

**DISEÑO, PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS
2-(ARILAMINO)ACETONITRILOS Y SUS DERIVADOS COMO POSIBLES
INSECTICIDAS CONTRA LARVAS DE MOSQUITO *Aedes aegypti***

ELKIN MATEO FLÓREZ SUÁREZ

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
2017**

**DISEÑO, PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS
2-(ARILAMINO)ACETONITRILOS Y SUS DERIVADOS COMO POSIBLES
INSECTICIDAS CONTRA LARVAS DE MOSQUITO *Aedes aegypti***

ELKIN MATEO FLÓREZ SUÁREZ

Trabajo de grado para optar al título de Químico

Director:

VLADIMIR V. KOUZNETSOV
PhD, DSc. Química

Codirector:

CARLOS EDUARDO PUERTO GALVIS
BSc, MSc. Química

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
BUCARAMANGA
2017**

AGRADECIMIENTOS

Un reconocimiento para todas las personas que estuvieron acompañando todo este proceso y contribuyeron para la realización del mismo.

Primeramente a Dios, por ser el sustento de este trabajo, por abrir puertas y permitir que este logro se hiciera realidad.

A mis padres Ramiro y Rosalba, por el esfuerzo y la perseverancia que han tenido para apoyarme en mis labores, por estar llenando mi vida de amor, cariño y motivación para conseguir mis metas y siempre estare agradecido por ser parte fundamental de mi vida.

A mi familia en general, a mi hermana Yurany por todo el apoyo y la motivación brindada en los momentos difíciles

A mi compañera sentimental Silvia, por ser uno de los motivos que me impulsan a perseguir los sueños y por su incondicional compañía en las largas jornadas de estudio; estare siempre agradecido por sus consejos y presencia en la realización de este proyecto.

A mis padres científicos, Carlos y el profesor Vladimir, por abrir las puertas del LQOBio para mí, por enseñarme y guiarme por el mundo de la química organica, por ser mis tutores y coautores de este proyecto, por la paciencia que tuvieron y por hacer de este sueño una realidad.

A todos los compañeros del LQOBio que de alguna u otra forma hicieron parte de este proyecto de investigacion, gracias por el apoyo y la asesoría que me brindaron durante muchas jornadas de trabajo.

A Colciencias por la financiación de esta investigacion, mediante el proyecto RC-0346-2013.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	19
2. ESTADO DEL ARTE	21
2.1 Los α -amino nitrilos. Historia, síntesis y aislamiento	21
2.2 Modificaciones modernas de la reacción de Strecker	22
2.3 <i>N</i> -alquilación y <i>N</i> -acilación de anilinas	25
2.4 Mosquito <i>Aedes aegypti</i> y enfermedades virales	31
2.5 Insecticidas actuales y problema de resistencia	36
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	39
4. JUSTIFICACIÓN	39
5. HIPÓTESIS DEL TRABAJO	40
6. OBJETIVOS	40
6.1 Objetivo general	40
6.2 Objetivos específicos	40
7. PARTE EXPERIMENTAL	41
7.1 Consideraciones generales	41
7.2 Síntesis de los 2-(arilamino)acetonitrilos vía reacción de <i>N</i> -alquilación	42
7.3 Síntesis de los 2-(arilamino)acetonitrilos vía reacción de Strecker	47
7.4 Síntesis de furancarboxamidas vía reacción de <i>N</i> -acilación	48
7.5 Síntesis de 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo	51
7.6 Síntesis de los 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos vía aminación reductiva	52
7.7 Metodología experimental de los bioensayos de acción insecticida	54
8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	56
8.1 Antecedentes del LQOBio	56
8.2 Síntesis de los 2-(arilamino)acetonitrilos vía reacción de <i>N</i> -alquilación	57
8.3 Síntesis de furancarboxamidas	66
8.4 Síntesis de 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo	75

8.5 Síntesis de los 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos	82
8.6 Resultados de los bioensayos de acción insecticida	90
9. CONCLUSIONES	93
10. BIBLIOGRAFÍA	95
ANEXOS	107

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Dos tipos estructurales de los α -amino nitrilos.	21
Figura 2. Ciclo de vida de <i>Aedes aegypti</i> .	31
Figura 3. Vector del dengue en la última década en Colombia.	33
Figura 4. Insecticidas comerciales con grupo nitrilo y alcaloide girsensohnina.	37
Figura 5. Estructura de α -amino nitrilo con propiedades insecticidas.	57
Figura 6. 2-(arilamino)acetoneitrilos preparados.	58
Figura 7. Espectro infrarrojo de N-(antranilonitril)acetoneitrilo 3j .	60
Figura 8. Fragmentograma de N-(antranilonitril)acetoneitrilo 3j .	60
Figura 9. Espectro de ^1H -RMN de N-(antranilonitril)acetoneitrilo 3j .	62
Figura 10. Espectro de ^{13}C -RMN de N-(antranilonitril)acetoneitrilo 3j .	63
Figura 11. Espectro DEPT-135 de N-(antranilonitril)acetoneitrilo 3j .	64
Figura 12. Furancarboxamidas preparadas.	67
Figura 13. Espectro infrarrojo de N-(cianometil)-N-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida 5b .	69
Figura 14. Fragmentograma de N-(cianometil)-N-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida 5b .	69
Figura 15. Espectro de ^1H -RMN de N-(cianometil)-N-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida 5b .	71
Figura 16. Espectro de ^{13}C -RMN de N-(cianometil)-N-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida 5b .	72
Figura 17. Espectro DEPT-135 de N-(cianometil)-N-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida 5b .	73
Figura 18. 2-(2-formilfenoxi)acetoneitrilo preparado.	75
Figura 19. Espectro infrarrojo del 2-(2-formilfenoxi)acetoneitrilo 7 .	77

Figura 20. Fragmentograma del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo <u>7</u> .	77
Figura 21. Espectro de ^1H -RMN del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo <u>7</u> .	79
Figura 22. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo <u>7</u> .	80
Figura 23. Espectro DEPT-135 del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo <u>7</u> .	81
Figura 24. 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos preparados.	82
Figura 25. Espectro infrarrojo del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo <u>9b</u> .	84
Figura 26. Fragmentograma del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo <u>9b</u> .	84
Figura 27. Espectro de ^1H -RMN del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo <u>9b</u> .	86
Figura 28. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo <u>9b</u> .	87
Figura 29. Espectro DEPT-135 del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo <u>9b</u> .	88

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Representación de la síntesis de Strecker en dos pasos.	21
Esquema 2. Análisis retro-sintético de los α -amino nitrilos convencionales.	22
Esquema 3. La reacción de Strecker de tres componentes catalizada.	24
Esquema 4. Reacción de <i>N</i> -alquilación de anilinas.	25
Esquema 5. Obtención de la <i>N</i> -(2-propinil)anilina vía reacción mono- <i>N</i> -alquilación.	26
Esquema 6. Reacción de mono- <i>N</i> -alquilación, usando hidróxido de cesio.	26
Esquema 7. Alquilación de aminas mediante reacción S _N 2.	26
Esquema 8. Ejemplo de reacción de mono- <i>N</i> -alquilación con triflatos.	27
Esquema 9. Reacción de <i>N</i> -alquilación reductiva entre una anilina y un aldehído.	28
Esquema 10. Reacción de <i>N</i> -alquilación catalítica usando ácidos carboxílicos.	28
Esquema 11. Acilación de anilinas con haluros de ácidos. Mecanismo S _N 2.	29
Esquema 12. <i>N</i> -Acilación de aminofenoles usando tioácidos.	30
Esquema 13. Obtención de las anilidas usando alcoholes y anilinas en presencia de un catalizador de Ru-BNNP.	30
Esquema 14. Síntesis de 2-(arilamino)acetonitrilos vía reacción de <i>N</i> -alquilación.	42
Esquema 15. Reacción de Strecker, obtención de 2-(2-nitrofenilamino)acetonitrilo 3c .	48
Esquema 16. Reacción de <i>N</i> -acilación, obtención de furancarboxamidas.	49
Esquema 17. Reacción de <i>O</i> -alquilación, obtención de 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo.	51
Esquema 18. Preparación de los 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos seleccionados.	53
Esquema 19. Obtención de α -amino nitrilos 34, 35 con anillos heterocíclicos (furano y tiofeno).	56
Esquema 20. Primera síntesis de la girgensohina.	56

Esquema 21. Mecanismo de reacción para la formación de 2-(arilamino)acetonitrilos <u>3</u> .	58
Esquema 22. Posible ruta de fragmentación de <i>N</i> -(antranilonitril)acetonitrilo <u>3j</u> .	61
Esquema 23. Mecanismo de reacción para la formación de furancarboxamidas <u>5</u> .	67
Esquema 24. Posible ruta de fragmentación de <i>N</i> -(cianometil)- <i>N</i> -(4-metoxifenil) furan-2- carboxamida <u>5b</u> .	70
Esquema 25. Mecanismo de reacción para la formación del 2-(2-formilfenoxi) acetonitrilo <u>7</u> .	76
Esquema 26. Posible ruta de fragmentación del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo <u>7</u> .	78
Esquema 27. Mecanismo de reacción para la formación de los 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos <u>9</u> .	83
Esquema 28. Posible ruta de fragmentación del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo <u>9b</u> .	85

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de los 2-(arilamino)acetonitrilos preparados.	59
Tabla 2. Datos espectrales de ^1H -RMN de los 2-(arilamino)acetonitrilos sintetizados <u>3a-3j</u> .	65
Tabla 3. Datos espectrales de ^{13}C -RMN de los 2-(arilamino)acetonitrilos sintetizados <u>3a-3j</u> .	66
Tabla 4. Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de las furancarboxamidas preparadas.	68
Tabla 5. Datos espectrales de ^1H -RMN de las furancarboxamidas sintetizadas <u>5a-5d</u> .	74
Tabla 6. Datos espectrales de ^{13}C -RMN de las furancarboxamidas sintetizadas <u>5a-5d</u> .	74
Tabla 7. Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo preparado.	76
Tabla 8. Datos espectrales de ^1H -RMN del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo <u>7</u> .	81
Tabla 9. Datos espectrales de ^{13}C -RMN del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo <u>7</u> .	82
Tabla 10. Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de los 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos preparados.	83
Tabla 11. Datos espectrales de ^1H -RMN de los 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos sintetizados <u>9a-9b</u> .	89
Tabla 12. Datos espectrales de ^{13}C -RMN de los 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos sintetizados <u>9a-9b</u> .	89
Tabla 13. Valores de concentraciones letales (CL_{50} y CL_{95}) y relaciones de resistencia (RR_{50} y RR_{95}) para los halo-2-(ariloximetil)bencenos, 2-(arilamino)acetonitrilos e insecticidas comerciales en larvas de la cepa Rockefeller y larvas de Cepa Piedecuesta.	91

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
ANEXOS I. Espectros relacionados con el compuesto <u>3a</u> .	
ANEXO I-A. Espectro infrarrojo del 2-(fenilamino)acetonitrilo <u>3a</u> .	109
ANEXO I-B. Fragmentograma del 2-(fenilamino)acetonitrilo <u>3a</u> .	109
ANEXO I-C. Espectro de ¹ H-RMN del 2-(fenilamino)acetonitrilo <u>3a</u> .	110
ANEXO I-D. Espectro de ¹³ C-RMN del 2-(fenilamino)acetonitrilo <u>3a</u> .	110
ANEXOS II. Espectros relacionados con el compuesto <u>3b</u> .	
ANEXO II-A. Espectro infrarrojo del 2-(4-metoxifenilamino)acetonitrilo <u>3b</u> .	111
ANEXO II-B. Fragmentograma del 2-(4-metoxifenilamino)acetonitrilo <u>3b</u> .	111
ANEXO II-C. Espectro de ¹ H-RMN del 2-(4-metoxifenilamino)acetonitrilo <u>3b</u> .	112
ANEXO II-D. Espectro de ¹³ C-RMN del 2-(4-metoxifenilamino)acetonitrilo <u>3b</u> .	112
ANEXOS III. Espectros relacionados con el compuesto <u>3c</u> .	
ANEXO III-A. Espectro infrarrojo del 2-(2-nitrofenilamino)acetonitrilo <u>3c</u> .	113
ANEXO III-B. Fragmentograma del 2-(2-nitrofenilamino)acetonitrilo <u>3c</u> .	113
ANEXO III-C. Espectro de ¹ H-RMN del 2-(2-nitrofenilamino)acetonitrilo <u>3c</u> .	114
ANEXO III-D. Espectro de ¹³ C-RMN del 2-(2-nitrofenilamino)acetonitrilo <u>3c</u> .	114
ANEXOS IV. Espectros relacionados con el compuesto <u>3d</u> .	
ANEXO IV-A. Espectro infrarrojo del 2-(4-clorofenilamino)acetonitrilo <u>3d</u> .	115
ANEXO IV-B. Fragmentograma del 2-(4-clorofenilamino)acetonitrilo <u>3d</u> .	115
ANEXO IV-C. Espectro de ¹ H-RMN del 2-(4-clorofenilamino)acetonitrilo <u>3d</u> .	116
ANEXO IV-D. Espectro de ¹³ C-RMN del 2-(4-clorofenilamino)acetonitrilo <u>3d</u> .	116
ANEXOS V. Espectros relacionados con el compuesto <u>3e</u> .	
ANEXO V-A. Espectro infrarrojo del 2-(2-clorofenilamino)acetonitrilo <u>3e</u> .	117
ANEXO V-B. Fragmentograma del 2-(2-clorofenilamino)acetonitrilo <u>3e</u> .	117
ANEXO V-C. Espectro de ¹ H-RMN del 2-(2-clorofenilamino)acetonitrilo <u>3e</u> .	118
ANEXO V-D. Espectro de ¹³ C-RMN del 2-(2-clorofenilamino)acetonitrilo <u>3e</u> .	118
ANEXOS VI. Espectros relacionados con el compuesto <u>3f</u> .	
ANEXO VI-A. Espectro infrarrojo del 2-(3,4-diclorofenilamino)acetonitrilo <u>3f</u> .	119
ANEXO VI-B. Fragmentograma del 2-(3,4-diclorofenilamino)acetonitrilo <u>3f</u> .	119

ANEXO VI-C. Espectro de ^1H -RMN del 2-(3,4-diclorofenilamino)acetonitrilo <u>3f</u> .	120
ANEXO VI-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(3,4-diclorofenilamino)acetonitrilo <u>3f</u> .	120
ANEXOS VII. Espectros relacionados con el compuesto <u>3g</u>.	
ANEXO VII-A. Espectro infrarrojo del 2-(3-cloro-2-metilfenilamino)acetonitrilo <u>3g</u> .	121
ANEXO VII-B. Fragmentograma del 2-(3-cloro-2-metilfenilamino)acetonitrilo <u>3g</u> .	121
ANEXO VII-C. Espectro de ^1H -RMN del 2-(3-cloro-2-metilfenilamino)acetonitrilo <u>3g</u> .	122
ANEXO VII-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(3-cloro-2-metilfenilamino)acetonitrilo <u>3g</u> .	122
ANEXOS VIII. Espectros relacionados con el compuesto <u>3h</u>.	
ANEXO VIII-A. Espectro infrarrojo del 2-(4-metoxi-2-nitrofenilamino)acetonitrilo <u>3h</u> .	123
ANEXO VIII-B. Fragmentograma del 2-(4-metoxi-2-nitrofenilamino)acetonitrilo <u>3h</u> .	123
ANEXO VIII-C. Espectro de ^1H -RMN del 2-(4-metoxi-2-nitrofenilamino)acetonitrilo <u>3h</u> .	124
ANEXO VIII-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(4-metoxi-2-nitrofenilamino)acetonitrilo <u>3h</u> .	124
ANEXOS IX. Espectros relacionados con el compuesto <u>3i</u>.	
ANEXO IX-A. Espectro infrarrojo del 2-(3-trifluorometilfenilamino)acetonitrilo <u>3i</u> .	125
ANEXO IX-B. Fragmentograma del 2-(3-trifluorometilfenilamino)acetonitrilo <u>3i</u> .	125
ANEXO IX-C. Espectro de ^1H -RMN del 2-(3-trifluorometilfenilamino)acetonitrilo <u>3i</u> .	126
ANEXO IX-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(3-trifluorometilfenilamino)acetonitrilo <u>3i</u> .	126
ANEXOS X. Espectros relacionados con el compuesto <u>3j</u>.	
ANEXO X-A. Espectro infrarrojo del <i>N</i> -(antranilonitril)acetonitrilo <u>3j</u> .	127
ANEXO X-B. Fragmentograma del <i>N</i> -(antranilonitril)acetonitrilo <u>3j</u> .	127
ANEXO X-C. Espectro de ^1H -RMN del <i>N</i> -(antranilonitril)acetonitrilo <u>3j</u> .	128

ANEXO X-D. Espectro de ^{13}C -RMN del <i>N</i> -(antranilonitril)acetonitrilo 3j .	128
ANEXO X-E. Espectro DEPT-135 del <i>N</i> -(antranilonitril)acetonitrilo 3j .	129
ANEXOS XI. Espectros relacionados con el compuesto 5a .	
ANEXO XI-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(cianometil)- <i>N</i> -fenilfuran-2-carboxamida 5a .	131
ANEXO XI-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(cianometil)- <i>N</i> -fenilfuran-2-carboxamida 5a .	131
ANEXO XI-C. Espectro de ^1H -RMN de la <i>N</i> -(cianometil)- <i>N</i> -fenilfuran-2-carboxamida 5a .	132
ANEXO XI-D. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -(cianometil)- <i>N</i> -fenilfuran-2-carboxamida 5a .	132
ANEXOS XII. Espectros relacionados con el compuesto 5b .	
ANEXO XII-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(cianometil)- <i>N</i> -(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida 5b .	133
ANEXO XII-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(cianometil)- <i>N</i> -(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida 5b .	133
ANEXO XII-C. Espectro de ^1H -RMN de la <i>N</i> -(cianometil)- <i>N</i> -(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida 5b .	134
ANEXO XII-D. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -(cianometil)- <i>N</i> -(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida 5b .	134
ANEXO XII-E. Espectro DEPT-135 de la <i>N</i> -(cianometil)- <i>N</i> -(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida 5b .	135
ANEXOS XIII. Espectros relacionados con el compuesto 5c .	
ANEXO XIII-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(4-clorofenil)- <i>N</i> -(cianometil)furan-2-carboxamida 5c .	136
ANEXO XIII-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(4-clorofenil)- <i>N</i> -(cianometil)furan-2-carboxamida 5c .	136
ANEXO XIII-C. Espectro de ^1H -RMN de la <i>N</i> -(4-clorofenil)- <i>N</i> -(cianometil)furan-2-carboxamida 5c .	137
ANEXO XIII-D. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -(4-clorofenil)- <i>N</i> -(cianometil)furan-2-carboxamida 5c .	137
ANEXOS XIV. Espectros relacionados con el compuesto 5d .	
ANEXO XIV-A. Espectro infrarrojo de la <i>N</i> -(cianometil)- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)furan-2-carboxamida 5d .	138

ANEXO XIV-B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(cianometil)- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil) furan-2-carboxamida 5d .	138
ANEXO XIV-C. Espectro de ¹ H-RMN de la <i>N</i> -(cianometil)- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil) furan-2-carboxamida 5d .	139
ANEXO XIV-D. Espectro de ¹³ C-RMN de la <i>N</i> -(cianometil)- <i>N</i> -(3,4-diclorofenil) furan-2-carboxamida 5d .	139
 ANEXOS XV. Espectros relacionados con el compuesto 7 .	
ANEXO XV-A. Espectro infrarrojo del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo 7 .	141
ANEXO XV-B. Fragmentograma del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo 7 .	141
ANEXO XV-C. Espectro de ¹ H-RMN del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo 7 .	142
ANEXO XV-D. Espectro de ¹³ C-RMN del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo 7 .	142
ANEXO XV-E. Espectro DEPT-135 del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo 7 .	143
 ANEXOS XVI. Espectros relacionados con el compuesto 9a .	
ANEXO XVI-A. Espectro infrarrojo del 2-(2-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo 9a .	145
ANEXO XVI-B. Fragmentograma del 2-(2-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo 9a .	145
ANEXO XVI-C. Espectro de ¹ H-RMN del 2-(2-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo 9a .	146
ANEXO XVI-D. Espectro de ¹³ C-RMN del 2-(2-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo 9a .	146
 ANEXOS XVII. Espectros relacionados con el compuesto 9b .	
ANEXO XVII-A. Espectro infrarrojo del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo 9b .	147
ANEXO XVII-B. Fragmentograma del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo 9b .	147
ANEXO XVII-C. Espectro de ¹ H-RMN del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo 9b .	148
ANEXO XVII-D. Espectro de ¹³ C-RMN del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo 9b .	148
ANEXO XVII-E. Espectro DEPT-135 del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo 9b .	149

RESUMEN

TÍTULO: Diseño, preparación y caracterización de los 2-(arilamino)acetonitrilos y sus derivados como posibles insecticidas contra larvas de mosquito *aedes aegypti*.*

Autor: Elkin Mateo Flórez Suárez**

Palabras clave: Enfermedades virales, *Aedes aegypti*, α -aminonitrilos, actividad insecticida.

Las enfermedades virales como el dengue, chikungunya y zika son transmitidas a los humanos por el mosquito *Aedes aegypti* y su incidencia en el mundo ha aumentado enormemente, considerándolas como un problema de salud pública. El control de estas enfermedades se basa en la disminución de criaderos mediante campañas sociales y el uso de insecticidas tanto naturales como sintéticos.

En la actualidad existen diferentes compuestos usados como insecticidas para el control del vector, mas sin embargo, su uso indiscriminado ha generado una evolución en la genética del mosquito, presentando resistencia a los insecticidas usados actualmente. Estos cambios genéticos y la resistencia desarrollada por el mosquito han disminuido la eficiencia de los compuestos y por consiguiente un aumento en el vector de transmisión de estas enfermedades.

Teniendo en cuenta estudios anteriores del LQOBio y la importancia del fragmento α -aminonitrilo en la bioactividad, se sintetizaron una nueva serie de diferentes moléculas derivadas de α -aminonitrilos mediante la reacción de *N*-alquilación y se evaluó su actividad insecticida contra larvas del mosquito *A. aegypti*, obteniendo como resultado una toxicidad importante para algunos compuestos, identificándolos como valiosos modelos para el desarrollo de insecticidas; además de una solicitud de patente titulada “Proceso para la producción de derivados de 2-(arilamino)acetonitrilos como larrvicidas en *Aedes aegypti*”.

*Trabajo de grado para optar al título de Químico

**Facultad de ciencias. Escuela de Química. Director: Vladimir V. Kouznetsov, PhD, DSc. Codirector: Carlos E. Puerto, BSc, MSc. Laboratorio de Química Organica y Biomolecular LQOBio. Universidad Industrial de Santander.

ABSTRACT

TITLE: Design, preparation and characterization of 2-(arylamino)acetonitriles and their derivatives as potential insecticides against *Aedes aegypti* mosquito larvae.*

Author: Elkin Mateo Flórez Suárez**

Key words: Viral diseases, *Aedes aegypti*, α -aminonitriles, insecticidal activity.

Viral diseases such as dengue, chikungunya and zika are transmitted to humans by the mosquito *Aedes aegypti* and their incidence in the world has increased enormously, considering them as a public health problem. The control of these diseases is based on the reduction of hatcheries through social campaigns and the use of natural and synthetic insecticides.

Currently there are different compounds used as insecticides for vector control, however, their indiscriminate use has generated an evolution in the genetics of the mosquito, presenting resistance to the insecticides currently used. These genetic changes and the resistance developed by the mosquito have decreased the efficiency of the compounds and consequently an increase in the vector of transmission of these diseases.

Keeping in mind that previous studies of LQOBio and the importance of the α -aminonitrile fragment in bioactivity, a new series of different molecules derived from α -aminonitriles were synthesized by the *N*-alkylation reaction and its insecticidal activity against *A. aegypti* mosquito larvae was evaluated, resulting in significant toxicity for some compounds, identifying them as valuable models for the development of insecticides; in addition to a patent application titled "Process for the production of derivatives of 2-(arylamino)acetonitriles as larvicides in "*Aedes aegypti*".

*Undergraduate project to obtain the title of chemist

**Facultad de ciencias. Escuela de Química. Director: Vladimir V. Kouznetsov, PhD, DSc. Codirector: Carlos E. Puerto, BSc, MSc. Laboratorio de Química Organica y Biomolecular LQOBio. Universidad Industrial de Santander.

INTRODUCCIÓN

Una de los retos importantes de la química orgánica sintética es el diseño y síntesis de nuevas moléculas biológicamente activas que puedan ser empleadas en la medicina como agentes farmacológicos o en la agricultura como agentes agroquímicos. Los agentes agroquímicos se emplean en la protección de cultivos de gran impacto socio-económico, conocidos como plaguicidas o pesticidas. Según su acción específica, éstos se encuentran clasificados en varios grupos: herbicidas, insecticidas, acaricidas, fungicidas y nematocidas, donde los insecticidas juegan un rol significativo. En las condiciones apropiadas, los insectos pueden llegar a ser no sólo una plaga para los cultivos sino una amenaza seria para la salud humana. Dentro de la amplia familia de insectos conocidos, los mosquitos se destacan por ser uno de los miembros que, por su capacidad de portar y transmitir varios virus, ha despertado las alarmas en temas de salud pública y ha incentivado el desarrollo de investigaciones que permitan su control. Por ejemplo, la hembra del mosquito *Aedes aegypti* (Orden Díptera, fam. Culicidae), al alimentarse con la sangre de animales puede transmitir los arbovirus dengue, chikungunya y zika, induciendo dichas enfermedades virales.

Debido a que hasta ahora no existen vacunas ni medicamentos efectivos y selectivos para cada una de estas enfermedades, la eliminación controlada, en especial del vector (*A. aegypti*) se considera una buena táctica en la lucha y prevención de las enfermedades arbovirales. Sin embargo, aunque parece extraño, los insecticidas actuales, usados excesivamente, resultan ser inefectivos frente a estos mosquitos debido a la resistencia que se genera por parte de este insecto. Además, estos insecticidas son generalmente muy tóxicos frente a otras especies, incluyendo animales y seres humanos.

Por estos motivos, el diseño, síntesis y estudio de nuevas moléculas con actividad insecticida ha tomado fuerza en el campo de la química orgánica y química medicinal. Bajo la misión y visión del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), se logró el desarrollo de nuevas moléculas con una potente actividad insecticida análogas al alcaloide girsenosina. A nivel estructural, estas moléculas pertenecen a la clase de los

compuestos bifuncionales denominados α -amino nitrilos, los cuales han exhibido una actividad insecticida contra las larvas del mosquito *A. aegypti*.

Reconociendo las propiedades biológicas y la importancia del núcleo α -amino nitrilo, en el presente documento se describe el diseño y desarrollo de un protocolo eficiente para la obtención de nuevos 2-(arilamino)acetonitrilos, mediante la reacción de *N*-alquilación.

Gracias al protocolo desarrollado y a la colaboración fructífera con el Grupo de Investigaciones Ambientales para el Desarrollo Sostenible (GIADS) de la Universidad Santo Tomas de Bucaramanga, se pudo evaluar el potencial insecticida de esta nueva librería de moléculas en el modelo del mosquito *A. aegypti*, vector principal de enfermedades como el dengue, la fiebre amarilla, chikungunya y zika. Durante este trabajo se identificaron algunos compuestos con potente actividad larvicida, lo que les convierte en nuevos insecticidas o nuevos compuestos patentables. Por ende, a la fecha de entrega de este documento, la solicitud de patente titulada “Proceso para la producción de derivados de 2-(arilamino)acetonitrilos como larvicidas en *Aedes aegypti*”, basada en los materiales de este trabajo, se registró en la Superintendencia de Industria y Comercio (numero de patente de invención nacional NC2016/0005579, Gaceta de 21 de diciembre de 2016) con la ayuda de la firma de abogados OlarteMoure. Por consiguiente, se establecieron códigos especiales para este tipo de compuestos en la sección 8.6 (Resultados de los bioensayos de acción insecticida), con el fin de proteger la información. Cabe mencionar que este tipo de información es confidencial y que ni la totalidad ni parte de este documento puede reproducirse, almacenarse o transmitirse por algún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o electrónica, o cualquier medio de almacenamiento de información y sistemas de recuperación, sin permiso escrito de los autores de esta aplicación.

Esta investigación contaba con los recursos propios de los grupos participantes, LQOBio y GIADS.

2. ESTADO DEL ARTE

2.1 Los α -amino nitrilos. Historia, síntesis y asilamiento

Los α -amino nitrilos son compuestos orgánicos bifuncionales que poseen la función cianuro ($-\text{C}\equiv\text{N}$) como grupo funcional principal y un grupo amina (NH_2 ó NR_1R_2), unidos al mismo carbono, al carbono *alpha* (α). Dependiendo de la sustitución del grupo amina y del carbono α , estos compuestos pueden ser clasificados como acíclicos **A** o cíclicos **B** (Figura 1).

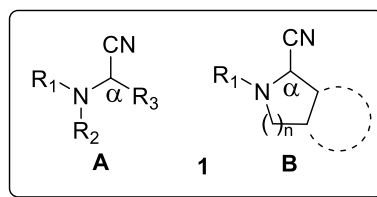
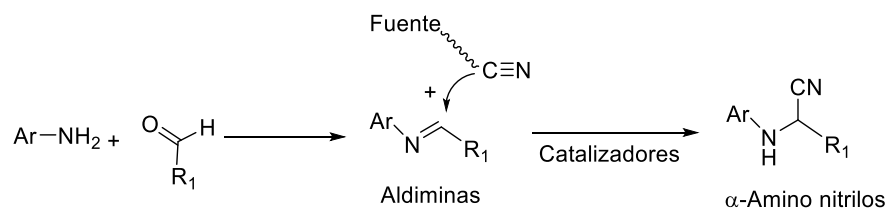


Figura 1. Dos tipos estructurales de los α -amino nitrilo.

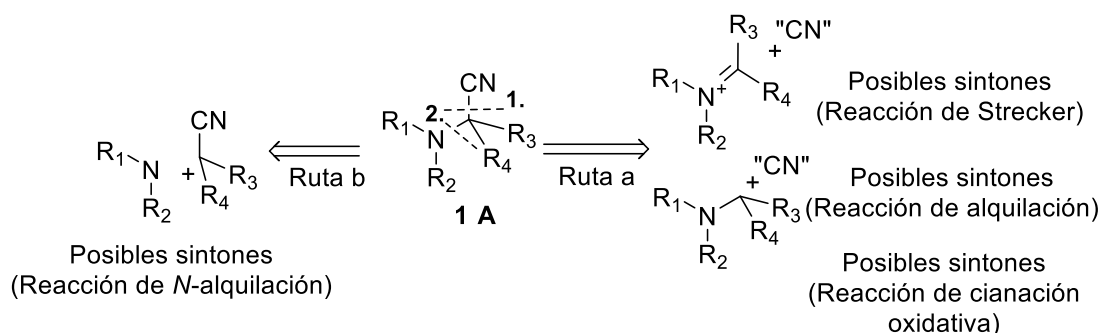
Si bien toda la comunidad científica usa la nomenclatura trivial para nombrarlos, según la nomenclatura IUPAC los α -amino nitrilo se nombran como acetoneitrilos 2,2'-disustituídos. Tal vez, la primera mención de estos compuestos fue hecha en 1850 cuando Strecker realizó su famosa reacción entre el acetaldehído, amoníaco acuoso y una fuente de cianuro, como ácido cianhídrico (HCN) o cianuros de sodio y potasio (NaCN , KCN) en presencia de ácido sulfúrico (Esquema 1).



Esquema 1. Representación de la síntesis de Strecker en dos pasos.

Aunque el esqueleto molecular de los compuestos **1A** parece muy sencillo, la diversidad estructural es enorme cuando las aminas, aldehídos o cetonas usados como precursores poseen diferentes grupos funcionales en los radicales R_1 , R_2 y R_3 .

Aplicando análisis retro-sintético de Corey a los α -amino nitrilos, se puede observar que se tienen sólo dos posibilidades, encontrándose sintones apropiados. La desconexión 1 (ruta a) se basa en la reacción de Strecker,¹⁻³ la reacción de halogenuros de alquilo con el ion cianuro y últimamente, en la reacción de cianación oxidativa del enlace C-H.^{4,5} Para realizar la desconexión 2 (ruta b) se perfilan las reacciones de *N*-alquilación (Esquema 2).⁶



Esquema 2. Análisis retro-sintético de los α -amino nitrilos convencionales.

Los equivalentes sintéticos de sintones y las fuentes del cianuro “CN” presentados en el esquema 2 son asequibles y económicamente viables. La selección de un método sintético para obtener moléculas **1A** depende en gran medida de la estructura del producto deseado.

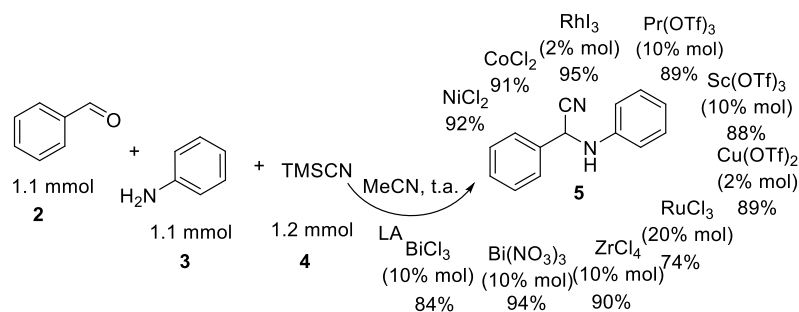
2.2 Modificaciones modernas de la reacción de Strecker

Desde 1850, un gran número de publicaciones sobre esta reacción se ha registrado en la literatura científica. Las modificaciones de las condiciones de esta simple y económica reacción consisten principalmente en buscar nuevas fuentes de cianuro (CN) más efectivas y menos tóxicas, y nuevos catalizadores. Estas variaciones tienen como objetivo principal, realizar la síntesis de nuevos α -amino nitrilos tanto racematos como enantiomeros puros, valiosos bloques de construcción de moléculas heterocíclicas biológicas y fisiológicamente activas. La mayoría de trabajos describen la síntesis de los α -amino nitrilos partiendo de aminas y aldehídos aromáticos (aldiminas). El uso de cetonas como precursores de reacción, son un limitante por la baja reactividad del intermediario (cetiminias).

Cianuros alcalinos (NaCN, KCN), que empleó Strecker y que siguen utilizándose hoy en día en la síntesis de α -amino nitrilos, son reconocidos como sustancias tóxicas que además

producen condiciones de reacción altamente alcalinas que no son tolerantes en muchos casos, sobre todo cuando son usados aldehídos conjugados o enolisables. Debido a estas condiciones de la reacción (toxicidad y alcalinidad altas) creadas por NaCN y KCN, varias fuentes de cianuro no-alcalinas fueron exploradas como alternativas, $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CN}$, dietilfosforocianidato,⁷ Bu_3SnCN , cianuro de tributilestaño,⁸ Et_2AlCN , cianuro de dietilaluminio,⁹ Me_3SiCN , cianuro de trimetilsililo (TMSCN),¹⁰ $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, ferrocianuro de potasio,¹¹ MeCOCN , metilcianocetona,¹² CNCOOEt , cianoformato de etilo,¹³ $\text{CN}(\text{OH})\text{CMe}_2$, acetona cianhidrina,¹⁴ entre otros. Cada reactivo mencionado tiene sus inconvenientes: algunos requieren las fuertes condiciones de reacción y la complejidad en su manejo, otros son líquidos inestables y corrosivos y algunos son productos muy costosos. Sin embargo, la gran mayoría de los reportes relacionan al TMSCN como reactivo muy efectivo en la síntesis de α -amino nitrilos. Aunque la reacción de Strecker puede realizarse sin catalisis¹⁰, se han estudiado una gran variedad de catalizadores, tomando el TMSCN como fuente de cianuro. En la reacción de Strecker catalizada, los ácidos de Lewis (LA) ocupan un rol particular y sobresalen de los catalizadores metálicos por su economía, simplicidad operacional, estabilidad al encontrarse con pequeñas cantidades de agua y tolerancia al amplio rango de disolventes (apróticos, THF, MeCN, CH_2Cl_2 , *etc.*) a usar.

El uso de un amplio espectro de catalizadores LA (sales de bismuto, BiCl_3 ,¹⁵ $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$,¹⁶ cloruros de zirconio, ZrCl_4 ¹⁷ y rutenio, RuCl_3 ,¹⁸ triflatos de cobre, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$,¹⁹ scandio, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ²⁰ y praseodimio, $\text{Pr}(\text{OTf})_3$,²¹ yoduro de rodio, RhI_3 ,²² cloruros de cobalto, CoCl_2 ,²³ níquel, NiCl_2 ,²⁴ cesio, CeCl_3 ²⁵ e indio, InCl_3 ²⁶) con casi la misma efectividad catalítica se presentan en el esquema 3 donde se puede ver la reacción de Strecker de tres componentes, benzaldehído **2**, anilina **3** y TMSCN **4** en MeCN a temperatura ambiente (t.a.) para obtener el 2-fenil-2-(fenilamino)acetonitrilo **5**. Todos estos catalizadores metálicos son catalizadores homogéneos.



Esquema 3. La reacción de Strecker de tres componentes catalizada.

Entre estos ácidos de Lewis, el triflato de cobre y el yoduro de rodio catalizan mejor la reacción, es decir, que se requiere menos cantidad de catalizador para obtener el producto con buenos rendimientos en tiempos de reacción más cortos.

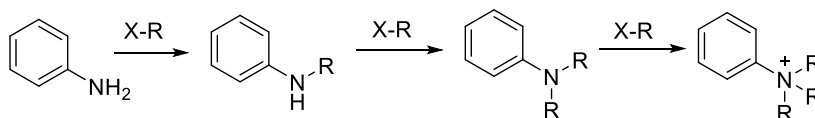
Últimamente, ha sido importante la catálisis heterogénea donde el catalizador y los reactivos se encuentran en fases diferentes. La reutilización del catalizador, facilidad de procesos continuos, sencillez de la purificación del producto y reducción de la contaminación son las ventajas más importantes de la catálisis heterogénea. Los catalizadores heterogéneos, que pueden emplearse en la reacción de Strecker, son catalizadores ácidos minerales (ácidos de Brønsted: HF, H₂SO₄, HClO₄ y H₃PO₄) soportados sobre gel de sílice o alúmina. Éstos ofrecen incrementos en las velocidades de reacción, fácil manejo, mayor selectividad y en la mayoría de los casos un tratamiento más sencillo de la masa de reacción. Además, disminuyen los problemas de corrosión de plantas y reactores a escala industrial.²⁷⁻²⁹

Recientemente, se reportó que el MCM-41 (material mesoposo en base de aluminosilicatos) anclado a ácido sulfónico (MCM-41-SO₃H) es un catalizador heterogéneo altamente eficiente y recuperable para la reacción de Strecker de tres componentes de aldehídos o cetonas y diversas aminas usando el TMSCN para proporcionar los correspondientes α -amino nitrilo en condiciones suaves en altos rendimientos cuantitativos.³⁰ El procedimiento experimental sencillo para la obtención de α -amino nitrilo utilizando AlCl₃ soportado en alúmina fue descrito en 2015.³¹ Además de la fácil recuperación y reutilización del catalizador, este protocolo está acorde con los principios de la química verde.³²

Teniendo en cuenta el modelo de la reacción de Strecker, sería posible sintetizar los 2-(arilamino)acetonitrilos deseados, reemplazando el benzaldehído por el formaldehído. Sin embargo, al revisar la literatura moderna, no se pudo encontrar ejemplos de la reacción de Strecker usando formaldehído y anilinas. Según el esquema 2, otra manera de preparar los α -amino nitrilo consiste en la reacción de *N*-alquilación de las anilinas con derivados del acetonitrilo.

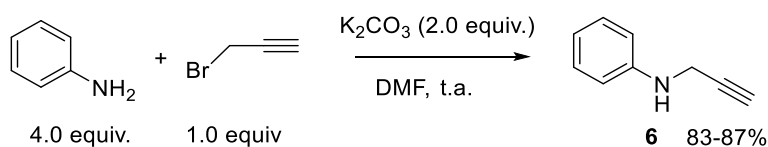
2.3 *N*-alquilación y *N*-acilación de anilinas

Las aminas, y en particular, las anilinas son bloques de construcción muy versátiles para la preparación de varios sustratos orgánicos empleados en la industria de tintes, plásticos, fármacos y agroquímicos. A pesar de ser aminas primarias, las anilinas son aminas de reducida basicidad (y nucleofilia) debido a la presencia del anillo aromático.³³ Sin embargo, las alquilaciones del grupo amino con halogenuros de alquilo se dificulta debido a que las anilinas como las aminas alifáticas sufren reacciones de poli-alquilación, siendo un inconveniente en la preparación y obtención de productos mono-alquilados. (Esquema 4).



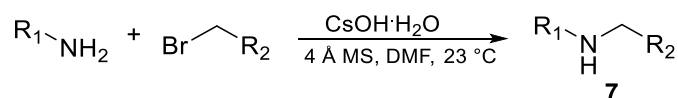
Esquema 4. Reacción de *N*-alquilación de anilinas.

No obstante, este proceso puede ser controlado con mucha eficiencia para favorecer la formación del producto monoalquilado. Por ejemplo, la preparación exitosa de la *N*-(2-propinil)anilina **6** se ha logrado manipulando la estequiometría de los reactivos, empleando la anilina en exceso (4 equivalentes), el uso del solvente apropiado (DMF, *N,N*-dimetilformamida) y en presencia de una base (K_2CO_3) (2 equivalentes); bajo estas condiciones de reacción, fue posible obtener el producto monoalquilado *N*-(2-propinil)anilina **6** con rendimientos entre 83 y 87%³⁴ (Esquema 5).



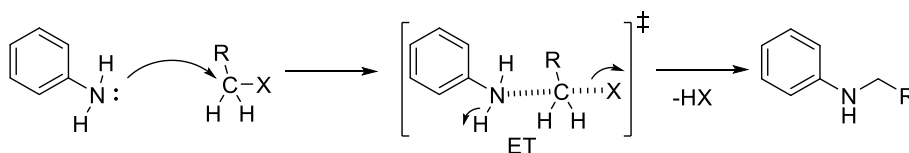
Esquema 5. Obtención de la *N*-(2-propinil)anilina vía reacción mono-*N*-alquilación.

Una variante considerable que puede aumentar la eficiencia de este proceso es la naturaleza de la base. El efecto del cesio es importante en la obtención del producto monoalquilado y en la alquilación de varias aminas con bromuros de alquilo, usando DMF, tamiz molecular de 4 Å y en presencia de hidróxido de cesio (CsOH), se demostró que se favorece la mono-*N*-alquilación sobre la dialquilación³⁵ (Esquema 6).



Esquema 6. Reacción de mono-*N*-alquilación, usando hidróxido de cesio.

Los dos últimos protocolos de mono-*N*-alquilación de las aminas usan DMF como solvente polar aprótico, -clásico- solvente en las reacciones polares con mecanismo S_N2, reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2). Este mecanismo consiste en el ataque de un nucleófilo (aminas) al carbono electrodeficiente de una especie electrofílica (haluro de alquilo), generando la formación del enlace C-N y la rotura del enlace C-X; estos procesos son simultáneos y su velocidad depende de la concentración de ambos reactantes (Esquema 7).

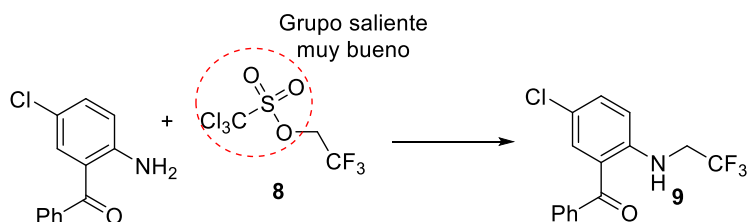


Esquema 7. Alquilación de aminas mediante reacción S_N2.

Con el uso de disolventes eutécticos de bajo punto de fusión (DES), que son una familia particular de los líquidos iónicos,^{36,37} considerados como una potencial alternativa como solventes orgánicos y usados en importantes reacciones aprovechando sus propiedades químicas; se ha logrado realizar reacciones selectivas de diversas aminas primarias aromáticas.³⁸ Estos solventes actúan como promotores que evitan la complejidad de

múltiples alquilaciones y dan productos con buenos rendimientos. Además, son biodegradables, re-usables, no tóxicos y rentables.

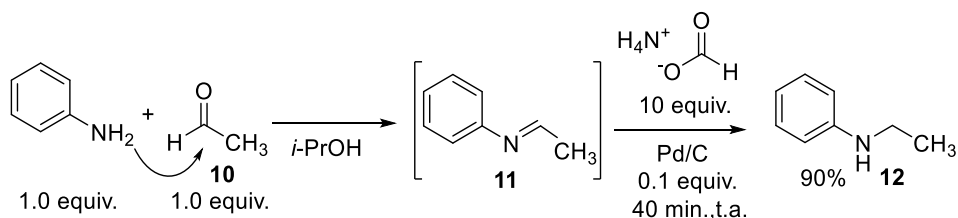
La eficiencia de la reacción de S_N2 y la formación mayoritaria del producto monoalquilado, se puede aumentar mediante el uso de aditivos que activen el agente alquilante, por ejemplo usando el yoduro de sodio como activante del 2-bromoacetnitrilo; o usar otros agentes de alquilación más activos que los bromuros de alquilo, por ejemplo el 2,2,2-trifluoroetil triclorometanesulfonato **8** el cual permite obtener el producto monoalquilado **9**, un precursor importante en la síntesis de benzodiazepinas, agentes psicoactivos³⁹ (Esquema 8). Sin embargo, este agente alquilante líquido es sensible al aire y humedad, es tóxico y corrosivo.



Esquema 8. Ejemplo de reacción de mono-*N*-alquilación con triflatos.

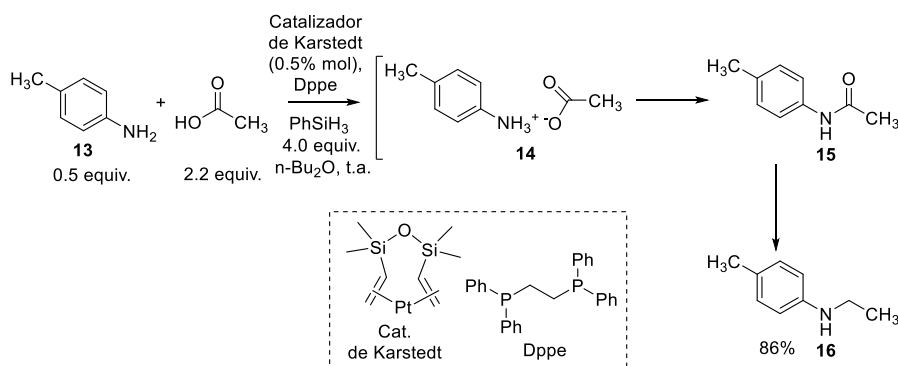
La síntesis de derivados de anilinas ha sido objeto de estudio y de investigación en el campo de la química orgánica. Además de las tácticas de alquilación selectiva por medio de agentes alquilantes, existe un rango amplio de métodos indirectos, basados en la formación de derivados anilínicos con compuestos carbonílicos y ácidos carboxílicos.

Uno de los métodos más usados en la preparación de las *N*-alquilanilinas es la reacción “one-pot” mono-*N*-alquilación reductiva entre una anilina y diferentes aldehídos (por ejemplo, el acetaldehído **10**)⁴⁰, usando como catalizador paladio soportado en carbón y 2-propanol acuoso como disolvente; el formiato de amonio actúa como donador de hidrogeno en el proceso de aminación reductiva.⁴¹ Químicamente, primero se forma la aldimina **11** que a las condiciones de reacción se reduce el doble enlace (C=N) para dar la *N*-etilnilina **12** (Esquema 9).



Esquema 9. Reacción de *N*-alquilación reductiva entre una anilina y un aldehído.

Otro protocolo de obtención de *N*-alquilanilinas, desarrollado por Sorribes y colaboradores,⁴² consiste en la reacción de anilinas y ácidos carboxílicos de fácil acceso en presencia de agentes reductivos. En esta variante, se hace reaccionar anilinas (*p*-toluina **13**) con ácido acético en presencia de una mezcla del catalizador de Karstedt ([Pt(CH₂=CHSiMe₂)₂O]), empleando Dppe (1,2-bis(difenilfosfino)etano) como ligando y PhSiH₃ como agente reductor, en dibutil éter (Bu₂O) a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones de reacción suaves se forma *N*-etil-*p*-metilanilina **16** en un rendimiento del 86%. Durante esta transformación se forma como intermediario acetato de anilinio **14** y luego tras un rearrreglo acetanilida **15**, esta especie se reduce hasta obtener el producto **16** con el agente reductor presente en la mezcla inicial (Esquema 10).



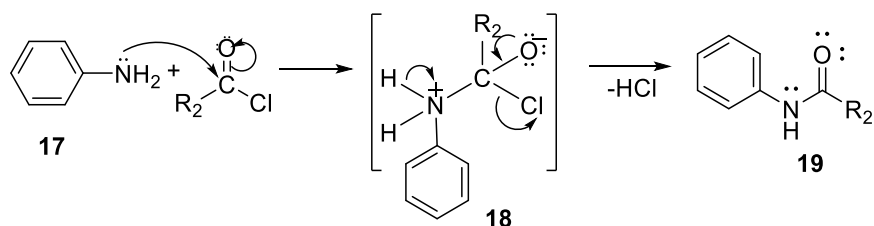
Esquema 10. Reacción de *N*-alquilación catalítica usando ácidos carboxílicos.

El mecanismo de reacción del protocolo anterior, se basa en la reacción de *N*-acilación de aminas, la cual es una reacción fundamental y muy usada en la química orgánica y en bioquímica de los organismos vivos. Los *N*-acil aminoderivados son conocidos como buenos protectores de aminas, y están involucrados en la síntesis de moléculas biológicas

como aminoácidos, péptidos, glicopéptidos, aminoglicósidos, β -lactamas, nucleósidos y alcaloides.

Una gran cantidad de procedimientos para la formación de amidas derivadas de ácidos carboxílicos se encuentran reportados en la literatura. Los métodos más usados emplean cloruros de ácidos carboxílicos como electrófilos, éstos reaccionan con amoníaco o aminas en presencia de una base como el hidróxido de sodio para dar la amida respectiva. A pesar de que estos procedimientos abarcan una gran cantidad de sustratos, también presentan varios inconvenientes. Los más notables son la limitada estabilidad de muchos de los cloruros de ácido y la necesidad de utilizar sustratos peligrosos y tóxicos para su preparación (cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, fosgeno, *etc.*), los cuales desprenden productos volátiles y corrosivos. Además, casi todo grupo funcional adicional (OH, NH, NH₂), que esté presente en el sustrato, necesita ser protegido para generar la formación quimioselectiva de la amida. Se han experimentado otros métodos para lograr la síntesis de amidas usando como precursores anhídros o ésteres, pero se ha identificado que estos compuestos poseen baja reactividad hacia las aminas, por lo que su uso en este tipo de reacciones se ha limitado.⁴³

La *N*-acilación de anilinas **17** con cloruro de ácido es una reacción característica del tipo sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2), donde el nucleófilo (anilina) reacciona con el cloruro de ácido (electrófilo), formando un intermediario **18** y posterior síntesis de la anilida **19** (Esquema 11)⁴⁴.

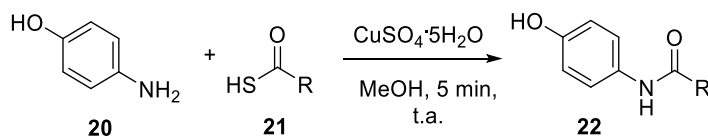


Esquema 11. Acilación de anilinas con haluros de ácidos. Mecanismo S_N2.

Las anilidas también se preparan directamente a partir de ácidos carboxílicos y aminas en presencia de algunos catalizadores. Entre éstos, los compuestos de boro (el ácido

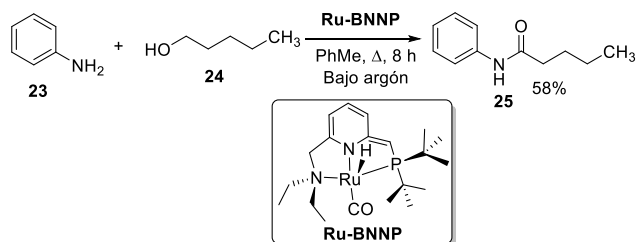
3,4,5-trifluorofenilbórico, el ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilbórico y el mismo ácido bórico) tienen importancia práctica ya que son de bajo costo, tienen alta actividad catalítica, poseen reducida toxicidad y reducido impacto medioambiental,⁴⁵ lo cual es importante en el desarrollo de métodos sintéticos.

Desarrollando métodos acordes con los principios de química verde, Sachitanand y colaboradores,⁴⁶ han propuesto un método efectivo para la obtención selectiva de las anilidas con grupos funcionales. La reacción de *N*-acilación de anilinas (comp. **20**) y tioácidos **21** (en vez de haluros de ácidos, muy nocivos), mediada por sulfato de cobre en metanol a temperatura ambiente permite preparar *N*-acilaminofenoles **22** en buenos rendimientos (Esquema 12).



Esquema 12. *N*-Acilación de aminofenoles usando tioácidos.

La preparación de las anilidas también se puede realizar mediante la reacción entre anilinas y alcoholes, en presencia de un complejo de rutenio (Ru-BNNP) que actúa como catalizador de la reacción.⁴⁷ La reacción entre la anilina **23** y el pentanol **24** bajo condiciones catalíticas permite obtener la anilida **25** con rendimientos aceptables. Esta conversión de aminas en amidas se considera como una reacción limpia ya que no genera sub-productos y no requiere presencia de bases, ni promotores de reacción (Esquema 13).



Esquema 13. Obtención de las anilidas usando alcoholes y anilinas en presencia de un catalizador de Ru-BNNP.

2.4 Mosquito *Aedes aegypti* y enfermedades virales

El mosquito *Aedes aegypti* (estudios moleculares llevaron a reclasificar su género, cambiando el nombre del mosquito por *Stegomyia aegypti*) es de origen africano y posee una metamorfosis completa que consiste en tener cuatro etapas generales. Pertenece al orden Díptera y a la familia Culicidae. Durante su desarrollo ontogénico pasan por los estados de huevo, larva (son cuatro estados larvales que varían entre sí por el tamaño y grosor del tegumento), pupa y adulto^{48,49} (Figura 2).

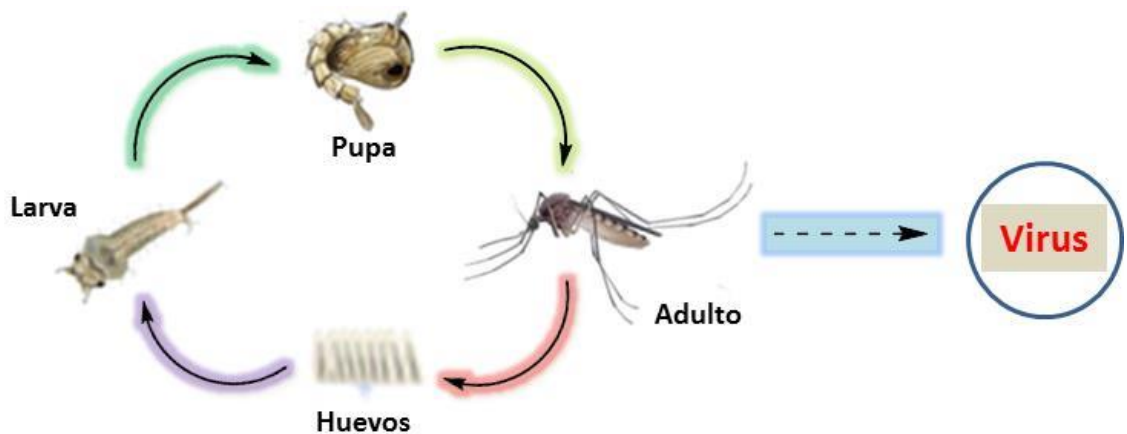


Figura 2. Ciclo de vida de *Aedes aegypti*. Fuente: Modificado del <http://brasilecola.uol.com.br/animais/ciclo-vida-aedes-aegypti.htm>

Su ciclo de vida se manifiesta en una metamorfosis que comprenden estados inmaduros de vida acuática y adultos de vida aérea. Luego de una alimentación sanguínea las hembras pueden colocar entre 50 y 150 huevos pequeños (0,8 mm) en las paredes de los recipientes, a nivel del agua. Los huevos eclosionan dando lugar a formas larvarias, acuáticas, nadadoras, de respiración aérea, que se alimentan por filtración de material en suspensión. Luego, las larvas mudan al estado de pupa, durante el cual no se alimentan y en el que se producen los cambios que conducirán a la última fase del desarrollo. El último estado es el adulto alado. Las formas adultas tienen dimorfismo sexual, son fitófagos ambos géneros, la hembra además hematófaga (necesita de proteínas disponibles en la sangre para la producción de sus huevos), y se mantienen siempre en las cercanías de las viviendas del hombre.

El mosquito *A. aegypti* es el principal vector de los virus que causan las enfermedades del dengue, chikungunya y zika. Estas enfermedades se transmiten en humanos tras la picadura de hembras infectadas, que a su vez se infectan principalmente al succionar la sangre de personas infectadas. El virus infecta el intestino medio del mosquito y luego se extiende hasta las glándulas salivales en un periodo de entre 8 y 12 días. Tras este periodo de incubación, el mosquito puede transmitir el virus a las personas al picarlas con fines exploratorios o alimenticios.

Enfermedades virales. Dengue, Chikungunya y Zika

En las últimas décadas, las enfermedades infecciosas, de tipo emergente y re-emergente, han proporcionado conocimientos sobre la compleja dinámica de la interfaz hospedero-patógeno. Hasta finales de 2012, al menos 219 especies de virus que infectan a los humanos fueron reconocidas por los científicos, y cada año se descubren tres a cuatro nuevos virus.⁵⁰

Las enfermedades infecciosas emergentes (EID) son una carga considerable en la economía mundial y la salud pública.^{51,52} Se cree que su aparición puede ser impulsada, en gran medida, por factores socioeconómicos, ambientales y ecológicos. Los eventos que originan las EID, han aumentado significativamente con el tiempo, con un pico de incidencia (en la década de 1980) relacionado con la pandemia del VIH, y están aumentando significativamente; los recursos globales para contrarrestar la aparición de enfermedades están mal asignados, con la mayor parte del esfuerzo científico, y de vigilancia, centrada en los países desde donde es menos probable que se originen.

Los mosquitos son los principales vectores de enfermedades, y dentro de estos, el *Aedes aegypti* se distingue como el trasmisor del dengue, la fiebre amarilla, la malaria, la filariasis, la encefalitis japonesa, y otras fiebres como el Chikungunya y el Zika, que afectan a los pobladores de las regiones tropicales, y subtropicales del planeta, consideradas zonas de riesgo para contraer dichas enfermedades.⁵³

El dengue es una enfermedad infecciosa transmitida por el mosquito *A. aegypti*. En las últimas décadas, ha aumentado enormemente la incidencia de dengue en el mundo; lo que

convierte el virus de dengue (VDEN) en un problema de salud pública.⁵⁴ La síntesis y estudio de nuevas moléculas con actividad insecticida han tomado fuerza en el campo de la química orgánica, debido a la importancia de encontrar una significativa disminución al vector del dengue.

En Colombia, hasta la 41^{ava} semana epidemiológica de 2016 se notificaron 94 012 casos de dengue, y 240 muertes probables por esta causa;⁵⁵ por procedencia, los departamentos que mostraron los niveles más altos fueron Valle del Cauca, Tolima, Antioquia, Cundinamarca, Córdoba, Meta, Huila, Santander y Sucre, quienes notificaron el 70.4% de los casos. La incidencia nacional de dengue es de 331.6 casos por 100000 habitantes y la tendencia de la transmisión del virus aumenta con el paso del tiempo (Figura 3). A la semana 16 del 2016, el Instituto Nacional de Salud ha reportado 3437 casos de dengue y 51 casos de dengue grave en el departamento de Santander.⁵⁶

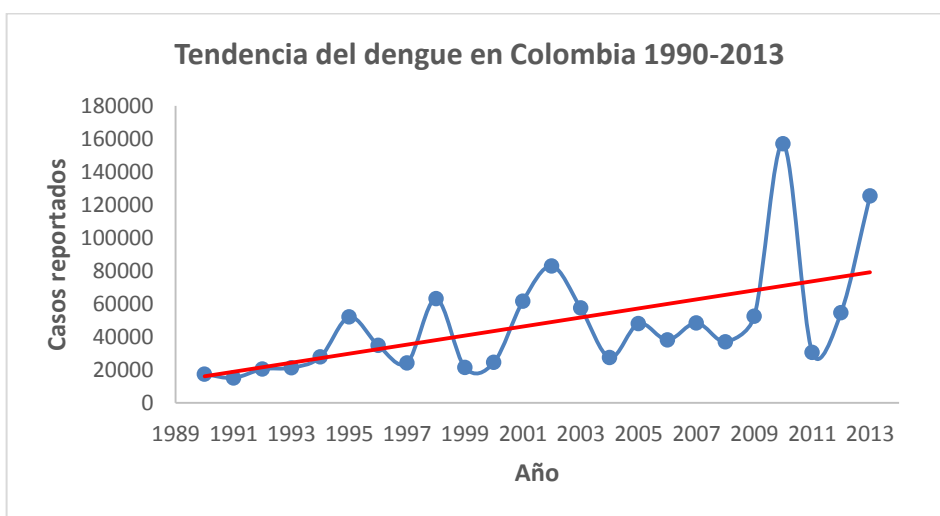


Figura 3. Vector del dengue en la última década en Colombia. Fuente: Instituto Nacional de Salud.

El dengue se esparce por todo el mundo, inclusive a Europa, que se enfrenta con la posibilidad de brotes de esta enfermedad. Según los informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se calcula que cada año se producen entre 50-100 millones de infecciones en más de 100 países donde este es endémico.⁵⁷ En años recientes, la transmisión ha aumentado de manera predominante en zonas urbanas y semi-urbanas, y se

ha convertido en un importante problema de salud pública. Cada año, unas 500.000 personas que padecen dengue hemorrágico, en su mayoría niños, necesitan hospitalización, y aproximadamente un 2.5% fallecen.⁵⁸

Esta enfermedad se ha convertido en un enorme problema médico alrededor del mundo;⁵⁹ la OMS afirma que es la enfermedad con mayor crecimiento desde la segunda guerra mundial, cuya incidencia se ha multiplicado por 30 en los últimos 50 años. También afirma que el 40% de la población mundial corre el riesgo de contraerlo.⁶⁰ El Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (NIAID) tiene al virus del dengue como un patógeno prioritario, y en la categoría A de amenazas biológicas.⁶¹

Otra enfermedad viral importante que está afectando a la población es el Chikungunya,⁵⁵ hasta la semana 41^{ava} se notificaron en Colombia 19157 casos y nuevamente Santander es uno de los departamentos con mayor incidencia de la enfermedad, junto con Valle del Cauca, Tolima, Cundinamarca, Santander y Huila. La incidencia nacional de Chikungunya es de 71.4 casos por 100000 habitantes, en la población de áreas urbanas. Esta enfermedad es causada por el virus del Chikungunya (CHIKV) y es una infección que parece afectar a múltiples tipos de células y tejidos.⁶²

La fase aguda se manifiesta por fiebre y erupciones maculopapulares, con recurrentes artralgias que pueden persistir por meses durante la convalecencia. El CHIKV ha suscitado el interés principalmente debido porque ocasiona una infección crónica con dolor incapacitante y persistente en las articulaciones, y encefalopatía, en los casos graves, en recién nacidos.⁶²

En Colombia, a partir de la semana epidemiológica 40 de 2015, se confirmó la circulación del virus Zika (ZIKV), con un total de casos notificados de 42706 hasta febrero de 2016.⁵⁵ El ZIKV fue descubierto en abril de 1947 en Uganda, cuando fue aislado del suero de monos Rhesus del bosque Zika.^{63,64} El segundo aislamiento ocurrió en enero de 1948, en los mosquitos *Aedes africanus* del mismo bosque.⁶³ El virus se mantuvo relativamente a oscuras, limitándose a unos pocos casos en África y Asia.⁶⁵ El primer brote humano se informó en 2007 en la Isla Yap de los Estados Federados de Micronesia.⁶⁴

El primer reporte de transmisión del Zika en las Américas se informó en marzo de 2015, en el estado de Rio Grande do Norte en el noreste de Brasil,⁶⁶ cuando varios pacientes presentaron fiebre, sarpullido, conjuntivitis y artralgia.^{67,68} Se sugirió que el virus fue introducido por los participantes de la Polinesia Francesa, de las Islas Cook, de Nueva Caledonia, e Isla de Pascua, en un evento deportivo realizado en agosto de 2014 en Rio de Janeiro.⁶⁹

El virus ha sido aislado de monos,⁷⁰ y se detectaron anticuerpos en roedores,⁷¹ pero el reservorio y los factores que facilitaron el contagio del virus a los seres humanos, y su posterior “estallido” y desbordamiento, es algo desconocido. El virus se transmite predominantemente por la picadura de los mosquitos del género *Aedes*:^{72,73} *Ae. africanus*,⁷² *Ae. hensilli*,⁷⁴ *Ae. luteocephalus*,^{75,76} *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*.⁷⁷

En los más de 60 años antes de su llegada a las Américas, el ZIKV no fue relacionado con fiebres hemorrágicas o muertes.⁷⁸ Sin embargo, a partir de noviembre de 2015, empezaron a atribuírsele muertes, y otros efectos secundarios graves como la infección de las neuronas corticales en fetos,⁷⁹ lo que ocasiona la disminución de crecimiento del cerebro, dando lugar a la microcefalia, y graves complicaciones neurológicas, como el síndrome de Guillain-Barré.⁸⁰

Es poco lo que hasta el momento se sabe de estas enfermedades, y no hay medicamentos para curar ninguna de ellas, ni vacunas efectivas. Pero se puede disminuir su transmisión controlando las poblaciones de los mosquitos vectores, reduciendo sus criaderos y usando las cantidades adecuadas de insecticidas de origen sintético o natural.

Debido a la creciente resistencia de los mosquitos a los insecticidas usados actualmente, la investigación sobre éstos ha aumentado, con el objetivo de buscar nuevos compuestos que promuevan la mortalidad de las larvas, interrumpiendo el ciclo biológico, y así disminuir las poblaciones de mosquitos adultos transmisores de virus.

2.5 Insecticidas actuales y problema de resistencia

El *Aedes aegypti* es el mosquito prevalente en la transmisión de las enfermedades mencionadas, y generalmente, su control incluye la reducción de criaderos, la gestión ambiental, y el uso de larvicidas y adulticidas.^{81,82} Los pesticidas para rociar espacialmente, pueden reducir las poblaciones de mosquitos adultos, pero requieren re-aplicaciones regulares para mantener el control, puesto que las poblaciones se recuperan rápidamente.⁸³

Desde el punto de vista de su constitución química, los pesticidas pueden clasificarse en diversos y amplios grupos: carbamatos, derivados de cumarina, derivados de urea, dinitrocompuestos, organoclorados, organofosforados, piretroides, tiocarbamatos, piridinas, triazinas. Según su origen, los insecticidas se clasifican en tres grupos: naturales (nicotina, epibatidina, piretrina, *etc.*), sintéticos (por ejemplo, neonicotinoides) y semi-sintéticos (algunos piretroides y cumarinas).

Como adulticida se recurre al malation,⁸⁴ y se emplea en agricultura, jardines residenciales, zonas públicas de recreación, y en programas de control de plagas de salud pública; como repelente la *N,N*-dietil-3-metilbenzamida (DEET);⁸⁵ se estima que, cada año, un tercio de la población de Estados Unidos utiliza DEET para protegerse de enfermedades transmitidas por mosquitos como el Virus del Nilo Occidental o la malaria y las enfermedades transmitidas por las garrapatas, como la enfermedad de Lyme y la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas.

Para controlar el mosquito en su estado larval, se usa el etilbromofos, el clorpirifos, pero principalmente el temefos, que es el pesticida aprobado y recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a nivel mundial, y por el Ministerio de Salud en Colombia; este, pertenece a la familia de los organofosforados, y aunque ha sido efectivo, la Agencia de Protección del Medio Ambiente (EPA) en el 2008 propuso la cancelación de todos sus usos, por la resistencia presentada por los insectos en muchas partes del mundo,⁸⁶⁻⁹² incluida Colombia;⁹³⁻⁹⁵ sin embargo, debido a la necesidad de uso para el control de mosquitos, estos no se han cancelado en su totalidad.

El temefos, es un organofosforado inhibidor de la acetilcolinesterasa, fue usado por 30 años antes de que se reportará resistencia en el año 1995, en Venezuela y 17 países del caribe;⁸⁶ desde el año 2000 se ampliaron los reportes a Cuba, Tailandia, Brasil, El Salvador, Isla Martinica, Argentina, India, y Trinidad; en Colombia, en el año 2011, ya se reportó resistencia en diez localidades de cuatro departamentos del país.⁹³

Basándose en los trabajos previos del LQOBio sobre análogos sintéticos del alcaloide girsensohnina⁹⁶ como insecticidas contra las larvas del mosquito *A. aegypti*,⁹⁷ en este apartado se analizan varios insecticidas cuya estructura molecular contiene grupos funcionales amino (NH_2 , NR_1R_2) y ciano (CN) ya que al alcaloide girsensohnina es químicamente, un α -amino nitrilo [2-(4-hidroxifenil)-2-(piperidin-1-il)acetoniitrilo] **26**. Cabe notar que antes de nuestros trabajos no había un método sintético efectivo de su obtención, ni conocimiento sobre sus propiedades biológicas. En la actualidad, pocos insecticidas de uso comercial poseen estos dos grupos funcionales unidos al mismo carbono (fragmento de α -amino nitrilo). Como ejemplo, se puede mencionar el nuevo insecticida flonicamida (N-cianometil-4-trifluorometil-nicotinamida) **27**⁹⁸ (Figura 4) que resulta efectivo contra áfidos (pulgones) y aleiródidos (moscas blancas), los cuales son plagas en cultivos de algunos árboles frutales.

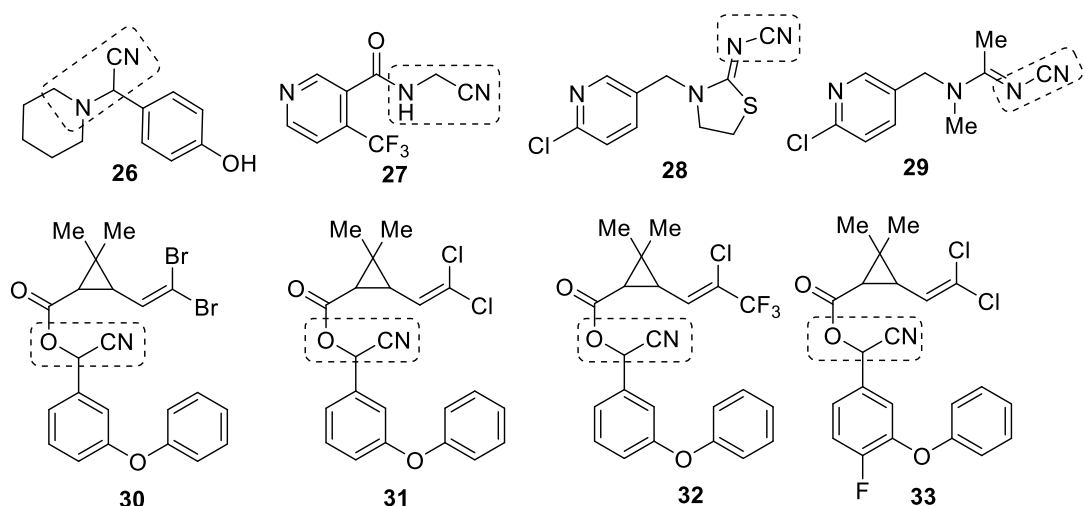


Figura 4. Insecticidas comerciales con grupo nitrilo y alcaloide girsensohnina.

El insecticida cloropiridínico del grupo de neonicotinoides, tiacloprid **28** contiene un grupo CN unido al átomo nitrógeno.⁹⁹ Se comercializó en 2003 por la compañía Bayer Corp. Science. Por lo general, los neonicotinoides muestran una baja toxicidad aguda y crónica para los mamíferos, aves y peces. Sin embargo, entre los neonicotinoides investigados hasta el momento se encontró que el tiacloprid **28** exhibe un nivel comparativamente alto de toxicidad aguda para los peces.¹⁰⁰ Acetamiprid **29** también tiene estructura de la cloropiridina con una función nitrílica (Figura 4).

Algunos insecticidas del grupo de piretroides poseen en su estructura un grupo ciano en una agrupación cianohidrina *O*-acilida [(CN)-CH-OC(O)] (α -ciano piretroides). Los piretroides fueron diseñados utilizando un principio activo de las flores del género *Chrysanthemum* y se comercializaron en años 70 del siglo XX.¹⁰¹ Algunos de éstos (deltametrina **30**, alfacipermetrina **31**, lambdacialotrina **32** y cliflutrina **33** (Figura 4) siguen usándose inclusive contra las larvas del mosquito *A. aegypti*. Sin embargo, el uso indiscriminado, o prolongado, de algunos insecticidas también podrían influir, en los niveles de resistencia cruzada, tal y como fue reportado para los organofosforados y los piretroides en Tailandia¹⁰² y Brasil,¹⁰³ entre otros países. La evolución de la resistencia de las plagas a los plaguicidas se debe al desarrollado de diferentes mecanismos metabólicos,¹⁰⁴ generando un problema de salud mundial: se ha registrado resistencia en por lo menos 954 especies de plagas, incluyendo 546 artrópodos, 218 malezas y 190 patógenos de plantas.¹⁰⁵

Como consecuencia de la evolución de la resistencia en *A. aegypti*, pocos insecticidas sirven para el control de este vector. Por lo tanto, como se ha señalado 15 años atrás,¹⁰⁶ hay una necesidad urgente de desarrollar nuevos pesticidas con novedosas estructuras químicas, capaces de controlar las poblaciones de insectos transmisores de enfermedades.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia a los insecticidas es una característica que involucra cambios en uno o más genes de un insecto. La base molecular de esos cambios se debe a mecanismos de resistencia desarrollados por el insecto y se dividen en dos grupos (mecanismos metabólicos y mecanismos no metabólicos). Los mecanismos metabólicos son más comunes y se deben a alteraciones en los niveles de actividad en las proteínas de desintoxicación, mientras que los mecanismos no metabólicos consisten en la resistencia en el sitio de acción que está relacionada con las mutaciones en los canales de sodio, acetilcolinesterasa y/o en los receptores GABA. Solos o en combinación, estos mecanismos confieren resistencia algunas veces en alto nivel para toda clase de insecticidas.¹⁰⁴ Debido a la resistencia desarrollada por los insectos, se hace necesario el aumento de la dosis, lo que involucra daños y toxicidad al medio ambiente y a productos agrícolas que generaran efectos secundarios en la salud humana.¹⁰⁷

Es necesario entonces crear nuevas moléculas que brinden una mayor actividad insecticida para el mosquito *A. aegypti*. Para tal fin, este trabajo de investigación busca sintetizar una serie de nuevas moléculas de manera fácil y efectiva con el objetivo de confirmar su gran potencial insecticida mediante pruebas biológicas.

4. JUSTIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 80 millones de personas se infectan anualmente, y cerca de 550 mil enfermos necesitan de hospitalización, 20 mil mueren como consecuencia de la enfermedad de dengue, más de 2500 millones de personas están en riesgo de contraer la enfermedad y más de 100 países tienen transmisión endémica. Se estima que para el año 2085 el cambio climático pondrá a 3500 millones de personas en riesgo.⁵⁷ Colombia, debido a su ubicación geográfica y las condiciones meteorológicas, es una región más vulnerable a la reproducción del mosquito *A. aegypti*, principal vector transmisor del virus de dengue, chikunguña y zika.

Es de notar que actualmente no existe cura ni vacuna comercial contra estas enfermedades y parece que el control de este vector por nuevos insecticidas es más práctico y viable. Sin

embargo, los insecticidas utilizados en el control de mosquitos pierden su eficacia, tienen poca selectividad y efectos adversos graves en diferentes especies. Debido a la resistencia de los mosquitos contra agentes agroquímicos mencionados en el apartado 2.5, se necesitan diversas moléculas de nuevas estructuras activas pero con un modo de acción diferente.

Por tal motivo, esta propuesta de investigación justifica su desarrollo en el diseño y síntesis de nuevas moléculas con alta actividad insecticida contra el mosquito *A. aegypti*.

5. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Teniendo en cuenta la información mostrada anteriormente, se cree viable diseñar nuevos 2-(arilamino)acetonitrilos con posible actividad insecticida contra el mosquito *A. aegypti*. La presente propuesta de investigación pretende responder a los siguientes interrogantes: ¿Cuál ruta será más efectiva: reacción de Strecker y reacción de mono-*N*-alquilación de las anilinas?, ¿Cuáles sustituyentes en el anillo de la anilina favorecen a la actividad insecticida: grupos aceptores o donadores de electrones?, ¿El fragmento de α -aminonitrilo es indispensable para la actividad?

6. OBJETIVOS

Según la anterior hipótesis y con la información recopilada, se proponen los siguientes objetivos para su desarrollo.

6.1 Objetivo general

Diseñar, sintetizar y caracterizar nuevas moléculas, 2-(arilamino)acetonitrilos y sus derivados como posibles insecticidas contra larvas del mosquito *A. aegypti*.

6.2 Objetivos específicos

1. Evaluar el potencial sintético de dos rutas para la obtención de los 2-(arilamino)acetonitrilos (reacción de Strecker y reacción de mono-*N*-alquilación de las arilaminas).
2. Sintetizar una serie de derivados 2-(arilamino)acetonitrilos (aprox. 10 comp.), mediante el método más apropiado (la reacción de *N*-alquilación de diferentes

arilaminas con bromoacetonitrilo vía S_N2 o la reacción de Strecker entre arilaminas, formaldehído y KCN).

3. Sintetizar nuevas furancarboxamidas a partir de los 2-(arilamino)acetonitrilos obtenidos en etapa anterior usando la reacción de *N*-acilación.
4. Preparar nuevos derivados 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos en dos etapas a partir de anilinas y aldehído salicílico.
5. Caracterizar todos los compuestos obtenidos a través de técnicas instrumentales (IR, MS, RMN de ¹H y ¹³C) y determinar sus propiedades fisicoquímicas.
6. Preparar las muestras para realizar bioensayos de acción insecticida *in vivo* en las larvas del mosquito *A. aegypti*.
7. Analizar los datos obtenidos con el fin de identificar moléculas líderes.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Consideraciones generales

Materiales

Para la síntesis de los productos obtenidos, se utilizaron como precursores arilaminas y benzaldehídos de las marcas Sigma Aldrich[®], Merck[®] y J. T. Baker[®], dichas sustancias fueron usadas directamente sin purificación previa. Los disolventes usados en las reacciones y durante la purificación de los productos fueron destilados y secados previamente a su uso.

El avance de las reacciones se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (Thin Layer Chromatography TLC) sobre cromatoplasmas de Silufol UV de 0,25 mm de grosor, revelando la composición de cada mezcla y/o reacción empleando luz ultravioleta de 254 nm o vapor de yodo.

La separación y purificación de los compuestos sintetizados se llevó a cabo por cromatografía en columna (CC) utilizando como soporte sólido gel de sílice de 60 Mesh y

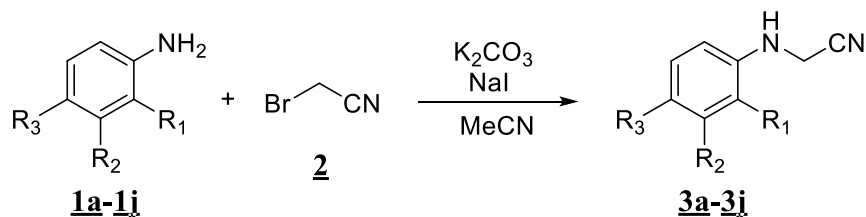
como eluentes se emplearon mezclas de diferentes relaciones de éter de petróleo y acetato de etilo.

Equipos

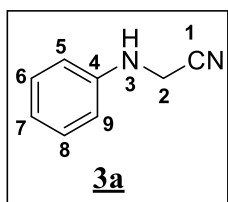
Los puntos de fusión se midieron en un fusiómetro Fisher-Johns. Los espectros infrarrojo (IR) se realizaron en el equipo Alumex Infralum FT-02 sobre discos de KBr. Los espectros de masas se obtuvieron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II, acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 con ionización por impacto de electrones (EI) de 70 eV. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ^1H y ^{13}C) fueron registrados en un espectrómetro Bruker Advance-400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente.

7.2 Síntesis de los 2-(arilamino)acetonitrilos vía reacción de *N*-alquilación

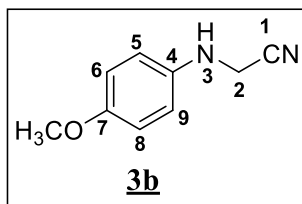
En un reactor de 25 mL se disolvió la arilamina **1a-1j** (7.6 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y se adicionó carbonato de potasio, yoduro de sodio y bromoacetonitrilo **2** en relación molar 1/1.5/0.7/1.5 (arilamina/ K_2CO_3 / NaI / BrCH_2CN) (Esquema 14). La mezcla obtenida se calentó a reflujo a 80°C entre 8 y 10 horas, cuando el monitoreo por cromatografía en capa fina (TLC) señaló el fin de la reacción. Tras enfriar el sistema a temperatura ambiente, el producto fue extraído con acetato de etilo (3 x 10 mL), la fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto de interés se realizó en una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo como eluente, obteniendo los respectivos 2-(arilamino)acetonitrilos **3a-3j**.



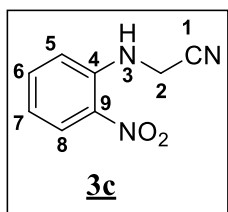
Esquema 14. Síntesis de 2-(arilamino)acetonitrilos vía reacción de *N*-alquilación.



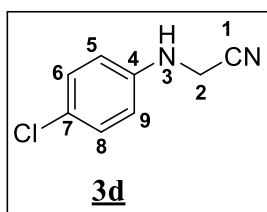
2-(fenilamino)acetonitrilo (3a). Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de anilina **1a** (0.7 g, 7.6 mmol), bromoacetonitrilo **2** (1.36 g, 11.4 mmol), K_2CO_3 (1.57 g, 11.4 mmol), y NaI (0.79 g, 5.3 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 592 mg (4.48 mmol) de un sólido marrón, con un rendimiento de 59%; $R_f = 0.56$ (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo); p.f. = 36-39 °C; IR (Disco de KBr): 3384 $\nu_{(-NH)}$, 3032 $\nu_{(=CH_{Ar})}$, 1600 $\nu_{(CH_2)}$, 1512 $\nu_{(C-N)}$, 1492 $\nu_{(C-N-C)}$ cm^{-1} . 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7.28 (2H, dd, $J = 8.6, 7.4$ Hz, 6 y 8- H_{Ar}), 6.92-6.88 (1H, m, 7- H_{Ar}), 6.71 (2H, dd, $J = 8.6, 0.9$ Hz, 5 y 9- H_{Ar}), 4.07 (2H, s, $-CH_2-$), 3.79 (1H, br. s., NH). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 145.0, 129.6 (2C, +), 120.0 (+), 117.1, 113.6 (2C, +), 32.6 (-). CG-EM: t_R : 19.7 min; m/z (%): 132 (M^+ , 100), 131 (56), 92 (53), 77 (39), 65 (36). Fórmula molecular: $C_8H_8N_2$ (P.M.: 132.17 g/mol).



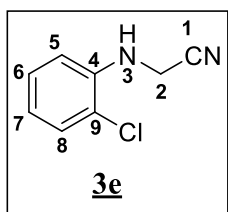
2-(4-metoxifenilamino)acetonitrilo (3b). Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 4-metoxianilina **1b** (0.94 g, 7.6 mmol), bromoacetonitrilo **2** (1.36 g, 11.4 mmol), K_2CO_3 (1.57 g, 11.4 mmol), y NaI (0.79 g, 5.3 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 394 mg (2.43 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 32%; $R_f = 0.43$ (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo); p.f. = 70-73 °C; IR (Disco de KBr): 3340 $\nu_{(-NH)}$, 2960 $\nu_{(=CH_{Ar})}$, 2835 $\nu_{(-CH_3)}$, 1508 $\nu_{(CH_2)}$, 1463 $\nu_{(C-N)}$, 1431 $\nu_{(C-N-C)}$, 1234 $\nu_{(C-O-C)}$ cm^{-1} . 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 6.86 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, 6- H_{Ar}), 6.84 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 8- H_{Ar}), 6.69 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, 5- H_{Ar}), 6.68 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, 9- H_{Ar}), 4.04 (2H, d, $J = 6.6$ Hz, $-CH_2-$), 3.77 (3H, s, $-OCH_3$), 1.25 (1H, br. s., NH). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 153.9, 138.9, 117.3, 115.4 (2C, +), 115.1 (2C, +), 55.7 (+), 33.8 (-). CG-EM: t_R : 21.4 min; m/z (%): 162 (M^+ , 91), 122 (100), 147 (76), 121 (24), 161 (20). Fórmula molecular: $C_9H_{10}N_2O$ (P.M.: 162.19 g/mol).



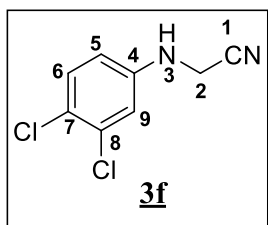
2-(2-nitrofenilamino)acetonitrilo (3c). Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2-nitroanilina **1c** (1.05 g, 7.6 mmol), bromoacetonitrilo **2** (1.36 g, 11.4 mmol), K_2CO_3 (1.57 g, 11.4 mmol), y NaI (0.79 g, 5.3 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1211 mg (6.84 mmol) de un sólido amarillo, con un rendimiento de 90%; $R_f = 0.43$ (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo); p.f. = 134-137 °C; IR (Disco de KBr): 3388 $\nu_{(-NH)}$, 2916 $\nu_{(=CH_{Ar})}$, 1612 $\nu_{(CH_2)}$, 1570 $\nu_{(C-N)}$, 1498 $\nu_{(C-N-C)}$, 1330 $\nu_{(N=O)_2}$, 740 $\nu_{(C-NO_2)}$ cm^{-1} . 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7.38 (1H, dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 7- H_{Ar}), 6.75 (1H, ddd, $J = 7.1, 1.5, 0.7$ Hz, 6- H_{Ar}), 6.08 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 8- H_{Ar}), 6.04 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.1$ Hz, 5- H_{Ar}), 3.46 (2H, d, $J = 6.5$ Hz, $-CH_2-$), 0.80 (1H, br. s., NH). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 142.6, 136.9 (+), 133.8, 127.3 (+), 118.3 (+), 115.6, 113.3 (+), 31.5 (-). CG-EM: t_R : 23.1 min; m/z (%): 177 (M^+ , 56), 105 (100), 102 (45), 77 (38), 104 (29). Fórmula molecular: $C_8H_7N_3O_2$ (P.M.: 177.16 g/mol).



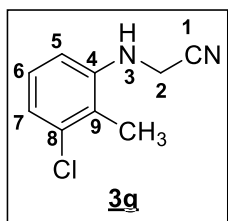
2-(4-clorofenilamino)acetonitrilo (3d). Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 4-cloroanilina **1d** (0.97 g, 7.6 mmol), bromoacetonitrilo **2** (1.36 g, 11.4 mmol), K_2CO_3 (1.57 g, 11.4 mmol), y NaI (0.79 g, 5.3 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 859 mg (5.16 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 68%; $R_f = 0.56$ (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo); p.f. = 65-67 °C; IR (Disco de KBr): 3408 $\nu_{(-NH)}$, 2978 $\nu_{(=CH_{Ar})}$, 1597 $\nu_{(CH_2)}$, 1498 $\nu_{(C-N)}$, 1425 $\nu_{(C-N-C)}$, 815 $\nu_{(C-Cl)}$ cm^{-1} . 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7.22 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, 6 y 8- H_{Ar}), 6.63 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, 5 y 9- H_{Ar}), 4.07 (2H, s, $-CH_2-$), 3.72 (1H, br. s., NH). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 143.6, 129.5 (2C, +), 124.9, 116.8, 114.8 (2C, +), 32.7 (-). CG-EM: t_R : 21.3 min; m/z (%): 166 (M^+ , 99), 126 (100), 99 (43), 128 (36), 168 (35). Fórmula molecular: $C_8H_7ClN_2$ (P.M.: 166.61 g/mol).



2-(2-clorofenilamino)acetonitrilo (3e). Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2-cloroanilina **1e** (0.97 g, 7.6 mmol), bromoacetonitrilo **2** (1.36 g, 11.4 mmol), K_2CO_3 (1.57 g, 11.4 mmol), y NaI (0.79 g, 5.3 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1126 mg (6.76 mmol) de un aceite amarillo, con un rendimiento de 89%; $R_f = 0.7$ (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo); IR (Película líquida): $3398 \nu_{(-NH)}$, $2979 \nu_{(=CH_{Ar})}$, $1597 \nu_{(CH_2)}$, $1504 \nu_{(C-N)}$, $1438 \nu_{(C-N-C)}$, $742 \nu_{(C-Cl)} \text{ cm}^{-1}$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7.32 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, $8-H_{Ar}$), 7.25-7.23 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, $6-H_{Ar}$), 6.81 (1H, td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, $7-H_{Ar}$), 6.76 (1H, dd, $J = 8.1, 1.3$, $5-H_{Ar}$), 4.72 (1H, br. s., NH), 4.15 (2H, s, $-CH_2-$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 141.1, 129.6 (+), 128.1 (+), 120.2, 119.9 (+), 116.6, 111.6 (+), 32.1 (-). CG-EM: t_R : 18.9 min; m/z (%): 166 (M^+ , 100), 126 (76), 99 (48), 165 (44), 168 (34). Fórmula molecular: $C_8H_7ClN_2$ (P.M.: 166.61 g/mol).

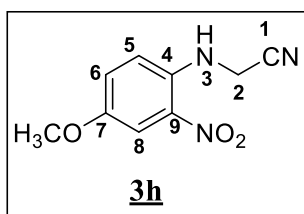


2-(3,4-diclorofenilamino)acetonitrilo (3f). Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3,4-dicloroanilina **1f** (1.23 g, 7.6 mmol), bromoacetonitrilo **2** (1.36 g, 11.4 mmol), K_2CO_3 (1.57 g, 11.4 mmol), y NaI (0.79 g, 5.3 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 472 mg (2.35 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 31%; $R_f = 0.42$ (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo); p.f. = 95-98 °C; IR (Disco de KBr): $3361 \nu_{(-NH)}$, $2978 \nu_{(=CH_{Ar})}$, $1598 \nu_{(CH_2)}$, $1512 \nu_{(C-N)}$, $1469 \nu_{(C-N-C)}$, $844 \nu_{(C-Cl)} \text{ cm}^{-1}$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7.29 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, $6-H_{Ar}$), 6.79 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, $9-H_{Ar}$), 6.54 (1H, dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, $5-H_{Ar}$), 4.15 (1H, br. s., NH), 4.08 (2H, d, $J = 5.6$ Hz, $-CH_2-$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 144.6, 133.4, 131.1 (+), 123.1, 116.3, 115.1 (+), 113.2 (+), 32.6 (-). CG-EM: t_R : 24.4 min; m/z (%): 201 (M^+ , 100), 160 (84), 202 (65), 162 (57), 133 (27). Fórmula molecular: $C_8H_6Cl_2N_2$ (P.M.: 201.05 g/mol).



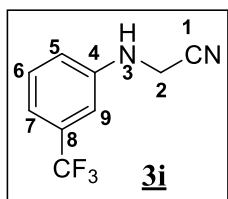
2-(3-cloro-2-metilfenilamino)acetonitrilo (3g). Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3-cloro-2-metil-anilina **1g** (1.07 g, 7.6 mmol), bromoacetonitrilo **2** (1.36 g, 11.4 mmol), K_2CO_3

(1.57 g, 11.4 mmol), y NaI (0.79 g, 5.3 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1000 mg (5.54 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 73%; $R_f = 0.58$ (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo); p.f. = 62-64 °C; IR (Disco de KBr): 3415 $\nu_{(-NH)}$, 3076 $\nu_{(=CH_{Ar})}$, 2920 $\nu_{(-CH_3)}$, 1579 $\nu_{(CH_2)}$, 1508 $\nu_{(C-N)}$, 1460 $\nu_{(C-N-C)}$, 763 $\nu_{(C-Cl)}$ cm^{-1} . 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7.11 (1H, td, $J = 8.1, 0.4$ Hz, 6- H_{Ar}), 6.94 (1H, dd, $J = 8.0, 0.6$ Hz, 7- H_{Ar}), 6.60 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 5- H_{Ar}), 4.14 (2H, s, $-CH_2-$), 4.01 (1H, br. s., NH), 2.22 (3H, s, $-CH_3$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 144.4, 135.2, 127.5 (+), 121.4, 120.8 (+), 116.9, 109.0 (+), 32.7 (-), 13.5 (+). CG-EM: t_R : 21.9 min; m/z (%): 180 (M^+ , 63), 140 (100), 142 (37), 77 (26), 182 (21). Fórmula molecular: $C_9H_9ClN_2$ (P.M.: 180.63 g/mol).



2-(4-metoxi-2-nitrofenilamino)acetonitrilo (3h). Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 4-metoxi-2-nitroanilina **1h** (1.27 g, 7.6 mmol), bromoacetonitrilo **2** (1.36 g, 11.4 mmol), K_2CO_3 (1.57 g, 11.4 mmol), y NaI (0.79 g,

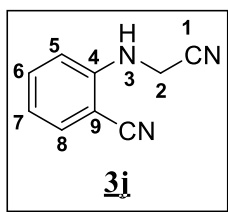
5.3 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1338 mg (6.46 mmol) de un sólido anaranjado, con un rendimiento de 85%; $R_f = 0.45$ (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo); p.f. = 108-112 °C; IR (Disco de KBr): 3381 $\nu_{(-NH)}$, 2945 $\nu_{(=CH_{Ar})}$, 2842 $\nu_{(-CH_3)}$, 1573 $\nu_{(CH_2)}$, 1504 $\nu_{(C-N)}$, 1400 $\nu_{(C-N-C)}$, 1323 $\nu_{(N=O)_2}$, 1222 $\nu_{(C-O-C)}$, 756 $\nu_{(C-NO_2)}$ cm^{-1} . 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7.70 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, 8- H_{Ar}), 7.63 (1H, dt, $J = 1.5, 0.7$ Hz, 6- H_{Ar}), 7.31-7.27 (1H, m, 5- H_{Ar}), 4.30 (2H, d, $J = 6.1$ Hz, $-CH_2-$), 3.82 (3H, s, $-OCH_3$), 3.58 (1H, br. s., NH). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 151.6, 147.3, 137.7, 126.4 (+), 119.8, 114.7 (+), 108.6 (+), 56.0 (+), 31.8 (-). CG-EM: t_R : 26.4 min; m/z (%): 207 (M^+ , 100), 135 (62), 118 (61), 159 (34), 106 (30). Fórmula molecular: $C_9H_9N_3O_3$ (P.M.: 207.19 g/mol).



2-(3-trifluorometilfenilamino)acetonitrilo (3i). Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 3-trifluorometilanilina **1i** (1.22 g, 7.6 mmol), bromoacetonitrilo **2** (1.36 g, 11.4 mmol), K_2CO_3 (1.57 g, 11.4 mmol), y NaI (0.79 g, 5.3 mmol). Después de

cromatografía en columna se obtuvieron 942 mg (4.71 mmol) de un aceite amarillo, con un rendimiento de 62%; $R_f = 0.6$ (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo); IR (Película líquida): 3388 $\nu_{(-NH)}$, 2989 $\nu_{(=CH_{Ar})}$, 1616 $\nu_{(CH_2)}$, 1519 $\nu_{(C-N)}$, 1496 $\nu_{(C-N-C)}$, 1112 $\nu_{(C-F)}$ cm^{-1} . 1H RMN

(400 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 7.36 (1H, td, $J = 7.6, 3.7$ Hz, 6- H_{Ar}), 7.12 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 7- H_{Ar}), 6.90 (1H, s, 9- H_{Ar}), 6.85 (1H, dd, $J = 8.2, 2.5$, 5- H_{Ar}), 4.30 (1H, br. s., NH), 4.12 (2H, d, $J = 6.5$ Hz, -CH₂-). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 145.4, 132.1, 131.8, 130.2 (+), 125.4 (+), 122.7, 116.5 (+), 110.1 (+), 32.4 (-). CG-EM: t_{R} : 17.7 min; m/z (%): 200 (M⁺, 100), 199 (70), 174 (49), 160 (34), 145 (28). Fórmula molecular: C₉H₇F₃N₂ (P.M.: 200.16 g/mol).

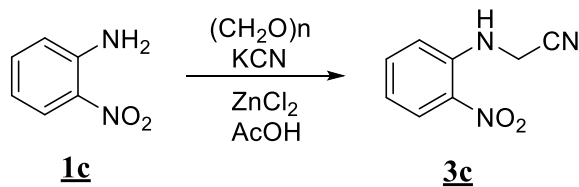


N-(antranilonitril)acetonitrilo (3j). Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de antranilonitrilo **1j** (0.89 g, 7.6 mmol), bromoacetonitrilo **2** (1.36 g, 11.4 mmol), K₂CO₃ (1.57 g, 11.4 mmol), y NaI (0.79 g, 5.3 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 392 mg (2.50 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 33%; $R_f = 0.46$ (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo); p.f. = 114-117 °C; IR (Disco de KBr): 3377 $\nu_{\text{(NH)}}$, 2985 $\nu_{\text{(CHAr)}}$, 2198 $\nu_{\text{(CN)}}$, 1602 $\nu_{\text{(CH}_2\text{)}}$, 1517 $\nu_{\text{(C-N)}}$, 1458 $\nu_{\text{(C-N-C)}}$ cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 7.54 (1H, dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 7- H_{Ar}), 7.49 (1H, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 6- H_{Ar}), 6.89 (1H, td, $J = 7.7, 0.8$ Hz, 5- H_{Ar}), 6.81 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 8- H_{Ar}), 5.14 (1H, t, $J = 6.1$ Hz, NH), 4.21 (2H, d, $J = 6.6$ Hz, -CH₂-). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 147.6, 134.7 (+), 133.3 (+), 119.3 (+), 117.2, 116.0, 111.1 (+), 97.8, 31.8 (-). CG-EM: t_{R} : 22.1 min; m/z (%): 157 (M⁺, 100), 103 (91), 130 (61), 129 (54), 156 (41). Fórmula molecular: C₉H₇N₃ (P.M.: 157.18 g/mol).

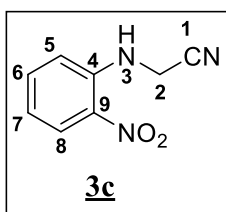
7.3 Síntesis de los 2-(arilamino)acetonitrilos vía reacción de Strecker

En un reactor de 25 mL se mezcló la 2-nitroanilina **1c** (7.6 mmol) con paraformaldehído, cianuro de potasio y cloruro de zinc en relación molar 1/3/3/7.5 (2-nitroanilina/(CH₂O)_n KCN/ZnCl₂). A la mezcla se le adicionó 18 mL de ácido acético concentrado con dos gotas de ácido sulfúrico (Esquema 15). El sistema se calentó a 50°C durante 8 horas, hasta que el monitoreo por cromatografía en capa fina (TLC) señaló el fin de la reacción. Tras enfriar el sistema a temperatura ambiente, el producto fue extraído con acetato de etilo (3 x 10 mL), la fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. La purificación del producto de interés se realizó en una columna de gel

de sílice utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo como eluente, obteniendo el 2-(2-nitrofenilamino)acetonitrilo **3c**.



Esquema 15. Reacción de Strecker, obtención de 2-(2-nitrofenilamino)acetonitrilo **3c**.

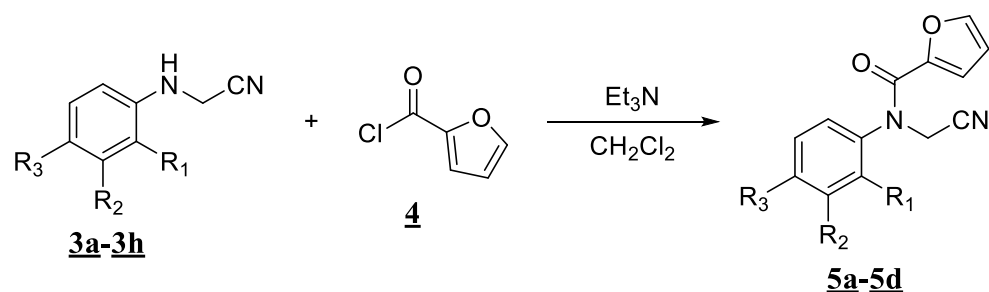


2-(2-nitrofenilamino)acetonitrilo (3c). Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2-nitroanilina **1c** (1.05 g, 7.6 mmol), paraformaldehído (0.68 g, 22.8 mmol), KCN (1.48 g, 22.8 mmol), y ZnCl₂ (7.76 g, 57 mmol). Después de cromatografía en

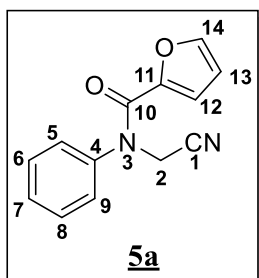
columna se obtuvieron 779 mg (4.4 mmol) de un sólido amarillo, con un rendimiento de 58%; las propiedades físicas, espectrométricas y espectroscópicas de este compuesto coinciden con las reportadas para el compuesto **3c** obtenido vía reacción de *N*-alquilación.

7.4 Síntesis de furancarboxamidas vía reacción de *N*-acilación

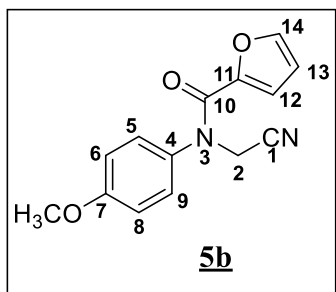
En un reactor de 25 mL se disolvió el respectivo 2-(arilamino)acetonitrilo **3** (1.3 mmol) en diclorometano (8 mL) y se adicionó trietilamina (Et₃N) en relación molar 1/3 (2-(arilamino)acetonitrilo)/trietilamina). Tras 5 minutos de agitación se añadió, gota a gota, el respectivo cloruro de furoilo **4** en relación molar 1/3 (2-(arilamino)acetonitrilo/cloruro de furoilo) disuelto en 8 mL de diclorometano (Esquema 16). La reacción transcurrió a temperatura ambiente durante 8 horas, cuando el monitoreo por cromatografía en capa fina (TLC) señaló el fin de la reacción, el producto fue extraído con diclorometano (3 x 10 mL) y la fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la eliminación del solvente a presión reducida, la purificación de los productos de interés se realizó en una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo como eluente, obteniendo las respectivas furancarboxamidas **5a-5d**.



Esquema 16. Reacción de *N*-acilación, obtención de furancarboxamidas.

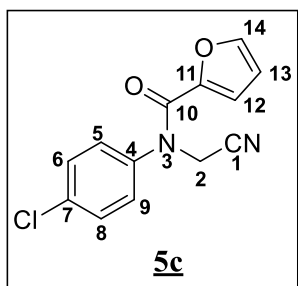


***N*-(cianometil)-*N*-fenilfuran-2-carboxamida (5a).** Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2-(fenilamino)acetoniitrilo **3a** (0.17 g, 1.3 mmol), cloruro de furoilo **4** (0.51 g, 3.9 mmol), y Et₃N (0.39 g, 3.9 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 278 mg (1.23 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 95%; $R_f = 0.21$ (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo); p.f.= 70-74 °C; IR (Disco de KBr): 2985 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1637 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1490 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1467 $\nu_{(\text{C}-\text{N})}$, 1421 $\nu_{(\text{C}-\text{N}-\text{C})}$, 1307 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} . ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.48 (1H, s, 14- H_{Ar}), 7.47 (2H, d, $J = 2.4$ Hz, 5 y 9- H_{Ar}), 7.35 (1H, s, 7- H_{Ar}), 7.31 (2H, dd, $J = 6.7, 2.9$ Hz, 6 y 8- H_{Ar}), 6.22 (1H, dd, $J = 3.5, 1.6$ Hz, 13- H_{Ar}), 5.91 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, 12- H_{Ar}), 4.71 (2H, s, -CH₂-). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{(\text{ppm})}$: 158.9, 145.5 (+), 143.5, 140.9, 130.3 (2C, +), 129.5 (+), 128.1 (2C, +), 118.3 (+), 115.2, 111.4 (+), 38.3 (-). CG-EM: t_R : 25.6 min; m/z (%): 226 (M⁺, 25), 95 (100), 94 (37), 77 (12), 96 (8). Fórmula molecular: C₁₃H₁₀N₂O₂ (P.M.: 226.24 g/mol).



***N*-(cianometil)-*N*-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida (5b).** Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2-(4-metoxifenilamino)acetoniitrilo **3b** (0.21 g, 1.3 mmol), cloruro de furoilo **4** (0.51 g, 3.9 mmol), y Et₃N (0.39 g, 3.9 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 115 mg (0.45 mmol) de un aceite amarillo, con un rendimiento de 35%; $R_f = 0.18$ (5:1 éter de petróleo/acetato de etilo); IR (Película líquida): 2991 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 2842 $\nu_{(\text{C}-\text{H}_3)}$, 1643 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1510 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1467 $\nu_{(\text{C}-\text{N})}$, 1396 $\nu_{(\text{C}-\text{N}-\text{C})}$, 1298 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$

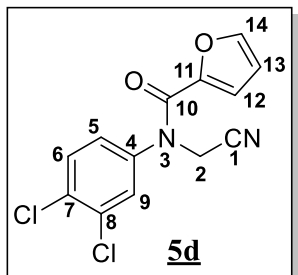
cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.40 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, 14- H_{Ar}), 7.25 (2H, d, $J = 9.1$ Hz, 5 y 9- H_{Ar}), 6.98 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, 6 y 8- H_{Ar}), 6.24 (1H, dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 13- H_{Ar}), 5.84 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, 12- H_{Ar}), 4.70 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 3.86 (3H, s, $-\text{OCH}_3$). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 160.3, 159.1, 145.6 (+), 145.5, 133.3, 129.5 (2C, +), 118.2 (+), 115.4 (2C, +), 112.3, 111.5 (+), 55.7 (+), 38.5 (-). CG-EM: t_{R} : 28.5 min; m/z (%): 256 (M^+ , 45), 95 (100), 94 (26), 133 (18), 135 (10). Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (P.M.: 256.26 g/mol).



***N*-(4-clorofenil)-*N*-(cianometil)furan-2-carboxamida (5c).**

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2-(4-clorofenilamino)acetonitrilo **3d** (0.21 g, 1.3 mmol), cloruro de furoilo **4** (0.51 g, 3.9 mmol), y Et_3N (0.39 g, 3.9 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 312 mg (1.20 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 93%;

$R_f = 0.28$ (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo); p.f.= 80-85 °C; IR (Disco de KBr): 2987 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1637 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1469 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1400 $\nu_{(\text{C}-\text{N})}$, 1315 $\nu_{(\text{C}-\text{N}-\text{C})}$, 1240 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$, 754 $\nu_{(\text{C}-\text{Cl})}$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.43 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, 6 y 8- H_{Ar}), 7.33 (1H, dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 14- H_{Ar}), 7.25 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, 5 y 9- H_{Ar}), 6.28 (1H, dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 13- H_{Ar}), 6.21 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, 12- H_{Ar}), 4.68 (2H, s, $-\text{CH}_2-$). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 158.8, 145.8 (+), 145.4, 139.4, 135.4, 130.5 (2C, +), 129.4 (2C, +), 118.9 (+), 115.1, 111.6 (+), 38.3 (-). CG-EM: t_{R} : 28.0 min; m/z (%): 260 (M^+ , 17), 95 (100), 94 (39), 96 (8), 75 (5). Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$ (P.M.: 260.68 g/mol).



***N*-(cianometil)-*N*-(3,4-diclorofenil)furan-2-carboxamida (5d).**

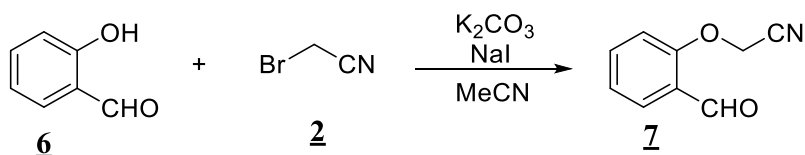
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2-(3,4-diclorofenilamino)acetonitrilo **3f** (0.26 g, 1.3 mmol), cloruro de furoilo **4** (0.51 g, 3.9 mmol), y Et_3N (0.39 g, 3.9 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 259 mg (0.88 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 68%;

$R_f = 0.3$ (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo); p.f.= 93-95 °C; IR (Disco de KBr): 2981 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1647 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1465 $\nu_{(\text{CH}_2)}$, 1421 $\nu_{(\text{C}-\text{N})}$, 1396 $\nu_{(\text{C}-\text{N}-\text{C})}$, 1311 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$, 754 $\nu_{(\text{C}-\text{Cl})}$ cm^{-1} . ^1H

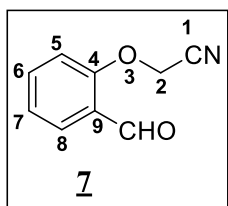
RMN (400 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 7.54 (1H, d, $J = 8.5$ Hz 6- H_{Ar}), 7.45 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, 9- H_{Ar}), 7.33 (1H, dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 14- H_{Ar}), 7.17 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 5- H_{Ar}), 6.51 (1H, dd, $J = 3.6, 0.6$ Hz, 12- H_{Ar}), 6.35 (1H, dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 13- H_{Ar}), 4.68 (2H, s, -CH₂-). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 158.5, 145.9 (+), 145.4, 140.3, 134.0, 133.8, 131.8 (+), 129.9 (+), 127.5 (+), 119.4 (+), 114.8, 111.8 (+), 38.3 (-). CG-EM: t_{R} : 29.1 min; m/z (%): 294 (M⁺, 16), 95 (100), 94 (22), 296 (10), 96 (8). Fórmula molecular: C₁₃H₈Cl₂N₂O₂ (P.M.: 295.12 g/mol).

7.5 Síntesis de 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo

En un reactor de 25 mL se disolvió el respectivo 2-hidroxibenzaldehído **6** (7.6 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y se adicionó carbonato de potasio, yoduro de sodio y bromoacetonitrilo **2** en relación molar 1/1.5/0.7/1.5 (2-hidroxibenzaldehído/K₂CO₃/NaI/BrCH₂CN) (Esquema 17). La mezcla obtenida se calentó a reflujo a 80°C entre 8 y 10 horas, cuando el monitoreo por cromatografía en capa fina (TLC) señaló el fin de la reacción. Tras enfriar el sistema a temperatura ambiente el producto fue extraído con acetato de etilo (3 x 10 mL) y la fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro, tras la eliminación del solvente a presión reducida la purificación del producto de interés se realizó en una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo como eluente, obteniendo el respectivo 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**.



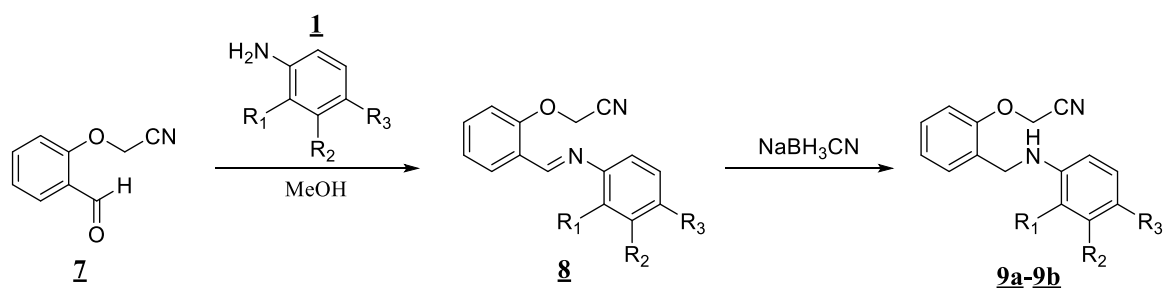
Esquema 17. Reacción de *O*-alquilación, obtención de 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo.



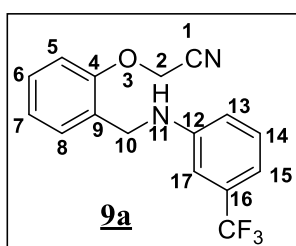
2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo (7). Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2-hidroxibenzaldehído **6** (0.92 g, 7.6 mmol), bromoacetonitrilo **2** (1.36 g, 11.4 mmol), K_2CO_3 (1.57 g, 11.4 mmol), y NaI (0.79 g, 5.3 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1100 mg (6.83 mmol) de un sólido amarillo, con un rendimiento de 90%; $R_f = 0.43$ (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo); p.f. = 65-68 °C; IR (Disco de KBr): 3080 $\nu_{(=CH_{Ar})}$, 2958 $\nu_{(C-H)}$, 1764 $\nu_{(C=O)}$, 1676 $\nu_{(CH_2)}$, 1284 $\nu_{(C-O-C)}$ cm^{-1} . 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 10.42 (1H, d, $J = 0.8$ Hz, -CHO), 7.90 (1H, dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 8- H_{Ar}), 7.63 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.4, 1.8$ Hz, 6- H_{Ar}), 7.20 (1H, tt, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 7- H_{Ar}), 7.08 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 5- H_{Ar}), 4.93 (2H, s, - CH_2 -). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 188.7 (+), 158.3, 136.1 (+), 129.6 (+), 125.7, 123.4 (+), 114.5, 112.7 (+), 53.8 (-). CG-EM: t_R : 23.9 min; m/z (%): 160 (M^+ , 100), 120 (82), 105 (81), 159 (63), 116 (62). Fórmula molecular: $C_9H_7NO_2$ (P.M.: 161.16 g/mol).

7.6 Síntesis de los 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos vía aminación reductiva

En un reactor de 25 mL se disolvió el 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7** (2.6 mmol) en metanol (10 mL) y se añadió la respectiva arilamina **1** en relación molar 1/1.5 (2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo/arilamina). La reacción se agitó a temperatura ambiente y después de 4 horas de reacción se confirmó la formación de la imina **8** por TLC y enseguida se adicionó el cianoborohidruro de sodio ($NaBH_3CN$) en relación molar 1/5 (2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo/ $NaBH_3CN$) (Esquema 18). Tras 4 horas, un monitoreo por cromatografía en capa fina (TLC) señaló el fin de la reacción y el producto fue extraído con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida, la purificación de los productos de interés se realizó en una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo como eluyente, obteniendo los respectivos 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos **9a-9b**.

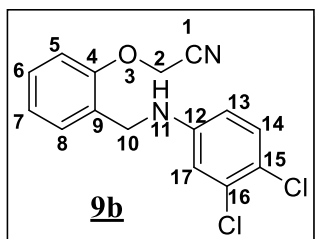


Esquema 18. Preparación de los 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos seleccionados.



2-(2-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo (9a). Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7** (0.42 g, 2.6 mmol), 3-trifluorometilanilina **1i** (0.63 g, 3.9 mmol), y NaBH₃CN (0.82 g, 13 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron

398 mg (1.3 mmol) de un sólido amarillo, con un rendimiento de 50%; $R_f = 0.56$ (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo); p.f. = 55-58 °C; IR (Disco de KBr): 3392 $\nu_{(-NH)}$, 2922 $\nu_{(=CH_{Ar})}$, 1614 $\nu_{(CH_2)}$, 1521 $\nu_{(C-N)}$, 1490 $\nu_{(C-N-C)}$, 1340 $\nu_{(C-O-C)}$, 1105 $\nu_{(C-F)}$ cm^{-1} . ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), $\delta_{(ppm)}$: 7.37 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, 8- H_{Ar}), 7.34-7.30 (1H, m, 6- H_{Ar}), 7.24 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 13- H_{Ar}), 7.08 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, 7- H_{Ar}), 6.99 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 15- H_{Ar}), 6.94 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 5- H_{Ar}), 6.86 (1H, s, 17- H_{Ar}), 6.76 (1H, dd, $J = 8.2, 2.2$, 14- H_{Ar}), 4.8 (2H, s, -OCH₂-), 4.39 (2H, s, -CH₂-), 4.25 (1H, br. s., NH). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{(ppm)}$: 154.4, 148.2, 131.8, 129.8 (+), 129.7 (+), 129.0 (+), 127.9, 125.8, 123.3 (+), 115.9 (+), 115.1, 114.1 (+), 111.9 (+), 109.2 (+), 53.8 (-), 42.9 (-). CG-EM: t_R : 28.6 min; m/z (%): 306 (M⁺, 100), 146 (73), 91 (52), 145 (46), 118 (44). Fórmula molecular: C₁₆H₁₃F₃N₂O (P.M.: 306.29 g/mol).



2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetoniitrilo (**9b**).

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 2-(2-formilfenoxi)acetoniitrilo **7** (0.42 g, 2.6 mmol), 3,4-dicloroanilina **1f** (0.63 g, 3.9 mmol), y NaBH₃CN (0.82 g, 13 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 239 mg (0.78 mmol) de un sólido amarillo, con un rendimiento de 30%; $R_f = 0.56$ (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo); p.f. = 64-67 °C; IR (Disco de KBr): 3384 $\nu_{(-NH)}$, 2960 $\nu_{(=CH_{Ar})}$, 1689 $\nu_{(CH_2)}$, 1591 $\nu_{(C-N)}$, 1483 $\nu_{(C-N-C)}$, 1218 $\nu_{(C-O-C)}$, 756 $\nu_{(C-Cl)}$ cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), $\delta_{(ppm)}$: 7.34 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, 8- H_{Ar}), 7.33-7.31 (1H, m, 6- H_{Ar}), 7.16 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, 13- H_{Ar}), 7.09-7.05 (1H, m, 5- H_{Ar}), 6.97 (1H, dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 7- H_{Ar}), 6.70 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, 17- H_{Ar}), 6.45 (1H, dd, $J = 6.0, 2.8$, 14- H_{Ar}), 4.84 (2H, s, -OCH₂-), 4.32 (2H, s, -CH₂-), 4.17 (1H, br. s., NH). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), $\delta_{(ppm)}$: 154.3, 147.5, 132.9, 130.7 (+), 129.5 (+), 129.0 (+), 127.6, 123.3 (+), 120.0, 115.1, 114.0 (+), 112.7 (+), 111.9 (+), 53.7 (-), 42.9 (-). CG-EM: t_R : 35.4 min; m/z (%): 307 (M⁺, 100), 120 (96), 173 (76), 91 (69), 309 (67). Fórmula molecular: C₁₅H₁₂Cl₂N₂O (P.M.: 307.17 g/mol).

7.7 Metodología experimental de los bioensayos de acción insecticida

Las larvas de la cepa Piedecuesta se colectaron de un criadero natural, con la asesoría y acompañamiento del personal de la Secretaria de Salud de Bucaramanga. La cepa Rockefeller fue proveída por el Centro de Control de Enfermedades ubicado en Puerto Rico; la cría en cautividad, para ambas, se encuentran plenamente establecidas desde el año 2012. Como insecticidas de referencia, y protocolos experimentales, se usaron los propuestos por la OMS,^{108,109} se usó fentión, fenitrotión, malatión, temefos, etilbromofos y clorpirifos, que fueron comprados a la empresa química Sigma-Aldrich.

Los mosquitos adultos fueron mantenidos con un fotoperiodo de 14:12 horas de luz artificial y oscuridad, a una temperatura de 28 ± 2°C y 70-75 % de humedad relativa. Se alimentaron de forma permanente con solución de sacarosa al 10%, y tres veces por semana se les suministró sangre. Para alimentar las larvas se usó purina Dog Chow cachorros[®], y el

agua usada en todos los procesos, eclosión, cría y bioensayos, fue agua comercial Brisa aireada por 48 horas. En todos los bioensayos se usaron larvas en tercer instar tardío.

Las soluciones madre de todos los compuestos prueba fueron preparadas en etanol analítico, la del malatión en agua, y para el resto de insecticidas en DMSO; de estas se prepararon soluciones stock de concentraciones seriadas en agua, sin que la concentración del disolvente superará el 1.2% para el etanol y el 1.0% para el DMSO (a concentraciones mayores a estas, los disolventes causan mortalidad). Se realizaron dos controles, uno con agua, y otro con la solución de concentración máxima de disolvente usado. Si en los ensayos se presentaba alguna mortalidad en los controles, el bioensayo se descartaba. Los resultados obtenidos se procesaron en función de la mortalidad y la concentración, calculando los parámetros estadísticos usando el método de regresión logarítmica Probit, en el programa IBSS spss statistics 19 para Windows 10. Cada experimento se realizó por triplicado en semanas diferentes.

Previo a los bioensayos se realizaron curvas preliminares, en concentraciones seriadas, para determinar las concentraciones de trabajo, para el malatión desde 10 hasta 0.1 ppm, para los demás insecticidas desde 2 hasta 0.00125 ppm; y para los compuestos desde 100 hasta 1.6 ppm. Para los ensayos se usaron recipientes desechables de plástico con una profundidad de 5 cm. Para cada ensayo y para cada concentración se usaron cinco lotes de 25 larvas por cada uno, y se realizaron tres replicas para cada una.

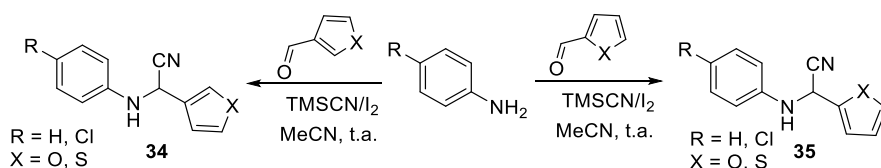
Lotes de 25 larvas fueron transferidas a recipientes plásticos que contenían agua, posteriormente se les adicionó la solución stock hasta lograr el volumen y la concentración deseada. La mortalidad se leyó a las 24, y 48 horas, a excepción del Fentión y el Fenitrotión, donde el 100% de mortalidad ocurrió a las 6 y 8 horas, respectivamente, de haber iniciado el ensayo. Se consideraron muertas aquellas larvas incapaces de elevarse a la superficie, a las que no presentaban movimientos de buceo característicos cuando se perturbaba el agua, y a las larvas inmóviles.

8 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), desde hace ya varios años se ha interesado en la química y biología de los α -amino nitrilos, sintetizando el alcaloide girgensohnina^{110,111} y estudiando diferentes métodos de obtención de los α -amino nitrilos.

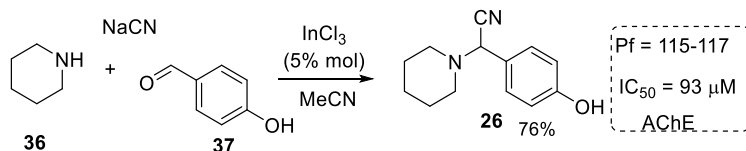
8.1 Antecedentes del LQOBio

En el 2008 se reportó la síntesis de los α -amino nitrilos **34** y **35**, compuestos con anillos heterocíclicos (furano y tiofeno),¹¹² usando el TMSCN (fuente de CN) y I₂ (catalizador) en MeCN a temperatura ambiente (Esquema 19).



Esquema 19. Obtención de α -amino nitrilos **34**, **35** con anillos heterocíclicos (furano y tiofeno).

Buscando nuevas condiciones de reacción de Strecker (fuentes de CN asequibles, catalizadores efectivos), se realizó la síntesis total de la girgensohnina [2-(4-hidroxifenil)-2-(piperidin-1-il)acetonitrilo] **26**.⁹⁶ En esta síntesis del producto natural se utilizaron cianuro de potasio como fuente de CN y cloruro de Indio (InCl₃) como catalizador (Esquema 20).



Esquema 20. Primera síntesis de la girgensohnina.

Durante este trabajo se encontró que la girgensohnina inhibe a nivel micromolar (IC₅₀ 93 μ M) la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE), responsable de la regulación de la acetilcolina que está involucrada en el proceso de neurotransmisión en organismos animales.

Tomando el alcaloide girsensohnina como modelo, se generó una librería de sus análogos.⁹⁷ Evaluando sus actividades inhibitorias enzimáticas (AChE) e insecticidas frente las larvas del mosquito *A. aegypti*, identificando el α -amino nitrilo [2-(3,4-dimetoxifenil)-2-(piperidin-1-il)acetonitrilo] **38** (Fig. 5) con propiedades insecticidas (CL₅₀ 88.12 ppm) y anti-AChE (IC₅₀ 51 μ M) aceptable para tenerla como líder.

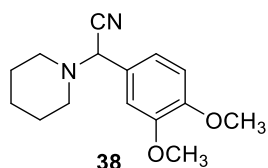
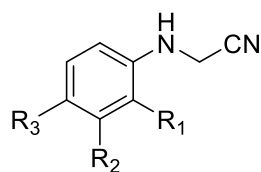


Figura 5. Estructura de α -amino nitrilo con propiedades insecticidas.

Estos antecedentes del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) dan soporte químico y biológico a los compuestos sintetizados en esta investigación. Las reacciones para la obtención de los diferentes productos, son reacciones de una o dos etapas sintéticas, preparando 2-(arilamino)acetoniros como productos y precursores de furancarboxamidas. Además, se prepararon 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetoniros a partir de 2-(2-formilfenoxi)acetoniros previamente sintetizado.

8.2 Síntesis de los 2-(arilamino)acetoniros vía reacción de *N*-alquilación

La reacción de *N*-alquilación, es una reacción que no utiliza catalizadores, ni fuentes de cianuro que generan ambientes fuertemente alcalinos. Además, es una alternativa en la construcción del bloque estructural α -amino nitrilo. Para esta primera etapa de síntesis, se logró preparar una nueva serie de 2-(arilamino)acetoniros (**3a-3j**) (Fig. 6), mediante la *N*-alquilación de diversas arilaminas con bromoacetoniros, empleando acetoniros como disolvente, yoduro de potasio como promotor de la reacción y carbonato de potasio como agente neutralizante.



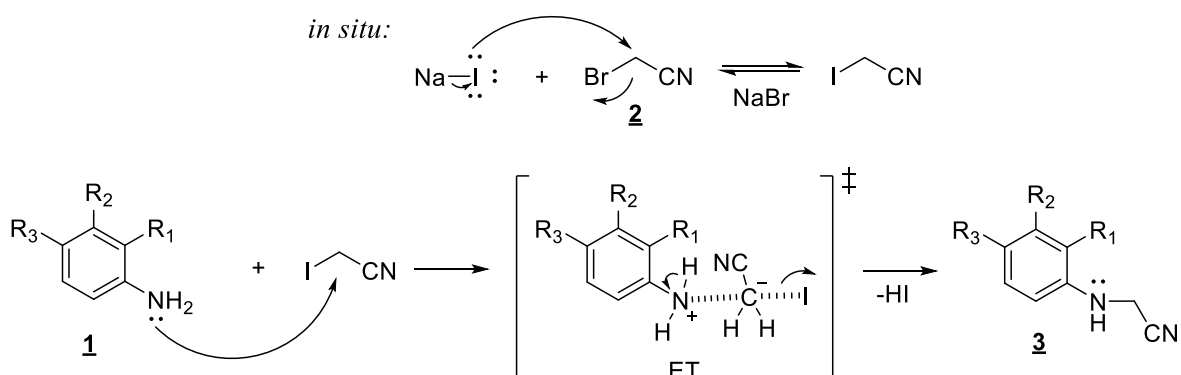
3a-3j

Comp.	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i	3j
R₁	-H	-H	-NO ₂	-H	-Cl	-H	-CH ₃	-NO ₂	-H	-CN
R₂	-H	-H	-H	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	-CF ₃	-H
R₃	-H	-OCH ₃	-H	-Cl	-H	-Cl	-H	-OCH ₃	-H	-H

Figura 6. 2-(arilamino)acetonitrilos preparados.

El proceso de *N*-alquilación entre las arilaminas y el bromoacetonitrilo generó los diversos 2-(arilamino)acetonitrilos **3a-3j** con rendimientos que oscilaron entre el 31% y 90%. La variación en la naturaleza de los sustituyentes y la diferente posición de los mismos dentro del anillo aromático varió significativamente los rendimientos de la reacción; siendo el 2-(3,4-diclorofenilamino)acetonitrilo **3f** el compuesto con menor y el 2-(2-nitrofenilamino)acetonitrilo **3c** el de mayor rendimiento.

La síntesis de los 2-(arilamino)acetonitrilos (**3a-3j**) ocurre a través de una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2)¹¹³. Se produce un intercambio *in situ* del bromo del haluro de alquilo por yodo, siendo este último mejor grupo saliente. La amina de la arilamina **1** realiza un ataque nucleofílico sobre el carbono electrodeficiente del haluro de alquilo, pasando por un intermediario inestable para la posterior salida del ácido y formación del 2-(arilamino)acetonitrilo **3** respectivo. (Esquema 21).



Esquema 21. Mecanismo de reacción para la formación de 2-(arilamino)acetonitrilos **3**.

Todos los 2-(arilamino)acetonitrilos se analizaron mediante espectroscopía infrarroja y espectrometría de masas (EM), identificando las bandas de absorción típicas para los grupos funcionales presentes en las moléculas, además se confirmó el peso correspondiente a la fórmula molecular condensada de estos derivados (Tabla 1).

Tabla 1. Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de los 2-(arilamino)acetonitrilos preparados.

Comp.	Fórmula Molecular	P.M. (g/mol)	EM (M^+ , m/z)	t_R (min)	R_f^*	P.f (°C)	Rend. (%)	Bandas de absorción IR (cm^{-1})			
								Vib. T. N-H	Vib. F. -CH ₂	Vib. T. C-N	Vib. T. C-N-C
3a	C ₈ H ₈ N ₂	132.17	132	19.7	0.56	36-39	59	3384	1600	1512	1492
3b	C ₉ H ₁₀ N ₂ O	162.19	162	21.4	0.43	70-73	32	3340	1508	1463	1431
3c	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂	177.16	177	23.1	0.43	134-137	90	3388	1612	1570	1498
3d	C ₈ H ₇ ClN ₂	166.61	166	21.3	0.56	65-67	68	3408	1597	1498	1425
3e	C ₈ H ₇ ClN ₂	166.61	166	18.9	0.70	Líquido	89	3398	1597	1504	1438
3f	C ₈ H ₆ Cl ₂ N ₂	201.05	200	24.4	0.42	95-98	31	3361	1598	1512	1469
3g	C ₉ H ₉ ClN ₂	180.63	180	21.9	0.58	62-64	73	3415	1579	1508	1460
3h	C ₉ H ₉ N ₃ O ₃	207.19	207	26.4	0.45	108-112	85	3381	1573	1504	1400
3i	C ₉ H ₇ F ₃ N ₂	200.16	200	17.7	0.60	Líquido	62	3388	1616	1519	1496
3j	C ₉ H ₇ N ₃	157.18	157	22.1	0.46	114-117	33	3377	1602	1517	1458

* Placas Silufol UV254. Éter de petróleo: Acetato de Etilo (3:1)

El análisis por espectroscopía infrarroja señaló coherencia entre los grupos funcionales presentes en las moléculas sintetizadas y las bandas de absorción observadas. El espectro tomado como referencia (Fig. 7) del compuesto **3i** muestra bandas características para las vibraciones de tensión del enlace (N-H) alrededor de 3377 cm^{-1} , la banda de flexión del enlace (-CH₂) en 1602 cm^{-1} y la banda de tensión correspondiente al enlace nitrílico (-C≡N) en 2198 cm^{-1} ; sin embargo esta banda de tensión solo se ve en el espectro de la molécula de referencia, para los demás compuestos no se evidencia debido a que su absorción es baja por efecto de los grupos funcionales presentes en la molécula.

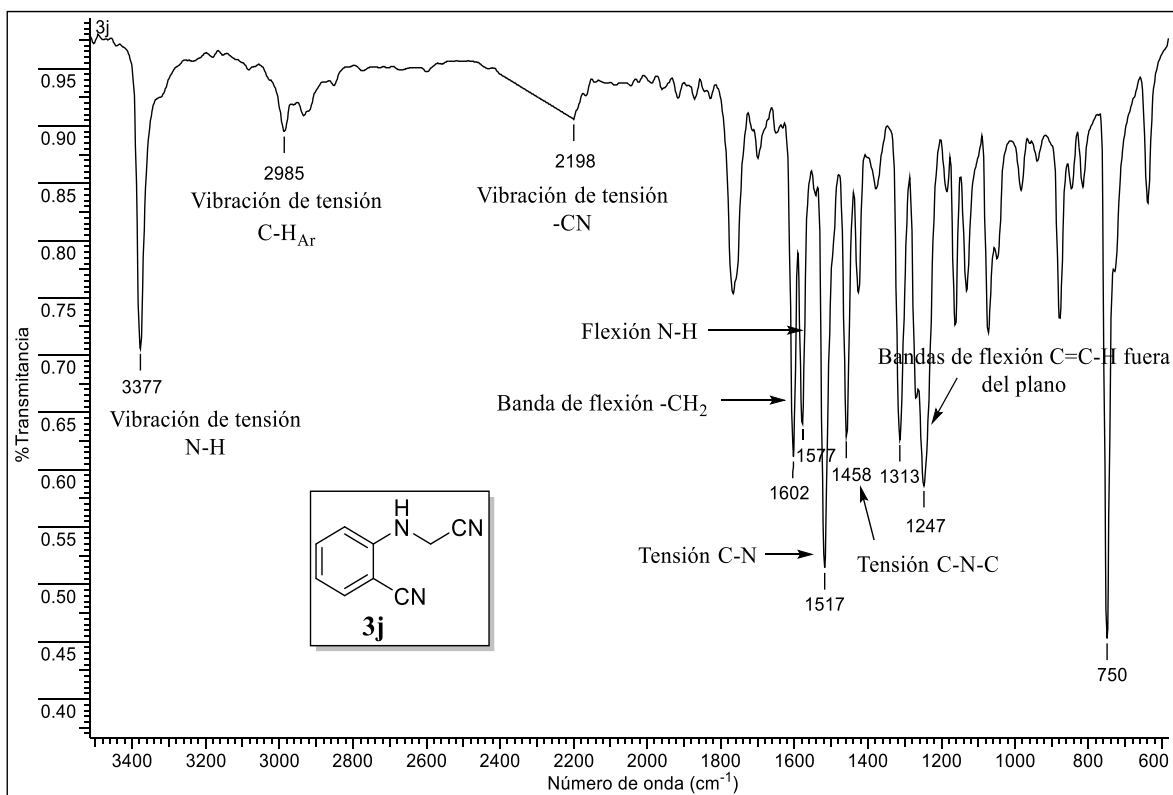


Figura 7. Espectro infrarrojo de *N*-(antranilonitril)acetonitrilo **3j**.

Mediante espectrometría de masas fue posible corroborar la formación de los compuestos **3a-3j**, ya que la relación m/z del ion molecular corresponde a la masa nominal de sus fórmulas moleculares condensadas (Tabla 1). El fragmentograma (Fig. 8) para el compuesto de referencia **3j** (P.M.: 157.18 g/mol), muestra el patrón de fragmentación y una relación m/z para el ion molecular de 157.

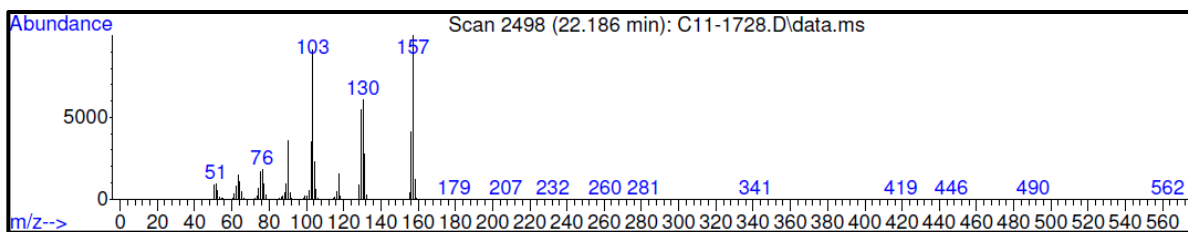
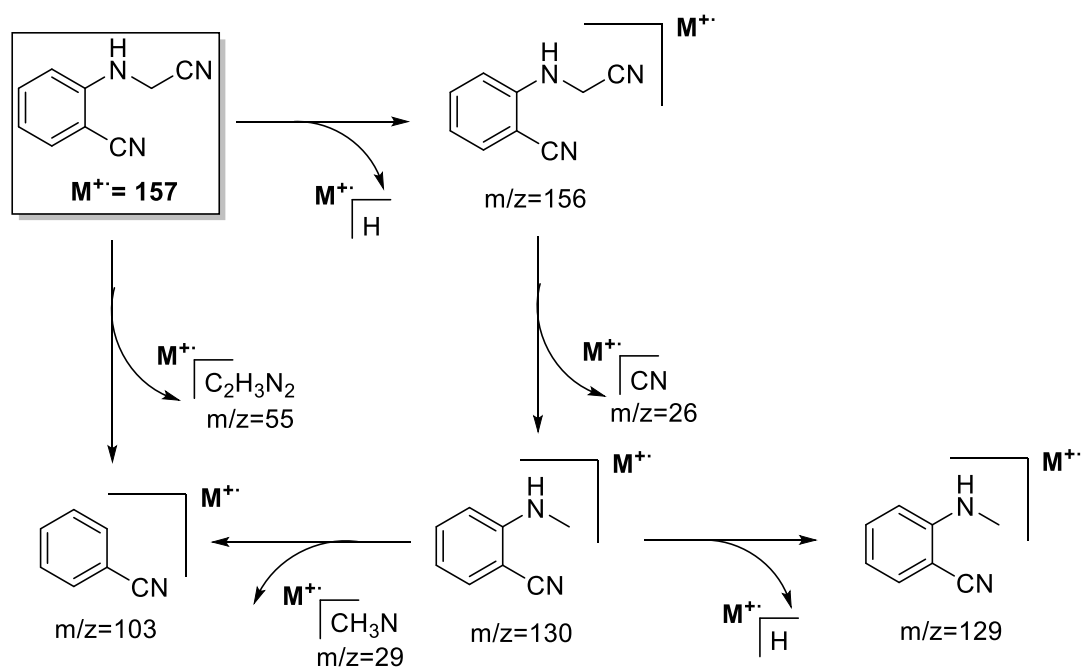


Figura 8. Fragmentograma de *N*-(antranilonitril)acetonitrilo **3j**.

En el esquema 22 se ilustra la ruta de fragmentación propuesta para el compuesto **3j**, el ion molecular sufre una ruptura en el enlace con la amina, generando uno de los picos más relevantes con un $m/z = 103$. Por otro lado, el ion molecular pierde un hidrogeno formando

el ion con $m/z = 156$ que a su vez sufre la fragmentación del enlace nitrílico proveniente de la *N*-alquilación, dando lugar al pico con $m/z = 130$ que también contribuye a la abundancia del pico con $m/z = 103$.



Esquema 22. Posible ruta de fragmentación de *N*-(antranilonitril)acetonitrilo **3j**.

La ruta de fragmentación para los demás compuestos ocurre de manera similar, se da mediante rupturas a la cadena alifática proveniente de la *N*-alquilación.

En el espectro de 1H -RMN del compuesto **3j** (Fig. 9), se diferencian con claridad diversos grupos de protones. En campos bajos se encuentran todos los protones de la región aromática; el protón $7-H_{Ar}$ aparece a 7.54 ppm como un doblete de dobletes con una $J = 8.5$ y 1.1 Hz indicando su acoplamiento con el protón $8-H_{Ar}$ (6.81 ppm, d, $J = 8.4$ Hz) y $6-H_{Ar}$ (7.49 ppm, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz) respectivamente. El protón $6-H_{Ar}$ aparece a 7.49 ppm como un doblete de dobletes con una $J = 7.7$ y 1.5 Hz indicando su acoplamiento con el protón $5-H_{Ar}$ (6.89 ppm, td, $J = 7.7, 0.8$ Hz) y $7-H_{Ar}$ (7.54 ppm, dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz). El protón $5-H_{Ar}$ aparece a 6.89 ppm como un triplete de dobletes con una $J = 7.7$ y 0.8 Hz indicando su acoplamiento con el protón $6-H_{Ar}$ (7.49 ppm, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz) y $7-H_{Ar}$ (7.54 ppm, dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz) respectivamente. El protón $8-H_{Ar}$ aparece a 6.81 ppm como un doblete con

una $J = 8.4$ Hz indicando su acoplamiento con el protón $7-H_{Ar}$ (7.54 ppm, dd, $J = 8.5$, 1.1 Hz) mencionado anteriormente. A campos altos se encuentra la señal del protón amínico (NH) a 5.14 ppm como un triplete con una $J = 6.1$ Hz indicando su acoplamiento a tres enlaces de distancia con los protones metilénicos $-CH_2-$ (4.21 ppm, d, $J = 6.6$ Hz). La señal de los protones metilénicos se evidencia como un doblete a 4.21 ppm con una $J = 6.6$ Hz coincidiendo con el acoplamiento con el protón amínico. Este tipo de acoplamiento no se da para todas las moléculas, debido a que el protón amínico es muy lábil y su señal es ancha y con baja intensidad. La presencia de estas señales corrobora la efectiva reacción de N -alquilación sobre las arilaminas.

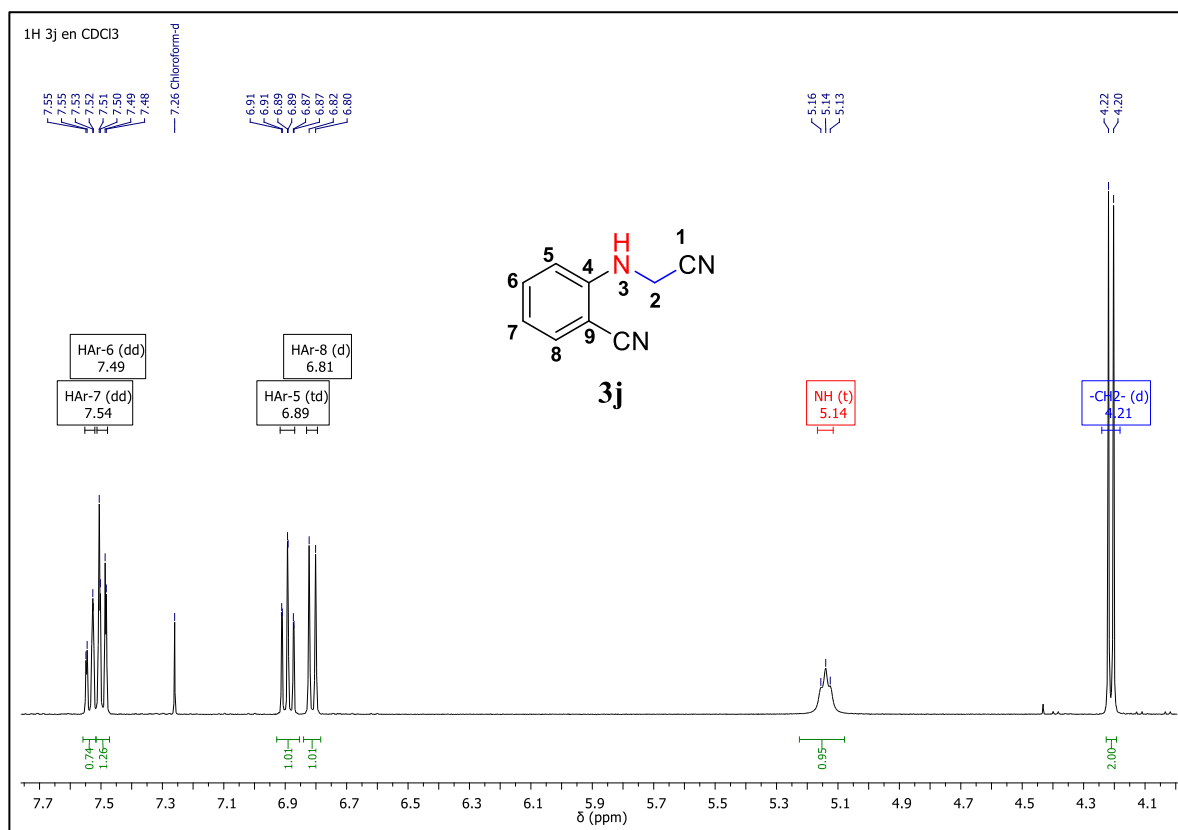


Figura 9. Espectro de ^1H -RMN de N -(antranilonitril)acetonitrilo **3j**.

En el espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **3j** (Fig. 10), se muestran las señales correspondientes a los carbonos presentes en la molécula. Las señales con intensidad baja a 147.6 y 97.8 ppm, hacen referencia a los carbonos cuaternarios aromáticos C-4 y C-9; Para los demás carbonos aromáticos, se evidencian señales similares en intensidad a 134.7,

133.3, 119.3 y 111.1 ppm que corresponden a los carbonos metínicos aromáticos C-6, C-8, C-7 y C-5 respectivamente. La señal del carbono nitrílico proveniente de la reacción de *N*-alquilación aparece a 117.2 ppm, corrimiento químico característico para este tipo de carbonos y presente en todos los espectros. El carbono metilénico formado por la reacción, tiene una señal característica a 31.8 ppm con intensidad media. Mediante el análisis de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se corroboró la formación del compuesto esperado.

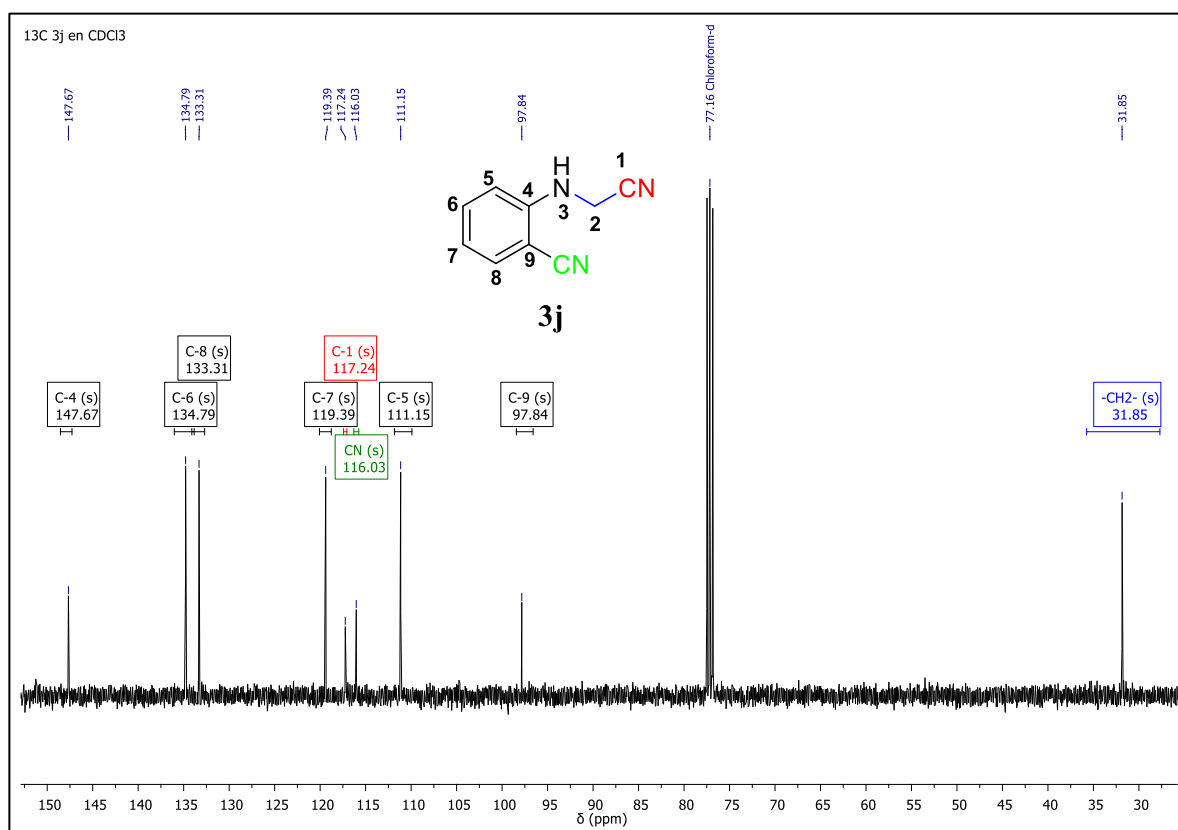


Figura 10. Espectro de ^{13}C -RMN de *N*-(antranilonitril)acetonitrilo **3j**.

Con el fin de comprobar la correcta asignación de las señales mostradas en ^{13}C -RMN, se realizó el experimento DEPT-135 para el compuesto **3j** (Fig. 11), donde se evidencia la desaparición de las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios aromáticos C-4 y C-9 a 147.6 y 97.8 ppm, así como la ausencia del carbono cuaternario nitrílico a 117.2 ppm. Las señales con fase positiva corresponden a los carbonos metínicos aromáticos C-6, C-8, C-7 y C-5 a 134.6, 133.2, 119.4 y 111.0 ppm respectivamente. La señal con fase negativa a

31.8 ppm, indica que se trata de un carbono metilénico y corresponde al carbono formado por la reacción de *N*-alquilación.

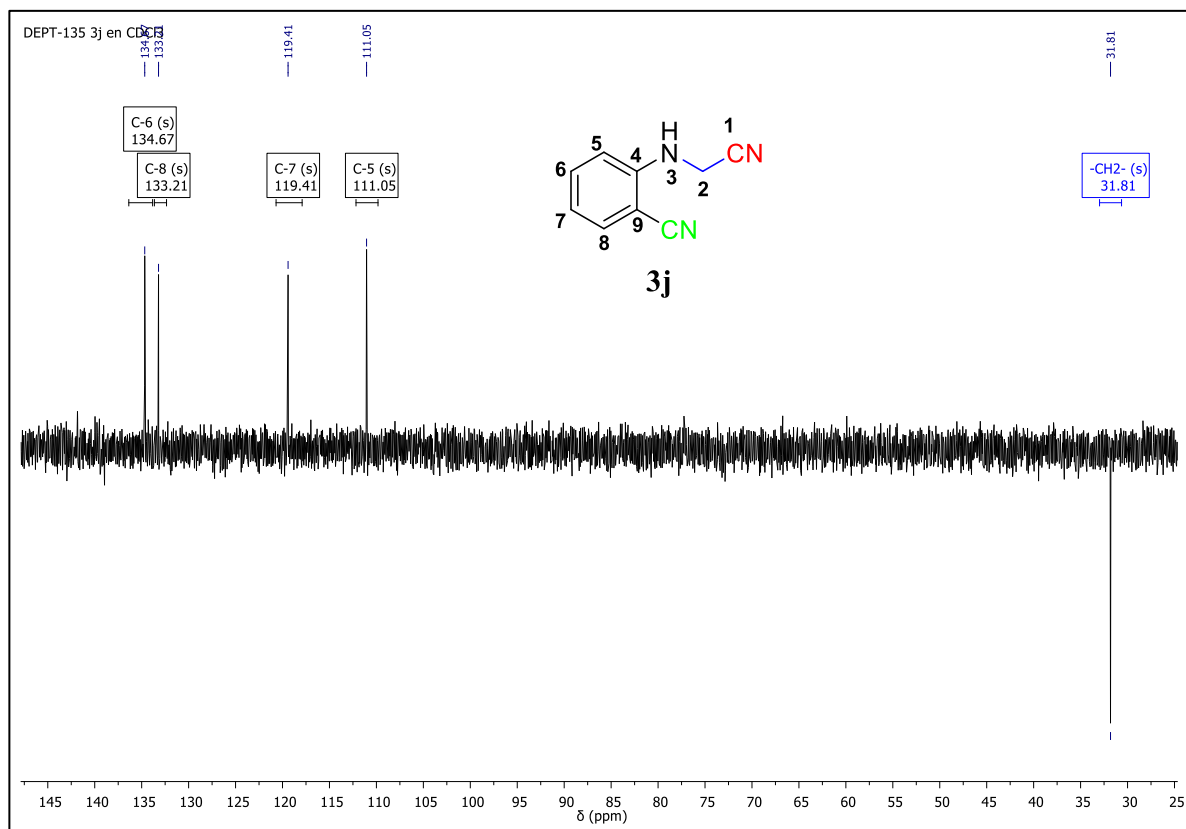
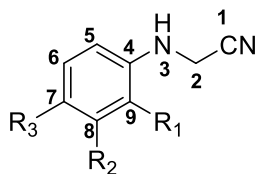


Figura 11. Espectro DEPT-135 de *N*-(antranilonitril)acetonitrilo **3j**.

El análisis desarrollado a los espectros de ¹H-RMN, ¹³C-RMN y DEPT-135 de los 2-(arilamino)acetonitrilos, entregó información tangible que corroboró el éxito de la reacción de *N*-alquilación.

Toda la información de resonancia magnética nuclear para la caracterización de los demás 2-(arilamino)acetonitrilos se encuentra organizada en las Tablas 2 y 3.

Tabla 2. Datos espectrales de ^1H -RMN de los 2-(arilamino)acetonitrilos sintetizados **3a-3j**.



3a-3j

Datos de ^1H -RMN (δ [ppm], multiplicidad, J [Hz])										
Comp.	Aromáticos					Sustituyentes			-NH-	-CH ₂ -
	5- H_{Ar}	6- H_{Ar}	7- H_{Ar}	8- H_{Ar}	9- H_{Ar}	R ₁	R ₂	R ₃		
3a	6.71, dd $J_{5,6} = 8.6$ $J_{5,7} = 0.9$	7.28, dd $J_{6,5} = 8.6$ $J_{6,7} = 7.4$	6.92-6.88 m	7.28, dd $J_{8,9} = 8.6$ $J_{8,7} = 7.4$	6.71, dd $J_{9,8} = 8.6$ $J_{9,7} = 0.9$	---	---	---	3.79 br. s.	4.07 s
3b	6.69, d $J_{5,6} = 2.3$	6.86, d $J_{6,5} = 2.3$	---	6.84, d $J_{8,9} = 2.4$	6.68, d $J_{9,8} = 2.3$	---	---	-OCH ₃ 3.77 s	1.25 br. s.	4.04, d $J = 6.6$
3c	6.04, ddd $J_{5,6} = 8.4$ $J_{5,7} = 7.3$ $J_{5,8} = 1.1$	6.75, ddd $J_{6,5} = 7.1$ $J_{6,7} = 1.5$ $J_{6,8} = 0.7$	7.38, dd $J_{7,8} = 8.5$ $J_{7,6} = 1.5$	6.08, d $J_{8,7} = 8.6$	---	-NO ₂	---	---	0.80 br. s.	3.46, d $J = 6.5$
3d	6.63, d $J_{5,6} = 8.9$	7.22, d $J_{6,5} = 8.9$	---	7.22, d $J_{8,9} = 8.9$	6.63, d $J_{9,8} = 8.9$	---	---	-Cl	3.72 br. s.	4.07 s
3e	6.76, dd $J_{5,6} = 8.1$ $J_{5,7} = 1.3$	7.23, dd $J_{6,5} = 7.8$ $J_{6,7} = 1.2$	6.81, td $J_{7,8} = 7.8$ $J_{7,6} = 1.4$	7.32, dd $J_{8,7} = 7.9$ $J_{8,6} = 1.5$	---	-Cl	---	---	4.72 br. s.	4.15 s
3f	6.54, dd $J_{5,6} = 8.7$ $J_{5,9} = 2.8$	7.29, d $J_{6,5} = 8.7$	---	---	6.79, d $J_{9,5} = 2.8$	---	-Cl	-Cl	4.15 br. s.	4.08, d $J = 5.6$
3g	6.60, d $J_{5,6} = 8.1$	7.11, td $J_{6,5} = 8.1$ $J_{6,7} = 0.4$	6.94, dd $J_{7,5} = 8.0$ $J_{7,6} = 0.6$	---	---	-CH ₃ 2.22 s	-Cl	---	4.01 br. s.	4.14 s
3h	7.31-7.27 m	7.63, dt $J_{6,5} = 1.5$ $J_{6,8} = 0.7$	---	7.70, d $J_{8,5} = 3.0$	---	-NO ₂	---	-OCH ₃ 3.82 s	3.58 br. s.	4.30, d $J = 6.1$
3i	6.85, dd $J_{5,6} = 8.2$ $J_{5,7} = 2.5$	7.36, td $J_{6,7} = 7.6$ $J_{6,5} = 3.7$	7.12, d $J_{7,6} = 7.7$	---	6.90 s	---	-CF ₃	---	4.30 br. s.	4.12, d $J = 6.5$
3j	6.89, td $J_{5,6} = 7.7$ $J_{5,7} = 0.8$	7.49, dd $J_{6,5} = 7.7$ $J_{6,7} = 1.5$	7.54, dd $J_{7,8} = 8.5$ $J_{7,6} = 1.1$	6.81, d $J_{8,7} = 8.4$	---	-CN	---	---	5.14, t $J = 6.1$	4.21, d $J = 6.6$

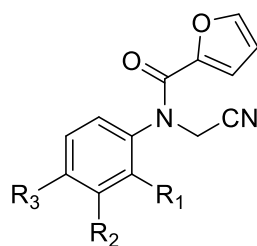
Tabla 3. Datos espectrales de ^{13}C -RMN de los 2-(arilamino)acetonitrilos sintetizados **3a-3j**.

Comp.	Datos de ^{13}C -RMN (δ [ppm])										
	Aromáticos						Sustituyentes			-CH ₂ -	-CN
	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	R ₁	R ₂	R ₃		
3a	145.0	129.6	113.6	120.0	113.6	129.6	---	---	---	32.6	117.1
3b	138.9	115.4	115.1	153.9	115.1	115.4	---	---	-OCH ₃ 55.7	33.8	117.3
3c	142.6	118.3	113.3	127.3	136.9	133.8	-NO ₂	---	---	31.5	115.6
3d	143.6	129.5	114.8	124.9	114.8	129.5	---	---	-Cl	32.7	116.8
3e	120.2	111.6	128.1	119.9	129.6	141.1	-Cl	---	---	32.1	116.6
3f	144.6	113.2	115.1	123.1	133.4	131.1	---	-Cl	-Cl	32.6	116.3
3g	144.4	109.0	120.8	127.5	135.2	121.4	-CH ₃ 13.5	-Cl	---	32.7	116.9
3h	147.3	114.7	126.4	151.6	108.6	137.7	-NO ₂	---	-OCH ₃ 56.0	31.8	119.8
3i	145.4	125.4	130.2	116.5 $^3J^{13}\text{C}-^{19}\text{F}=5.7$	132.1	110.1 $^3J^{13}\text{C}-^{19}\text{F}=4.0$	---	-CF ₃ 131.8	---	32.4	122.7
3j	147.6	111.1	134.7	119.3	133.3	97.8	-CN 116.0	---	---	31.8	117.2

La exitosa síntesis de los 2-(arilamino)acetonitrilos, permitió continuar con el desarrollo de esta investigación; sintetizar furancarboxamidas **5**, partiendo de 2-(arilamino)acetonitrilos seleccionados.

8.3 Síntesis de furancarboxamidas

A partir de los 2-(arilamino)acetonitrilos seleccionados (**3a**, **3b**, **3d**, **3f**), se logró preparar una serie de nuevas furancarboxamidas (**5a-5d**), mediante una reacción de *N*-acilación con cloruro de furoilo, empleando diclorometano como disolvente y trietilamina como agente neutralizante (Fig. 12).



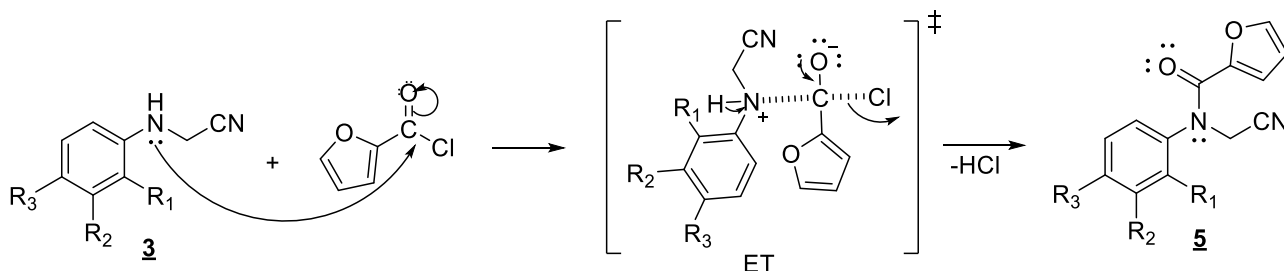
5a-5d

Comp.	5a	5b	5c	5d
R₁	-H	-H	-H	-H
R₂	-H	-H	-H	-Cl
R₃	-H	-OCH ₃	-Cl	-Cl

Figura 12. Furancarboxamidas preparadas.

El proceso de *N*-acilación entre los 2-(arilamino)acetonitrilos y el cloruro de furoilo generó diversas furancarboxamidas **5** con rendimientos que oscilaron entre 35% y 95%. La variación en los rendimientos de reacción es por la naturaleza de los sustituyentes y la diferente posición de los mismos dentro del anillo aromático; siendo la *N*-(cianometil)-*N*-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida **5b** el compuesto con menor rendimiento y la *N*-(cianometil)-*N*-fenilfuran-2-carboxamida **5a** el de mayor.

La síntesis de las furancarboxamidas (**5a-5d**) ocurre a través de una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2)¹¹³. La amina del 2-(arilamino)acetonitrilo **3** realiza un ataque nucleofílico sobre el carbono electrodeficiente del haluro de ácido carboxílico, pasando por un intermediario inestable para la posterior salida del ácido y la formación de la respectiva furancarboxamida **5** (Esquema 23).



Esquema 23. Mecanismo de reacción para la formación de furancarboxamidas **5**.

Todas las furancarboxamidas se analizaron mediante espectroscopía infrarroja y espectrometría de masas (EM), identificando las bandas de absorción típicas para los

grupos funcionales presentes en la molécula, además se demostró que la relación m/z del ion molecular corresponde al peso molecular de los compuestos (Tabla 4).

Tabla 4. Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de las furancarboxamidas preparadas.

Comp.	Fórmula Molecular	P.M. (g/mol)	EM (M ⁺ , m/z)	t _R (min)	R _f [*]	P.f (°C)	Rend. (%)	Bandas de absorción IR (cm ⁻¹)			
								Vib. T. C=O	Vib. F. -CH ₂	Vib. T. C-N	Vib. T. C-N-C
5a	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂	226.24	226	25.6	0.21	70-74	95	1637	1490	1467	1421
5b	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃	256.26	256	28.5	0.18	Líquido	35	1643	1510	1467	1396
5c	C ₁₃ H ₉ ClN ₂ O ₂	260.68	260	28.0	0.28	80-85	93	1637	1469	1400	1315
5d	C ₁₃ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂	295.12	294	29.1	0.30	93-95	68	1647	1465	1421	1396

* Placas Silufol UV254. Éter de petróleo: Acetato de Etilo (3:1)

En el análisis por espectroscopía infrarroja de las moléculas sintetizadas se evidencia la desaparición de la banda para la vibración de tensión del enlace amínico (N-H) y la presencia de la vibración de tensión del enlace carboxílico (C=O) alrededor de 1643 cm⁻¹, confirmando la exitosa y completa reacción de *N*-acilación. Otras bandas importantes identificadas en el espectro para los grupos funcionales presentes en el compuesto de referencia **5b** son la banda de flexión del enlace (-CH₂) en 1510 cm⁻¹, la vibración de tensión del enlace (C-N) en 1467 cm⁻¹ y la banda de tensión correspondiente al enlace carboxílico (C=O) en 1643 cm⁻¹.

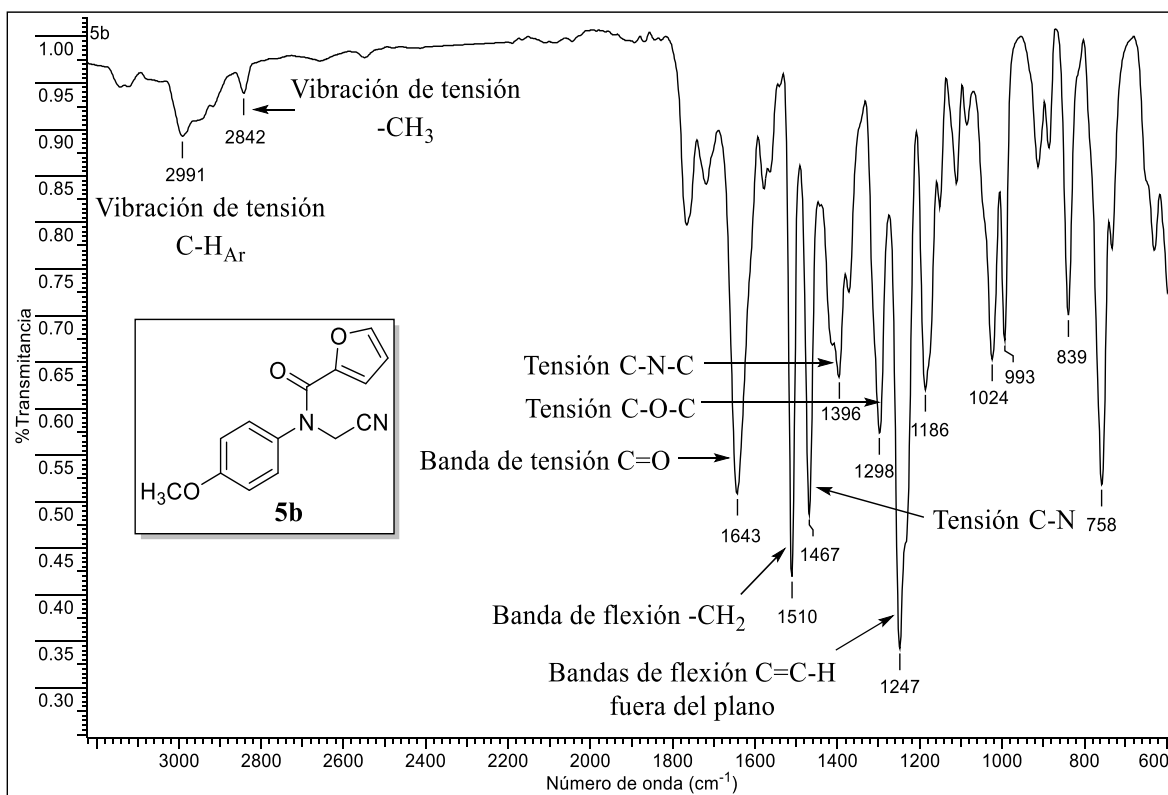


Figura 13. Espectro infrarrojo de *N*-(cianometil)-*N*-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida **5b**.

En espectrometría de masas la relación m/z del ion molecular corresponde a la masa nominal de la fórmula molecular para los compuestos preparados **5a-5d**. El fragmentograma para el compuesto de referencia **5b** (P.M.: 256.26 g/mol), muestra el patrón de fragmentación y una relación m/z para el ion molecular de 256 (Figura 14).

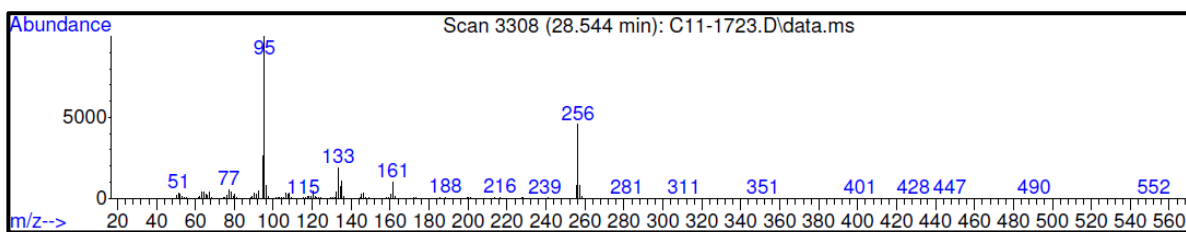
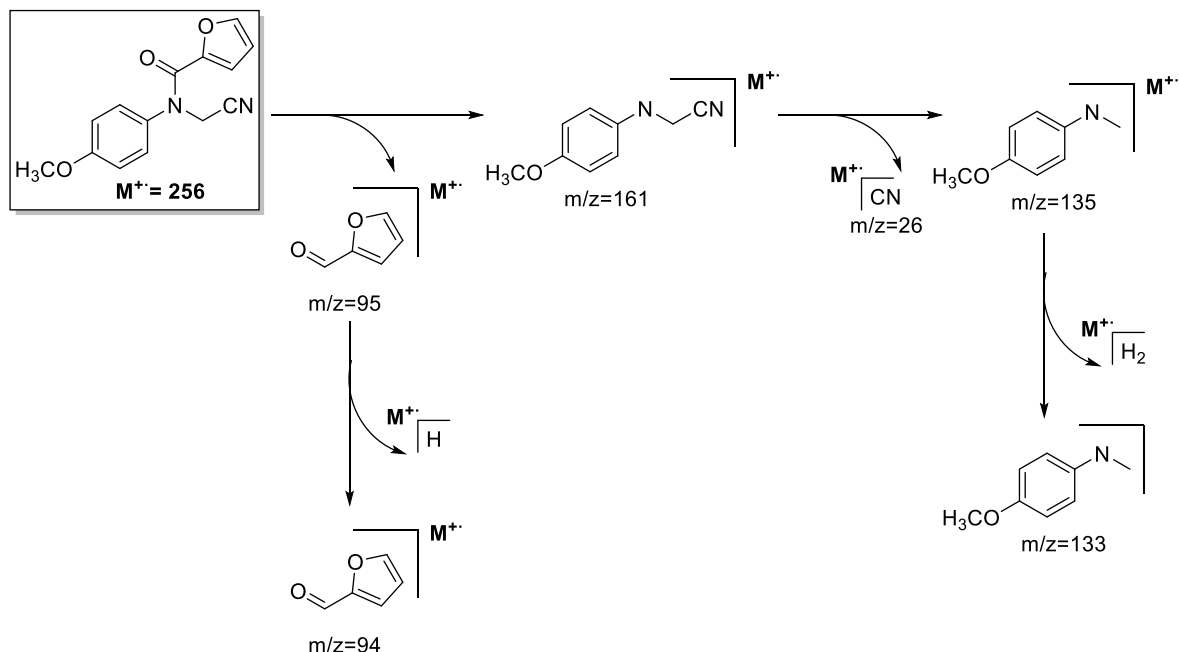


Figura 14. Fragmentograma de *N*-(cianometil)-*N*-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida **5b**.

Analizando el fragmentograma del compuesto **5b**, se deduce una posible ruta de fragmentación (Esquema 24) donde el ion molecular sufre una ruptura del enlace que existe entre la amina y el carboxilo proveniente de la reacción de *N*-acilación, generando el pico base que tiene una relación $m/z = 95$; el otro fragmento sufre un desprendimiento del enlace

nitrílico dando lugar al pico con $m/z = 135$, donde se da la salida de una molécula de hidrogeno para formar uno de los picos relevantes con una relación $m/z = 133$.



Esquema 24. Posible ruta de fragmentación de *N*-(cianometil)-*N*-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida **5b**.

La ruta de fragmentación para las demás furancarboxamidas ocurre de manera similar, debido a que todos los fragmentogramas obtenidos tienen como pico base la señal con la relación $m/z = 95$, lo que sugiere que la ruptura mostrada anteriormente se da para todos los compuestos preparados.

En el espectro de 1H -RMN del compuesto **5b** tomado como referencia (Fig. 15), se evidencia la presencia de tres señales correspondientes a los protones aromáticos del anillo de furano, el protón $14-H_{Ar}$ aparece como un doblete a 7.40 ppm con una $J = 1.2$ Hz indicando su acoplamiento con el protón $13-H_{Ar}$ (6.24 ppm, dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz). El protón $13-H_{Ar}$ aparece como un doblete de dobletes a 6.24 ppm con una $J = 3.6$ y 1.7 Hz indicando su acoplamiento con el protón $12-H_{Ar}$ (5.84 ppm, d, $J = 3.4$ Hz) y $14-H_{Ar}$ respectivamente. A valores de campo más bajo se encuentra una señal como doblete a 7.25 ppm, corresponde a los protones aromáticos $5-H_{Ar}$ y $9-H_{Ar}$ con una $J = 9.1$ Hz indicando su acoplamiento con los protones aromáticos $6-H_{Ar}$ y $8-H_{Ar}$ (6.98 ppm, d, $J = 8.9$ Hz), estas señales integran para

dos protones debido a que los protones son simétricos. En campos altos se encuentra la señal como singlete de los protones metilénicos a 4.70 ppm y la señal como singlete de los protones del sustituyente metoxilo del anillo aromático a 3.86 ppm.

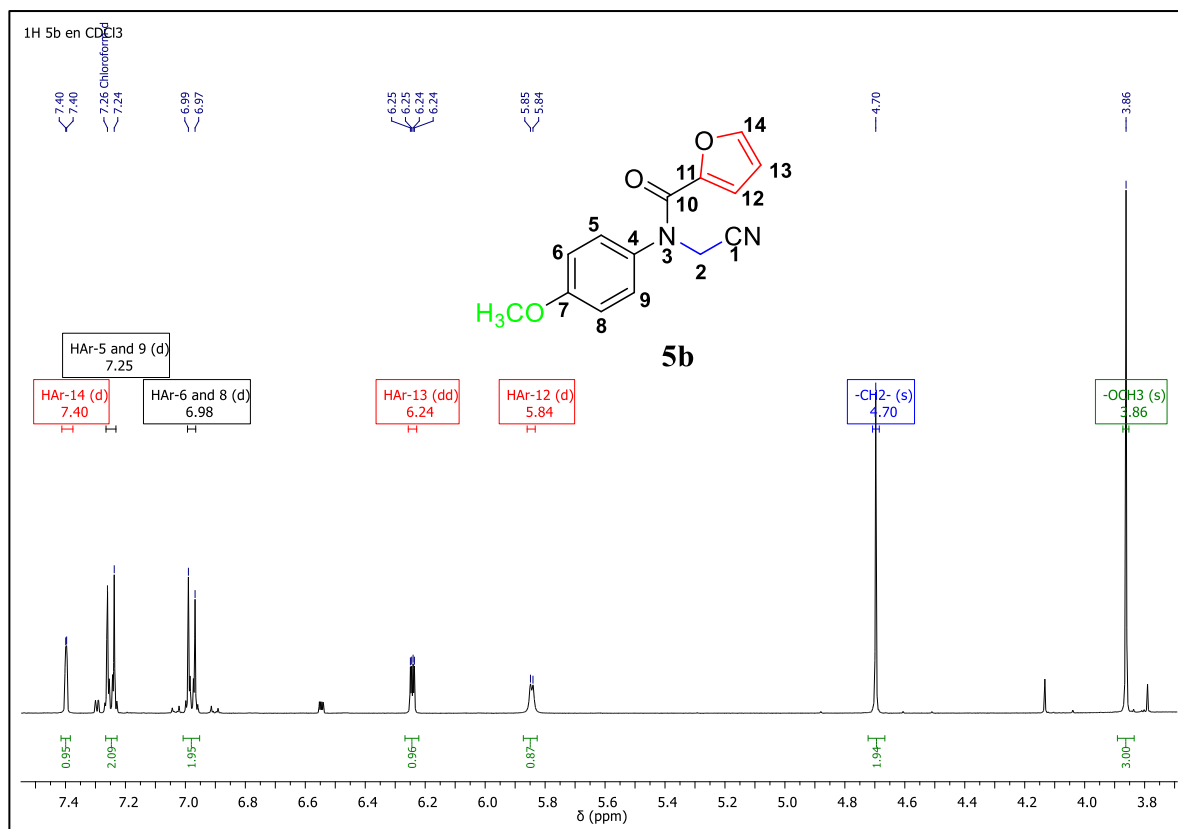


Figura 15. Espectro de ¹H-RMN de *N*-(cianometil)-*N*-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida **5b**.

El espectro de ¹³C-RMN del compuesto **5b** (Fig. 16), da una completa elucidación de la estructura para la molécula sintetizada. Las señales con intensidad baja a 159.1, 145.5 y 133.3 ppm, corresponden a los carbonos cuaternarios aromáticos C-7, C-11 y C-4 respectivamente. A 160.3 ppm se encuentra la señal característica para el carbono cuaternario carbonílico (C-10), esta señal confirma el éxito de la reacción de *N*-acilación. La señal para el carbono cuaternario nitrílico se encuentra a 112.3 ppm como una señal de baja intensidad. Los carbonos metínicos provenientes del anillo de furano C-14, C-12 y C-13 se encuentran con intensidad media a 145.6, 118.2 y 111.5 ppm, respectivamente. Las señales con intensidad alta a 129.5 y 115.4 ppm hacen referencia a los carbonos metínicos

aromáticos C-5, C-9 y C-6, C-8, la intensidad en la señal se debe a que se trata de carbonos simétricos y cada señal corresponde a dos carbonos. A campos altos se encuentra la señal del carbono metoxilo sustituyente del anillo aromático a 55.7 ppm y la señal del carbono metilénico a 38.5 ppm. Mediante el análisis de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se corroboró la formación del compuesto esperado.

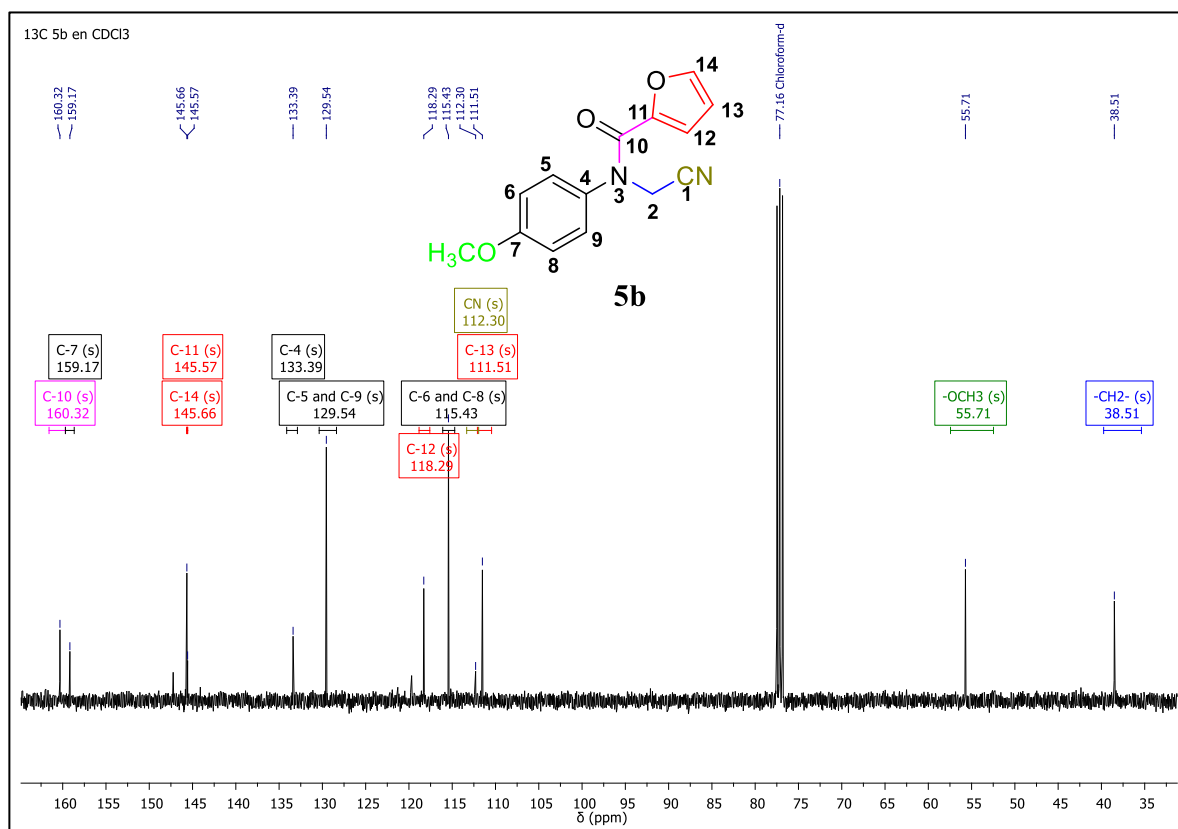


Figura 16. Espectro de ^{13}C -RMN de *N*-(cianometil)-*N*-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida **5b**.

En el espectro DEPT-135 del compuesto **5b** (Fig. 17), se evidencia la desaparición de las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios aromáticos C-7, C-11 y C-4 a 159.1, 145.5 y 133.3 ppm, respectivamente. Además, de la ausencia de la señal a 160.3 ppm referente al carbono cuaternario carbonílico (C-10) y a 112.3 ppm del carbono cuaternario nitrílico. A 145.5, 118.1 y 111.4 ppm aparecen señales con intensidad media y fase positiva, las cuales corresponden a los carbonos metínicos del anillo de furano C-14, C-12 y C-13, respectivamente. Las señales con fase positiva y alta intensidad a 129.4 y 115.2 ppm

son las señales de los carbonos metínicos aromáticos simétricos C-5, C-9 y C-6, C-8. A campos altos se encuentra la señal con fase positiva del carbono metoxilo a 55.6 ppm y una señal con fase negativa característica para el carbono metilénico a 38.4 ppm. De esta manera, se comprobó que la asignación de las señales en el espectro de ^{13}C -RMN fue correcta y que la síntesis fue exitosa.

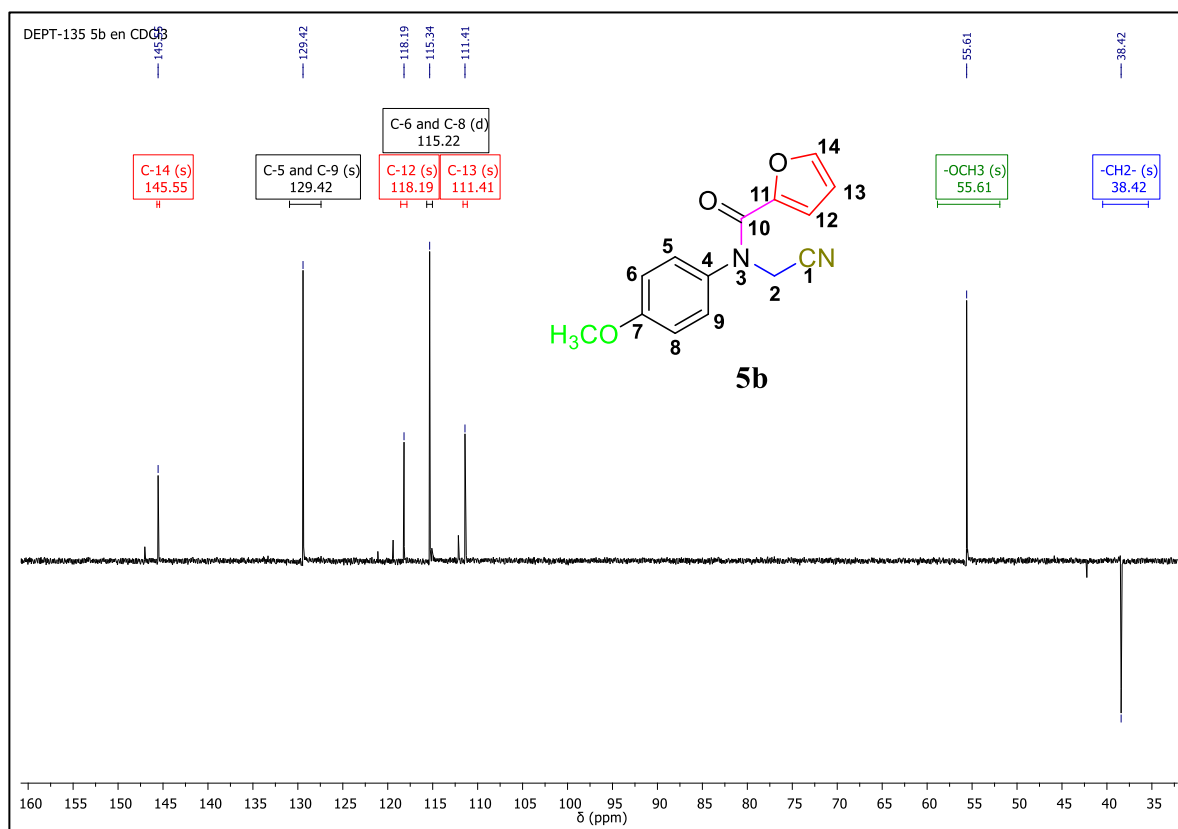
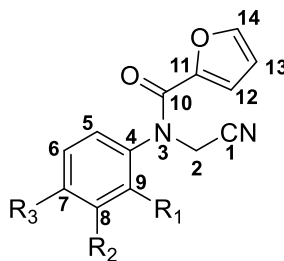


Figura 17. Espectro DEPT-135 de *N*-(cianometil)-*N*-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida **5b**.

El análisis desarrollado a los espectros de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y DEPT-135 de las furancarboxamidas, entregó información tangible que corroboró el éxito de la segunda etapa de esta investigación.

Toda la información de resonancia magnética nuclear para la caracterización de las demás furancarboxamidas se encuentra organizada en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5. Datos espectrales de ^1H -RMN de las furancarboxamidas sintetizadas **5a-5d**.



5a-5d

Datos de ^1H -RMN (δ [ppm], multiplicidad, J [Hz])													
Comp.	Aromáticos								Sustituyentes			-CH ₂ -	
	5-H _{Ar}	6-H _{Ar}	7-H _{Ar}	8-H _{Ar}	9-H _{Ar}	12-H _{Ar}	13-H _{Ar}	14-H _{Ar}	R ₁	R ₂	R ₃		
5^a	7.47, d $J_{5,6} = 2.4$	7.31, dd $J_{6,7} = 6.7$ $J_{6,5} = 2.9$	7.35 s	7.31, dd $J_{8,7} = 6.7$ $J_{8,9} = 2.9$	7.47, d $J_{9,8} = 2.4$	5.91, d $J_{12,13} = 3.5$	6.22, dd $J_{13,12} = 3.5$ $J_{13,14} = 1.6$	7.48 s	---	---	---	4.71 s	
5^b	7.25, d $J_{5,6} = 9.1$	6.98, d $J_{6,5} = 8.9$	---	6.98, d $J_{8,9} = 8.9$	7.25, d $J_{9,8} = 9.1$	5.84, d $J_{12,13} = 3.4$	6.24, dd $J_{13,12} = 3.6$ $J_{13,14} = 1.7$	7.40, d $J_{14,13} = 1.2$	---	---	-OCH ₃ 3.86 s	4.70 s	
5^c	7.25, d $J_{5,6} = 8.7$	7.43, d $J_{6,5} = 8.9$	---	7.43, d $J_{8,9} = 8.9$	7.25, d $J_{9,8} = 8.7$	6.21, d $J_{12,13} = 3.6$	6.28, dd $J_{13,12} = 3.6$ $J_{13,14} = 1.7$	7.33, dd $J_{14,13} = 1.7$ $J_{14,12} = 0.8$	---	---	-Cl	4.68 s	
5^d	7.17, dd $J_{5,6} = 8.5$ $J_{5,9} = 2.5$	7.54, d $J_{6,5} = 8.5$	---	---	7.45, d $J_{9,5} = 2.5$	6.51, dd $J_{12,13} = 3.6$ $J_{12,14} = 0.6$	6.35, dd $J_{13,12} = 3.6$ $J_{13,14} = 1.7$	7.33, dd $J_{14,13} = 1.7$ $J_{14,12} = 0.8$	---	-Cl	-Cl	4.68 s	

Tabla 6. Datos espectrales de ^{13}C -RMN de las furancarboxamidas sintetizadas **5a-5d**.

Datos de ^{13}C -RMN (δ [ppm])																
Comp.	Aromáticos										Sustituyentes			-CH ₂ -	-CN	-C=O
	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-11	C-12	C-13	C-14	R ₁	R ₂	R ₃			
5^a	140.9	130.3	128.1	129.5	128.1	130.3	143.5	118.3	111.4	145.5	---	---	---	38.3	115.2	158.9
5^b	133.3	129.5	115.4	159.1	115.4	129.5	145.5	118.2	111.5	145.6	---	---	-OCH ₃ 55.7	38.5	112.3	160.3
5^c	139.4	130.5	129.4	135.4	129.4	130.5	145.4	118.9	111.6	145.8	---	---	-Cl	38.3	115.1	158.8
5^d	140.3	127.5	131.8	133.8	134.0	129.9	145.4	119.4	111.8	145.9	---	-Cl	-Cl	38.3	114.8	158.5

Con el fin de ampliar el proyecto de investigación, se desarrolló la síntesis de nuevas moléculas mediante el estudio de la reacción de *O*-alquilación sobre 2-hidroxibenzaldehído para la formación de 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo.

8.4 Síntesis de 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo

Con el fin de evaluar la versatilidad de las condiciones de la reacción de alquilación, se sintetizó el 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo mediante una reacción de *O*-alquilación; a partir de dicho compuesto se amplió la biblioteca molecular de esta investigación y se desarrollaron análogos de los 2-(arilamino)acetonitrilos.

A partir de 2-hidroxibenzaldehído, se logró preparar el 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**, mediante una *O*-alquilación con bromoacetonitrilo, empleando acetonitrilo como disolvente, yoduro de potasio como promotor de la reacción y carbonato de potasio como agente neutralizante (Fig. 18).

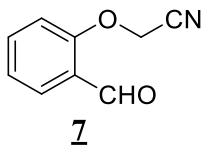
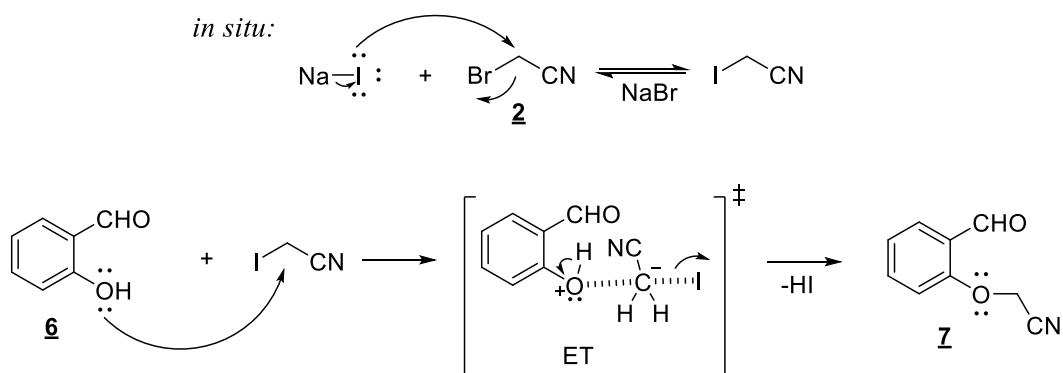


Figura 18. 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo preparado.

La síntesis del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo (**7**) ocurre a través de una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2)⁸⁰. Se produce un intercambio *in situ* del bromo del haluro de alquilo por yodo, siendo este último mejor grupo saliente. El oxígeno del grupo alcohol del 2-hidroxibenzaldehído **6** realiza un ataque nucleofílico sobre el carbono electrodeficiente del haluro de alquilo, pasando por un intermediario inestable para la posterior salida del ácido y formación del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7** (Esquema 25).



Esquema 25. Mecanismo de reacción para la formación del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**.

El proceso de *O*-alquilación entre el 2-hidroxibenzaldehído y el bromoacetonitrilo generó el 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo con un rendimiento del 90%. Este compuesto fue analizado mediante espectroscopía infrarroja, identificando las bandas de absorción típicas para los grupos funcionales presentes en la molécula, y espectrometría de masas (EM) confirmando que la relación *m/z* del ion molecular corresponde al peso de la fórmula molecular del compuesto (Tabla 7).

Tabla 7. Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo preparado.

Comp.	Fórmula Molecular	P.M. (g/mol)	EM (M^+ , <i>m/z</i>)	t_R (min)	R_f^*	P.f (°C)	Rend. (%)	Bandas de absorción IR (cm^{-1})			
								Vib. T. C-H _{Ar}	Vib. T. C=O	Vib. F. -CH ₂	Vib. T. C-O-C
7	C ₉ H ₇ NO ₂	161.16	160	23.9	0.43	65-68	90	3080	1676	1597	1284

* Placas Silufol UV254. Éter de petróleo: Acetato de Etilo (3:1)

El análisis por espectroscopía infrarroja del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7** (Fig. 19) señaló coherencia entre los grupos funcionales presentes en la molécula y las bandas de absorción observadas. En el espectro se evidencian bandas características para las vibraciones de tensión del enlace (C-H) del aldehído a 2958, para el enlace carboxílico (C=O) alrededor de 1676 cm^{-1} y para la flexión del enlace (-CH₂) en 1597 cm^{-1} . Por otro lado, la ausencia de la banda de tensión del enlace hidroxilo (-OH) es una señal del éxito de la síntesis.

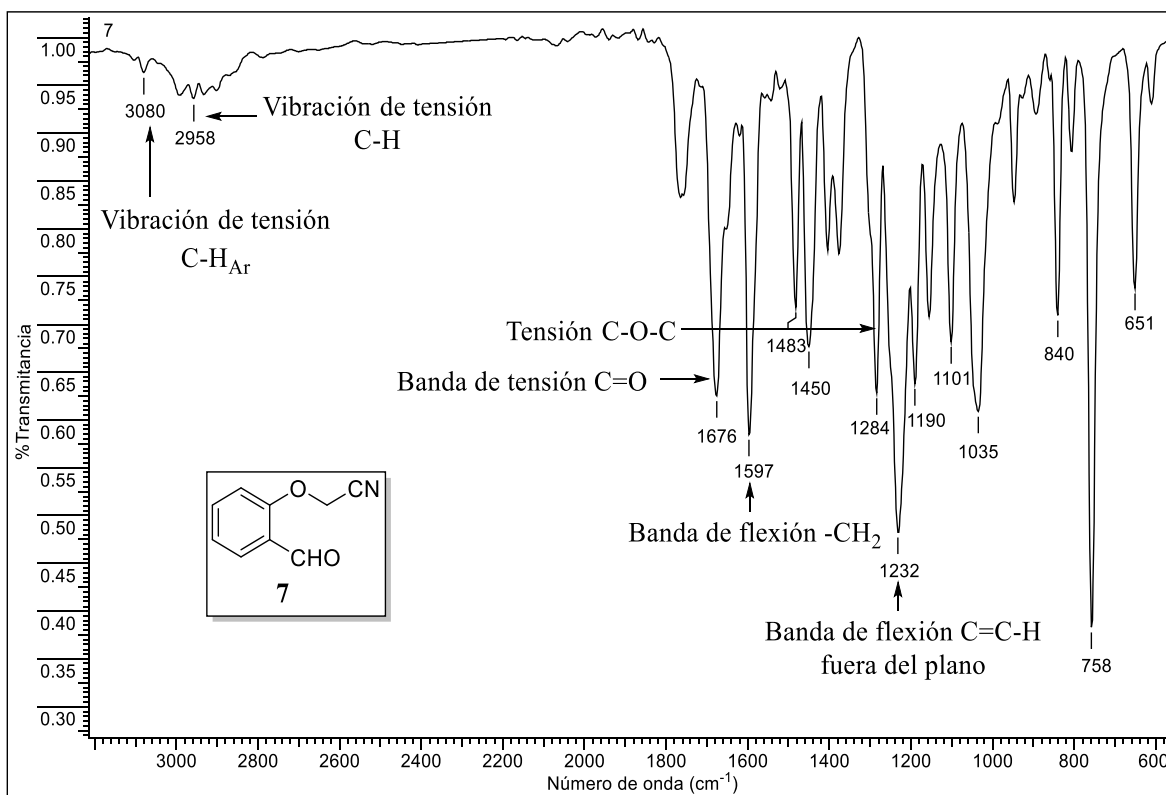


Figura 19. Espectro infrarrojo del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**.

Por medio de la espectrometría de masas se pudo confirmar la síntesis del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**; la relación $m/z = 160$, presente en el fragmentograma (Fig. 20), es el ion molecular y corresponde a la masa nominal de la fórmula molecular del compuesto. Además, se puede observar el patrón de fragmentación para la molécula.

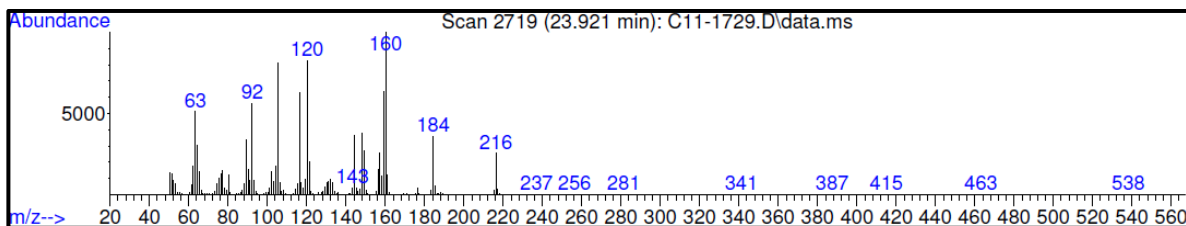
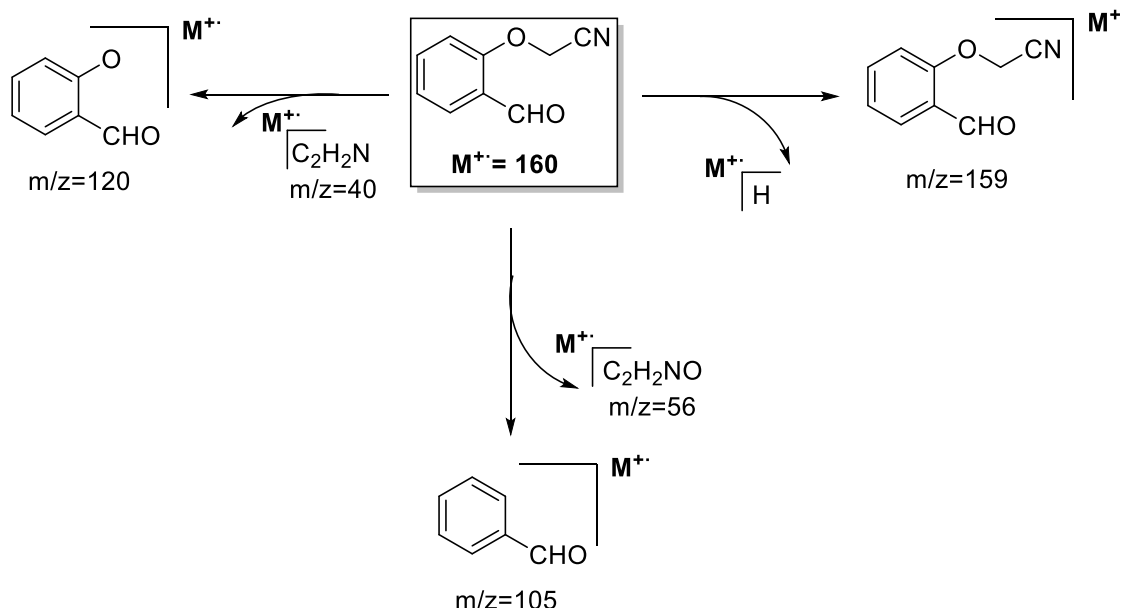


Figura 20. Fragmentograma del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**.

Analizando el fragmentograma obtenido para el compuesto **7**, se propone una posible ruta de fragmentación donde el ion molecular sufre una ruptura del enlace entre el oxígeno y el carbono metilénico proveniente de la *O*-alquilación, generando uno de los picos más relevantes con una relación $m/z = 120$; por otro lado la ruptura del enlace entre el carbono

del anillo aromático y el oxígeno, da origen al pico relativamente intenso con una relación $m/z = 105$. Finalmente, el ion molecular se desprotona, dando lugar al pico con una relación $m/z = 159$ (Esquema 26).



Esquema 26. Posible ruta de fragmentación del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**.

En el espectro de 1H -RMN del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7** (Fig. 21), se diferencian con claridad diversos grupos de protones. A campos bajos se encuentra una señal correspondiente al protón del aldehído (-CHO) a 10.42 ppm como doblete con una $J = 0.8$ Hz indicando su acoplamiento con el protón $7-H_{Ar}$ (7.20 ppm, tt, $J = 7.5, 0.8$ Hz). En la región de los protones aromáticos se observa la señal del protón $8-H_{Ar}$ a 7.90 ppm como doblete de dobletes con una $J = 7.7$ y 1.8 Hz indicando su acoplamiento con el protón $7-H_{Ar}$ (7.20 ppm, tt, $J = 7.5, 0.8$ Hz) y $6-H_{Ar}$ (7.63 ppm, ddd, $J = 8.4, 7.4, 1.8$ Hz) respectivamente. La señal del protón $6-H_{Ar}$ aparece a 7.63 ppm como un doblete de doblete de dobletes con una $J = 8.4, 7.4$ y 1.8 Hz indicando su acoplamiento con el protón $5-H_{Ar}$ (7.08 ppm, d, $J = 7.9$ Hz), $7-H_{Ar}$ y $8-H_{Ar}$. A valores de campo alto se encuentra la señal del protón metilénico como un singlete a 4.93 ppm, la presencia de la señal de este protón confirma la exitosa reacción de *O*-alquilación.

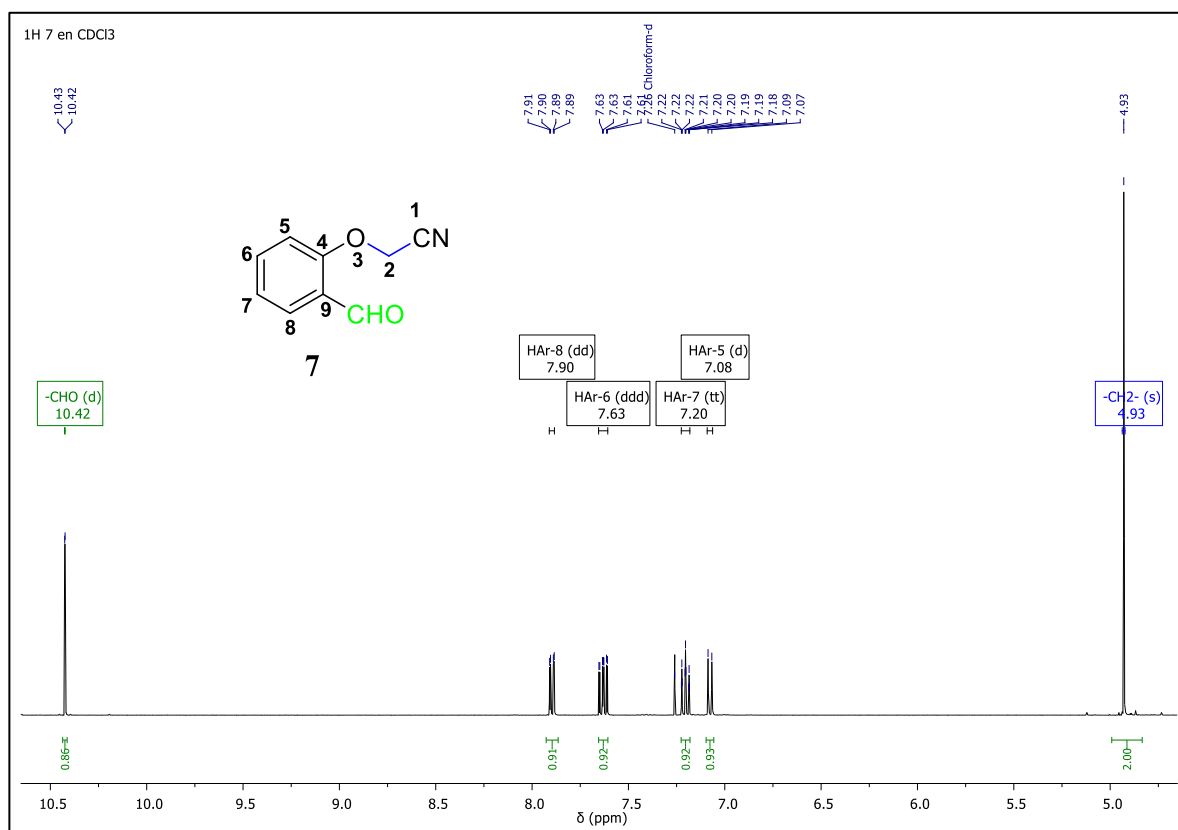


Figura 21. Espectro de ¹H-RMN del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**.

Para una completa elucidación de la estructura del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**, se estudió el espectro de ¹³C-RMN (Fig. 22), donde se evidencia una señal a campos bajos característica para el carbono del aldehído (-CHO) a 188.7 ppm. Las señales a baja intensidad a 158.3 y 125.7 ppm corresponden a los carbonos cuaternarios aromáticos C-4 y C-9 respectivamente. Las señales de los carbonos metínicos aromáticos aparecen con intensidad alta a 136.1 ppm para el carbono C-6, 129.6 ppm para el carbono C-8, 123.4 ppm para el carbono C-7 y 112.7 ppm para el carbono C-5. La presencia de la señal del carbono cuaternario nitrílico a 114.5 ppm y la señal a 53.8 ppm del carbono metilénico, corroboran el éxito de la reacción de *O*-alquilación.

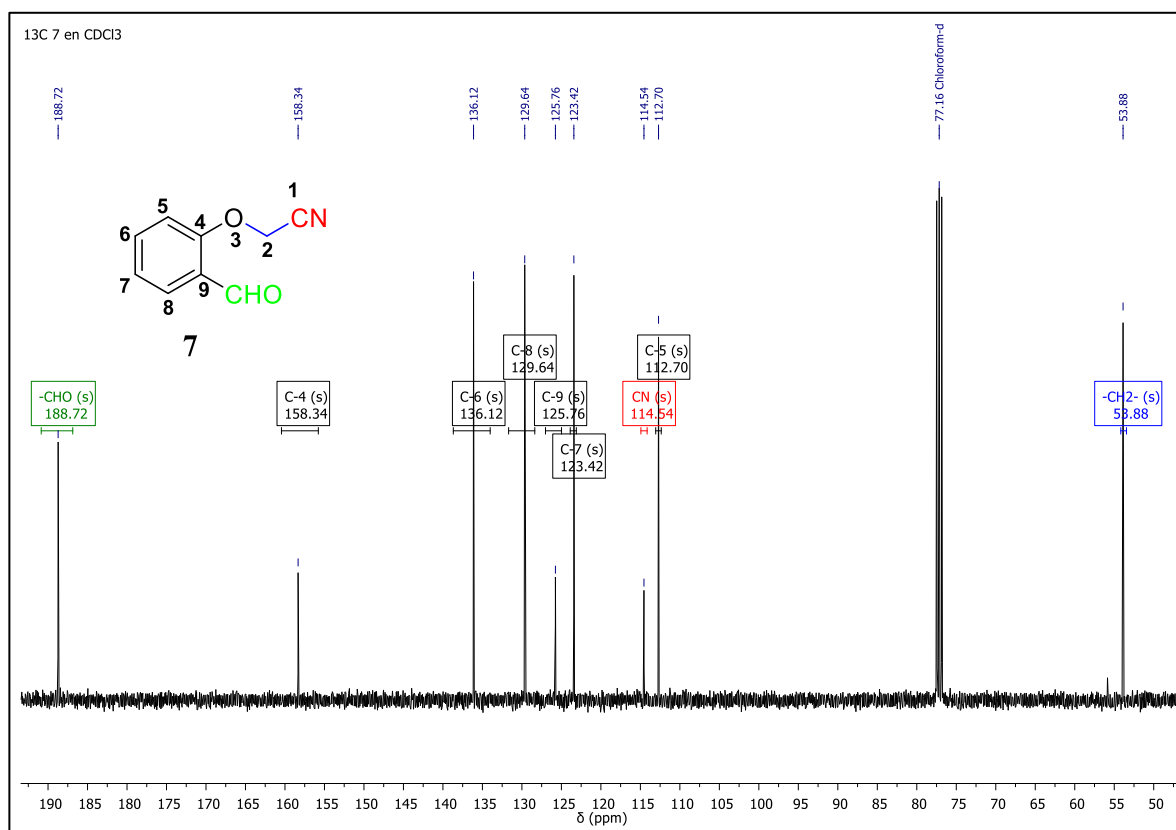


Figura 22. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**.

En el espectro DEPT-135 del compuesto **7** (Fig. 23), se evidencia la desaparición de las señales correspondientes a carbonos cuaternarios aromáticos C-4 y C-9 a 158.3 y 125.7 ppm. Además, de la ausencia de la señal a 114.5 ppm del carbono cuaternario nitrílico. A 188.4 ppm aparece una señal con fase positiva que corresponde al carbono del aldehído presente en la molécula. Las señales de los carbonos metínicos aromáticos aparecen con fase positiva a 136.0, 129.5, 123.3 y 112.6 ppm para los carbonos C-6, C-8, C-7 y C-5 respectivamente. La señal del carbono metilénico aparece a campos altos a 53.8 ppm como una señal con fase negativa característica de estos carbonos en el espectro DEPT-135. De esta manera, se comprobó que la asignación de las señales en el espectro de ^{13}C -RMN fue correcta y que la síntesis fue exitosa.

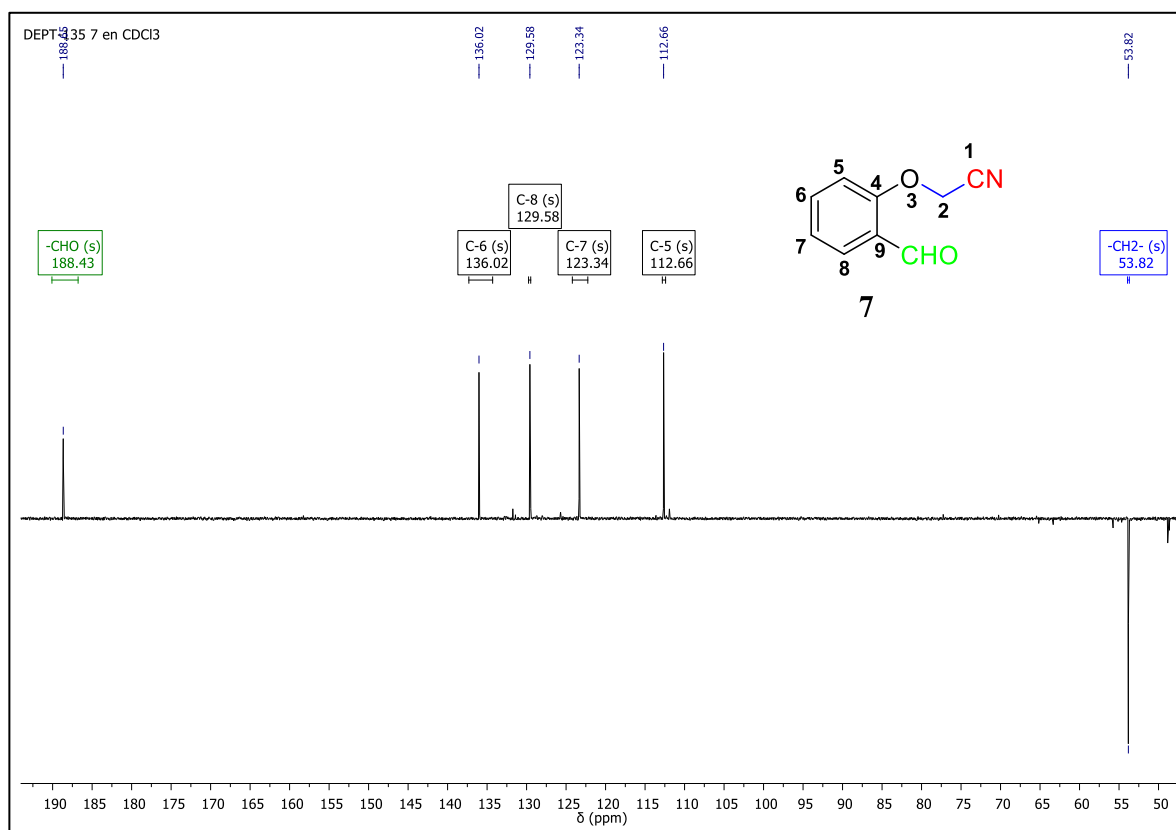
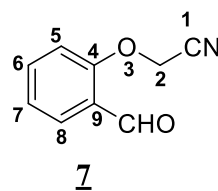


Figura 23. Espectro DEPT-135 del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**.

Toda la información adicional de resonancia magnética nuclear para la caracterización del compuesto, se encuentra en las Tablas 8 y 9.

Tabla 8. Datos espectrales de ^1H -RMN del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**.



Datos de ^1H -RMN (δ [ppm], multiplicidad, J [Hz])						
Comp.	Aromáticos				-CH ₂ -	-CHO
	5- H_{Ar}	6- H_{Ar}	7- H_{Ar}	8- H_{Ar}		
7	7.08, d $J_{5,6} = 7.9$	7.63, ddd $J_{6,5} = 8.4$ $J_{6,7} = 7.4$ $J_{6,8} = 1.8$	7.20, tt $J_{7,8} = 7.5$ $J = 0.8$	7.90, dd $J_{8,7} = 7.7$ $J_{8,6} = 1.8$	4.93 s	10.42, d $J = 0.8$

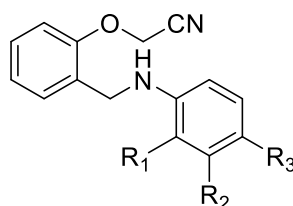
Tabla 9. Datos espectrales de ^{13}C -RMN del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**.

Comp.	Datos de ^{13}C -RMN (δ [ppm])								
	Aromáticos						-CH ₂ -	-CN	-CHO
	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9			
7	158.3	112.7	136.1	123.4	129.6	125.7	53.8	114.5	188.7

El 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**, se usó como precursor para la síntesis de nuevos compuestos análogos de los 2-(arilamino)acetonitrilos **3**.

8.5 Síntesis de los 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos

A partir del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo (**7**), se logró preparar los 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos (**9a-9b**) (Fig. 24), mediante una reacción de aminación reductiva usando como reactivo arilaminas seleccionadas, cianoborohidruro de sodio como agente reductor y metanol como disolvente.

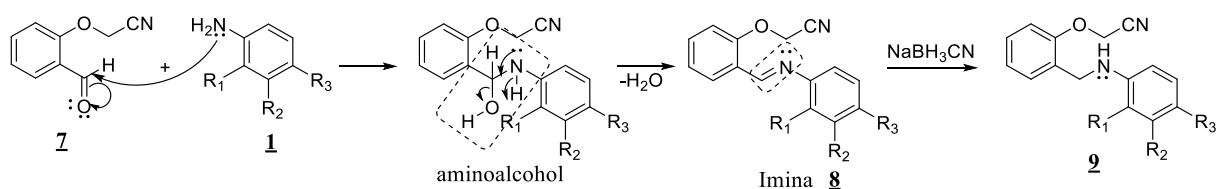


9a-9b

Comp.	9a	9b
R₁	-H	-H
R₂	-CF ₃	-Cl
R₃	-H	-Cl

Figura 24. 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos preparados.

La síntesis de los 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos **9** ocurre mediante una reacción de aminación reductiva⁴⁰. La adición nucleofílica de los electrones libres de la amina de la arilamina **1** sobre el carbono del aldehído del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**, forma un α -aminoalcohol donde por medio de la salida de agua, se genera el enlace tipo imina. La imina **8** se reduce con el cianoborohidruro de sodio para completar la síntesis de los compuestos de interés (Esquema 27).



Esquema 27. Mecanismo de reacción para la formación de los 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos **9**.

El proceso de aminación reductiva entre el 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7** y las arilaminas generó los 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos **9a-9b** con rendimientos de 50 y 30%. Los compuestos fueron analizados mediante espectroscopía infrarroja y espectrometría de masas (EM), identificando las bandas de absorción típicas para aminas y nitrilos, además se confirmó el peso correspondiente a la fórmula molecular condensada de estos derivados (Tabla 10).

Tabla 10. Propiedades físicas, espectroscópicas y espectrométricas de los 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos preparados.

Comp.	Fórmula Molecular	P.M. (g/mol)	EM (M^+ , m/z)	t_R (min)	R_f^*	P.f ($^{\circ}\text{C}$)	Rend. (%)	Bandas de absorción IR (cm^{-1})			
								Vib. T. N-H	Vib. F. $-\text{CH}_2$	Vib. T. C-N	Vib. T. C-N-C
9a	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$	306.29	306	28.6	0.56	55-58	50	3392	1614	1521	1490
9b	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$	307.17	307	35.4	0.56	64-67	30	3384	1689	1591	1483

* Placas Silufol UV254. Éter de petróleo: Acetato de Etilo (3:1)

En el análisis por espectroscopía infrarroja de las moléculas sintetizadas se evidencia la desaparición de la banda para la vibración de tensión del enlace carboxílico ($\text{C}=\text{O}$) y la presencia de la vibración de tensión del enlace amínico (N-H) alrededor de 3384 cm^{-1} , confirmando la exitosa y completa reacción de aminación reductiva. Otras bandas importantes identificadas en el espectro para los grupos funcionales presentes en el compuesto de referencia **9b** son la banda de flexión del enlace ($-\text{CH}_2$) en 1689 cm^{-1} , la vibración de tensión del enlace (C-N) en 1591 cm^{-1} y la banda de tensión correspondiente al enlace amínico (N-H) en 3384 cm^{-1} . (Fig. 25).

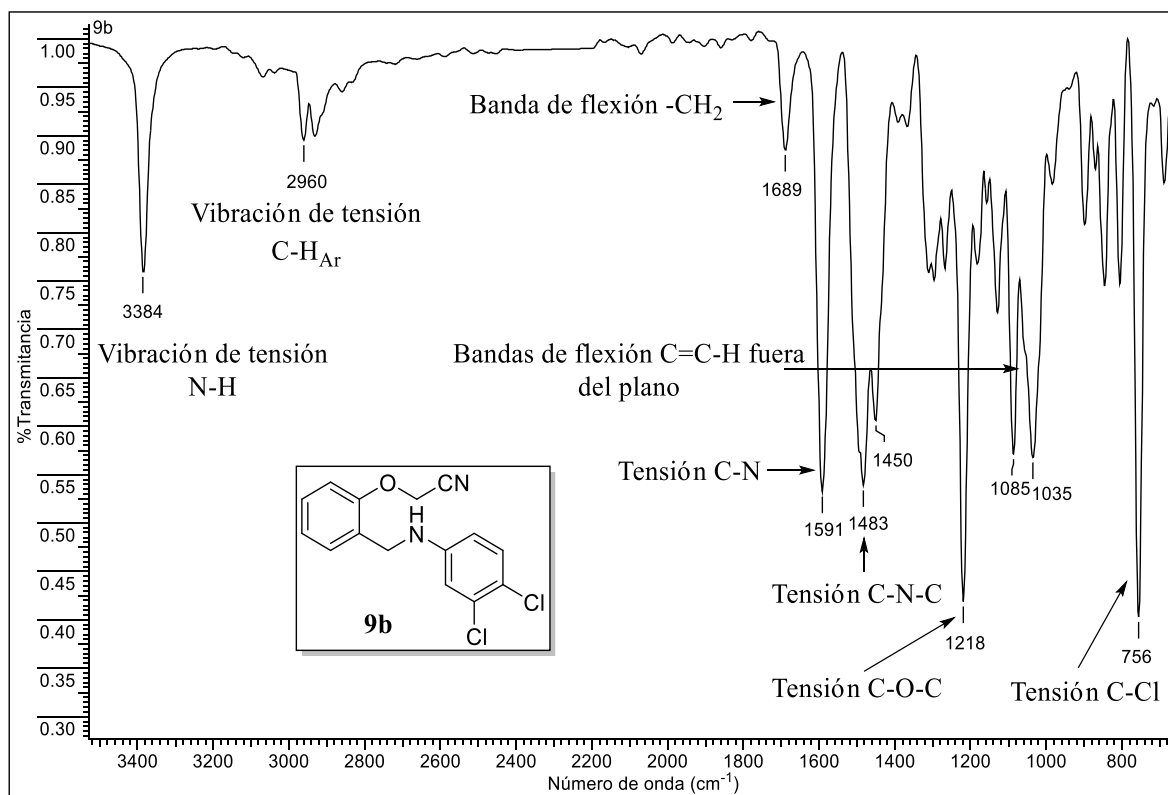


Figura 25. Espectro infrarrojo del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo **9b**.

Por medio de la espectrometría de masas fue posible corroborar la formación de los compuestos **9a-9b**, ya que la relación m/z del ion molecular corresponde a la masa nominal de sus fórmulas moleculares condensadas. El fragmentograma para el compuesto de referencia **9b**, muestra el patrón de fragmentación y una relación m/z para el ion molecular de 307 (Fig. 26).

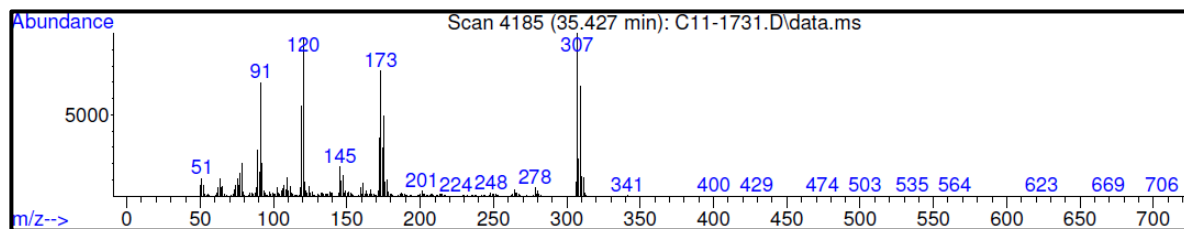
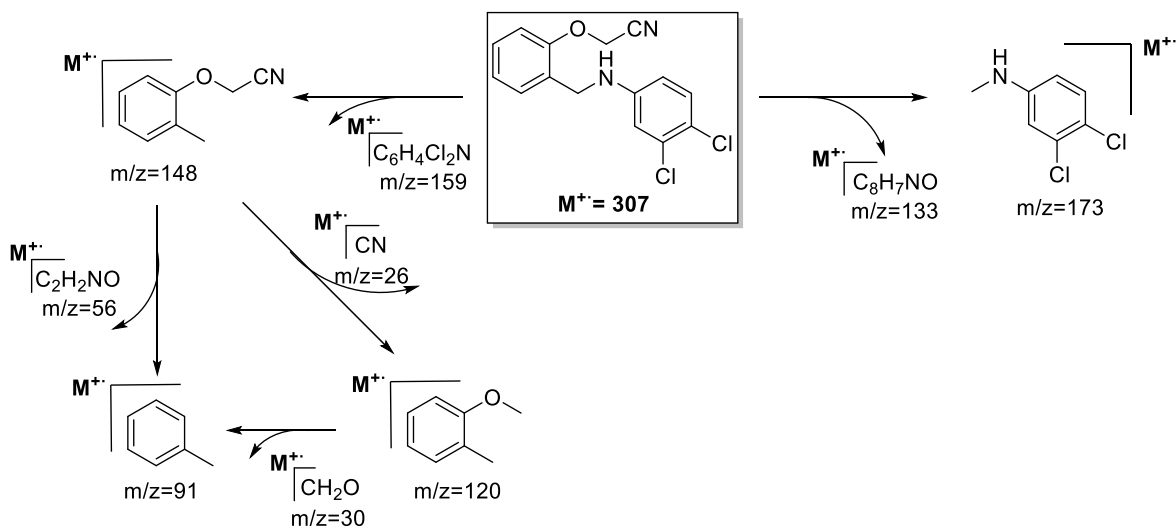


Figura 26. Fragmentograma del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo **9b**.

En el esquema 28 se ilustra la ruta de fragmentación propuesta para el compuesto **9b**, el pico base del fragmentograma corresponde al ion molecular del que se desprende el

fragmento de la arilamina con el carbono metilénico formado de la reacción de aminación reductiva, dando lugar al pico relevante con $m/z = 173$. Por otro lado, el ion molecular sufre una ruptura del carbono metilénico con la amina, generando un fragmento con $m/z = 148$, el cual sufre un rompimiento del enlace con el nitrilo formando uno de los picos más intensos con $m/z = 120$ y otra ruptura del carbono del anillo aromático con el oxígeno, dando origen al pico con $m/z = 91$; este último fragmento tiene significativa abundancia debido a que proviene de dos fragmentos diferentes.



Esquema 28. Posible ruta de fragmentación del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetoniitrilo **9b**.

Para el compuesto **9a** la ruta de fragmentación y rupturas de los enlaces ocurre de manera similar. El fragmentograma se puede observar en el Anexo XVI-B.

En el espectro de 1H -RMN del compuesto tomado como referencia **9b** (Fig. 27), se evidencia la presencia de los protones aromáticos de la arilamina, producto de la reacción de aminación reductiva. La señal a 7.16 ppm corresponde al protón aromático 13- H_{Ar} como un doblete con una $J = 6.9$ Hz indicando su acoplamiento con el protón 14- H_{Ar} (6.45 ppm, dd, $J = 6.0, 2.8$ Hz). La señal del protón 14- H_{Ar} aparece a 6.45 ppm como un doblete de dobletes con una $J = 6.0$ y 2.8 Hz indicando su acoplamiento con el protón 13- H_{Ar} y 17- H_{Ar} (6.70 ppm, d, $J = 2.8$ Hz) respectivamente. A campos bajos aparecen las señales de los protones aromáticos provenientes del anillo del 2-(2-formilfenoxi)acetoniitrilo. A 7.34

ppm aparece la señal del protón aromático 8- H_{Ar} como un doblete con una $J = 1.8$ Hz indicando su acoplamiento con el protón 7- H_{Ar} (6.97 ppm, dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz). La señal a 6.97 ppm como un doblete de dobletes corresponde al protón aromático 7- H_{Ar} y tiene una $J = 7.0$ y 1.8 Hz indicando su acoplamiento con el protón 6- H_{Ar} y 8- H_{Ar} respectivamente. A campos altos se encuentran las señales correspondientes a los protones metilénicos, a 4.84 ppm una señal como singlete para el protón metilénico formado por la reacción de aminación reductiva y a 4.32 ppm una señal como singlete para el protón metilénico formado por la reacción de *O*-alquilación. El protón amínico aparece como una banda ancha característica para este tipo de protones a 4.17 ppm, esta señal corrobora el éxito de la reacción de aminación reductiva.

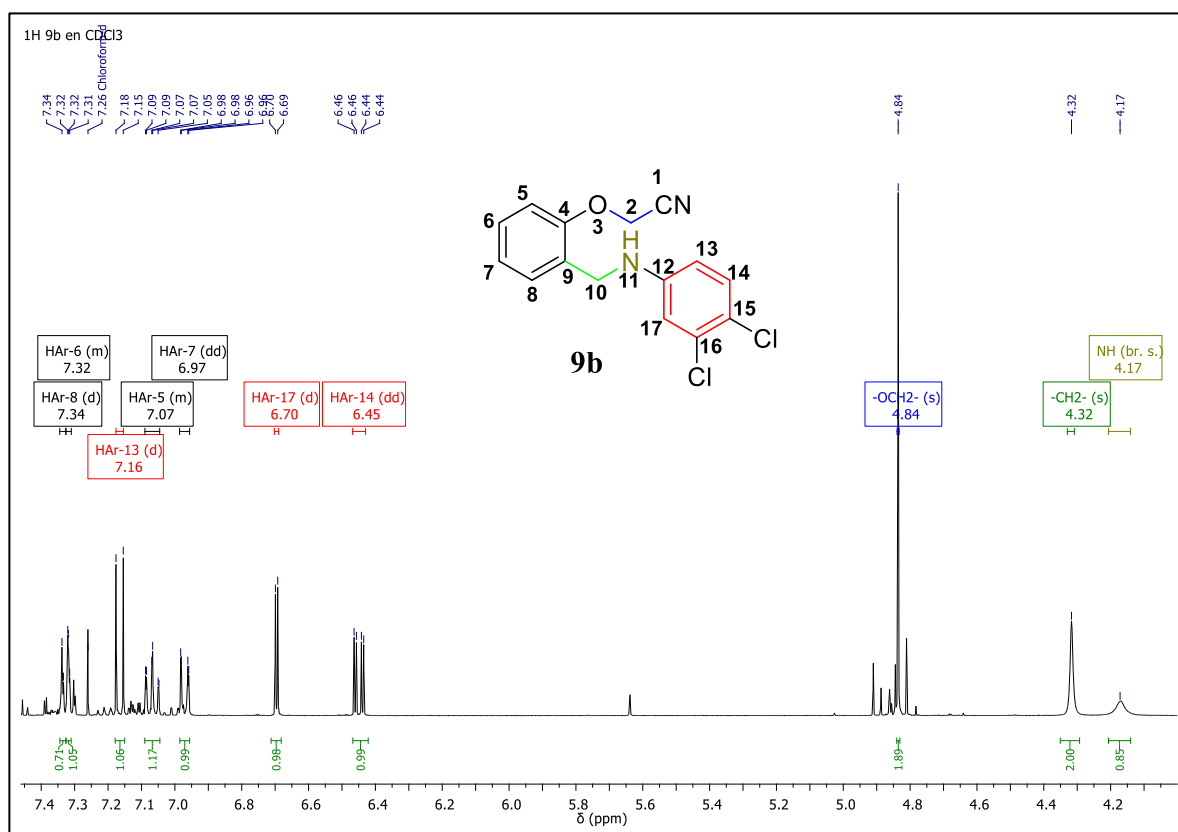


Figura 27. Espectro de ^1H -RMN del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo **9b**.

En el espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **9b** tomado como referencia (Fig. 28), aparecen señales con intensidad media que corresponden a carbonos metínicos aromáticos, para el

C-14 a 130.7 ppm, para el C-6 a 129.5 ppm, para el C-8 a 129.0 ppm, para el C-7 a 123.3 ppm, para el C-17 a 114.0 ppm, para el C-13 a 112.7 ppm y para el C-5 a 111.9 ppm. Las señales para los carbonos cuaternarios aromáticos aparecen como señales con intensidad baja a 154.3 ppm para el C-4, a 147.5 ppm para el C-12, a 132.9 ppm para el C-16, a 127.6 ppm para el C-9 y a 120.0 ppm para el C-15. La señal del carbono nitrílico aparece 115.1 ppm como una señal de baja intensidad característica para este tipo de carbonos. A campos altos aparece la señal del carbono metilénico formado por la reacción de aminación reductiva a 53.7 ppm y la señal del carbono metilénico de la reacción de *O*-alquilación a 42.97 ppm.

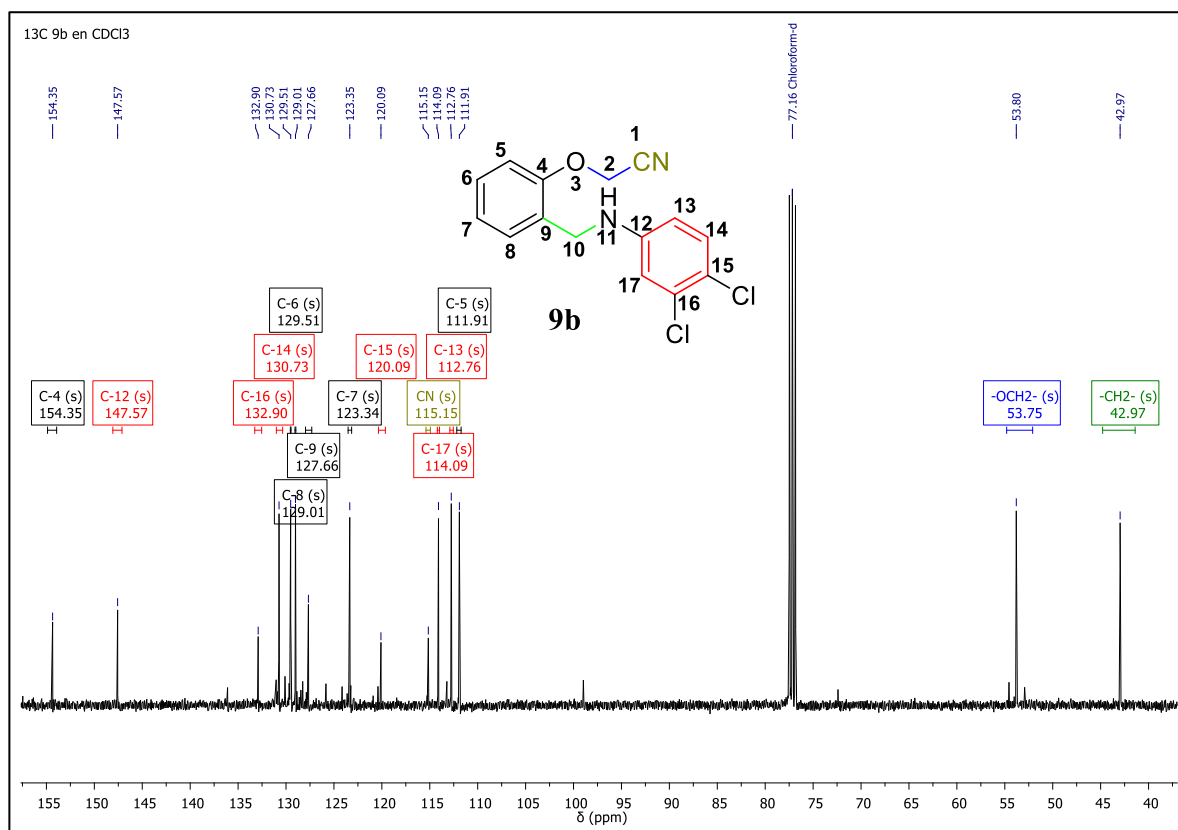


Figura 28. Espectro de ¹³C-RMN del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetoniitrilo **9b**.

En el espectro DEPT-135 del compuesto **9b** (Fig. 29), se evidencia la desaparición de las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios aromáticos C-4, C-9, C-12, C-15 y C-16. Además, de la ausencia de la señal del carbono cuaternario nitrílico a 115.1 ppm. La

presencia de las señales con fase positiva corresponden a los carbonos metínicos aromáticos C-14 a 130.6 ppm, C-6 a 129.4 ppm, C-8 a 128.9 ppm, C-7 a 123.2 ppm, C-17 a 114.0 ppm, C-13 a 112.6 ppm y C-5 a 111.8 ppm. A campos altos se encuentran las señales con fase negativa característica para carbonos metilénicos en el experimento DEPT-135; a 53.7 ppm se encuentra la señal para el carbono metilénico formado por la reacción de aminación reductiva y a 42.9 ppm la señal para el carbono metilénico formado por la reacción de *O*-alquilación. De esta manera, se comprobó que la asignación de las señales en el espectro de ^{13}C -RMN fue correcta y que la síntesis fue exitosa.

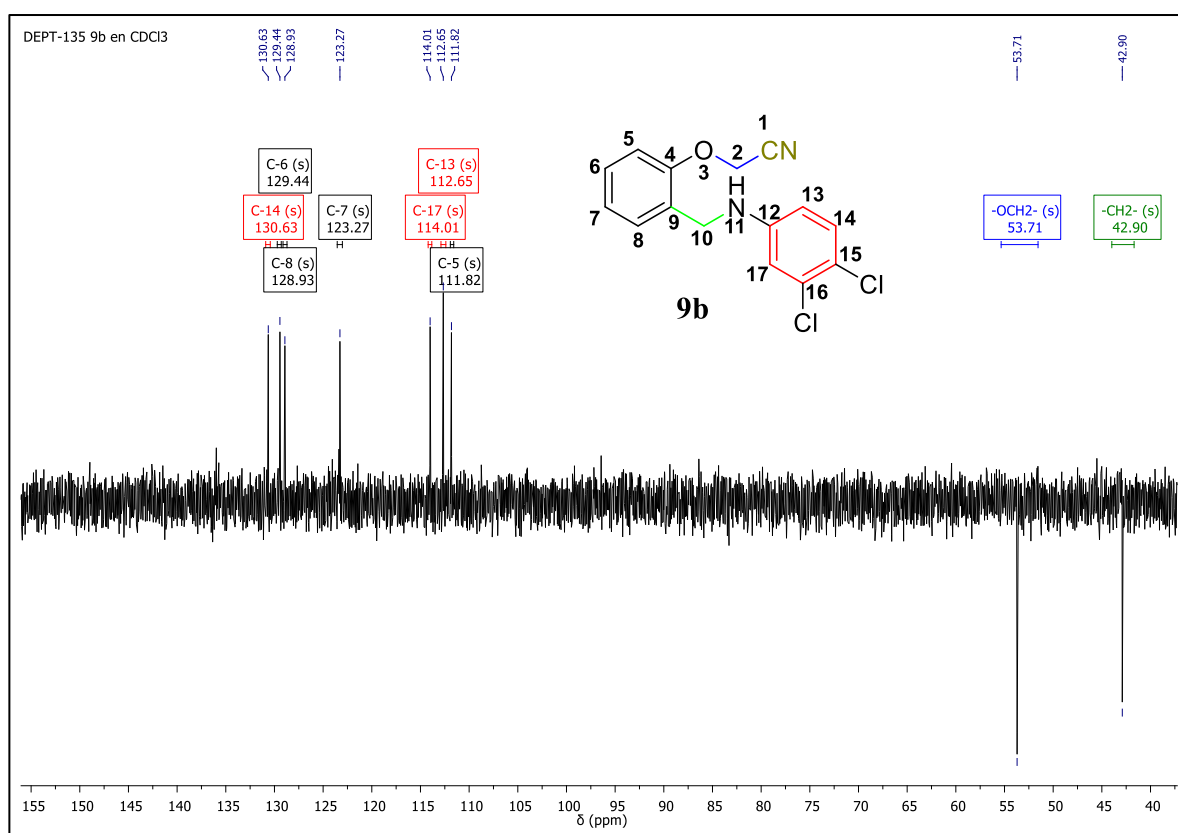
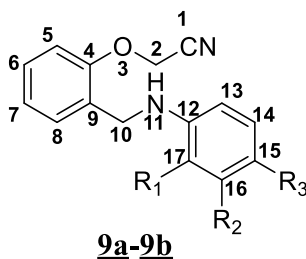


Figura 29. Espectro DEPT-135 del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetoniitrilo **9b**.

Toda la información de resonancia magnética nuclear para la caracterización de los demás compuestos se encuentra organizada en las Tablas 11 y 12.

Tabla 11. Datos espectrales de ^1H -RMN de los 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos sintetizados **9a-9b**.



Datos de ^1H -RMN (δ [ppm], multiplicidad, J [Hz])											
Comp.	Aromáticos								-OCH ₂ -	-CH ₂ -	-NH-
	5-H _{Ar}	6-H _{Ar}	7-H _{Ar}	8-H _{Ar}	13-H _{Ar}	14-H _{Ar}	15-H _{Ar}	17-H _{Ar}			
9a	6.94, d $J_{5,6} = 7.7$	7.34-7.30 m	7.08, t $J_{7,8} = 7.5$	7.37, d $J_{8,7} = 7.5$	7.24, d $J_{13,14} = 7.9$	6.76, dd $J_{14,15} = 8.2$ $J_{14,13} = 2.2$	6.99, d $J_{15,14} = 8.2$	6.86 s	4.80 s	4.39 s	4.25 br. s.
9b	7.09-7.05 m	7.33-7.31 m	6.97, dd $J_{7,6} = 7.0$ $J_{7,8} = 1.8$	7.34, d $J_{8,7} = 1.8$	7.16, d $J_{13,14} = 6.9$	6.45, dd $J_{14,13} = 6.0$ $J_{14,17} = 2.8$	---	6.70, d $J_{17,14} = 2.8$	4.84 s	4.32 s	4.17 br. s.

Tabla 12. Datos espectrales de ^{13}C -RMN de los 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos sintetizados **9a-9b**.

Datos de ^{13}C -RMN (δ [ppm], multiplicidad, J [Hz])																
Comp.	Aromáticos												-OCH ₂ -	-CH ₂ -	-CN	-CF ₃
	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17				
9a	154.4	111.9	129.7	123.3	129.0	127.9	148.2	115.9	129.8	114.1 $^3J_{\text{C-19F}} = 3.9$	131.8	109.2 $^3J_{\text{C-19F}} = 3.9$	53.8	42.9	115.1	125.8
9b	154.3	111.9	129.5	123.3	129.0	127.6	147.5	112.7	130.7	120.0	132.9	114.0	53.7	42.9	115.1	---

Los espectros de infrarrojo (IR), de espectrometría de masas (GC-MS), de resonancia magnética nuclear de protones (^1H -RMN) y de resonancia magnética nuclear de carbono-13 (^{13}C -RMN) se encuentran en los anexos I a XVII para todas las familias de moléculas.

Las moléculas se enviaron al Grupo de Investigaciones Ambientales para el Desarrollo Sostenible (GIADS) de la universidad Santo Tomas de Bucaramanga, para evaluar su actividad insecticida *in vivo* contra larvas del mosquito *A. aegypti* e identificar moléculas líderes.

8.6 Resultados de los bioensayos de acción insecticida

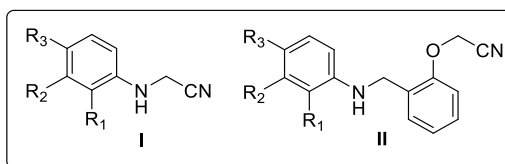
Teniendo en cuenta que la solicitud de la patente titulada “Proceso para la producción de derivados de 2-(arilamino)acetonitrilos como larvicidas en *Aedes aegypti*”, basada en los resultados de este trabajo, ya esta evaluándose en Fase Internacional PCT, se establecieron códigos especiales EFVK para los compuestos obtenidos y evaluados en esta investigación.

En la Tabla 13, se recogen los resultados encontrados para las dos familias de compuestos sintetizados en esta investigación, los 2-(arilamino)acetonitrilos **I**, y los 2-[2-((arilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos **II**.

Al analizar estos primeros resultados se encontró que las moléculas con código EFVK 4, EFVK 6 y EFVK 7, EFVK 10 y EFVK14 resultaron ser extremadamente tóxicas en las dos cepas evaluadas, presentando concentraciones letales en la cepa Rockefeller de: 5.2, 1.4, 6.8, 2.5, y 5.7 ppm, respectivamente; en la cepa Piedecuesta los valores fueron muy similares: 6.6, 2.9, 6.7, 3.5, y 7.8 ppm. EFVK6, y EFVK10, presentaron unos valores de toxicidad similares al malatión, insecticida usado como referencia en los protocolos de actividad larvicida.

Los compuestos EFVK2, EFVK5, EFVK8, EFVK9, EFVK11 y EFVK13, presentaron actividades en la categoría de muy toxicas, con concentraciones letales medias mayores a 10 ppm, e inferiores a 100 ppm; el compuesto EFVK 3, presentó una CL_{50} DE 108.1; los compuestos EFVK1 y EFVK12 se comportaron como moderadamente tóxicos con CL_{50} mayores a 100 ppm, por lo cual se descartaron para continuar con futuros estudios.

Tabla 13. Valores de concentraciones letales (CL₅₀ y CL₉₅) y relaciones de resistencia (RR₅₀ y RR₉₅) para los 2-(arilamino)acetonitrilos, 2-[2-((arilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos e insecticidas comerciales en larvas de la cepa Rockefeller y larvas de Cepa Piedecuesta.



Compuesto	Cepa Piedecuesta		Cepa Rockefeller		RR ₅₀ *	RR ₉₅ *
	CL ₅₀ (ppm) (95% CI)	CL ₉₅ (ppm) (95% CI)	CL ₅₀ (ppm) (95% CI)	CL ₉₅ (ppm) (95% CI)		
EFVK 1	>100	>100	>100	>100	-	-
EFVK 2	50.7 (49.6-51.8)	67.4 (65.9-68.9)	30.1 (29.4-30.8)	62.1 (61.4-62.8)	1.68	1.09
EFVK 3	108.1 (106.2-110.0)	144.3 (142.0-146.6)	107.8 (106.1-109.5)	145.8 (143.9-147.7)	1.00	0.99
EFVK 4	6.6 (6.2-7.0)	12.1 (11.7-12.5)	5.2 (5.0-5.4)	11.9 (11.4-12.4)	1.27	1.02
EFVK 5	14.4 (14.2-14.6)	19.4 (19.1-19.7)	9.9 (8.9-10.1)	18.6 (18.1-19.1)	1.45	1.04
EFVK 6	2.9 (2.8-3.0)	4.78 (4.68-4.88)	1.4 (1.3-1.4)	2.8 (2.77-2.83)	2.07	1.71
EFVK 7	6.7 (6.6-6.8)	9.6 (9.5-9.7)	6.8 (6.79-6.81)	9.8 (9.6-10.0)	0.99	0.98
EFVK 8	44.4 (42.1-46.7)	88.8 (88.2-89.4)	51.4 (50.6-52.2)	77.0 (76.1-77.9)	0.86	1.15
EFVK 9	28.9 (27.3-30.5)	58.1 (58.0-58.2)	29.8 (29.3-30.3)	56.6 (55.7-56.5)	0.97	1.03
EFVK 10	3.5 (3.4-3.6)	7.3 (7.2-7.4)	2.5 (2.4-2.6)	7.9 (7.2-8.6)	1.4	0.92
EFVK 11	99.8 (98.7-100.9)	142.9 (140.8-145.0)	97.7 (96.0-99.4)	143.7 (141.3-146.1)	1.00	0.99
EFVK 12	>100	>100	>100	>100	-	-
EFVK 13	16.1 (15.1-17.1)	50.6 (48.7-52.5)	17.5 (16.5-18.5)	42.2 (41.1-43.3)	0.92	1.20
EFVK 14	7.8 (7.4-8.2)	17.3 (16.9-17.7)	5.7 (5.5-5.9)	15.3 (15.0-15.6)	1.37	1.13
Malatión	1.0 (0.9-1.1)	6.9 (6.7-7.1)	0.072 (0.0695-0.0745)	0.43 (0.427-0.433)	13.8	16.0
Temefos	0.01 (0.0098-0.0102)	0.04 (0.0395-0.0405)	0.0037 (0.0035-0.0039)	0.023 (0.0216-0.0244)	2.70	1.74
Clorpirifos	0.03 (0.0291-0.0309)	0.09 (0.08-0.10)	0.002 (0.0019-0.0021)	0.00513 (0.0041-0.0061)	15.0	17.5
Fentión	0.01 (0.0099-0.0101)	0.02 (0.019-0.021)	0.0045 (0.0044-0.0046)	0.0103 (0.0101-0.0105)	2.22	1.94

Relaciones de resistencia (RR₅₀ y RR₉₅*): CL₅₀ o CL₉₅ de la cepa resistente/CL₅₀ o CL₉₅ de la cepa Rockefeller.
95% CI: intervalo de confianza; 95% CI, 95% intervalo de confianza.

RR: relaciones de resistencia (del inglés *Resistance Ratio*).

n.t: no probado

Al observar los valores de RR_{50} se encuentra que las larvas de la cepa Piedecuesta son resistentes al malatión y al clorpirifos, es muy probable que esta resistencia sea por las fumigaciones continuas. En la información suministrada por la Secretaria de Salud de la Alcaldía de Bucaramanga (Documento de respuesta 11-122, a oficio radicado en ventanilla única 06545, con fecha 11 de Marzo de 2016), se constata que en Bucaramanga y el área metropolitana se fumiga con Abate (temefos), con Aquakaotrina (deltametrina, un piretroide sintético con acción neurotóxica, particularmente nocivo para toda la entomofauna útil y para los organismos acuáticos), con Mosquito Dunks, y Vectobac, que contienen como ingrediente activo la bacteria *Bacillus thuringiensis*, que produce una toxina insecticida que hace muchos años fue considerada “la maravilla de los plaguicidas”, pero su uso continuado logró que los insectos se hicieran resistentes, incluso a las cepas transgénicas. También, se fumiga espacialmente con malatión, y se reporta el uso de este como larvicida. Asimismo, y de forma lógica, la Secretaría de Salud reporta el uso, por parte de la comunidad, de todos los insecticidas existentes en el mercado, sin que se lleve un registro real sobre sus componentes y dosis.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la resistencia como el desarrollo de la capacidad de tolerar dosis de sustancias tóxicas, que pueden ser letales para la mayoría de los individuos en una población normal de la misma especie, y es el resultado de presión de selección positiva ejercida por el insecticida sobre genes inicialmente en baja frecuencia.¹⁰⁵ De esta manera, una vez comienzan las presiones químicas con insecticidas, los individuos susceptibles van desapareciendo, y así, predominan aquellos individuos que portan los genes de resistencia, aunque generalmente en las poblaciones se encuentran en frecuencias muy bajas, estas provocan un aumento de individuos resistentes dentro de la población.¹¹⁴

En la Tabla 13, se puede observar que la cepa Piedecuesta es una cepa susceptible al temefos $RR_{50} = 2.70$ ($RR_{50} < 5$),¹¹⁵ pero muestra resistencia ($RR_{50} > 10$) al malatión $RR_{50} = 13.8$ y al clorpirifos $RR_{50} = 15.0$; sin embargo la cepa no presenta resistencia a fenitrotión ($RR_{50} = 2.22$), y fenitrotión ($RR_{50} = 2.08$). Las relaciones de resistencia media para los halo-2-(ariloximetil)bencenos, y 2-(arilamino)acetonitrilos sugieren que las larvas de la

Cepa Piedecuesta son susceptibles a estos compuestos con valores de RR_{50} menores e iguales a dos.

Cuando empieza a desarrollarse resistencia a un plaguicida determinado, la reacción inmediata suele consistir en utilizar más cantidad, esto puede llevar a la erradicación de los enemigos naturales de la plaga y, finalmente, a un resurgimiento de la propia plaga, a la transformación de insectos hasta entonces inoocuos en nuevas plagas, y al surgimiento de epidemias y pandemias de enfermedades infecciosas.¹¹⁶

Incluso los más acérrimos detractores de los insecticidas,¹¹⁷ consideran que son eficaces y económicos para el control local, y puntual de las plagas, y aportan considerables beneficios si se usan adecuadamente, por esto, es muy importante el desarrollo de insecticidas con novedosas estructuras químicas, como estrategia para limitar la densidad de mosquitos y de las enfermedades transmitidas por ellos, para usarlos cuando los insecticidas comerciales dejen de ser efectivos. Los muy buenos perfiles de bioactividad presentados por los derivados sintetizados en esta investigación, hacen de estos compuestos valiosos modelos para el desarrollo de insecticidas.

9 CONCLUSIONES

Mediante la experimentación en la síntesis de un compuesto, se logró evaluar el potencial sintético de la reacción de Strecker y la reacción de *N*-alquilación como posibles rutas para la obtención de los 2-(arilamino)acetonitrilos.

Teniendo en cuenta los rendimientos de reacción, la facilidad en la síntesis y la novedad en el diseño y la construcción del bloque estructural α -amino nitrilo, se escogió como ruta sintética para la obtención de los 2-(arilamino)acetonitrilos la reacción de *N*-alquilación de diferentes arilaminas con bromoacetonitrilo.

Se obtuvo una nueva serie de diez (10) compuestos derivados de los 2-(arilamino)acetonitrilos, bajo una reacción de *N*-alquilación vía S_N2 . Los rendimientos alcanzados utilizando este proceso de síntesis son buenos, siendo el mayor rendimiento de 90% y el menor de 30%.

Se logró la síntesis de nuevas furancarboxamidas, usando como medio de reacción la *N*-acilación de diferentes 2-(arilamino)acetonitrilos con cloruro de furoílo, este proceso se da bajo condiciones de reacción suaves y con rendimientos que varían entre 35% y 95%.

La reacción de *O*-alquilación, es una reacción tipo S_N2 que se da bajo las mismas condiciones que la reacción de *N*-alquilación usada anteriormente; en este caso, haciendo uso de la reacción de *O*-alquilación, se logró sintetizar el 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo a partir de 2-hidroxibenzaldehído como precursor y bromoacetonitrilo como agente alquilante. Este producto fue tomado como precursor para síntesis posteriores y se obtuvo con un rendimiento de 79%.

Partiendo del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo sintetizado anteriormente y haciendo uso de la reacción de aminación reductiva con arilaminas seleccionadas, se obtuvieron nuevos derivados 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos con rendimientos de 30% y 50%.

La estructura de todos los compuestos sintetizados se elucidaron mediante técnicas instrumentales (IR, MS, RMN de 1H y ^{13}C); de esta manera, se corroboró que todas las reacciones de síntesis fueron exitosas, obteniendo la estructura molecular esperada para todos los compuestos.

Una vez confirmada la estructura de los compuestos, se prepararon muestras para realizar los bioensayos de acción insecticida *in vivo* en las larvas del mosquito *A. aegypti*. Estos bioensayos fueron realizados en el Grupo de Investigaciones Ambientales para el Desarrollo Sostenible (GIADS) de la universidad Santo Tomas de Bucaramanga. Obteniendo como resultado que las cepas estudiadas son susceptibles a los compuestos analizados, con valores de RR_{50} menores o iguales a dos y una toxicidad importante para los compuestos EFVK4, EFVK6, EFVK7, EFVK10 y EFVK14, identificando estos compuestos como valiosos modelos para el desarrollo de insecticidas. Como consecuencia, la solicitud de la patente titulada “Proceso para la producción de derivados de 2-(arilamino)acetonitrilos como larvicidas en *Aedes aegypti*”, basada en los resultados de este trabajo, se ha registrado con número NC2016/0005579, publicado en la Gaceta del 21 de Diciembre de 2016.

10 BIBLIOGRAFÍA

1. Shafran, Y. M.; Bakulev, V. A.; Mokrushin, V. S. Synthesis and properties of α -aminonitriles. *Russ. Chem. Rev.*, **1989**, *58*, 148-162.
2. Duthaler, R. O. Recent developments in the stereoselective synthesis of α -aminonitriles. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 1539-1650.
3. Enders, D.; Shilvock, J. P. Some recent applications of α -amino nitrile chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, **2000**, *29*, 359-373.
4. Zhang, Y.; Peng, H.; Zhang, M.; Cheng, Y.; Zhu, C. Gold-complexes catalyzed oxidative α -cyanation of tertiary amines. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 2354-2356.
5. Singhal, S.; Jain, S. L.; Sain, B. Heterogeneously Catalyzed Oxidative Cyanation of Tertiary Amines with Sodium Cyanide/Hydrogen Peroxide using Polymer-Supported Iron(II) Phthalocyanines as Catalyst. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1338-1344.
6. Singh, C. B.; Kavala, V.; Samal, A. K.; Patel, B. K. Aqueous-Mediated N-Alkylation of Amines. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 1369-1377.
7. Harusaya, S.; Hamada, Y.; Shioiri, T. Diethylphosphorocyanidated (DEPC). A Novel Reagent for the Classical Strecker's α -Aminonitrile Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 4663-4670.
8. Vachal, P.; Jacobsen, E. N. Structure-Based Analysis and Optimization of Highly Enantioselective Catalyst for the Strecker Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10012-10016.
9. Nakamura, S.; Sato, N.; Sugimoto, M.; Toru, T. A New approach to Enantioselective Cyanation of Imines with Et_2AlCN . *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 1513-1517.
10. a) Martínez, R.; Ramón, D.; Yus, M. Catalyst-free multicomponent Strecker reaction in acetonitrile. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8471-8474; b) Shaabani, A.; Maleki, A. Cellulose sulfuric acid as a bio-supported and recyclable solid acid catalyst for the one-pot three-component synthesis of α -amino nitriles. *App. Catal. A: General*, **2007**, *331*, 149-151; c) Bhanu Prasad, B.A.; Bisai, A.; Singh, V.K.

- Trimethylsilyl cyanide addition to aldimines and its application in the synthesis of (S)-phenylglycine methyl ester. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9565-9567.
11. a) Li, Z.; Ma, Y.; Xu, J.; Shi, J.; Cai, H. One-pot three-component synthesis of α -aminonitriles using potassium hexacyanoferrate(II) as an eco-friendly cyanide source. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 3922–3926; b) Hu, X.; Ma, Y.; Li, Z. Eco-friendly synthesis of α -aminonitriles from ketones in PEG-400 medium using potassium Hexacyanoferrate (II) as cyanide source. *J Organomet Chem.*, **2012**, *705*, 70-74.
 12. Cruz-Acosta, F.; Santos-Exposito, A.; Armas, P.; Garcia-Tellado, F. Lewis base-catalyzed three-component Strecker reaction on water. An efficient manifold for the direct alpha-cyanoamination of ketones and aldehydes. *Chem. Commun.*, **2009**, 6839-6841.
 13. Abell, J. P.; Yamamoto, H. Dual-activation asymmetric strecker reaction of aldimines and ketimines catalyzed by a tethered bis(8-quinolinolato) aluminum complex. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 15118-15119.
 14. Sipos, S.; Jablonkai, I. One-pot synthesis of α -aminonitriles from alkyl and aryl cyanides: a Strecker reaction via aldimine alanes. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1844-1846.
 15. De, K; Gibbs, A. Bismuth Trichloride Catalyzed Synthesis of α -Aminonitriles. *Tetrahedron. Lett.*, **2004**, *45*, 7407-7408.
 16. Mansoor, S. S.; Aswin, K.; Logaiya, K.; Sudhan, S. P. N. An efficient one-pot three-component synthesis of α -amino nitriles via Strecker reaction catalysed by bismuth(III) nitrate. *J. Saudi Chem. Soc.*, **2012**.
 17. Raghu, M.; Reddy, C. S. $ZrCl_4$ promoted efficient one-pot synthesis of α -amino nitriles. *Indian J. Chem.*, **2009**, *48B*, 295-300.
 18. De, S. K. $RuCl_3$ catalysed one-pot synthesis of α -aminonitriles. *Synth. Commun.*, **2005**, *35*, 653-656.
 19. Paraskar, S.; Sudalai, A. $Cu(OTf)_2$ or Et_3N -catalysed three component condensation of aldehydes, amines, and cyanides: a high yield synthesis of α -aminonitriles. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5759-5762.

20. Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Ueno, M. Facile synthesis of α -amino nitriles using Lanthanide triflate as a Lewis acid catalyst. *Synlett*, **1997**, 115-116.
21. De, S. K.; Gibbs, R. A. Praseodymium trifluoromethylsulfonate as an efficient and recyclable catalyst for the synthesis of α -aminonitriles. *Synth. Commun.*, **2005**, *35*, 961-966.
22. Majhi, A.; Kim, S. S.; Kadam, S. T. Rhodium(III)iodide hydrate catalysed three-component coupling reaction: synthesis of α -aminonitriles from aldehydes, amines, and trimethylsilyl cyanide. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5509-5514.
23. De, S. K. Cobalt(II) chloride catalyzed one-pot synthesis of α -aminonitriles. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2005**, *1*, 8.
24. De, S. K. Nickel (II) Chloride Catalyzed One-Pot Synthesis of α -Aminonitriles. *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2005**, *225*, 169-171.
25. Pasha, M. A.; Nanjundaswamy, H. M.; Jayashankara, V. P. Cerium (III) Chloride: A Highly Efficient Reagent for the Synthesis of α -Aminonitriles. *Synth. Comm*, **2007**, *37*, 4371-4380.
26. Das, B.; Damodar, K.; Shashikanth, B.; Srinivas, Y.; Kalavathi, I. A Mild and Efficient Catalytic Strecker Reaction of N-Alkoxy carbonylamino Sulfones with Trimethylsilyl Cyanide Using Indium(III) Chloride: A Facile Synthesis of α -Aminonitriles. *Org. Chem. Division*, **2008**, *20*, 3133-3136.
27. Pore, D. M.; Soudagar, M. S.; Desai, U. V.; Thopate, T. S., Wadagaonkar, P. P. Potassium Phosphate or Silica Sulfuric Acid Catalyzed Conjugate Addition of Thiolsto α,β -Unsaturated Ketones at Room Temperature Under Solvent-Free Conditions. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 9325-9328.
28. Shaterian, H.; Ghashang, M.; Hassankhani, A. One-Pot Synthesis of Aril 14H-Dibenzo[a,j]Xanthene Leuco-dye Derivatives. *Dyes and Pigments*, **2008**, *76*, 564-568.
29. Chen, W.; Lu, J. Silica Sulfuric Acid Catalyzed One-Pot Synthesis of α -Aminonitriles. *Synlett*, **2005**, *15*, 2293-2296.

30. Dekamin, M. G.; Mokhtari, Z. Highly efficient and convenient Strecker reaction of carbonyl compounds and amines with TMSCN catalyzed by MCM-41 anchored sulfonic acid as a recoverable catalyst. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 922-930.
31. Pamara, M. G.; Govendera, P.; Pillaya, K.; Abrahamseb, H.; Nanjundaswamy, H.M. A fast and benign synthesis of α -aminonitriles by reusable immobilized AlCl_3 on $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$. *Indian J. Chem.*, **2015**, *54*, 110-116.
32. Talawar, M. B.; Sivabalan, R.; Mukundan, T.; Muthurajan, A.K.; Gandhe, B.R.; Rao, S. Environmentally compatible next generation green energetic materials (GEMs). *J. Hazardous Materials*, **2009**, *161*, 589-607.
33. Morrison, T. R.; Boyd, N. R. "Química Orgánica". Pearson Education, **1990**, 5^a Ed., p. 934-942.
34. Chen, Y.; Dubrovskiy, A.; Richard C. Larock, R.C. Synthesis of Quinolines by Electrophilic Cyclization of N-(2-Alkynyl)Anilines: 3-Iodo-4-Phenylquinoline. *Org. Synth.*, **2012**, *89*, 294-306.
35. Salvatore, R. N.; Nagle, A. S.; Jung, K. W. Cesium Effect: High Chemoselectivity in Direct N-Alkylation of Amines. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 674-683.
36. Zhang, Q.; De Oliveira Vigier, K.; Royer, S.; Jérôme, F. Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 7108-7146.
37. Alonso, D. A.; Baeza, A.; Chinchilla, R.; Guillena, G.; Pastor, I. M.; Ramón, D. J. Deep Eutectic Solvents: The Organic Reaction Medium of the Century. *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 612-632.
38. Singh, B.; Lobo, H.; Shankarlin, G. Selective N-Alkylation of Aromatic Primary Amines Catalyzed by Bio-catalyst or Deep Eutectic Solvent. *Cat. Lett.*, **2011**, *141*, 178-182.
39. Topliss, J. G.; Steinman, M.; Alekel, R.; Wong, Y. S.; York, E.E. 1-Poly(fluoroalkyl)benzodiazepines. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1354-1360.
40. Alinezhad, H.; Yavari, H.; Salehian, F. Recent Advances in Reductive Amination Catalysis and Its Applications. *Curr. Org. Chem.*, **2015**, *19*, 1021-1049.

41. Byun, E.; Hong, B.; De Castro, K. A.; Lim, M.; Rhee, H. One-Pot Reductive Mono-N-alkylation of Aniline and Nitroarene Derivatives Using Aldehydes. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 9815-9817.
42. Sorribes, I.; Junge, K.; Beller, M. Direct Catalytic N-Alkylation of Amines with Carboxylic Acids. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 14314-14319.
43. March, J. Advanced Organic Chemistry “Reactions, Mechanisms, and Structure”. 4^a Ed. New York: John Wiley & Sons, **1991**, p. 417-425.
44. Wade Jr, L. G. “Organic Chemistry”, 8th Edition. Boston: Pearson, **2013**, Chapter 19. Amines. p. 879.
45. Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. 3,4,5-(Trifluorophenyl)Boronic Acid-Catalyzed Amide Formation From Carboxylic Acids and Amines: N-Benzyl-4-Phenylbutyramide. *Org. Synth.*, **2004**, *79*, 176.
46. Mali, S. M.; Bhaisare, R. D.; Gopi, H. N. Thioacids Mediated Selective and Mild N-Acylation of Amines. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 5550-5555.
47. Gunanathan, C.; Ben-David, Y.; Milstein, D. Direct Synthesis of Amides from Alcohols and Amines with Liberation of H₂. *Science*, **2007**, *317*, 790-792.
48. Montero, G. Biología de *Aedes Aegypti* (Recopilación), **2009**. Blog FCA. UNR. 11.09, Disponible en internet: www.produccion-animal.com.ar/fauna/Fauna_insectos/79-Aedes_aegypti.pdf.
49. Almiron, W. R.; Coto, H.; Eiman, M.; Victoria, M. Protocolo de acciones de control de *Aedes aegypti*. Coordinación nacional de vectores. 02.09.2009, p. 1-9. Disponible en internet: www.msal.gov.ar/images/stories/cofesa/.../anexo-7-control-de-vectores-02-09.pdf
50. Woolhouse, M.; Scott, F.; Hudson, Z.; Howey, R.; Chase-Topping, M. Human viruses: Discovery and emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* **2012**, *367*, 2864-2871.
51. Rosenberg, R. Detecting the emergence of novel, zoonotic viruses pathogenic to humans. *Cellular and Molecular Life Sciences* **2015**, *72*, 1115-1125.

52. Jones, K. E.; Patel, N. G.; Levy, M. A. Storeygard, A.; Balk, D.; Gittleman, J.L.; Daszak, P. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* **2008**, *451*, 990-993.
53. Anez, G.; Chancey, C.; Grinev, A.; Rios, M. Dengue virus and other arboviruses: a global view of risks. *ISBT Science Series* **2012**, *7*, 274-282.
54. Gustavo, K. El dengue, un problema creciente de salud en las Américas. *Revista Panamericana de Salud Pública*, **2006**, *19*, 143-145.
55. Instituto Nacional de Salud (INS) [en línea]. Dirección de vigilancia y análisis del riesgo en salud pública. Semana epidemiológica número 41 de 2016. Disponible en internet:<http://www.ins.gov.co/boletínepidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2016%20Boletin%20epidemiologico%20semana%207.pdf>
56. Instituto Nacional de Salud (INS) [en línea] Boletín epidemiológico [citado el 9 de marzo de 2016]. Disponible en internet: <http://www.ins.gov.co/boletinepidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2016%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2016.pdf>
57. Organización Mundial de la Salud (OMS) [en línea] Dengue y Dengue Hemorrágico [citado el 9 de marzo de 2016]. Disponible en internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>.
58. Bandyopadhyay, S.; Lum, L. C.; Kroeger, A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue hemorrhagic fever. *Trop. Med. Inter. Health*, **2006**, *11*, 1238-1255.
59. Kuno, G. Research on dengue and dengue-like illness in East Asia and the Western Pacific during the first half of the 20th century. *Reviews in Medical Virology* **2007**, *17*, 327-341.
60. Organización Mundial de la Salud (OMS) [en línea]. Campañas mundiales de salud pública de la OMS: Día Mundial de la Salud 2014 - Pequeñas picaduras: grandes amenazas [citado el 11 de marzo de 2016]. Disponible en internet: <http://www.who.int/campaigns/world-health-day/2014/es/>.
61. Noisakran, S.; Chokephaibulkit, K.; Songprakhon, P.; Onlamoon, N.; Hsiao, H-M.; Villinger, F.; Ansari, A.; Perng, G. C. A re-evaluation of the mechanisms leading

- to dengue hemorrhagic fever. *Annals of the New York Academy of Sciences* **2009**, *1171*, E24-E35.
- 62.** Tang, B. L. The cell biology of Chikungunya virus infection. *Cellular Microbiology* **2012**, *14*, 1354-1363.
 - 63.** Dick, G. W.; Kitchen, S. F.; Haddock, A. J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1952**, *46*, 509-520.
 - 64.** Higgs, S. Zika Virus: emergence and Emergency. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, **2016**, *16*, 75-76.
 - 65.** Attar, N. ZIKA Virus circulates in new regions. *Nat. Rev. Microbiol.*, **2016**, *14*, 62.
 - 66.** Duffy, M. R.; Chen, T. H.; Hancock, W. T.; Powers, A. M.; Kool, J. L.; Lanciotti, R. S.; Moses Pretrick, M.; Marfel, M.; Holzbauer, S.; Dubray, C.; Guillaumot, L.; Griggs, A.; Bel, M.; Lambert, A. J.; Laven, J.; Kosoy, O.; Panella, A.; Brad J. Biggerstaff, B. J.; Fischer, M.; Hayes, E. B. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *The New England Journal of Medicine* **2009**, *360*, 2536-2543.
 - 67.** Musso, D. Zika virus transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg. Infect. Dis.*, **2015**, *21*, 1887.
 - 68.** Zanoluca, C.; de Melo, V. C.; Mosimann, A. L.; dos Santos, G. I.; dos Santos, C. N.; Luz, K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **2015**, *110*, 569-572.
 - 69.** Hennessey, M.; Fischer, M.; Staples, J. E. Zika virus spreads to new areas - Region of the Americas, May 2015-January 2016. *The Morbidity and Mortality Weekly Report* **2016**, *65*, 55-58.
 - 70.** Hayes, E. B. Zika virus outside Africa. *Emerging Infectious Diseases* **2009**, *15*, 1347-1350.
 - 71.** Darwish, M. A.; Hoogstraal, H.; Roberts, T. J.; Ismat P.; Ahmed, I. P.; Omar, F. A sero-epidemiological survey for certain arboviruses (Togaviridae) in Pakistan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **1983**, *77*, 442-445.

72. Faye, O.; Freire, C. C.; Iamarino, A.; Faye, O.; de Oliveira, J. V.; Diallo, M.; Zanutto, P.M.A.; Sall, A.A. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **2014**, *8*, e2636.
73. Iosifidis, S.; Mallet, H. P.; Leparc Goffart, I.; Gauthier, V.; Cardoso, T.; Herida, M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Médecine et maladies infectieuses* **2014**, *44*, 302-307.
74. Cao-Lormeau V. M.; Roche, C.; Teissier, A.; Robin, E.; Berry, A. L.; Mallet, H. P.; Sall, A. A.; Musso, D. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerging Infectious Disease* **2014**, *20*, 1085-1086.
75. Fagbami, A. H. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *The Journal of Hygiene (Lond)* **1979**, *83*, 213-219.
76. Diagne, C. T.; Diallo, D.; Faye, O.; Ba, Y.; Faye, O.; Gaye, A.; Dia, I.; Faye, O.; Weaver, S. C.; Sall, A. A.; Diallo, M. Potential of selected Senegalese *Aedes spp.* mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit Zika virus. *BMC Infectious Diseases* **2015**, *15*, 492.
77. Marcondes, C. B.; Ximenes, M. F. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes (Stegomyia)* mosquitoes. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* **2015**.
78. González, J.; Rey, G.; Olano, V.; Brochero, H. Informe Técnico del Ministerio de la Protección Social. **2005**, Convenio 043.
79. Tang, H.; Hammack, C.; Ogden, S. C.; Wen, Z.; Qian, X.; Li, Y.; Yao, B.; Shin, J.; Zhang, F.; Lee, E. M.; Christian, K. M.; Didier, R. A.; Jin, P.; Song, H.; Ming, G. L. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell* **2016**, *18*, 1-4.
80. Shan, C.; Xie, X.; Barrett, A. D. T.; Garcia-Blanco, M. A.; Tesh, R. B.; da Costa Vasconcelos, P. F.; Vasilakis, N.; Weaver, S. C.; Shi, P. Y. Zika Virus: Diagnosis, therapeutics, and vaccine. *ACS Infectious Diseases* **2016**, *2*, 170-172.

81. Esu, E.; Lenhart, A.; Smith L.; Horstick, O. Effectiveness of peridomestic space spraying with insecticide on dengue transmission; systematic review. *Tropical Medicine & International Health* **2010**, *15*, 619-631
82. Organización Mundial de la Salud (OMS) [en línea] Global Insecticide Use for Vector-Borne Disease Control: A 10-YEAR ASSESSMENT (2000–2009) [citado el 11 de marzo de 2016]. Disponible en internet: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44670/1/9789241502153_eng .pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44670/1/9789241502153_eng.pdf?ua=1)
83. Ditsuwan, T.; Liabsuetrakul, T.; Ditsuwan, V.; Thammapalo, S. Cost of standard indoor ultra-low-volume space spraying as a method to control adult dengue vectors. *Tropical Medicine & International Health* **2012**, *17*, 767-774.
84. US Environmental Protection Agency (EPA) [en línea] Malathion [citado el 11 de marzo de 2016]. Disponible en internet: <http://www2.epa.gov/mosquitocontrol/malathion>
85. US Environmental Protection Agency (EPA) [en línea] DEET [citado el 11 de marzo de 2016]. Disponible en internet: <http://www.epa.gov/pesticides/factsheets/chemicals/deet.htm>
86. Saavedra-Rodríguez, K.; Strobe, C.; Flores, A.; García-Luna, S.; Reyes-Solis, G.; Ranson, H.; Hemingway, J.; Black, W. C. Differential transcription profiles in *Aedes aegypti* detoxification genes after temephos selection. *Insect Molecular Biology* **2014**, *23*, 199-215.
87. Álvarez, L. C.; Ponce, G.; Oviedo, M.; López, B.; Flores, A. E. Susceptibility status of *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) to temephos in Venezuela. *Pest Management Science* **2014**, *70*, 1262-1266.
88. Shetty, V.; Sanil, D.; Shetty, N. J. Insecticide susceptibility status in three medically important species of mosquitoes, *Anopheles stephensi*, *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*, from Bruhat Bengaluru Mahanagara Palike, Karnataka, India. *Pest Management Science* **2013**, *69*, 257-267.
89. Chávez, J.; Córdova, O.; Vargas, F. Niveles de susceptibilidad a temefos en el vector transmisor del dengue en Trujillo, Perú. *Anales de la Facultad de Medicina (Perú)* **2005**, *66*, 53-56

90. Bisset, J. A.; Rodríguez, M. M.; Fernández, D.; Palomino, M. Resistencia a insecticidas y mecanismos de resistencia en *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) de 2 provincias del Perú. *Revista Cubana de Medicina Tropical* **2007**, *59*, 202-208.
91. Rodríguez, M. M.; Bisset, J.A.; Fernández, D.; Pérez, O. Resistencia a insecticidas en larvas y adultos de *Aedes aegypti*: prevalencia de la esterasa A4 asociada con la resistencia a temefos. *Revista Cubana de Medicina Tropical* **2004**, *56*, 54-60.
92. Saelim, V.; Brogdon, W. G.; Rojanapremsuk, J.; Suvannadaba, S.; Pandii, W.; Jones, J. W.; Sithiprasasna, R. Bottle and biochemical assays on temephos resistance in *Aedes aegypti* in Thailand. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* **2005**, *36*, 417-25.
93. Ocampo, C.; Salazar-Terreros, M.; Mina, N.; McAllister, J.; Brogdon, W. Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* in 10 localities in Colombia. *Acta Tropica* **2011**, *118*, 37-44.
94. Fonseca-González, I.; Quiñones, M.; Lenhart, A.; Brogdon, W. G. Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* (L.) from Colombia. *Pest Management Science* **2011**, *67*, 430-437.
95. Suárez, M. F.; González, R.; Morales, C. Temefos resistance to *Aedes aegypti* in Cali, Colombia. 45^a Annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Baltimore, Maryland. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **1996**, *55*, 257.
96. Vargas Méndez, L.Y.; Kouznetsov, V.V. First Girgensohnine Analogs prepared through InCl₃-catalyzed Strecker Reaction and their Bioprospection. *Curr. Org. Synth.*, **2013**, *10*, 696-973.
97. Carreño Otero, A.L.; Vargas Méndez, L.Y.; Duque, L. J.E.; Kouznetsov, V.V. Design, synthesis, acetylcholinesterase inhibition and larvicidal activity of girgensohnine analogs on *Aedes aegypti*, vector of dengue fever. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *78*, 392-400.
98. Morita, M.; Ueda, T.; Yoneda, T.; Koyanagi, T.; Haga, T. Flonicamid, a novel insecticide with a rapid inhibitory effect on aphid feeding. *Pest Manag. Sci.*, **2007**, *63*, 969-973.

99. Jeschke P., Moriya K., Lantsch R., Seifert H., Lindner, W. Jelich K., Göhrt A., Beck M.E., Etzel, W. Thiacloprid (Bay YRC 2894)-A new member of the chloronicotinyl insecticide (CNI) family. *Pflanzenschutz Nachrichten Bayer* (English Edition), **2001**, *54*, 147-160.
100. Osterauer, R.; Köhler, H.R. Temperature-dependent effects of the pesticides thiacloprid and diazinon on the embryonic development of zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology*, **2008**, *86*, 485-494. doi: 10.1016/j.aquatox.2007.12.013
101. Casida J.E. Pyrethrum Flowers and Pyrethroid Insecticides. *Environmental Health Perspectives*, **1980**, *34*, 189-202.
102. Jirakanjanakit, N.; Rongnoparut, P.; Saengtharapit, S.; Chareonviriyaphap, T.; Duchon, S.; Bellec, C. Insecticide susceptible/resistance status in *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* and *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* (Diptera: Culicidae) in Thailand during 2003-2005. *Journal of Economic Entomology* **2007**, *100*, 545-550.
103. Martins, A. J.; Lins, R. M.; Linss, J. G.; Peixoto, A. A.; Valle, D. Voltage-gated sodium channel polymorphism and metabolic resistance in pyrethroid-resistant *Aedes aegypti* from Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **2009**, *81*, 108-115.
104. Hemingway, J.; Hawkes, N. J.; McCarroll, L.; Ranson, H. The molecular basis of insecticide resistance in mosquitoes. *Insect Biochem. Mol. Biol.*, **2004**, *34*, 653-665.
105. Tabashnik, B. E.; Mota-Sanchez, D.; Whalon, M. E.; Hollingworth, R. M.; Carrière, Y. Defining terms for proactive management of resistance to Bt crops and pesticides. *Journal of Economic Entomology* **2014**, *107*, 496-507.
106. Zaim, M.; Guillet, P. Alternative insecticides: an urgent need. *Trends Parasitol.* **2002**, *18*, 161-163.
107. Guan, A.; Liu, C.; Yang, X.; Dekeyser, M. Application of the Intermediate Derivatization Approach in Agrochemical Discovery. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 7079-7107.

- 108.** World Health Organization. Guidelines for laboratory and field testing of mosquito larvicidas. World Health Organization (WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2005.13), **2005**, p.1-41.
- 109.** World Health Organization. Instructions for determining the susceptibility or resistance of mosquito larvae to insecticides. Protocolo WHO/VBC/81.807, 6p.
- 110.** Vargas Méndez, L.Y. “Diseño racional de rutas para la construcción de nuevas piperidinas C-4 sustituidas con el anillo de la tetrahydro(dihidro)quinolina y sus transformaciones químicas”. Tesis doctoral, UIS, **2009**.
- 111.** a) Carreño Otero, A.L. “Reacción de Strecker como proceso de cianación de tres componentes: acceso fácil en obtención del alcaloide girsensohnina y sus análogos”. Tesis de grado, UIS, **2010**; b) Carreño Otero, A.L. “Preparación de α -aminonitrilos con fragmentos N-heterocíclicos vía reacción de Strecker SSA-catalizada. Su prospección biológica como inhibidores de la AChE”. Tesis de maestría, UIS, **2012**; c) Rueda Jaimes, A.G. “Diseño y síntesis de nuevos α -aminonitrilos vía reacción de Strecker: Búsqueda de moléculas con acción insecticida y su efecto sobre el mosquito *Aedes aegypti*, vector principal de la enfermedad del dengue”. Tesis de grado, UIS, **2015**.
- 112.** Vargas Méndez, L.Y.; Kouznetsov, V.V. An Efficient preparation of new homoallylamines and α -aminonitriles bearing furyl and thienyl rings. *J. Heterocycl. Chem.*, **2008**, *45*, 927-930.
- 113.** March, J. Advanced Organic Chemistry “Reactions, Mechanisms, and Structure”. 4^a Ed. New York: John Wiley & Sons, **1991**, p. 294-298.
- 114.** World Health Organization (WHO). Seventh Report Expert Committee on Insecticides. *WHO Technical Report Series* **1957**, *125*, 37.
- 115.** Bisset, J. A.; Rodriguez, M. M.; Ricardo, Y.; Ranson, H.; Pérez, O.; Moya, M.; Vázquez, A. Temephos resistance and esterase activity in the mosquito *Aedes aegypti* in Havana, Cuba increased dramatically between 2006 and 2008. *Medical and Veterinary Entomology* **2011**, *25*, 233-239.
- 116.** Carson, R. L. Primavera Silenciosa. Crítica. Barcelona, España, **2005**, 255p.
- 117.** Carson, R.L. Primavera Silenciosa. Crítica. Barcelona, España, **2005**, p.139.

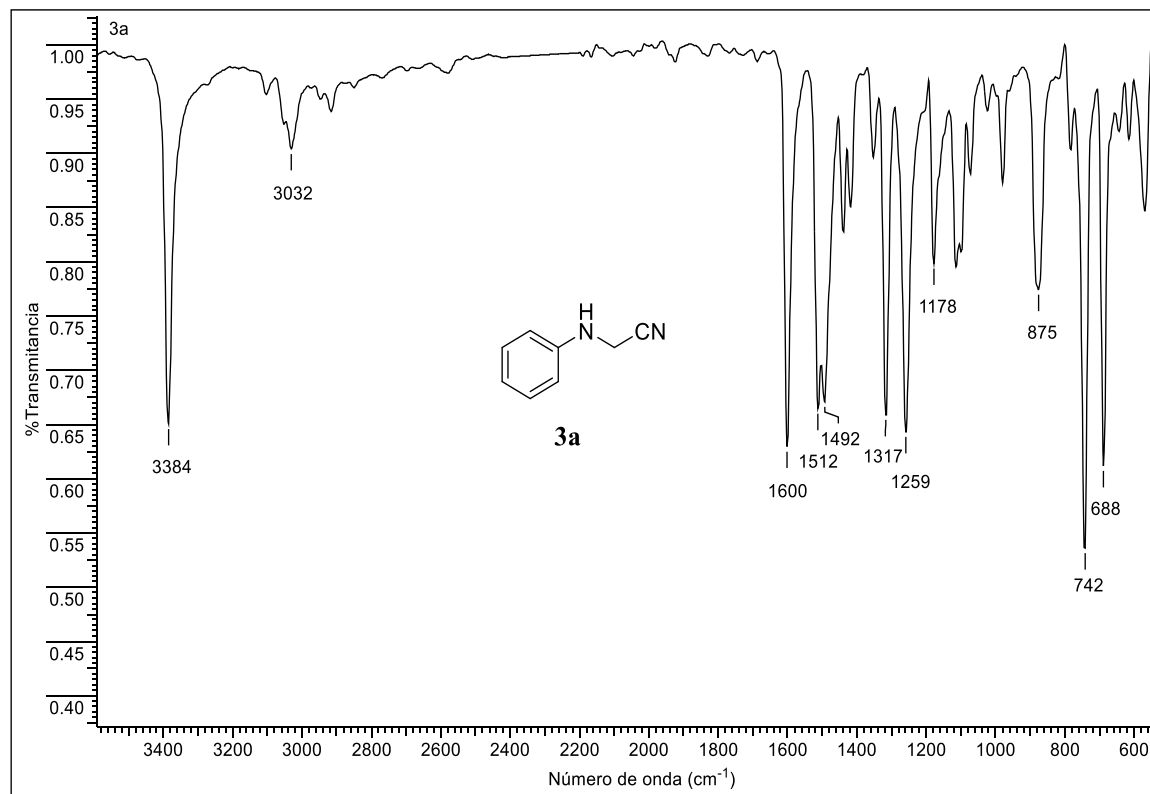
ANEXOS

ANEXOS I-X

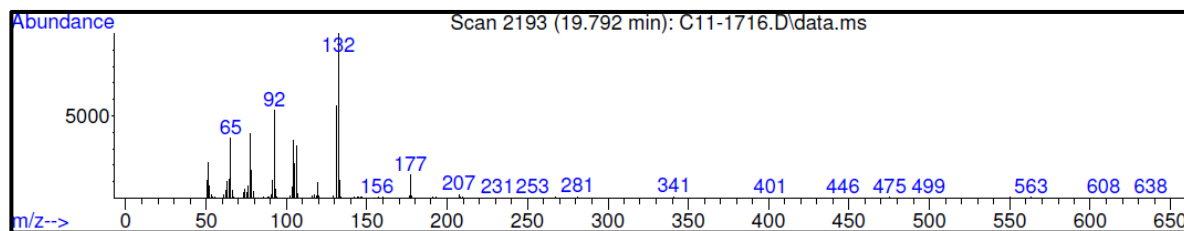
Información espectral relacionada con los 2-(arilamino)acetonitrilos preparados **3a-3j**

ANEXOS I. Espectros relacionados con el compuesto **3a**.

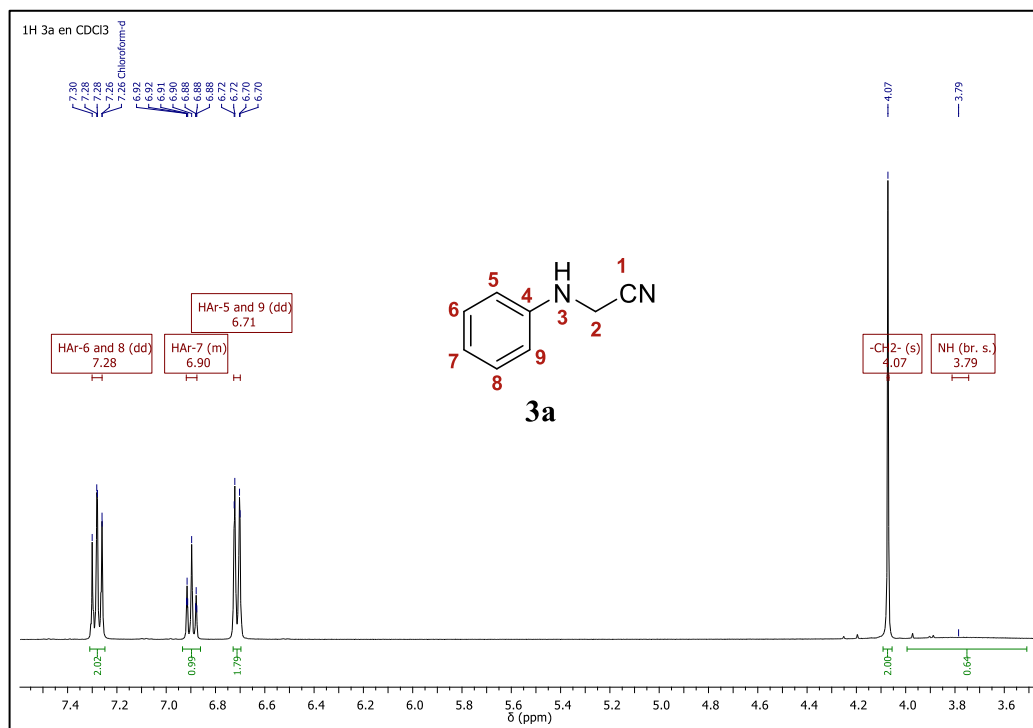
ANEXO I-A. Espectro infrarrojo del 2-(fenilamino)acetonitrilo **3a**.



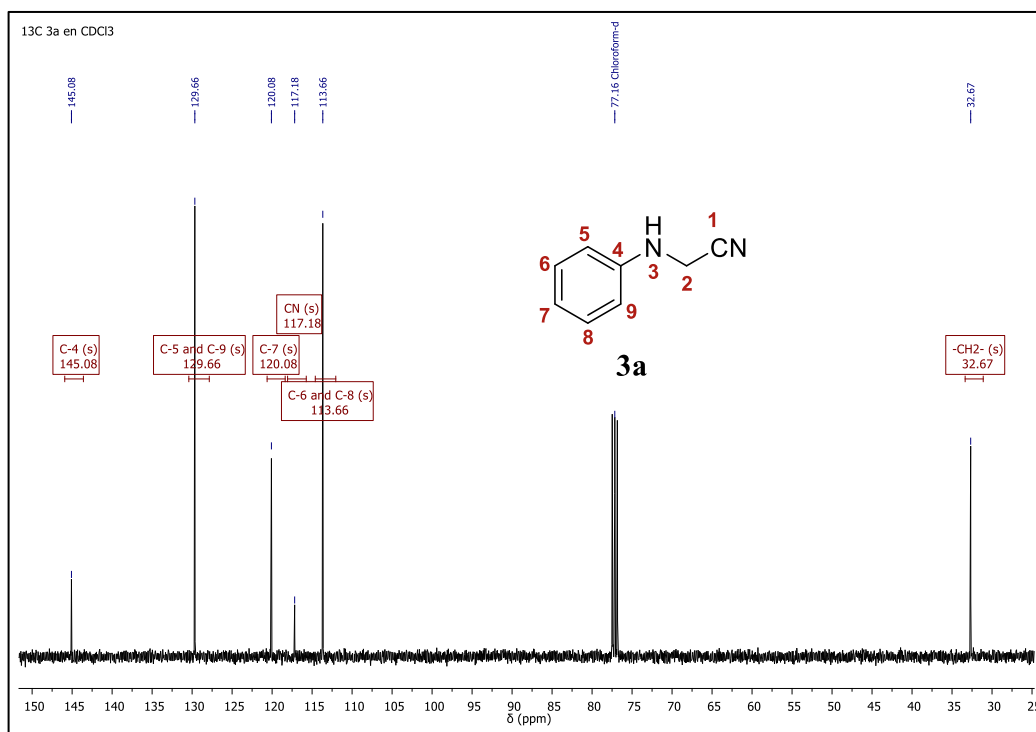
ANEXO I-B. Fragmentograma del 2-(fenilamino)acetonitrilo **3a**.



ANEXO I-C. Espectro de ^1H -RMN del 2-(fenilamino)acetonitrilo **3a**.

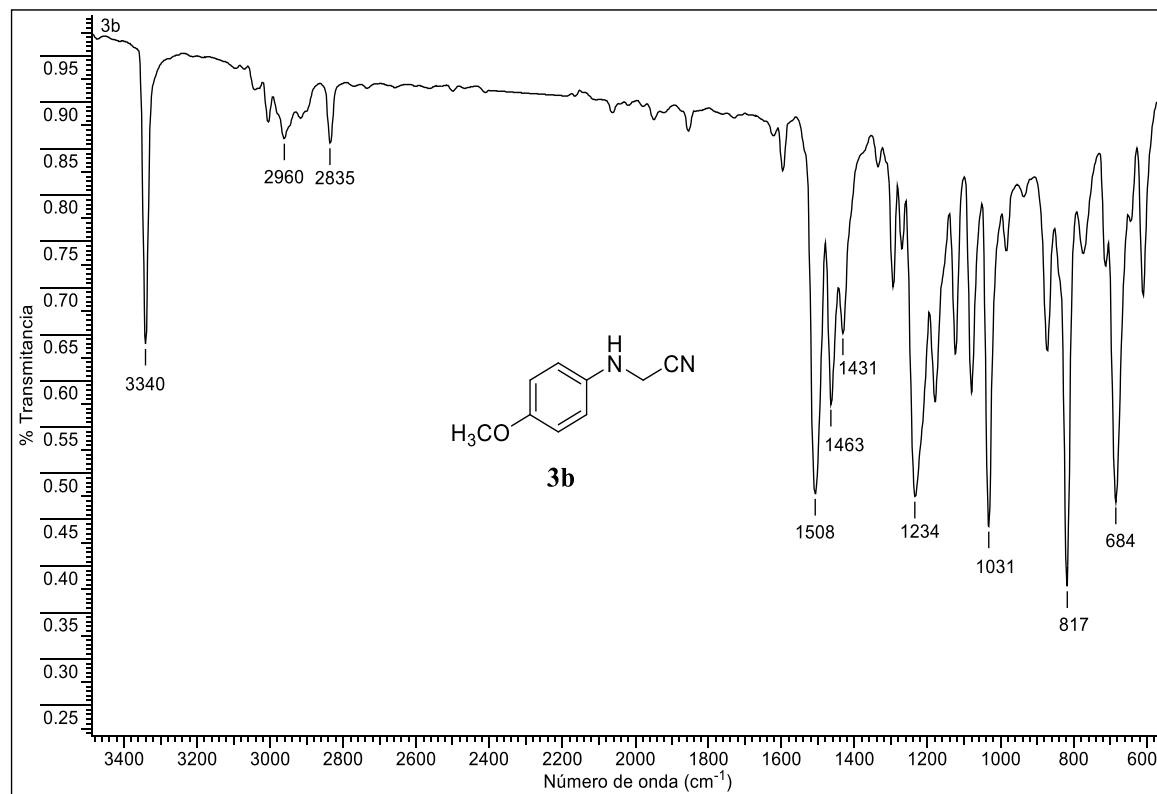


ANEXO I-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(fenilamino)acetonitrilo **3a**.

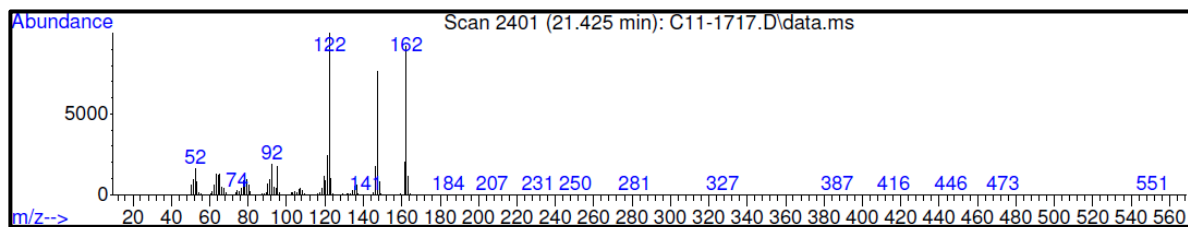


ANEXOS II. Espectros relacionados con el compuesto **3b**.

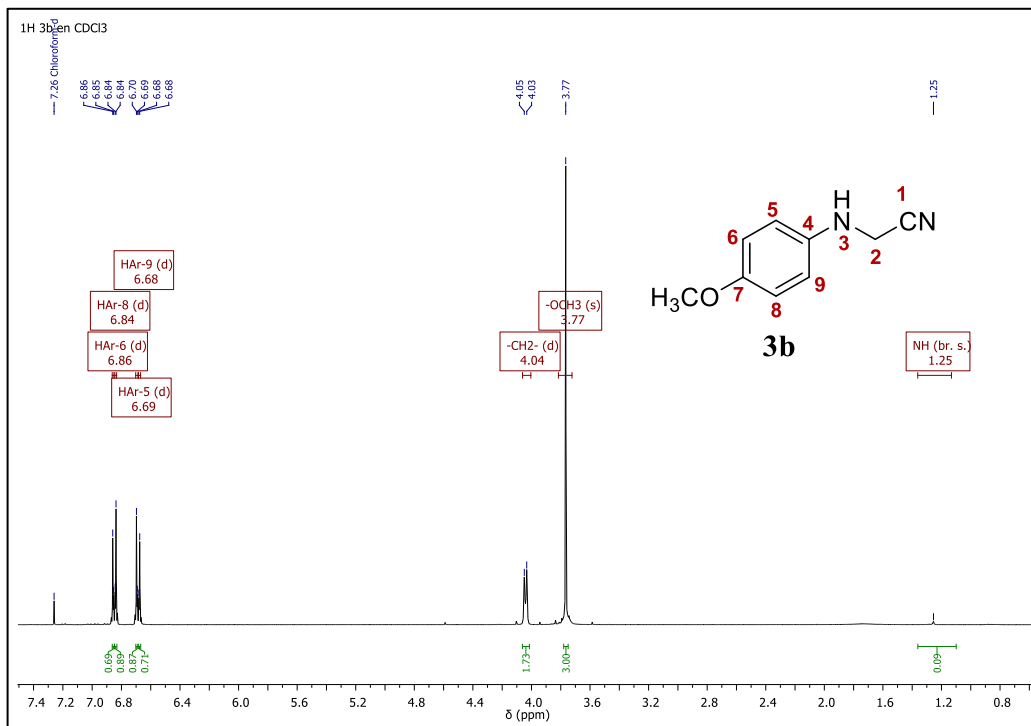
ANEXO II-A. Espectro infrarrojo del 2-(4-metoxifenilamino)acetonitrilo **3b**.



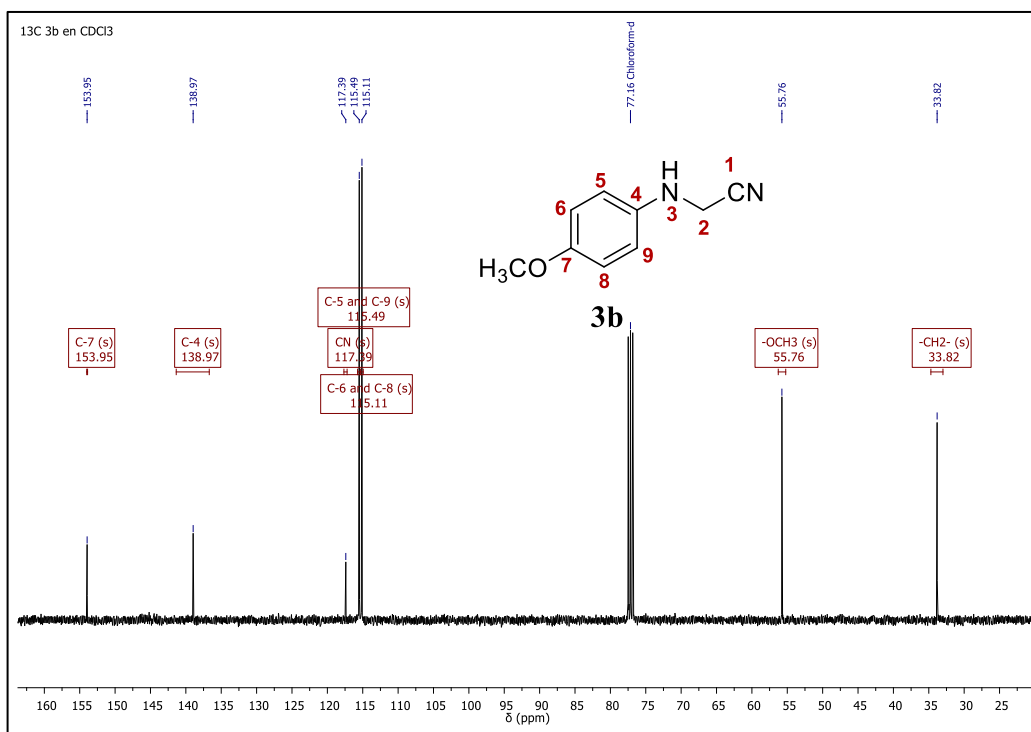
ANEXO II-B. Fragmentograma del 2-(4-metoxifenilamino)acetonitrilo **3b**.



ANEXO II-C. Espectro de ^1H -RMN del 2-(4-metoxifenilamino)acetonitrilo **3b**.

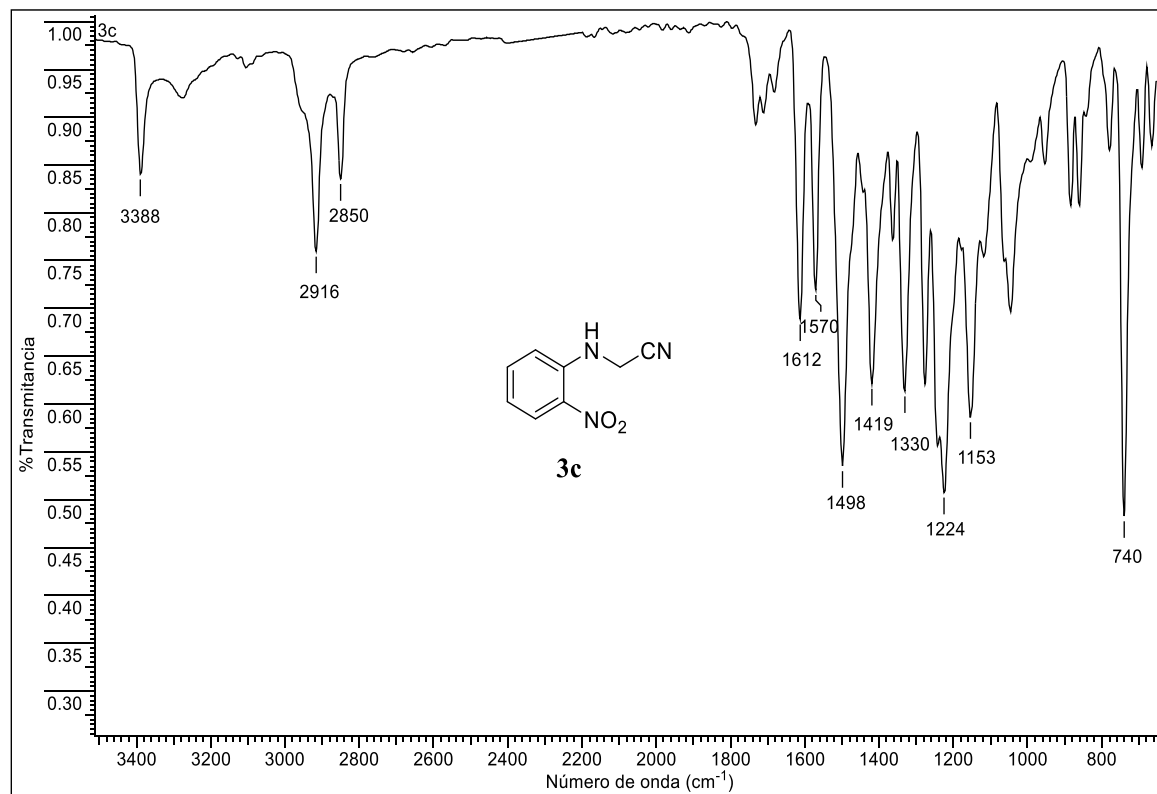


ANEXO II-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(4-metoxifenilamino)acetonitrilo **3b**.

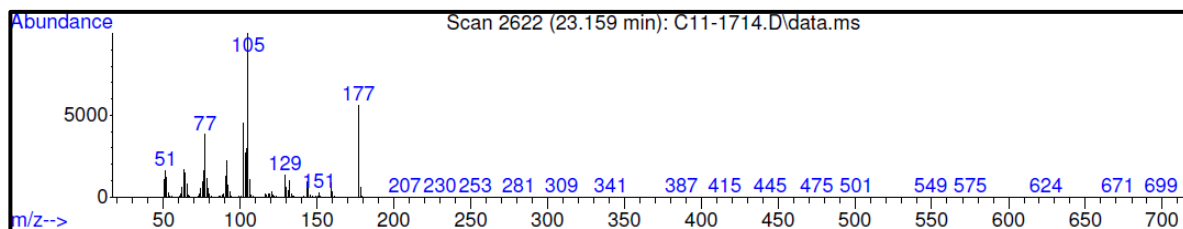


ANEXOS III. Espectros relacionados con el compuesto **3c**.

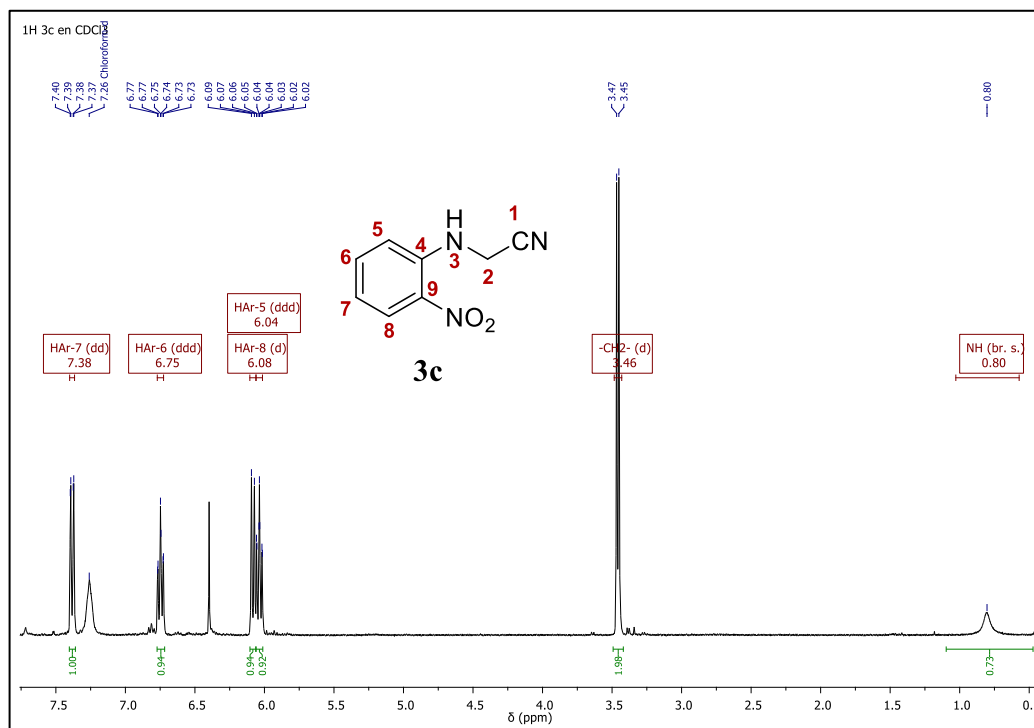
ANEXO III-A. Espectro infrarrojo del 2-(2-nitrofenilamino)acetonitrilo **3c**.



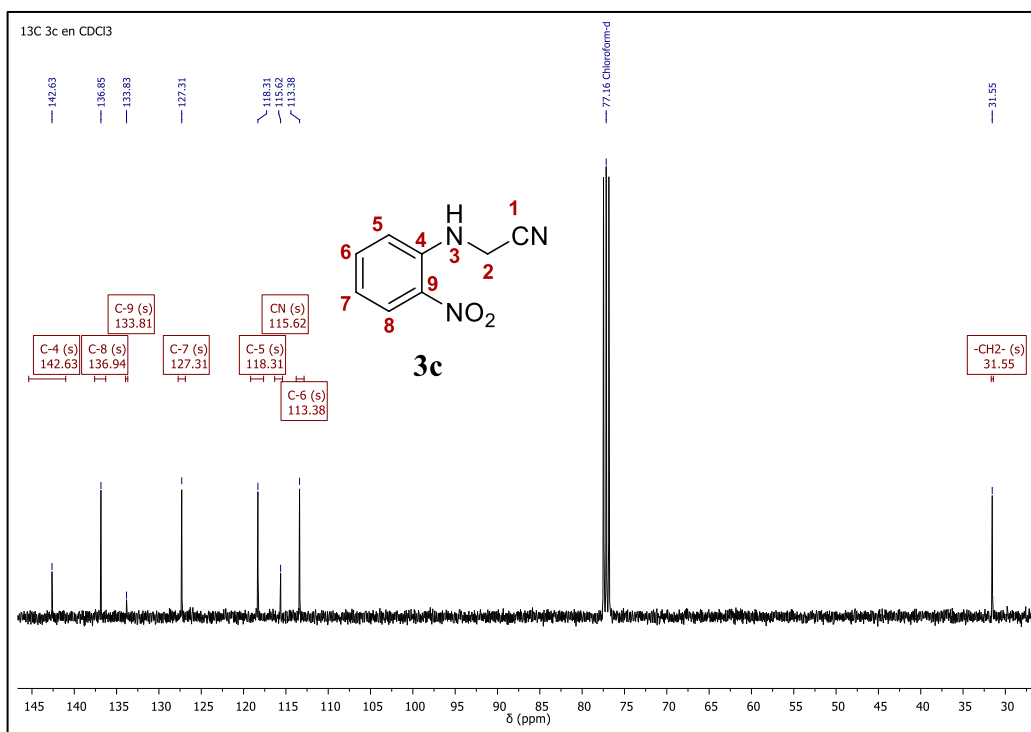
ANEXO III-B. Fragmentograma del 2-(2-nitrofenilamino)acetonitrilo **3c**.



ANEXO III-C. Espectro de ^1H -RMN del 2-(2-nitrofenilamino)acetonitrilo **3c**.

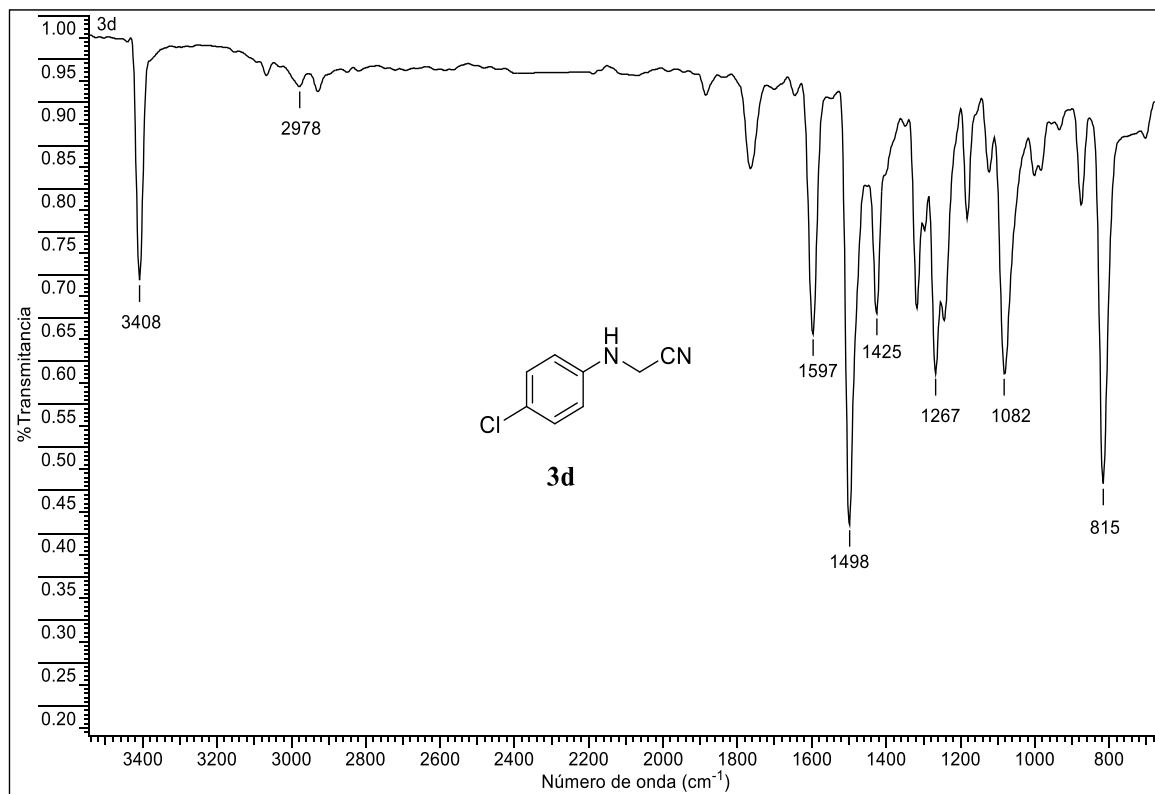


ANEXO III-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(2-nitrofenilamino)acetonitrilo **3c**.

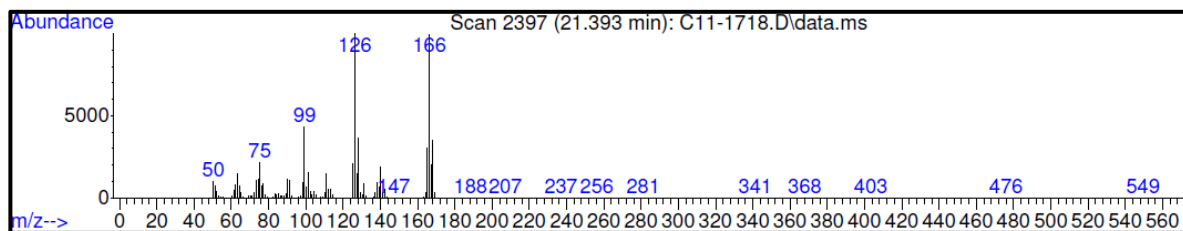


ANEXOS IV. Espectros relacionados con el compuesto **3d**.

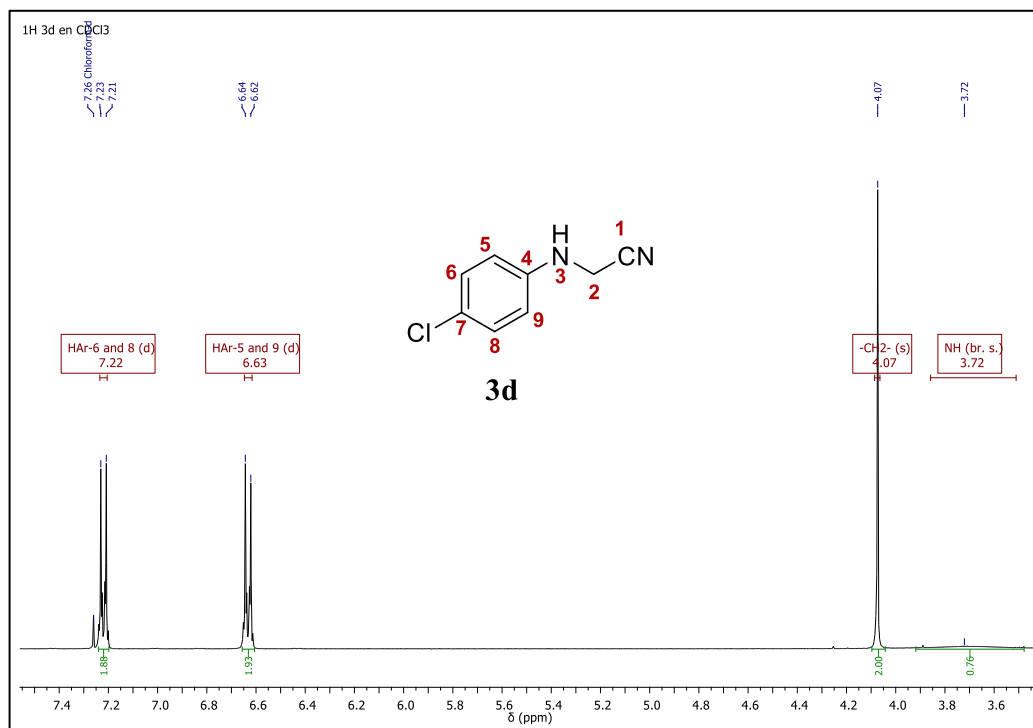
ANEXO IV-A. Espectro infrarrojo del 2-(4-clorofenilamino)acetonitrilo **3d**.



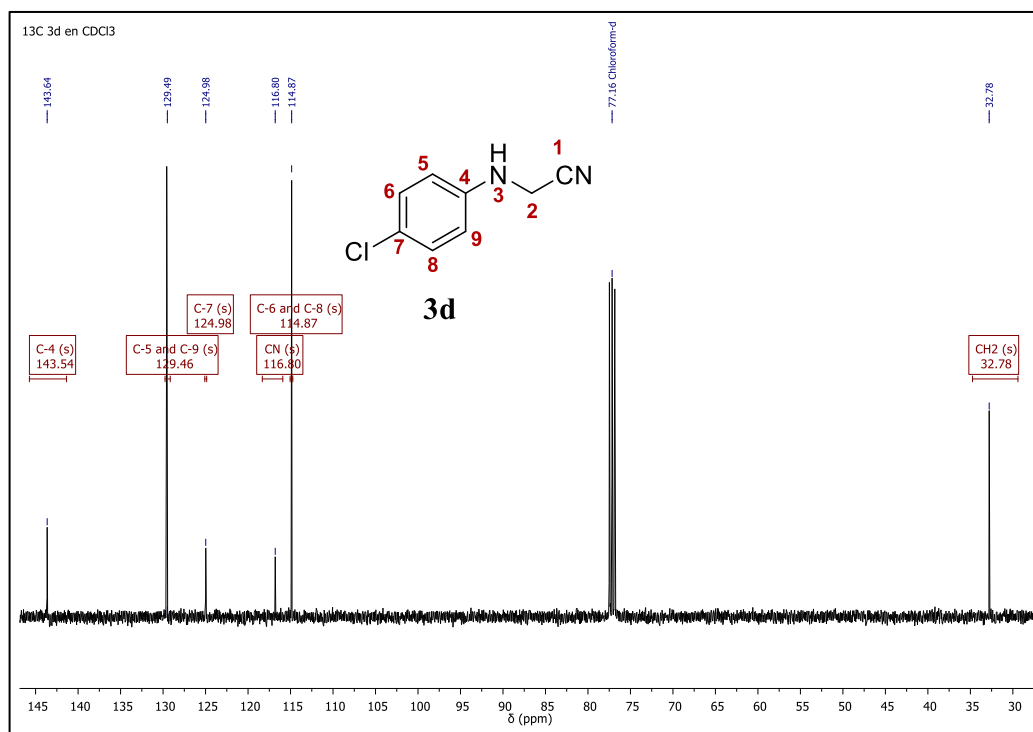
ANEXO IV-B. Fragmentograma del 2-(4-clorofenilamino)acetonitrilo **3d**.



ANEXO IV-C. Espectro de ^1H -RMN del 2-(4-clorofenilamino)acetonitrilo **3d**.

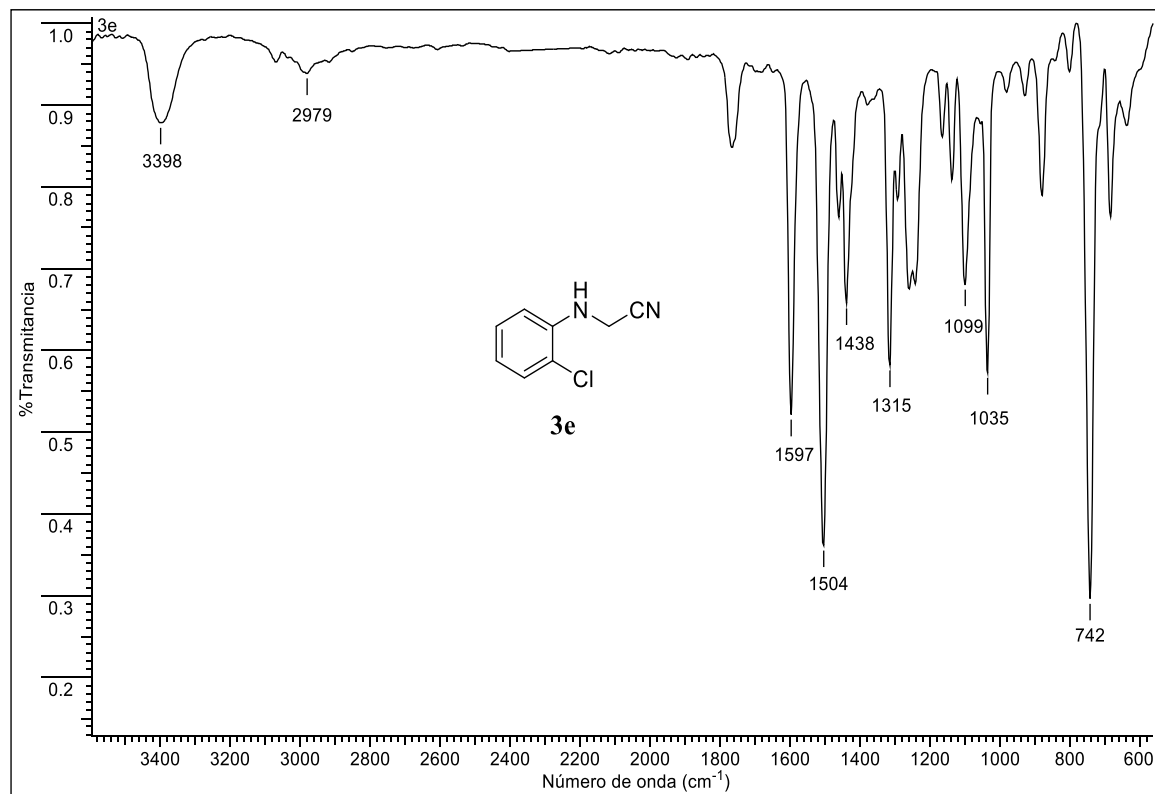


ANEXO IV-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(4-clorofenilamino)acetonitrilo **3d**.

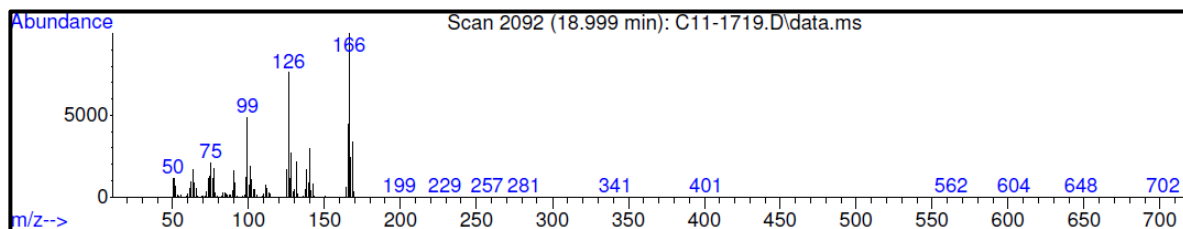


ANEXOS V. Espectros relacionados con el compuesto **3e**.

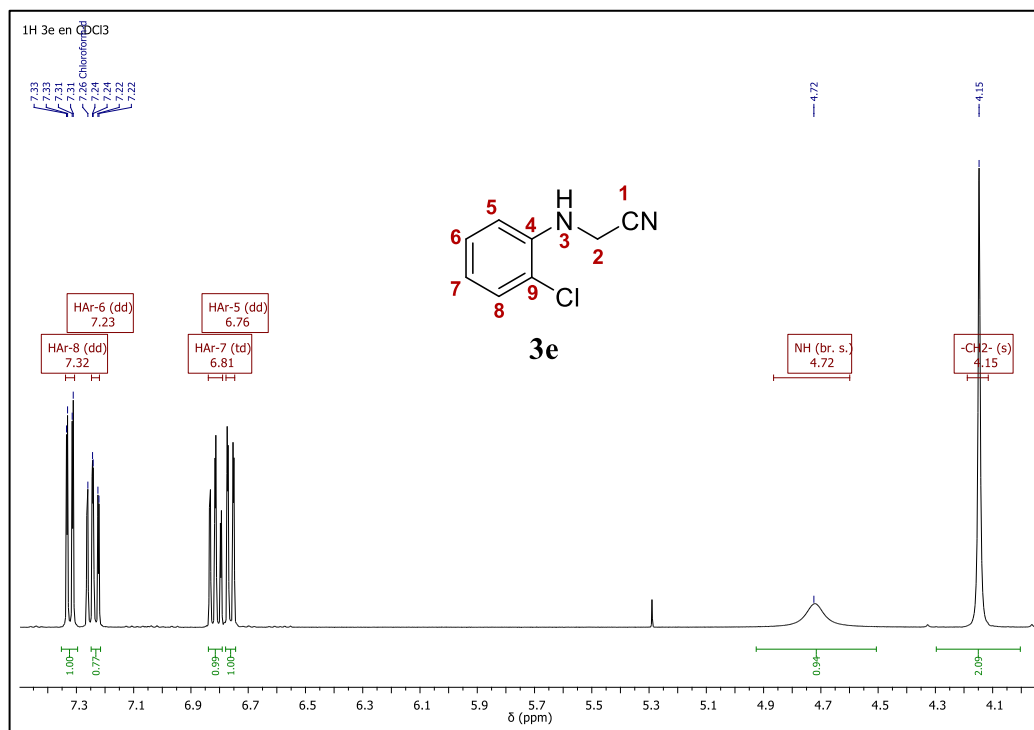
ANEXO V-A. Espectro infrarrojo del 2-(2-clorofenilamino)acetonitrilo **3e**.



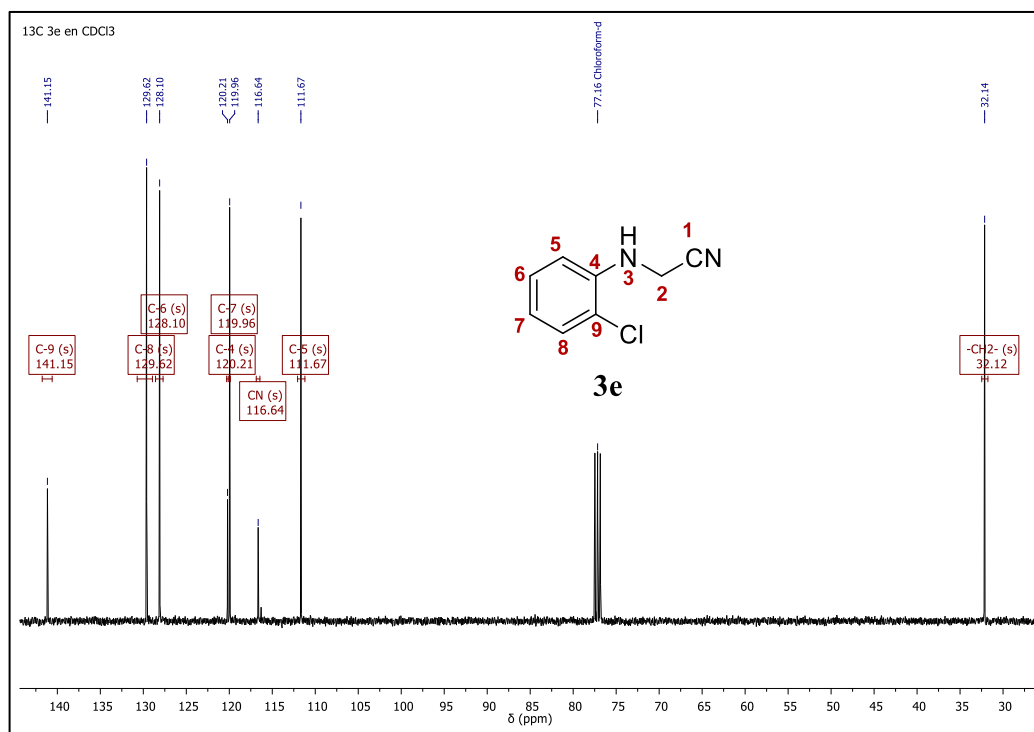
ANEXO V-B. Fragmentograma del 2-(2-clorofenilamino)acetonitrilo **3e**.



ANEXO V-C. Espectro de ^1H -RMN del 2-(2-clorofenilamino)acetonitrilo **3e**.

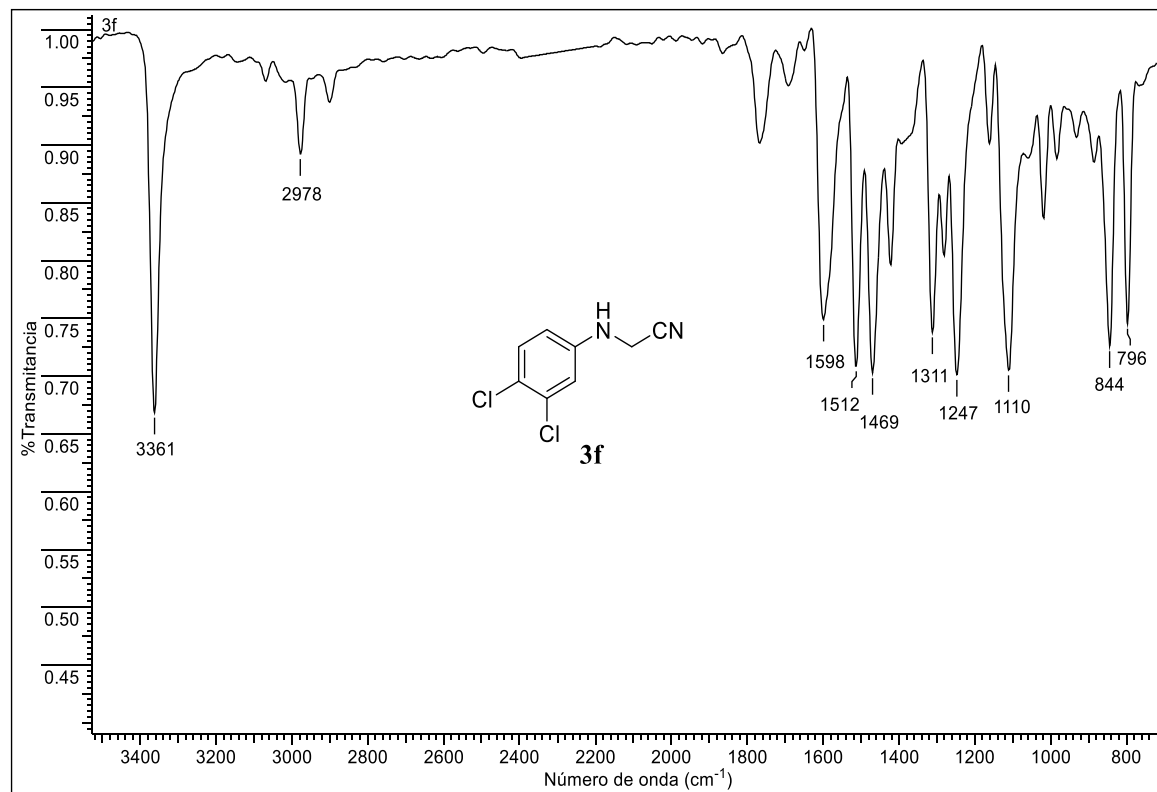


ANEXO V-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(2-clorofenilamino)acetonitrilo **3e**.

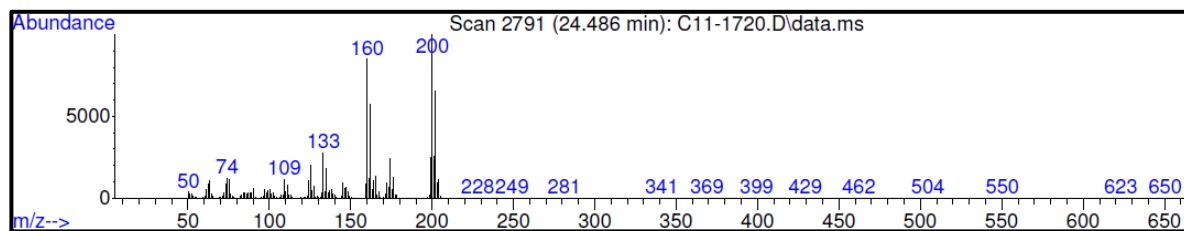


ANEXOS VI. Espectros relacionados con el compuesto **3f**.

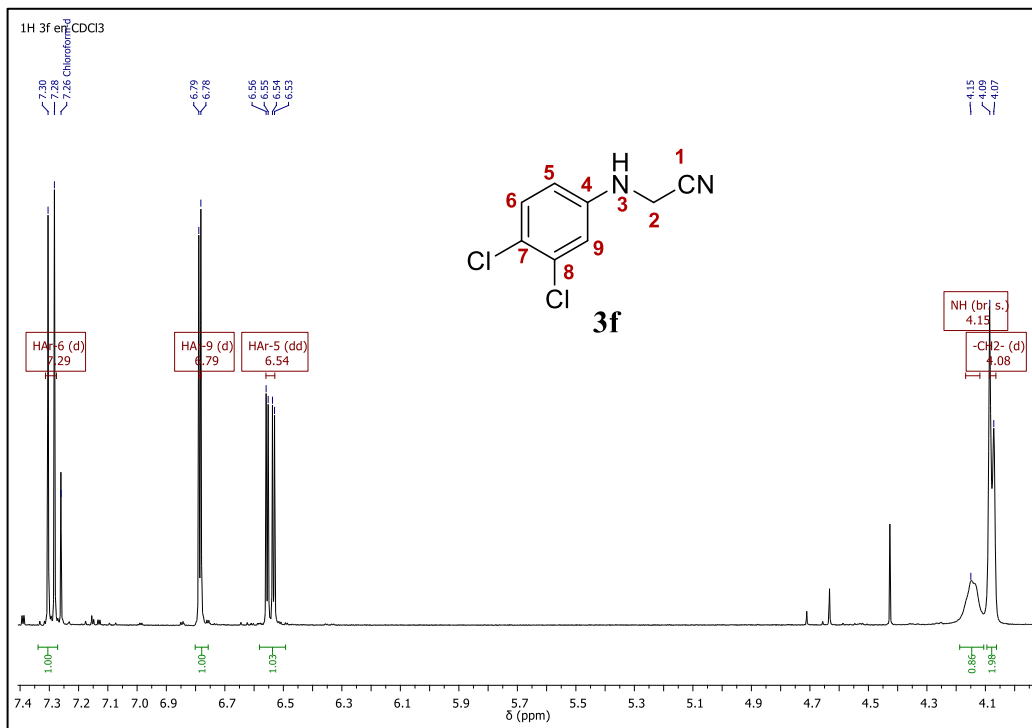
ANEXO VI-A. Espectro infrarrojo del 2-(3,4-diclorofenilamino)acetonitrilo **3f**.



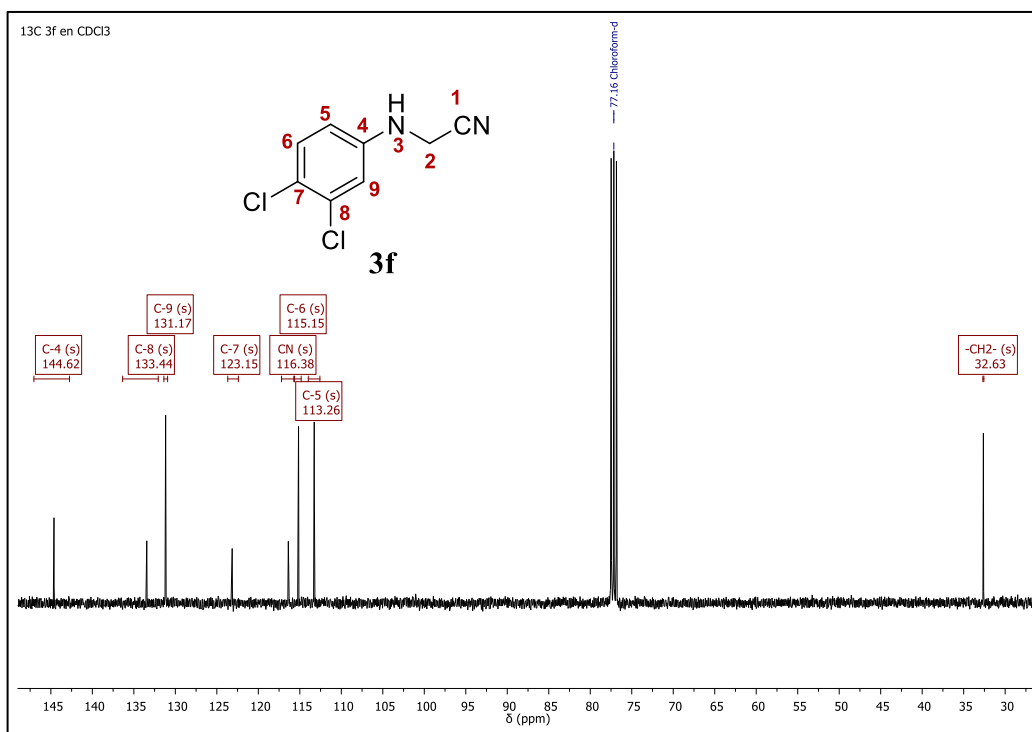
ANEXO VI-B. Fragmentograma del 2-(3,4-diclorofenilamino)acetonitrilo **3f**.



ANEXO VI-C. Espectro de ^1H -RMN del 2-(3,4-diclorofenilamino)acetonitrilo **3f**.

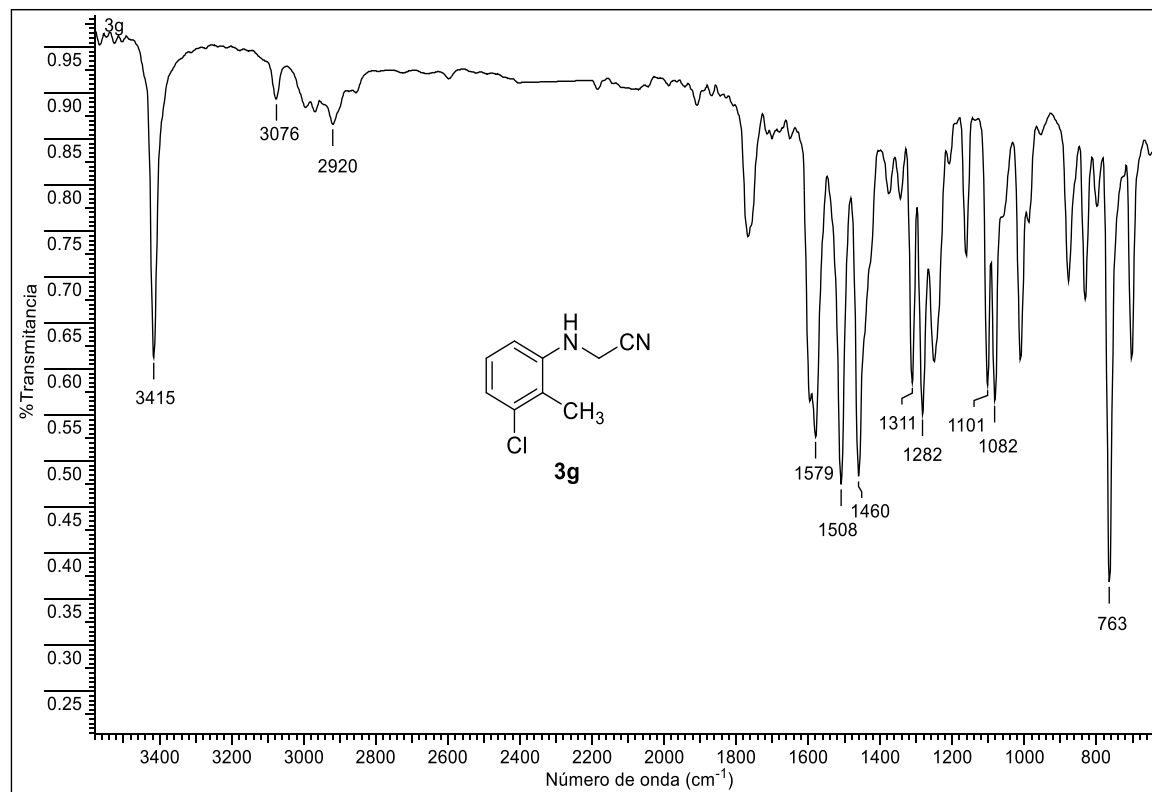


ANEXO VI-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(3,4-diclorofenilamino)acetonitrilo **3f**.

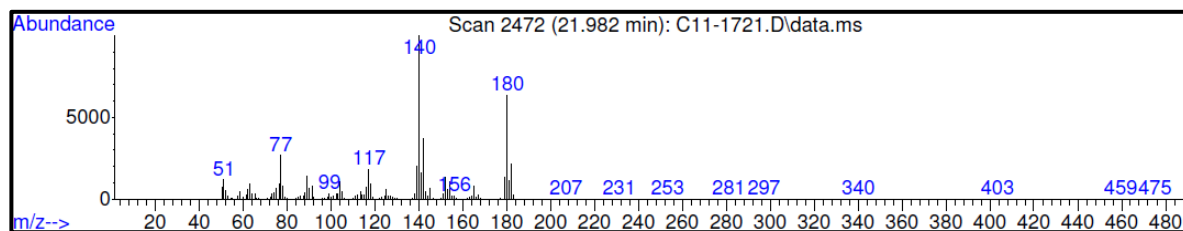


ANEXOS VII. Espectros relacionados con el compuesto **3g**.

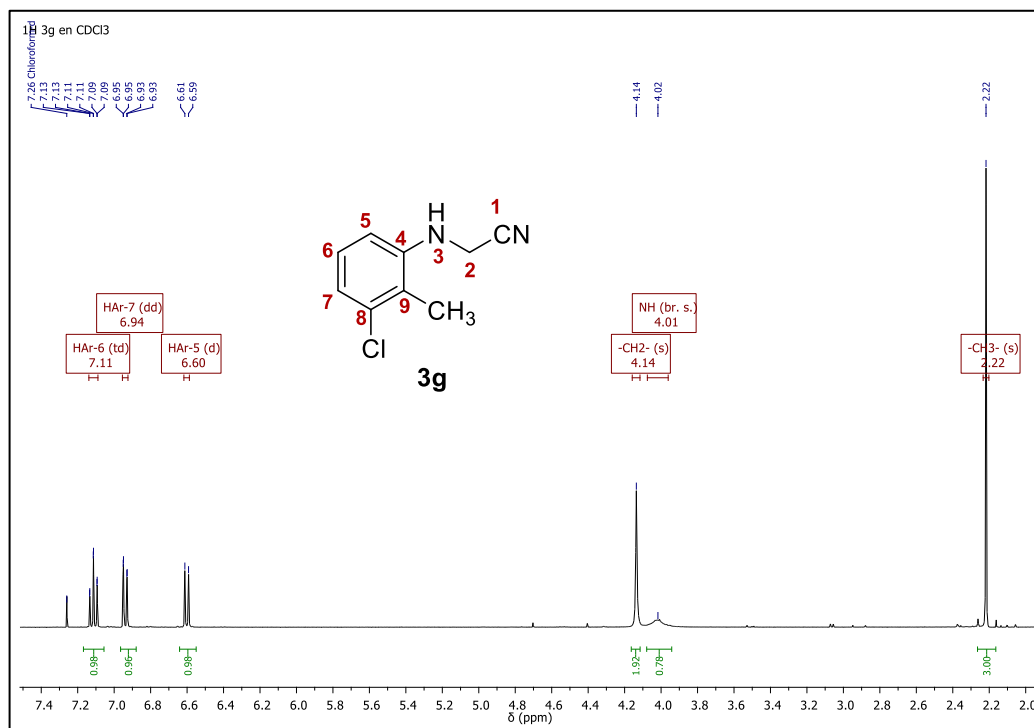
ANEXO VII-A. Espectro infrarrojo del 2-(3-cloro-2-metilfenilamino)acetonitrilo **3g**.



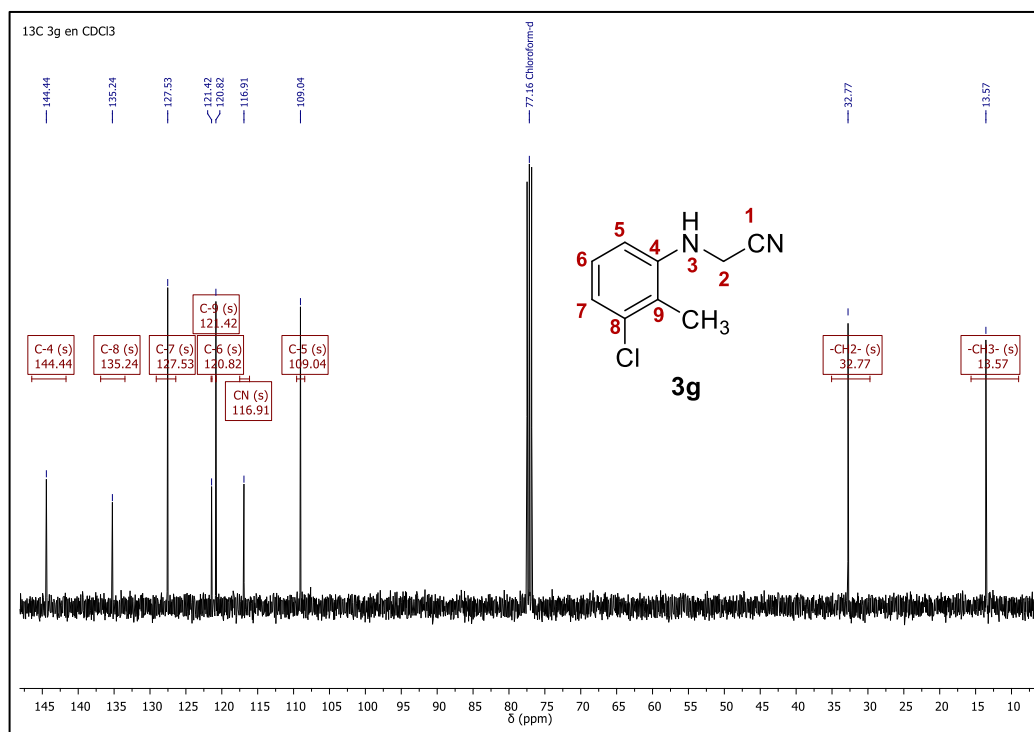
ANEXO VII-B. Fragmentograma del 2-(3-cloro-2-metilfenilamino)acetonitrilo **3g**.



ANEXO VII-C. Espectro de ^1H -RMN del 2-(3-cloro-2-metilfenilamino)acetonitrilo **3g**.

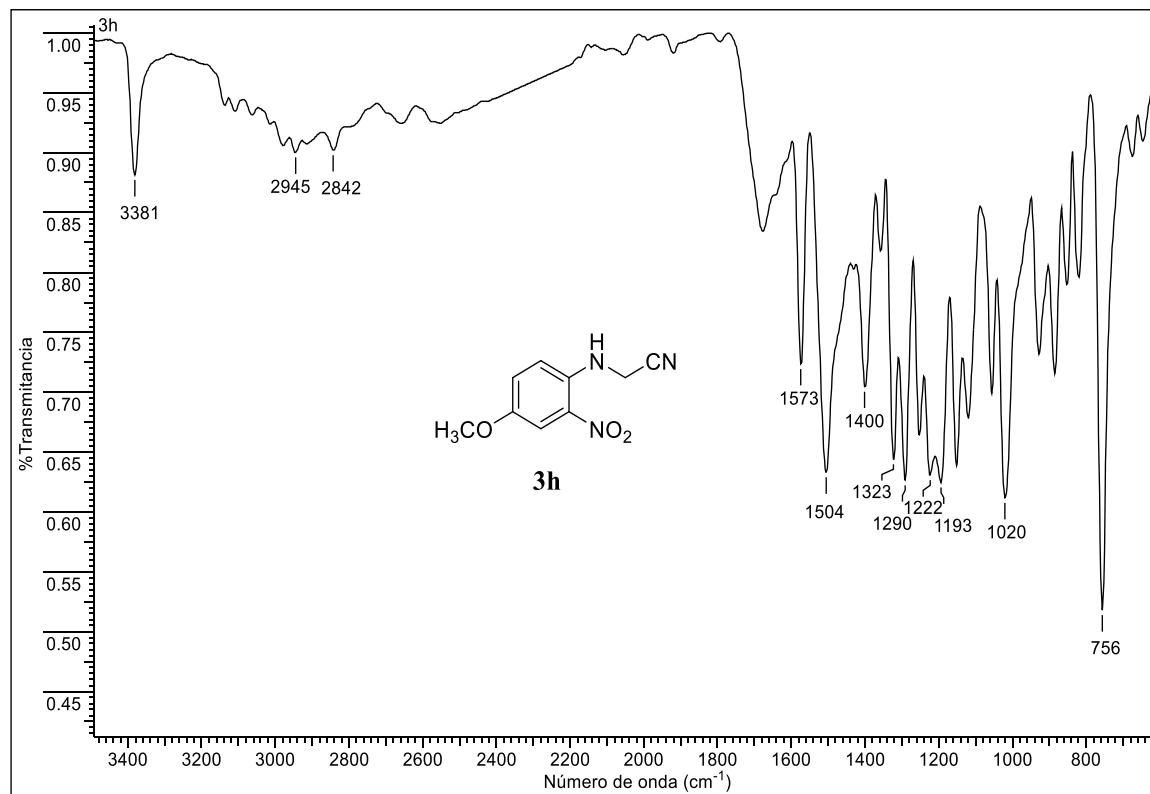


ANEXO VII-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(3-cloro-2-metilfenilamino)acetonitrilo **3g**.

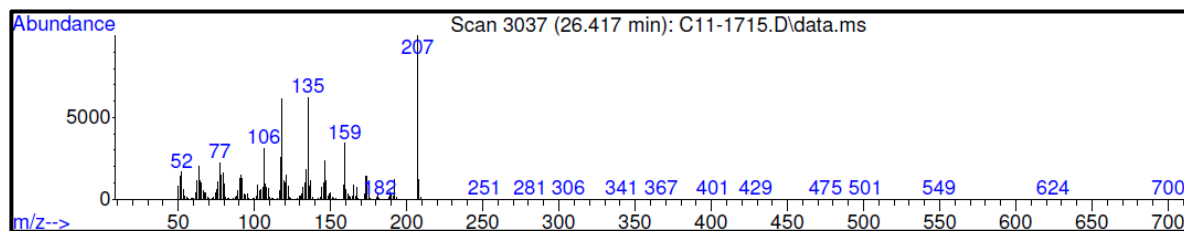


ANEXOS VIII. Espectros relacionados con el compuesto **3h**.

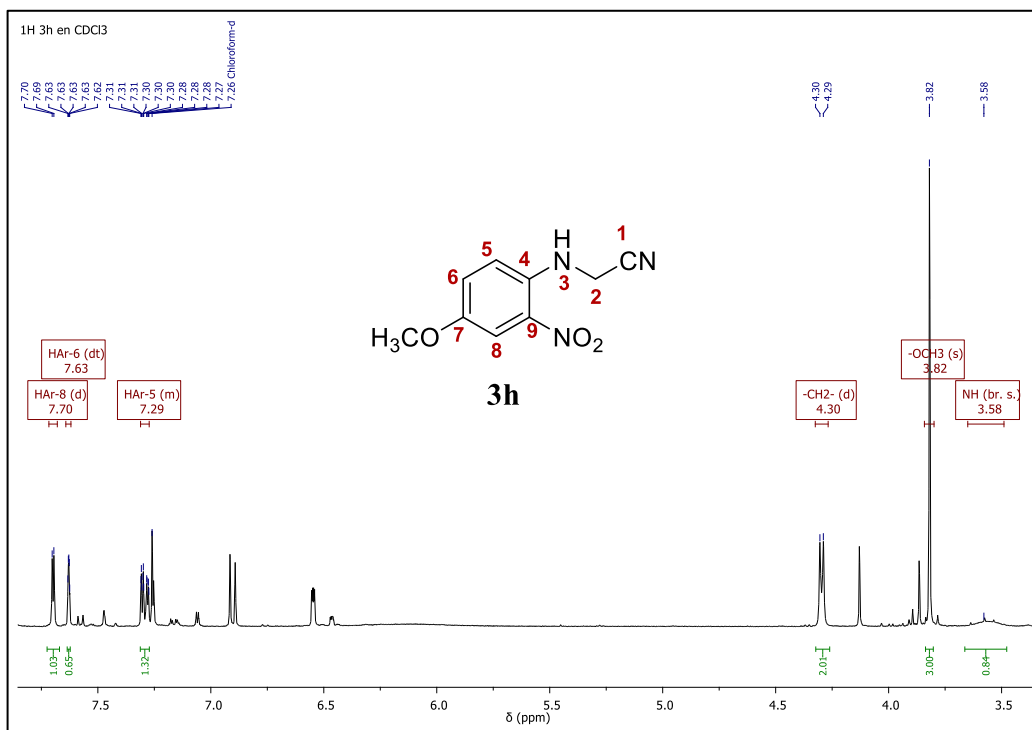
ANEXO VIII-A. Espectro infrarrojo del 2-(4-metoxi-2-nitrofenilamino)acetonitrilo **3h**.



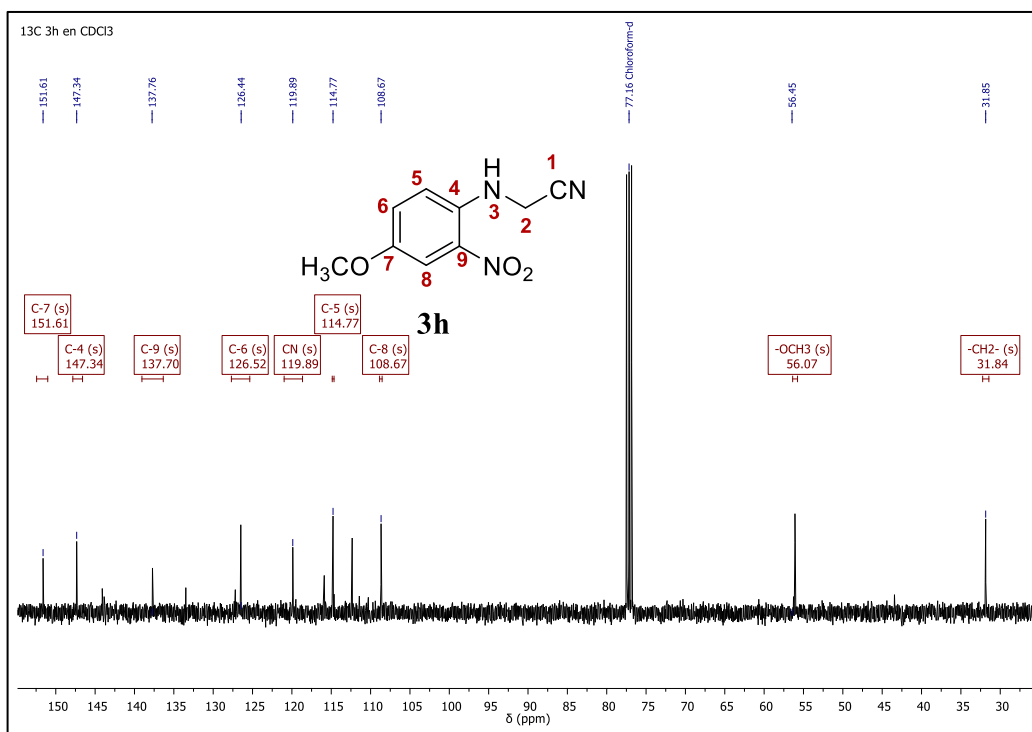
ANEXO VIII-B. Fragmentograma del 2-(4-metoxi-2-nitrofenilamino)acetonitrilo **3h**.



ANEXO VIII-C. Espectro de ^1H -RMN del 2-(4-metoxi-2-nitrofenilamino)acetonitrilo **3h**.

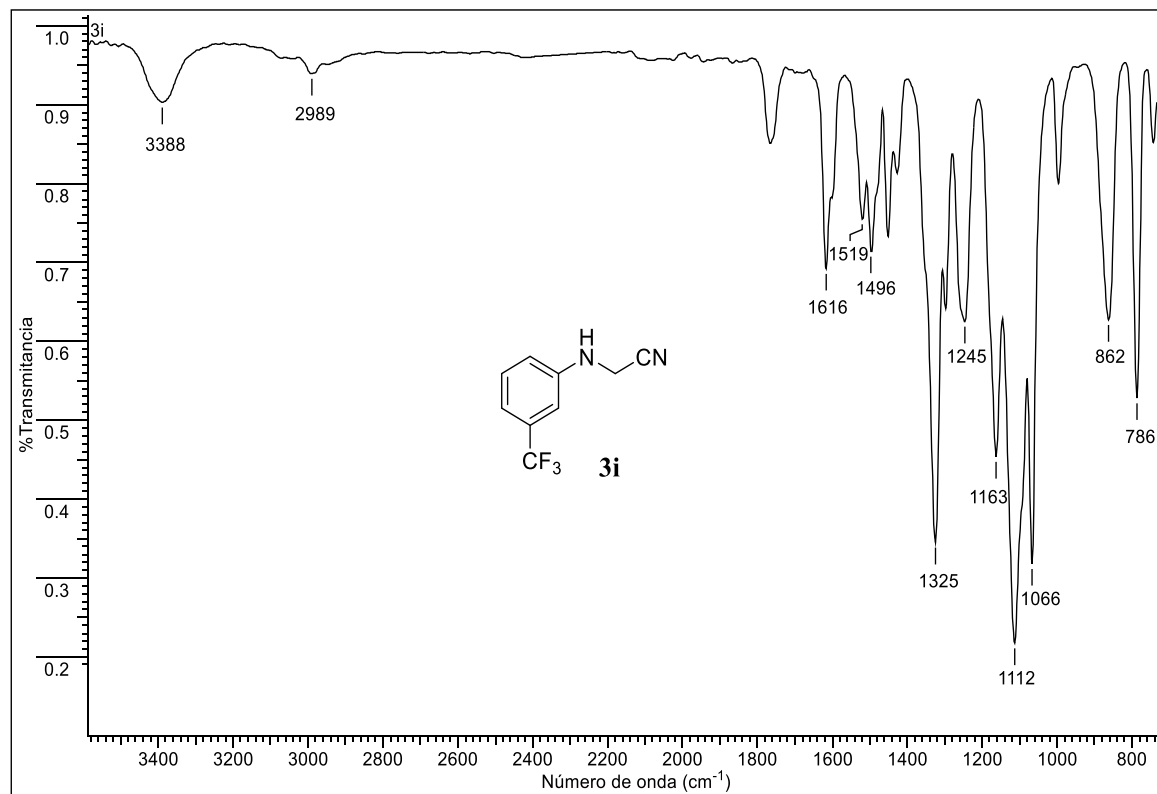


ANEXO VIII-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(4-metoxi-2-nitrofenilamino)acetonitrilo **3h**.

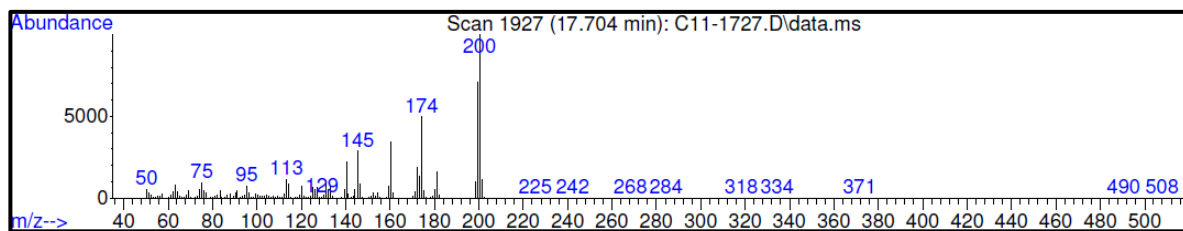


ANEXOS IX. Espectros relacionados con el compuesto **3i**.

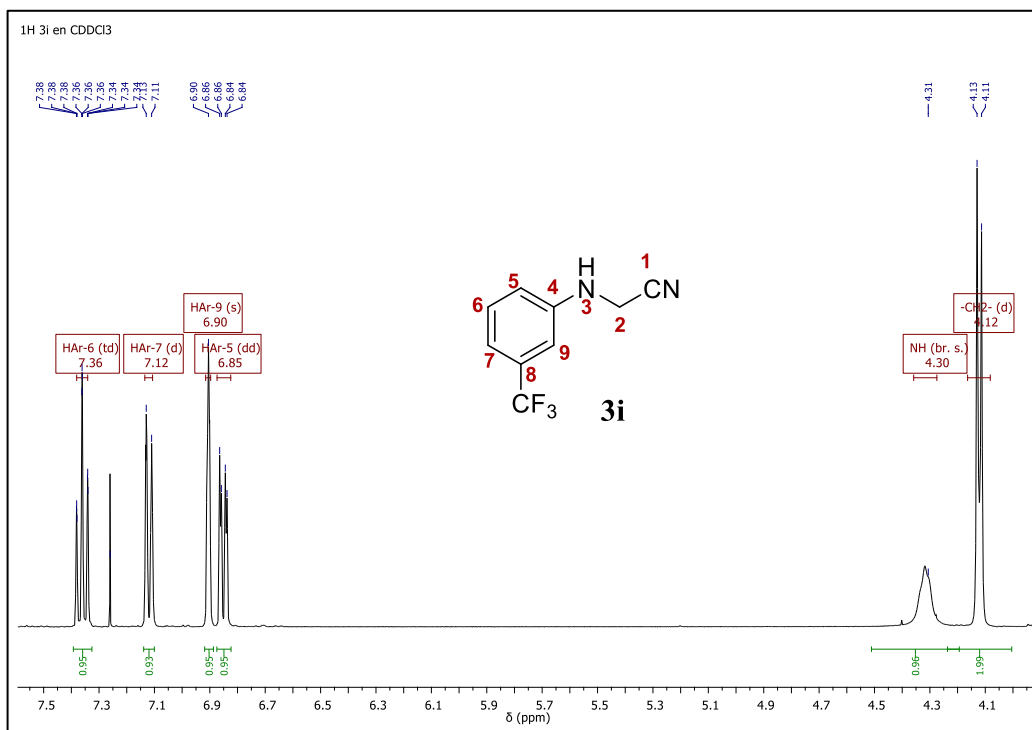
ANEXO IX-A. Espectro infrarrojo del 2-(3-trifluorometilfenilamino)acetonitrilo **3i**.



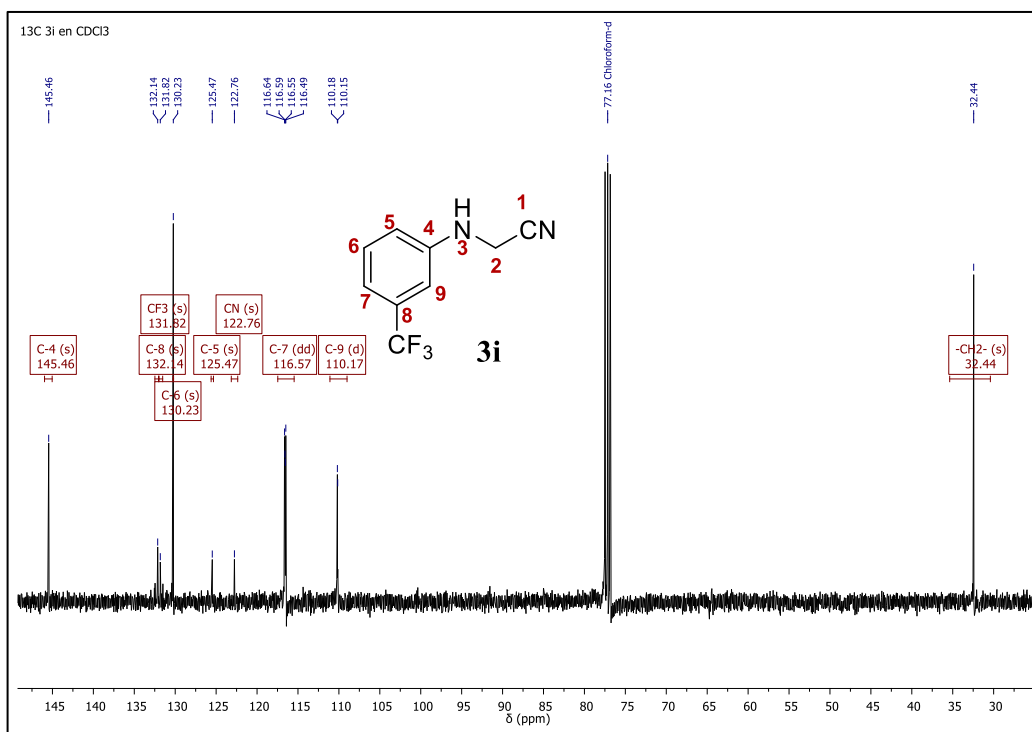
ANEXO IX-B. Fragmentograma del 2-(3-trifluorometilfenilamino)acetonitrilo **3i**.



ANEXO IX-C. Espectro de ^1H -RMN del 2-(3-trifluorometilfenilamino)acetonitrilo **3i**.

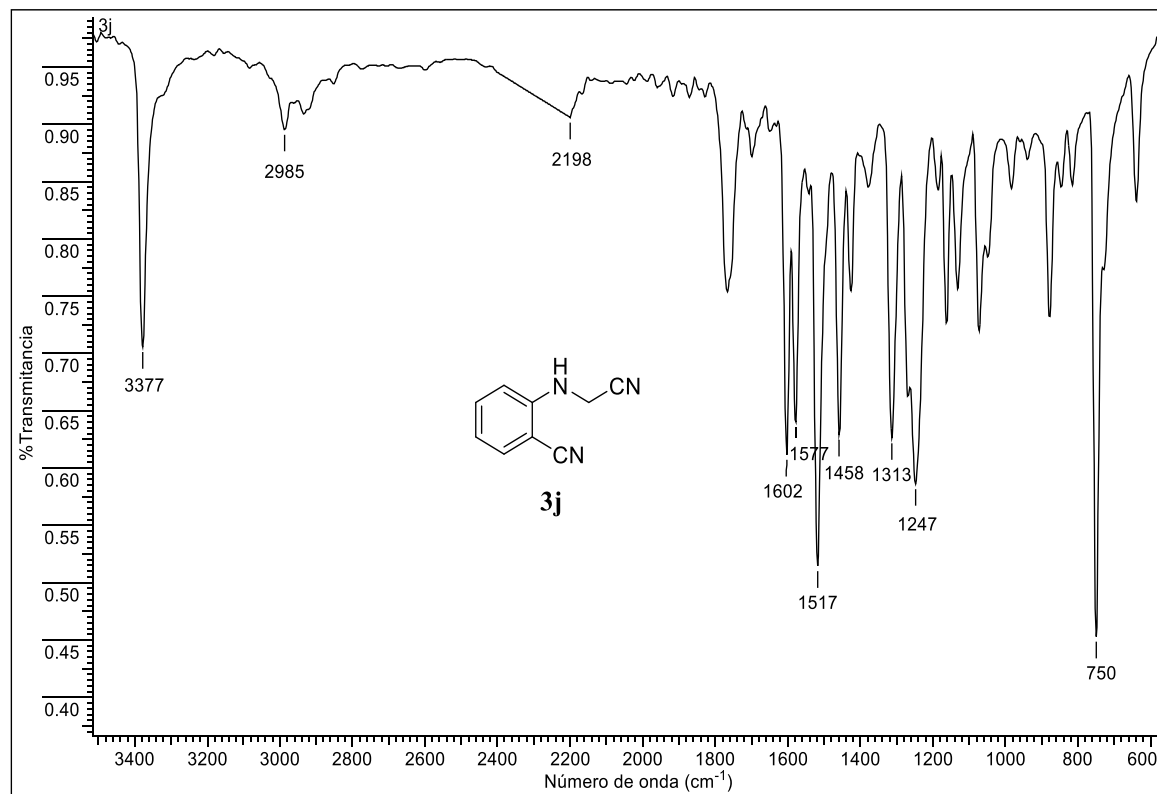


ANEXO IX-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(3-trifluorometilfenilamino)acetonitrilo **3i**.

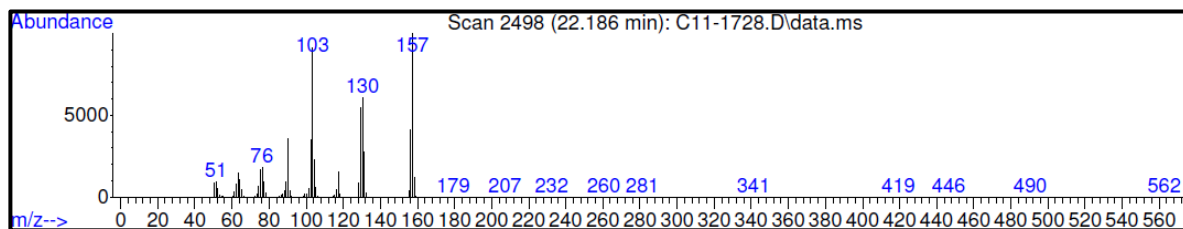


ANEXOS X. Espectros relacionados con el compuesto **3j**.

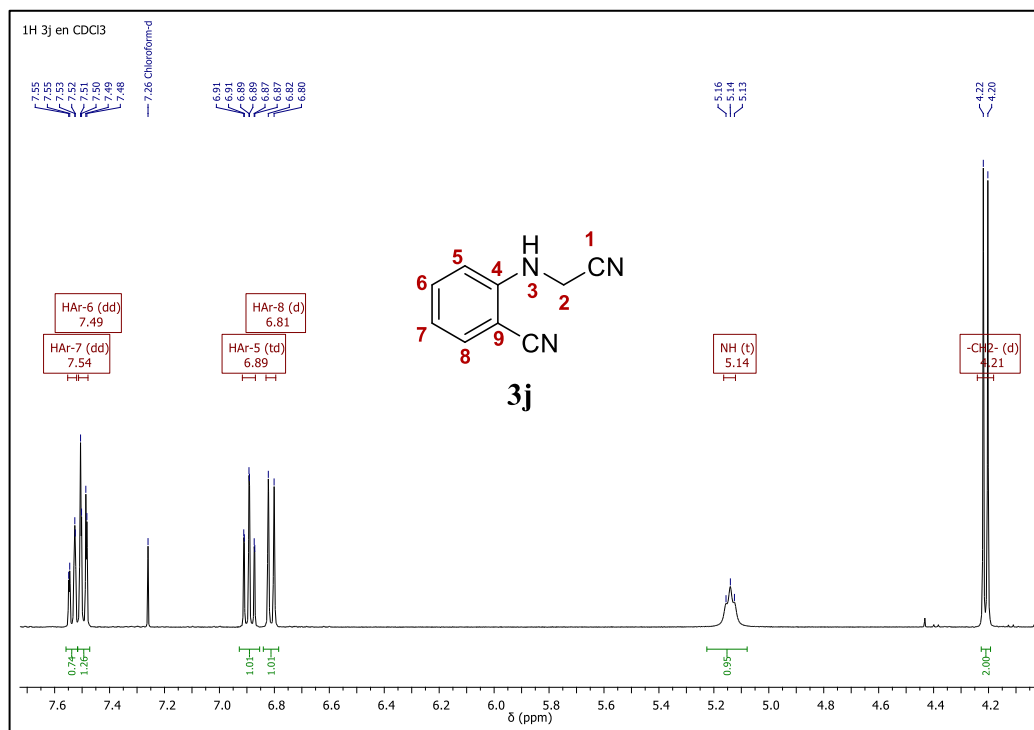
ANEXO X-A. Espectro infrarrojo del *N*-(antranilonitril)acetonitrilo **3j**.



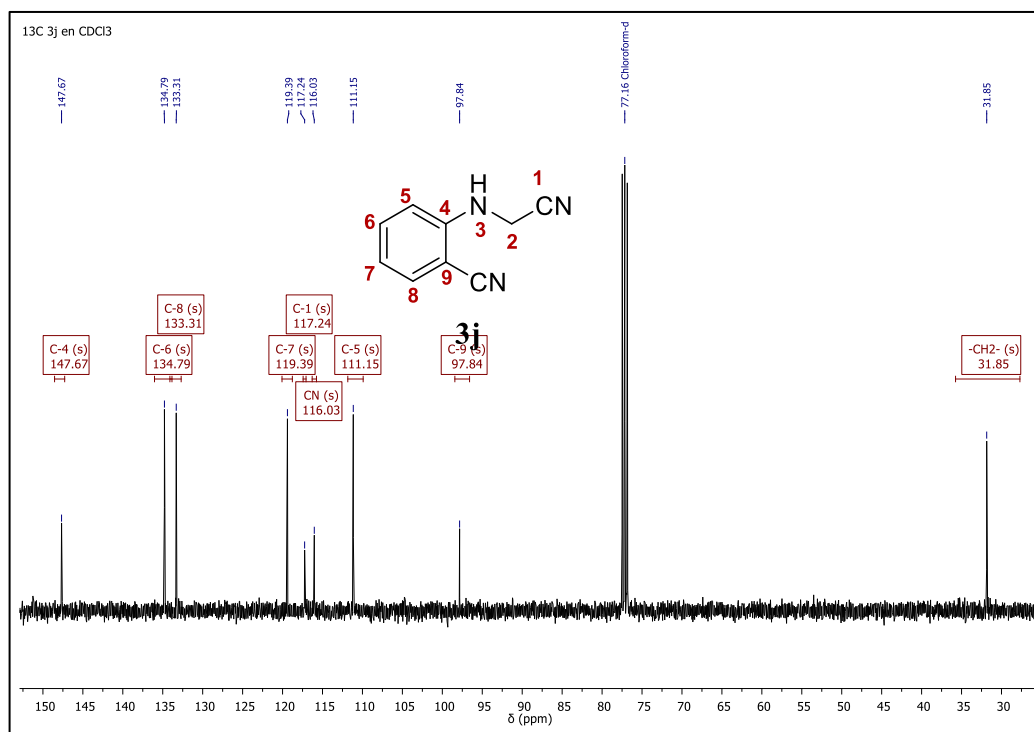
ANEXO X-B. Fragmentograma del *N*-(antranilonitril)acetonitrilo **3j**.



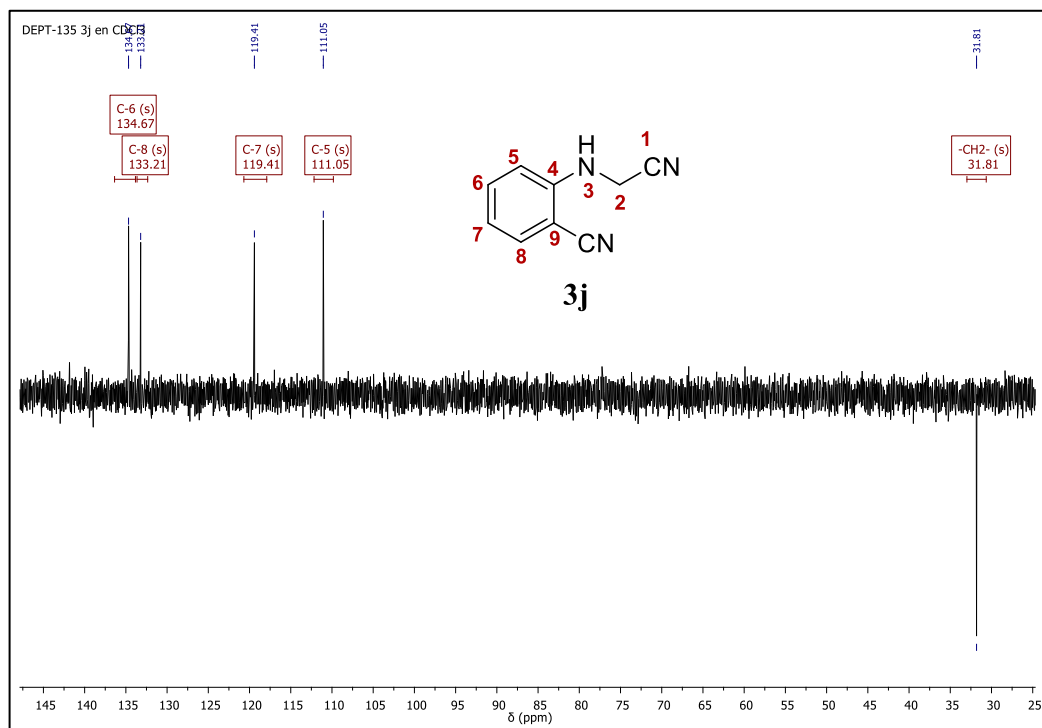
ANEXO X-C. Espectro de ^1H -RMN del *N*-(antranilonitril)acetonitrilo **3j**.



ANEXO X-D. Espectro de ^{13}C -RMN del *N*-(antranilonitril)acetonitrilo **3j**.



ANEXO X-E. Espectro DEPT-135 del *N*-(antranilonitril)acetonitrilo **3j**.

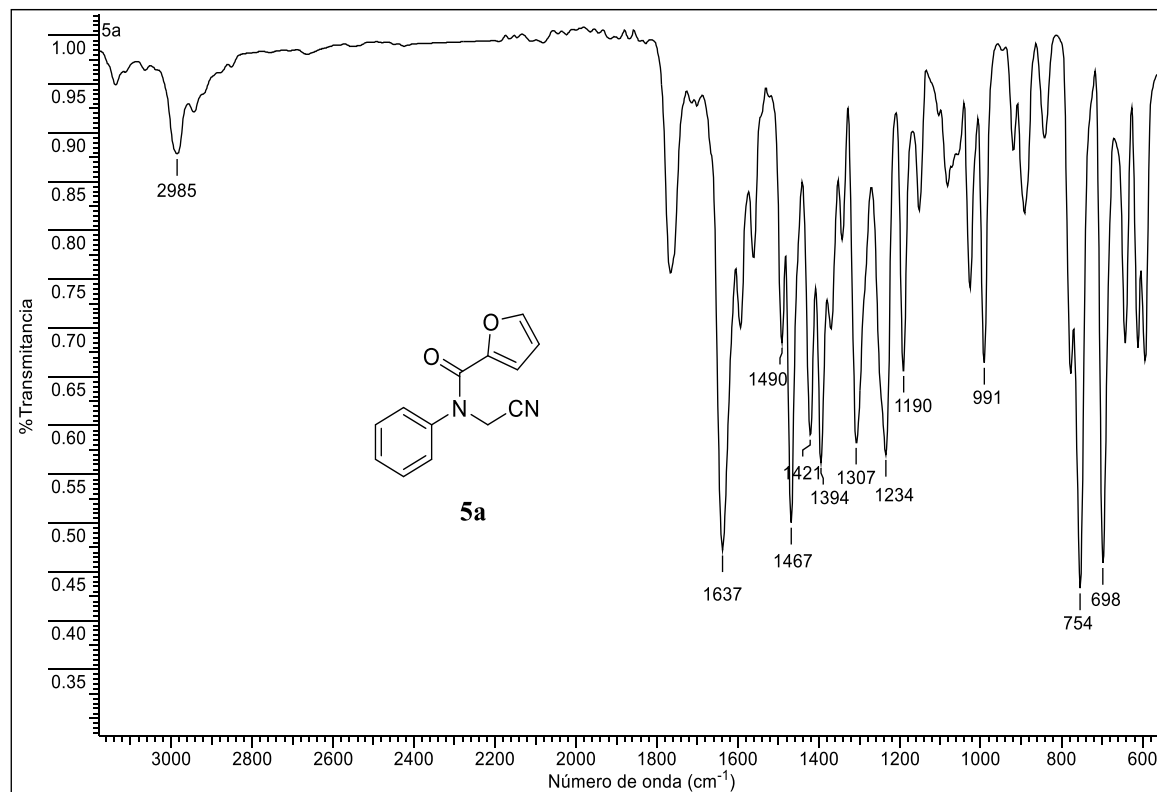


ANEXOS XI-XIV

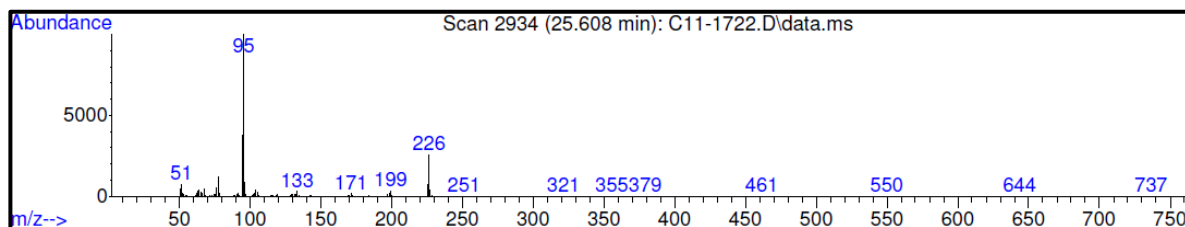
Información espectral relacionada con las furancarboxamidas preparadas **5a-5d**

ANEXOS XI. Espectros relacionados con el compuesto **5a**.

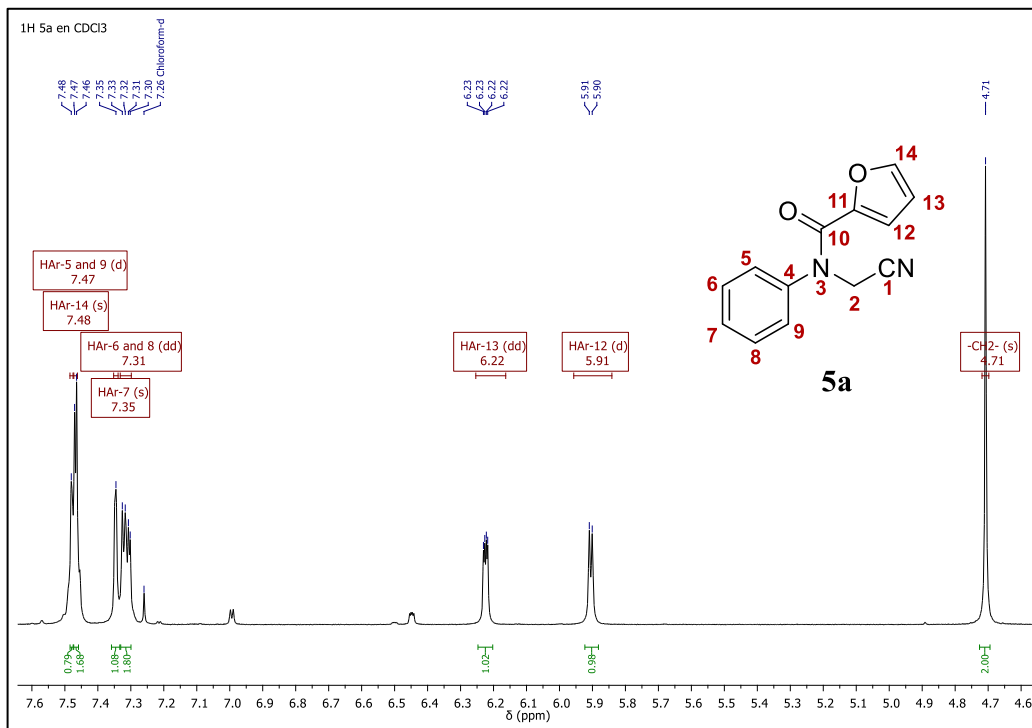
ANEXO XI-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(cianometil)-*N*-fenilfuran-2-carboxamida **5a**.



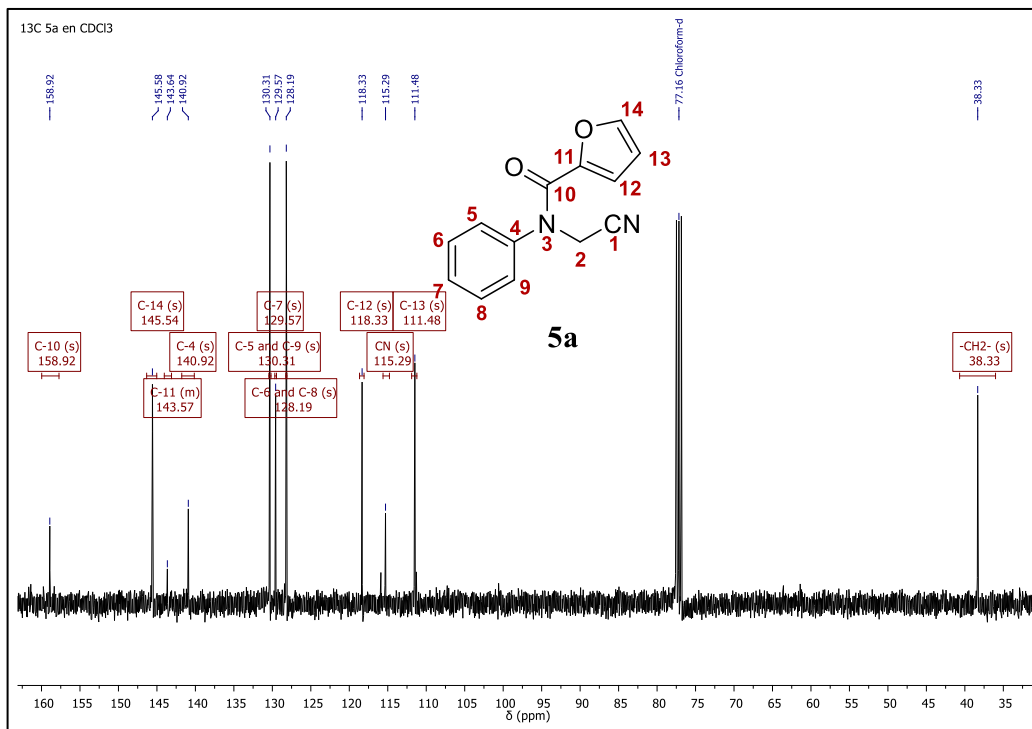
ANEXO XI-B. Fragmentograma de la *N*-(cianometil)-*N*-fenilfuran-2-carboxamida **5a**.



ANEXO XI-C. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-(cianometil)-*N*-fenilfuran-2-carboxamida **5a**.

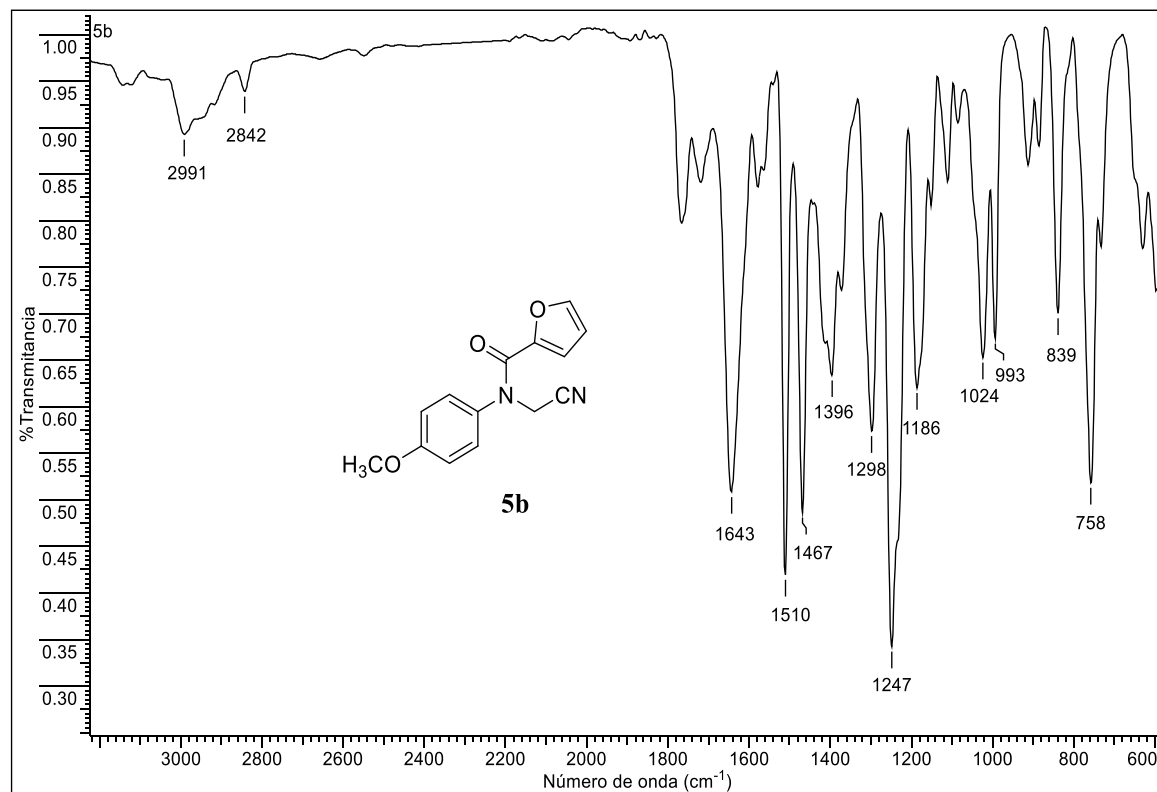


ANEXO XI-D. Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-(cianometil)-*N*-fenilfuran-2-carboxamida **5a**.

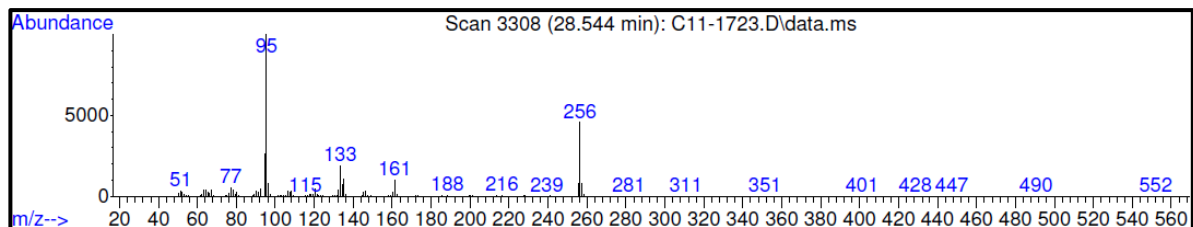


ANEXOS XII. Espectros relacionados con el compuesto **5b**.

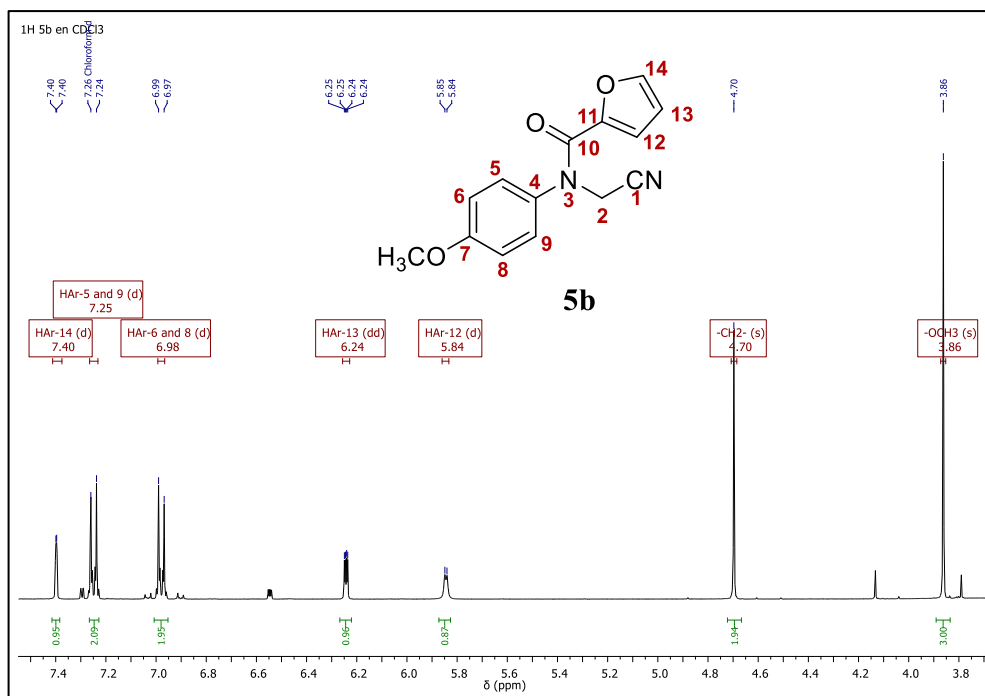
ANEXO XII-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(cianometil)-*N*-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida **5b**.



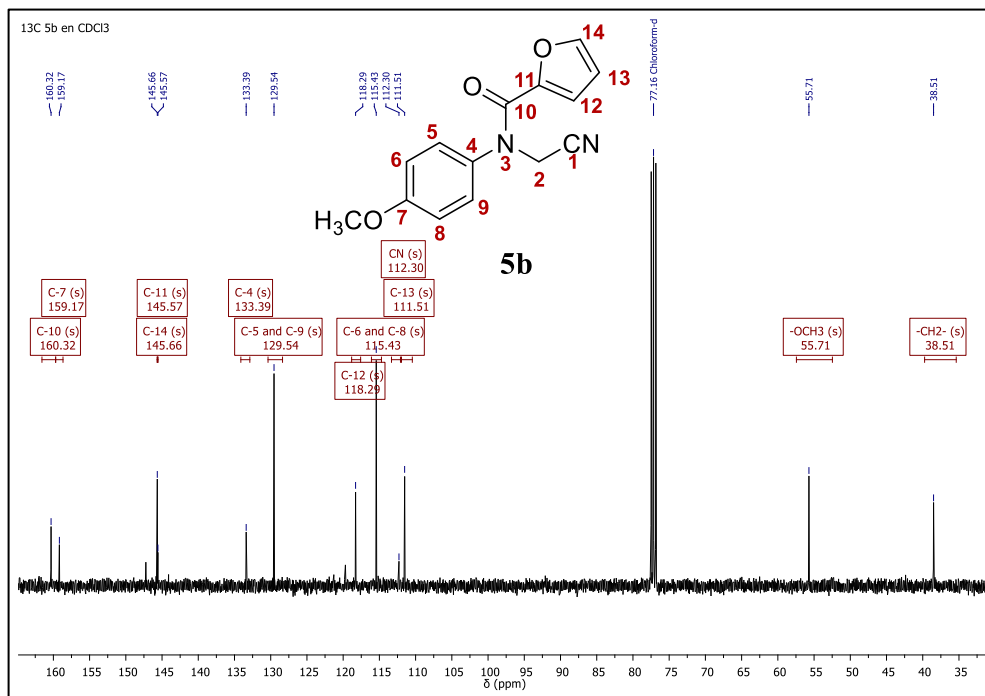
ANEXO XII-B. Fragmentograma de la *N*-(cianometil)-*N*-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida **5b**.



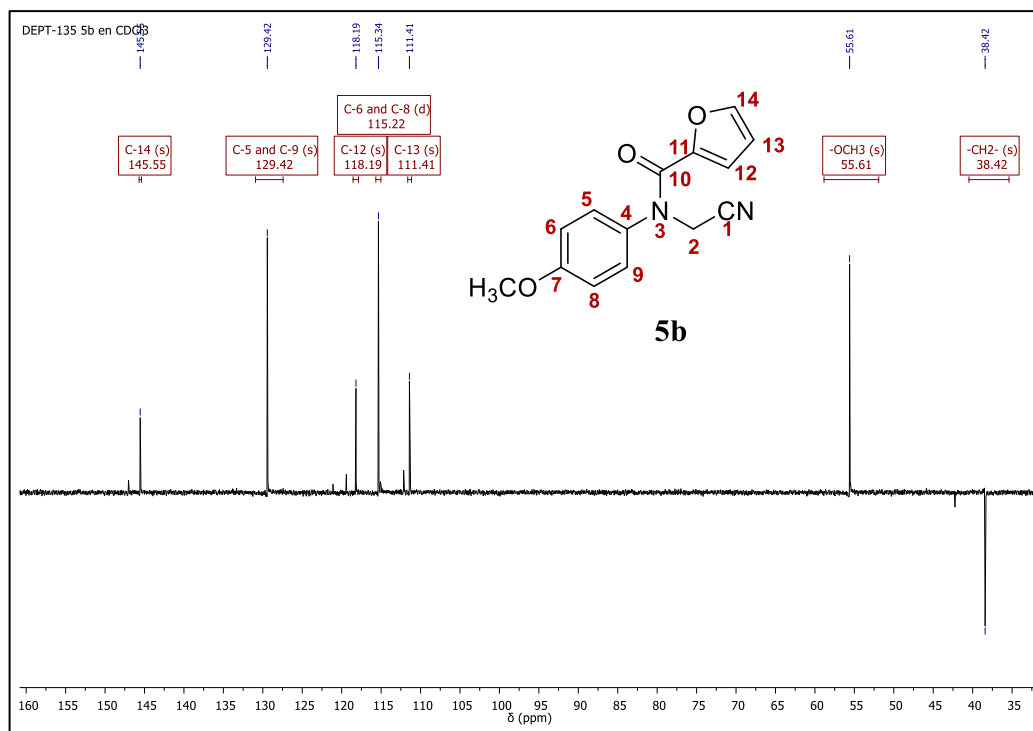
ANEXO XII-C. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-(cianometil)-*N*-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida **5b**.



ANEXO XII-D. Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-(cianometil)-*N*-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida **5b**.

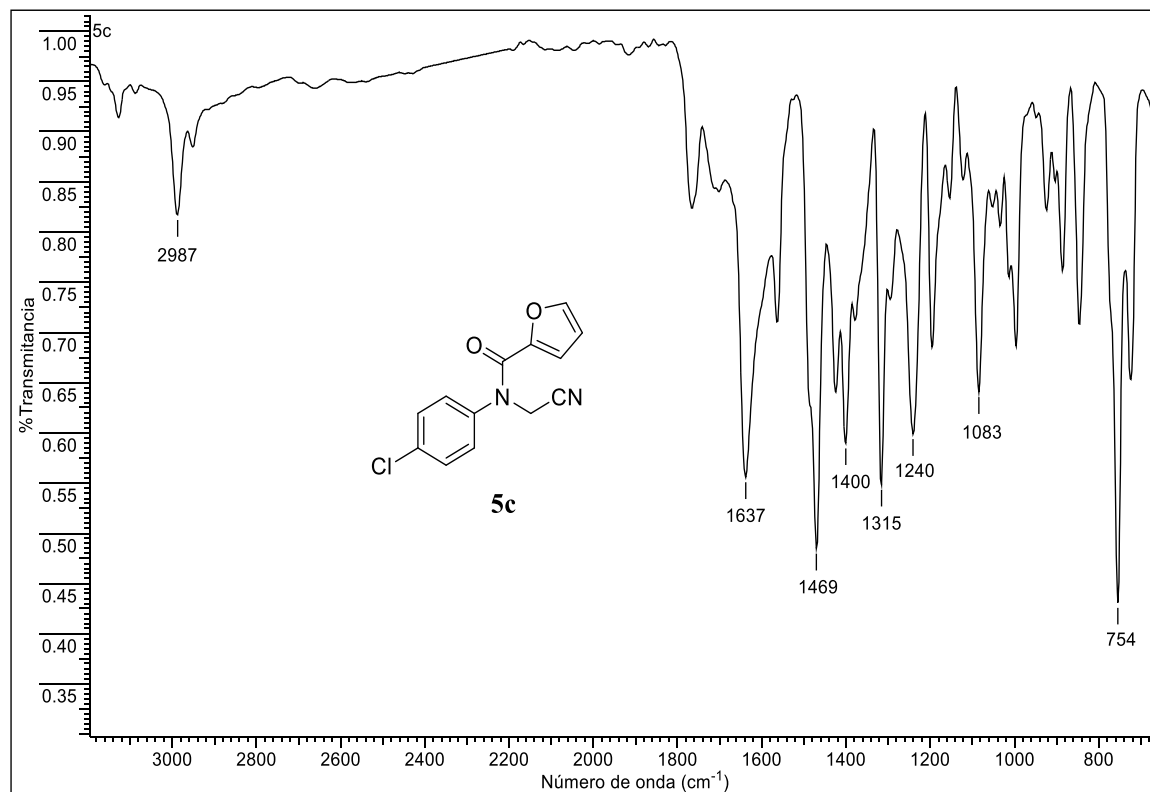


ANEXO XII-E. Espectro DEPT-135 de la *N*-(cianometil)-*N*-(4-metoxifenil)furan-2-carboxamida **5b**.

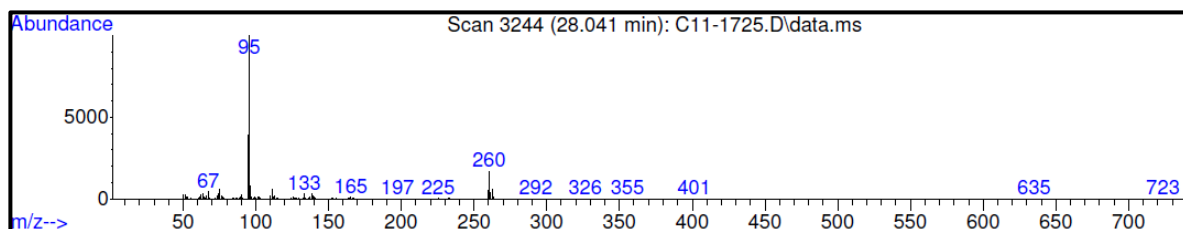


ANEXOS XIII. Espectros relacionados con el compuesto **5c**.

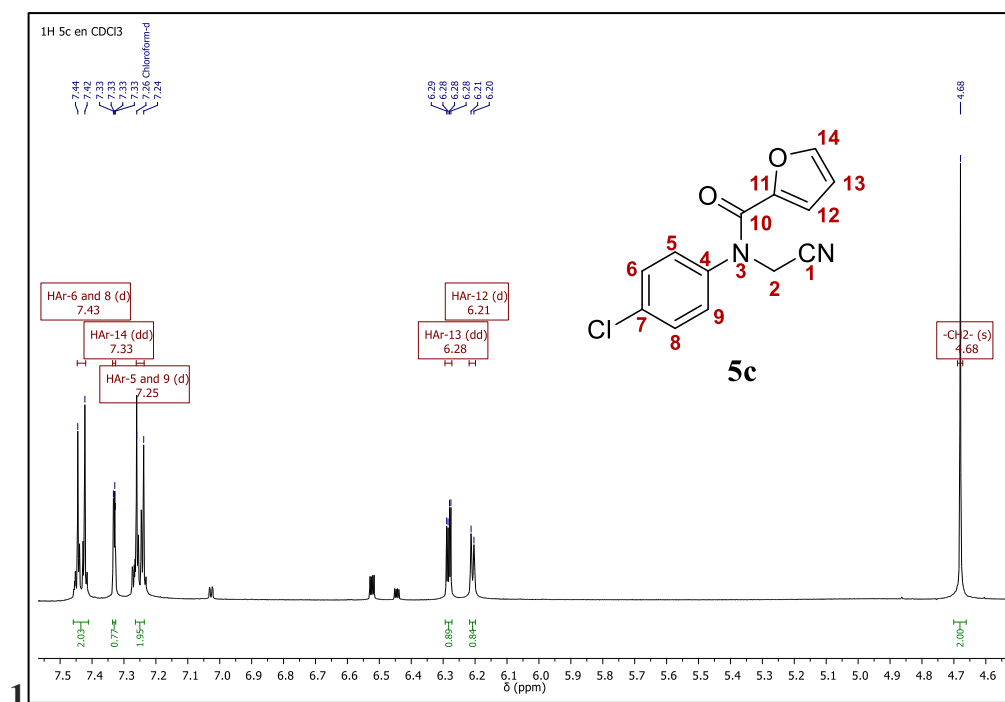
ANEXO XIII-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(4-clorofenil)-*N*-(cianometil)furan-2-carboxamida **5c**.



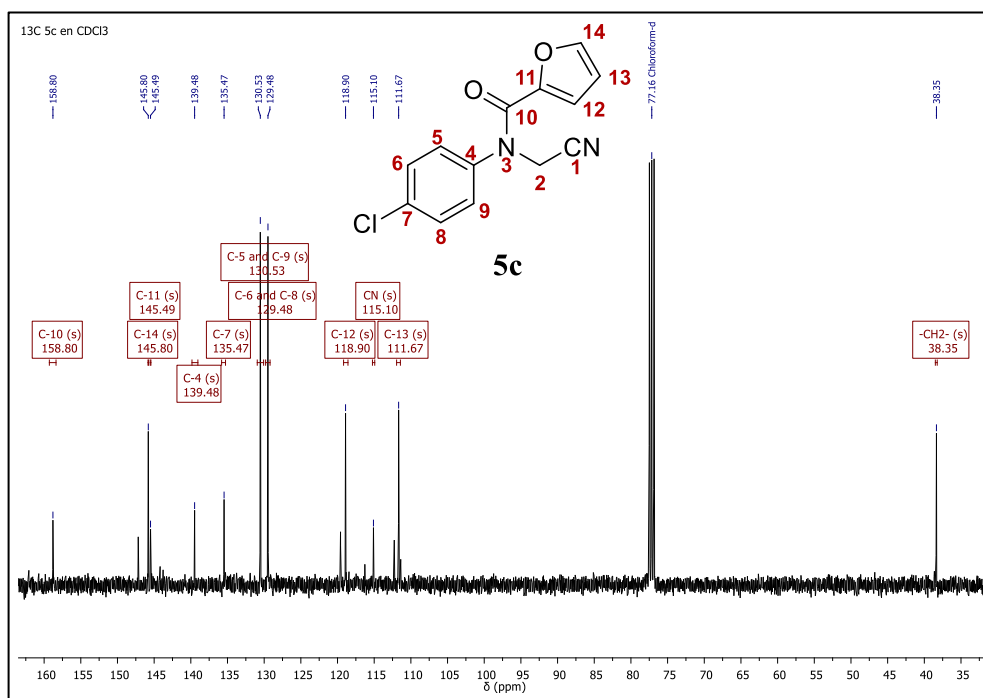
ANEXO XIII-B. Fragmentograma de la *N*-(4-clorofenil)-*N*-(cianometil)furan-2-carboxamida **5c**.



ANEXO XIII-C. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-(4-clorofenil)-*N*-(cianometil)furan-2-carboxamida **5c**.

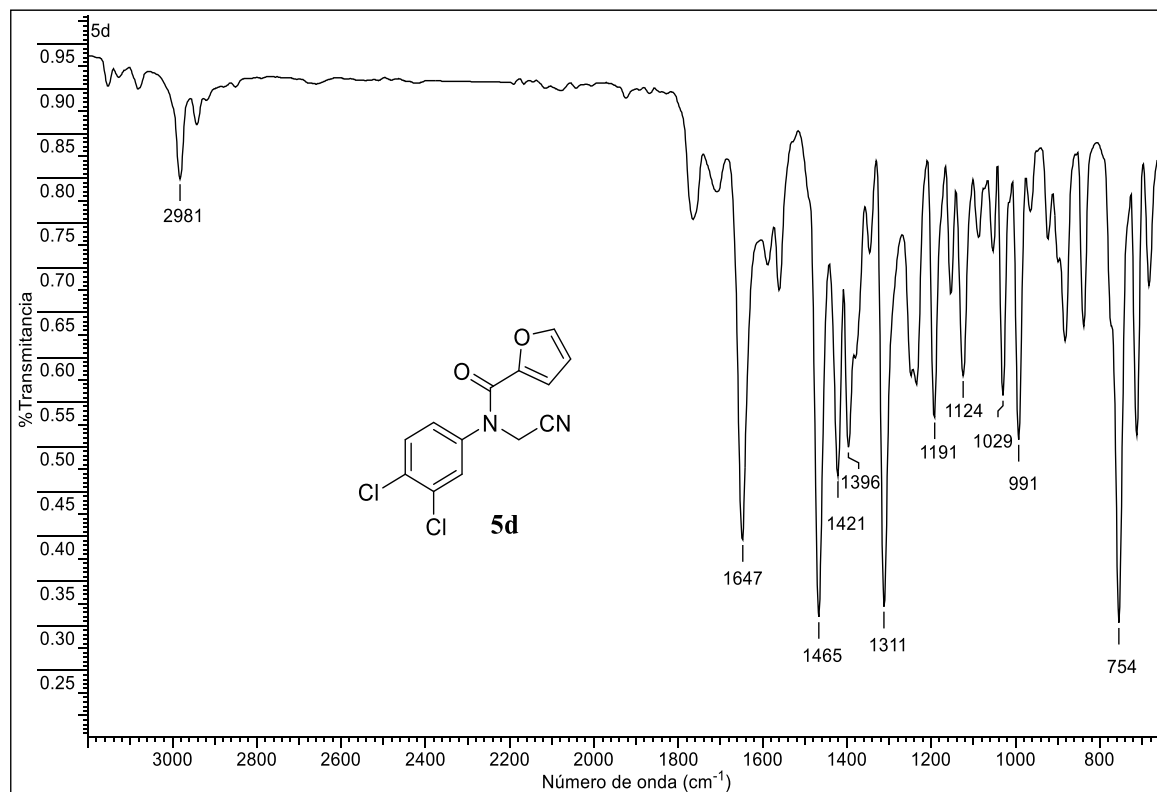


ANEXO XIII-D. Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-(4-clorofenil)-*N*-(cianometil)furan-2-carboxamida **5c**.

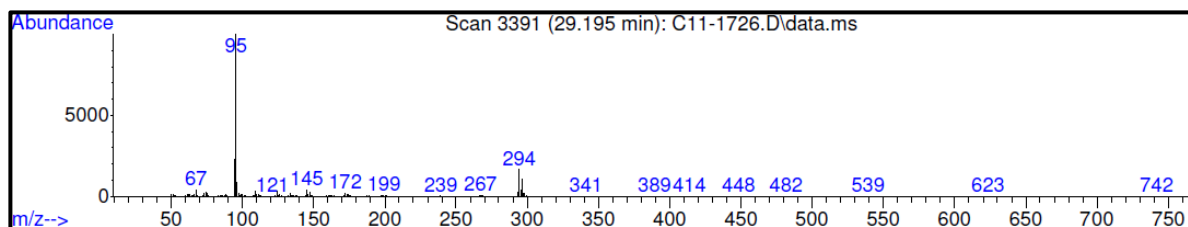


ANEXOS XIV. Espectros relacionados con el compuesto **5d**.

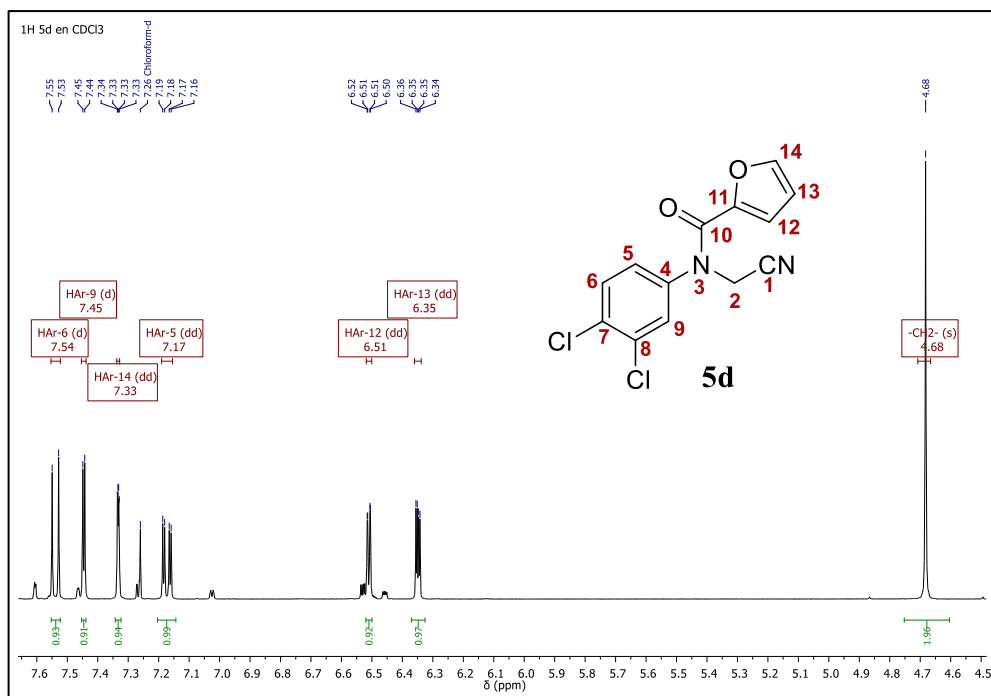
ANEXO XIV-A. Espectro infrarrojo de la *N*-(cianometil)-*N*-(3,4-diclorofenil)furan-2-carboxamida **5d**.



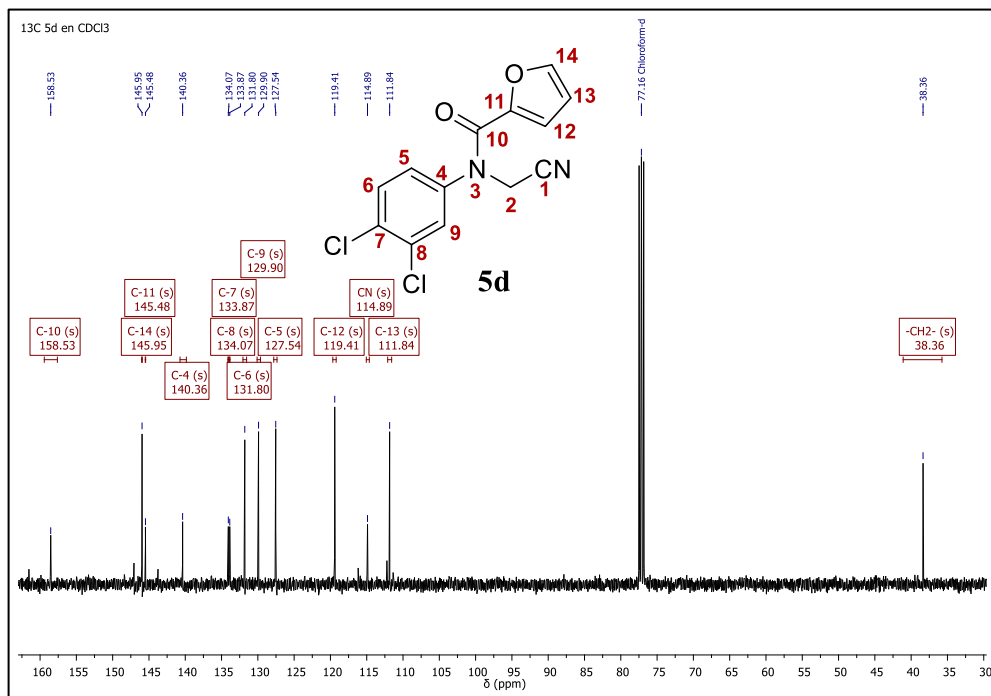
ANEXO XIV-B. Fragmentograma de la *N*-(cianometil)-*N*-(3,4-diclorofenil)furan-2-carboxamida **5d**.



ANEXO XIV-C. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-(cianometil)-*N*-(3,4-diclorofenil)furan-2-carboxamida **5d**



ANEXO XIV-D. Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-(cianometil)-*N*-(3,4-diclorofenil)furan-2-carboxamida **5d**.

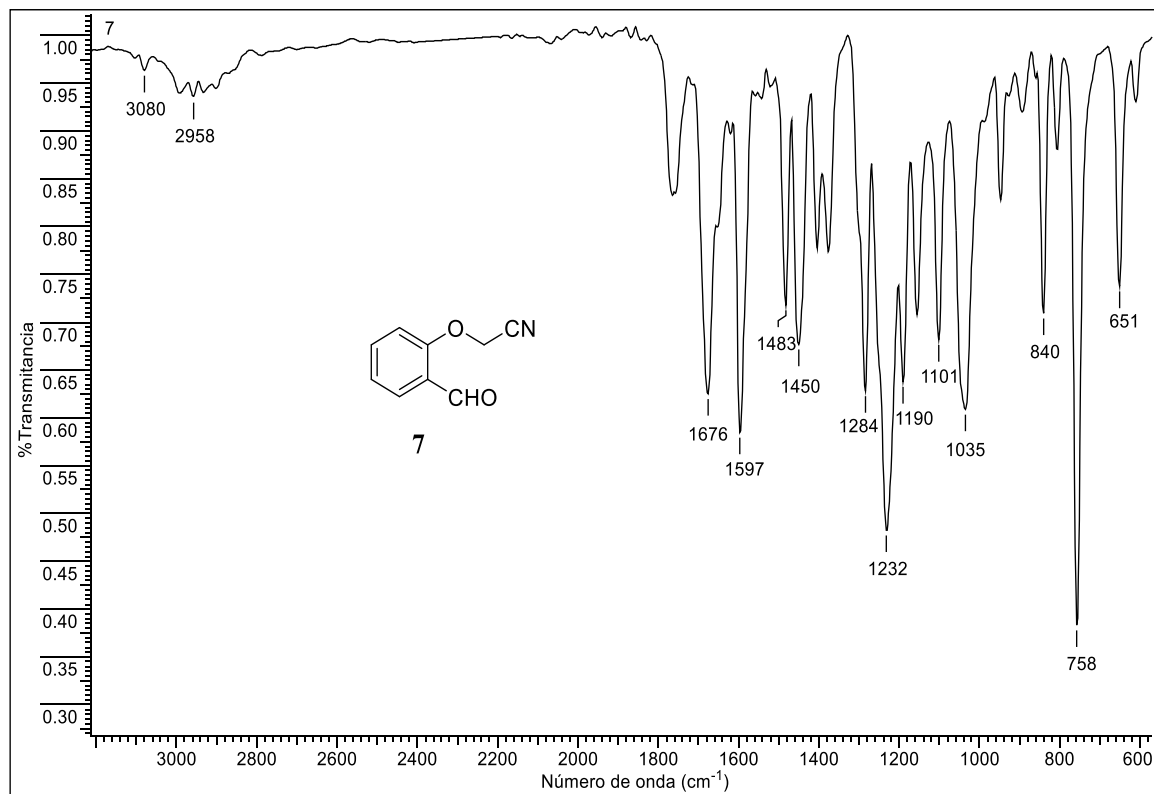


ANEXOS XV

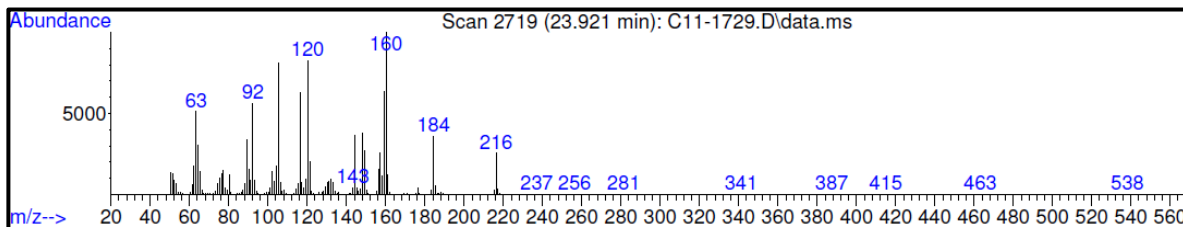
Información espectral relacionada con el 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo preparado 7.

ANEXOS XV. Espectros relacionados con el compuesto **7**.

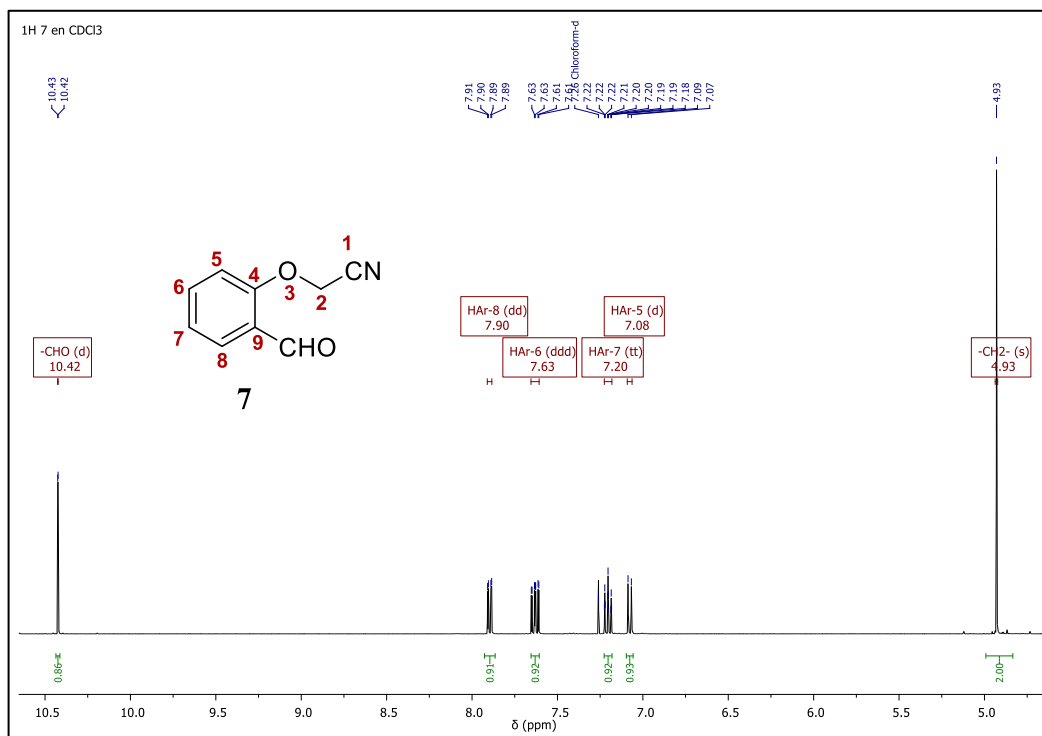
ANEXO XV-A. Espectro infrarrojo del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**.



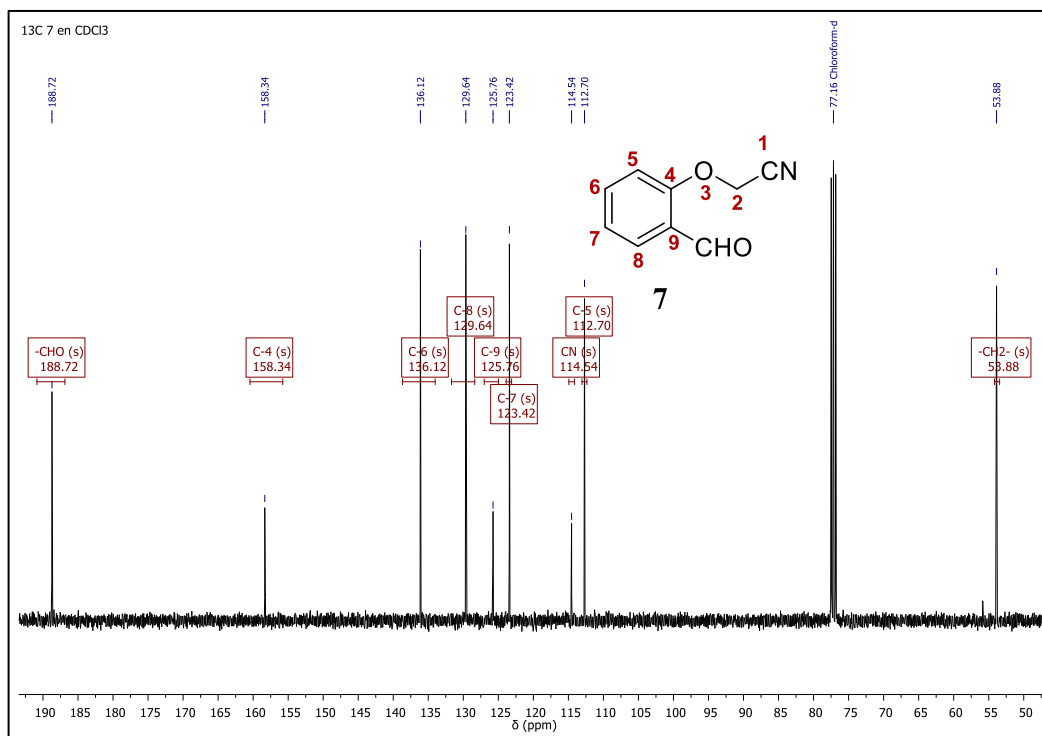
ANEXO XV-B. Fragmentograma del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**.



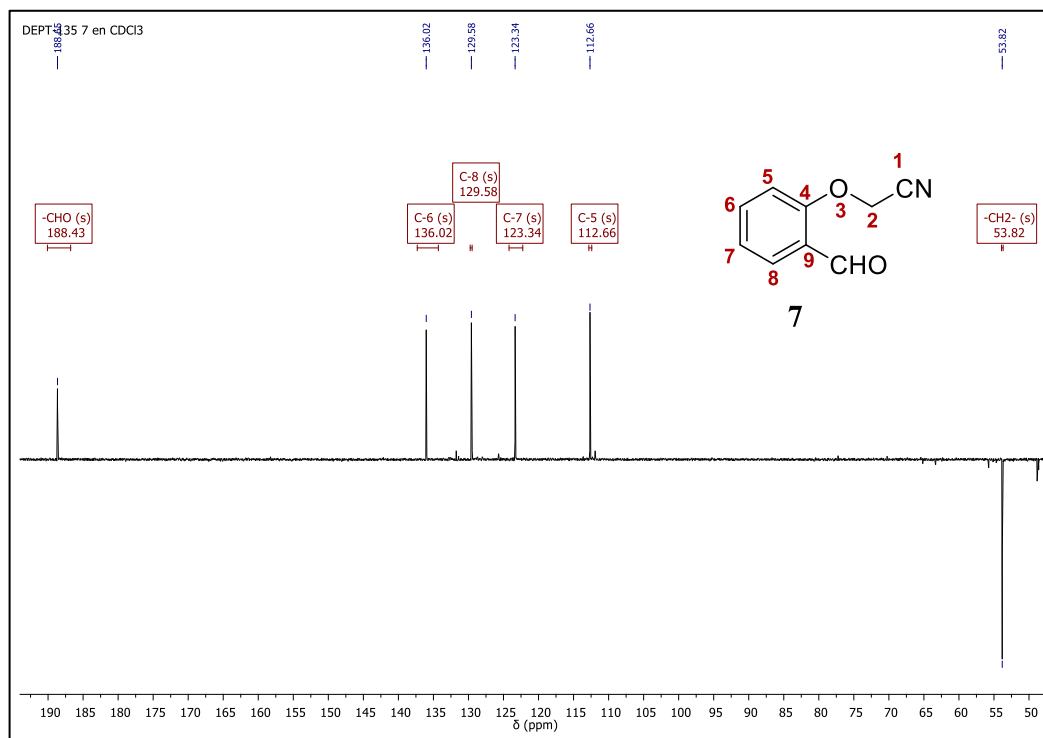
ANEXO XV-C. Espectro de ^1H -RMN del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**.



ANEXO XV-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**.



ANEXO XV-E. Espectro DEPT-135 del 2-(2-formilfenoxi)acetonitrilo **7**.

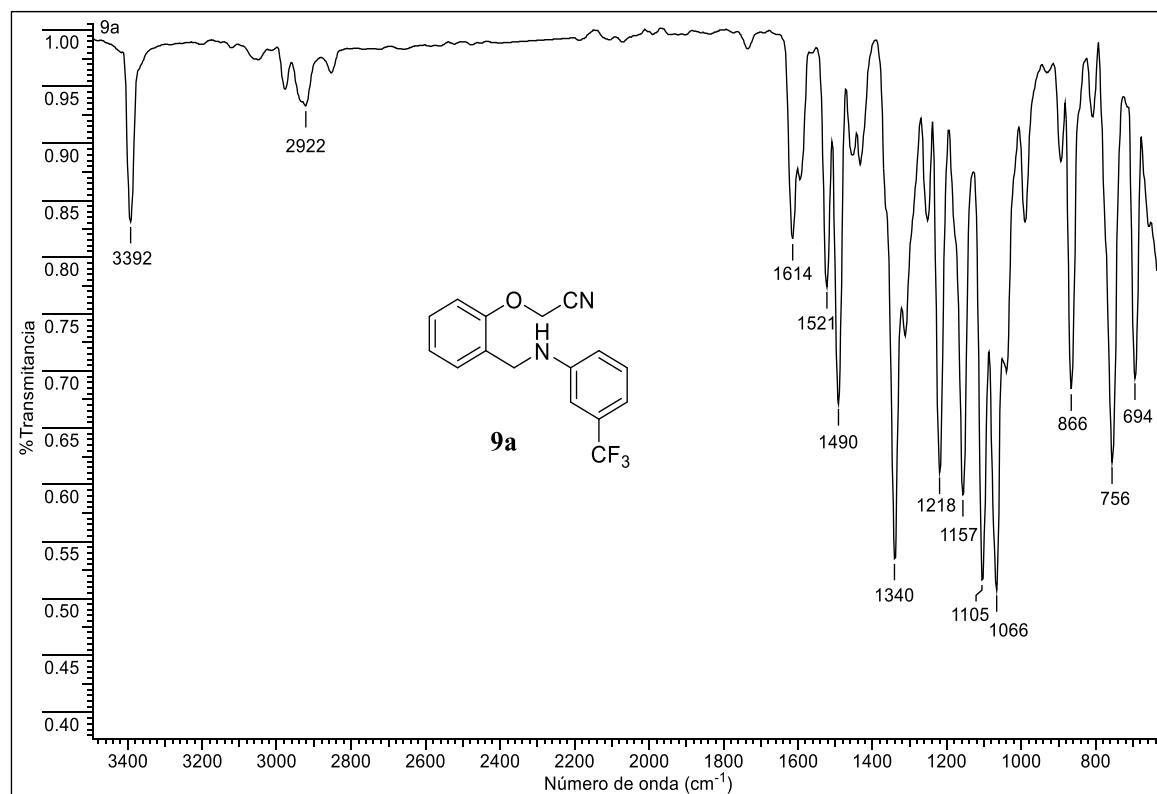


ANEXOS XVI-XVII

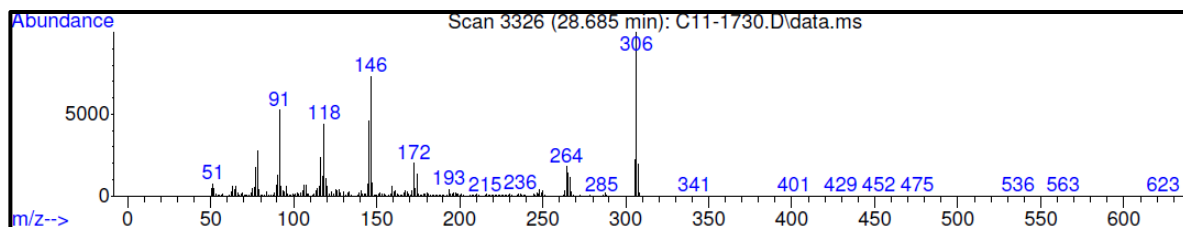
Información espectral relacionada con los 2-[2-((fenilamino)metil)fenoxi]acetonitrilos
preparados **9a-9b**

ANEXOS XVI. Espectros relacionados con el compuesto **9a**.

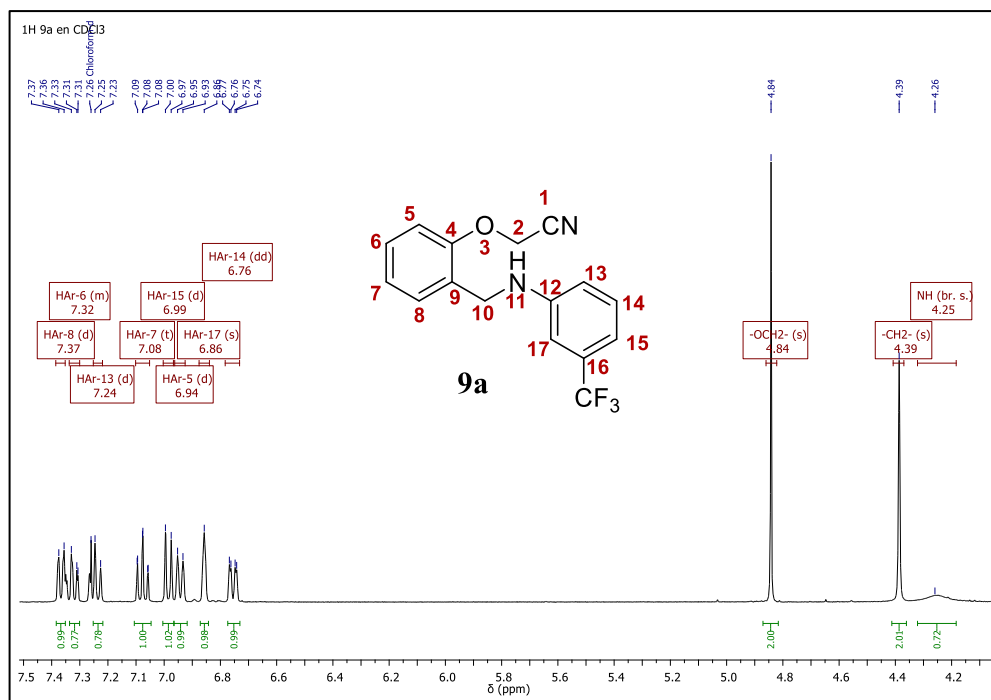
ANEXO XVI-A. Espectro infrarrojo del 2-(2-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)fenoxi)acetoniitrilo **9a**.



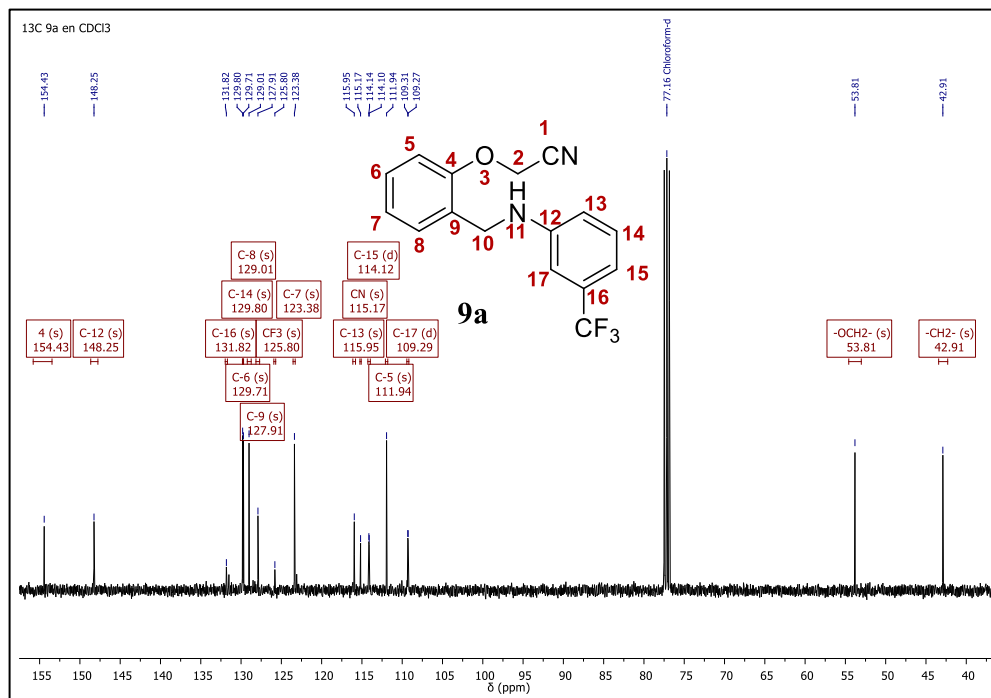
ANEXO XVI-B. Fragmentograma del 2-(2-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)fenoxi)acetoniitrilo **9a**.



ANEXO XVI-C. Espectro de ^1H -RMN del 2-(2-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo **9a**.

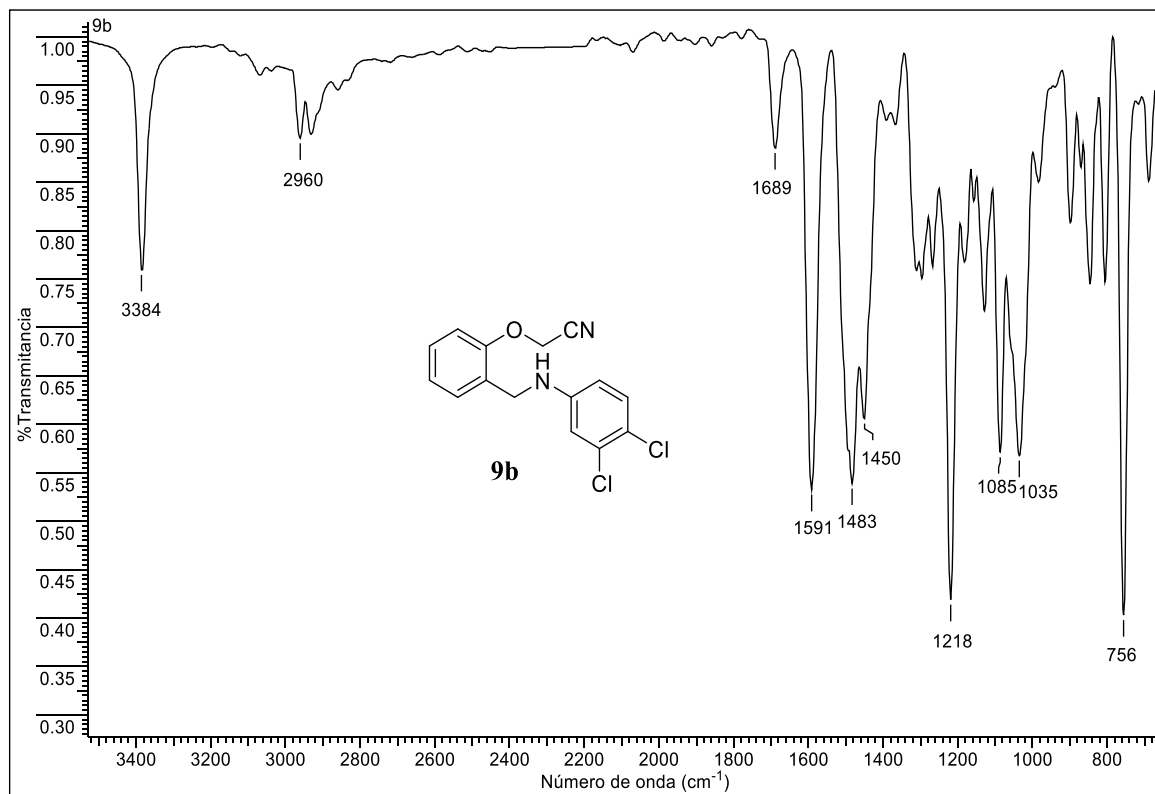


ANEXO XVI-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(2-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo **9a**.

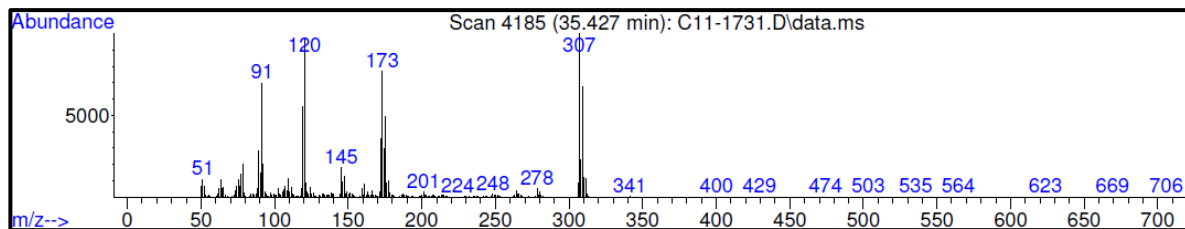


ANEXOS XVII. Espectros relacionados con el compuesto **9b**.

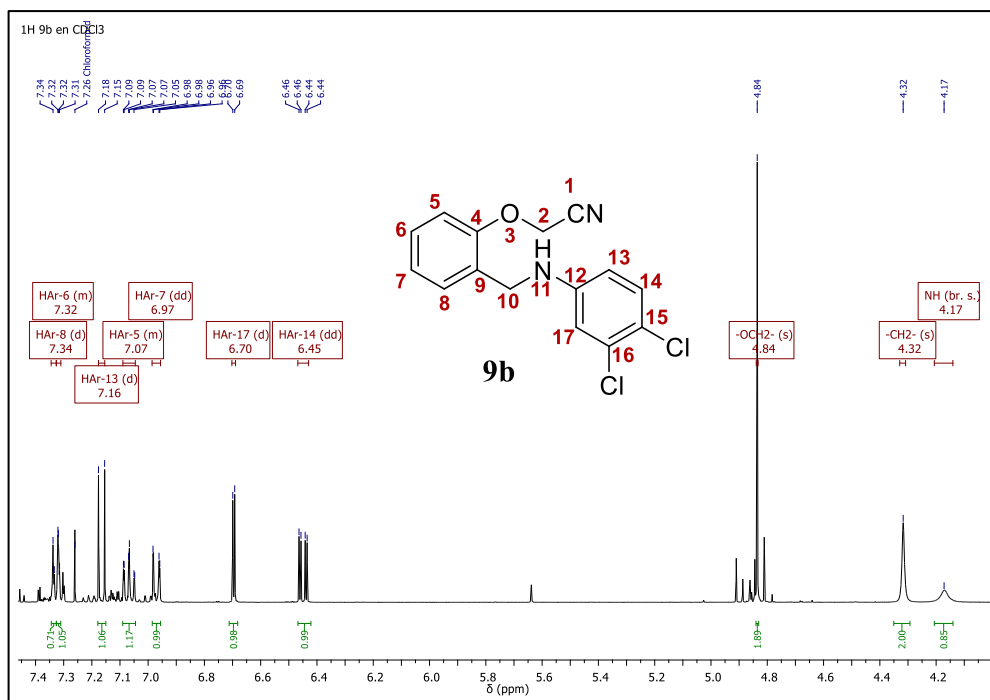
ANEXO XVII-A. Espectro infrarrojo del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo **9b**.



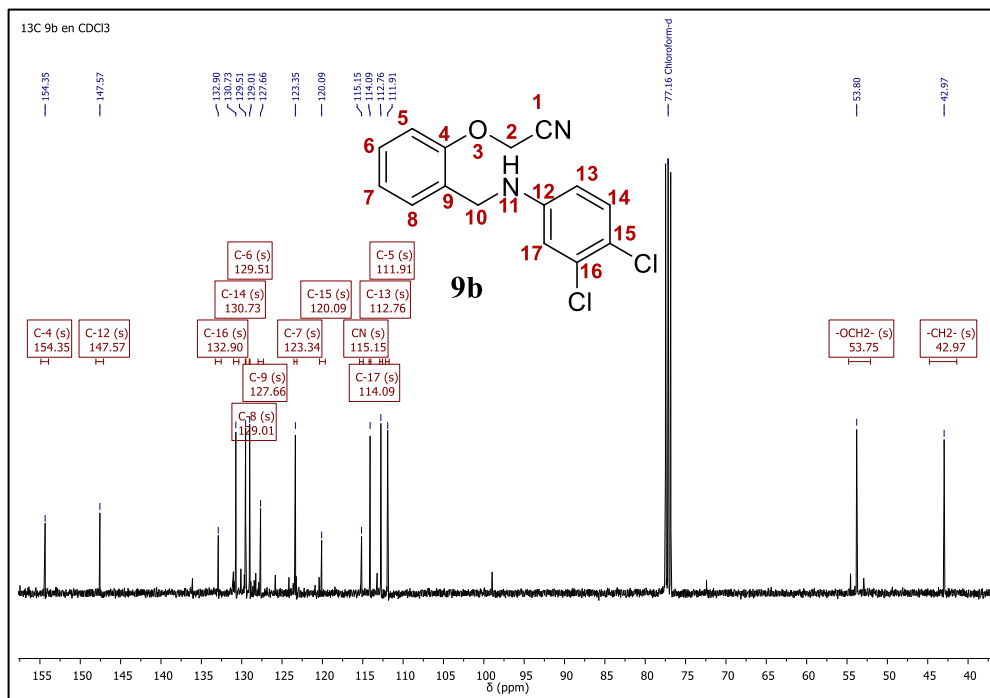
ANEXO XVII-B. Fragmentograma del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetonitrilo **9b**.



ANEXO XVII-C. Espectro de ^1H -RMN del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetoniitrilo **9b**.



ANEXO XVII-D. Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetoniitrilo **9b**.



ANEXO XVII-E. Espectro DEPT-135 del 2-(2-(((3,4-diclorofenil)amino)metil)fenoxi)acetnitrilo **9b**.

