



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

**“Síntesis y Estudio Teórico de Bencilcarbamatos de
Etilo con Potencial Actividad Ixodícida”**

T E S I S

Que para obtener el título de:

Químico

Presenta:

Diego Alfonso Cruz Aguilar

Asesores: Dra. Ana María Velázquez Sánchez

Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE

**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 y Estudio Teórico de Bencilcarbamatos de Etilo con Potencial Actividad Ixodídica.

Que presenta el pasante: **Diego Alfonso Cruz Aguilar**

Con número de cuenta: **308046650** para obtener el Título de la carrera: Licenciatura de Química

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 04 de Marzo de 2016.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>Dra. Ana María Velázquez Sánchez</u>	
VOCAL	<u>Dr. José Luis Arias Téllez</u>	
SECRETARIO	<u>Dr. Rodolfo Gómez Balderas</u>	
1er. SUPLENTE	<u>Q. José Guadalupe García Estrada</u>	
2do. SUPLENTE	<u>Dr. Benjamín Velasco Bejarano</u>	

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

IHM/cga*

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Química Medicinal de la FES Cuautitlán, gracias a los proyectos **DGAPA-PAPIIT: IT202015 e IT200614**.

Se agradece también a: Draucin Jiménez, Ing. Moisés Hernández Duarte y Lic. Rosa María Valadez de la FESC-UNAM por su apoyo técnico.

Gracias a la Universidad Nacional, mi querida *alma máter*, porque en ella he crecido, aprendido y madurado. He encontrado personas maravillosas y me ha dado todo lo necesario para cultivar mi saber y conocimiento, tanto dentro como fuera de ella. Espero algún día poder retribuirle todo lo que me ha dado.

Gracias a la Dra. Ana María Velázquez, porque desde que la conocí ha sido una gran guía y ejemplo. Gracias por todo, por la dedicación con la que prepara sus clases, por su tiempo y paciencia, por sus consejos, experiencias y sabiduría, por todo lo que me ha enseñado, tanto a nivel personal como académico. Es un honor ser su alumno.

Gracias al Dr. Enrique Ángeles, por permitirme trabajar en su laboratorio, por su tiempo y todo lo que me enseñó en este tiempo. Fue un placer trabajar en el LQM y un honor ser su alumno.

Gracias a la MC. Brígida Camacho, por sus magníficas clases, en las que hizo crecer en mí el amor y admiración por la química orgánica. Gracias por los retos y animarme a hacer más. Gracias por su tiempo y sus consejos. Es un honor haber sido su alumno.

Gracias a mis sinodales, por su tiempo y comentarios para mejorar este trabajo.

Gracias a todos los profesores que dedican su tiempo y esfuerzo para preparar e impartir sus clases de la mejor forma.

Gracias a Dios y a la vida, por todas y cada una de las bendiciones que me han permitido llegar hasta aquí, pero sobre todo porque han hecho de mí, un hombre feliz.

Gracias papá y mamá, por todo: por cuidarme, criarme, educarme, enseñarme, (regañarme...). Gracias por todo su amor y todo su apoyo; todo lo que soy y lo que logre ser, es gracias a ustedes. ¡Los amo con todo mi corazón!

Gracias Amy, por todo tu amor, apoyo y comprensión. Gracias por estar siempre conmigo y hacerme tan feliz. Deseo compartamos y realicemos muchos más sueños, éxitos y alegrías juntos. Ich liebe dich mit ganzem Herzen hübsches Häschen!

Gracias Mária, por tu invaluable e incondicional amistad, tus consejos, las vivencias y todo tu apoyo. Realmente eres como una hermana para mí. Deseo sigamos trabajando juntos, como hasta ahora lo hemos hecho.

Gracias Pablo, por todo lo que me has enseñado y ayudado, pero sobre todo por tu gran amistad. Espero sigamos trabajando juntos y hacer algo grande de ese proyecto que tenemos pendiente.

Gracias Vic Castillo, por enseñarme y ayudarme con la parte computacional. Gracias por tus consejos, apoyo y amistad.

Finalmente, gracias a mis compañeros del LQM: Mony, Lalo, Diego B., Raúl y Arely. Fue un gusto trabajar a su lado.

Dedico este trabajo a mis hermanos, Rodrigo y Alan, deseando en un futuro próximo poder admirar el trabajo fruto de su esfuerzo y pasión.

“Sabendo lo feliz, libre y satisfactoria que es la vida en el mundo de la ciencia, uno realmente desea que muchos entren por sus puertas”

-Dmitri Mendeleev

Índice

Introducción	1
¿Ixodíctidas? La amenaza de R. Microplus	1
Resumen	2
Justificación.....	3
Objetivos	5
Antecedentes	6
Rhipicephalus microplus	6
Generalidades, morfología y ciclo vital.....	6
Clasificación taxonómica.....	6
Morfología y ciclo vital	7
Vida libre (no parasítica).....	7
Vida parasítica.....	8
Control y resistencia.....	9
Situación de las garrapatas Rhipicephalus spp. en México	9
Control.....	10
Control químico	10
Control no químico	13
Resistencia	14
Carbamatos: estructura y propiedades.....	17
Aplicaciones de los carbamatos	17
Síntesis de carbamatos	19
Alcoxi-carbonilación oxidativa de aminas	19
Alcoxi-carbonilación de aminas por reactivo de Mitsunobu.....	20
Alcoxi-carbonilación de aminas activadas por bases electrogeneradas	20
Transcarboxilación de aminas y O-alkilación de sales derivadas del ácido carbámico	21
Amino-desalcoxilación de carbonatos orgánicos	21
Alcoxi-arilación de cianatos inorgánicos.....	22

Alcoxi-desaminación de urea	23
Carbonilación reductiva de nitroarenos	23
Amino-deshalogenación de haluros de acilo	23
Fosgenación	24
Amino-deshalogenación de cloroformatos de alquilo	24
Química Computacional.....	26
Herramientas de la química computacional.....	27
Funciones de base	28
Funciones de valencia dividida	29
Bases polarizadas	30
Bases con funciones difusas.....	30
Espectroscopia infrarroja (IR).....	31
Metodología	33
Metodología general para la síntesis de bencilcarbamatos de etilo.....	33
Reactivos utilizados	34
Caracterización espectroscópica.....	34
Espectroscopia infrarroja	34
Resonancia magnética nuclear.....	35
Difracción de rayos X	35
Metodología para el estudio computacional.....	35
Optimización geométrica y cálculo de frecuencias vibracionales	37
Resultados	37
Síntesis de bencilcarbamatos de etilo	38
LQM 9005.....	38
LQM 9006.....	38
LQM 9007.....	39
LQM 9010.....	39
LQM 9011.....	40
Caracterización espectroscópica.....	40
LQM 9005: Bencilcarbamato de etilo.....	40
LQM 9006: (4-fluorobencil)carbamato de etilo	41

LQM 9007: (2-clorobencil)carbamato de etilo	41
LQM 9010: [3,5-bis(trifluorometil)bencil]carbamato de etilo	41
LQM 9011: (2-metoxibencil)carbamato de etilo	41
Resultados del estudio computacional	42
Comparación de frecuencias vibracionales	42
Comparación de ángulos y longitudes de enlace.....	45
Comparación de enlaces.....	46
Comparación de ángulos.....	47
Tiempos de cómputo	48
Discusión de los resultados	49
Síntesis de productos	49
Análisis de los resultados computacionales.....	52
Comparación de ángulos y enlaces	55
Conclusiones	57
Prospectivas.....	58
Anexo 1: Espectros de los productos sintetizados.....	59
LQM 9005: Bencilcarbamato de etilo	59
Espectro de absorción en la región de IR medio.....	59
Espectro de RMN 1H.....	60
Espectro de RMN 13C	61
LQM 9006: (4-fluorobencil)carbamato de etilo	62
Espectro de absorción en la región de IR medio.....	62
Espectro de RMN 1H.....	63
Espectro de RMN 13C	64
LQM 9007: (2-clorobencil)carbamato de etilo.....	65
Espectro de absorción en la región de IR medio.....	65
Espectro de RMN 1H.....	66
Espectro de RMN 13C	67
LQM 9010: (3,5-bistrifluorobencil)carbamato de etilo	68
Espectro de absorción en la región de IR medio.....	68
Espectro de RMN 1H.....	69

Espectro de RMN ^{13}C	70
LQM 9011: (2-metoxibencil)carbamato de etilo.....	71
Espectro de absorción en la región de IR medio.....	71
Espectro de RMN ^1H	72
Espectro de RMN ^{13}C	73
Índice de figuras	74
Índice de reacciones	74
Índice de tablas.....	75
Referencias	76

Introducción

¿Ixodicidas? La amenaza de *R. Microplus*

Considerada como la garrapata más importante que parasita al ganado en el mundo, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, es un parásito hematófago que representa una gran amenaza para la industria ganadera, no sólo por las enfermedades de las que es vector, sino por las enormes pérdidas económicas que provoca (The Center for the Food Security & Public Health, 2007). Estas pérdidas, se deben a: el daño en la piel provocado por la mordida de los parásitos al alimentarse (depreciando el valor de consumo), anemia, las patologías transmitidas, menor ingesta de alimento y con ello pérdida de peso en el ganado (0.6 g por cada garrapata adulta repleta; entre 40 y 60 Kg de peso vivo/año), con lo que disminuye la producción de leche y de carne; a lo anterior, se le suman los costos por el tratamiento de las afecciones provocadas por los patógenos transmitidos [Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad, y Calidad Agroalimentaria (SENASICA), 2013]. La babesiosis (“fiebre del ganado vacuno”, causada por los protozoarios parásitos: *Babesia bigemina* y *Babesia bovis*) y la anaplasmosis (provocada por *Anaplasma marginale*), son las principales enfermedades inoculadas por *R. microplus*. Se estima que previo a su erradicación en 1943 (en los Estados Unidos), el costo anual directo e indirecto de la babesiosis fue de 130.5 millones de dólares, equivalentes a 3 mil millones de dólares de 2007 (CFSPH), 2007); se calcula que en México, la pérdida es de aproximadamente 48 millones USD anuales. Cabe también mencionar, que la infestación del ectoparásito produce también bajas en la tasa de fertilidad, mayor tiempo de engorda y dificultad para importar razas mejoradas e incrementar la calidad genética del ganado.

Pese a las diferentes formas de control, el parásito no ha podido ser erradicado en nuestro país, principalmente por las condiciones ecológicas (humedad, vegetación, temperatura, hospederos, etc.) que lo favorecen, sobre todo en las zonas tropicales y subtropicales; así como al uso indiscriminado de acaricidas químicos, que han derivado en la aparición de cepas resistentes a uno o más tipos de compuestos ixodicidas. Se estima que en el país, alrededor de 1,500,000 bovinos se encuentran infectados por *R. microplus* y 500,000 más por *R. annulatus* (Rodríguez Vivas, Ojeda Chi, Pérez Cogollo, & Rosado Aguilar, 2011).

La resistencia detectada representa un alto riesgo, debido a la posibilidad de su difusión a zonas en control, erradicación o libres, lo que generaría graves consecuencias al combate químico del ectoparásito y por ende al impacto a la economía productora y a la exportación de ganado en pie hacia otros países (SAGARPA, 1995).

Resumen

Haciendo uso de una metodología sintética modificada, basada en la amino-deshalogenación del cloroformiato de etilo, fueron sintetizados 5 diferentes bencilcarbamatos de etilo. Los rendimientos obtenidos fueron comparados con aquellos logrados por la metodología previa, y por otras reportadas. La metodología utilizada proveyó de excelentes rendimientos tras purificación, es rápida, económica y sencilla. Adicionalmente, se calcularon las frecuencias vibracionales de los compuestos sintetizados, usando los métodos: PM3, HF y la funcional B3LYP, con las bases 6-31+G(d) y 6-311+G(d,p). Estas frecuencias calculadas se compararon con las experimentales para determinar el nivel de teoría más adecuado para predecir las frecuencias vibracionales de los compuestos. Los mejores resultados se consiguieron con HF/6-31+G(d).

Justificación

Debido a los grandes daños provocados a la ganadería por parte de la garrapata *Rhipicephalus microplus*, a las millonarias pérdidas que tales daños generan, a la amplia distribución nacional e internacional del parásito y a la resistencia que el ácaro ha desarrollado hacia todos los productos ixodicidas comerciales (George *et al*, 2004; *ver Tabla 2*), es de gran importancia la investigación y desarrollo de nuevos acaricidas que resulten eficaces y útiles para el combate y erradicación del ectoparásito. Actualmente ya se han encontrado 2 compuestos derivados del ácido carbámico bastante efectivos para dicho propósito; no obstante, hace falta determinar la estabilidad a largo plazo de los compuestos, su formulación farmacéutica más adecuada, impacto ambiental, toxicidad, entre otros (Iturbe Requena, 2014). Por ello, aunque existe una alta probabilidad de que los carbamatos antes estudiados sean, en un futuro próximo, útiles para combatir al ectoparásito, pueden no ser utilizados de resultar tóxicos o inestables. Por tal razón, se deben seguir estudiando nuevos compuestos que resulten efectivos contra la garrapata, mas sintetizar nuevos productos y probar su utilidad resulta costoso. Por otra parte, tales estudios pueden realizarse de manera teórica, haciendo uso de la Química computacional; este es un proceso que aunque lleva tiempo, conduce a la predicción de un gran número de compuestos, que de resultar útiles, pueden tener altas probabilidades de ser aprobados para uso clínico (Velázquez Sánchez, 2007).

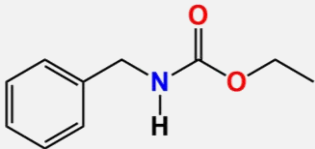
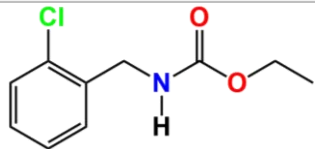
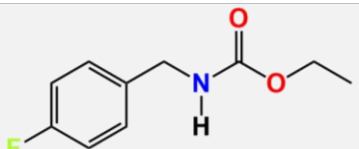
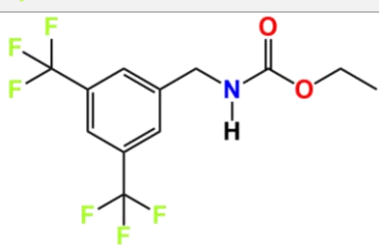
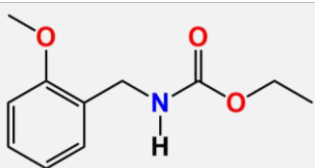
Con el presente trabajo, se busca contribuir a dicha investigación al:

- Sintetizar, purificar y caracterizar 5 diferentes carbamatos de etilo, 4 nuevos y uno previamente sintetizado y caracterizado (Muñoz Cuevas, 2012).
- Validar un método teórico adecuado, que sea capaz de describir apropiadamente las frecuencias vibracionales experimentales de carbamatos de etilo. El método más apropiado será utilizado a futuro en un estudio QSAR, para generar nuevas moléculas que posean una muy alta probabilidad de ser útiles y eficaces ixodicidas.

El estudio QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) se fundamenta en que la diferencia estructural de diversos compuestos, provoca variaciones en la actividad biológica de éstos. Los factores estructurales que principalmente afectan a la actividad biológica son: electrónicos, estéricos, e hidrofóbicos (Hansch & Leo, 1995).

Los 5 compuestos sintetizados se eligieron según dichas propiedades. Todos son hidrofóbicos, ninguno presenta un efecto estérico significativo, siendo el compuesto más voluminoso aquel denominado como LQM 9010. Las diferencias más importantes entre los productos son electrónicas. El carbamato LQM 9005 se eligió por no tener sustituyentes adicionales en el anillo aromático. De los 4 compuestos restantes, 3 poseen sustituyentes electroattractores, mientras que el otro presenta uno electrodonador. Se buscó que los sustituyentes estuvieran en diversas posiciones y que el efecto electrónico (inductivo) que éstos produjeran, fuera de diversas intensidades. En posición 2, se encuentra un átomo de Cl, siendo el sustituyente menos electroattractor utilizado (LQM 9007); en posición 4, un átomo de F, un fuerte electroattractor (LQM 9006); en posiciones 3 y 5, dos sustituyentes trifluorometil, que son electroattractores sumamente fuertes (LQM 9010). Se utilizó un sustituyente metoxi en posición 2, como electrodonador produce un efecto electrónico de resonancia (LQM 9011). De esta manera se abarca una mayor variación en los compuestos y se tiene una probabilidad más alta de que el método seleccionado describa adecuadamente la serie de entrenamiento¹ restante. A continuación se listan los carbamatos sintetizados:

Tabla 1. Lista de bencilcarbamatos de etilo sintetizados.

	Nombre	Clave LQM	Estructura
1	Bencilcarbamato de etilo	LQM 9005	
2	(2-Clorobencil) carbamato de etilo	LQM 9007	
3	(4-Fluorobencil) carbamato de etilo	LQM 9006	
4	[3,5-bis(trifluorometil)bencil] carbamato de etilo	LQM 9010	
5	(2-Metoxibencil) carbamato de etilo	LQM 9011	

¹ Se conoce como serie de entrenamiento a la serie de compuestos con la cual se realiza un estudio QSAR. Usualmente consta de 25 a 30 compuestos (Velázquez Sánchez, 2007).

Objetivos

1. Realizar la síntesis orgánica de 5 diferentes bencilcarbamatos de etilo, utilizando una nueva metodología sin aplicación de energía, para compararla con diversos procedimientos similares.
2. Caracterizar los productos sintetizados mediante métodos espectroscópicos (IR, RMN) para verificar la identidad de cada compuesto.
3. Calcular con base en la química computacional, las frecuencias teóricas de los carbamatos sintetizados, haciendo uso de 4 niveles de teoría.
4. Determinar cuál de los niveles de teoría utilizados describe de manera óptima las principales bandas del espectro de IR de los productos, según el porcentaje de error obtenido, al comparar los resultados experimentales con los teóricos calculados.

Antecedentes

Rhipicephalus microplus

Generalidades, morfología y ciclo vital

R. microplus es una garrapata proveniente del sureste de Asia, que se distribuye por los trópicos, entre los paralelos 32°, Sur y Norte: Parte de Asia, Sur y Este de África, Australia, México, Sudamérica y Centroamérica; dicho parásito junto con *R. annulatus* se introdujo al país a través de la frontera con Estados Unidos (Márquez L., 2003) (Iturbe Requena, 2014).

Las garrapatas son parásitos obligados, que infectan a mamíferos, aves, reptiles y a algunos anfibios. Las garrapatas de interés veterinario se dividen en dos familias: *Argasidae* (garrapatas blandas) e *Ixodidae* (garrapatas duras), esto en función de las diferencias en el exoesqueleto de la familia (*Ver morfología*). Se han identificado 77 especies de garrapatas en México, tanto en animales domésticos como silvestres; de éstas, 5 pertenecen a la familia *Argasidae*, mientras que las 72 restantes a *Ixodidae*. *R. microplus* pertenece a la última y es, junto con *R. annulatus*, el objetivo principal del programa de control de garrapatas en México (Rodríguez Vivas, Ojeda Chi, Pérez Cogollo, & Rosado Aguilar, 2011). Además de bovinos, estas garrapatas parasitan también a otros mamíferos, entre los más importantes destacan: caprinos, equinos, porcinos, rumiantes silvestres y en pocas ocasiones al humano; la importancia económica de las últimas dos especies, se debe principalmente a que actúan como transporte de larvas, ayudando a su diseminación (Rodríguez Vivas & Domínguez Alpizar, 1998).

Clasificación taxonómica

R. microplus, tiene la siguiente clasificación taxonómica (Global Biodiversity Information Facility, 2014):

Dominio: Eukarya
Reino: Animalia
Phylum: Arthropoda
Clase: Arachnida
Orden: Ixodida
Familia: Ixodidae
Género: *Rhipicephalus*
Especie: *Rhipicephalus microplus*



Figura 1. *Rhipicephalus microplus*, hembra (izquierda) y macho (derecha).

Morfología y ciclo vital

R. microplus es parásito de un sólo huésped, que presenta dos etapas en su ciclo vital: vida libre y parasitaria. Todas las etapas están reguladas por la temperatura ambiental, siendo más cortas en verano y más largas (incluso el doble o triple) en invierno.

Vida libre (no parasítica)

Comienza cuando la hembra repleta se desprende de su hospedero y cae al suelo, donde busca un lugar protegido, tanto de depredadores como de la luz solar, la cual puede destruir los huevos en su totalidad. Una vez que la hembra encuentra el lugar adecuado, procede a la oviposición. El rango aproximado de huevos puestos va de 1000 a 4500. Es importante mencionar que las enfermedades de la cual es vector *R. microplus*, tanto la babesiosis como la anaplasmosis, se transfieren a las larvas vía transovárica, por lo que la descendencia estará también infectada (Quiroz, 2005). La hembra repleta muere poco después de ovipositar.

Una vez que los huevos fueron depositados, comienza el periodo de incubación, siendo las condiciones óptimas de entre 24.9 y 35 °C, con humedad relativa de 80-90%. Concluida la incubación, eclosionan las larvas, el porcentaje de eclosión varía según las condiciones ambientales. Al eclosionar la larva, comienza su etapa de vida libre; mide alrededor de 0.5 mm de largo y 0.4 mm de ancho, es de forma ligeramente oval y cuenta con tres pares de patas. Suben a ramas superiores de arbustos y hierba, donde esperan un hospedero, evitando siempre la radiación solar.

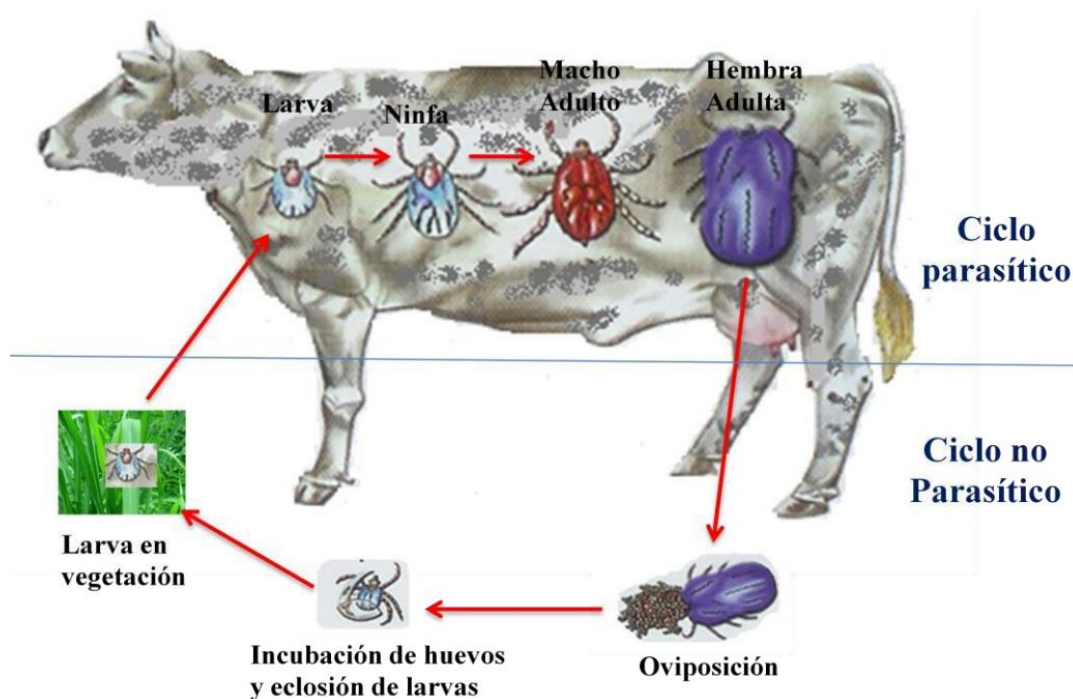


Figura 2. Ciclo vital de *R. microplus*.

Vida parasítica

Esta etapa, es relativamente constante, con una duración de entre 18 y 22 días. La mortalidad del parásito depende de la resistencia de su huésped. Se divide en: larva, ninfa y adulto.

La vida como parásito, comienza una vez que la larva se adhiere al hospedero, fijándose preferentemente en zonas protegidas del sol, tales como: vientre, axila, parte interna del brazo y pierna, ubre (dañando las glándulas mamarias), escroto, ingle, cuello, hombro, papada, etc. Tras fijarse pierden gradualmente el movimiento de las patas y se alimentan hasta repletarse. Las hembras alcanzan 2 mm de largo cuando la muda (ecdisis) está próxima.

Tras la muda, la larva se convierte en ninfa, la cual, a diferencia del estadio anterior, posee cuatro pares de patas y mide 1 mm de largo, tiene forma oval y es de color gris oscuro. Hacia el final de la fase mide aproximadamente 4 mm de largo, y el cuerpo se estrecha notablemente detrás del último par de patas; así mismo, puede apreciarse el dimorfismo sexual, pues las hembras son más grandes y de color más claro que los machos. La etapa concluye al llevarse a cabo la ecdisis, tras la cual se convierte el artrópodo en adulto.

Macho: Los machos recién mudados miden entre 2 y 2.5 mm; son de color oscuro y poseen cuatro pares de patas fuertes y dotadas de gran movilidad; a la altura del segundo par de patas, se observa el orificio genital. Se alimenta de varias zonas, hasta encontrar a una hembra y fecundarla.

Hembra: Miden alrededor de 2 mm tras mudar, y a diferencia del macho, no deambulan por el huésped, sino que esperan a ser fertilizadas cercanas al sitio de su muda. Una vez fecundadas, se alimentan hasta repletarse; si alguna hembra no es fertilizada, cesa su desarrollo y no se repleta. Tan pronto la hembra está repleta y concluye su desarrollo se desprende y cae al suelo para ovipositar. En este punto, miden entre 7 y 13 mm de largo y entre 4 y 8 mm de ancho (Rodríguez Vivas, Ojeda Chi, Pérez Cogollo, & Rosado Aguilar, 2011).

Control y resistencia

Situación de las garrapatas *Rhipicephalus spp.* en México

El territorio nacional, se divide en tres zonas de acuerdo a la presencia de *Rhipicephalus spp.*

(Figura 3):

- Territorio libre del parásito (94.4 millones de hectáreas; 47.88% del territorio nacional)
- Territorio en fase de erradicación (1.1 millones de hectáreas; 0.57% del país)
- Territorio en fase de control (101.6 millones de hectáreas; 51.5% del país) (SAGARPA, 2014).

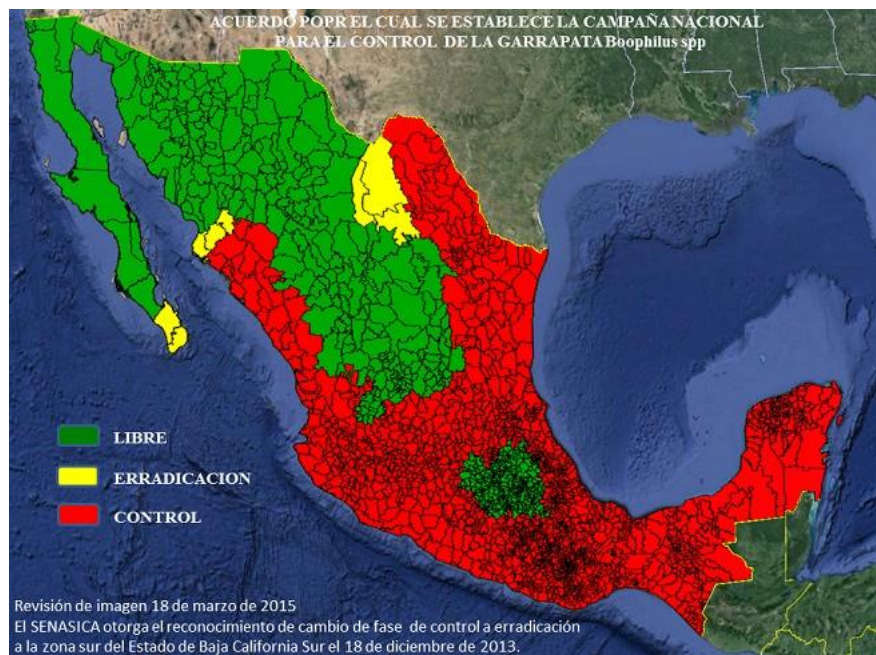


Figura 3. División del territorio nacional según la presencia de *R. microplus*.

Como se puede observar, más de la mitad de la República se encuentra infestada por *R. microplus*, por lo que es sumamente importante crear alternativas más eficaces que las actuales, para su control

y erradicación, ya que se ha intentado eliminar al ácaro desde la segunda década del siglo XX. A partir de 1996, el control se realiza individualmente por los productores, con el apoyo y asesoría del Gobierno Federal y los gobiernos estatales (SAGARPA, 2013).

Control

En la actualidad las metodologías utilizadas para el control de garrapatas implican métodos de control químico y no químico, los cuales pueden utilizarse de forma integral, es decir que se aplican sistemáticamente dos o más métodos (Rodríguez Vivas, Hodgkinson, & Trees, 2012).

Control químico

Es el método principal para combatir al ectoparásito, no obstante el desarrollo de resistencia por parte del artrópodo amenaza la efectividad de esta metodología.

Todos los ixodicidas usados hasta el momento son neurotóxicos; generalmente se diluyen en agua y son aplicados por aspersion o inmersión en los animales. En fechas recientes, se han utilizado también los métodos: inyectables, de derrame (pour-on), bolos intrarruminales, aretes impregnados con acaricidas y feromonas (Rodríguez Vivas, Hodgkinson, & Trees, 2012). Los intervalos de aplicación están determinados por la región ecológica y la eficacia residual del ixodicida empleado (Rodríguez Vivas, y otros, 2014).

Los principales ixodicidas, son:

Piretroides sintéticos (PS) (Figura 6): Análogos a los extractos del crisantemo, se caracterizan por el grupo éster enlazado a un ciclopropano. Abren prolongadamente los canales de sodio de los nervios y músculos. Como ejemplos se tienen a: la cipermetrina, deltametrina, flumetrina, permetrina y cialotrina.

Amidinas (Figura 7): Actúan sobre los receptores de octopamina (β -hidroxitiramina), la cual es utilizada por los insectos para actividades energéticamente costosas. Parte de esta familia, es el amitraz.

Lactonas macrocíclicas (Figura 8): Su actividad es similar a la de las fenilpirazolonas. Se incluyen las avermectinas (abamectina, ivermectina, etc.) y melbicina (nemadectina y moxidectina) (Rodríguez Vivas, y otros, 2014).

Fenilpirazolonas (Figura 9): Bloquean los canales regulados por el ácido γ -aminobutírico (GABA). El fipronil es el miembro más representativo de esta familia.

Reguladores del crecimiento (Figura 10): Son efectivos contra los estadios inmaduros de los parásitos. Se clasifican en: inhibidores de la síntesis de quitina (benzofenil urea, figura 14), inhibidores de quitina (derivados de pirimidina) y análogos de hormonas juveniles (metopreno). Se aplican por derrame; afectan la fecundidad y fertilidad de garrapatas repletas.

Organofosforados (Figura 11): Actúan al inhibir la enzima acetilcolinesterasa (AChE, del inglés *acetylcholinesterase*), causando parálisis muscular. Algunos ejemplos son: coumafos, clorpirifos y clorfenvinfos

Organoclorados (Figura 12): Inhiben la conducción de sodio en las fibras nerviosas motoras y sensoriales. Entre estos se encuentran: DDT, DDE, DDD (dificol, metoxiclor), aldrin y lindano.

Carbamatos: Al igual que los organofosforados, los acaricidas comerciales de este grupo de compuestos atacan el sistema nervioso del parásito al inhibir AChE; a diferencia de los ixodicidas fosforados presentan muy baja toxicidad dérmica en mamíferos. No obstante, dado a que su acción se centra en la mencionada enzima, existe resistencia cruzada con los organofosforados, disminuyendo su utilidad. Los más representativos son: carbaril, propoxur y promacil (Figura 13) (George, Pound, & Davey, 2004).

Es importante mencionar que los carbamatos desarrollados por el Laboratorio de Química Medicinal (LQM) de la FES Cuautitlán, sobresaliendo los compuestos LQM 996 y LQM 919 (*mostrados a la derecha*), lograron afectar negativamente parámetros biológicos y la reproducción de *R. microplus* al disminuir la oviposición, evitar por completo la viabilidad de los huevos y dañar el sistema reproductor de las hembras. Así mismo, se demostró *in vitro* que los carbamatos LQM interactúan muy débilmente con AChE y que su actividad ixodicida es ajena a dicha enzima. Lo más notable, es la altísima eficacia *in vivo* mostrada por los carbamatos, siendo del 99.9% para LQM 919 y 98.3%

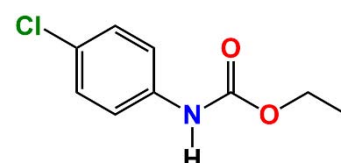


Figura 4. LQM 996.
(4-clorofenil)carbamato de etilo.

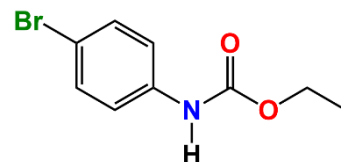


Figura 5. LQM 919.
(4-bromofenil)carbamato de etilo.

para LQM 996. Todo lo anterior se probó en una cepa triple resistente a organofosforados, piretroides y amidinas (Prado Ochoa, *et al*, 2014) (Iturbe Requena, 2014).

Históricamente se utilizó también trióxido de arsénico (As_2O_3), por ser económico y potente. Se dejó de usar dada su alta toxicidad y la aparición de resistencia (Márquez L., 2003).

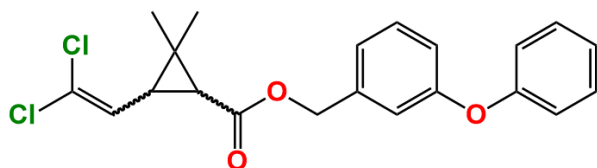


Figura 6. Permetrina. Un piretroide sintético.

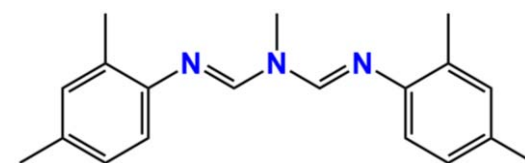


Figura 7. Amitraz. Una amidina.

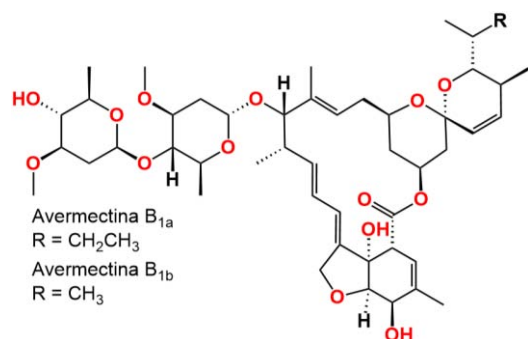


Figura 8. Abamectina. Mezcla de las lactonas macrocíclicas avermectina B1a y B1b.

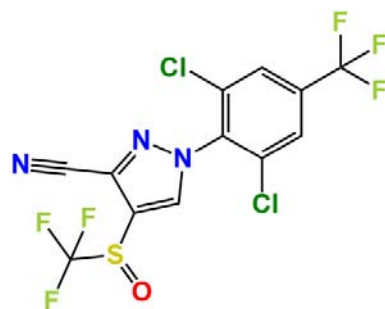


Figura 9. Fipronil. Una de las fenilpirazolonas más usadas.

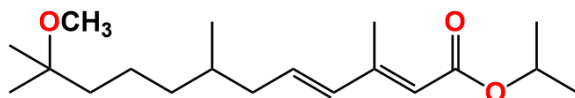


Figura 10. Metopreno. Hormona juvenil que impide que las pupas completen su fase de ninfa.

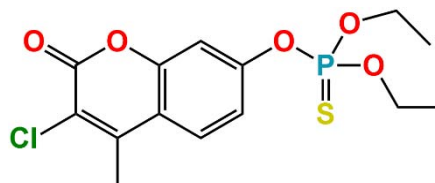


Figura 11. Coumatofos. Un derivado del ácido fosfórico.

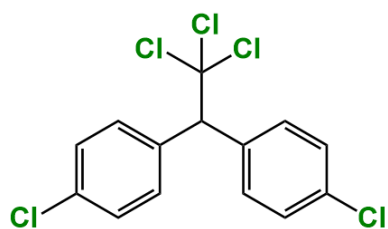


Figura 12. DDT (dicloro difenil tricloroetano).

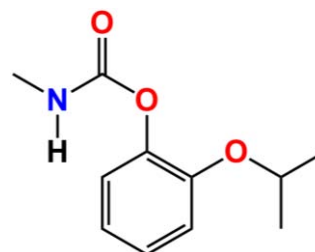


Figura 13. Propoxur. Carbamato inhibidor de AChE.

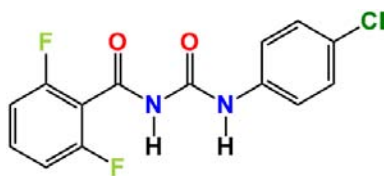


Figura 14. Diflubenzuron. Benzoilurea que impide la síntesis de quitina para el exoesqueleto.

Control no químico

Debido a la resistencia que generan los parásitos hacia los compuestos ixodicidas, la exigencia de los consumidores por adquirir alimentos de origen animal libres de residuos químicos, así como el interés de contaminar el medio ambiente lo menos posible; ha requerido la integración de metodologías no químicas, que puedan ser utilizadas sinérgicamente con acaricidas. La selección y combinación de cada método, dependerá de las necesidades particulares de la finca, la disponibilidad de recursos financieros y humanos, al igual que del impacto de las garrapatas en un sistema de producción determinado. (Márquez L., 2003). A continuación se describen algunos de los tratamientos no químicos utilizados (Quiroz, 2005) (Rodríguez Vivas, Hodgkinson, & Trees, 2012) (Rodríguez Vivas, *et al*, 2014) (Márquez L., 2003):

Resistencia del hospedero: La resistencia del ganado bovino hacia *R. microplus* varía según el individuo y la raza; esta resistencia puede ser innata o adquirida, de ambas formas dura toda la vida. Las razas más resistentes son aquellas que, como *Bos indicus*, son endémicos de la misma región geográfica que *R. microplus*; la técnica consiste en seleccionar individuos productores con alta resistencia y cruzarlos entre sí, introducir sangre de *B. indicus* aumentará tales características.

Depredadores: Aprovechar los depredadores naturales de los parásitos ayuda a reducir considerablemente la población de garrapatas en una zona dada. Como ejemplo se tiene a la hormiga *Pachycondyla striaten*, con las que se ha encontrado la disminución de hasta un 55% en el número de garrapatas en verano. En México existen depredadores como: la hormiga de fuego *Solenopsis geminata*, garzas y pájaros. Así mismo, existen agentes patógenos que dañan a *R. microplus*, como: los hongos *Metarhizium* sp o *Beauveria* sp; las bacterias



Figura 15. *S. geminata*, hormiga depredadora de insectos, entre ellos garrapatas.

Cedecea lapagei, *E. coli* y *Enterobacter agglomerans*; y los nematodos *Heterorhabditidae* y *Steinernematidae*.

Manejo de praderas: Se basa en descansos obligados de las praderas, de entre 45 y 60 días, para que las larvas en búsqueda de hospederos mueran sin poder encontrar alguno. Comúnmente se utiliza la quema de pastos para eliminar larvas, huevos y adultos, no obstante se ha mostrado que el fuego no disminuye la población de adultos sobre la vegetación, puesto que se refugian en el suelo (Padgett, Casher, Stephens, & Lane, 2009).

Tipo de vegetación: La flora de una pradera presenta un efecto directo sobre la población de garrapatas: una alta vegetación y arbustos le provee a las garrapatas un hábitat ideal para su desarrollo. Por otro lado, el uso de plantas estratégicas, puede reducir la posibilidad de que las larvas se encuentren con su hospedero. Algunas leguminosas pueden atrapar a los parásitos mediante pelos y secreciones; en México se ha evaluado el uso de gramíneas forrajeras, que pueden repeler, atrapar u obstaculizar al ácaro.

Vacunas: Se ha desarrollado y comercializado una vacuna, llamada TickGARD[®], que contiene un antígeno denominado Bm86, el cual es una glicoproteína clave en la digestión de la sangre y que se encuentra principalmente en las células intestinales de *R. microplus*, aunque también se expresa en los ovarios. La vacuna produce una disminución en la capacidad reproductiva del 50 al 90%, reducción del número de garrapatas repletas (20-30%), pérdida de peso en las garrapatas (30%) y en los huevos (69-80%); sin embargo no es mortal. Los valores de efectividad varían según las características regionales de la población de garrapatas por controlar. Combinar los métodos de control químico con los no químicos (y éstos entre sí), aumenta la mortalidad de los parásitos y la efectividad sobre su control, al llevar a cabo un control integrado.

Resistencia

La resistencia es una característica evolutiva propia de las garrapatas y otras especies, que se ha desarrollado al cabo de millones de años gracias a la interacción con variados compuestos químicos producidos por plantas, esta propiedad les ha permitido detoxificar los compuestos químicos y enfrentarse a los principios tóxicos con los que el ser humano ha tratado de eliminarlos (Márquez L., 2003). La velocidad con la que se desarrolla la resistencia en una población, depende principalmente de la frecuencia inicial de los genes que confieren resistencia, la dominancia de los

Tabla 2. Aparición de resistencia a diversos ixodicidas en <i>R. microplus</i>		
Substancia	Fecha de introducción	Ubicación
Arsénico	1893	Australia, Argentina, 1936; Brasil, Colombia 1948; Uruguay, 1953; Venezuela, 1966.
DDT	1946	Argentina, Brasil, Australia, 1953; Venezuela, 1966; Sudáfrica, 1979
Toxafeno y ciclodienos (organoclorados)	1947	Australia, Argentina, Brasil, 1953; Venezuela, Colombia, 1966; Sudáfrica, 1979
Organofosforados – carbamatos (anti-AChE)	1953	Australia, Brasil, 1963; Argentina, 1964; Colombia, Venezuela, 1967; Sudáfrica, 1979; Uruguay, 1983; México, 1986
Formamidinas	1975	Australia, 1981; Brasil, 1995; Colombia, 2000; México, 2002
Piretroides	1977	Australia, 1978; Brasil, 1989; México, 1994 ; Venezuela, 1995; Colombia, 1997; Argentina, 2000
Lactonas macrocíclicas	1981	Brasil, 2001; México, 2010²

genes, la capacidad relativa del genotipo y la intensidad de selección. Cuanto más intensivo es el uso de un ixodicida, o más largo es su efecto residual, más fuerte es la presión de selección que elimina a los individuos susceptibles (Rodríguez Vivas, Ojeda Chi, Pérez Cogollo, & Rosado Aguilar, 2011).

Pese a las diferentes formas de control, *R. microplus* no ha podido ser erradicado en nuestro país, principalmente por las condiciones ecológicas que le favorecen en las zonas tropicales y subtropicales; así como al uso indiscriminado de acaricidas químicos, lo que ha derivado en la

² (Pérez Cogollo, Rodríguez Vivas, Ramírez Cruz, & Miller, 2010)

aparición de cepas resistentes a uno o más tipos de compuestos. Esta resistencia, según la NOM-019-ZOO-1994, se define como “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”; lo anterior implica que una vez establecida la resistencia es irreversible. La inmunidad hacia los ixodicidas ha puesto en riesgo la sustentabilidad del control contra el ectoparásito, dado que el control químico es el principal método de combatir al ácaro. Además, representa un alto riesgo, debido a la posibilidad de difusión a zonas en control, erradicación o libres, lo que generaría graves consecuencias al control del ectoparásito y por ende al impacto a la economía productora (SAGARPA, 1995). En la Tabla 2 se muestra un breve registro de apariciones de resistencia en el mundo (adaptado de George *et al*, 2004). Como puede observarse, ya se ha detectado inmunidad hacia todas las clases de acaricidas comerciales, por lo que el desarrollo, e inclusión de una serie de compuestos altamente eficaces y de mecanismo de acción totalmente diferente a los ixodicidas disponibles, tendría un gran y benéfico impacto en la ganadería nacional y posiblemente internacional.

Carbamatos: estructura y propiedades

Los carbamatos (también conocidos como “uretanos”) son compuestos derivados del ácido carbónico: éster y amida simultáneamente; con la estructura básica $-R_2NCOOR-$ y que, a diferencia del ácido carbámico, son termodinámicamente estables. Debido a su naturaleza estructural comparten características y reactividad con amidas y ésteres, no obstante la química de los carbamatos se asemeja más a la de los últimos; por ende, tienden a descomponerse en presencia de agua, sobre todo en ambientes ácidos o básicos. (Lemke, 2003). Usualmente son sólidos a temperatura ambiente (Sandler & Karo, 2013), no obstante pueden también ser líquidos. Son, en su mayoría, insolubles en agua y solubles en varios disolventes orgánicos.

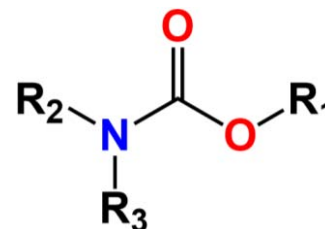


Figura 16. Estructura básica de los carbamatos ($R_1 \neq H$)

Aplicaciones de los carbamatos

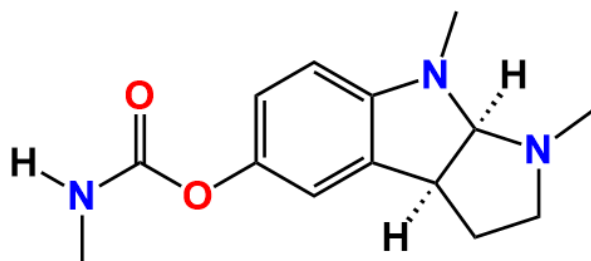


Figura 17. La fisostigmina es un producto natural, fue el primer carbamato en ser aislado y caracterizado en 1864. Proviene de la planta africana *Physostigma venenosum* (Gupta, 2011).

Los carbamatos tienen una gran variedad de usos, tanto a nivel industrial como medicinal. En cuanto a la industria se utilizan como: acondicionadores de cabello, plastificadores, disolventes, aditivos para combustible, agentes antiarrugas (reaccionando con formaldehído; en industria textil), repelentes de insectos (icaridina) y como pesticidas y herbicidas (Sandler & Karo, 2013). En

cuanto a sus aplicaciones médicas, resaltan el tratamiento contra: glaucoma (fisostigmina), Alzheimer (rivastigmina, cimserina), demencia asociada a Parkinson (rivastigmina), *Myasthenia gravis*³ (piridostigmina), cáncer, incontinencia urinaria, envenenamiento antimuscarínico⁴ (fisostigmina), el bloqueo neuromuscular (piridostigmina y neostigmina), el envenenamiento

³ La miastenia gravis es una enfermedad neuromuscular autoinmune y crónica, caracterizada por grados variables de debilidad de los músculos esqueléticos. Etimológicamente, significa de manera literal: “debilidad muscular grave” (CADIMI, 2015).

⁴ Un agente antimuscarínico es una clase de anticolinérgico (existiendo también agentes antinicotínicos), es decir, inhibe competitivamente a los receptores muscarínicos. Vg. Atropina, escopolamina.

causado por mordeduras de serpientes del género *Elapidae* (neostigmina), íleo adinámico⁵ (neostigmina) (King & Aaron, 2015) (Gupta, 2011) (Hay *et al*, 1999). También tienen uso como: tranquilizantes (meprobamato), fungicidas (carbendacima), antibióticos (novobiocina), antiparasitarios, dilatadores de la pupila o agentes midriáticos (carbacol), anticonvulsivos y antiulcerosos (Sandler & Karo, 2013) (Chassaing, y otros, 2008).

Todas las aplicaciones médicas antes mencionadas, se deben a la capacidad del grupo carbamato para inhibir AChE. Como ya se dijo en la sección *Control químico, carbamatos*; los compuestos sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal, no actúan sobre dicha enzima. Esto abre la posibilidad de que se estudie el potencial uso de los derivados del ácido carbámico sobre otras enzimas. De particular interés, resalta el hecho de que los compuestos LQM 919 y LQM 996 mostraron un resultado inesperado *in vivo*, al provocar la muerte de prácticamente todas las larvas de *R. microplus* (Figura 18). Esto no se observó *in vitro* y quizá se deba a la acción de los carbamatos sobre un sitio diferente al sistema reproductor (Iturbe Requena, 2014). Se deben realizar más estudios al respecto, no obstante, muestra el potencial que poseen los compuestos estudiados.

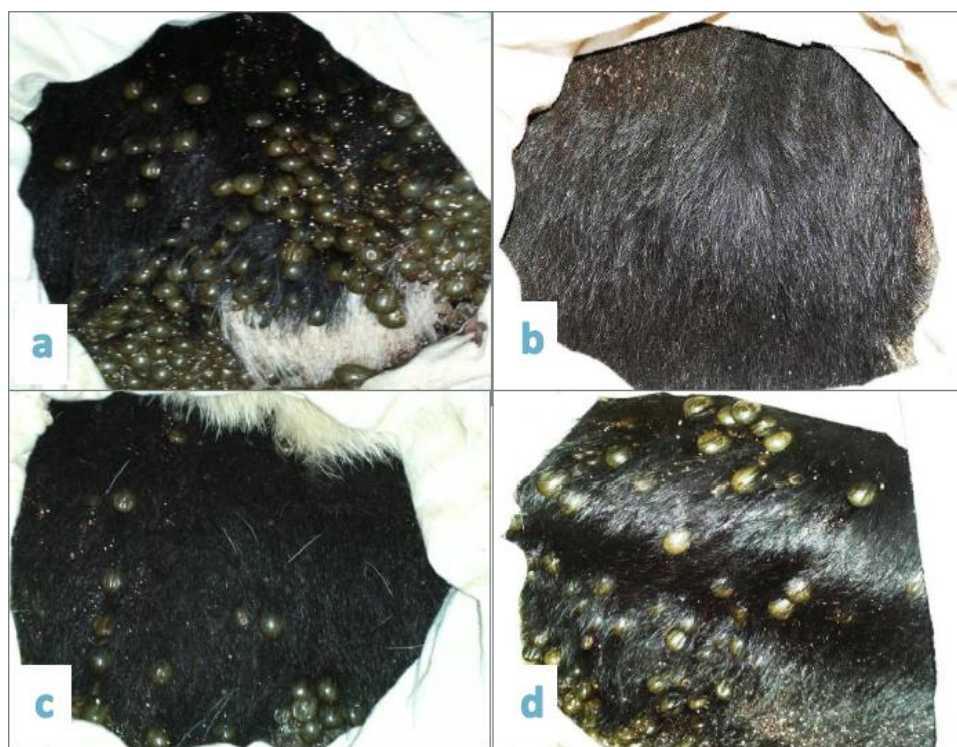


Figura 18. Estudio *in vivo* del efecto de los compuestos LQM 996 y LQM 919 sobre *R. microplus*.

- a) Testigo
- b) Tratamiento en estadio de larvas
- c) Tratamiento en estadio de ninfas
- d) Tratamiento en estadio de adultos

Tomado de Iturbe Requena, 2004.

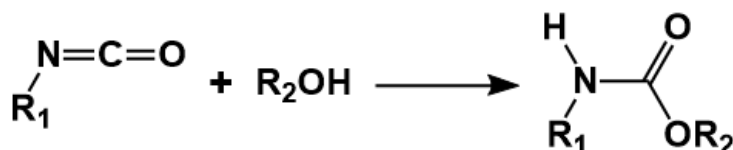
⁵ Fallo en el movimiento intestinal, causado por una alteración en la estimulación neurológica (Miller-Keane & O'Toole, 2003).

Síntesis de carbamatos

Se puede sintetizar carbamatos por muchas y muy diferentes metodologías, entre las más importantes se encuentran:

N-Hidro-C-alcoxilación de isocianatos

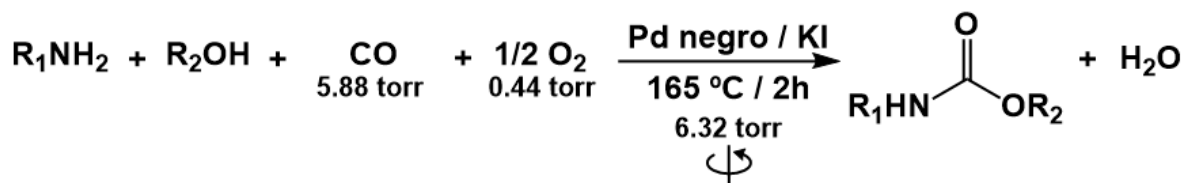
Esta reacción es bastante buena, de amplia utilidad, y brinda buenos rendimientos. Se lleva a cabo al tratar alcoholes con isocianatos (R-NCO). La reacción puede catalizarse por luz, compuestos metálicos o en caso de alcoholes terciarios, por alcóxidos de litio o *n*-butil litio (Reacción 1).



Reacción 1. *N*-Hidro-C-alcoxilación de isocianatos (March & Smith, 2007).

Alcoxi-carbonilación oxidativa de aminas

Ofrece un alto grado de conversión del sustrato, generando muy buenos rendimientos (>90%). Puede ser utilizada tanto con aminas alifáticas, como aromáticas. Pese a que requiere de gases presurizados, la presión requerida es bastante baja (6.33 torr). No se reporta envenenamiento del catalizador⁶ (Reacción 2).

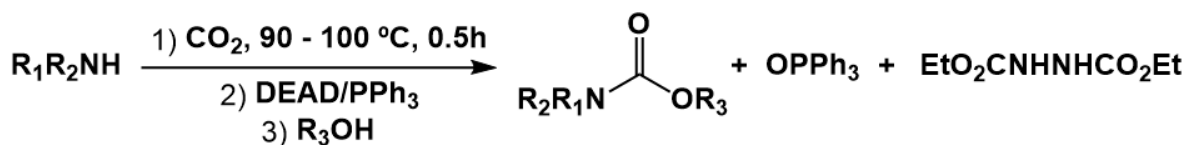


Reacción 2. Alcoxi-carbonilación oxidativa de aminas (Fukuoka, Chono, & Kohno, 1984).

⁶ El paladio negro (*palladium black*), es una forma alotrópica del paladio, que sirve como un potente catalizador debido a que posee una gran área superficial y alta afinidad por diversos gases, particularmente hidrógeno (King, 2002).

Alcoxi-carbonilación de aminas por reactivo de Mitsunobu

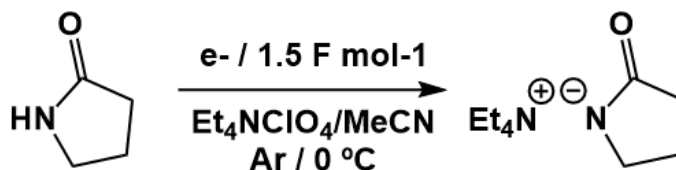
El reactivo de Mitsunobu tiene aplicación en la conversión y síntesis de diversos grupos funcionales. En la síntesis de carbamatos ha mostrado buenos resultados, sin embargo, se requieren tiempos de reacción de 2 a 3.5 h; los rendimientos van del 76 al 98%. Se reportan únicamente aminas alifáticas (Reacción 3).



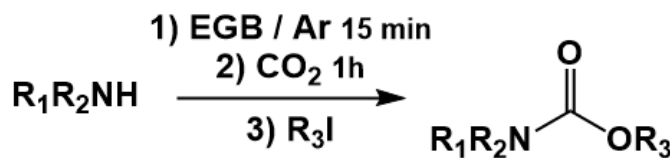
Reacción 3. Alcoxi-carbonilación de aminas por reactivo de Mitsunobu (Chatuverdi, Mishra, & Mishra, 2007).

Alcoxi-carbonilación de aminas activadas por bases electrogeneradas

Las bases electrogeneradas (EGB, por sus siglas en inglés) tienen una amplia aplicación en la síntesis orgánica; en la presente reacción, dichas bases son capaces de desprotonar aminas alifáticas y aromáticas, activándolas y haciéndolas capaces de realizar un ataque nucleofílico a CO_2 , formando un intermediario que se alquilará posteriormente; se utiliza la sal de la 2-pirrolidona como EGB (Reacción 4). Esta metodología ofrece buenos rendimientos, y sobre todo, evita utilizar reactivos tóxicos; no obstante requiere equipo especial, atmósfera de Ar, se debe utilizar 5 veces más haluro de alquilo y no se supera el 80% de rendimiento (Reacción 5).



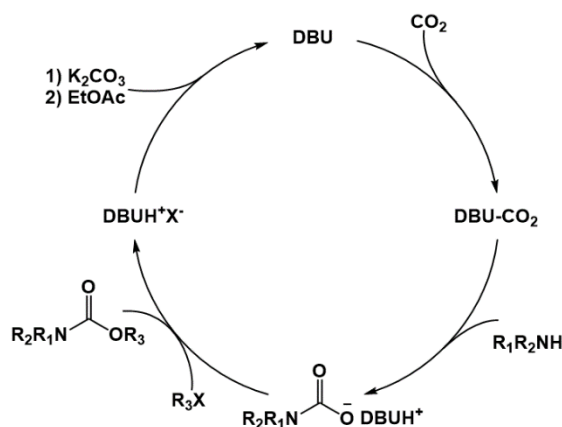
Reacción 4. Electrogeneración de la base conjugada de la 2-pirrolidona.



Reacción 5. Alcoxi-carbonilación de aminas activadas por EGB's (Inesi, Feroci, & Rossi, 2000).

Transcarboxilación de aminas y *O*-alquilación de sales derivadas del ácido carbámico

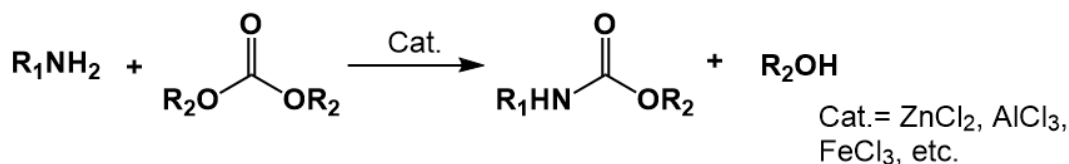
Esta novedosa metodología permite la síntesis de carbamatos en muy altos rendimientos, generalmente superiores al 90%. Se lleva a cabo al activar CO₂ con 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), formando un complejo DBU-CO₂, el cual carboxila selectivamente tanto aminas alifáticas como aromáticas, generando una sal de ácido carbámico que se alquilará al ser tratada con un ioduro de alquilo. No se reportan condiciones específicas (Reacción 6).



Reacción 6. Ciclo catalítico de la transcarboxilación de aminas y *O*-alquilación de sales derivadas del ácido carbámico (Pérez, da Silva, Costa, Rodrigues-Fihlo, & Franco, 2002)

Amino-desalcoxilación de carbonatos orgánicos

Se puede preparar carbamatos a partir de la sustitución de un grupo alcóxido en un carbonato orgánico, por un grupo amino (Reacción 7). Esta reacción es conveniente sobre todo para la síntesis de carbamatos de metilo, ya que el carbonato de dimetilo se produce industrialmente de manera sencilla y económica a partir de metanol; no obstante se pueden generar otros carbamatos a partir de una transesterificación. La reacción procede mediante el uso de un catalizador ácido metálico (de Lewis), favoreciéndose conforme más ácido sea el metal (Chaturvedi & Ray, Versatile Use of Carbon Dioxide, 2006) (Cenini & Ragaini, 2013)

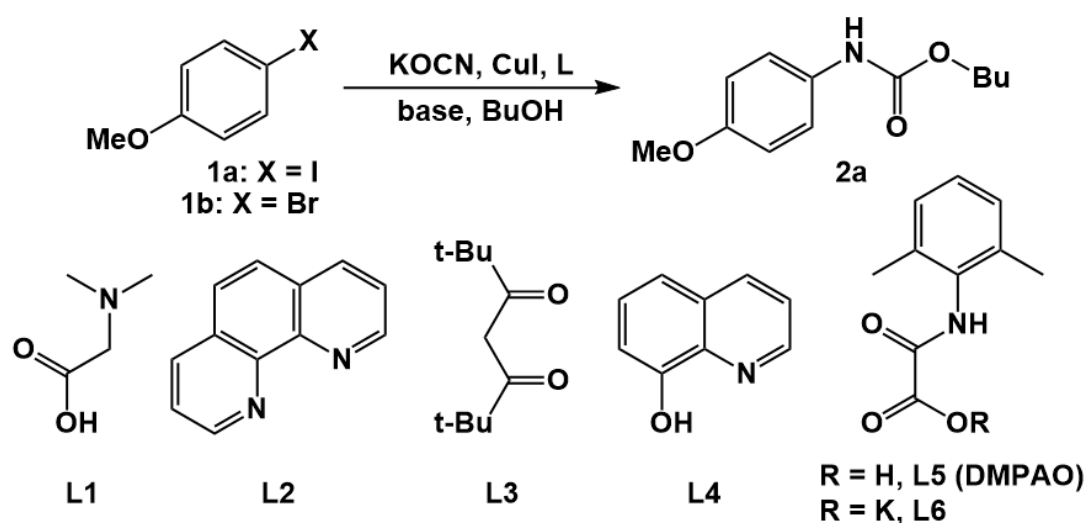


Reacción 7. Amino-desalcoxilación de carbonatos orgánicos.

Se ha reportado la síntesis de carbamatos N-cíclicos y aminas alifáticas, catalizada por líquidos iónicos, generando rendimientos hasta del 96%. (Fu, *et al*, 2009) (Zhou, Shi, Tian, Zhang, & Deng, 2007).

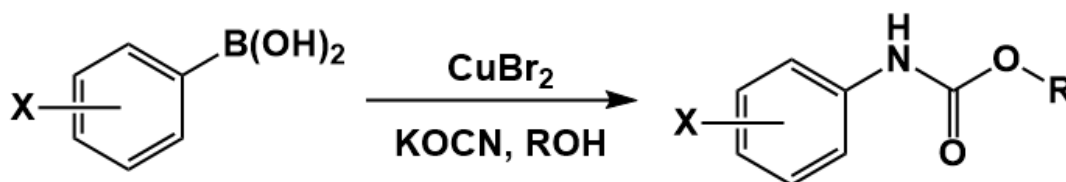
Alcoxi-arilación de cianatos inorgánicos

Es posible sintetizar carbamatos a partir del acoplamiento de cianatos inorgánicos con haluros de arilo en alcoholes primarios o secundarios como disolvente. La reacción procede a temperaturas en intervalo de 100 – 110 °C, se cataliza con CuI y un ligante bidentado; se obtienen buenos rendimientos (~85%), siempre que el sustrato no esté impedido estéricamente (Reacción 8).



Reacción 8. Alcoxi-arilación de cianatos inorgánicos partiendo de haluros de arilo (Yang, Zhang, & Ma, 2012).

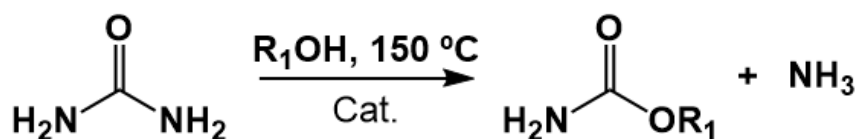
Una metodología bastante similar a la anterior, substituye los haluros de arilo por ácidos borónicos. Como catalizador se utilizan sales sencillas de Cu (II) [CuBr₂, CuSO₄, etc.], no obstante, los rendimientos son menores (~65%) (Reacción 9).



Reacción 9. Alcoxi-arilación de cianatos inorgánicos partiendo de ácidos borónicos (Kainmehr & Baghersad, 2011).

Alcoxi-desaminación de urea

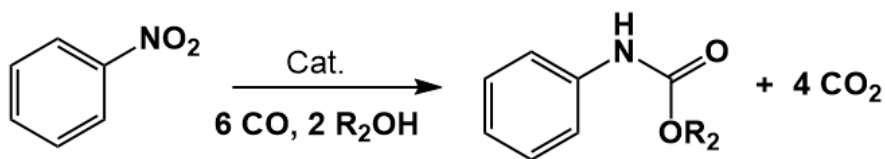
La urea es un reactivo económico y muy fácil de conseguir; en esta reacción se utiliza para generar *in situ* ácido ciánico, el cual posteriormente reacciona con alcoholes para formar así el producto deseado (Reacción 10). Se utilizan catalizadores ácidos, generalmente sales de metales para reducir los largos tiempos de reacción (~100 h) hasta a ~3 h. Los rendimientos son buenos (~87%). Se requiere una temperatura de reacción de 150 °C, pues es la requerida para llevar a cabo la descomposición de la urea. La reacción debe efectuarse bajo presión para alcoholes con menor punto de ebullición (Sandler & Karo, 2013).



Reacción 10. Alcoxi-desaminación de urea.

Carbonilación reductiva de nitroarenos

En esta reacción, los sustratos son reducidos por CO con ayuda de un catalizador de Pd, liberando CO₂ y generando una urea, la cual posteriormente reaccionará con un alcohol para finalmente formar el carbamato. La reacción se lleva a cabo con CO presurizado a 60 bar y 160 °C; brinda rendimientos aceptables (~70%) (Santi, y otros, 1999) (Krogul, Skupińska, Litwinienko, & Litwinienko, 2011).



Reacción 11. Carbonilación reductiva de nitroarenos.

Amino-deshalogenación de haluros de acilo

El tratamiento de haluros de acilo con aminas o amoníaco es una reacción muy general para la síntesis de amidas, de tal forma que se puede utilizar para generar carbamatos. La reacción es sumamente exotérmica y debe ser cuidadosamente controlada, generalmente por enfriamiento o por dilución. Puede ser catalizada por zinc activado para aumentar el grado de formación de amidas con sustratos impedidos estéricamente (March & Smith, 2007). Existen diversas metodologías para esta reacción.

Fosgenación

El fosgeno es un reactivo de gran importancia para la síntesis orgánica, pues permite el acoplamiento de dos nucleófilos que pueden, o no, ser iguales. Pese a esto, prefiere no utilizarse mucho debido a la dificultad de su manejo y toxicidad [$P_b = 8\text{ }^\circ\text{C}$; Salud, NFPA= 4 (Sigma-Aldrich, 2015)]. Como alternativa al fosgeno, se utilizan derivados como el difosgeno (cloroformiato de triclorometilo) o el trifosgeno (carbonato de bistriclorometilo), que son relativamente más fáciles y seguros de manejar (Chaturvedi, 2012). Recientemente se ha utilizado también 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), el cual es aún más seguro y fácil de manejar; se reportan muy buenos rendimientos a temperatura ambiente (85-95%) (D'Addona & Bochet, 2001). La síntesis de carbamatos se logra al tratar alcoholes y aminas con alguno de los compuestos antes mencionados, como fuente de carbonilo.

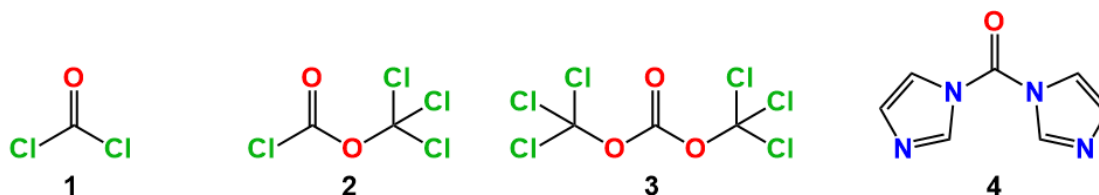
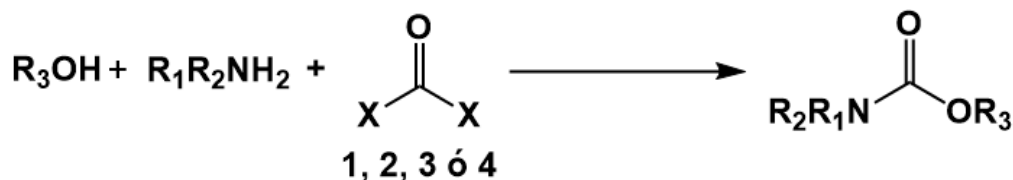


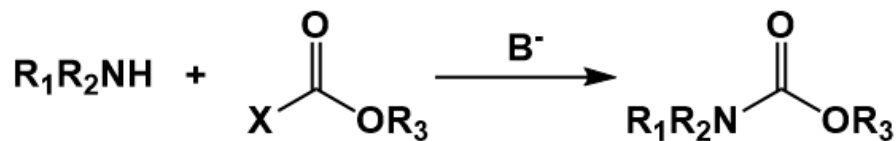
Figura 19. Fosgeno (1) y sus derivados: difosgeno (2), trifosgeno (3) y CDI (4).



Reacción 12. Esquema general de la fosgenación.

Amino-deshalogenación de cloroformatos de alquilo

Ésta reacción es una variación particular de la fosgenación, que ofrece la ventaja de generar carbamatos de alquilo de manera sencilla y en un solo paso, a partir de una amina y un cloroformiato de alquilo determinados (Reacción 13).



Reacción 13. Reacción general de la amino-deshalogenación de cloroformatos de alquilo.

Existen diversas modificaciones reportadas de esta reacción, cambiando la base utilizada, el disolvente o la temperatura; proporcionando diferentes rendimientos. Esta metodología ha sido la utilizada en el LQM para la síntesis de carbamatos hasta ahora. En la Tabla 3, se comparan las

diversas variaciones sobre la reacción en cuestión, específicamente enfocadas a la síntesis de bencilcarbamato de etilo y compuestos muy similares.

Tabla 3. Amino-deshalogenación de cloroformatos de alquilo. Comparación entre sus variaciones.

Reporte	Temperatura (°C)	Base o catalizador	Disolvente	Rendimiento (%)
(Pandey, Dagade, Dongare, & Kumar, 2003) ^a	25	Ác. Lewis Y-Zr	MeCN	90
(Bach, <i>et al</i> , 2010) ^a	25	Et ₃ N	THF	43
(Cooper, Peyton, & Weinkam, 1983) ^a	0	NaOH	H ₂ O/Et ₂ O	75
(Wang, <i>et al</i> , 2006) ^a	10-15	NaOH	H ₂ O	97
(Yadav, Reddy, Reddy, & Meshram, 1998) ^c	-----	Zn	Benceno	97
(Muñoz Cuevas, 2012) ^b	Reflujo/IR	NaHCO ₃	Acetona	67.84
(Ávila Suárez, 2014) ^d	0	NaHCO ₃	Acetona	0
^a Síntesis de bencilcarbamato de etilo. ^b (2-clorobencil)carbamato de etilo. ^c Fenetilcarbamato de etilo. ^d (4-fluorobencil)carbamato de etilo.				

Se observan rendimientos variables, desde regulares a excelentes; en diversos disolventes. Resaltan los procedimientos de Wang, *et al*; y de Yadav, *et al*. Ambos reportan rendimientos del 97% y muy buenos tiempos de reacción. Como desventaja se considera la contaminación del agua en la primera metodología y el uso de benceno y de Zn, en la segunda. La metodología utilizada en el presente trabajo proporciona también excelentes rendimientos; la comparación de ésta, con los procedimientos anteriores, se discutirá posteriormente.

Química Computacional

A finales de la década de 1970, surgió un nuevo campo del conocimiento, orientado al diseño de moléculas asistido por computadora, al que se llamó química computacional o modelado molecular. Esta nueva rama de la química cambió el paradigma de que para obtener conocimiento en dicha disciplina científica era absolutamente necesario experimentar (Cuevas & Cortés, 2003).

La química computacional simula estructuras químicas y reacciones cuantitativamente, haciendo uso de técnicas computacionales, basándose total o parcialmente en las leyes fundamentales de la física, particularmente de la mecánica molecular y estadística; lo que permite determinar propiedades atómicas y moleculares para investigar problemas químicos (Foresman & Frisch, 1995) (Cuevas & Cortés, 2003).

El área química en cuestión, permite investigar sobre:

- Geometría molecular: longitudes de enlace, ángulos y diedros.
- Energías moleculares y estados de transición: estabilidad de conformeros e isómeros, y cinética química.
- Reactividad química: Densidad y distribución electrónica.
- Espectroscopia IR, UV-visible y RMN: Cálculo de los espectros; permitiendo conocer frecuencias vibracionales, longitudes de máxima absorción, desplazamientos químicos, constantes de acoplamiento, etc.
- Interacciones enzima – sustrato: Permite conocer el acoplamiento de la enzima y su ligante, permitiendo el diseño de mejores fármacos.
- Propiedades físicas de una sustancia: Determina las propiedades individuales de la molécula y los efectos que ejercen sus interacciones intra e intermoleculares, pudiendo determinar puntos de fusión o de ebullición (Lewars, 2011).

La química experimental y la química computacional son complementarias, pues cada una permite obtener resultados que son imposibles de obtener por la otra (Cuevas & Cortés, 2003).

Herramientas de la química computacional

Los métodos de la química computacional, se dividen en cuatro grandes clases:

1. **Mecánica molecular (MM)**: Modela la molécula como un conjunto de esferas (átomos) y resortes (enlaces). Si se conocen las longitudes normales de los “resortes”, los ángulos entre ellos y la energía requerida para estirarlos y doblarlos, se puede calcular la energía de tal conjunto de esferas y resortes. No obstante, no es posible calcular la distribución electrónica, por lo que la reactividad dependiente de dicho factor (v.g. electrofilicidad, nucleofilicidad) no se puede abordar con este método. La MM es bastante rápida, se pueden optimizar la geometría de una molécula grande, como el colesterol $C_{27}H_{46}O$, en sólo segundos.
2. Los **cálculos *ab initio*** (del latín: “desde el principio”; es decir: “desde los primeros principios”) se basan en la ecuación de Schrödinger. Los métodos *ab initio* resuelven la ecuación de Schrödinger, proporcionando una energía y una función de onda; ésta es una función matemática que puede usarse para calcular la distribución electrónica, y en teoría, cualquier cosa sobre la molécula. Ya que la ecuación de Schrödinger no puede ser resuelta para sistemas de más de un electrón, deben usarse aproximaciones; entre menores sean éstas, se dice que el nivel de cálculo es superior (de mayor precisión, mayor tiempo de cómputo). Estos cálculos son relativamente lentos, en función de la molécula, el tiempo de máquina puede tomar desde algunos minutos, hasta días.
3. Los métodos **semiempíricos (SE)**, al igual que los *ab initio*, se basan en la ecuación de Schrödinger. No obstante se toma una mayor cantidad de aproximaciones, así mismo, se evita la resolución de integrales muy complicadas consideradas durante el cómputo de cálculos *ab initio*; en su lugar, se utiliza información experimental, o resultante de cálculos *ab initio*. La información usada se toma como un conjunto de valores ideales, y se evalúa la penalización energética que resulta al desviarse de ellos. El conjunto de parámetros resultante, conocido como conjunto de prueba, se utiliza para minimizar las desviaciones de las propiedades predichas por los métodos semiempíricos, al compararlas con los datos experimentales/*ab initio*. Mediante un proceso iterativo se corrige el conjunto de prueba y

se compara con la referencia ideal, hasta que la diferencia sea pequeña. Los cálculos semiempíricos son más lentos que MM, pero más rápidos que ab initio.

4. Teoría del funcional de densidad (**DFT, Density Functional Theory**): Los cálculos de esta teoría se basan, al igual que los ab initio, en la ecuación de Schrödinger. Sin embargo, DFT no calcula una función de onda convencional, sino que deriva la distribución electrónica (función de la *densidad* electrónica) directamente. Los cálculos DFT son generalmente más rápidos que los ab initio, pero más lentos que los semiempíricos.

Funciones de base

Los métodos basados en la mecánica cuántica deben usar conjuntos de base, los cuales permiten obtener una representación de los orbitales de un sistema químico. La elección de la base de cálculo es muy importante, puesto que una base pequeña, aunque ofrece cálculos rápidos y poco demandantes, genera resultados imprecisos; por otro lado, una base grande *puede* ofrecer datos más certeros y confiables, no obstante demanda muchos recursos computacionales. Por tanto, debe lograrse un **equilibrio**, y utilizar el menor número de funciones de base posible, según el nivel de **precisión deseada**.

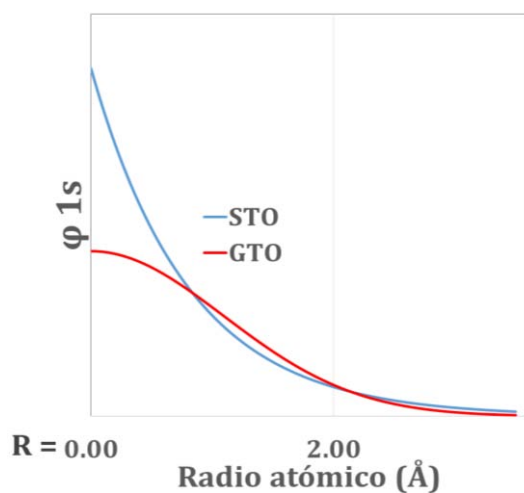


Figura 20. Comparación de un STO con un GTO. Una función de Slater decae más rápidamente al alejarse del núcleo. R = distancia al núcleo atómico.

Se utilizan dos tipos de funciones de base, a los cuales también se les llama orbitales atómicos (AO), pese a que en general no son soluciones a la ecuación de Schrödinger. Los orbitales de tipo Slater (STO) y los de tipo gaussiano (GTO).

Los GTO decaen más rápidamente al alejarse del núcleo que un STO (Figura 20), por lo que ciertas propiedades de la función de onda no se representan adecuadamente con un GTO. Por lo tanto, para el desarrollo de cálculos que dependen de la función de onda, se prefieren las funciones de Slater, ya que describen mejor las propiedades de los orbitales moleculares que las gaussianas, y se requieren menos STO para el mismo nivel de aproximación. Pese a lo anterior, la mayoría de las bases emplea GTO, pues el cómputo resulta más fácil con estas funciones; utilizar funciones Slater consume

bastante tiempo y recursos de cómputo, en contraste con GTO's. Con las últimas, el cálculo procede de forma rápida y eficiente, aunque no son las óptimas para la representación física. La solución a este problema surge al combinar funciones gaussianas linealmente, las funciones gaussianas por combinar se denominan funciones primitivas; la combinación lineal permite obtener funciones gaussianas contraídas. Conforme se combinen mayor cantidad de funciones gaussianas primitivas, la función contraída obtenida se aproximará más a un STO (Figura 21).

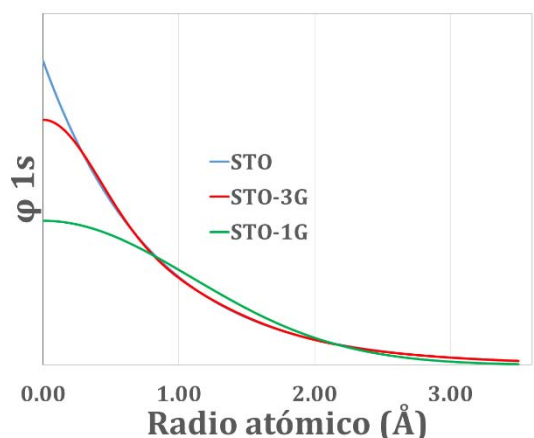


Figura 21. Aproximación a funciones de Slater (STO), mediante funciones gaussianas (STO-nG).

Debe tenerse presente que, a mayor cantidad de funciones base, no sólo aumenta la precisión, sino también la demanda de recursos computacionales. Existen conjuntos de base de diversos tamaños, la más pequeña disponible se denomina base mínima, pues solamente incorpora las funciones de base requeridas para contener los electrones del átomo neutro (1s para el primer periodo; 1s, 2s y 2p para el segundo periodo; etc). Como es de esperar, la base mínima ofrece resultados rápidos pero de poca precisión. Para aumentar la utilidad de los conjuntos de base se incorporan algunas mejoras.

Funciones de valencia dividida

La primera mejora que se puede realizar es aumentar el tamaño de la base, duplicando todas las funciones de una base mínima, generando bases doble zeta (DZ). Por tanto, los elementos del primer periodo se calcularán con 2 funciones s: 1s y 1s'; los del segundo periodo, con 4 funciones s y 2 p: 1s, 2s, 1s', 2s', 2p y 2p'; etc. Todos los orbitales primos y no primos correspondientes, difieren en tamaño. Este hecho permite una mejor descripción de una distribución electrónica anisotrópica.

Ya que los enlaces químicos suceden entre los orbitales de valencia y los orbitales internos (*core*) son virtualmente insensibles al ambiente químico del átomo, no tiene sentido duplicar los últimos orbitales. Por ello, se ha generado una variante de las bases DZ, en la que solamente se duplican los orbitales de valencia generando así, *bases de valencia dividida* (DZV). Actualmente es muy difícil encontrar cálculos en donde se dupliquen los orbitales de *core*.

Así como existen bases DZ, existen también: bases triple zeta (TZ), cuádruple zeta (QZ) y quintuple zeta (5Z); todas pudiendo ser de valencia dividida.

John Pople desarrolló bases de valencia dividida, descritas en forma k-nlmG. El término k, indica las funciones gaussianas primitivas para representar los orbitales internos; los números nlm expresan el número de funciones en que se dividieron los orbitales de valencia y la cantidad de funciones primitivas para representarlos. Así, la base 3-21G, es una base DZV, donde los electrones de *core* se representan mediante la contracción de 3 gaussianas primitivas; cada orbital de valencia es representado con dos bases de diferente tamaño (Se entiende por tamaño, como el número de funciones primitivas usadas para la contracción). La primera parte de los orbitales de valencia (s, p, d, f) es producto de la contracción de dos gaussianas primitivas; la segunda parte (s', p', d', f'), se representa mediante la contracción de una.

Bases polarizadas

Dividir los orbitales de valencia permite cambiar su tamaño, mas no su forma. Para evitar dicha limitación se utilizan bases polarizadas, a las cuales se les adiciona orbitales con un número cuántico azimutal mayor al requerido para la descripción del estado basal de cada átomo. Así, para elementos del segundo periodo se agregan funciones *d*, que permiten que la distribución electrónica sea polarizada (desplazada en una dirección particular)

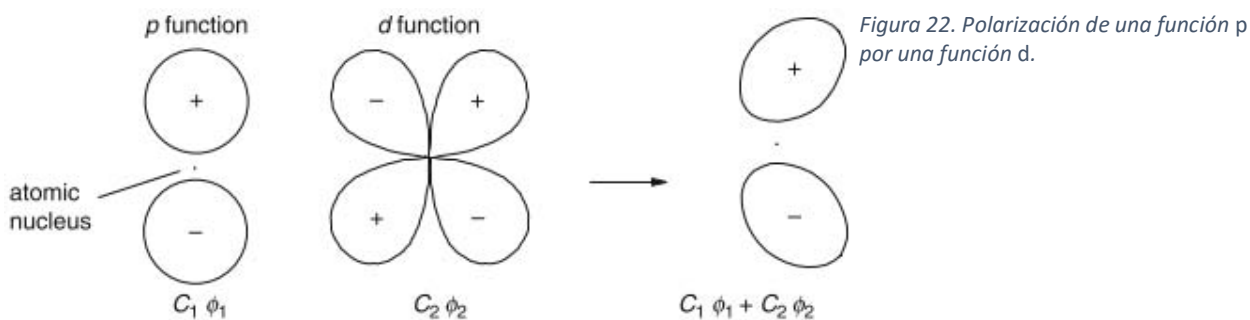


Figura 22. Polarización de una función *p* por una función *d*.

y así conseguir una distribución anisotrópica (Figura 22). La polarización provee de mejores resultados geométricos.

Bases con funciones difusas

Las funciones difusas permiten que los orbitales ocupen un espacio mayor, por lo que pueden describir mejor a los electrones distantes del núcleo. Esto es útil para la correcta representación de aniones, pares electrónicos no compartidos, moléculas de elevada carga negativa, etc.

La elección del método depende del problema que desea investigarse (Lewars, 2011)(Cuevas & Cortés, 2003); la precisión de las propiedades calculadas dependen del tamaño y calidad de la base. Esto es importante, ya que, en general, los cálculos químico-cuánticos son un compromiso entre precisión y tiempo computacional (Andersson & Uvdal, 2005).

Espectroscopia infrarroja (IR)

La espectroscopia IR es una de las herramientas analíticas más importantes y útiles para las ciencias químicas, pues permite recopilar información sobre la estructura y pureza de prácticamente cualquier muestra, virtualmente sin importar su estado de agregación, sino de la técnica de muestreo (Chemistry Department BU, 2011) (Stuart, 2004).

Tabla 4. Frecuencias para los enlaces de los compuestos sintetizados.

Enlace	Específico para	cm ⁻¹	Intensidad
Csp³-H	Csp ³ -H v	3000-2840	Variable
	O-CH ₃ v	2850-2815	
	N-CH ₂ - v	2820-2780	
	Csp ³ -H δ <i>as</i>	1475-1430	m
	-CH ₃ δ <i>sy</i>	1395-1365	m
	-CH ₂ - δ <i>sy</i>	770-720	m
Aromáticos	ArC-H v	3080-3030	w
	ArC-C v	1675-1575	m
C-O-C	ArC-O-Cal v <i>as</i>	1275-1200	m
		1075-1020	m
C-F	<i>al</i> CF ₃ v	1350-1100	s
	ArCF v	1250-1100	s
	-CF ₃	780-680	m-w
ArC-X	ArC-Cl v <i>ortho</i>	1055-1035	m
N-H	-CO-N(H)- libre	3500-3400	m
	-CO-N(H)- asociada	3350-3100	m
C=O	-NH-CO-O-	~1725	s
C-N	-NH-CO-O-	~1230	s
C-O	-CO-O-	1330-1050	m

s=fuerte (*strong*); m=media (*medium*); w=débil (*weak*); v=*stretching*; δ=*bending*; *as*=asimétrica (*assymmetrical*);

sy=simétrica (*symmetrical*); Ar=Aromático; *al*=alifático.

Recopilado de (Pretsch, Seibl, Simon, & Clerc, 1986)

Esta técnica se basa en las vibraciones de los átomos presentes en una molécula. Un espectro infrarrojo se obtiene cuando radiación infrarroja atraviesa una muestra y se determina la cantidad de radiación incidente que ha sido absorbida a una longitud de onda (λ) particular. La energía, longitud de onda o número de onda (cm^{-1}) en el que aparece una banda en un espectro de absorción, corresponde a la frecuencia de vibración de una parte específica de la molécula en la muestra (Stuart, 2004).

Las frecuencias vibracionales han sido bastante estudiadas, y se conocen los números de onda a los cuales aparecen las bandas de absorción de un gran número de enlaces. En la Tabla 4 se resumen las frecuencias en las que absorben los enlaces de las moléculas sintetizadas para este trabajo.

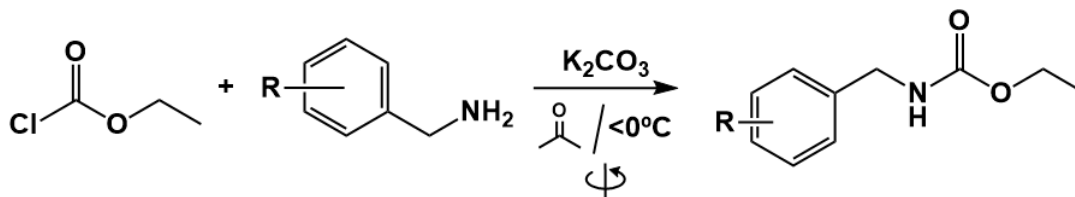
Metodología

A continuación se describen las metodologías empleadas para cada actividad realizada.

Metodología general para la síntesis de bencilcarbamatos de etilo

1. Se pulverizaron 2.0 eq de K_2CO_3 anhidro y se colocaron en un matraz bola conteniendo una barra de agitación magnética.
2. Posteriormente se pesó 1.0 eq de sustrato (bencilamina). El procedimiento se realizó rápidamente en un vaso de precipitados cubierto con papel aluminio para evitar la auto-oxidación de la amina. Inmediatamente después de pesarse se adicionó al vaso un poco de acetona, con lo que se evitó un contacto prolongado del compuesto con la atmósfera.
3. Una vez que todo el sustrato se encontró en el matraz, se agregó suficiente acetona para cubrir la mezcla de reacción por completo y permitir así, una agitación eficiente.
4. El matraz que contenía la mezcla de reactivos se sujetó a un soporte universal y se sumergió en un baño de hielo/NaCl/acetona, con el que se logró una temperatura de entre $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; rango de temperatura en el cual la reacción debe mantenerse.
5. Debajo del recipiente que contenía el baño refrigerante, se adaptó un agitador magnético, a velocidad media. La reacción se mantuvo estrictamente bajo agitación.
6. Se disolvió cloroformiato de etilo (1.3 eq) en acetona (0.5 eq) y se adicionó lentamente, gota a gota a la mezcla de reacción.
7. La reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (TLC, hexano/acetona 8:2) hasta su compleción.
8. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se filtró al vacío sobre tierra de diatomeas.
9. El filtrado obtenido se concentró a sequedad, haciendo uso de un rotavapor.
10. El producto se purificó mediante recristalización o cromatografía en columna (CC, hexano/acetona 95:5) según fuera necesario.

En ambas técnicas cromatográficas, la fase estacionaria fue gel de sílica con un tamaño de poro de 60 Å. El utilizado para CC tenía un tamaño de partícula de entre 0.2 y 0.5 mm.



Reacción 14. Sustitución acil-nucleofílica de cloroformatos de etilo por bencilaminas con K₂CO₃ como base. Reacción utilizada para la síntesis de los bencilcarbamatos de etilo de este trabajo.

Reactivos utilizados

Los reactivos utilizados fueron los siguientes:

- 2-Clorobencilamina, 95%. [89-97-4] Sigma-Aldrich Co.
- Bencilamina, ReagentPlus[®] 99%. [100-46-9]. Aldrich Chemistry.
- 2-Metoxibencilamina, 98%. [6850-57-3]. Aldrich Chemistry.
- Cloroformiato de etilo, 97%. [541-41-3]. Sigma-Aldrich, Inc.
- Carbonato de potasio anhidro A.C.S. [584-08-7]. Reactivos Golden Bell.
- 4-Fluorobencilamina, 97%. [140-75-0]. Sigma-Aldrich Chemie GmbH.
- 3,5-Bis(trifluorometil)bencilamina, 80%. [85068-29-7] Sigma-Aldrich Co.

Ninguno de los reactivos utilizados era nuevo; todas las aminas presentaban uno o más contaminantes en TLC.

Caracterización espectroscópica

Los productos sintetizados fueron caracterizados espectroscópicamente por medio de las técnicas siguientes: espectrofotometría infrarroja, RMN ¹H y RMN ¹³C. Además, el compuesto LQM 9006 se caracterizó por medio de difracción de rayos X.

Espectroscopia infrarroja

Tras cada síntesis y/o purificación se registraba el espectro de absorción en la región del infrarrojo medio (mid-IR), con lo cual se confirmaba la presencia de los enlaces correspondientes al grupo

carbamato en el compuesto. Se utilizó un equipo Thermo Fisher Scientific, Nicolet iS10; con accesorio Smart Orbit, ventana de diamante, 30000 -700 cm^{-1} .

Resonancia magnética nuclear

Se confirmó la identidad de los productos sintetizados mediante RMN de protón y de carbono. Los espectros se obtuvieron con un equipo Varian a 300 MHz, en DMSO deuterado y CDCl_3 .

Difracción de rayos X

El análisis estructural del compuesto LQM 9006, se realizó con un difractómetro Enraf-Nonius CCD, la radiación y longitud de onda aplicada fue $\text{MoK}\alpha$ con $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, tipo de barrido de hemisferio, temperatura 293.0 K, rango de 2θ para la recolección de datos de 8.24 a 54.90°, 6439 reflexiones colectadas, 3488 ($R_{\text{int}} = 0.0200$) reflexiones independientes, el programa empleado para la solución de la estructura es el SHELXS-97 (Sheldrick 1990), método de refinamiento: Full-matrix Least-Squares on F.

Metodología para el estudio computacional

1. El compuesto se dibujó y posteriormente se obtuvo la geometría de mínima energía y se calcularon las vibraciones con el método semiempírico PM3 (*Parameterized Model number 3*, Modelo Parametrizado número 3).
2. A continuación, la geometría obtenida se minimizó con los niveles de teoría: HF/6-31+G(d), B3LYP/6-31+G(d), B3LYP/6-311+G(d,p); y se calcularon las vibraciones IR de la molécula bajo los mismos. Cabe resaltar que, aunque se utilizaron bajos niveles de teoría, HF/6-31+G(d) parecen representar un muy buen compromiso entre costo computacional y la confiabilidad de las frecuencias armónicas escaladas; así mismo, métodos de correlación electrónica no necesariamente ofrecen mejores resultados, pues: el desempeño no es significativamente mayor, los tiempos de cómputo son más largos e incluso llegan a darse errores más grandes (Scott & Radom, 1996).

HF/6-31+G(d) es un método *ab initio* con una base doble de valencia dividida, es decir, divide los orbitales de valencia en dos partes: capa interna y capa externa (con un decaimiento más lento que la interna); de tal forma que cada orbital se represente mediante dos funciones. En la notación 6-

31+G, el número antes del guion (6) indica el número de funciones gaussianas primitivas usadas para representar los orbitales *core*; seguido del guion se indican las funciones gaussianas con las cuales se representan los orbitales de valencia, el primer dígito corresponde a la capa interna y el segundo a la externa. Entre paréntesis se indica la aplicación de funciones “d”, mismas que polarizan las funciones “p” y permiten una distribución electrónica más adecuada.

B3LYP/6-31+G y B3LYP/6-311+G(d,p) son métodos DFT, ambos utilizan la funcional híbrida B3LYP. Que la funcional sea híbrida, denota que la funcional de intercambio (B3) utiliza, no solo energía de intercambio proveniente de la funcional, sino que agrega también intercambio HF (corrección energética a la repulsión coulombica clásica). La base 6-311+G(d,p) es de valencia triple dividida, es decir, divide los orbitales de valencia en tres capas: la primera representada por tres funciones gaussianas por cada orbital, la segunda por una función G y la tercera por una función G. Esta base agrega funciones polarizantes “d” a los átomos pesados, y “p” a los ligeros.

Las dos bases usadas agregan funciones difusas, con decaimiento muy lento, permitiendo una mejor descripción de los electrones alejados del núcleo, como pares de electrones libres (Lewars, 2011) (Cuevas & Cortés, 2003).

3. Se compararon los valores de las frecuencias experimentales con las teóricas; dichas vibraciones teóricas se corrigieron mediante un factor empírico específico para cada método [obtenidos de (Merrick, Moran, & Radom, 2007)], debido al error que se genera por la aproximación armónica utilizada durante el cálculo (Lewars, 2011). Con base en las comparaciones se obtuvieron los porcentajes de error absoluto (%E_{Abs}) y el promedio de error por compuesto y por método.

$$\%E_{Abs} = \left| \left(\frac{v_{Teo}}{v_{Exp}} - 1 \right) \right| * 100$$

4. Usando los resultados de la optimización geométrica con las mismas bases antes dichas, se compararon las distancias y los ángulos de enlace teóricos y experimentales del compuesto LQM 9006. Al igual que con las frecuencias, se calcularon los porcentajes de error absoluto y el promedio de error.
5. Según el porcentaje de error menor, se determinó el método que mejor describe la geometría y las vibraciones de los compuestos (Validación).

Optimización geométrica y cálculo de frecuencias vibracionales con métodos PM3, HF y DFT

Todos los cálculos se realizaron con el paquete Gaussian 09 (Frisch, y otros, 2010). El modelado y la visualización de resultados se llevaron a cabo con el programa GaussView 5.0 (Dennington, Keith, & Millam, 2008).

Resultados

Se sintetizaron 5 diferentes bencilcarbamatos de etilo; a continuación se resumen en tablas los resultados obtenidos en la síntesis de cada compuesto, así como sus propiedades físicas.

Los rendimientos se calcularon respecto a la masa de producto puro obtenido, tomando como ejemplo el correspondiente al compuesto LQM 9006, se calcularon de la siguiente manera:

$$\frac{(5.370g\ LQM \times 100g^{RA}\ 4FBa \times 125.144g\ 4FBa \times 1mol\ LQM)}{(3.636g^{RA}\ 4FBa \times 97g\ 4FBa \times 1mol\ 4FBa \times 197.206g\ LQM)} \times 100 = 96.630\%$$

En donde:

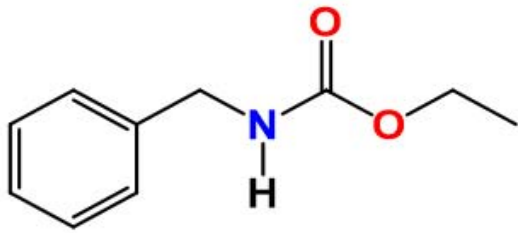

RA = reactivo analítico

4FBa = 4-fluorobencilamina

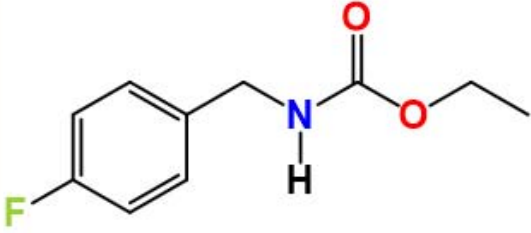
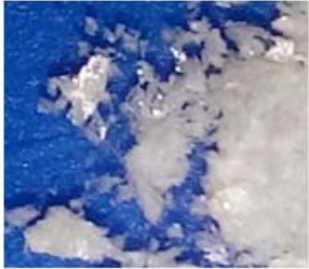
LQM = LQM 9006

Síntesis de bencilcarbamatos de etilo

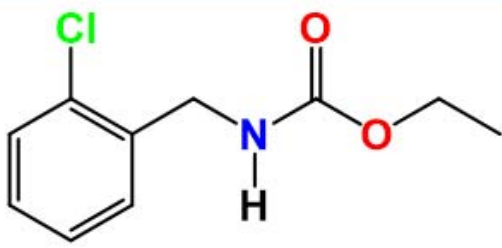
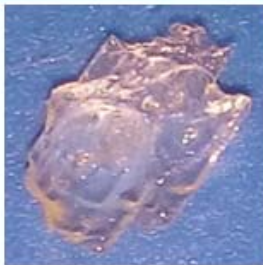
LQM 9005

Bencilcarbamato de etilo			
			
Apariencia física		Sólido de bajo punto de fusión, amorfo, de color amarillento.	
Fórmula	$C_{10}H_{13}NO_2$	Rendimiento (%)	98.500
Peso molecular (g/mol)	179.22	masa obtenida (g)	9.945
		Temperatura de fusión (T_{fus}) (°C)	No determinado. El producto funde al colocarse en el capilar.

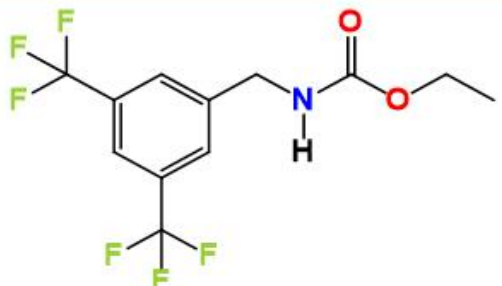

LQM 9006

(4-Fluorobencil)carbamato de etilo			
			
Apariencia física		Placas cristalinas incoloras. 7 x 6 x 1 mm. En conjunto son de color blanco.	
Fórmula	$C_{10}H_{12}NO_2F$	Rendimiento (%)	96.630
Peso molecular (g/mol)	197.21	masa obtenida (g)	5.370
		Temperatura de fusión (T_{fus}) (°C)	60

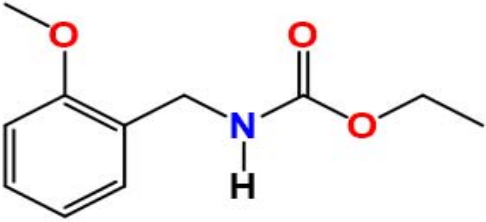
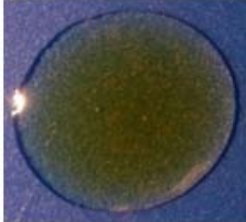
LQM 9007

(2-Clorobencil)carbamato de etilo			
			
Apariencia física		Sólido ligeramente amarillento	
Fórmula	$C_{10}H_{12}NO_2Cl$	Rendimiento (%)	86.33
Peso molecular (g/mol)	213.66	masa obtenida (g)	4.345
		Temperatura de fusión (T_{fus}) (°C)	30

LQM 9010

(3,5-bistrifluorometilbencil)carbamato de etilo			
			
Apariencia física		Agujas muy finas, incoloras. En conjunto son de color blanco.	
Fórmula	$C_{12}H_{11}NO_2F_6$	Rendimiento (%)	96.435
Peso molecular (g/mol)	315.22	masa obtenida (g)	3.030
		Temperatura de fusión (T_{fus}) (°C)	80

LQM 9011

(2-metoxibencil)carbamato de etilo			
			
Apariencia física		Líquido oleoso de color amarillo.	
Fórmula	C ₁₁ H ₁₅ NO ₃	Rendimiento (%)	92.686
Peso molecular (g/mol)	209.25	masa obtenida (g)	4.886
		Temperatura de fusión (T _{fus}) (°C)	líquido, inferior a -15 °C

Caracterización espectroscópica

A continuación se presentan los datos de la caracterización espectroscópica de los compuestos sintetizados. Se presenta la discusión del producto LQM 9005, como ejemplo de la caracterización realizada. Los espectros se pueden ver en el **Anexo 1**.

LQM 9005: Bencilcarbamato de etilo

IR (ATR, Resolución 32 cm⁻¹) 3328.56, 2977.59, 2922.50, 1695.83, 1525.72, 1245.36, 1136.90, 1034.21, 695.59. RMN ¹H (300MHz; CDCl₃; SiMe₄, δ_H): 7.327 (5H, m), 5.20 (1H, s, NH), 4.368 (2H, d), 4.173 (2H, q), 1.265 (3H, t). RMN ¹³C (75.45 MHz, DMSO-6d, δ_H): 157.239, 140.622, 128.92, 127.665, 127.408, 60.429, 44.387, 15.357.

Comenzando por espectroscopia IR, se enlistan las bandas correspondientes a las vibraciones de los enlaces más característicos del compuesto en cm⁻¹: 3328.56, correspondiente al *stretching* N-H del grupo carbamato; dado que la muestra se encontraba en estado sólido, la vibración corresponde a moléculas asociadas. 2977.59, 2922.50, *stretching* C_{sp3}-H; 1695.83, *stretching* C=O; 1525.72, *bending* N-H; 1245.36, *stretching* C-N del carbamato; 1136.90, *stretching* OC-O del carbamato; 1034.21, *stretching* C_{sp3}-O; 695.59, vibración que indica la sustitución del anillo aromático, monosustituido, 5H vecinos. Posteriormente, se enlistan las señales observadas en el espectro de RMN de protón en ppm; el disolvente utilizado fue cloroformo deuterado y se utilizó tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. 7.327, señal múltiple que integra para los 5H

aromáticos; 5.20, señal sencilla (posible triplete, que se observa como señal sencilla debido a una baja resolución o al intercambio protón-deuterón con el disolvente), integra para el H enlazado a N; 4.368, señal doble que integra para los 2H α a N; 4.173, señal cuádruple que integra para los 2H α a O; 1.265, señal triple que integra para los 3H del etilo (β a O). En cuanto al espectro de RMN de carbono 13 , éste se realizó en DMSO deuterado, usando el mismo como patrón interno. Se aprecian 8 señales desacopladas, también en ppm: 157.239, correspondiente al C de carbonilo; 140.622, señal propia del C cuaternario. 128.920, 127.665 y 127.408, para los carbonos *orto*, *meta* y *para*, respectivamente; 60.429, atribuida al metileno del bencilo; 44.387, señal generada por el carbono del metileno α a O; 15.357, producida por el carbono β a oxígeno.

LQM 9006: (4-fluorobencil)carbamato de etilo

IR (ATR, Res 4 cm^{-1}) 3347.73, 2996.94, 2943.11, 1683.60, 1513.01, 1276.46, 1218.04, 1134.51, 1039.37 828.89. RMN ^1H (300MHz; DMSO- d_6 ; δ_{H}): 7.690 (1H, t, NH), 7.307 (2H, m), 7.166 (2H, m), 4.167 (2H, d), 4.012 (2H, q), 1.183 (3H, t). RMN ^{13}C (75.45 MHz, DMSO- d_6 , δ_{H}): 157.269, 144.251, 131.490, 128.481, 121.224, 60.716, 43.586, 15.191.

LQM 9007: (2-clorobencil)carbamato de etilo

IR (ATR, Res 6 cm^{-1}) 3297.26, 3062.11, 2977.29, 2932.72, 1681.50, 1537.28, 1441.82, 1284.07, 1262.95, 1154.16, 1123.36, 1033.47, 926.60, 749.19. RMN ^1H (300MHz; CDCl_3 ; δ_{H}): 7.383 (4H, m), 5.200 (1H, s), 4.454 (2H, d), 4.158 (2H, q), 1.259 (3H, t). RMN ^{13}C (75.45 MHz, DMSO- d_6 , δ_{H}): 157.193, 137.372, 132.458, 129.767, 129.222, 129.056, 127.846, 60.625, 42.210, 15.327.

LQM 9010: [3,5-bis(trifluorometil)bencil]carbamato de etilo

IR (ATR, Res 6 cm^{-1}) 3315.21, 2989.39, 2939.34, 1685.12, 1535.58, 1382.57, 1280.19, 1252.70, 1166.34, 1121.12, 1057.93, 892.70, 680.10. RMN ^1H (300MHz; DMSO- d_6 ; δ_{H}): 7.964 (1H, s), 7.945 (1H, s) 7.848 (1H, t, NH), 4.382 (2H, d), 4.049 (2H, q), 1.182 (3H, t). RMN ^{13}C (75.45 MHz, DMSO- d_6 , δ_{H}): 163.438, 160.232, 157.193, 136.812, 129.691, 115.781, 60.459, 43.676, 15.312.

LQM 9011: (2-metoxibencil)carbamato de etilo

IR (ATR, Res 6 cm^{-1}) 3331.98, 2978.97, 2932.45, 2837.64, 1694.92, 1601.85, 1514.90, 1491.80, 1462.16, 1237.42, 1173.56, 1120.20, 1025.38, 751.05. RMN ^1H (300MHz; DMSO- d_6 ; δ_{H}): 7.483 (1H, t, NH), 7.251 (2H, m), 6.967 (2H, m), 4.171 (2H, d), 4.017 (2H, q), 3.783 (3H, s), 1.194 (3H, t). RMN ^{13}C (75.45 MHz, DMSO- d_6 , δ_{H}): 157.208, 157.087, 128.572, 127.892, 127.771, 120.740, 110.973, 60.383, 55.893, 40.728, 15.357.

Resultados del estudio computacional

Los resultados obtenidos de la comparación entre las comparaciones teóricas y experimentales se agruparon en las tablas que se muestran a continuación:

Comparación de frecuencias vibracionales

En las tablas siguientes, se muestran: el enlace al cual corresponde cada banda vibracional, el valor de la frecuencia (ν) experimental en números de onda (cm^{-1}), el valor de las frecuencias teóricas sin escalar y escaladas (ν_{CORR} , cm^{-1}) para cada nivel de teoría, así como el porcentaje de error absoluto ($\%E_{\text{Abs}}$) para cada frecuencia y nivel de teoría. Bajo lo anterior, se observan: el porcentaje de error absoluto promedio, la desviación estándar, el porcentaje de desviación estándar relativa (% Relative Standard Deviation) y el parámetro “L”, que indica la dispersión de los errores individuales con respecto al promedio (nivel de confianza 95%), para cada nivel de teoría. Se utilizaron los siguientes factores de corrección (Merrick, Moran, & Radom, 2007): PM3, 0.9761; HF/6-31+G(d), 0.8970; B3LYP/6-31+G(d), 0.9636; y B3LYP/6-311+G(d,p), 0.9688.

Tabla 5. Comparación de frecuencias de LQM 9005, bencilcarbamato de etilo

Banda	$\nu_{\text{exper}} \text{ cm}^{-1}$	PM3			HF			B3LYP/6-31+G(d)			B3LYP/6-311+G(d,p)		
		ν_{PM3}	$\nu_{\text{Escal-PM3}}$	$\%E_{\text{Abs}}$	ν_{HF}	$\nu_{\text{Escal-HF}}$	$\%E_{\text{Abs}}$	ν_{B3LYP}	$\nu_{\text{Escal-B3LYP}}$	$\%E_{\text{Abs}}$	ν_{B3LYP}	$\nu_{\text{Escal-B3LYP}}$	$\%E_{\text{Abs}}$
N-H ν	3328.56	3376.12	3295.43	1.00	3876.42	3477.15	4.46	3616.60	3484.96	4.70	3632.28	3518.95	5.72
Csp ³ -H ν	2977.59	3086.07	3012.31	1.17	3275.52	2938.14	1.32	3113.75	3000.41	0.77	3094.91	2998.35	0.70
C=O ν	1695.83	1910.78	1865.11	9.98	1930.43	1731.60	2.11	1777.85	1713.14	1.02	1773.83	1718.49	1.34
N-H δ	1525.72	1448.71	1414.09	7.32	1716.38	1539.59	0.91	1559.14	1502.39	1.53	1545.74	1497.51	1.85
C-N ν	1245.36	1250.49	1220.60	1.99	1416.23	1270.36	2.01	1249.16	1203.69	3.35	1231.99	1193.55	4.16
Csp ² -O ν	1136.90	1155.40	1127.79	0.80	1272.62	1141.54	0.41	1157.24	1115.12	1.92	1151.70	1115.77	1.86
Csp ³ -O ν	1034.21	1112.45	1085.86	4.99	1139.26	1021.92	1.19	1047.78	1009.64	2.38	1055.32	1022.39	1.14
Promedio				3.89			1.77			2.24			2.39
Desv. Std.				3.63			1.33			1.39			1.84
%RSD				0.93			0.75			0.62			0.77
L(0.05)				3.36			1.23			1.28			1.70

Tabla 6. Comparación de frecuencias de LQM 9006, (4-Fluorobencil)carbamato de etilo

Banda	V _{exper} cm ⁻¹	PM3			HF			B3LYP/6-31+G(d)			B3LYP/6-311+G(d,p)		
		V _{PM3}	V _{Escal-PM3}	%E _{Abs}	V _{HF}	V _{Escal-HF}	%E _{Abs}	V _{B3LYP}	V _{Escal-B3LYP}	%E _{Abs}	V _{B3LYP}	V _{Escal-B3LYP}	%E _{Abs}
N-H v	3347.73	3360.36	3272.99	2.23	3875.63	3476.44	3.84	3615.03	3483.44	4.05	3629.51	3516.27	5.03
Csp ³ -H v	2996.94	3184.85	3102.04	3.51	3275.99	2938.56	1.95	3134.78	3020.67	0.79	3114.24	3017.08	0.67
C=O v	1683.60	1932.03	1881.80	11.77	1931.52	1732.57	2.91	1776.94	1712.26	1.70	1769.97	1714.75	1.85
N-H δ	1532.91	1457.27	1419.38	7.41	1716.23	1539.46	0.43	1559.46	1502.70	1.97	1545.66	1497.44	2.31
C-N v	1262.17	1325.75	1291.28	2.31	1421.71	1275.27	1.04	1250.91	1205.38	4.50	1234.01	1195.51	5.28
Csp ² -O v	1143.32	1150.18	1120.28	2.02	1272.81	1141.71	0.14	1160.15	1117.92	2.22	1149.47	1113.61	2.60
Csp ³ -O v	1031.74	1092.09	1063.70	3.10	1139.93	1022.52	0.89	1051.69	1013.41	1.78	1043.59	1011.03	2.01
Promedio				4.62			1.60			2.43			2.82
Desv. Std.				3.66			1.37			1.34			1.71
%RSD				0.79			0.85			0.55			0.60
L(0.05)				0.73			0.79			0.51			0.56

Tabla 7. Comparación de frecuencias de LQM 9007, (2-clorobencil)carbamato de etilo

Banda	V _{exper} cm ⁻¹	PM3			HF			B3LYP/6-31+G(d)			B3LYP/6-311+G(d,p)		
		V _{PM3}	V _{Escal-PM3}	%E _{Abs}	V _{HF}	V _{Escal-HF}	%E _{Abs}	V _{B3LYP}	V _{Escal-B3LYP}	%E _{Abs}	V _{B3LYP}	V _{Escal-B3LYP}	%E _{Abs}
N-H v	3297.26	3675.85	3580.28	8.58	3884.76	3484.63	5.68	3621.91	3490.07	5.85	3634.39	3521.00	6.79
Csp ³ -H v	2977.29	3086.12	3005.88	0.96	3276.13	2938.69	1.30	3114.17	3000.81	0.79	3095.47	2998.89	0.73
C=O v	1681.50	1908.79	1859.16	10.57	1931.44	1732.50	3.03	1777.25	1712.56	1.85	1770.00	1714.78	1.98
N-H δ	1537.26	1449.26	1411.58	8.18	1710.02	1533.89	0.22	1552.93	1496.40	2.66	1539.29	1491.26	2.99
C-N v	1262.95	1383.07	1347.11	6.66	1412.11	1266.66	0.29	1249.84	1204.35	4.64	1234.38	1195.87	5.31
Csp ² -O v	1123.36	1257.34	1224.65	9.02	1272.94	1141.83	1.64	1161.14	1118.87	0.40	1144.32	1108.62	1.31
Csp ³ -O v	1024.16	1112.48	1083.56	5.80	1128.55	1012.31	1.16	1041.88	1003.96	1.97	1033.60	1001.35	2.23
Promedio				7.11			1.90			2.59			3.05
Desv. Std.				3.13			1.91			1.99			2.21
%RSD				0.44			1.01			0.77			0.73
L(0.05)				0.41			0.93			0.71			0.67

Tabla 8 Comparación de frecuencias de LQM 9010, [3,5-bis(trifluoro)bencil] carbamato de etilo

Banda	V _{exper} cm ⁻¹	PM3			HF			B3LYP/6-31+G(d)			B3LYP/6-311+G(d,p)		
		V _{PM3}	V _{Escal-PM3}	%E _{Abs}	V _{HF}	V _{Escal-HF}	%E _{Abs}	V _{B3LYP}	V _{Escal-B3LYP}	%E _{Abs}	V _{B3LYP}	V _{Escal-B3LYP}	%E _{Abs}
N-H v	3315.21	3373.95	3286.23	0.87	3879.75	3480.14	4.97	3622.18	3490.33	5.28	3635.50	3522.07	6.24
Csp ³ -H v	2989.39	3085.92	3005.69	0.55	3279.49	2941.70	1.60	3117.06	3003.60	0.48	3073.19	2977.31	0.40
C=O v	1685.12	1908.46	1858.84	10.31	1930.85	1731.97	2.78	1775.50	1710.87	1.53	1767.90	1712.74	1.64
N-H δ	1535.58	1448.27	1410.61	8.14	1714.80	1538.18	0.17	1557.60	1500.90	2.26	1543.05	1494.91	2.65
C-N v	1252.70	1262.05	1229.24	1.87	1397.42	1253.49	0.06	1253.23	1207.61	3.60	1236.80	1198.21	4.35
Csp ² -O v	1119.35	1152.72	1122.75	0.30	1275.42	1144.05	2.21	1160.12	1117.89	0.13	1148.59	1112.75	0.59
Csp ³ -O v	1057.93	1110.74	1081.86	2.26	1145.27	1027.31	2.89	1052.16	1013.86	4.17	1046.16	1013.52	4.20
Promedio				3.47			2.10	1178.86	1135.95	2.49			2.87
Desv. Std.				4.04			1.71	1130.30	1089.16	1.93			2.17
%RSD				1.16			0.81			0.78			0.76
L(0.05)				1.08			0.75			0.72			0.70

Tabla 9. Comparación de frecuencias de LQM 9011, (2-metoxibencil)carbamato de etilo

Banda	V _{exper} cm ⁻¹	PM3			HF			B3LYP/6-31+G(d)			B3LYP/6-311+G(d,p)		
		V _{PM3}	V _{Escal-PM3}	%E _{Abs}	V _{HF}	V _{Escal-HF}	%E _{Abs}	V _{B3LYP}	V _{Escal-B3LYP}	%E _{Abs}	V _{B3LYP}	V _{Escal-B3LYP}	%E _{Abs}
N-H v	3331.98	3378.29	3290.45	1.25	3887.32	3486.93	4.65	3624.83	3492.89	4.83	3638.07	3524.56	5.78
Csp ³ -H v	2978.97	3086.09	3005.85	0.90	3272.91	2935.80	1.45	3087.28	2974.90	0.14	3066.79	2971.11	0.26
C=O v	1694.92	1906.52	1856.95	9.56	1931.62	1732.66	2.23	1778.73	1713.98	1.12	1771.20	1715.94	1.24
N-H δ	1514.90	1451.67	1413.93	6.67	1708.21	1532.26	1.15	1551.50	1495.03	1.31	1538.79	1490.78	1.59
C-N v	1237.42	1267.03	1234.09	0.27	1401.85	1257.46	1.62	1287.32	1240.46	0.25	1228.33	1190.01	3.83
Csp ² -O v	1120.20	1156.72	1126.65	0.58	1271.54	1140.57	1.82	1155.94	1113.86	0.57	1146.27	1110.51	0.87
Csp ³ -O v	1026.62	1112.72	1083.79	5.57	1129.48	1013.14	1.31	1044.43	1006.41	1.97	1036.94	1004.59	2.15
Promedio				3.54			2.03			1.45			2.25
Desv. Std.				3.69			1.21			1.62			1.93
%RSD				1.04			0.59			1.11			0.86
L(0.05)				0.96			0.55			1.03			0.79

En esta tabla pueden apreciarse los errores promedio calculados para cada nivel de teoría, siendo HF/6-31+G(d) el cálculo que mejores resultados proporcionó y con menor variación.

Tabla 10. Error promedio y desviación estándar de los niveles de teoría utilizados

	PM3	HF	B3LYP/6-31+G(d)	B3LYP/6-311+G(d,p)
Promedio	4.53	1.88	2.24	2.68
Desv. Std.	3.69	1.45	1.63	1.88
%RSD	0.81	0.77	0.73	0.70
L(0.05)	0.28	0.26	0.25	0.24

Comparación de ángulos y longitudes de enlace

De los 5 productos sintetizados, solamente aquel denominado como LQM 9006 pudo ser caracterizado por medio de difracción de rayos X. Esto se debió a que: los compuestos 9005 y 9007 presentan un muy bajo punto de fusión, por lo cual requerían de bajas temperaturas para poder cristalizar, formando sólidos amorfos. El compuesto LQM 9011 es líquido, con punto de fusión desconocido. En cuanto al producto LQM 9010, forma haces de agujas sumamente finas, que no fueron viables para la caracterización por RX de monocristal.

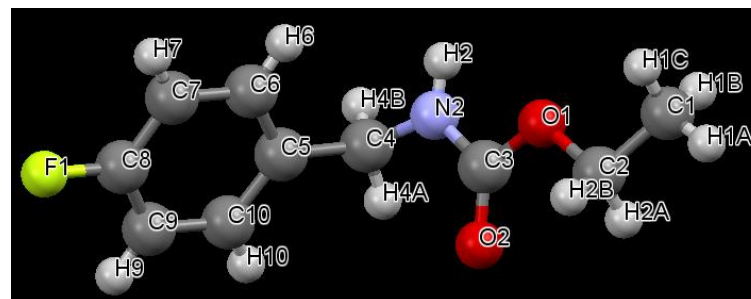


Figura 23. Representación del compuesto LQM 9006 obtenida mediante difracción de rayos X. Las etiquetas mostradas son las mismas usadas en las tablas de resultados.

La difracción comprobó que el producto sintetizado es el compuesto deseado [(4-fluorobencil) carbamato de etilo] y brindó las longitudes y ángulos de enlace del mismo; dichas propiedades se compararon con los valores calculados teóricamente.

Comparación de enlaces

Tabla 11. Comparación de enlaces (sin H) de LQM 9006

Número	Enlace	Distancia experimental (Å)	Distancia HF/6-31+G(d)	% Error Abs.	Distancia B3LYP/6-31+G(d)	% Error Abs.	Distancia B3LYP/6-311+G(d,p)	% Error Abs.
1	C1 C2	1.50	1.51	0.91	1.52	1.18	1.52	1.01
2	C2 O1	1.44	1.43	1.21	1.45	0.26	1.45	0.26
3	C3 N2	1.32	1.35	2.52	1.36	3.70	1.36	3.56
4	C3 O1	1.34	1.33	1.10	1.36	1.36	1.36	1.22
5	C3 O2	1.23	1.20	2.14	1.22	0.28	1.21	0.90
6	C4 C5	1.52	1.52	0.09	1.52	0.06	1.52	0.04
7	C4 N2	1.46	1.45	0.76	1.46	0.08	1.46	0.16
8	C5 C6	1.38	1.39	1.22	1.40	1.63	1.40	1.35
9	C6 C7	1.38	1.39	0.66	1.40	1.30	1.40	1.04
10	C7 C8	1.37	1.38	0.80	1.39	1.29	1.38	1.02
11	C8 C9	1.34	1.38	2.61	1.39	3.81	1.39	3.55
12	C8 F1	1.36	1.33	2.05	1.36	0.09	1.36	0.40
13	C9 C10	1.38	1.38	0.67	1.40	1.48	1.39	1.20
Promedio				1.29		1.27		1.21
Desv. Std.				0.79		1.25		1.13
%RSD				0.61		0.98		0.93
L(0.05)				0.37		0.59		0.56

Comparación de ángulos

Tabla 12. Comparación de ángulos de LQM 9006

Número	Átomos	Ángulo experimental	Ángulo HF/6-31+G(d)	% Error Abs.	Ángulo B3LYP/6-31+G(d)	% Error Abs.	Ángulo B3LYP/6-311+G(d,p)	% Error Abs.
1	H1A C1 H1C	109.50	108.37	1.04	108.45	0.96	108.28	1.11
2	H1A C1 C2	109.40	109.70	0.27	109.57	0.15	109.60	0.18
3	C1 C2 H2A	110.40	111.73	1.20	111.94	1.39	111.90	1.36
4	C1 C2 O1	106.60	107.35	0.70	107.43	0.78	107.46	0.81
5	H2A C2 H2B	108.60	108.23	0.34	107.98	0.57	107.87	0.67
6	H2A C2 O1	110.40	108.86	1.40	108.70	1.54	108.78	1.46
7	N2 C3 O1	111.80	110.94	0.77	110.19	1.44	110.07	1.54
8	N2 C3 O2	124.00	125.09	0.88	125.44	1.16	125.57	1.27
9	O1 C3 O2	124.20	123.97	0.18	124.36	0.13	124.35	0.12
10	H4A C4 H4B	107.80	107.51	0.27	107.68	0.11	107.62	0.17
11	H4A C4 C5	108.90	109.68	0.72	109.92	0.93	110.43	1.41
12	H4A C4 N2	108.80	107.12	1.54	108.08	0.66	106.44	2.17
13	C5 C4 N2	113.50	114.03	0.46	113.98	0.42	113.98	0.42
14	C4 C5 C6	121.10	120.92	0.15	120.86	0.20	120.88	0.18
15	C4 C5 C10	120.60	120.56	0.04	120.43	0.14	120.41	0.16
16	C6 C5 C10	118.00	118.52	0.44	118.71	0.60	118.71	0.60
17	C5 C6 H6	119.40	119.86	0.38	119.73	0.28	119.74	0.28
18	C5 C6 C7	121.10	121.33	0.19	121.24	0.11	121.21	0.09
19	C6 C7 C8	118.40	118.33	0.06	118.20	0.17	118.30	0.09
20	H7 C7 C8	120.70	120.00	0.58	120.01	0.57	119.92	0.64
21	C7 C8 C9	121.90	122.19	0.24	122.42	0.43	122.29	0.32
22	C7 C8 F1	118.40	119.00	0.51	118.82	0.36	118.89	0.42
23	C9 C8 F1	119.60	118.81	0.66	118.75	0.71	118.81	0.66
24	C8 C9 H9	120.20	119.78	0.35	119.84	0.30	119.76	0.37
25	C8 C9 C10	119.30	118.63	0.56	118.48	0.69	118.57	0.61
26	H9 C9 C10	120.40	121.59	0.99	121.68	1.06	121.67	1.05
27	C5 C10 C9	121.20	121.01	0.16	120.95	0.21	120.92	0.23
28	C5 C10 H10	119.30	119.54	0.20	119.45	0.12	119.45	0.13
29	C9 C10 H10	119.50	119.45	0.04	119.60	0.09	119.62	0.10
30	C3 N2 C4	123.20	122.64	0.45	122.13	0.87	122.13	0.87
31	C3 N2 H2	118.30	116.69	1.36	116.74	1.32	116.80	1.27
32	C4 N2 H2	118.40	119.00	0.51	118.92	0.43	119.22	0.69
33	C2 O1 C3	116.90	117.47	0.48	115.92	0.84	115.99	0.78
			Promedio	0.55		0.60		0.67
			Desv. Std.	0.41		0.44		0.53
			%RSD	0.74		0.73		0.79
			L(0.05)	0.26		0.26		0.28

Tiempos de cómputo

Tabla 13. Tiempos de cómputo empleados por método y compuesto

Compuesto	Método	Tiempo de máquina		
		Trabajo	Tiempo	T total
9005	PM3	Optimización	0:00:09	0:00:16
		Frecuencias	0:00:07	
	HF/6-31+G(d)	Optimización	00:54:56	1:18:42
		Frecuencias	00:23:46	
	B3LYP/6-31+G(d)	Optimización	04:55:31	06:19:17
		Frecuencias	01:23:46	
	B3LYP/6-311+G(d,p)	Optimización	09:35:15	14:24:06
		Frecuencias	04:48:51	
9006	PM3	Optimización	0:00:32	0:01:02
		Frecuencias	0:00:30	
	HF/6-31+G(d)	Optimización	00:44:30	1:12:26
		Frecuencias	00:27:56	
	B3LYP/6-31+G(d)	Optimización	04:43:50	06:40:55
		Frecuencias	01:57:05	
	B3LYP/6-311+G(d,p)	Optimización	03:09:53	08:31:35
		Frecuencias	05:21:42	
9007	PM3	Optimización	0:00:17	0:00:25
		Frecuencias	0:00:08	
	HF/6-31+G(d)	Optimización	01:07:40	1:37:48
		Frecuencias	00:30:08	
	B3LYP/6-31+G(d)	Optimización	06:41:33	07:54:24
		Frecuencias	01:12:51	
	B3LYP/6-311+G(d,p)	Optimización	04:38:09	08:30:07
		Frecuencias	03:51:58	
9010	PM3	Optimización	0:00:41	0:00:52
		Frecuencias	0:00:11	
	HF/6-31+G(d)	Optimización	00:17:23	2:09:42
		Frecuencias	01:52:19	
	B3LYP/6-31+G(d)	Optimización	06:53:22	10:53:05
		Frecuencias	03:59:43	
	B3LYP/6-311+G(d,p)	Optimización	25:18:10	33:52:21
		Frecuencias	08:34:11	
9011	PM3	Optimización	0:00:34	0:00:44
		Frecuencias	0:00:10	
	HF/6-31+G(d)	Optimización	01:57:37	2:45:47
		Frecuencias	00:48:10	
	B3LYP/6-31+G(d)	Optimización	08:13:12	09:34:08
		Frecuencias	01:20:56	
	B3LYP/6-311+G(d,p)	Optimización	07:18:26	13:29:45
		Frecuencias	06:11:19	

Los tiempos requeridos para el cómputo de cada cálculo, se reúnen en la tabla anterior. Se muestran tanto los tiempos necesarios para cada trabajo individual, así como el tiempo total (hh:mm:ss).

Discusión de los resultados

Síntesis de productos

Previamente, en el Laboratorio de Química Medicinal (LQM), se han sintetizado un amplio número de compuestos derivados del ácido carbámico, la gran mayoría aromáticos. Por otra parte, los carbamatos alifáticos han comenzado a sintetizarse en los últimos años, generando rendimientos regulares (67.84%, Muñoz Cuevas, 2012) o incluso nulos (Ávila Suárez, 2014) (*ver Tabla 14*). Para el presente trabajo, se llevó a cabo una modificación a la metodología usada para la síntesis de N-alquilcarbamatos, la cual consistió en utilizar una base más fuerte (K_2CO_3), sin necesidad de aplicar energía, sino simplemente agitación. Esto proporcionó muy buenos e incluso excelentes rendimientos de reacción (tras purificación), teniendo como rendimiento promedio **94.116%** (Tabla 15). Estos resultados superan o igualan las metodologías reportadas en la Tabla 14, y tienen la ventaja de no producir subproductos, no requerir ninguna fuente de energía, ni reactivos o disolventes costosos.

Tabla 14. Comparación de diversas metodologías para la síntesis de bencilcarbamatos de etilo.

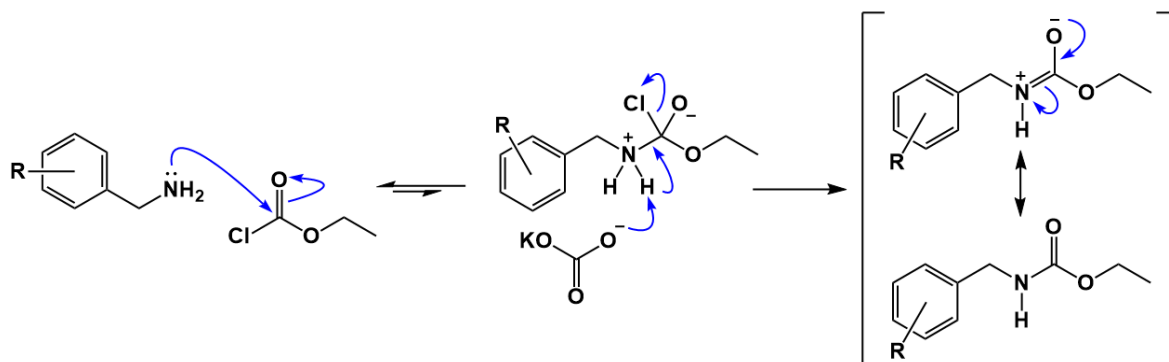
Reporte	Temperatura (°C)	Base o catalizador	Disolvente	Rendimiento (%)
(Pandey, Dagade, Dongare, & Kumar, 2003) ^a	25	Ác. Lewis Y-Zr	MeCN	90
(Bach, et al, 2010) ^a	25	Et ₃ N	THF	43
(Cooper, Peyton, & Weinkam, 1983) ^a	0	NaOH	H ₂ O/Et ₂ O	75
(Wang, et al, 2006) ^a	10-15	NaOH	H ₂ O	97
(Yadav, Reddy, Reddy, & Meshram, 1998) ^c	-----	Zn	Benceno	97
(Muñoz Cuevas, 2012) ^b	Reflujo/IR	NaHCO ₃	Acetona	67.84
(Ávila Suárez, 2014) ^d	0	NaHCO ₃	Acetona	0
Este trabajo	0-(-10)	K₂CO₃	Acetona	98.5^a
				86.33^b
				96.63^d
Síntesis de: ^a bencilcarbamato de etilo. ^b (2-clorobencil)carbamato de etilo. ^c Fenetilcarbamato de etilo. ^d (4-fluorobencil)carbamato de etilo.				

De los resultados obtenidos, resalta el rendimiento producido en la síntesis del compuesto LQM 9007, alrededor de un 10% menor. Como se menciona en la metodología, el cloroformiato de etilo debe diluirse y agregarse lentamente, gota a gota; no obstante, durante la síntesis del mencionado producto, por error se adicionó el reactivo rápidamente, hecho al cual se atribuye la caída del rendimiento obtenido, pues no se varió ninguna otra condición de reacción. El menor rendimiento puede deberse a que, al ser tan rápida la reacción, el ácido se generara muy rápidamente y gran parte fuera captado por el sustrato, 2-clorobencilamina, y precipitara como sal de 2-clorobencilamonio; ya que la base usada permanece sólida durante la reacción, es probable que no pudiera neutralizar total y efectivamente la sal de amonio formada, por lo que el sustrato no haya podido consumirse por completo. Otra posibilidad puede ser que, al ser bastante exotérmica la reacción, el calor producido no se dispersó rápidamente, pudiendo brindar la energía necesaria para generar otros productos no deseados. De cualquier forma, resulta muy importante respetar la velocidad de adición del cloroformiato de etilo.

Tabla 15. Rendimientos de los compuestos puros sintetizados y rendimiento promedio.

Compuesto	Rendimiento
LQM 9005	98.500
LQM 9006	96.630
LQM 9007	86.330
LQM 9010	96.435
LQM 9011	92.686
Promedio	94.116

A continuación se muestra la propuesta de mecanismo de reacción:



Mecanismo 1. Amino-deshalogenación de cloroformiato de etilo.

En este mecanismo, se observa un primer paso, en el que los electrones libres de la bencilamina llevan a cabo un ataque nucleofílico sobre el carbono sp^2 del cloroformiato de etilo, formando un intermediario tetraédrico; este es el paso determinante de la velocidad de reacción, ya que el intermediario antes mencionado tiene una mayor energía que los reactivos y el producto. El primer paso es un equilibrio que posiblemente está favorecido hacia los reactivos: debido a la mayor energía del intermediario y a la mayor entropía de lado de los reactivos. El segundo y último paso

puede darse de dos maneras: en el mecanismo se muestra la captura de alguno de los hidrógenos ácidos por parte de la base y la eliminación inmediata del átomo de cloro en forma de cloruro, el cual formará un enlace iónico con el catión potasio liberado por la base. Alternativamente, el producto puede generarse tras la eliminación de cloruro de hidrógeno por parte del intermediario; el HCl formado es neutralizado por la base. Este paso es muy rápido y probablemente irreversible, por las siguientes razones: el par de electrones libres del N en el producto son muy poco básicos, por lo que son incapaces de captar algún protón del medio, mucho menos porque éstos se encuentran enlazados al ion carbonato (base más fuerte); el cloruro es un excelente grupo saliente y un nucleófilo muy débil para una sustitución acil-nucleofílica, y que además está estabilizado por el catión potasio; finalmente, el producto es más estable que el intermediario y la reacción bastante exotérmica y exergónica por lo que se necesitaría demasiada energía para retroceder al intermediario.

Se decidió utilizar K_2CO_3 como base, debido a que: es una base más fuerte que el anión HCO_3^- ; es insoluble en el disolvente (acetona), por lo que su separación es bastante sencilla; en caso de que reaccionara con cloroformiato de etilo, formaría un anhídrido, que no afectaría ni el rendimiento ni la velocidad de reacción; es más económico y fácil de conseguir que bases no-nucleofílicas fuertes.

La razón por la que se requiere una base más fuerte que el $NaHCO_3$, se debe a la diferencia en las constantes de acidez de aminas aromáticas y alifáticas: mientras que las primeras presentan un pK_a de aproximadamente 4.5 ($pK_{a_{PhNH_3^+/PhNH_2}} = 4.63$), las segundas poseen un pK_a alrededor de 10.5 ($pK_{a_{MeNH_3^+/MeNH_2}} = 10.6$). En comparación, las bases utilizadas poseen los siguientes valores, $pK_{a_{H_2CO_3/HCO_3^-}} = 6.35$, contra $pK_{a_{HCO_3^-/CO_3^{2-}}} = 10.2$ (Solomons, Fryhle, & Snyder, 2014).

Aunque estos valores se refieren a un medio acuoso, son útiles para comparar la basicidad relativa de cada tipo de compuestos, siendo, en el caso de las aminas mostradas, sumamente grande la diferencia, pues la metilamina es $10^{5.97}$ veces más básica que la anilina. Puede verse también porque el ión HCO_3^- es una base eficiente al ser utilizado en la síntesis de carbamatos aromáticos, al ser más básico que las aminas aromáticas. Por otra parte, al ser considerablemente menos básico que las aminas alifáticas, es inútil por sí mismo para funcionar como base (por el contrario, actúa como ácido) con los mencionados sustratos, requiriendo la aplicación de radiación IR para poder ser utilizado. En cambio, el ion CO_3^{2-} tiene una basicidad relativa muy similar a las aminas alifáticas,

por lo que puede neutralizarlas, no obstante, para favorecer su efectividad es necesario utilizar una cantidad mayor a la estequiométrica.



La ecuación anterior corresponde a la neutralización de una sal de amonio por parte del carbonato de potasio. Aunque la basicidad de la amina y el carbonato sean muy similares, según el principio de Le Châtelier, se favoreció la reacción de neutralización a nuestro favor, al incrementar la cantidad estequiométrica del carbonato de potasio. Otro hecho que favoreció la reacción en cuestión, fue el consumo gradual de la amina conforme transcurrió la síntesis del carbamato.

Pese a la basicidad similar, el carbonato de potasio probó ser una base muy eficaz para la síntesis de bencilcarbamatos, generando muy buenos y hasta excelentes rendimientos de reacción. La metodología usada tiene la ventaja de: separar la base fácilmente, tiempos de reacción menores a una hora, no utilizar reactivos costosos, ni generar productos no deseados, por lo que no es necesario purificar (siempre que se usen reactivos limpios).

Análisis de los resultados computacionales

Para llevar a cabo el estudio computacional, se eligieron diferentes niveles de teoría, mismos que fueron utilizados para calcular las frecuencias vibracionales de los productos sintetizados. Los conjuntos elegidos fueron: HF/6-31+G(d), B3LYP/6-31+G(d) y B3LYP/6-311+G(d,p). Adicionalmente se utilizó el método semiempírico PM3 para una minimización energética previa de cada producto.

El método HF se eligió debido a que ha mostrado ser capaz de predecir adecuadamente (luego de ser escaladas) las frecuencias vibracionales de un amplio número de moléculas. La base 6-31+G(d) generó, curiosamente, los mejores resultados teniendo un error promedio de la raíz de suma de cuadrados (Root Mean Square, RMS) igual a 48 cm^{-1} ; el aumento del tamaño de la base no produjo ninguna mejora (Merrick, Moran, & Radom, 2007) (Scott & Radom, 1996).

Por otra parte, para el método DFT se eligió la funcional B3LYP porque ha demostrado poder calcular frecuencias armónicas con precisión, produciendo un pequeño error RMS, una vez escaladas. Estudios anteriores (Scott & Radom, 1996), indican que de entre el gran número de funcionales disponibles, aquellas de naturaleza híbrida constituidas por la funcional de intercambio

B3, generan los mejores resultados; particularmente cuando se acompaña de las funcionales de correlación LYP o PW91, con un error RMS de 34 cm^{-1} , ambas usando la base 6-31G(d).

En estudios posteriores (Andersson & Uvdal, 2005), se observó que al utilizar la funcional B3LYP con la base 6-311G, se obtenían valores teóricos más cercanos a los experimentales. Se compararon los resultados al aumentar gradualmente el tamaño de la base (en función de polarizaciones y funciones difusas) y se mostró que la base 6-311+G(d,p) resulta ser la más conveniente.

Por tanto, para el presente trabajo, se eligió el antes mencionado nivel de teoría para evaluar si con un mayor esfuerzo computacional se representan mejor las frecuencias de los compuestos estudiados.

Comenzando con la comparación de las vibraciones, se cotejaron las frecuencias calculadas de los enlaces más importantes presentes en todos los carbamatos estudiados, por el método PM3, y los niveles de teoría: HF/6-31+G(d), B3LYP/6-31+G(d) y B3LYP/6-311+G(d,p).

Para la siguiente discusión se define arbitrariamente un 3% como el error máximo objetivo, El método semiempírico PM3, aunque sumamente rápido y capaz de calcular varias frecuencias con un error menor al 3% (48.57% de las frecuencias comparadas), no es un método consistente teniendo desviaciones estándar de hasta el 4% y generando errores superiores al 10%. Tuvo un error promedio de $4.53 \pm 0.415\%$ y un error RMS igual a $114.69 \pm 0.22 \text{ cm}^{-1}$. Por lo tanto, no se considera un método útil y no se discutirá más sobre el mismo.

Tabla 16. Porcentajes de error de las frecuencias calculadas separados en rangos

%E	PM3	HF 6-31+G(d)	B3LYP 6-31+G(d)	B3LYP 6- 311+G(d,p)
0,0-1,0	25,71	25,71	25,71	20,00
1,0-2,0	11,43	37,14	34,29	28,57
2,0-3,0	11,43	20,00	11,43	20,00
3,0-4,0	5,71	5,71	5,71	2,86
4,0-5,0	2,86	8,57	17,14	8,57
5,0-6,0	5,71	2,86	5,71	14,29
>6%	37,14	-----	-----	-----

El nivel HF/6-31+G(d), por otro lado, produjo resultados bastante aceptables, teniendo sólo problemas para el cálculo del *stretching* N-H, sobreestimando su valor considerablemente. Aunque ocurre lo mismo con el *stretching* C=O, el error generado es mucho menor. El 82.85% de las

frecuencias calculadas presentan un error menor al 3%, quedando fuera solamente las vibraciones correspondientes $\nu\text{N-H}$. Este conjunto método/base proveyó el menor error de los conjuntos usados, siendo éste igual a $1.88 \pm 0.26\%$. Pese a esto, tiene un error RMS de $32.88 \pm 0.23 \text{ cm}^{-1}$, ligeramente superior a $B3LYP/6-31+G(d)$, que presenta un error RMS de $29.27 \pm 0.17 \text{ cm}^{-1}$. Este último conjunto también tiene problemas con $\nu\text{N-H}$, sobreestimándolo aún más que $\text{HF}/6-31+G(d)$. Por otra parte, aunque no presenta complicaciones con $\nu\text{C=O}$, subestima notablemente $\nu\text{N-C}$, esto provoca que el error promedio sea más grande, igual a $2.24 \pm 0.25\%$. El 71.43% de las vibraciones comparadas son menores al 3%. Lo anterior indica, que aunque $B3LYP/6-31+G(d)$ tiene un error RMS ligeramente menor a $\text{HF}/6-31+G(d)$, el método *ab initio* resulta ser mejor para el cálculo de las frecuencias vibracionales de los compuestos estudiados, al generar valores con un menor porcentaje de error y requerir un menor tiempo de máquina, en promedio 06:27:29 menos que $B3LYP/6-31+G(d)$ (Ver Tabla 17).

Tabla 17. Tiempos de cómputo promedio

PM3	HF/6-31+G(d)	B3LYP/6-31+G(d)	B3LYP/6-311+G(d,p)
0:00:40	01:48:53	08:16:22	15:45:35

En cuanto al nivel $B3LYP/6-31+G(d,p)$, al observar los resultados obtenidos se nota que tiene los mismos problemas, aunque más pronunciados, que $B3LYP/6-31+G(d)$ subestimando aún más las vibraciones de los mismos enlaces. Pese a ser una base más grande, la mayor parte de las frecuencias calculadas tienen una menor precisión que $B3LYP/6-31+G(d)$. Esto origina errores promedio más altos y una eficiencia mucho menor, pues el tiempo que requirió $B3LYP/6-311+G(d,p)$ para sus cálculos es considerablemente mayor, necesitando, en promedio, 7:29:13 más que $B3LYP/6-31+G(d)$ y 13:56:42 más que $\text{HF}/6-31+G(d)$. Tuvo un error promedio de $2.67 \pm 0.24\%$ y un error RMS de $33.10 \pm 0.17 \text{ cm}^{-1}$. El 68.57% de las frecuencias computadas poseen un error menor al 3%. Por tanto, $B3LYP/6-311+G(d,p)$ no es el mejor conjunto para el cálculo de las frecuencias vibracionales de los productos sintetizados.

Aunque $\text{HF}/6-31+G(d)$ es el mejor nivel de teoría para la predicción de las frecuencias vibracionales de los bencilcarbamatatos, es notable que ningún nivel puede calcular los valores de las vibraciones correspondientes a $\nu\text{N-H}$ con una buena precisión: los errores son en su mayoría superiores al 5% y las diferencias entre el valor experimental y el valor teórico escalado (residuales)

superan los 150 cm⁻¹. Por tal motivo, los errores RMS se calcularon sin tomar en cuenta dicha vibración, pues de lo contrario el valor era duplicado y no representaba adecuadamente el error obtenido en todas las demás frecuencias. Sin embargo se utilizaron otras vibraciones que no eran comunes a todos los compuestos, como $\nu_{\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-F}}$, $\nu_{\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-F}}$, $\nu_{\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-Cl}}$, etc. Cabe mencionar que los errores obtenidos son bastante similares (B3LYP) o menores (HF) a los reportados previamente (Scott & Radom, 1996) (Merrick, Moran, & Radom, 2007) (Andersson & Uvdal, 2005).

Tabla 18. Errores RMS generales para cada nivel de teoría usado

	PM3	HF	B3LYP/ 6-31+G(d)	B3LYP/ 6-311+G(d,p)
RMS_{ov}	114,69	32,88	29,27	33,10
Desv. Std.	74,34	21,78	14,63	15,93
%RSD	0,65	0,66	0,50	0,48
L(0.05)	0,22	0,23	0,17	0,17

Los errores RMS fueron calculados mediante las siguientes ecuaciones:

$$\Delta = (\lambda\omega_i^{calc} - \nu_i^{exp})^2 \quad RMS = (\sum \Delta/n_{all})^{1/2}$$

Donde: Δ = residual, λ = factor de escala, ω_i^{calc} = frecuencia calculada, ν_i^{exp} = frecuencia experimental, n_{all} = todas las frecuencias calculadas por el método (Scott & Radom, 1996).

Comparación de ángulos y enlaces

Al efectuar la comparación de enlaces fue notorio que las longitudes de todos los enlaces X-H (donde X = C, N) presentaban errores del 11% al 17%, pues todos los métodos utilizados sobreestiman las longitudes de tales enlaces entre 0.08 Å y 0.15 Å. Debido a lo anterior, se decidió comparar solamente los demás enlaces.

Puede observarse que el método HF en general, predice con mejor precisión los enlaces C-C y C-N, mientras que el método DFT usando la funcional B3LYP, calcula mejor el enlace C-F y dos de los enlaces C-O. Aunque los errores promedio de B3LYP son menores a HF, las diferencias no son realmente significativas [0.08% con la base 6-311+G(d,p)]. Tomando además en cuenta que HF no superó el 3% de error y que el costo computacional respecto a B3LYP/6-311+G(d,p) es mucho menor, se determina que HF/6-31+G(d) es el mejor nivel de teoría para calcular los enlaces del compuesto LQM 9006, teniendo un error promedio de 1.287%.

En cuanto a los ángulos, aunque los 3 conjuntos proveen muy buenos resultados, generando errores promedio inferiores al 1%, HF/6-31+G(d) representa la mayoría de los ángulos con mejor precisión teniendo el menor error promedio, igual a $0.55 \pm 0.26\%$. Así, este nivel de teoría es el seleccionado como el mejor para el cálculo de los ángulos del producto LQM 9006.

Los ángulos diedros no se evaluaron debido a que no se realizó un análisis conformacional de la molécula, por lo que no se puede determinar que esta haya adquirido la conformación de menor energía en las minimizaciones geométricas. Sin embargo, dado a que no se observaron frecuencias imaginarias, se asume que las geometrías obtenidas corresponden a un mínimo local y son útiles para la comparación de frecuencias vibracionales, ángulos y longitudes de enlace (Lewars, 2011).

Conclusiones

Se llevó a cabo la síntesis de 5 diferentes bencilcarbamatos de etilo, 4 de ellos nuevos. Fue claro que la metodología sintética empleada fue mejor, al aumentar sustancialmente los rendimientos antes obtenidos, y no requerir la aplicación de energía para iniciar la reacción.

Todos los productos fueron caracterizados satisfactoriamente mediante métodos espectroscópicos (IR, ^1H RMN y ^{13}C RMN), verificando la identidad de cada uno.

Se calcularon las frecuencias vibracionales de los compuestos sintetizados, haciendo uso del método semiempírico PM3, el método *ab initio* HF con la base 6-31+G(d) y el método DFT, utilizando la funcional híbrida B3LYP con las bases 6-31+G(d) y 6-311+G(d,p). Las frecuencias calculadas se escalaron con los factores apropiados y fueron comparadas con las observadas experimentalmente. Se determinó que el nivel de teoría **HF/6-31+G(d)**, en virtud de proporcionar los valores más cercanos a los valores experimentales ($\%E_{\text{Abs}} = 1.88 \pm 0.26\%$, $\text{RMS}_{\text{ov}} = 32.88 \pm 0.23 \text{ cm}^{-1}$) y requerir considerablemente menos tiempo de cómputo, es el mejor para la predicción de las frecuencias vibracionales de los compuestos sintetizados. Se compararon además, las longitudes y ángulos de enlace, teóricos y experimentales, del compuesto LQM 9006 [(4-fluorobencil)carbamato de etilo]; de nuevo, se eligió al método *ab initio* como el más efectivo para el cálculo de dichas propiedades, pues, aunque no proveyó los resultados de menor error (para longitudes de enlace), los valores generados por los demás métodos no fueron significativamente diferentes, por lo que al tomar en cuenta los tiempos de máquina, HF resulta el método más conveniente.

Prospectivas

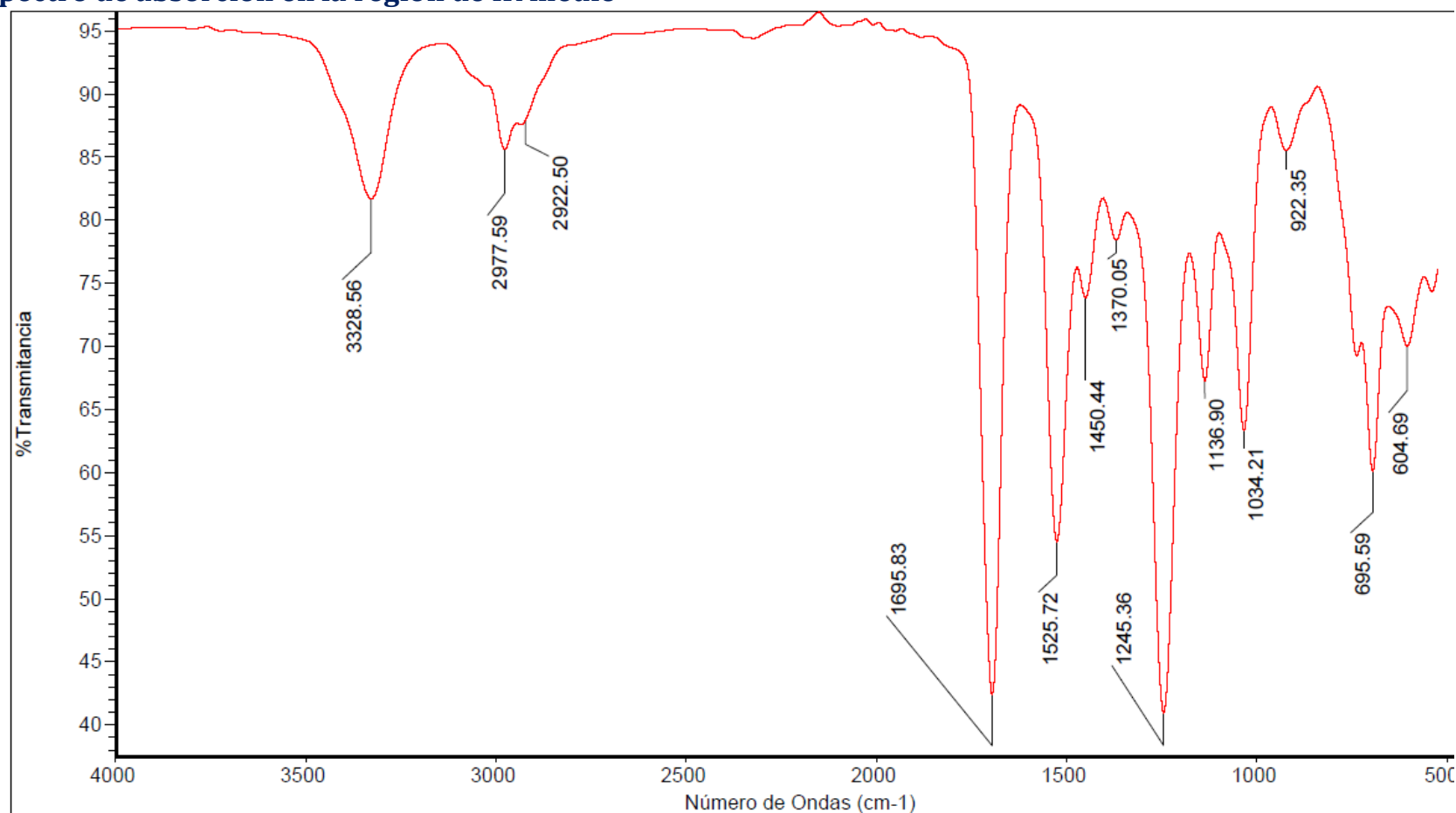
Aunque los rendimientos obtenidos tras la síntesis hayan sido bastante buenos, la metodología aún puede mejorarse, pudiéndose estudiar la cantidad ideal de base requerida, así como si puede utilizarse otro disolvente, ya sea más ecológico o que brinde aún mejores resultados.

El nivel de teoría seleccionado [$HF/6-31+G(d)$] se ha validado como el más conveniente para el cálculo de las vibraciones, longitudes de enlace y ángulos de enlace de los carbamatos sintetizados, siendo posible su posterior uso para el cálculo de descriptores en un estudio QSAR. Sin embargo, sería conveniente comparar los resultados obtenidos con bases mayores, como las de correlación consistente (cc-pVXZ); otras funcionales, como PW91 (Scott & Radom, 1996) y utilizando una serie de entrenamiento más grande, y con mayores variaciones electrónicas y estéricas, para lo cual hace falta sintetizar más compuestos.

Anexo 1: Espectros de los productos sintetizados

LQM 9005: Bencilcarbamato de etilo

Espectro de absorción en la región de IR medio

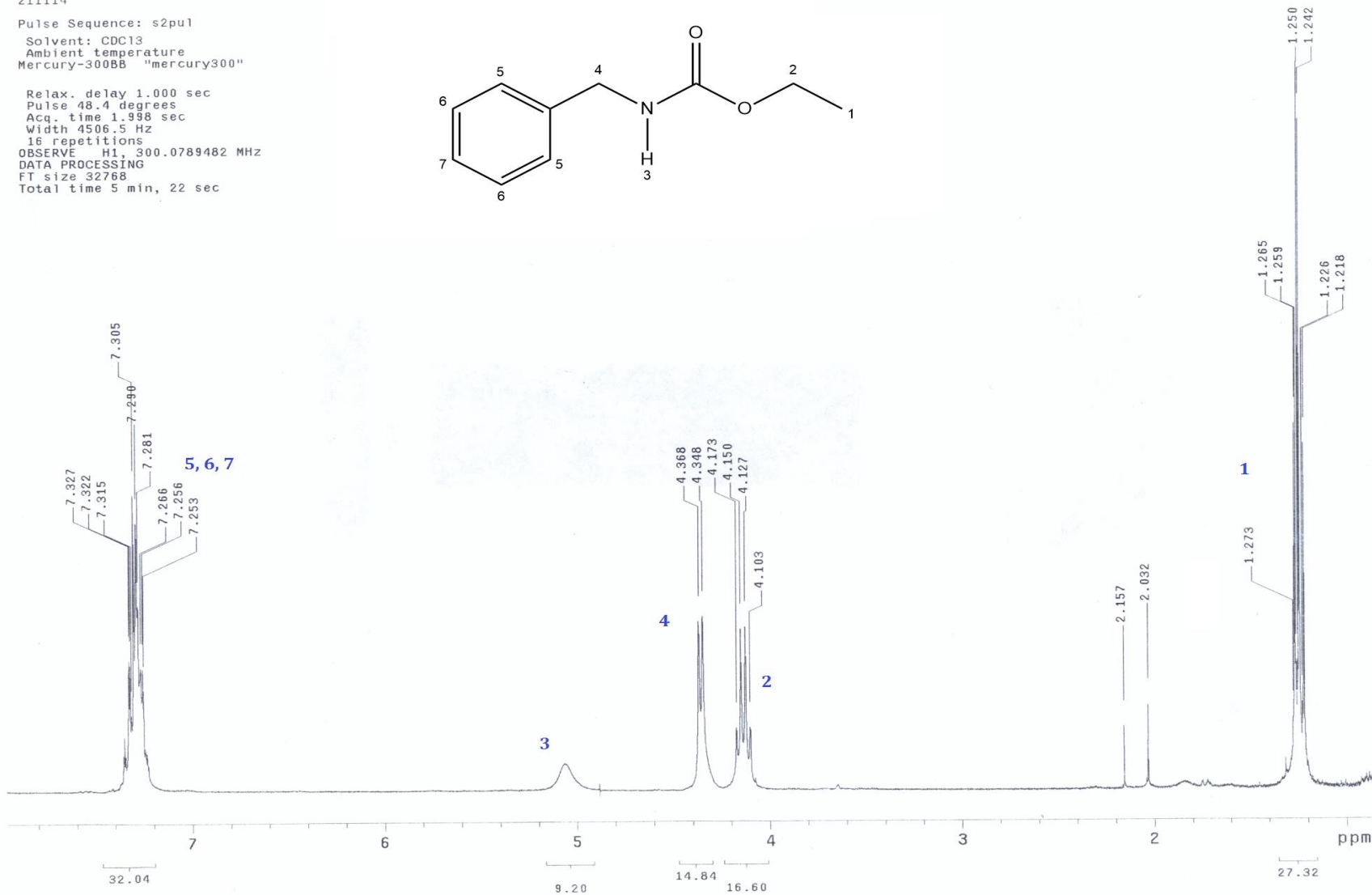
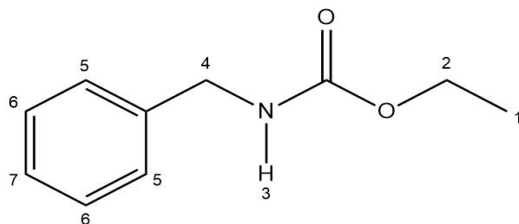


Número de barridos de la muestra: 14
Número de barridos del fondo: 140
Resolución: 32.000

Espectro de RMN ¹H

LQM9005
211114
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CDC13
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"

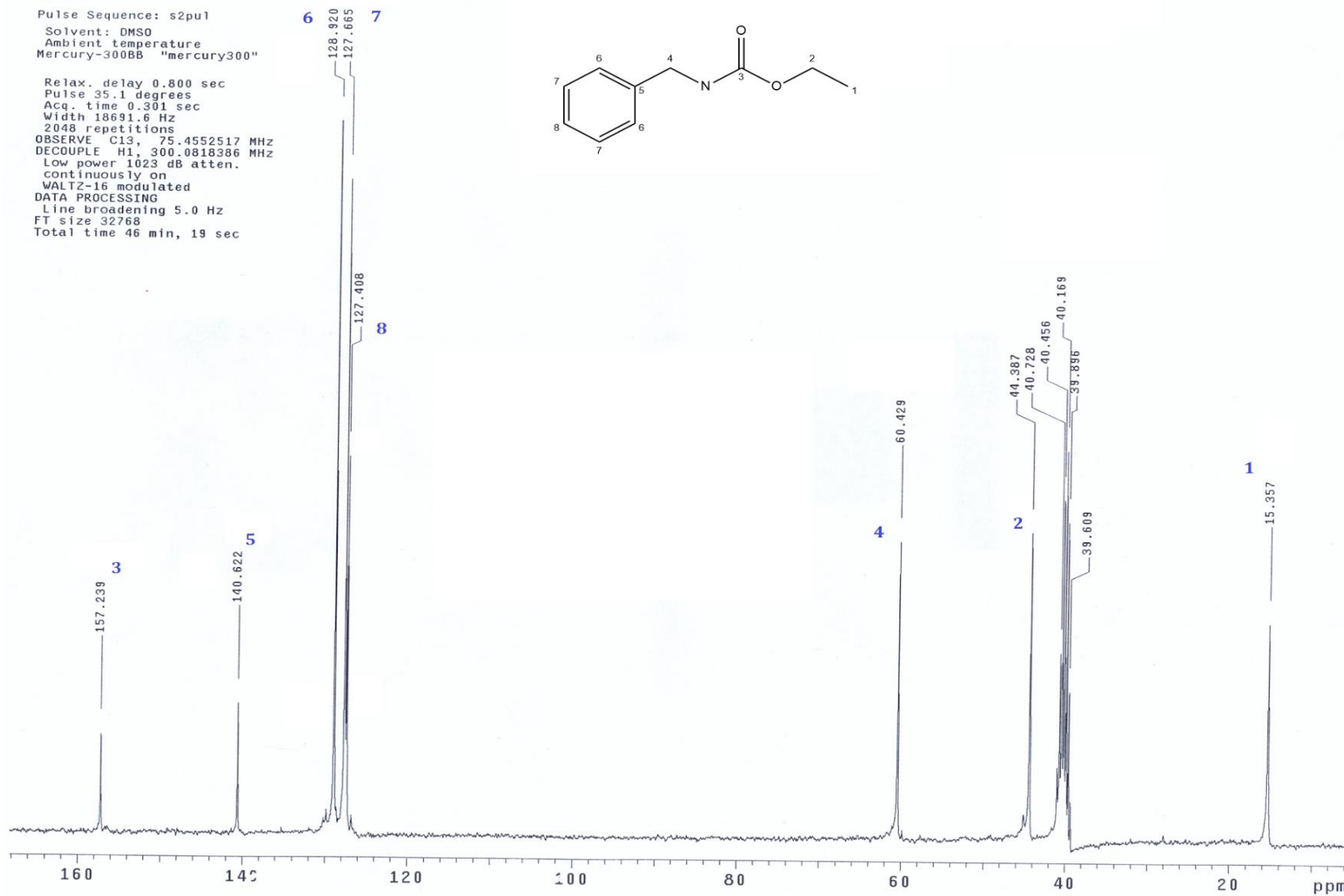
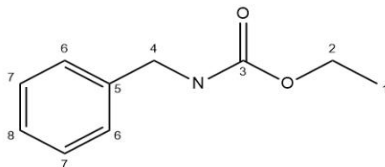
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 48.4 degrees
Acq. time 1.998 sec
Width 4506.5 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 300.0789482 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 5 min, 22 sec



Espectro de RMN ¹³C

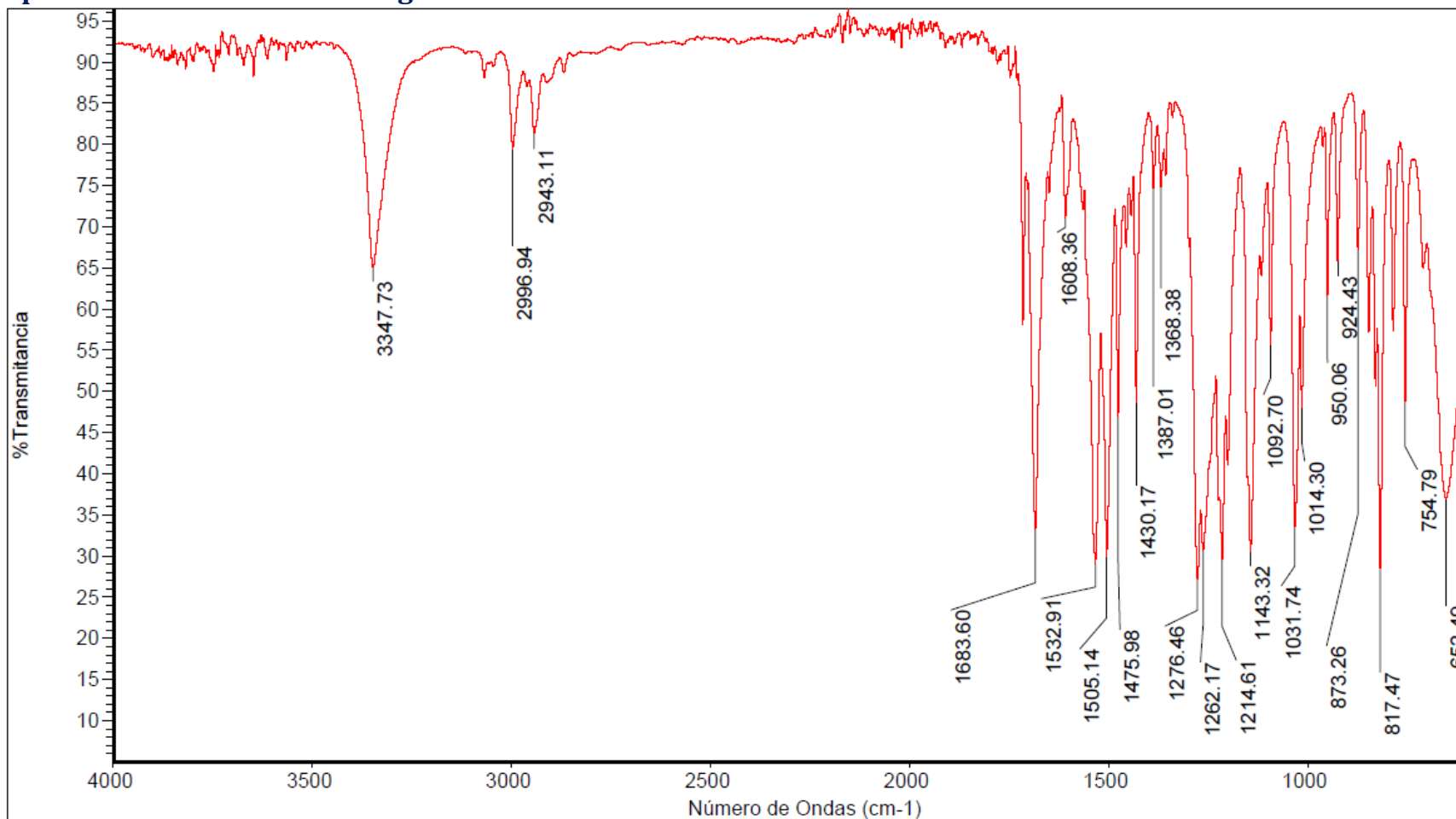
1gm9005
180215
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 0.800 sec
Pulse 35.1 degrees
Acq. time 0.301 sec
Width 18691.6 Hz
2048 repetitions
OBSERVE C13, 75.4552517 MHz
DECOUPLE H1, 300.0818386 MHz
Low power 1023 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 5.0 Hz
FT size 32768
Total time 46 min, 19 sec



LQM 9006: (4-fluorobencil)carbamato de etilo

Espectro de absorción en la región de IR medio



Número de barridos de la muestra: 14

Número de barridos del fondo: 140

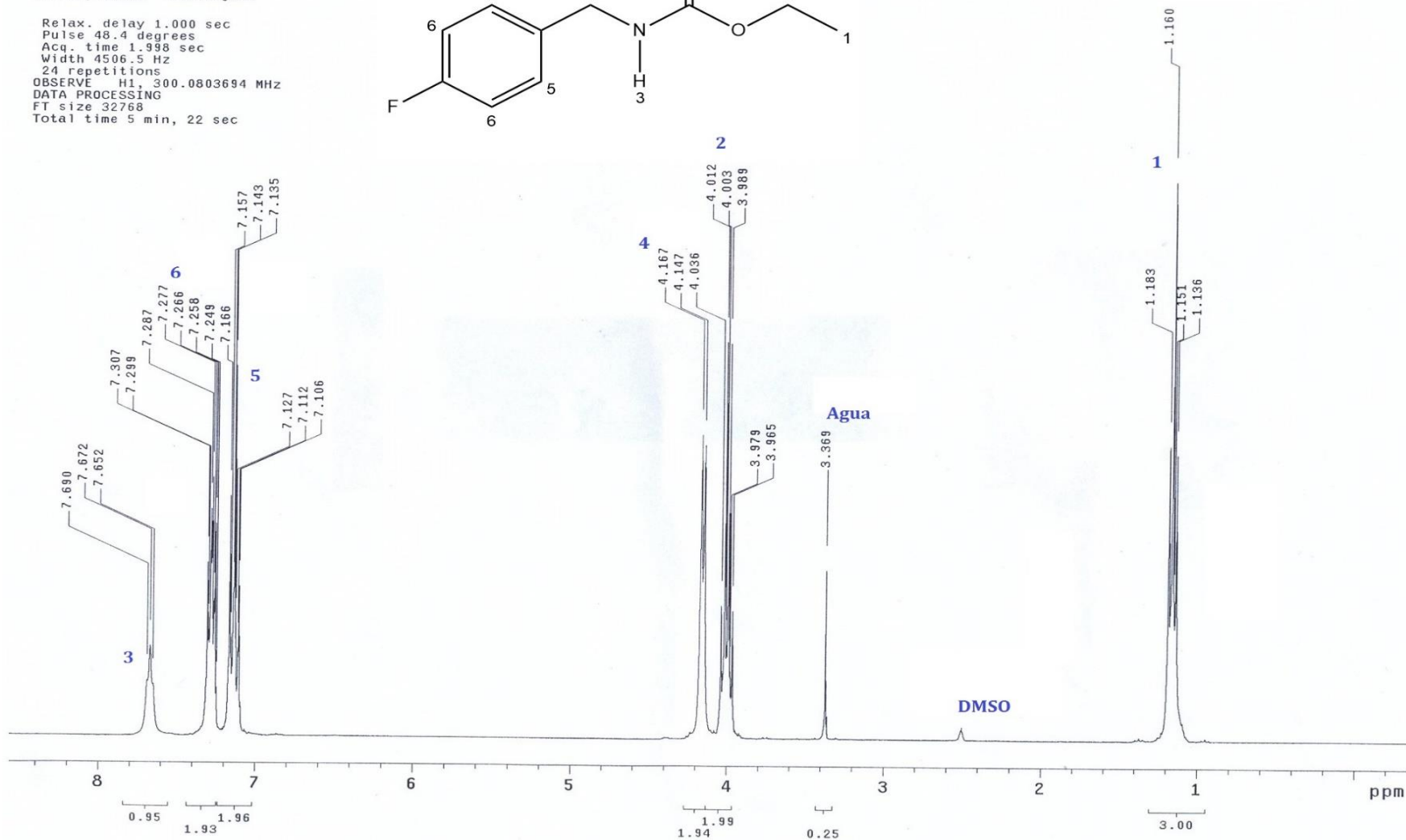
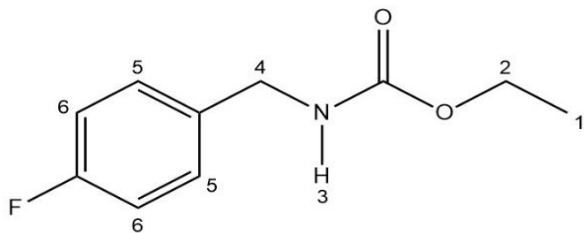
Resolución: 4.000

Espectro de RMN ¹H

LQM9006
180215

Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"

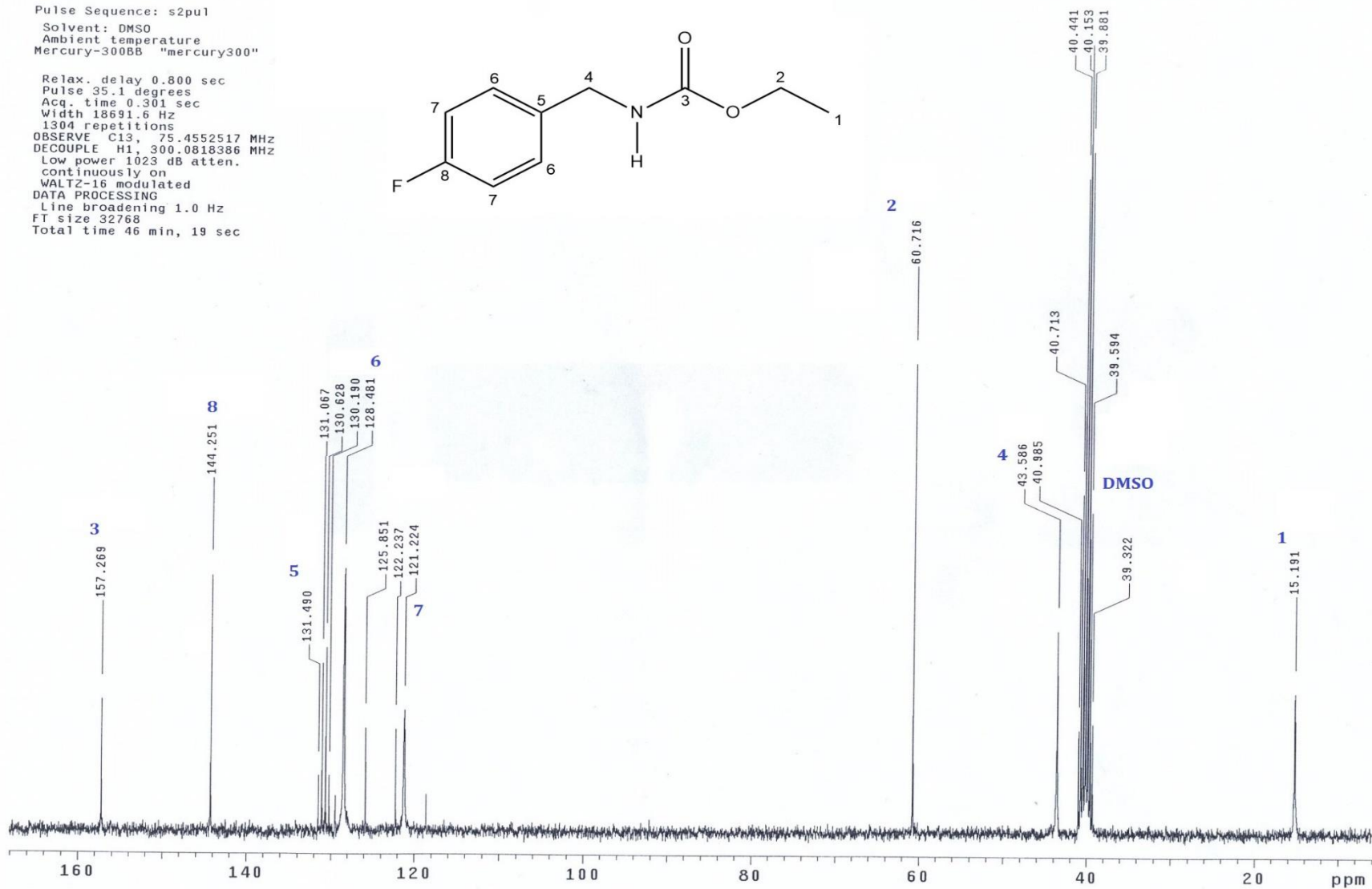
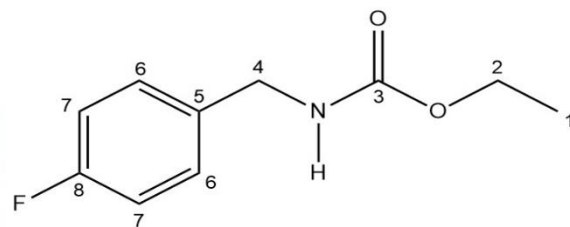
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 48.4 degrees
Acq. time 1.998 sec
Width 4506.5 Hz
24 repetitions
OBSERVE H1, 300.0803694 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 5 min, 22 sec



Espectro de RMN ¹³C

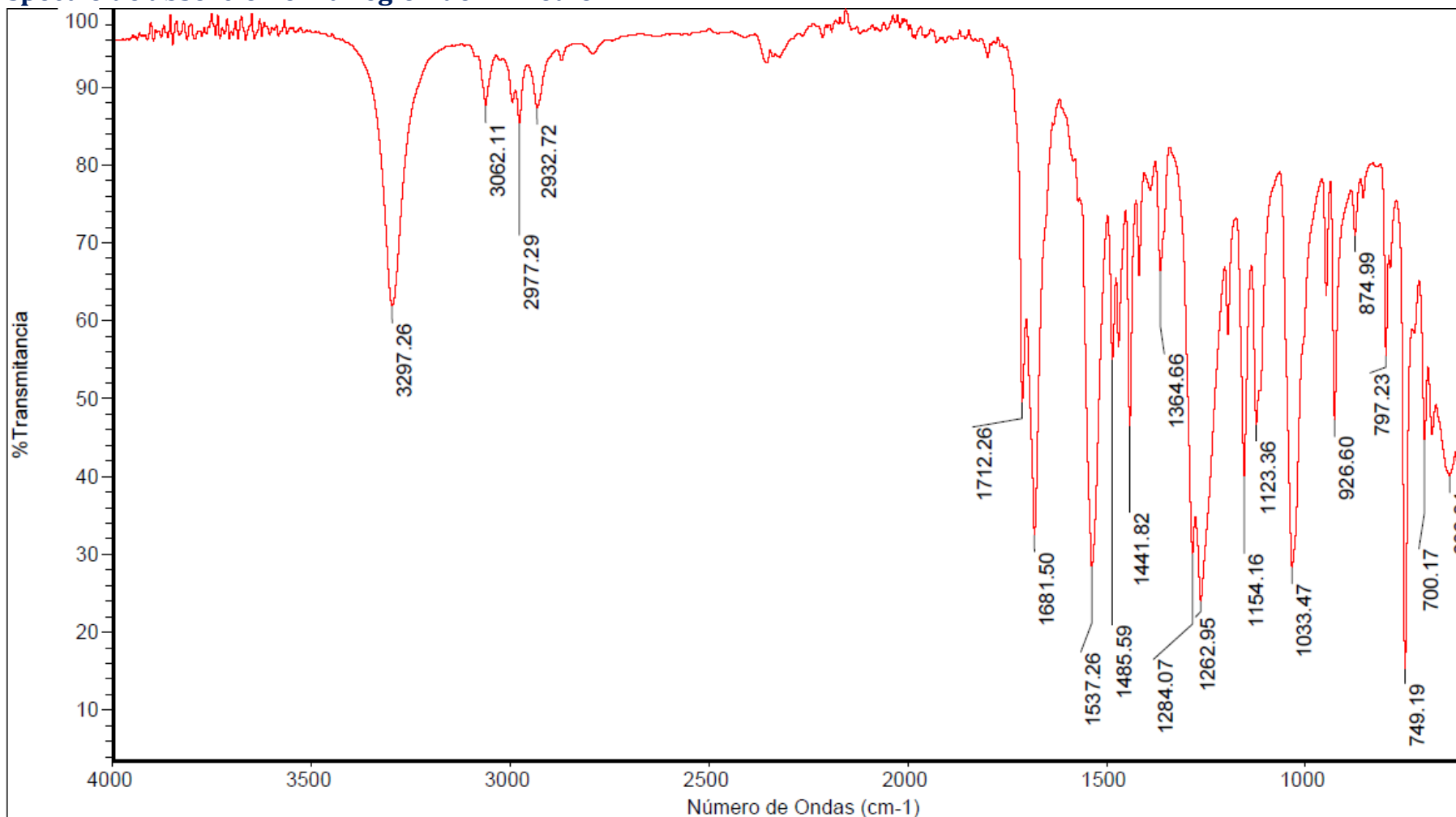
LQM 9006
180215
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 0.800 sec
Pulse 35.1 degrees
Acq. time 0.301 sec
Width 18691.6 Hz
1304 repetitions
OBSERVE C13, 75.4552517 MHZ
DECOUPLE H1, 300.0818386 MHZ
Low power 1023 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 46 min, 19 sec



LQM 9007: (2-clorobencil)carbamato de etilo

Espectro de absorción en la región de IR medio



Número de barridos de la muestra: 14

Número de barridos del fondo: 140

Resolución: 6.000

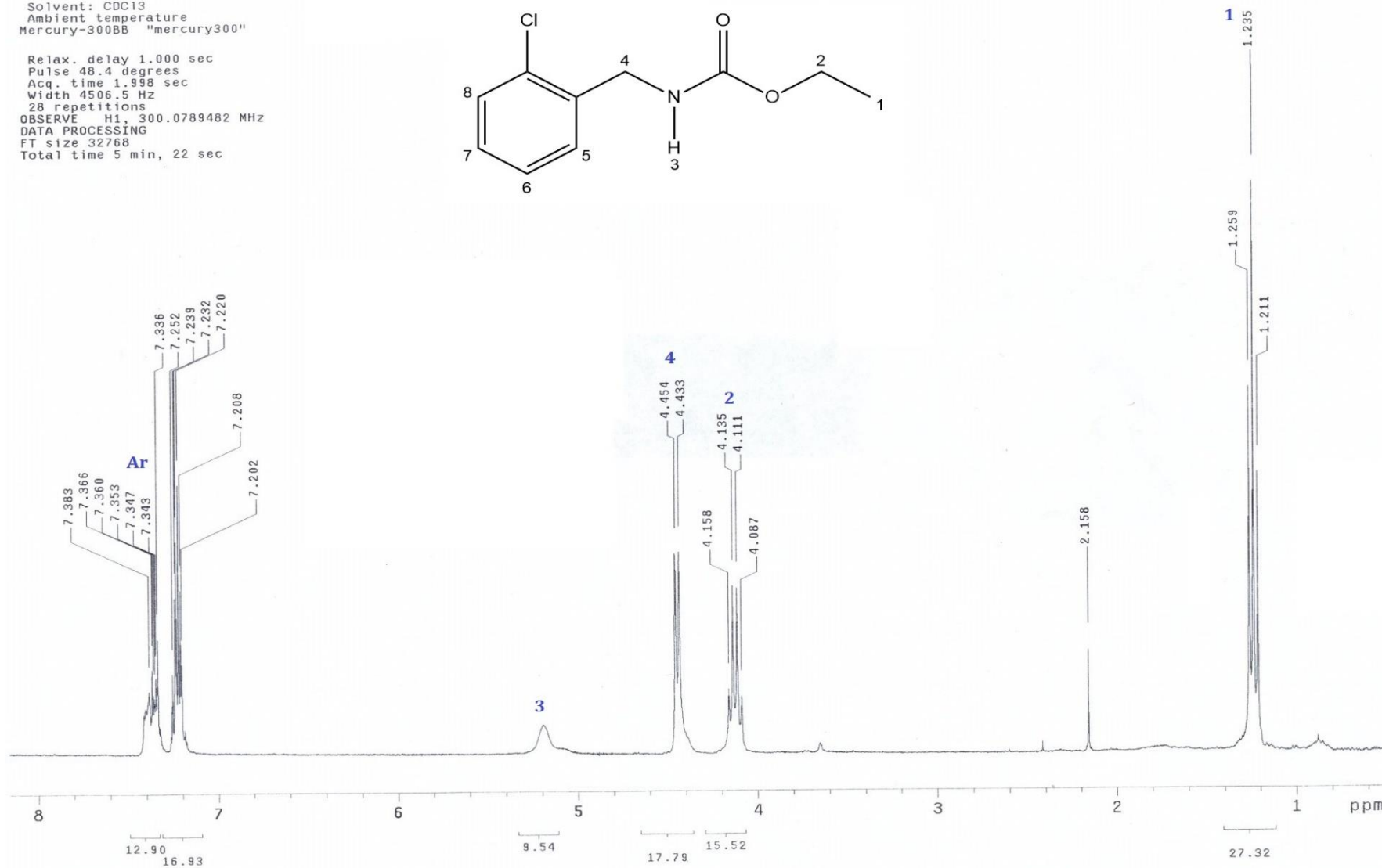
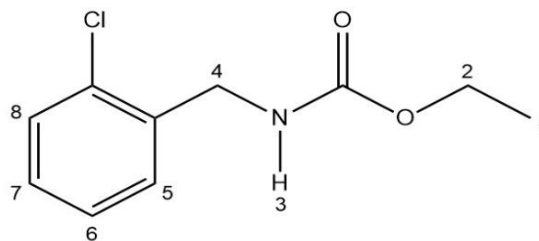
Espectro de RMN ¹H

LQM 9007
211114

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"

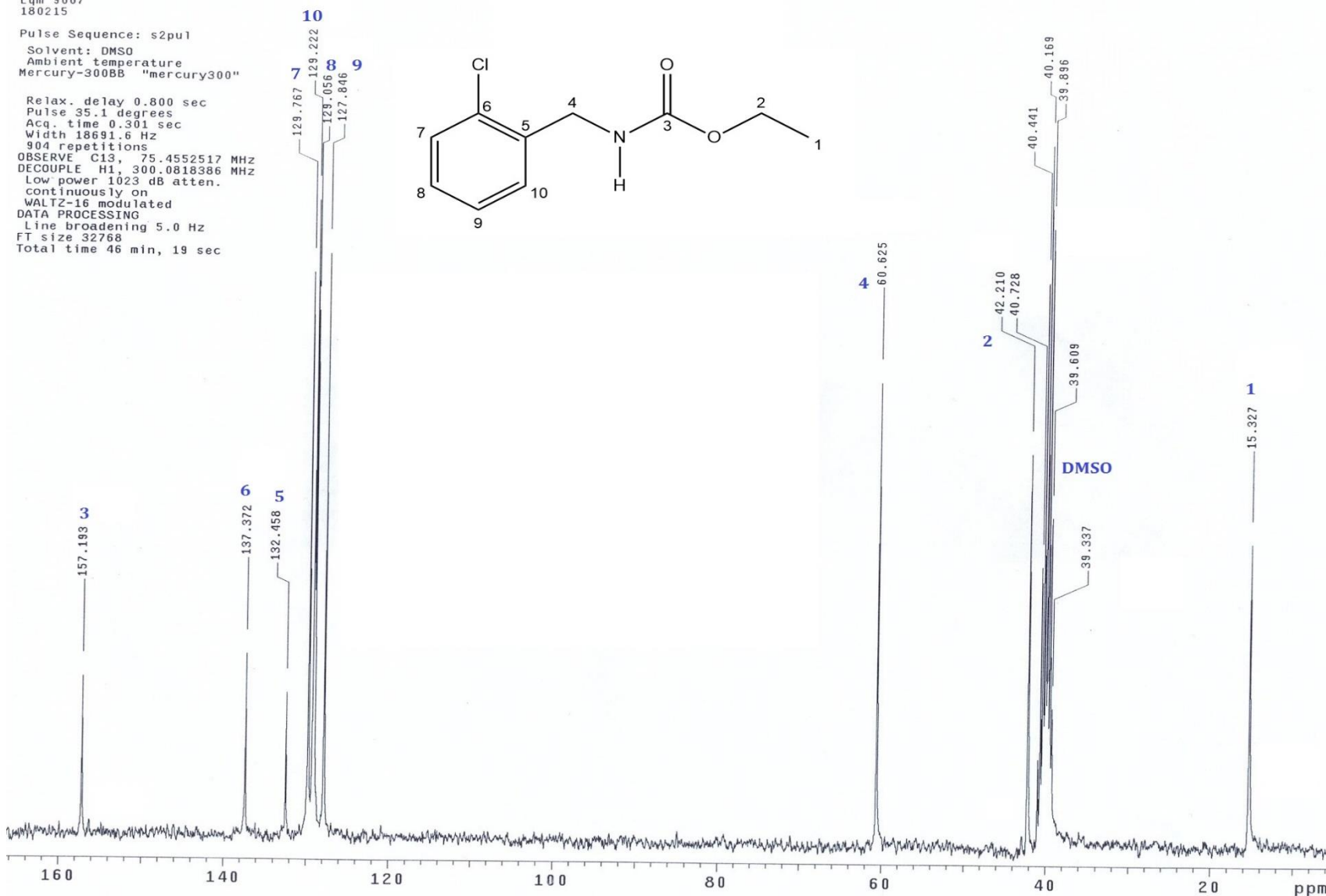
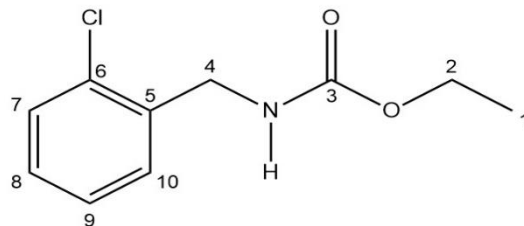
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 48.4 degrees
Acq. time 1.998 sec
Width 4506.5 Hz
28 repetitions
OBSERVE H1, 300.0789482 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 5 min, 22 sec



Espectro de RMN ¹³C

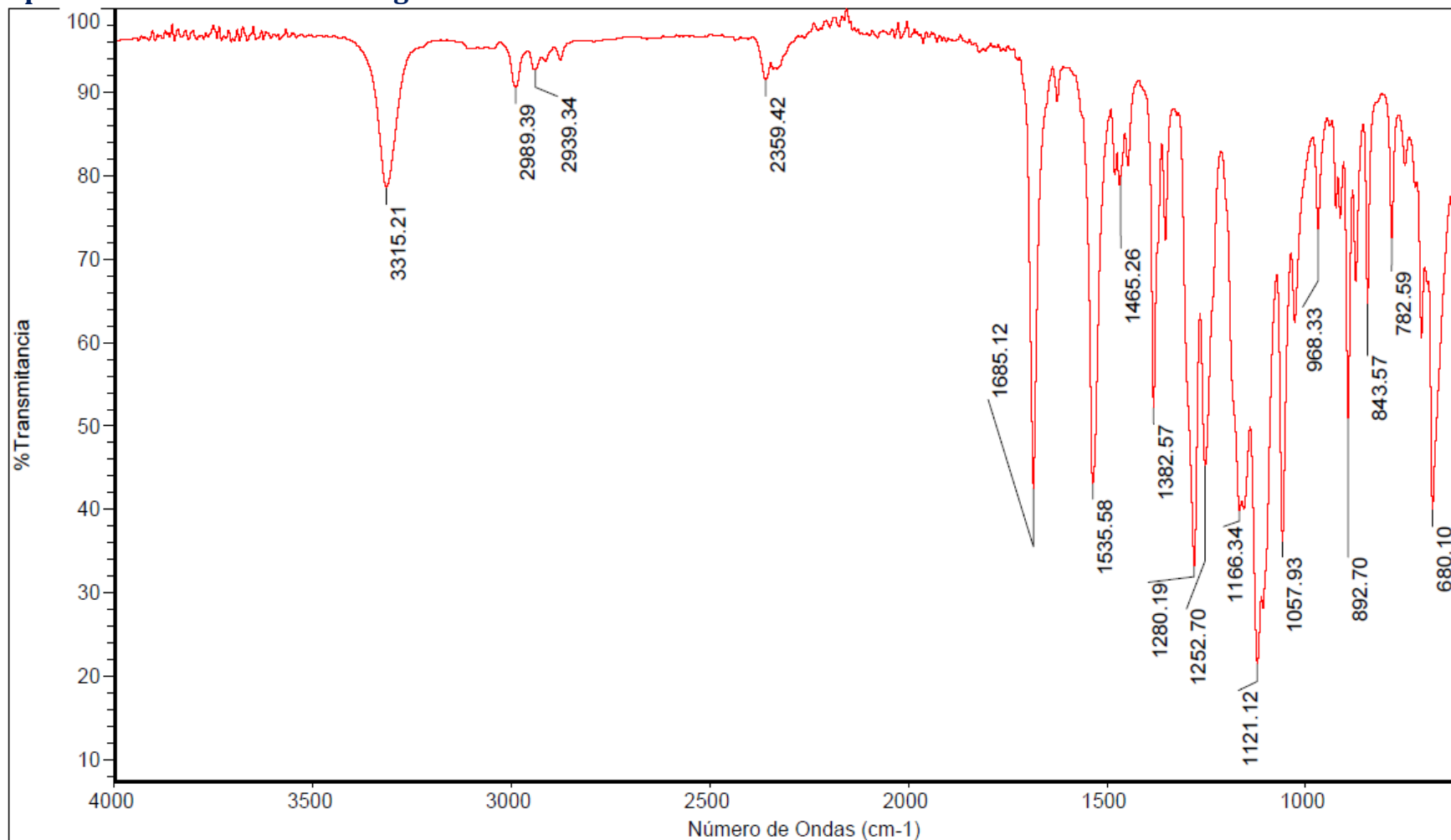
Lqm 9007
180215
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 0.800 sec
Pulse 35.1 degrees
Acq. time 0.301 sec
Width 18691.6 Hz
904 repetitions
OBSERVE C13, 75.4552517 MHz
DECOUPLE H1, 300.0818386 MHz
Low power 1023 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 5.0 Hz
FT size 32768
Total time 46 min, 19 sec



LQM 9010: (3,5-bistrifluorobencil)carbamato de etilo

Espectro de absorción en la región de IR medio



Número de barridos de la muestra: 14

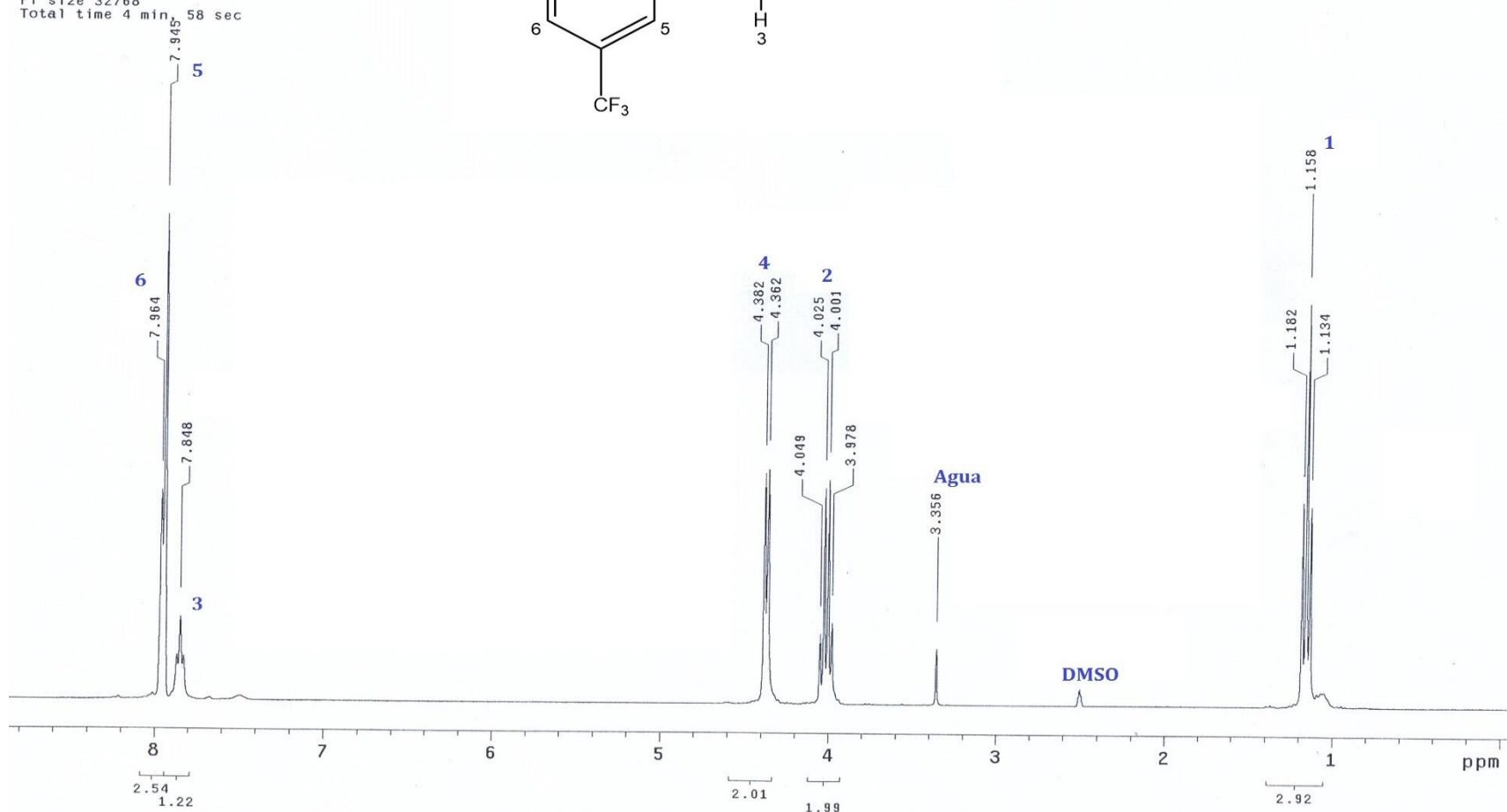
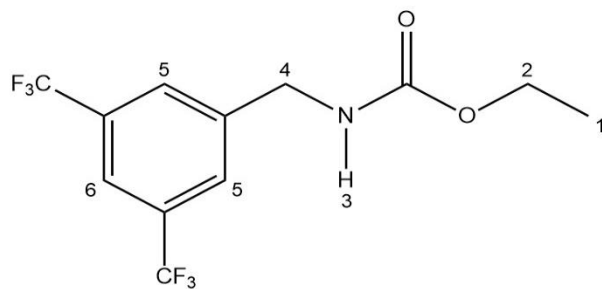
Número de barridos del fondo: 140

Resolución: 6.000

Espectro de RMN ¹H

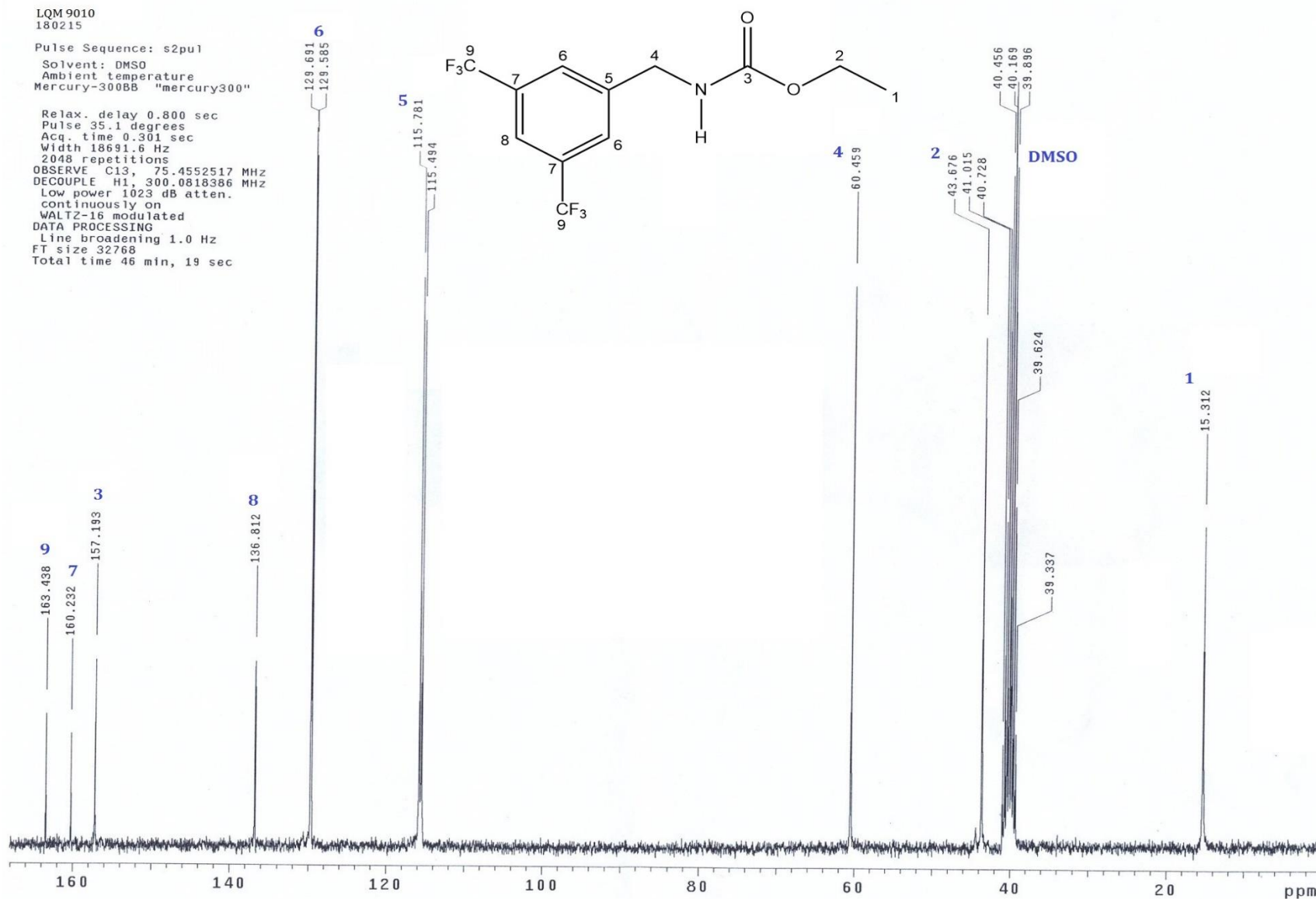
LQM9010
180215
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 48.4 degrees
Acq. time 1.998 sec
Width 4506.5 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 300.0803694 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 4 min, 58 sec



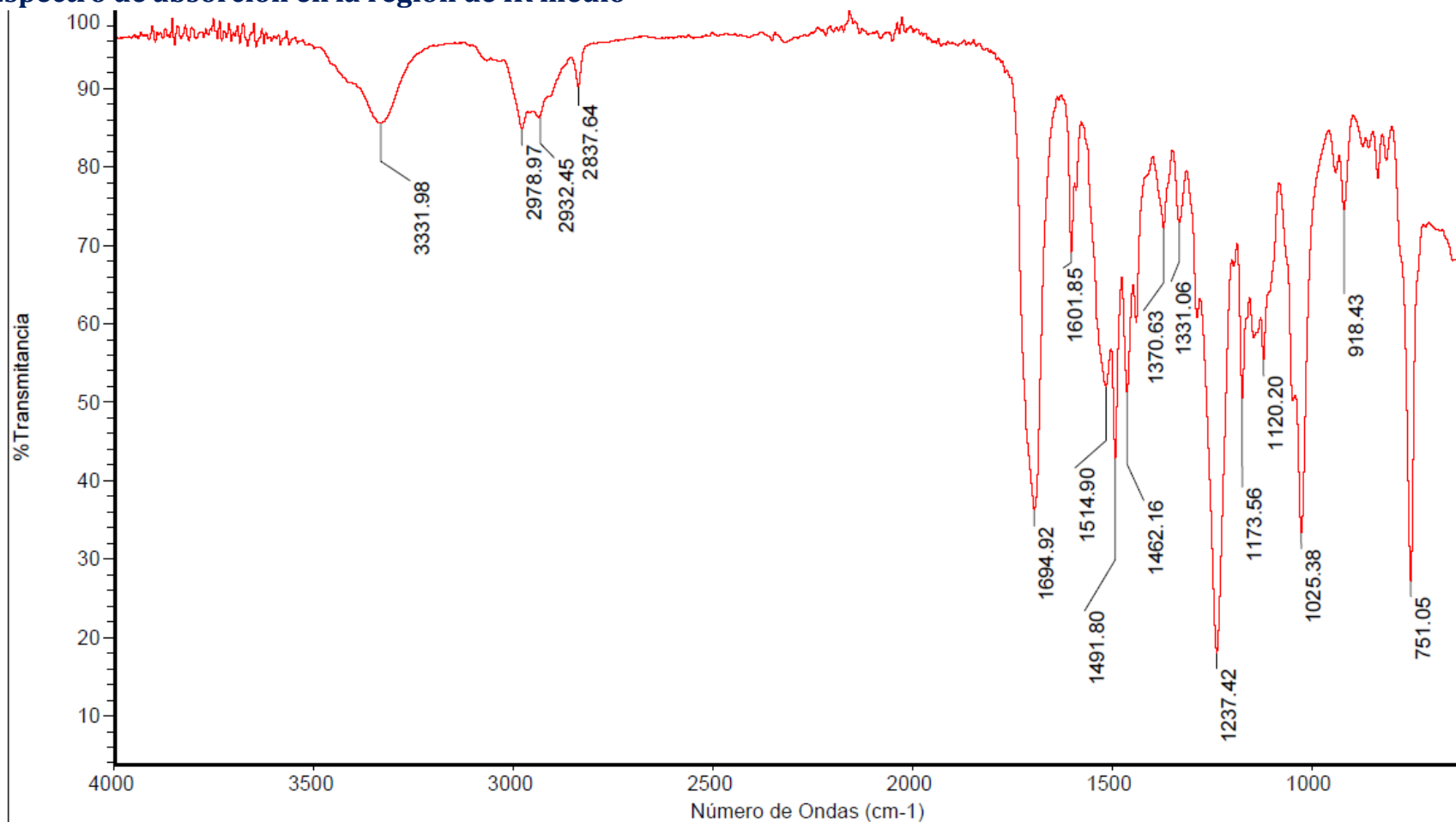
Espectro de RMN ¹³C

LQM 9010
180215
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"
Relax. delay 0.800 sec
Pulse 35.1 degrees
Acq. time 0.301 sec
Width 18691.6 Hz
2048 repetitions
OBSERVE C13, 75.4552517 MHZ
DECOUPLE H1, 300.0818386 MHZ
Low power 1023 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 46 min, 19 sec



LQM 9011: (2-metoxibencil)carbamato de etilo

Espectro de absorción en la región de IR medio



Número de barridos de la muestra: 14

Número de barridos del fondo: 140

Resolución: 6.000

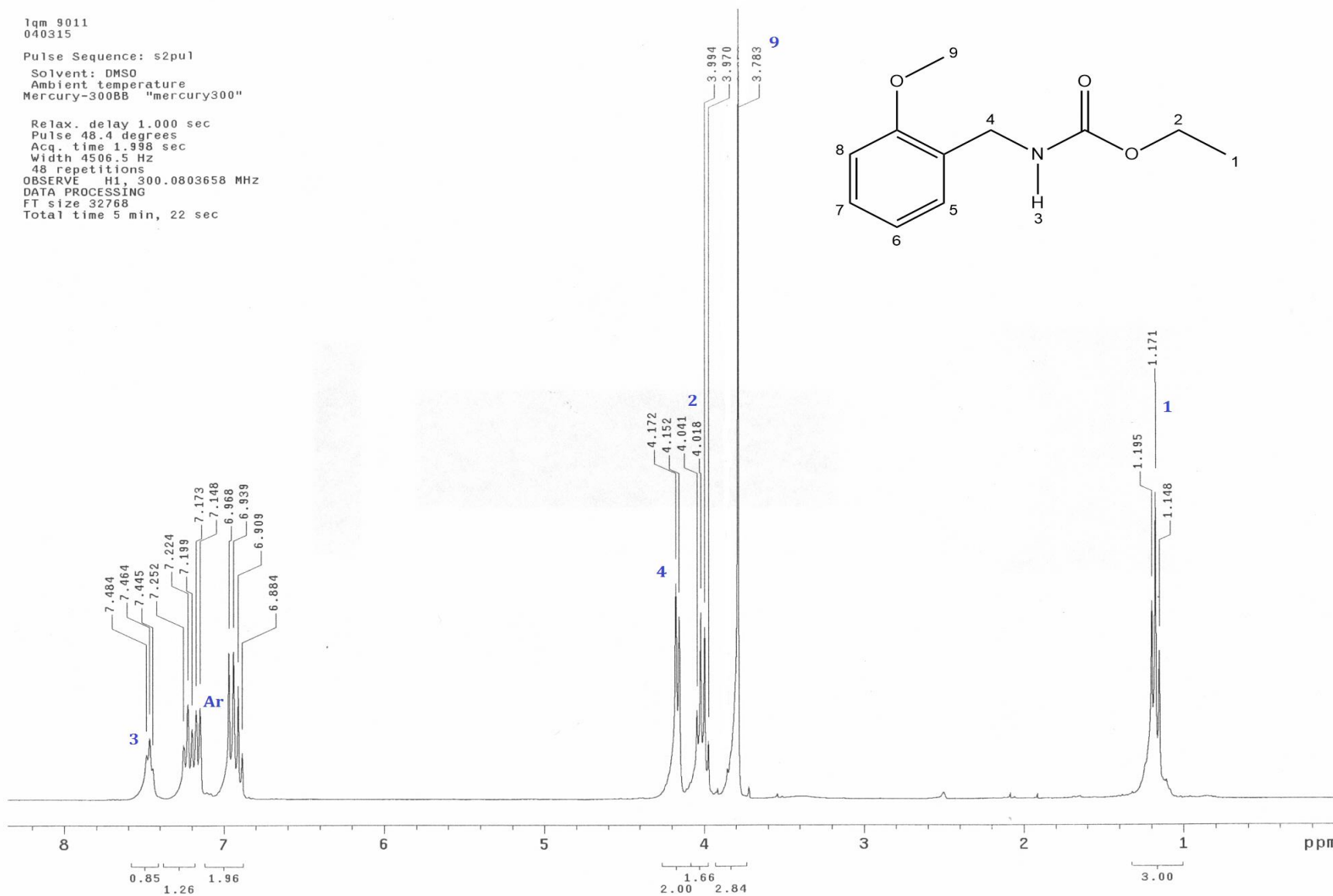
Espectro de RMN ¹H

lqm 9011
040315

Pulse Sequence: s2pu1

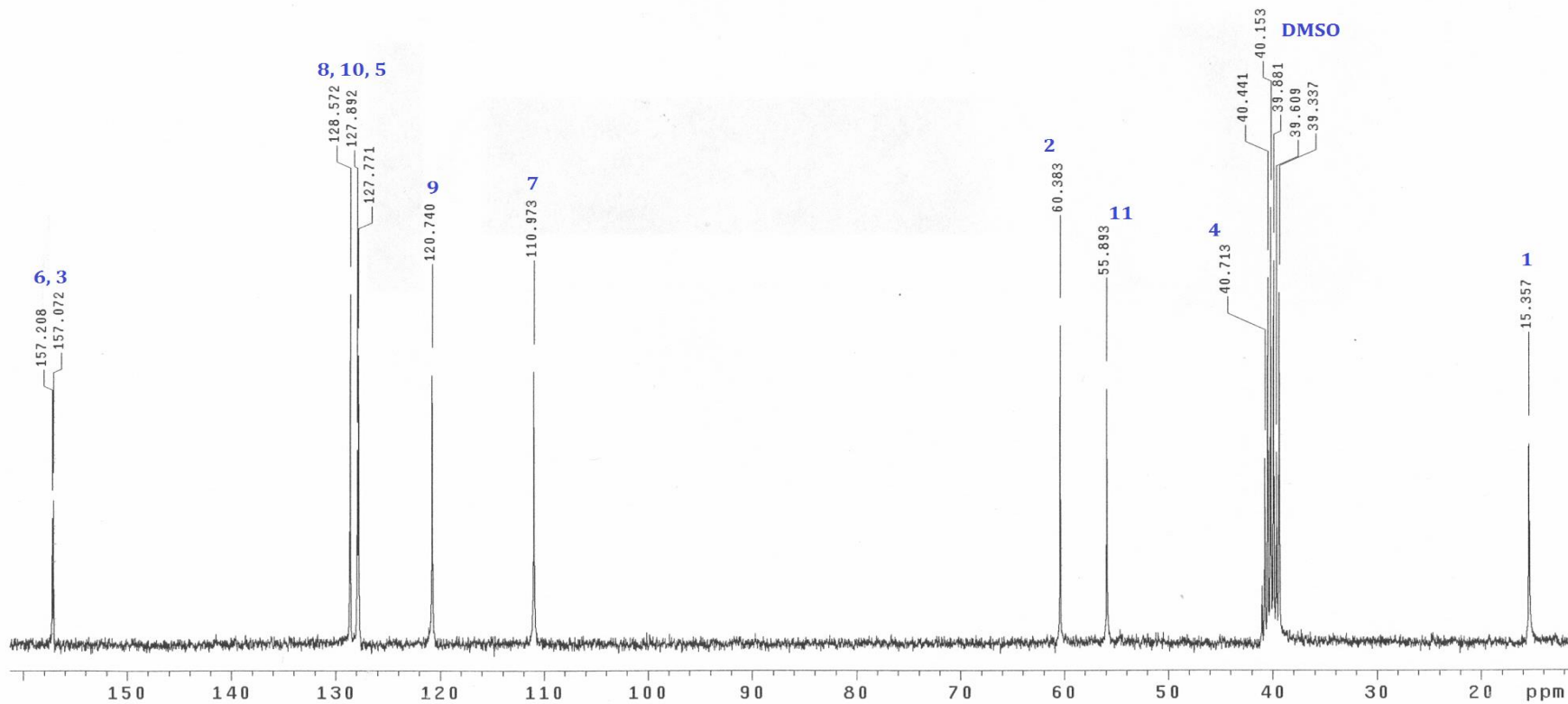
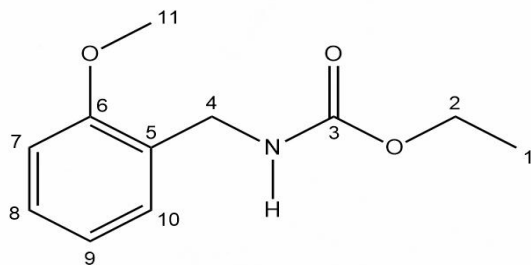
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 48.4 degrees
Acq. time 1.998 sec
Width 4506.5 Hz
48 repetitions
OBSERVE H1, 300.0803658 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 5 min, 22 sec



Espectro de RMN ¹³C

lqm 9011
040315
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"
Relax. delay 0.800 sec
Pulse 35.1 degrees
Acq. time 0.301 sec
Width 18691.6 Hz
848 repetitions
OBSERVE C13, 75.4552517 MHz
DECOUPLE H1, 300.0818386 MHz
Low power 1023 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 40 min, 33 sec



Índice de figuras

Figura 1. Rhipicephalus microplus, hembra y macho	6
Figura 2. Ciclo vital de R. microplus.....	8
Figura 3. División del territorio nacional según la presencia de R. microplus.....	9
Figura 4. LQM 996	11
Figura 5. LQM 919	11
Figura 6. Permetrina.....	12
Figura 7. Amitraz	12
Figura 8. Abamectina	12
Figura 9. Fipronil	12
Figura 10. Metopreno.....	12
Figura 11. Coumafos.....	12
Figura 12. DDT	12
Figura 13. Propoxur	12
Figura 14. Diflubenzuron	13
Figura 15. S. geminata.....	13
Figura 16. Estructura básica de los carbamatos	17
Figura 17. Fisostigmina.....	17
Figura 18. Estudio in vivo del efecto de los compuestos LQM 996 y LQM 919 sobre R. microplus	18
Figura 20. Comparación de un STO con un GTO.	28
Figura 21. Aproximación a funciones de Slater mediante funciones gaussianas	29
Figura 22. Polarización de una función	30
Figura 23. Representación del compuesto LQM 9006 obtenida mediante difracción de rayos X.....	45

Índice de reacciones

Reacción 1. N-Hidro-C-alcoxilación de isocianatos	19
Reacción 2. Alcoxi-carbonilación oxidativa de aminas.	19
Reacción 3. Alcoxi-carbonilación de aminas por reactivo de Mitsunobu	20
Reacción 4. Electrogenación de la base conjugada de la 2-pirrolidona.	20
Reacción 5. Alcoxi-carbonilación de aminas activadas por EGB's	20
Reacción 6. Transcarboxilación de aminas y O-alquilación de sales derivadas del ácido carbámico	21
Reacción 7. Amino-desalcoxilación de carbonatos orgánicos.	21
Reacción 8. Alcoxi-arilación de cianatos inorgánicos partiendo de haluros de arilo	22
Reacción 9. Alcoxi-arilación de cianatos inorgánicos partiendo de ácidos borónicos	22
Reacción 10. Alcoxi-desaminación de urea.....	23
Reacción 11. Carbonilación reductiva de nitroarenos.....	23
Reacción 12. Esquema general de la fosgenación	24
Reacción 13. Reacción general de la amino-deshalogenación de cloroformatos de alquilo	24
Reacción 14. Sustitución acil-nucleofílica de cloroformatos de etilo por bencilaminas	34

Índice de tablas

Tabla 1. Lista de bencilcarbamatos de etilo sintetizados.	4
Tabla 2. Aparición de resistencia a diversos ixodicidas en R. microplus.....	15
Tabla 3. Amino-deshalogenación de cloroformatos de alquilo. Comparación entre sus variaciones.	25
Tabla 4. Frecuencias para los enlaces de los compuestos sintetizados.....	31
Tabla 5. Comparación de frecuencias de LQM 9005, bencilcarbamato de etilo	42
Tabla 6. Comparación de frecuencias de LQM 9006, (4-Fluorobencil)carbamato de etilo	43
Tabla 7. Comparación de frecuencias de LQM 9007, (2-clorobencil)carbamato de etilo	43
Tabla 8 Comparación de frecuencias de LQM 9010, [3,5-bis(trifluoro)bencil] carbamato de etilo	44
Tabla 9. Comparación de frecuencias de LQM 9011, (2-metoxibencil)carbamato de etilo	44
Tabla 10. Error promedio y desviación estándar de los niveles de teoría utilizados	45
Tabla 11. Comparación de enlaces (sin H) de LQM 9006.....	46
Tabla 12. Comparación de ángulos de LQM 9006	47
Tabla 13. Tiempos de cómputo empleados por método y compuesto.....	48
Tabla 14. Comparación de diversas metodologías para la síntesis de bencilcarbamatos de etilo.....	49
Tabla 15. Rendimientos de los compuestos puros sintetizados y rendimiento promedio.....	50
Tabla 16. Porcentajes de error de las frecuencias calculadas separados en rangos	53
Tabla 17. Tiempos de cómputo promedio	54
Tabla 18. Errores RMS generales para cada nivel de teoría usado	55

Referencias

1. Andersson, M. P., & Uvdal, P. (2005). New Scale Factors for Harmonic Vibrational Frequencies Using the B3LYP Density Functional Method with the Triple-Z Basis Set 6-311+(d,p). *Journal of Physical Chemistry A*, 109, 2937-2941.
2. Ávila Suárez, B. L. (2014). *Síntesis de 5 Nuevos Carbamatos con Actividad Ixodocida en Garrapatas del Género Boophilus*. Tesis de Licenciatura, UNAM. FES Cuautitlán, México.
3. Bach, A., Stuhr-Hansen, N., Thorsen, T. S., Bork, N., Moreira, I. S., Frydenvang, K., . . . Weinstein, H. (2010). Structure-activity relationships of a small-molecule inhibitor of the PDZ domain of PICK1. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 4281-4288.
4. CADIMI. (2015). *Centro de Miastenia*. Retrieved Julio 06, 2015, from http://www.centrodemiastenia.org/centro_de_miastenia_informacion_para_profesionales.htm
5. Cenini, S., & Ragaini, F. (2013). *Catalytic Reductive Carbonylation of Organic Nitro Compounds* (Vol. 20 of Catalysis by Metal Complexes). Springer Science & Business Media.
6. Chassaing, C., Berger, M., Heckerth, A., Ilg, T., Jäger, M., Kern, C., . . . Uphoff, M. (2008). Highly Water-Soluble Prodrugs of Anthelmintic Benzimidazole Carbamates: Synthesis, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(5), 1111-1114. doi:10.1021/jm701456r
7. Chaturvedi, D. (2012). Perspectives on the Synthesis of Organic Carbamates. *Tetrahedron*, 68(1), 15-45. doi:10.1016/j.tet.2011.10.001
8. Chaturvedi, D., & Ray, S. (2006). Versatile Use of Carbon Dioxide. *Monatshefte für Chemie*, 137, 127-145. doi:10.1007/s00706-005-0423-7
9. Chatuverdi, D., Mishra, N., & Mishra, V. (2007). An Efficient, One-Pot Synthesis of Carbamates from the Corresponding Alcohols Using Mitsunobu's Reagent. *Monatshefte für Chemie*, 138(1), 57-60. doi:10.1007/s00706-006-0557-2

10. Chemistry Department BU. (2011). Infrared Spectroscopy: Theory. In C. D. BU, *The Handbook for Organic Chemistry Lab* (pp. 155-164). Boulder, Colorado, E.U.A: Boulder University.
11. Cooper, C. S., Peyton, A. L., & Weinkam, R. J. (1983). Formation Nitrosamines by Alkylation of Diazotates. *Journal of Organic Chemistry*, 4116-4119.
12. Cuevas, G., & Cortés, F. (2003). *Introducción a la Química Computacional* (1^a ed.). México: Fondo de Cultura Económica.
13. D'Addona, D., & Bochet, C. G. (2001). Preparation of Carbamates from Amines and Alcohols under Mild Conditions. *Tetrahedron Letter*, 42(31), 5227-5229. doi:10.1016/S0040-4039(01)00991-1
14. Dennington, R. D., Keith, T. A., & Millam, J. M. (2008). GaussView 5.0. Wallingford, E.U.A.
15. Foresman, J. B., & Frisch, Æ. (1995). *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods* (2^a ed.). Pittsburgh, E.U.A.: Gaussian, Inc.
16. Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., . . . Fox, D. J. (2010). Gaussian 09, Revision C. 01. Wallingford, E.U.A.
17. Fu, X., Zhang, Z., Li, C., Wang, L., Ji, H., Yang, Y., . . . Gao, G. (2009). N-Heterocyclic carbomethoxylation Catalized by Ionic Liquids in the Presence of Dimethyl Carbonate. *Catalysis Communications*, 10(5), 665-668. doi:10.1016/j.catcom.2008.11.012
18. Fukuoka, S., Chono, M., & Kohno, M. (1984). A Novel Catalytic Synthesis of Carbamates by Oxydative Alkoxy carbonylation of Amines in the Presence of Palladium and Iodide. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*(6), 399-400. doi:10.1039/C39840000399
19. GBIF. (2014). *Global Biodiversity Information Facility*. Retrieved junio 12, 2015, from <http://www.gbif.org/species/116688775>

20. George, J. E., Pound, J. M., & Davey, R. B. (2004). Chemical Control of Ticks on Cattle and the Resistance of these Parasites to Acaricides. *Parasitology*, *129*(S1), S353-S366. doi:10.1017/S0031182003004682
21. Gupta, R. C. (2011). *Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds*. Academic Press.
22. Hansch, C., & Leo, A. (1995). *Exploring QSAR-Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*. Washington DC: American Chemical Society.
23. Hay, M. P., Sykes, B. M., Denny, W. A., & Wilson, W. R. (1999). A 2-nitroimidazole Carbamate Prodrug of 5-amino-1-(chloromethyl)-3-[(5,6,7-trimethoxyindol-2-yl)carbonyl]-1,2-dihydro-3H-benz[E]indole (amino-seco-CBI-TMI) for Use with ADEPT and GDEPT. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *9*, 2237-2242.
24. Inesi, A., Feroci, M., & Rossi, L. (2000). The Reaction of Amines with an Electrogenated Base. Improved Synthesis of Arylcarbamic Esters. *Tetrahedron Letters*, *41*(6), 963-966. doi:10.1016/S0040-4039(99)02180-2
25. Iturbe Requena, S. L. (2014). *Evaluación de la Eficacia in vivo de Dos Carbamatos de Nueva Síntesis sobre Rhipicephalus microplus*. Tesis de Maestría, UNAM. FES Cuautitlán, México.
26. Kainmehr, E., & Baghersad, M. H. (2011). Copper-Catalyzed Coupling of Arylboronic Acids with Potassium Cyanate: A New Approach to the Synthesis of Aryl Carbamates. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2599-2603. doi:10.1002/adsc.201100153
27. King, A. M., & Aaron, C. K. (2015). Organophosphate and Carbamate Poisoning. *Emergency Medicine Clinics of North America*, *33*(1), 133-151. doi:10.1016/j.emc.2014.09.010
28. King, M. B. (2002). *Tapping the Zero Point Energy*. Adventures Unlimited Press.
29. Krogul, A., Skupińska, J., Litwinienko, & Litwinienko, G. (2011). Catalytic activity of PdCl₂ complexes with pyridines in nitrobenzene carbonylation. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, *337*(1-2), 9-16. doi:10.1016/j.molcata.2011.01.007

30. Lemke, T. L. (2003). *Review of Organic Functional Groups: Introduction to Medicinal Organic Chemistry*. Lippincott Williams & Wilkins.
31. Lewars, E. G. (2011). *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics* (3^a ed.). Países Bajos: Springer. doi:10.1007/978-90-481-3862-3
32. March, J., & Smith, M. B. (2007). *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure* (6^a ed.). Nueva Jersey, E.U.A.: John Wiley & Sons, Inc.
33. Márquez L., D. (2003). *Nuevas Tendencias para el Control de Parásitos de Bovinos en Colombia*. Colombia: Corpoica.
34. Merrick, J. P., Moran, D., & Radom, L. (2007). An Evaluation of Harmonic Vibrational Frequency Scale Factors. *Journal of Physical Chemistry A*, *111*, 11683-11700.
35. Miller-Keane, & O'Toole, M. T. (2003). *Miller-Keane Encyclopedia & Dictionary of Medicine, Nursing & Allied Health* (7^a ed.). Elsevier.
36. Muñoz Cuevas, C. E. (2012). *Síntesis de Derivados del Ácido Carbámico de la Serie LQM-900, los Cuales Han Mostrado Actividad Ixodícida*. Tesis de Licenciatura, UNAM. FES Cuautitlán, México.
37. Padgett, K. A., Casher, L. E., Stephens, S. L., & Lane, R. S. (2009). Effect of Prescribed Fire for Tick Control in California Chaparral. *Journal of Medical Entomology*, *46*(5), 1138-1145.
38. Pandey, R. K., Dagade, S. P., Dongare, M. K., & Kumar, P. (2003). Synthesis of Carbamates Using Yttria-Zirconia Based Lewis Acid Catalyst. *Synthetic Communications*, *33*(23), 4019-4027. doi:10.1081/SCC-120026337.
39. Pérez Cogollo, L. C., Rodríguez Vivas, R. I., Ramírez Cruz, G. T., & Miller, R. J. (2010). First Report of the Cattle Tick *Rhipicephalus microplus* Resistant to Ivermectin in Mexico. *Veterinary Parasitology*, *168*(1-2), 165-169. doi:10.1016/j.vetpar.2009.10.021
40. Pérez, E., da Silva, M. O., Costa, V., Rodrigues-Fihlo, U., & Franco, D. (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(22), 4091-4093. doi:10.1016/S0040-4039(02)00697-4
41. Prado Ochoa, M. G., Alba Hurtado, F., Ángeles, E., Velázquez Sánchez, A. M., Ramírez Noguera, P., Díaz Torres, R., . . . Muñoz Guzmán, M. A. (2014). The Action of Two Ethyl Carbamates on Acetylcholinesterase and Reproductive Organs of *Rhipicephalus microplus*. *Veterinary Parasitology*, 199, 215-224. doi:10.1016/j.vetpar.2013.10.028
42. Pretsch, E., Seibl, J., Simon, W., & Clerc, T. (1986). *Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden* (3^a ed.). Berlín, Alemania: Springer.
43. Quiroz, R. (2005). *Parasitología y Enfermedades Parasitarias de Animales Domésticos*. México: Noriega.
44. Rodríguez Vivas, R. I., & Domínguez Alpizar, J. L. (1998). Grupos entomológicos de importancia veterinaria en Yucatán, México. *Revista Biomédica*, 9(1), 26-37.
45. Rodríguez Vivas, R. I., Hodgkinson, J. E., & Trees, A. (2012). Resistencia a los Acaricidas en *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*: Situación Actual y Mecanismos de Resistencia. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*, 3(1), 9-24. Retrieved from <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcp/v3s1/v13s1a4.pdf>
46. Rodríguez Vivas, R. I., Ojeda Chi, M. M., Pérez Cogollo, L. C., & Rosado Aguilar, J. A. (2011). Epidemiología y Control de *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* en México. In H. Quiroz Romero, J. A. Figueroa Castillo, F. Ibarra Velarde, & M. E. López Arellano (Eds.), *Epidemiología de Enfermedades Parasitarias en Animales Domésticos* (pp. 477-504). México.
47. Rodríguez Vivas, R. I., Rosado Aguilar, J. A., Ojeda Chi, M. M., Pérez Cogollo, L. C., Trinidad Martínez, I., & Bolio Gonzáles, M. E. (2014). Control Integrado de Garrapatas en la Ganadería Bovina. *Ecosistemas y Recursos Agropecuarios*, 1(3), 295-308.
48. SAGARPA. (1995, mayo 19). Norma Oficial Mexicana NOM-019-ZOO.1994, Campaña Nacional Contra la Garrapata *Boophilus* spp. *Diario Oficial de la Federación*, pp. 42-53.

- Retrieved marzo 14, 2015, from Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación: <http://www.senasica.gob.mx/?doc=502>
49. SAGARPA. (2013, diciembre 23). *SENASICA*. Retrieved septiembre 03, 2015, from Antecedentes: <http://www.senasica.gob.mx/?id=4394>
50. SAGARPA. (2014, octubre 16). *Garrapata Boophilus spp. Situación actual*. Retrieved septiembre 03, 2015, from SENASICA: <http://www.senasica.gob.mx/?id=4393>
51. Sandler, S. R., & Karo, W. (2013). *Organic Functional Group Preparations* (Vol. 2). (A. Blomquist, Ed.) Elsevier.
52. Santi, R., Romano, A., Panella, F., Mestroni, G., Sessanti, A., & Santi, O. (1999). Reductive carbonylation of 2,4-dinitrotoluene to 2,4-toluendiurethane with palladium(1,10-phenanthroline)₂(hexafluorophosphate)₂, as catalyst, and 1,10-phenanthroline hexafluorophosphate, as cocatalyst. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, *144*(1), 41-45. doi:10.1016/S1381-1169(98)00379-3
53. Scott, A. P., & Radom, L. (1996). Harmonic Vibrational Frequencies: An Evaluation of Hartree-Fock, Møller-Plesset, Quadratic Configuration Interaction, Density Functional Theory, and Semiempirical Scale Factors. *Journal of Physical Chemistry*, *100*, 16502-16513.
54. SENASICA. (2013). *Garrapata Boophilus spp.* Retrieved marzo 14, 2015, from Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria: <http://www.senasica.gob.mx/?id=4373>.
55. Sigma-Aldrich. (2015). *Phosgene*. MSDS, México. Retrieved julio 2015, 21, from [http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=MX&language=ES&productNumber=79372&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3D75-44-5%26interface%3DCAS%2520No.%26N%3D0%2B%26mode%3Dpartialmax%](http://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=MX&language=ES&productNumber=79372&brand=ALDRICH&PageToGoToURL=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fsearch%3Fterm%3D75-44-5%26interface%3DCAS%2520No.%26N%3D0%2B%26mode%3Dpartialmax%26)
56. Solomons, G., Fryhle, C., & Snyder, S. (2014). *Organic Chemistry* (11^a ed.). E.U.A.: John Wiley & Sons, Inc.
57. Stuart, B. (2004). *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*. EUA: Wiley.

58. The Center for the Food Security & Public Health. (2007). *Rhipicephalus microplus*. Iowa State University. Retrieved marzo 14, 2015, from http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/boophilus_microplus.pdf
59. Velázquez Sánchez, A. M. (2007). *Diseño asistido por computadora, síntesis y actividad antihipertensiva de derivados morfolinicos de fenol*. Tesis de Doctorado, UNAM. FES Cuautitlán, México.
60. Walker, A. (n.d.). *Rhipicephalus microplus*. Adult Male & Female. Retrieved junio 12, 2015, from <http://www.gbif.org/species/116688775>
61. Wang, X., Lou, Q., Guo, Y., Xu, Y., Zhang, Z., & Liu, J. (2006). The Design and Synthesis of 9-phenylcyclohepta[d]pyrimidine-2,4-dione Derivatives as Potent Non-nucleoside Inhibitors of HIV Reverse Transcriptase. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 3252-3258.
62. Yadav, J. S., Reddy, G. S., Reddy, M. M., & Meshram, H. M. (1998). Zinc Promoted Simple and Convenient Synthesis of Carbamates: An Easy Access for Amino Group Protection. *Tetrahedron Letters*, 3259-3262.
63. Yang, X., Zhang, Y., & Ma, D. (2012). Synthesis of Aryl Carbamates via Copper-Catalyzed Coupling of Aryl Halides with Potassium Cyanate. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 354(13), 2443-2446. doi:10.1002/adsc.201200296
64. Zhou, H., Shi, F., Tian, X., Zhang, Q., & Deng, Y. (2007). Synthesis of Carbamates from Aliphatic Amines and Dimethyl Carbonate Catalyzed by Acid Functional Ionic Liquids. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 271(1), 89-92. doi:10.1016/j.molcata.2007.02.017