

Síntesis de nuevos α -aminonitrilos incrustados en el andamio de diaril-éter con potencial actividad insecticida vía reacción de Strecker y el acoplamiento de Chan-Lam-Evans a partir de vainillina

Daniela Acelas Prada

Trabajo de Grado para optar al Título de Química

Director

Vladimir V. Kouznetsov

PhD, DSc

Codirector

Carlos Eduardo Puerto Galvis

MSc, PhD

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Química

Bucaramanga

2022

Dedicatoria

A mi madre, por ser la mujer más guerrera que he conocido, brindarme su amor incondicional y; por ser mi referente de vida, lo que ha logrado convertirme en la persona que soy hoy.

A mi padre, por su apoyo absoluto y sus historias que me han enseñado a ver el mundo de una manera inmensa y crítica, retándome siempre a superarme a mí misma.

A mi abuela y mi familia, por ser el soporte de mis valores y mis creencias, por estar presentes a lo largo de mi vida brindándome su amor, sus consejos y sus sonrisas que se han convertido en el motor de mi existencia.

A Titán y Noah, por demostrarme que el amor más sincero no necesita palabras, por ofrecerme su leal compañía en sus cortos años y llenar mi vida de muchos pelos.

A Danilo, por llegar a mi vida y llenarla de felicidad, por enseñarme lo que verdaderamente es amar.

Agradecimientos

Al profesor *Vladimir V. Kouznetsov, PhD, DSc*, director del laboratorio LQOBio, por permitirme vincularme a su laboratorio y realizar mi proyecto de grado allí, colocar su confianza y apoyo en mi trabajo, motivándome a superar mis capacidades y; brindarme palabras de apoyo cuando más lo necesitaba.

A *Carlos E. Puerto Galvis, MSc, PhD*, codirector del trabajo de grado, por brindarme su conocimiento y sus consejos que fueron esenciales para el desarrollo de mi trabajo.

A *Andrés Villamizar*, compañero del laboratorio LQOBio, por enseñarme técnicas indispensables en la Química Orgánica, brindarme su ayuda en cada momento que la necesitaba y a su vez, permitirme adquirir nuevos conocimientos.

A mis compañeros del laboratorio LQOBio, Julián Suarez, Sandra Gómez, Sandra Bonilla, Catalina Ortiz, Andrés Zorro, Carlos Echeverry y demás, con quienes además de compartir buenos momentos de trabajo, me brindaron su apoyo y conocimiento cuando más lo necesite.

A las personas que a lo largo del pregrado fueron importantes para mí, Laura Cuspoca, Leonela Porras, Julián Suarez, Laura Merchán, Silvia Merchán y Camilo Camargo, por brindarme una amistad sincera y llena de risas; además de compartir grandes momentos que siempre estarán presentes en mí y que, de alguna forma, marcaron mi vida.

Este trabajo ha sido desarrollado con el apoyo financiero de MINCIENCIAS (proyecto No. RC007-2017, Cod. 110274558597).

Resumen

Título: Síntesis de nuevos α -aminonitrilos incrustados en el andamio de diaril-éter con potencial actividad insecticida vía reacción de Strecker y el acoplamiento de Chan-Lam-Evans a partir de vainillina*

Autor (a): Daniela Acelas Prada**

Palabras claves: Chan-Lam-Evans, Strecker, *O*-alilación, aminonitrilos, insecticidas.

Descripción:

La alta transmisión y la tendencia creciente de enfermedades tropicales como el dengue, Chikunguña y Zika, se ha convertido en un problema de salud pública en Colombia, y en diversos países en Asia y América Latina. Actualmente, el único método de control y prevención de estos virus es la eliminación o control de las especies *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, mosquitos vectores de estas enfermedades, utilizando insecticidas químicos que han generado una evolución en diferentes mecanismos de resistencia por parte de la especie vector, además de presentar un riesgo para la salud humana y una alta toxicidad para el medio ambiente.

Por tal razón, en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) se desarrollaron nuevos y promisorios agentes agroquímicos sintéticos con unidad estructural cianometilenamino $-\text{CH}(\text{CN})\text{NH}$, activos contra larvas del mosquito *Ae. Aegypti*. Siendo esta investigación la continuidad de esta línea de investigación, buscando sintetizar nuevos compuestos α -aminonitrilos incrustados en el andamio de diaril-éter mediante la reacción de Strecker, donde el compuesto de partida fue vainillina, un material de partida renovable, que fue sometido a la reacción de Chan-Lam-Evans y *O*-alilación.

Es así cómo se sintetizaron ocho nuevos α -aminonitrilos con posible actividad larvicida, demostrando la importancia de la reacción de Strecker y la reacción de Chan-Lam-Evans, donde se determinó la importancia de la fuente de cobre (II) para la preparación del intermedio de reacción.

*Trabajo de Grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Directores: Vladimir V. Kouznetsov, *PhD*, *DSc* y Carlos Eduardo Puerto Galvis, *MSc*, *PhD*.

Abstract

Title: Synthesis of novel diaryl-ether scaffold-embedded α -aminonitriles with potential insecticidal activity via Strecker reaction and Chan-Lam-Evans coupling from vanillin.

Author: Daniela Acelas Prada**

Key words: Chan-Lam-Evans, Strecker, *O*-alkylation, aminonitriles, insecticides.

Description:

The high transmission and growing trend of tropical diseases such as dengue, Chikungunya and Zika have become a public health problem in Colombia and in several countries in Asia and Latin America. Currently, the only method of control and prevention of these viruses is the elimination or control of the species *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*, mosquito vectors of these diseases, using chemical insecticides that have generated an evolution in different mechanisms of resistance by the vector species, besides presenting a risk to human health and high toxicity to the environment.

For this reason, the Organic and Biomolecular Chemistry Laboratory (LQOBio) developed new and promising synthetic agrochemical agents with structural unit cyanomethyleneamino -CH(CN)NH, active against *Ae. aegypti* mosquito larvae. Being this research the continuity of this research line, seeking to synthesize new α -aminonitrile compounds embedded in the diaryl-ether scaffold by Strecker reaction, where the starting compound was vanillin, a renewable starting material, which was subjected to the Chan-Lam-Evans reaction and *O*-allylation.

This is how eight new α -aminonitriles with possible larvicidal activity were synthesized, demonstrating the importance of the Strecker reaction and the Chan-Lam-Evans reaction, where the importance of the copper(II) source for the preparation of the reaction intermediate was determined.

* Degree Work

** Faculty of Science. School of Chemistry. Directors: Vladimir V. Kouznetsov, *PhD*, *DSc*. and Carlos Eduardo Puerto Galvis, *MSc*, *PhD*.

Contenido

	Pág.
Introducción	15
1. Estado Del Arte.....	21
1.1 α -Aminonitrilos y reacción de Strecker.....	21
1.2 Diaril éteres y reacción de acoplamiento Chan-Lam-Evans	27
1.3 Importancia del 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído	34
1.4 Híbridos moleculares	37
1.5 Vainillina y su importancia	40
2. Planteamiento del problema y justificación.....	43
3. Hipótesis	46
4. Objetivos	47
4.1 Objetivo general.....	47
4.2 Objetivos específicos	47
5. Parte experimental	48
5.1 Materiales y reactivos	48
5.2 Equipos	48
5.3 Estudio de las condiciones de la reacción Chan-Lam-Evans para la preparación de 3-metoxi-4-fenoxibenzaldehído.....	48
5.4 Obtención del 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído.....	50
5.5 Obtención de nuevos α -aminonitrilos.....	51
6. Discusión de los resultados	57

6.1 Estudio de las condiciones de la reacción Chan-Lam-Evans para la preparación del 3-metoxifenoxibenzaldehído	57
6.2 Obtención del 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído.....	62
6.3 Obtención de nuevos α -aminonitrilos mediante la reacción de Strecker	67
7. Conclusiones	79
Bibliografía	80
Anexos IR	92
Anexos RMN	98

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Canal endémico nacional de dengue en Colombia, 2019-2020.	18
Figura 2. Tipos estructurales de compuestos α -aminonitrilos.	21
Figura 3. Compuestos farmacéuticos sintetizados 5-8 a partir de α -aminonitrilos.....	23
Figura 4. Compuestos α -aminonitrilos 9-14 con actividad insecticida.....	24
Figura 5. Estructura de los diaril éteres y de su derivado obovatol, aislado de las hojas de la planta <i>Magnolia obovata</i>	28
Figura 6. Estructura del 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído 28 y sus derivados bioactivos: compuestos 2-(5-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)fenoles 29a-g	34
Figura 7. Compuestos sintetizados a partir del intermedio 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído. ...	37
Figura 8. Estructura de los fungicidas Flamoxadona 36 y Cimoxanil 37 , comúnmente utilizados en conjunto sobre cultivos agrícolas.....	38
Figura 9. Estructura de los acaricidas tau-Flavulinato 38 y Butóxido de piperonilo 39 , utilizados para el tratamiento de varroasis en abejas.....	39
Figura 10. Estructura del Tolfenpyrad, el cual es activo contra una polilla de espalda de diamante (<i>Plutella xylostella</i>).	40
Figura 11. Estructura de la vainillina (4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído), componente principal de la <i>Vanilla planifolia</i>	41
Figura 12. Compuestos sintéticos en los cuales la vainillina 41 funciona como intermedio químico.	42
Figura 13. Espectro infrarrojo de 3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído 3	59
Figura 14. Espectro de ^1H RMN de 3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído 3	61
Figura 15. Espectro de ^{13}C RMN de 3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído 3	62

Figura 16. Espectro infrarrojo de 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído 4	64
Figura 17. Espectro ^1H RMN de 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído 4	66
Figura 18. Espectro ^{13}C RMN de 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído 4	67
Figura 19. Espectro infrarrojo de 2-(3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)fenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo 7	71
Figura 20. Espectro infrarrojo de 2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo 11	72
Figura 21. Espectro de ^1H RMN de 2-(3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)fenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo 7	73
Figura 22. Espectro ^{13}C RMN de 2-(3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)fenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo 7	74
Figura 23. Espectro de ^1H RMN de 2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo 11 .75	
Figura 24. Espectro ^{13}C RMN de 2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo 11	77

Lista de Esquemas

Pág.

Esquema 1. Estructura de nuevos α -aminonitrilos con fragmento fenoxiarilo y su retro análisis sintético acorde con los principios de la química verde.	20
Esquema 2. Reacción clásica de Strecker que hizo posible obtener α -aminoácidos sintéticos en forma de racematos.	22
Esquema 3. Reacción de Strecker multicomponente en presencia de TMSCN en acetonitrilo. ..	26
Esquema 4. Posible mecanismo de la reacción de Strecker sin catalizador en presencia de TMSCN.	27
Esquema 5. Rutas sintéticas comúnmente utilizadas para la producción de diaril éteres.....	29
Esquema 6. Reacción general de Chan-Lam-Evans.	30
Esquema 7. Esquema de reacción Chan-Lam-Evans con condiciones óptimas.	31
Esquema 8. Mecanismo basado en las reacciones de acoplamiento de diarilos catalizados por cobre, mostrando los procesos especulados por Evans y Ullmann.....	32
Esquema 9. Mecanismo general de la reacción de acoplamiento Chan-Lam-Evans.....	33
Esquema 10. Estructura de la ($\pm$)-fumimicina 30 y su esqueleto α -arilalanina, 3-acetilamino-5-hidroxi-6-metoxi-3-metil-4-[(Z)-propenil]-3H-benzofurano-2-ona 31	35
Esquema 11. Ruta sintética para la preparación del intermedio 31 , esqueleto α -arilalanina de la ($\pm$)-fumimicina.	36
Esquema 12. Alcaloide gingshohnina como un prototipo en desarrollo de nuevos agentes insecticidas.....	45
Esquema 13. Esquema general para la síntesis de compuestos fenoxibenzaldehídos.	49
Esquema 14. Reacción de alilación entre vainillina y bromuro de alilo.....	50

Esquema 15. Esquema general de la síntesis de α -aminonitrilos mediante la reacción de Strecker.	51
Esquema 16. Esquema de reacción de Chan-Lam-Evans con las condiciones encontradas.	59
Esquema 17. Esquema general de la reacción de <i>O</i> -alilación de la vainillina.....	63
Esquema 18. Esquema de reacción de Strecker, utilizando el 3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído 3 para la síntesis de los compuestos α -aminonitrilos 7-10	68
Esquema 19. Esquema de reacción de Strecker utilizando 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído 4 para la síntesis de los compuestos α -aminonitrilos 11-14	68

Lista de Tablas**Pág.**

Tabla 1. Estudio de las diferentes fuentes de cobre (II) utilizadas.	57
Tabla 2. Propiedades físicas de los compuestos α -aminonitrilos 7-14 sintetizados.	69

Lista de Anexos

	Pág.
Anexo 1. Espectro de infrarrojo del compuesto 3	92
Anexo 2. Espectro de infrarrojo del compuesto 4	93
Anexo 3. Espectro de infrarrojo del compuesto 7	93
Anexo 4. Espectro de infrarrojo del compuesto 8	94
Anexo 5. Espectro de infrarrojo del compuesto 9	95
Anexo 6. Espectro de infrarrojo del compuesto 10	95
Anexo 7. Espectro de infrarrojo del compuesto 11	96
Anexo 8. Espectro de infrarrojo del compuesto 12	96
Anexo 9. Espectro de infrarrojo del compuesto 13	97
Anexo 10. Espectro de infrarrojo del compuesto 14	97
Anexo 11. Espectro ^1H RMN del compuesto 3	98
Anexo 12. Espectro ^{13}C RMN del compuesto 3	99
Anexo 13. Espectro ^1H RMN del compuesto 4	100
Anexo 14. Espectro ^{13}C RMN del compuesto 4	101
Anexo 15. Espectro ^1H RMN del compuesto 7	102
Anexo 16. Espectro ^{13}C RMN del compuesto 7	103
Anexo 17. Espectro ^1H RMN del compuesto 8	104
Anexo 18. Espectro ^{13}C RMN del compuesto 8	105
Anexo 19. Espectro ^1H RMN del compuesto 9	106
Anexo 20. Espectro ^{13}C RMN del compuesto 9	107
Anexo 21. Espectro ^1H del RMN compuesto 10	108

Anexo 22. Espectro ^{13}C RMN del compuesto 10	109
Anexo 23. Espectro ^1H RMN del compuesto 11	110
Anexo 24. Espectro ^{13}C RMN del compuesto 11	111
Anexo 25. Espectro ^1H del RMN compuesto 12	112
Anexo 26. Espectro ^{13}C RMN del compuesto 12	113
Anexo 27. Espectro ^1H RMN de del compuesto 13	114
Anexo 28. Espectro ^{13}C RMN del compuesto 13	115
Anexo 29. Espectro ^1H RMN del compuesto 14	116
Anexo 30. Espectro ^{13}C RMN del compuesto 14	117

Introducción

La química orgánica sintética estudia moléculas orgánicas y sus transformaciones con el fin de entender cómo estas moléculas puedan ser útiles en nuestra vida. Los diaril éteres son una clase de compuestos en los cuales dos anillos aromáticos están unidos entre sí por un átomo de oxígeno presentando un fragmento Ar-O-Ar; éste es un andamio funcional que existe ampliamente tanto en productos naturales como en compuestos orgánicos sintéticos. Un "andamio" químico se define generalmente como el componente más básico en la estructura química de sustancias farmacéuticas, industriales y agroquímicas. En las últimas décadas, el concepto de "andamio" ha sido usado extensamente en todas las áreas de la investigación farmacológica y agroquímica, mejorando la fiabilidad de las moléculas bioactivas, los estudios de relación entre estructura-actividad y la optimización de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas. Por lo tanto, estudiar un determinado andamio químico es de suma importancia para potencializar la eficacia de una molécula bioactiva.

Estadísticamente, el núcleo diaril éter es el segundo andamio más encontrado y relevante dentro de los estudios sintéticos enfocados al desarrollo de fármacos y agroquímicos; sus derivados similares a los fármacos y/o agroquímicos han sido extensamente sintetizados con características biológicas interesantes que incluyen actividades anticancerígenas, antiinflamatoria, antiviral, antibacteriana, antipalúdica, herbicida, fungicida, insecticida, etc. (Chen et al., 2020).

De manera análoga a los diaril éteres, los α -aminonitrilos con el grupo característico, cianometilenamino -CH(CN)NH-, forman otra clase importante de compuestos orgánicos que tienen un profundo impacto en las ciencias bioquímicas, ya que se han preparado a partir de materiales de partida económicos y se han convertido en valiosos intermedios en la industria

química, en síntesis de moléculas heterocíclicas y carbocíclicas de vital importancia, las cuales sirven como modelos adecuados en investigación farmacológica y biológica (Kouznetsov & Galvis, 2018).

La simpleza de construcción de ambos sistemas y su abundancia en las estructuras de productos naturales, agentes farmacológicos y agroquímicos, motivan a los químicos orgánicos y químicos medicinales a diseñar y desarrollar nuevos compuestos basados en los fragmentos Ar-O-Ar y -CH(CN)NH- (denominados también como grupos farmacofóricos) con novedosas combinaciones moleculares. A menudo, la combinación de farmacóforos de dos o más de diferentes sustancias bioactivas de origen natural o sintético para producir un compuesto híbrido con afinidad y eficacia mejoradas en comparación con los fármacos o agroquímicos originales arrojan muy buenos resultados. Este proceso moderno y muy popular en desarrollo de nuevos agentes biológicos se conoce como táctica de hibridación molecular (Meunier, 2008).

Un buen punto de partida en la planeación de obtención de nuevos híbridos moleculares es la selección de materiales de partida naturales, renovables. Esta tendencia está acorde con la nueva filosofía de la química sostenible, que busca a reducir el impacto negativo de la química al medio ambiente y, por ende, a la salud humana. Su introducción en la química medicinal es un aporte importante al desarrollo sostenible debido a las alternativas desarrolladas en el diseño de nuevas rutas sintéticas para la producción de nuevos compuestos con alto valor farmacéutico, que conduzcan a una química responsable y respetuosa con el medio ambiente (Alfonsi et al., 2008; Aliagas et al., 2017; Walters et al., 2011).

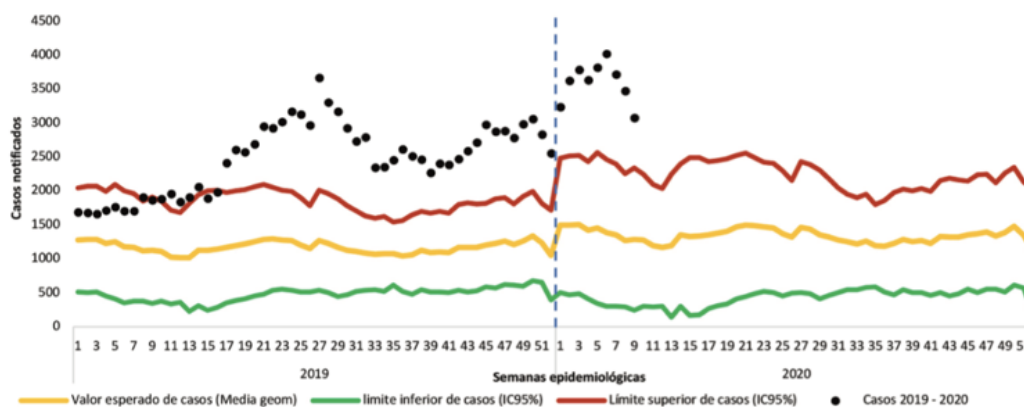
Entre numerosos materiales naturales asequibles se encuentra la vainillina, uno de los fenoles monoaromático más disponible y que es el componente principal de la vainilla natural; este derivado es uno de los aromatizantes más importantes y utilizados en todo el mundo.

Históricamente, la fuente de obtención de la vainilla es una vaina de la orquídea tropical *Vanilla* (Walton et al., 2003). Sin embargo, actualmente en una industria química, la vainillina puede ser producida a partir de lignina usando proceso catalítico de despolimerización oxidativa (Fache et al., 2016).

El uso de estos nuevos compuestos obtenidos mediante diferentes rutas sintéticas ha revolucionado la química orgánica, debido a su vital rol como nuevos agentes de estudio para combatir diferentes enfermedades o problemas de salud que debilitan la salud pública. Como ejemplo particular, enfermedades virales, tales como dengue, Chikunguña y Zika han registrado brotes de contagio en la última década en varios países de América Latina y demás países encontrados en zonas tropicales, lo que se ha convertido en un problema prioritario para la salud pública de estos países (Gubler, 2005; Wiwanitkit, 2010). En los años 90 se presentaban anualmente en promedio 30.000 casos notificados de dengue en Colombia, sin embargo, en la última década este índice se elevó a 50.000. Según cifras publicadas por el Instituto Nacional de Salud de Colombia, para el año 2015, se reportaron 96.444 casos de dengue, para el siguiente año esta cifra aumentó a 101.016 casos (Instituto Nacional de Salud, 2017). Durante la semana 27 del año 2020, se reportó en Colombia 61.467 casos de dengue, siendo el departamento de Santander el quinto lugar de la lista de casos notificados de dengue por entidad territorial, con 3145 casos de dengue (Instituto Nacional de Salud, 2020). Hoy en día, es claro que la tendencia de contagio de casos aumenta, ya que a partir de la semana 9 del año 2019, se ve un incremento que categoriza a esta infección como epidemia (Fig. 1).

Figura 1:

Canal endémico nacional de dengue en Colombia, 2019-2020.



La alta transmisión y la tendencia creciente de estas enfermedades, no solamente en el territorio nacional, sino en la mayoría de los países de Asia y América Latina, se ha convertido en una de las causas predominantes de atención médica, hospitalización y muerte de la población (niños y adultos) de estas regiones (Bhatt et al., 2013).

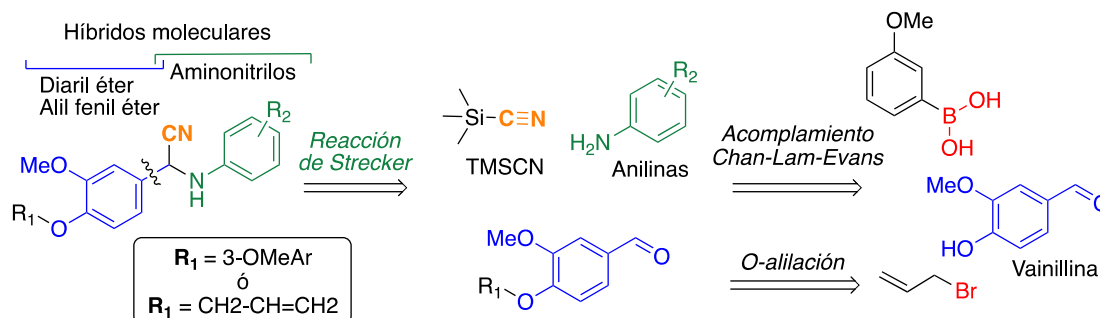
Debido a que hasta el momento no se cuentan con vacunas, ni fármacos efectivos para posibles tratamientos, el único método para controlar o prevenir la transmisión del virus es la eliminación o control de las especies *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, mosquitos vectores de estas enfermedades (Cruz, 2002; Rey & Lounibos, 2015). En Colombia, comúnmente se utilizan insecticidas químicos como los agentes organofosforados, como los temefos (Abate®) y malatión (Malathion®), que regulan el crecimiento de larvas; piretroides, e.g., deltametrina, que controlan los mosquitos en su estado adulto; y lambda-cihalotrina (piretroide), manipulados en fumigaciones en diversos espacios públicos. No obstante, su uso excesivo ha generado una evolución en diferentes mecanismos de resistencia por parte de la especie vector (Aponte et al., 2019; Carreño Otero et al., 2018; Maestre-Serrano et al., 2014). Además, estos agroquímicos han sido asociados a múltiples enfermedades y efectos secundarios, como agentes con alta toxicidad para el medio

ambiente. Por estas razones, una de las tareas más importantes de la química orgánica es el diseño y la síntesis de nuevas moléculas con alta actividad insecticida y menor toxicidad y efectos secundarios.

Todo lo mencionado anteriormente fue considerado en la presente investigación, que resulta en la continuación de investigaciones previas del LQOBio, agregando nuevos componentes a nivel sintético y biológico, las cuales permitieron identificar nuevos y promisorios agentes agroquímicos sintéticos con unidad estructural cianometilenamino $-\text{CH}(\text{CN})\text{NH}$, activos contra larvas del mosquito *Ae. aegypti* (Carreño Otero et al., 2014; Flórez Suarez et al., 2016). Así, dando continuidad a esta línea de investigación, este proyecto busca desarrollar una ruta sintética para la preparación de nuevos α -aminonitrilos incrustados en el andamio de diaril-éter mediante la reacción de Strecker de tres componentes entre anilinas, cianuro de trimetilsililo (cianotrimetilsilano, TMS-CN) y los compuestos: 3-metoxi-4-fenoxibenzaldehído, preparado previamente a partir de la vainillina, un material de partida renovable; el primero vía el acoplamiento de Chan-Lam-Evans catalizado por iones de cobre usando ácido borónico $\text{Ar-B}(\text{OH})_2$ el cual exhibe una baja toxicidad inherente y degradación relativamente rápida en el medio ambiente; y el 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído) vía una reacción de *O*-alilación utilizando bromuro de alilo y carbonato de potasio (Esquema 1).

Esquema 1.

Estructura de nuevos α -aminonitrilos con fragmento fenoxiarilo y su retro análisis sintético acorde con los principios de la química verde.



Se espera que este estudio sobre la preparación bajo condiciones de química verde de nuevos productos con posible actividad insecticida, contribuyan al desarrollo de nuevos agentes agroquímicos y de la misma manera, a la disminución del vector de las enfermedades virales mencionadas.

Esta investigación está financiada por MINCIENCIAS, a través de la convocatoria 745, bajo el proyecto titulado “Fenilpropanoides (C6-C3), β -estirenos naturales como materiales de partida renovables en la síntesis de nuevos complejos quinolínicos ciclometalados de iridio (III), potenciales semiconductores fosforescentes dopados con emisión roja” código 110274558597, contrato 007-2017 y que cuenta con Universidad Industrial de Santander como entidad ejecutora.

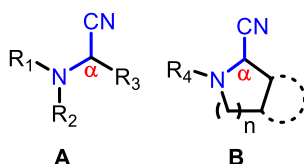
1. Estado Del Arte

1.1 α -Aminonitrilos y reacción de Strecker

Los α -aminonitrilos son compuestos orgánicos bifuncionales que poseen un grupo amino (NH_2) y un grupo nitrilo (CN), situados en el mismo átomo de carbono, denominado carbono α . Según su estructura molecular, se pueden clasificar en α -aminonitrilos convencionales o acíclicos **A** y cíclicos **B** (Figura 2).

Figura 2:

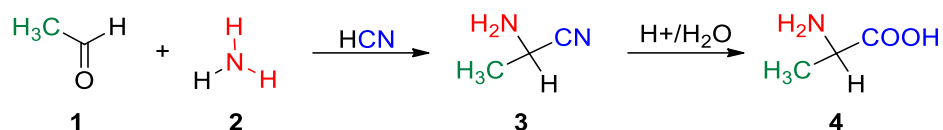
Tipos estructurales de compuestos α -aminonitrilos.



Si bien, el esqueleto molecular de estos compuestos parece sencillo, la diversidad estructural es enorme cuando en sus sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se encuentran diversos grupos funcionales, tales como aminas, aldehídos o cetonas. La primera mención de estos compuestos fue realizada en 1850 por Strecker cuando realizó la reacción entre acetaldehído, amoníaco en solución acuosa y ácido cianhídrico (HCN) en presencia de ácido sulfúrico, obteniendo el α -aminonitrilo (2-aminopropanonitrilo, **3**) que mediante hidrólisis ácida fue convertido en α -aminoácido (alanina, **4**) racémico (Esquema 2) (Strecker, 1850).

Esquema 2.

Reacción clásica de Strecker que hizo posible obtener α -aminoácidos sintéticos en forma de racematos.

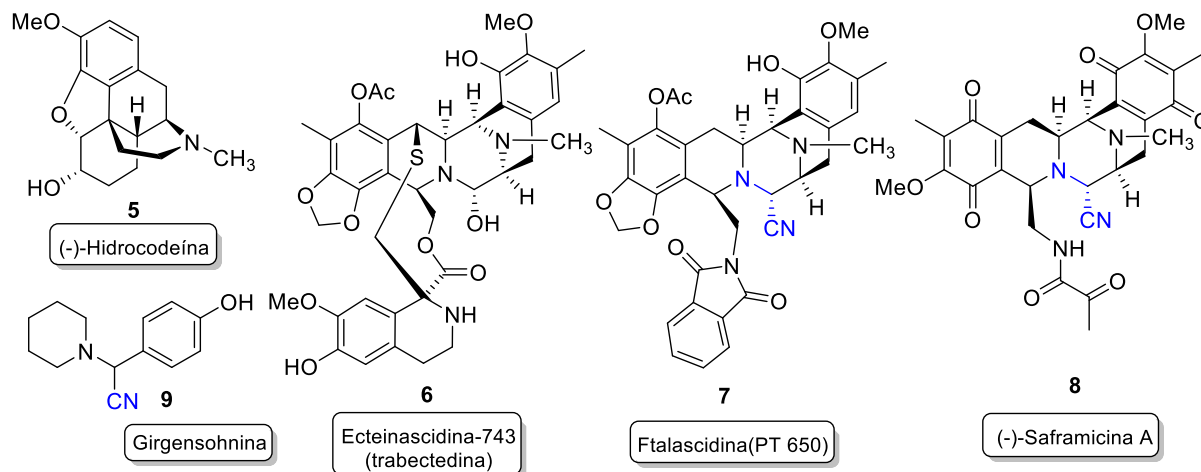


Esta reacción multicomponente acopla un compuesto carbonilo **1** (generalmente un aldehído o una cetona), una amina **2** y una fuente de cianuro (HCN o cianuros metálicos alcalinos) constituyendo una importante ruta indirecta para la síntesis de α -aminoácidos mediante la formación de α -aminonitrilos (Oskooie et al., 2008).

Estos compuestos se han destacado como valiosos precursores de α -aminoácidos naturales y sintéticos, por lo que poseen gran importancia en las ciencias bioquímicas, sirviendo como modelos en investigaciones farmacológicas y biológicas ya que pueden ser sintetizados a partir de reactivos y/o materiales económicos y de fácil acceso, convirtiéndolos en intermedios en síntesis química de moléculas heterocíclicas y carbocíclicas de mayor complejidad estructural. Entre sus aplicaciones más importantes se resalta su uso como precursores en la síntesis de opioides, como la (-)-hidrocodeína **5** (Geffe & Opatz, 2014) y en productos farmacéuticos como, por ejemplo, la ecteinascidina-743 **6** (Endo et al., 2002), un alcaloide con actividad antitumoral que posee tres anillos tetrahidroisoquinolínicos en su estructura y es empleado bajo nombre de Trabectedina en tratamientos de sarcoma de tejidos blandos y quimioterapias en cáncer de ovario (Aune et al., 2002); su análogo sintético estructuralmente más sencillo, la ftalascidina-650 **7** (Cuevas et al., 2000), también presenta una actividad antitumoral; y la saframicina A **8** (Myers & Kung, 1999), alcaloide de *bis*-quinona de origen microbiano, que actúa como un agente alquilante del ADN (Figura 3).

Figura 3:

Compuestos farmacéuticos sintetizados 5-8 a partir de α -aminonitrilos.

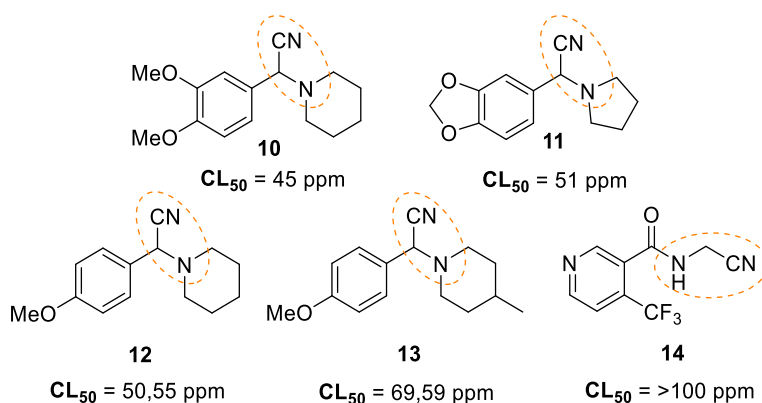


El grupo cianometilenamino [$\text{CH}(\text{CN})\text{NH}$], característico de estos compuestos, también se encuentra en el alcaloide girgensohnina [2-(4-hidroxifenil)-2-(piperidin-1-il)acetonitrilo] **9**, un α -aminonitrilo tipo **A** acíclico, metabolito secundario del arbusto *Girgensohnia oppositiflora* (fam. Amaranthaceae) el cual es encontrado principalmente en Asia central y occidental y en gran parte de los semidesiertos de Kazajstán (norte de Iraq – sur de Pakistán) (Sukhorukov, 2007).

Este alcaloide posee propiedades de inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) *in vitro* moderadas ($\text{IC}_{50} = 93.0 \mu\text{M}$), y en previas investigaciones del LQOBio, se demostró que sus análogos sintéticos de primera serie **10-13** resultaron ser más activos contra la enzima AChE ($\text{IC}_{50} < 60 \mu\text{M}$) y aparte, exhibieron una actividad larvica *in vivo* contra las larvas *Aedes aegypti* (Figura 4) (Carreño Otero et al., 2014).

Figura 4:

Compuestos α -aminonitrilos **10-14** con actividad insecticida.



En especial, los derivados α -aminonitrilos **10** y **11** exhibieron una alta tasa de mortalidad en larvas *in vivo*, mostrando actividad larvicida a concentraciones menores de 140 ppm ($CL_{50} = 45$ y 51 μ M, respectivamente) destacándose como posibles compuestos para el desarrollo de nuevos insecticidas selectivos, mientras que los análogos α -aminonitrilos de la piperidina **12** y **13**, presentaron una mortalidad en larvas del 100 % y 53,33 % a concentración de 30 ppm, respetivamente ($CL_{50} = 50,55$ y 69,59 ppm) (Rueda et al., 2018). También es importante destacar la Flonicamida (*N*-cianometil-4-trifluorometil-nicotinamida) **14** (Morita et al., 2007, 2014), un novedoso insecticida más selectivo contra plagas hemípteras, como los áfidos (pulgones), moscas blancas y plagas tisánopteros, encontradas en diversos cultivos frutales (Figura 4).

La capacidad que poseen estos compuestos en inhibir la enzima AChE, se ha descrito como una sobreestimación de la transmisión nerviosa colinérgica, parálisis y una posterior muerte del insecto; sin embargo, la actividad insecticida también puede deberse a un modo de acción alterno. Complementando esta investigación y en la colaboración (Borrero Landazabal et al., 2018), el LQOBio también estudió un posible mecanismo de acción de los α -aminonitrilos análogos de la girsensohnina mediante modelos operativos de fosforilación oxidativa (transporte de electrones),

utilizado por los diferentes complejos enzimáticos que componen la cadena respiratoria en las mitocondrias de *Ae. aegypti*, donde se logró demostrar que la actividad insecticida de los compuestos α -aminonitrilos estudiados no solo poseen un efecto inhibitor sobre la enzima AChE, sino que también alteran la cadena respiratoria mitocondrial en la célula, mediante la inhibición significativa del complejo I: NADH deshidrogenasa, así como la inhibición de las enzimas catalasa, lo que llevó a la conclusión de que el efecto de estos compuestos está relacionado con la pérdida (liberación) de electrones entre los complejos proteicos de la cadena, y a su vez con daño y muerte celular.

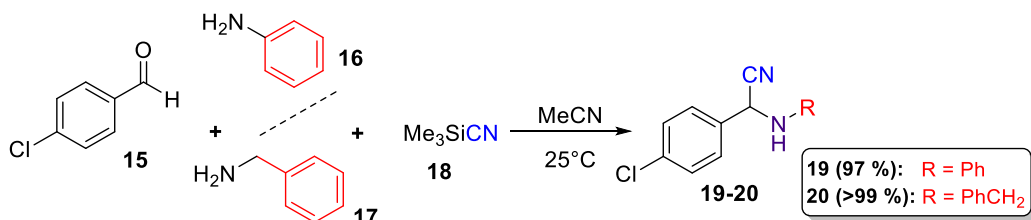
La reacción de Strecker fue la primera reacción multicomponente realizada en un laboratorio de síntesis que permite formar simultáneamente los enlaces carbono-carbono y carbono-nitrógeno, siendo uno de los métodos generales más económicos y sencillos para la preparación de α -aminonitrilos de tipo **A**. La mayoría de las investigaciones describen la síntesis de α -aminonitrilos a partir de aminas y aldehídos aromáticos, ya que con compuestos carbonílicos como las cetonas este enfoque resulta limitado y difícil, aunque una variación reporta la reacción de hidrocianación de cetoamidas. En la reacción clásica, se suele utilizar como fuente de cianuro el KCN y/o NaCN, brindando un medio altamente alcalino a la reacción, que en la mayoría de los casos resulta poco eficaz. Así, han surgido agentes de cianación alternativos como el cianuro de dietil aluminio (Et_2AlCN), cianofosfonato de dietilo ($\text{(EtO)}_2\text{P(O)CN}$), cianuro de tributilestano (Bu_3SnCN), cianuro de trimetilsililo (Me_3SiCN , TMSCN), acetona cianohidrina (CN(OH)CMe_2), entre otros. Sin embargo, algunos de ellos implican la intervención de catalizadores metálicos, condiciones de reacción fuertes y requieren de una manipulación cautelosa, mientras que otros son líquidos inestables y corrosivos, y algunos son productos muy caros y sensibles a la humedad.

Durante el desarrollo de la reacción de Strecker multicomponente se ha establecido como protocolo estándar el uso del cianuro de trimetilsililo (TMSCN) como fuente de cianuro y disolventes orgánicos comunes como el tolueno, diclorometano y acetonitrilo, que promueven una mayor solubilidad de los reactivos y sustratos utilizados. Sin embargo, este protocolo también implica el uso de un amplio espectro de ácidos, bases, complejos metálicos y catalizadores orgánicos homogéneos y heterogéneos de tipo Lewis o Brønsted, que en algunos casos resultan tóxicos y conllevan a la generación de una gran cantidad de desechos y subproductos. Por esta razón, las modificaciones de las condiciones de esta reacción consisten en explorar y desarrollar protocolos suaves, seguros y eficientes, mediante la búsqueda de nuevas fuentes de cianuro, más efectivas, menos tóxicas e innovando en catalizadores alternativos.

No obstante, en un reporte de Yus y colaboradores (Martínez et al., 2005) se mencionó que las reacciones entre benzaldehídos **15**, anilinas **16-17** y el TMSCN **18** en acetonitrilo procedieron sin ningún tipo de catalizador a temperatura ambiente y con una alta selectividad, dando como producto los respectivos α -aminonitrilos **19-20** con altos rendimientos entre el 97 – 99 %, evitando en uso de ácidos de Lewis tóxicos de alto costo (Esquema 3). Además, los autores notaron que independientemente de la naturaleza del aldehído de partida, el método era igualmente eficaz para aminas aromáticas, bencílicas o alifáticas.

Esquema 3.

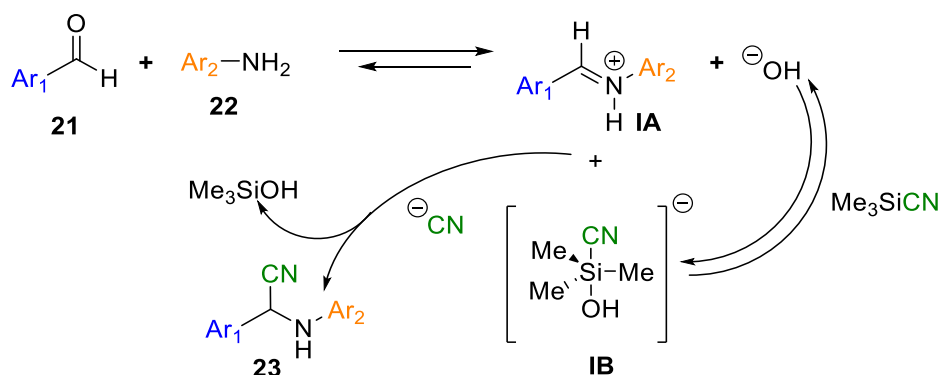
Reacción de Strecker multicomponente en presencia de TMSCN en acetonitrilo.



Así mismo, propusieron un posible mecanismo que involucra el carácter electrofílico de los aldehídos, donde la condensación entre un aldehído **21** y una amina **22**, forma el intermedio hidróxido de iminio **IA** que se encuentra en equilibrio con los reactantes. El hidróxido como intermediario reacciona con el átomo de silicio del TMS-CN para dar paso a la formación de anión del silicio penta-coordinado **IB**, de carácter más nucleófilo que el TMS-CN de partida, permitiendo la condensación directa entre **IB** y el derivado de iminio **IA** o la liberación del anión cianuro del silicato y su condensación con **IA** para dar el α -aminonitrilo terciario **23** (Esquema 4).

Esquema 4.

Posible mecanismo de la reacción de Strecker sin catalizador en presencia de TMS-CN.



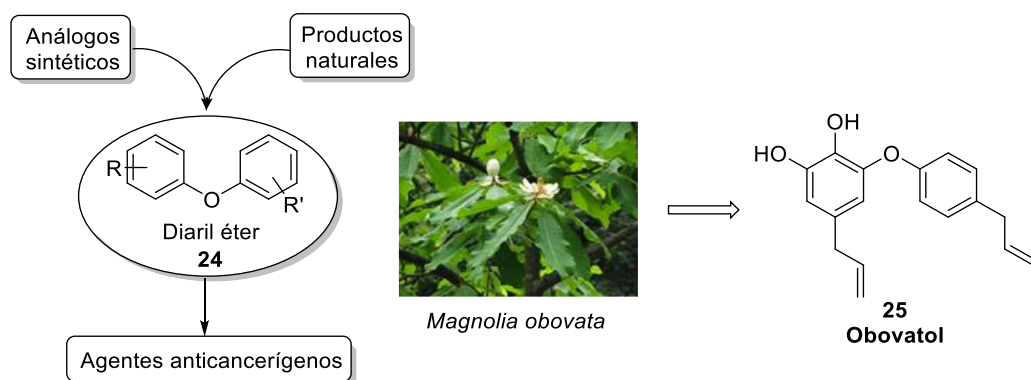
1.2 Diaril éteres y reacción de acoplamiento Chan-Lam-Evans

Otro núcleo estructural de interés para este proyecto son los diaril éteres **24**, los cuales tienen extensas aplicaciones en el campo de la química, medicina, industria y la fabricación de polímeros. Este tipo de derivados, que en su mayoría son de origen sintético, han emergido como una importante clase de compuestos que también se pueden encontrar en la naturaleza, como es el caso del obovatol **25**, un neolignano aislado de las hojas de árbol *Magnolia obovata* (fam. Magnoliaceae) que ha sido empleado en la medicina tradicional para el tratamiento de

enfermedades gastrointestinales, mientras que hoy en día se postula como un potencial agente antioxidante, antiinflamatorio y anticancerígeno (Figura 5).

Figura 5:

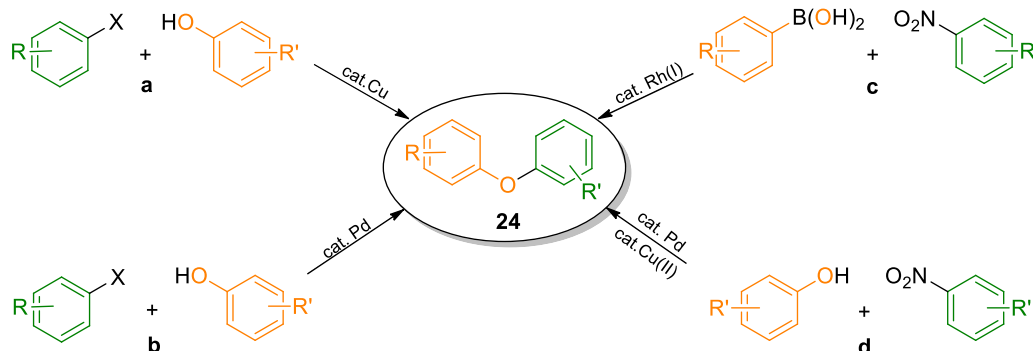
*Estructura de los diaril éteres y de su derivado obovatol, aislado de las hojas de la planta *Magnolia obovata*.*



Tradicionalmente, la síntesis de diaril éteres **24** se ha realizado a través del acoplamiento cruzado de enlaces C-O, donde se destaca la reacción de Ullmann (Ullmann, 1904) entre haluros de arilo con fenoles ricos en electrones, catalizada por complejos de cobre en cantidades equivalentes a altas temperaturas ($> 200\text{ }^{\circ}\text{C}$), siendo estas las mayores desventajas de este proceso (Esquema 5a). Luego, los estudios realizados por Buchwald y Hartwig (Guram et al., 1995; Marcoux et al., 1997) se enfocaron en superar estas limitaciones al emplear catalizadores de paladio para promover la reacción a partir de halogenuros de arilo y fenoles deficientes en electrones (Muci & Buchwald, 2002), aunque bajo condiciones de reacción similares, temperaturas entre los $125\text{-}220\text{ }^{\circ}\text{C}$ y utilizando disolventes como piridinas, tolueno o DMF (Esquema 5b).

Esquema 5.

Rutas sintéticas comúnmente utilizadas para la producción de diaril éteres.

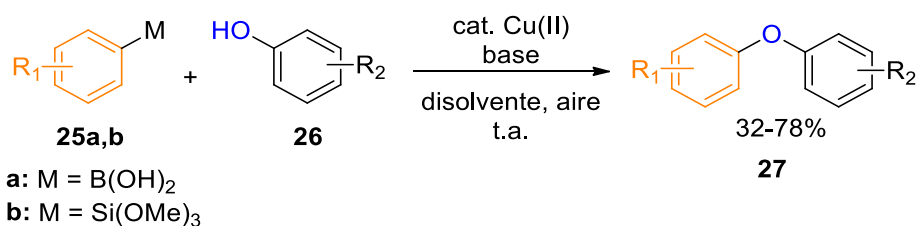


Además del uso de los halogenuros de arilo, los nitroderivados surgieron como electrófilos alternativos para la reacción de la formación de enlaces C-O (Mondal et al., 2015), debido a que poseen un buen grupo saliente (grupo nitro) y facilitan la sustitución aromática nucleofílica (S_NAr). Así, Wu y colaboradores (Wang et al., 2013) informaron por primera vez el acoplamiento cruzado de nitroarenos activados y ácidos borónicos en presencia del complejo de rodio(I) y cantidades equivalentes de carbonato de cesio (Cs_2CO_3) produciendo diaril éteres asimétricos con rendimientos entre 29-81 %, bajo atmósfera de oxígeno, a temperatura de 100 °C y utilizando DMF como disolvente, en un tiempo de reacción de 24 h (Esquema 5c). Este acoplamiento se realizó también con una cantidad equimolar de nitroareno y fenol en presencia de catalizadores de paladio, en condiciones de reacción similares: cantidades equivalentes de Cs_2CO_3 a temperatura de 100 °C, dioxano, DMSO o DMF como disolventes y presencia de oxígeno (rendimiento 26-92 %). Los catalizadores de cobre (*e.g.*, $Cu(OAc)_2$), más económicos que los de paladio, fueron usados también para el acoplamiento entre nitroarenos y fenoles, en las mismas condiciones de reacción y bajo una atmósfera de nitrógeno; su uso permitió obtener diaril éteres con rendimientos entre 61-97 % (Chen et al., 2012) (Esquema 5d) .

A pesar de estos avances significativos, aun existían limitantes sobre estas metodologías, especialmente, en la versatilidad estructural de los sustratos a utilizar y en las condiciones de reacción debido a sus altos costos o condiciones drásticas. Sin embargo, estos reportes inspiraron los trabajos de Chan (Chan et al., 1998), Lam (Lam et al., 1998) y Evans (Evans et al., 1998), quienes estudiaron independientemente la formación del enlace C-O para la preparación de diaril éteres **27** a través del acoplamiento oxidativo entre ácidos arilbóricos **25a** y/o siloxanos **25b** con fenoles **26** y diversos sustratos con grupos N-H, como aminas, anilinas, amidas, imidas, ureas, carbamatos y sulfonamidas. Estos enfoques permitieron ejecutar el acoplamiento a temperatura ambiente, empleando cantidades estequiométricas de catalizadores de cobre(II), bajo condiciones atmosféricas normales, en tiempos cortos de reacción y generando los productos de interés con buenos rendimientos y con una amplia diversidad estructural (Esquema 6) (Sanjeeva Rao & Wu, 2012).

Esquema 6.

Reacción general de Chan-Lam-Evans.

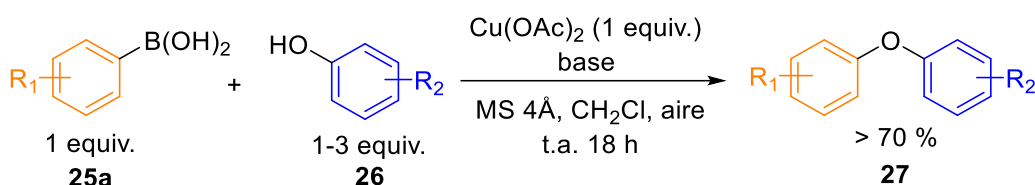


El emplear complejos de cobre en cantidades estequiométricas como catalizadores, ácidos borónicos y fenoles como sustratos, tanto activados como desactivados, permitió que estos tres investigadores desarrollaran un nuevo protocolo para la preparación de diaril éteres **27** en lo que hoy se reconoce como la reacción de Chan-Lam-Evans (Qiao & Lam, 2011). Sus condiciones óptimas de reacción incluyen el uso de acetato de cobre (1 equiv.) como catalizador para promover el acoplamiento entre el fenol **26** (1 equiv.) y el ácido borónico **25a** (1-3 equiv.), utilizando tamiz

molecular (4Å) en presencia de base y diclorometano como disolvente a temperatura ambiente por aproximadamente 18 h, obteniendo el producto deseado con rendimientos >70 % (Esquema 7).

Esquema 7.

Esquema de reacción Chan-Lam-Evans con condiciones óptimas.



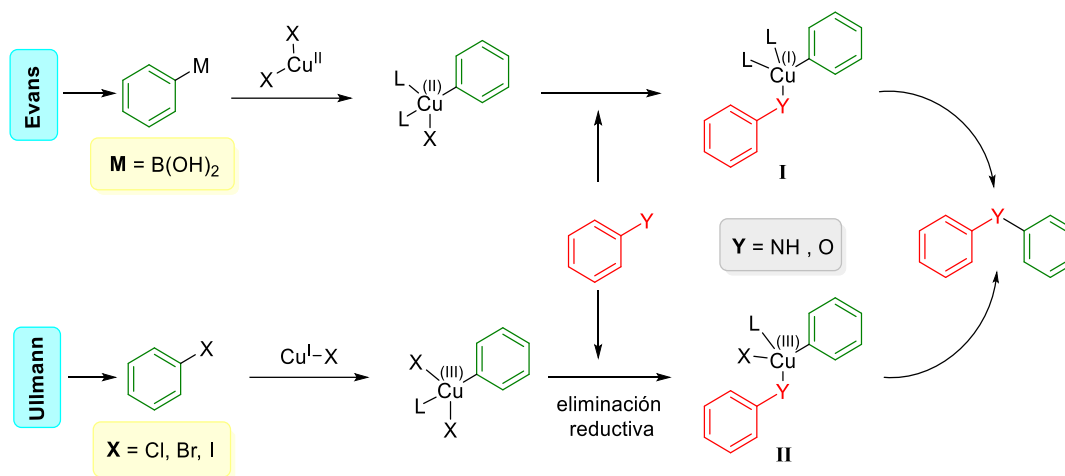
El mecanismo de la arilación de fenoles no ha sido establecido completamente, y la mayoría de los estudios y/o investigaciones en donde se utiliza esta reacción, solamente han establecido aproximaciones a un posible mecanismo. Una de las mayores discusiones tiene que ver con la fuente de cobre, debido a que tanto especies de Cu(I) y Cu(II) pueden actuar como catalizadores de la reacción. La primera insinuación del posible mecanismo la planteó Barton y colaboradores (Barton et al., 1987), para la arilación de aminas, donde propone la intermediación de especies de cobre (III) durante reacciones de diaril yoduros y reactivos de bismuto. Más adelante, Evans supuso un mecanismo donde existe una confluencia con la reacción de Ullmann en posibles intermedios de arilo y fenóxido de cobre, que posteriormente forman productos de éter diarílico mediante eliminación reductora (Esquema 8).

No obstante, no se resuelve el estado de oxidación de este intermedio de cobre. Observando que la presencia de una atmósfera oxidante ayuda a la reacción de arilación, luego se especuló que el intermedio **I** se oxida a otro **II** antes de que ocurra la eliminación reductora (Muci & Buchwald, 2002). Según Evans, primero ocurre una “*trans*-metalación”, es decir, un intercambio de centros metálicos, entre el ácido borónico y el catalizador de cobre, seguido de una coordinación entre el nucleófilo amino y Cu (II), observándose la reducción a Cu(I); por último, la especie Cu(I) formada

se regenera para la formación de especies catalíticas. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, se especula que el oxígeno oxida el cobre Cu(II) a Cu(III) antes de ocurrir la eliminación reductiva.

Esquema 8.

Mecanismo basado en las reacciones de acoplamiento de diarilos catalizados por cobre, mostrando los procesos especulados por Evans y Ullmann.

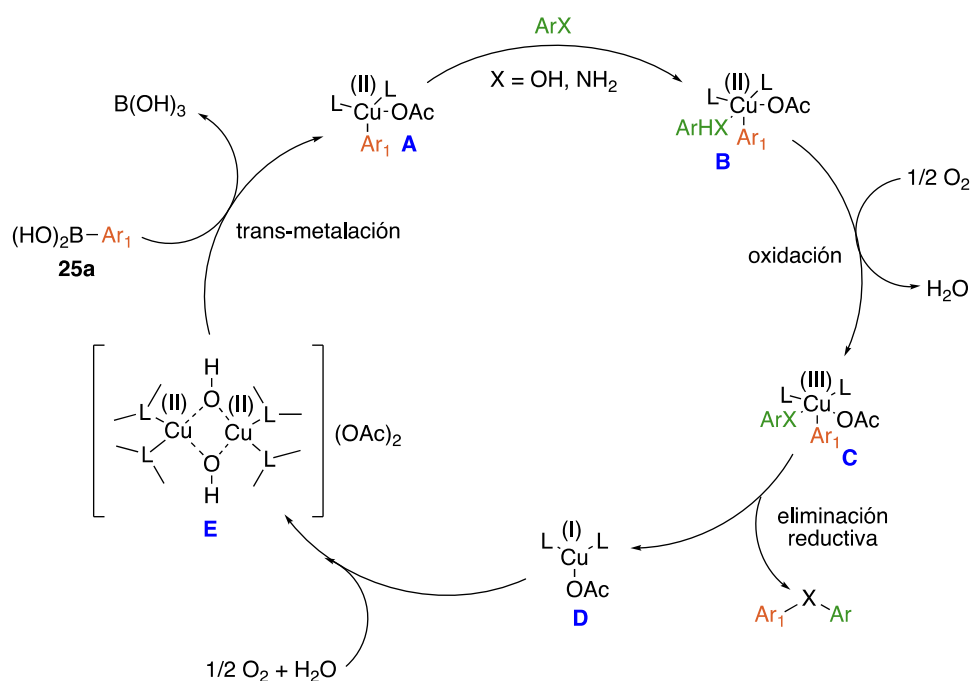


En 2000, Collman y Zhong (Collman & Zhong, 2000) propusieron un ciclo catalítico para el acoplamiento entre el imidazol y ácidos arilbóricos basado en la postulación de Evans para el acoplamiento con fenoles (Esquema 9). El ácido arilbórico **25a** se somete inicialmente a una “*trans*-metalación” con el catalizador **E** para generar ácido bórico y el intermedio **A**, que luego coordina con el sustrato N-H u O-H (ArX), formando el complejo **B**. En presencia de oxígeno, el Cu(II) en **B** debería oxidarse a Cu(III) en **C** que posteriormente se somete a una eliminación reductora dando lugar al producto de acoplamiento junto con el complejo de Cu(I) **D**. Este último debería reconvertirse en el complejo **E** de bis- μ -hidroxi Cu(II) en presencia de oxígeno y agua (Esquema 9).

La selección de la base, usualmente trietilamina o piridina, para una reacción determinada ha sido empírica; en diversos estudios se propone que este componente de la reacción podría tener una doble función como base y/o como ligando para uno de los intermediarios de los complejos de cobre formados (Komjáti et al., 2015). Así, la investigación de la reacción de acoplamiento de Chan-Lam-Evans se ha basado en el estudio de sus condiciones y la aplicabilidad de los productos obtenidos, como también en el análisis de su mecanismo, lo que ha dado paso a un amplio camino de rutas sintéticas más viables y menos tóxicas, para la obtención de diversos compuestos como los α -aminonitrilos sustituidos.

Esquema 9.

Mecanismo general de la reacción de acoplamiento Chan-Lam-Evans.

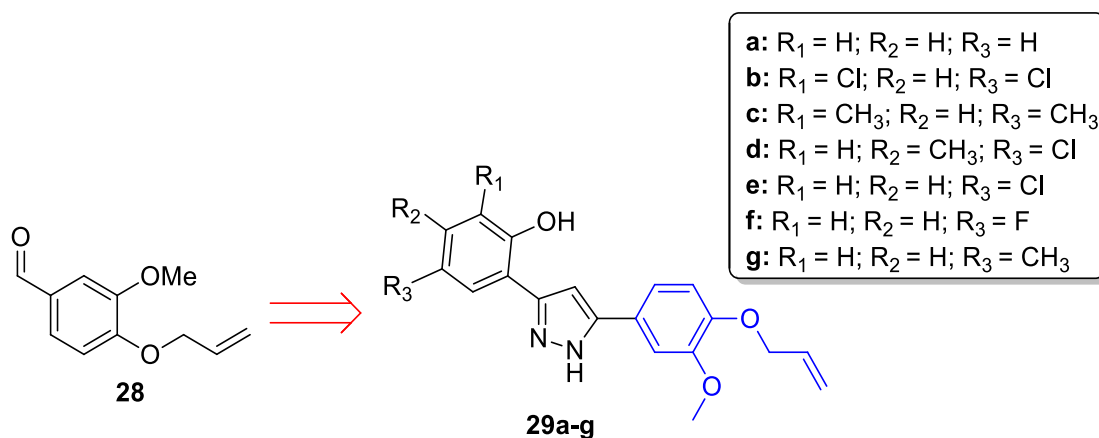


1.3 Importancia del 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído

El 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído **28** ha sido ampliamente utilizado como precursor en la síntesis de diversos compuestos que han sido sometidos a diferentes estudios biológicos. Por lo general su obtención involucra la *O*-alilación de la vainillina o isovainilla. Chate y colaboradores (Chate et al., 2012) realizaron la síntesis de nuevos derivados de 2-(5-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)fenoles **29** (Figura 6), los cuales demostraron una actividad antimicrobiana y antifúngica contra las bacterias *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*; y los hongos *Candida albicans* y *Aspergillus fumigates*; en este caso, el 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído fue utilizado como precursor al tratar la vainillina con bromuro de alilo en DMF y carbonato de potasio a 65 °C bajo ultrasonido, para luego ser sometido a una reacción de condensación de Claisen-Schmidt catalizada por bases con *O*-hidroxiacetofenonas y seguir con la ruta sintética establecida por los autores.

Figura 6:

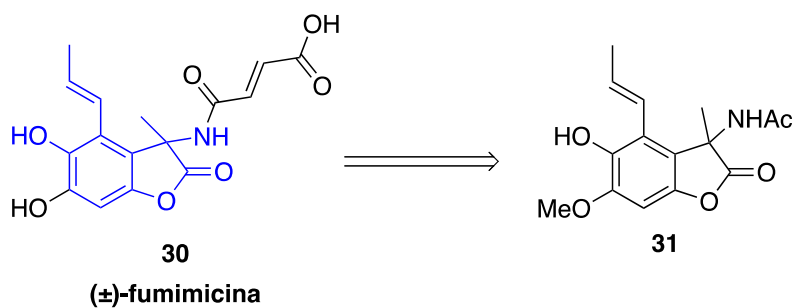
Estructura del 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído **28** y sus derivados bioactivos: compuestos 2-(5-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il)fenoles **29a-g**.



En 2013, el compuesto **28** fue utilizado por Zhou y colaboradores (Zhou et al., 2013) como intermedio de reacción para la síntesis del esqueleto α -arilalanina de la ($\pm$)-fumimicina **30**, metabolito no peptídico, que posee en su estructura un anillo aromático fusionado a una lactona de cinco miembros con una unidad de alanina, cuyo grupo amino está unido a un residuo de ácido fumárico (Esquema 10).

Esquema 10.

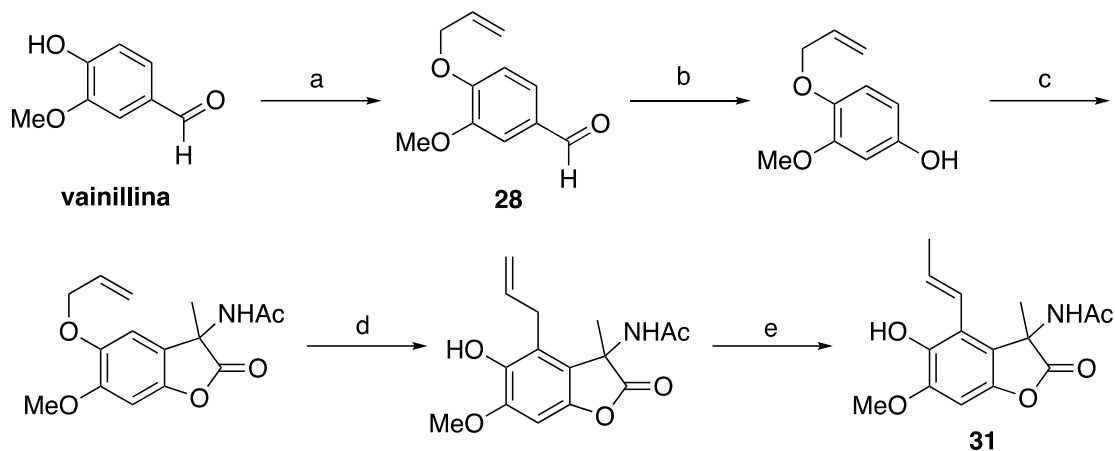
Estructura de la ($\pm$)-fumimicina **30** y su esqueleto α -arilalanina, 3-acetilamino-5-hidroxi-6-metoxi-3-metil-4-[(Z)-propenil]-3H-benzofurano-2-ona **31**.



Este último ha demostrado actividades antibacterianas y potencial efecto inhibidor contra la enzima péptido deformilasa bacteriana (PDF), esencial para el crecimiento bacteriano; la preparación del 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído partió de la O-alilación de la vainillina mediante la reacción con bromuro de alilo y carbonato de potasio en acetona con calor y reflujo por aproximadamente 6 horas, paso fundamental para la síntesis del intermedio racémico 3-acetilamino-5-hidroxi-6-metoxi-3-metil-4-[(Z)-propenil]-3H-benzofurano-2-ona **31** (Esquema 11).

Esquema 11.

Ruta sintética para la preparación del intermedio **31**, esqueleto α -arilalanina de la ($\pm$)-fumimicina.



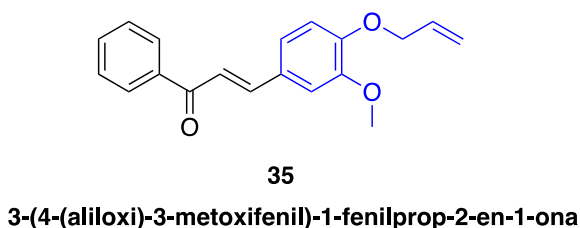
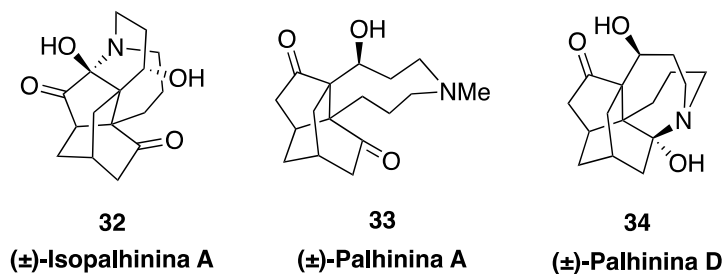
Reactivos y condiciones: **a.** K_2CO_3 , alilbromuro, acetona, reflujo, 6 h, 98 %; **b.** H_2O_2 , H_2SO_4 , $\text{B}(\text{OH})_3$, THF, r.t., 5 h, 92 %; **c.** metil 2-acetamidoacrilato, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, THF, r.t., 2 d, 85 %; **d.** DMF, 170°C , 10 h, 84 %; **e.** $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, EtOH, reflujo, 4 h, 28 %.

El 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído **28** siguió reconociéndose como intermedio para la síntesis de diferentes compuestos con un gran interés en la química orgánica; así fue como en 2018, por Chen y colaboradores (Chen et al., 2018) fue utilizado como intermedio de reacción para la síntesis de ($\pm$)-Isopalhinina A **32**, ($\pm$)-Palhinina A **33**, y ($\pm$)-Palhinina D **34** (Figura 7), alcaloides extraídos de *Palhinhaea cernua* L. y *Lycopodium japonicum*, mediante la reacción de la isovainillina con bromuro de alilo y carbonato de potasio en DMF a temperatura ambiente, obteniendo el respectivo alil éter con un rendimiento mayor al 95 %. Actualmente, en una de las investigaciones más recientes a la fecha, Eden y colaboradores (Eden et al., 2021), utilizaron el 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído como precursor siguiendo la reacción de O-alilación de la vainillina en la síntesis de 3-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona **35** (Figura 7), derivado de chalcona a partir de residuos de hojas de clavo y su posible aplicación como antioxidante natural, demostrando una actividad antioxidante mayor al de la vainillina, mediante

pruebas de reacción de oxidación del ácido oleico utilizando como estándar el hidroxitolueno butilado (BHT) en métodos de tiocianato férrico (FTC) y tiobarbitúrico (TBA).

Figura 7:

Compuestos sintetizados a partir del intermedio 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído.



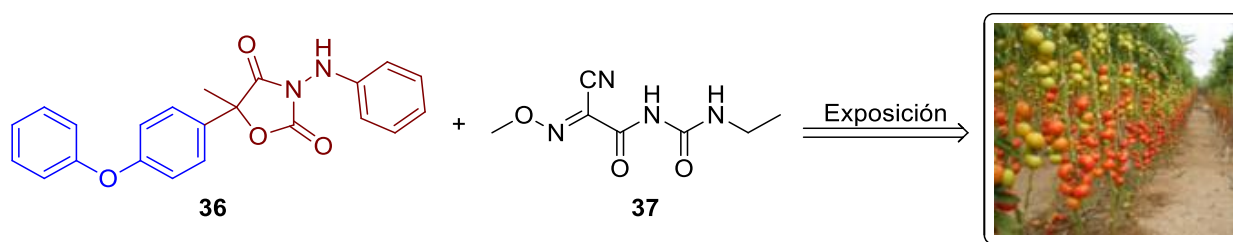
1.4 Híbridos moleculares

La síntesis de híbridos moleculares ha surgido como estrategia para el desarrollo de diversos fármacos mediante la fusión de dos compuestos activos y/o unidades farmacológicas reconocidas o derivadas de moléculas bioactivas, dando paso al concepto de efectos aditivos, donde sinérgicamente se espera que el efecto de la combinación de dos o más reactantes sea mayor que el efecto esperado de las unidades individuales. Este enfoque ha fomentado la investigación en nuevos tratamientos de enfermedades humanas y la síntesis de compuestos analgésicos, agentes antiinflamatorios (Peperidou et al., 2014), anticancerígenos, antimicrobianos, antibacterianos, etc. (Bérubé, 2016).

No obstante, la aplicación de este concepto se puede extender a diversos campos, incluido el descubrimiento de productos agroquímicos eficaces y ambientalmente benignos, mediante el cual se han desarrollado una amplia y diversa gama de mezclas de fungicidas e insecticidas basados en el posible resultado sinérgico de su unión, donde se destaca la Famoxadona **36**, un nuevo fungicida agrícola comercializado bajo el nombre de Famoxatel (Sternberg et al., 2001), que posee efectos protectores e inhibe la función mitocondrial, demostrando un alto control de patógenos presentes en cultivos de tomates, uvas y papas. Su síntesis se basó en el estudio de la modificación del anillo oxazolidinona y la adición del andamio (unidad estructural) diaril éter sustituido. Sin embargo, este fungicida comúnmente es combinado con Cimoxanil **37**, fungicida de control contra la mayoría de los hongos, que se utiliza principalmente para la prevención de germinación de semillas y crecimiento de micelios (filamentos característicos de hongos). La combinación de estos componentes aumenta sus propiedades de protección y tratamiento, antes y durante la infección bacteriana en cultivos agrícolas (Huang et al., 2020) (Figura 8).

Figura 8:

*Estructura de los fungicidas Famoxadona **36** y Cimoxanil **37**, comúnmente utilizados en conjunto sobre cultivos agrícolas.*

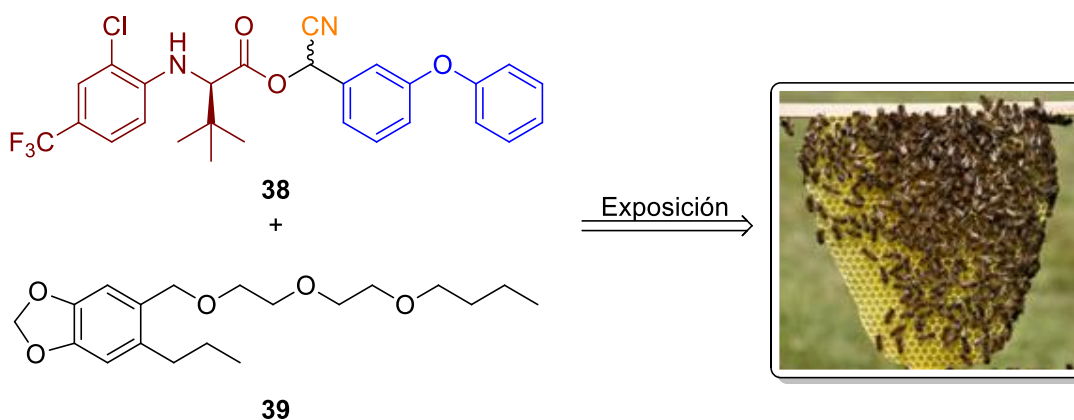


Otro de los grandes problemas en el sector agrícola son las enfermedades causadas por ácaros o parásitos, que afectan directamente una especie de plantas y/o de animales; por ejemplo, para el tratamiento de varroasis (enfermedad causada por el ácaro *Varroa jacobsoni*) que afecta a las abejas en todas las etapas de su desarrollo, se utiliza el acaricida tau-Flavulinato **38**, el cual

posee más del 97% de efectividad y se compone de un diaril éter sustituido y una glicina *N*-sustituida. En su estructura es evidente la presencia del grupo α -ciano, característico de los insecticidas piretroides y que es el responsable de su mecanismo de toxicidad específico (Corta, 2000). Es también utilizado en jardinería doméstica, cultivos frutales, de algodón, papa, etc., donde se emplean en combinación con el butóxido de piperonilo **39** para potenciar el efecto del tau-flavulinato contra la plaga objetivo; en 2012, Moores y colaboradores utilizan esta mezcla de fungicidas sobre el escarabajo de polen (*Meligethes aeneus*) y abejas (*Apis mellifera*) donde se observó una acción sinérgica entre tau-Flavulinato/butóxido de piperonilo, provocando una mayor mortalidad en estas especies (Moores et al., 2012) (Figura 9).

Figura 9:

*Estructura de los acaricidas tau-Flavulinato **38** y butóxido de piperonilo **39**, utilizados para el tratamiento de varroasis en abejas.*

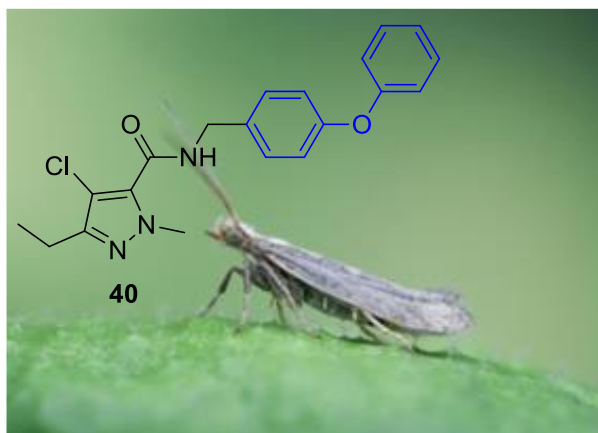


Otro derivado del esqueleto de diaril éter, el Tolfenpyrad **40** es un insecticida desarrollado en Japón y fue aprobado por primera vez en 2002. Posee una estructura híbrida de pirazol-carboxamida conjugado con el andamio de diaril-éter (Figura 10). Es utilizado para matar pulgones, polilla de lomo de diamante y polilla de la col común, plagas muy dañinas para los

cultivos de *Brassica* como el repollo, el brócoli, la coliflor y la canola, causando grandes pérdidas cada año (Chen et al., 2020).

Figura 10:

Estructura del Tolfenpyrad, el cual es activo contra una polilla de espalda de diamante (Plutella xylostella).



1.5 Vainillina y su importancia

Existen varios metabolitos de diferentes plantas que se caracterizan por sus importantes propiedades y/o actividades químicas y biológicas, entre los cuales se destaca la vainillina **41** (4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído) (Figura 11), el principal componente de los frutos maduros (vainas) del género de orquídeas *Vanilla planifolia*, *Vanilla pompona* o *Vanilla tahitiensis*, encontradas en países tropicales como México, donde históricamente eran cultivadas por los aztecas para aromatizar sus bebidas, Madagascar, Tahití e Indonesia, siendo estos los mayores productores de este género de plantas (Clark, 1990; Ramachandra Rao & Ravishankar, 2000).

Figura 11:

Estructura de la vainillina (4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído), componente principal de la *Vanilla planifolia*.

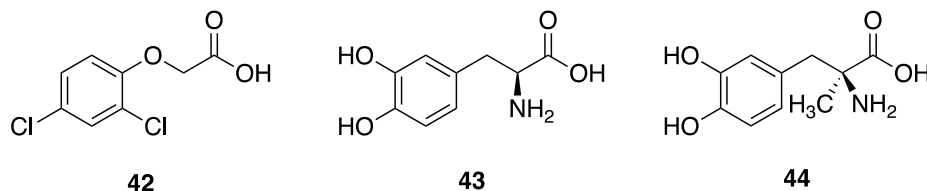


Las vainas de la vainilla adquieren propiedades aromáticas mediante un proceso de fermentación debido a que la vainillina se encuentra principalmente en su forma conjugada, β -D-glucósido, donde no posee su aroma característico, por lo que se someten a este proceso enzimático en la cual las β -D-glucosidasas ayudan a la liberación de más de 170 componentes aromáticos, entre ellos vainillina, ácido vanílico (ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico), *p*-hidroxibenzaldehído, ácido *p*-hidroxibenzoico y *p*-hidroxibenzilalcohol (Walton et al., 2003), componentes de importancia en la producción de alimentos y bebidas.

Sin embargo, aproximadamente el 90 % de la vainillina es producida a partir de la lignina, eugenol o guaiacol (Fache et al., 2016), para ser utilizada como un intermediario químico en la industria química y farmacéutica, para la producción de herbicidas como el ácido 2,4-diclorofenoxiacético **42**, agentes antiespumantes, fármacos como L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-Dopa) **43** utilizado en tratamientos de Parkinson y el Aldomet (L-Metildopa) **44**, antihipertensivo para el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia, y agentes antimicrobianos, como la trimetoprima (Hocking, 1997) (Figura 12).

Figura 12.

Compuestos sintéticos en los cuales la vainillina sirve como intermediario químico.



Al ser un compuesto fenólico de bajo peso molecular, se ha demostrado que la vainillina presenta propiedades antioxidantes (Tai et al., 2011), antimicrobianas (Davinson & Naidu, 2000), antitumorales y su potencial terapéutico en el tratamiento y la prevención del cáncer (Bezerra et al., 2016; Pedroso et al., 2013). Fitzgerald y colaboradores demostraron la acción inhibidora bacteriostática de este compuesto contra *Escherichia coli*, *Lactobacillus plantarum* y *Listeria innocua*, bacterias relacionadas con los alimentos (Fitzgerald et al., 2004), y contra el crecimiento de tres cepas de levaduras asociadas con el deterioro de los alimentos, *Saccharomyces cerevisiae*, *Zygosaccharomyces bailii* y *Zygosaccharomyces rouxii* (Fitzgerald, 2003). Además, se informó la relación entre estructura-función de la eficacia antimicrobiana y antifúngica de la vainillina, sugiriendo que la fracción aldehídica desempeña un papel clave en el aumento significativo de la actividad de este compuesto (Fitzgerald et al., 2005).

2. Planteamiento del problema y justificación

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año se diagnostican cerca de 390 millones de infecciones de dengue a nivel mundial (Organizacion Mundial de la Salud (OMS), 2020), mientras que 3900 millones de personas que habitan regiones de África, América, el Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental, están en riesgo de infección por el virus del dengue (Bhatt et al., 2013; Brady et al., 2012). Adicionalmente, durante los últimos años se ha evidenciado un aumento en los casos de enfermedades relacionadas como el Zika y el Chikungunya. En el caso especial de Colombia, uno de los factores que ha incidido en la alta transmisión y propagación de estas enfermedades, así como los ciclos epidémicos cada cierto intervalo de tiempo en años, ha sido la infestación de especies como *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* en más del 90 % del territorio nacional (Quintero Espinosa, 2015). Adicionalmente, la ausencia de una vacuna contra el agente etiológico de estas enfermedades virales y la falta de un tratamiento farmacológico efectivo, debido a que los medicamentos existentes presentan efectos secundarios y poca selectividad, pone en contexto que una buena estrategia para el control y prevención de propagación de la especie *Ae. aegypti* sea mediante el control químico de su población.

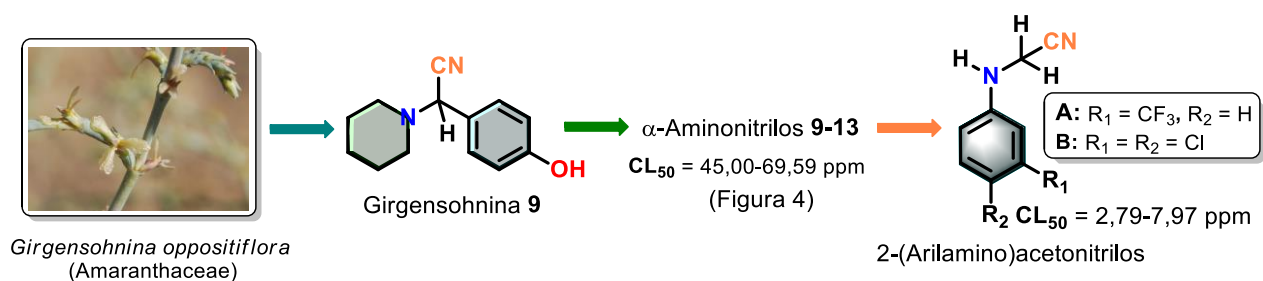
En Colombia, los insecticidas piretroides, organocloruros y organofosforados, han sido comúnmente utilizados para el control y erradicación del *Ae. Aegypti* (Ocampo et al., 2011). Sin embargo, este mosquito ha adquirido la capacidad de presentar múltiples mecanismos de resistencia frente a estos insecticidas (Bharati & Saha, 2018; Hemingway et al., 2004), afectando su eficacia y por ende el control del vector etiológico. Adicionalmente, el uso excesivo y descontrolado de estas sustancias representa una amenaza ambiental debido a la alta toxicidad de

estos agentes que puede dañar distintos ecosistemas tropicales y afectar negativamente la salud de los habitantes de zonas rurales y urbanas, creando un problema de salud pública mucho más grave. Justamente, en este campo la química orgánica juega un papel fundamental para el diseño racional de nuevas moléculas o entidades químicas que tengan una potente actividad insecticida y que disminuyan o no presenten ningún efecto adverso tras su uso.

Precisamente, el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) ha liderado la búsqueda de nuevos agentes insecticidas inspirados en la estructura del alcaloide girsensohnina (modelo-prototipo), el cual fue sintetizado y evaluado como agente insecticida, demostrando una promisorio actividad para el control de las larvas del mosquito *Ae. Aegypti*. Un posterior desarrollo de este prototipo permitió identificar α -aminonitrilos **9-13** (Figura 4) con actividad anti-AChE *in vitro* superior a la del modelo-prototipo y con promisorio actividad larvicida (CL₅₀) *in vivo*. La estructura de α -aminonitrilos con la función amina terciaria fue luego modificada haciéndola más simple. Es así como se desarrolló una nueva serie de 2-(arilamino)acetonitrilos, entre los cuales se destacan las moléculas **A** y **B** con la actividad larvicida contra larvas de *Ae. Aegypti* (Esquema 12). Es muy valioso que estos compuestos demostraran una potente actividad insecticida, no sólo en mosquitos *Ae. Aegypti* de cepa de referencia (Rockefeller) sino que también en una cepa salvaje de *Ae. aegypti* de cepa Piedecuesta, la cual es altamente resistente a malatión y al clorpirifos (Flórez Suarez et al., 2016).

Esquema 12.

Alcaloide girgensohnina como un prototipo en desarrollo de nuevos agentes insecticidas.



Hoy en día, el reto en esta área de estudio consiste en la preparación de nuevos compuestos análogos a la girgensohnina con otros grupos funcionales basados en estudios de relación estructura-actividad (SAR) y que además puedan emplear materiales de partida de origen natural para contribuir al desarrollo de metodologías sintéticas sostenibles y amigables con el medio ambiente.

Por esta razón, el desarrollo de este proyecto de investigación encuentra su justificación en el diseño de una ruta sintética para el acceso a nuevas moléculas derivadas de los α -aminonitrilos de amplia diversidad estructural mediante la búsqueda de condiciones eficientes y menos tóxicas. Para este fin, se han seleccionado dos estrategias sintéticas reconocidas como la reacción de acoplamiento Chan-Lam-Evans, para funcionalizar derivados de origen natural (metabolitos fenólicos), a ser empleados como sustratos de la reacción de Strecker, que es una reacción multicomponente con alta economía de átomos, obteniendo así nuevos compuestos con actividad insecticida contra el mosquito *Ae. aegypti* que no presenten sus efectos adversos sobre el medio ambiente.

3. Hipótesis

La literatura científica relacionada con los compuestos basados en las estructuras de α -aminonitrilos, diaril éteres y vainillina que han inspirado este proyecto, revelan la importancia y la actualidad del desarrollo de métodos sintéticos sostenibles para preparar estas moléculas con posibles bioactividades; por lo tanto, en esta investigación se pretende formular y dar respuesta a los siguientes interrogantes:

1. Según los conceptos establecidos en la química verde, la utilización de materias primas renovables (en nuestro caso, vainillina, proveniente de la biomasa) y los métodos sintéticos con alta eficiencia y economía atómica (en este estudio, la reacción de Strecker) son dos factores importantes que considerar antes de la planeación de síntesis, ¿Será posible utilizar y transformar vainillina en las reacciones elegidas para preparar productos deseados?

2. Teniendo en cuenta la importancia y el potencial sintético de la reacción de Chan-Lam-Evans, *O*-alilación y la reacción de Strecker, ¿Será posible que los reactantes, disolventes y condiciones de reacción seleccionados sean eficientes en estas reacciones?

3. Considerando la información generada en el LQOBio sobre el alcaloide girgensohnina y sus análogos estructurales con promisorio actividad larvicide contra *Ae. aegypti*, ¿Nuevos α -aminonitrilos incrustados en el andamio privilegiado de diaril-éter actuarán mejor que la girgensohnina y sus análogos de primera generación que les permitiera ser usados como nuevos agentes insecticidas?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Demostrar el potencial científico del diseño basado en la táctica de hibridación molecular y en los conceptos de la química verde (economía de átomos, disolventes verdes y uso de materias prima renovables) para preparar diversos α -aminonitrilos incrustados en el andamio de diaril-éter en el desarrollo de posibles nuevos agentes larvicidas activos contra *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, mosquitos vectores de enfermedades virales, el Zika y el Chikungunya.

4.2 Objetivos específicos

- Evaluar las condiciones de reacción (catalizadores basados en sales de cobre, bases, disolventes, temperatura, etc.) para la preparación del 3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído a través del estudio de la reacción de acoplamiento Chan-Lam-Evans entre la vainillina y ácido 3-metoxifenilborónico.
- Realizar la reacción de O-alilación entre la vainillina y el bromuro de alilo para la preparación del 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído.
- Sintetizar una serie de nuevos α -aminonitrilos evaluando las condiciones óptimas de la reacción de Strecker en su versión multicomponente.
- Caracterizar los compuestos obtenidos (intermediarios y finales) por medio de métodos espectroscópicos y espectrométricos (IR, MS, ^1H RMN y ^{13}C RMN) y determinar sus propiedades fisicoquímicas.
- Preparar una cantidad representativa de todos los compuestos sintetizados para su posterior evaluación de su actividad como agentes insecticidas.

5. Parte experimental

5.1 Materiales y reactivos

Los reactivos y catalizadores fueron obtenidos a través de compañías como Aldrich, Merck y Alfa Aesar; éstos fueron usados 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 progreso de las reacciones fue monitoreado mediante cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatoplasas de Alufol y Silufol UV de 0,25 mm de grosor. La purificación de los compuestos obtenidos se llevó a cabo a través de cromatografía en columna (CC) utilizando gel de sílice 70 Å, 40-75 μm como fase estacionaria, y mezclas acetato de etilo/éter de petróleo como fase móvil, dependiendo de la naturaleza del compuesto.

5.2 Equipos

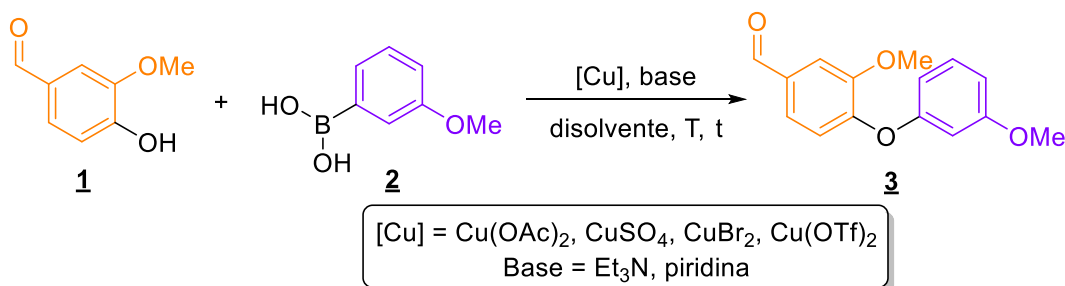
La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se realizó mediante métodos instrumentales. Los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H , ^{13}C) se registraron en un espectrómetro BRUKER Avance-400, empleando como disolvente cloroformo (CDCl_3). Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro FISHER-JOHNS.

5.3 Estudio de las condiciones de la reacción Chan-Lam-Evans para la preparación de 3-metoxi-4-fenoxibenzaldehído

El fenoxibenzaldehído sustituido fue sintetizado siguiendo la metodología previamente descrita (Tipparaju et al., 2008) (Esquema 13), donde se estudió la reactividad de diferentes fuentes de cobre (II): $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, CuSO_4 , CuBr_2 y $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ y bases: Et_3N y piridina, en diclorometano a distintos rangos de temperatura y tiempo.

Esquema 13.

Esquema general para la síntesis de compuestos fenoxibenzaldehídos.



La reacción de Chan-Lam-Evans se llevó a cabo en un balón, en el cual se adicionó vainillina (4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído) (**1**) (1.0 mmol), la fuente de Cu(II) a estudiar (1.2 mmol) y tamiz molecular activado (4Å), luego se añadió la base a estudiar (2.0 mmol) y diclorometano (2 mL), para inmediatamente agregar el ácido 3-metoxifenilborónico (**2**) (1.5 mmol); el montaje se realizó con agitación constante, a la temperatura y tiempo a estudiar. La mezcla de reacción fue extraída con agua y AcOEt, donde a la solución de fase orgánica se le añadió sulfato de sodio anhídrido granular y se filtró mediante una pre-columna utilizando gel de sílice. El disolvente fue eliminado a presión reducida y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando mezclas de acetato de etilo/éter de petróleo donde se obtuvo el respectivo fenoxibenzaldehído **3**.

5.3.1. 3-Metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído (3). Compuesto sintetizado a partir de vainillina (**1**) (0.15 g, 1.0 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (**2**) (0.23 g, 1.5 mmol), sulfato de cobre (0.15 g, 1.2 mmol), piridina (0.15 mL, 2.0 mmol) y 2 mL de diclorometano, dando como resultado el compuesto (**3**) como un aceite de color a marrón claro (0.09 g, 0.36 mmol, 36 %). **IR** (cm^{-1}): 3055 $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}_{\text{Ar}})}$, 1695 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1264 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$; **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 9.92 (1H, s), 7.54 ($J = 1.9$ Hz, 1H, d), 7.41 ($J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H, dd), 7.32 – 7.24 (1H, m), 6.99 ($J = 8.2$ Hz, 1H,

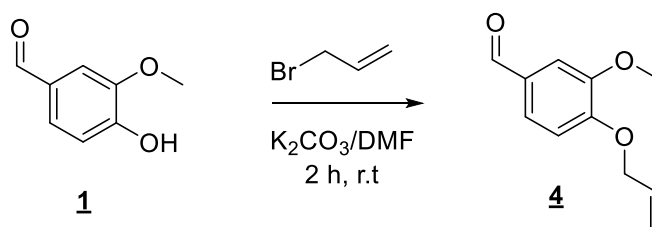
d), 6.74 ($J = 8.3, 2.3, 1.0$ Hz, 1H, ddd), 6.68 – 6.60 (2H, m), 3.98 (3H, s), 3.80 (3H, s); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 190.9, 161.0, 156.9, 151.9, 151.0, 132.3, 130.3, 125.7, 118.1, 111.3, 110.6, 110.0, 105.3, 56.1, 55.4. Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (PM: 258,27 g/mol).

5.4 Obtención del 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído (**4**)

El 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído (**4**) fue sintetizado siguiendo la metodología descrita (Chen et al., 2018) (Esquema 14). La *O*-alilación se llevó a cabo en un vial de reacción, donde se adicionó vainillina (**1**) (1.0 mmol), bromuro de alilo (1.5 mmol) y carbonato de potasio (2.0 mmol) en 2 mL de DMF en un tiempo de reacción de 2 h con agitación constante. La mezcla de reacción fue extraída con agua y AcOEt, donde a la solución de fase orgánica se le añadió sulfato de sodio anhidrido granular y se filtró mediante una pre-columna utilizando gel de sílice. La solución fue destilada para la eliminación del disolvente y la obtención del producto esperado con un rendimiento mayor al 98 %.

Esquema 14.

Reacción de alilación entre vainillina y bromuro de alilo.



5.4.1. 4-(Aliloxi)-3-metoxibenzaldehído (4**).** Compuesto sintetizado a partir de vainillina (**1**) (0.15 g, 1.0 mmol), bromuro de alilo (0.18 g, 1.5 mmol), carbonato de potasio (0.27 g, 2.0 mmol) y 2 mL de DMF, dando como resultado el compuesto (**4**) como un aceite de color amarillo (0.17 g, 0.91 mmol, > 98 %). IR (cm^{-1}): 3080 $\nu_{(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}_{\text{Ar}})}$, 2929 $\nu_{(\text{OCH}_3)}$, 2835 $\nu_{(\text{OCH}_2)}$, 1679 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$,

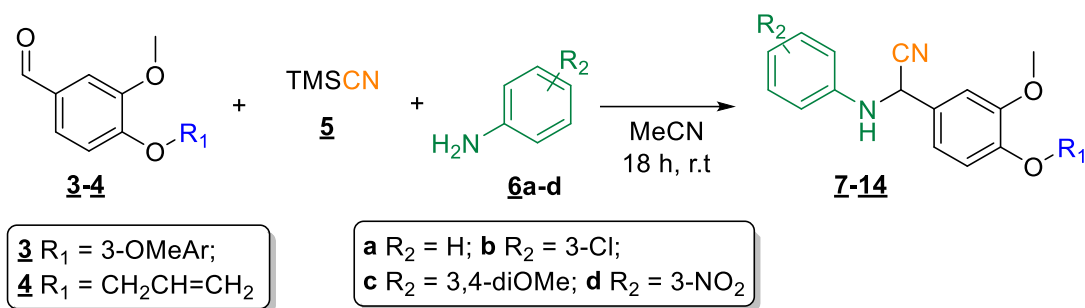
1261 $\nu_{\text{asim}}(\text{C-O-C})$, 1131 $\nu_{\text{sim}}(\text{C-O-C})$, 991 $\nu_{(-\text{CH}=\text{CH}_2)}$, 930 $\nu_{(=\text{CH}_2)}$; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.81 (1H, s), 7.39 ($J = 7.4$ Hz, 2H, d), 6.98 – 6.91 (1H, m), 6.06 ($J = 17.3, 10.6, 5.4$ Hz, 1H, ddt), 5.41 ($J = 17.3, 1.6$ Hz, 1H, dq), 5.31 ($J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H, dq), 4.67 ($J = 5.5, 1.5$ Hz, 2H, dt), 3.90 (3H, s); $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 190.8, 153.4, 149.8, 132.2, 130.1, 126.5, 118.7, 111.9, 109.2, 69.7, 55.9. Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (**PM**: 192,21 g/mol)

5.5 Obtención de nuevos α -aminonitrilos

Los aminonitrilos fueron sintetizados siguiendo la metodología descrita (Ghafuri & Roshani, 2014; Martínez et al., 2005; Nasreen, 2013; Reddy & Raghu, 2008) (Esquema 15). La reacción de Strecker se llevó a cabo en un vial de reacción, donde se llevó a cabo dos rutas de síntesis: Utilizando como precursor el fenoxibenzaldehído **3** obtenido mediante la reacción de Chan-Lam-Evans y, utilizando 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído **4**, para obtener los α -aminonitrilos correspondientes.

Esquema 15.

Esquema general de la síntesis de α -aminonitrilos mediante la reacción de Strecker.



Para la síntesis de los α -aminonitrilos **7-10**, en un vial de reacción se adicionó el 3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído (**3**) (1 mmol), cianuro de trimetilsililo (TMSCN) (**5**) (1 mmol) y

las diferentes anilinas sustituidas **6a-d** (1 mmol) en acetonitrilo como disolvente. El vial fue sellado y sometido a agitación constante por un periodo de 18 horas. Al transcurrir la reacción, controlada por medio de CCF, se trató añadiendo agua. Seguidamente, se realizó extracción y la fase orgánica se extrajo con AcOEt, se añadió a la solución sulfato de sodio anhidro granular y se filtró a través de una pre-columna empleando gel de sílice. Tras recolectar la fase orgánica, el disolvente fue eliminado a presión reducida y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (9:1).

5.5.1 2-(3-Metoxi-4-(3-metoxifenoxi)fenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo (7). Compuesto sintetizado a partir de 3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído (**3**) (0.26 g, 1.0 mmol), cianuro de trimetilsililo (**4**) (0.10 g, 1.0 mmol) y anilina (**6a**) (0.1 g, 1.0 mmol) en 2 mL de acetonitrilo. El producto (**7**) fue obtenido como un aceite de color amarillo (0.15 g, 0.42 mmol, 42 %). **IR** (cm^{-1}): 3359 $\nu_{\text{(NH)}}$, 2955 $\nu_{\text{(C}_{\text{Ar}}\text{-H}_{\text{Ar}})}}$, 2924 $\nu_{\text{(OCH}_3\text{)}}$, 2260 $\nu_{\text{(-CN)}}$, 1262 $\nu_{\text{asim(=C-O-C)}}$, 1138 $\nu_{\text{sim(=C-O-C)}}$; **^1H RMN** (400MHz, CDCl_3): δ 7.32 ($J = 1.2$ Hz, 1H, d), 7.31 – 7.28 (1H, m), 7.24 ($J = 6.3, 1.5$ Hz, 2H, dd), 7.18 ($J = 8.2, 2.2, 0.7$ Hz, 1H, ddd), 7.04 ($J = 8.3$ Hz, 1H, d), 6.95 ($J = 7.4$ Hz, 1H, t), 6.83 ($J = 8.7, 1.0$ Hz, 2H, dd), 6.68 ($J = 8.3, 2.5, 0.9$ Hz, 1H, ddd), 6.59 – 6.58 (1H, m), 6.56 ($J = 2.4, 0.9$ Hz, 1H, dd), 5.45 ($J = 8.4$ Hz, 1H, d), 4.13 ($J = 8.5$ Hz, 1H, d), 3.90 (3H, s), 3.81 (3H, s); **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3): δ 160.9, 158.4, 151.7, 146.0, 144.7, 130.3, 130.1, 129.6, 121.0, 120.3, 119.8, 118.3, 114.2, 111.6, 109.7, 108.7, 103.9, 56.1, 55.3, 49.9. Fórmula molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (**PM**: 360,41 g/mol).

5.5.2. 2-((3-Clorofenil)amino)-2-(3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)fenil)acetonitrilo (8). Compuesto sintetizado a partir de 3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído (**3**) (0.26 g, 1.0 mmol), cianuro de trimetilsililo (**4**) (0.10 g, 1.0 mmol) y 3-cloroanilina (**6b**) (0.12 g, 1.0 mmol) en 2 mL de acetonitrilo. El producto (**8**) fue obtenido como un aceite de color blanco (0.19 g, 0.49

mmol, 50 %). **IR** (cm^{-1}): 3389 $\nu_{\text{(NH)}}$, 3012 $\nu_{\text{(CAr-HAr)}}$, 2917 $\nu_{\text{(OCH}_3\text{)}}$, 2333 $\nu_{\text{(CN)}}$, 1261 $\nu_{\text{asim(=C-O-C)}}$, 1134 $\nu_{\text{sim(=C-O-C)}}$; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32 – 7.11 (4H, m), 7.03 ($J = 8.2$ Hz, 1H, d), 6.90 ($J = 8.0, 1.8, 0.7$ Hz, 1H, ddt), 6.81 ($J = 2.1$ Hz, 1H, t), 6.72 – 6.64 (2H, m), 6.60 – 6.53 (2H, m), 5.41 ($J = 8.2$ Hz, 1H, d), 4.27 ($J = 8.3$ Hz, 1H, d), 3.89 (3H, s), 3.80 ($J = 0.6$ Hz, 3H, d); **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3): δ 160.9, 158.3, 151.8, 146.3, 145.8, 135.3, 130.6, 130.1, 129.3, 121.0, 120.3, 119.8, 117.8, 114.2, 112.2, 111.6, 109.9, 108.8, 104.0, 56.2, 55.4, 49.7. Fórmula molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (**PM**: 394,86 g/mol).

5.5.3. 2-((3,4-Dimetoxifenil)amino)-2-(3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)fenil)acetonitrilo (**9**).

Compuesto sintetizado a partir de 3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído (**3**) (0.26 g, 1.0 mmol), cianuro de trimetilsililo (**4**) (0.10 g, 1.0 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0.15 g, 1.0 mmol) en 2 mL de acetonitrilo. El producto (**9**) fue obtenido como un aceite de color amarillo (0.08 g, 0.20 mmol, 20 %). **IR**: 3382 $\nu_{\text{(NH)}}$, 3055 $\nu_{\text{(CAr-HAr)}}$, 2925 $\nu_{\text{(OCH}_3\text{)}}$, 2305 $\nu_{\text{(CN)}}$, 1264 $\nu_{\text{asim(=C-O-C)}}$, 1140 $\nu_{\text{sim(=C-O-C)}}$; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.25 – 7.23 (1H, m), 7.19 ($J = 8.2, 2.2, 0.7$ Hz, 1H, ddd), 7.04 ($J = 8.2$ Hz, 1H, d), 6.94 – 6.83 (2H, m), 6.67 ($J = 8.3, 2.2, 1.1$ Hz, 1H, ddd), 6.64 – 6.59 (1H, m), 6.58 – 6.54 (2H, m), 6.43 ($J = 2.0$ Hz, 1H, d), 6.40 ($J = 2.7$ Hz, 1H, d), 5.37 ($J = 8.6$ Hz, 1H, d), 3.91 (3H, s), 3.88 ($J = 3.6$ Hz, 6H, d), 3.81 ($J = 1.4$ Hz, 3H, d); **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3): δ 160.9, 158.4, 151.7, 150.0, 146.1, 143.8, 139.0, 130.3, 130.1, 120.9, 119.8, 118.3, 112.6, 111.6, 110.3, 109.8, 108.6, 103.9, 100.8, 56.4, 56.2, 55.8, 55.4, 51.2. Fórmula molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (**PM**: 420,47 g/mol).

5.5.4. 2-(3-Metoxi-4-(3-metoxifenoxi)fenil)-2-((3-nitrofenil)amino)acetonitrilo (**10**).

Compuesto sintetizado a partir de 3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído (**3**) (0.26 g, 1.0 mmol), cianuro de trimetilsililo (**4**) (0.10 g, 1.0 mmol) y 3-nitroanilina (0.14 g, 1.0 mmol) en 2 mL de acetonitrilo. El producto (**10**) fue obtenido como un aceite de color amarillo (0.15 g, 0.37 mmol,

37 %). **IR** (cm^{-1}): 3361 $\nu_{\text{(NH)}}$, 2956 $\nu_{\text{(CAr-HAr)}}$, 2922 $\nu_{\text{(OCH}_3\text{)}}$, 1264 $\nu_{\text{sim(=C-O-C)}}$, 1140 $\nu_{\text{sim(=C-O-C)}}$; **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.76 ($J = 8.2, 2.1, 0.9$ Hz, 1H, ddd), 7.65 ($J = 2.3$ Hz, 1H, t), 7.45 ($J = 8.1$ Hz, 1H, t), 7.33 – 7.19 (2H, m), 7.17 ($J = 8.2, 2.2, 0.7$ Hz, 1H, ddd), 7.10 ($J = 8.2, 2.5, 0.9$ Hz, 1H, ddd), 7.04 ($J = 8.2$ Hz, 1H, d), 6.68 ($J = 8.3, 2.3, 1.0$ Hz, 1H, ddd), 6.60 – 6.53 (2H, m), 5.51 ($J = 8.0$ Hz, 1H, d), 4.58 ($J = 8.0$ Hz, 1H, d), 3.91 (3H, s), 3.80 (3H, s); **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3): δ 160.9, 159.1, 151.8, 149.3, 146.6, 145.4, 130.4, 130.1, 128.9, 120.9, 119.9, 119.7, 117.3, 114.9, 111.5, 109.9, 108.8, 108.3, 104.1, 56.2, 55.4, 49.6. Fórmula molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ (**PM**: 405,41 g/mol).

Por otra parte, para la síntesis de los respectivos α -aminonitrilos **11-14**, en un vial de reacción se adicionaron el 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído (**4**) (1 mmol), cianuro de trimetilsililo (**5**) (1 mmol) y las diferentes anilinas sustituidas **6a-d** (1 mmol) en acetonitrilo. El vial fue sellado y sometido a agitación constante por un periodo de 18 horas. Al transcurrir la reacción, controlada por medio de CCF, se trató añadiendo agua. Seguidamente, se realizó extracción y la fase orgánica se extrajo con AcOEt, se añadió a la solución sulfato de sodio anhidro granular y se filtró a través de una pre-columna empleando gel de sílice. Tras recolectar la fase orgánica, el disolvente fue eliminado a presión reducida y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo (9:1).

5.5.5. 2-(4-(Aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo (11). Compuesto sintetizado a partir de 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído (**4**) (0.19 g, 1.0 mmol), cianuro de trimetilsililo (**5**) (0.10 g, 1.0 mmol) y anilina (**6a**) (0.1 g, 1.0 mmol) en 2 mL de acetonitrilo. El producto (**11**) fue obtenido como un sólido blanco (0.13 g, 0.44 mmol, 45 %). P.f = 94-96 °C. **IR** (cm^{-1}): 3332 $\nu_{\text{(NH)}}$, 3082 $\nu_{\text{(CAr-HAr)}}$, 2970 $\nu_{\text{(OCH}_3\text{)}}$, 2983 $\nu_{\text{(OCH}_2\text{)}}$, 2228 $\nu_{\text{(CN)}}$, 1262 $\nu_{\text{sim(=C-O-C)}}$, 1135

$\nu_{\text{sim}(=\text{C}-\text{O}-\text{C})}$, 996 $\nu_{(-\text{CH}=\text{CH}_2)}$; $^1\text{H RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.25 ($J = 8.5, 1.1$ Hz, 2H, m), 7.11 ($J = 8.2, 2.2, 0.7$ Hz, 1H, ddd), 7.04 ($J = 2.2$ Hz, 1H, d), 6.92 -6.86 (2H, m), 6.76 ($J = 8.7, 1.1$ Hz, 2H, dd), 6.06 ($J = 17.3, 10.7, 5.4$ Hz, 1H, ddt), 5.40 ($J = 17.3, 1.6$ Hz, 1H, dq), 5.34 ($J = 8.3$ Hz, 1H, d), 5.29 ($J = 10.5, 1.3$ Hz, 1H, dq), 4.62 ($J = 5.4, 1.5$ Hz, 2H, dt), 4.00 ($J = 8.3$ Hz, 1H, d), 3.87 (3H, s); $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 150.01, 148.9, 144.7, 132.8, 129.6, 126.5, 120.2, 119.6, 118.4, 118.3, 114.1, 113.3, 110.5, 69.8, 56.1, 50.01. Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (**PM**: 294,35 g/mol).

5.5.6. 2-(4-(Aliloxi)-3-metoxifenil)-2-((3-clorofenil)amino)acetonitrilo (12). Compuesto sintetizado a partir de 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído (**4**) (0.19 g, 1.0 mmol), cianuro de trimetilsililo (**5**) (0.10 g, 1.0 mmol) y 3-cloroanilina (**6b**) (0.12 mL, 1.0 mmol) en 2 mL de acetonitrilo. El producto (**12**) fue obtenido como un sólido blanco (0.09 g, 0.27 mmol, 30 %). P.f. = 97-99 °C. **IR** (cm^{-1}): 3334 $\nu_{(\text{NH})}$, 3080 $\nu_{(\text{CAr}-\text{HAr})}$, 2980 $\nu_{(\text{OCH}_3)}$, 2944 $\nu_{(\text{OCH}_2)}$, 2330 $\nu_{(-\text{CN})}$, 1260 $\nu_{\text{sim}(=\text{C}-\text{O}-\text{C})}$, 1135 $\nu_{\text{sim}(=\text{C}-\text{O}-\text{C})}$, 1000 $\nu_{(-\text{CH}=\text{CH}_2)}$; $^1\text{H RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.19 ($J = 8.1$ Hz, 1H, t), 7.11 ($J = 8.3, 2.2, 0.7$ Hz, 1H, ddd), 7.03 ($J = 2.2$ Hz, 1H, d), 6.92 ($J = 8.3$ Hz, 1H, d), 6.87 ($J = 8.0, 1.9, 0.8$ Hz, 1H, ddd), 6.77 ($J = 2.1$ Hz, 1H, t), 6.65 ($J = 8.3, 2.4, 0.9$ Hz, 1H, ddd), 6.07 ($J = 17.2, 10.7, 5.4$ Hz, 1H, ddt), 5.42 ($J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H, dq), 5.36 – 5.28 (2H, m), 4.64 ($J = 5.4, 1.5$ Hz, 2H, dt), 4.19 – 4.05 (1H, m), 3.89 (3H, s); $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 150.4, 147.8, 146.1, 135.3, 132.7, 130.6, 125.9, 120.1, 119.6, 118.4, 117.9, 114.1, 113.3, 112.1, 110.4, 69.8, 56.09, 49.7. Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (**PM**: 328,80 g/mol).

5.5.7. 2-(4-(Aliloxi)-3-metoxifenil)-2-((3,4-dimetoxifenil)amino)acetonitrilo (13). Compuesto sintetizado a partir de 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído (**4**) (0.19 g, 1.0 mmol), cianuro de trimetilsililo (**5**) (0.10 g, 1.0 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (**6c**) (0.15g, 1.0 mmol) en 2 mL de acetonitrilo. El producto (**13**) fue obtenido como un sólido color morado (0.07 g, 0.20 mmol, 20

%). P.f. = 115-120 °C. **IR** (cm^{-1}): 3382 $\nu_{\text{(NH)}}$, 2970 $\nu_{\text{(CAr-HAr)}}$, 2937 $\nu_{\text{(OCH}_3\text{)}}$, 2836 $\nu_{\text{(OCH}_2\text{)}}$, 2231 $\nu_{\text{(CN)}}$, 1255 $\nu_{\text{asim(=C-O-C)}}$, 1130 $\nu_{\text{sim(=C-O-C)}}$, 998 $\nu_{\text{(CH=CH}_2\text{)}}$; **$^1\text{H RMN}$** (400MHz, CDCl_3): δ 7.19 – 7.14 (1H, m), 7.10 ($J = 2.2$ Hz, 1H, d), 6.98 – 6.88 (2H, m), 6.86 – 6.82 (1H, m), 6.39 ($J = 7.5$ Hz, 2H, d), 6.11 ($J = 17.2, 10.7, 5.4$ Hz, 1H, ddt), 5.45 ($J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H, dq), 5.37 – 5.30 (2H, m), 4.74 – 4.65 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.87 (3H, d), 3.87 (3H, d); **$^{13}\text{C RMN}$** (101 MHz, CDCl_3): δ 150.0, 150.0, 148.8, 143.7, 139.2, 132.8, 126.6, 119.6, 118.5, 118.3, 113.3, 112.7, 110.5, 105.6, 100.7, 69.9, 56.4, 56.1, 55.8, 51.1. Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (**PM**: 354,41 g/mol).

5.5.8. 2-(4-(Aliloxi)-3-metoxifenil)-2-((3-nitrofenil)amino)acetonitrilo (14). Compuesto sintetizado a partir de 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído (4) (0.19 g, 1.0 mmol), cianuro de trimetilsililo (5) (0.10 g, 1.0 mmol) y 3-nitroanilina (6d) (0.14 g, 1.0 mmol) en 2 mL de acetonitrilo. El producto (14) fue obtenido como un sólido amarillo (0.20 g, 0.6 mmol, 60 %). P.f. = 103-106 °C. **IR** (cm^{-1}): 3305 $\nu_{\text{(NH)}}$, 3082 $\nu_{\text{(CAr-HAr)}}$, 2984 $\nu_{\text{(OCH}_3\text{)}}$, 2941 $\nu_{\text{(OCH}_2\text{)}}$, 2329 $\nu_{\text{(CN)}}$, 1261 $\nu_{\text{asim(=C-O-C)}}$, 1136 $\nu_{\text{sim(=C-O-C)}}$, 998 $\nu_{\text{(CH=CH}_2\text{)}}$; **$^1\text{H RMN}$** (400MHz, CDCl_3): δ 7.74 ($J = 8.2, 2.1, 0.8$ Hz, 1H, ddd), 7.63 ($J = 2.3$ Hz, 1H, t), 7.43 ($J = 8.2$ Hz, 1H, t), 7.15 ($J = 8.3, 2.2, 0.7$ Hz, 1H, ddd), 7.12 – 7.04 (2H, m), 6.94 ($J = 8.3$ Hz, 1H, d), 6.09 ($J = 17.3, 10.7, 5.4$ Hz, 1H, ddt), 5.50 – 5.39 (2H, m), 5.33 ($J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H, dq), 4.65 ($J = 5.4, 1.5$ Hz, 2H, dt), 4.57 ($J = 7.9$ Hz, 1H, d), 3.91 (3H, s); **$^{13}\text{C RMN}$** (101 MHz, CDCl_3): δ 150.1, 149.3, 149.1, 145.5, 132.6, 130.3, 125.3, 119.7, 119.6, 118.5, 117.5, 114.7, 113.4, 110.4, 108.3, 69.9, 56.1, 49.6. Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (**PM**: 339,35 g/mol).

6. Discusión de los resultados

6.1 Estudio de las condiciones de la reacción Chan-Lam-Evans para la preparación del 3-metoxifenoxibenzaldehído

En la primera etapa se logró sintetizar los precursores necesarios para la obtención de los aminonitrilos deseados. Para la obtención del 3-metoxifenoxibenzaldehído (**3**) se empleó la reacción de Chan-Lam-Evans, donde se utilizó vainillina (**1**), ácido 3-metoxifenilborónico (**2**), como sustratos, piridina como base y diclorometano como disolvente; además, se utilizaron diferentes fuentes de cobre (II) para establecer las mejores condiciones de reacción en función del rendimiento en el cual se aislaba el producto de interés (Esquema 13, Tabla 1).

Tabla 1.

Estudio de las diferentes fuentes de cobre (II) utilizadas.

Exp.	Cu (II)	Base	t (h)	T (°C)	Rend. (%)
1	Cu(OAc) ₂	Piridina	24	r.t	15
2	Cu(OAc) ₂	Piridina	12	r.t	10
3	Cu(OAc) ₂	Piridina	48	r.t	15
4*	Cu(OAc) ₂	Piridina	24	50	15
5*	Cu(OAc) ₂	Piridina	24	70-80	13
6	CuSO ₄	Piridina	24	r.t	36
7	CuBr ₂	Piridina	24	r.t	20
8	Cu(OTf) ₂	Piridina	24	r.t	57
9	Cu(OTf) ₂	Piridina	12	r.t	30
10	Cu(OTf) ₂	Et ₃ N	24	r.t.	17

Reactivos y condiciones: Vainillina (1 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (1.5 mmol), fuente de Cu (II) (1.2 mmol), base (2.0 mmol), tamiz molecular activado (4Å), en 2 mL de diclorometano, r.t., agitación, 24 h. *Disolvente CH₃CN.

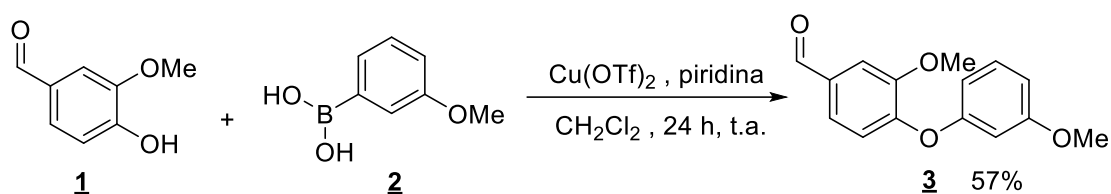
Se utilizaron diferentes fuentes de cobre(II) con el fin de estudiar una de las variables de la reacción, encontrando que el mayor rendimiento se encuentra utilizando triflato de cobre (II) ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) (Exp. 7, Tabla 1), obteniendo un rendimiento del 57 %. Es importante recalcar en los primeros cinco experimentos, al utilizar $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ como fuente de cobre (II), las condiciones variables (tiempo y temperatura) no mostraron un cambio significativo en el rendimiento de la reacción; el tiempo se varió entre 12, 24 y 48 horas, demostrando que un tiempo mayor a 24 horas no significa una mayor favorabilidad en la reacción. Así mismo, en el experimento 4 y 5, al aumentar la temperatura de la reacción y utilizando un solvente con punto de ebullición mayor a la temperatura utilizada, el rendimiento sigue siendo el mismo al compararlo con el obtenido por la reacción llevada a cabo a temperatura ambiente; y a temperaturas mayores de 70 °C, este empieza a disminuir.

Sin embargo, al momento de variar la fuente de cobre, sí se observa un cambio en el rendimiento de la reacción, este comienza a ser más variable comparado con los primeros experimentos utilizando una misma fuente de cobre. En la entrada 8 se logra ver cómo la implementación del triflato de cobre aumenta el rendimiento de la reacción, como se había discutido en el Esquema 9; esto puede pasar debido a la coordinación entre el oxígeno del grupo OH de la vainillina (**1**) y el triflato de cobre, seguido de la desprotonación del hidrógeno ácido del grupo OH efectuado por una base fuerte, en este caso la piridina, que por motivo de la presencia del nitrógeno en su estructura presenta un par de electrones libres ubicados en un orbital p perpendicular a los orbitales p aromáticos, aumentando su basicidad. Luego de esto, se lleva a cabo la *trans*-metalación entre el ácido 3-metoxifenilborónico (**2**) y el intermediario formado, provocando la coordinación del grupo metoxiarilo y eliminación del ion triflato; este último, se caracteriza por su alta estabilidad como grupo saliente, debido a que estabiliza su carga negativa

por resonancia (cuatro estructuras diferentes) y efecto inductivo, gracias a la presencia de tres átomos de flúor unidos a un átomo de carbono adyacente al grupo sulfonato (Esquema 16).

Esquema 16.

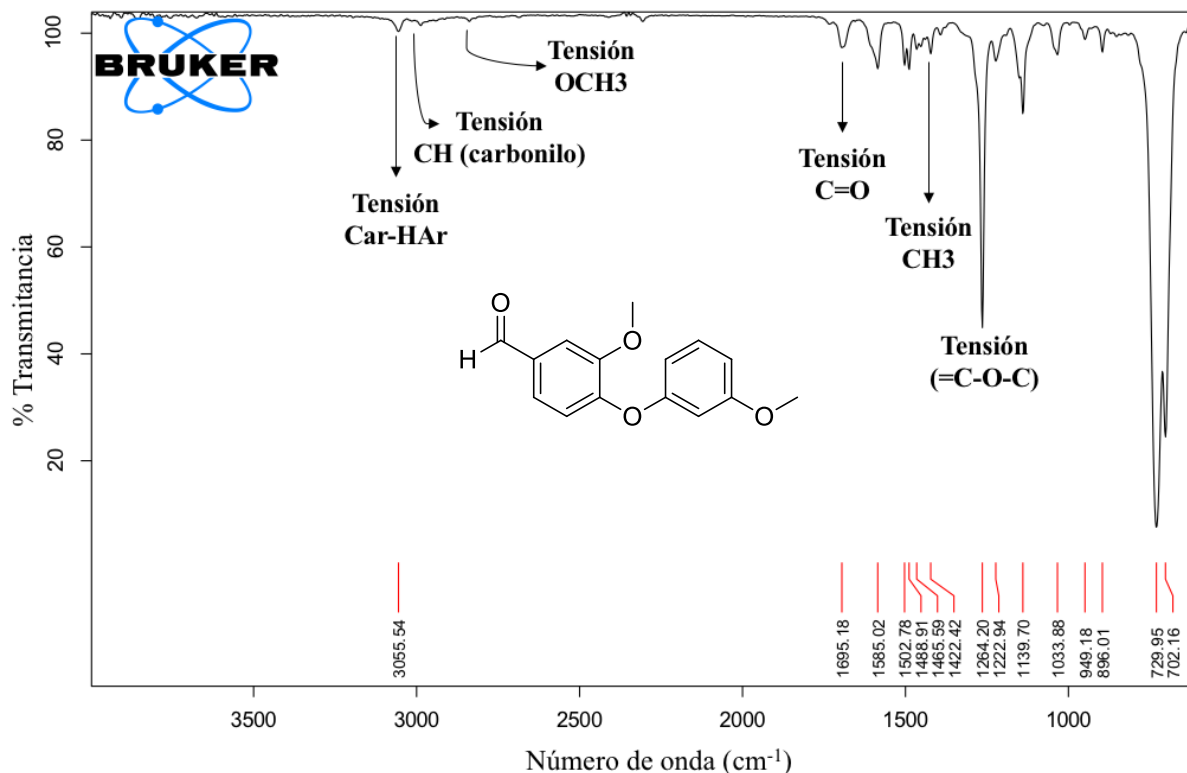
Esquema de reacción de Chan-Lam-Evans con las condiciones encontradas.



El análisis mediante espectroscopia infrarroja (IR) se utilizó para identificar las bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes en la estructura de la molécula, la cual mostró coherencia entre las bandas de absorción observadas y los grupos característicos del 3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído (**3**). La presencia de la banda a 1264 cm^{-1} permitió la identificación del grupo éter ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$), así como la banda a 1695 cm^{-1} asignada al grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) del aldehído presente en la estructura. Otra banda característica es la encontrada a 3055 cm^{-1} que pertenece a la banda de tensión característica de los protones aromáticos (Figura 13).

Figura 13:

*Espectro infrarrojo de 3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído **3**.*

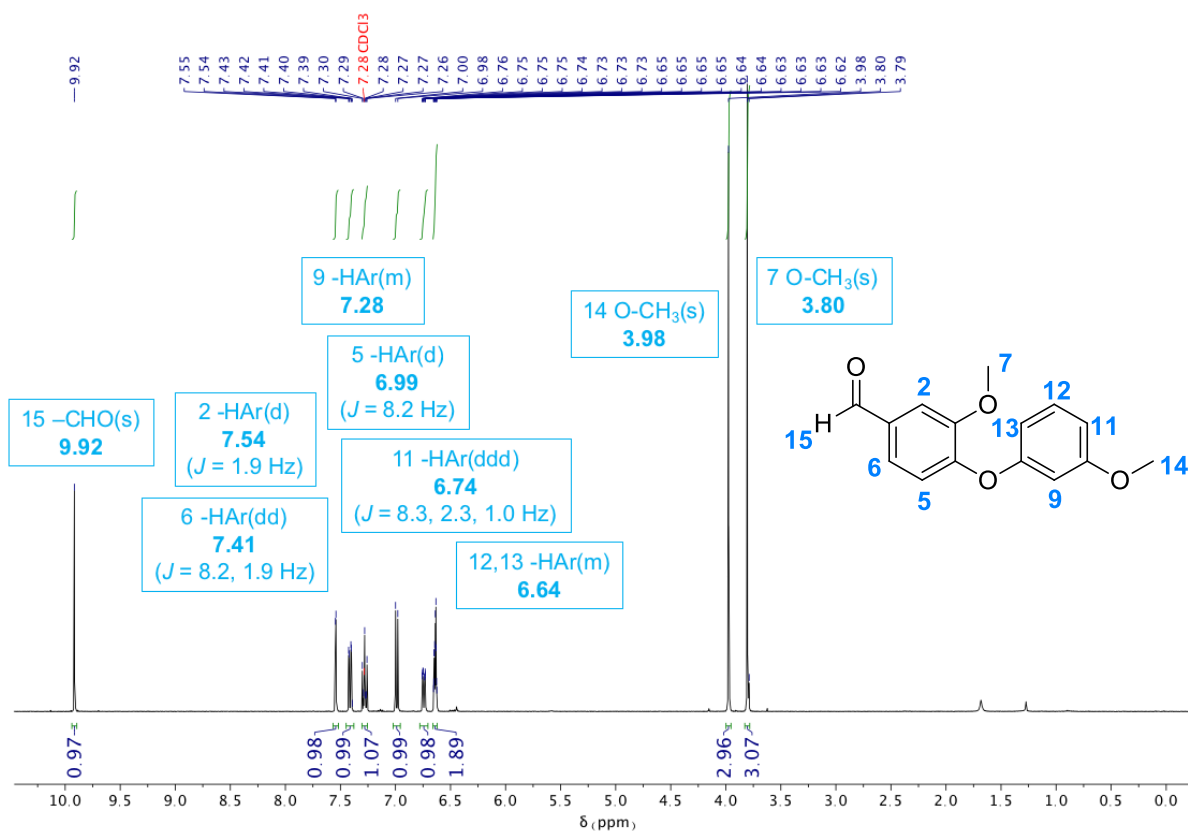


Para elucidar la estructura del 3-metoxifenoxibenzaldehído, se realizó el análisis por espectroscopia de resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C). En el espectro ^1H RMN del 3-metoxifenoxibenzaldehído (**3**) (Figura 14) se observan las señales de los diversos grupos de protones presentes en la molécula, logrando apreciar a campos altos los dos singuletes correspondientes a los seis protones de los dos grupos metoxilo ($-\text{OCH}_3$) presentes en la estructura, específicamente en 3.80 y 3.98 ppm. Las señales de los siete protones de los anillos aromáticos que se encuentran en la región de 6.64 ppm a 7.54 ppm, se elucidaron a través de sus constantes de acoplamiento, entre ellos se logra apreciar la señal del protón H-11 que muestra una multiplicidad doble doblete (ddd) debido a que este presenta acoplamiento con su protón vecinal en la posición *meta*- ($J^3 = 8.3$ Hz) y con dos protones en posición *orto*- ($J^4 = 2.3, 1.0$ Hz), así como los dobletes presentes en 6.99 ppm y en 7.54 ppm, correspondientes a los protones aromáticos H-5 y H-2, respectivamente; el primer doblete muestra el acoplamiento entre el protón H-5 y su protón

vecinal en posición *meta*-, por lo cual el valor de su constante es de $J^3 = 8.2$ Hz, en contrario del doblete correspondiente al protón H-2 que presenta una constante de acoplamiento de $J^4 = 1.9$ Hz, debido a que este solamente hace multiplicidad con un protón vecinal en posición *orto*-. Por último, se reconoce la señal a campos bajos en 9.92 ppm perteneciente al protón del grupo carbónilo característico de la estructura de la vainillina.

Figura 14:

Espectro de ^1H RMN de 3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído **3**.

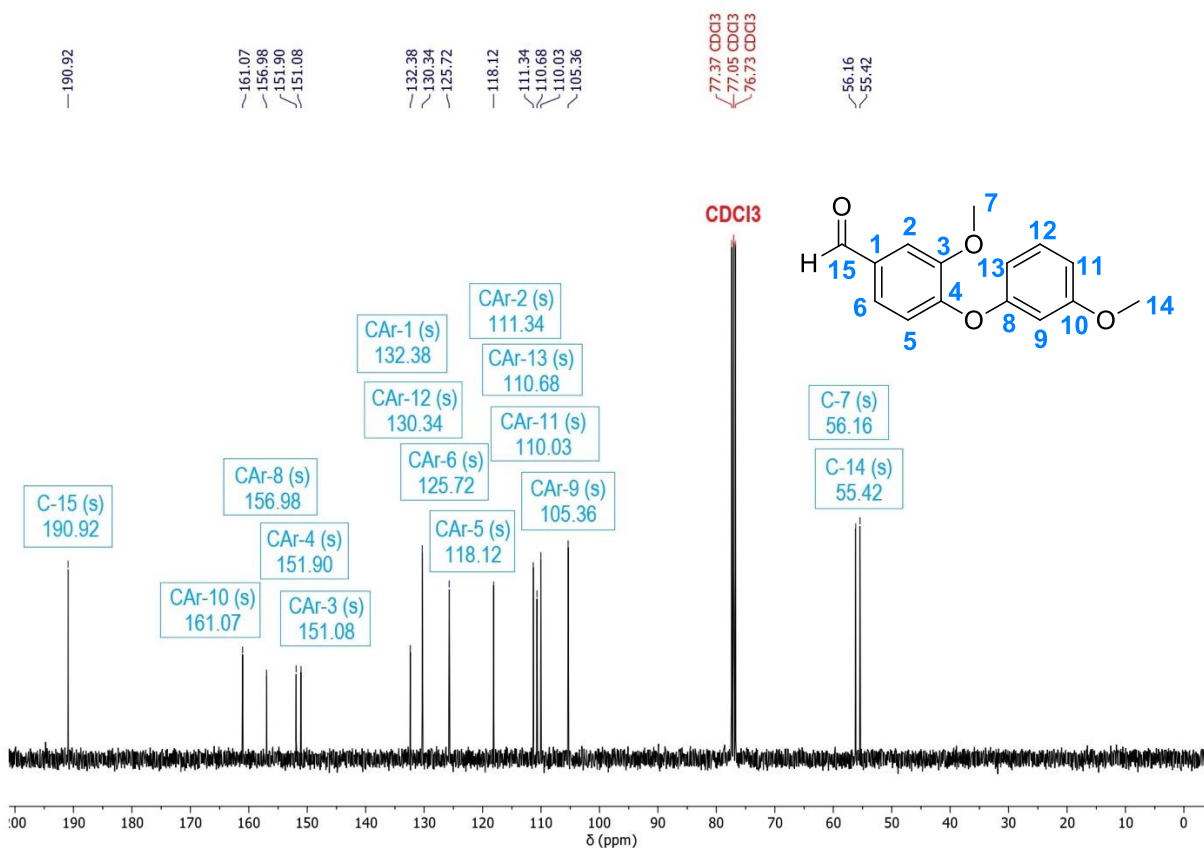


El análisis del espectro de ^{13}C RMN del 3-metoxifenoxibenzaldehído (**3**) indicó el número de carbonos presentes en la molécula, corroborando la naturaleza de dichos núcleos mediante su ubicación en las distintas regiones del espectro. Se logra observar las dos señales de los carbonos sp^3 de los grupos metoxilo presentes en la estructura ubicados en 55.4 y 56.1 ppm, como también

la señal del carbono carbonílico del aldehído en 190.9 ppm. Por su parte, las señales ubicadas en la región entre 105.3-161.0 ppm se identifican como los carbonos aromáticos de los dos anillos del compuesto (Figura 15).

Figura 15:

Espectro de ^{13}C RMN de 3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído 3.



6.2 Obtención del 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído

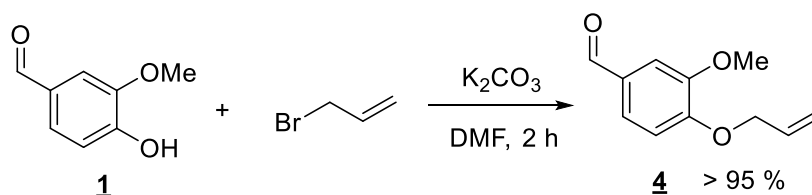
El 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído ha sido reportado anteriormente participando como intermedio en la síntesis de diversos compuestos orgánicos. En 2012, Gill y colaboradores (Chate et al., 2012) utilizaron la vainillina haciéndola reaccionar con bromuro de alilo y carbonato de potasio en DMF a 65 °C utilizando ultrasonificación en un periodo de 50 minutos, obteniendo el

compuesto esperado con un rendimiento del 92%; en 2021, Alighiri y colaboradores (Eden et al., 2021) realizaron la *O*-alilación de la vainillina utilizando bromuro de alilo, carbonato de potasio en acetona en un proceso de reflujo a 56 °C por un tiempo de 8 horas, obteniendo el aliloxi esperado con un 48 % de rendimiento. Sin embargo, en 2018 se reportó la *O*-alilación de la isovainillina para la obtención del 3-(aliloxi)-4-metoxibenzaldehído para su función de intermedio de reacción para la síntesis biomimética de ($\pm$)-Isopalhinina A, ($\pm$)-Palhinina A y ($\pm$)-Palhinina D (Chen et al., 2018) utilizando únicamente bromuro de alilo, carbonato de potasio en DMF en agitación constante y a temperatura ambiente por 2 horas, obteniendo el producto esperado con un rendimiento del más del 95 %.

Así que se decidió realizar la misma metodología de reacción para lograr la *O*-alilación de la vainillina (**1**), utilizando bromuro de alilo, carbonato de potasio en DMF en agitación constante y temperatura ambiente en un tiempo de reacción de 2 h (Esquema 17).

Esquema 17.

Esquema general de la reacción de O-alilación de la vainillina.

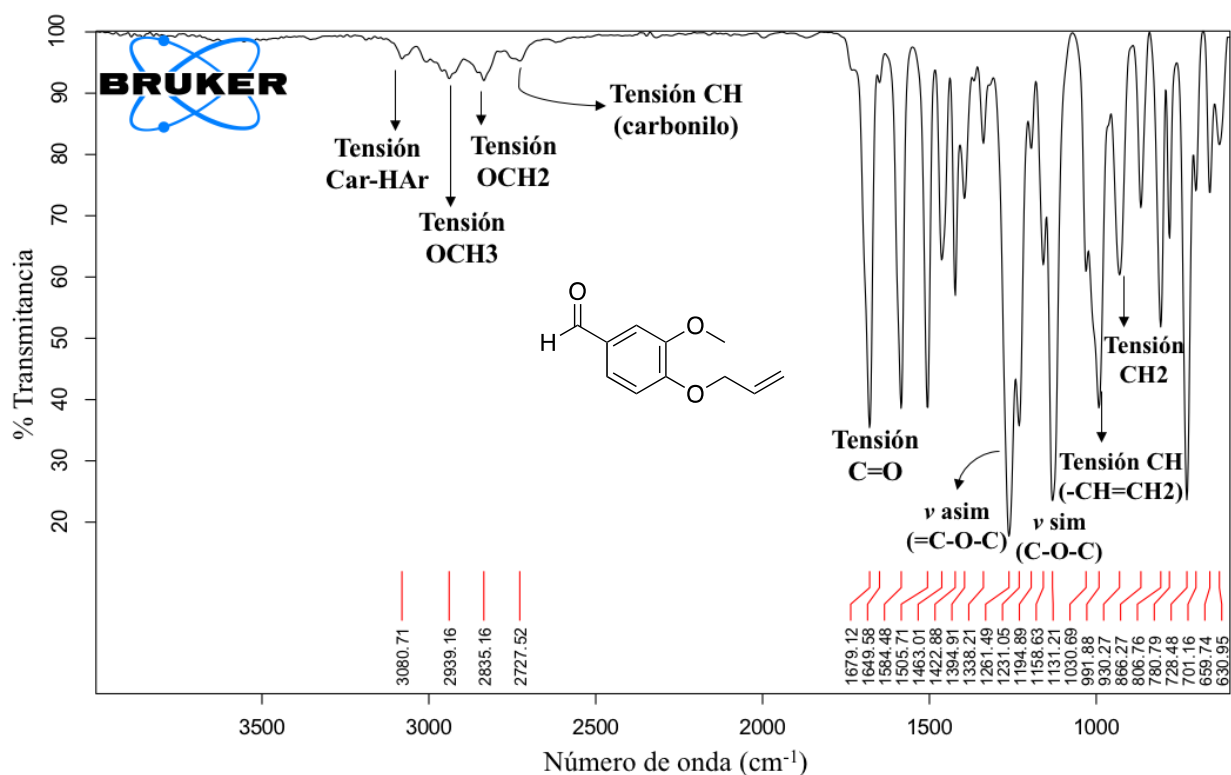


Se utilizó la espectroscopia infrarroja para elucidar la estructura del 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído (**4**); en la Figura 16 se logra observar las bandas de absorción de los grupos funcionales característicos del este compuesto, resaltando las bandas presentes en 1261 y 1131 cm⁻¹ correspondientes a las vibraciones asimétricas y simétricas del grupo éter (C-O-C), respectivamente, como también, la banda en 2929 cm⁻¹ correspondiente al grupo metoxilo y la

banda presente en 2835 cm^{-1} , identificando la tensión C-O del grupo alilo ($\text{O}-\text{CH}_2$). Otras bandas características presentes en el espectro de IR son las encontradas en 991 y 930 cm^{-1} que corresponden a las vibraciones CH y CH_2 , respectivamente, del grupo vinilo, y la banda correspondiente al grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) en 1679 cm^{-1} y al hidrógeno α del grupo aldehído (CH carbonilo) en 2727 cm^{-1} . Finalmente, se puede reconocer la banda de tensión en 3080 cm^{-1} característica de los hidrógenos aromáticos.

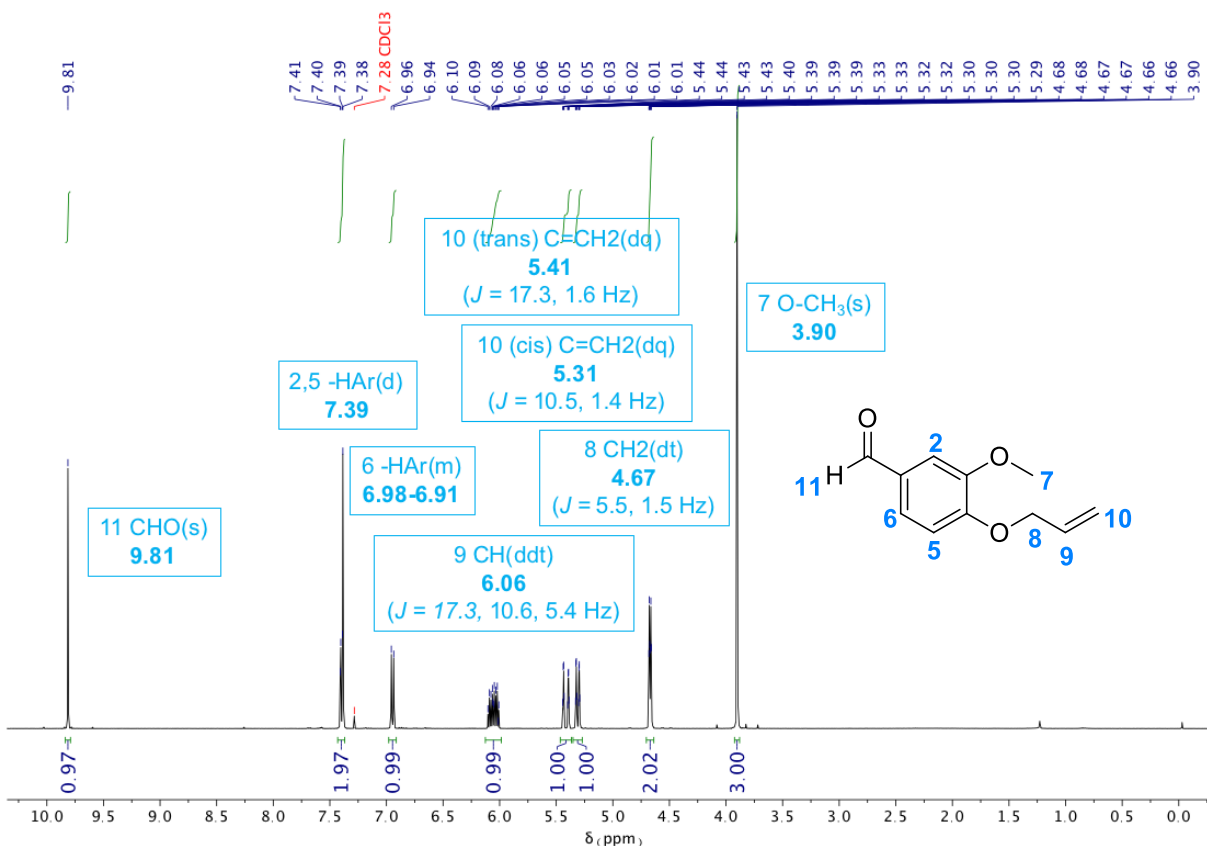
Figura 16:

*Espectro infrarrojo de 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído **4**.*



Así mismo, se realizó el análisis del espectro ^1H RMN del 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído (**4**) que indicó las señales correspondientes de los protones presentes en la estructura (Figura 17). Empezando desde campos altos, se logra apreciar el singulete a 3.90 ppm correspondiente a los tres protones del grupo metoxilo ($-\text{OCH}_3$) proveniente de la estructura de la

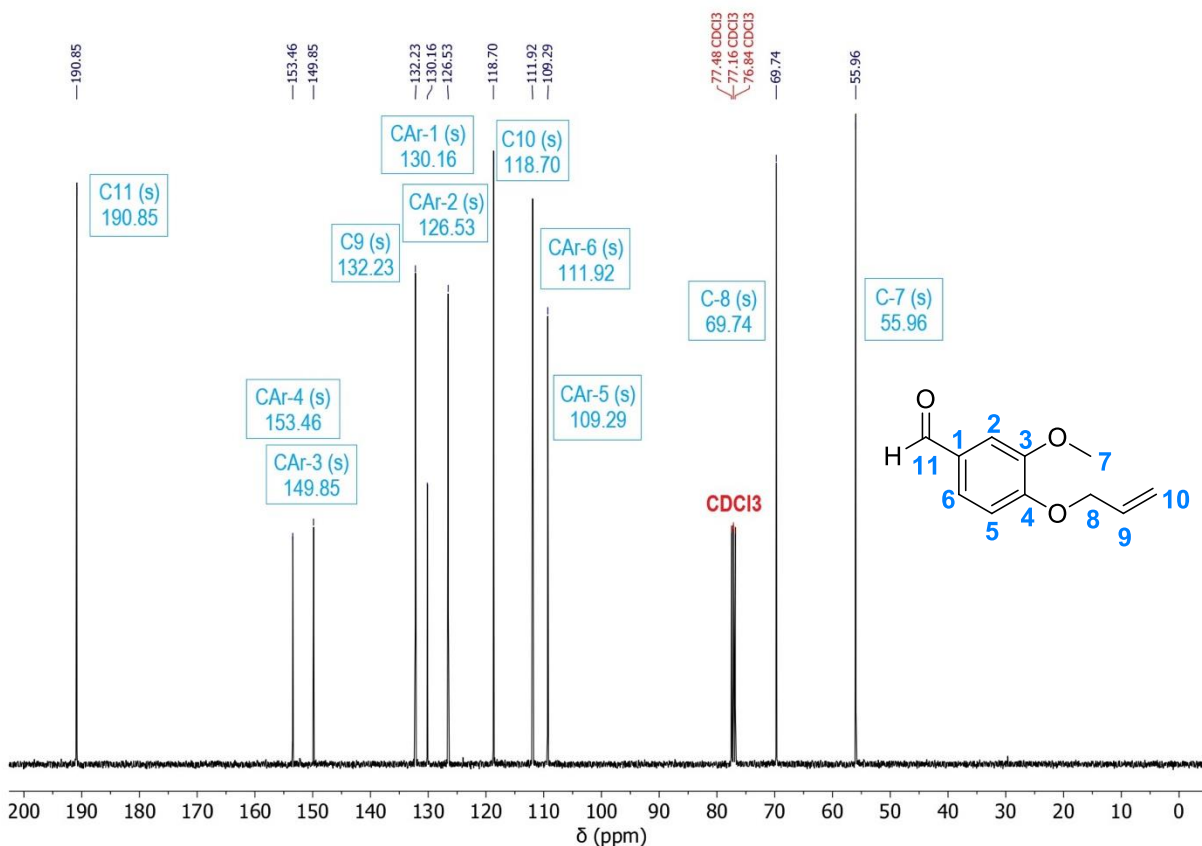
vainillina, seguido del doblete de tripletes correspondiente a los dos protones vecinales del grupo vinilo que presenta acoplamiento con los tres protones del grupo vinilo, mostrando constantes de $J = 5.5$ y 1.5 Hz, así como los dos dobletes de cuádrupletes que se encuentran en 5.31 y 5.41 ppm, correspondientes a los dos protones secundarios CH_2 del grupo vinilo, específicamente al protón insaturado cis ($J = 10.5, 1.4$ Hz) y al protón insaturado trans ($J = 17.3, 1.6$ Hz); la señal en 6.06 ppm presenta multiplicidad de dobletes de dobletes de tripletes que pertenece al protón terciario del grupo vinilo, que presenta acoplamiento con los dos protones secundarios del grupo vinilo y dos protones vecinales, presentando constantes de $J = 17.3, 10.6$ y 5.4 Hz; seguido de las señales pertenecientes a los tres protones aromáticos, primero el multiplete en 6.91-6.98 ppm y el doblete en 7.39 ppm; por último, se aprecia la señal del protón del aldehído en 9.81 ppm.

Figura 17:Espectro ^1H RMN de 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído **4**.

El análisis del espectro de ^{13}C RMN del 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído **4** indicó el número de carbonos presentes en la molécula, destacando las señales de los carbonos sp^3 correspondientes al carbono del grupo metoxilo en 55.9 ppm y el carbono del grupo alilo (O-CH₂-) en 69.7 ppm, así como las dos señales de los carbonos sp^2 de este mismo grupo (-CH=CH₂) en 132.2 ppm y 118.7 ppm, respectivamente. La señal en 190.8 ppm corresponde al carbono carbonilo del aldehído presente en la estructura (Figura 18).

Figura 18:

Espectro ^{13}C RMN de 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído **4**.



Con la síntesis y elucidación estructural de los compuestos **3** y **4**, se procedió a iniciar la última etapa de este proyecto que consistía en la obtención de nuevos compuestos α -aminonitrilos, utilizando estos metoxibenzaldehídos como precursores.

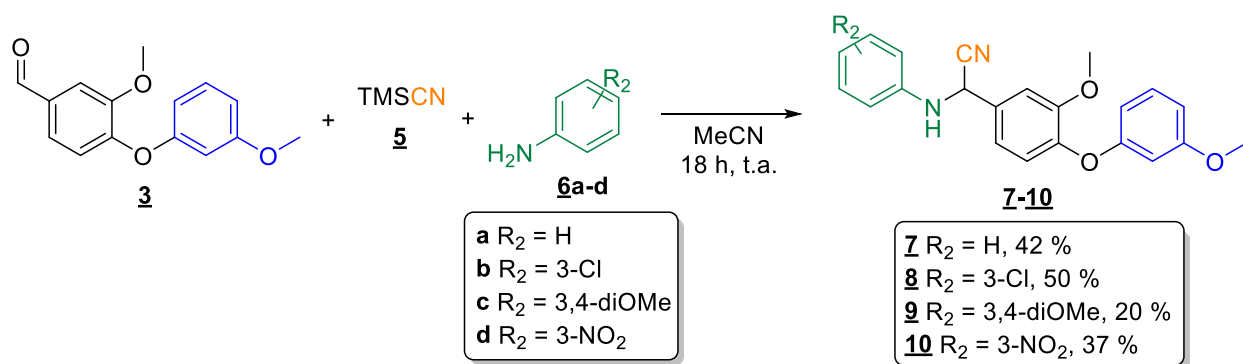
6.3 Obtención de nuevos α -aminonitrilos mediante la reacción de Strecker

En la segunda etapa se logró sintetizar una serie de aminonitrilos (**7-14**), mediante la reacción de Strecker, siguiendo la metodología estandarizada (Martínez et al., 2005), donde se partió de los precursores sintetizados a partir de vainillina: 1. sustituido en la posición *para*- por un fenoxi, obteniendo el 3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído (**3**) (Esquema 18), y 2. un

aliloxi, dando como resultado el 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído (**4**) (Esquema 19). Los compuestos **7-10** fueron obtenidos como aceites con rendimientos que oscilaron entre 20 y 50 %; por otro lado, los compuestos restantes **11-14**, fueron obtenidos como sólidos estables con rendimientos entre 30 y 60 % (Tabla 2).

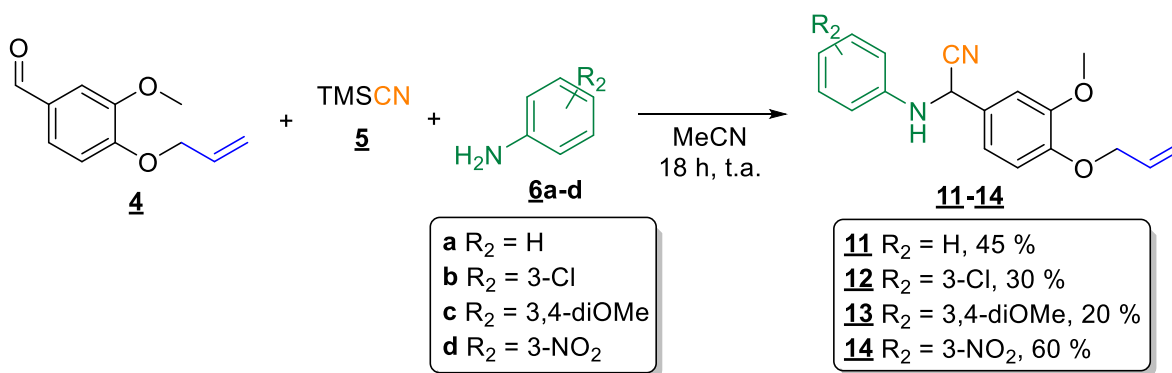
Esquema 18.

Esquema de reacción de Strecker, utilizando el 3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído **3** para la síntesis de los compuestos α -aminonitrilos **7-10**.



Esquema 19.

Esquema de reacción de Strecker utilizando 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído **4** para la síntesis de los compuestos α -aminonitrilos **11-14**.



Los rendimientos obtenidos están relacionados con los grupos funcionales del anillo aromático de las anilinas empleadas; es evidente que los rendimientos más altos se obtuvieron en los compuestos donde se utilizó como fuente amina: 3-cloroanilina y 3-nitroanilina, la presencia

de grupos electro-atractores en el anillo de benceno, provoca el aumento de la carga formal positiva presente sobre el átomo de nitrógeno en el ion iminio, lo que conlleva a la polarización del enlace π hacia el átomo de nitrógeno y el aumento del carácter electrofílico del carbono, posteriormente la molécula sufre una reorganización electrónica en donde el grupo ciano realiza el ataque nucleofílico al carbono, provocando la ruptura del doble enlace entre el nitrógeno-carbono (N-C), y cuyo par electrónico es aceptado por el átomo de nitrógeno, anulando su carga formal. Sin embargo, al utilizar un grupo donante de electrones como lo es el grupo metoxilo, específicamente al usar la 3,4-dimetoxianilina (**9** y **13**), el rendimiento disminuye drásticamente; la presencia de los dos grupos metoxilo aumenta la deslocalización del par electrónico del átomo de nitrógeno de la amina y reducen el carácter nucleofílico de la misma, lo que limita el ataque del par electrónico de la amina en el carbono polarizado positivamente del grupo carbonilo.

Tabla 2.

*Propiedades físicas de los compuestos α -aminonitrilos **7-14** sintetizados.*

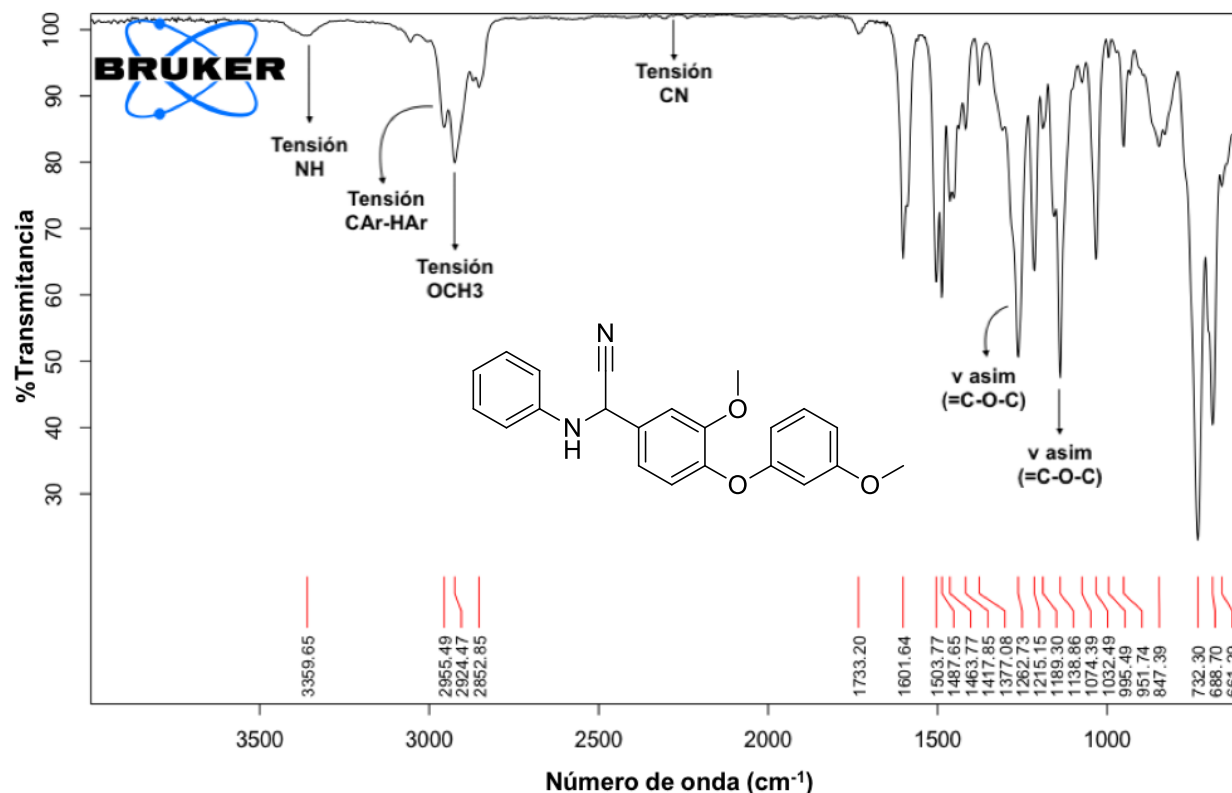
Comp.	Fórmula Molecular	M(g/mol)	Rend (%)	Bandas de Absorción	
				IR (cm ⁻¹)	
				Tensión NH	Tensión CN
7	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₃	360,41	42	3359	2260
8	C ₂₂ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	394,86	50	3389	2333
9	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₅	420,47	20	3382	2305
10	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₅	405,41	37	3361	2336
11	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂	294,35	45	3332	2228
12	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₂	328,80	30	3334	2330
13	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄	354,41	20	3382	2231
14	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₄	339,35	60	3305	2329

Los compuestos sintetizados fueron analizados y caracterizados mediante técnicas instrumentales como espectroscopia infrarroja y resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C).

La espectroscopia infrarroja se usó para la caracterización de los diferentes aminonitrilos **7-14** sintetizados, identificando bandas de absorción características de los diferentes grupos presentes en la molécula, mostrando así una coherencia entre los grupos funcionales encontrados en las moléculas sintetizadas y las bandas de absorción observadas. Como ejemplo se analiza el espectro IR de 2-(3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)fenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo (**7**) donde la presencia de la banda a 3359 cm^{-1} permitió la identificación del grupo amino (NH-), confirmando así el éxito de la condensación de la reacción de Strecker; la banda de tensión del grupo nitrilo (-CN) aparece en la región entre $2260\text{-}2230\text{ cm}^{-1}$. Sin embargo, la banda se observa en una intensidad muy débil. Según George Socrates (Socrates, 2001), en el espectro infrarrojo la banda de estiramiento de los nitrilos puede ser de intensidad variable, esta suele ser muy débil o muy fuerte, además que al tomar el espectro en solución, el disolvente también podría afectar la intensidad de las bandas. Otras bandas características corresponden a la vibración asimétrica y simétrica del aril-éter en 1262 y 1138 cm^{-1} , respectivamente, como también, la tensión correspondiente a los grupos metoxilo de la estructura en 2924 cm^{-1} , y la banda característica de la tensión C-H de los hidógenos aromáticos en 2955 cm^{-1} (Figura 19).

Figura 19:

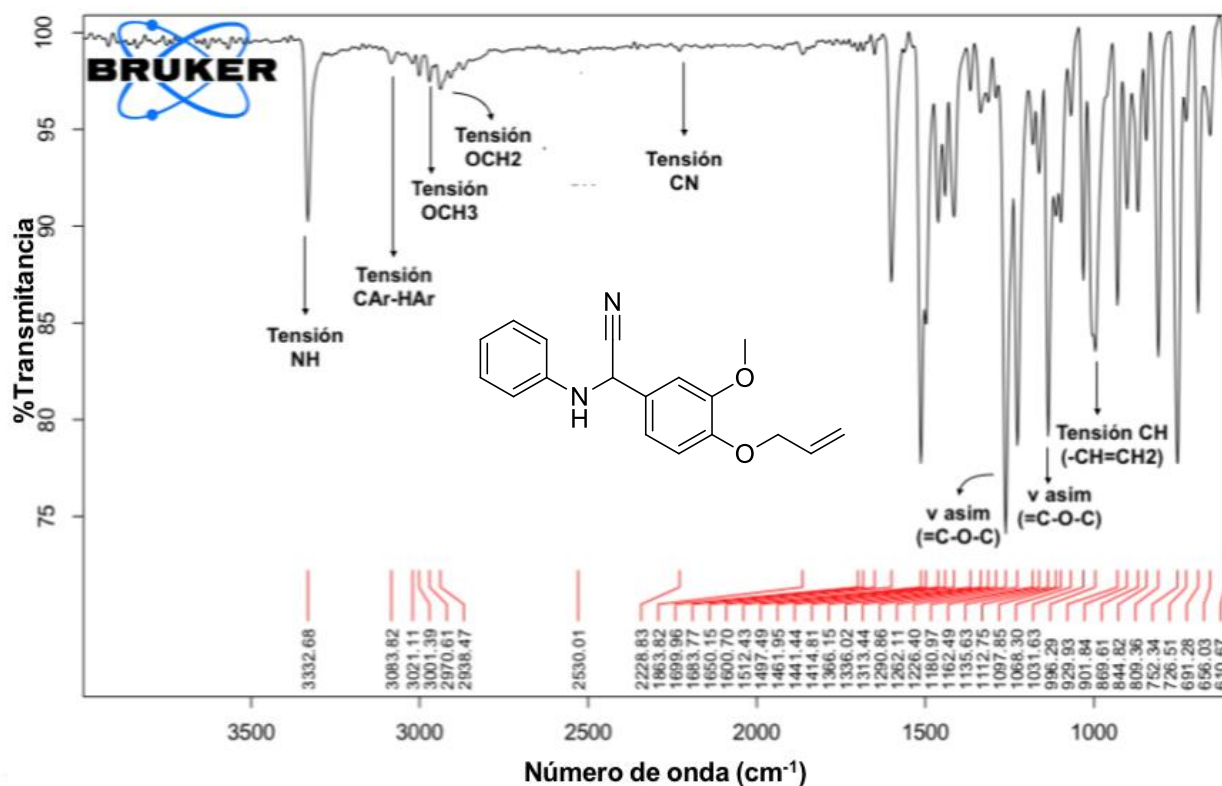
*Espectro infrarrojo de 2-(3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)fenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo **7**.*



Para completar la elucidación mediante infrarrojo, se realizó el análisis de los compuestos **11-14** sintetizados a partir de 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído (**4**). En el espectro IR, se tomó como ejemplo el 2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo (**11**), donde está presente la banda correspondiente al grupo amino (-NH) en 3332 cm^{-1} y la banda característica del nitrilo en 2228 cm^{-1} en una intensidad muy débil. Se logra identificar las bandas correspondientes a las vibraciones asimétrica y simétrica del aril-éter de alilo ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$) en 1262 y 1135 cm^{-1} , respectivamente; con la banda en 996 cm^{-1} se logró identificar la presencia del grupo vinilo, como también se observa la tensión del grupo metoxilo en 2970 cm^{-1} , y la banda presente en 2938 cm^{-1} , identificando la tensión del grupo alilo ($\text{O}-\text{CH}_2$). Finalmente, la banda característica de la tensión C-H de los hidrógenos aromáticos se observa en 3082 cm^{-1} (Figura 20).

Figura 20:

Espectro infrarrojo de 2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo **11**.

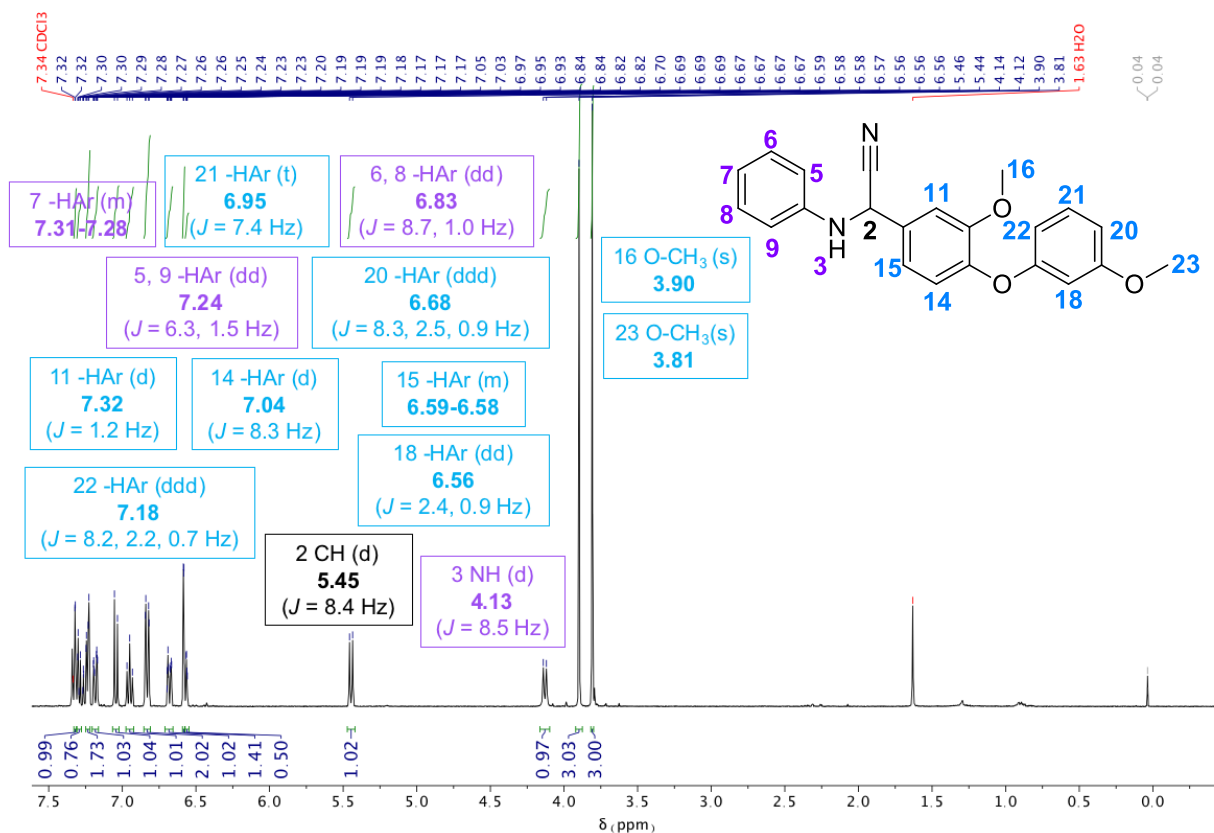


Así mismo, los aminonitrilos **7-10** sintetizados a partir del 3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído (**3**), fueron analizados mediante resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C). En el espectro ^1H RMN de 2-(3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)fenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo (**7**) se aprecian las señales correspondientes a los diferentes grupos de protones presentes en la molécula (Figura 21). Comenzando desde campos altos a campos bajos, se identifican los dos singuletes correspondientes a los seis protones de los dos grupos metoxilo, específicamente en 3.81 y 3.90 ppm, seguido del doblete localizado en 4.13 ppm correspondiente al protón del grupo amino, que debido al acoplamiento que presenta con el protón del carbono terciario vecinal, presenta una constante de acoplamiento de $J = 8.5$ Hz, mismo valor de constante que presenta el doblete en 5.45 ppm que corresponde al carbono terciario del aminonitrilo. En la región

comprendida entre 6.56 – 7.32 ppm se encuentran las señales asignadas a los protones aromáticos de la estructura, destacando la señal desdoblada en doblete de doblete de dobletes (ddd) en 6.68 ppm que presenta acoplamiento con tres protones, uno vecinal y dos de largo rango en posición *meta*-, mostrando así contantes de $J = 8.3, 2.5$ y 1.0 Hz, como también el triplete en 6.95 asignado al protón H-21 que presenta acoplamiento con sus dos protones vecinales y su constante es de $J = 7.4$ Hz; como último ejemplo, se destaca igualmente la señal en 7.24 (doblete de dobletes) correspondiente a los protones en posición *orto*- de la estructura amino, específicamente los protones H-5 y H-9, que debido a su simetría presentan una misma señal que tiene acoplamiento con dos protones vecinales y un protón en posición *meta*- ($J = 6.3, 1.5$ Hz).

Figura 21:

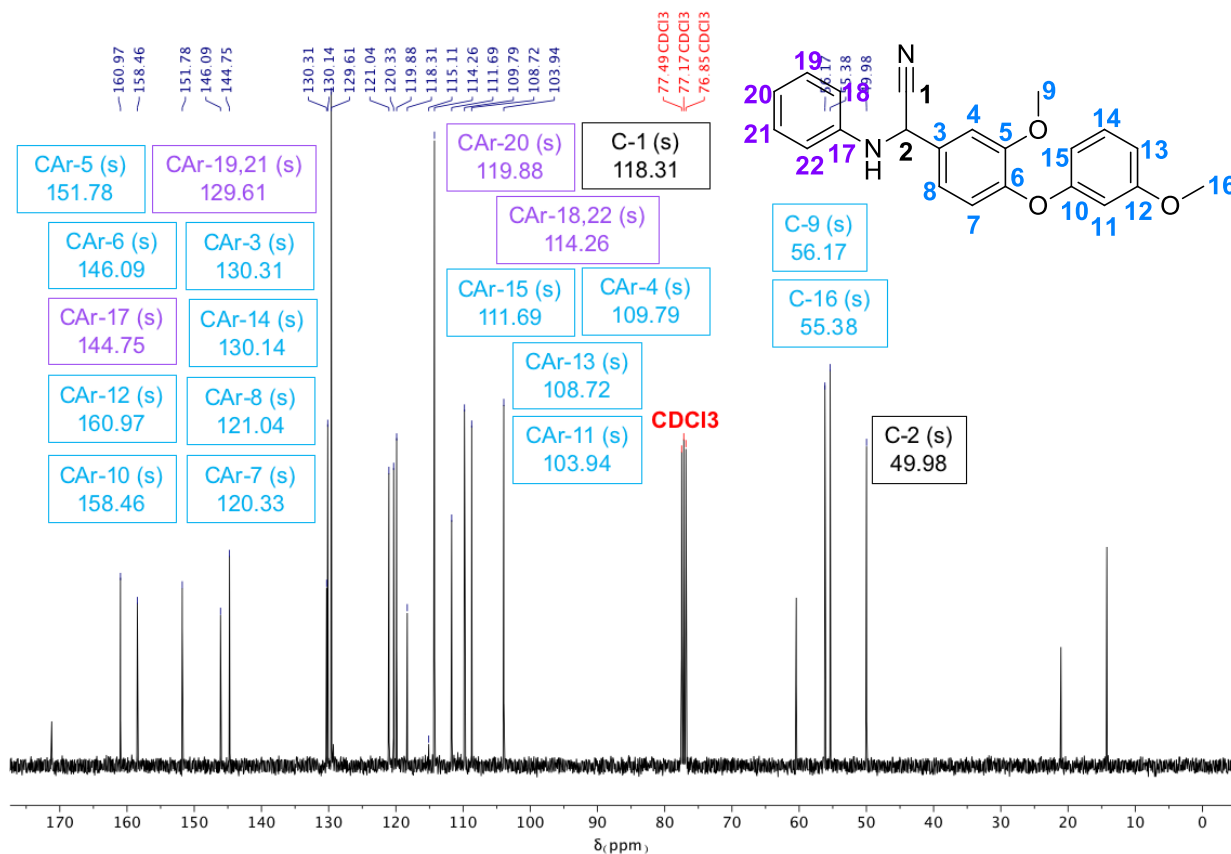
Espectro de ^1H RMN de 2-(3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)fenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo **7**.



El análisis del espectro de ^{13}C RMN de 2-(3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)fenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo (**7**) indicó el número de carbonos presentes en la molécula, corroborando la naturaleza de dichos núcleos mediante su ubicación en las regiones del espectro (Figura 21). Se hace énfasis en las señales de los carbonos sp^3 de la estructura, observando en 49.9 ppm la señal del carbono terciario del aminonitrilo, como las dos señales correspondientes a los grupos metoxilo presentes en 55.3 y 56.1 ppm. Además, se destaca la señal del carbono del grupo nitrilo en 118.3 ppm y las señales de los carbonos aromáticos comprendidas en la región de 103.9 ppm – 160.9 ppm (Figura 22).

Figura 22:

Espectro ^{13}C RMN de 2-(3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)fenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo **7**.

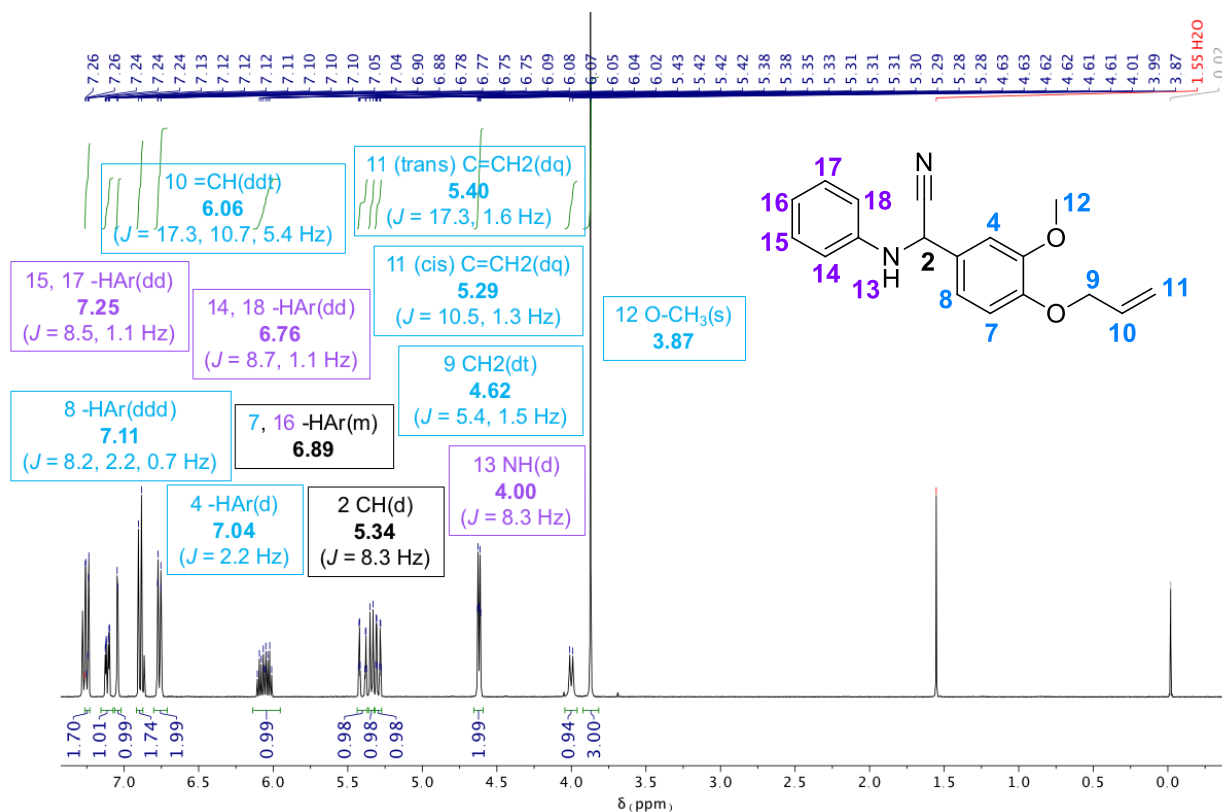


Los espectros obtenidos mediante espectroscopia infrarroja y resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C), relacionados con cada uno de los compuestos **7-10** se encuentran en los ANEXOS IR y ANEXOS RMN, respectivamente.

Continuando con la caracterización de los aminonitrilos **11-14**, el espectro ^1H RMN de 2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo (**11**) se aprecian las señales correspondientes a los protones presentes en estos compuestos (Figura 23).

Figura 23:

*Espectro de ^1H RMN de 2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo **11**.*



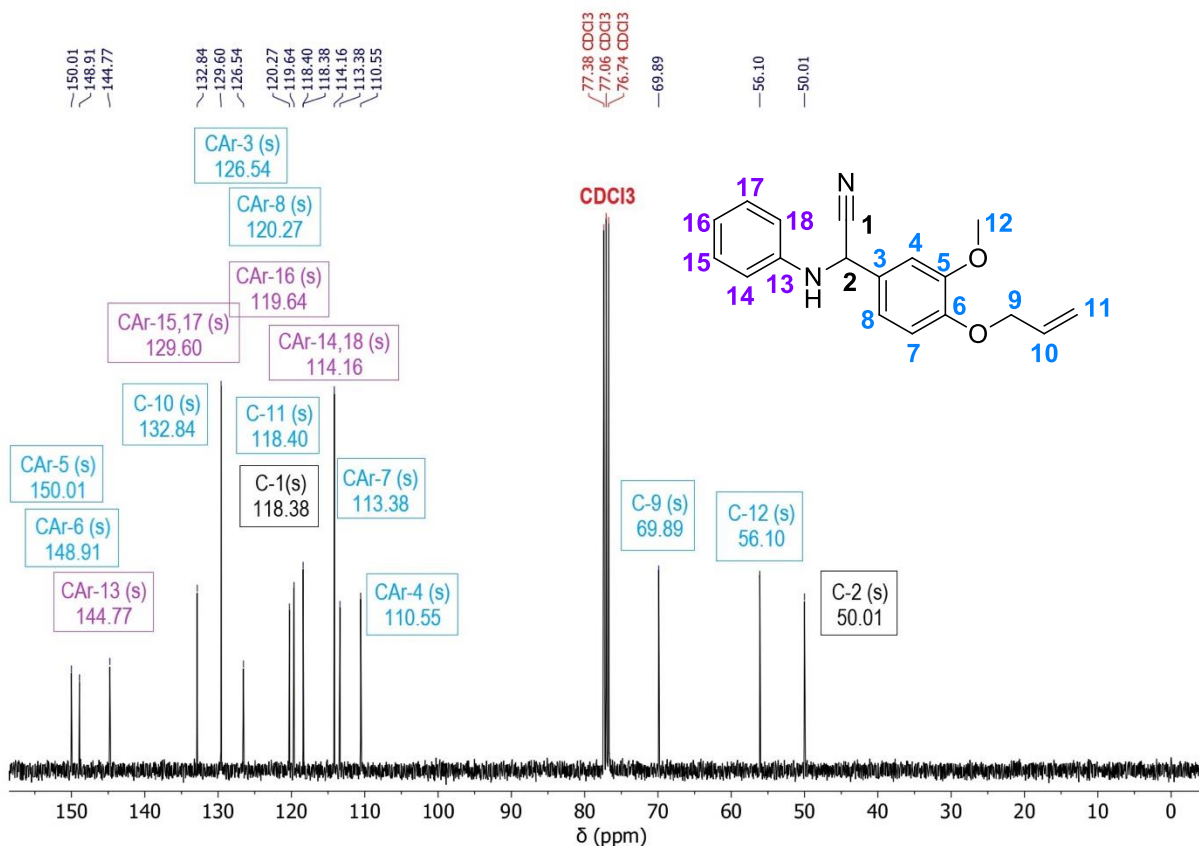
En el análisis del espectro, comenzando desde campos altos, se encuentra a 3.87 ppm la señal singlete correspondiente a los tres protones del grupo metoxilo presentes en el andamio proveniente de la vainillina, seguido de la señal en 4.00 ppm desdoblada como un doblete que

corresponde al protón del grupo amino de la estructura, presentando una constante de acoplamiento de $J = 8.3$ Hz debido a su acoplamiento con el protón vecinal perteneciente al carbono terciario. A diferencia de los aminonitrilos **7-10**, este grupo de compuestos se caracteriza por las señales correspondientes a los protones del grupo alil-éter, empezando por el doblete de tripletes a 4.62 ppm que corresponde al grupo metilénico unido al átomo de oxígeno del éter, que al presentar acoplamiento con los tres protones del grupo vinilo, sus constantes de acoplamiento son $J = 5.4$ y 1.5 Hz; así como los dos dobletes de cuádrupletes que son característicos del grupo vinilo, la señal en 5.29 ppm pertenece al protón insaturado *cis* ($J = 10.5, 1.3$ Hz), y la señal en 5.40 ppm al protón insaturado *trans* ($J = 17.3, 1.6$ Hz). Se confirma la reacción de condensación por medio de la señal correspondiente al protón del carbono terciario proveniente de la fracción aldólica a 5.34 ppm, y finalmente se encuentran las señales de los protones aromáticos de los anillos presentes en la estructura en la región comprendida entre 6.76 - 7.25 ppm.

El análisis del espectro de ^{13}C RMN de 2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo (**11**) indicó el número de carbonos presentes en la molécula, corroborando la naturaleza de dichos núcleos mediante su ubicación en las regiones del espectro. Se destacan las señales de los carbonos sp^3 presentes en la estructura, la señal 50.0 ppm corresponde al carbono terciario del aminonitrilo demostrando el éxito de la reacción de Strecker, seguido de la señal del grupo metoxilo a 56.1 ppm y en 69.8 ppm la señal del carbono del grupo alilo ($-\text{CH}_2=\text{CH}$). Además, se observa la señal del carbono sp del grupo nitrilo a 118.3 ppm, y las señales correspondientes a los carbonos sp^2 del grupo alilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) en 132.8 ppm y 118.4 ppm, respectivamente. Las señales de los carbonos aromáticos se encuentran localizados en la región entre 110.5 ppm – 150.0 ppm (Figura 24).

Figura 24:

Espectro ^{13}C RMN de 2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(fenilamino)acetonitrilo **11**.



Con la síntesis y caracterización estructural de los compuestos aminonitrilos **7-14** se da por finalizada la última etapa de esta sección, donde se demostró la utilidad sintética de la reacción de Strecker utilizando los precursores provenientes de la estructura de la vainillina. Los espectros obtenidos mediante espectroscopia infrarroja y resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C) relacionados con cada uno de estos compuestos **11-14** se encuentran en ANEXOS IR y ANEXOS RMN, respectivamente.

Como se ha mencionado anteriormente, se espera que los nuevos compuestos sintetizados se estudien para determinar su posible actividad insecticida en contra del mosquito *Aedes Aegypti*, teniendo en cuenta que previos compuestos con la unidad estructural cianometilenamino -

CH(CN)NH sintetizados en el LQOBio, se identificaron como nuevos agentes agroquímicos exhibiendo una actividad larvicida *in vivo* contra las larvas *Ae. aegypti*.

7. Conclusiones

Se logró comprobar la importancia de la fuente de cobre en la reacción de Chan-Lam-Evans, mediante la utilización de diversos compuestos de cobre (II) que variaban el rendimiento de la reacción, encontrando el poder del triflato de cobre (II) ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) en la reacción, asegurando el mayor rendimiento para la síntesis del precursor 3-metoxi-4-(3-metoxifenoxi)benzaldehído.

Empleando la reacción de *O*-alilación de la vainillina, y siguiendo una metodología reportada, se sintetizó el intermediario 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído con un rendimiento de reacción del más del 90 %.

Se demostró que la utilización de la vainillina como fuente de materia prima renovable en las reacciones utilizadas (Chan-Lam-Evans, *O*-alilación y Strecker) jugó un rol de gran importancia en la implementación de los principios de la química verde en el estudio realizado.

Se obtuvieron ocho nuevos α -aminonitrilos con rendimientos globales que varían entre 20 y 60 %, siendo los compuestos con mayor rendimiento donde se utilizó como fuente de amina la 3-cloroanilina y la 3-nitroanilina; y los dos compuestos con el menor rendimiento donde se empleó la 3,4-dimetoxianilina en la reacción de Strecker.

La elucidación de los compuestos **7-14** fueron confirmados por métodos espectroscópicos fisicoquímicos (IR, ^1H RMN y ^{13}C RMN), demostrando el éxito de la reacción de Strecker al utilizar los intermediarios sintetizados, permitiendo asegurar la estructura de los nuevos α -aminonitrilos.

Se espera el estudio de los compuestos sintetizados para determinar su actividad insecticida, como también la continuación de esta línea de investigación en la síntesis de nuevos compuestos con la unidad estructural cianometilenamino $-\text{CH}(\text{CN})\text{NH}$.

Bibliografía

- Alfonsi, K., Colberg, J., Dunn, P. J., Fevig, T., Jennings, S., Johnson, T. A., Kleine, H. P., Knight, C., Nagy, M. A., Perry, D. A., & Stefaniak, M. (2008). Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chem.*, *10*(1), 31–36. <https://doi.org/10.1039/B711717E>
- Aliagas, I., Berger, R., Goldberg, K., Nishimura, R. T., Reilly, J., Richardson, P., Richter, D., Sherer, E. C., Sparling, B. A., & Bryan, M. C. (2017). Sustainable Practices in Medicinal Chemistry Part 2: Green by Design. *Journal of Medicinal Chemistry*, *60*(14), 5955–5968. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01837>
- Aponte, A., Penilla, R. P., Rodríguez, A. D., & Ocampo, C. B. (2019). Mechanisms of pyrethroid resistance in *Aedes (Stegomyia) aegypti* from Colombia. *Acta Tropica*, *191*, 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.12.021>
- Aune, G. J., Furuta, T., & Pommier, Y. (2002). Ecteinascidin 743: a novel anticancer drug with a unique mechanism of action. *Anti-Cancer Drugs*, *13*(6), 545–555. <https://doi.org/10.1097/00001813-200207000-00001>
- Barton, D. H. R., Finet, J.-P., & Khamsi, J. (1987). Copper salts catalysis of N-phenylation of amines by trivalent organobismuth compounds. *Tetrahedron Letters*, *28*(8), 887–890. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)81015-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)81015-7)
- Bérubé, G. (2016). An overview of molecular hybrids in drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, *11*(3), 281–305. <https://doi.org/10.1517/17460441.2016.1135125>

- Bezerra, D. P., Soares, A. K. N., & de Sousa, D. P. (2016). Overview of the Role of Vanillin on Redox Status and Cancer Development. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2016/9734816>
- Bharati, M., & Saha, D. (2018). Assessment of insecticide resistance in primary dengue vector, *Aedes aegypti* (Linn.) from Northern Districts of West Bengal, India. *Acta Tropica*, 187, 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.07.004>
- Bhatt, S., Gething, P. W., Brady, O. J., Messina, J. P., Farlow, A. W., Moyes, C. L., Drake, J. M., Brownstein, J. S., Hoen, A. G., Sankoh, O., Myers, M. F., George, D. B., Jaenisch, T., Wint, G. R. W., Simmons, C. P., Scott, T. W., Farrar, J. J., & Hay, S. I. (2013). The global distribution and burden of dengue. *Nature*, 496(7446), 504–507. <https://doi.org/10.1038/nature12060>
- Borrero Landazabal, M. A., Carreño Otero, A. L., Kouznetsov, V. V., Duque Luna, J. E., & Mendez-Sanchez, S. C. (2018). Alterations of mitochondrial electron transport chain and oxidative stress induced by alkaloid-like α -aminonitriles on *Aedes aegypti* larvae. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 144, 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2017.11.006>
- Brady, O. J., Gething, P. W., Bhatt, S., Messina, J. P., Brownstein, J. S., Hoen, A. G., Moyes, C. L., Farlow, A. W., Scott, T. W., & Hay, S. I. (2012). Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(8), e1760. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001760>
- Carreño Otero, A. L., Palacio-Cortés, A. M., Navarro-Silva, M. A., Kouznetsov, V. V., & Duque L., J. E. (2018). Behavior of detoxifying enzymes of *Aedes aegypti* exposed to girsengsohnine alkaloid analog and *Cymbopogon flexuosus* essential oil. *Comparative Biochemistry and*

- Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 204, 14–25.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2017.11.002>
- Carreño Otero, A. L., Vargas Méndez, L. Y., Duque L., J. E., & Kouznetsov, V. V. (2014). Design, synthesis, acetylcholinesterase inhibition and larvicidal activity of girgensohnine analogs on *Aedes aegypti*, vector of dengue fever. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 78, 392–400. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.067>
- Chan, D. M. ., Monaco, K. L., Wang, R.-P., & Winters, M. P. (1998). New N- and O-arylations with phenylboronic acids and cupric acetate. *Tetrahedron Letters*, 39(19), 2933–2936. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00503-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00503-6)
- Chate, A. V., Nikam, M. D., Mahajan, P. S., Mohekar, S. R., & Gill, C. H. (2012). Synthesis and antimicrobial screening of novel 2-(5-(4-(allyloxy)-3-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl)phenols analogues of 2-(4-(allyloxy)-3-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-ones. *Organic Communications*, 5(2), 83–98.
- Chen, C.-M., Shiao, H.-Y., Uang, B.-J., & Hsieh, H.-P. (2018). Biomimetic Syntheses of ($\pm$)-Isopalhinine A, ($\pm$)-Palhinine A, and ($\pm$)-Palhinine D. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 57(47), 15572–15576. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.201809130>
- Chen, J., Wang, X., Zheng, X., Ding, J., Liu, M., & Wu, H. (2012). Ligand-free copper-catalyzed O-arylation of nitroarenes with phenols. *Tetrahedron*, 68(43), 8905–8907. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.08.032>
- Chen, T., Xiong, H., Yang, J.-F., Zhu, X.-L., Qu, R.-Y., & Yang, G.-F. (2020). Diaryl Ether: A Privileged Scaffold for Drug and Agrochemical Discovery. *Journal of Agricultural and Food*

- Chemistry*, 68(37), 9839–9877. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c03369>
- Clark, G. S. (1990). A Profile: An Aroma Chemical, Vanillin. *Perfume Flavor*, 15, 45–54.
- Collman, J. P., & Zhong, M. (2000). An Efficient Diamine-Copper Complex-Catalyzed Coupling of Arylboronic Acids with Imidazoles. *Organic Letters*, 2(9), 1233–1236. <https://doi.org/10.1021/ol000033j>
- Corta, E. (2000). Study of the degradation products of bromopropylate, chlordimeform, coumaphos, cymiazole, flumethrin and tau-fluvalinate in aqueous media. *Talanta*, 52(2), 169–180. [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(00\)00333-7](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(00)00333-7)
- Cruz, R. R. (2002). Estrategias para el control del dengue y del *Aedes aegypti* en las Américas. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 54(3), 189–201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846945>
- Cuevas, C., Pérez, M., Martín, M. J., Chicharro, J. L., Fernández-Rivas, C., Flores, M., Francesch, A., Gallego, P., Zarzuelo, M., de la Calle, F., García, J., Polanco, C., Rodríguez, I., & Manzanares, I. (2000). Synthesis of Ecteinascidin ET-743 and Phthalascidin Pt-650 from Cyanosafracin B. *Organic Letters*, 2(16), 2545–2548. <https://doi.org/10.1021/ol0062502>
- Davinson, P. M., & Naidu, A. S. (2000). Phyto-phenols. In *Natural Food Antimicrobial Systems* (1st Editio, pp. 272–295). CRC Press LLC, Boca Raton.
- Eden, W. T., Alighiri, D., Wijayati, N., & Mursiti, S. (2021). Synthesis of Chalcone Derivative from Clove Leaf Waste as a Natural Antioxidant. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 55(3). <https://doi.org/10.1007/s11094-021-02410-3>
- Endo, A., Yanagisawa, A., Abe, M., Tohma, S., Kan, T., & Fukuyama, T. (2002). Total Synthesis

- of Ecteinasidin 743. *Journal of the American Chemical Society*, 124(23), 6552–6554.
<https://doi.org/10.1021/ja026216d>
- Evans, D. A., Katz, J. L., & West, T. R. (1998). Synthesis of diaryl ethers through the copper-promoted arylation of phenols with arylboronic acids. An expedient synthesis of thyroxine. *Tetrahedron Letters*, 39(19), 2937–2940. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00502-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00502-4)
- Fache, M., Boutevin, B., & Caillol, S. (2016). Vanillin Production from Lignin and Its Use as a Renewable Chemical. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 4(1), 35–46.
<https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.5b01344>
- Fitzgerald, D. (2003). Analysis of the inhibition of food spoilage yeasts by vanillin. *International Journal of Food Microbiology*, 86(1–2), 113–122. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(03\)00059-X](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(03)00059-X)
- Fitzgerald, D.J., Stratford, M., Gasson, M. J., Ueckert, J., Bos, A., & Narbad, A. (2004). Mode of antimicrobial action of vanillin against *Escherichia coli*, *Lactobacillus plantarum* and *Listeria innocua*. *Journal of Applied Microbiology*, 97(1), 104–113.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2004.02275.x>
- Fitzgerald, Daniel J., Stratford, M., Gasson, M. J., & Narbad, A. (2005). Structure–Function Analysis of the Vanillin Molecule and Its Antifungal Properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(5), 1769–1775. <https://doi.org/10.1021/jf048575t>
- Flórez Suarez, E. M., Kouznetsov, V. V., Galvis Puerto, C. E., Sanabria Florez, P. L., & Vargas Méndez, L. Y. (2016). Proceso para la producción de derivados de 2-(arilamino)acetonitrilos como larvicidas en *Aedes aegypti* (Patent No. NC2016/0005579).

- Geffe, M., & Opatz, T. (2014). Enantioselective Synthesis of (–)-Dihydrocodeine and Formal Synthesis of (–)-Thebaine, (–)-Codeine, and (–)-Morphine from a Deprotonated α -Aminonitrile. *Organic Letters*, 16(20), 5282–5285. <https://doi.org/10.1021/ol5023849>
- Ghafuri, H., & Roshani, M. (2014). Aqueous formic acid: an efficient, inexpensive and environmentally friendly organocatalyst for three-component Strecker synthesis of α -aminonitriles and imines with excellent yields. *RSC Adv.*, 4(102), 58280–58286. <https://doi.org/10.1039/C4RA11957F>
- Gubler, D. (2005). The emergence of epidemic dengue fever and dengue hemorrhagic fever in the Americas: a case of failed public health policy. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 17(4). <https://doi.org/10.1590/S1020-49892005000400001>
- Guram, A. S., Rennels, R. A., & Buchwald, S. L. (1995). A Simple Catalytic Method for the Conversion of Aryl Bromides to Arylamines. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34(12), 1348–1350. <https://doi.org/10.1002/anie.199513481>
- Hemingway, J., Hawkes, N. J., McCarroll, L., & Ranson, H. (2004). The molecular basis of insecticide resistance in mosquitoes. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 34(7), 653–665. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2004.03.018>
- Hocking, M. B. (1997). Vanillin: Synthetic Flavoring from Spent Sulfite Liquor. *Journal of Chemical Education*, 74(9), 1055. <https://doi.org/10.1021/ed074p1055>
- Huang, Y., Chen, Z., Meng, Y., Wei, Y., Xu, Z., Ma, J., Zhong, K., Cao, Z., Liao, X., & Lu, H. (2020). Famoxadone-cymoxanil induced cardiotoxicity in zebrafish embryos. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 205, 111339. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111339>

- Instituto Nacional de Salud. (2017). *Dengue: Protocolo de Vigilancia en Salud Pública*. http://calisaludable.cali.gov.co/saludPublica/2013_Dengue/protocolos_guias_del_INS_y_de_l_MPS/Protocolo_dengue.pdf
- Instituto Nacional de Salud. (2020). *Boletín Epidemiológico Semanal (BES). Semana epidemiológica 27 (28 de junio al 4 de julio 2020)*. https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_10.pdf
- Komjáti, B., Szokol, B., Poppe, L., & Nagy, J. (2015). Copper(II) Fluoride a New Efficient Promoter of Chan-Lam-Evans Coupling. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*, 59(4), 243–246. <https://doi.org/10.3311/PPch.7835>
- Kouznetsov, V. V., & Galvis, C. E. P. (2018). Strecker reaction and α -amino nitriles: Recent advances in their chemistry, synthesis, and biological properties. *Tetrahedron*, 74(8), 773–810. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.01.005>
- Lam, P. Y. ., Clark, C. G., Saubern, S., Adams, J., Winters, M. P., Chan, D. M. ., & Combs, A. (1998). New aryl/heteroaryl C-N bond cross-coupling reactions via arylboronic acid/cupric acetate arylation. *Tetrahedron Letters*, 39(19), 2941–2944. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00504-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00504-8)
- Maestre-Serrano, R., Gomez-Camargo, D., Ponce-Garcia, G., & Flores, A. E. (2014). Susceptibility to insecticides and resistance mechanisms in *Aedes aegypti* from the Colombian Caribbean Region. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 116, 63–73. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2014.09.014>
- Marcoux, J.-F., Doye, S., & Buchwald, S. L. (1997). A General Copper-Catalyzed Synthesis of Diaryl Ethers. *Journal of the American Chemical Society*, 119(43), 10539–10540.

<https://doi.org/10.1021/ja971901j>

Martínez, R., Ramón, D. J., & Yus, M. (2005). Catalyst-free multicomponent Strecker reaction in acetonitrile. *Tetrahedron Letters*, 46(49), 8471–8474.

<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.10.020>

Meunier, B. (2008). Hybrid Molecules with a Dual Mode of Action: Dream or Reality? *Accounts of Chemical Research*, 41(1), 69–77. <https://doi.org/10.1021/ar7000843>

Mondal, M., Bharadwaj, S. K., & Bora, U. (2015). O-Arylation with nitroarenes: metal-catalyzed and metal-free methodologies. *New Journal of Chemistry*, 39(1), 31–37.

<https://doi.org/10.1039/C4NJ01293C>

Moores, G. D., Węgorzek, P., Zamojska, J., Field, L., & Philippou, D. (2012). The effect of a piperonyl butoxide/tau-fluvalinate mixture on pollen beetle (*Meligethes aeneus*) and honey bees (*Apis mellifera*). *Pest Management Science*, 68(5), 795–800.

<https://doi.org/10.1002/ps.2328>

Morita, M., Ueda, T., Yoneda, T., Koyanagi, T., & Haga, T. (2007). Flonicamid, a novel insecticide with a rapid inhibitory effect on aphid feeding. *Pest Management Science*, 63(10), 969–973. <https://doi.org/10.1002/ps.1423>

Morita, M., Yoneda, T., & Akiyoshi, N. (2014). Research and development of a novel insecticide, flonicamid. *Journal of Pesticide Science*, 39(3), 179–180.

<https://doi.org/10.1584/jpestics.J14-05>

Muci, A. R., & Buchwald, S. L. (2002). *Practical Palladium Catalysts for C-N and C-O Bond Formation* (pp. 131–209). https://doi.org/10.1007/3-540-45313-X_5

- Myers, A. G., & Kung, D. W. (1999). A Concise, Stereocontrolled Synthesis of (–)-Saframycin A by the Directed Condensation of α -Amino Aldehyde Precursors. *Journal of the American Chemical Society*, 121(46), 10828–10829. <https://doi.org/10.1021/ja993079k>
- Nasreen, A. (2013). L-Proline catalyzed one pot synthesis of α -aminonitriles. *Tetrahedron Letters*, 54(29), 3797–3800. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.05.025>
- Ocampo, C. B., Salazar-Terreros, M. J., Mina, N. J., McAllister, J., & Brogdon, W. (2011). Insecticide resistance status of *Aedes aegypti* in 10 localities in Colombia. *Acta Tropica*, 118(1), 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.01.007>
- Organizacion Mundial de la Salud (OMS). (2020). *Dengue y Dengue Hemorrágico*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>
- Oskooie, H. A., Heravi, M. M., Sadnia, A., Jannati, F., & Behbahani, F. K. (2008). H₂SO₄/Silicagel: Highly Efficient Catalyst for the Synthesis of α -Aminonitriles Using Trimethylsilyl Cyanide. *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*, 139(1), 27–29. <https://doi.org/10.1007/s00706-007-0740-0>
- Pedroso, L. S., Fávero, G. M., de Camargo, L. E. A., Mainardes, R. M., & Khalil, N. M. (2013). Effect of the o-methyl catechols apocynin, curcumin and vanillin on the cytotoxicity activity of tamoxifen. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 28(4), 734–740. <https://doi.org/10.3109/14756366.2012.680064>
- Peperidou, A., Kapoukranidou, D., Kontogiorgis, C., & Hadjipavlou-Litina, D. (2014). Multitarget Molecular Hybrids of Cinnamic Acids. *Molecules*, 19(12), 20197–20226. <https://doi.org/10.3390/molecules191220197>

- Qiao, J., & Lam, P. (2011). Copper-Promoted Carbon-Heteroatom Bond Cross-Coupling with Boronic Acids and Derivatives. *Synthesis*, 2011(06), 829–856. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1258379>
- Quintero Espinosa, J. (2015). Dengue en Colombia: epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia. *Revista Salud Bosque*, 5(1), 81. <https://doi.org/10.18270/rsb.v5i1.186>
- Ramachandra Rao, S., & Ravishankar, G. (2000). Vanilla flavour: production by conventional and biotechnological routes. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80(3), 289–304. [https://doi.org/10.1002/1097-0010\(200002\)80:3<289::AID-JSFA543>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0010(200002)80:3<289::AID-JSFA543>3.0.CO;2-2)
- Reddy, C. S., & Raghu, M. (2008). p-Toluenesulfonic acid catalyzed rapid and efficient protocol for one-pot synthesis of α -amino nitriles. *Indian Journal of Chemistry*, 47B, 1572–1577.
- Rey, J. R., & Lounibos, P. (2015). Ecología de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* en América y la transmisión de enfermedades. *Biomédica*, 35(2). <https://doi.org/10.7705/biomedica.v35i2.2514>
- Rueda, A. G., Carreño Otero, A. L., Duque, J. E., & Kouznetsov, V. V. (2018). Synthesis of new α -amino nitriles with insecticidal action on *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Revista Brasileira de Entomologia*, 62(2), 112–118. <https://doi.org/10.1016/j.rbe.2018.01.004>
- Sanjeeva Rao, K., & Wu, T.-S. (2012). Chan–Lam coupling reactions: synthesis of heterocycles. *Tetrahedron*, 68(38), 7735–7754. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.06.015>
- Socrates, G. (2001). *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies* (3rd ed.). John Wiley & Sons Ltd.
- Sternberg, J. A., Geffken, D., Adams, J. B., P $\blacklozenge$ stages, R., Sternberg, C. G., Campbell, C. L., &

- Moberg, W. K. (2001). Famoxadone: the discovery and optimisation of a new agricultural fungicide. *Pest Management Science*, 57(2), 143–152. [https://doi.org/10.1002/1526-4998\(200102\)57:2<143::AID-PS282>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1526-4998(200102)57:2<143::AID-PS282>3.0.CO;2-8)
- Strecker, A. (1850). Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper; *Annalen Der Chemie Und Pharmacie*, 75(1), 27–45. <https://doi.org/10.1002/jlac.18500750103>
- Sukhorukov, A. P. (2007). NOTES ON THE TAXONOMY OF GIRGENSOHNIA (CHENOPODIACEAE / AMARANTHACEAE). *Edinburgh Journal of Botany*, 64(3), 317–330. <https://doi.org/10.1017/S0960428607004751>
- Tai, A., Sawano, T., Yazama, F., & Ito, H. (2011). Evaluation of antioxidant activity of vanillin by using multiple antioxidant assays. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1810(2), 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.11.004>
- Tipparaju, S. K., Mulhearn, D. C., Klein, G. M., Chen, Y., Tapadar, S., Bishop, M. H., Yang, S., Chen, J., Ghassemi, M., Santarsiero, B. D., Cook, J. L., Johlfs, M., Mesecar, A. D., Johnson, M. E., & Kozikowski, A. P. (2008). Design and Synthesis of Aryl Ether Inhibitors of the Bacillus Anthracis Enoyl-ACP Reductase. *ChemMedChem*, 3(8), 1250–1268. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200800047>
- Ullmann, F. (1904). Ueber eine neue Darstellungsweise von Phenyläthersalicylsäure. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 37(1), 853–854. <https://doi.org/10.1002/cber.190403701141>
- Walters, W. P., Green, J., Weiss, J. R., & Murcko, M. A. (2011). What Do Medicinal Chemists Actually Make? A 50-Year Retrospective. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(19), 6405–

6416. <https://doi.org/10.1021/jm200504p>

Walton, N. J., Mayer, M. J., & Narbad, A. (2003). Vanillin. *Phytochemistry*, 63(5), 505–515.

[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(03\)00149-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(03)00149-3)

Wang, H., Yu, A., Cao, A., Chang, J., & Wu, Y. (2013). First palladium-catalyzed denitrated coupling reaction of nitroarenes with phenols. *Applied Organometallic Chemistry*, 27(10),

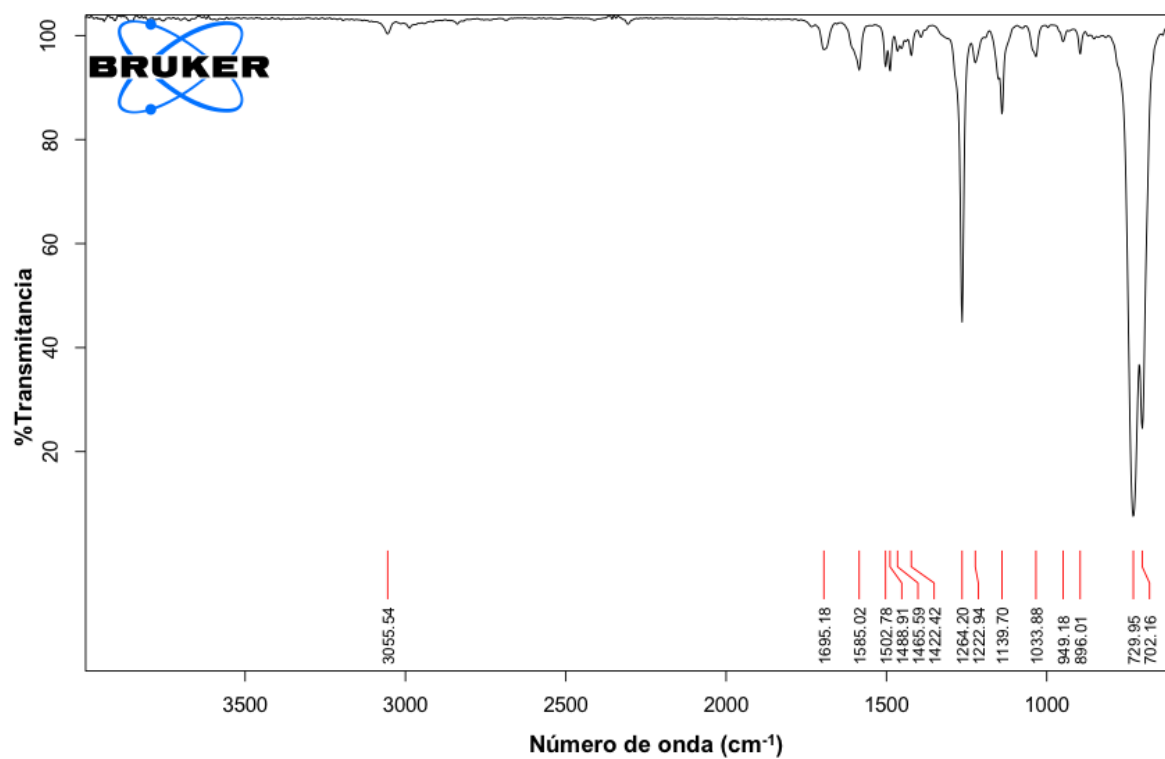
611–614. <https://doi.org/10.1002/aoc.3043>

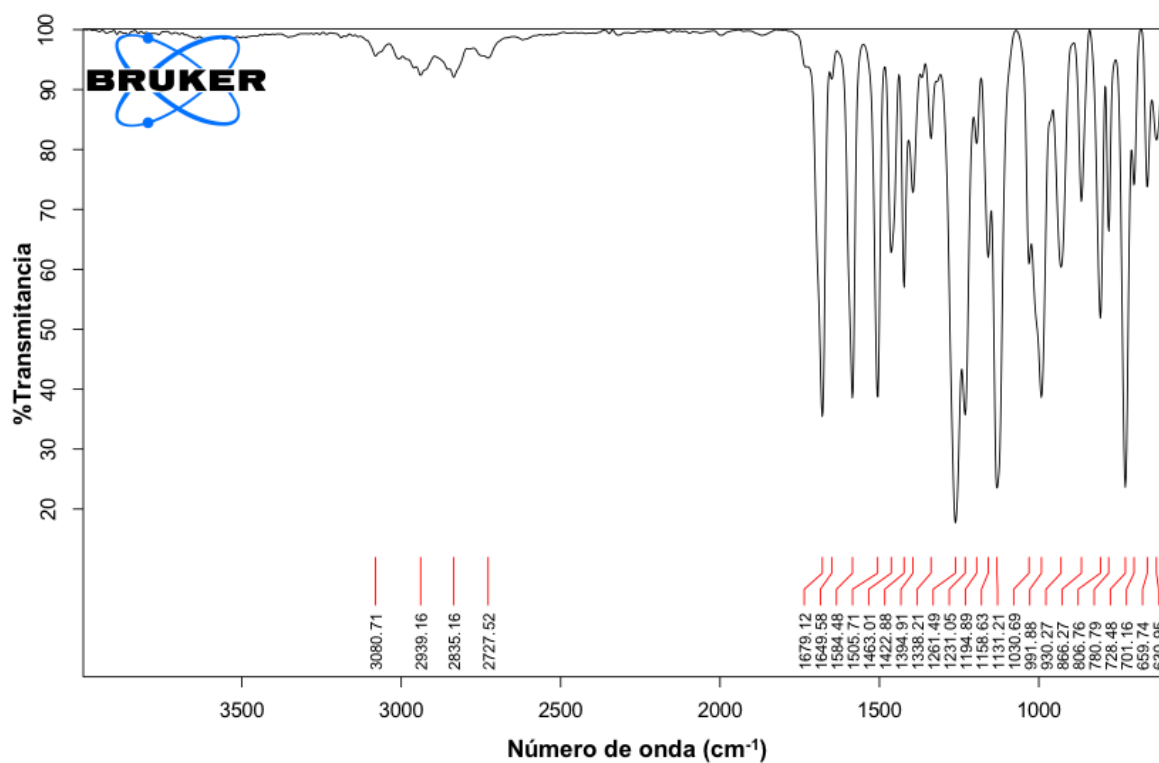
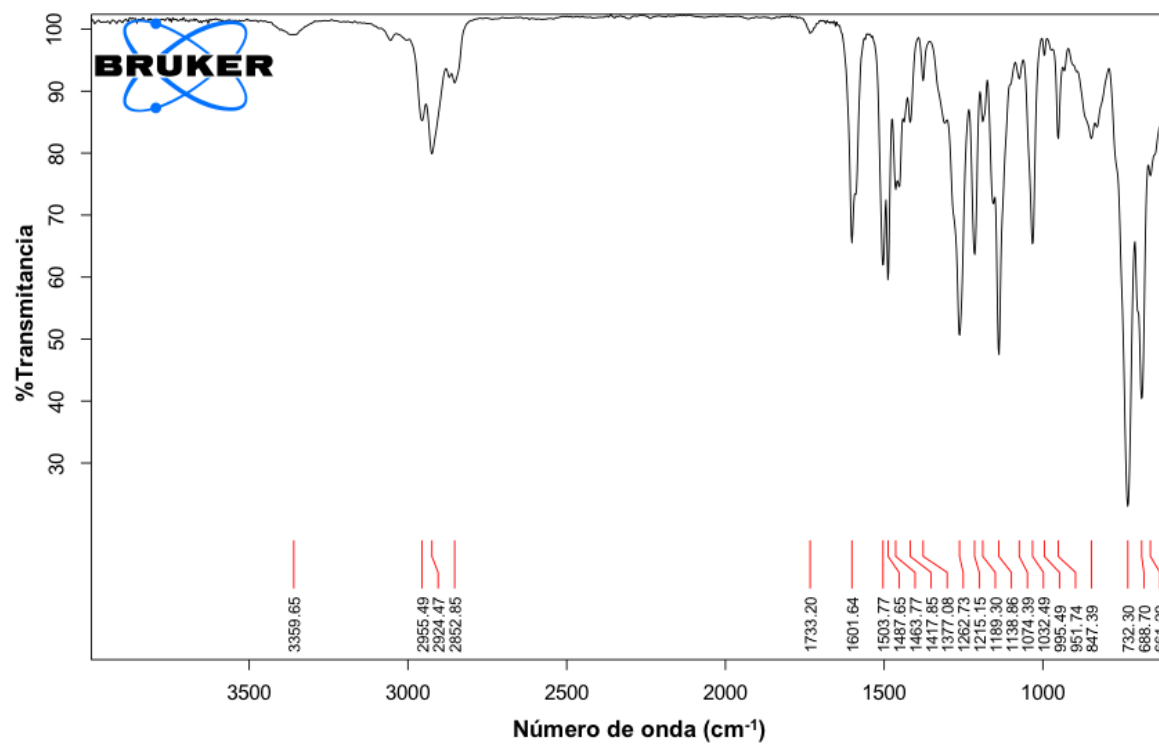
Wiwanitkit, V. (2010). Dengue fever: diagnosis and treatment. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 8(7), 841–845. <https://doi.org/10.1586/eri.10.53>

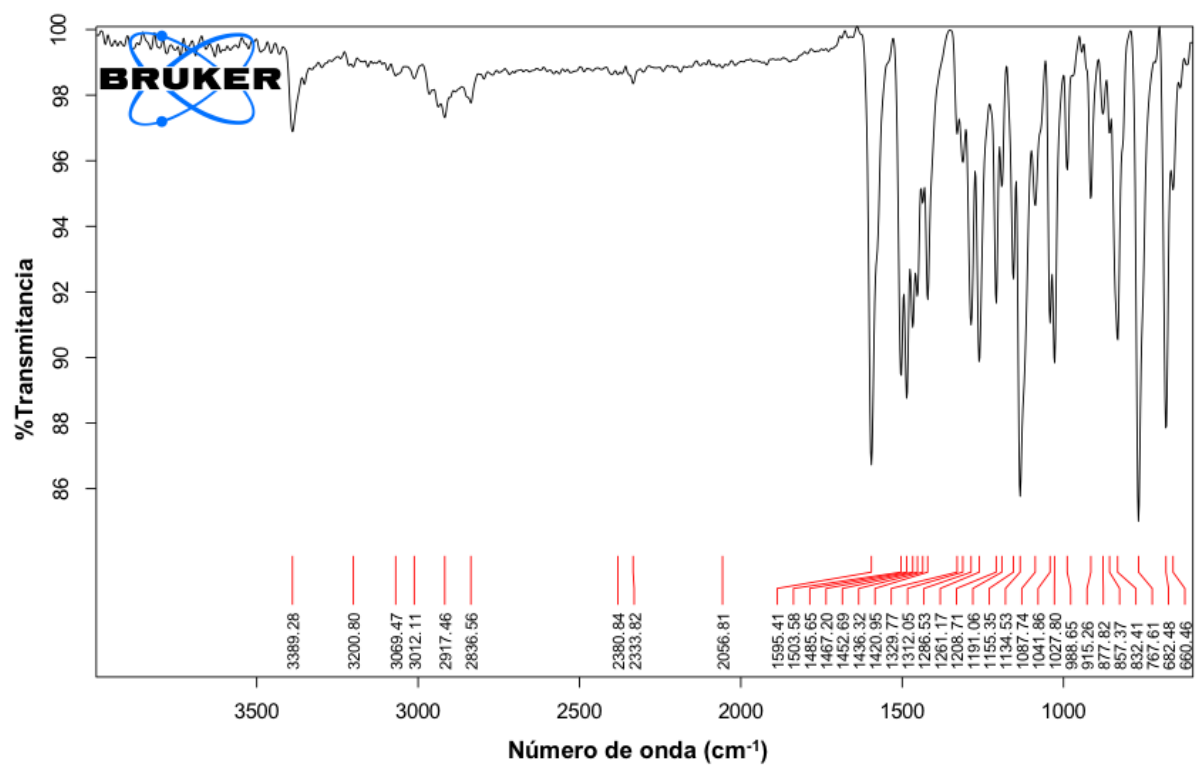
Zhou, Z.-W., Li, W.-C., Hu, Y., Wang, B., Ren, G., & Feng, L.-H. (2013). Synthesis of the intermediate for fumimycin: a natural peptide deformylase inhibitor. *Research on Chemical Intermediates*, 39(7). <https://doi.org/10.1007/s11164-012-0817-1>

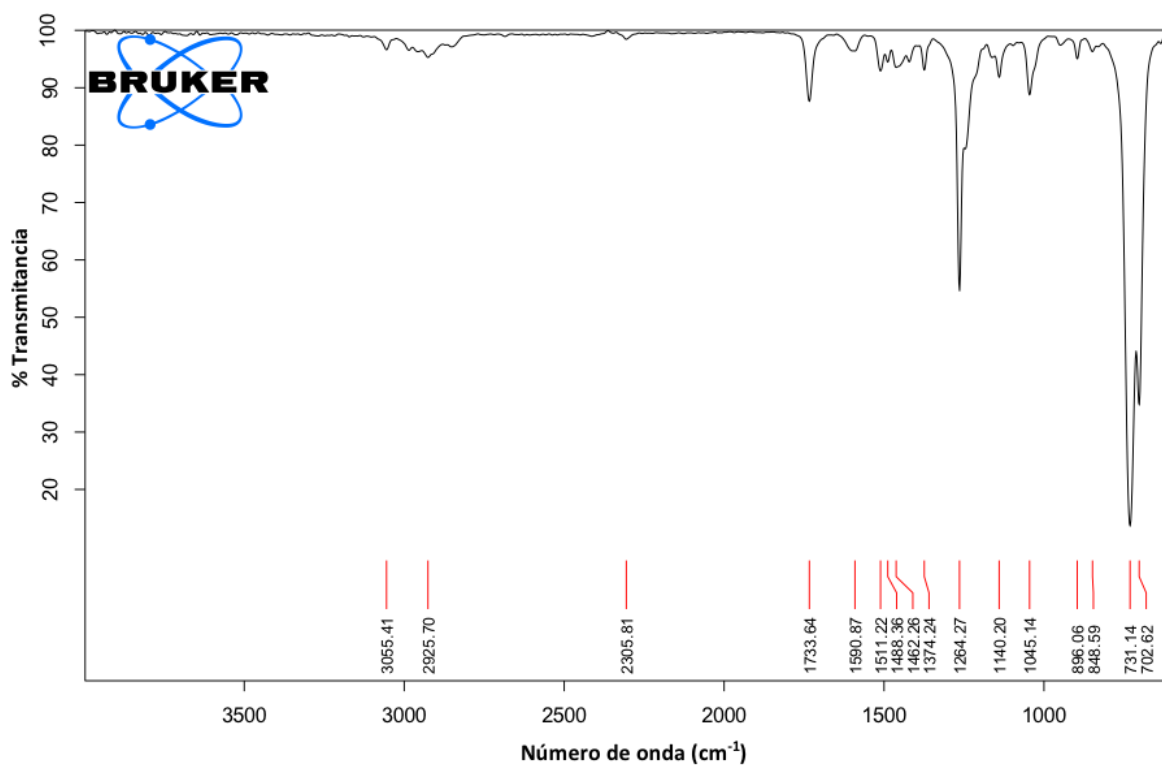
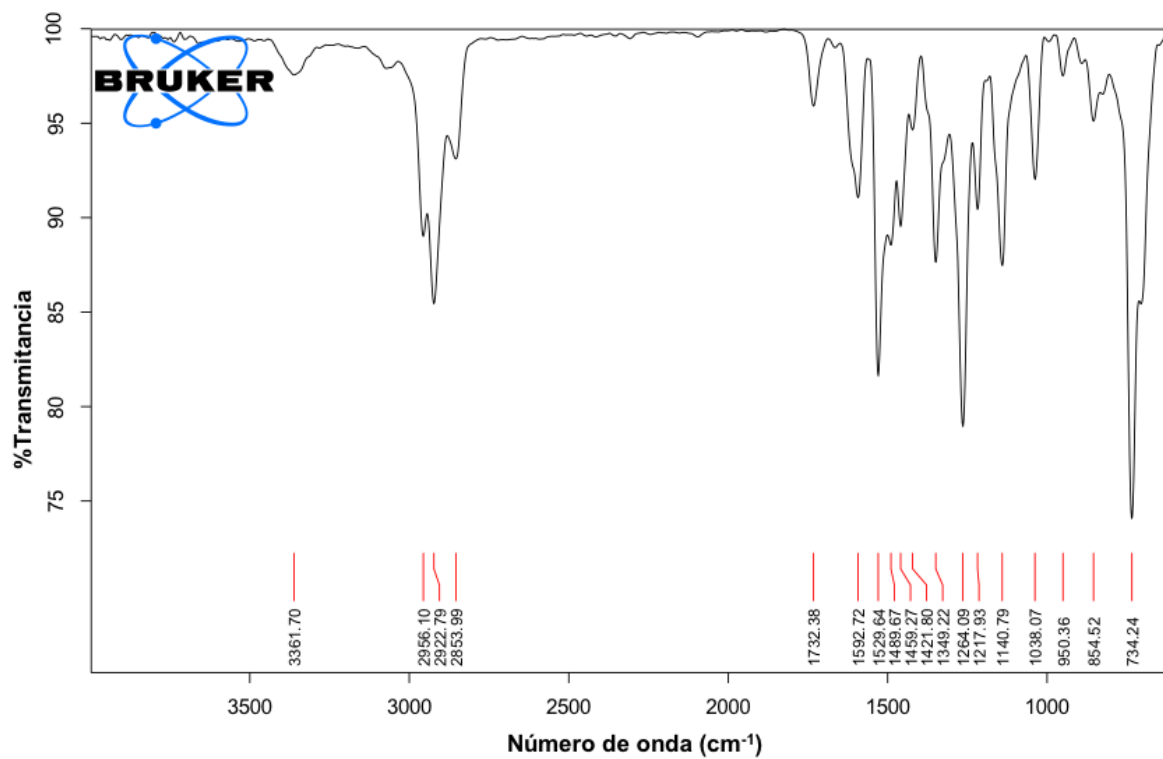
Anexos IR

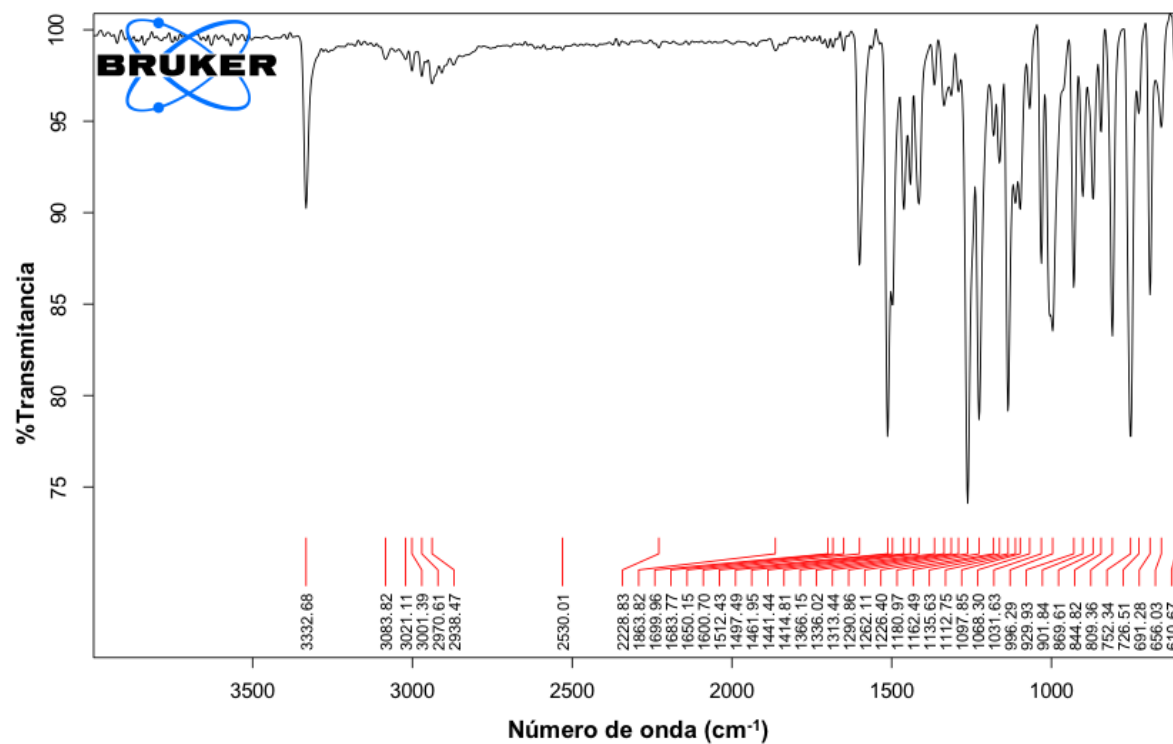
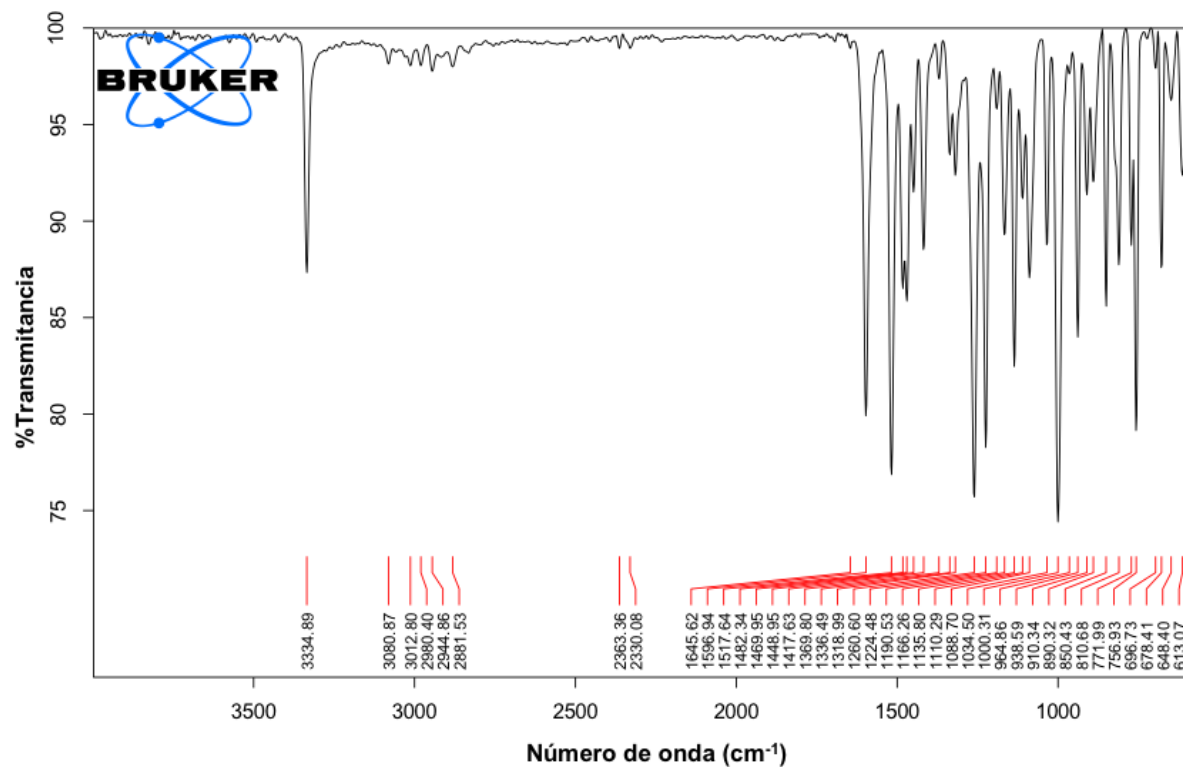
Espectros de infrarrojo (IR) de los compuestos sintetizados

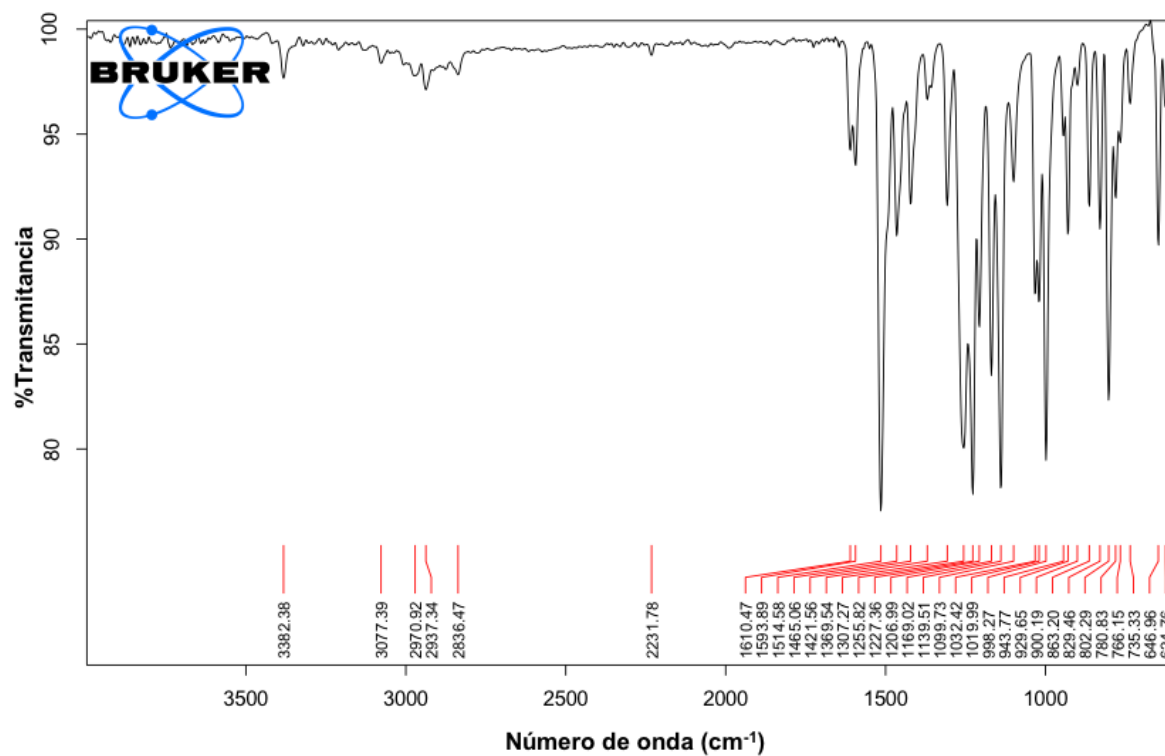
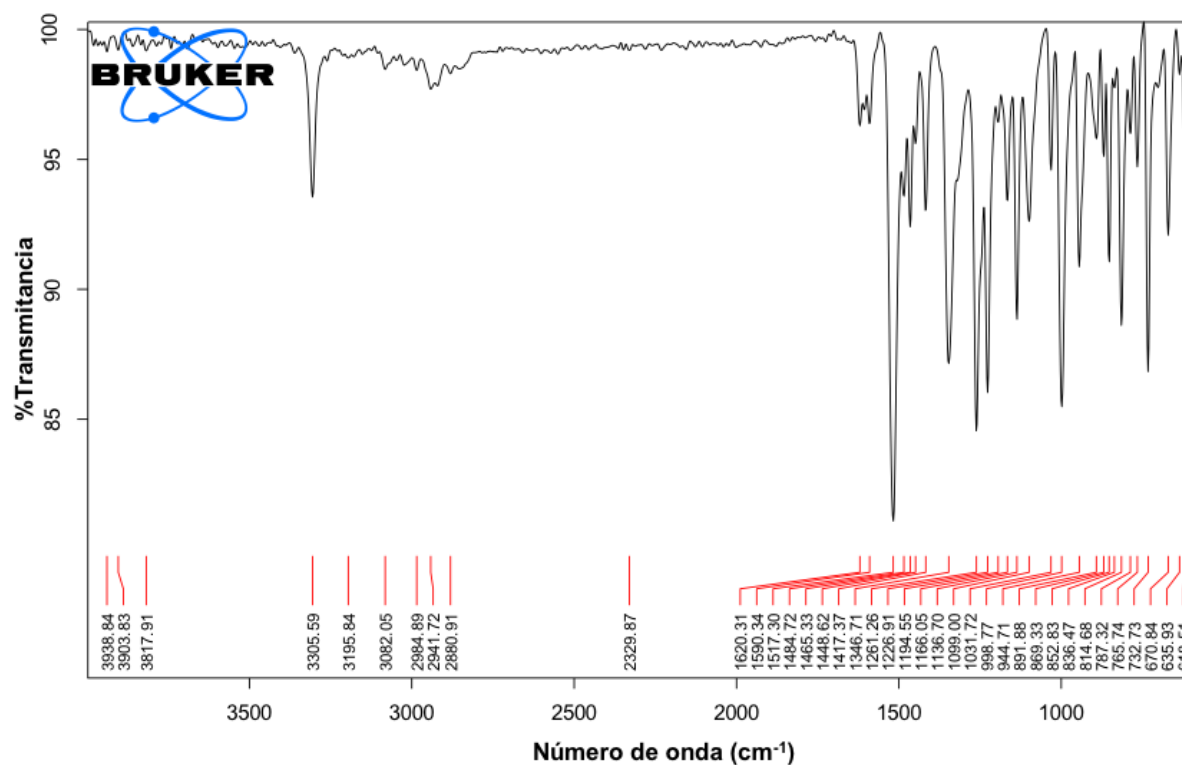
Anexo 1. Espectro de infrarrojo del compuesto 3.

Anexo 2. Espectro de infrarrojo del compuesto 4.**Anexo 3.** Espectro de infrarrojo del compuesto 7.

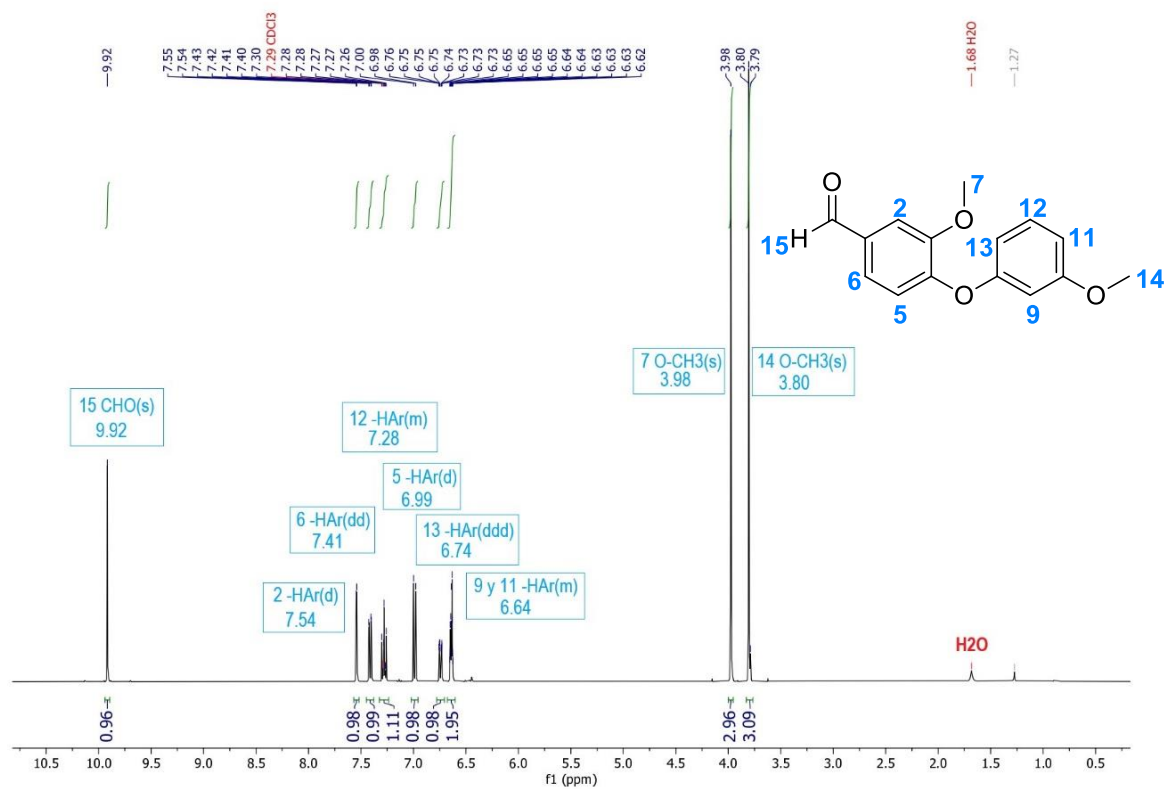
Anexo 4. Espectro de infrarrojo del compuesto **8**.

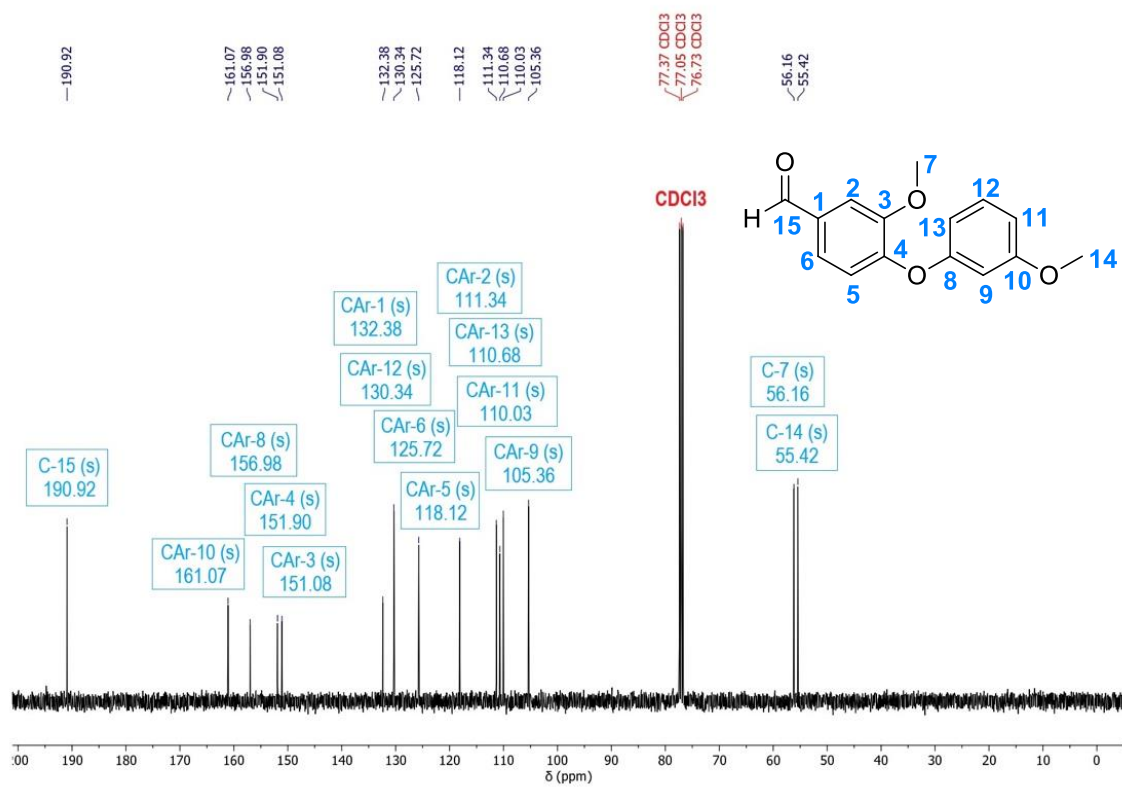
Anexo 5. Espectro de infrarrojo del compuesto **9**.**Anexo 6.** Espectro de infrarrojo del compuesto **10**.

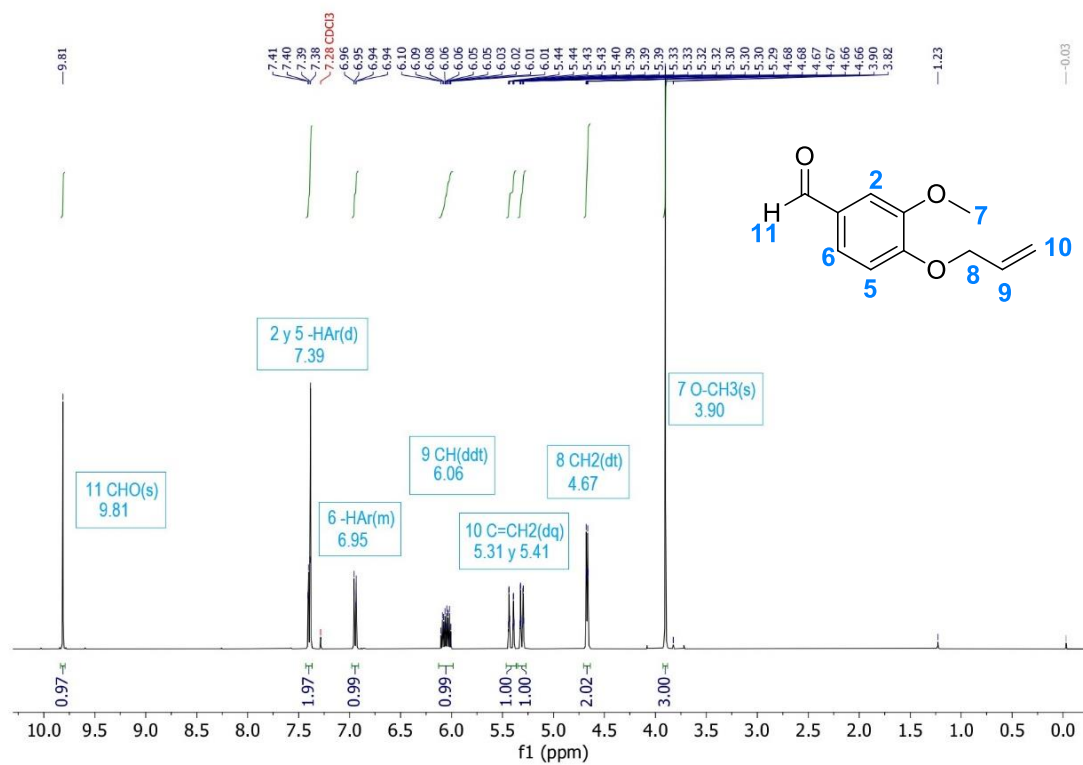
Anexo 7. Espectro de infrarrojo del compuesto 11.Anexo 8. Espectro de infrarrojo del compuesto 12.

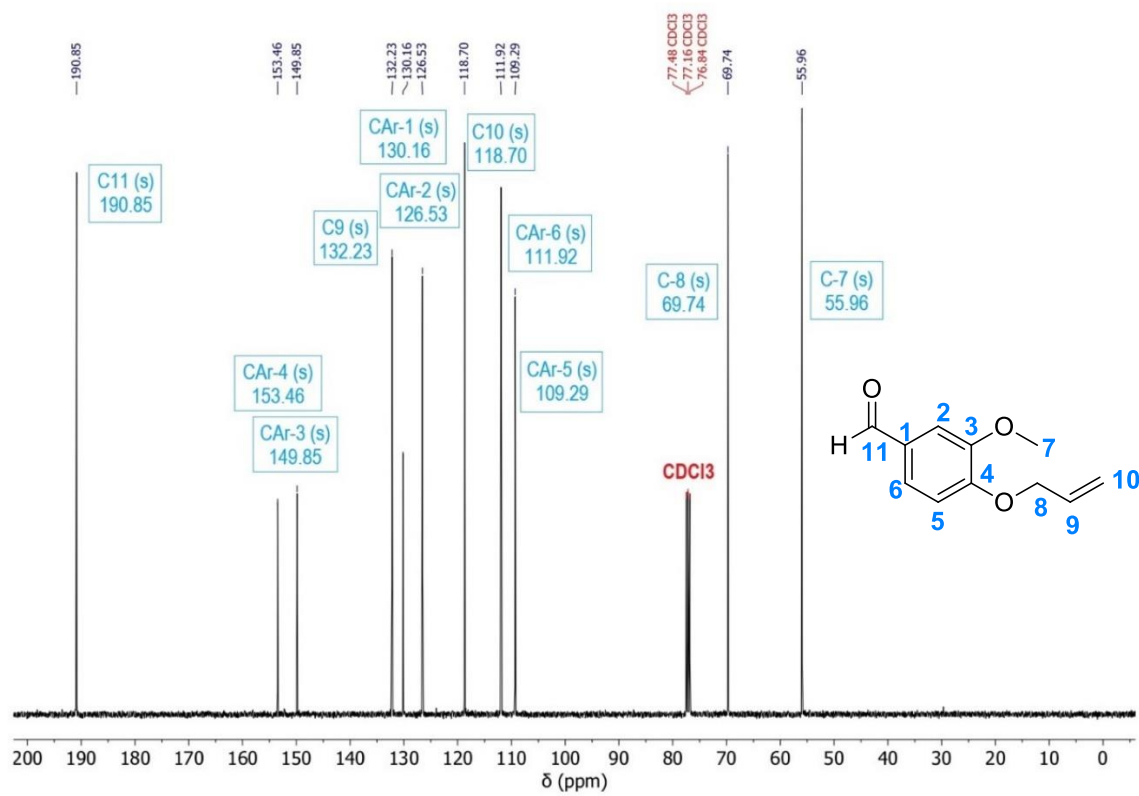
Anexo 9. Espectro de infrarrojo del compuesto 13.Anexo 10. Espectro de infrarrojo del compuesto 14.

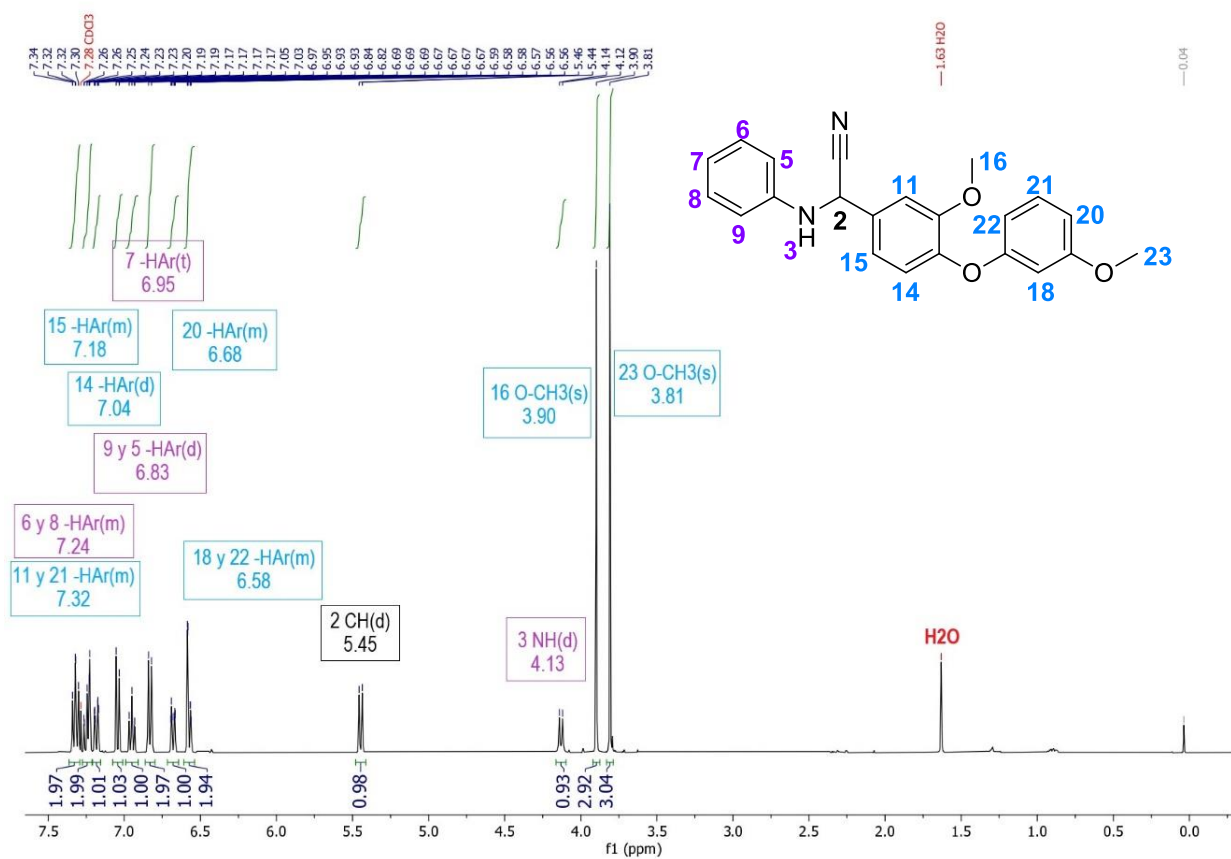
Anexos RMN

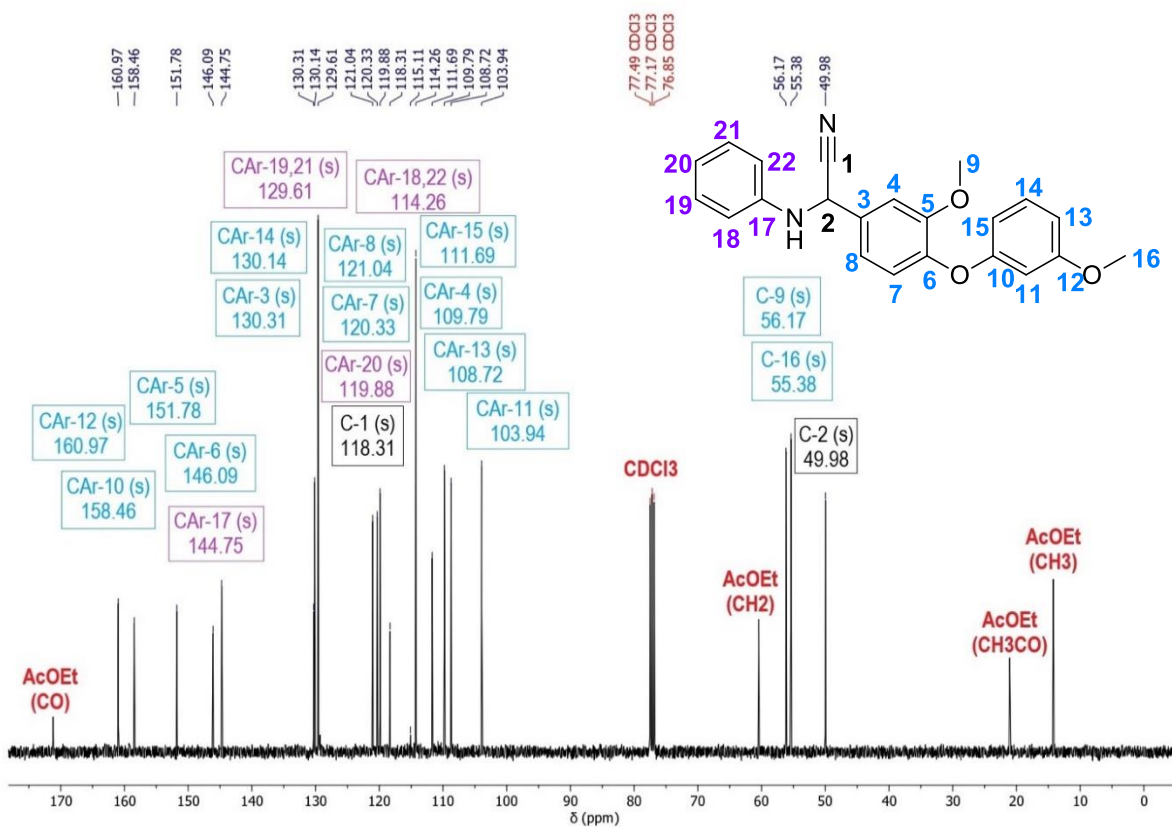
Espectros de RMN (^1H y ^{13}C) de los compuestos sintetizadosAnexo 11. Espectro ^1H RMN del compuesto **3**.

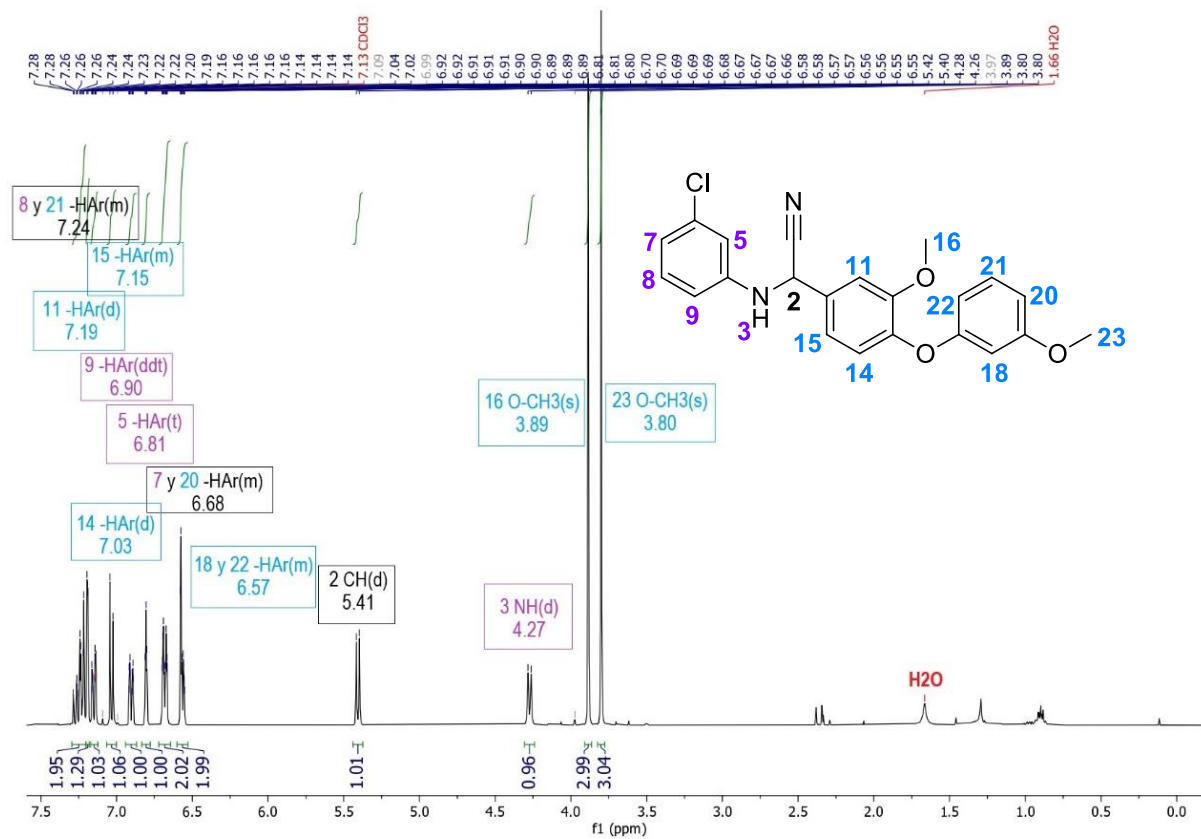
Anexo 12. Espectro ^{13}C RMN del compuesto **3**.

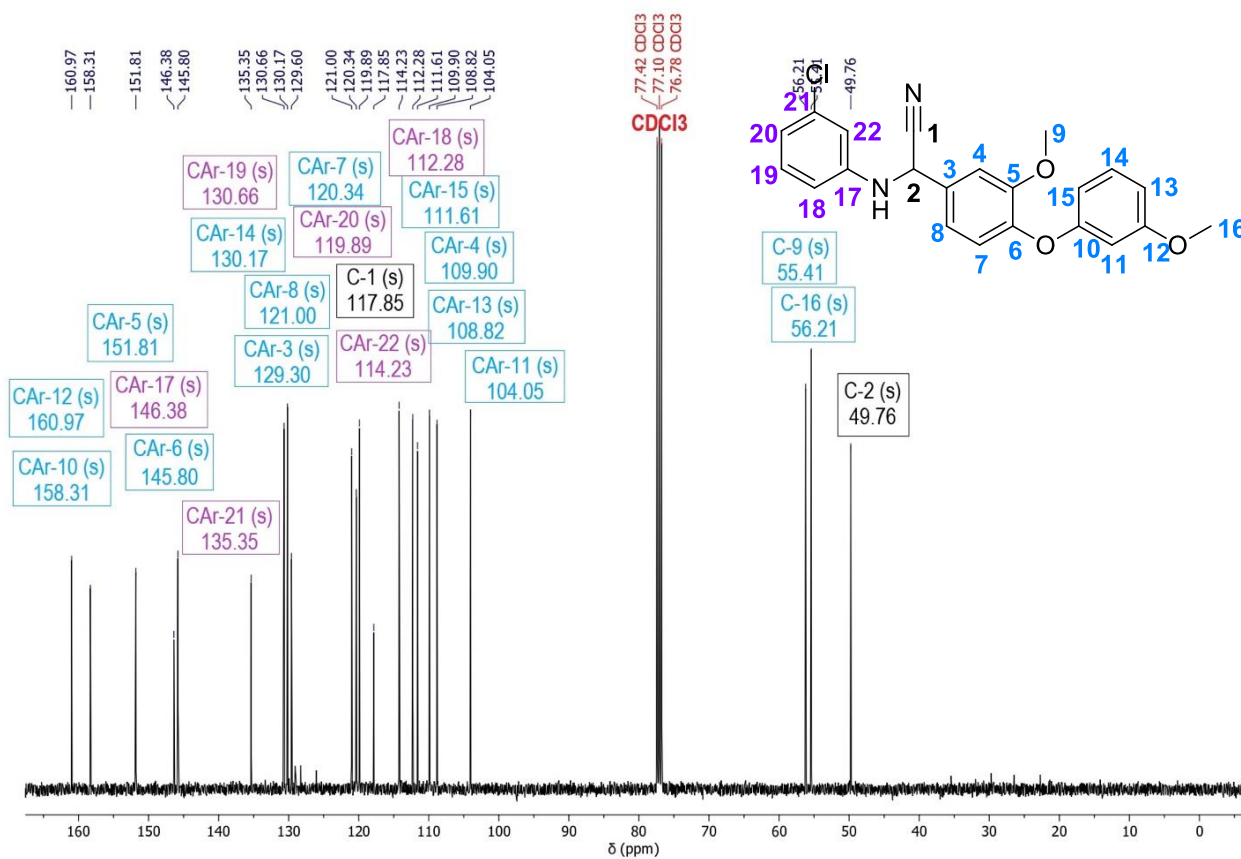
Anexo 13. Espectro ^1H del compuesto **4**.

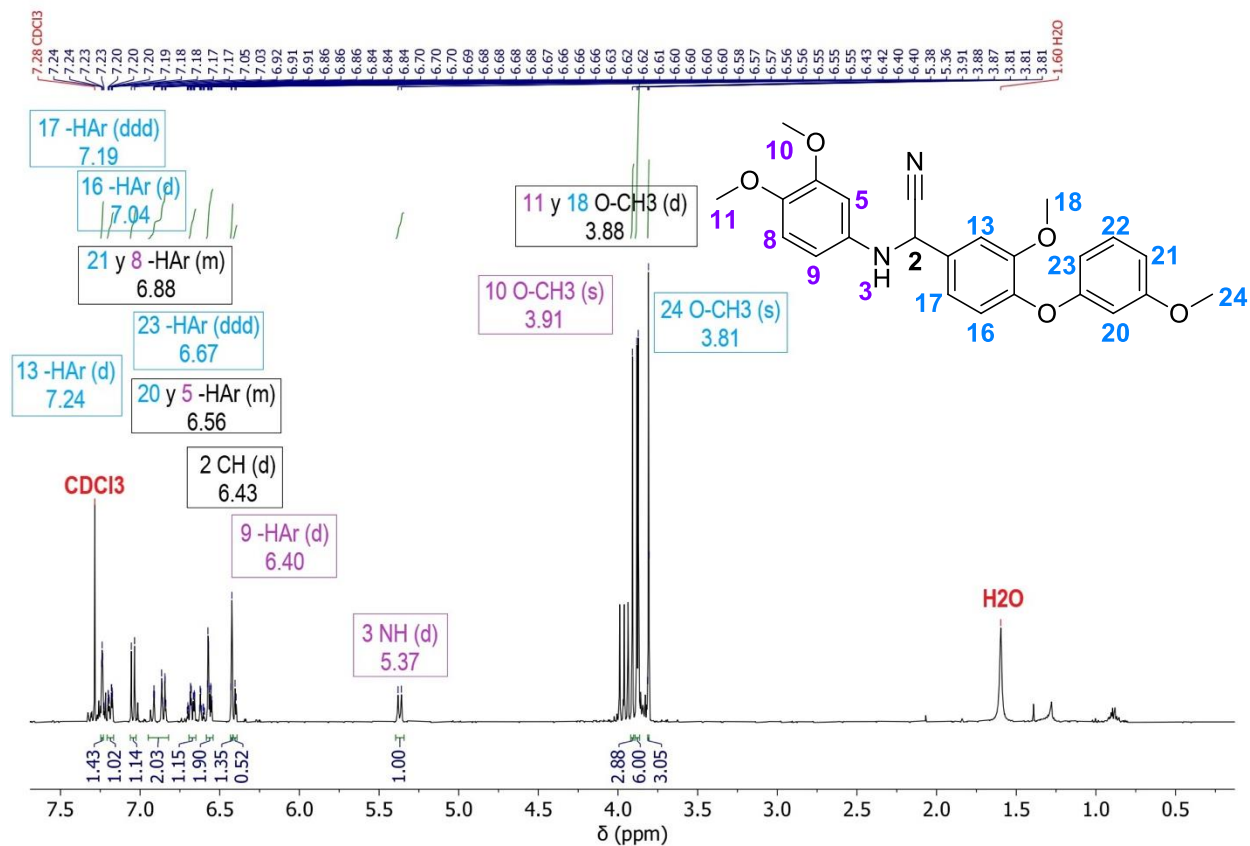
Anexo 14. Espectro ^{13}C del compuesto **4**.

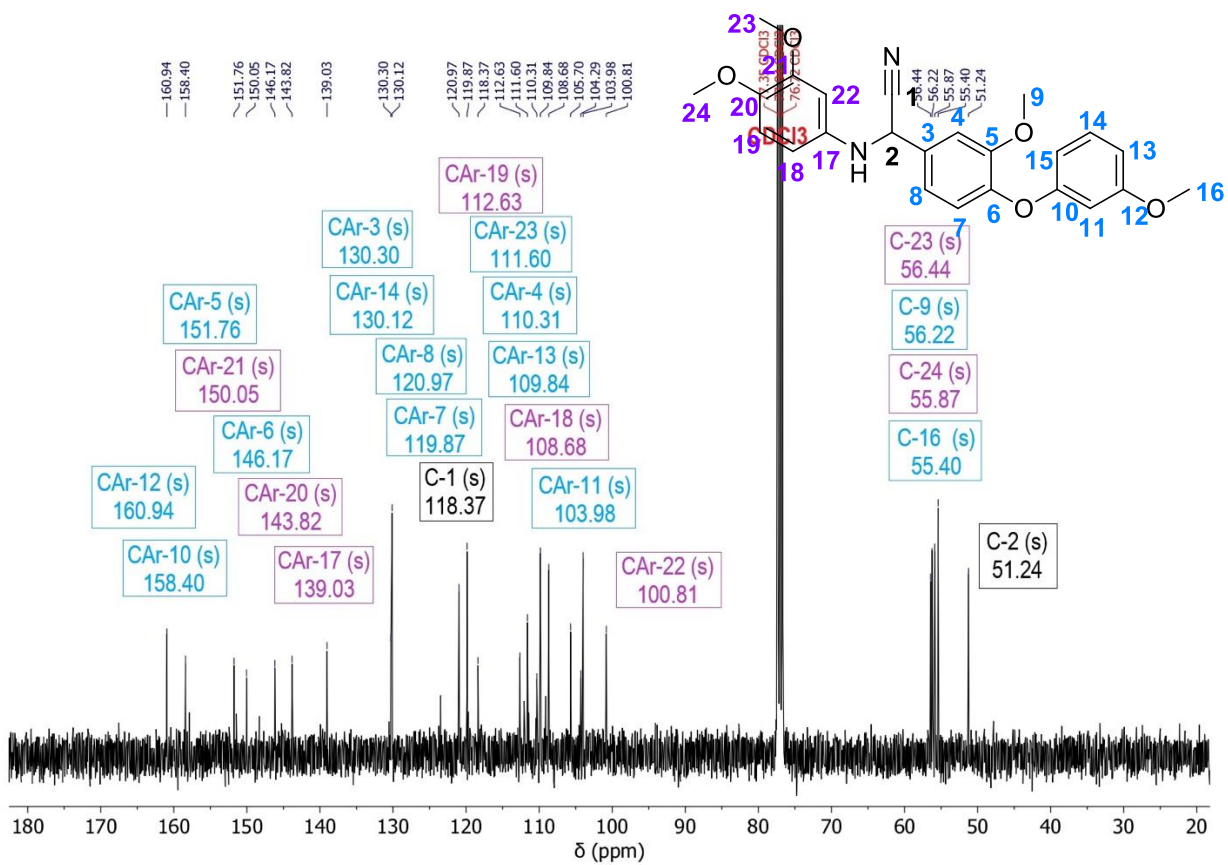
Anexo 15. Espectro ^1H del compuesto 7.

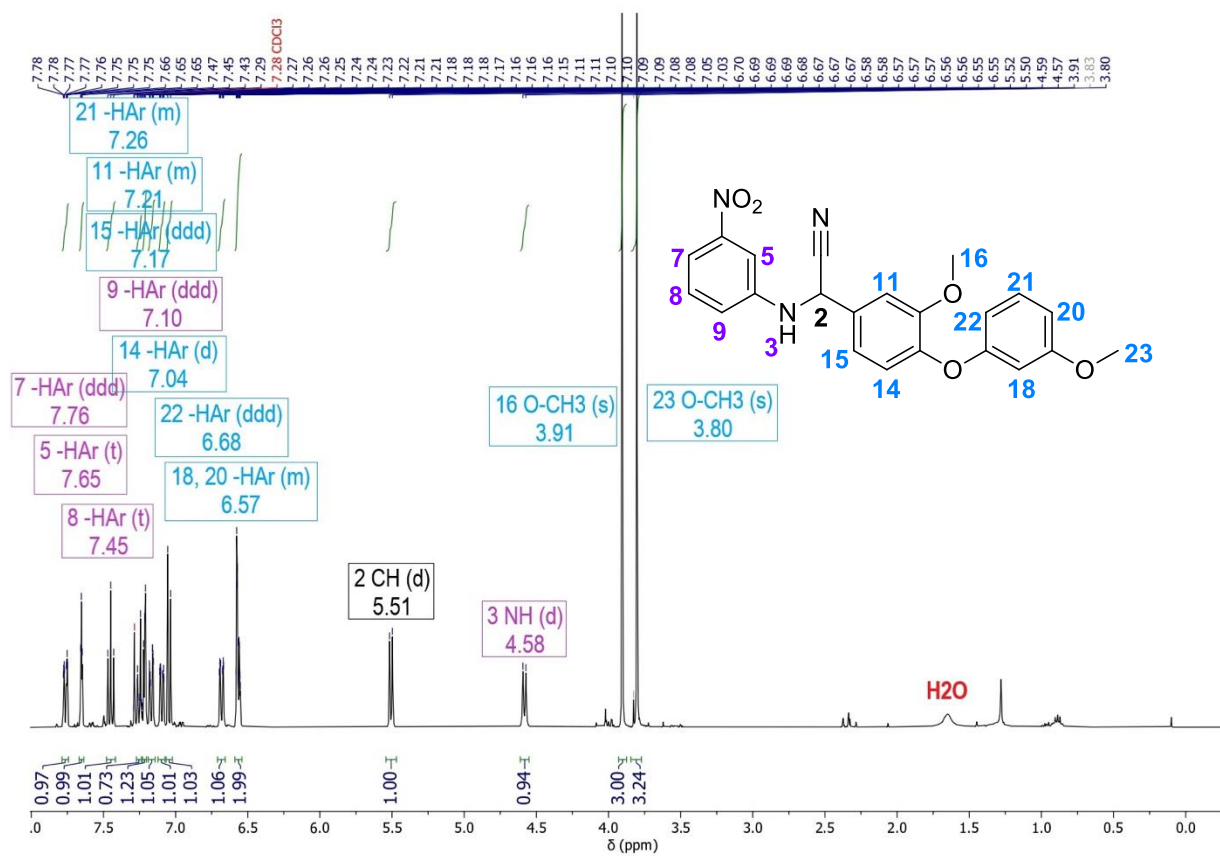
Anexo 16. Espectro ^{13}C del compuesto **7**.

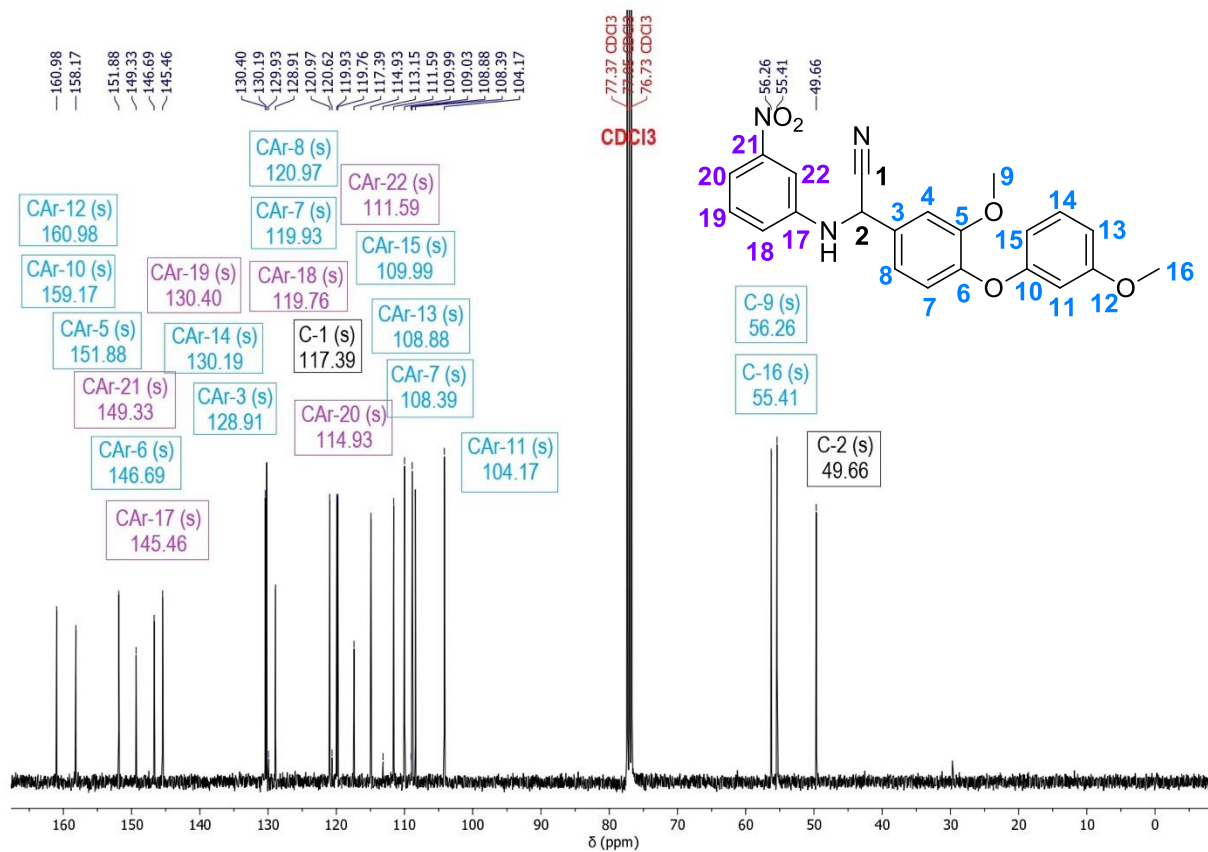
Anexo 17. Espectro ^1H del compuesto **8**.

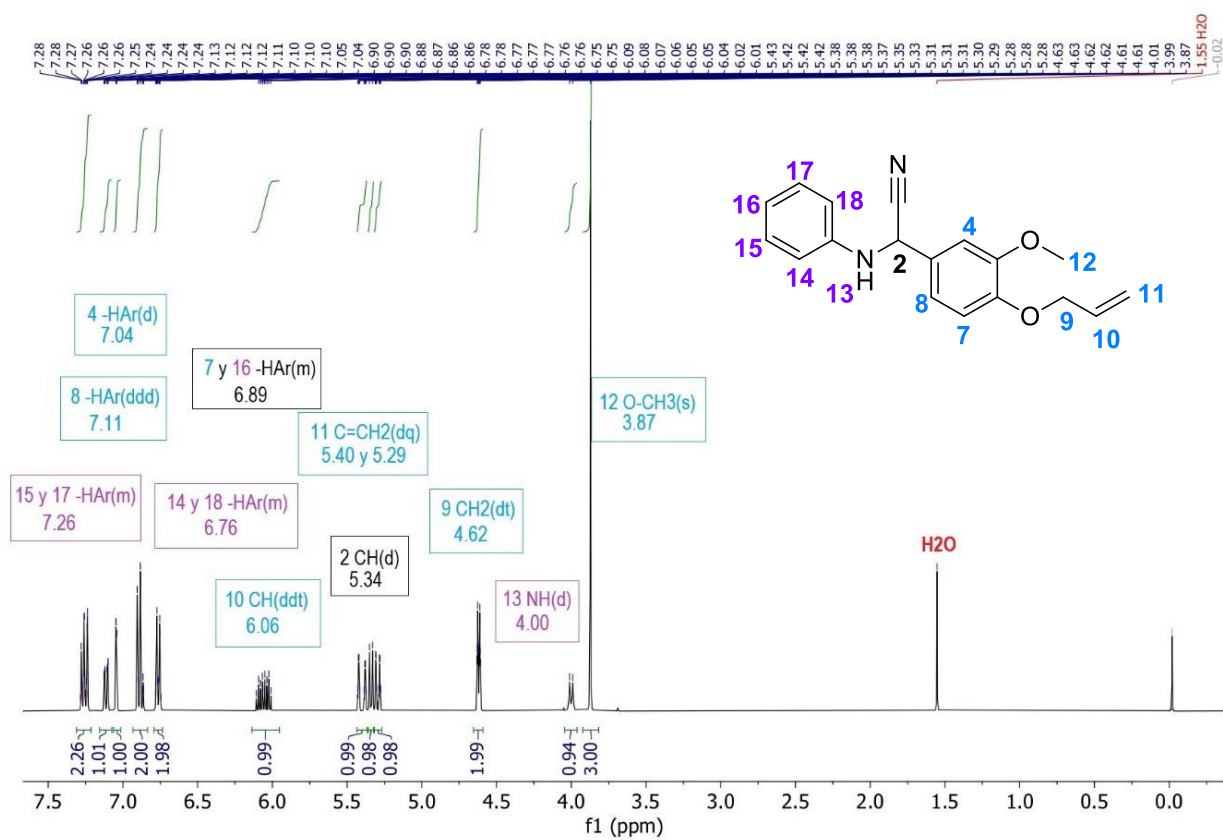
Anexo 18. Espectro ^{13}C del compuesto **8**.

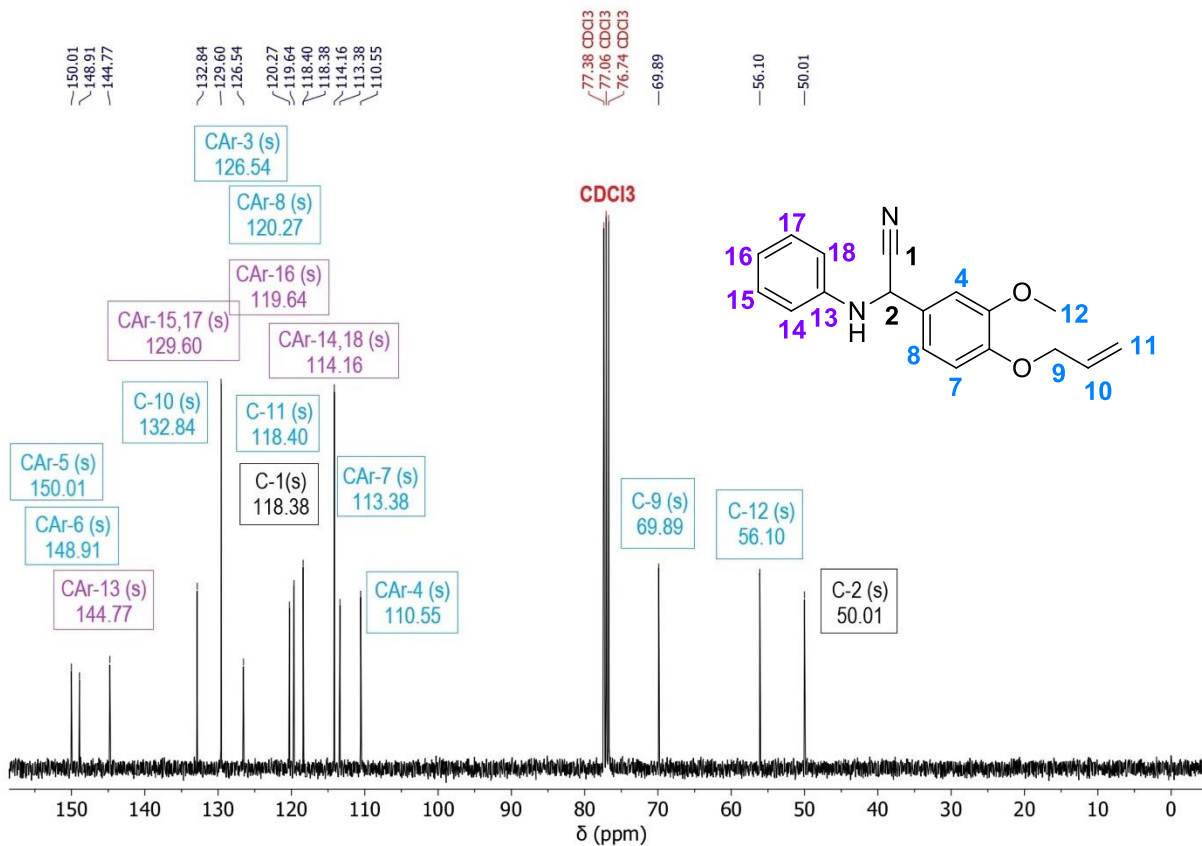
Anexo 19. Espectro ^1H del compuesto **9**.

Anexo 20. Espectro ^{13}C del compuesto **9**.

Anexo 21. Espectro ^1H del compuesto **10**.

Anexo 22. Espectro ^{13}C del compuesto **10**.

Anexo 23. Espectro ^1H del compuesto **11**.

Anexo 24. Espectro ^{13}C del compuesto **11**.

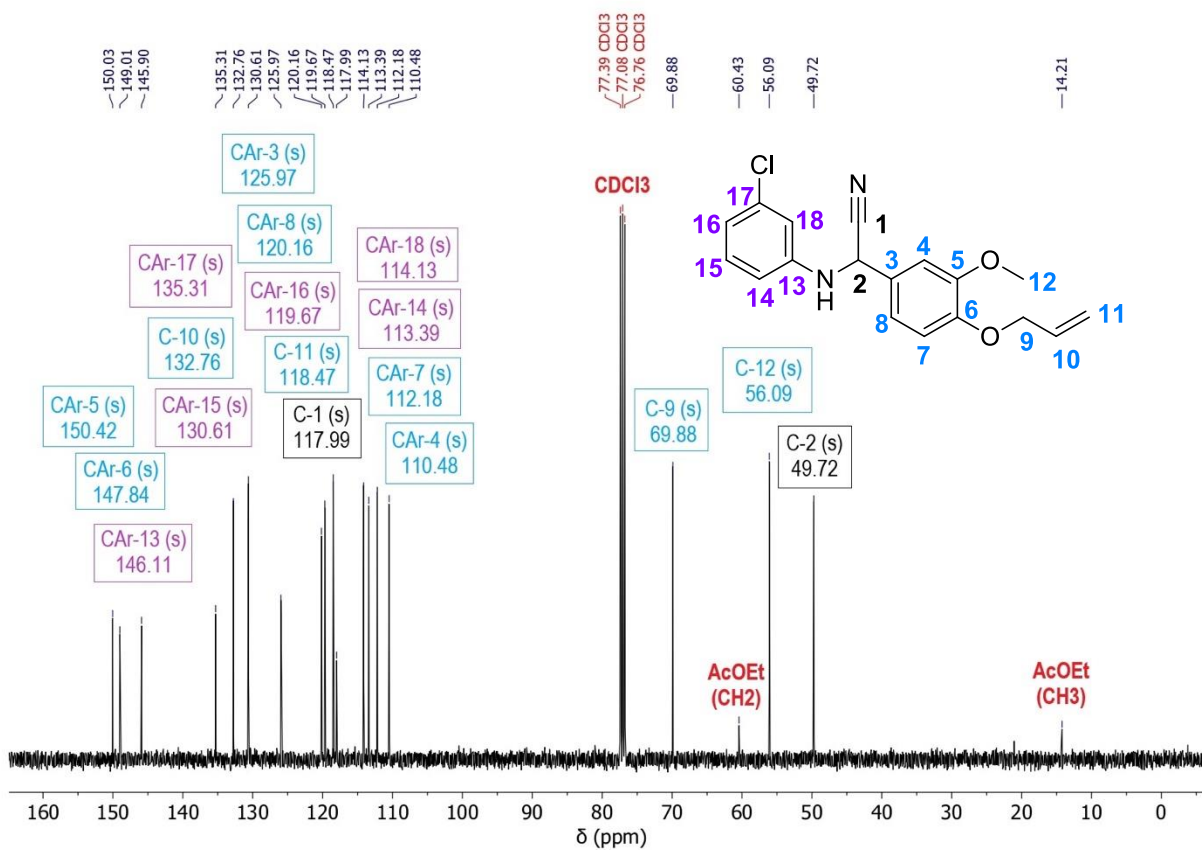
Chemical structure of compound 10 is shown in the top right corner. The structure is a substituted benzene ring with a chlorine atom (18), a cyano group (2), and a methoxy group (12). The methoxy group is attached to a benzene ring (4, 7, 8, 9, 10, 11) which also has a cyano group (2) and a methoxy group (12). The methoxy group is attached to a benzene ring (4, 7, 8, 9, 10, 11) which also has a cyano group (2) and a methoxy group (12). The methoxy group is attached to a benzene ring (4, 7, 8, 9, 10, 11) which also has a cyano group (2) and a methoxy group (12).

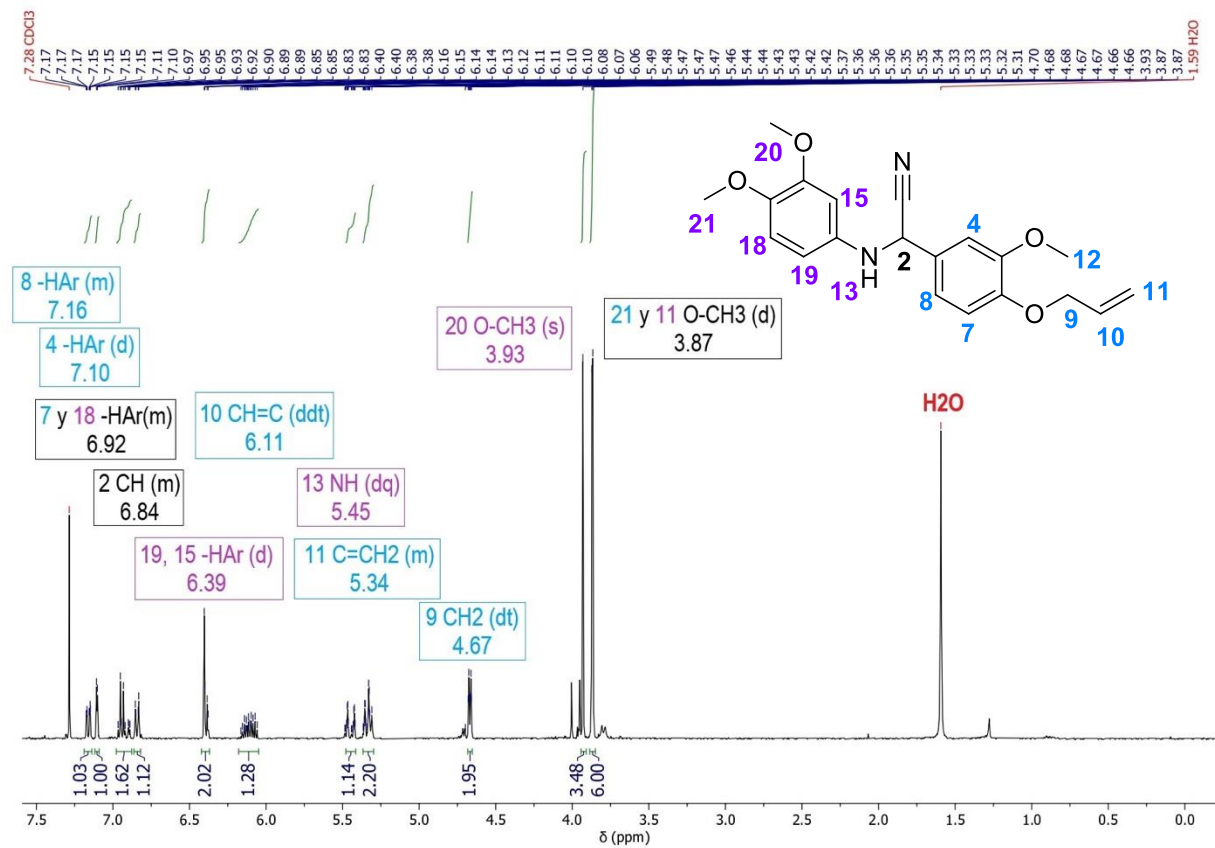
¹H NMR spectrum (CDCl₃) of compound 10. The spectrum shows peaks from 0.00 to 7.26 ppm. Key peaks are labeled:

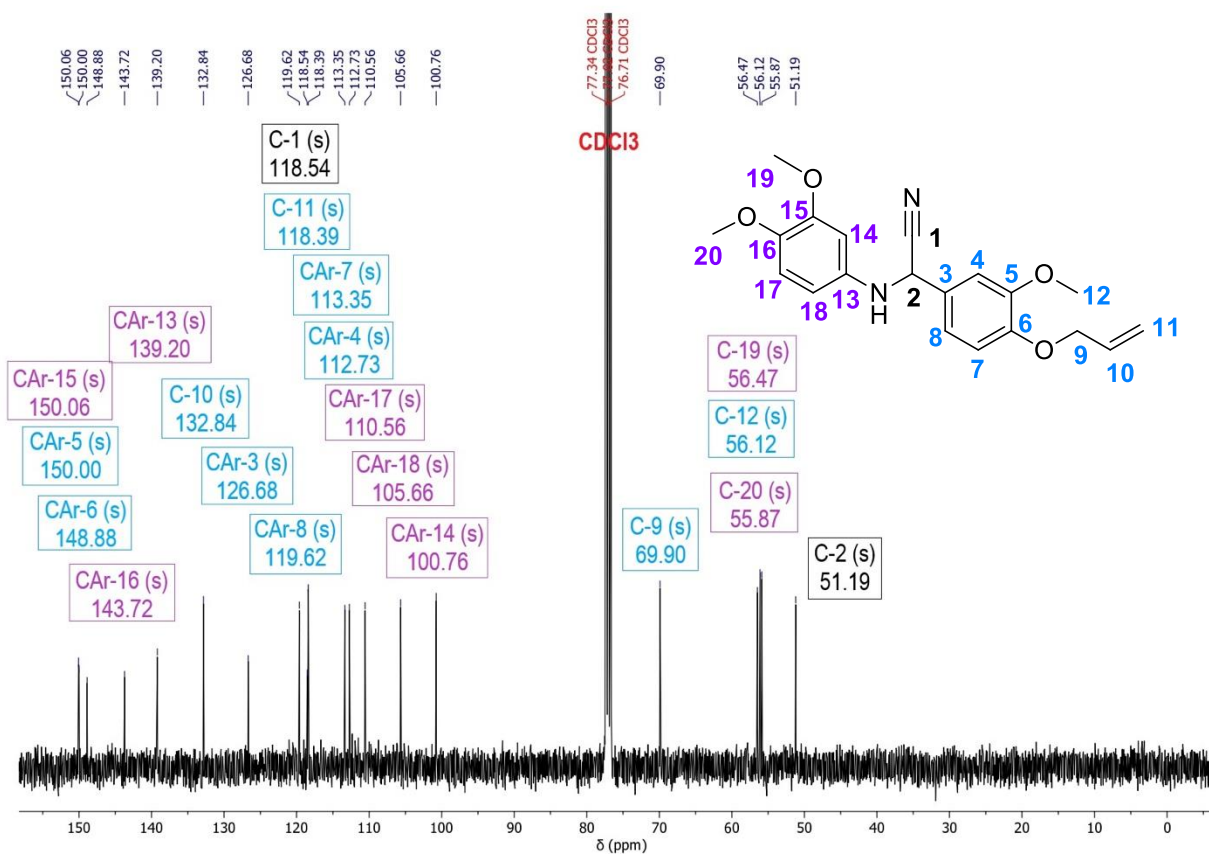
- 8-HAr(ddd) 7.11
- 4-HAr(d) 7.03
- 7-HAr(d) 6.92
- 17-HAr(ddd) 6.87
- 15-HAr(t) 6.77
- 19-HAr(ddd) 6.65
- 10-CH=C(ddt) 6.07
- 2-CH(dq) 5.42
- 9-CH₂(dt) 4.64
- 11-C=CH₂(m) 5.32
- 13-NH(m) 4.13
- 12-O-CH₃(s) 3.89
- AcOEt CH₃CO 2.0
- H₂O 1.5
- AcOEt CH₂CH₃ 1.2

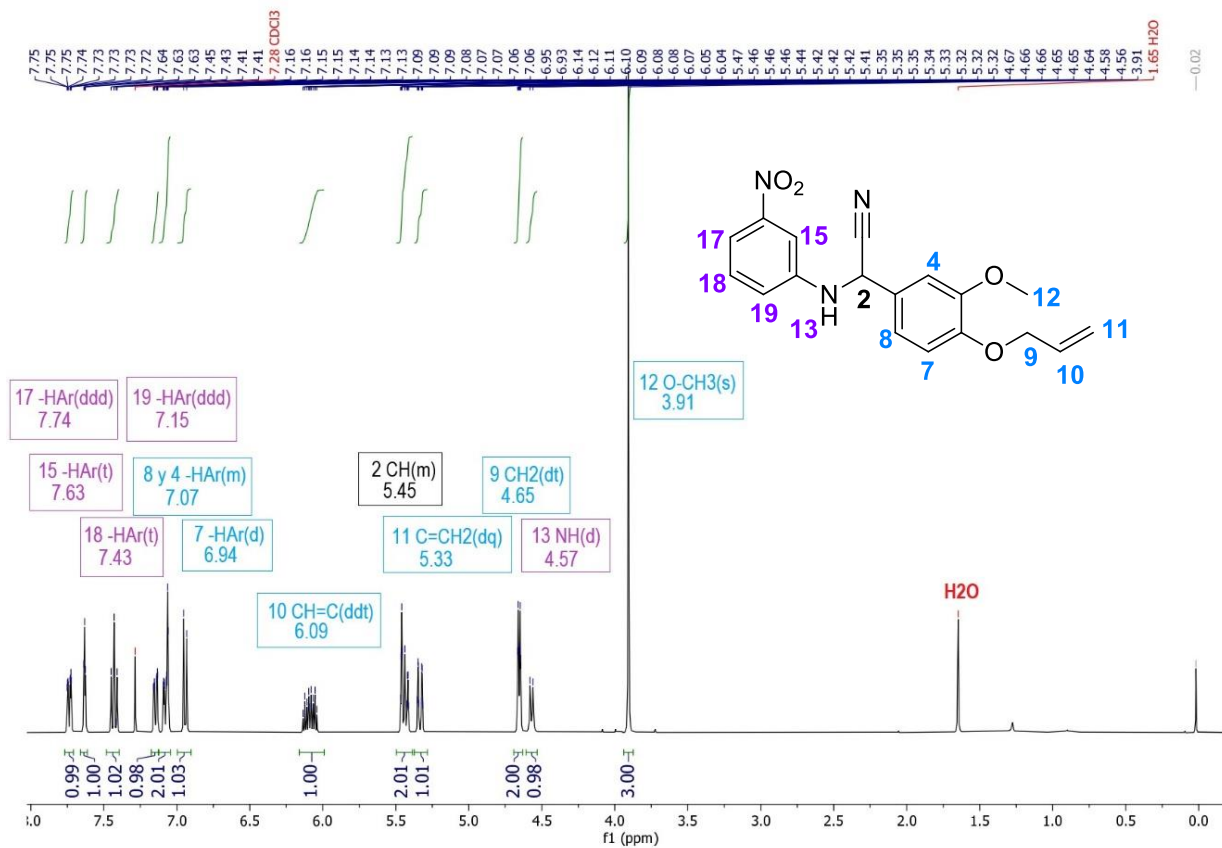
Integration values are shown below the baseline:

- 0.99, 0.97, 0.95, 0.99, 0.96, 0.99, 1.00
- 1.00
- 1.02, 2.01
- 2.01
- 1.35, 3.00

Anexo 26. Espectro ^{13}C del compuesto **12**.

Anexo 27. Espectro ^1H de del compuesto **13**.

Anexo 28. Espectro ^{13}C del compuesto **13**.

Anexo 29. Espectro ^1H del compuesto **14**.

Anexo 30. Espectro ^{13}C del compuesto **14**.