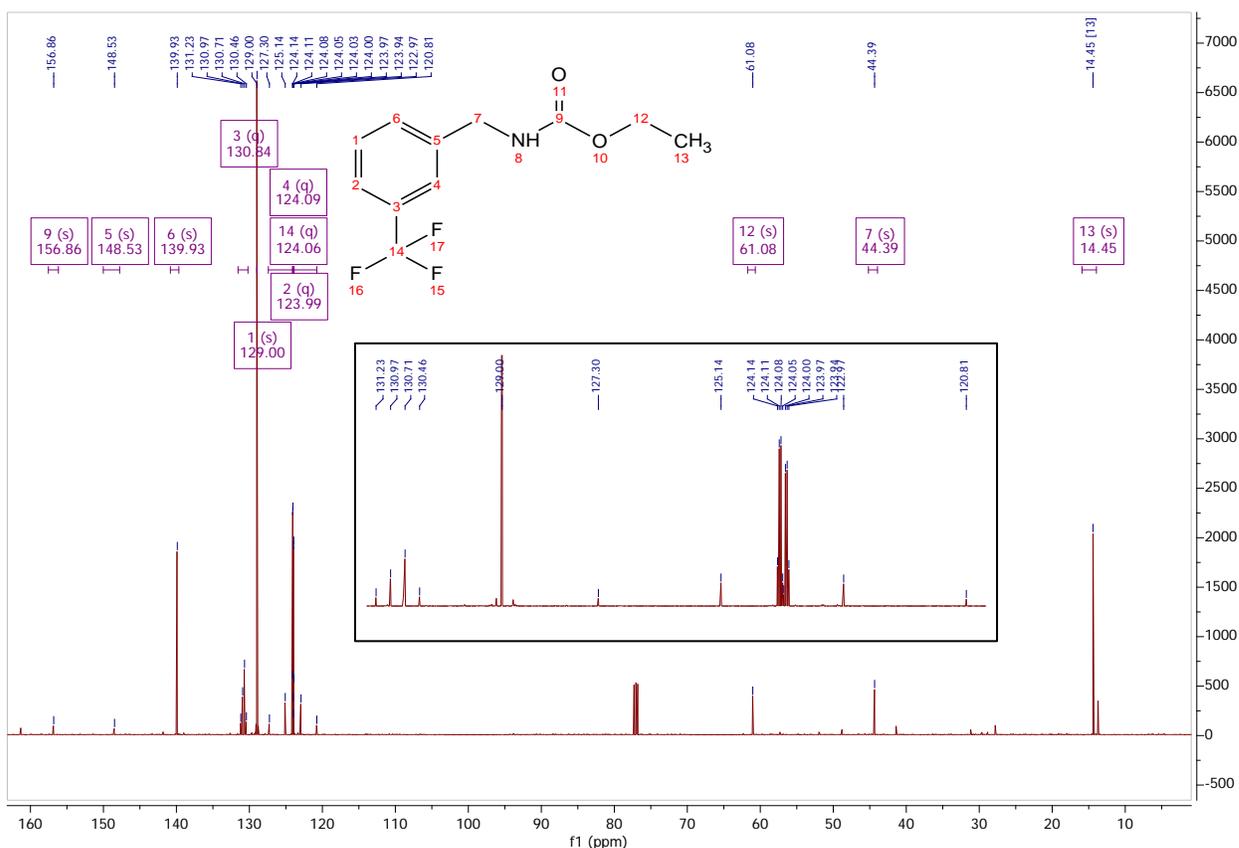
En la imagen 47 se presenta el espectro de ^{13}C NMR para el compuesto LQM-9013. A 156.86 ppm se encuentra la señal del carbono del carbonilo. Esta señal es la que se encuentra desplazada más hacia la izquierda o hacia campos más bajos, pero a comparación con un análogo como lo es una amida (150 - 180 ppm), se encuentra desplazada a campos más altos. Esto se explica nuevamente por la resonancia que existe en el grupo funcional carbamato; la resonancia causa esa protección extra que ocasiona que este carbono del grupo carbonilo se desplace a campos más altos.

En el espectro, se hace una ampliación de 120.00 a 131.30 ppm. La señal del átomo 14 es una señal cuádruple (127.30, 125.14, 122.97, 120.81 ppm) con una constante de acoplamiento de 272.3 Hz. Este tipo de acoplamientos se da normalmente porque los átomos de carbono se acoplan a dos, tres, cuatro y a hasta cinco enlaces con los átomos de flúor; esto sucede porque el isótopo de flúor más abundante (100%) es el ^{19}F , este isótopo tiene un Spin nuclear de $\frac{1}{2}$ y es magnéticamente activo por lo que los acoplamientos en ^{13}C NMR son comunes. El carbono 14 al tener tres átomos de flúor vecinos muestra una señal de acuerdo a la regla de multiplicidad de $n+1$ lo que da una señal cuádruple. Si se observa esta señal muestra el patrón de un triángulo de Pascal con $n=4$.

Otras señales que se acoplan con los átomos de flúor son los carbonos 3 (130.84 ppm), 4 (124.09 ppm) y 2 (123.99 ppm) ya que estas también son señales cuádruples. La señal de carbono 3 se puede diferenciar de las otras dos ya que su constante de acoplamiento es mayor que la de los otros dos carbonos debido a su mayor cercanía al grupo trifluorometil, la constante de acoplamiento de esta señal es de 32.3 Hz mientras que las de las otras dos señales son de 3.8 Hz. Además la señal cuádruple del



carbono 3 es de menor intensidad que la de los otros dos; este tipo de señales de baja intensidad es característica de carbonos cuaternarios. Para asignarles las señales a los carbonos 4 y 2 fue necesario el uso de tablas (Pretsch, 1986).



^{13}C NMR (126 MHz CDCl_3) δ 156.86 (s), 148.53 (s), 139.93 (s), 130.84 (q, $J = 32.3$ Hz), 129.00 (s), 124.09 (q, $J = 3.8$ Hz), 124.06 (q, $J = 272.3$ Hz), 123.99 (q, $J = 3.8$ Hz), 61.08 (s), 44.39 (s), 14.45 (s).

Figura 47. Espectro de ^{13}C NMR para el compuesto LQM-9013

La asignación de señales de los carbonos 1 y 6 también se hicieron con ayuda de tablas. La forma de la señal del carbono 5, que se encuentra a 148.53 ppm, indica que se trata de un carbono cuaternario. La señal del carbono 12 se encuentra desplazada a campos más bajos (61.08 ppm) ya que este átomo de carbono está unido a un átomo de oxígeno que, al ser más electronegativo que el átomo de nitrógeno, le retira mayor densidad electrónica (lo desprotege más). El carbono marcado como 13 es el carbono que cuenta con una mayor protección al no tener cerca de él ningún átomo que le retire densidad electrónica; por este motivo se le asignó la señal que se halla en 14.45 ppm.

También se puede observar una señal triple en 77 ppm que corresponde al disolvente (CDCl_3) y una serie de señales de muy baja intensidad entre 26 y 41 ppm así como una señal de intensidad media en 13.5 ppm las cuales se sospecha son productos de degradación del compuesto o algún tipo de contaminación exógena al momento de hacer el análisis. Se descartó la posibilidad de que sea materia prima sin reaccionar ya que no hay señal de algún otro compuesto presente por TLC y se no se observa algún otro pico correspondiente a algún compuesto ajeno al LQM-9013 en la GC/MS.

6.3.2.4. Espectrometría de Masas

El espectro de masas viene a confirmar la obtención del compuesto deseado ya que el ión molecular es igual al peso molecular de dicho compuesto (247 g/mol). Por otra parte, en el cromatograma se observa un solo pico a un tiempo de retención de 11.394 min, confirmando la pureza del compuesto (Figura 48).

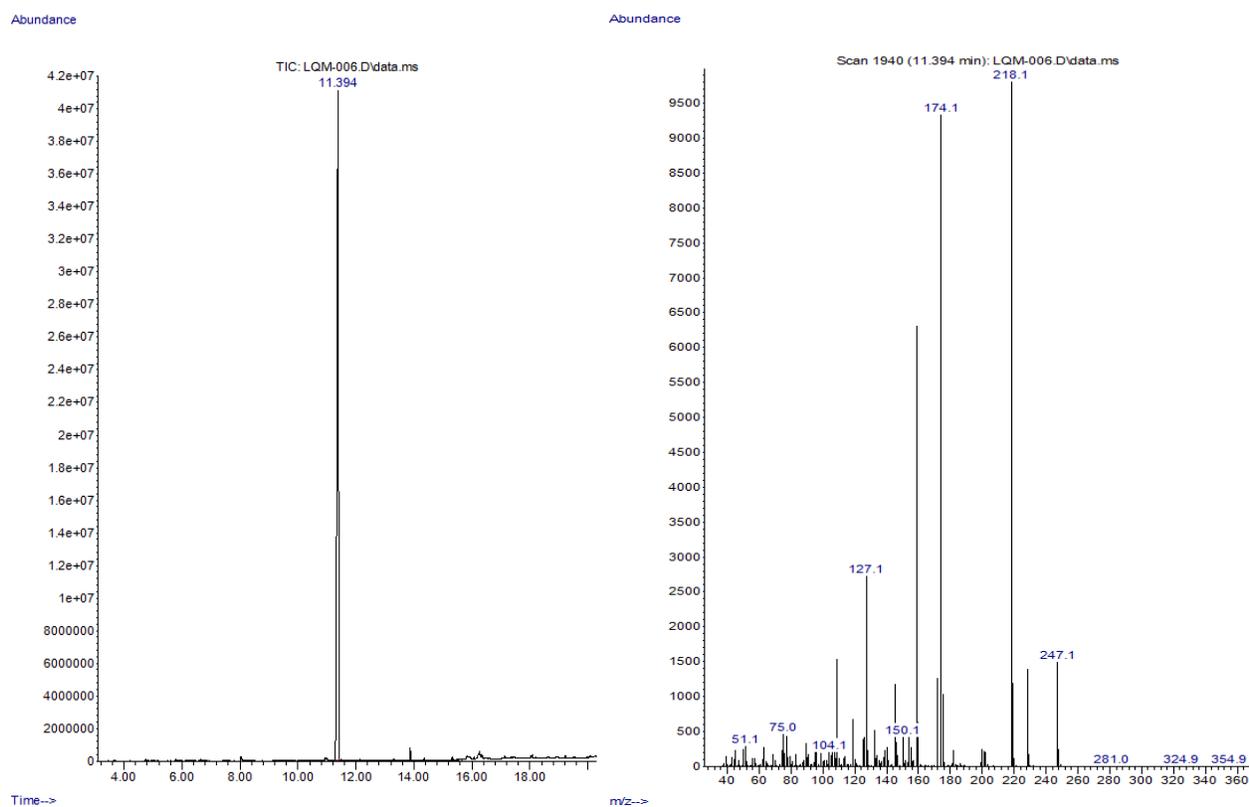


Figura 48. Cromatograma y MS del compuesto LQM-9013



6.3.3. LQM-9014

6.3.3.1. Espectroscopia de Infrarrojo

En la figura 49 se muestra el espectro de IR del compuesto LQM-9014 y en la Tabla 10 los principales grupos funcionales observados. Se observa a 3330.74 cm^{-1} la banda del enlace N-H del grupo carbamato. A 2932.96 cm^{-1} se encuentra la banda del enlace C-H de tensión de los carbonos sp^3 de este compuesto. Aquí también se observa a 1526.21 cm^{-1} la banda del enlace C=C de tensión. La banda del grupo carbonilo se observa a 1696.17 cm^{-1} .

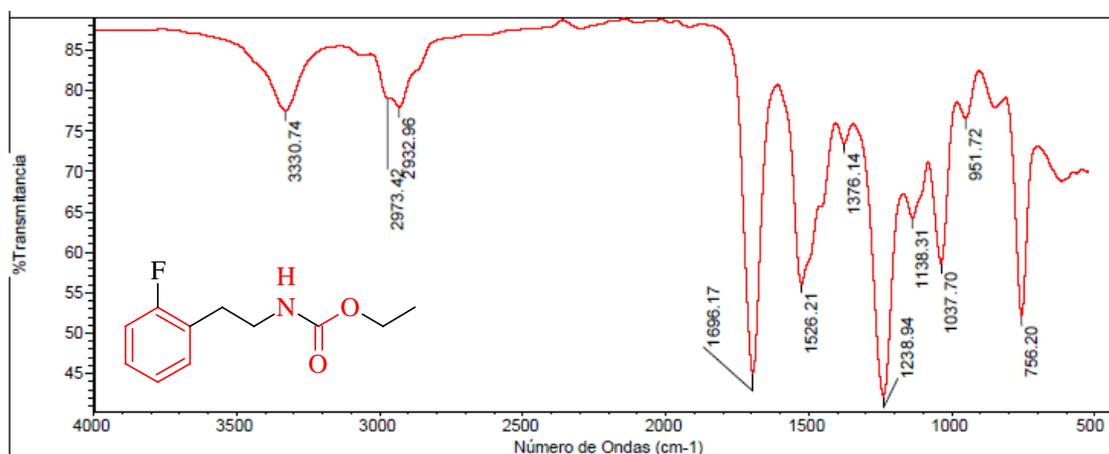


Figura 49. Espectro de IR del compuesto LQM-9014

Tabla 10. Principales grupos funcionales observados en el espectro IR de LQM-9014

N.º de onda (cm^{-1})	Enlace	Grupo funcional
3330.74	N-H tensión	Amida 2. ^{ria}
2932.96	C-H tensión	Alcano
1696.17	C=O tensión	Carbonilo
1526.21	C=C tensión	Aromático
1238.94	C-O tensión	Éster

La banda de C-F en el anillo bencénico podría ser la banda que se encuentra a 1238.94 cm^{-1} ya que en esta zona se muestran bandas con este tipo de enlace (Silverstein, 2005) o bien, podría estar eclipsada por la banda de C-O de tensión del grupo éster que también se muestra en esta zona.

6.3.3.2. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1

En la Figura 50 se presenta el espectro de ^1H NMR para el compuesto LQM-9014. En el rango comprendido entre 7.20 y 7.18 ppm se observa una señal múltiple que *a priori* podría parecer que es una señal triple, pero se trata de la señal del hidrógeno del átomo 2 traslapada con la del 4. Una prueba de esto es que si se observa la integración, ésta indica la presencia de dos hidrógenos. Al lado de esta señal, aparecen otras dos señales a 7.06 y 7.01 ppm que integran para un protón cada una que podría parecer que se trata de una sola señal doble de triple pero en realidad son dos señales distintas que corresponden a dos átomos de hidrógeno que se encuentran en la región de los aromáticos (hidrógenos de los átomos 1 y 3) y que no son vecinos.

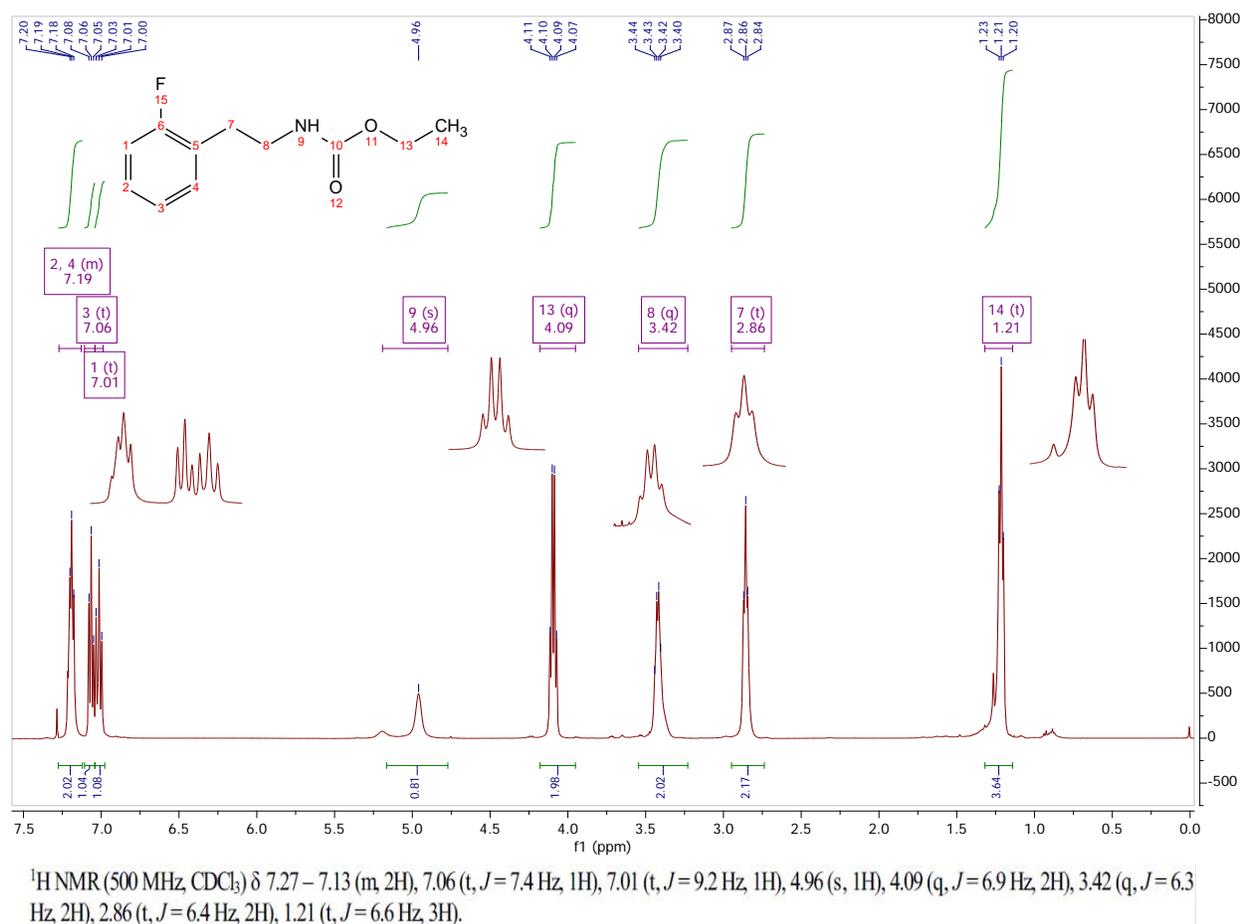


Figura 50. Espectro de ^1H NMR del compuesto LQM-9014



A 4.96 ppm se observa una señal de baja intensidad y ancha que corresponde al hidrógeno del átomo 9 que es el nitrógeno. Los hidrógenos de los átomos 13 y 8 se encuentran en un ambiente químico muy similar y puesto que las constantes de acoplamiento de las señales de los átomos 14, 13, 8 y 7 son muy parecidas, un criterio de discernimiento para la asignación de estas señales fue tomando en cuenta que el átomo de oxígeno es más electronegativo que el nitrógeno, lo que provocaría una mayor desprotección de los hidrógenos del átomo 13 ($\delta=4.09$, integra para dos protones), desplazándolo a campos más bajos en comparación con los hidrógenos del átomo 8 ($\delta=3.42$, integra para dos protones). Como es de esperarse, ambas señales son cuádruples por su acoplamiento con tres hidrógenos vecinales.

La señal de los hidrógenos del átomo 7 se asignó a la señal que se halla en 2.86 ppm ya que al tener solo dos hidrógenos vecinos del átomo 8, la multiplicidad de la señal debiera ser triple y por otro lado, la integración de esta señal, que es para dos protones, concuerda con los hidrógenos que se hallan en el átomo 7. Los hidrógenos del átomo 14 que integra para tres protones son los más protegidos y por esta razón se le asignó la señal triple que está más a la derecha de este espectro (1.21 ppm).

6.3.3.3. Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13

En la Figura 51 se muestra el espectro de ^{13}C NMR del compuesto LQM-9014. En este espectro se observa el mismo efecto que tiene el flúor en el espectro pasado. En esta ocasión, la señal que se encuentra desplazada más hacia la izquierda es una señal doble (162.26 y 160.31 ppm) que corresponde al átomo de carbono que está unido directamente al átomo de flúor. La señal que aparece en 156.68 ppm que es de baja intensidad (característico de carbonos cuaternarios) pertenece al carbono del carbonilo.

En el espectro, se hace una ampliación de cuatro de las cinco señales que se encuentran en la zona de los aromáticos. Esta ampliación se hizo para que se observara la multiplicidad de las señales por consecuencia del acoplamiento que existe con el átomo de flúor. De todas estas señales, a la que se le puede dar una asignación rápida es la señal doble de baja intensidad que aparece en 125.77 ppm que pertenece al carbono 5 que es cuaternario. Las demás señales en la zona de los aromáticos se asignaron con el uso de tablas (Pretsch, 1986).

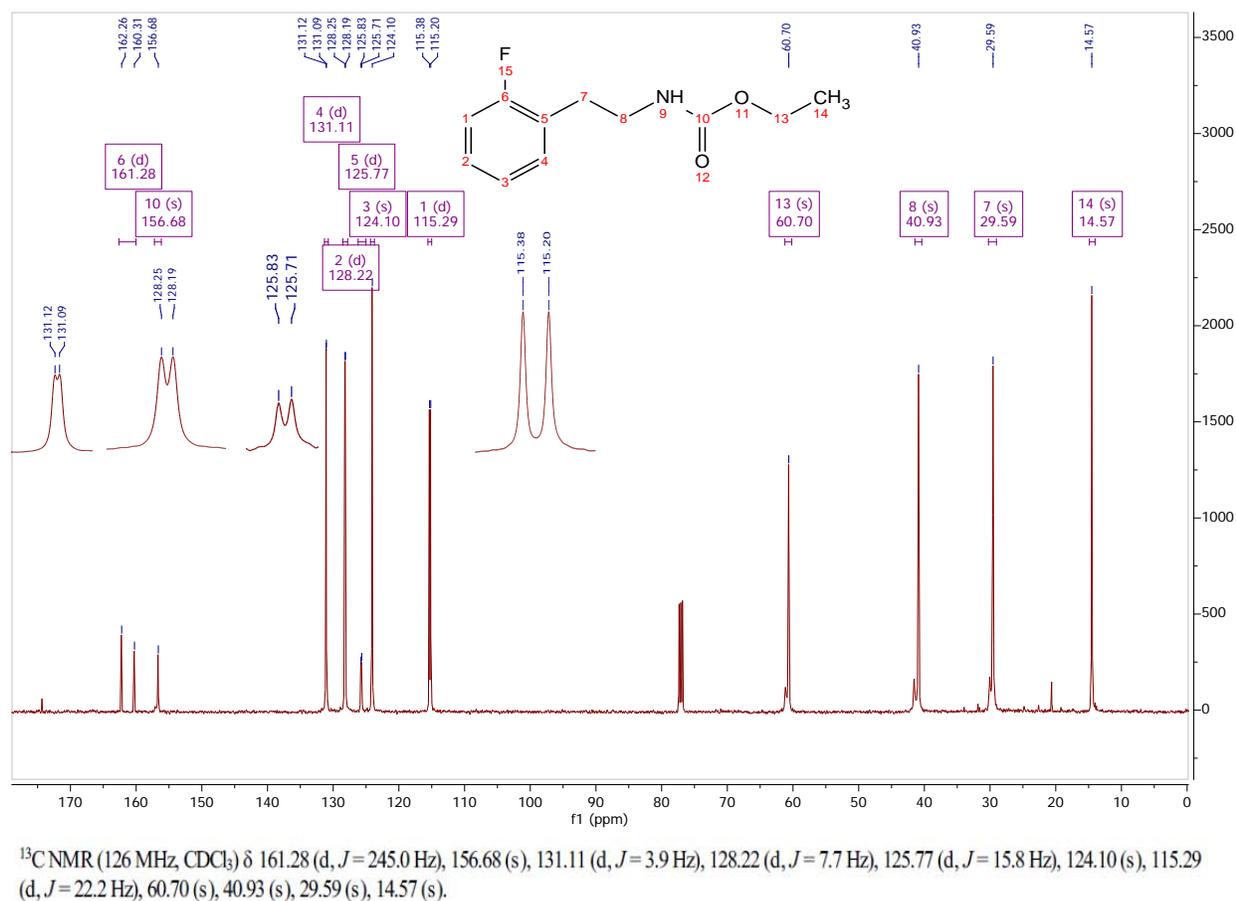


Figura 51. Espectro de ^{13}C NMR para el compuesto LQM-9014

Para el resto de las señales, se utilizó el mismo criterio que se utilizó para asignar las señales en el ^1H NMR; las señales de los carbonos que se encontraran unidos a un átomo o grupos más electroattractores se desplazarían a campos más bajos con respecto a los que se encontraran unidos a átomos o grupos menos electroattractores. Siguiendo esta lógica, el carbono 13 se le asignó la señal de 60.70 ppm (se encuentra unido directamente al heteroátomo más electronegativo), el carbono 8 la de 40.93 ppm (se encuentra unido directamente al heteroátomo menos electronegativo), el carbono 7 la de 29.59 ppm y el carbono 14 la de 14.57 ppm (que es el átomo más protegido).

6.3.3.4. Espectrometría de Masas

Se observa un solo pico en el cromatograma con un tiempo de retención de 12.126 min y el peso molecular del compuesto concuerda con la masa del ión molecular del espectro de masas (Figura 52).

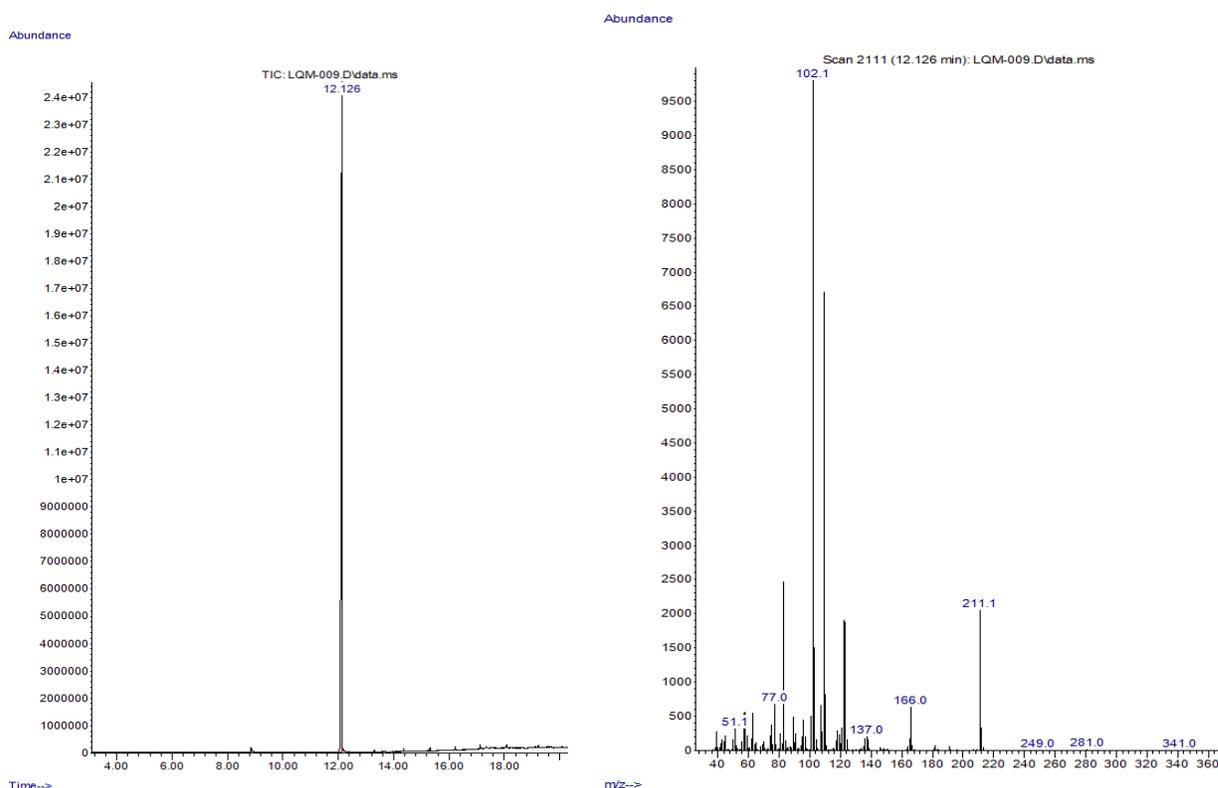


Figura 52. Cromatograma y MS del compuesto LQM-9014

6.3.4. LQM-9015

6.3.4.1. Espectroscopia de Infrarrojo

En la Tabla 11 se enlistan los principales grupos funcionales observados en el espectro de IR del compuesto LQM-9015 (Figura 53). A diferencia de los otros espectros de IR, en éste no se divide la banda fina del enlace N-H de tensión; en su lugar se observa a 3323.57 cm^{-1} una banda ancha característica de alcoholes y ácidos carboxílicos que en este caso corresponde al enlace O-H de tensión del fenol. Muy posiblemente la banda del enlace N-H se encuentra eclipsada por esta banda.

Las otras bandas representativas para este compuesto son las del enlace C=C (1517.14 cm^{-1}) de tensión, C-H de tensión de los carbonos sp^3 (2932.09 cm^{-1}) y la del C-O de tensión (1238.51 cm^{-1}) de la parte del éster del grupo carbamato y la característica banda del grupo carbonilo (1683.22 cm^{-1}).

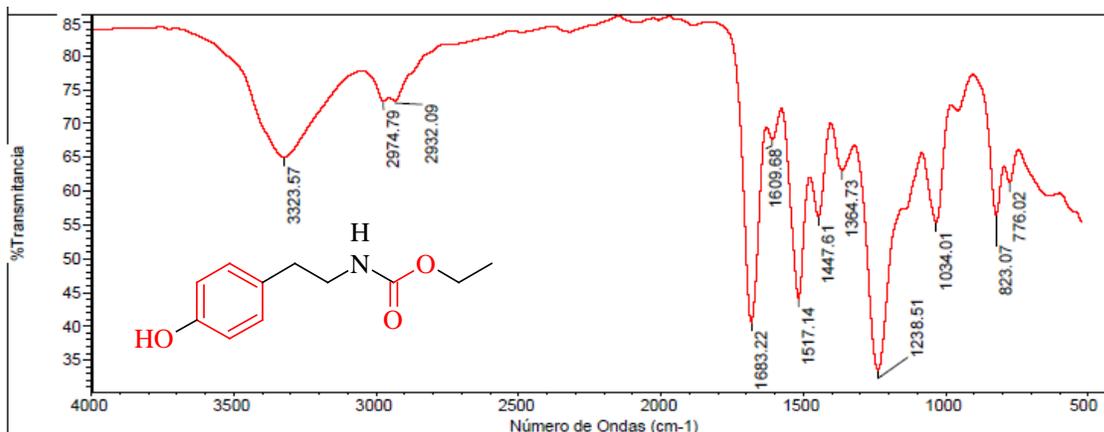


Figura 53. Espectro de IR del compuesto LQM-9015

Tabla 11. Principales grupos funcionales observados en el espectro IR de LQM-9015

N.º de onda (cm ⁻¹)	Enlace	Grupo funcional
3323.57	O-H tensión	Fenol
2932.09	C-H tensión	Alcano
1683.22	C=O tensión	Carbonilo
1517.14	C=C tensión	Aromático
1238.51	C-O tensión	Éster

6.3.4.2. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1

El espectro ¹H NMR de la Figura 54 pertenece al compuesto LQM-9015. A 7.45 ppm se alcanza a distinguir una señal muy ancha y de baja intensidad que corresponde al hidrógeno del fenol. La señal de los fenoles dependiendo de la concentración, temperatura y disolvente, se encuentran generalmente desplazada a campos más bajos ($\delta \sim 7.5$ a $\delta \sim 4.0$) en comparación con la señal del proton de los alcoholes (Silverstein, 2005). A un lado de esta señal se observa una señal muy fina en 7.3 ppm, esta señal es del disolvente.

Los hidrógenos 1 y 3 se encuentran en un ambiente químico idéntico, son equivalentes, al igual que los hidrógenos 4 y 6 por lo que sólo se observa una señal por cada par de hidrógenos y al acoplarse con un hidrógeno vecino, propicia que su señal se haga doble. Los hidrógenos 4 y 6 (6.98 ppm) se encuentran desplazados a campos más bajos en comparación con sus homólogos (6.78 ppm) debido a que los



electrones libres del átomo de oxígeno pueden entrar en resonancia con el anillo bencénico, lo que causa la deslocalización de un par de electrones hacia las posiciones *orto* con respecto al grupo hidroxilo y al hacer esto se provee a estos hidrógenos de mayor densidad electrónica y por ende mayor protección y al igual que en el compuesto LQM-9012 este espectro presenta un sistema AA'-BB' debido a los nucleos equivalentes en esta parte de la molécula.

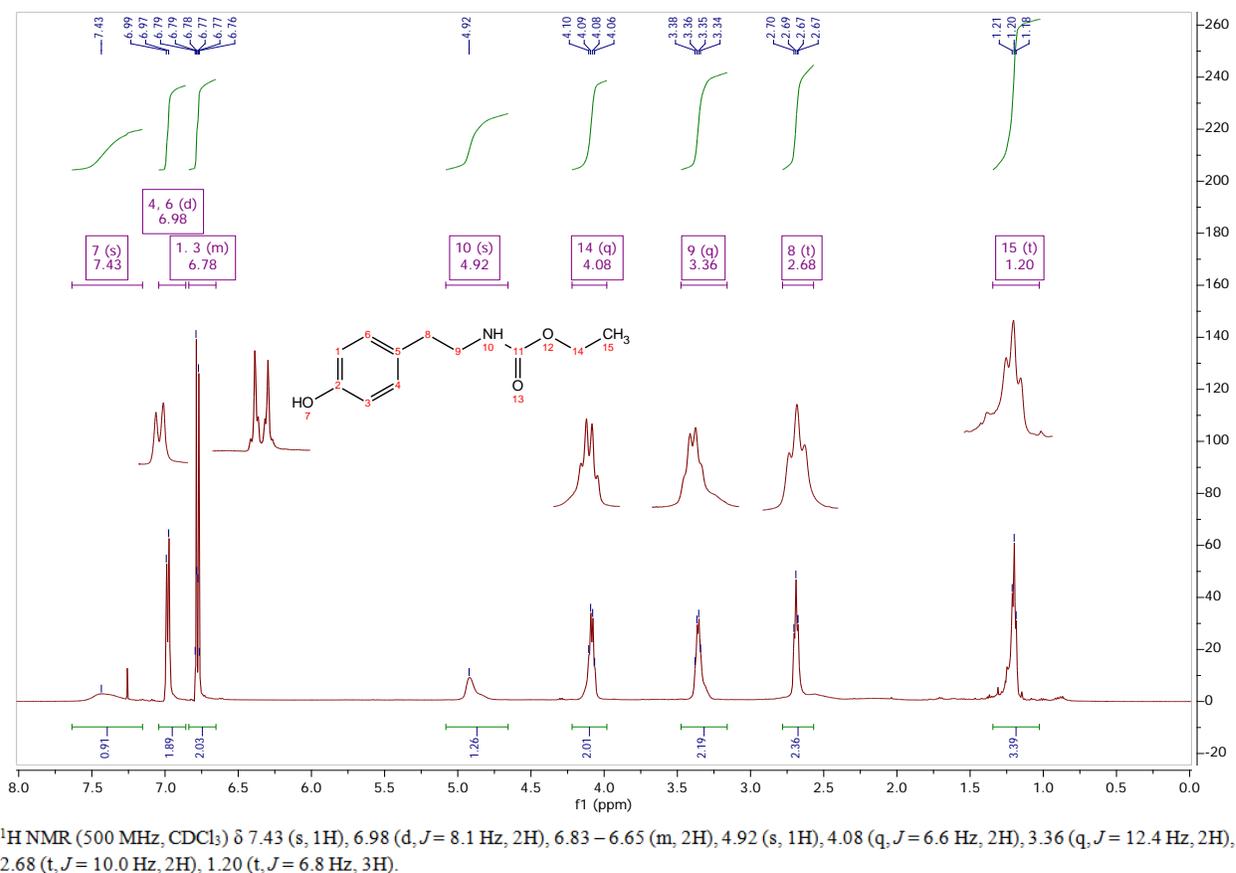


Figura 54. Espectro de ¹H NMR del compuesto LQM-9015

Aparte de estas señales, se observan otras señales que son muy similares a las del compuesto LQM-9014 tanto en desplazamiento químico como en multiplicidad e integración que corresponden a prácticamente toda la región alifática que son la señal cuádruple en 4.08 ppm que integra para dos protones, la otra señal cuádruple en 3.36 ppm que integra para dos protones, una señal triple en 2.68 ppm que integra para dos protones y otra señal triple en 1.20 ppm que integra para tres protones. La asignación de estas señales se hizo de forma similar a las de este compuesto. No se observan otras señales aparte de éstas.

6.3.4.3. Espectrometría de Masas

En el cromatograma se puede distinguir la presencia de varios picos con distintos tiempos de retención siendo el que tiene una mayor área bajo la curva la del tiempo 14.738 min y que corresponde al compuesto de interés (Figura 55).

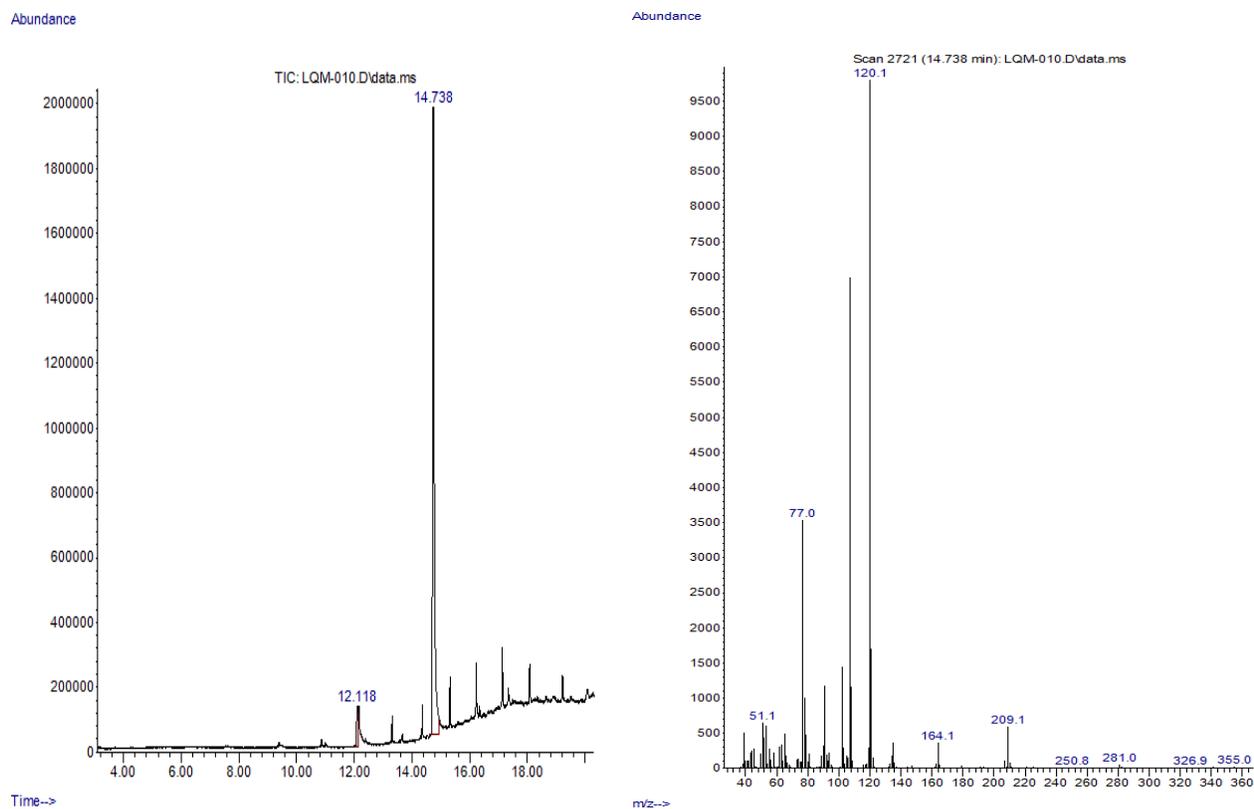


Figura 55. Cromatograma y MS del compuesto LQM-9015

Estos datos anómalos son consecuencia del mal funcionamiento del equipo de GC/MS o del mal mantenimiento de alguno de sus componentes, ya que, al ser analizados, todos estos picos coincidieron con algunos siloxanos en la base de datos del equipo (información no presente en este trabajo); la columna cromatográfica utilizada para esta parte del trabajo está hecha de fenilmetilsiloxano por lo que se atribuye a la disolución del material de la columna la presencia de estos picos. La pureza del compuesto se puede comprobar al no observarse señales anómalas en las NMR y al observarse un solo compuesto en TLC.



Otra posible explicación es que se haya realizado, anteriormente, un análisis cromatográfico empleando la misma columna cromatográfica que se utilizó para analizar los compuestos expuestos en esta tesis, y en ese estudio no se verificó que los compuestos introducidos al cromatógrafo hayan sido eluidos en su totalidad, o que la separación de los compuestos analizados haya sido completa, de tal modo que cuando se efectuó el estudio de MS de los compuestos presentados en este trabajo, eluyeron estos compuestos, apareciendo en el cromatograma.

El peso molecular del compuesto coincide con el ión molecular de la MS (209 g/mol) confirmando la obtención del compuesto presentado.

6.3.5. LQM-9015.1

6.3.5.1. Espectroscopia de Infrarrojo

En la figura 56 se presenta el espectro de IR del compuesto LQM-9015.1. Al igual que en los otros espectros de IR se observan bandas características como lo es la del enlace N-H de tensión (3312.08 cm^{-1}) la correspondiente a la parte parafínica del compuesto que es el enlace C-H de tensión (2984.32 cm^{-1}) y la banda C=C de tensión (1543.64 cm^{-1}) de la parte aromática.

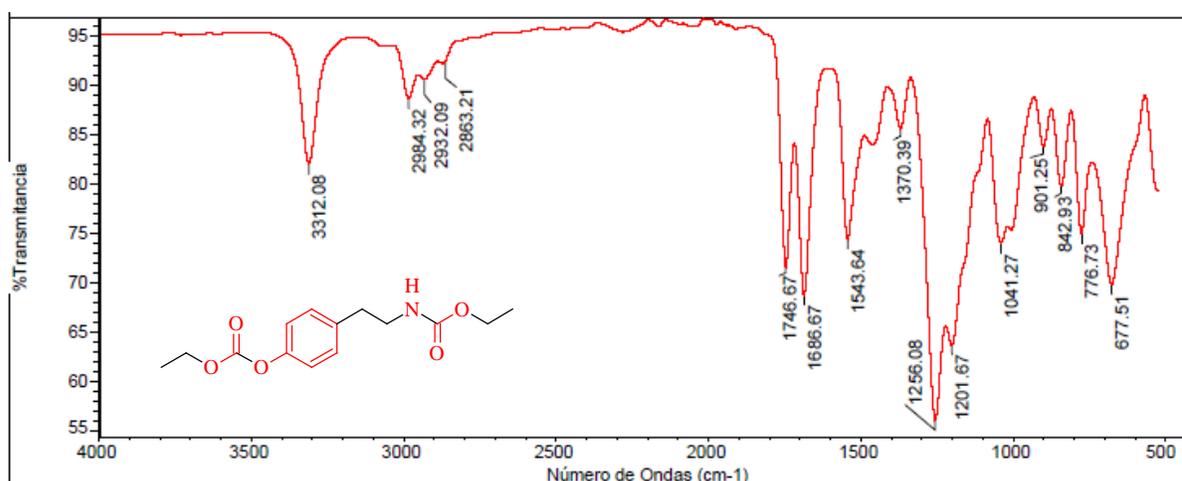


Figura 56. Espectro de IR del compuesto LQM-9015.1

Lo importante a destacar aquí es la presencia de dos bandas que corresponden a dos grupos carbonilo distintos, una situada a 1746.67 cm^{-1} y la otra a 1686.67 cm^{-1} . Ambas señales poseen las características típicas



de las bandas del grupo carbonilo (señal de fuerte intensidad y de forma puntiaguda) y se ubican en la región específica concerniente a este tipo de enlace, cuyo rango oscila entre 1750 y 1650 cm^{-1} aproximadamente.

Otra banda prominente que se observan es la del enlace C-O de tensión del éster a 1256.08 cm^{-1} y a un lado de ésta, eclipsándola un poco, a 1201.67 cm^{-1} se observa otra banda que pudiera pertenecer al otro enlace C-O de tensión del otro grupo éster.

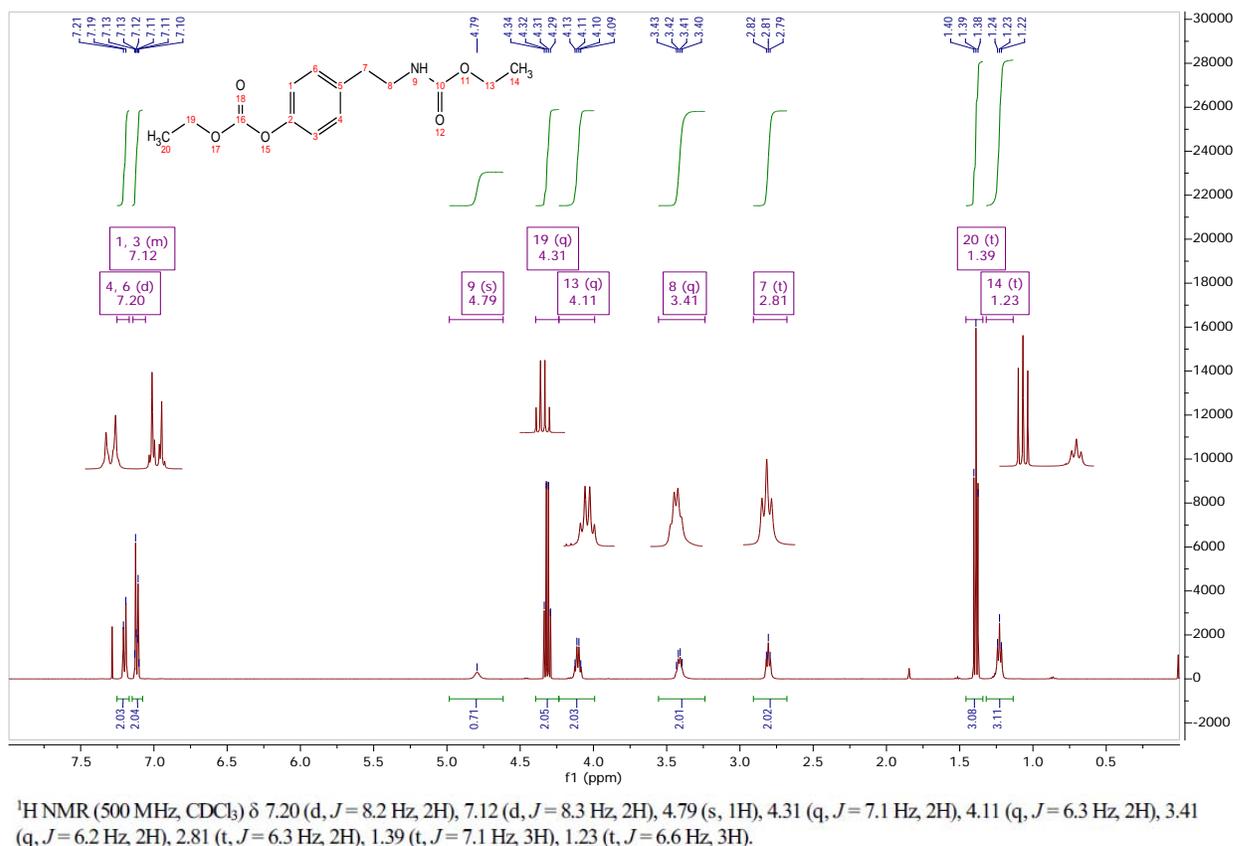
Tabla 12. Principales grupos funcionales observados en el espectro IR de LQM-9015.1

N.º de onda (cm^{-1})	Enlace	Grupo funcional
3312.08	N-H tensión	Amida 2. ^{ría}
2984.32	C-H tensión	Alcano
1746.67	C=O tensión	Carbonilo
1686.67	C=O tensión	Carbonilo
1543.64	C=C tensión	Aromático
1256.08	C-O tensión	Éster

6.3.5.2. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1

En la Figura 57 se presenta el espectro de ^1H NMR del compuesto LQM-9015.1. Lo que se puede destacar de primera mano es que el número de señales obtenidas (9 señales) es congruente con el número de señales esperadas. Se observa de nueva cuenta un sistema AA'-BB' debido al plano de simetría que existe con los sustituyentes en *para* en el anillo aromático.

A 7.20 ppm se observa una señal doble que integra para dos hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos de los átomos 4 y 6 y en el rango comprendido entre 7.13 y 7.10 ppm se encuentra la señal múltiple que integra para dos protones y que corresponde a los hidrógenos de los átomos 1 y 3. El desplazamiento a campo alto de los hidrógenos 1 y 3 se explica por el mismo efecto de resonancia del compuesto LQM-9015 en el que los electrones del átomo de oxígeno entran en conjugación con el anillo aromático ocasionando una mayor protección a los átomos en posición *orto* con respecto al grupo carbonato en este caso. A un lado de estas señales se observa una señal en 7.3 ppm que corresponde a la señal del hidrógeno del disolvente.

Figura 57. Espectro de ¹H NMR del compuesto LQM-9015.1

La señal de los hidrógenos 1 y 3 es una señal múltiple en vez de una señal doble debido a su proximidad con el átomo de oxígeno que provoca que cada hidrógeno se acople a tres, cuatro y hasta cinco enlaces, lo cual explicaría el por qué se observa una señal que parece ser un doble de triple. El resto de las señales son similares en comparación a las del compuesto LQM-9015 y LQM-9014 salvo por la aparición de dos señales extras que corresponden a la parte del etilo en el grupo carbonato. El criterio que se utilizó para la asignación de estas señales fue por la constante de acoplamiento; las señales de los átomos 19 y 20 tienen una constante de acoplamiento de 7.1 Hz por lo que son vecinos y para discernir si estas señales pertenecían a la parte del carbonato o del carbamato se comparó los desplazamientos químicos con los de los compuestos anteriores.

6.3.5.3. Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13

El espectro de ¹³C NMR se presenta en la Figura 58. Dado que en la molécula se tienen dos grupos carbonilo que están en un ambiente químico similar, dos de las tres señales que se encuentran en campos

bajos de este espectro (149 – 157 ppm) corresponden a estos carbonos. Se decidió asignarle la señal de 156.57 ppm al carbono del carbonilo del carbamato porque este desplazamiento químico es muy parecido al de los otros espectros de ^{13}C NMR de los otros compuestos sintetizados.

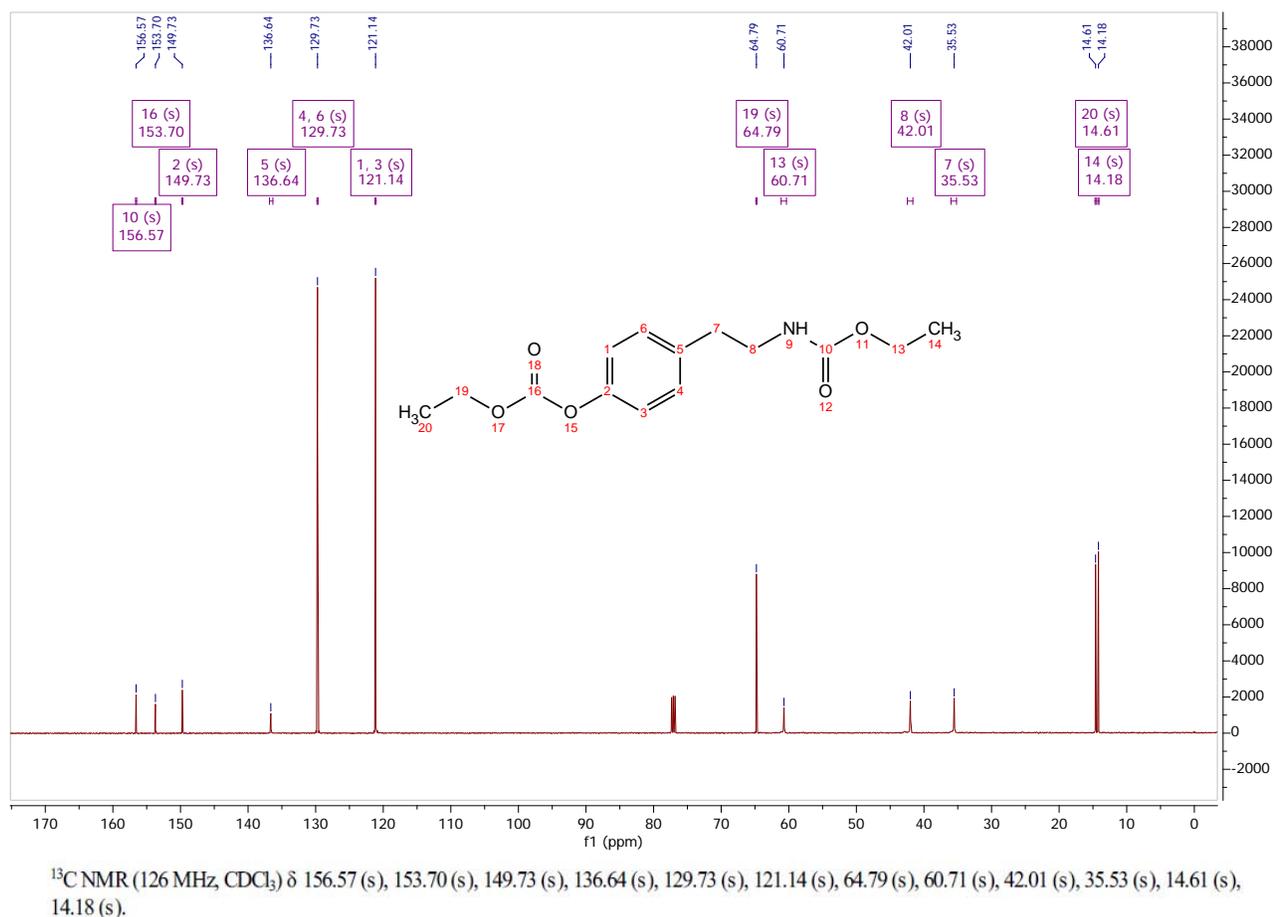


Figura 58. Espectro de ^{13}C NMR para el compuesto LQM-9015.1

Para la asignación de las señales del anillo bencénico se requirió el uso de tablas (Pretsch, 1986), de esta manera se asignó la señal de 149.73 ppm al carbono 2, por lo que la señal que se encuentra a 153.70 ppm corresponde al carbono del grupo carbonilo del carbonato. Al ser similares el resto de las señales con la de los dos compuestos anteriores, la asignación de éstas señales se hizo con base en las señales del compuesto LQM-9014 excepto por dos señales extras que aparecen a 64.79 y 14.61 ppm. El carbono 19 al tener un enlace con un átomo de oxígeno, provoca que su desplazamiento químico se vaya a campo bajo y por este motivo a este carbono se le asignó la señal de 64.79 ppm y por ende la señal de 14.61 corresponde al carbono 20.



6.3.5.4. Espectrometría de Masas

En el cromatograma se observan varios picos y el motivo de esto es por la misma causa que se discutió para el compuesto anterior. A 16.382 min se observa un pico prominente que pertenece al compuesto sintetizado y del mismo modo, el peso molecular del compuesto concuerda (281 g/mol) con el ión molecular (Figura 59).

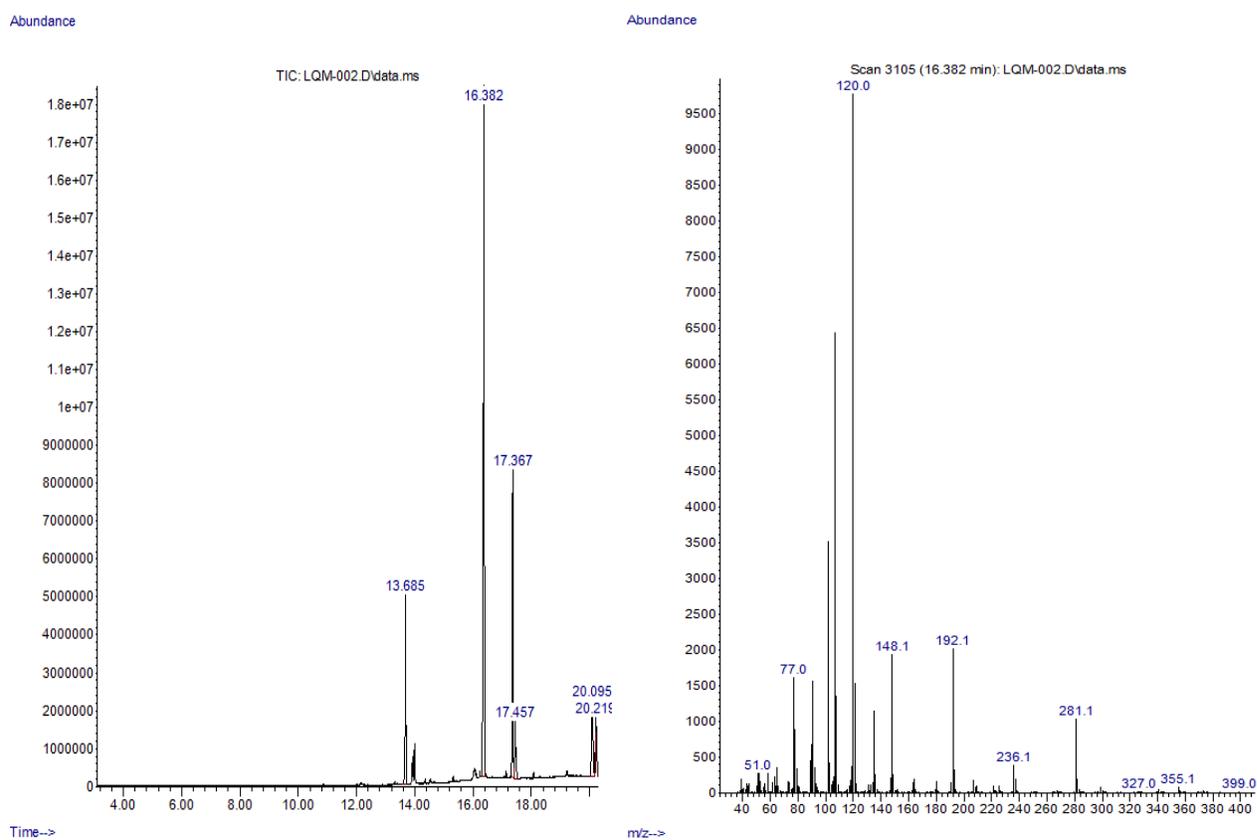


Figura 59. Cromatograma y MS del compuesto LQM-9015.1



7. Conclusiones

La ciencia no es perfecta: con frecuencia es mal usada. Es sólo una herramienta, pero es la mejor herramienta que tenemos. Se autocorrigue, siempre cambiante, aplicable a todo. Con esta herramienta, logramos lo imposible.

Carl Sagan

Se logró la obtención de cinco nuevos ésteres del ácido carbámico por medio de una reacción sencilla mediante la implementación de una metodología que resultó ser eficaz. Los compuestos sintetizados se purificaron mediante técnicas cromatográficas y no cromatográficas obteniéndose buenos rendimientos y de esta manera se cumplió el objetivo principal de este trabajo.

Así mismo, los objetivos particulares se alcanzaron ya que la metodología propuesta demostró ser adecuada para compuestos derivados de la bencilamina y de la fenetilamina con sustituciones en el anillo bencénico; además, el avance de la reacción seguido por TLC para cada compuesto sintetizado, comprueba la máxima cantidad de producto formado con su contraparte que es la mínima producción de productos secundarios creados en cada reacción.

Estos compuestos se caracterizaron estructuralmente por medio de tres técnicas espectroscópicas que son Espectroscopia IR, ^1H NMR y ^{13}C NMR, además, se obtuvieron datos de MS como método de confirmación de la formación del producto de interés; toda la información espectroscópica presentada en este trabajo da evidencia fehaciente que los compuestos obtenidos corresponden a las moléculas objetivo que se esperaban obtener y que se plantearon en los objetivos de este trabajo.



8. Prospectivas

¡Montaré la ola, a donde me lleve!

Eddie Vedder

Se propone un estudio más detallado que conlleve a optimizar la metodología empleada para la obtención del compuesto LQM-9015 y así mismo, se sugiere un estudio sobre la obtención de carbonatos orgánicos por medio de la reacción de alcoholes y cloroformiatos, ya que como se mencionó, no se encontró en la literatura reacciones de este tipo.

El trabajo con la síntesis de estos compuestos no puede estar completo sin su contraparte que son las pruebas biológicas que confirmen o desmientan su posible actividad ixodida, por lo que también se propone que se lleven a cabo estas pruebas para confirmar esta hipótesis.

La síntesis de estos compuestos es sin lugar a dudas un pequeño peldaño con el que se pretende contribuir para atacar uno de los problemas más grandes de los que sufre actualmente la industria pecuaria en México y el mundo, pero la ciencia es lenta, se toma su tiempo y es de peldaño a peldaño como se va escalando hasta llegar al pináculo inalcanzable de todo el saber. Lo pretendido con este trabajo de tesis se traduce exactamente a eso; dar una aportación, por mínima que fuese, a la ciencia, que permita mejorar la calidad de vida de las personas y, por qué no, acercarnos cada vez más a ese hipotético estado de suprema sapiencia. Aún queda mucho por hacer, es un largo y sinuoso camino, pero los frutos de la cosecha se obtienen tiempo después de haber plantado la semilla, y es el trabajo de todo investigador plantar esa semilla.



9. Referencias

- Adams, P. & Baron, F. A. (1965). Esters of carbamic acid. *Chemical Reviews*, 65(5), 567-602.
- Alonso-Díaz, M. A., López-Silva, B. J., Leme de Magalhães-Labarthe, A. C. & Rodríguez-Vivas, R. I. (2007). Infestación natural de hembras de *Boophilus microplus* Canestrini, 1887 (Acari: Ixodidae) en dos genotipos de bovinos en el trópico húmedo de Veracruz, México. *Veterinaria México*, 38(4), 503-509.
- Alonso-Díaz, M. A., Rodríguez-Vivas, R. I., Fragoso-Sánchez, H. & Rosario-Cruz, R. (2006). Resistencia de la garrapata *Boophilus microplus* a los ixodicidas. *Arch. Med. Vet.*, 38(2), 105-113.
- Angeles, E., Martínez, P., Keller, J., Martínez, R., Rubio, M., Ramírez, G., Castillo, R., López-Castañares, R. & Jiménez, E. (2000). Ethyl and methylphenylcarbamates as antihelmintic agents: theoretical study for predicting their biological activity by PM3. *Journal of Molecular Structure* (504), 141-170.
- Ávila Suárez, B. L. (2014). *Síntesis de 5 nuevos carbamatos con actividad ixodicida en garrapata del género Boophilus*. Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Babad, H. & Zeiler, A. G. (1973). The Chemistry of Phosgene. *Chemical Reviews*, 75-91.
- Becerril Flores, M. A. (2011). *Parasitología Médica* (tercera ed.). México: McGraw-Hill.
- Bissinger, B. W. & Roe, R. M. (2010). Tick repellents: Past, present, and future. *Pesticide Biochemistry and Physiology* (96), 63-79.
- Borah, A. J. & Phukan, P. (2012). Efficient synthesis of methyl carbamate via Hofmann rearrangement in the presence of TsNBr₂. *Tetrahedron Letters* (53), 3035-3037.
- Bowling-Heyward, J. (febrero de 2013). *Datos actualizados de hallazgos de garrapatas en los puertos fronterizos de EEUU-México*. Recuperado el 10 de octubre de 2015, de sitio web de SENASICA: <http://www.senasica.gob.mx/?id=5454>
- Campaña nacional contra la garrapata *Boophilus* ssp. Norma Oficial Mexicana NOM-019-ZOO-1994. Diario Oficial de la Federación, 19 de mayo de 1995.
- Casadei, M. A., Moracci, F. M., Zappia, G., Inesi, A. & Rossi, L. (1997). Electrogenerated Superoxide-Activated Carbon Dioxide. A New Mild and Safe Approach to Organic Carbamates. *J. Org. Chem.*, 62, 6754-6759.
- Castro-Janer, C., Rifran, L., González, P., Niell, C., Piaggio, C., Gil, A. & Schumaker, T. T. S. (2011). Determination of the susceptibility of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) to ivermectin and fipronil by Larval Immersion Test (LIT) in Uruguay. *Veterinary Parasitology* (178), 148-155.



- CFSPH. (febrero de 2007). Recuperado el 25 de octubre de 2015, de sitio web de Iowa State University: http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/boophilus_microplus.pdf
- Chandrasekhar, S. & Narsihmulu, S. (2000). Direct conversion of azides to carbamates and sulfonamides using Fe/NH₄Cl: effect of sonication. *Tetrahedron Letters* (41), 7969–7972.
- Chaturvedi, D. (2012). Perspectives on the synthesis of organic carbamates. *Tetrahedron*, 68 (1), 15-45.
- Chaturvedi, D. & Ray, S. (2006). Versatile Use of Carbon Dioxide in the Synthesis of Carbamates. *Monatshefte für Chemie* (137), 127–145.
- Coates, J. (2000). Interpretation of infrared spectra, a practical approach. *Encyclopedia of analytical chemistry*.
- Cooley, R. A. (1946). *sitio web de Armed Forces Pest Management Board*. Recuperado el 30 de octubre de 2015, de The genera *Boophilus*, *Rhipicephalus*, and *Haemaphysalis* (Ixodidae) of the new world: <http://www.afpmb.org/sites/default/files/pubs/techguides/tg26/References/179584.pdf>
- Cordero Del Campillo, M. (1999). *Parasitología Veterinaria*. Madrid, España: McGraw-Hill Interamericana.
- D'Addona, D. & Bochet, C. G. (2001). Preparation of carbamates from amines and alcohols under mild conditions. *Tetrahedron Letters* (42), 5227–5229.
- Desquesnes, M. (1994). *The cattle tick: Boophilus microplus*. Cayena, Guyana Francesa: CIRAD.
- Drummond, R. O. (1977). Resistance in Ticks And Insects of Veterinary Importance. En *Pesticide Management and Insecticide Resistance* (págs. 303–319). New York: Academic Press.
- Elghamry, I. (2007). Unexpected reaction of oximinoacetoacetate with amines: A novel synthesis of carbamates. *Synthetic Communications*, 39(17), 3010-3015.
- Foresman, P. S. (Sin fecha). *Dibujo para colorear Garrapata*. Recuperado el 20 de octubre de 2015, de <http://www.educima.com/dibujo-para-colorear-garrapata-i12913.html>
- Fukuoka, S., Chono, M. & Kohno, M. (1984). A Novel Catalytic Synthesis of Carbamates by Oxidative Alkoxyacylation of Amines in the Presence of Palladium and Iodide. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* (6), 399-400.
- George, J. M., Davey, R. B. & Pound, J. E. (2004). Chemical control of ticks on the cattle and the resistance of these parasites to acaricides. *Parasitology*, 129(S1), S353–S366.
- Ghosh, A. K. & Brindisi, M. (2015). Organic Carbamates in Drug Design and Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry* (58), 2895–2940.
- Guglielmone, A. A., Robbins, R. G., Apanaskevich, D. A., Petney, T. N., Estrada-Peña, A., Horak, I. G., Shao, R. & Barker, S. C. (2010). The Argasidae, Ixodidae and Nuttalliellidae (Acari: Ixodida) of the world: a list of valid species names. *Zootaxa*, 2528(6), 1-28.



- Gupta, R. C. (2006). Classification and Uses of Organophosphates and Carbamates. *Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds* (págs. 5-24). Elsevier.
- Gupta, R. C. (2014). Carbamate Pesticides. *Encyclopedia of Toxicology* (Vol. 1, págs. 661-664). Elsevier.
- Gupta, R. & Milatovic, D. (2010). In vivo biomarkers of organophosphates and carbamates. *Toxicology Letters*, 196, S6.
- Hamilton, G. L. & Backes, B. J. (2006). Carbamates from alcohol diversity: a simple solution phase library method. *Tetrahedron Letters* (47), 967–968.
- Haranahalli, V. M., Buddhi, C. S., Manickam, K., Kumaragurubaran, K., Prakashkumar, R., Marappan, G., Tamilmahan, P. & Balaraju, B. L. (2014). Economic importance of ticks and their effective control strategies. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4, S770-S779.
- Idzik, K. R., Nödler, K. & Licha, T. (2015). Efficient Synthesis of Readily Water-Soluble Sulfonic Acid Carbamates. *Molecules* (20), 6856-6865.
- ITIS. (S/F). Recuperado el 25 de octubre de 2015, de sitio web de Integrated Taxonomic Information System: http://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=82768
- Kim, J. G. & Jang, D. O. (2009). Indium-catalyzed reaction for the synthesis of carbamates and carbonates: selective protection of amino groups. *Tetrahedron Letters*, 50(22), 2688-2692.
- King, A. M. & Aaron, C. K. (2015). Organophosphate and Carbamate Poisoning. *Emergency medicine clinics of North America*, 33(1), 133-151.
- Klafke, G. M. (2006). Larval immersion tests with ivermectin in populations of the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) from State of Sao Paulo, Brazil. *Veterinary Parasitology* (142), 386-390.
- Madder, M., Thys, E., Achi, L., Touré, A. & De Deken, R. (2011). *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*: a most successful invasive tick species in West-Africa. *Experimental and Applied Acarology*, 53(2), 139-145.
- McGinnis, R. L. & Elimelech, M. (2007). Energy requirements of ammonia–carbon dioxide forward osmosis desalination. *Desalination*, 207(1), 370-382.
- Modarresi-Alam, A. R., Khamooshi, F., Nasrollahzadeh, M. & Amirazizi, H. A. (2007). Silica supported perchloric acid ($\text{HClO}_4 - \text{SiO}_2$): an efficient reagent for the preparation of primary carbamates under solvent-free conditions. *Tetrahedron*, 63(36), 8723-8726.
- Mormeneo, D., Llebaria, A. & Delgado, A. (2004). A practical synthesis of carbamates using an 'in-situ' generated polymer-supported chloroformate. *Tetrahedron letters*, 45(37), 6831-6834.
- Moseley, J. D. & Renny, J. S. (2010). Mechanism and Application of the Newman-Kwart $\text{O} \rightarrow \text{S}$ Rearrangement of O-Aryl Thiocarbamates. *Synthesis*, (5), 661-689.



- Muñoz Cuevas, C. E. (2012). *Síntesis de derivados del ácido carbámico de la serie LQM-900, los cuales han mostrado actividad ixodídica*. Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Murrell, A. & Barker, S. C. (2003). Synonymy of *Boophilus* Curtice, 1891 with *Rhipicephalus* Koch, 1844 (Acari: Ixodidae). *Systematic parasitology*, 56(3), 169-172.
- Pérez, E. R., da Silva, M. O., Costa, V. C., Rodrigues-Filho, U. P. & Franco, D. W. (2002). Efficient and clean synthesis of N-alkyl carbamates by transcarboxylation and O-alkylation coupled reactions using a DBU-CO₂ zwitterionic carbamic complex in aprotic polar media. *Tetrahedron Letters* (43), 4091-4093.
- Perez-Cogollo, L. C. (2010). Survey of *Rhipicephalus microplus* resistance to ivermectin at cattle farms with history of macrocyclic lactones use in Yucatan, México. *Veterinary Parasitology*(172), 109-113.
- Pérez-González, I., Prado-Ochoa, M., Muñoz-Guzmán, M. A., Vázquez-Valadez, V. H., Velázquez-Sánchez, A. M., Avila-Suárez, B. L., Cuenca-Verde, C., Angeles, E. & Alba-Hurtado, F. (2013). Effect of new ethyl and methyl carbamates on *Rhipicephalus microplus* larvae and adult ticks resistant to conventional ixodicides. *Veterinary Parasitology*, 199(3-4), 235-241.
- Prado Ruíz, R. E. (2012). *Síntesis de carbamatos derivados de anilina con posible actividad biológica contra garrapatas del género Boophilus microplus*. Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Prado Sousa, A. C., Juan Szabó, M. J., Freire Oliveira, C. J. & Barbosa Silva, M. J. (2015). Exploring the anti-tumoral effects of tick saliva and derived components. *Toxicon*, 102, 69-73.
- Prado-Ochoa, M. G. (2013). *Mecanismo de acción y toxicidad de nuevos carbamatos con efecto sobre garrapatas Rhipicephalus microplus (Boophilus microplus)*. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Prado-Ochoa, M. G., Gutiérrez-Amezquita, R. A., Abrego-Reyes, V. H., Velázquez-Sánchez, A. M., Muñoz-Guzmán, M. A., Ramírez-Noguera, P., Angeles, E. & Alba-Hurtado, F. (2014). Assessment of Acute Oral and Dermal Toxicity of 2 Ethyl-Carbamates with Activity against *Rhipicephalus microplus* in Rats. *BioMed Research International*, 2014.
- Prado-Ochoa, M., Muñoz-Guzmán, M., Abrego-Reyes, V., Velázquez-Sánchez, A., Lara-Rocha, M., Cuenca-Verde, C., Angeles, E. & Alba-Hurtado, F. (2013). Effect of new ethyl and methyl carbamates on biological parameters and reproduction of the cattle tick *Rhipicephalus microplus*. *Veterinary Parasitology*, 194(1), 49-57.
- Prado-Ochoa, M., Ramírez-Noguera, P., Díaz-Torres, R., Garrido-Fariña, G., Vázquez-Valadez, V., Velázquez-Sánchez, A., Muñoz-Guzmán, M. A., Angeles, E. & Alba-Hurtado, F. (2014). The action of two ethyl carbamates on acetylcholinesterase and reproductive organs of *Rhipicephalus microplus*. *Veterinary Parasitology*(199), 215-224.
- Pretsch, E., Clerc, T., Seibl, J. & Simon, W. (1986). *Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen: mit spektroskopischen Methoden* (Tercera ed.). Alemania: Springer.

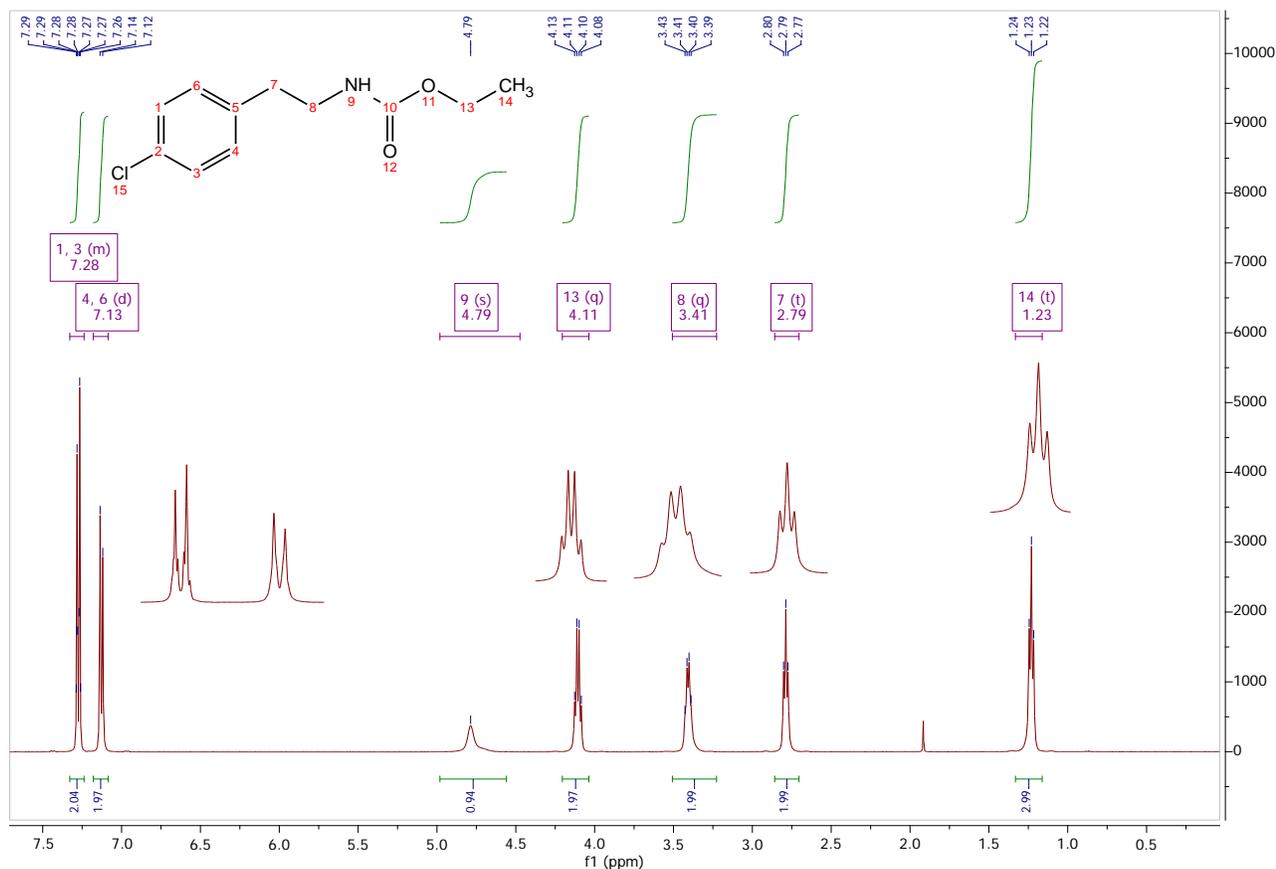
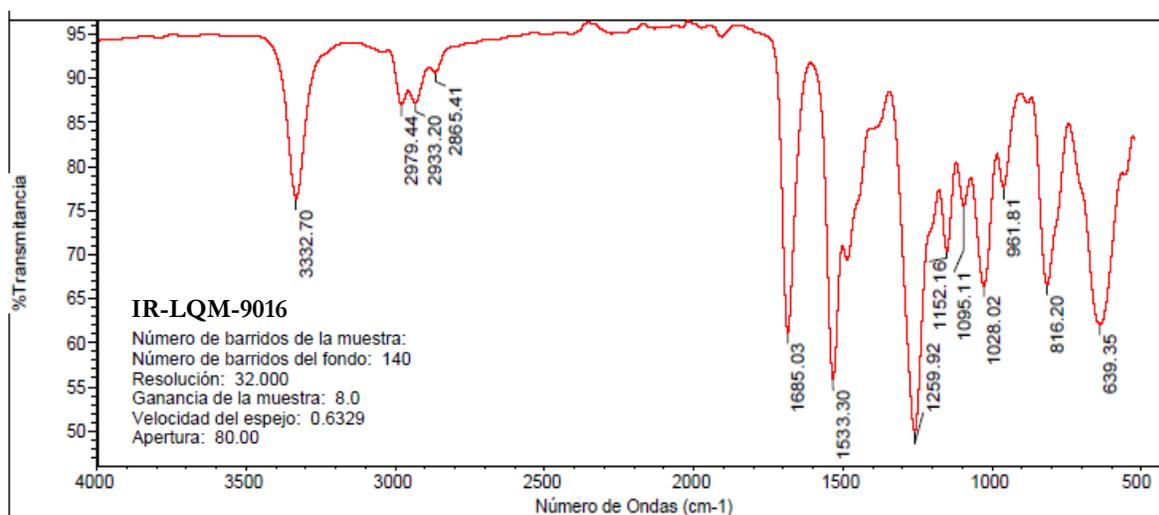


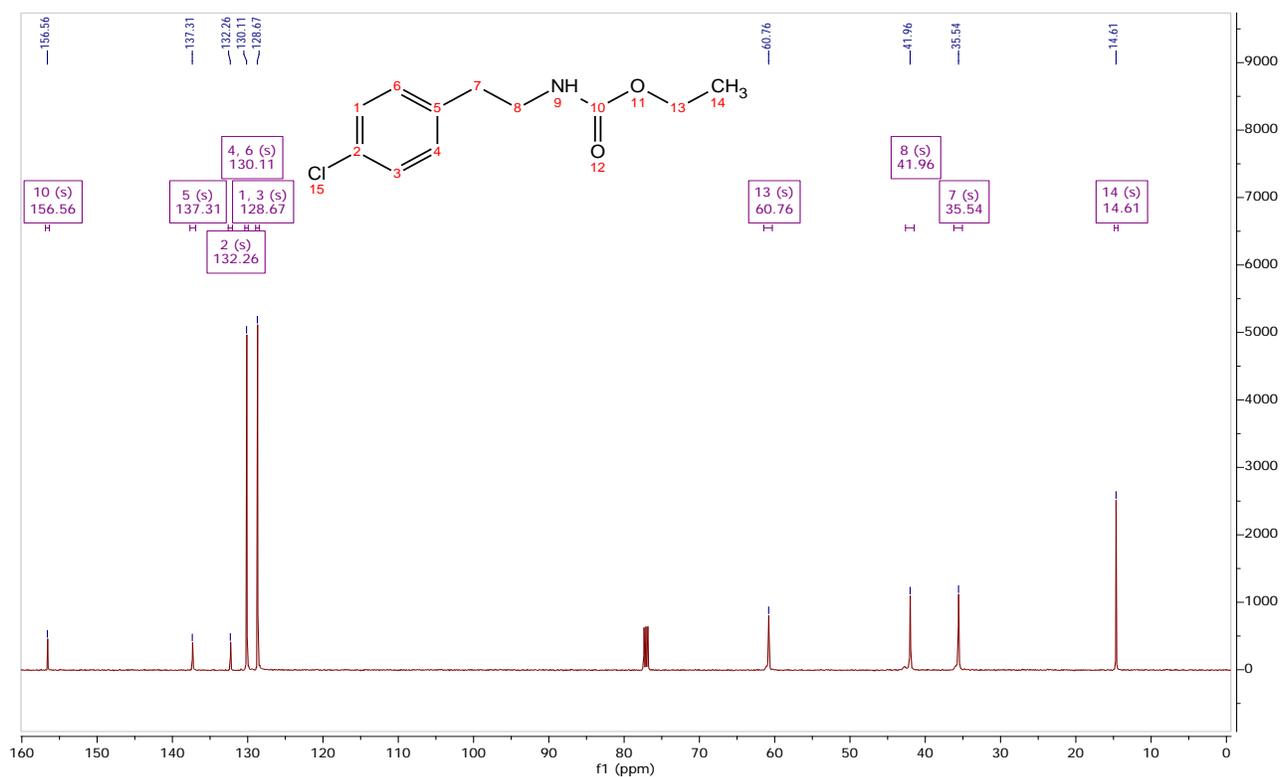
- Qin, F., Li, Q., Wang, J., Feng, Y., Kang, M., Zhu, Y. & Wang, X. (2008). One pot synthesis of methyl N-phenyl carbamate from aniline, urea and methanol. *Catalysis letters*, 126(3-4), 419-425.
- Rawlins, S. M. (1987). A review of ticks and screwworms affecting livestock in the Caribbean. *Int. J. Trop. Insect Sci.*, 8(02), 259-267.
- Richardson, R. J. (2013). Anticholinesterase Insecticides. *Reference Module in Biomedical Sciences*, 13, 433-444.
- Rodríguez-Vivas, R. I., Alonso-Díaz, M. A., Rodríguez-Arevalo, F., Fragoso-Sánchez, H., Santamaria, V. M. & Rosario-Cruz, R. (2006). Prevalence and potential risk factors for organophosphate and pyrethroid resistance in *Boophilus microplus* ticks on cattle ranches from the State of Yucatán, México. *Veterinary Parasitology*, (136), 335-342.
- Rodríguez-Vivas, R. I., Rosado-Aguilar, J. A., Ojeda-Chi, M. M., Pérez-Cogollo, L. C., Trinidad-Martínez, I. & Bolio-González, M. E. (2013). Control integrado de garrapatas en la ganadería bovina. *Ecosistemas y Recursos Agropecuarios*, 1(3), 295-308.
- Rosario-Cruz, R., Guerrero Felix, D., Miller Robert, J., Rodríguez-Vivas, R. I., Tijerina, M., Domínguez-García, D. I., Hernández-Ortiz, R., Cornel, A. J., McAbee, R. D. & Alonso-Díaz, M. A. (2009). Molecular survey of pyrethroid resistance mechanisms in Mexican field populations of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Parasitology Research*, 105(4), 1145-1153.
- Salvatore, R. N., Shin, S. I., Nagle, A. S. & Jung, K. W. (2001). Efficient carbamate synthesis via a three-component coupling of an amine, CO₂, and alkyl halides in the presence of Cs₂CO₃ and tetrabutylammonium iodide. *The Journal of organic chemistry*, 66(3), 1035-1037.
- Santillan Ortega, O. A. (1993). *Síntesis de carbamatos a partir de aminas aromáticas*. Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Schillhorn Van Venn, T. W. (1997). Sense or no sense? Traditional methods of animal parasitic disease control. *Veterinary Parasitology*, (71), 177-194.
- Scriven, E. F. & Turnbull, K. (1988). Azides: their preparation and synthetic uses. *Chemical Reviews*, 88(2), 297-368.
- Seijas, J. A., Vázquez-Tato, M. P. & Crecente-Campo, J. (2007). Microwave-assisted solvent-free synthesis of enol carbamates. *Synlett*, (15), 2420-2424.
- SENASICA. (14 de septiembre de 2015). Recuperado el 26 de octubre de 2015, de sitio web de SENASICA-SAGARPA: <http://www.senasica.gob.mx/?id=4373>
- Seymour, R. B. & Kauffman, G. B. (1992). Polyurethanes: A class of modern versatile materials. *J. Chem. Educ.*, 69(11), 909.
- Shaikh, A. A. & Sivaram, S. (1996). Organic carbonates. *Chemical reviews*, 96(3), 951-976.



- Shapiro, G. & Marzi, M. (1997). Facile and Selective O-Alkyl Transesterification of Primary Carbamates with Titanium(IV) Alkoxides. *J. Org. Chem.*, 62(21), 7096–7097.
- Silverstein, R. M., Webster, F. X. & Kiemle, D. J. (2005). *Spectrometric Identification of Organic Compounds* (séptima ed.). EUA: John Wiley & Sons Inc.
- Singh, N. e. (2015). First report of ivermectin resistance in field populations of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) in Punjab districts of India, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.09.014>. *Veterinary Parasitology*.
- Smith, M. B. & March, J. (2007). *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (Sexta ed.). New Jersey, EUA: John Wiley & Sons, Inc.
- Tandel, S. K., Rajappa, S. & Pansare, S. V. (1993). Conversion of thiocarbamates to carbamates. *Tetrahedron*, 49(34), 7479-7486.
- Vauthey, I., Valot, F., Gozzi, C., Fache, F. & Lemaire, M. (2000). An environmentally benign access to carbamates and ureas. *Tetrahedron Letters*, (41), 6347-6350.
- Wade, L. G. (2004). *Química Orgánica* (Quinta ed.). Madrid: Pearson Educación.
- Walker, A. R. (10 de abril de 2012). Recuperado el 28 de octubre de 2015, de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rhipicephalus-microplus-female-male.jpg>
- Watanabe, Y., Tsuji, Y. & Suzuki, N. (1982). The platinum complex catalyzed reductive carbonylation of nitroarene to urethane. *Chemistry Letters*, (1), 105-106.
- Weller/USDA, K. (septiembre de 2002). Recuperado el 21 de octubre de 2015, de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cow_female_black_white.jpg
- Wood, M. R., Kim, J. Y. & Books, K. M. (2002). A novel, one-step method for the conversion of primary alcohols into carbamate-protected amines. *Tetrahedron letters*, 43(21), 3887-3890.
- Yoshida, M., Hara, N. & Okuyama, S. (2000). Catalytic production of urethanes from amines and alkyl halides in supercritical carbon dioxide. *Chemical Communications*, (2), 151-152.
- Yoshida, Y. & Inoue, S. (1978). A direct synthesis of monocarbamic ester of 1, 2-diol from carbon dioxide, epoxide and amine. *Chemistry Letters*, 7(2), 139-140.
- Yoshida, Y., Ishii, S., Watanabe, M. & Yamashita, T. (1989). Novel Synthesis of Carbamate Ester from Carbon Dioxide, Amines, and Alkyl Halides. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (62), 1534-1538.

10. Anexos





¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.56 (s), 137.31 (s), 132.26 (s), 130.11 (s), 128.67 (s), 60.76 (s), 41.96 (s), 35.54 (s), 14.61 (s).

Abundance

Abundance

MS-LQM-9016

