

**REACCIÓN DE STRECKER COMO PROCESO DE CIANACIÓN  
CATALÍTICO DE TRES COMPONENTES: ACCESO FÁCIL DE  
OBTENCIÓN DEL ALCALOIDE GIRGENSOHNINA Y SUS ANÁLOGOS**

---

**AURORA LISETTE CARREÑO OTERO**

**Trabajo de grado para  
optar al título de Química**



**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR  
ESCUELA DE QUÍMICA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
BUCARAMANGA  
2010**

**REACCIÓN DE STRECKER COMO PROCESO DE CIANACIÓN  
CATALÍTICO DE TRES COMPONENTES: ACCESO FÁCIL DE  
OBTENCIÓN DEL ALCALOIDE GIRGENSOHNINA Y SUS ANÁLOGOS**

**Autora**

**AURORA LISETTE CARREÑO OTERO**

**Director**

**Prof. VLADIMIR V. KOUZNETSOV, *PhD, DSc***

**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR  
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
ESCUELA DE QUÍMICA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
BUCARAMANGA**

**2010**

*A Dios, que traza mi camino y me acompaña siempre, rodeándome de  
personas que me demuestran que nunca estoy sola.*

*A mi Aurora y mi  
Felicidad.*

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer y hacer un público reconocimiento a todas aquellas personas que contribuyeron para que fuera posible la realización de este trabajo de investigación:

En primer lugar, a mi director de tesis, Vladimir V. Kouznetsov, Químico *PhD*, *DSc*, por la confianza que deposito en mi desde el inicio, por en muchas ocasiones creer en mi mas que nadie, por su paciencia, comprensión y apoyo durante todo el proceso y sobre todo gracias por haberme dado la oportunidad de trabajar bajo su sabia orientación en el mejor laboratorio de investigación de la Universidad, donde aprendi que todo es posible si se trabaja con humildad, con disciplina y sobre todo amando, respirando y viviendo la verdadera Sintesis Organica.

A mi familia, en especial a mi tio Martín y a mi tia Angela por su apoyo y comprensión, por tratarme siempre como una hija, por velar por mi bien y por nunca dejarme desfallecer. A mi abuela Doña Feli por su amor maternal y por su comunicación directa con Diosito, porque siempre abogó por mi aunque no lo mereciera. Pero sobre todos a mi MADRE, por su amor abnegado, por su fuerza para afrontar tantas cosas... Mamita gracias por todo lo que soy y todo lo que no, espero que este sea el comienzo de tu cosecha.

A mis mosqueteras, Andrea Peña, Deisy Rodriguez y Laura Chaparro, compañeras de tantas batallas, por su sincera amistad, compañía y comprensión durante todos estos años de amistad. Por su lealtad, colaboración desinteresada y por su respaldo frente a la vida... Las adoro con todo mi corazón. A Alex Carrillo por enseñarme a darle a cada cosa solo la importancia que se merece y por demostrarme que nada pasa por casualidad pero sobre todo por su fe en mi, por traer a mi vida tanta alegría permitiendome ser así de feliz.

A Johan Gallo, Sergio Martinez, Julian Ricardo, Jenifer Ortiz y Cesar Bernal por su compañía y sabios consejos, por su paciencia conmigo y por su cariño que se que es sincero. Ya saben que ocupan un lugar muy especial en mi corazón. A todos aquellos que me acompañaron y me ayudaron a recorrer este camino, a mis amigos de la U, del cole, de Kiwanis y de Couch Surfing, por las largas estudiadas, por las largas trashedas, por las aventuras y disparates... a todos mil gracias, esta es una deuda que nunca podre saldar.

A los Profesores Moncaleano y Molina por su importante labor como evaluadores de mi tesis. A la Doctora Elena Stashenko y su laboratorio de Cromatografía por la toma de los espectros de masas, a la Doctora Leonor Vargas y al Magister Amner Muñoz, del LQOBio-UIS, por su colaboración en la realización de los ensayos de inhibición de la enzima AChE.

A Diego Fernando Amado Torres, Químico *MSc*, Carlos Mario Melendez Químico *MSc* (próximamente Doctor), Karime Luna, estudiante de maestria y Gregorio Hernandez, Químico *MSc* por su contribución desinteresada, sabios consejos y comprensión. Por darme ese “empujón” que me llevo a seguir mi sueño y realizar mi tesis de grado en Síntesis Orgánica, y nunca dejarme rendir.

A aquellos que comparten esta misma pasión por la química orgánica, y que me enseñaron no solo acerca de reacciones y purificaciones, sino que dejaron en mi muchas enseñanzas que estoy segura me llevaron a ser mejor persona, a el profesor Juan Manuel Urbina, John Bermúdez, Josué S. Bello, Arnold Romero, Fernando Rojas, Diego Merchán, Carlos Puerto, Cesar Ortiz, Diego Torres, Elvis Robles, Cesar Sánchez, Javier Gómez y Jose Luis. A todos ellos por ser más que mis compañeros de trabajo, y algunos además por ser el hombre incondicional donde siempre encontré y se que seguire encontrando apoyo.

## CONTENIDO

	Pág.
<b>INTRODUCCIÓN</b>	
<b>2. ESTADO DEL ARTE</b>	<b>3</b>
<b>2.1 HISTORIA E IMPORTANCIA DE LOS COMPUESTOS NATURALES DEL TIPO METABOLITOS SECUNDARIOS</b>	<b>3</b>
<b>2.2 CIANOGENÉESIS</b>	<b>5</b>
<b>2.3 COMPUESTOS CIANOGENÉICOS</b>	<b>6</b>
2.3.1 Glicósidos cianogénicos	7
2.3.2 Alcaloides	11
2.3.3 Alcaloides cianogénicos. Alcaloides piperidínicos y pirrolidínicos	12
<b>2.4 ENSAYOS BIOLÓGICOS</b>	<b>13</b>
2.4.1 Acetilcolina y acetilcolinesterasa	13
2.4.2 Inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa	14
2.4.3 Enfermedad de Alzheimer. Tratamientos	15
<b>2.5 CONSTRUCCION DE <math>\alpha</math>-AMINONITRILOS</b>	<b>17</b>
2.5.1 Reacción de Strecker. Antecedentes	17
2.5.2 Fuentes de cianuro	18
2.5.3 Catalizadores	20
2.5.3.1 Catalizadores soportados	20
<b>2.6 MÉTODOS SINTÉTICOS PARA LA GENERACIÓN DE <math>\alpha</math>-AMINONITRILOS</b>	<b>21</b>
2.6.1 Empleo de ácidos de Lewis	21
2.6.2 Empleo de la acetona cianohidrina en la reacción de Strecker	22

2.6.3 Empleo del catalizador ácido clorosulfónico soportado sobre gel de sílice	24
2.6.4 Condensación de tres componentes. Productos no esperados	26
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN</b>	<b>28</b>
<b>4. HIPÓTESIS DEL TRABAJO</b>	<b>29</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>30</b>
5.1. Objetivo general	30
5.2. Objetivos específicos	30
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>31</b>
<b>6.1. SÍNTESIS DE PRECURSORES</b>	<b>33</b>
6.1.1 Obtención del precursor acetona cianhidrina	33
6.1.2 Preparación del catalizador ácido soportado en gel de sílice	33
<b>6.2 ESTUDIO PREELIMINAR DE LA REACCIÓN DE STRECKER</b>	<b>34</b>
6.2.1 Obtención de las aldiminas	34
6.2.2 Cianación del enlace imínico	36
6.2.3 Aislamiento del producto 4'c	36
6.2.4 Reducción del enlace imínico	
6.2.5 N-Acilación de los productos amínicos <u>5a,b</u> generación de sistemas N-acriloil y N-cloroacetil	40
<b>6.3 SÍNTESIS DEL ALCALOIDE GIRGENSOHNINA Y SUS DE ANÁLOGOS</b>	<b>43</b>
6.3.1 Obtención de la girgensohnina <u>12</u>	43
6.3.2 Obtención de los análogos <u>15b,c</u> de la girgensohnina <u>12</u>	44

6.3.3 Obtención de los análogos <u>18</u> y <u>19</u> de la girgensohnina <u>12</u>	46
6.3.4 O-Acilación del producto <u>15c</u> . Generación de sistemas O-acriloil y O-cloroacetil	51
<b>7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	<b>54</b>
7.1 SÍNTESIS DE LAS ALDIMINAS <u>3a,b</u>	54
7.2 GENERACIÓN DE LOS $\alpha$ -AMINONITRILOS <u>4</u>	55
7.3 REDUCCIÓN DEL ENLACE IMINICO DE LAS ALDIMINAS <u>3</u>	59
7.4 SÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS <u>8</u> Y <u>9</u> N- ACILADOS.	62
7.5 SINTESIS DEL ALCALOIDE <i>GIRGENSOHNINA</i> <u>12</u>	70
7.6 GENERACIÓN DE LOS ANÁLOGOS DEL ALCALOIDE <u>12</u> .	73
7.6.1 Análogos <u>15b,c</u> .	73
7.6.2 Análogos <u>18a-c</u> y <u>19a-c</u>	76
7.6.3 O-Acilación del producto <u>15c</u>	82
7.7 RESULTADOS DEL ESTUDIO DE BIOACTIVIDAD DE LOS ALCALOIDE <u>12</u> Y DE SUS ANALOGOS <u>18</u> Y <u>19</u> .	85
7.7.1 Evaluación de los productos obtenidos	85
<b>8. CONCLUSIONES</b>	<b>89</b>
<b>9. RECOMENDACIONES</b>	<b>91</b>
<b>10. ANEXOS</b>	<b>92</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>123</b>

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b> Enfermedad de Buka Buka. Zona tropical de alto riesgo	6
<b>Figura 2.</b> La amigdalina. Frutos comestibles que le contienen	8
<b>Figura 3.</b> Fuentes aminoacídicas de los alcaloides pirrolidínicos y piperidínicos	12
<b>Figura 4.</b> Semejanzas estructurales de la gircensohnina y el Dhurrin	12
<b>Figura 5.</b> Mecanismo simplificado de la degradación de la acetilcolina en el sitio activo de la AChE	14
<b>Figura 6.</b> Fragmentograma del producto <u>3a</u>	55
<b>Figura 7.</b> Fragmentograma del producto <u>4'c</u>	57
<b>Figura 8.</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN del producto <u>4'c</u>	57
<b>Figura 9.</b> Resultados de IR de la aldimina <u>3a</u> y su producto de reducción <u>5a</u>	60
<b>Figura 10.</b> Fragmentograma del producto <u>5a</u>	60
<b>Figura 11.</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN de los productos <u>3a</u> y <u>5a</u>	61
<b>Figura 12.</b> Fragmentograma del producto <u>8a</u>	63
<b>Figura 13.</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN del producto <u>8b</u>	64
<b>Figura 14.</b> Ampliación de las señales observadas para el producto <u>8b</u>	64
<b>Figura 15.</b> Isómeros rotacionales para la acroleilamina <u>8b</u>	65
<b>Figura 16.</b> Isómeros rotacionales propuesto para el producto <u>8b</u>	66

<b>Figura 17.</b> Resultado de IR para el producto cloroacetilado <b>5a</b>	68
<b>Figura 18.</b> Fragmentograma del producto <b>9a</b>	68
<b>Figura 19.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del producto <b>9b</b>	69
<b>Figura 20.</b> Fragmentograma del producto <b>12</b>	71
<b>Figura 21.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del producto <b>12</b>	73
<b>Figura 22.</b> Fragmentograma del producto <b>15c</b>	74
<b>Figura 23.</b> Fragmentogramas obtenidos para los productos <b>15b</b>	75
<b>Figura 24.</b> Resultados de IR para el producto <b>18b</b>	78
<b>Figura 25.</b> Fragmentograma del producto <b>18c</b>	78
<b>Figura 26.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del producto <b>18c</b>	79
<b>Figura 27.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN del producto <b>18c</b>	79
<b>Figura 28.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del producto <b>19b</b>	81
<b>Figura 29.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN del producto <b>19b</b>	81
<b>Figura 30.</b> Fragmentograma del producto <b>20</b>	83
<b>Figura 31.</b> Fragmentograma del producto <b>21</b>	83
<b>Figura 32.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN del producto <b>21</b>	84
<b>Figura 33.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ RMN del producto <b>21</b>	84

## LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
<b>Esquema 1.</b> Cianogénesis general del compuesto glicosídico	5
<b>Esquema 2.</b> Aminoácidos proteicos hidrofóbicos precursores	7
<b>Esquema 3.</b> Cianogénesis natural de la Amigdalina	9
<b>Esquema 4.</b> Degradación de la acetilcolina	14
<b>Esquema 5.</b> Reacción clásica de Strecker: Generación de $\alpha$ -aminoácidos	17
<b>Esquema 6.</b> Mecanismo propuesto para la reacción de Strecker Modificada	18
<b>Esquema 7.</b> Ruta sintetica de la Reacción de Strecker empleando TMSCN	19
<b>Esquema 8.</b> Generación del catalizador ácido clorosulfónico sólido	21
<b>Esquema 9.</b> Ciclo catalítico propuesto para la hidrogenación de iminas empleando $\text{Et}_3\text{N}$ como catalizador	24
<b>Esquema 10.</b> Ruta de regeneración del catalizador ácido sólido	26
<b>Esquema 11.</b> Generación de productos inesperados	27
<b>Esquema 12.</b> Síntesis del precursor acetona cianhidrina	33
<b>Esquema 13.</b> Síntesis de las aldiminas <b>3a,b</b>	54
<b>Esquema 14.</b> Intentos para la construcción de los $\alpha$ -aminonitrilos <b>4</b>	55
<b>Esquema 15.</b> Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de <b>4'c</b>	58
<b>Esquema 16.</b> Posible ruta de fragmentación del producto <b>4'c</b>	59

<b>Esquema 17.</b> Síntesis de las aminas secundarias <b>5a,b</b>	59
<b>Esquema 18.</b> Posible ruta de fragmentación del producto <b>5a</b>	61
<b>Esquema 19.</b> Síntesis de los productos <b>8</b> y <b>9</b> N-acilados	62
<b>Esquema 20.</b> Posible ruta de fragmentación del producto <b>8a</b>	63
<b>Esquema 21.</b> Posible ruta de fragmentación del producto <b>9a</b>	69
<b>Esquema 22.</b> Síntesis del alcaloide <i>Girgensohnina</i> <b>12</b>	70
<b>Esquema 23.</b> Posible ruta de fragmentación del producto <b>12</b>	72
<b>Esquema 24.</b> Síntesis de los análogos <b>15b,c</b> al alcaloide girgensohnina <b>12</b>	73
<b>Esquema 25.</b> Mecanismo propuesto para la generación de los productos <b>15b</b>	76
<b>Esquema 26.</b> Síntesis de los análogos <b>18</b> y <b>19</b> al alcaloide girgensohnina <b>12</b>	77
<b>Esquema 27.</b> O-Acilación del análogo <b>15c</b>	82
<b>Esquema 28.</b> Inhibición de la enzima acetilcolinesterasa	86

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
<b>Tabla 1.</b> Primeros alcaloides estudiados	4
<b>Tabla 2.</b> Estructuras y fuentes naturales de los glicósidos cianogénicos	10
<b>Tabla 3.</b> Inhibidores de la AChE	15
<b>Tabla 4.</b> Dosis de los fármacos InAChE empleados para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer	16
<b>Tabla 5.</b> Fuentes de cianuro empleadas	18
<b>Tabla 6.</b> Catalizadores frecuentemente empleados	20
<b>Tabla 7.</b> Comparación de los rendimientos encontrados al emplear diferentes ácidos de Lewis en la reacción de Strecker	22
<b>Tabla 8.</b> Comparación de los rendimientos de reacción empleando $\text{Cu}(\text{TOF})_2$ y $\text{Et}_3\text{N}$ como catalizadores	23
<b>Tabla 9.</b> Resultados del empleo del $\text{SiO}_2\text{-OSO}_3\text{H}$ como catalizador	25
<b>Tabla 10.</b> Condiciones para los ensayos <u>4</u> realizados	36
<b>Tabla 11.</b> Rendimiento de las condiciones ensayadas para la obtención del alcaloide <u>12</u>	44
<b>Tabla 12.</b> Condiciones de obtención del producto <u>15b</u>	45
<b>Tabla 13.</b> Condiciones para los ensayos <u>4</u> realizados	56
<b>Tabla 14.</b> Energías calculadas para los posibles isómeros <u>8b</u>	67
<b>Tabla 15.</b> Condiciones de reacción y rendimientos del producto <u>12</u>	70
<b>Tabla 16.</b> Condiciones de reacción y rendimientos encontrados para <u>15c</u>	74

<b>Tabla 17.</b> Parámetros fisicoquímicos de los productos <b><u>18a-c</u></b> bajo diferentes condiciones	77
<b>Tabla 18.</b> Rendimientos de los productos <b><u>19 a-c</u></b> bajo diferentes condiciones	80
<b>Tabla 19.</b> Resumen de las principales propiedades de los productos <b><u>18</u></b> y <b><u>19</u></b>	82
<b>Tabla 20.</b> Resultados de inhibición de la enzima acetilcolinesterasa para la <i>girgensohnina</i> y sus análogos	86

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
<b>Anexos I. Espectros de Infrarrojo IR de los compuestos sintetizados</b>	<b>93</b>
<b>Anexo I-A. Acetona cianhidrina A</b>	94
<b>Anexo I-3A. (E)-N-(Furan-2-ilmetileno)-1-fenilmetanamina <u>3a</u></b>	94
<b>Anexo I-5A. N-Bencil-1-(furan-2-il)metanamina <u>5a</u></b>	95
<b>Anexo I-3B. (E)-1-Fenil-N-(tiofen-2-ilmetileno) metanamina <u>3b</u></b>	95
<b>Anexo I-5B. N-Bencil-1-(tiofen-2-il)metanamina <u>5b</u></b>	96
<b>Anexo I-8A. N-Bencil-N-(furan-2-ilmetil)acrilamida <u>8a</u></b>	96
<b>Anexo I-9A. N-Bencil-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)acetamida <u>9a</u></b>	97
<b>Anexo I-4'C. N-Bencil-N-(2-cianopropan-2-il)acrilamida <u>4'c</u></b>	97
<b>Anexo I-9B. N-Bencil-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida <u>9b</u></b>	98
<b>Anexo I-15C. 2-(4-Hidroxifenil)-2-morfolinoacetoniitrilo <u>15c</u></b>	98
<b>Anexo I-18A. 2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(piperidin-1-il) acetoniitrilo <u>18a</u></b>	99
<b>Anexo I-18B. 2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(pirrolidin-1-il) acetoniitrilo <u>18b</u></b>	99
<b>Anexo I-19A. 2-(3,4-Dioximetilenfenil)-2-(piperidin-1-il) acetoniitrilo <u>19a</u></b>	100
<b>Anexo I-19B. 2-(3,4- Dioximetilenfenil)-2-(pirrolidin-1-il) acetoniitrilo <u>19b</u></b>	100
<b>Anexo I-19C. 2-(3,4- Dioximetilenfenil)-2-(morfolin-1-il) acetoniitrilo <u>19c</u></b>	101
<b>Anexo I-20C. 4-(Ciano(morfolino)metil)fenil acrilato <u>20c</u></b>	102
<b>Anexo I-21C. 4-(Ciano(morfolino)metil)fenil 2-cloroacetato <u>21c</u></b>	102
 <b>Anexos II. Fragmentogramas de los compuestos sintetizados</b>	 <b>103</b>
<b>Anexo II-3A. (E)-N-(Furan-2-ilmetileno)-1-fenilmetanamina <u>3a</u></b>	104
<b>Anexo II-5A. N-Bencil-1-(furan-2-il)metanamina <u>5a</u></b>	104
<b>Anexo II-3B. (E)-1-Fenil-N-(tiofen-2-ilmetileno) metanamina <u>3b</u></b>	104
<b>Anexo II-5B. N-Bencil-1-(tiofen-2-il)metanamina <u>5b</u></b>	104
<b>Anexo II-8A. N-Bencil-N-(furan-2-ilmetil)acrilamida <u>8a</u></b>	105
<b>Anexo II-9A. N-Bencil-2-cloro-N-(furan-2-ilmetil)acetamida <u>9a</u></b>	105

<b>Anexo II-9B.</b> <i>N-Bencil-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida</i> <b>9b</b>	105
<b>Anexo II-4´C.</b> <i>N-Bencil-N-(2-cianopropan-2-il)acrilamida</i> <b>4´c</b>	105
<b>Anexo II-12.</b> <i>2-(4-Hidroxifenil)-2-(piperidin-1-il) acetonitrilo</i> <b>12</b>	106
<b>Anexo II-15B<sub>1</sub>.</b> <i>4-((1H-Pirrol-1-il)metil)fenol</i> <b>15b<sub>1</sub></b>	106
<b>Anexo II-15B<sub>2</sub>.</b> <i>4-(Pirrolidin-1-ilmetil)fenol</i> <b>15b<sub>2</sub></b>	106
<b>Anexo II-15C.</b> <i>2-(4-Hidroxifenil)-2-morfolinoacetoneitrilo</i> <b>15c</b>	106
<b>Anexo II-18A.</b> <i>2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(piperidin-1-il) acetoneitrilo</i> <b>18a</b>	107
<b>Anexo II-18B.</b> <i>2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(pirrolidin-1-il) acetoneitrilo</i> <b>18b</b>	107
<b>Anexo II-18C.</b> <i>2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il) acetoneitrilo</i> <b>18c</b>	107
<b>Anexo II-19A.</b> <i>2-(3,4-Dioximetilenfenil)-2-(piperidin-1-il) acetoneitrilo</i> <b>19a</b>	107
<b>Anexo II-19B.</b> <i>2-(3,4-Dioximetilenfenil)-2-(pirrolidin-1-il) acetoneitrilo</i> <b>19b</b>	108
<b>Anexo II-19C.</b> <i>2-(3,4- Dioximetilenfenil)-2-(morfolin-1-il) acetoneitrilo</i> <b>19c</b>	108
<b>Anexo II-20C.</b> <i>4-(Ciano(morfolino)metil)fenil acrilato</i> <b>20c</b>	108
<b>Anexo II-21C.</b> <i>4-(Ciano(morfolino)metil)fenil 2-cloroacetato</i> <b>21c</b>	108
<b>Anexos III. Espectros de RMN de los compuestos sintetizados</b>	<b>109</b>
<b>Anexo III-3A-1.</b> <i>(E)-N-(Furan-2-ilmetileno)-1-fenilmetanamina</i> <b>3a</b>	110
<b>Anexo III-5A-1.</b> <i>N-Bencil-1-(furan-2-il)metanamina</i> <b>5a</b>	110
<b>Anexo III-3B-1.</b> <i>(E)-1-Fenil-N-(tiofen-2-ilmetileno) metanamina</i> <b>3b</b>	111
<b>Anexo III-5B-1.</b> <i>N-Bencil-1-(tiofen-2-il)metanamina</i> <b>5b</b>	111
<b>Anexo III-8B-1.</b> <i>N-Bencil-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida</i> <b>8b</b>	112
<b>Anexo III-9B-1.</b> <i>N-Bencil-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida</i> <b>9b</b>	112
<b>Anexo III-4´C-1.</b> <i>N-Bencil-N-(2-cianopropan-2-il)acrilamida</i> <b>4´c</b>	113
<b>Anexo III-18A-1.</b> <i>2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(piperidin-1-il) acetoneitrilo</i> <b>18a</b>	114
<b>Anexo III-18C-1.</b> <i>2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il) acetoneitrilo</i> <b>18c</b>	114
<b>Anexo III-19B-1.</b> <i>2-(3,4- Dioximetilenfenil)-2-(pirrolidin-1-il) acetoneitrilo</i> <b>19b</b>	115
<b>Anexo III-18C-1.</b> <i>2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il) acetoneitrilo</i> <b>18c</b>	115
<b>Anexo III-19C-1.</b> <i>2-(3,4- Dioximetilenfenil)-2-(morfolin-1-il) acetoneitrilo</i> <b>19c</b>	116

<b>Anexo III-21C-1.</b>	<b>4-(Ciano(morfolino)metil)fenil 2-cloroacetato <u>21c</u></b>	116
<b>Anexo III-3A-2.</b>	<b>(E)-N-(Furan-2-ilmetileno)-1-fenilmetanamina <u>3a</u></b>	117
<b>Anexo III-5A-2.</b>	<b>N-Bencill-1-(furan-2-il)metanamina <u>5a</u></b>	117
<b>Anexo III-3B-2.</b>	<b>(E)-1-Fenil-N-(tiofen-2-ilmetileno) metanamina <u>3b</u></b>	118
<b>Anexo III-5B-2.</b>	<b>N-Bencil-1-(tiofen-2-il)metanamina <u>5b</u></b>	118
<b>Anexo III-8B-2.</b>	<b>N-Bencil-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida <u>8b</u></b>	
<b>Anexo III-9B-2.</b>	<b>N-Bencil-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida <u>9b</u></b>	119
<b>Anexo III-18A-2.</b>	<b>2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(piperidin-1-il) acetonitrilo <u>18a</u></b>	119
<b>Anexo III-18C-2.</b>	<b>2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il) acetonitrilo <u>18c</u></b>	120
<b>Anexo III-19B-2.</b>	<b>2-(3,4- Dioximetilenfenil)-2-(pirrolidin-1-il) acetonitrilo <u>19b</u></b>	120
<b>Anexo III-18C-2.</b>	<b>2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il) acetonitrilo <u>18c</u></b>	121
<b>Anexo III-19C-2.</b>	<b>2-(3,4- Dioximetilenfenil)-2-(morfolin-1-il) acetonitrilo <u>19c</u></b>	121
<b>Anexo III-21C-2.</b>	<b>4-(Ciano(morfolino)metil)fenil 2-cloroacetato <u>21c</u></b>	122

## ABREVIATURAS

AChE	Acetilcolinesterasa
AcOH	Ácido acético
AcONa	Acetato de sodio
°C	Grados Celsius
CG-EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
cm <sup>-1</sup>	Centímetros recíprocos
<sup>13</sup> C-RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
d	Doblete
dd	Doblete de doblete
ddd	Doble doblete de doblete
DMSO-d <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
DNTB	Ácido 5,5'-ditiobis-[2-nitrobenzoico]
EA	Enfermedad de Alzheimer
g	Gramos
g/mol	Gramos por mol
Hz	Hertz
<sup>1</sup> H-RMN	Resonancia magnética nuclear de protones
IC <sub>50</sub>	Concentración inhibitoria del 50%
InAChE	Inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
M	Mega
m	Multiplete
M <sup>+</sup>	Ion molecular
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
µg/mL	Microgramo por mililitro

mg/L	Miligramo por litro
Min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
<i>m/z</i>	Relación masa sobre carga
OMe	Metoxilo
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
PM	Peso molecular
%p/p	Porcentaje peso a peso
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singulete
SNC	Sistema nervioso central
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TMSCN	Cianuro de trimetilsililo
$t_R$	Tiempo de retención

## RESUMEN

**TÍTULO: REACCIÓN DE STRECKER COMO PROCESO DE CIANACIÓN CATALÍTICO DE TRES COMPONENTES: ACCESO FÁCIL DE OBTENCIÓN DEL ALCALOIDE GIRGENSOHNINA Y SUS ANÁLOGOS\***

**Autor:** Aurora Lisette Carreño Otero \*\*

**Palabras Clave:** Girgensohnina, enzima acetilcolinesterasa, insecticidas, enfermedad de Alzheimer

Uno de los ejemplos más intrigantes en la naturaleza es la presencia de compuestos cianogénicos en las plantas. La cianogénesis es la habilidad de las plantas y otros organismos de sintetizar compuestos que liberan ácido prúsico por hidrólisis. Una de las clásicas fuentes de HCN son las semillas de *Prunus amygdalus*, las almendras amargas, que contienen la amigdalina, una toxina glicosídica.

El alcaloide girgensohnina fue aislado con un rendimiento del 0.04% de los pétalos verdes de la *Girgensohnia oppositiflora*, arbusto que crece en los desiertos de Rusia e Irán; éste es uno de los pocos casos en los que se han aislado compuestos cianogénicos sin unión glicosídica, y que presentan en su estructura el anillo de la piperidina.

Recurriendo a una modificación de la reacción de Strecker, se usó: piperidina, pirrolidina y morfolina, como sustratos de la reacción, p-hidroxibenzaldehído, piperonal y 3, 4-metoxibenzaldehído como el componente aldehídico, una fuente de cianuro, y cantidades catalíticas de  $\text{InCl}_3$  y ácido sulfurico soportado en gel de sílice (5 % mol y 20 % respectivamente), en acetonitrilo como disolvente, se logró la preparación de la girgensohnina y la generación de una nueva serie de compuestos guiada por un producto natural.

La girgensohnina y sus análogos fueron capaces de inhibir, *in vitro*, la enzima acetilcolinesterasa de *Electrophorus electricus* (una de las más similares a la predominante en las uniones neuromusculares de los mamíferos e invertebrados) en el orden de micromoles. El mayor uso de los inhibidores de acetilcolinesterasa (InAChE) se da en la agricultura, en el control de los insectos y otros artrópodos. En medicina los InAChE se emplean frecuentemente en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y para revertir los efectos de los relajantes musculares. La medida de su actividad inhibitoria dio un estimativo de su posible utilidad como InAChE.

---

\* Trabajo de grado para optar al título de Químico

\*\* Director: Vladimir V. Kouznetsov, *PhD*, *DSc*. Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular. Escuela de Química. Facultad de Ciencias

## ABSTRACT

**TITLE: STRECKER REACTION AS A THREE COMPONENTS CATALITIC CYANATION PROCESS: EASY ACCESS FOR THE OBTENTION OF GIRGENSOHNINE ALKALOID AND HIS ANALOGS\*.\***

**Author:** Aurora Lisette Carreño Otero \*\*

**Keywords:** Girgensohnina, Acetylcholinesterase, insecticides, Alzheimer`s disease

One of the most intriguing examples in nature is the presence of alkaloids and cyanogenic glycosides in plants. The Cyanogenesis is the ability of plants and other organisms to synthesize compounds that release prussic acid because of the hydrolysis. One of the classic HCN sources is the seeds of *Prunus amygdalus*, the bitter almonds, which contain amygdalin, a glycosidic toxin.

Girgensohnine, an alkaloid, was isolated with a 0.04% yield from the petals of the green *Girgensohnia oppositiflora* a shrub that grows in the deserts of Russia and Iran, this is one of the few cases in which cyanogenic compounds have been isolated without glycosidic union, and presented in their structure a piperidine ring.

Using a modification of the multicomponent Strecker reaction, were used: piperidine, pyrrolidine and morpholine as substrates of the reaction, p-hydroxybenzaldehyde, piperonal and 3,4-dimethoxybenzaldehyde as aldehydic component, a source of cyanide, catalytic amounts of  $\text{InCl}_3$  and silica sulfuric acid (5 mol% and 20% respectively) in acetonitrile as solvent, have managed the preparation and generation of girgensohnina and a new serie of compounds guided by a natural product .

The girgensohnine and its analogues were able to inhibit the acetylcholinesterase enzyme *Electrophorus electricus*, *in vitro*, one of the most similar to the predominantly in the neuromuscular mammals unions) in the order of micromoles. The increased use of acetylcholinesterase inhibitors (InAChE) is given in agriculture, on insects and other arthropods control. In medicine the use InAChE are frequently used to supply the deficiency of acetylcholine in the treatment of Alzheimer's disease and to reverse the effects of muscle relaxants. The measure of its inhibitory activity gave us an estimate its potential usefulness as InAChE.

---

\* Paperwork required to obtain chemist title

\*\* Director: Vladimir V. Kouznetsov, *PhD, DSc.* Laboratory of Organic and Biomolecular Chemistry. Chemistry Department. Faculty of Sciences

## INTRODUCCIÓN

Ya que la calidad de vida y salud del hombre dependen mayoritariamente de sustancias naturales y sustancias fabricadas o modificadas por él mismo, la química orgánica sintética se ha centrado desde siempre no solo en el descubrimiento de los beneficios de los productos naturales sino también en el desarrollo de productos sintéticos que cumplen funciones específicas y que permiten el desarrollo de la humanidad. La generación de nuevas técnicas y métodos que permiten la síntesis de productos bioactivos a partir de fuentes naturales, se evidencia en el aumento de las librerías moleculares, las cuales, además de brindarnos información química y biológica, también permiten determinar los derivados o familias de productos que pueden ser explotados y que a su vez podrían, en un plazo de tiempo más largo, ser utilizadas como moléculas cabezas de serie para la generación de futuros fármacos.<sup>1,2</sup>

Una de estas familias de compuestos son los derivados heterocíclicos nitrogenados, los cuales han mostrado gran importancia tanto farmacológica como industrial. Debido a este estímulo, la búsqueda de métodos efectivos, seguros y más rápidos para su generación, mantienen a la química orgánica sintética como el principal pilar para el descubrimiento de nuevas moléculas heterocíclicas polifuncionalizadas, obtenidas con rendimientos razonables y que presenten actividad fisiológica marcada.<sup>3</sup>

Es por esto que el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular está desde hace ya algunos años comprometido con la búsqueda de soluciones viables a enfermedades de gran impacto, incursionando en este campo de la química medicinal con el desarrollo y consolidación de metodologías que permiten la obtención de moléculas con actividades antifúngicas, antiparasitarias y anticancerígenos, entre otras.

Buscando ampliar aun más su campo de acción y pretendiendo aportar al control y manejo de enfermedades sufridas actualmente por el hombre, nuestra atención se centra ahora en aquellas enfermedades surgidas debido al deterioro lento pero progresivo del sistema nervioso central (SNC), como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, relacionadas directamente con la degeneración celular.

De éstas, la enfermedad de Alzheimer (EA), que se evidencia al presentarse un deterioro gradual y continuo de las funciones tanto intelectuales como cognitivas, ha generado desde la década de los setenta numerosas investigaciones que buscan determinar sus causas, además de encontrar formas de tratamiento que mejoren, entre otros factores, la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Aparte de este aporte “medicinal”, el desarrollo de la química orgánica se orienta hacia el impacto socio-ambiental del planeta Tierra. Actualmente, reducir los desechos de producción química, los gastos energéticos y evitar usar reactivos y disolventes nocivos buscando recuperar los productos usados es la tarea principal de la química orgánica sintética. La búsqueda de soluciones efectivas se basa en varios principios que se concentran en la denominada nueva ciencia, química verde o química sostenible.

El objetivo principal de este trabajo de investigación fue el de desarrollar rutas sintéticas efectivas, más sencillas y ambientalmente amigables (sostenibles) que permitieran la preparación económica de los  $\alpha$ -aminonitrilos en general y del alcaloide girsensohnina (producto natural) y sus análogos en especial, vía la reacción de Strecker. Luego, una vez establecidos los procedimientos sintéticos, se generó una nueva serie de moléculas piperidínicas, pirrolidínicas y morfolidínicas buscando agentes inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa implicada fuertemente en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Este trabajo de pregrado fue posible gracias a la ayuda financiera del LQOBio y Colciencias a través del CENIVAM (contrato 432-2004).

## 2. ESTADO DEL ARTE

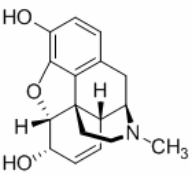
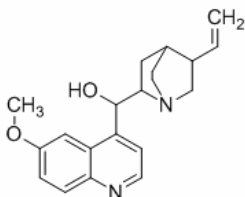
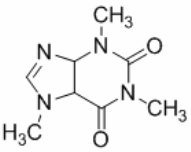
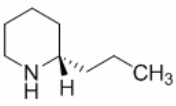
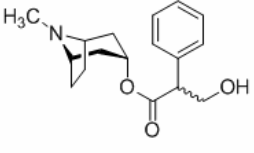
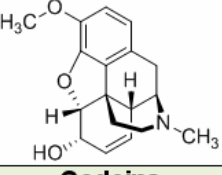
### 2.1 HISTORIA E IMPORTANCIA DE LOS COMPUESTOS NATURALES DEL TIPO METABOLITOS SECUNDARIOS

Aun en nuestros días, la mayoría de las sociedades se apoyan en la medicina tradicional basada en el uso de plantas como alternativa en el tratamiento de diversas enfermedades. La búsqueda de los principios activos responsables de su efecto terapéutico ha llevado a encontrar numerosas sustancias, entre las cuales se tienen metabolitos secundarios de gran diversidad tanto fisiológica como química. Los flavonoides, terpenoides y alcaloides hacen parte de este grupo.<sup>4</sup>

Entre los metabolitos secundarios los alcaloides son un importante grupo de compuestos que presentan principios activos dotados de actividades marcadas acompañadas numerosas veces de toxicidad.<sup>5</sup> Aunque la palabra alcaloide fue utilizada por primera vez en 1819 por W. Meisser para designar compuestos que mostraban actividad biológica y que se encontraban en las plantas, fue en 1805 cuando Sertüner extrajo la morfina en forma impura de la *Papaver Somniferum*, después de lo cual se consiguieron extraer la quinina y la cafeína (1820), la coniína (1826), la atropina (1831), la codeína (1832), para finalmente en 1886 lograr obtener la coniína, primer alcaloide sintetizado en el laboratorio (Tabla 1).<sup>6</sup>

La afirmación que sostiene “200 años de investigación no han sido suficientes para explicar la compleja conexión entre los alcaloides y la vida”, se ve apoyada por el creciente número de investigaciones acerca de estos alcaloides, los cuales hasta el 2006 llegaban a 11000 artículos, aumentando cada año con cientos de trabajos adicionales.

**Tabla 1.** Primeros alcaloides estudiados.

	
<b>Morfina (1805)</b>	<b>Quinina (1820)</b>
	
<b>Cafeína (1820)</b>	<b>Coniina (1826)</b>
	
<b>Atropina (1831)</b>	<b>Codeina (1832)</b>

Dentro de varios grupos de alcaloides se encuentran los compuestos cianogénicos. Su presencia desde hace varias décadas en las plantas ha generado numerosas publicaciones que buscan determinar, aclarar y consolidar las diversas hipótesis que se tienen acerca de sus rutas biosintéticas, funciones y roles en el desarrollo y sostén de las plantas que los poseen. Como resultado de estas investigaciones el hombre se ha aprovechado del potencial que ofrecen las sustancias nitrogenadas bioactivas para proponerlas en campos diferentes que van desde la farmacología y la biotecnología hasta la agricultura.

Aunque la habilidad de producir cianuro por cianogénesis en las plantas se ha reconocido desde hace largo tiempo, al presentarse en alrededor de 3000 especies de más de 550 géneros y 130 familias, la gran mayoría de información disponible presenta estudios de compuestos cianogénicos con uno o más fragmentos glicosídicos, dejando rezagados a los compuestos

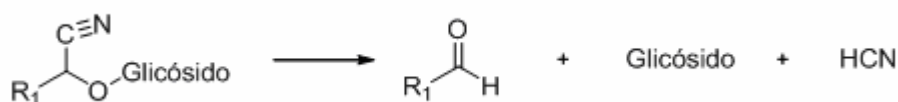
cianogénicos que no presentan glicósido alguno, lo cual es mucho más extraño, intrigante y difícil de explicar.<sup>7</sup>

## 2.2 CIANOGENESIS

Bajos niveles de ácido prúsico o HCN en plantas mayores cianogénicas y no cianogénicas pueden surgir como un subproducto en la biosíntesis del etileno - lo cual explica la presencia de niveles significativos de la enzima  $\beta$ -cianoalanina sintasa encargada de la desintoxicación de cianuro en plantas -, es el fenómeno de cianogénesis el que ha despertado un gran interés.<sup>8,9</sup>

La cianogénesis, reconocida y estudiada desde su primera descripción en 1803, es la habilidad de las plantas y otros organismos para liberar ácido cianhídrico por hidrólisis de sus compuestos cianogénicos (Esquema 1), los cuales en su mayoría son derivados de aminoácidos proteicos, otros del aminoácido no proteico 2-(2-ciclopentenil)glicina y en pocos casos del ácido nicotínico.<sup>10</sup>

**Esquema 1.** Cianogénesis general del compuesto glicosídico.



Aunque son muchas ya las décadas dedicadas a su estudio, solo en menos de 500 especies (equivalente a algo menos del 18% del total de especies que presentan compuestos cianogénicos) se ha logrado identificar la fuente del HCN producido, la cual frecuentemente es un glicósido cianogénico.<sup>11-13</sup>

Los compuestos cianogénicos se han encontrado en numerosas especies de plantas comestibles de primera necesidad y de mayor producción en el Mundo como son el maíz, la cebada, el arroz y el trigo, entre otras. Estas especies necesitan procesos o tratamientos que permiten la liberación del HCN antes de su ingestión. Un ejemplo de la exposición a dosis bajas pero continuas de cianuro debido al consumo de plantas que lo contienen, resulta en el trastorno denominado *Buka-Buka* o “piernas tiasas”, enfermedad neurológica que produce parálisis rápida (de minutos a horas) de los miembros inferiores (paraparesia) comprometiendo en ciertos casos también los brazos.

Esta enfermedad se continua observando en países africanos como la República del Congo, Mozambique, Tanzania y África Ecuatorial (Figura 1), donde la yuca amarga es el principal y casi exclusivo producto de consumo y su deficiente tratamiento, almacenamiento y cocción someten al consumidor a dosis diarias no letales de cianuro que le incapacitan al presentar, además de la dificultad progresiva para caminar, retención urinaria, estreñimiento, dolor lumbar y atrofia óptica.

**Figura 1.** Enfermedad de Buka Buka. Zona tropical de alto riesgo.



Fotografías cortesía de Konzo.info. Facultad de Medicina de la Universidad de Bergen, Alemania.

La exposición a dosis letales de cianuro conduce a la hipoxia citotóxica, ya que el cianuro tiene gran afinidad por el hierro en estado férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) con el que reacciona rápidamente al ser absorbido. Esta interacción con el  $\text{Fe}^{3+}$  del citocromo P450 mitocondrial inhibe la respiración celular y la producción de ATP, disminuye la respiración celular y produce acidosis láctica. Aunque el mecanismo exacto no está definido, el más aceptado sostiene que se debería a la inhibición de enzimas antioxidantes como las catalasas, glucatióndeshidrogenasa y reductasa o la superóxido dismutasa. La interacción del cianuro con el citocromo es reversible a través de vías de detoxificación que incluyen sulfotransferasas, las cuales son los cimientos de la investigación de antídotos efectivos.

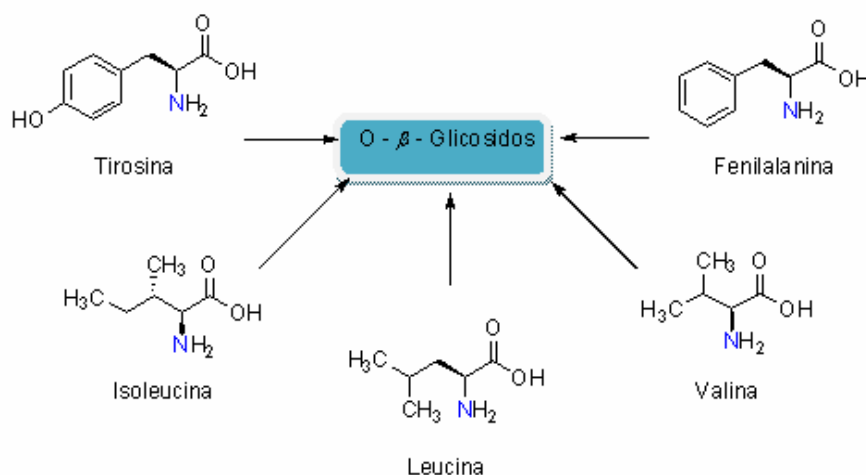
### 2.3 COMPUESTOS CIANOGENICOS

En la naturaleza se pueden distinguir dos grupos principales de compuestos cianogénicos: los glicósidos cianogénicos, muy estudiados e investigados y los compuestos cianogénicos sin glicósidos, mucho más escasos en número y con estudios reducidos.<sup>14</sup>

### 2.3.1 Glicósidos cianogénicos

Muy frecuentemente la producción de HCN resulta del catabolismo de glicósidos cianogénicos presentes en las plantas.<sup>15</sup> De los aproximadamente 75 glicósidos cianogénicos que se conocen todos se presentan como derivados O-β-glicosídicos de α-hidroxinitrilos provenientes de alguno de los cinco aminoácidos proteicos hidrofóbicos a saber: tirosina, fenilalanina, valina, leucina o isoleucina (Esquema 2). Los cianógenos ciclopentanoides presumiblemente se originan a partir de la ciclopentilglicina.<sup>16</sup>

**Esquema 2.** Aminoácidos proteicos hidrofóbicos precursores.



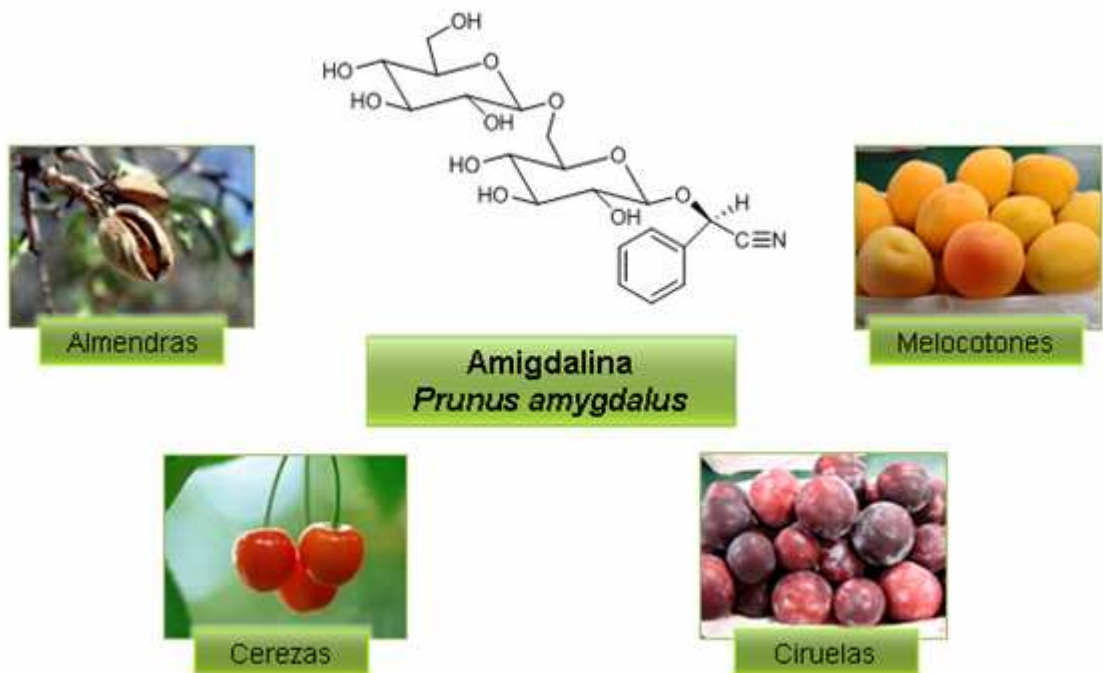
En las plantas cianogénicas es común encontrar β-glicosidasas, enzimas capaces de degradar los glicósidos cianogénicos hasta azúcares y cianohidrininas, estas últimas se encuentran controladas evitando la liberación suicida de cianuro a menos que el tejido vegetal sufra algún daño.<sup>17</sup>

Debido a la conocida y bien documentada toxicidad del HCN se le asignó solo un rol de protección contra herbívoros, patógenos y algunos competidores naturales,<sup>18-20</sup> lo cual fue fuertemente cuestionado al encontrar indicios que sugirieron que los glicósidos cianogénicos podrían servir como compuestos de almacenamiento de nitrógeno. Cuando se estudió la materia seca de la *Hevea brasiliensis* se encontró que del 90% de linamariana (un glicósido cianogénico) que se almacena en las semillas, su potencial cianogénico decaía en un 85%

durante la germinación y el desarrollo, sin la liberación de cantidades significativas de HCN.

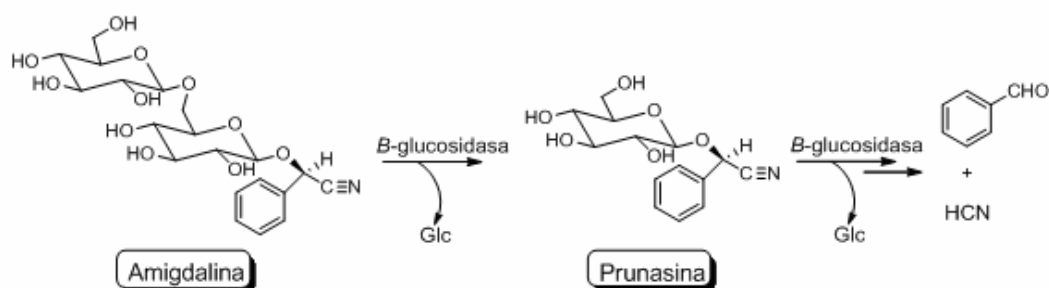
Los glicósidos cianogénicos son ejemplificados por la amigdalina, constituyente que se encuentra en las almendras, semillas de melocotón, cerezas y ciruelas<sup>21,22</sup> (Figura 2).

**Figura 2.** La amigdalina. Frutos comestibles que le contienen.



El proceso de cianogénesis de la amigdalina se da mediante dos procesos consecutivos de hidrólisis catalizados enzimáticamente por la oxinitrilasa (una  $\beta$ -glucosidasa) brindando glucosa, benzaldehído y HCN (Esquema 3).

**Esquema 3.** Cianogénesis natural de la amigdalina.

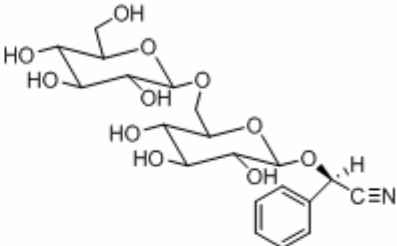
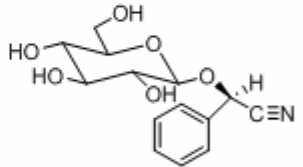
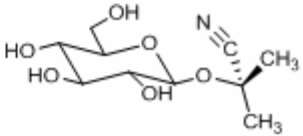
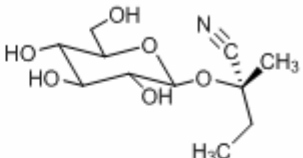
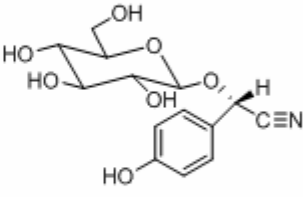


Otros de los más importantes glicósidos cianogénicos se encuentran en plantas de alto consumo, como la prunasina, que se obtiene como producto de la primera etapa de hidrólisis de la amigdalina y que también se encuentra en las ciruelas negras y las manzanas, la linamarina y la lotaustralina que se encuentran en algunas especies de trigo y yuca, y dhurrin que se encuentra en el sorgo, centeno y trigo, entre otros.<sup>23</sup>

Al observar la información ofrecida en la Tabla 2 se puede llegar a pensar equivocadamente que el consumo de estas plantas generaría un gran riesgo para nuestra salud, por lo cual se deben considerar dos factores: Primero, la toxicidad de los compuestos cianogénicos depende de la coingesta de las enzimas catalíticas encargadas de su degradación, por ejemplo, los granos de la almendra amarga contienen amigdalina y enzimas hidrolíticas lo que las hacen potencialmente tóxicas, mientras las almendras de la variedad *Dulcis* no lo son ya que no contienen los glicósidos cianogénicos.<sup>24</sup> Cuando se toman almendras amargas, se maceran (daño mecánico) y se dejan al aire, se da la liberación del HCN gaseoso lo que elimina su toxicidad; además, la glucosa remanente del proceso de cianogénesis ocurrido le brinda al fruto un sabor dulce.

Segundo, en muchas de estas plantas los compuestos cianogénicos se encuentran en las partes no comestibles de las mismas, por ejemplo, las hojas de la papaya, mango y la mayoría de cereales contienen estos compuestos y las semillas de la manzana y del melocotón son cianogénicas, no la pulpa comestible.<sup>24</sup>

**Tabla 2.** Estructuras y fuentes naturales de los glicósidos cianogénicos.

GLICOSIDOS CIANOGENICOS	ESTRUCTURA
<p><b>Amigdalina</b>                      Almendras (<i>Prunus Dulcis</i>)                      Manzana (<i>Malus Pumila</i>)                      Rodas (<i>Eriobotrya Japonica</i>)                      Melocotón (<i>P. Persica</i>)                      Guindas (<i>P. Cerasus</i>)</p>	
<p><b>Prunasina</b>                      Manzana (<i>Malus Pumila Hybrids</i>)                      Durazno (<i>P. Persica</i>)                      Cereza (<i>P. Avium</i>)                      Bayas de Saúco (<i>Sambucus Nigra</i>)                      Papaya (<i>Carica Papaya</i>)</p>	
<p><b>Linamarina</b>                      Trigo (<i>T. Monococcum</i>)                      Avena (<i>Avena Sativa</i>)                      Yuca (<i>Manihot Esculenta</i>)                      Lima (<i>Phasedus Lunatus</i>)</p>	
<p><b>Lotaustralina</b>                      Trigo (<i>T. Monococcum</i>)                      Yuca (<i>Manihot Esculenta</i>)                      Frijol (<i>P. Vulgaris</i>)</p>	
<p><b>Dhurrin</b>                      Trigo (<i>T. Spelta</i>)                      Centeno (<i>Secale Cereale</i>)                      Sorgo (<i>Sorghum Bicolor</i>)                      Macadamia (<i>Macadamia Ternifolia</i>)</p>	
<p>Caña azúcar (<i>Saccharum Spontaneum</i>)                      Maiz (<i>Zea Mays</i>)                      Arroz (<i>Oryza Sp., Oriza perennis</i>)                      Maní (<i>Arachis Hypogea</i>)                      Arveja (<i>Pisum Sativum</i>)                      Mango (<i>Mangifera Indica</i>)                      Canola (<i>Brassica Napus</i>)</p>	<p>Con compuestos cianogénicos no identificados</p>

### **2.3.2 Alcaloides**

Los alcaloides representan un grupo importante, interesante y complejo de compuestos químicos con una alta presencia en la naturaleza al encontrarse en al menos un 25% de las plantas mayores. Es decir en una de cada cuatro plantas se puede encontrar al menos uno de los 12000 productos conocidos que lo conforman.<sup>25</sup> Los alcaloides son producidos, al igual que los glicósidos cianogénicos, por el metabolismo secundario de las plantas, pero a diferencia de estos últimos, los alcaloides son casi siempre compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, exhiben alguna actividad biológica y pueden ser potenciales agentes farmacológicos.<sup>26</sup>

Derivados de aminoácidos o de procesos de transaminación son clasificados según su origen biogénico, de acuerdo al tipo de constituyente del cual proviene su átomo de nitrógeno y la parte principal de su estructura; así se tienen:

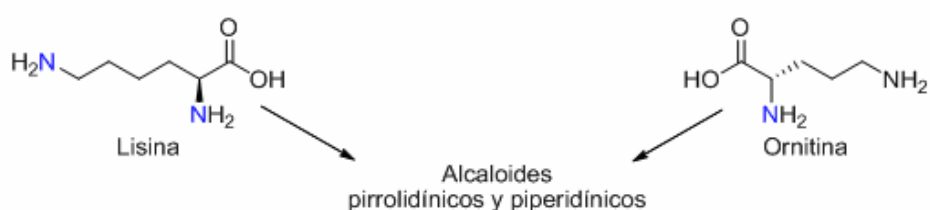
- a. Alcaloides conocidos como verdaderos: derivados de aminoácidos tales como ornitina/arginina, lisina, histidina, fenilalanina/tirosina, triptófano y del ácido antranílico y nicotínico;
- b. Alcaloides purínicos;
- c. Terpenoides aminados;
- d. Alcaloides policétidos.

Los alcaloides han sido y continúan siendo objeto de interés al brindar nuevas posibilidades para su utilización ofreciendo beneficios importantes para la salud. La medicina centra su atención en el hecho de que los alcaloides, en algunos casos tóxicos aun en dosis muy bajas, generan una intensa acción fisiológica al ser activos a diferentes niveles celulares en los organismos expuestos a su acción.<sup>27</sup> El potencial que se ha encontrado en el estudio de los fármacos desarrollados de alcaloides y su uso como modelos naturales han brindado esperanzas en el tratamiento de enfermedades, algunas tan complejas e importantes como el SIDA y el cáncer.

### 2.3.3 Alcaloides cianogénicos. Alcaloides piperidínicos y pirrolidínicos

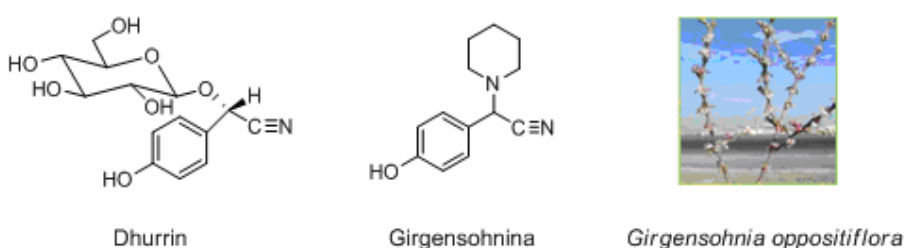
Los alcaloides piperidínicos y pirrolidínicos provienen, salvo algunas excepciones, del metabolismo de los aminoácidos lisina y ornitina demostrado por Herbert y colaboradores por marcación isotópica en plantas del género *Belladonna*, donde el amino terminal de la ornitina y la lisina es el que finalmente se incorpora para formar las iminas cíclicas para obtener las aminas cíclicas secundarias (Figura 3).

**Figura 3.** Fuentes aminoacídicas de los alcaloides pirrolidínicos y piperidínicos.



En la literatura se encuentran trabajos recientes sobre derivados de compuestos piperidínicos con el grupo ciano debido a la reactividad de este último para la obtención de productos intermediarios y análogos de alto valor sintético. En la naturaleza se encuentra el alcaloide girgensohnina el cual exhibe similitudes estructurales con el glicósido cianogénico dhurrin (Figura 4); presenta en lugar del fragmento glicosídico un anillo de piperidina.<sup>28</sup>

**Figura 4.** Semejanzas estructurales de la girgensohnina y el dhurrin.



Este alcaloide se extrae de los pétalos verdes de la *Girgensohnia oppositiflora*, arbusto que crece en los desiertos de Rusia e Irán. Aunque su elucidación estructural se logró en 1946 no se contaba con reportes acerca de sus actividades biológicas. Trabajos de aislamiento informan que se puede obtener con un rendimiento no mayor al 0.04% en el mejor de los casos, aunque se cuenta con trabajos donde no se logra detectar y se concluye su ausencia en el material estudiado.<sup>28</sup>

Previamente en nuestro laboratorio se desarrolló una ruta sintética para acceder a este sistema natural utilizando piperidina, p-hidroxibenzaldehído, KCN y cantidades catalíticas de  $\text{InCl}_3$ . El alcaloide se obtuvo con un rendimiento del 76%. Fue entonces hasta el 2008 que Vargas reportó en su trabajo doctoral los resultados de los estudios de inhibición de la girsensohnina sobre la acetilcolinesterasa, los cuales mostraron que, aunque su inhibición no es mayor que la de los patrones empleados, podría convertirse en un compuesto cabeza de serie que mediante transformaciones químicas podría ofrecer análogos que brinden una inhibición mayor.<sup>29</sup>

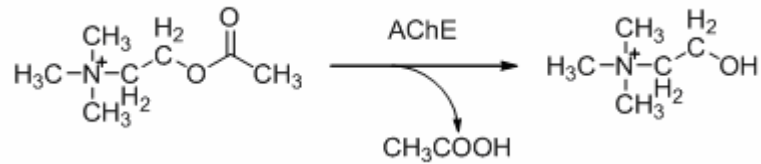
## **2.4 ENSAYOS BIOLÓGICOS**

### **2.4.1 Acetilcolina y acetilcolinesterasa**

La acetilcolina se encuentra ampliamente distribuida en el sistema nervioso tanto central como periférico y su función, al igual que la de otros neurotransmisores, es mediar en la actividad sináptica del sistema. Su participación en diversas funciones fisiológicas y su carácter de neurotransmisor en la unión neuromuscular y cerebral de vertebrados e invertebrados ha propiciado su investigación buscando nuevas formas de bloquear o incrementar su actividad colinérgica. El estudio de sistemas y receptores colinérgicos del SNC ha generado gran interés debido a que diversas alteraciones en la transmisión de impulsos nerviosos han sido relacionadas con trastornos severos como la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson, además de ser uno de los principios para el desarrollo de nuevos y mejores insecticidas.

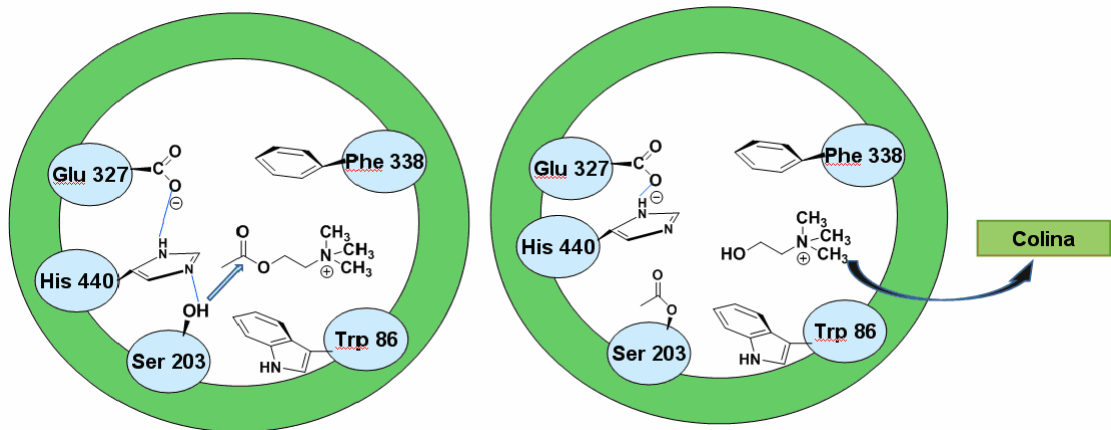
La acetilcolina, éster acético de la colina, es sintetizada en el citoplasma neuronal a partir de la unión de la colina, producida en el hígado y transportada a las neuronas por vía hemática, y el ácido acético en presencia de la acetilCoA. Un punto para su control se encuentra en la inhibición de la enzima encargada de su degradación por hidrólisis a colina y ácido acético, la acetilcolinesterasa<sup>30</sup>. (Esquema 4).

**Esquema 4.** Degradación de la acetilcolina.



La enzima AchE es una proteína tetramérica, cuyo sitio activo incluye un grupo hidroxilo que realiza un ataque nucleofílico sobre el carbonilo de la acetilcolina, desarrollando una transición tetraédrica produciendo la acetilación de la serina y la liberación de la colina (Figura 5).

**Figura 5.** Mecanismo simplificado de la degradación de la acetilcolina en el sitio activo de la AChE.



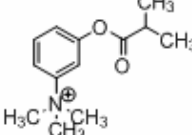
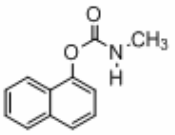
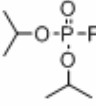
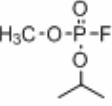
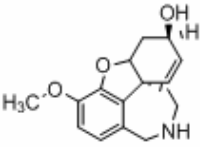
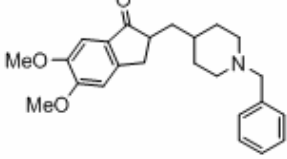
#### 2.4.2 Inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa han encontrado un amplio campo de acción al surgir, por ejemplo, como estrategia terapéutica para el tratamiento de la EA contrarrestando el deterioro de la actividad colinérgica al estabilizar la concentración de la acetilcolina en la sinapsis de la corteza cerebral impidiendo la hidrólisis de este neurotransmisor.<sup>31,32</sup>

Su uso como plaguicidas (por ejemplo carbamatos y los compuestos organofosforados inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa) se debe a la acumulación de acetilcolina en el tejido neuromuscular de insectos y vertebrados observándose su continua estimulación y posterior parálisis,

siendo ésta uno de los mecanismos de acción aún empleados para el tratamiento de plagas<sup>33</sup> (Tabla 3).

**Tabla 3.** Inhibidores de la AchE.

INHIBIDORES DE AchE	MOLECULA EJEMPLO/USO
<p style="text-align: center;"><b>CARBAMATOS</b></p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Neostigmina (Glaucoma)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Carbaril (Insecticida)</p> </div> </div>
<p style="text-align: center;"><b>COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS</b></p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Floropril (Insecticida)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Sarin (Gas Nervioso)</p> </div> </div>
<p style="text-align: center;"><b>COMPUESTOS CON HETEROCICLOS NITROGENADOS</b></p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Galantamina (Enfermedad de Alzheimer)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Donepezil (Enfermedad de Alzheimer)</p> </div> </div>

La búsqueda de mejores y más efectivos inhibidores de la AChE se ve estimulada por las desventajas presentes y/o producidas por los inhibidores actualmente usados ya que, por ejemplo, a pesar de la eficacia de muchos insecticidas sus residuos suponen contaminación de agua y suelo, así como su acumulación en productos alimenticios.<sup>34</sup>

Referente al tratamiento de enfermedades, como la EA, además de contarse con pocos fármacos con acción selectiva para los sistemas colinérgicos cerebrales, éstos presentan limitaciones como su corto tiempo de vida media, baja biodisponibilidad y posibles efectos secundarios.<sup>35</sup>

### 2.4.3 Enfermedad de Alzheimer. Tratamientos

La EA es la causa más común de demencia senil en los adultos mayores. Se presenta con una marcada disminución de la capacidad cognitiva además de graves alteraciones de comportamiento entre las que se cuentan irritabilidad,

ansiedad, depresión y desorientación. Fue descrita y documentada en el año 1906 por Alois Alzheimer en su estudio de cuatro años a una paciente de 51 años que presentaba un deterioro gradual de sus facultades intelectuales, desde entonces el interés por proponer un posible tratamiento o cura ha generado una ardua investigación científica que busca también prevenirle.

En la actualidad se cuentan con pocas alternativas para enfrentar el mal de Alzheimer. Los fármacos actuales solo han mostrado producir una mejoría muy modesta y transitoria a la enfermedad, además de no presentarse estos mismos beneficios para todos los pacientes bajo tratamiento lo cual, acompañado por los efectos secundarios a corto plazo, llevan al abandono del tratamiento a más de un 20% de los pacientes.<sup>36</sup>

Entre los fármacos utilizados en la actualidad se tienen la galantamina, el donepezilo, la fisostigmina, la tacrina y la rivastigmina (Tabla 4). Entre estos inhibidores de la enzima AChE, la fisostigmina y la tacrina presentan limitaciones como su corto tiempo de vida media y efectos secundarios como la hepatotoxicidad, otros como la rivastigmina, un carbamato, presenta problema de biodisponibilidad.<sup>37</sup>

La galantamina, alcaloide con propiedades inhibitorias de la acetilcolina cerebral, es el fármaco de mayor uso en la actualidad al brindar, entre los demás disponibles, los mejores resultados cuando se sigue su tratamiento en forma continua. Su primera síntesis se llevó a cabo en 1962 por Barton a través de la biooxidación de derivados fenólicos, desde entonces y hasta nuestros días los rendimientos con los que se logra su obtención no son muy alentadores, por lo cual sigue siendo de gran interés la búsqueda de nuevos y mejores inhibidores selectivos y reversibles de la AChE.

**Tabla 4.** Dosis de los fármacos empleados para el tratamiento de la EA.

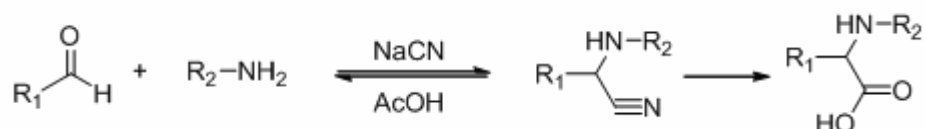
Nombre	Dosis máx recomendada
A) Donepezil	10 mg/día única dosis
B) Galantamina	24 mg/día dividida 2 dosis
C) Rivastigmina	12 mg/día dividida 2 dosis
D) Tacrina	160 mg/día dividida 4 dosis

## 2.5 CONSTRUCCION DE $\alpha$ -AMINONITRILOS

### 2.5.1 Reacción de Strecker. Antecedentes

Conocida como la primera reacción multicomponente, desarrollada en 1850 por Adolph Strecker, es la más antigua ruta sintética para la producción de  $\alpha$ -aminoácidos los cuales se obtienen como resultado de la condensación de un aldehído, una amina y NaCN<sup>38,39</sup> (Esquema 5).

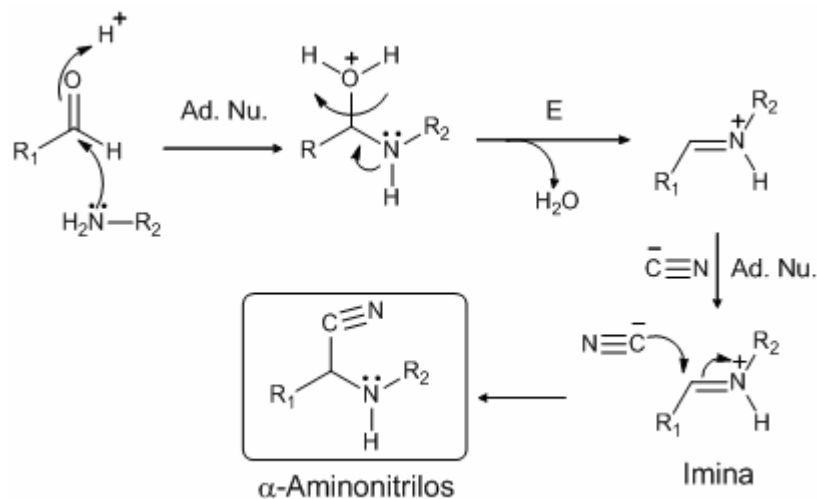
**Esquema 5.** Reacción clásica de Strecker: Generación de  $\alpha$ -aminoácidos.



Algunas modificaciones realizadas a la metodología clásica, desarrollada por Strecker, como variaciones en la fuente de cianuro, compuestos carbonílicos y aminas utilizadas, así como de sus condiciones de reacción la convirtieron en una ruta más atractiva a nivel de síntesis orgánica al brindar productos de gran importancia tanto a escala de laboratorio como a escala industrial.<sup>40</sup> Es así que su fiabilidad, disponibilidad de los materiales de partida y su versatilidad la convirtieron en un muy importante proceso para la obtención de productos de gran interés químico (como herbicidas y agentes quelantes), biológico (como aminoácidos) y farmacológico (como analgésicos y antimicóticos).<sup>41</sup>

El estudio de su mecanismo de reacción mostró que la mayoría de las versiones modificadas no pueden ser consideradas propiamente como reacciones multicomponentes dado que implican 2 adiciones en secuencia (Esquema 6): Primero, se genera la imina correspondiente a la adición nucleofílica de la amina al compuesto carbonílico y luego, la adición nucleofílica del ion cianuro para atrapar *in situ* la imina formada.<sup>42</sup>

**Esquema 6.** Mecanismo propuesto para la reacción de Strecker.



### 2.5.2 Fuentes de cianuro

Al ser la cianación de iminas una de las más importantes herramientas para la construcción de moléculas en las que se encuentra el nitrógeno funcionalizado, la exploración de otras fuentes de cianuro más seguras y eficientes sigue presentándose como un objetivo para el desarrollo de nuevas metodologías (Tabla 5).

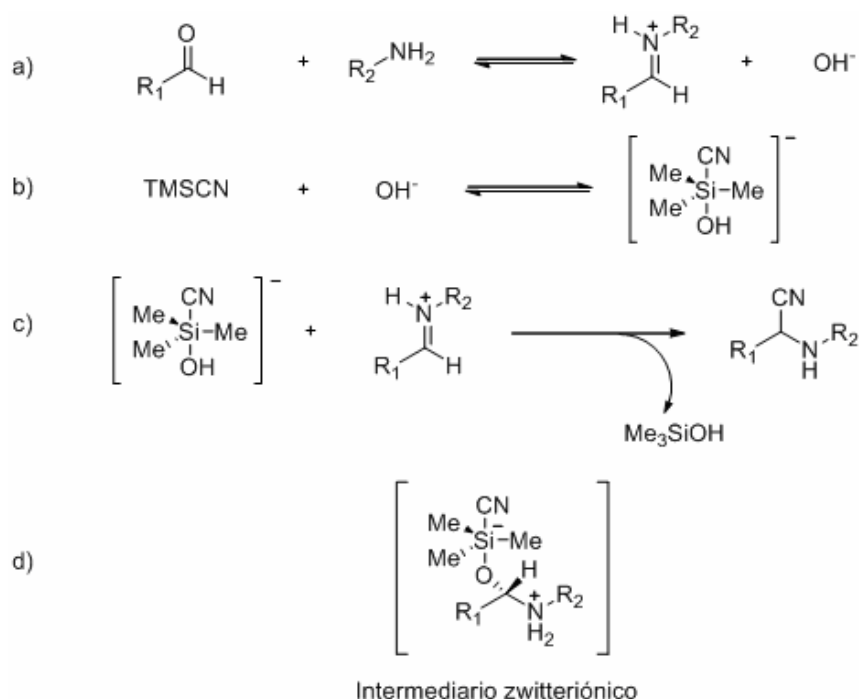
Entre los inconvenientes que surgen al emplear fuentes de cianuro como HCN,  $(EtO)_2P(O)CN$ ,  $Et_2AlCN$  y  $Bu_3SnCN$ , se cuentan principalmente las fuertes condiciones de reacción, al igual que su manejo ya que, por ejemplo, la manipulación del HCN gaseoso y de los líquidos  $(EtO)_2P(O)CN$ ,  $Et_2AlCN$  y  $Bu_3SnCN$  es muy engorrosa y se hacen necesarios equipos especiales y condiciones de seguridad más exigentes para su uso a pequeña y gran escala.

**Tabla 5.** Fuentes de cianuro empleadas.

Fuente de cianuro	Referencia
HCN, NaCN	43
KCN	44
$C_3H_7OCN$	45
TMSCN	46, 47
$(EtO)_2P(O)CN$	48
$Et_2AlCN$	49
$Bu_3SnCN$	50

Sin embargo, cabe resaltar que al usar el TMSCN como fuente de cianuro en muchas reacciones no requiere el uso de catalizadores como los ácidos de Lewis para promover la reacción, sí y solo si se utilizan aldehídos y aminas aromáticas y se emplean disolventes orgánicos como MeCN, tolueno o diclorometano ya que mejoran considerablemente la solubilidad de los precursores empleados.<sup>51</sup> En estos casos los rendimientos alcanzados superan el 75%, llegando hasta un 99%, lo que hace menos tedioso su aislamiento y purificación, además de no detectarse derivados cianohidrín trimetilsilícicos entre los productos de reacción, permitiendo afirmar así que el TMSCN no es lo suficientemente nucleofílico como para reaccionar directamente con el precursor carbonílico (Esquema 7). Pero el TMSCN es un reactivo bastante costoso y difícil de manipular.

**Esquema 7.** Ruta sintética de la reacción de Strecker empleando TMSCN.



La búsqueda de mejores y más seguras fuentes de cianuro condujo a la generación y empleo de la acetona cianhidrina (CN(OH)CMe<sub>2</sub>). Este

compuesto, utilizado en las industrias químicas y metalúrgicas como agente complejante en el refinado y separación de metales, al igual que en la de plásticos y caucho, es producido a partir de la reacción de acetona con NaCN en presencia de ácido sulfúrico, siendo poco empleada debido a que aunque es económica y estable, se ve opacada por la alta eficiencia que ofrecen las reacciones llevadas a cabo con TMSCN ya sea en disolventes orgánicos o en procesos libres de disolventes.<sup>52</sup>

### 2.5.3 Catalizadores

Esta exploración que va desde el HCN hasta el TMSCN de naturaleza tóxica y elevado costo (además de presentar fuertes restricciones para su importación a nuestro país), se ha visto favorecida por la inclusión de diferentes tipos de catalizadores que han logrado, en muchos casos, mejoras significativas en los rendimientos y tiempos de reacción.<sup>53</sup>

Entre los presentados en la Tabla 6 sobresalen los ácidos de Lewis por su economía, simplicidad operacional, estabilidad al encontrarse con pequeñas cantidades de agua en la reacción y la ampliación del rango de disolventes a usar. Presenta como mayor ventaja que la reacción se da en un modo “one-pot”, ya que no requiere un paso de separación de la imina generada para su subsecuente uso, lo cual permite eliminar el trabajo de aislamiento de intermediarios y agiliza la obtención de los  $\alpha$ -aminonitrilos esperados.

**Tabla 6.** Catalizadores frecuentemente empleados en la obtención de diversos  $\alpha$ -aminonitrilos.

Catalizadores/Disolventes	Referencias
InCl <sub>3</sub> /THF	54
BiCl <sub>3</sub> /MeCN	55
CoCl <sub>2</sub> /MeCN	56, 57
Cu(OTf) <sub>2</sub> , Et <sub>3</sub> N/MeCN	58
K <sub>5</sub> CoW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> · 3H <sub>2</sub> O/MeCN	59, 60
NiCl <sub>2</sub>	61
40%PW/SiO <sub>2</sub> /MeCN	62
SiO <sub>2</sub> -OSO <sub>3</sub> H/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	63

### 2.5.3.1 Catalizadores soportados

Desde hace algo menos de 10 años los catalizadores heterogéneos soportados sobre gel de sílice o alúmina han emergido en la metodología orgánica sintética debido a aspectos tanto ambientales como económicos e industriales. Entre los catalizadores ácidos más comúnmente usados se tienen los obtenidos a partir de gel de sílice o alúmina y HF, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HClO<sub>4</sub> y H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, los cuales ofrecen incrementos en las velocidades de reacción, fácil manejo, mayor selectividad y en la mayoría de los casos un tratamiento más sencillo de la masa de reacción. Además disminuyen los problemas de corrosión de plantas y reactores a escala industrial.<sup>64</sup> El catalizador preparado por la reacción del gel de sílice y el ácido clorosulfónico ha mostrado gran eficiencia en las reacciones de condensación *in situ* a partir del compuesto carbonílico y la amina (Esquema 8).<sup>65</sup>

**Esquema 8.** Generación del catalizador ácido clorosulfónico sólido.



La reusabilidad de este catalizador es uno de sus beneficios más importantes haciéndolo muy atractivo para su aplicabilidad comercial. El trabajo realizado por Chen y Lu, mostró que después de la recuperación por filtrado y lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, su actividad catalítica era comparable y constante, por lo menos después de tres ciclos. Estudios más recientes mostraron que si el filtrado y lavado se realiza con cloroformo y el secado a una temperatura no mayor a 60°C puede ser utilizado, por lo menos, durante cinco ciclos más sin ninguna disminución de su actividad.<sup>63</sup>

## 2.6 MÉTODOS SINTÉTICOS PARA LA GENERACIÓN DE α-AMINONITRILOS

### 2.6.1 Empleo de ácidos de Lewis

Las variaciones a las que ha estado sujeta por años la reacción de Strecker se ven favorecidas por el amplio uso de los catalizadores tipo ácido de Lewis. En

la actualidad los catalizadores ácidos de Lewis más utilizados son los cloruros de indio, cobalto y bismuto, los cuales son empleados en un mayor grado cuando se emplean aldehídos alifáticos o aromáticos con aminas tanto primarias como secundarias cíclicas en un solvente orgánico como el MeCN y en presencia de KCN, llevándose a cabo a temperatura ambiente y bajo agitación vigorosa.<sup>54,55,57</sup>

Bajo estas condiciones los menores rendimientos de los productos de la reacción se obtienen al emplear aldehídos alifáticos y aminas primarias como la anilina. El empleo de aldehídos aromáticos con grupos electroattractores como los halógenos en posición 4 ha mostrado favorecer la obtención del producto, con respecto a los resultados al utilizar aldehídos con grupos electrodonadores como el grupo metoxi- en esta misma posición. Con respecto a las aminas utilizadas se observa una tendencia positiva al emplearse aminas primarias como la bencilamina (Tabla 7).<sup>54,56</sup>

**Tabla 7.** Comparación de los rendimientos encontrados al emplear diferentes ácidos de Lewis en la reacción de Strecker.

Aldehído	Amina	InCl <sub>3</sub>		BiCl <sub>3</sub>		CoCl <sub>2</sub>	
		Rend %	Tiempo h	Rend %	Tiempo h	Rend %	Tiempo h
Benzaldehído	Anilina	75	6	84	10	91	10
Benzaldehído	Morfolina	82	4	89	7	74	12
Furfural	Bencilamina	47	8	82	6	-	-
Tiofen-2-carbaldehído	Bencilamina	62	8	84	6	82	11
4-Metoxi benzaldehído	Bencilamina	93	5	90	6	85	3
4-Metoxi benzaldehído	Anilina	-	-	-	-	83	12
4-Metoxi benzaldehído	Pirrolidina	-	-	86	6	-	-
4-Cloro benzaldehído	Bencilamina	-	-	91	8	-	-
4-Cloro benzaldehído	Anilina	-	-	-	-	89	12

### 2.6.2 Empleo de la acetona cianohidrina en la reacción de Strecker

El uso de disolventes orgánicos en la reacción de Strecker modificada, en lugar de llevarla como en su forma clásica en medio acuoso, ha conducido a la búsqueda de fuentes orgánicas de cianuro que resuelvan el problema de

solubilidad de las sales inorgánicas en este medio de reacción. El uso de la acetona cianhidrina ha brindado solución no solo a esta problemática, sino también a las marcadas exigencias de fuentes de cianuro como el HCN, el  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CN}^{48}$  o el  $\text{Bu}_3\text{SnCN}^{50}$  entre otras, además de ofrecer rendimientos comparables con los alcanzados por el TMSCN.

El uso del sistema acetona cianhidrina/ácido de Lewis ha sido empleado en la síntesis de  $\alpha$ -aminonitrilos. De los encontrados en la literatura llama especialmente nuestra atención el uso reciente de catalizadores orgánicos como la  $\text{Et}_3\text{N}$  la cual brinda alternativas más limpias que las ofrecidas por los catalizadores metálicos tradicionales como el  $\text{BiCl}_3$ , que necesita un “work up” más tedioso al generarse emulsiones durante el proceso de extracción e inconvenientes al tratar de separarse por columna de gel de sílice o alúmina.

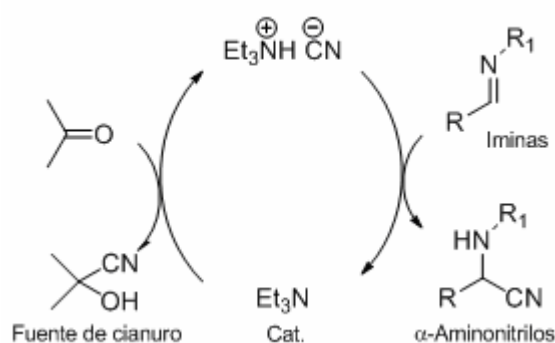
Los rendimientos de reacción observados con el sistema acetona cianhidrina/ $\text{Et}_3\text{N}$  cuando se emplean aldehídos aromáticos con grupos ya sean electrodonadores o electroattractores y aminas como la 4-metoxianilina y la bencilamina son altos y comparables con los alcanzados por uno de los mejores sistemas para este objetivo reportados en la literatura, el cual emplea el TMSCN y el  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  como catalizador ácido de Lewis<sup>58</sup> (Tabla 8).

**Tabla 8.** Comparación de los rendimientos de reacción empleando  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  y  $\text{Et}_3\text{N}$  como catalizadores.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rendimiento (%)	
		Catalizador	
		Cu(OTf) <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	98	99
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-Me O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95	93
4-Me O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	99	95
4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Me O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85	88
3,4-(MeO) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Me O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92	95
3,4-(O-CH <sub>2</sub> -O)-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-Me O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	93
2-Furil	4-Me O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	74	78

El mecanismo más probable para la reacción catalizada por la  $\text{Et}_3\text{N}$  genera un aducto  $\text{Et}_3\text{N-HCN}$ , formado por la reacción de la acetona cianhidrina con la  $\text{Et}_3\text{N}$ , transfiriendo el ion  $\text{CN}^-$  a la imina generada *in situ*, regenerándose así la  $\text{Et}_3\text{N}$  y el  $\alpha$ -aminonitrilo de interés (Esquema 9).<sup>58</sup>

**Esquema 9.** Ciclo catalítico propuesto para la hidrogenación de iminas empleando  $\text{Et}_3\text{N}$  como catalizador.



Al evaluar la efectividad y los beneficios de la acetona cianhidrina como fuente de cianuro orgánica se reconoció su alto valor sintético, su manejo mas simple y su mayor reactividad por lo cual se hizo necesaria la búsqueda de una ruta sintética que permitiera su síntesis en nuestro laboratorio.

### 2.6.3 Empleo del catalizador ácido clorosulfónico soportado sobre gel de sílice

El desarrollo de metodologías eficientes que incluyan la utilización de catalizadores reusables se ha convertido en un objetivo importante de la química orgánica ya que la dirección que ha tomado indaga por rutas sintéticas más limpias, siguiendo los planteamientos de la química verde la cual se define mediante principios que buscan reducir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas para el medio ambiente.<sup>66</sup>

En un procedimiento típico la obtención de los  $\alpha$ -aminonitrilos se logra por la reacción del compuesto carbonílico, la amina, la fuente de cianuro y el catalizador ácido soportado utilizando un disolvente orgánico como el

diclorometano (Tabla 9). Para reacciones de este tipo, al utilizar TMSCN junto con aldehídos aromáticos o alifáticos, se obtienen en ambos casos los productos esperados con altos rendimientos, mientras que al utilizar cetonas no se observan ni en el mejor de los casos resultados aceptables. Este método demostró ser igualmente efectivo con aldehídos o aminas con sustituyentes electroattractores y electrodonadores en sus anillos aromáticos, lo mismo que al emplear aminas primarias (alifáticos o aromáticas) o aminas secundarias cíclicas (como la pirrolidina y la morfolina).

**Tabla 9.** Resultados del empleo del SiO<sub>2</sub>-OSO<sub>3</sub>H como catalizador.

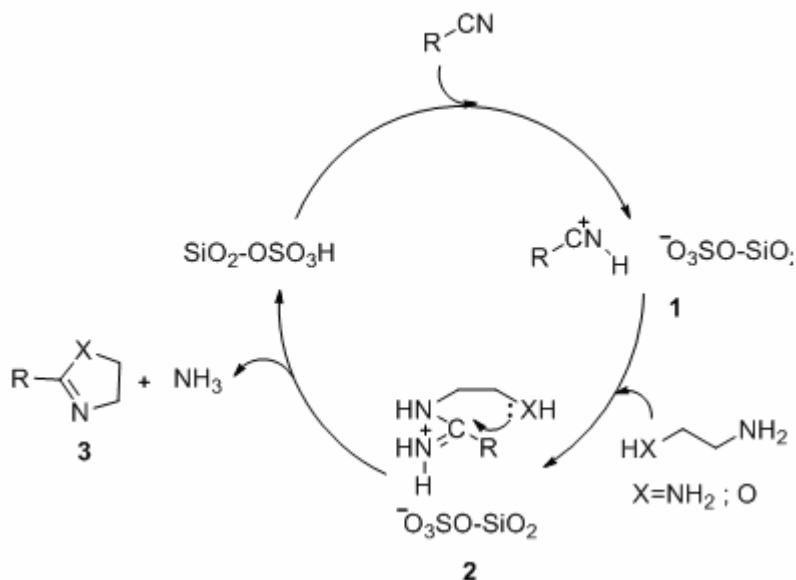
$$R_1-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-H + R_2-NH_2 \xrightleftharpoons[\text{SiO}_2-O-SO_3H]{\text{TMSCN} / \text{CH}_2\text{Cl}_2} R_1-\overset{\text{CN}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-N-R_2$$

Aldehído	Amina	SiO <sub>2</sub> -OSO <sub>3</sub> H	
		Rend %	Tiempo h
Benzaldehído	Anilina	88	6
Benzaldehído	Bencilamina	76	5.5
4-Metoxi benzaldehído	Bencilamina	77	8
4-Cloro benzaldehído	Bencilamina	91	4.5
4-Cloro benzaldehído	Anilina	91	7

Sin embargo, su uso con aldehídos como el furfural y el tiofen-2-carbaldehído no brinda los productos esperados debido a que estos compuestos carbonílicos sufren fácilmente descomposición o polimerización en medios ácidos.<sup>63,67</sup>

El uso del catalizador ácido sulfónico soportado en gel de sílice también ha sido empleado para la generación de imidazoles y oxazolinas. Para estos casos se emplean fuentes de cianuro orgánicas como el benzonitrilo, cianotiofeno y 4-cianopiperidina, entre otros.<sup>68</sup> En estas reacciones el nitrilo es primero activado por el catalizador para obtener el intermediario **1**, seguidamente el compuesto amínico como la etilendiamina o el 2-aminoetanol ataca a **1** para ofrecer ahora el intermediario **2**, el cual finalmente se cicla para ofrecer los heterociclos **3** dejando así al catalizador listo para iniciar otro ciclo catalítico (Esquema 10).

**Esquema 10.** Ruta de regeneración del catalizador ácido sólido.

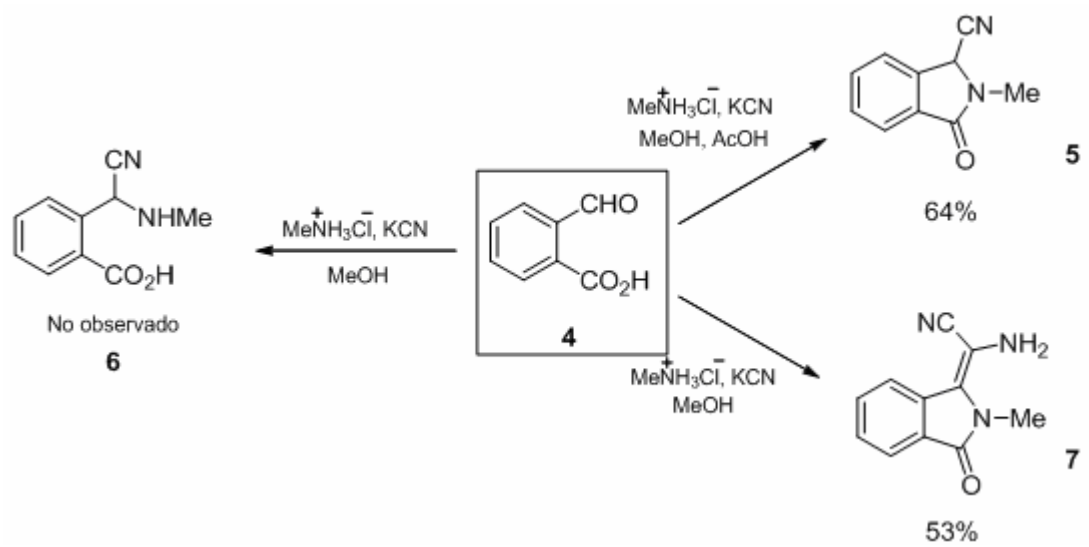


#### 2.6.4 Condensación de tres componentes. Productos no esperados

Aunque la reacción de Strecker puede llevarse a cabo con una amplia variedad de sustratos y catalizadores, la selección de éstos no es una tarea sencilla; ya que, por ejemplo las ventajas mostradas por el catalizador ácido sulfónico soportado en gel de sílice se limitan solo a los aldehídos tanto aromáticos como alifáticos, mientras que su empleo con las cetonas como compuestos carbonílicos no ha mostrado resultados favorables, al igual que su uso junto con aldehídos como el furfural y el tiofen-2-carbaldehído.

Referente a los sustratos empleados, la presencia de grupos vecinales puede llevar a la formación de productos diferentes a los  $\alpha$ -aminonitrilos esperados. En particular, el carbono carbonílico del compuesto inicial **4** es susceptible a ataques nucleofílicos tanto intra- como inter-moleculares, provocando la generación de los productos cíclicos **5** y **7**, no esperados, con rendimientos altos.<sup>69</sup> (Esquema 11).

Esquema 11. Generación de productos inesperados.



### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una de las mayores dificultades para la realización de pruebas en las que se evalúa la bioactividad de moléculas naturales, como alcaloides o glicósidos, es la obtención de cantidades considerables de productos con alta pureza. Los métodos tradicionales de extracción de productos naturales se encuentran, en estos casos ampliamente limitados debido a la gran cantidad de metabolitos secundarios obtenidos junto con el material de interés, además de presentarse en la mayoría de las ocasiones con rendimientos extremadamente bajos, sin siquiera representar el 1% del material vegetal estudiado.

Es así que buscando ampliar el estudio de los alcaloides, específicamente del tipo cianogénico, esta investigación se centró en la implementación de una nueva metodología, desarrollada en nuestro laboratorio, que buscó, teniendo en cuenta los resultados encontrados previamente al sintetizar el alcaloide gircensohnina, el estudio de diferentes estrategias sintéticas que permitan, aparte de disminuir los riesgos, costos y desechos producidos por las metodologías hasta hoy implementadas, la generación de una serie de análogos guiados por un producto natural, para los que se determinara su actividad inhibitoria frente a la AChE, los cuales al brindar resultados positivos podrían ser empleados como herbicidas para el control de plagas en cultivos o, en el mejor de los casos se estudiarían como potenciales agentes farmacológicos para el tratamiento de desordenes del SNC como la enfermedad de Alzheimer. La importancia del estudio de estos compuestos se debe, entre otras razones a los inconvenientes discutidos en el estado del arte.

Es por esto que aun en nuestros días aumentan los esfuerzos para obtener compuestos que presenten este tipo de actividad biológica, como lo hace la galantamina, o aún mejor derivados estructurales más simples de los compuestos que la presentan, buscando siempre diseñar y emplear rutas

sintéticas más cortas y que permitan obtener mejores rendimientos, ya que como es sabido, a medida que se aumentan los pasos sintéticos para su obtención, se disminuye el rendimiento total del proceso sintético.

#### **4. HIPÓTESIS DEL TRABAJO**

Al revisar la poca información hasta ahora publicada en trabajos de investigación que buscan la generación de nuevas rutas para la obtención de alcaloides cianogénicos, se cree que sea posible lograr preparar la girsensohnina, alcaloide inhibidor moderado de la AChE, mediante el empleo de la conocida reacción de Strecker, variando las condiciones y precursores por muchos años empleados. Condiciones que serán evaluadas y analizadas al estudiar su potencial sintético empleando diversos precursores aldehídicos y amínicos, variando la fuente de cianuro y el tipo de catalizador utilizado.

Luego para explorar el alcance de esta ruta sintética y teniendo en cuenta los reportes en la literatura científica, se prevé que sea posible, siguiendo esta misma ruta, generar una serie de análogos que permitan aumentar la galería de nuevos agentes farmacológicos, brindando así mayores posibilidades en el tratamiento de plagas o de enfermedades tan limitantes como las producidas por la degeneración del SNC.

## 5. OBJETIVOS

Establecida la anterior hipótesis nos propusimos desarrollarla formulando los siguientes objetivos:

### 5.1 GENERAL

Diseñar y desarrollar una ruta sintética para la obtención de la girgensohnina y sus análogos estructurales, como posibles agentes inhibidores de la enzima AChE.

### 5.2 ESPECÍFICOS

Realizar un estudio previo de la reacción de Strecker preparando una serie de de las iminas generadas por la condensación de aldehídos como el furfural y el tiofen-2-carbaldehído, bencilamina para posteriormente emplear KCN y así buscar obtener los  $\alpha$ -aminonitrilos de interés.

Determinar las condiciones más favorables que involucren las variables disolvente, temperatura, catalizador, fuente de cianuro y tiempo de reacción, que conduzcan a la formación de  $\alpha$ -aminonitrilos con fragmentos heterocíclicos nitrogenados de interés, con rendimientos razonables.

Caracterizar todos los compuestos sintetizados empleando las técnicas instrumentales IR, CG-MS, RMN  $^1\text{H}$  Y  $^{13}\text{C}$  y sus constantes físicas según su estado de agregación.

Preparar una serie representativa de los alcaloides cianogénicos obtenidos, para evaluar su actividad en bioensayos enzimáticos *in vitro* de inhibición de la enzima acetilcolinesterasa.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### **Materiales y reactivos**

Todos los precursores líquidos de partida (furfural, tiofen-2-carbaldehído, bencilamina, piperidina, morfolina y pirrolidina) fueron destilados en el momento previo a su uso. Los aldehídos sólidos y fuentes de cianuro empleadas fueron usados directamente sin purificación previa.

Los disolventes utilizados como medio de reacción y en las purificaciones cromatográficas fueron destilados y secados previamente a su uso.

La pureza de las sustancias sintetizadas y la composición de las mezclas de reacción se monitorearon por cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatofolios de Silufol UV254, empleando luz UV de 254 nm para observar las manchas o empleando, para su revelado vapor de yodo.

Para las separaciones cromatográficas en columna se utilizó como soporte sólido óxido de aluminio neutro (grado de actividad I, 70-230 Mesh) y como eluyentes mezclas éter de petróleo/acetato de etilo en proporciones determinadas por los resultados observados en las placas cromatográficas.

Los reactivos empleados para los ensayos de inhibición enzimática fueron suministrados por Sigma-Aldrich.

### **Técnicas Analíticas**

#### Puntos de fusión

Los puntos de fusión fueron medidos empleando un fusiómetro Fisher Johns.

#### Espectroscopia infrarroja

Los espectros de infrarrojo se llevaron a cabo en un espectrómetro Infracol FT-02, empleando pastillas de bromuro potásico para los compuestos sólidos y ventanas de cloruro de sodio para los compuestos líquidos. Sólo se reportan las bandas de absorción características expresadas en  $\text{cm}^{-1}$ .

### Cromatografía de gases-Espectrometría de masas

Los espectros de masas se obtuvieron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972, con ionización por impacto de electrones (70 eV).

### Espectroscopia de resonancia magnética nuclear

Se utilizaron los espectrómetros Bruker AMX-400, Bruker AC-300, utilizando el disolvente deuterado adecuado en cada caso, cloroformo o dimetilsulfóxido. Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm, en los espectros de  $^1\text{H}$ , utilizando como referencia interna el tetrametilsilano, y referidos a la señal del disolvente (cloroformo deuterado) para los de  $^{13}\text{C}$ . Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se expresan en Hz.

Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes: (s) = singlete, (sa) = singlete ancho, (d) = doblete, (da) = doblete ancho, (dd) = doblete de dobletes, (ddd) = doblete de dobletes, triplete (t) y (m) = multiplete.

### Inhibición enzimática. Lector de microplacas

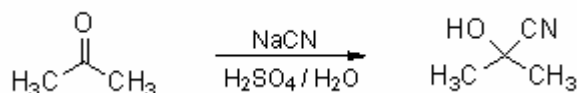
Las microplacas se leyeron en un lector VERSAMAX de Molecular Devices empleando una longitud de onda de 412 nm.

## 6.1. SÍNTESIS DE PRECURSORES

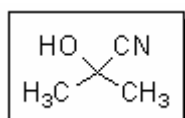
### 6.1.1 Obtención del precursor acetona cianhidrina

A un balón provisto de un embudo de adición, un condensador, un termómetro y constante agitación, se adicionó una disolución de cianuro de sodio (15.12 g), acetona (30 mL) y agua (36 mL). Posteriormente se adicionó muy lentamente una disolución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 40% por espacio de 1.5 horas a 15 °C. Después de completarse la adición, la disolución ácida se dejó agitar por 20 min. más permitiéndosele alcanzar la temperatura ambiente. Se decantó la disolución, se extrajo con éter etílico y se dejó sobre sulfato de sodio por 2 horas después de lo cual se concentró y se destiló a presión reducida (Esquema 12). La masa de reacción se almacenó protegida de la luz a -5°C para su posterior uso.<sup>70</sup>

**Esquema 12.** Síntesis del precursor acetona cianhidrina.



#### Acetona cianhidrina



Se obtuvo como un líquido incoloro con rendimiento del 75% (19.53 g, 0.23 moles); p.eb. 81°C, IR (KBr): 3410  $\nu$  (O-H), 2245  $\nu$  (CN), 1373  $\nu$  (C-N)  $\text{cm}^{-1}$ . Fórmula empírica: C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NO (P.M. 85.11 g/mol). Las demás características están de acuerdo con los datos referidos en la literatura.

### 6.1.2 Preparación del catalizador ácido soportado en gel de sílice

Se cargó un balón de fondo redondo con gel de sílice (15.0 g) y se acondicionó a un sistema de agitación y una trampa de gases para observar el burbujeo característico producto del desprendimiento de gas (HCl) durante la reacción. Se agregó el ácido clorosulfónico (5.83 g) gota a gota lentamente a temperatura ambiente hasta que no se observó generación de gases. Se dejó el sistema por media hora más obteniendo 19.2 g de catalizador ácido sólido de

color blanco, el cual fue almacenado a temperatura ambiente. La cantidad de  $H^+$  en el catalizador se determina por titulación ácido-base. La liberación de  $H_3O^+$  se titula con una solución de NaOH estándar calculándose así la cantidad de  $H^+$  como 0.05 g de catalizador soportado/0.13 mmoles.

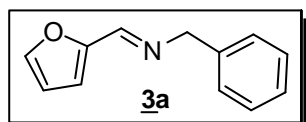
## 6.2 ESTUDIO PREELIMINAR DE LA REACCIÓN DE STRECKER

### 6.2.1 Obtención de las aldiminas

La síntesis de aldiminas se llevó a cabo adicionando bencilamina **2** a los carboxaldehídos **1**, en agitación, sin la utilización de disolvente, generando las aldiminas **3** exclusivamente. Se controló la temperatura de esta reacción exotérmica. Después de comprobar la finalización de la reacción por CCF se extrajo con éter etílico y agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente y los productos crudos se analizaron por CG-EM.

#### (E)-N-(Furan-2-ilmetileno)-1-fenilmetanamina 3a

Compuesto preparado a partir de furfural 1.16 g (12.2 mmoles) y bencilamina 2.60 g (24.1 mmoles).



**Aspecto físico:** líquido amarillo translucido

**Rto.:** 92 %

**Fórmula empírica:**  $C_{12}H_{11}NO$

**P.M.:** 185.22 g/mol

**IR (KBr):**  $1651\nu_{(C=N)}$ ,  $1080\nu_{(C-N)}$ ,  $1157\nu_{(C-O)}$ ,  $926\nu_{(C-O)}\text{ cm}^{-1}$ .

**CG:**  $t_R$  11.3 min.

**EM: m/z (%):** 185 ( $M^+$ , 53), 91 (100), 65 (18).

#### **$^1H$ -RMN**

(DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 8.30 (1H, sa, 4- $H_{Fu}$ ), 7.83 (1H, sa, 1- $H_{CH=N}$ ), 7.35 - 7.28 (1H, m, 2- $H_{Ph}$ ), 7.35 - 7.28 (1H, m, 3- $H_{Ph}$ ), 7.35 - 7.28 (1H, m, 5- $H_{Ph}$ ), 7.35 - 7.28 (1H, m, 6- $H_{Ph}$ ), 7.27 (1H, dd,  $J_1 = 6.9\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 1.6\text{ Hz}$ , 4- $H_{Ph}$ ), 6.95 (1H, d,  $J = 3.4\text{ Hz}$ , 3- $H_{Fu}$ ), 6.62 (1H,

dd,  $J_1 = 3.4$  Hz,  $J_2 = 1.8$  Hz, 2- $H_{Fu}$ ), 4.71 (2H, s, 2- $H_{N-CH_2}$ ).

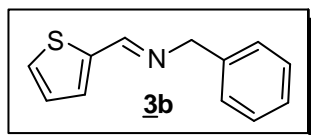
### <sup>13</sup>C-RMN

(100 MHz)  $\delta$  (ppm)

151.9 (1- $C_{C-N}$ ), 151.1 (1- $C_{Fu}$ ), 145.8 (4- $C_{Fu}$ ), 139.9 (1- $C_{Ph}$ ), 128.8 (3- $C_{Ph}$  y 5- $C_{Ph}$ ), 128.5 (2- $C_{Ph}$  y 6- $C_{Ph}$ ), 127.3 (4- $C_{Ph}$ ), 114.8 (2- $C_{Fu}$ ), 112.4 (3- $C_{Fu}$ ), 64.5 (2- $C_{N-C}$ ).

### (E)-1-Fenil-N-(tiofen-2-ilmetileno) metanamina 3b

Compuesto preparado a partir de tiofen-2-carbaldehído 1.16 g (12.2 mmoles) y bencilamina 2.60 g (24.1 mmoles).



**Aspecto físico:** líquido amarillo translúcido

**Rto.:** 91 %

**Fórmula empírica:**  $C_{12}H_{11}NS$

**P.M.:** 201.29 g/mol

**IR (KBr):**

1635  $\nu_{(C=N)}$ , 1080  $\nu_{(C-N)}$ , 1219  $\nu_{(C-S)}$   $cm^{-1}$

**CG:**

$t_R$  13.5 min.

**EM:**  $m/z$  (%):

201 ( $M^+$ , 51), 200 (18), 91 (100), 65 (17)

### <sup>1</sup>H-RMN

(DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm)

8.60 (1H, sa, 4- $H_{Thie}$ ), 7.67 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz, 3- $H_{Thie}$ ), 7.51 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz, 2- $H_{Thie}$ ), 7.36 - 7.28 (1H, m, 2 $H_{Ph}$ ), 7.356 - 7.28 (1H, m, 3- $H_{Ph}$ ), 7.36 - 7.28 (1H, m, 5- $H_{Ph}$ ), 7.36 - 7.28 (1H, m, 6- $H_{Ph}$ ), 7.26 (1H, ddd,  $J_1 = 6.8$  Hz,  $J_2 = 1.7$  Hz, 4- $H_{Ph}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J_1 = 5.0$  Hz,  $J_2 = 3.6$  Hz, 1- $H_{CH_2-N}$ ), 4.71 (2H, s, 2- $H_{N-CH_2}$ )

### <sup>13</sup>C-RMN

(100 MHz)  $\delta$  (ppm)

155.3 (1- $C_{C-N}$ ), 142.1 (1- $C_{Thie}$ ), 139.3 (1- $C_{Ph}$ ), 131.4 (2- $C_{Thie}$ ), 129.5 (3- $C_{Ph}$  y 5- $C_{Ph}$ ), 128.2 (4- $C_{Thie}$ ), 127.8 (2- $C_{Ph}$  y 6- $C_{Ph}$ ), 127.7 (3- $C_{Thie}$ ), 126.7 (4- $C_{Ph}$ ), 63.3 (2- $C_{N-C}$ )

### 6.2.2 Cianación del enlace imínico

Al producto imínico **3** (10.88 mmoles) se adicionó el catalizador elegido (10.0 mol %) y finalmente la fuente de cianuro (16.32 mmoles). Tanto el catalizador como la fuente de cianuro utilizada se agregaron en solución de MeCN anhidro. La reacción se llevó a cabo tanto a temperatura ambiente como a una temperatura de 80 °C siempre con constante agitación (Tabla 10).

Tabla 10. Condiciones para los ensayos **4** realizados.

Imina	Fuente “-CN”	Catalizador	Temperatura (°C)	Tiempo de reacción (h)
<b>3 a</b>	NaCN	BiCl <sub>3</sub>	20°	10
<b>3 a</b>	KCN	InCl <sub>3</sub>	20°	12
<b>3 a,b</b>	KCN	InCl <sub>3</sub>	80°C	8
<b>3 a,b</b>	Acetona cianhidrina	Et <sub>3</sub> N	20°	8
<b>3 b</b>	KCN	BiCl <sub>3</sub>	20°	8
<b>3 b</b>	KCN	BiCl <sub>3</sub>	80°	8
<b>3 b</b>	Acetona cianhidrina	BiCl <sub>3</sub>	20°	8

La masa de reacción se dejó en agitación vigorosa por toda una noche. Luego se extrajo con diclorometano o acetato de etilo según el caso y se secó sobre sulfato de sodio o magnesio, finalmente se destiló, se concentró y se purificó por cromatografía de columna empleando como soporte alúmina.

Los resultados encontrados hasta esta instancia mostraron que la imina formada no reaccionó en ninguno de los medios evaluados para obtener los  $\alpha$ -aminonitrilos esperados. Solo un sistema de los ensayados mostró en los controles realizados por CCF un nuevo producto, el cual se busco estabilizar mediante su derivatización, obteniendo el producto **4c** inesperado.

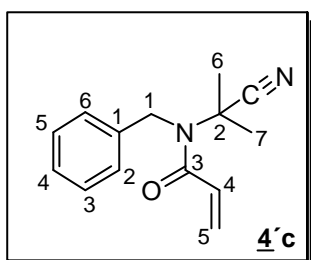
### 6.2.3 Aislamiento del producto **4c**

A la mezcla de la imina **3b** (2.20 g, 10.88 mmoles) y la trietilamina (0.22 g, 2.18 mmoles) se adicionó la acetona cianhidrina (1.94 g, 21.76 mmoles). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente. La masa de reacción se dejó en agitación vigorosa por una noche. Luego se extrajo con éter etílico, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró.

Los resultados observados en la CCF mostraron la presencia producto nuevo, diferente a los encontrados en resultados anteriores. Se trató entonces la muestra suponiendo que se había logrado formar el  $\alpha$ -aminonitrilo **4b**, y sin pasarla por columna cromatográfica de purificación, se adicionaron la trietilamina (4.75 g, 46.91 mmoles) y el cloruro de aciloilo (4.24 g, 46.91 mmoles) al producto obtenido.

Se extrajo con diclorometano y se purificó por columna cromatográfica rápida logrando así obtener el producto **4c**, la purificación se realizó rápidamente para evitar la descomposición y retención del producto en el soporte.

*N-Bencil-N-(2-cianopropan-2-il)acrilamida 4c*



**Aspecto físico:** sólido blanco

**Rto.:** 73%

**Fórmula empírica:** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O

**P.M.:** 228.29 g/mol

**IR (KBr):**

2222  $\nu_{(C\equiv N)}$ , 1666  $\nu_{(N-C=O)}$  cm<sup>-1</sup>

**CG:**

$t_R$  14.1 min.

**EM:  $m/z$  (%):**

228 (M<sup>+</sup>), 160 (70), 106 (100), 91 (63), 65 (13), 55 (66)

**<sup>1</sup>H-RMN**

(CDCl<sub>3</sub>-d, 400 MHz)  $\delta$  (ppm)

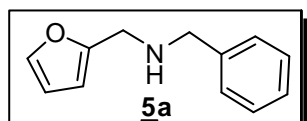
7.40 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz, 2-H<sub>Ph</sub>), 7.40 (1H, dd,  $J = 7.2$  Hz, 6-H<sub>Ph</sub>), 7.31 (1H, t,  $J_1 = 7.2$  Hz,  $J_2 = 5.0$  Hz, 4-H<sub>Ph</sub>), 7.24 (1H, d,  $J_1 = 7.4$  Hz, 3-H<sub>Ph</sub>), 7.24 (1H, d,  $J_1 = 7.4$  Hz, 5-H<sub>Ph</sub>), 6.51 (1H, dd,  $J_1 = 16.6$  Hz,  $J_2 = 2.1$  Hz, 5<sub>trans</sub>-H<sub>C=C</sub>), 6.41 (1H, dd,  $J_1 = 16.6$  Hz,  $J_2 = 10.0$  Hz, 4-H<sub>C=C</sub>), 5.74 (1H, dd,  $J_1 = 10.0$  Hz,  $J_2 = 2.1$  Hz, 5<sub>cis</sub>-H<sub>C=C</sub>), 4.71 (2H, s, 1-H<sub>CH<sub>2</sub>-N</sub>), 1.75 (3H, s, 6-H<sub>CH<sub>3</sub></sub>), 1.75 (3H, s, 7-H<sub>CH<sub>3</sub></sub>)

### 6.2.4 Reducción del enlace imínico

A una solución de imina **3** en MeOH (10 mL) se agregaron lentamente NaBH<sub>4</sub> por pequeñas porciones teniendo en cuenta la intensidad del burbujeo generado durante el proceso de reducción. Finalizada la adición se mantuvo la agitación por 6 horas. Luego la masa de reacción se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación de los productos **5a,b** se efectuó mediante cromatografía en columna empleando gel de sílice como soporte y mezclas de disolventes de éter de petróleo/ acetato de etilo.

#### N-Bencil-1-(furan-2-il)metanamina 5a

Compuesto preparado a partir de la imina **3a** 2.24 g (12.1 mmoles) y NaBH<sub>4</sub> 1.37 g (36.2 mmoles). Se observó variación en la coloración de la masa de reacción, que pasó de un amarillo intenso inicial a uno muy tenue y claro después de finalizada la reacción.



**Aspecto físico:** líquido amarillo translucido

**Rto.:** 96 %

**Fórmula empírica:** C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO

**P.M.:** 201.29 g/mol

**IR (KBr):**

3325  $\nu_{(N-H)}$ , 1458  $\nu_{(H-N)}$ , 1180  $\nu_{(N-C)}$ , 1080  $\nu_{(C-N)}$ ,  
1149  $\nu_{(C-O)}$ , 918  $\nu_{(C-O)}$  cm<sup>-1</sup>

**CG:**

$t_R$  11.6 min.

**EM:  $m/z$  (%):**

187 (M<sup>+</sup>), 106 (26), 96 (51), 92 (17), 91 (100)

**<sup>1</sup>H-RMN**

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm)

7.56 (1H, dd,  $J_1 = 1.7$  Hz,  $J_2 = 0.8$  Hz, 4-H<sub>Fu</sub>),  
7.35 - 7.28 (1H, m, 2-H<sub>Ph</sub>), 7.35 - 7.28 (1H, m, 3-H<sub>Ph</sub>),  
7.35 - 7.28 (1H, m, 5-H<sub>Ph</sub>), 7.35 - 7.28 (1H, m, 6-H<sub>Ph</sub>),  
7.28 - 7.20 (1H, dd,  $J_1 = 6.2$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz, 4-H<sub>Ph</sub>),  
6.38 (1H, dd,  $J_1 = 3.1$  Hz,  $J_2 = 1.9$  Hz, 3-H<sub>Fu</sub>),  
6.24 (1H, dd,  $J_1 = 3.1$  Hz,  $J_2 = 0.7$  Hz,

2-H<sub>Fu</sub>), 3.67 (2H, s, 2-H<sub>N-CH2</sub>), 3.64 (2H, s, 1-H<sub>CH2-N</sub>), 3.34 (1H, sa, NH)

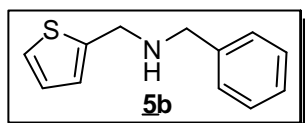
### <sup>13</sup>C-RMN

(100 MHz) δ (ppm)

154.3 (1-C<sub>Fu</sub>), 141.6 (4-C<sub>Fu</sub>), 140.4 (1-C<sub>Ph</sub>), 128.0 (3-C<sub>Ph</sub> y 5-C<sub>Ph</sub>), 127.8 (2-C<sub>Ph</sub> y 6-C<sub>Ph</sub>), 126.4 (4-C<sub>Ph</sub>), 110.2 (3-C<sub>Fu</sub>), 106.5 (2-C<sub>Fu</sub>), 51.8 (2-C<sub>N-C</sub>), 44.6 (1-C<sub>C-N</sub>)

### N-Bencil-1-(tiofen-2-il)metanamina 5b

Compuesto preparado a partir de la imina **3b** 2.19 g (10.9 mmoles) y NaBH<sub>4</sub> 1.23 g (32.6 mmoles). Se observó variación en la coloración de la masa de reacción, que pasó de un amarillo inicial a uno claro después de finalizada la reacción.



**IR** (KBr):

**CG:**

**EM:** *m/z* (%):

### <sup>1</sup>H-RMN

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm)

**Aspecto físico:** líquido amarillo translucido

**Rto.:** 98 %

**Fórmula empírica:** C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NS

**P.M.:** 203.30 g/mol

3301 *v*<sub>(N-H)</sub>, 1450 *v*<sub>(H-N)</sub>, 1173 *v*<sub>(N-C)</sub>, 1080 *v*<sub>(C-N)</sub>, 1219 *v*<sub>(C-S)</sub> cm<sup>-1</sup>

*t*<sub>R</sub> 14.5 min.

203 (M<sup>+</sup>), 112 (48), 106 (39), 97 (100), 92 (20), 91 (82)

7.37 (1H, dd, *J*<sub>1</sub> = 4.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.5 Hz, 4-H<sub>Thie</sub>), 7.33 – 7.29 (1H, m, 2-H<sub>Ph</sub>), 7.33 – 7.29 (1H, m, 3-H<sub>Ph</sub>), 7.33 – 7.29 (1H, m, 5-H<sub>Ph</sub>), 7.33 – 7.29 (1H, m, 6-H<sub>Ph</sub>), 7.22 (1H, ddd, *J*<sub>1</sub> = 6.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.7 Hz, *J*<sub>3</sub> = 1.8 Hz, 4-H<sub>Ph</sub>), 6.96 (1H, dd, *J*<sub>1</sub> = 3.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.2 Hz, 3-H<sub>Thie</sub>), 6.74 (1H, sa, 2-H<sub>Thie</sub>), 3.85 (2H, s, 1-H<sub>CH2-N</sub>), 3.70 (2H, s, 2-H<sub>N-CH2</sub>), 3.38 (1H, bs, NH)

### <sup>13</sup>C-RMN

(100 MHz)  $\delta$  (ppm)

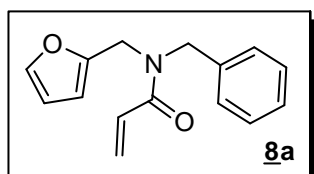
144.9 (1-C<sub>Thie</sub>), 140.4 (1-C<sub>Ph</sub>), 128.0 (3 C<sub>Ph</sub> y 5C<sub>Ph</sub>), 127.8 (2C<sub>Ph</sub> y 6C<sub>Ph</sub>), 126.5 (3C C<sub>Thie</sub> y 4-C<sub>Ph</sub>), 124.3 (2-C<sub>Thie</sub>), 124.4 (4-C<sub>Thie</sub>), 51.8 (2-C<sub>C-N</sub>), 46.8 (1-C<sub>N-C</sub>)

### 6.2.5 N-Acilación de los productos amínicos 5a,b. Generación de sistemas N-acriloil y N-cloroacetil

A la solución conformada por la amina 5 y trietilamina en diclorometano anhidro se adicionó el cloruro de acrilóilo 6 disuelto en 10 mL de diclorometano anhidro a una temperatura que no superaba los 2 °C por espacio de una hora en agitación. Después de completada la adición se mantuvo la agitación constante durante 6 horas permitiendo alcanzar la temperatura ambiente. La masa de reacción se extrajo y se purificó por columna cromatográfica rápida logrando así obtener los productos 8. La purificación debe realizarse rápidamente para evitar la descomposición y retención del producto en el soporte. Para obtener las aminas terciarias N-cloroacetiladas 9 se llevó a cabo el mismo procedimiento; se emplearon las aminas 5, cloruro de cloroacetilo 7 disuelto en diclorometano anhidro y trietilamina. Se trató al igual que la N-acroilación obteniéndose los productos 9 esperados.

#### N-Bencil-N-(furan-2-ilmetil)acrilamida 8a

Compuesto preparado a partir de la amina 5a 1.00 g (5.34 mmoles), trietilamina 1.62 g (16 mmoles) y cloruro de acrilóilo 1.45 g (16 mmoles) en 20 mL de diclorometano anhidro.



IR (KBr):

**Aspecto físico:** líquido amarillo translucido

**Rto.:** 98 %

**Fórmula empírica:** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

**P.M.:** 241.29 g/mol

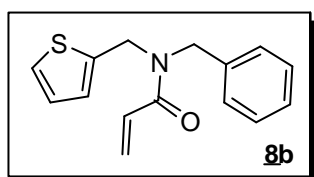
1651  $\nu_{(C=O)}$ , 1450  $\nu_{(N-C)}$ , 1080  $\nu_{(C-N)}$ , 941  $\nu_{(C-O)}$  cm<sup>-1</sup>

**CG:**  $t_R$  18.6 min.

**EM:**  $m/z$  (%): 241 ( $M^+$ , 63), 106 (63), 96 (100), 55 (63)

*N*-Bencil-*N*-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida **8b**

Compuesto preparado a partir de la amina **5b** 1.00 g (4.92 mmoles), trietilamina 1.50 g (14.8 mmoles) y cloruro de aciloilo 1.33 g (14.8 mmoles) en 20 mL de diclorometano anhidro.



**Aspecto físico:** líquido amarillo claro

**Rto.:** 88%

**Fórmula empírica:** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

**P.M.:** 257.35 g/mol

**IR** (KBr):

1651  $\nu_{(C=O)}$ , 1473  $\nu_{(N-C)}$ , 1080  $\nu_{(C-N)}$ , 933  $\nu_{(C-O)}$   
cm<sup>-1</sup>

**CG:**

$t_R$  18.6 min.

**EM:**  $m/z$  (%):

257 ( $M^+$ , 63), 106 (63), 96 (100), 55 (63)

**<sup>1</sup>H-RMN**

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm)

7.45 (1H, dd,  $J_1 = 5.0$  Hz,  $J_2 = 4.5$  Hz, 4-H<sub>Thie</sub>),  
7.18 (1H, da,  $J = 7.0$  Hz, 4-H<sub>Ph</sub>), 7.27 (1H, c,  $J = 7.0$  Hz, 2-H<sub>Ph</sub>), 7.27 (1H, c,  $J = 7.0$  Hz, 6-H<sub>Ph</sub>),  
7.34 (1H, c,  $J = 7.0$  Hz, 3-H<sub>Ph</sub>), 7.34 (1H, c,  $J = 7.0$  Hz, 5-H<sub>Ph</sub>), 7.18 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz, 4-H<sub>Ph</sub>),  
7.01 (1H, dd,  $J_1 = 7.4$  Hz,  $J_2 = 2.6$  Hz, 3-H<sub>Thie</sub>),  
6.94 (1H, m, 2-H<sub>Thie</sub>), 6.71 (1H, dd,  $J_1 = 16.5$  Hz,  $J_2 = 10.3$  Hz, 4-H<sub>C=C</sub>), 6.26 (1H, dd,  $J_1 = 10.6$  Hz,  $J_2 = 2.3$  Hz, 5<sub>trans</sub>-H<sub>C=C</sub>), 5.73 (1H, ddd,  $J_1 = 10.3$  Hz,  $J_2 = 2.1$  Hz, 5<sub>cis</sub>-H<sub>C=C</sub>), 4.73 (2H, m, 2-H<sub>N-CH2</sub>),  
4.61 (2H, s, 1-H<sub>CH2-N</sub>)

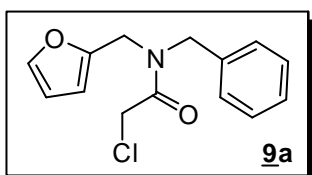
**<sup>13</sup>C-RMN**

(100 MHz)  $\delta$  (ppm)

165.4 (3-C<sub>C=O</sub>), 140.6 (1-C<sub>Thie</sub>), 139.7 (1-C<sub>Ph</sub>),  
137.4 (4-C<sub>C=C</sub>), 128.5 (3-C<sub>Ph</sub> y 5-C<sub>Ph</sub>), 127.9 (2-C<sub>Ph</sub> y 6-C<sub>Ph</sub>), 127.7 (3-C<sub>Thie</sub> y 4-C<sub>Ph</sub>), 127.1 (5-C<sub>C=C</sub>), 136.5 (2-C<sub>Thie</sub>), 49.5 (4-C<sub>Thie</sub>), 45.3 (2-C<sub>C-N</sub>), 43.7 (1-C<sub>N-C</sub>)

*N*-Bencil-*N*-(furan-2-ilmetil)-2-cloro-acetamida **9a**

Compuesto preparado a partir de la amina **5a** 1.00 g (5.34 mmoles), trietilamina 0.64 g (6.41 mmoles) y cloruro de cloroacetilo 0.7 g (6.41 mmoles) en 20 mL de diclorometano anhidro.



**Aspecto físico:** líquido rojizo

**Rto.:** 96%

**Fórmula empírica:** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub>

**P.M.:** 263.72 g/mol

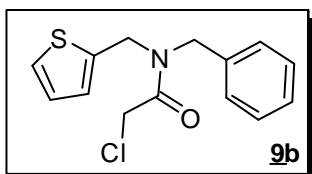
**IR (KBr):** 1651  $\nu_{(C=O)}$ , 1450  $\nu_{(N-C)}$ , 1080  $\nu_{(C-N)}$ , 941  $\nu_{(C-O)}$  cm<sup>-1</sup>

**CG:**  $t_R$  18.33 min.

**EM:  $m/z$  (%):** 263 (M<sup>+</sup>), 172 (86), 106 (39), 96 (100), 91 (63), 81 (49)

*N*-Bencil-*N*-(tiofen-2-ilmetil)-2-cloro acetamida **9b**

Compuesto preparado a partir de la amina **5b** 1.00 g (4.92 mmoles), trietilamina 0.60 g (5.90 mmoles) y cloruro de cloroacetilo 0.67 g (5.90 mmoles) en 20 mL de diclorometano anhidro.



**Aspecto físico:** líquido rojizo

**Rto.:** 98%

**Fórmula empírica:** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClNSO

**P.M.:** 279.79 g/mol

**CG:**  $t_R$  22.7 min.

**EM:  $m/z$  (%):** 279 (M<sup>+</sup>), 190 (37), 188 (100), 112 (84), 97 (68), 91 (60)

**<sup>1</sup>H-RMN**

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) 7.45 (1H, dd,  $J_1 = 5.0$  Hz,  $J_2 = 4.5$  Hz, 4-H<sub>Thie</sub>), 7.18 (1H, da,  $J = 7.0$  Hz, 4-H<sub>Ph</sub>), 7.27 (1H, c,  $J =$

7.0 Hz, 2-H<sub>Ph</sub>), 7.27 (1H, c,  $J = 7.0$  Hz, 6-H<sub>Ph</sub>), 7.34 (1H, c,  $J = 7.0$  Hz, 3-H<sub>Ph</sub>), 7.34 (1H, c,  $J = 7.0$  Hz, 5-H<sub>Ph</sub>), 7.00 (1H, m, 3-H<sub>Thie</sub>), 7.00 (1H, m, 2-H<sub>Thie</sub>), 4.61 (2H, m, 1-H<sub>CH<sub>2</sub>-N</sub>), 4.61 (2H, m, 2-H<sub>N-CH<sub>2</sub></sub>), 4.42 (2H, s, 4-H<sub>C-Cl</sub>)

### <sup>13</sup>C-RMN

(100 MHz)  $\delta$  (ppm)

166.1 (3-C<sub>C=O</sub>), 138.9 (1-C<sub>Thie</sub>), 136.3 (1-C<sub>Ph</sub>), 128.6 (3-C<sub>Ph</sub> y 5-C<sub>Ph</sub>), 127.5 (2-C<sub>Ph</sub> y 6-C<sub>Ph</sub>), 127.0 (3-C<sub>Thie</sub> y 4-C<sub>Ph</sub>), 126.6 (2-C<sub>Thie</sub>), 126.1 (4-C<sub>Thie</sub>), 49.8 (2-C), 45.4 (1-C) 41.9 (4-C<sub>C-Cl</sub>)

## 6.3 SÍNTESIS DEL ALCALOIDE GIRGENSOHNINA Y SUS ANÁLOGOS

### 6.3.1 Obtención de la girgensohnina 12

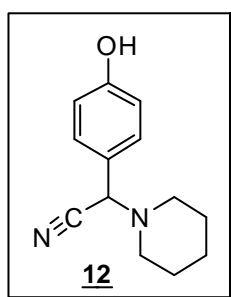
Para acceder al alcaloide girgensohnina 12 se utilizó piperidina 10 1.96 g (23.0 mmoles), p-hidroxibenzaldehído 11 2.56 g (21.0 mmoles), cianuro de potasio 1.54 g (1.13 mmoles) y como catalizador InCl<sub>3</sub> 0.25 g (1.13 mmoles), en acetonitrilo (25 mL) a temperatura ambiente. Se dejó en agitación durante media hora, luego se agregó el KCN 1.54 g (32.0 mmoles) previamente macerado, en pequeñas porciones sólidas y se dejó con agitación vigorosa toda la noche a temperatura ambiente.

Durante el proceso de purificación se empleó agua fría lo que permitió la formación de cristales blancos que fueron separados del licor madre y secados en un desecador con KOH sólido durante 5 días, cambiando periódicamente las granallas del desecante, hasta eliminar toda la humedad del producto. El alcaloide 12 se purificó por cromatografía en columna rápida sobre alúmina para evitar la descomposición y posible retención del producto en la columna. En la Tabla 11 se presentan las variaciones realizadas a las condiciones de reacción al igual que los rendimientos alcanzados.

**Tabla 11.** Rendimiento de las condiciones ensayadas para la obtención del alcaloide **12**.

Fuente de "CN"	Catalizador	Calentamiento (°C)	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
KCN	InCl <sub>3</sub>	–	12	76
KCN	SiO <sub>2</sub> -O-SO <sub>3</sub> H	–	12	68
Acetona cianhidrina	SiO <sub>2</sub> -O-SO <sub>3</sub> H	–	12	73
Acetona cianhidrina	SiO <sub>2</sub> -O-SO <sub>3</sub> H	60	24	60

**2-(4-Hidroxifenil)-2-(piperidin-1-il) acetonitrilo 12**



**Aspecto físico:** sólido blanco

**p.f.:** 115-117°C

**Rto.:** 60-76%

**Fórmula empírica:** C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O

**P.M.:** 216.28 g/mol

**IR (KBr):**

2232  $\nu_{(C\equiv N)}$  cm<sup>-1</sup>

**CG:**

$t_R$  18.9 min.

**EM:**  $m/z$  (%):

216 (M<sup>+</sup>, 17), 132 (48), 85 (15), 84 (100), 77 (12)

**<sup>1</sup>H-RMN**

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm)

9.61 (1H, s, OH), 7.22 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz, 2-H<sub>Ph</sub> y 6-H<sub>Ph</sub>), 6.80 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz, 3-H<sub>Ph</sub> y 5-H<sub>Ph</sub>), 5.11 (1H, s, CH), 2.40 (4H, m, 2-H<sub>Pip</sub> y 6-H<sub>Pip</sub>), 1.51 (3-H<sub>Pip</sub> y 5-H<sub>Pip</sub>), 1.39 (2H, m, 4-H<sub>Pip</sub>)

**<sup>13</sup>C-RMN**

(100 MHz)  $\delta$  (ppm)

157.5 (4-C<sub>Ph</sub>), 128.9 (2- C<sub>Ph</sub> y 6- C<sub>Ph</sub>), 123.6 (1- C<sub>Ph</sub>), 116.2 (CN), 115.2 (3- C<sub>Ph</sub> y 5- C<sub>Ph</sub>), 60.9 (CH), 50.0 (2- C<sub>Pip</sub> y 6- C<sub>Pip</sub>), 25.2 (3- C<sub>Pip</sub> y 5- C<sub>Pip</sub>), 23.6 (4-C<sub>Pip</sub>)

### 6.3.2 Obtención de los análogos **15b,c** de la girgensohina **12**

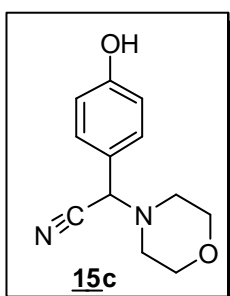
Para obtener los análogos del alcaloide **12** se utilizaron aminas secundarias (la pirrolidina **13** y la morfolina **14**), 4- hidroxibenzaldehído **11**, KCN y acetona cianhidrina como fuentes de cianuro y como catalizadores  $\text{InCl}_3$  (1.1 mmoles) y catalizador  $\text{SiO}_2\text{-O-SO}_3\text{H}$  sólido (1:1 en peso) respectivamente, en acetonitrilo (25 mL) a temperatura ambiente. Se siguió el mismo procedimiento de purificación empleado para el alcaloide **12** buscando la obtención de **15b,c**. Cuando se empleó la morfolina la purificación de los productos finales no tuvo problemas obteniendo un nuevo análogo **15c**.

**Tabla 12.** Condiciones de obtención del producto **15b**.

Fuente de “- CN”	Catalizador	Rendimiento (%)
KCN	$\text{InCl}_3$	47
KCN	$\text{SiO}_2\text{-O-SO}_3\text{H}$	43
Acetona cianhidrina	$\text{SiO}_2\text{-O-SO}_3\text{H}$	57

#### 2-(4-hidroxifenil)-2-morfolinoacetonitrilo **15c**

Compuesto preparado a partir de la morfolina **14** 1.00 g (11.5 mmoles), 4-hidroxibenzaldehído **11** 1.40 g (11.5 mmoles). Se varió el catalizador empleado entre  $\text{InCl}_3$  0.24 g (1.1 mmoles) y el catalizador ácido soportado 1.0 g.



**Aspecto físico:** líquido rojizo

**p.f.:** 115-117°C

**Rto.:** 43-57%

**Fórmula empírica:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$

**P.M.:** 218.25 g/mol

**IR (KBr):**

2237  $\nu_{(\text{C}\equiv\text{N})}$ , 1242  $\nu_{(\text{C-N})}$   $\text{cm}^{-1}$

**CG:**

$t_R$  19.3 min.

**EM:**  $m/z$  (%):

218 ( $\text{M}^+$ ; 37), 132 (100), 86 (52), 77 (22), 56 (39)

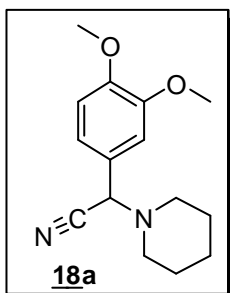
Cuando se empleó pirrolidina **13** 0.86 g (12.1 mmoles), 4-hidroxibenzaldehído **11** 1.5 g (12.1 mmoles) bajo las mismas condiciones seguidas para el producto **15b**, se varió el catalizador empleado entre  $\text{InCl}_3$  0.13 g (0.6 mmoles) y el catalizador ácido soportado 0.86 g. Luego se extrajo y se trató de la misma manera que a la girgensohnina. Después de su purificación por columna cromatográfica rápida se obtuvo una mezcla inseparable (76%). Los resultados de GC-MS de esta mezcla mostraron que cada uno de los productos obtenidos se presenta en la mezcla con un porcentaje del 50/50. GC-MS: señal 1:  $t_R$ : 12.6 min;  $m/z$  (%): 177 ( $M^+$ , 31), 176 (29), 107 (92), 84 (33), 70 (100). (P. M. 177 g/mol), señal 2:  $t_R$ : 17.6 min;  $m/z$  (%): 173 ( $M^+$ , 100), 172 (42), 145 (42), 144 (24), 115 (33). (P. M. 173 g/mol).

### 6.3.3 Obtención de los análogos **18** y **19** a la girgensohnina **12**

Para la preparación de los compuestos **18a,b,c** y **19a,b,c** se empleó un procedimiento similar al utilizado para obtener el alcaloide *girgensohnina* **12**, se utilizaron como aldehídos el 3,4-dimetoxibenzaldehído **16** y el piperonal **17** en presencia de las aminas secundarias **10**, **13** y **14** en relación 1:1 y como catalizador el ácido clorosulfónico soportado en gel de sílice. Se empleó tanto el KCN como la acetona cianohidrina (en relación 1.5 con respecto a la amina empleada) para la generación de los  $\alpha$ -aminonitrilos, se trataron y se purificaron los productos siguiendo el protocolo empleado para el alcaloide **12**.

#### 2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(piperidin-1-il) acetonitrilo **18a**

Compuesto preparado a partir de la piperidina 0.86 g (10.1 mmoles), 3,4-dimetoxibenzaldehído 1.68 g (10.1 mmoles), como catalizador  $\text{SiO}_2\text{-O-SO}_3\text{H}$  0.86 g y se varió la fuente de cianuro entre KCN 0.99 g (15.1 mmoles) y acetona cianhidrina 1.30 g (15.1 mmoles).



**Aspecto físico:** sólido blanco

**p.f.:** 60 – 62°C

**Rto.:** 72% (con KCN) y 75% (con acetona cianhidrina)

**Fórmula empírica:** C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**P.M.:** 260.33 g/mol

**IR (KBr):**

2229  $\nu_{(C\equiv N)}$ , 1250  $\nu_{(N-C)}$  cm<sup>-1</sup>

**CG:**

$t_R$  20.7 min.

**EM:**  $m/z$  (%):

260 (M<sup>+</sup>, 6), 177 (30), 176 (100), 131 (5), 84 (59)

**<sup>1</sup>H-RMN**

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm)

7.00 - 6.97 (1H, m, 5-H<sub>Ph</sub>), 7.00 - 6.97 (1H, m, 6-H<sub>Ph</sub>), 6.95 (1H, sa, 2-H<sub>Ph</sub>), 5.19 (1H, s, CH), 3.76 (3H, sa, 3a-H<sub>O-CH<sub>3</sub></sub>), 3.76 (3H, sa, 4a-H<sub>O-CH<sub>3</sub></sub>), 2.42 – 2.34 (2H, m, 2-H<sub>Pip</sub>), 2.42 – 2.34 (2H, m, 6-H<sub>Pip</sub>), 1.57 – 1.48 (2H, c, 5-H<sub>Pip</sub>), 1.57 - 1.48 (2H, c, 5-H<sub>Pip</sub>), 1.40 (2H, d,  $J = 5.17$  Hz, 4-H<sub>Pip</sub>)

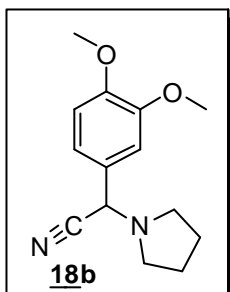
**<sup>13</sup>C-RMN**

(100 MHz)  $\delta$  (ppm)

149.9 (4-C<sub>Ph</sub>), 148.7 (3-C<sub>Ph</sub>), 125.8 (1-C<sub>Ph</sub>), 119.8 (6-C<sub>Ph</sub>), 116.1 (CN), 111.3 (2-C<sub>Ph</sub>), 111.0 (5-C<sub>Ph</sub>), 61.0 (CH), 55.4 (3a-C<sub>O-C</sub> y 4a-C<sub>O-C</sub>), 50.1 (2-C<sub>Pip</sub> y 6-C<sub>Pip</sub>), 25.2 (3-C<sub>Pip</sub> y 5-C<sub>Pip</sub>), 23.6 (4-C<sub>Pip</sub>)

**2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(pirrolidin-1-il) acetonitrilo 18b**

Compuesto preparado a partir de la pirrolidina 0.86 g (12.1 mmoles), 3,4-dimetoxibenzaldehído 2.01 g (12.1 mmoles), como catalizador SiO<sub>2</sub>-O-SO<sub>3</sub>H 0.86 g y se varió la fuente de cianuro entre KCN 1.18 g (18.1 mmoles) y acetona cianhidrina 1.54 g (18.1 mmoles).



**Aspecto físico:** líquido amarillo

**Rto.:** 56% (con KCN) y 58% (con acetona cianhidrina)

**Fórmula empírica:** C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**P.M.:** 246.30 g/mol

**IR (KBr):**

2229  $\nu_{(C\equiv N)}$ , 1273  $\nu_{(N-C)}$  cm<sup>-1</sup>

**CG:**

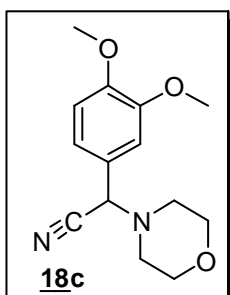
$t_R$  20.0 min.

**EM:  $m/z$  (%):**

260 (M<sup>+</sup>, 6), 177 (30), 176 (100), 131 (5), 84 (59)

**2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il) acetonitrilo 18c**

Compuesto preparado a partir de la morfolina 1.00 g (11.5 mmoles), 3,4-dimetoxibenzaldehído 1.90 g (11.5 mmoles), como catalizador SiO<sub>2</sub>-O-SO<sub>3</sub>H 1.00 g y se varió la fuente de cianuro entre KCN 1.12 g (17.0 mmoles) y acetona cianhidrina 1.45g (17.0 mmoles).



**Aspecto físico:** sólido blanco

**p.f.:** 95 – 96°C

**Rto.:** 75% (con KCN) y 78% (con acetona cianhidrina)

**Fórmula empírica:** C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**P.M.:** 262.30 g/mol

**IR (KBr):**

2229  $\nu_{(C\equiv N)}$ , 1281  $\nu_{(N-C)}$ , 1111  $\nu_{(C-O-C)}$  cm<sup>-1</sup>

**CG:**

$t_R$  21.0 min.

**EM:  $m/z$  (%):**

262 (M<sup>+</sup>, 7), 177 (23), 176 (100), 86 (38), 56 (29)

**<sup>1</sup>H-RMN**

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm)

7.02 – 6.98 (1H, m, 5-H<sub>Ph</sub>), 7.02 – 6.98 (1H, m, 6-H<sub>Ph</sub>), 6.96 (1H, sa, 2-H<sub>Ph</sub>), 5.25 (1H, s, CH), 3.77 (3H, m, 3a-H<sub>O-CH<sub>3</sub></sub>), 3.77 (3H, m, 4a-H<sub>O-CH<sub>3</sub></sub>), 3.60

(2H, sa, 2-H<sub>Morf</sub>), 3.60 (2H, sa, 6-H<sub>Morf</sub>), 2.49 – 2.38 (2H, m, 3-H<sub>Morf</sub>), 2.49 - 2.38 (2H, m, 5-H<sub>Morf</sub>)

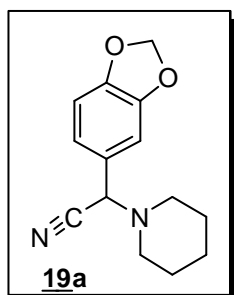
### <sup>13</sup>C-RMN

(100 MHz) δ (ppm)

148.8 (3-C<sub>Ph</sub> y 4-C<sub>Ph</sub>), 124.9 (1-C<sub>Ph</sub>), 120.1 (6-C<sub>Ph</sub>), 115.9 (CN), 111.4 (2-C<sub>Ph</sub>), 111.2 (5-C<sub>Ph</sub>), 65.8 (CH), 60.6 (3-C<sub>Morf</sub> y 5-C<sub>Morf</sub>), 55.4 (3a-C<sub>O-C</sub> y 4a-C<sub>O-C</sub>), 49.4 (2-C<sub>Morf</sub> y 6-C<sub>Morf</sub>)

### 2-(3,4-Dioximetilfenil)-2-(piperidin-1-il) acetonitrilo 19a

Compuesto preparado a partir de la piperidina 0.86 g (10.1 mmoles), piperonal 1.52 g (10.1 mmoles), como catalizador SiO<sub>2</sub>-O-SO<sub>3</sub>H 0.86 g y se varió la fuente de cianuro entre KCN 0.99 g (15.1 mmoles) y acetona cianhidrina 1.30 g (15.1 mmoles).



**Aspecto físico:** sólido blanco

**p.f.:** 74 – 75°C

**Rto.:** 71% (con KCN) y 72% (con acetona cianhidrina)

**Fórmula empírica:** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**P.M.:** 244.29 g/mol

**IR (KBr):**

2229  $\nu_{(C\equiv N)}$ , 1257  $\nu_{(N-C)}$  cm<sup>-1</sup>

**CG:**

$t_R$  20.0 min.

**EM:**  $m/z$  (%):

244 (M<sup>+</sup>, 10), 161 (24), 160 (100), 84 (85)

**<sup>1</sup>H-RMN**

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm)

6.95 - 6.90 (1H, m, 2-H<sub>Ph</sub>), 6.95 - 6.90 (1H, m, 5-H<sub>Ph</sub>), 6.95 - 6.90 (1H, m, 6-H<sub>Ph</sub>), 6.05 (2H, s, 3b-H<sub>O-CH<sub>2</sub>-O</sub>), 5.17 (1H, s, CH), 2.41 - 2.35 (2H, m, 2-H<sub>Pip</sub>), 2.41 - 2.35 (2H, m, 6-H<sub>Pip</sub>), 1.54 – 1.47 (2H, m, 3-H<sub>Pip</sub>), 1.54 – 1.47 (2H, m, 5-H<sub>Pip</sub>), 1.40 (2H, d,  $J = 5.11$  Hz, 4-H<sub>Pip</sub>)

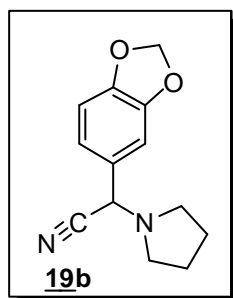
### <sup>13</sup>C-RMN

(100 MHz) δ (ppm)

147.6 (3-C<sub>Ph</sub> y 4-C<sub>Ph</sub>), 127.3 (1-C<sub>Ph</sub>), 120.9 (6-C<sub>Ph</sub>), 116.0 (CN), 107.9 (2-C<sub>Ph</sub>), 107.7 (5-C<sub>Ph</sub>), 101.3 (3b-C<sub>O-CH<sub>2</sub>-O</sub>), 61.0 (CH), 50.1 (2-C<sub>Pip</sub> y 6-C<sub>Pip</sub>), 25.2 (3-C<sub>Pip</sub> y 5-C<sub>Pip</sub>), 23.6 (4-C<sub>Pip</sub>)

### 2-(3,4-Dioximetilfenil)-2-(pirrolidin-1-il) acetoniitrilo 19b

Compuesto preparado a partir de la pirrolidina 0.86 g (12.1 mmoles), piperonal 1.82 g (12.1 mmoles), como catalizador SiO<sub>2</sub>-O-SO<sub>3</sub>H 0.86 g y se varió la fuente de cianuro entre KCN 1.18 g (18.1 mmoles) y acetona cianhidrina 1.54 g (18.1 mmoles).



**IR** (KBr):

**CG:**

**EM:** *m/z* (%):

**<sup>1</sup>H-RMN**

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm)

**Aspecto físico:** sólido blanco

**p.f.:** 55 – 56°C

**Rto.:** 62% (con KCN) y 54% (con acetona cianhidrina)

**Fórmula empírica:** C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**P.M.:** 230.26 g/mol

2229  $\nu_{(C\equiv N)}$ , 1257  $\nu_{(N-C)}$  cm<sup>-1</sup>

*t*<sub>R</sub> 18.3 min

230 (M<sup>+</sup>, 10), 161 (23), 160 (100), 70 (20)

6.91 – 6.95 (1H, m, 2-H<sub>Ph</sub>), 6.91 – 6.95 (1H, m, 5-H<sub>Ph</sub>), 6.91 – 6.95 (1H, m, 6-H<sub>Ph</sub>), 6.05 (2H, s, 3b-H<sub>O-CH<sub>2</sub>-O</sub>), 5.33 (1H, s, CH), 2.57 - 2.45 (2H, m, 3-H<sub>Pir</sub>), 2.57 - 2.45 (2H, m, 5-H<sub>Pir</sub>), 1.73 - 1.70 (2H, m, 2-H<sub>Pir</sub>) 1.73 - 1.70 (2H, m, 6-H<sub>Pir</sub>)

### <sup>13</sup>C-RMN

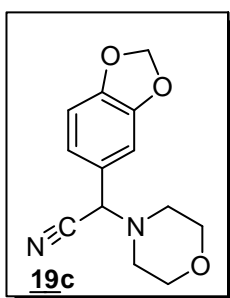
(100 MHz) δ (ppm)

147.5 (3-C<sub>Ph</sub> y 4-C<sub>Ph</sub>), 128.2 (1-C<sub>Ph</sub>), 120.7 (6-C<sub>Ph</sub>), 116.6 (CN), 108.0 (2-C<sub>Ph</sub>), 107.7 (5-C<sub>Ph</sub>),

101.3 (3b-C<sub>O-CH<sub>2</sub>-O</sub>), 57.5 (CH), 49.5 (2-C<sub>Pir</sub> y 6-C<sub>Pir</sub>), 22.8 (3-C<sub>Pir</sub> y 5-C<sub>Pir</sub>)

**2-(3,4-Dioximetilfenil)-2-(morfolin-1-il) acetonitrilo 19c**

Compuesto preparado a partir de la morfolina 1.00 g (11.5 mmoles), piperonal 1.72 g (11.5 mmoles), como catalizador SiO<sub>2</sub>-O-SO<sub>3</sub>H 1.00 g y se varió la fuente de cianuro entre KCN 1.12 g (17.0 mmoles) y acetona cianhidrina 1.45 g (17.0 mmoles).



**CG:**

**EM:** *m/z* (%):

**<sup>1</sup>H-RMN**

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm)

**<sup>13</sup>C-RMN**

(100 MHz) δ (ppm)

**Aspecto físico:** sólido blanco

**p.f.:** 118 - 119°C

**Rto.:** 78% y 79%, respectivamente

**Fórmula empírica:** C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**P.M.:** 246.26 g/mol

**IR (KBr):** 1250 *v*<sub>(N-C)</sub>, 1119 *v*<sub>(C-O-C)</sub> cm<sup>-1</sup>

*t<sub>R</sub>* 20.3 min.

246 (M<sup>+</sup>, 12), 161 (21), 160 (100), 102 (14), 86 (69), 56 (64)

6.95 – 6.97 (1H, m, 2-H<sub>Ph</sub>), 6.95 – 6.97 (1H, m, 6-H<sub>Ph</sub>), 6.93 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, 5-H<sub>Ph</sub>), 6.06 (2H, s, 3b-H<sub>O-CH<sub>2</sub>-O</sub>), 5.24 (1H, s, CH), 3.63 - 3.55 (2H, m, 2-H<sub>Morf</sub>), 3.63 - 3.55 (2H, m, 6-H<sub>Morf</sub>), 2.47 - 2.35 (2H, m, 3-H<sub>Morf</sub>), 2.47 - 2.35 (2H, m, 5-H<sub>Morf</sub>)

147.7 (3-C<sub>Ph</sub> y 4-C<sub>Ph</sub>), 126.5 (1-C<sub>Ph</sub>), 121.2 (6-C<sub>Ph</sub>), 115.8 (CN), 108.1 (2-C<sub>Ph</sub>), 108.0 (5-C<sub>Ph</sub>), 101.4 (3b-C<sub>O-CH<sub>2</sub>-O</sub>), 65.8 (CH), 50.1 (3-C<sub>Morf</sub> y 5-C<sub>Morf</sub>), 49.3 (2-C<sub>Morf</sub> y 6-C<sub>Morf</sub>)

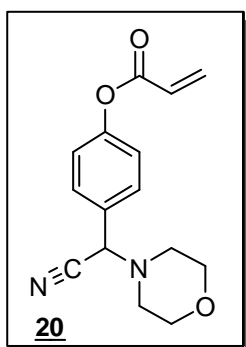
### 6.3.4 O-Acilación del producto 15c. Generación de sistemas O-acriloil y O-cloroacetil

A una solución del producto 15c y la trietilamina en diclorometano se adicionó gota a gota la solución del cloruro de acrilóilo 6 en diclorometano durante una hora a una temperatura de 0°C agitando la masa de reacción, después de finalizada la adición se agitó por seis horas mas a temperatura ambiente.

Luego según CCF se finalizó la reacción con la extracción y purificación por recristalización del producto 20. Se siguió el mismo procedimiento para obtener el producto 21 cambiando el cloruro de acrilóilo por el cloruro de cloroacetilo 7. El procedimiento de purificación empleado también fue como en el caso anterior por un proceso de recristalización.

#### 4-(Ciano(morfolino)metil)fenil acrilato 20

Compuesto preparado a partir de 15c 0.5 g (2.31 mmoles), trietilamina 0.70 g (6.94 mmoles) y cloruro de acrilóilo 0.63 g (6.94 mmoles) en 20 mL de diclorometano anhidro.



**Aspecto físico:** cera amarilla

**Rto.:** 93%

**Fórmula empírica:** C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**P.M.:** 272.30 g/mol

**IR (KBr):**

2229  $\nu_{(C\equiv N)}$ , 1751  $\nu_{(C=O)}$  cm<sup>-1</sup>

**CG:**

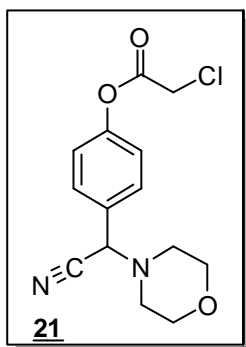
$t_R$  21.9 min.

**EM:**  $m/z$  (%):

272 (M<sup>+</sup>, 9), 187 (5), 86 (48), 56 (40), 55 (100)

4-(Ciano(morfolino)metil)fenil 2-cloroacetato 21

Compuesto preparado a partir de **15c** 0.26 g (1.2 mmoles), trietilamina 0.15 g (1.5 mmoles) y cloruro de cloroacetilo 0.18 g (1.5 mmoles) en 20 mL de diclorometano anhidro.



**Aspecto físico:** líquido amarillo claro

**Rto.:** 85%

**Fórmula empírica:** C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**P.M.:** 294.73 g/mol

**IR (KBr):**

2229  $\nu_{(C\equiv N)}$ , 1782  $\nu_{(C=O)}$  cm<sup>-1</sup>

**CG:**

$t_R$  23.0 min.

**EM:**  $m/z$  (%):

294 (M<sup>+</sup>, 23), 132 (100), 86 (86), 77 (23), 56 (48)

**<sup>1</sup>H-RMN**

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm)

7.52 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, 3-H<sub>Ph</sub>), 7.52 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, 5-H<sub>Ph</sub>), 7.28 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, 2-H<sub>Ph</sub>), 7.28 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, 6-H<sub>Ph</sub>), 5.42 (1H, s, CH), 4.71 (2H, s, 4-H<sub>CH<sub>2</sub>-Cl</sub>), 3.66 - 3.58 (2H, m, 2-H<sub>Morf</sub>), 3.66 - 3.58 (2H, m, y 6-H<sub>Morf</sub>), 3.47 - 3.39 (2H, m, 3-H<sub>Morf</sub>), 3.47 - 3.39 (2H, m, 5-H<sub>Morf</sub>)

**<sup>13</sup>C-RMN**

(100 MHz)  $\delta$  (ppm)

166.2 (4-C<sub>C=O</sub>), 150.2 (4-C<sub>Ph</sub>), 130.8 (1-C<sub>Ph</sub>), 129.1 (6-C<sub>Ph</sub> y 2-C<sub>Ph</sub>), 121.8 (3-C<sub>Ph</sub> y 5-C<sub>Ph</sub>), 115.6 (CN), 65.8 (CH), 60.3 (3-C<sub>Morf</sub> y 5-C<sub>Morf</sub>), 49.4 (2-C<sub>Morf</sub> y 6-C<sub>Morf</sub>), 41.2 (4-C<sub>C-Cl</sub>)

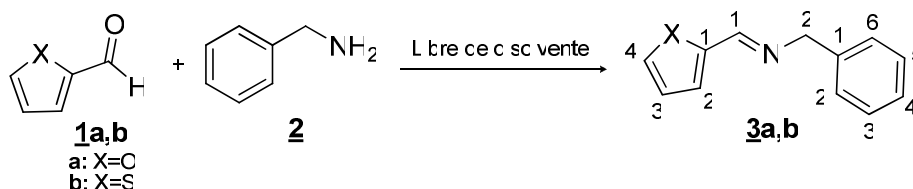
## 7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El desarrollo del proyecto de investigación diseñado por el Laboratorio de Síntesis Orgánica y Biomolecular, se compuso de 3 etapas: En primer lugar se estudió el potencial sintético de la reacción de Strecker modificando sus condiciones clásicas, en la segunda etapa se preparó el alcaloide girsensohnina mediante el empleo de diferentes sistemas determinando el más adecuado para, finalmente, generar una serie de análogos de este alcaloide basados en los resultados antes encontrados y llevar a cabo su estudio biológico buscando nuevos inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa.

### 7.1 SÍNTESIS DE LAS ALDIMINAS **3a,b**

En esta primera etapa, cuya tarea era generar nuevas series de  $\alpha$ -aminonitrilos vía la realización de la reacción de Strecker, se comenzó con la obtención de las aldiminas **3a,b** (Esquema 13).

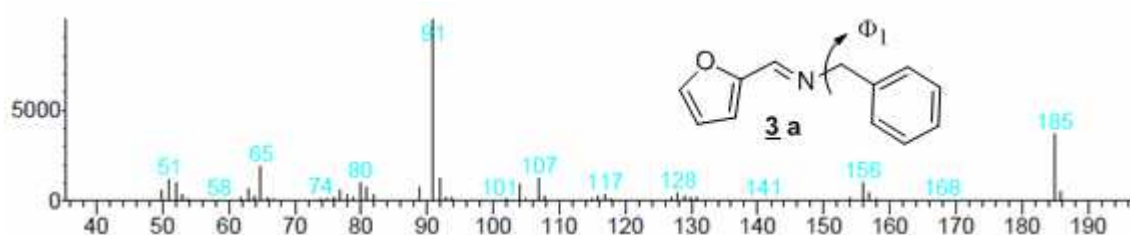
Esquema 13. Síntesis de las aldiminas **3a,b**.



Para su preparación se emplearon la bencilamina **2** y aldehídos heteroaromáticos (furfural **1a** y tiofen-2-carbaldehído **1b**). La reacción, que se llevó a cabo sin el uso de disolventes, generó las aldiminas esperadas con una alta pureza, por lo que no fue necesario someterlas a procesos de purificación. Los productos se obtuvieron como líquidos amarillos claros con rendimientos superiores al 90%. Contrario a lo conocido, las aldiminas **3a,b** mostraron una gran estabilidad, permitiendo su análisis por Espectroscopia Infrarroja (IR), Espectrometría de Masas (EM) y Resonancia Magnética Nuclear RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

El análisis de IR mostró coherencia entre su estructura y las señales obtenidas, donde se observó una banda entre  $1635 - 1655 \text{ cm}^{-1}$ , atribuida a la tensión  $\text{C}=\text{N}$  que presentan los productos como característica principal. Sus espectros de masas son pobres en fragmentaciones salvo la ruptura  $\Phi_1$  que genera el ion  $m/z$  91 característico de los compuestos con sustituyentes bencílicos y los iones  $m/z$  156 y 157 que se atribuyen a la pérdida de  $-\text{COH}$  y  $\text{CO}$  respectivamente (Figura 6).

**Figura 6.** Fragmentograma del producto **3a**.

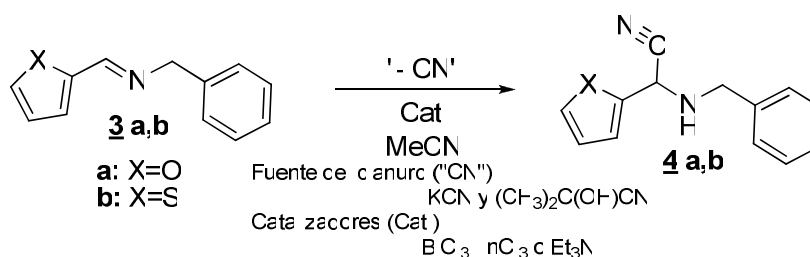


Teniendo en nuestras manos material imínico estable se procedió a la realización de la reacción de Strecker.

## 7.2 GENERACIÓN DE LOS $\alpha$ -AMINONITRILOS **4**

La síntesis de los aminonitrilo (**4a,b**), se llevó a cabo a partir de las aldiminas **3** previamente sintetizadas (Esquema 14)

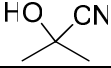
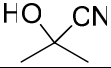
**Esquema 14.** Intentos para la construcción de los  $\alpha$ -aminonitrilos **4**.



Con el fin de encontrar las mejores condiciones para esta reacción se plantearon diversos experimentos, en los cuales se varió tanto las fuentes de cianuro, como los catalizadores (Tabla 13). En primer lugar se emplearon cianuro de sodio ( $\text{NaCN}$ ) y como catalizador  $\text{BiCl}_3$  (Exp. 1) en acetonitrilo sin obtener el  $\alpha$ -aminonitrilo **4a** esperado, entonces se modificaron las condiciones empleando como catalizador el  $\text{InCl}_3$  (Exp. 2, 3 y 7) y el  $\text{Et}_3\text{N}$  (Exp. 4) y cianuro

de sodio (NaCN) y de potasio (KCN) (Exp. 2, 3, 5, 6 y 7) al igual que la acetona cianhidrina (Exp. 4 y 8) como fuente de cianuro orgánica buscando al aumentar la estabilidad de éste y el poder del catalizador, además de, en algunos casos, variar la temperatura y el tiempo, un progreso satisfactorio de la reacción, sin embargo ninguno de los sistemas ensayados brindo resultados positivos en lo absoluto.

**Tabla 13.** Condiciones para los ensayos **4** realizados.

Exp.	Imina	Fuente "-CN"	Catalizador	T °C	Tiempo (h)
1	<u>3</u> a	NaCN	BiCl <sub>3</sub>	20	10
2	<u>3</u> a	KCN	InCl <sub>3</sub>	20	12
3	<u>3</u> a	KCN	InCl <sub>3</sub>	80	8
4	<u>3</u> a,b		Et <sub>3</sub> N	20	8
5	<u>3</u> b	KCN	BiCl <sub>3</sub>	20	8
6	<u>3</u> b	KCN	BiCl <sub>3</sub>	80	8
7	<u>3</u> b	KCN	InCl <sub>3</sub>	20	8
8	<u>3</u> b		BiCl <sub>3</sub>	20	8

Los resultados de los experimentos de CG-EM de los crudos de las reacciones revelaron la presencia de la aldimina **3** en el producto de reacción, la cual se logró recuperar en su totalidad en casi todos los casos, excepto al emplearse la aldimina **3b** bajo las condiciones de experimento 4, siendo este otro indicio de la estabilidad alcanzada por los productos **3** generados.

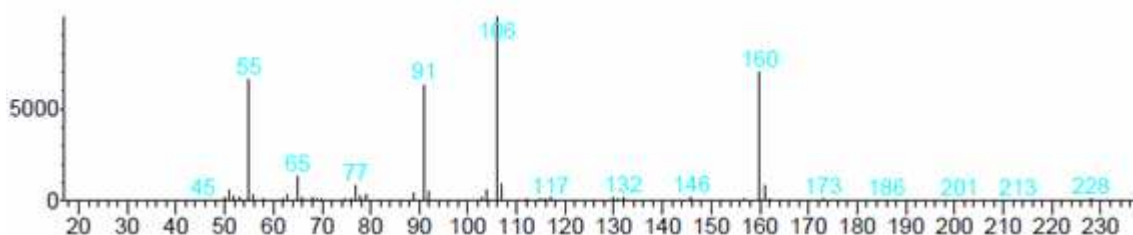
El monitoreo de reacción realizado al experimento 4 mostró el avance de la reacción a un producto antes no observado. El análisis del resultado de IR mostró la presencia de una señal a 2222 cm<sup>-1</sup>, banda atribuible a la tensión del enlace nitrilo en moléculas orgánicas.

Buscando estabilizar este producto, después de su extracción y posterior concentración se derivatizó utilizando cloruro de acrilóilo **6** y trietilamina en diclorometano, obteniéndose un producto sólido blanco con un rendimiento sorprendentemente alto (73%).

El resultado de EM encontrado reveló que su peso molecular (228 g/mol) no coincidía con el α-aminonitrilo acroleilado esperado **4b** (Esquema 13), pero se observó el ion m/z 55 que indica la presencia del fragmento acrilóilo además

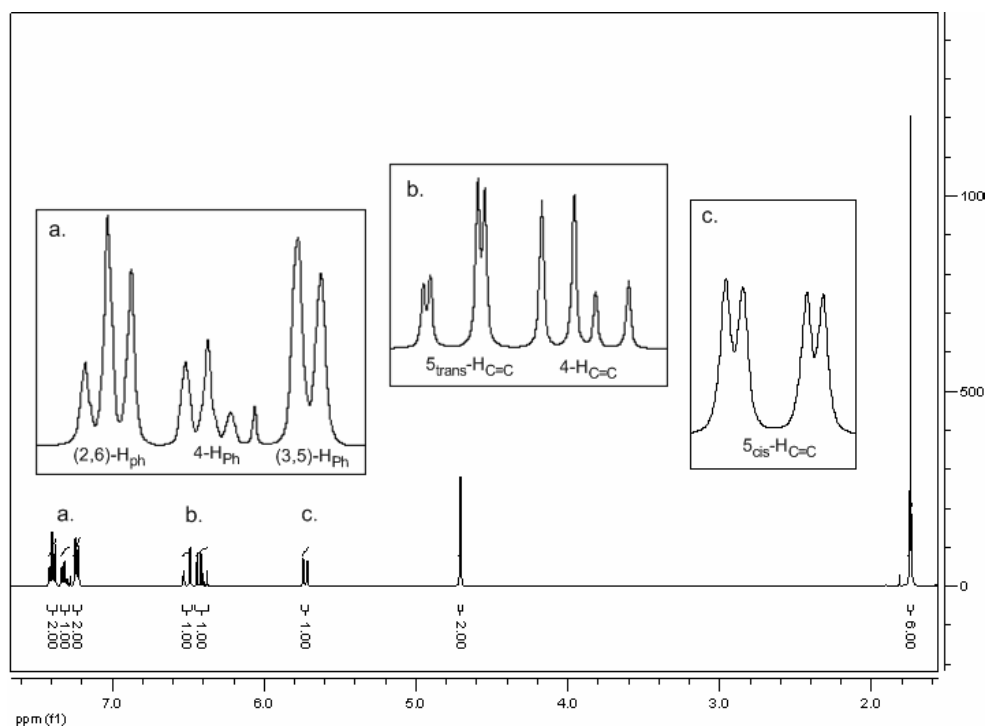
del ion  $m/z$  91 encontrado en las aldiminas. La pérdida de 15 unidades y la ausencia de fragmentos que soporten la presencia del anillo de tiofeno en el producto condujeron a la hipótesis de la pérdida de este fragmento durante la reacción (Figura 7).

**Figura 7.** Fragmentograma del producto **4'c**.

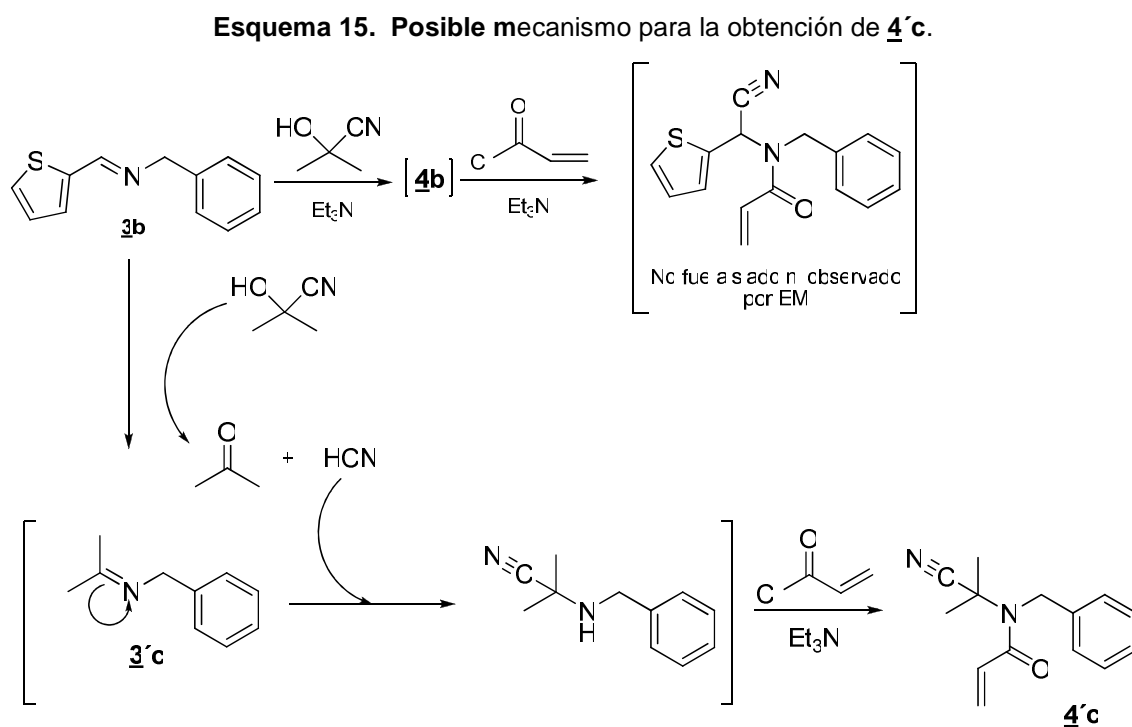


Los resultados de RMN de protones mostraron la presencia en la zona alifática de un singlete a 1.75 ppm integrable a 6 protones (dos grupos metilo), un singlete a 4.71 ppm perteneciente a 2 protones (grupo Ph-CH<sub>2</sub>-N-), como dd a 5.74, 6.41 y 6.51 ppm se encontraron señales correspondientes a un protón (sistema del acrilóilo oleofínico), mientras que a campo bajo se observan señales, como multipletes a 7.24, 7.31 y 7.40 ppm atribuibles a protones aromáticos (Figura 8).

**Figura 8.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN del producto **4'c**.



Después de un análisis detallado (IR, CG-EM y  $^1\text{H}$  RMN) se propuso la posible estructura para el producto **4'c** y a partir de esta un mecanismo de obtención (Esquema 15).

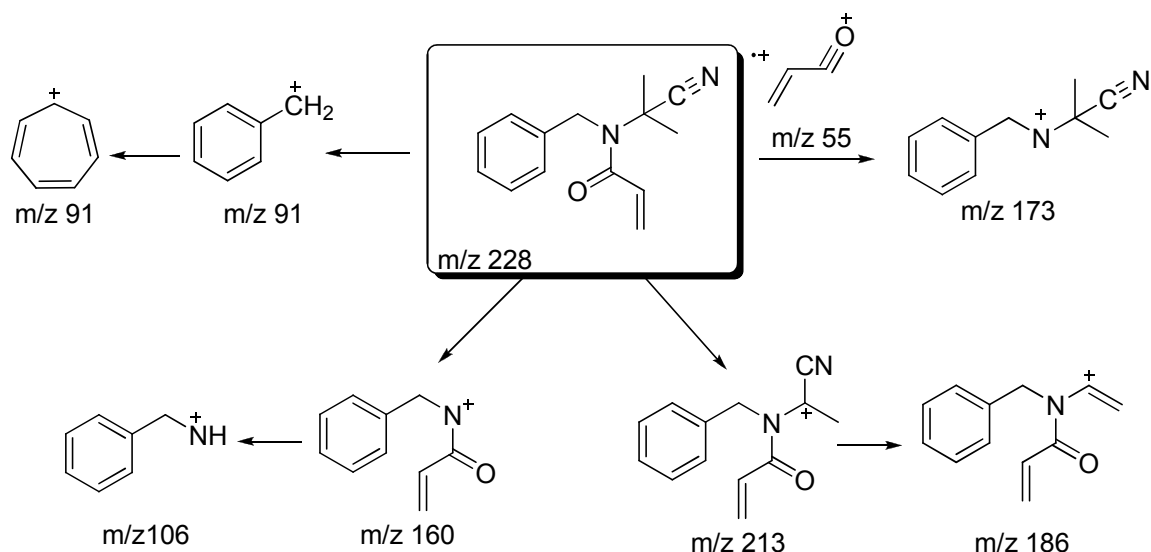


En primer lugar la acetona cianhidrina genera acetona y ácido cianhídrico, siendo este compuesto carbonílico el que con el compuesto **3b** y por medio de un intercambio imínico genera el intermediario **3'c**, el cual rápidamente reacciona con el HCN presente en el medio de reacción para finalmente, con el cloruro de acrilóilo y trietilamina en diclorometano generar el producto **4'c**.

El intermediario imínico **3'c** formado está mucho menos impedido estéricamente que el precursor **3b** lo cual podría explicar la dirección seguida por la reacción.

El producto **4'c** se sustenta en los resultados obtenidos de EM y  $^1\text{H}$  RMN lo que permitió confirmar su estructura propuesta (Figura 8) (Esquema 16).

**Esquema 16.** Posible ruta de fragmentación del producto **4'c**.



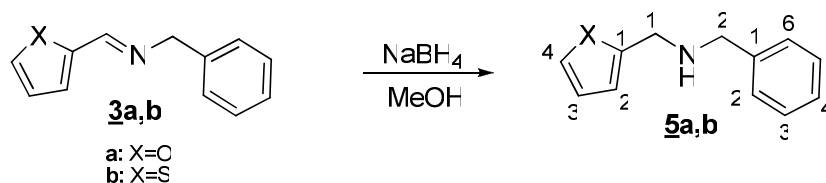
Cabe mencionar que un producto análogo **4'c** derivado del furfural (aldimina **3a**) no fue observado.

Al no lograr sintetizar los  $\alpha$ -aminonitrilos propuestos se buscó generar, a partir de las aldimitas obtenidas, fragmentos estructurales versátiles y valiosos que pudieran ser empleados como precursores de compuestos como los oxanobornenos o bien como sustituyentes para los sistemas análogos generados, para lo cual se realizaron las siguientes modificaciones:

### 7.3 REDUCCIÓN DEL ENLACE IMINICO DE LAS ALDIMITAS **3**

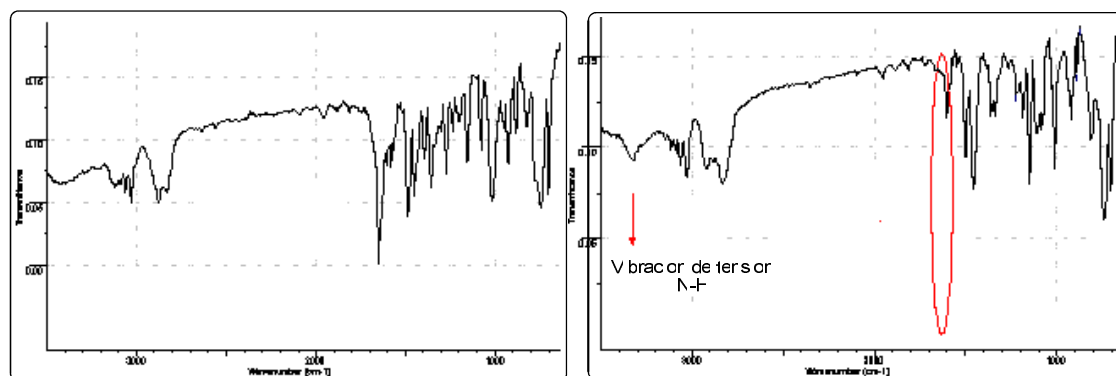
Las reducciones de las aldimitas preparadas se realizaron empleando  $\text{NaBH}_4$  con metanol como disolvente (Esquema 17) y los productos finales fueron caracterizados después de su purificación por columna cromatográfica usando como soporte gel de sílice.

**Esquema 17.** Síntesis de la aminas secundarias **5a,b**.



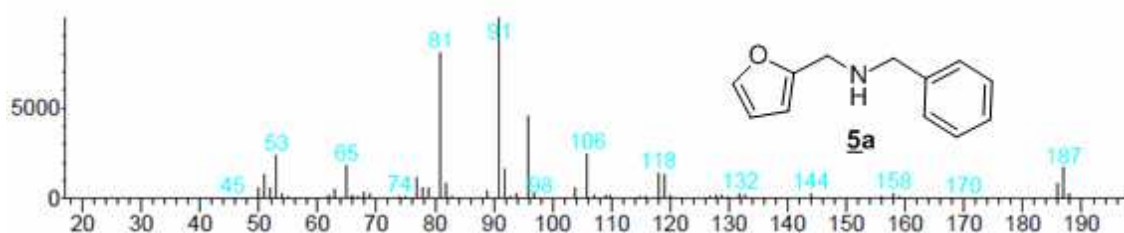
La comparación entre los resultados de IR de las aldminas y de sus productos de reducción permiten observar la aparición de la banda característica de las aminas secundarias entre 3300 y 3400  $\text{cm}^{-1}$ , y la eliminación de la banda observada entre 1635 y 1655  $\text{cm}^{-1}$  en las aldminas, primeros indicios de la reducción del enlace (Figura 9).

**Figura 9.** Resultados de IR de la aldmina **3a** y su producto de reducción **5a**.



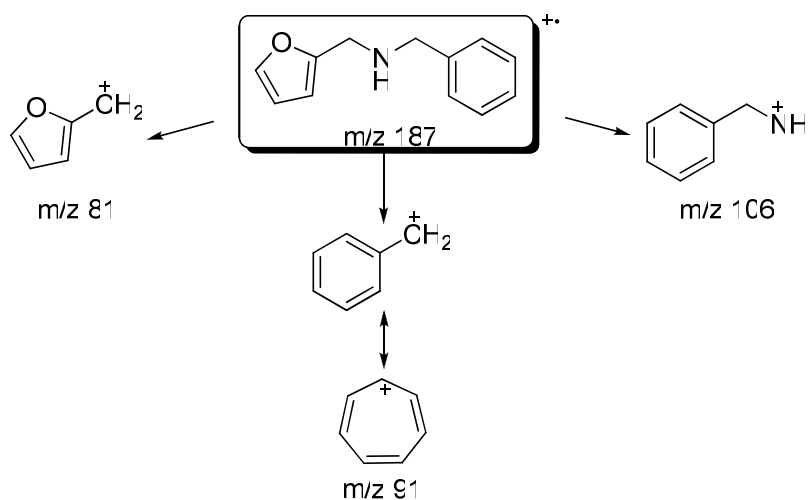
Los resultados de EM de los productos **5** mostraron las masas de sus iones moleculares, 187  $m/z$  para el producto **5a** y 203  $m/z$  para el producto **5b**. A modo de ejemplo se presenta en la Figura 10 el fragmentograma del producto **5a**.

**Figura 10.** Fragmentograma del producto **5 a**.



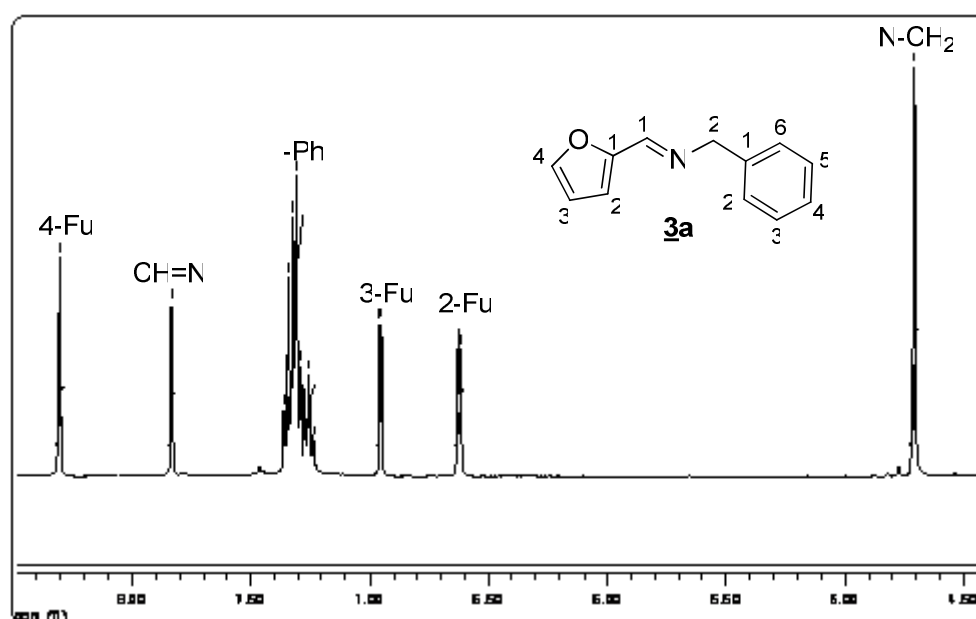
El producto **5a** presentó una masa de ion molecular de  $m/z$  187 y produjo los iones  $m/z$  81 y 106 complementarios, además del ion  $m/z$  91 y los iones  $m/z$  158 y 159, previamente observados. La posible ruta de fragmentación para el producto **5a** se presenta en el Esquema 18, la cual sigue el mismo patrón y se aplica también al producto **5b**.

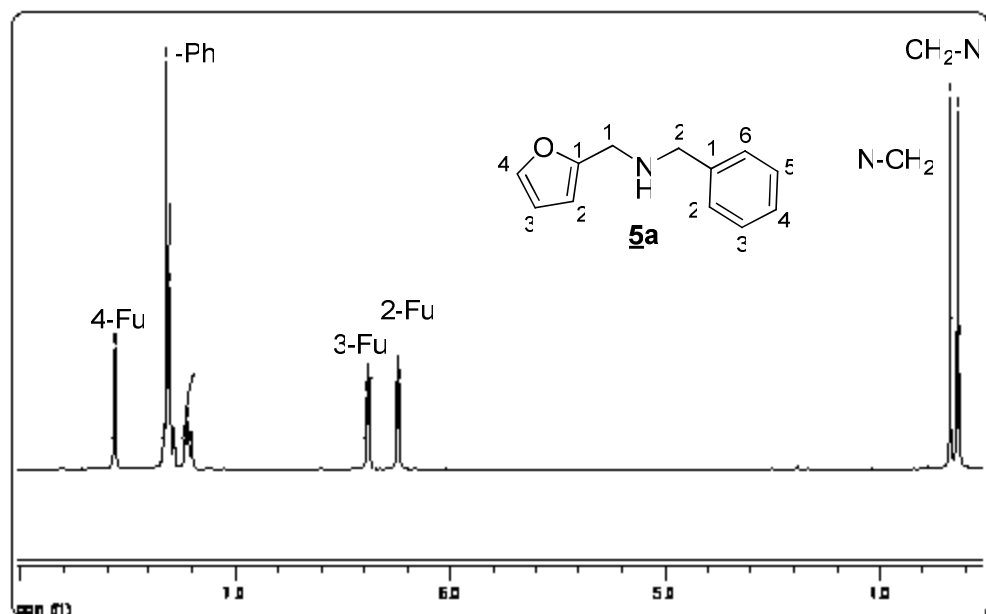
**Esquema 18.** Posible ruta de fragmentación del producto **5a**.



Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de los productos **3a** y **5a** (Figura 11) se diferencian con claridad debido a la presencia de los singuletes 7.83 y 4.71 ppm de la aldimina asignados al protón  $1\text{-C}_{\text{CH}_2\text{-N}}$  y a los dos protones  $2\text{-C}_{\text{N-CH}_2}$  respectivamente mientras que para la molécula **5a** se presentan singuletes a 3.64 y 3.67 ppm correspondientes a dos protones tanto en  $1\text{-C}_{\text{CH}_2\text{-N}}$  como en el  $2\text{-C}_{\text{N-CH}_2}$ ; se observó un singulete ancho en 3.34 ppm correspondiente al protón de la amina secundaria presente en la moléculas producto de la reducción. Las características presentadas por el producto **5b** fueron similares.

**Figura 11.** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN de los productos **3a** y **5a**.

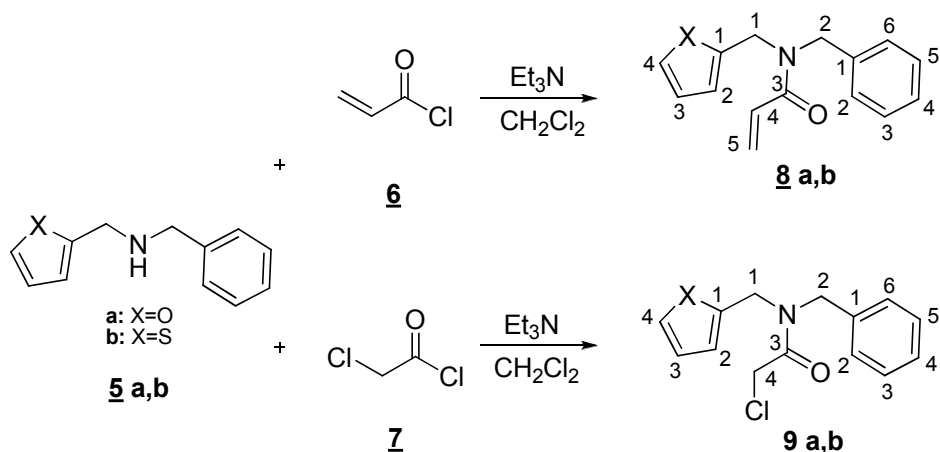




#### 7.4 SÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS **8** Y **9** N- ACILADOS

Para la N-acroleilación de los productos **5a,b** se emplearon cloruro de acroleilo **6** y trietilamina en presencia de diclorometano como disolvente (Esquema 19).

**Esquema 19.** Síntesis de los productos **8** y **9** N-acilados.

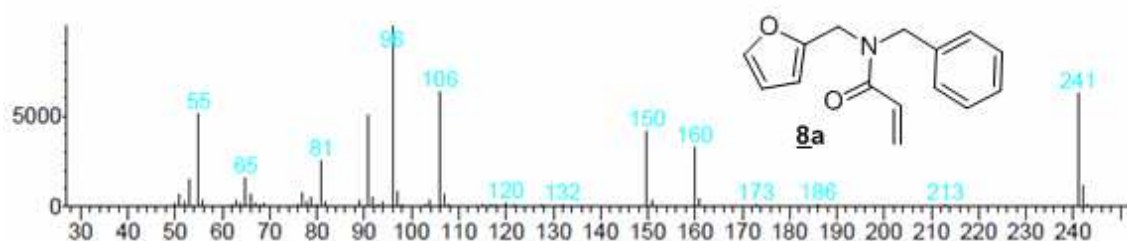


En ambos casos los productos **8a,b** obtenidos se presentaron como un líquido amarillo traslucido con rendimientos del 87 y 88%, respectivamente. Los resultados de IR muestran en estos casos la aparición de una banda entre  $1720$  y  $1650\text{ cm}^{-1}$  característica de la vibración de tensión de las amidas y la

ausencia de la banda alrededor de los  $3325\text{ cm}^{-1}$  observada en los productos **5** perteneciente a la vibración del grupo NH de los productos precursores.

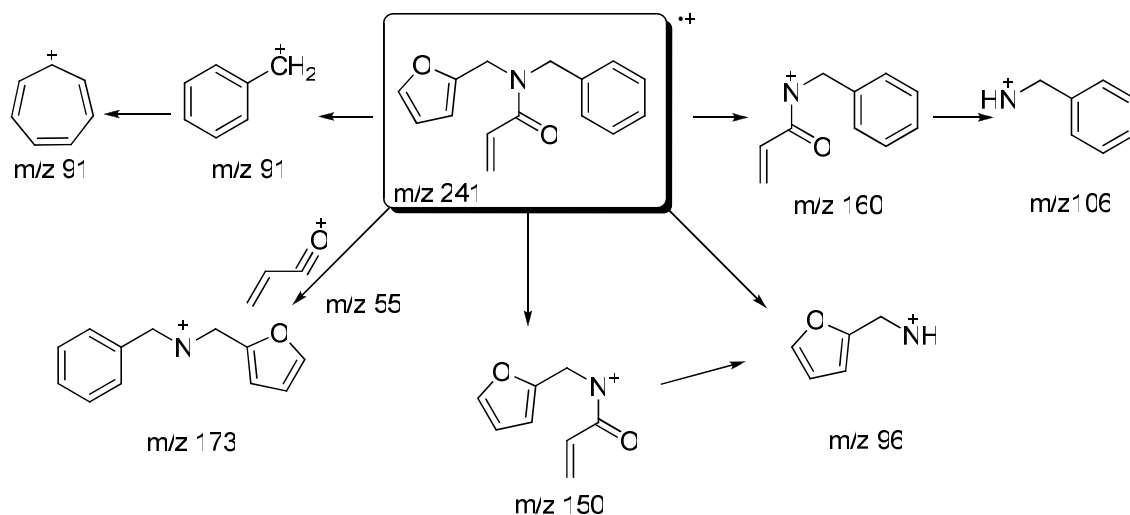
Los resultados de EM de los productos **8a,b** mostraron coherencia con las fragmentaciones propuestas para estos productos (Figura 12).

**Figura 12.** Fragmentograma del producto **8a**.



En todos los casos se observan los iones moleculares y los fragmentos debidos a la presencia del acrilóilo unido al nitrógeno de la molécula; en general se encontraron los iones complementarios  $m/z$  150 y  $m/z$  91 y los iones  $m/z$  55 y  $m/z$  173, respectivamente (Esquema 20).

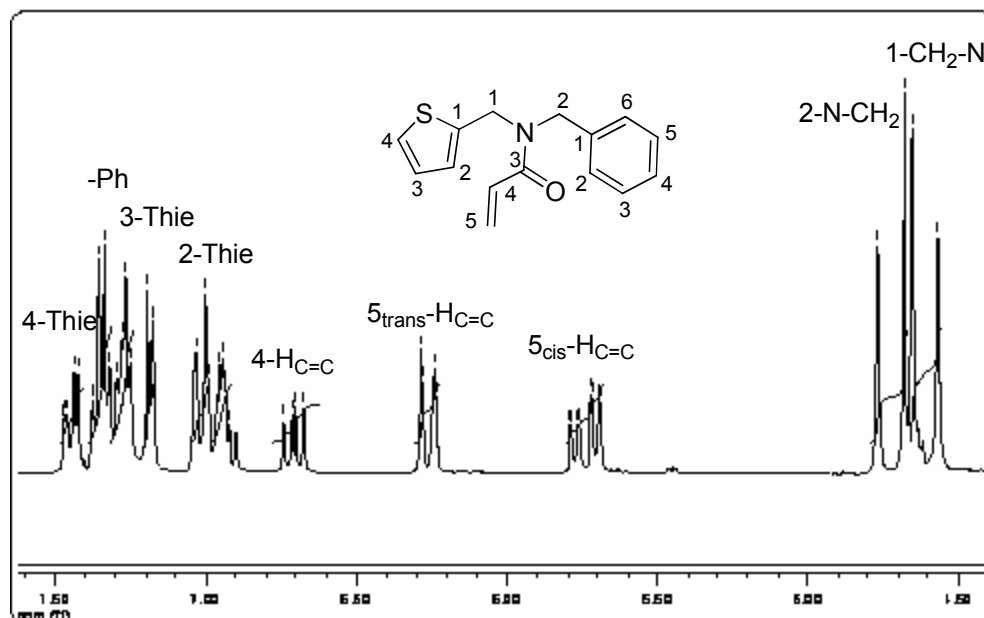
**Esquema 20.** Posible ruta de fragmentación del producto **8a**.



En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN para el producto **8b** (Figura 13) se observan a campo bajo (altas frecuencias) multipletes a 7.45, 7.01 y 6.94 ppm correspondientes a protones heredados del tiofeno y entre 7.31 y 7.18 ppm las señales correspondiente a los protones del anillo aromático. También, están presentes entre los 6.70 y 5.75 ppm los protones del fragmentos acrilóilo y

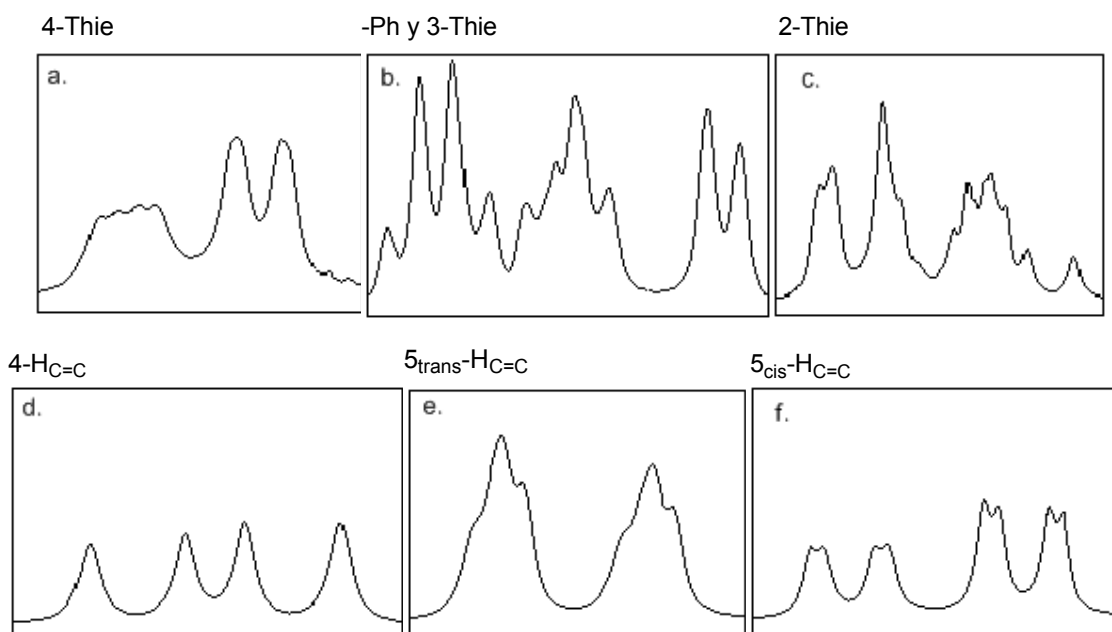
finalmente a 4.73 y 4.61 los protones metilénicos (Ph-CH<sub>2</sub>-N- y Thie-CH<sub>2</sub>-N) en forma de cuarteta.

**Figura 13.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN del producto **8b**.



Sin embargo, un análisis más detallado del espectro de <sup>1</sup>H RMN del producto **8b**, mostró resultados realmente interesantes (Figura 14).

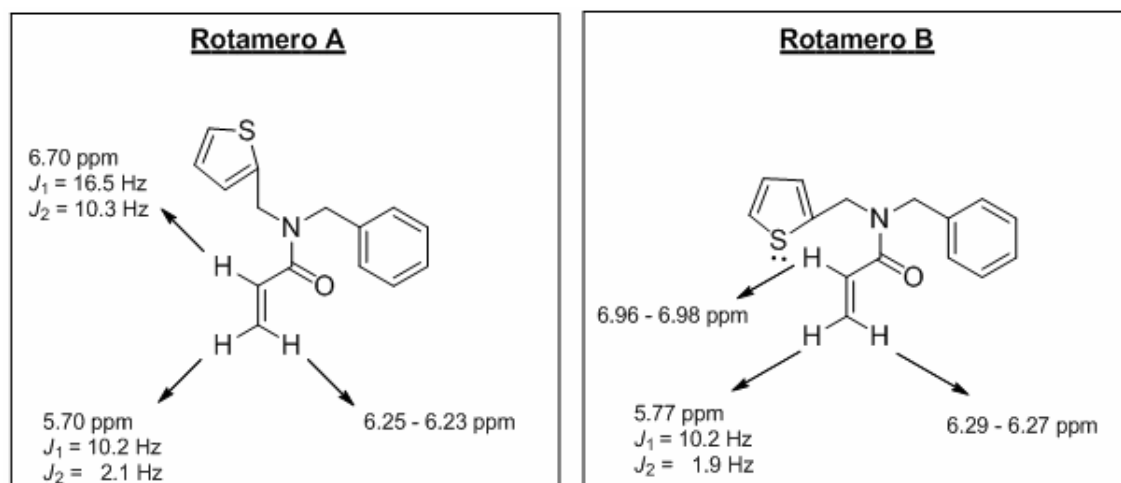
**Figura 14.** Ampliación de las señales observadas para el producto **8b**.



Del análisis de la Figura 16 surgieron las siguientes observaciones: i) el número de señales presentes es superior al de las esperadas para la N-acroleilamina **8b**, ii) el análisis individual de algunas de dichas señales muestra las características para el sistema esperado, iii) la relación entre las señales individuales es aproximadamente 1:1.

A partir de estas consideraciones se concluye que las señales para la N-bencil-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida **8b** se encuentran duplicadas, característica inequívoca de la existencia de dos isómeros rotacionales para la acroleilamina (**8b**). De igual forma, el análisis debe realizarse teniendo en cuenta estas consideraciones. En la figura 15 se presentan los posibles isómeros y cuáles podrían ser sus asignaciones en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN.

**Figura 15.** Isómeros rotacionales para la acroleilamina **8b**.



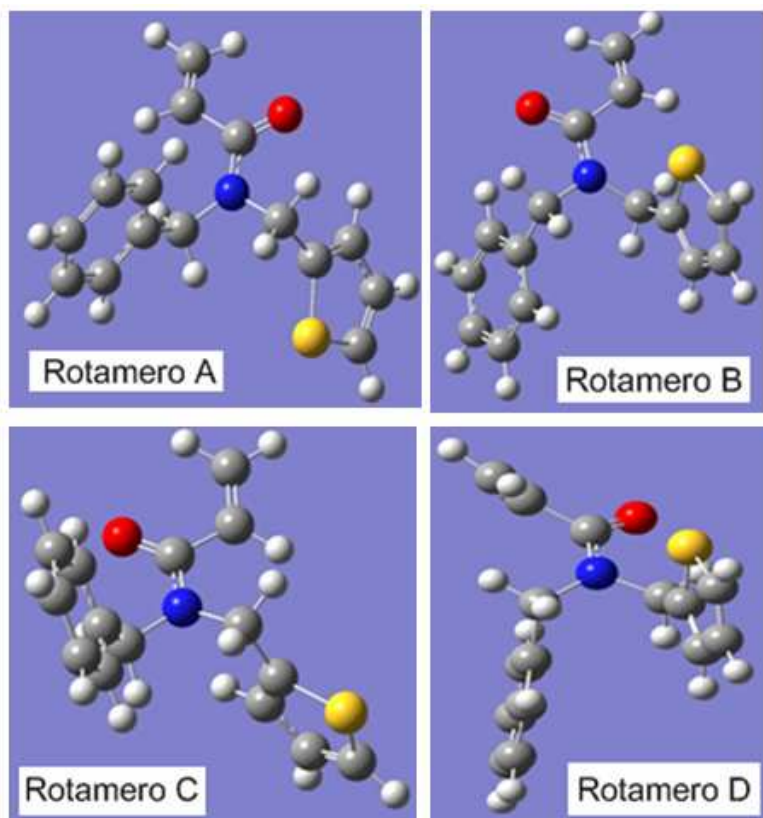
En este análisis se demuestra que todas las señales características del sistema N-Bencil-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida **8b**, se encuentran consignadas en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN. Aunque con los datos existentes no es posible hacer un análisis más detallado de las señales pertenecientes a cada rotamero, si se presentan ciertas características que pueden<sup>®</sup> ser de ayuda para esclarecer las posibles estructuras de los mismos. La señal perteneciente al protón 4- $\text{H}_{\text{C}=\text{C}}$ , característica del grupo acroleílico, se encuentran ubicadas en 6.70 ppm (dd,

<sup>®</sup> Las asignaciones realizadas se hacen teniendo en cuenta la existencia de una mezcla de isómeros, este ejercicio se realiza con el fin de mostrar las características de dichas moléculas. Sin embargo, es menester recordar que no necesariamente cada asignación pertenece a la molécula en cuestión

16.5, 10.3 Hz) para el rotamero **A** y 6.96-6.89 (m) para el rotamero **B**, esta diferencia en desplazamientos químicos se debe posiblemente a la cercanía del protón 4-H<sub>C=C</sub> del rotamero **B** con el átomo de azufre del tiofeno que puede interaccionar con dicho protón, generando un efecto desprotector que ocasionarían un desplazamiento hacia campo bajo, diferencia fundamental con el rotamero **A**.

La existencia de estas especies isoméricas puede deberse a la influencia que ejerce el grupo acroleílico sobre la rotación de los sistemas fenílicos y tiofénico, este grupo puede generar efectos tanto de repulsión electrónica, debido al átomo de oxígeno amídico, además de un efecto estérico gracias a su tamaño. Para confirmar la posible existencia de estas especies se realizaron cálculos computacionales usando una base B3LYP/6-31G(d) de los diversos isómeros rotacionales que puede poseer la N-bencil-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida **8b**, con el fin de analizar el contenido energético de dichas estructuras y por ende su estabilidad (Figura 16).

**Figura 16.** Isómeros rotacionales propuesto para el producto **8b**.



En la Tabla 15 se presentan las energías calculadas para cada uno de estos rotamero, encontrando que el contenido energético para estos compuestos es mayor para los rotamero **C** y **D**, que se encuentran en condiciones de repulsión, debido a la interacción del grupo carbonílico con el sistema fenílico y el átomo de azufre perteneciente al tiofeno respectivamente. Por otra parte, los rotamero **A** y **B** presentan los valores energéticos más pequeños, convirtiéndose en las especies más probables.

**Tabla 15.** Energías calculadas para los posibles isómeros del producto **8b**.

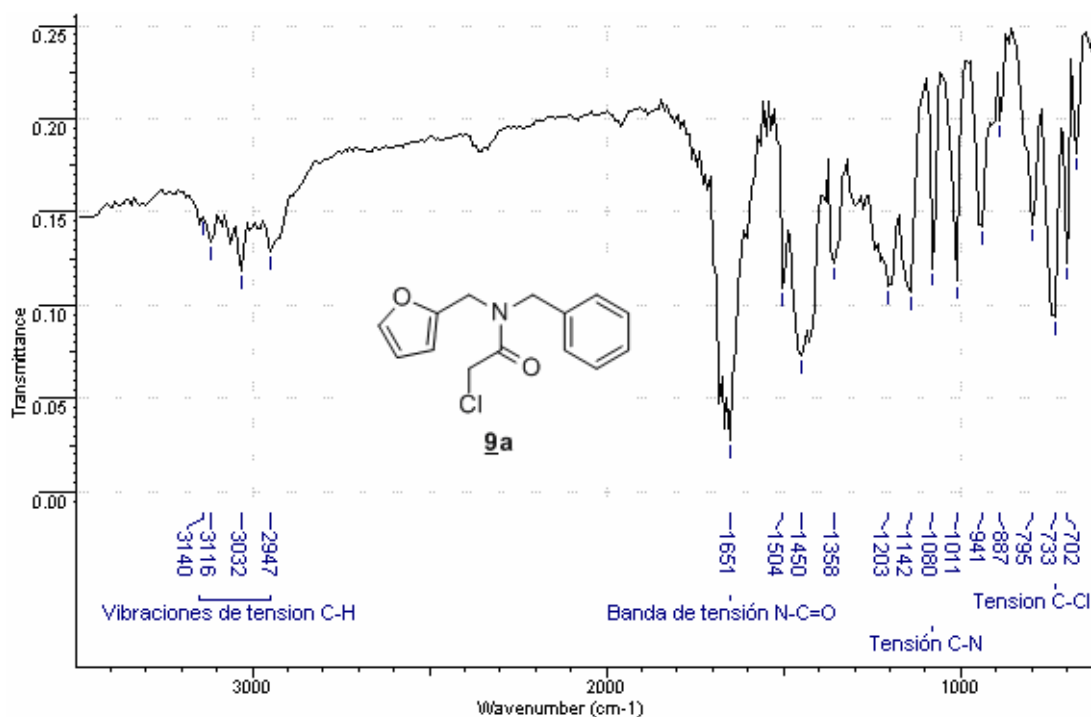
Posibles Isómeros	B3LYP/6-31G(d)	
	E (au)	E(kcal/mol)
<b>A</b>	-1103.555	-692491.798
<b>B</b>	-1103.550	-692488.428
<b>C</b>	-1103.557	-692492.744
<b>D</b>	-1103.556	-692492.175

En el rotamero **B** (-692488,428 Kcal/mol) se observa la cercanía entre el átomo de azufre con el hidrogeno 4-H<sub>C=C</sub>, esta interacción tipo puente de hidrógeno puede explicar la mayor estabilidad de este sistema, además de los corrimientos químicos observados en el experimento de <sup>1</sup>H RMN.

Para la N-acetilación de los productos **5a,b** se empleo cloruro de cloroacetilo y trietilamina usando diclorometano como disolvente. En ambos casos los productos **9a,b** obtenidos se presentaron como un líquido amarillo traslucido con rendimientos del 96 y 98% respectivamente.

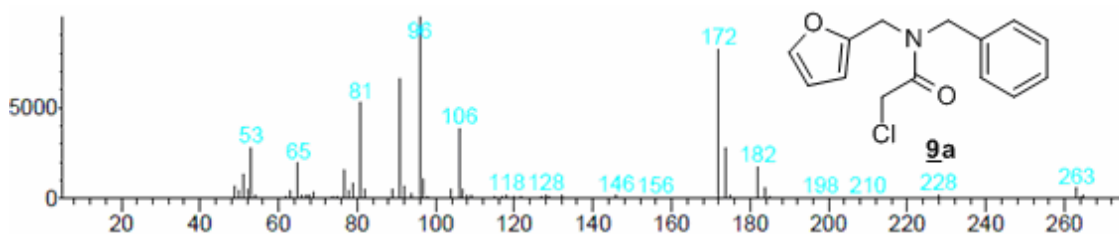
Los resultados de IR mostraron en estos casos la aparición de una banda a 1650 cm<sup>-1</sup> característica de la vibración de tensión de la amida, además la ausencia de la banda alrededor de 3325 cm<sup>-1</sup> del grupo NH de los productos iniciales (Figura 17).

Figura 17. Resultado de IR para el producto cloroacetilado **9a**.



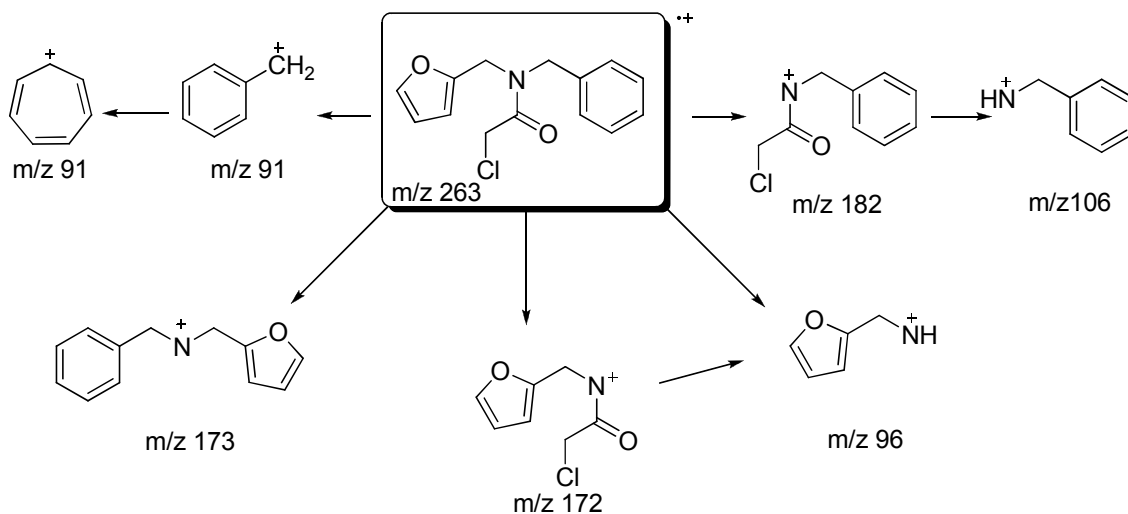
Los resultados de EM de las amidas obtenidas mostraron fragmentos indicadores de la presencia del cloroacetilo como en el caso del producto **9a** con el ion  $m/z$  77 y su complementario en  $m/z$  172, observándose también su ion molecular a  $m/z$  263 al igual que en todos los productos de esta serie(Figura 18).

Figura 18. Fragmentograma del producto **9a**.



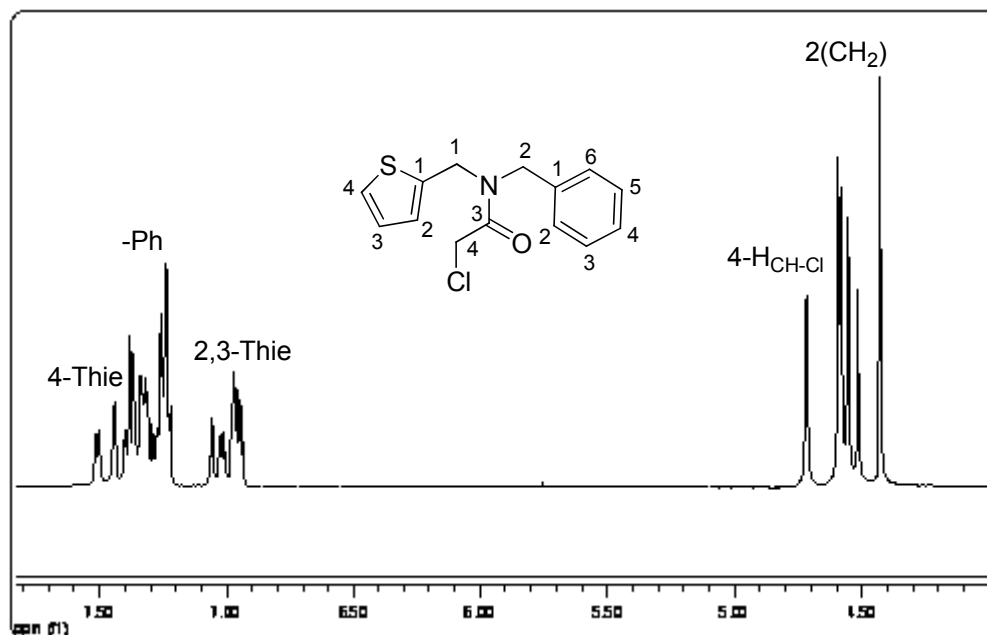
La posible ruta de fragmentación para el producto **9a** se presenta en el Esquema 21. Rupturas equivalentes se encuentran al analizar los resultados de EM para el producto **9b**.

**Esquema 21.** Posible ruta de fragmentación del producto **9a**.



El espectro de  $^1\text{H}$  RMN para el producto **9b** muestra a campos bajos multipletes a 7.47, 7.31 y 7.00 ppm correspondientes a los protones de los anillos aromáticos. En la zona de campos altos a 4.66 y 4.42 están presentes todas las señales de los protones de los tres grupos: Thie- $\text{CH}_2\text{-N}$ -,  $\text{N-CH}_2\text{-Ph}$  y  $\text{N-C(O)-CH}_2\text{-Cl}$ . Debido a la rotación del enlace  $\text{N-CO}$  no fue posible hacer asignaciones más detalladas (Figura 19).

**Figura 19.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del producto **9b**.



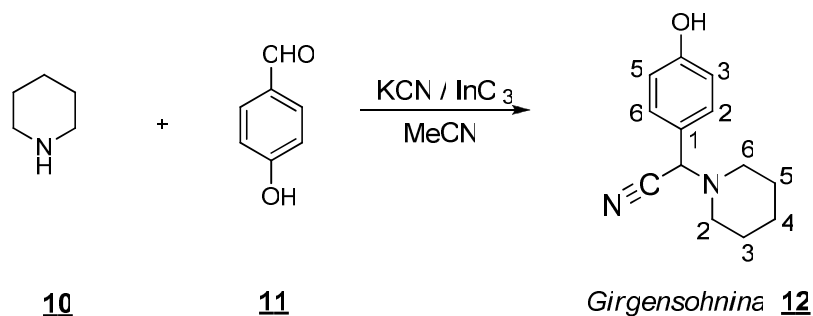
El espectro de  $^1\text{H}$  RMN para el producto **9b**, muestra resultados idénticos que los observados para la *N*-Bencil-*N*-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida **8b**, lo que

confirma la influencia del grupo sustituyente sobre la aparición de dichas especies isoméricas.

### 7.5 SINTESIS DEL ALCALOIDE *GIRGENSOHNINA* **12**

Empleando el procedimiento descrito anteriormente para la obtención de varios  $\alpha$ -aminonitrilos (pero no para preparar este alcaloide o sus análogos cercanos) (Esquema 22), se logró obtener la girgensohnina **12** con un rendimiento de 76% (Exp. 1), confirmando la viabilidad del procedimiento propuesto por Dra. Vargas, L<sup>29</sup>.

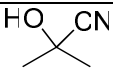
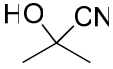
Esquema 22. Síntesis del alcaloide *Girgensohnina* **12**.



Luego según tendencias modernas en la química orgánica sintética y criterios de la química verde, se cambió el catalizador metálico  $\text{InCl}_3$  por un catalizador ácido soportado en gel de sílice ( $\text{SiO}_2\text{-O-SO}_3\text{H}$ ) que tiene varias ventajas ante catalizadores ácido de Lewis como el antes mencionado, a saber: Es recuperable, es reutilizable, no es tóxico y su manipulación es sencilla.

Por estas razones, este catalizador fue empleado en la preparación del alcaloide **12**, primero usando cianuro de potasio como fuente de cianuro; Los resultados fueron positivos (Tabla 15, Exp. 2), y segundo, cambiando el KCN por otra fuente de cianuro –la acetona cianhidrina; igualmente los resultados fueron similares. Tanto el catalizador  $\text{SiO}_2\text{-O-SO}_3\text{H}$  como la acetona cianhidrina se sintetizaron en el LQOBio durante el desarrollo del presente trabajo.

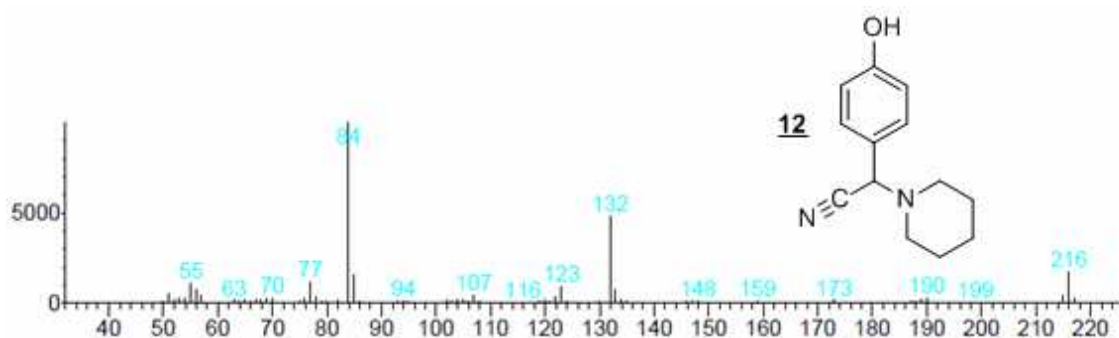
**Tabla 15.** Condiciones de reacción y rendimientos del producto **12**.

Exp.	Fuente de "CN"	Catalizador	T (°C)	Tiempo (h)	Rend. (%)
1.	KCN	InCl <sub>3</sub>	20°	12	76
2.	KCN	SiO <sub>2</sub> -O-SO <sub>3</sub> H	20°	12	68
3.		SiO <sub>2</sub> -O-SO <sub>3</sub> H	20°	12	73
4.		SiO <sub>2</sub> -O-SO <sub>3</sub> H	60°	24	60

Vale la pena mencionar que las ventajas brindadas por el catalizador SiO<sub>2</sub>-O-SO<sub>3</sub>H empleado suponen una regeneración de la actividad catalítica del mismo después de su recuperación al lavarse con disolventes orgánicos (los reportes en la literatura hablan de su posible uso hasta por 5 ciclos sin disminución considerable en los rendimientos de los productos obtenidos<sup>63</sup>), además de simplificar el trabajo de tratamiento de la masa de reacción ya que éste puede retirarse por simple filtrado, mientras que al emplear ácidos de Lewis (InCl<sub>3</sub> y BiCl<sub>3</sub>), éstos no se recuperan y se destruyen por el tratamiento previo de lavado del producto o en el proceso de extracción (el cual se ve dificultado por la formación de emulsiones de difícil ruptura) ya que en ambos casos se emplea agua, que les destruye. Adicionalmente, los desechos obtenidos por su empleo suponen la contaminación de las fuentes de agua y la corrosión de los elementos metálicos expuestos a su acción.

El fragmentograma encontrando para este alcaloide mostró a m/z 216 su pico molecular (Figura 20), la posible ruta de obtención de sus fragmentos mas representativos se presentan en el Esquema 22.

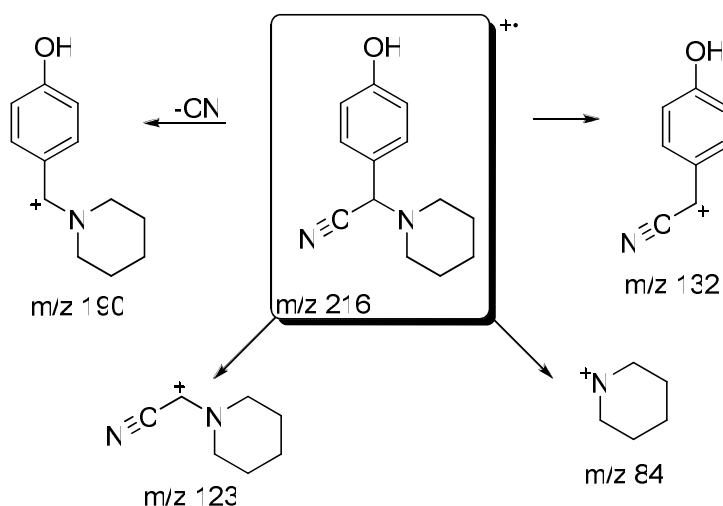
**Figura 20.** Fragmentograma del producto **12**.



El análisis de los datos de EM mostró además de su pico molecular, y como característica principal, la escisión del enlace C-N que une a la piperidina con el resto de la molécula, brindando los iones  $m/z$  84 y 132 complementarios. Esta ruptura se convirtió en una característica general de todos los resultados encontrados para los análogos sintetizados al igual que la presencia de su ion molecular (Figura 19).

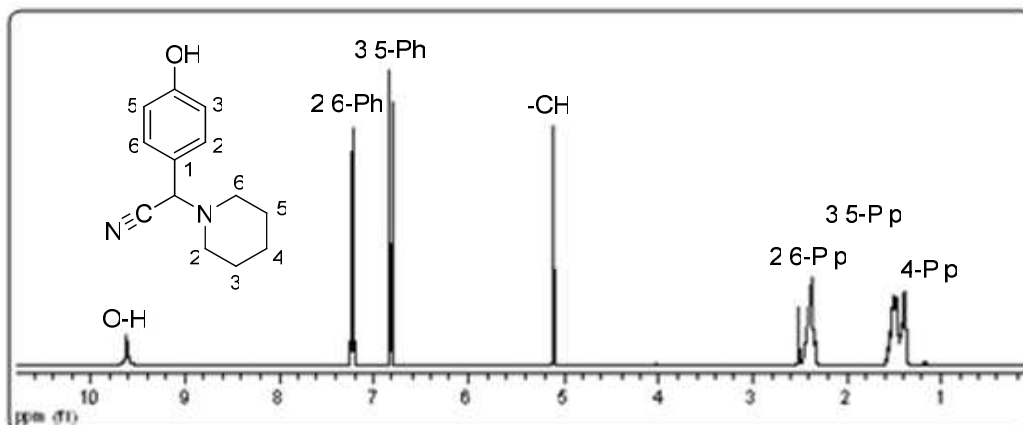
Una posible ruta para la obtención de los fragmentos más representativos observados para el producto **12** se presenta en el Esquema 23.

**Esquema 23.** Posible ruta de fragmentación del producto **12**.



El espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la girsenosina **12** (Figura 21) mostró en la zona alifática tres grupos de señales todas como multipletes de los protones piperidínicos a 1.39, 1.51 y 2.40 ppm. A campo mas bajo se encuentra una señal resonando en forma de singulete a 5.11 ppm perteneciente al hidrógeno  $\alpha$  al grupo nitrilo. Las señales de los protones aromáticos aparecen a 6.80 y 7.22 ppm, y el grupo OH fenólico aparece a 9.61 ppm como un singulete ancho.

**Figura 21.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del producto **12**.



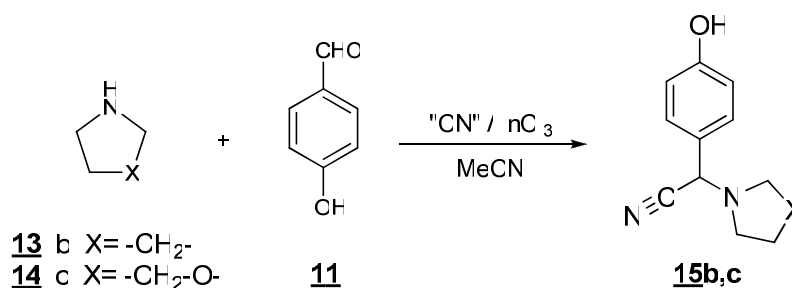
El análisis del  $^{13}\text{C}$  RMN permitió identificar todos los carbonos de la estructura. Como carbono se encuentra el perteneciente al nitrilo ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ) de la *girgensohnina* a 116.2 ppm, además a 60.9 ppm se encontró resonando el carbono directamente unido al nitrilo ( $\text{CH}-\text{C}\equiv\text{N}$ ).

## 7.6 GENERACIÓN DE LOS ANÁLOGOS DEL ALCALOIDE **12**

### 7.6.1 Análogos **15b,c**

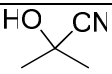
Empleando los procedimientos seguidos para la *Girgensohnina*, se introdujeron el 4-hidroxibenzaldehído como compuesto carbonílico, la pirrolidina y la morfolina como aminas secundarias, se aplicaron las mejores condiciones ensayadas para obtener los productos **15b,c** (Esquema 24).

**Esquema 24.** Síntesis de los análogos **15 b,c** al alcaloide girgensohnina **12**.



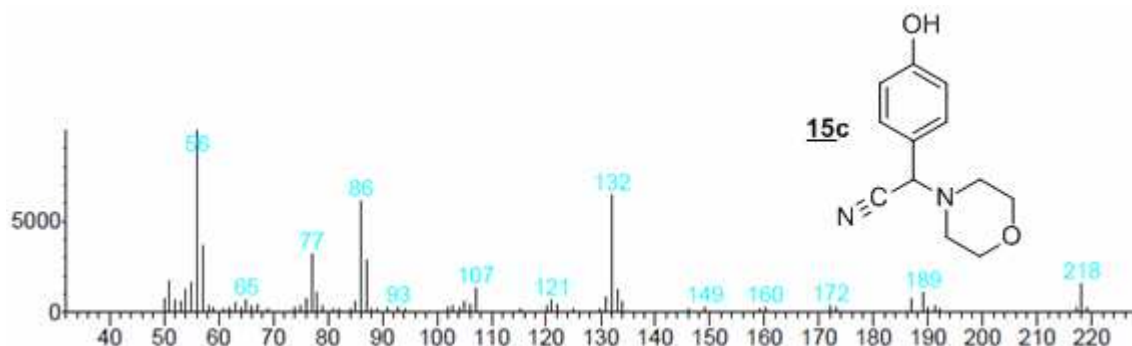
Los productos fueron tratados, purificados y analizados al igual que la *girgensohnina* encontrando solo resultados positivos cuando la morfolina **14** fue empleada (Tabla 16).

**Tabla 16.** Condiciones de reacción y rendimientos de encontrados para **15c**.

Fuente de "CN"	Catalizador	Rendimiento (%)
KCN	InCl <sub>3</sub>	47
KCN	SiO <sub>2</sub> -O-SO <sub>3</sub> H	43
	SiO <sub>2</sub> -O-SO <sub>3</sub> H	57

Los resultados de EM mostraron rupturas similares a las observadas para la *girgensohnina*; en primer lugar se observa la escisión del enlace C-N que une a la morfolina con el resto de la molécula brindando los iones m/z 86 y 132 complementarios, además del ion m/z 56 generado a partir del ion molecular y de la pérdida de CH<sub>2</sub>O del fragmento m/z 86 (Figura 22).

**Figura 22.** Fragmentograma del producto **15c**.



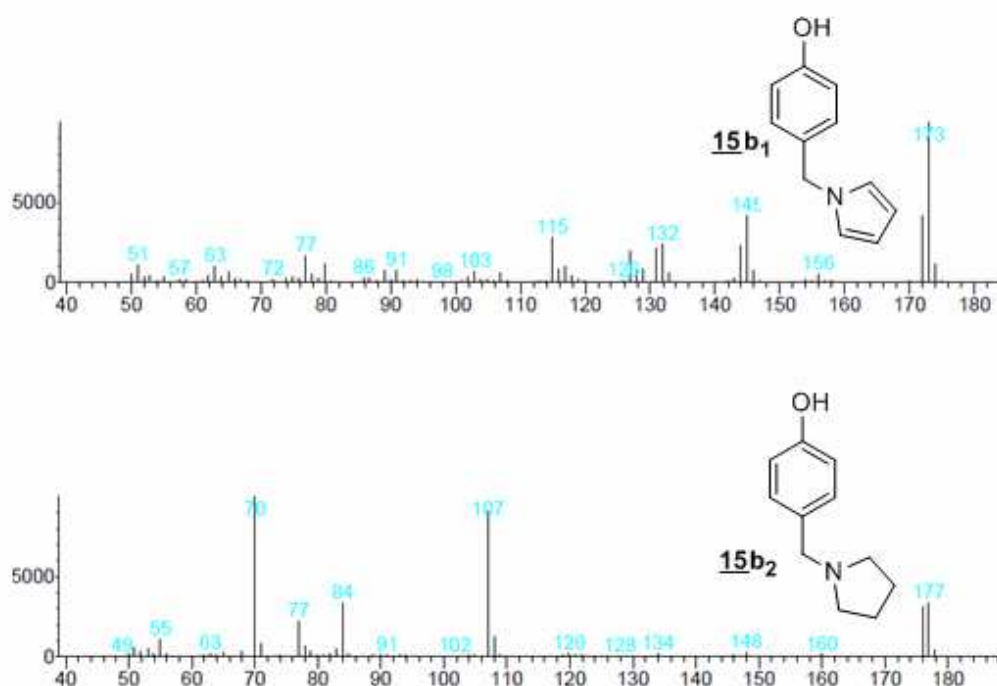
El producto **15b** se trató de sintetizar empleando a la pirrolidina como amina pero, aunque se siguió el mismo procedimiento con el cual se logró obtener con éxito tanto la *girgensohnina* como el análogo **15b**, este producto no fue observado. La masa de reacción fue extraída y purificada obteniéndose un sólido blanco que fue analizado por EM. Los resultados indican la presencia de dos productos, denominados según sus mayores fragmentos observados como **15b<sub>1</sub>** para m/z 173 y **15b<sub>2</sub>** para m/z 177, en una proporción cercana al 50/50. Sus fragmentogramas se presentan en la Figura 23.

Los intentos por obtener los productos **15b** en forma separada resultaron infructuosos ya que siempre al analizarlos empleando EM mostraron que se obtuvieron siempre como mezclas.

El producto **15b<sub>1</sub>** presentó una fragmentación característica de los sistemas aromáticos donde se observa un aumento en forma exponencial de los m/z de los fragmentos, un ion molecular intenso con m/z 173, pérdida de -OH generando el ion m/z 156, el ion m/z 145, producto de la pérdida C=O, el ion m/z 91 (ion tropilio), ion m/z 77 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup> y iones sucesivos de la pérdida recurrente de m/z 28.

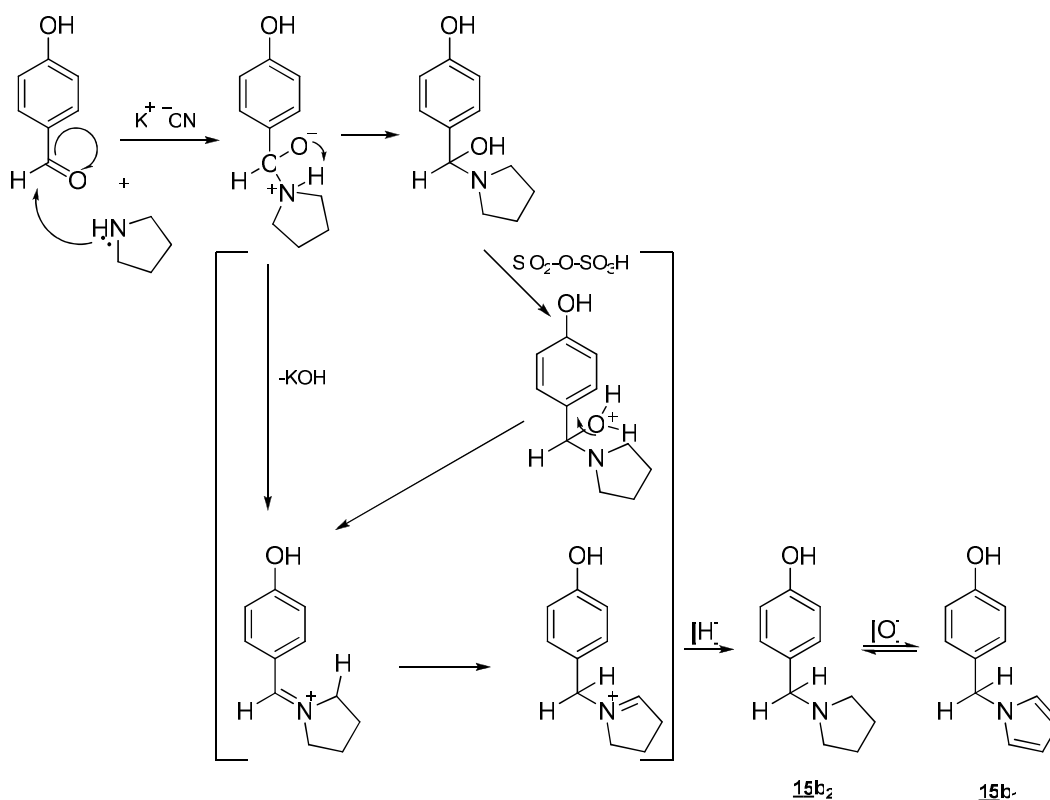
El fragmentograma del producto denominado **15b<sub>2</sub>** muestra, como los demás análogos **15**, la escisión del enlace C-N que une a la pirrolidina con el ciclo bencénico brindando los iones m/z 70 y 107 complementarios, es este último ion el indicio más fuerte que llevó a la proposición de la estructura **15b<sub>2</sub>** ya que según los resultados antes observados para moléculas de esta misma serie se esperaba un ion complementario con m/z 70 de m/z 132 lo que supondría la presencia del nitrilo en la molécula pero ninguno de los fragmentos observados lo indicó.

**Figura 23.** Fragmentogramas obtenidos para los productos **15b**.



Estos resultados son opuestos a los esperados ya que una primera suposición sostenía que la disminución del tamaño del sustituyente amínico empleado promovería la reacción debido a una disminución del impedimento estérico que tendría el nitrilo al atacar el intermediario imínico generado. Los resultados indican que la basicidad de esta amina y su inestabilidad con respecto los precursores empleados, debida a su anillo de cinco miembros más tensionado, superan la ventaja ofrecida por la disminución del impedimento estérico para este producto. En el esquema 25 muestra un mecanismo propuesto para la formación de estos productos.

**Esquema 25.** Mecanismo propuesto para la generación de los productos **15b**.

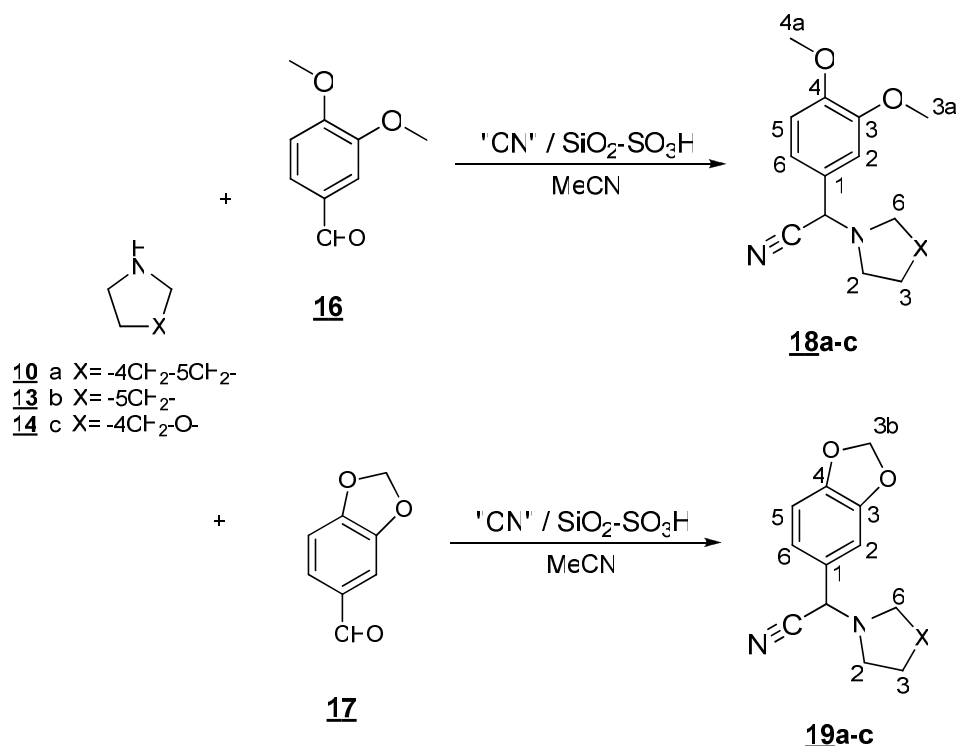


### 7.6.2 Análogos **18a-c** y **19a-c**

Buscando ampliar la serie de análogos del alcaloide girsenosohnina, se empleó a la piperidina, a la pirrolidina y a la morfolina como aminas secundarias y se varió el compuesto carbonílico entre el 3,4-dimetoxibenzaldehído, generando así los análogos **18**, y el piperonal, obteniendo los productos **19** (Esquema 26).

Como condiciones de reacción se tuvieron en cuenta los resultados obtenidos frente a los diferentes sistemas ensayados para generar los productos **12** y **15**, empleando el catalizador ácido clorosulfónico soportado en gel de sílice variando la fuente de cianuro (KCN y la acetona cianhidrina) buscando así comparar los rendimientos de los dos sistemas.

**Esquema 26.** Síntesis de los análogos **18** y **19** al alcaloide *Girgensohnina* **12**.



Los productos **18a,c** fueron obtenidos como sólidos blancos mientras que el **18b** se obtuvo como un aceite amarillo claro translucido. Los resultados de los rendimientos se presentan en la Tabla 17.

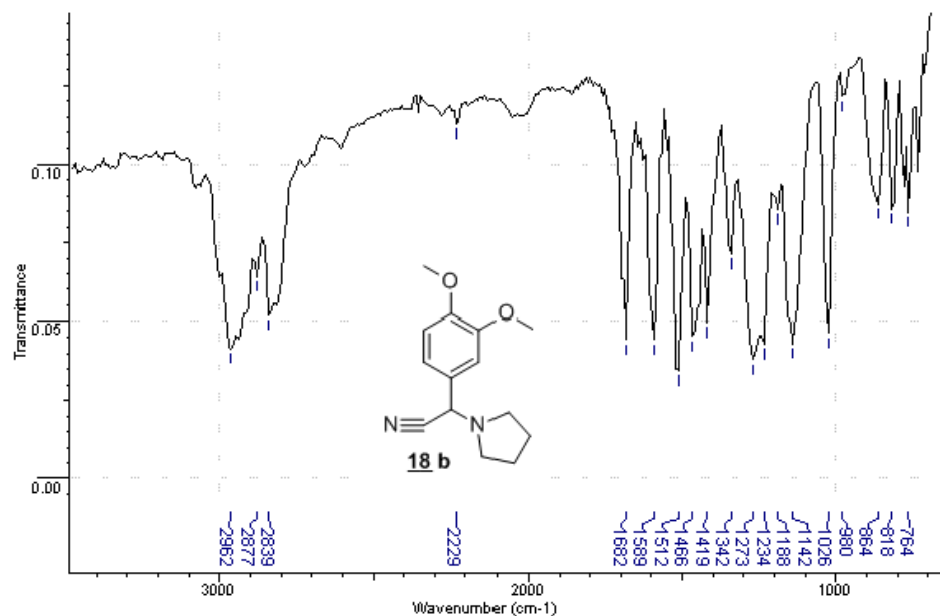
**Tabla 17.** Parámetros fisicoquímicos de los productos **18a-c**.

Producto	Estado físico (p.f.) °C	Rendimiento %	
		Método	
		a	b
<b>18 a</b>	Sólido blanco (60-62)	72	75
<b>18 b</b>	Líquido	56	58
<b>18 c</b>	Sólido blanco (95-96)	75	78

Método = a. KCN b. Acetona cianhidrina

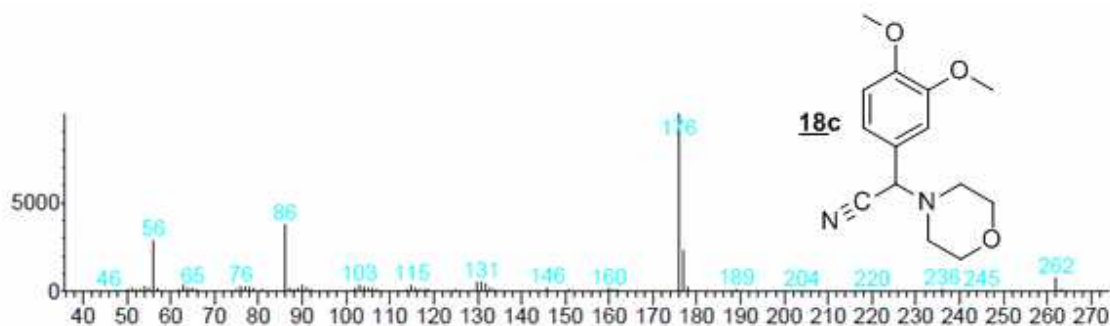
Los resultados de espectroscopia IR de los productos **18** generados muestran en forma general para todos los casos un pico débil entre 2220 y 2235  $\text{cm}^{-1}$  atribuido a la tensión del nitrilo ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ) (Figura 24).

**Figura 24.** Resultados de IR para el producto **18 b**.



Los resultados de la EM mostraron para todos los productos, al igual que para los análogos antes sintetizados, la ruptura del enlace C-N que mantenía enlazada a la amina con el resto de la molécula, produciendo el ion  $m/z$  176 y sus iones  $m/z$  84, 70 y 86 para los productos **18a-c** respectivamente, el producto **18c** presentó, al igual que el **15c** el ion  $m/z$  56 debido a la pérdida de  $\text{CH}_2\text{O}$  del ion  $m/z$  86 (Figura 25).

**Figura 25.** Fragmentograma del producto **18c**.



Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN mostraron para estos productos en la zona alifática tres multipletes de señales pertenecientes a los protones del heterociclo

amínico con valores entre 1.40 y 2.39 ppm para el producto **18a** y entre 2.40 y 3.60 ppm para **18c**. Los protones de los sustituyentes –metoxi resonaron como un singlete ancho a 3.70 ppm en ambos casos y el protón  $\alpha$  al carbono del nitrilo ( $\text{CH-CN}$ ) produjo un valor de 5.19 ppm para el  $\alpha$ -aminonitrilo **18a** y 5.25 ppm para la molécula **18c** (Figura 26).

Figura 26. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del producto **18c**

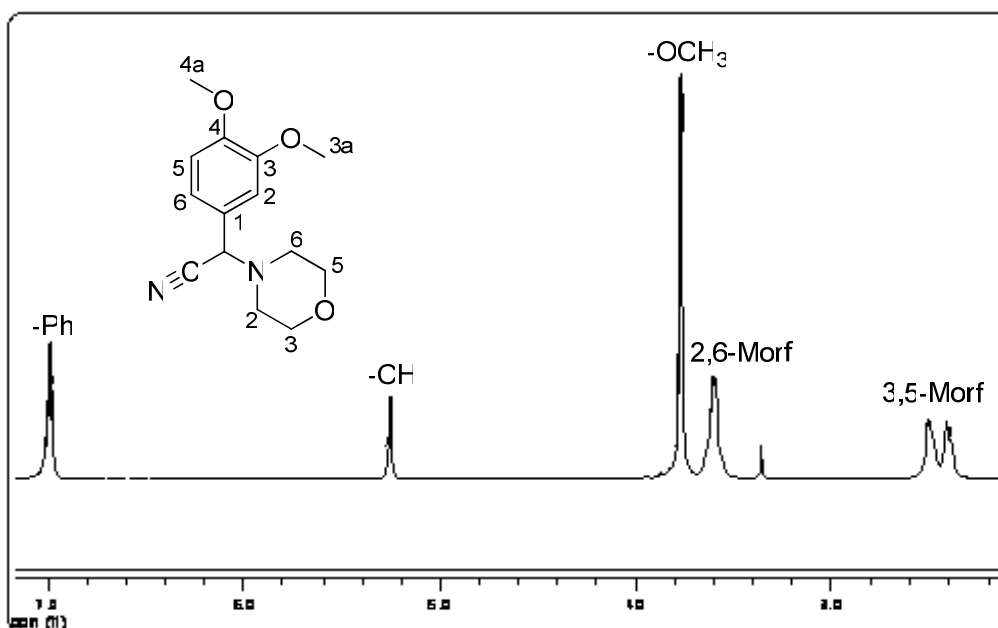
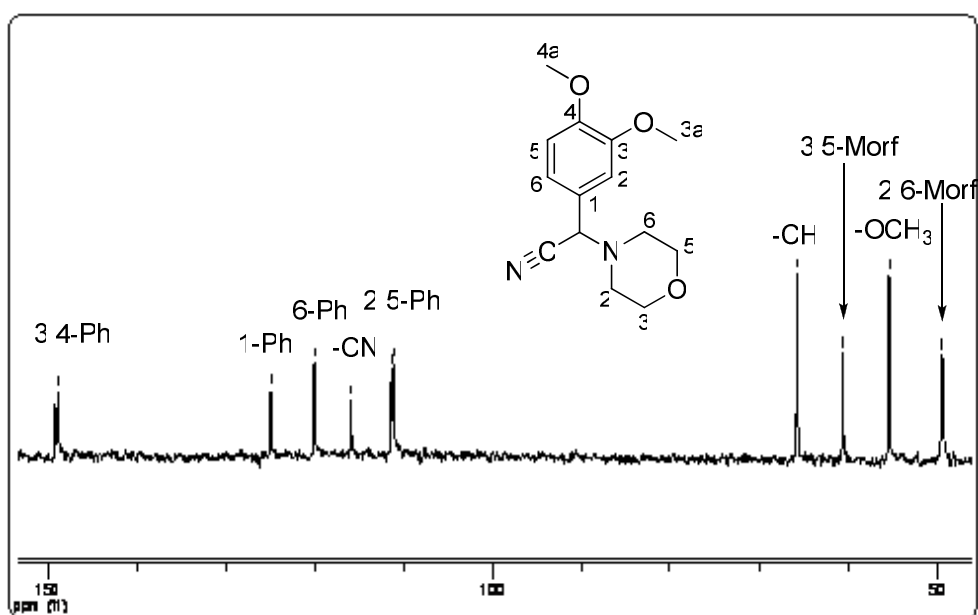


Figura 27. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del producto **18c**



El producto **18b** obtenido como un aceite presentó una descomposición rápida lo que hizo imposible su análisis bajo esta técnica. Los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN de los productos mostraron correlación entre sí, presentando a valores entre 61.0 y 66.0 ppm al carbono directamente unido al nitrilo, además entre 55.0 y 56.0 ppm los carbonos de los sustituyentes –metoxi equivalentes. A modo de ejemplo en las Figuras 25 y 26 se presentan los resultados del producto **18c**(Figura 27).

Los productos **19a-c** fueron obtenidos como sólidos blancos con rendimientos por encima del 70% a excepción del producto **19b** que no superó el 60% bajo ninguna de las dos condiciones empleadas. Los resultados de los rendimientos se presentan en la Tabla 18.

**Tabla 18.** Rendimientos de los productos **19a-c** bajo diferentes condiciones

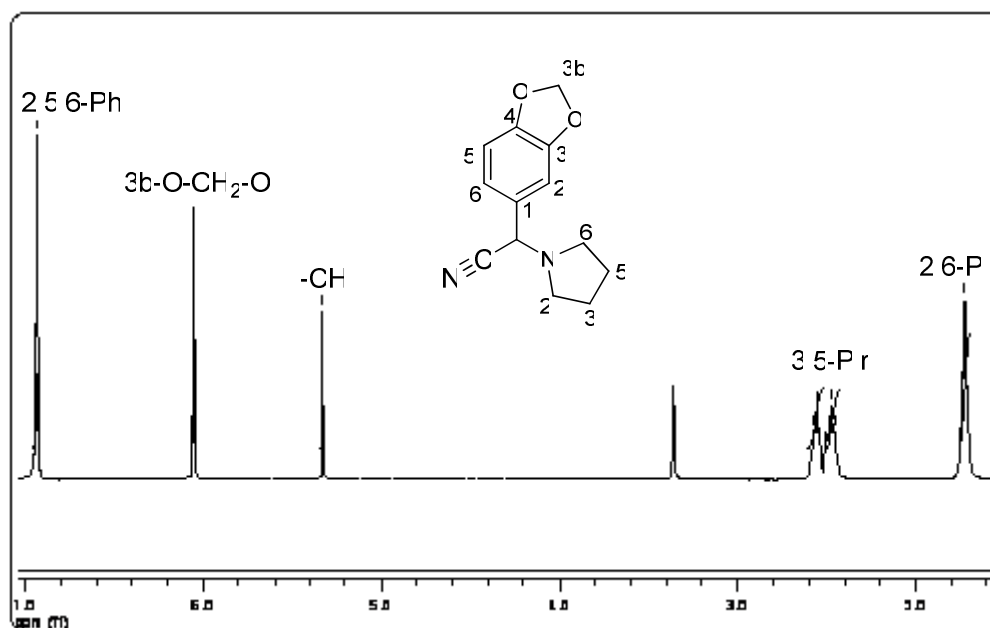
Producto	Estado Físico (p.f.) °C	Rendimiento %	
		Método	
		a	b
<b>19 a</b>	Sólido blanco (74-75)	71	72
<b>19 b</b>	Sólido blanco (55-56)	62	54
<b>19 c</b>	Sólido blanco (118-119)	78	79

Método a. KCN. Método b. OH(CN)C(CH<sub>3</sub>).

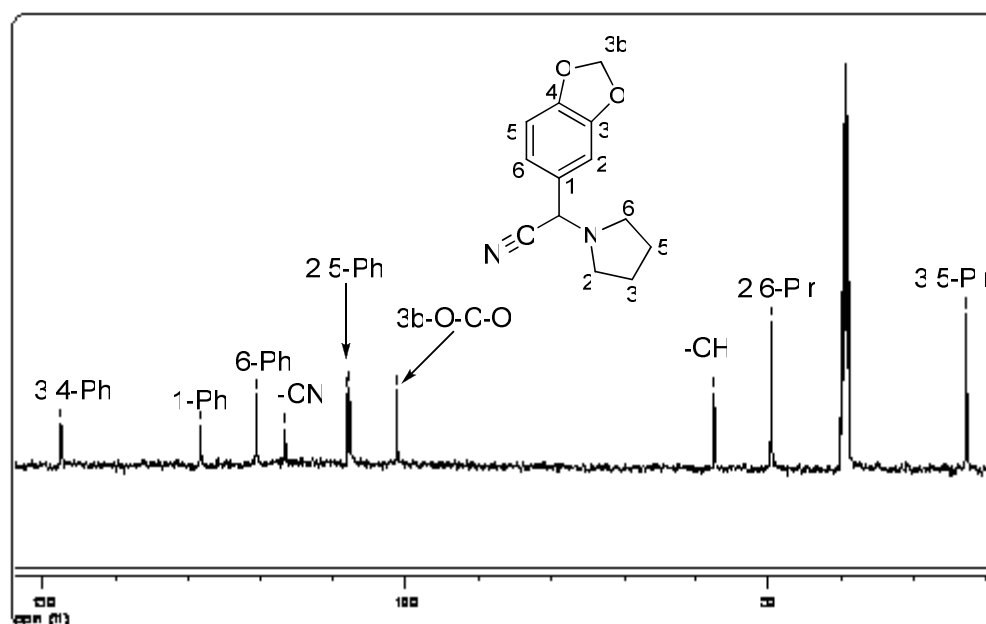
Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN mostraron en la zona alifática tres multipletes de señales pertenecientes a los protones de los heterociclos amínicos con valores entre 1.40 y 2.39 ppm para el producto **19a**, 1.72 y 2.64 ppm para el producto **19b** y entre 2.31 y 3.60 ppm para el compuesto **19c**. Los protones del grupo O-CH<sub>2</sub>-O resonaron a campos bajos como un singulete a 6.10 ppm para los tres productos mientras que el protón  $\alpha$  al carbono del nitrilo produjo un valor entre 5.1 y 5.3 ppm para los mismos (Figura 28). Los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN de los productos mostraron a valores de 61.0, 57.5 y 65.8 ppm el carbono

directamente unido al nitrilo (CH-C≡N), además a 101.3 ppm el carbono O-CH<sub>2</sub>-O. A modo de ejemplo se presentan los resultados del producto **19b** (Figura 29).

**Figura 28.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN del producto **19b**.



**Figura 29.** Espectro de <sup>13</sup>C RMN del producto **19 b**.



En la Tabla 19 se resumen las propiedades fisicoquímicas más importantes y rendimientos encontrados de los productos **18** y **19**, análogos del alcaloide girgensohnina.

**Tabla 19.** Resumen de las principales propiedades de los productos **18** y **19**.

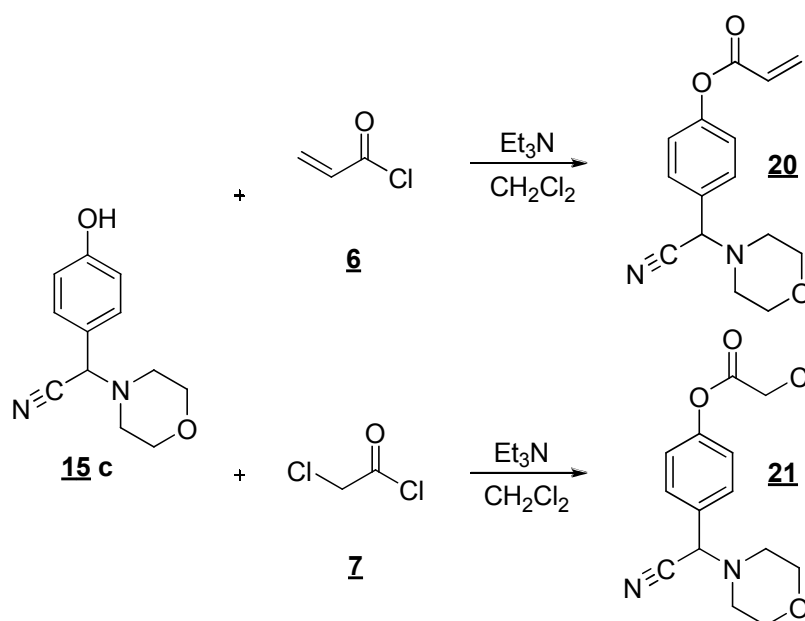
Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	IR $\nu_{C\equiv N}$ (cm <sup>-1</sup> )	CG-EM	
				t <sub>R</sub> (min)	M <sup>+</sup>
<b>18a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>2</sub>	260.33	2226	20.713	260
<b>18b</b>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	246.30	2224	19.356	246
<b>18c</b>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	262.30	2226	21.027	262
<b>19a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	244.29	2218	19.958	244
<b>19b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	230.26	2223	19.701	250
<b>19c</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	246.26	-	20.329	246

- **19 c.** No presento banda de absorción para el C≡N.

### 7.6.3 O-Acilación del producto **15c**

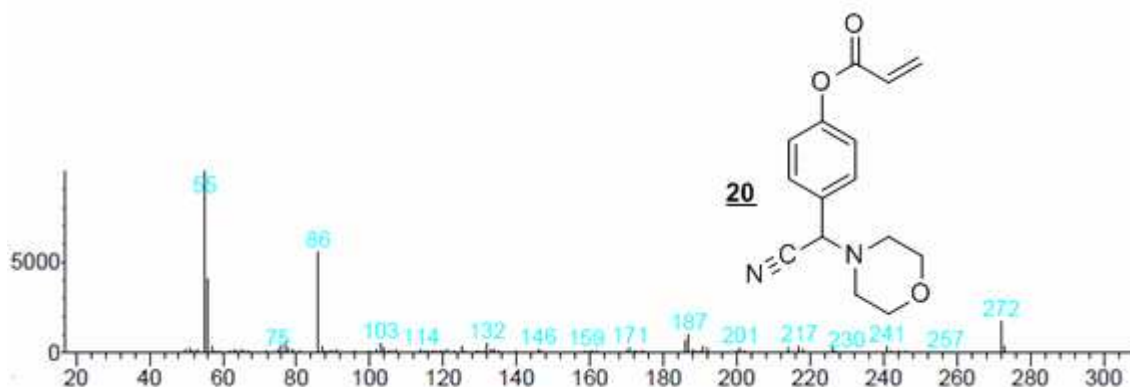
Implementando el mismo procedimiento que permitió la obtención de los productos **8** y **9** se utilizaron el cloruro de acrililo **6** y cloruro de cloroacetilo **7**, trietilamina en diclorometano y el producto **15 c** para generar los productos **20** y **21** (Esquema 27).

**Esquema 27.** O-Acilación del análogo **15c**.

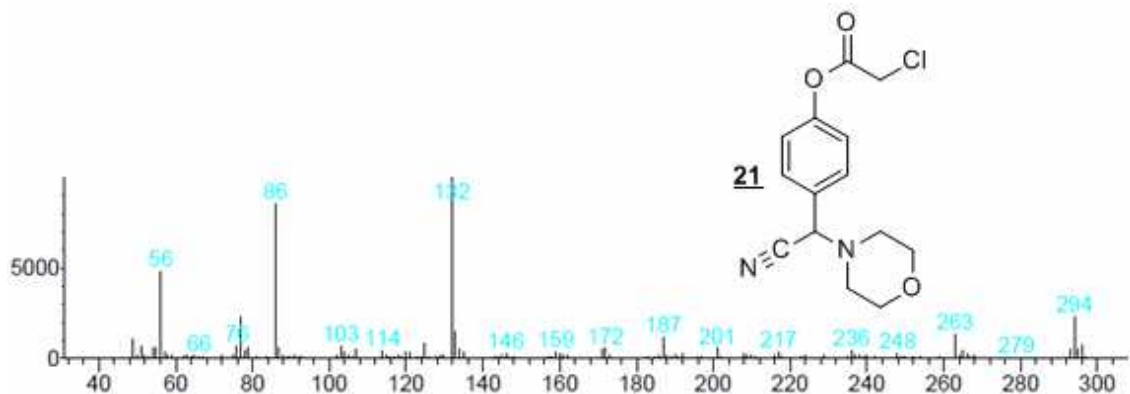


Los análisis de los resultados de EM para el producto **20** mostraron su ion molecular con  $m/z$  272, los fragmentos  $m/z$  55 y 86 característicos de que indica la presencia en la molécula del sustituyente acrilóilo y de la morfolína, respectivamente y sus iones complementarios en  $m/z$  217 y 186 de los cuales se generan los iones  $m/z$  132, 147, 159 y 201 (Figura 30). Para el producto **21** se encontró su ion molecular con  $m/z$  294 y los iones característicos  $m/z$  55 y 86, además del ion  $m/z$  132 producto de la ruptura del anillo aromático del ion molecular (Figura 31)

**Figura 30.** Fragmentograma del producto **20**.



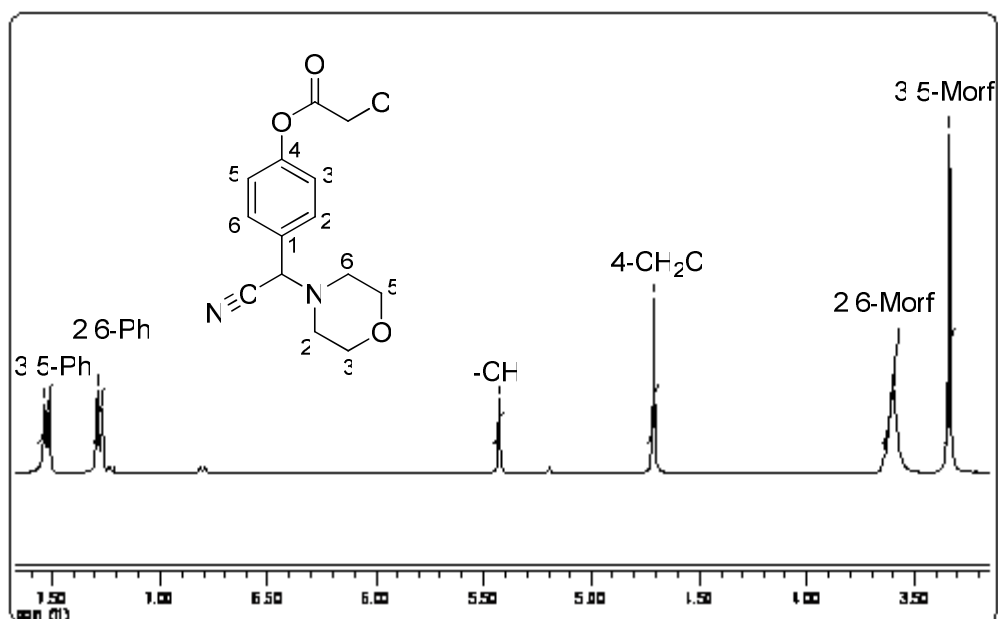
**Figura 31.** Fragmentograma del producto **21**.



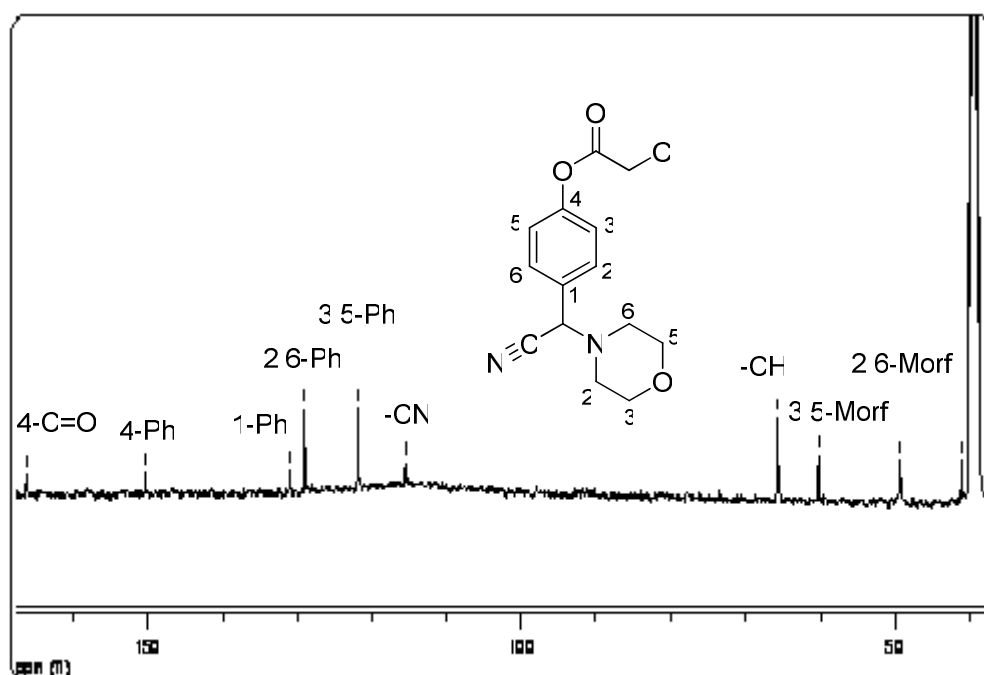
En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto **21** se observan a campos altos los protones del fragmento amínico, a 3.34 y 3.62 ppm resuenan los protones del fragmento morfolino, los dos protones del carbono 4- $\text{CH}_2\text{-Cl}$  se encuentran a 4.71 ppm resonando como un singlete y a campos bajos se encuentran entre 7.2 y 7.6 ppm los protones aromáticos (Figura 31). Los resultados del ensayo  $^{13}\text{C}$  RMN muestran el carbono del nitrilo a 115.6 ppm y a 65.8 ppm el  $\alpha$ -

carbono directamente unido al nitrilo, mientras que a 41.2 ppm se encuentra el carbono C=O y 166.2 el carbono unido al cloro C-Cl (Figura 33).

**Figura 32.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del producto **21**.



**Figura 33.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del producto **21**.



## **7.7 RESULTADOS DEL ESTUDIO DE BIOACTIVIDAD DEL ALCALOIDE 12 Y DE SUS ANÁLOGOS 18 Y 19**

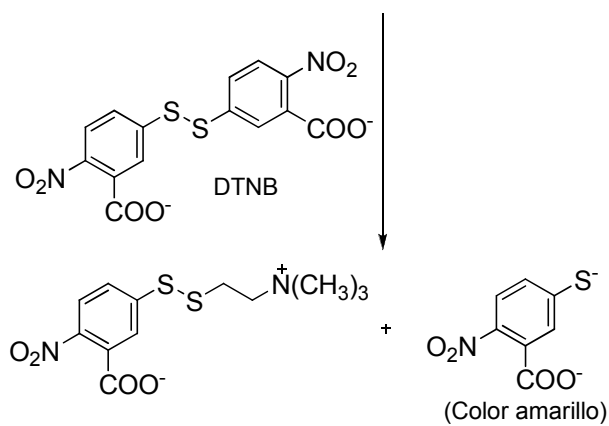
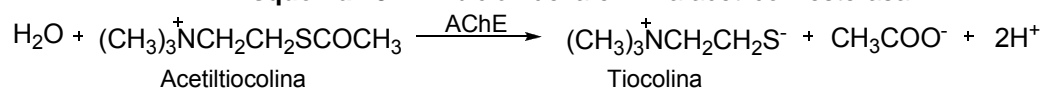
### **7.7.1 Evaluación biológica de los productos obtenidos**

Con base a la información encontrada en la literatura y presentada en el estado del arte se consideró evaluar los productos 12, 18 y 19 determinando su inhibición sobre de la enzima acetilcolinesterasa bovina. Estos experimentos fueron llevados a cabo en nuestro Laboratorio basados en una modificación de la metodología descrita por Ellman<sup>71</sup> realizada por la Doctora Vargas Méndez.

La identificación de la inhibición de la actividad se realizó mediante la evaluación de la actividad enzimática en presencia de los potenciales inhibidores, la girsensohnina y sus análogos. El método más ampliamente utilizado para la determinación de la actividad de la acetilcolinesterasa elaborado por Ellman en 1961, se basa en un ensayo colorimétrico, donde, en lugar de utilizar acetilcolina, compuesto que no presenta propiedades espectroscópicas características, se utiliza la acetiltiocolina como sustrato alternativo.

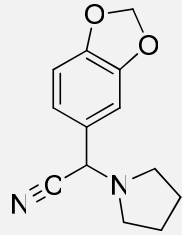
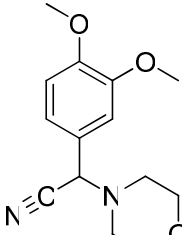
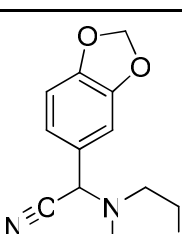
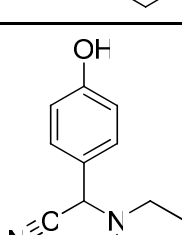
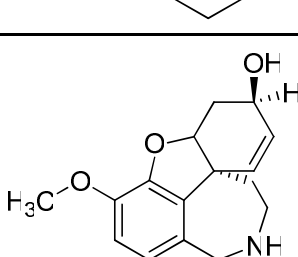
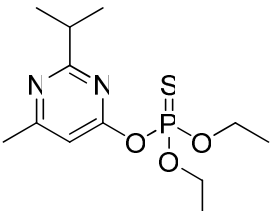
Para permitir su detección por medio de la absorción de la luz se acopla una reacción a la conversión. La acetiltiocolina se hidroliza por medio de la AChE produciendo sus respectivos compuestos tiol (Esquema 28). Éste es interceptado por el 5,5'ditiobis (ácido-2-nitrobenzónico) DTNB formando un enlace bisulfuro y liberando el anión TNB<sup>2-</sup> de color amarillo. La formación de este compuesto fue monitoreada midiendo la absorción de la mezcla reaccionante a una longitud de onda de 412 nm<sup>13</sup>, ofreciendo los resultados que se reportan en la Tabla 20.

**Esquema 28.** Inhibición de la enzima acetilcolinesterasa.



**Tabla 20.** Resultados de inhibición de la enzima acetilcolinesterasa para la *girgensohnina* y sus análogos.

Molécula	Estructura	IC <sub>50</sub> (µg/µL)
18 a		11.6±0.2
19 a		15±1
18 b		10.3±0.1

19 b		11.6±0.2
18 c		14.1±0.4
19 c		14.21±0.09
Girgensohnina		20.1±0.2
Galantamina		0.30±0.01
Diazinón		0.57±0.00

Los resultados preliminares indicaron que todos los análogos sintetizados produjeron una inhibición mayor que el alcaloide natural preparado en este

trabajo, a su vez no supera la inhibición obtenida al compararse con un inhibidor farmacológico de amplio uso como la galantamina. La inclusión de grupos electrodonadores en los fragmentos fenil de los análogos **18a** y **19a** mostraron un aumento en la inhibición de la AChE mayor al observado por el alcaloide natural. Modificaciones en el tamaño y tipo de heterociclo nitrogenado también mejoraron la inhibición de la AChE, donde los análogos **18b** y **19b** con fragmento pirrolidin-1-il obtenidos son, entre la serie generada, los mejores inhibidores de la AChE.

## 8. CONCLUSIONES

Realizando la reacción de cianación de las aldiminas derivadas de la bencilamina y del furfural (tiofen-2-carbaldehído) para la obtención de nuevos  $\alpha$ -aminonitrilos se demostró que estas iminas, preparadas fácilmente, son inactivas frente a fuentes de cianuro como KCN (NaCN) y acetona cianhidrina en diferentes condiciones de reacción (presencia de catalizadores como  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{BiCl}_3$  y  $\text{Et}_3\text{N}$ ). Sin embargo, se logró aislar, purificar y caracterizar un nuevo  $\alpha$ -aminonitrilo **4c**, de diferente estructura, como producto único con un buen rendimiento (76%)

Se obtuvieron las dos N-bencilaminas derivadas de las aldiminas preparadas y sus cloroacetilaciones y acrilaminas (cuatro compuestos), modelos interesantes tanto en la química orgánica sintética como en la química medicinal

Desarrollando la síntesis del alcaloide girgensohnina por medio de la reacción catalítica de Strecker de tres componentes se obtuvo un novedoso diseño propio que consiste en utilizar el sistema “verde” acetona cianhidrina/ácido clorosulfónico soportado en gel de sílice que brinda mejores rendimientos del producto final

Usando las condiciones de reacción y el sistema catalítico estudiado se logró generar una nueva serie de análogos estructurales de la girgensohnina (7 nuevos compuestos), cuya formación se realiza fácilmente bajo las normas de la química sostenible

Gracias a la simplicidad y eficacia, forma económica de la reacción de Strecker bajo las condiciones encontradas se hizo posible hacer bioensayos enzimáticos frente a la AChE

Al analizar por primera vez las propiedades biológicas de las moléculas análogas al alcaloide girsensohnina se encontró que tanto el mismo alcaloide como sus análogos cianogénicos tienen una buena actividad inhibiendo la AChE. Se destacan, sobremanera, las moléculas (compuestos **18a**, **18b** y **19c**) cuyos  $IC_{50}$  ( $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ) permiten llamarlos como compuestos líderes en el desarrollo de nuevos inhibidores de AChE que podrían ser útiles en la búsqueda de nuevos herbicidas (insecticidas)

Todos los compuestos preparados fueron caracterizados por técnicas instrumentales (IR, CG-EM, RMN) indicando sus estructura molecular.

## 9. RECOMENDACIONES

Aumentar la galería de aminonitrilos análogos a productos naturales aprovechando las diferentes rutas sintéticas establecidas, buscando inhibidores más poderosos de la enzima acetilcolinesterasa, los cuales puedan suplir las necesidades y limitaciones que presentan los herbicidas y los fármacos hasta nuestros días empleados.

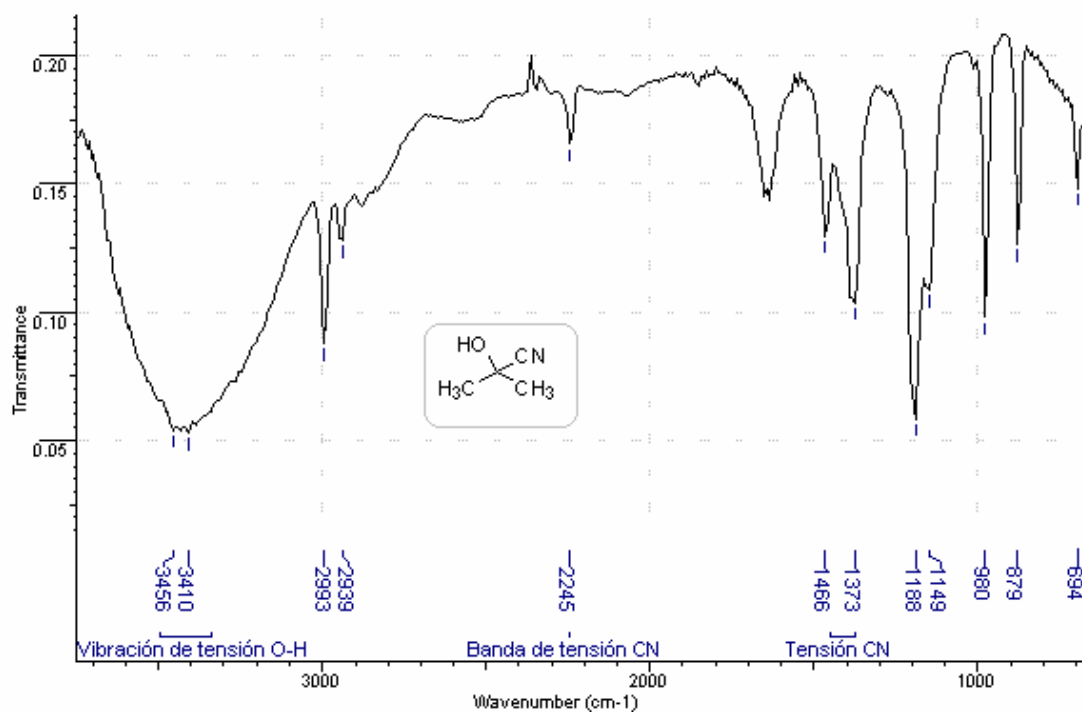
Se recomienda realizar ensayos biológicos de citotoxicidad de las aminas y sus correspondientes productos de N-acetilación buscando darle aun un mayor valor a los productos sintetizados durante el desarrollo del presente trabajo. Igualmente se recomienda evaluar de forma más exhaustiva la actividad biológica del alcaloide *girgensohnina* y de sus análogos.

Diseñar rutas sintéticas que permitan la condensación de los sistemas amínicos diseñados junto con los alcaloides análogos producidos buscando generar híbridos para su posterior evaluación biológica determinando su potencial farmacológico.

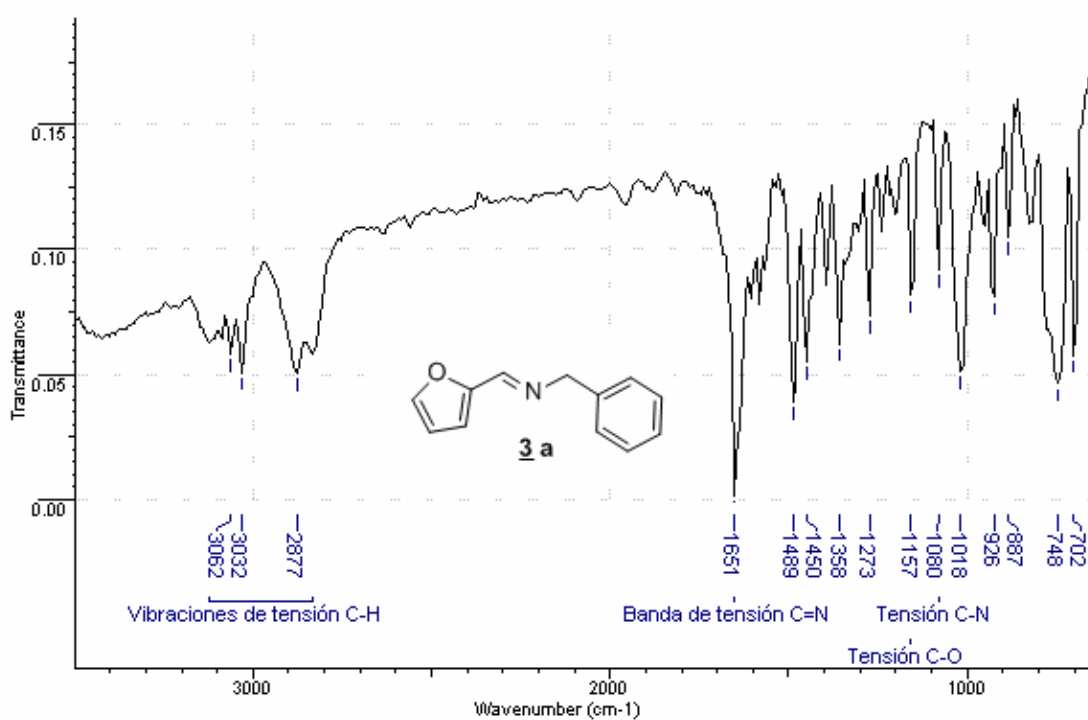
# ANEXOS

**ANEXOS I**  
**Espectros de Infrarrojo IR de los compuestos sintetizados**

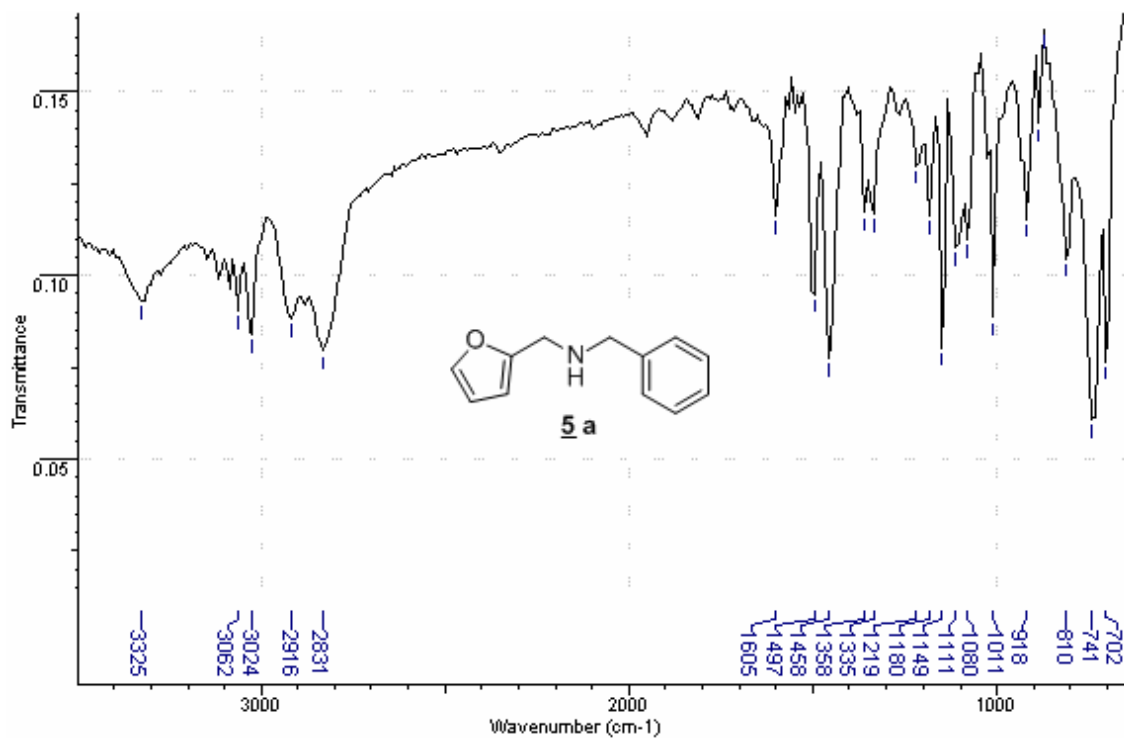
### Anexo I-A. Acetona cianhidrina A.



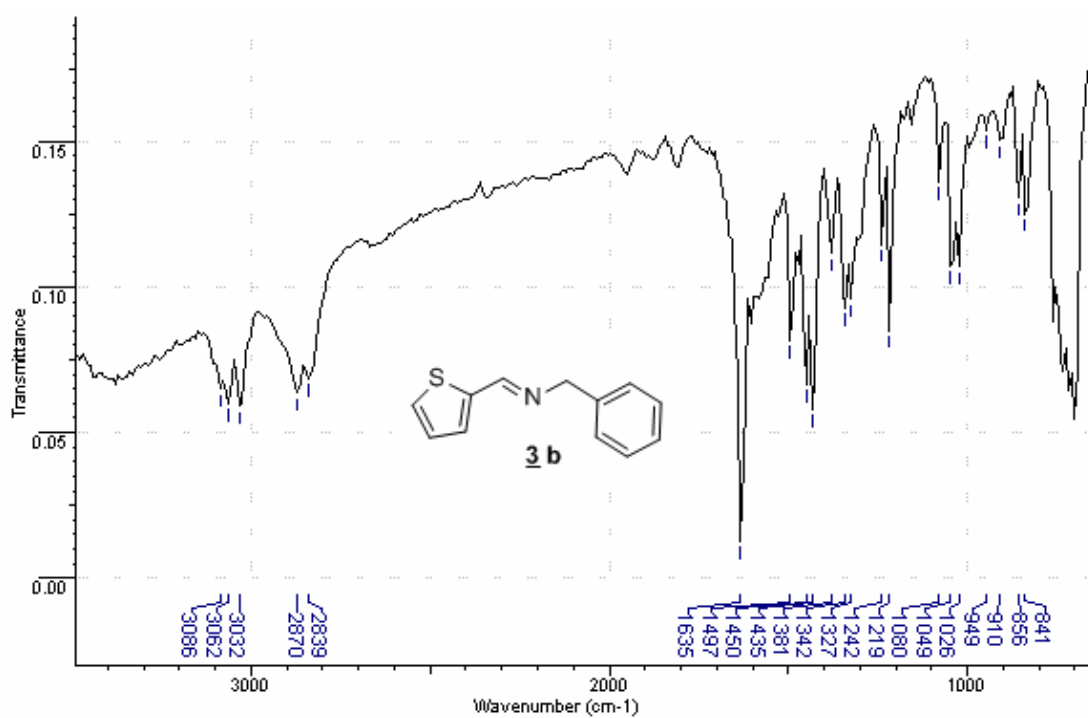
### Anexo I-3A. (E)-N-(Furan-2-ilmetileno)-1-fenilmetanamina **3a**.



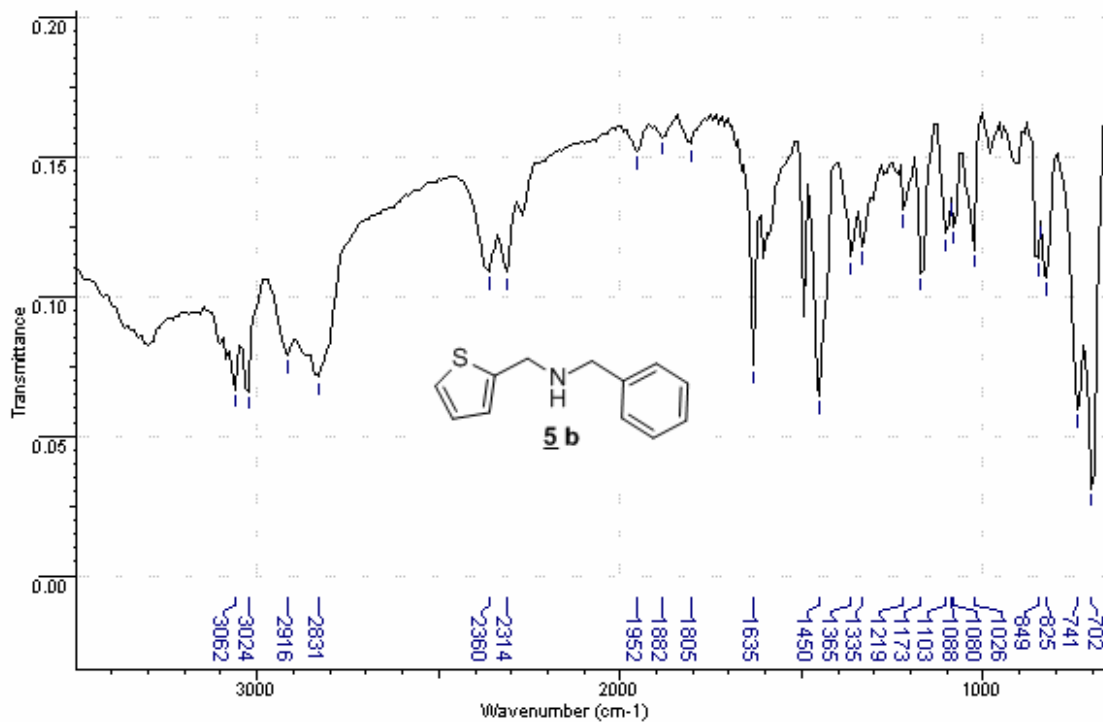
**Anexo I-5A. *N*-Bencil-1-(furan-2-il)metanamina 5a.**



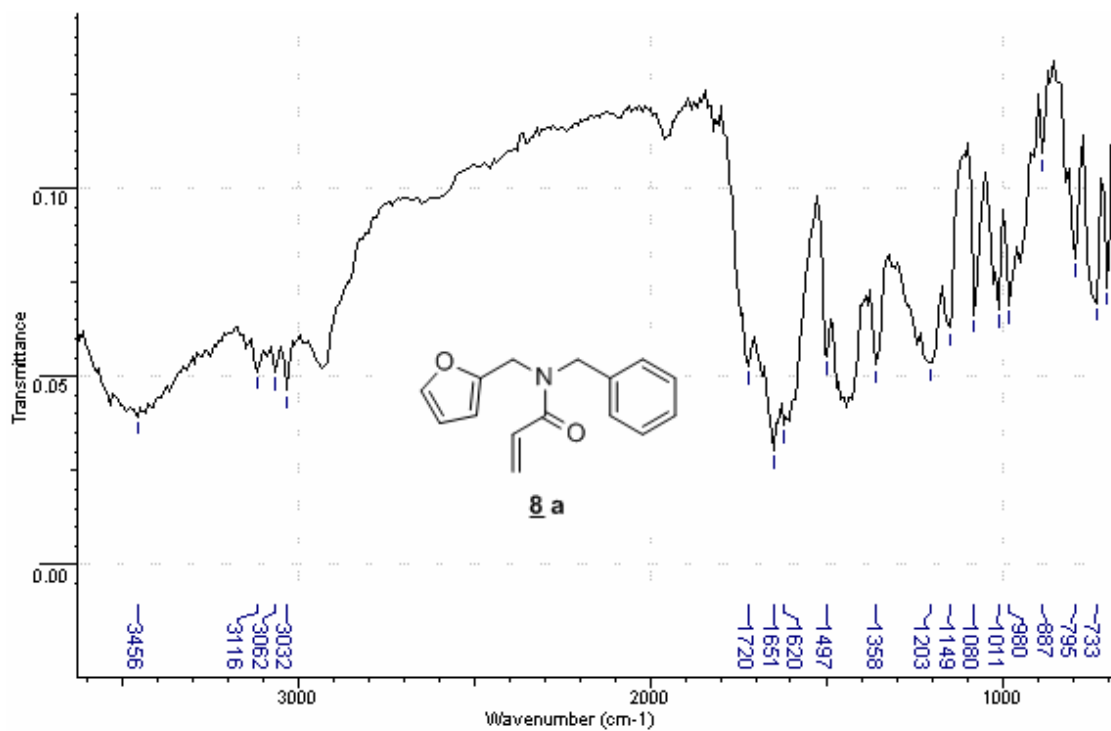
**Anexo I-3B. (*E*)-1-Fenil-N-(tiofen-2-ilmetileno) metanamina 3b.**



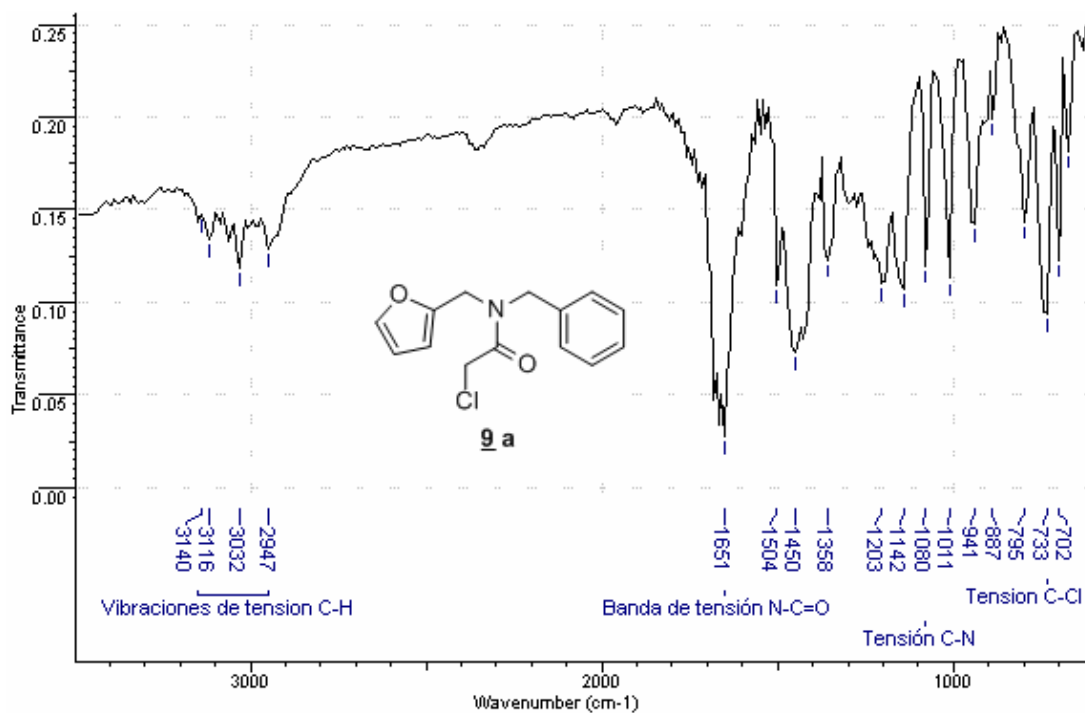
**Anexo I-5B. *N*-Bencil-1-(tiofen-2-il)metanamina 5b.**



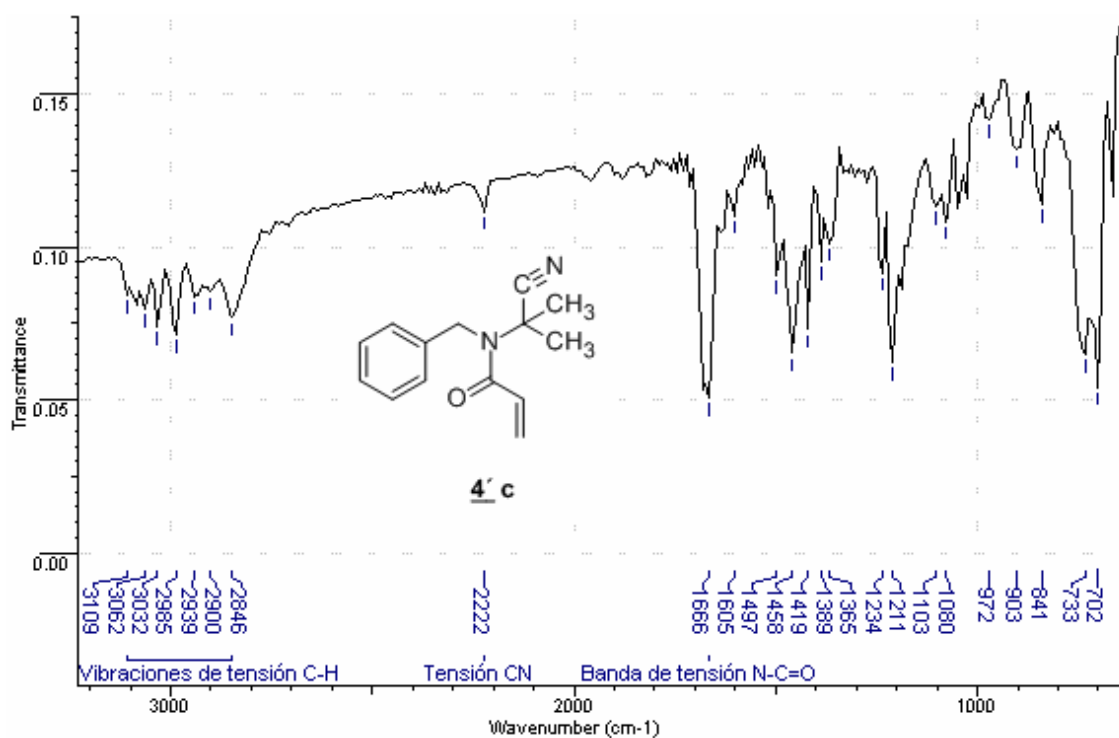
**Anexo I-8A. *N*-Bencil-*N*-(furan-2-ilmetil)acrilamida 8a**



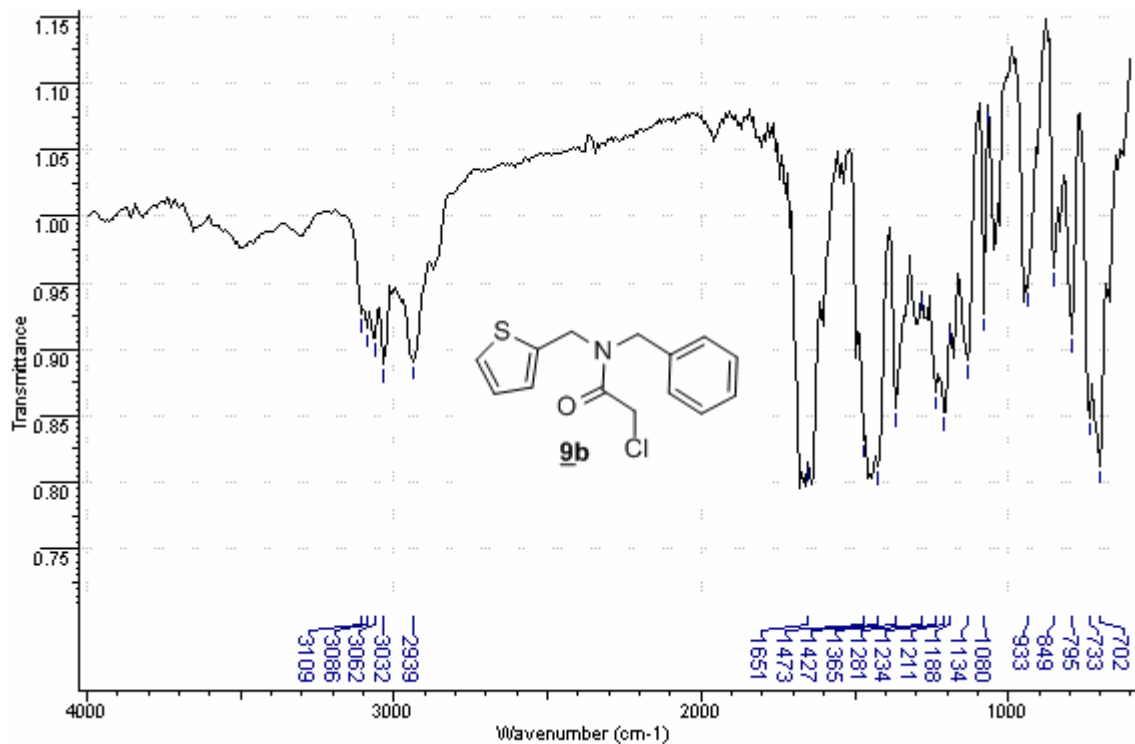
**Anexo I-9A. N-Bencil -N-(furan-2-ilmetil) -2-cloro-acetamida 9a**



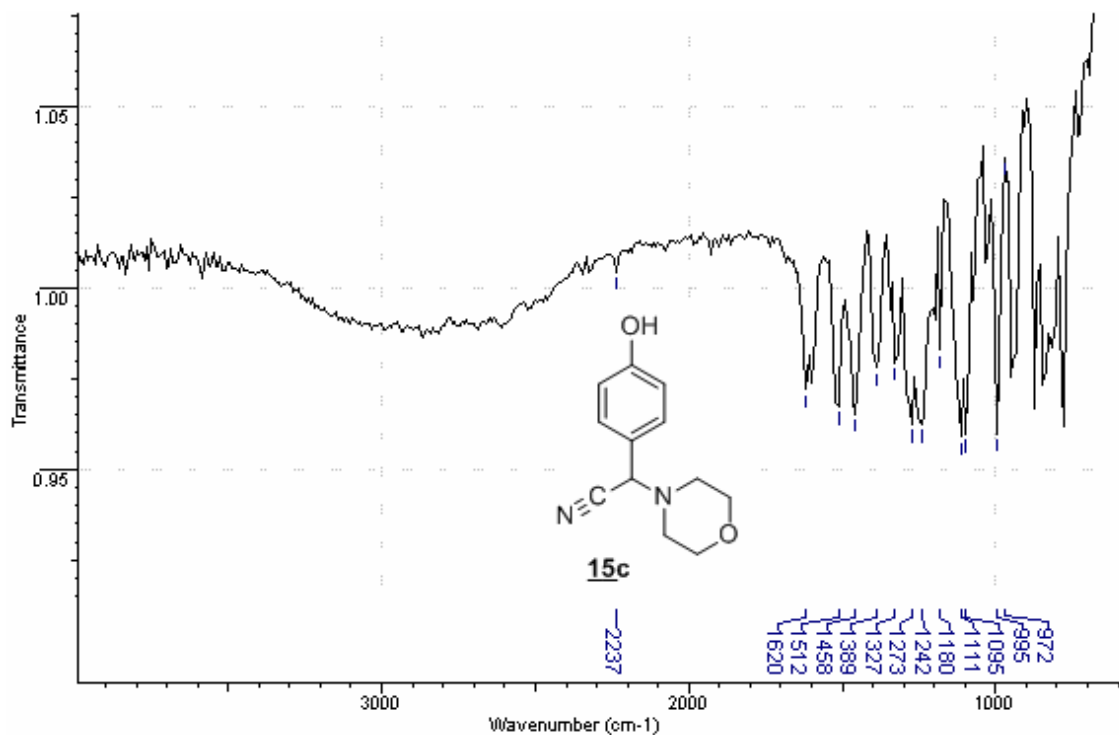
**Anexo I-4'C. N-Bencil-N-(2-cianopropan-2-il)acrilamida 4'c**



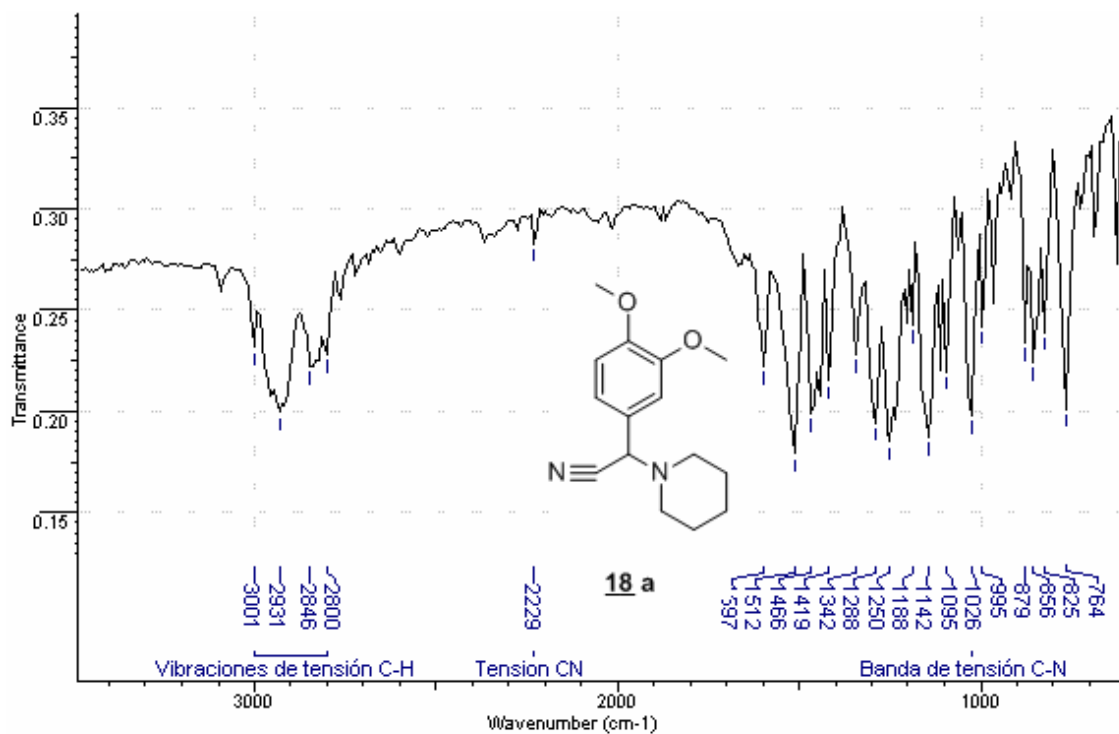
**Anexo I-9B. N-Bencil -N-(tiofen-2-ilmetil) -2-cloro-acetamida 9b.**



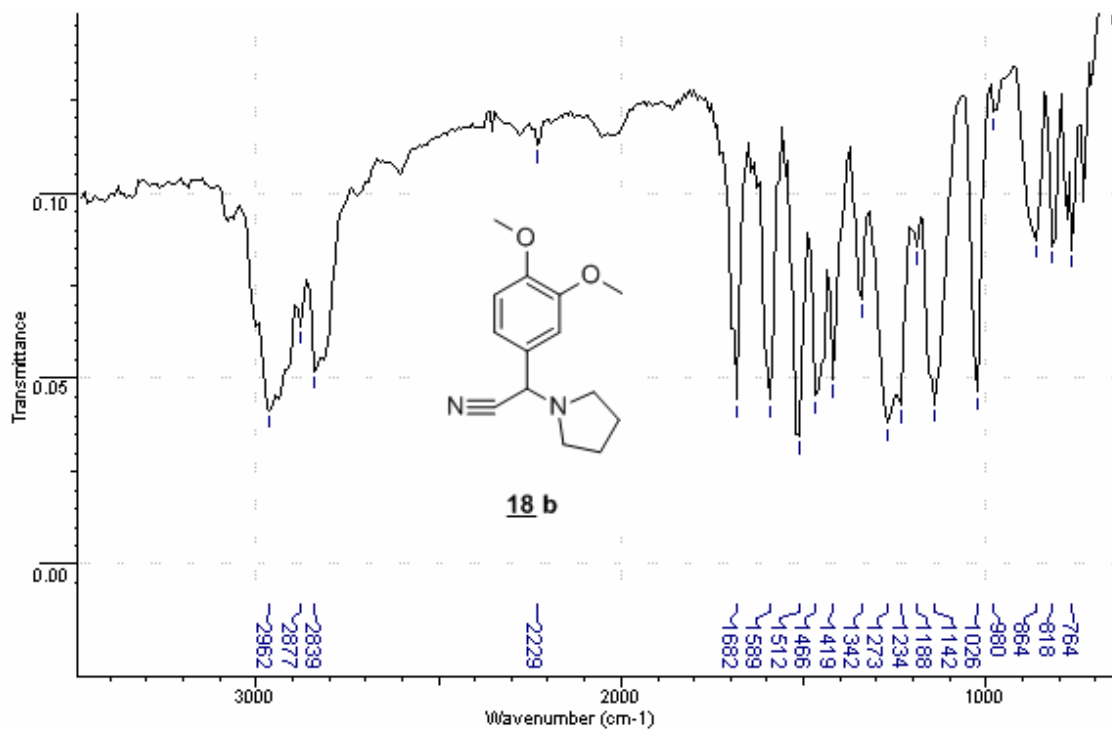
**Anexo I-15C. 2-(4-Hidroxifenil)-2-morfolinoacetoniitrilo 15c**



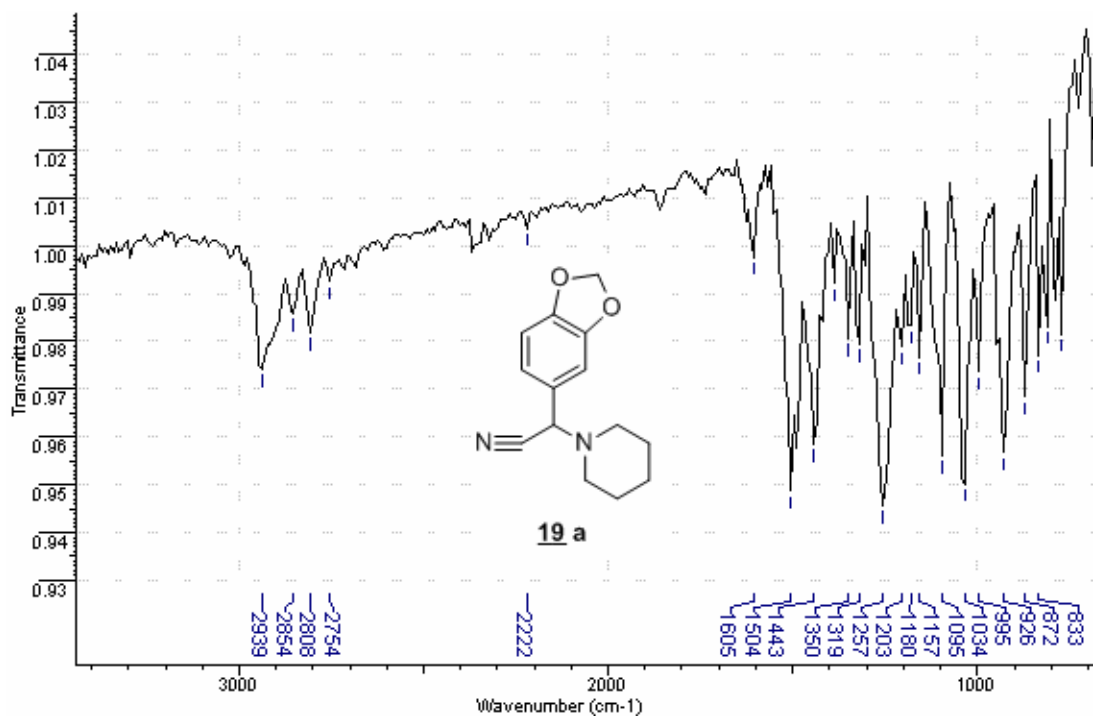
**Anexo I-18A. 2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(piperidin-1-il) acetonitrilo 18a**



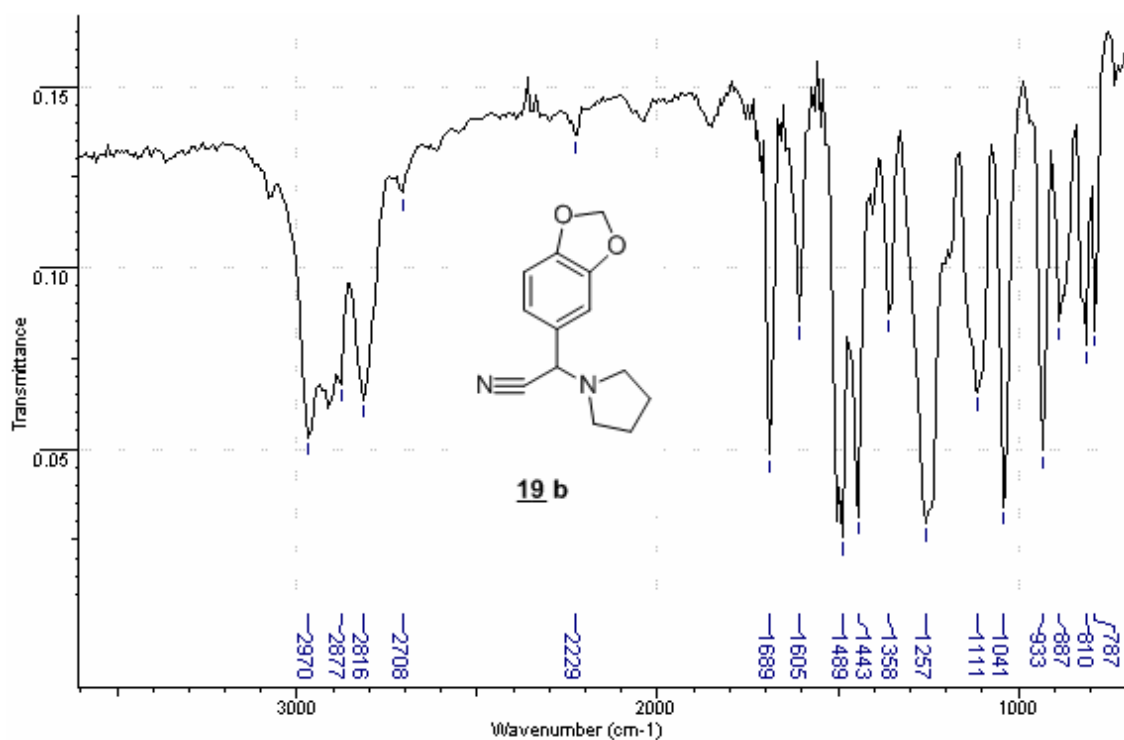
**Anexo I-18B. 2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(pirrolidin-1-il) acetonitrilo 18b**



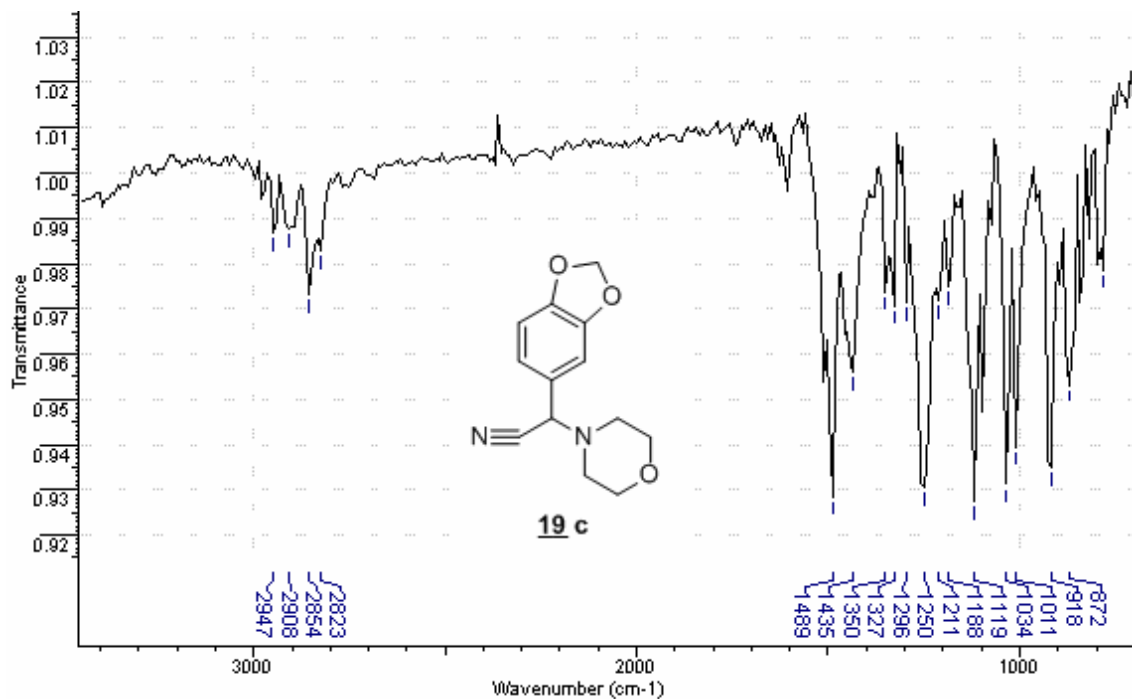
**Anexo I-19A. 2-(3,4-Dioximetilenfenil)-2-(piperidin-1-il) acetonitrilo 19a**



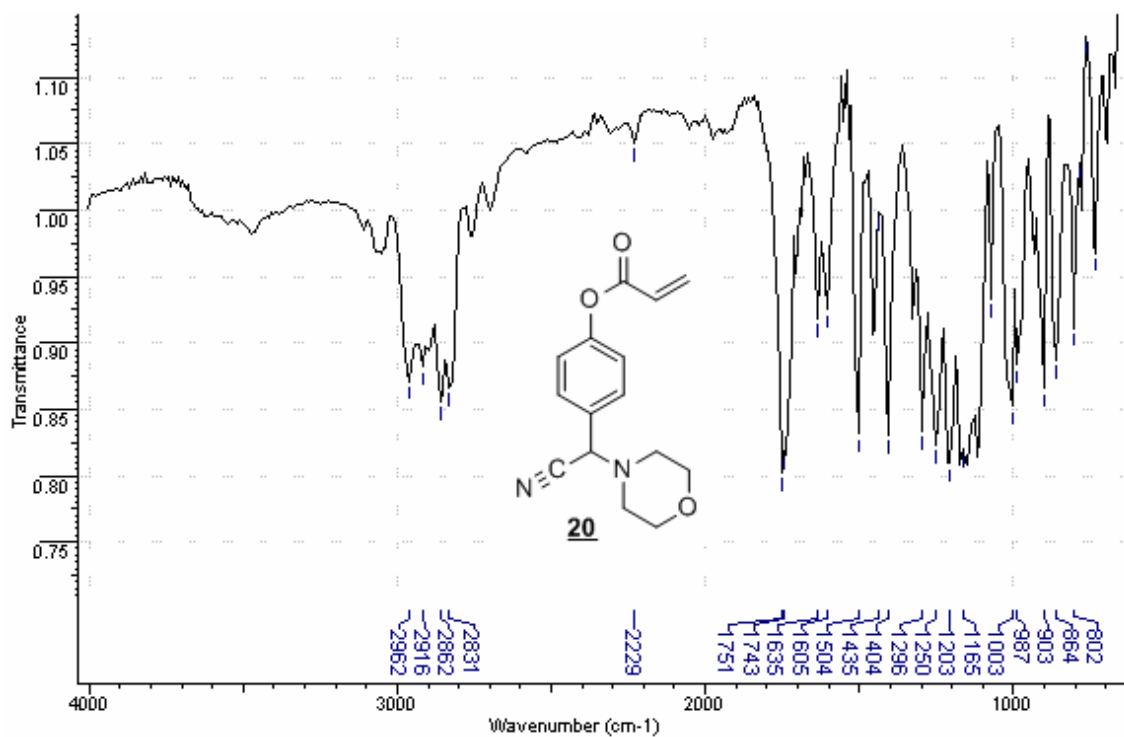
**Anexo I-19B. 2-(3,4- Dioximetilenfenil)-2-(pirrolidin-1-il) acetonitrilo 19b**



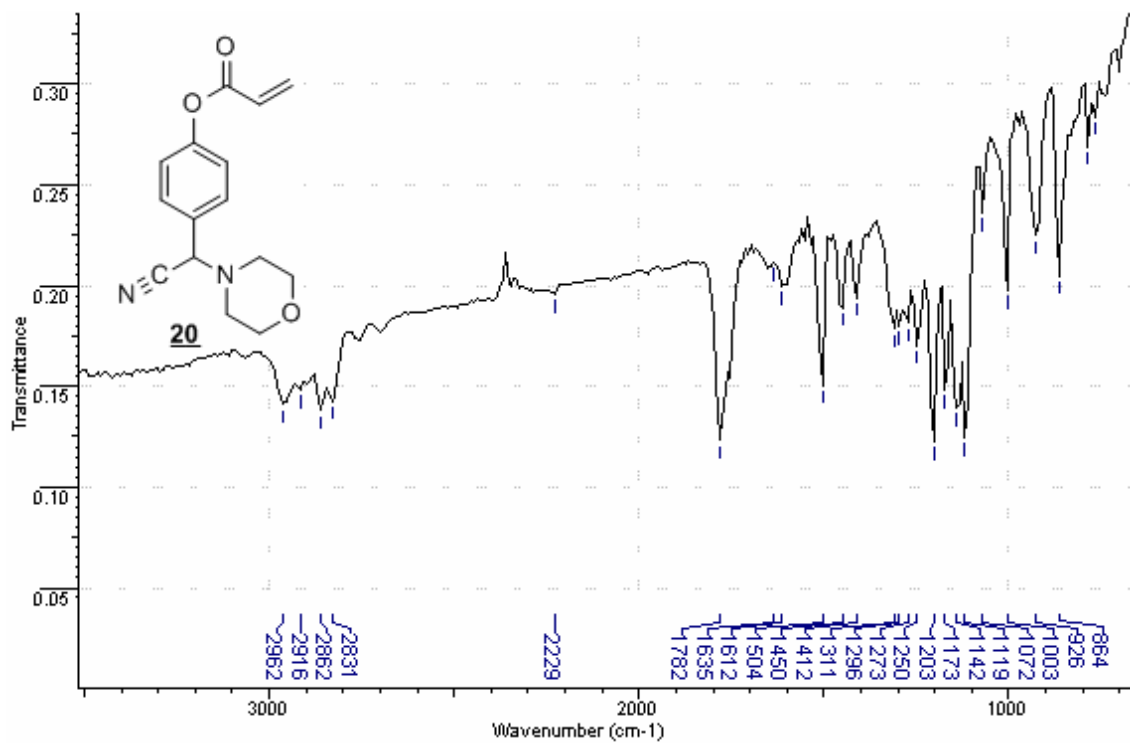
**Anexo I-19C. 2-(3,4- Dioximetilenfenil)-2-(morfolin-1-il) acetonitrilo 19c**



**Anexo I-20C. 4-(Ciano(morfolino)metil)fenil acrilato 20c**

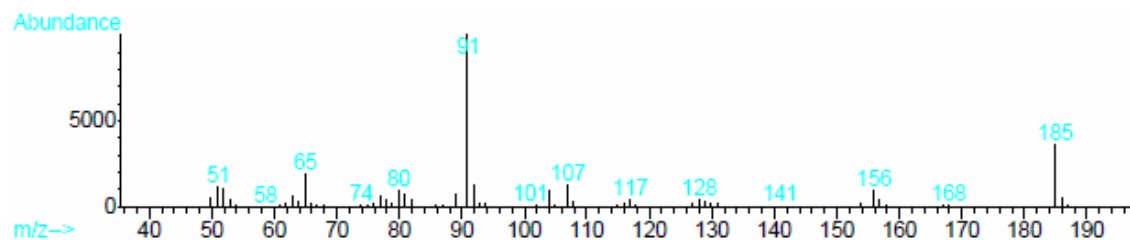


Anexo I-21C. 4-(Ciano(morfolino)metil)fenil 2-cloroacetato **21c**

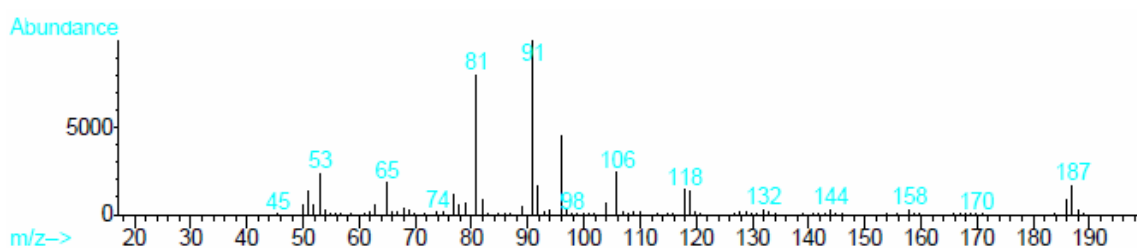


**ANEXOS II**  
**Fragmentogramas de los compuestos sintetizados**

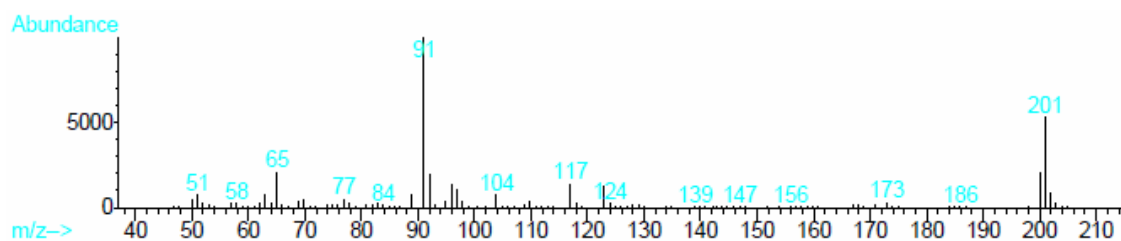
**Anexo II-3A.** *(E)*-*N*-(Furan-2-ilmetileno)-1-fenilmetanamina **3a**.



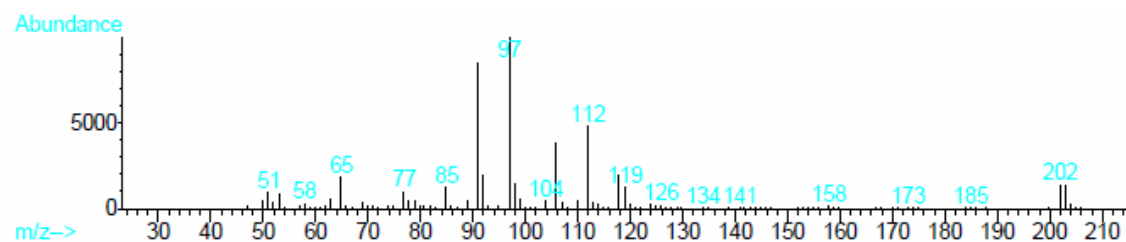
**Anexo II-5A.** *N*-Bencil-1-(furan-2-il)metanamina **5a**.



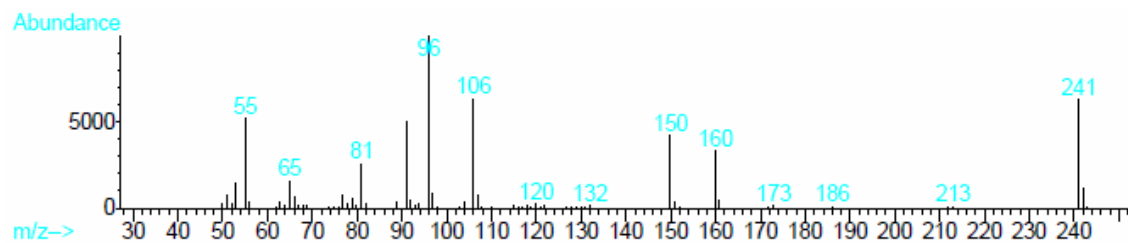
**Anexo II-3B.** *(E)*-1-Fenil-*N*-(tiofen-2-ilmetileno) metanamina **3b**.



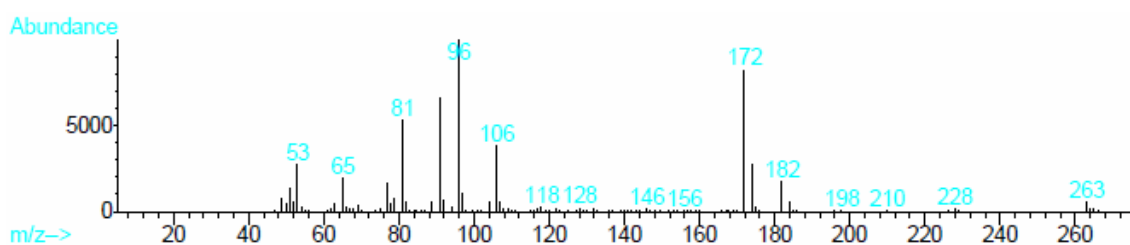
**Anexo II-5B.** *N*-Bencil-1-(tiofen-2-il)metanamina **5b**.



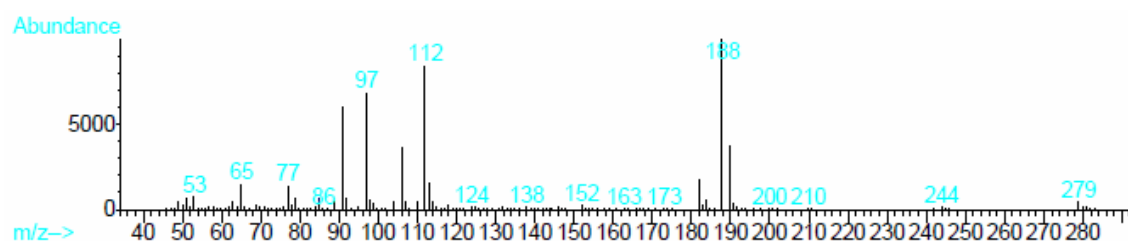
**Anexo II-8A.** *N*-Bencil-*N*-(furan-2-ilmetil)acrilamida **8<sup>a</sup>**



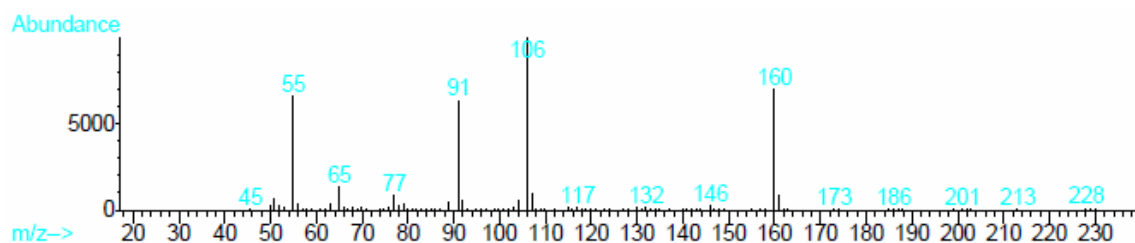
**Anexo II-9A.** *N*-Bencil-*N*-(furan-2-ilmetil-2-cloro-)acetamida **9<sup>a</sup>**



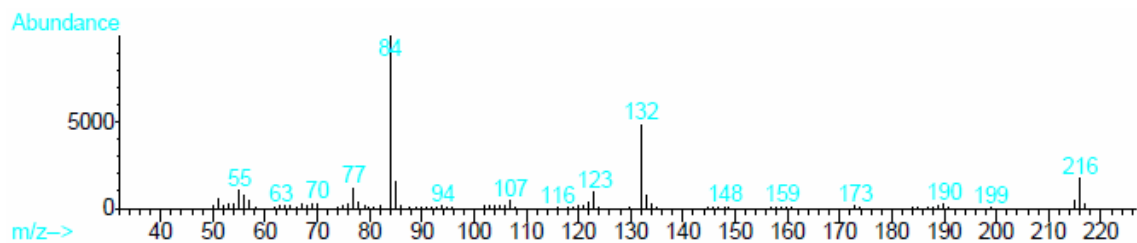
**Anexo II-9B.** *N*-Bencil-*N*-(tiofen-2-ilmetil)-2-cloro-acetamida **9<sup>b</sup>**.



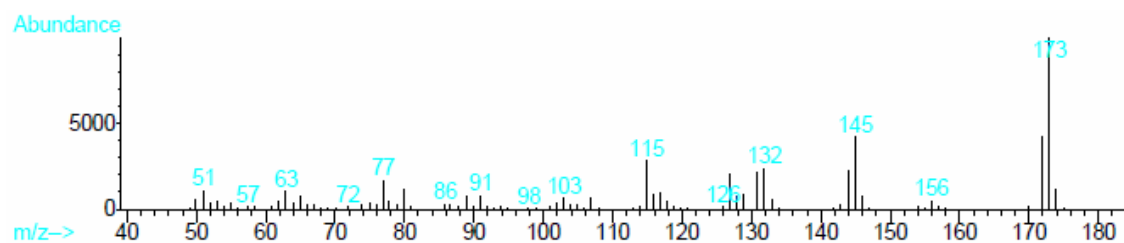
**Anexo II-4<sup>c</sup>.** *N*-Bencil-*N*-(2-cianopropan-2-il)acrilamida **4<sup>c</sup>**



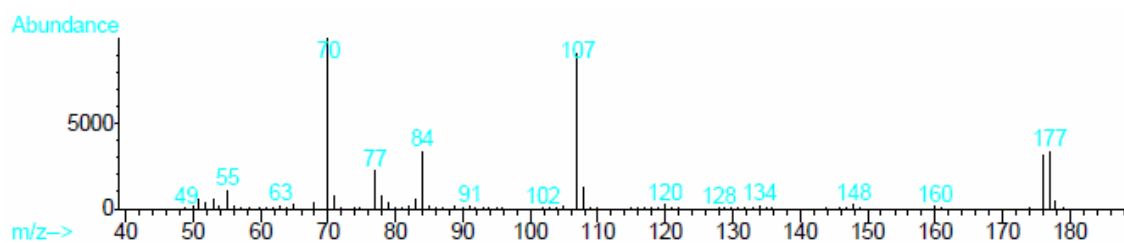
**Anexo II-12. 2-(4-Hidroxifenil)-2-(piperidin-1-il) acetonitrilo 12.**



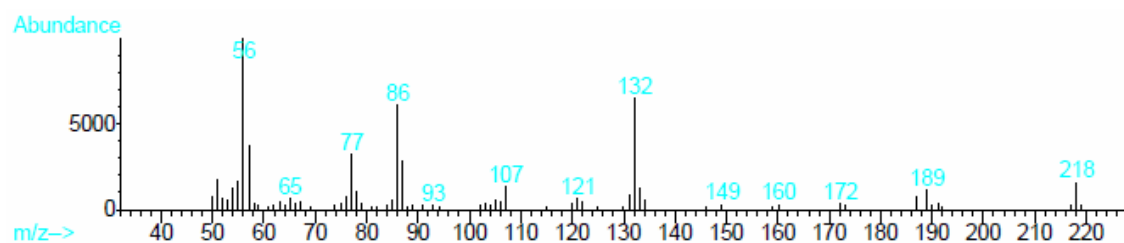
**Anexo II-15B<sub>1</sub>. 4-((1H-Pirrol-1-il)metil)fenol 15b<sub>1</sub>**



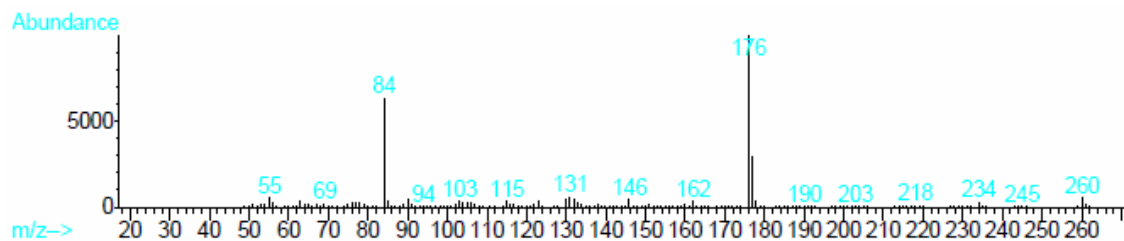
**Anexo II-15B<sub>2</sub>. 4-(Pirrolidin-1-ilmetil)fenol 15b<sub>2</sub>**



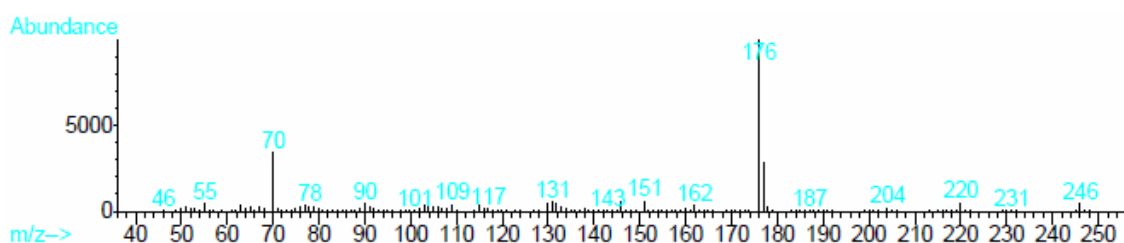
**Anexo II-15C. 2-(4-Hidroxifenil)-2-morfolinoacetonitrilo 15c**



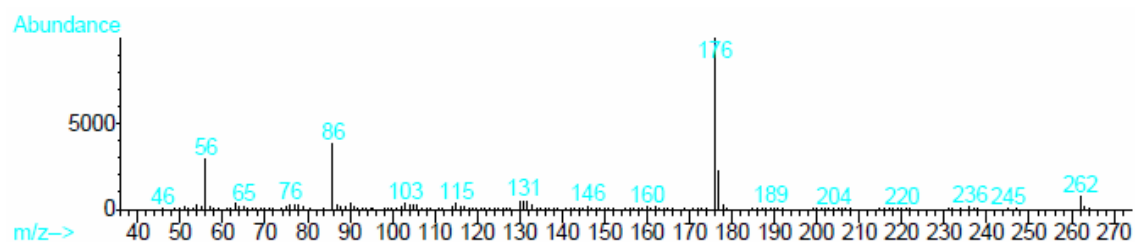
**Anexo II-18A. 2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(piperidin-1-il) acetonitrilo 18°**



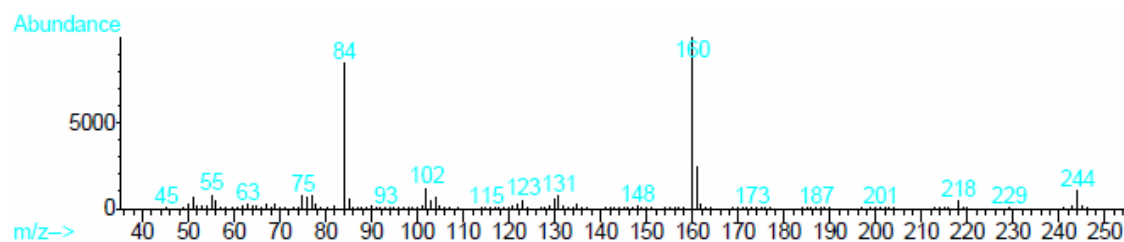
**Anexo II-18B. 2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(pirrolidin-1-il) acetonitrilo 18b**



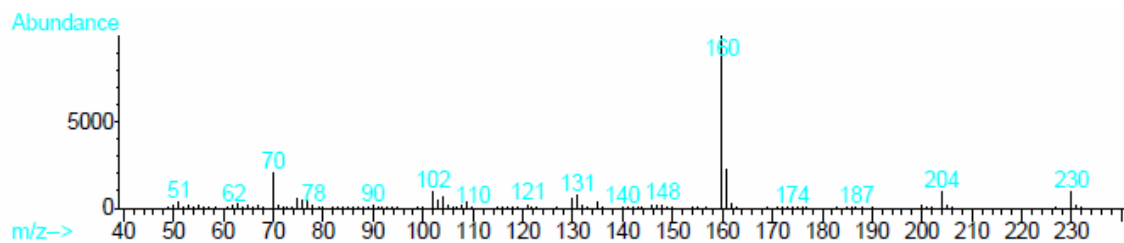
**Anexo II-18C. 2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il) acetonitrilo 18c**



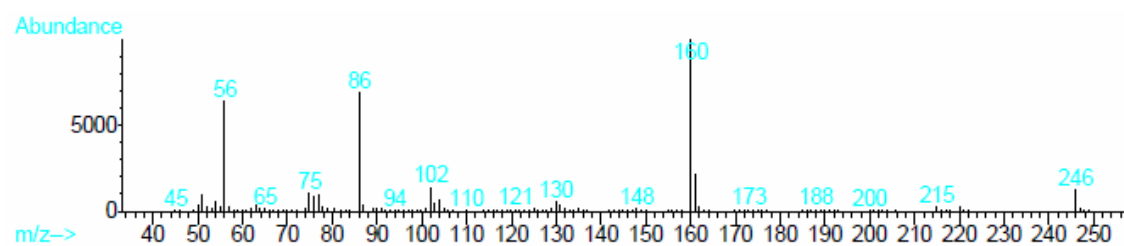
**Anexo II-19A. 2-(3,4-Dioximetilenfenil)-2-(piperidin-1-il) acetonitrilo 19a**



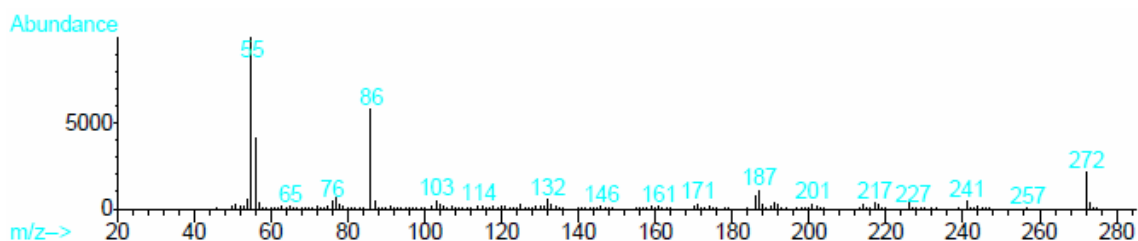
**Anexo II-19B. 2-(3,4- Dioximetilenfenil)-2-(pirrolidin-1-il) acetonitrilo 19b**



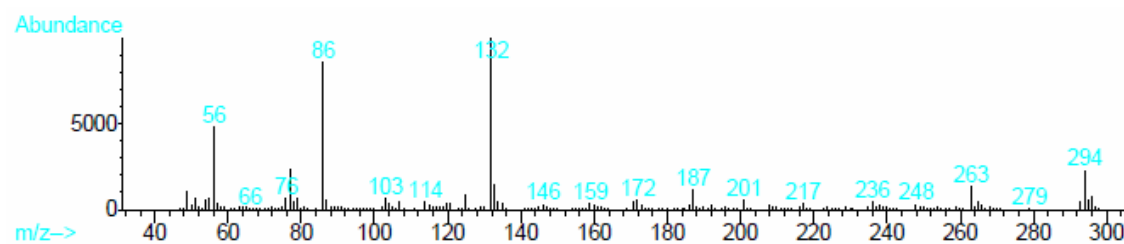
**Anexo II-19C. 2-(3,4- Dioximetilenfenil)-2-(morfolin-1-il) acetonitrilo 19c**



**Anexo II-20C. 4-(Ciano(morfolino)metil)fenil acrilato 20c**

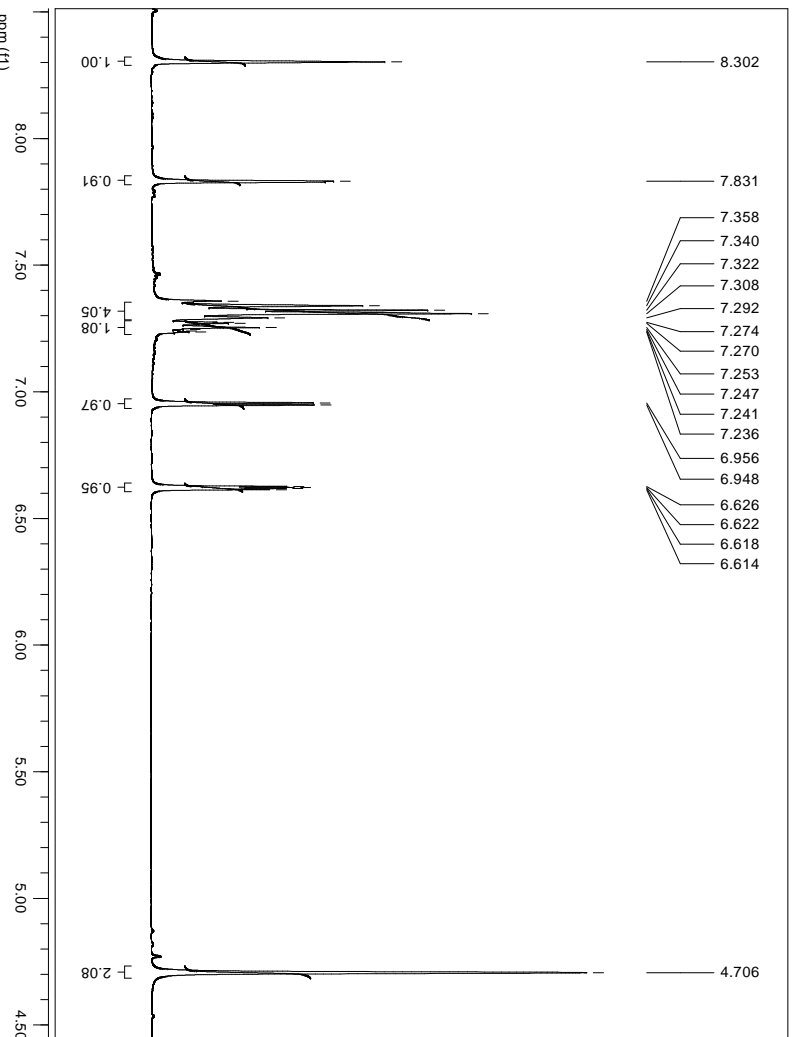


**Anexo II-21C. 4-(Ciano(morfolino)metil)fenil 2-cloroacetato 21c**

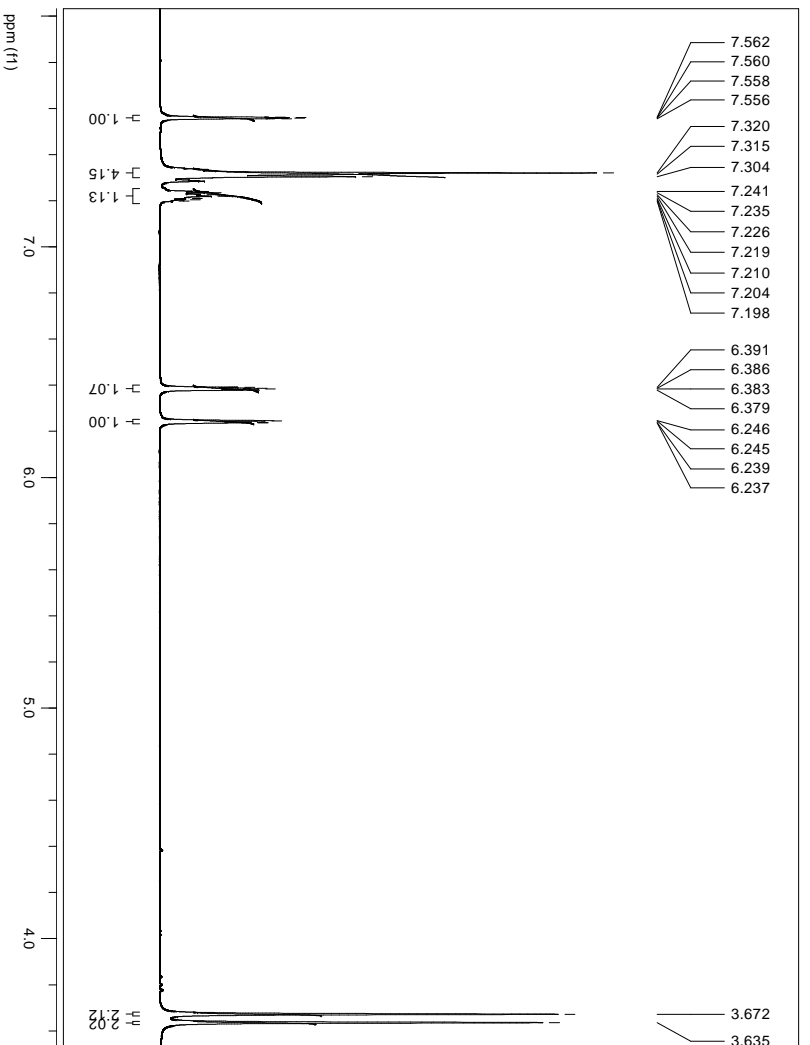


**ANEXOS III**  
**Espectros de RMN de los compuestos sintetizados**

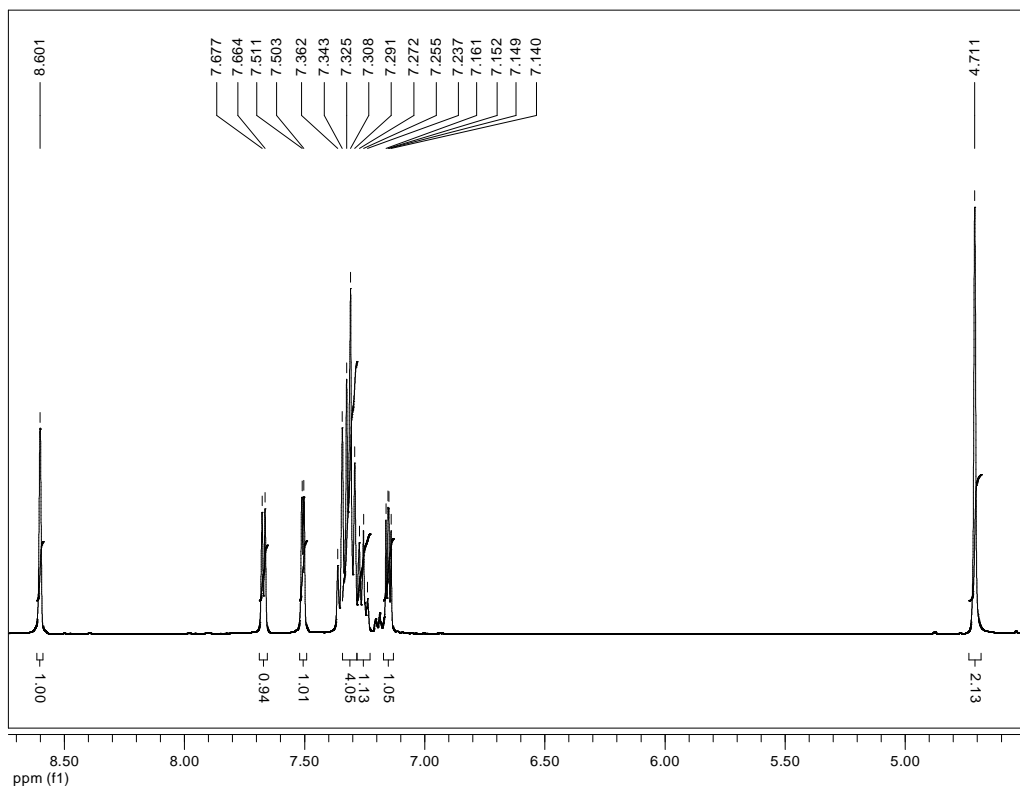
**Anexo III-3A-1. (E)-N-(Furan-2-ilmetileno)-1-fenilmetanamina 3a.**



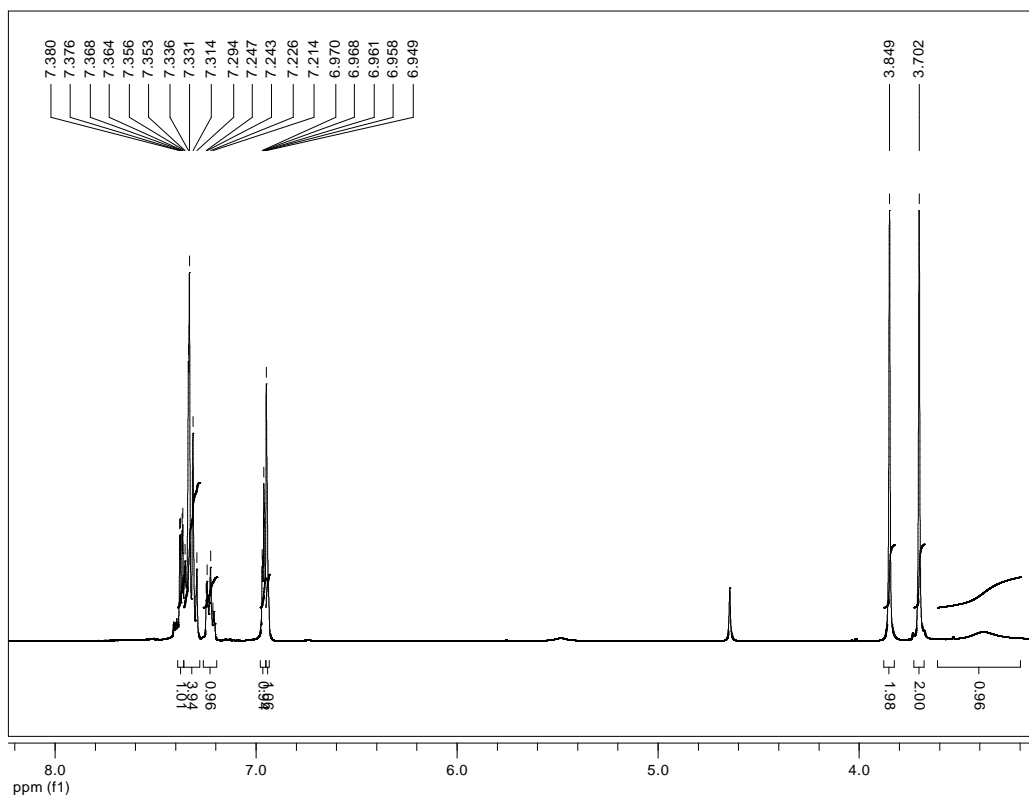
**Anexo III-5A-1. N-Bencil-1-(furan-2-il)metanamina 5a.**



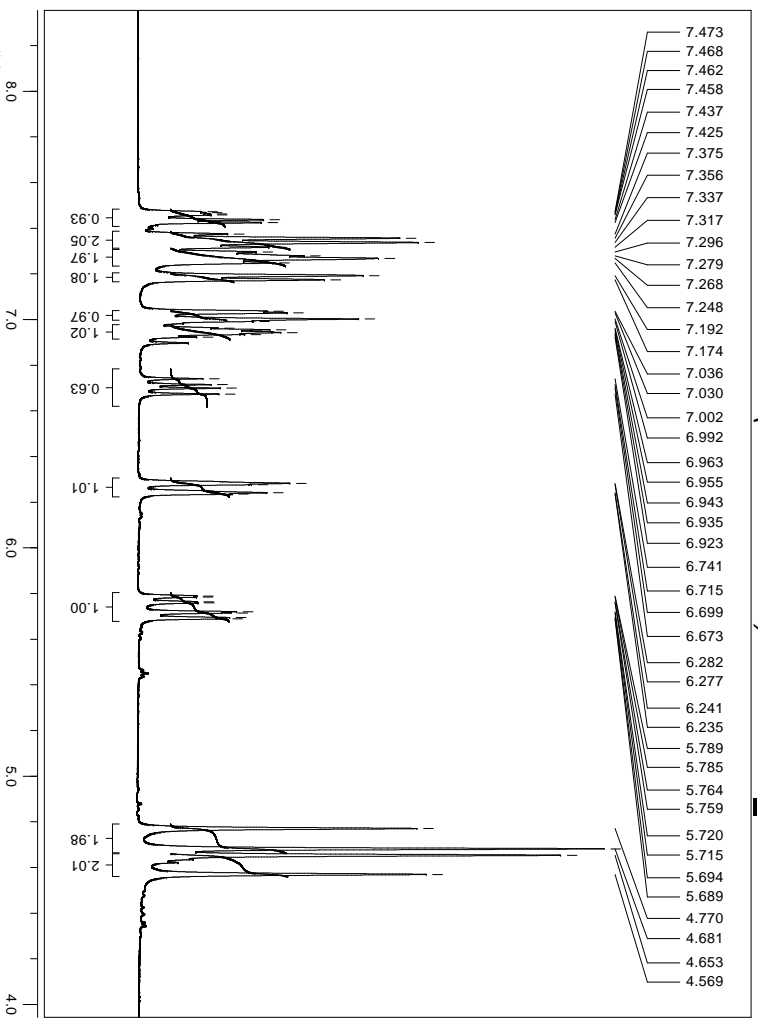
**Anexo III-3B-1. (E)-1-Fenil-N-(tiofen-2-ilmetileno) metanamina 3b.**



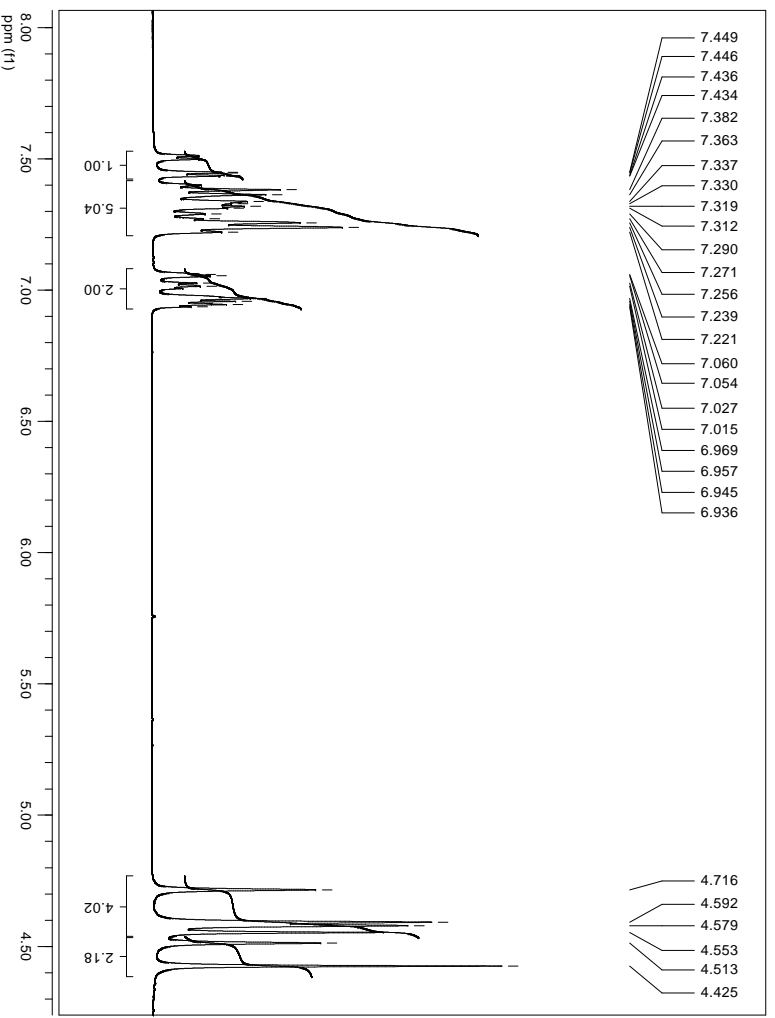
**Anexo III-5B-1. N-Bencil-1-(tiofen-2-il)metanamina 5b.**



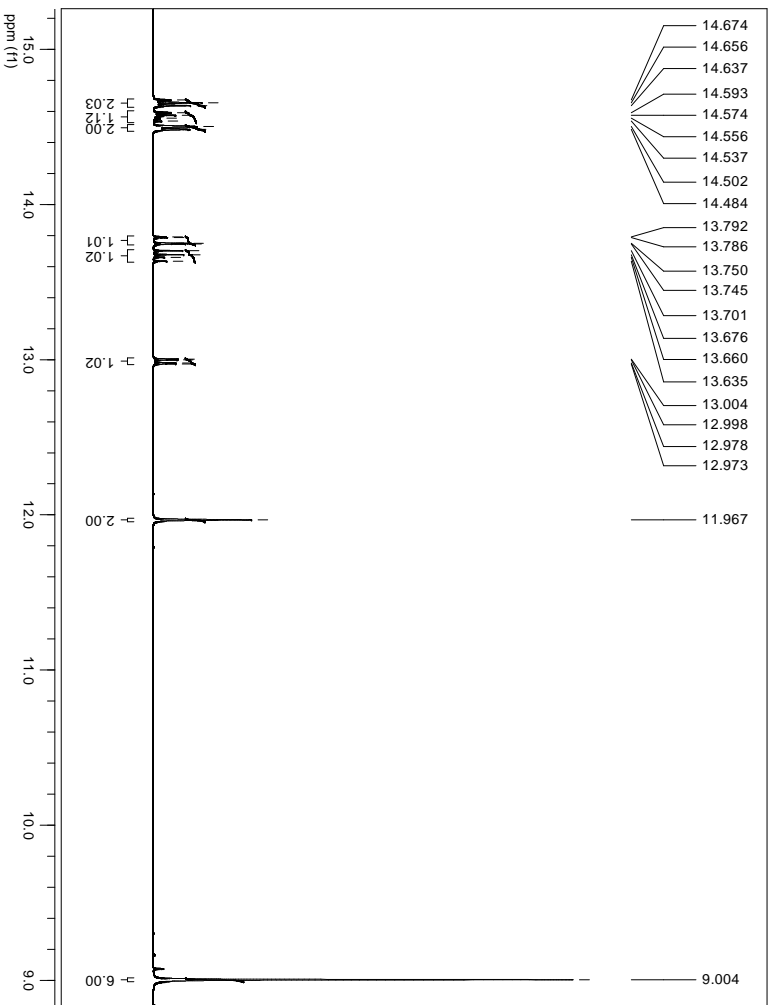
**Anexo III-8B-1. N-Bencil-N-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida 8b.**



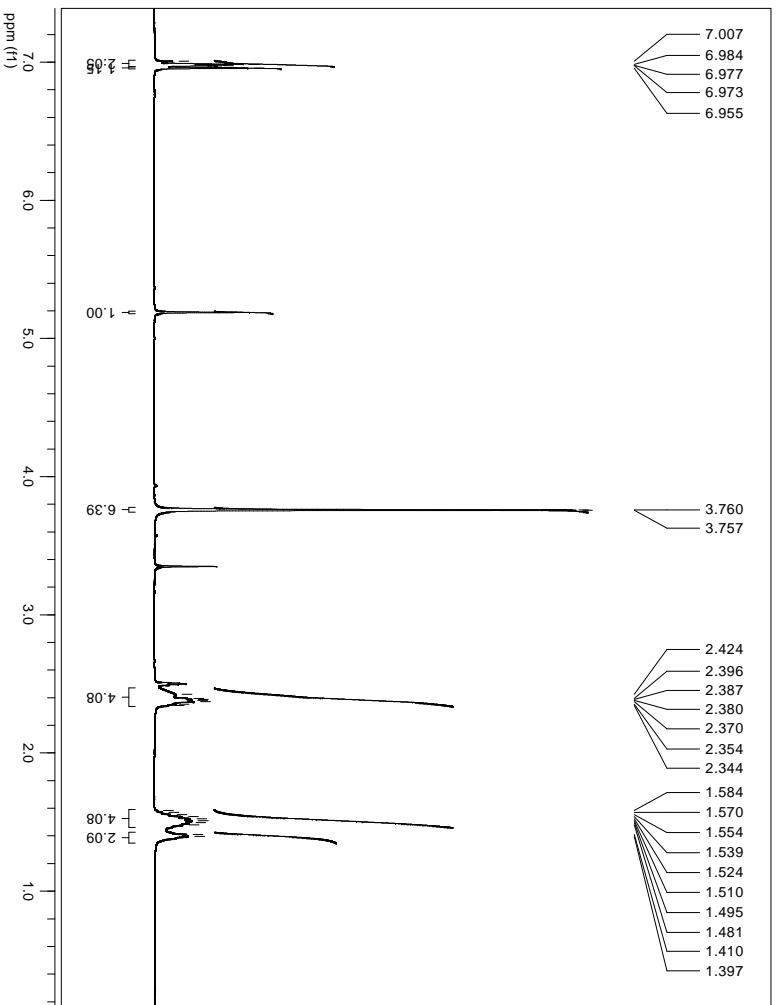
**Anexo III-9B-1. N-Bencil-N-(tiofen-2-ilmetil) -2-cloro-acetamida 9b.**



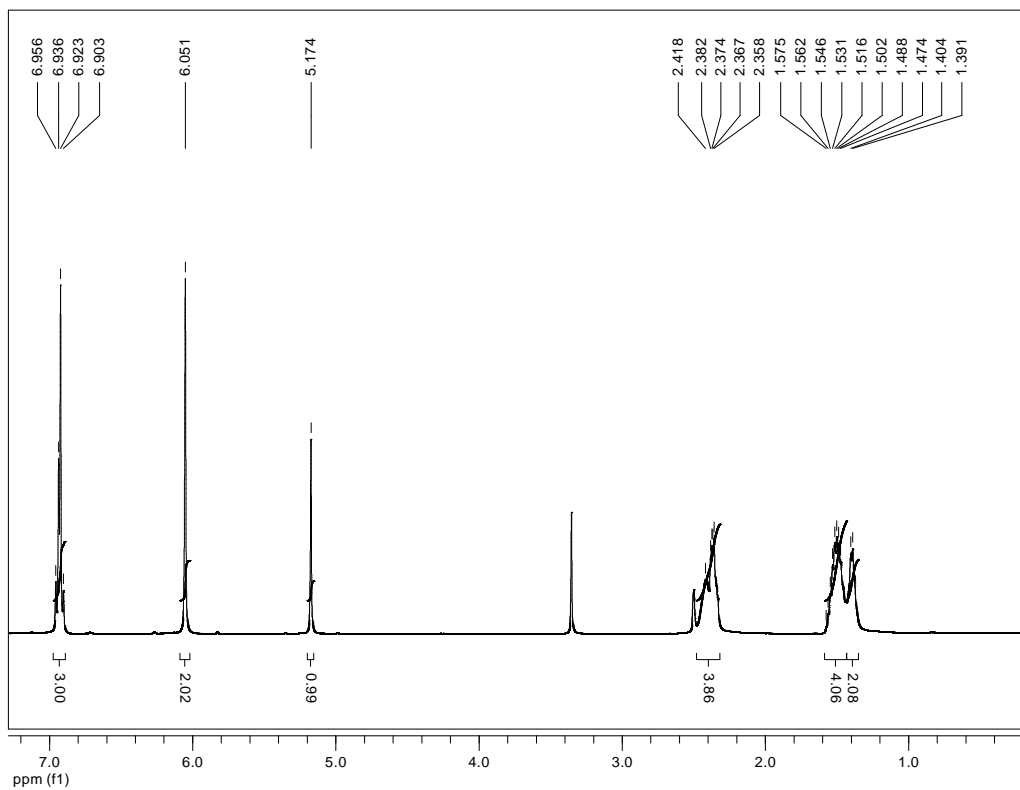
**Anexo III-4'C-1. N-Bencil-N-(2-cianopropan-2-il)acrilamida 4'c**



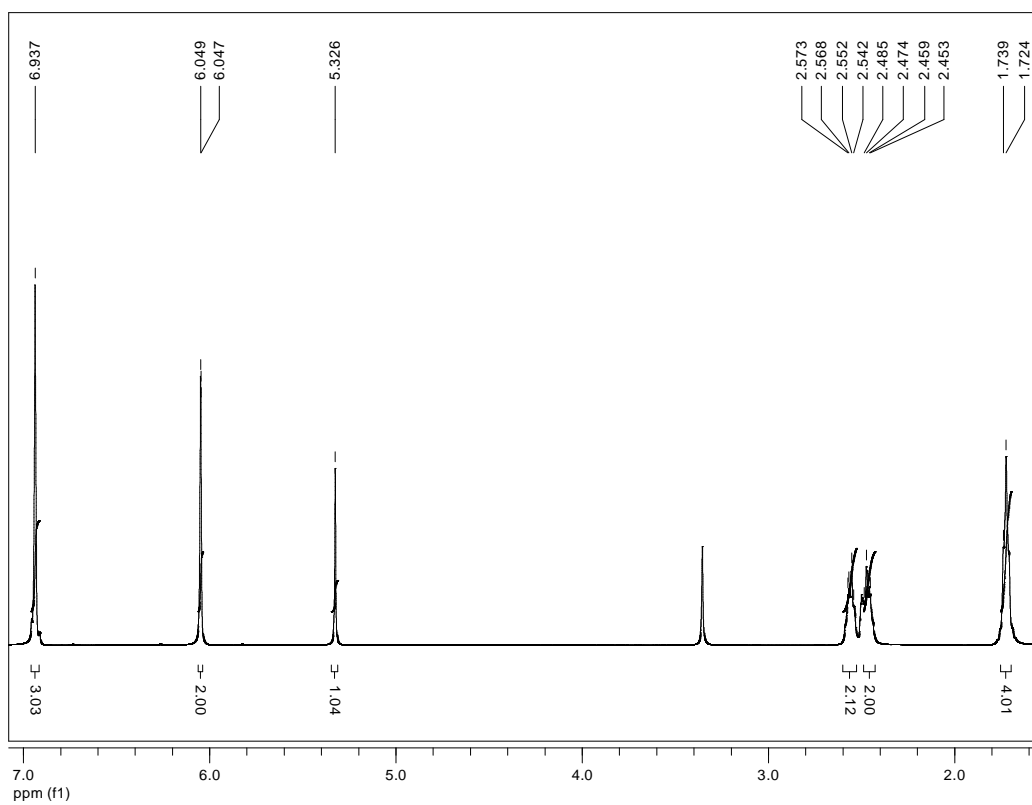
**Anexo III-18A-1. 2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(piperidin-1-il) acetonitrilo 18a**



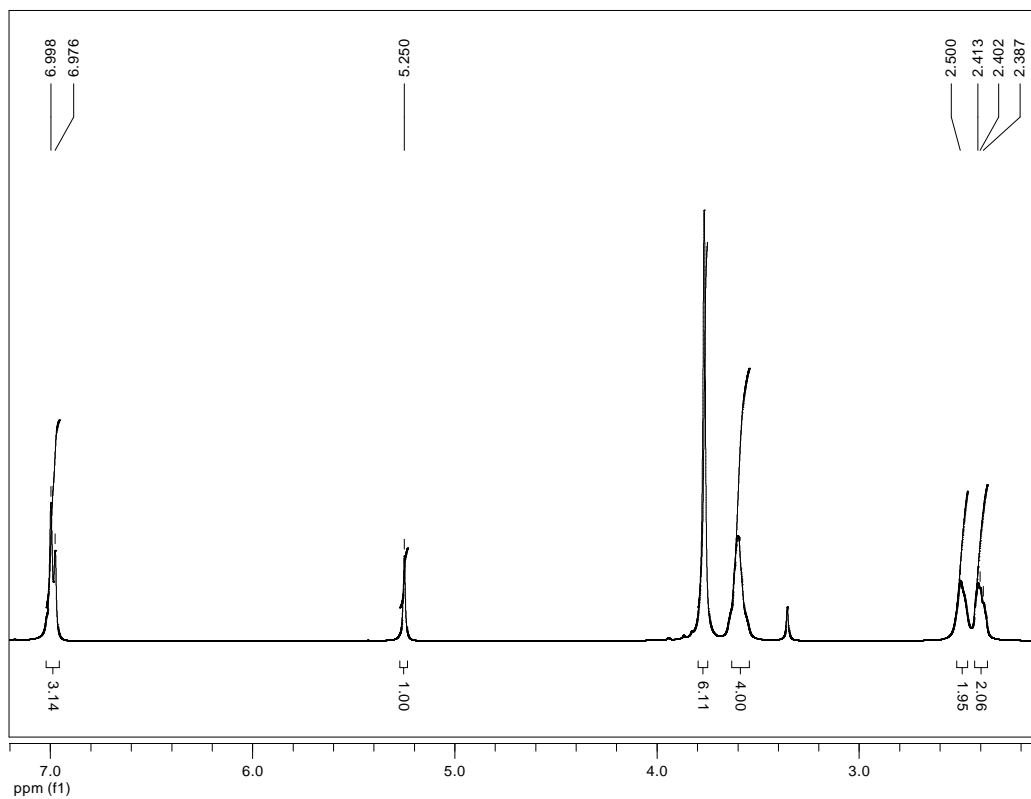
**Anexo III-18C-1. 2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il) acetonitrilo 18c**



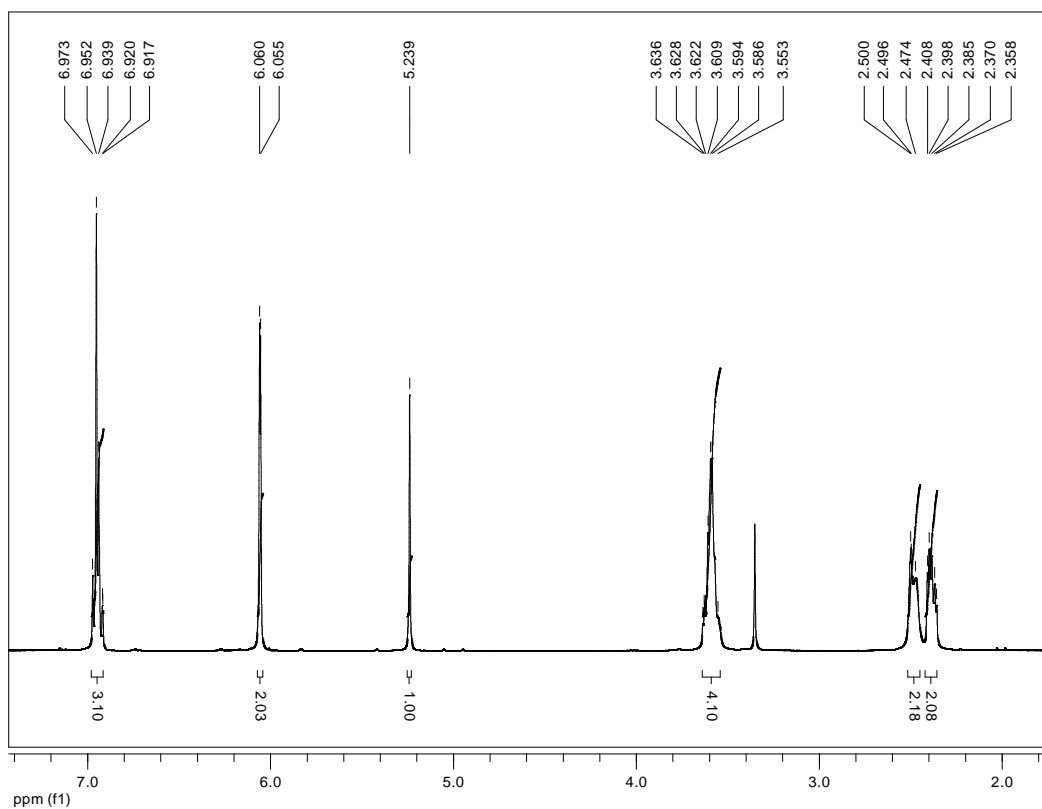
**Anexo III-19B-1. 2-(3,4-Dioximetilenfenil)-2-(pirrolidin-1-il) acetonitrilo 19b**



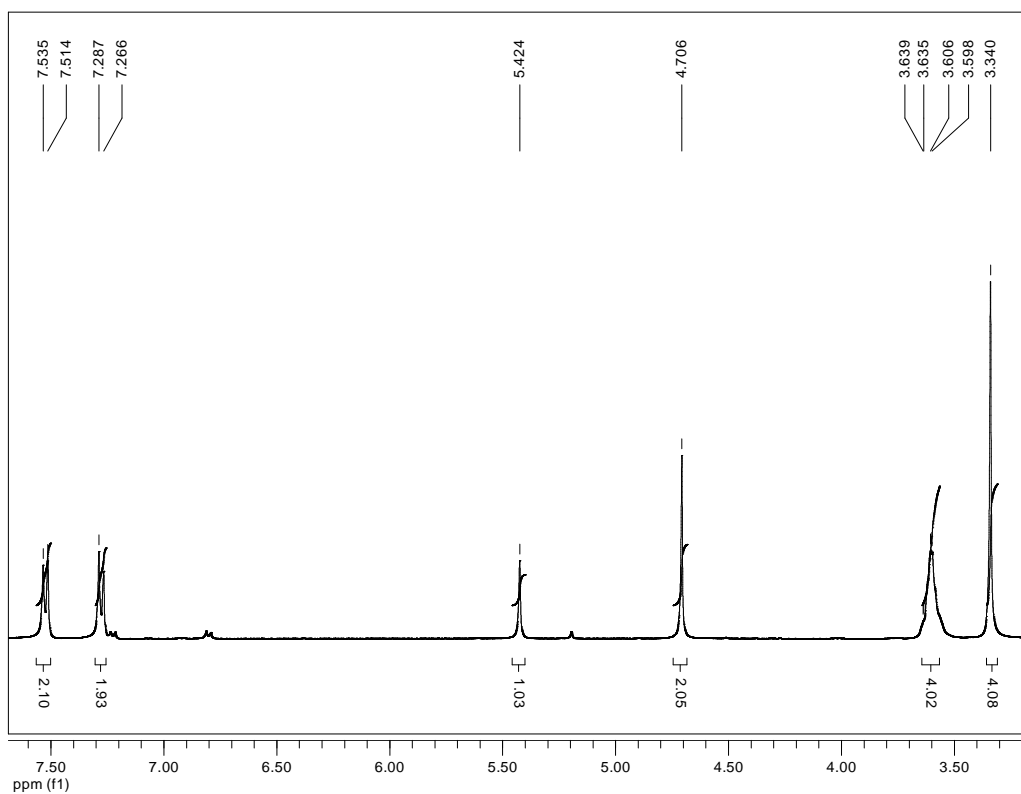
**Anexo III-18C-1. 2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il) acetonitrilo 18c**



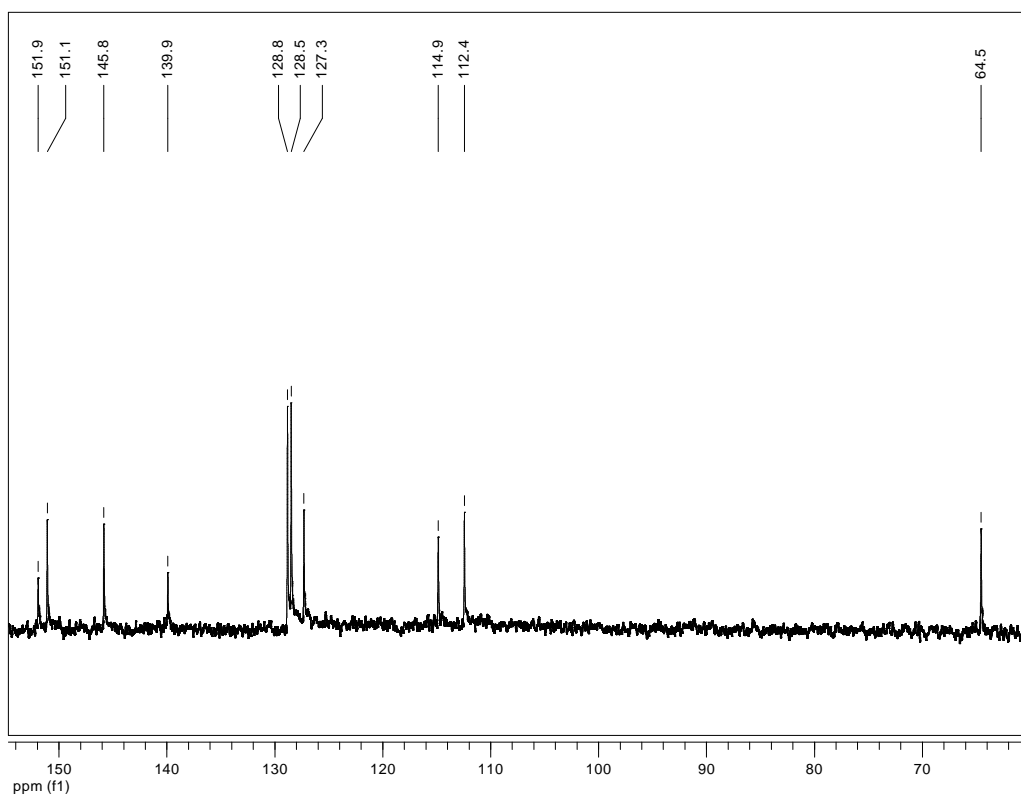
**Anexo III-19C-1. 2-(3,4-Dioximetilenfenil)-2-(morfolin-1-il) acetonitrilo 19c**



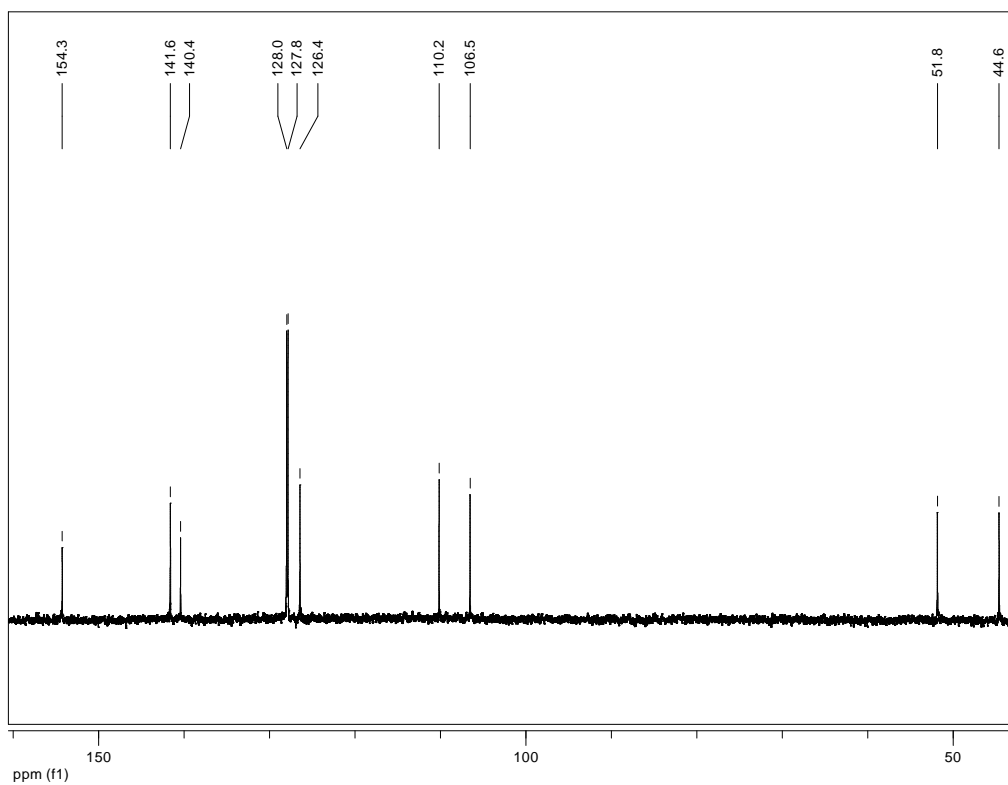
**Anexo III-21C-1. 4-(Ciano(morfolino)metil)fenil 2-cloroacetato 21c**



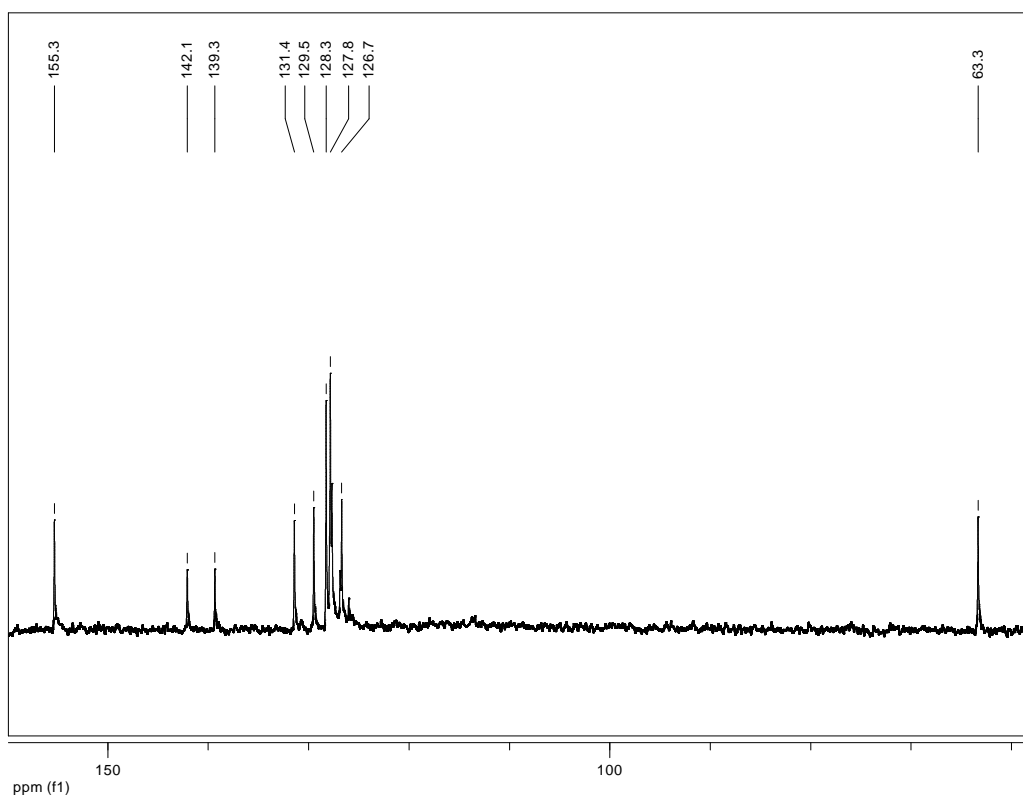
**Anexo III-3A-2. (E)-N-(Furan-2-ilmetileno)-1-fenilmetanamina 3a**



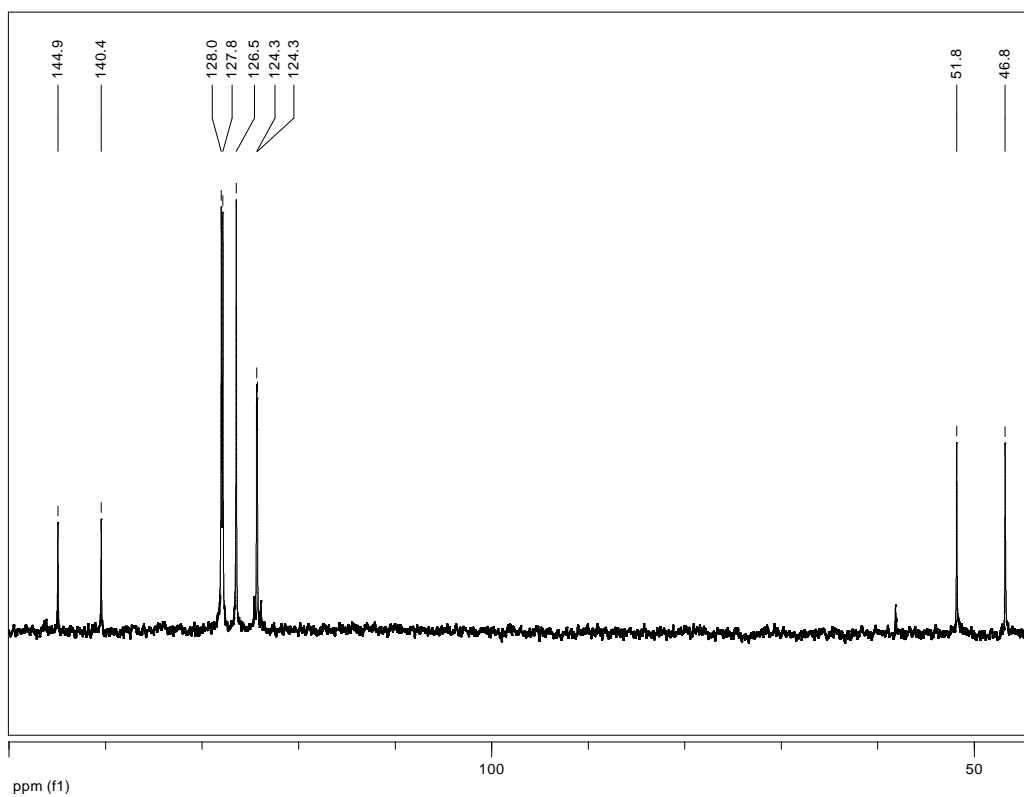
**Anexo III-5A-2. *N*-Bencill-1-(furan-2-il)metanamina 5a.**



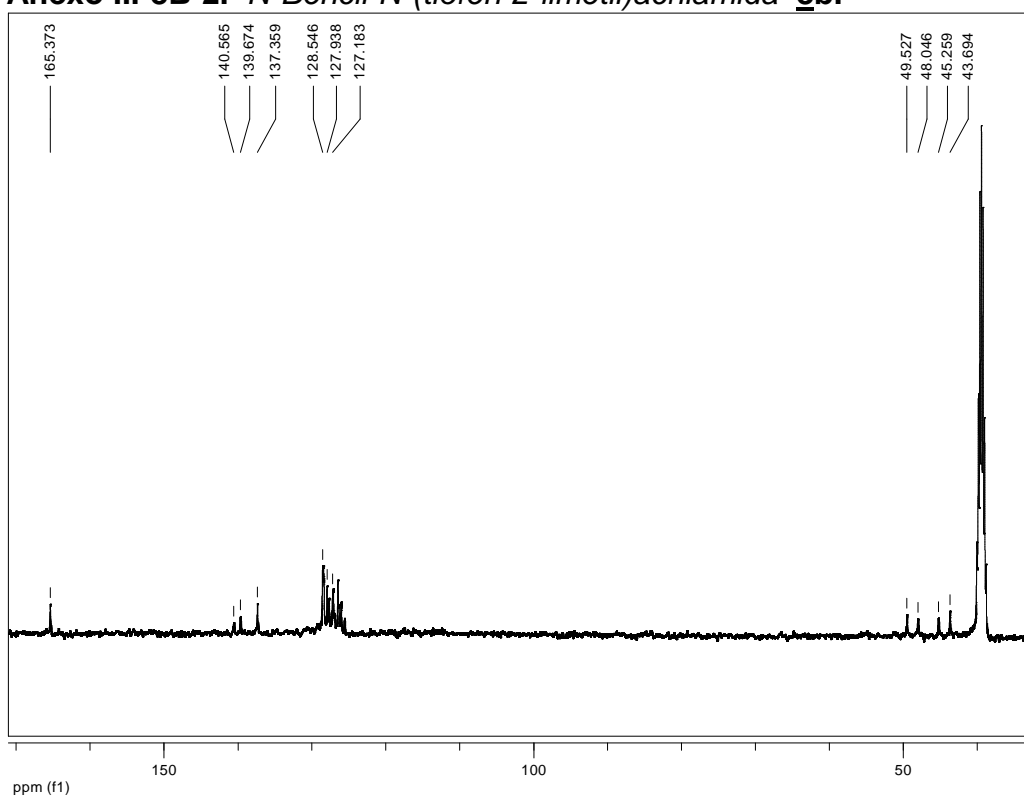
**Anexo III-3B-2. (*E*)-1-Fenil-*N*-(tiofen-2-ilmetileno) metanamina 3b.**



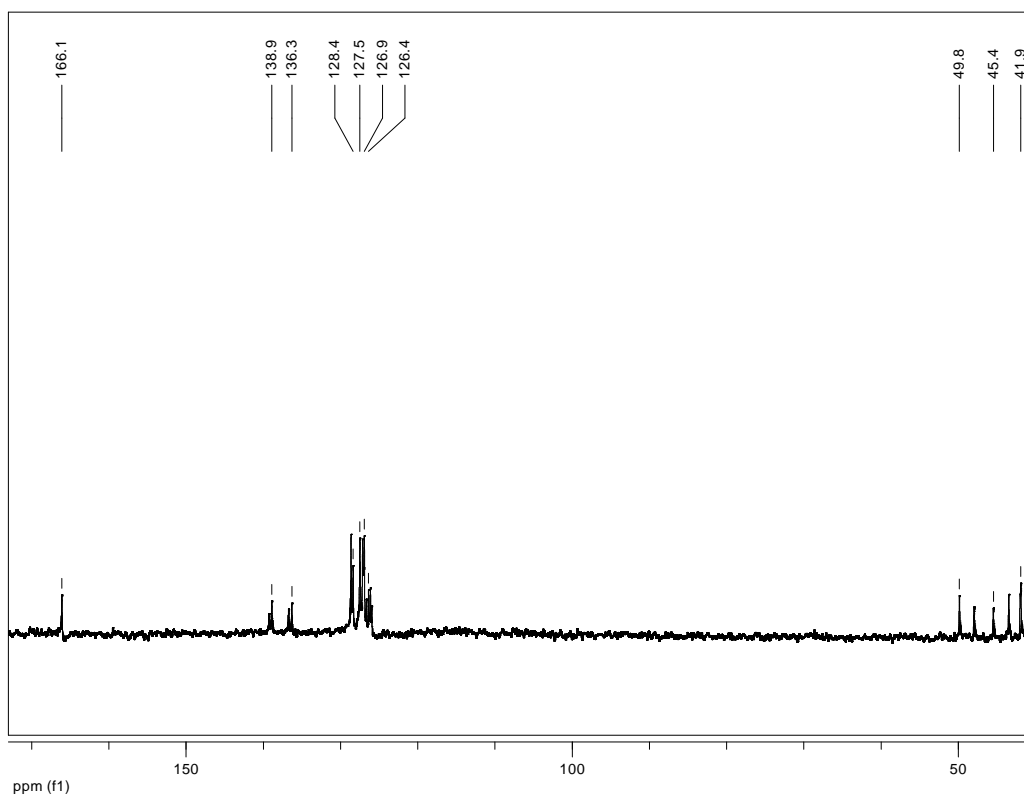
**Anexo III-5B-2. *N*-Bencil-1-(tiofen-2-il)metanamina 5b.**



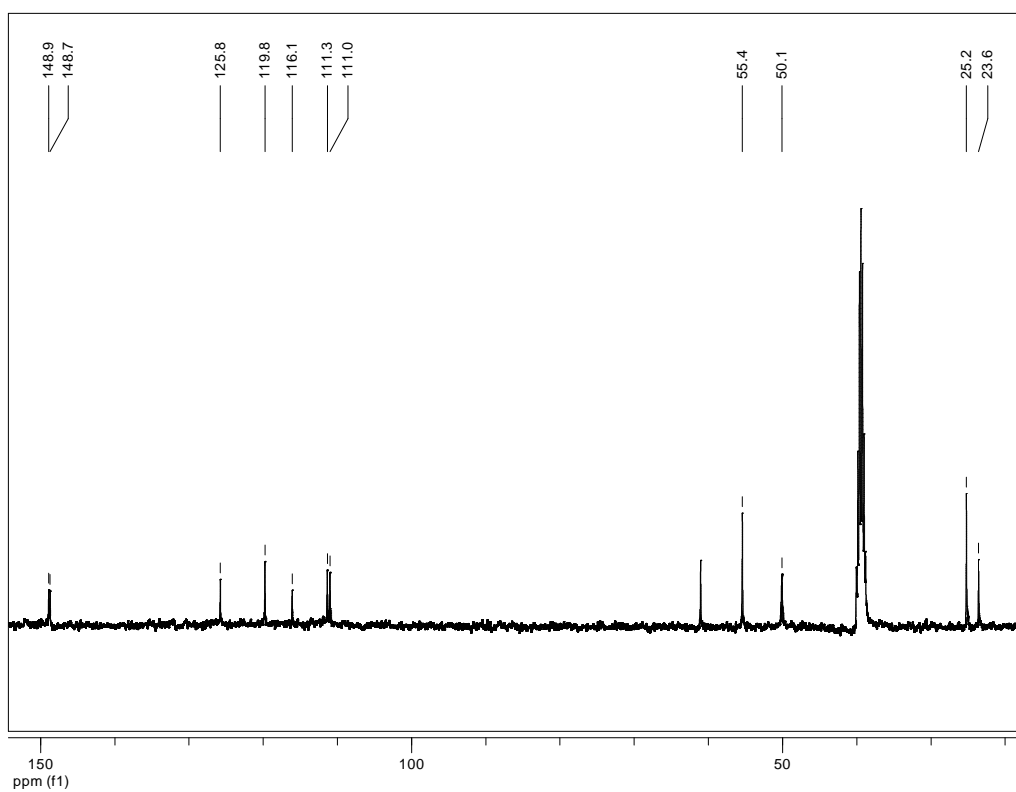
**Anexo III-8B-2. *N*-Bencil-*N*-(tiofen-2-ilmetil)acrilamida 8b.**



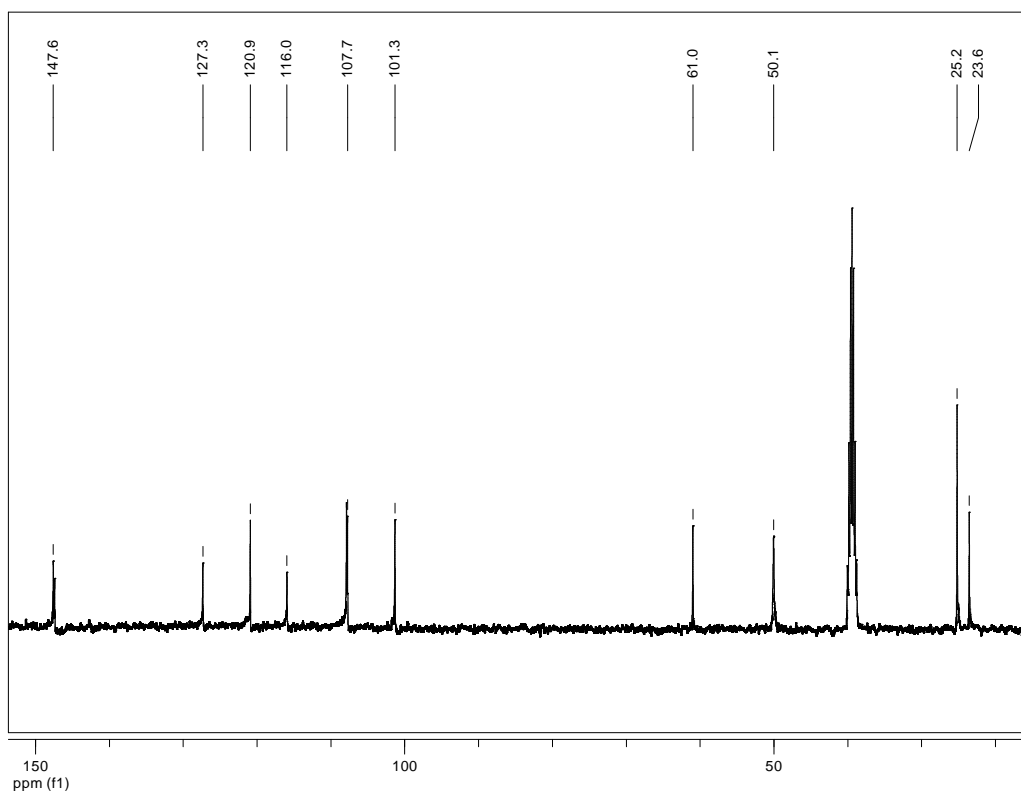
**Anexo III-9B-2. N-Bencil-2-cloro-N-(tiofen-2-ilmetil)acetamida 9b.**



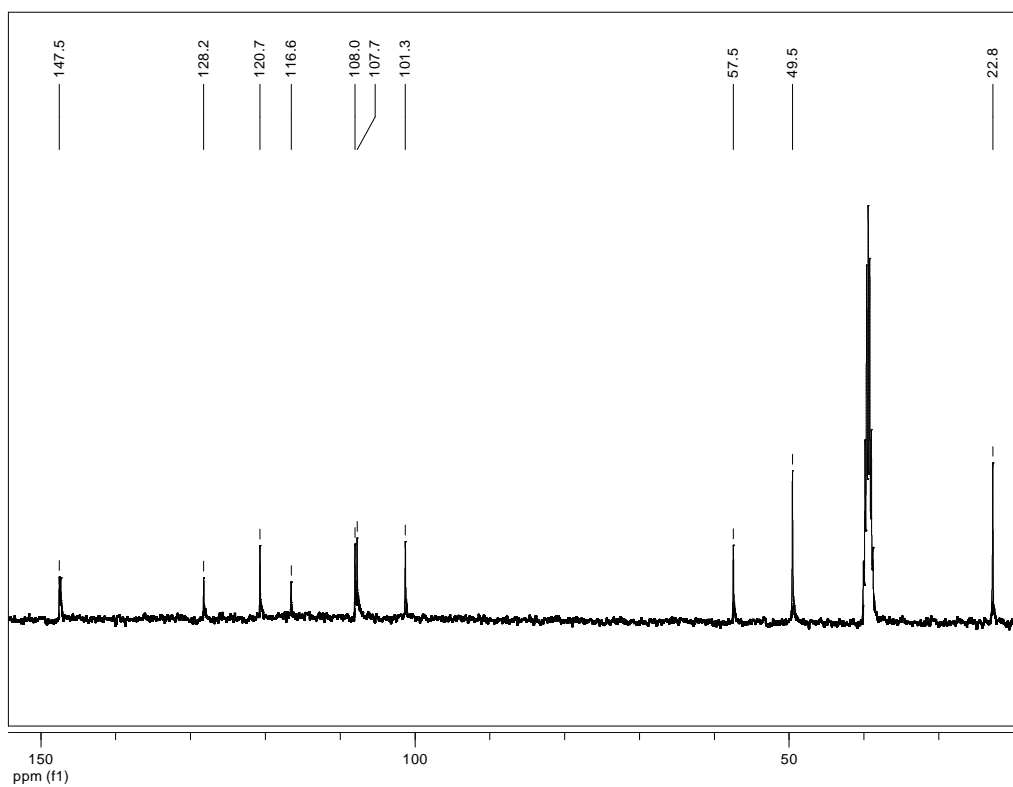
**Anexo III-18A-2. 2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(piperidin-1-il) acetonitrilo 18a**



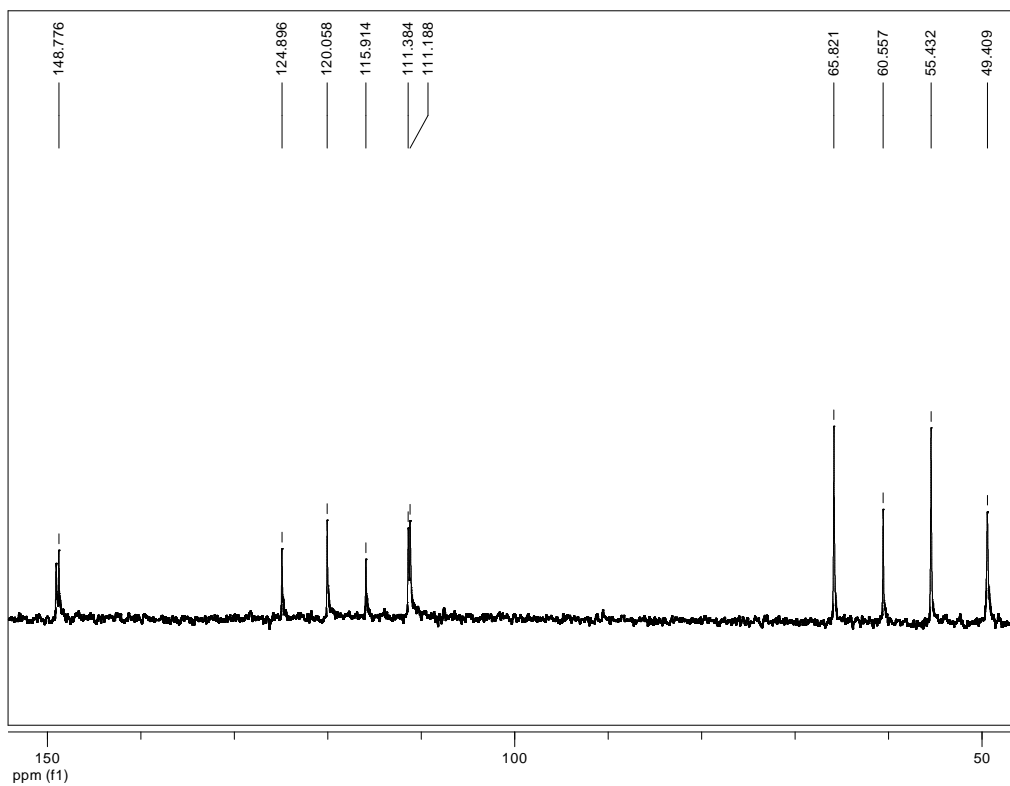
**Anexo III-18C-2. 2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il) acetonitrilo 18c**



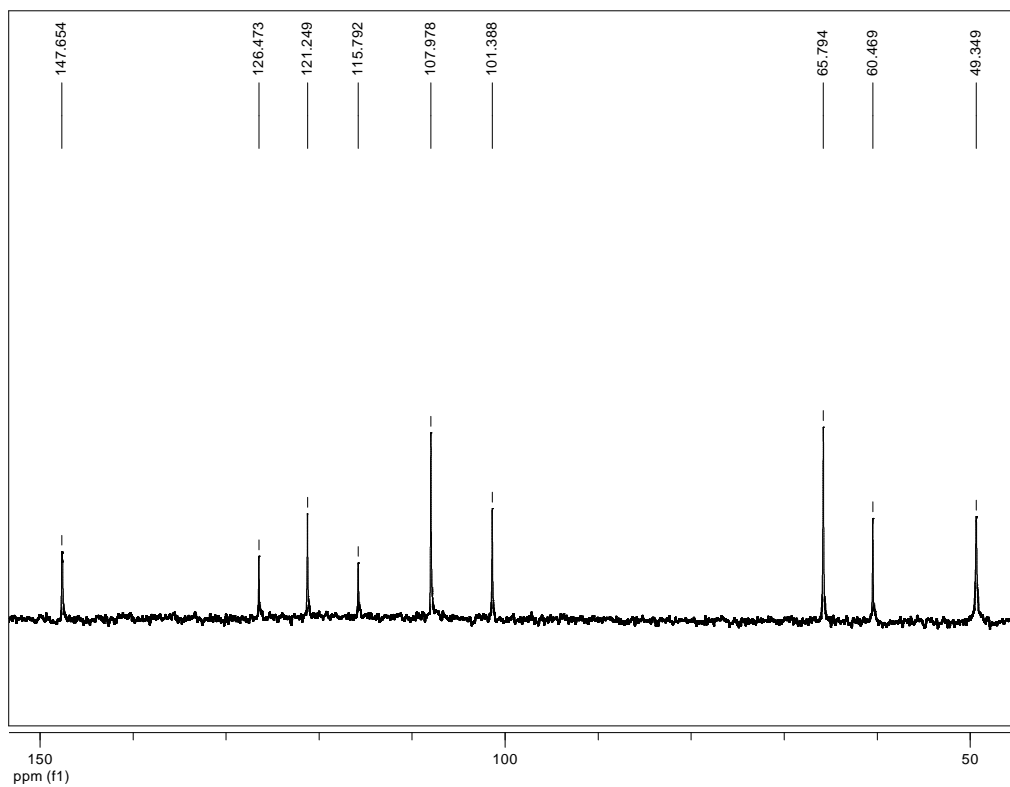
**Anexo III-19B-2. 2-(3,4-Dioximetilenfenil)-2-(pirrolidin-1-il) acetonitrilo 19b**



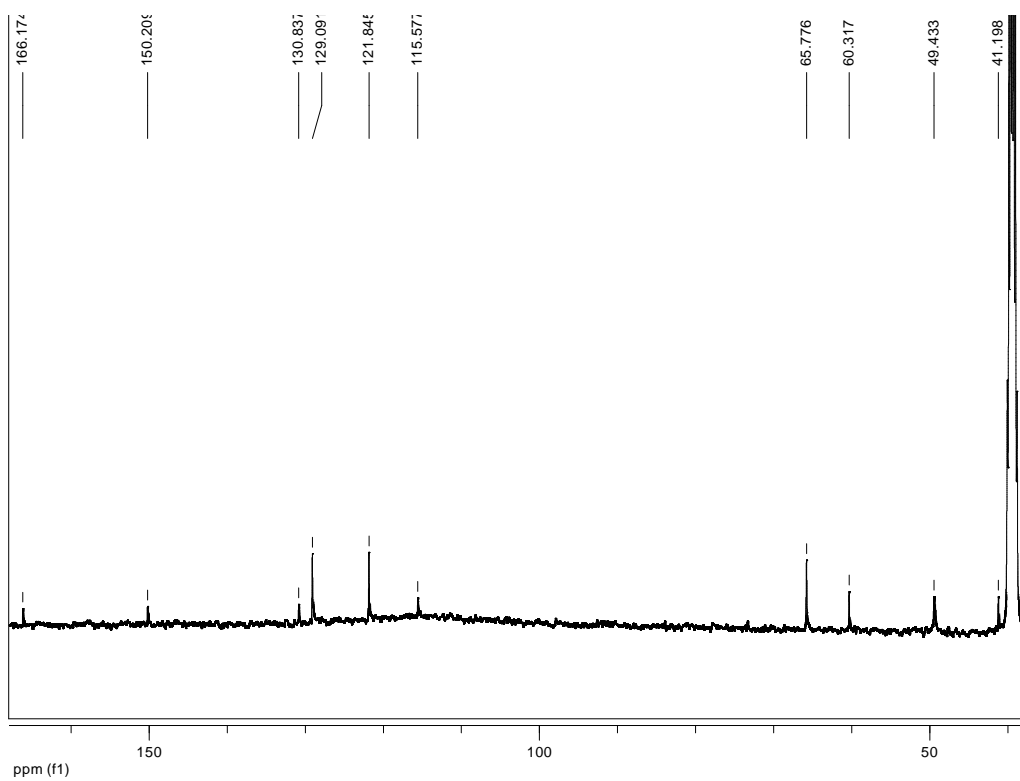
**Anexo III-18C-2. 2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-(morfolin-4-il) acetonitrilo 18c**



**Anexo III-19C-2. 2-(3,4-Dioximetilenfenil)-2-(morfolin-1-il) acetonitrilo 19c**



Anexo III-21C-2. 4-(Ciano(morfolino)metil)fenil 2-cloroacetato **21c**



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. MATIER, W. L.; OWENS, D. A. and COMER, W. T. "Antihypertensive Agents. Synthesis and Biological Properties of 2-Amino-4-aryl-2-imidazoles". En: *J. Med. Chem.* Vol. 16 (1973); p. 901-908.
2. GOTOR, V. "Biocatalysis Applied to the Preparation of Pharmaceuticals". En: *Org. Proc. Res. & Develop.* Vol. 6 (2002); p. 420-426.
3. FABAD, En: *J. Pharm. Sci.*, 2003, 28, pág 51 – 58.
4. PIOTROWSKI, M. "Primary or Secondary? Versatile Nitrilases in Plant Metabolism". En: *Phytochemistry.* Vol 69 (2008); p. 2655–2667.
5. PICHERSKY, E. and GANG, D. R. "Genetics and Biochemistry of Secondary Metabolites in Plants: An Evolutionary Perspective" En: *Trends in Plants Science.* Vol. 5 (2000); p. 439-445.
6. CARRETERO, M. E. "Alcaloides: Aspectos Generales". En: *Panor. Act. Med.* Vol. 25 (2001); p. 222-227.
7. POULTON, J. "Cyanogenesis in Plants". En: *Plant Physiol.* Vol. 94 (1990); p. 401-405.
8. WAGNER, U.G.; HASSLACHER, M.; GRIENGL, H.; SCHWAB, H. and KRATKY, C. "Mechanism of Cyanogenesis: The Crystal Structure of Hydroxynitrile Lyase from *Hevea Brasiliensis*". En: *Structure.* Vol. 4 (1996); p. 811-822.
9. MILLER, J. M. and CONN, E. E. "Metabolism of Hydrogen Cyanide by Higher Plants" En: *Plant Physiol.* Vol. 65 (1980); p. 1199-1202.
10. KAKES, P. "Properties and Functions of the Cyanogenic System in Higher Plants". En: *Euphytica.* Vol. 48 (1990); p. 25-43.
11. ZAGROBELNY, M.; BAK, S. and MØLLER, B. L. "Cyanogenesis in Plants and Arthropods" En: *Phytochemistry.* Vol. 69 (2008); p. 1457–1468.
12. ANDERSEN, L.; ADSESEN, A. and JAROSZEWSKI, J. W. "Cyanogenesis of *Passiflora Foetida*" En: *Phytochemistry,* Vol. 47 (1998); p. 1049-1050.

13. SEIGLES, D. S. "Phytochemistry of *Acacia-sensu lato*". En: *Biochem. Syst. Ecol.* Vol. 31 (2003); p. 845–873.
14. AIKMAN, K.; BERGMAN, D.; EBINGER, J. and SEIGLER, D. "Variation of Cyanogenesis in Some Plant Species of the Midwestern United States". En *Biochem. Syst. Ecol.* Vol. 24 (1996); p. 637-645.
15. MALI, S. and BORGES, R. M. "Phenolics, Fibre, Alkaloids, Saponins, and Cyanogenic Glycosides in a Seasonal Cloud Forest in India". En: *Bioc. Sys. Ecol.* Vol. 31 (2003); p. 1221–1246.
16. GREGORY, R. "Cyanohydrins in Nature and the Laboratory: Biology, Preparations, and Synthetic Applications". En: *Chem. Rev.* Vol. 99 (1999); p. 3649-3682.
17. MORANT, A.; JØRGENSEN, K.; JØRGENSEN, C.; PAQUETTE, S.; SÁNCHEZ-PÉREZ, R.; LINDBERG, B. and BAK, S. "b-Glucosidases as Detonators of Plant Chemical Defense" En: *Phytochemistry.* Vol. 69 (2008); p. 1795–1813.
18. ZAGROBELNY, M.; BAK, S.; RASMUSSEN, V.; NAUMANN, C. M.; JØRGENSEN, B. and MØLLER, B. L. "Cyanogenic Glucosides and Plant–Insect Interactions". En: *Phytochemistry.* Vol. 65 (2004); p. 293–306.
19. RASMANN, S. and AGRAWAL, A. "Plant defense against herbivory: progress in identifying synergism, redundancy, and antagonism between resistance traits". En: *Curr. Op.in Plant Biol.* Vol. 12 (2009); p. 1–6.
20. LIEBEREI, R.; BIEHL, B.; GIESEMANN, A. and JUNQUEIRA, N. "Cyanogenesis Inhibits Active Defense Reactions in Plants". En: *Plant Physiol.* Vol. 90 (1989); p. 33-36.
21. DEWICK, P. *Medicinal Nat. Products*", Edición II, cap. 6-7
22. SWAIN, E.; PING-LI, C. and POULTON, J. E. "Development of the Potential for Cyanogenesis in Maturing Black Cherry (*Prunus serotina* Ehrh.) Fruits". En: *Plant Physiol.* Vol. 98 (1992); p. 1423-1428.
23. WAJANT, H.; FÖRSTERB, S.; BIITTINGER, H.; EFFENBERGERB, F. and PFIZENMAIER, K. "Acetone Cyanohydrin Lyase from *Manihot*

- Esculenta* (Cassava) is Serologically Distinct from other Hydroxynitrile Lyases” En: *Plant Science*. Vol. 108 (1995); p. 1-11.
24. JONES, D. “Why Are so Many Food Plants Cyanogenic?”. En: *Phytochemistry*. Vol. 47 (1998); p. 155-162.
25. LOYOLA, V.; SÁNCHEZ, P.; CANTO, B.; GUTIÉRREZ, L.; GALAZ, R.Y MORENO, O. “Biosíntesis de los Alcaloides Indólicos. Una Revisión Crítica”. En: *Rev. Soc. Quím. Méx.* Vol 48 (2004); p. 67-94.
26. HANLEY, E.; LAMONT, B.; FAIRBANKS, M. AND RAFFERTY, C. “Plant Structural Traits and their Role in Anti-Herbivore Defence”. En: *Persp. in Plant Ecol., Evol. Syst.* Vol. 8 (2007); p. 157–178.
27. GARCÍA, R.; PÉREZ, R.; RODRIGUEZ, C. and SOTO, M. “Toxicity of Alkaloids of *Erythrina Americana* on Larvae of Mosquito *Culex Quinquifasciatus*”. En: *Rev. Fitotec. Mex.* Vol. 27 (2004) p. 297-303.
28. NAHRSTEDT, A.; LECHTENBERG, M.; BRINKER, A.; SEIGLER, D. and HEGNAUER, R. “4-Hydroxymandelonitrile Glucosides, Dhurrin in *Suckleya Suckleyana* and Taxiphillin in *Girgensohnia Oppositiflora* (Chenopodiaceae)”. En: *Phytochemistry*. Vol. 33 (1993); p. 847-850.
29. VARGAS, L.Y. “Diseño racional de rutas para la construcción de nuevas piperidinas C-4 sustituidas con el anillo de la tetrahydro(dihidro)quinolina y sus transformaciones químicas”. Tesis doctoral, Universidad Industrial de Santander, 2009.
30. Jung, M., *Molecules* 2007, 12, pág. 2130 – 2139
31. “Acetilcholinesterase Inhibitors from the Twigs of *Vaccinium Oldhami* Miquel”. En: *Arch. Pharm. Res.* Vol. 27 (2004); p. 53-56.
32. “Acetilcholinesterase Inhibitors from Natural Sources”. En: *Pharm. Sci.* Vol. 28 (2003); p. 51.
33. “Biological Activity and Acetilcholinesterase Inhibition by Nonfumigant Nematicides and their Degradation Products on *Meloidogyne Incognita*”. En: *Revue. Nématol.* Vol. 13 (1990); p. 229-232.
34. LEE, N. En: *J. of Biochem. Mol. Biology.* 2001, 34, 5, pág. 440 – 445
35. CHITMANAT, C. En: *Int. J. Agri. Biol.*, 2008, 10, 6, pág 658 – 660

36. GARCÍA, A. y GANDÍA, L. "Fronteras en la enfermedad de Alzheimer". Serie Científica; Universidad Autónoma de Madrid. Cap.7 (2002); p. 120-139.
37. "Detoxification of Sarin, an Acetylcholinesterase Inhibitor, by Recombinant, Organophosphorus Acid Anhydrolase" En: *Pharm. Res.* Vol. 50 (2004); p. 441-451.
38. NORTH, M. "Synthesis and Applications of Non-Racemic Cyanohydrins and  $\alpha$ -Amino nitriles". En: *Tetrahedron*. Vol. 60 (2004); p. 10383-10384.
39. STOUT, D. M.; BLACK, L. A. and MATIER, W. L. "Asymmetric Strecker Synthesis: Isolation of Pure Enantiomers and Mechanistic Implications". En: *J. Org. Chem.* Vol. 48 (1983); p. 5369-5373.
40. CATIVIELA, C. and ORDÓÑEZ, M. "Recent Progress on the Stereoselective Synthesis of Cyclic Quaternary  $\alpha$ -Amino Acids" En: *Tetrahedron: Asymmetry*. Vol. 20 (2009); p. 1-63.
41. GRÖGER, H. "Catalytic Enantioselective Strecker Reactions and Analogous Synthesis". En: *Chem. Rev.* Vol.103 (2003); p. 2795-2827.
42. KATRITZKY, A. R.; YANG, H. and SINGH, S. "Preparation of Tertiary Alkil Carbinamines, Propargilamines, and  $\alpha$ -Heteriarilamines by Ketone-Based Aminoalkylation". En: *Heterocyclic Comp.* Vol. 70 (2004); p. 286-290.
43. LAKSHMI, K., MAHENDAR, K., BOJJA, S. and CHOUDARY, B.M. "Synthesis of  $\alpha$ -Amino Nitriles through Strecker Reaction of Aldimines and Cetoimines by Using Nanocrystalline Magnesium Oxide". En: *Tetrahedron*. Vol. 64 (2008); p. 3351-3360.
44. RESNICK, L. and GALANTE, R.J. "A Practical Synthesis of 3-Ethil-1-Norvaline". En: *Tetrahedron: Asymm.* Vol. 17 (2006); p 846-849.
45. SIPOS, S. and JABLONKAI, I. "One-Pot Reaction of  $\alpha$ -Aminonitriles From Alkyiil and Aril Cyanides: A Strecker Reaction Via Aldimine Alanes". En: *Tetrahedron: Lett.* Vol. 50 (2009); p. 1844-1846.
46. JENNER, G.; SALEM, R.B.; KIM, J.C. and MATSUMOTO, K. "Effect of Pressure on the Strecker Synthesis of Hindered  $\alpha$ -Aminonitriles from

- Ketones and Aromatic Amines". En: *Tetrahedron Lett.* Vol. 44 (2003); p.447-449.
47. HEYDARI, A.; KHAKSAR, S. and TAJBAKHSI, M. "Trifluoroethanol as a Metal-Free, Homogeneous and Recyclable Medium for the Efficient One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Amino Nitriles and  $\alpha$ -Amino Phosphonates". En: *Tetrahedron Lett.* Vol. 50 (2009); p. 77-80.
48. HARUSAWA, S.; HAMADA, Y. and SHIOIRI, T. "Diethyl Phosphorocyanidated (DEPC). A Novel Reagent for the Classical Strecker's  $\alpha$ -Aminonitrile Synthesis" En: *Tetrahedron Lett.* Vol. 20 (1979); p. 4664-4670.
49. NAKAMURA, S.; SATO, N.; SUGIMOTO, M.; TORU, T. and TETRAH T. "A New approach to Enantioselective Cyanation of Imines with  $\text{Et}_2\text{AlCN}$ ". En: *Tetrahedron Assymetry.* Vol. 15 (2004); p. 1513-1517.
50. VACHAL, P. and JACOBSEN, E. "Structure-Based Analysis and Optimization of Highly Enantioselective Catalyst for the Strecker Reaction". En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 124 (2002); p. 10012-10016.
51. MARTÍNEZ, R.; RAMÓN, D. and YUS, M. "Catalyst-Free Multicomponent Strecker Reaction in Acetonitrile". En: *Tetrahedron Lett.* Vol. 46 (2005); p. 8471-8474.
52. SHAABANI, A.; ABBAS, R.; FARHANGI, E. And BADRI, Z. "Silica Sulfuric Acid Promoted the One-Pot Synthesis of Trisubstituted Imidazoles Under Conventional Heating Conditions or Using Microwave Irradiation". En: *Cat. Comm.* Vol. 8 (2007); p. 1149–1152.
53. HEYDARI, A.; AREFI, A.; KHAKSAR, S. and SHIROODI, R.K. "Guanidine hydrochloride: An active and simple catalyst for Strecker type reaction" En: *J. Mol. Cat. A: Chem.* Vol 271 (2007); p. 142–144.
54. RANU, B.; DEY, S.S. and HAJRA, A. "Indium Trichloride Catalyzed One-Step Synthesis of  $\alpha$ -Aminonitriles by a Three-Component Condensation of Carbonyl Compounds, Amines and Potassium Cyanide". En: *Tetrahedron.* Vol. 58 (2002); p. 2529-2532.

55. DE, S. K. and GIBBS, R. A. "Bismuth Trichloride Catalyzed Synthesis of  $\alpha$ -Aminonitriles". En: *Tetrahedron Lett.* Vol. 45 (2004); p. 7407-7408.
56. DE, S. K. "Cobalt(II) chloride catalyzed one-pot synthesis of  $\alpha$ -aminonitriles". En: *Beilstein J. Org. Chem.* Vol. 1 (2005); doi: 10. 1186/1860 - 5397 - 1 - 8.
57. TULINSKY, J.; CHENEY, B. V.; MIZSAK, S. A.; WATT, W.; HAN, F.; DOLAK, L. A.; JUDGE, T. and GAMMILL, R. "Novel Asymmetric Synthesis of Atropisomeric 6-Aryl Pyrazinones Via an Unusual Chirality Transfer Process" En: *J. Org. Chem.* Vol. 64 (1999); p. 93-100.
58. PARASKAR, A. and SUDALAI, A. "Cu(OTf)<sub>2</sub> or E<sub>y</sub><sub>3</sub>N-Catalyzed Three-Component Condensation of Aldehydes, Amines and Cyanides: A High Yielding Synthesis of  $\alpha$ -Aminonitriles". En: *Tetrahedron Lett.* Vol. 47 (2006); p. 5759-5762.
59. RAFIEE, E. and AZAD, A. "K<sub>5</sub>CoW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>.3H<sub>2</sub>O: Heterogeneous Catalyst for the Strecker-Type Aminative Cyanation of Aldehydes and Ketones". En: *Synth. Commun.* Vol. 37 (2007); p. 1127-1132.
60. HAJIPOUR, A., GHAYEB, Y., SHEIKHAN, N. and RUONO, A. "Brosted Acidic Ionic Liquid as an Efficient and Reusable Catalyst for One-Pot Synthesis of 1-Amidoalkyl-2-Naphthols Under Solvent-Free Conditions". En: *Tetrahedron: Lett.* Vol. 50 (2009); p. 5649-5651.
61. KANTA DE, S. "Nickel (II) Chloride Catalyzed One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Aminonitriles". En: *J. Mol. Cat. A: Chem.* Vol. 225 (2005); p. 169-171.
62. RAFIEE, E.; RASHIDZADEH, S. and AZAD, A. "Silica-Supported Heteropoly Acids: Highly Efficient Catalysts for Synthesis of  $\alpha$ -Aminonitriles, Using Trimethylsilyl Cyanide or Potassium Cyanide". En: *J. Molec. Cat. A: Chem.* Vol. 261 (2007); p. 49-52.
63. CHEN, W.Y. and LU, J. "Silica Sulfuric Acid Catalyzed One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Aminonitriles". En: *Synlett.* Vol. 15 (2005); p. 2293-2296.
64. PORE, D. M.; SOUDAGAR, M. S.; DESAI, U. V.; THOPATE, T. S. and WADAGAONKAR, P. P. "Potassium Phosphate or Silica Sulfuric Acid Catalyzed Conjugate Addition of Thiols to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones at

- Room Temperature Under Solvent-Free Conditions” En: *Tetrahedron Lett.* Vol. 47 (2006); p. 9325–9328.
65. SHATERIAN, H.; GHASHANG, M. and HASSANKHANI, A. “One-Pot Synthesis of Aril 14H-Dibenzo[a,j]Xanthene Leuco-dye Derivatives”. En: *Dyes and Pigments.* Vol. 76 (2008); p. 564-568.
66. TALAWAR, M.B.; SIVABALAN, R.; MUKUNDAN, T.; MUTHURAJAN, A.K.; GANDHE, B.R. and RAO, S. “Environmentally compatible next generation green energetic materials (GEMs)”. En: *J. Hazardous Materials.* Vol. 161 (2009); p. 589–607.
67. ZOLFIGOL, M. A. “Silica sulfuric acid/ $\text{NaNO}_2$  as a Novel Heterogenous System for Production of Thionitrites and Disulfides Under Mild Conditions”. En: *Tetrahedron.* Vol 57 (2001); p. 9509-9511.
68. MOHAMMADPOOR-BALTORK, I.; MIRKHANI, V., MOGHADAM, M.; TANGESTANINEJAD, S.; ZOLFIGOL, M. A.; ABDOLLAHI-ALIBEIK, M.; KHOSROPOUR, A. R.; KARGAR, H. and HOJATI, S. F. “Silica Sulfuric Acid: A Versatile and Reusable Heterogeneous Catalyst for the Synthesis of Oxazolines and Imidazolines Under Various Reaction Conditions” En: *Cat. Comm.* Vol. 9 (2008); p. 894–901.
69. OPATZ, T. and FERENC, D. “An Unexpected Three-Component Condensation Leading to Amino-(3-Oxo-2,3-Dihydro-1H-Isoindol-1-ylidene)-Acetonitriles” En: *J. Org. Chem.* Vol. 69 (2004); p. 8496