

Nuevos α -aminonitrilos con fragmentos de *p*-hidroxiarilos preparados vía reacción de Strecker catalizada por SSA como posibles moduladores genéticos

Kheila Nairet Silgado Gómez



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR
BUCARAMANGA
2014**

Nuevos α -aminonitrilos con fragmentos de *p*-hidroxiarilos preparados vía reacción de Strecker catalizada por SSA como posibles moduladores genéticos

Trabajo de grado para optar el título de Química

Por:

Kheila Nairet Silgado Gómez

Co-director:

Diego Rolando Merchan Arenas, *MSc.*

Director:

Vladimir V. Kouznetsov, *PhD, DSc.*



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR
BUCARAMANGA
2014**

DEDICATORIA

Quisiera dedicar este trabajo a Dios, porque sin él, sencillamente nada hubiese sido posible. A mí, a mi esfuerzo, porque esto, es mi recompensa. A mi Mamá y mi hermana, quienes amorosamente se han esforzado por acompañarme y apoyarme durante toda mi vida. A mi Papá, por su amor, apoyo moral, y su franqueza para conmigo. A Eduardo, porque sin su apoyo, amor y comprensión hubiese flaqueado a la mitad de la batalla.

A mis hermanos porque siempre es posible, no hay nada que se quede por fuera de nuestros alcances, no hay nada que nos límite.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer cordial y afectuosamente:

Al Profesor Vladimir, por darme la oportunidad de trabajar y aprender permanentemente a su lado, por la comprensión, atención, y dedicación que me brindo hasta culminar mi trabajo, por la oportunidad que me dio de colaborar en el desarrollo de sus sorprendentes ideas.

A mi familia por su apoyo incondicional, por estar siempre a mi lado y recordarme que todo a la final vale la pena. A mi mamita y mi hermanita porque son el pilar de mi existir, mil gracias por todo.

A Diego Merchán, por su guía y apoyo en el desarrollo del presente proyecto.

A Carlos Puerto, por su colaboración y franqueza siempre y en cada momento.

A Aurora y Karime, por darme ánimo y hacer más amigables las largas jornadas de trabajo. Por su colaboración en tantas veces que el día parecía no ser suficiente.

A todos mis compañeros de laboratorio, por darnos ánimo en conjunto para seguir adelante con lo que en algún momento pareció incansable. Gracias por hacer tan amigables las jornadas de trabajo y por enseñarme a gozar incluso cuando nada funciona.

A Eduardo, por su apoyo, amor, comprensión y ayuda en los momentos más difíciles. Por permanecer a mi lado cuando no quedaba nadie. Por sus maravillosas charlas e ideas, las cuales son invaluable.

A Alba y Andrea, por trasnochar tantas veces y esforzarnos hasta el final, por su amistad, apoyo y complicidad durante tanto tiempo.

A Luis Carlos, Mayra y demás compañeros, porque muchas veces por la lucha en grupo fue que conseguimos salir adelante.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	19
1. MARCO TEÓRICO	21
1.1. Glucósidos Cianogénicos	21
1.2. Los alcaloides	23
1.3. La Girgensohnina	24
1.4. La reacción de Strecker	26
1.5. Transposición de Claisen	31
1.6. El Cáncer y su proliferación	33
1.6.1. Lactato deshidrogenasa	
1.6.2. Modelo del pez cebra	
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	38
3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO	39
4. OBJETIVOS	40
4.1. Objetivo general	40
4.2. Objetivos específicos	40
5. PARTE EXPERIMENTAL	41
5.1. Síntesis de <i>O</i> -alil-éteres (<u>2a-2j</u>) a partir de los respectivos fenoles sustituidos	42
5.1.1. Metodología general	
5.2. Síntesis de <i>O</i> -aquil-éteres (<u>3a-3d</u>)	45
5.2.1. Metodología general	
5.3. Síntesis de <i>O</i> -alil-derivados vía transposición de Claisen – Estudio de la reacción (<u>4a-4i</u>)	47
5.3.1. Metodología general	
5.4. Síntesis de α -aminonitrilos vía reacción de Strecker (<u>5a-5f</u>)	50
5.4.1. Síntesis del catalizador ácido soportado	50
5.4.2. Metodología general	
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	54
6.1. Síntesis de <i>O</i> -alil-éteres (<u>2a-2j</u>)	54
6.2. Síntesis de <i>O</i> -aquil-éteres (<u>3a-3d</u>)	58
6.3. Síntesis de <i>O</i> -alil-derivados vía transposición de Claisen – Estudio de	60

la reacción (<u>4a-4i</u>)	
6.4. Síntesis de α -aminonitrilos vía reacción de Strecker (<u>5a-5f</u>)	63
6.5. Cálculo de los parámetros de Lipinsky	70
7. CONCLUSIONES	75
8. RECOMENDACIONES	73
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	77
BIBLIOGRAFIA	82
ANEXOS	87

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Glucósidos cianogénicos comunes.	21
Figura 2. Diferencia estructural entre glucósido cianogénico y alcaloide cianogénico.	23
Figura 3. Alcaloides en las plantas	24
Figura 4. <i>Girgensohnia oppositiflora</i> en floración, fuente reportada inicialmente del alcaloide girgensohnina.	25
Figura 5. Análogos sintéticos del alcaloide gingersohnina	25
Figura 6. Agentes catalíticos empleados en la reacción de Strecker.	28
Figura 7. Ácidos de Lewis catalizan el reordenamiento de Claisen.	32
Figura 8. Rutas de adaptación en células cancerígenas.	34
Figura 9. Función de la lactato deshidrogenasa (LDH).	35
Figura 10. Imágenes de pez cebra adulto y su desarrollo embrionario.	37
Figura 11. Esquema general de bioensayos en el modelo del pez cebra.	56
Figura 12. Diversos <i>O</i> -alil-éteres sintetizados.	58
Figura 13. Espectro infrarrojo del compuesto <u>2a</u> .	59
Figura 14. Diversos <i>O</i> -alil-éteres sintetizados.	61
Figura 15. Espectro infrarrojo del compuesto <u>3a</u> .	63
Figura 16. Derivados transpuestos obtenidos.	64
Figura 17. Espectro infrarrojo del compuesto <u>4a</u> .	67
Figura 18. Diversos α -aminonitrilos sintetizados	69
Figura 19. Espectro IR del compuesto <u>5a</u> .	70
Figura 20. Fragmentograma del compuesto <u>5a</u> .	72
Figura 21. Espectro de ^{13}C – RMN del compuesto <u>5a</u> .	72

LISTA DE ESQUEMAS

	Pag.
Esquema 1. Biosíntesis de glucósidos cianogénicos.	22
Esquema 2. Hidrólisis de disacáridos cianogénicos.	22
Esquema 3. Reacción de Strecker clásica (a) y modificada (b).	27
Esquema 4. Propuesta mecanística para la reacción de Strecker.	27
Esquema 5. Preparación del SSA.	29
Esquema 6. Mecanismo de acción del catalizador en la síntesis de imidazoles y oxazolininas.	30
Esquema 7. Clásico reordenamiento sigmatrópico [3,3].	31
Esquema 8. Esquema general del reordenamiento sigmatrópico [3,3].	31
Esquema 9. Mecanismo general de la transposición de Claisen.	32
Esquema 10. Reacción colorimétrica del ensayo enzimático.	36
Esquema 11. Reacción de alilación: Obtención de éteres <i>O</i> -alilados.	42
Esquema 12. Reacción de alquilación: Obtención de éteres <i>O</i> -alquilados.	45
Esquema 13. Transposición de Claisen bajo condiciones de química verde: Obtención de los derivados transpuestos.	47
Esquema 14. Síntesis del catalizador ácido soportado: SSA.	50
Esquema 15. Reacción de Strecker bajo condiciones de química verde: Obtención de α -aminonitrilos.	51
Esquema 16. Análisis retro-sintético de Corey usando un "target", Girgensohnina.	55
Esquema 17. Mecanismo reacción de alilación.	57
Esquema 18. Mecanismo reacción de alquilación.	60
Esquema 19. Mecanismo de la reacción de Strecker.	68
Esquema 20. Posible ruta de fragmentación compuesto <u>5a</u> .	70

LISTA DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1. Resultados preliminares reacción de Strecker catalizada por SSA.	30
Tabla 2: Porcentajes de rendimiento transposición de Claisen empleando DCB.	33
Tabla 3. Reacción de alilación: tiempos de reacción y rendimientos.	57
Tabla 4. Información espectral y espectrométrica de los compuestos <u>2a</u> – <u>2j</u> .	58
Tabla 5. Reacción de alquilación: tiempos de reacción y rendimientos.	59
Tabla 6. Información espectral y espectrométrica de los compuestos <u>3a</u> – <u>3d</u> .	61
Tabla 7. Comparación de los porcentajes de rendimiento transposición de Claisen.	63
Tabla 8. Información espectral y espectrométrica de los compuestos <u>4a</u> – <u>4i</u> .	65
Tabla 9. Strecker: porcentajes de rendimiento.	68
Tabla 10. Información espectral y espectrométrica de los compuestos <u>5a</u> – <u>5f</u>	69
Tabla 11. Puntos de fusión compuestos finales <u>5a</u> – <u>5f</u>	71
Tabla 12. Parámetros de Lipinski los compuestos <u>5a</u> – <u>5f</u>	74

LISTA DE ANEXOS

	Pag.
Anexo A. Espectros relacionados con el compuesto <u>2a</u> .	89
Espectro infrarrojo del (Aliloxi)benceno <u>2a</u> .	89
Fragmentograma del (Aliloxi)benceno <u>2a</u> .	89
Anexo B. Espectros relacionados con el compuesto <u>2c</u> .	90
Espectro infrarrojo del 2-(aliloxi)-1-isopropil-4-metilbenceno <u>2c</u> .	90
Fragmentograma del 2-(aliloxi)-1-isopropil-4-metilbenceno <u>2c</u> .	90
Anexo C. Espectros relacionados con el compuesto <u>2d</u> .	91
Espectro infrarrojo del 1-(aliloxi)naftaleno <u>2d</u> .	91
Fragmentograma del 1-(aliloxi)naftaleno <u>2d</u> .	91
Anexo D. Espectros relacionados con el compuesto <u>2e</u> .	92
Espectro infrarrojo del 2-(aliloxi)naftaleno <u>2e</u> .	92
Fragmentograma del 2-(aliloxi)naftaleno <u>2e</u> .	92
Anexo E. Espectros relacionados con el compuesto <u>2f</u> .	93
Espectro infrarrojo del 4-(aliloxi)benzaldehído <u>2f</u> .	93
Fragmentograma del 4-(aliloxi)benzaldehído <u>2f</u> .	93
Anexo F. Espectros relacionados con el compuesto <u>2g</u> .	94
Espectro infrarrojo del 2-(aliloxi)benzaldehído <u>2g</u> .	94
Fragmentograma del 2-(aliloxi)benzaldehído <u>2g</u> .	94
Anexo G. Espectros relacionados con el compuesto <u>2h</u> .	95
Espectro infrarrojo del 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído <u>2h</u> .	95
Fragmentograma del 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído <u>2h</u> .	95
Anexo H. Espectros relacionados con el compuesto <u>2j</u> .	96
Espectro infrarrojo del 2-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído <u>2j</u> .	96
Fragmentograma del 2-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído <u>2j</u> .	96
Anexo I. Espectros relacionados con el compuesto <u>3a</u> .	98
Espectro infrarrojo del 4-butoxibenzaldehído <u>3a</u> .	98
Fragmentograma del 4-butoxibenzaldehído <u>3a</u> .	98

Anexo J. Espectros relacionados con el compuesto <u>3b</u> .	99
Espectro infrarrojo del 4-octiloxibenzaldehído <u>3b</u> .	99
Fragmentograma del 4-octiloxibenzaldehído <u>3b</u>	
Anexo K. Espectros relacionados con el compuesto <u>3c</u> .	100
Espectro infrarrojo del 4-butoxi-3-metoxibenzaldehído <u>3c</u> .	100
Fragmentograma del 4-butoxi-3-metoxibenzaldehído <u>3c</u> .	100
Anexo L. Espectros relacionados con el compuesto <u>3d</u> .	101
Espectro infrarrojo del 4-butoxi-3-octiloxibenzaldehído <u>3d</u> .	101
Fragmentograma del 4-butoxi-3-octiloxibenzaldehído <u>3d</u> .	101
Anexo M. Espectros relacionados con el compuesto <u>4a</u>	103
Espectro infrarrojo del 2-Alilfenol <u>4a</u> .	103
Anexo N. Espectros relacionados con el compuesto <u>4c</u> .	104
Espectro infrarrojo del 2-Alil-6-isopropil-3-metoxifenol <u>4c</u> .	104
Fragmentograma del 2-Alil-6-isopropil-3-metoxifenol <u>4c</u> .	104
Anexo O. Espectros relacionados con el compuesto <u>4e</u> .	105
Espectro infrarrojo del 2-alilnaftalen-2-ol <u>4e</u> .	105
Fragmentograma del 2-alilnaftalen-2-ol <u>4e</u> .	105
Anexo P. Espectros relacionados con el compuesto <u>4f</u> .	106
Espectro infrarrojo del 3-Alil-4-hidroxibenzaldehído <u>4f</u> .	106
Fragmentograma del 3-Alil-4-hidroxibenzaldehído <u>4f</u> .	106
Anexo Q. Espectros relacionados con el compuesto <u>4g</u> .	107
Espectro infrarrojo del 3-Alil-2-hidroxibenzaldehído <u>4g</u> .	107
Fragmentograma del 3-Alil-2-hidroxibenzaldehído <u>4g</u> .	107
Anexo R. Espectros relacionados con el compuesto <u>4h</u> .	108
Espectro infrarrojo del 3-Alil-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído <u>4h</u> .	108
Fragmentograma del 3-Alil-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído <u>4h</u> .	108
Anexo S. Espectros relacionados con el compuesto <u>5a</u>	110
Espectro infrarrojo del 2-(4-(aliloxi)fenil)-2-(piperidin-1-yl)acetoniitrilo <u>5a</u> .	110
Fragmentograma del 2-(4-(aliloxi)fenil)-2-(piperidin-1-yl)acetoniitrilo <u>5a</u> .	110
Espectro de ¹ H-RMN del 2-(4-(aliloxi)fenil)-2-(piperidin-1-yl)acetoniitrilo <u>5a</u> .	111

Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(4-(aliloxi)fenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo <u>5a</u> .	111
Anexo T. Espectros relacionados con el compuesto <u>5b</u> .	112
Espectro infrarrojo del 2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo <u>5b</u> .	112
Fragmentograma del 2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo <u>5b</u> .	112
Espectro de ^1H -RMN del 2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo <u>5b</u> .	113
Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo <u>5b</u> .	113
Anexo U. Espectros relacionados con el compuesto <u>5c</u> .	114
Espectro infrarrojo del 2-(4-butoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo <u>5c</u> .	114
Fragmentograma del 2-(4-butoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo <u>5c</u> .	114
Espectro de ^1H -RMN del 2-(4-butoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo <u>5c</u> .	115
Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(4-butoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo <u>5c</u> .	115
Anexo V. Espectros relacionados con el compuesto <u>5d</u> .	116
Espectro infrarrojo del 2-(4-butoxi-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo <u>5d</u> .	116
Fragmentograma del 2-(4-butoxi-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo <u>5d</u> .	116
Espectro de ^1H -RMN del 2-(4-butoxi-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo <u>5d</u> .	117
Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(4-butoxi-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo <u>5d</u> .	117
Anexo W. Espectros relacionados con el compuesto <u>5e</u> .	118
Espectro de ^1H -RMN del 2-(4-butoxi-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo <u>5e</u> .	118
Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(4-butoxi-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo <u>5e</u> .	118
Anexo X. Espectros relacionados con el compuesto <u>5f</u> .	119
Espectro de ^1H -RMN del 2-(3-metoxi-4-(octiloxi)fenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo <u>5f</u> .	119
Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(3-metoxi-4-(octiloxi)fenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo <u>5f</u> .	119

LISTA DE ABREVIATURAS

mg:	Miligramo.
Kg:	Kilogramo.
°C:	Grados Celsius.
h:	Horas.
DCB:	1,2-Diclorobenceno.
DMF:	Dimetilformamida.
CNglcs:	Glucósidos cianogénicos.
atm:	Atmósfera.
t.a.:	Temperatura ambiente.
CCF:	Cromatografía en capa fina
p.f.:	Punto de fusión.
IR:	Espectroscopia Infrarroja.
CG-MS:	Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas
EM:	Espectrometría de Masas
R_f:	Factor de retención.
v:	Vibración.
IE:	Impacto de electrones.
P.M.:	Peso molecular.
Ar:	Arilo.
t_R:	Tiempo de retención.
¹H RMN:	Resonancia Magnética Nuclear de protón.
¹³C RMN:	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13.
δ:	Desplazamiento químico.
s:	Singlete.

d:	Doblete.
dt:	Doblete de triplete.
m:	Multiplete.
pf:	Punto de fusión.
DEPT-135:	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.
Hz:	Hertz.
J:	Constante de acoplamiento.
mL:	Mililitros.
m/z:	Relación masa carga.
g	Gramos
mmol:	Milimoles.
M⁺:	Ión molecular.
ppm:	Partes por millón.
cm⁻¹:	Número de onda.

RESUMEN

TITULO: NUEVOS α -AMINONITRILOS CON FRAGMENTOS DE *P*-HIDROXIARILOS PREPARADOS VÍA REACCIÓN DE STRECKER CATALIZADA POR SSA COMO POSIBLES MODULADORES GENÉTICOS.

AUTOR: KHEILA NAIRET SILGADO GÓMEZ

PALABRAS CLAVE: Gingersohnina, Transposición de Claisen, Reacción de Strecker, Regla de Lipinski.

CONTENIDO:

La reacción de Strecker es una de las reacciones multicomponente más importantes en la química orgánica ya que permite la síntesis one-pot α -aminonitrilos, son precursores eficaces, para la síntesis de α -aminoácidos naturales y no naturales junto a diferentes heterociclos que contienen nitrógeno como imidazoles, tiadiazoles, etc. Los α -aminonitrilos se sintetizan generalmente por adición nucleofílica del anión cianuro a iminas formadas in situ, usando una variedad de agentes de cianación tales como HCN, KCN, Et₂AlCN, Me₃SiCN y, acetona cianohidrina.

Actualmente, el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular tiene gran interés en aumentar la diversidad estructural de nuevos análogos al alcaloide natural Gingersohnina, con el objetivo de evaluar el aporte de nuevos fragmentos lipofílicos en la estructura final de dichos derivados. La ruta diseñada consistió de cuatro etapas: en las dos etapas iniciales se realizó la síntesis de diversos *O*-alil-éteres y *O*-alquil-éteres que sirvieron como precursores de la etapa final: obtención de nuevos α -aminonitrilos y, la tercera etapa consistió en el estudio de las condiciones de reacción de la transposición térmica de Claisen.

En las dos primeras etapas sintéticas fue posible unificar un único protocolo que permitió obtener todos los productos con excelentes rendimientos, permitiendo demostrar la versatilidad de las condiciones de reacción empleadas. En cuanto a la Transposición térmica de Claisen se implementó un novedoso protocolo para llevar a cabo dicho reordenamiento, en el cual se empleó el carbonato de propileno como disolvente. Finalmente, se logró la síntesis exitosa de nuevos análogos al alcaloide natural Gingersohnina, los cuales, según estudios preliminares *in silico*, según la regla de Lipinski, pueden presentar una buena biodisponibilidad en el cuerpo humano. De esta forma se reporta un nuevo protocolo ecoamigable para la transposición de Claisen junto con la exitosa obtención de nuevos α -aminonitrilos, que quedan a disposición del grupo de investigación para posteriores ensayos biológicos.

*Trabajo de grado

**Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director de proyecto: Vladimir Kouznetsov. Co-director: Diego Rolando Merchán Arenas.

ABSTRACT

TITLE: NEW α -AMINONITRILES WITH FRAGMENTS OF *P-HYDROXYARYL* PREPARED VIA STRECKER REACTION CATALYZED BY SSA AS POSSIBLE GENETIC MODULATOR

AUTHOR: KHEILA NAIRET SILGADO GOMEZ

KEYWORDS: Gingersohnina, Transposition of Claisen, Strecker Reaction, Lipinski Rule

CONTENT.:

The Strecker reaction is one of the most important multicomponent reactions in organic chemistry and which enables one-pot synthesis α -amino nitriles, are effective precursors, for the synthesis of natural α -amino acids and unnatural together to various nitrogen-containing heterocycles as imidazoles, thiadiazoles, etc. The α -amino nitriles are generally synthesized by nucleophilic addition of cyanide anion to imines formed in situ, using a variety of agents such as cyanation HCN, KCN, Et₂AlCN, Me₃SiCN and acetone cyanohydrin.

Currently the Chemistry Laboratory Organic and Biomolecular is keen to increase the structural diversity of new analogs of the natural alkaloid Gingersohnina, in order to evaluate the contribution of new lipophilic fragments in the final structure of these derivatives. The route designed consisted of four stages: the initial two steps synthesis of various was *O*-allyl-ethers and *O*-alkyl-ethers that served as precursors to the final step performed: development of new α -amino nitriles, and the third stage consisted of studying the reaction conditions of the thermal Claisen rearrangement.

In the first two synthetic steps were possible to unify a single protocol that yielded all products in excellent yields, allowing demonstrate the versatility of the reaction conditions employed. Regarding thermal Claisen rearrangement a novel protocol was implemented to carry out such reorganization, in which the propylene carbonate was used as solvent. Finally, the successful synthesis of new analogues was achieved Gingersohnina natural alkaloid, which, according to preliminary studies *in silico*, according to Lipinski rule, may have good bioavailability in the human body. Thus reported this new eco-friendly protocol for the Claisen rearrangement with the successful development of new α -amino nitriles, which are available to the research team for further bioassays.

*Trabajo de grado

**Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director de proyecto: Vladimir Kouznetsov. Co-director: Diego Rolando Merchán Arenas.

INTRODUCCIÓN

Históricamente, el reino vegetal ha beneficiado a la humanidad, no solo a través de la producción de alimentos, sino también en la generación de metabolitos secundarios; éstos, en el momento de su aislamiento y purificación, proporcionan nuevas moléculas modelo que orientan los caminos trazados hacia la exploración insistida de nuevos agentes farmacológicos, que buscan mejorar la calidad de vida del ser humano.

Durante dicho proceso de búsqueda y mejoramiento del nivel de vida del ser humano, la química orgánica sintética ha jugado un papel crucial, sirviendo como agente mediador y potencializador entre la naturaleza y la obtención de nuevas moléculas bioactivas. De igual forma, esta ciencia ha permitido el avance en la pesquisa de una nueva ruta de conexión entre la biología y la química, facilitando la obtención de nuevas moléculas líderes en estudios biomédicos, mediante la síntesis basada en estructuras obtenidas de la naturaleza.

Se ha demostrado que, los compuestos generados por los organismos vivos han servido como base en el desarrollo y mejoramiento de diferentes tratamientos farmacológicos contra diversas enfermedades y dolencias. Entre metabolitos secundario se destacan los alcaloides. Dichos compuestos, aunque generalmente tóxicos en grandes concentraciones, han demostrado un excelente comportamiento clínico a bajas concentraciones, convirtiéndose en compuestos líderes en investigaciones que, buscan generar nuevos fármacos que garanticen un excelente desempeño junto con una toxicidad mínima.

En la obtención de nuevas biomoléculas con capacidad de modular funciones principales (genes y proteínas) de cualquier ser vivo, es necesario evaluarla bioactividad y toxicidad mediante diversos bioensayos, con el objetivo de descartar o aseverar la actividad y biodisponibilidad de dichas estructuras en posteriores ensayos clínicos. Consecuentemente, el desarrollo de nuevos compuestos cabeza de serie junto con el mejoramiento de la viabilidad y eficacia de bioensayos *in vivo* e *in vitro*, continúan siendo un reto científico de actualidad mundial.

Sin embargo, es de resaltar que, las metodologías implementadas previo a los estudios clínicos no son muy eficientes en cuanto a tiempo y veracidad de los resultados, ya que, según la FDA (Agencia de Medicamentos y Alimentos) anualmente se invierten aproximadamente 600000 millones de dólares en las evaluaciones previas de posibles fármacos, de los cuales pocos son evaluados y aprobados ya que, la conectividad y agilidad de los estudios actuales no son los mejores. Por tanto, el desarrollo de nuevas metodologías de validación para estudios *in vitro* que permitan predecir el comportamiento *in vivo*, son de gran importancia en la investigación biomédica.

Finalmente, modelos naturales como los alcaloides entre otros metabolitos secundarios de un raro diseño, tales como el alcaloide girgensohnina, son motivo constante de investigación, ya que permiten generar y evaluar nuevas familias de moléculas que puedan presentar posible actividad biológica y por tanto, convertirse en importantes modelos cabeza de serie en futuras investigaciones. Junto con el desarrollo de nuevas familias de moléculas semejantes a los metabolitos vegetales y/o animales, es importante evaluar las rutas sintéticas actualmente disponibles y, de ser posible, proponer nuevas metodologías que permitan acceder al sistema de interés mediante condiciones “suaves” de reacción, con excelentes rendimientos y bajo protocolos ecoamigables.

En el presente trabajo de grado se reporta la síntesis de novedosos análogos de la girgensohnina, α -aminonitrilos, obtenidos mediante el empleo de la síntesis orientada a la diversidad, bajo parámetros de reacción ecoamigables. Además, como resultado del presente trabajo de investigación realizado se reporta un nuevo protocolo de reacción para la transposición de Claisen, mejorando considerablemente parámetros de reacción (rendimientos, tiempo de reacción, procedimiento *etc.*) obteniéndose una nueva serie de α -aminonitrilos con fragmentos de *p*-hidroxiarilos preparados vía reacción de Strecker catalizada por SSA como posibles moduladores genéticos.

La financiación de esta investigación proviene de los recursos propios del LQOBio y del proyecto de Colciencias titulado “Análisis de los cambios fenotípicos del pez cebra (*Danio rerio*), producidos por nuevas moléculas tetrahydroquinolínicas en busca de potentes y selectivos moduladores genéticos” (código: 1102-569-34597). El trabajo presentado es una etapa inicial y exploratorio de este proyecto.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Glucósidos cianogénicos

Las plantas, los herbívoros y patógenos han co-evolucionado en un aguerra química constante de unos 430 millones de años. Como resultado de ello y, dado que las plantas no presentan un mecanismo físico de defensa, existen una gran cantidad de metabolitos secundarios usados como métodos de defensa química, especialmente actuando como fitoalexinas contra daños físicos, químicos y biológicos.

Por su parte, las plantas producen más de 300.000 metabolitos secundarios bioactivos diferentes (productos naturales), dependiendo de la necesidad propia de cada especie, incluyendo el grupo de los glucósidos cianogénicos (CNgls). Estas estructuras son clasificadas como fitoanticipinas (antibióticos presentes de forma constitutiva en las plantas), ampliamente distribuidas en el reino vegetal. Actualmente se sabe que, varios miles de especies de plantas, incluyendo muchas plantas alimenticias de importancia económica, sintetizan glucósidos cianogénicos y cianolípidos; se conocen más de 60 CNgls diferentes, repartidos en más de 2500 especies de plantas incluyendo helechos, gimnospermas y angiospermas^{1,2} (Figura 1).

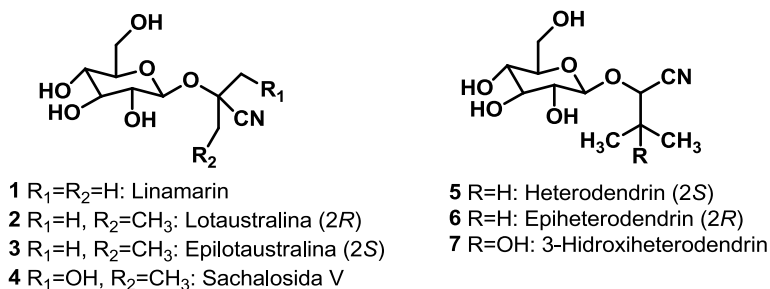
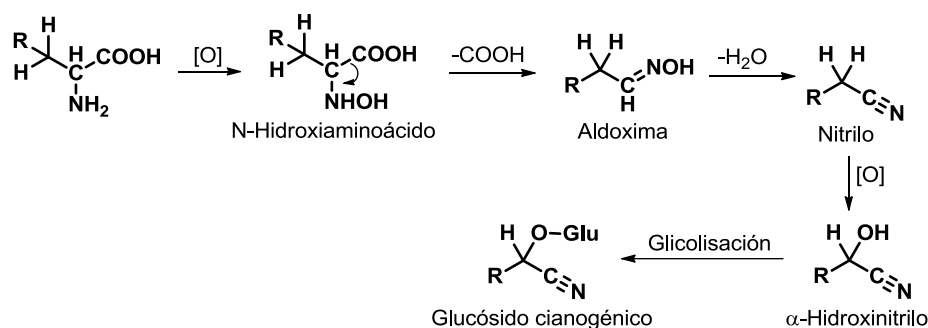


Figura 1. Glucósidos cianogénicos comunes.

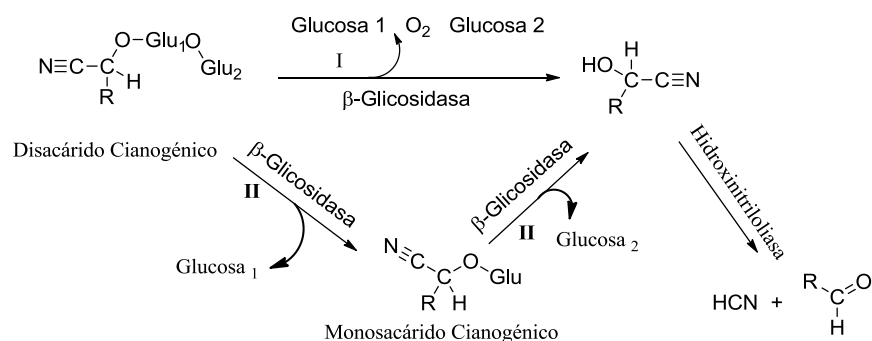
La mayoría de los CNgls son derivados de aminoácidos esenciales como, la L-valina, L-isoleucina, L-leucina, L-fenilalanina, L-tirosina o el ácido no proteico aminoácido L-2-(20-ciclopentenilo) glicina. La ruta común de biosíntesis se compone principalmente de cinco pasos³ (Esquema 1). Las plantas, generalmente, producen CNgls a partir de un único precursor aminoácido. Sin embargo, sus derivados de valina e isoleucina, comúnmente se co-producen, derivados de la 2-(20-ciclopentenilo) glicina.²



Esquema 1. Biosíntesis de glucósidos cianogénicos.

El mecanismo de defensa que emplean las plantas usando los CNglcs se denomina la cianogénesis. Este proceso es conocido desde hace varios siglos y se define como la capacidad de las plantas y otros organismos vivos para liberar HCN. Desde su primera descripción en plantas en 1803, el fenómeno de la cianogénesis ha sido reconocido en más de 3.000 especies de plantas superiores distribuidas a lo largo de 110 familias diferentes de helechos, gimnospermas y angiospermas tanto monocotiledóneas como dicotiledóneas. Sin embargo, sólo en aproximadamente 300 especies de plantas se ha identificado la fuente de HCN. Este proceso también se conoce en animales, pero se encontró que está restringido a los artrópodos, en particular a ciertos ciempiés, milpiés e insectos.⁴

Así, cuando se interrumpe el tejido de una planta que contiene CNglcs, por ejemplo por el ataque de un herbívoro, estos glucósidos, almacenados en las vacuolas, entran en contacto con enzimas de degradación, las cuales causan la hidrólisis de los compuestos y la posterior liberación de ácido cianhídrico (HCN). Este resulta ser tóxico, principalmente debido a su afinidad por el citocromo oxidasa terminal en la vía respiratoria mitocondrial, un aldehído o cetona y la glucosa.⁵ La hidrólisis de los disacáridos cianogénicos puede proceder de forma secuencial o simultánea, dependiendo de si los residuos de azúcar se eliminan por pasos (II) o como una unidad de disacárido (I)³(Esquema 2).



Esquema 2. Hidrólisis de disacáridos cianogénicos.

De otro lado, en la naturaleza se han distinguido dos grupos principales de compuestos cianogénicos, los glicósidos cianogénicos, mencionados anteriormente, los cuales han sido muy estudiados e investigados, y los compuestos cianogénicos sin unión glicosídica ó alcaloides cianogénicos, escasos en número y con estudios reducidos (Figura 2).⁶

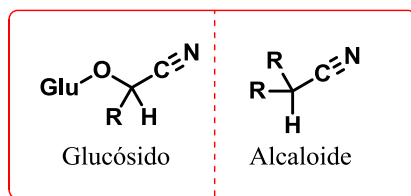


Figura 2. Diferencia estructural entre glucósido cianogénico y alcaloide cianogénico.

1.2 Los alcaloides

Dada la diversidad estructural y la variedad en la actividad biológica, los alcaloides representan una de las mayores clases de productos naturales producidos no sólo por las plantas, sino también por los animales terrestres y marinos, anfibios, ciertas bacterias y hongos. Su función general, en plantas y animales, parece ser, proporcionar defensa química. Dado que la mayoría de los alcaloides exhiben actividades farmacológicas y toxicológicas sustanciales, este grupo se considera como uno de los más importantes entre las sustancias naturales de interés terapéutico.⁷

Los alcaloides representan una de las clases más grandes de productos naturales, con más de 12.000 estructuras definidas. Aunque no existe una definición exacta para el término alcaloide, éstos se pueden considerar como compuestos orgánicos de origen natural (generalmente vegetal), nitrogenado (el nitrógeno se encuentra generalmente endocíclico), derivados generalmente de aminoácidos, de carácter básico, de distribución restringida, con propiedades farmacológicas importantes a dosis bajas y que responden a reacciones comunes de precipitación.⁸

Los alcaloides, esencialmente se encuentran presentes en todas las partes de la planta, pueden encontrarse mayoritariamente en hojas (cocaína, nicotina, pilocarpina), flores (escopolamina, atropina), frutos (alcaloides del opio, peletiarina, coniina), semillas (piperina, arecolina), corteza (quinina, tubocurarina) y raíz (emetina y cefalina) (Figura 3).⁹

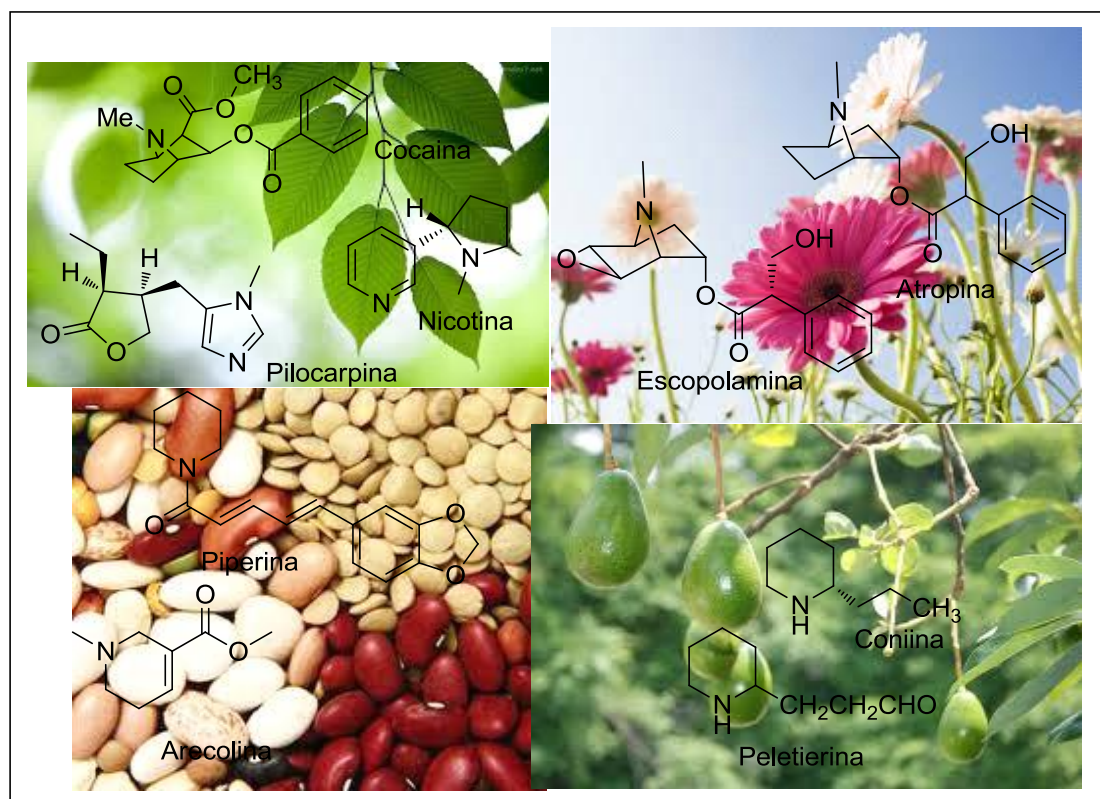


Figura 3. Alcaloides en las plantas

Los alcaloides vegetales por pertenecer al grupo de metabolitos secundarios producidos por las plantas, intervienen en las interacciones ecológicas entre las plantas y su medio ambiente, por tanto, los alcaloides al igual que los CNgls, cumplen funciones químicas de defensa contra depredadores (herbívoros, carnívoros, etc.), y en menor proporción contra bacterias, hongos y virus.⁹ Para cumplir con su función, dichos compuestos deben interactuar estrechamente con las dianas específicas de los herbívoros, depredadores o microorganismos, modulando el crecimiento y desarrollo del ser vivo.⁷

1.3 La girgensohnina

El alcaloide Girgensohnina, según estudios preliminares, fue aislado de los pétalos verdes de la *Girgensohnia oppositiflora* (Fam. Chenopodiaceae), un arbusto que crece en Asia central.¹⁰ Sin embargo, estudios posteriores demostraron que dicha planta solo contiene el CNglic denominado taxiphillin (Figura 4), y que no hay presencia del alcaloide girgensohnina.¹¹ A pesar de ello, este es uno de los pocos casos en los que se han reportado compuestos cianogénicos sin unión glicosídica y que presentan en su estructura un anillo de piperidina. Aunque su elucidación estructural y síntesis fueron reportadas en 1946, en la literatura no hay mención acerca de su acción biológica.

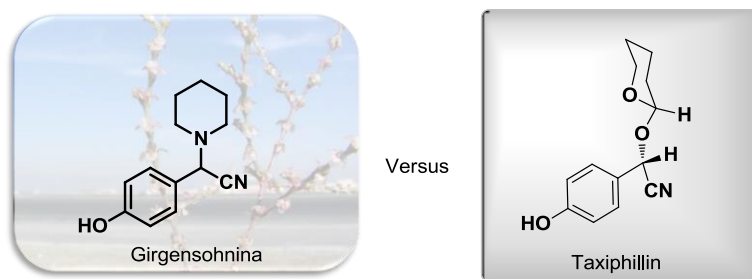


Figura 4. *Girgensohnia oppositiflora* en floración, fuente reportada inicialmente del alcaloide girgensohnina.

Aunque actualmente no se ha evaluado la citotoxicidad y bioactividad del alcaloide Girgensohnina, se han reportado estructuras sintéticas análogas con potente actividad antifúngica y algicida (Figura 5,a).¹² Así mismo, se han reportado α -aminonitrilos tipo **8-11**, como posibles fármacos contra enfermedades cardíacas, tales como los ataques de angina, la enfermedad de Meniere y en el tratamiento sintomatológico de los trastornos visuales de origen circulatorio (Figura 5,b).^{12,14} Además, durante los estudios realizados se reportó que dichos compuestos presentan baja toxicidad, en algunos casos, menores a los presentados por los fármacos usados actualmente como medicamento contra dichas enfermedades.

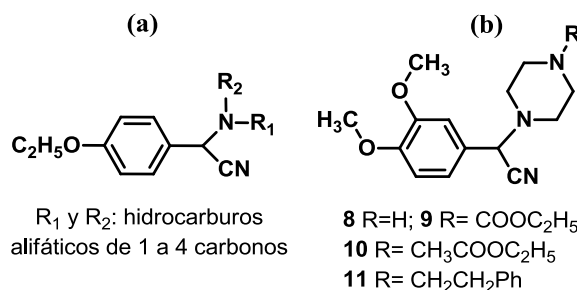


Figura 5. Análogos sintéticos del alcaloide Girgensohnina

Debido al interés actual por la elaboración de estos derivados, se han reportado diversas rutas sintéticas incluyendo la más importante, la reacción de Strecker. Previamente en el LQOBio se utilizó la reacción de Strecker como herramienta sintética para acceder al sistema de la Girgensohnina, obtenido mediante dos metodologías diferentes. En la primera metodología desarrollada se empleó la reacción de Strecker mediada por InCl_3 , obteniéndose con un rendimiento del 75%.¹⁵ En dicho estudio preliminar la Dra. Leonor Vargas reportó en su trabajo doctoral los resultados de inhibición de la Girgensohnina sobre la acetilcolinesterasa, lo cual demostró la versatilidad de dichos compuestos para ser cabezas de serie en sucesivos estudios que ampliarán la diversidad estructural y evaluarán en mayor escala dicho comportamiento.

La segunda metodología empleada consistió en realizó la reacción de Strecker catalizada por el ácido sulfúrico soportado sobre gel de sílice (SSA), generando una nueva serie de análogos estructurales (7 nuevos compuestos).¹⁶

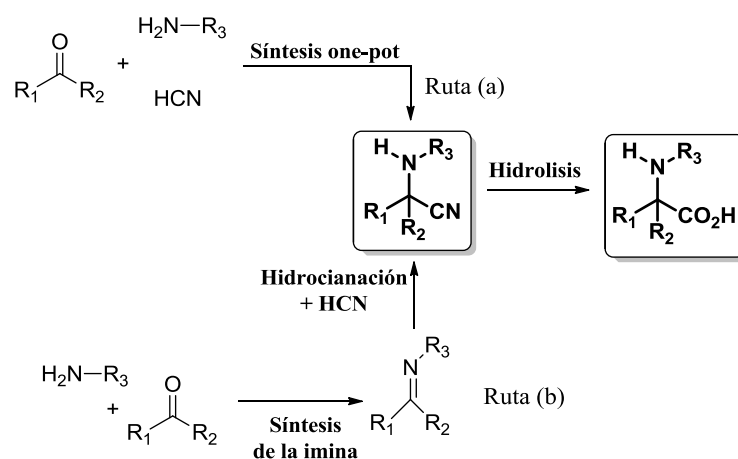
De igual forma, como resultado de dicho estudio y estudios posteriores, se ratificó la inhibición sobre la acetilcolinesterasa por parte de compuestos análogos al alcaloide original, encontrándose que, todos los análogos sintetizados mostraron una inhibición mayor que la expuesta por el alcaloide natural.

Los resultados mencionados anteriormente muestran que, es factible y razonable ampliar la diversidad estructural para generar nuevos análogos al alcaloide original.

1.4 Reacción de Strecker

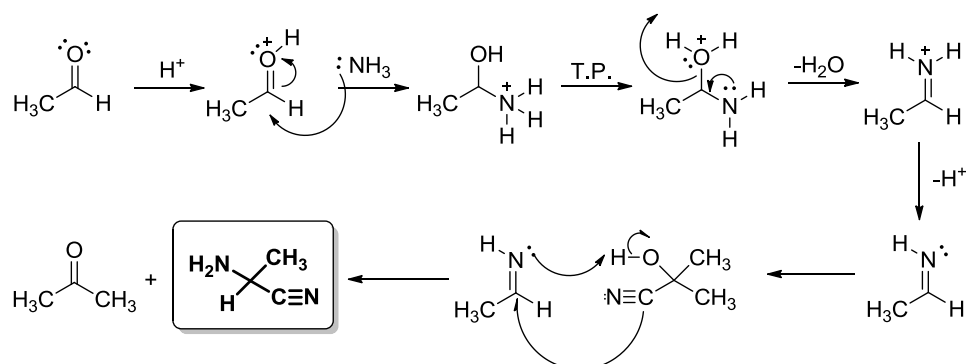
Los α -aminonitrilos son intermediarios útiles en la síntesis de α -aminoácidos quirales y sus derivados, tanto a escala de laboratorio como a escala industrial. De igual forma, es conocida su importancia en la síntesis de proteínas, como bloques de construcción quirales en la industria farmacéutica, como precursores en la preparación de 1,2-diaminas y heterociclos que presenten nitrógeno o azufre (imidazoles y tiodiazoles).¹⁷

En 1850 Adolph Strecker llevó a cabo la síntesis de glicina y alanina por tratamiento de formaldehído y acetaldehído con soluciones acuosas de amoníaco y ácido cianhídrico, seguido por hidrólisis del α -aminoacetoniitrilo y α -aminopropioniitrilo formado. Esta reacción se extendió posteriormente a cetonas y aminas y se conoce como la reacción de Strecker.¹⁸ Esta reacción se lleva a cabo por condensación de un aldehído, amoníaco y cianuro para la formación del respectivo α -aminoniitrilo. Desde entonces, ha sido de gran interés en síntesis orgánica debido a la formación de enlaces C-C y la versatilidad química del grupo funcional nitrilo. Adicionalmente, es ampliamente utilizada en la industria debido a su viabilidad económica. Actualmente, los α -aminoniitrilos se sintetizan mediante la adición nucleofílica del anión cianuro a una imina formada in situ (reacción de Strecker clásica (Esquema 3; ruta a)) o previamente sintetizada¹⁹ (reacción de Strecker modificada (Esquema 3; ruta b)).



Esquema 3. Reacción de Strecker clásica (a) y modificada (b).

A pesar de las dos versiones reportadas hasta el momento para la síntesis de α -aminonitrilos a través de la reacción de Strecker, la propuesta mecanística, basada en evidencias experimentales, se compone de la misma secuencia de pasos¹⁹ (Esquema 4).



Esquema 4. Propuesta mecanística para la reacción de Strecker.

Debido a la ya mencionada importancia de esta reacción en la síntesis de los α -aminonitrilos como bloques de construcción de una amplia variedad de estructuras bioactivas, se han implementado distintas rutas y condiciones que permiten acceder a esta topología. Se han empleado diferentes ácidos de Lewis y de Brønsted, solventes, al igual que diferentes fuentes de cianuro.

Un gran número de fuentes alternativas de cianuro se han introducido en las distintas rutas sintéticas desarrolladas para superar los problemas asociados con KCN y $NaCN$, dentro de los más usados se incluyen Bu_3SnCN ,²⁰ Et_2AlCN ,²¹ $(ETO)_2P(O)CN$,²² $(CH_3)_2C(OH)CN$,²³ $EtOCOCN$,²⁴ y $K_2[Fe(CN)_6]$,²⁴ que son a menudo peligrosos, tóxicos y requieren condiciones de reacción drásticas.

De otro lado, la eficacia de la reacción se ha incrementado por el uso de catalizadores que promuevan la transferencia del ion cianuro. Como consecuencia, la reacción de Strecker ha sido promovida por una gran variedad de catalizadores ácidos, de Lewis y de Bronsted, tales como: GaCl_3 ,²⁵ InCl_3 ,²⁶ $\text{Fe}(\text{Cp})_2\text{PF}_6$,²⁷ InI_3 ,²⁸ RhI_3 ,²⁹ $\text{Cu}(\text{OTf})_2$,³⁰ I_2 ,³¹ BiCl_3 ,³² NiCl_2 ,³³ $\text{Ga}(\text{OTf})_3$,³⁴ CeCl_3 ,³⁵ RuCl_3 ,³⁶ FeCl_3 ,³⁷ y el ácido *p*-toluenosulfónico.³⁸ Sin embargo, dichos catalizadores homogéneos convencionales, han mostrado muchas limitaciones tales como el uso de sistemas catalíticos costosos, dificultad en la separación, tedioso trabajo en marcha, largos tiempos de reacción y la generación de una gran cantidad de residuos tóxicos. Además, muchos de estos protocolos se limitan únicamente a ciertos aldehídos, y muchos de los catalizadores utilizados son desactivados o destruidos, en algunas ocasiones, por las aminas.³⁹

Incluso, ya se han dado avances en la síntesis asimétrica de α -aminonitrilos, ya que estos son ampliamente utilizados para la síntesis de α -aminoácidos, cuya actividad biológica depende fundamentalmente de su configuración.¹⁸ Por lo tanto, una considerable atención se ha dado por los químicos sintéticos en la implementación de métodos enantio-selectivos en la obtención de α -aminonitrilos. Su síntesis se ha realizado empleando iminas y posterior adición nucleofílica del ión cianuro en presencia de un agente catalítico quiral. Se han empleado diversos agentes catalíticos entre ellos: Ácidos de Brønsted: fosfato BINOL (1,1'-bi-2-naftol) y BINOL derivado de ácidos fosfóricos; sales de amonio protonadas; ureas, tioureas (Figura 6), entre otros.⁴⁰

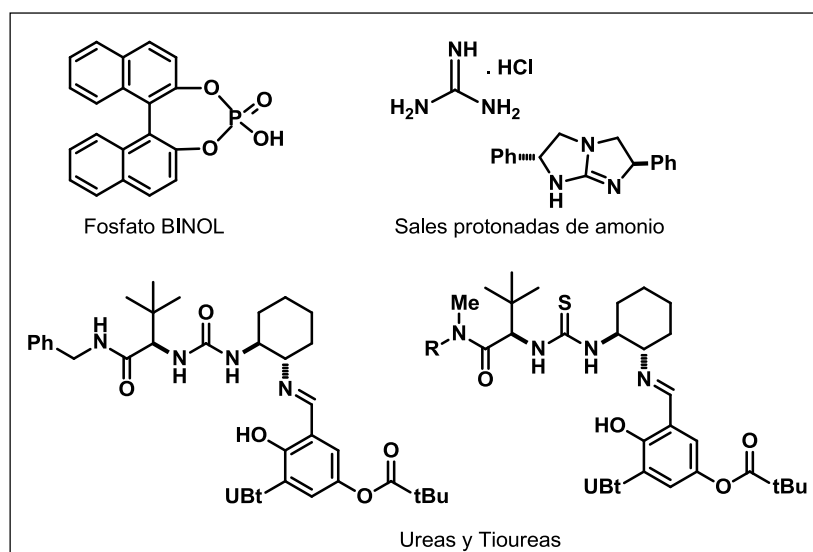
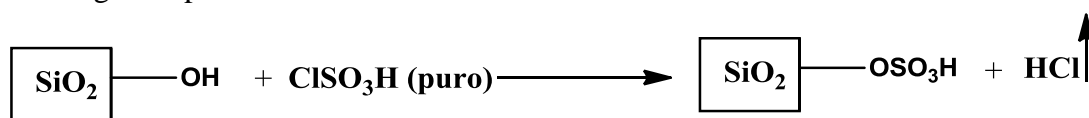


Figura 6. Agentes catalíticos empleados en la reacción de Strecker.

De igual forma, la catálisis asimétrica ha sido exitosamente empleada, en la reacción multicomponente clásica de Strecker. Entre los catalizadores empleados se encuentran: TOT (2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina) y tioureas.⁴⁰ De otro lado, se han desarrollado reacciones análogas a la reacción de Strecker, que conducen a productos comparables. Estos enfoques se basan en el uso de cualquier otro donante en lugar de cianuro o un sistema de iminio, en lugar de una imina,¹⁹ empleando catalizadores quirales semejantes a los mencionados anteriormente.

Con el fin de ofrecer solución a los diversos inconvenientes, recientemente la síntesis orgánica ha dado considerable importancia al uso de catalizadores heterogéneos reutilizables debido a sus aspectos medioambientales, económicos e industriales.⁴¹ Por tanto, el desarrollo de métodos eficientes utilizando catalizadores recuperables y reutilizables es una meta importante en la química orgánica, especialmente en la síntesis asimétrica. Hasta ahora, diversos catalizadores reutilizables y heterogéneos se han diseñado y utilizado, entre los más usados se encuentran: coloides metálicos, arcillas minerales, reactivos soportados sobre gel de sílice, soportes sólidos de alúmina, entre otros. Estos catalizadores han atraído gran atención debido a su facilidad de manipulación, aumento de las tasas de reacción, mayor selectividad y fácil manejo, en la mayoría de los casos.⁴²

Un ejemplo útil es el ácido sulfúrico soportado sobre gel de sílice (SSA), que ha sido ampliamente estudiado en los últimos años. SSA se prepara fácilmente a partir del tratamiento de gel de sílice con ácido clorosulfónico a temperatura ambiente (Esquema 5). Cabe señalar que el método de preparación es simple, limpio y no requiere purificación, ya que el sub-producto generado, el cloruro de hidrógeno es liberado del recipiente de reacción y atrapado en agua como ácido clorhídrico. Por lo general, el número de sitios ácidos, es 3.5mmol /g de soporte.^{40,43}



Esquema 5. Preparación del SSA.

Estudios preliminares han mostrado que el SSA puede ser utilizado con éxito en la reacción de Strecker clásica, en la que se obtienen los α -aminonitrilos por la reacción del compuesto carbonílico, la amina y la fuente de cianuro (TMSCN) en presencia del catalizador soportado y diclorometano. Dicha metodología mostró que, al emplear aldehídos y aminas aromáticas y alifáticas con sustituyentes electrodonadores y electroattractores, es posible obtener los productos esperados con buenos rendimientos, mientras que, al utilizar cetonas no se observa el mismo comportamiento (Tabla 1).⁴⁴

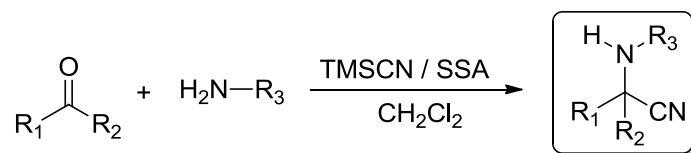
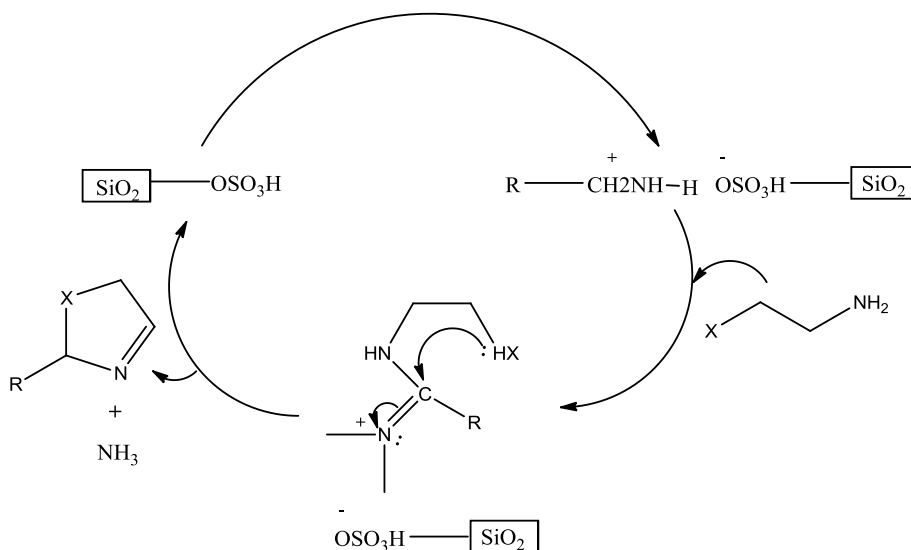


Tabla 1. Resultados preliminares reacción de Strecker catalizada por SSA.

Aldehído	Amina	Rendimiento (%)	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

El mecanismo de reacción del SSA permite que éste pueda ser ampliamente utilizado en química orgánica sintética en reacciones tales como: síntesis de α -aminonitrilos, imidazoles y oxazolinas (Esquema 6), tionitritos, disulfuros, etc.^{41,45}

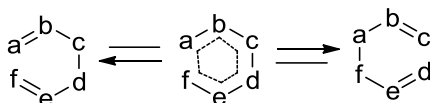


Esquema 6. Mecanismo de acción del catalizador en la síntesis de imidazoles y oxazolinas

Con el fin de acceder a las estructuras de interés, análogas a la expuesta por el alcaloide Gingersohnina y haciendo uso de los resultados preliminares obtenidos en el laboratorio y aplicando el concepto de la síntesis orientada hacia la diversidad, se emplearon la reacciones de alquilación y transposición de Claisen, con el fin de introducir fragmentos arilo y alquilo en los reactivos de partida a sintetizar y, posteriormente hacer uso de la ya mencionada reacción de Strecker.

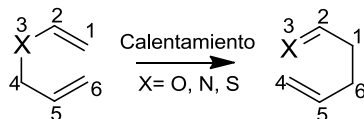
1.5 Transposición de Claisen

Los reordenamientos sigmatrópicos han sido explotados por mucho tiempo en síntesis orgánica como un medio eficaz para la construcción de lazos estratégicos en un entorno arquitectónico desafiante. El reordenamiento sigmatrópico [3,3] se caracteriza por un proceso de reorganización pericíclica intramolecular de enlaces que da un resultado predecible en términos de conectividad y configuración de productos (Esquema 7). El esquema muestra una reacción pericíclica elemental caracterizada por un proceso de reorganización concertada de enlaces y un estado de transición que ofrece una disposición cíclica de átomos enlazados de forma continua.



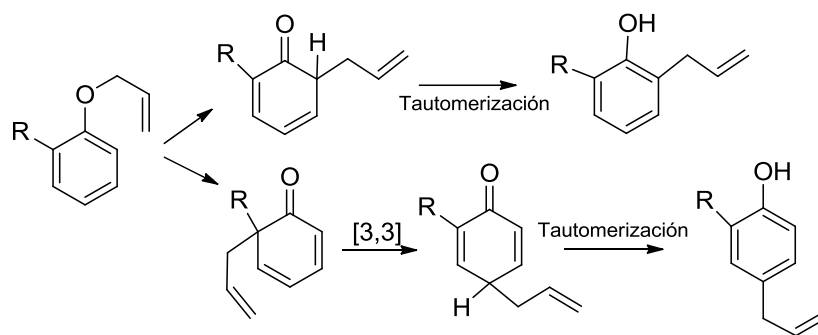
Esquema 7. Clásico reordenamiento sigmatrópico [3,3].

Esta reacción descubierta por Ludwig Claisen en 1912, se aplicó originalmente a reordenamientos de alilo - aril éteres para proporcionar *orto*- y de vez en cuando *para*-fenoles sustituidos. Posteriormente, su definición se amplió a reordenamientos análogos de vinil éteres de alilo en compuestos insaturados, que fue clasificada como reacción de reordenamiento sigmatrópico [3,3], una poderosa estrategia para la construcción de moléculas biológicamente activas en la química orgánica sintética. Así, el reordenamiento de un éter alil vinílico o análogos, ocurre a temperaturas altas y muy lentamente a presión atmosférica, proceso durante el cual se presenta la migración intramolecular de un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo a un enlace σ por acción térmica o fotoquímica (Esquema 8).



Esquema 8. Esquema general del reordenamiento sigmatrópico [3,3]

La transposición de Claisen ha sido ampliamente estudiada, incluyendo su versión aromática.⁴⁷ Así, fue posible determinar que durante la transposición de Claisen, el primer paso del reordenamiento [3,3] proporciona una dienona en *orto* que, generalmente enoliza para formar el producto más estable, *uno*-alil-fenol. Esta reacción es conocida como el reordenamiento de *orto*-Claisen. Cuando el reordenamiento se lleva a cabo en un reactivo que presente un sustituyente en la posición *orto*, es decir $R \neq H$, se produce un segundo reordenamiento [3,3] (reordenamiento de Cope), el cual se produce seguido por la correspondiente enolización. Esta reacción generalmente se denomina reordenamiento de *para*-Claisen, el cual conduce al correspondiente *p*-alil-fenol⁴⁸ (Esquema 9).



Esquema 9. Mecanismo general de la transposición de Claisen.

Hasta la fecha, el mecanismo por el cual se lleva a cabo el reordenamiento se ha clasificado en cuatro tipos: (1) transposición térmica, (2) proceso catalizado por metales de transición , (3) el mecanismo nucleófilo y (4) el proceso catalizado por ácidos de Lewis. Los tres últimos tipos se han estudiado muy a fondo, mientras que, la transposición térmica carece de generalidad con respecto a las posibilidades mecanicistas: radicales, iónicas, y concertadas.⁴⁹ Sin embargo, aunque se ha definido el mecanismo de la transposición de Claisen como un mecanismo no iónico, se ha demostrado experimentalmente que grupos electrodonadores incrementan la velocidad de reacción y grupos electroatrayentes la disminuyen.⁴⁸

Además, dado que el reordenamiento de éteres vinílicos es un proceso térmico que generalmente requiere temperaturas de alrededor de 200°C, se han hecho diferentes estudios con el objetivo de aumentar la velocidad de dichas reacciones. Los primeros estudios emplearon ácidos de Lewis tales como el BF₃, BCl₃ y alumina, para coordinar el átomo de oxígeno del éter alílico (Figura 7), dicha interacción permite debilitar el enlace CO y estabilizar la carga negativa del estado de transición, lo cual dio como resultado un ligero incremento en la velocidad de reacción, sin embargo, los rendimientos fueron pobres y se produjeron una gran cantidad de reacciones secundarias.⁴⁶

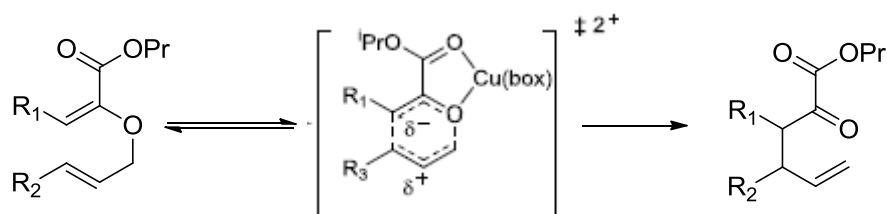


Figura 7. Ácidos de Lewis catalizan el reordenamiento de Claisen.

Finalmente, dichos estudios permitieron demostrar que, aunque inicialmente se pensó que esta reacción no es catalítica, los ácidos de Lewis en combinación con ligandos quirales adecuados, son buenos candidatos para mejorar la velocidad de reacción, aunque no favorecen el rendimiento y conllevan a la formación de diversos sub-productos.

Por otra parte, la influencia del solvente es marcada, de acuerdo con White y Wolfarth.⁵⁰ Además, dado que el reordenación térmico de Claisen requiere generalmente temperaturas muy altas y tiempos de reacción relativamente más largos, la dimetilformamida (DMF) y el diclorobenceno (DCB) han sido elegidos como los disolventes más empleados en el estudio de esta reacción.⁵¹ Sin embargo, en investigaciones realizadas previamente en el laboratorio empleando el DCB, no se obtuvieron tiempos de reacción y rendimientos muy deseables (Tabla 2).

Tabla 2. Porcentajes de rendimiento transposición de Claisen empleando DCB

Comp.	R₁	R₂	R₃	R₄	Rto (t_{RX})
4a	H	H	H	H	55 (40 h)
4b	OMe	H	H	H	Nt
4c	CHMe ₂	H	H	Me	Nt
4d	CH=CH-CH=CH		H	H	52 (30 h)
4e	H	H	CH=CH-CH=CH		70 (10h)
4f	H	H	CHO	H	Nt
4g	CHO	H	H	H	75 (40 h)
4h	OMe	H	CHO	H	Nt
4i	OMe	H	H	CHO	74 (15 h)

Nt* no fue trabajado.

Así, se empleó la transposición de Claisen en condiciones mejoradas y no reportadas en la literatura y la reacción de *O*-alquilación de fenoles seleccionados en esta investigación, para introducir grupos alquilo (sustituyentes lipofílicos: parámetro lipofilia es el factor más importante de los procesos ADME-Tox) hacia la posterior cianación, vía reacción de Strecker, con el objetivo de obtener moléculas de interés para futuros estudios biológicos.

Al planear un diseño sintético para nuevos compuestos parecidos a los productos naturales, se debe predecir sus propiedades bioquímicas y su posible comportamiento frente dianas farmacológicas y procesos biológicos de interés científico. También se debe definir y entender los problemas biomédicos relacionados con estas dianas o procesos. Por eso, a continuación se da una caracterización breve de problemas que están en centro de atención del grupo.

1.6 El cáncer y su proliferación

La proliferación neoplásica en condiciones de hipoxia se caracteriza por una alteración del metabolismo, implicando varias características cruciales de cáncer. El crecimiento celular requiere glucosa como la fuente más importante de energía, para generar moléculas de adenosina-5'-trifosfato (ATP). En consecuencia, el consumo de glucosa se incrementa generalmente en células que se dividen rápidamente, tales como las constituyentes de tejidos tumorales invasores.⁵²

De otro lado, las células cancerosas a menudo se encuentran en condiciones de hipoxia, ya que la oxigenación de los tumores por medio de vascularización es por lo general poco eficiente. Dicha condición se comporta como un interruptor metabólico de la fosforilación oxidativa normal a la glicólisis anaerobia, también conocida como efecto Warburg, es decir, glucólisis vía lactato, ruta encontrada muy a menudo en tumores invasivos. Esta adaptación permite que las células malignas produzcan ATP a partir de glucosa, incluso en ausencia de oxígeno, promoviendo el proceso glicolítico mediante la producción de ácido láctico. Como consecuencia, dicho "fenotipo glicolítico" confiere a las células cancerosas la habilidad de adaptarse a los ambientes hostiles hipóxicos, aunque, la eficacia de esta vía metabólica es mucho menor en comparación con la de fosforilación oxidativa (Figura 8).⁵²

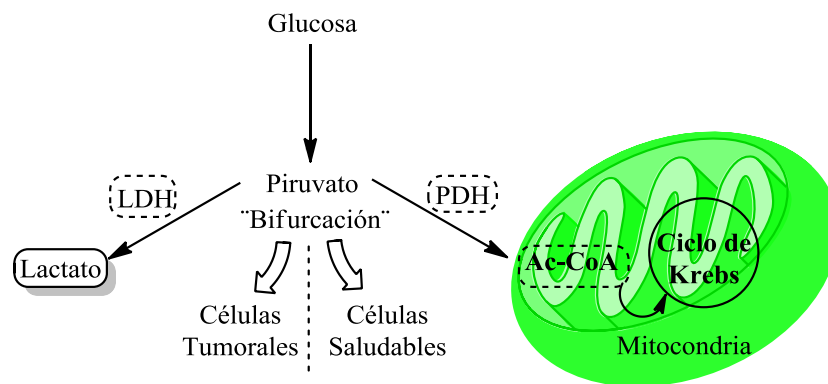


Figura 8. Rutas de adaptación en células cancerígenas

Esta ruta es considerada como característica única del metabolismo de los tumores invasivos bajo condiciones de hipoxia y no se produce en tejidos sanos. Por tanto, está siendo considerada como un objetivo ideal para la terapia selectiva del cáncer, ya que su inhibición afectaría únicamente a las células donde la fosforilación oxidativa ha sido interrumpida, como las células tumorales. Esto significa que la inhibición selectiva del metabolismo de glucosa vía LDH, no debe presentar efectos tóxicos relevantes para las células normales, debido a que éstas aprovechan la degradación normal mitocondrial del piruvato. Por tanto, la inhibición de la LDH empleando los productos finales permitiría encontrar moléculas líderes en tratamientos anticancerígenos.⁵²

1.6.1 Lactato deshidrogenasa (LDH)

La LDH es un enzima oxidorreductasa que cataliza la interconversión de piruvato y lactato utilizando como co-factor nicotinamida adenina dinucleótido (NADH / NAD⁺) (Figura 9). La LDH humana es una enzima tetramérica que puede estar compuesta por tres subunidades de monómeros diferente: LDH-A, LDH-B y LDH-C. Las subunidades A y B se encuentran combinadas en cinco isoformas tetraméricas (hLDH1-5) constituidas de

homotetrámeros, tales como hLDH1 (LDH-B4) y hLDH5 (LDH-A4), y heterotetrámeros, obtenidos de tres posibles combinaciones de subunidades A y B (hLDH2-4). La localización de hLDH1 se limita sobre todo al corazón, donde por lo general, cataliza la oxidación de lactato a piruvato, mientras que la isoforma hLDH5, preferentemente cataliza la reducción de piruvato a lactato y es la principal forma presente en los músculos esqueléticos y en el hígado, las demás isoformas: LDH-2, LDH-3 y LDH-4 se encuentran en el sistema retículo-endotelial y leucocitos, en los pulmones y en los riñones, placenta y páncreas, respectivamente.^{52,53}

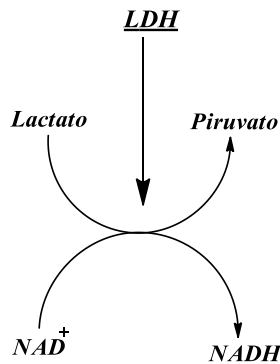
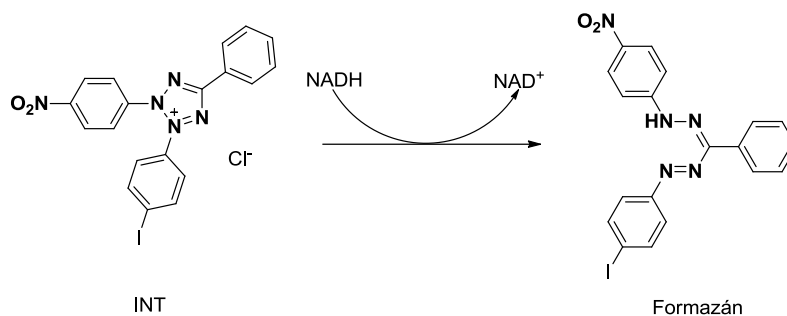


Figura 9. Función de la lactato deshidrogenasa (LDH)

La inhibición de la LDH, dada la posición de esta enzima metabólica, justo después de la "bifurcación" de los destinos del piruvato, se considera una intervención ideal para la terapia selectiva del cáncer ya que, se ha demostrado experimentalmente que su inhibición únicamente afectaría a las células donde la fosforilación oxidativa está comprometida, como es el caso de las células cancerosas. Esto significa que la inhibición de dicho bloque del metabolismo de la glucosa, se espera que no presente efectos tóxicos relevantes para las células normales, que aprovechan la degradación normal mitocondrial del piruvato.⁵²

La inhibición de la actividad de la enzima LDH se determina en un ensayo enzimático en el cual los sustratos y la enzima entra en contacto con los compuestos objeto de estudio, en este caso, - α -aminonitrilos, es decir, la inhibición enzimática estará afectada directamente por la actividad que puedan ejercer los compuestos evaluados. Durante el ensayo, el primer paso es la reducción de NAD^+ a $NADH/H^+$ por la conversión catalizada por la LDH de lactato a piruvato. En una segunda etapa, el catalizador (diaforasa) transfiere H/H^+ desde el $NADH/H^+$ a la sal de tetrazolio (INT: Cloruro de 2-(4-yodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-feniltetrazolio), el cual está implicado en la reacción colorimétrica junto con la oxidación de lactato a piruvato, durante dicho sistema el INT se transforma en un formazán rojo que es detectado a 490 nm ⁵² (Esquema 10).



Esquema 10. Reacción colorimétrica del ensayo enzimático.

Los ensayos de toxicidad *in vitro* pueden ser utilizados para predecir la toxicidad humana y para la evaluación general de los productos químicos. Sin embargo, dichos estudios deben ser verificados mediante ensayos *in vivo* que permitan analizar y visualizar los efectos producidos en el organismo completo. En respuesta a dicha necesidad, como mejora del presente trabajo de investigación, se propone el uso del modelo del pez cebra en el estudio preliminar de la toxicidad.

1.6.2 Modelo del pez cebra (*Danio rerio*)

La estrategia de síntesis orientada a la biología (BIOS) busca fundamentalmente obtener moléculas, partiendo de estructuras existentes en la naturaleza, con posible bioactividad y de baja toxicidad.^{54,55} El objetivo principal de este enfoque consiste en obtener moléculas de bajo peso molecular (tales como los α -aminonitrilos), que presenten una buena permeabilidad celular, es decir, que atraviesen la membrana celular sin dificultad, con el fin de generar perturbaciones en el organismo vivo objeto de estudio. Este enfoque busca, mediante la interacción de los compuestos sintetizados y las macromoléculas presentes en el organismo, dichas perturbaciones pueden ser identificadas mediante estudios dirigidos al análisis de los cambios fenotípicos observados en el organismo.

Los ensayos toxicológicos pueden realizarse en sistemas celulares (ensayos *in vitro*), poco específicos ya que no permiten realizar análisis comportamental de los compuestos en el organismo completo, ó sistemas basados en mamíferos (ensayos *in vivo*), más completos. Sin embargo, estos últimos resultan ser tediosos y costosos, por tanto, es necesaria la implementación de un nuevo modelo útil en ensayos toxicológicos, que permita realizar un análisis completo, ágil, eficaz y económico de nuevas moléculas con posible aplicación farmacológica.⁵⁶

El modelo del pez cebra se propone como modelo toxicológico prometedor en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos, dado que presenta diversas ventajas: pequeño en tamaño (reducción de costo), facilidad de cría y principalmente debido a su

naturaleza simple y transparente durante su morfología inicial (Figura 10). Por tanto, se postula el modelo del embrión del pez cebra como "un modelo frontera" entre los ensayos *in vitro* e *in vivo*, ya que permite analizar de forma sencilla y económica la biodisponibilidad de moléculas prometedoras farmacológicamente.



Figura 10. Imágenes de pez cebra adulto y su desarrollo embrionario.

Los estudios tóxicos en el pez cebra se realizan con base en los cambios fenotípicos observados en el mismo durante el desarrollo embrionario. Además, teniendo como referencia dichos cambios se realiza un análisis *in vivo* de procesos de biodisponibilidad - ADME-Tox (**A**bsorción, **D**istribución, **M**etabolismo, **E**liminación y **T**oxicidad), complementando dicho análisis con el estudio de la relación estructura-actividad (SAR) de las moléculas activas (Figura 11).

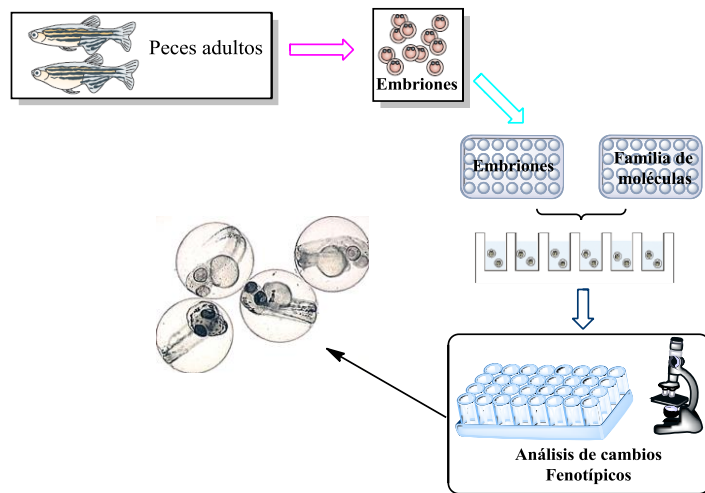


Figura 11. Esquema general de bioensayos en el modelo del pez cebra.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una de las mayores adversidades que se presentan al obtener principios activos de fuentes naturales, es su detección, extracción y elucidación estructural. Esto debido principalmente a los bajos rendimientos, extinción de las especies vegetales, mezclas complejas y técnicas que permitan conocer la estructura de la molécula con su configuración total, problema que no es ajeno a los alcaloides. Del mismo modo, la obtención de los análogos sintéticos se convierten en un reto para la industria farmacéutica y su aliada, la química orgánica sintética, debido a la complejidad de los procesos y a los recientes requerimientos ambientales.

Durante la obtención de nuevas familias de moléculas es un reto constantemente mejorar y, de ser posible, desarrollar nuevos protocolos sintéticos que permitan acceder al sistema de interés mediante el empleo de condiciones suaves de reacción que no sean perjudiciales para el medio ambiente y la salud humana y, que de igual forma, permitan obtener el producto con excelentes rendimientos.

Los estudios reportados sobre alcaloides cianogénicos son limitados, sin embargo, se han reportado diversas condiciones de sintéticas que disminuyen la peligrosidad de la reacción de Strecker, entre ellos, resalta el estudio realizado previamente en el laboratorio, en el cual se emplea el SSA como catalizador de la reacción, el cual elimina la posible emisión de gases tóxicos como resultado del empleo de KCN durante la reacción. De otro lado, la transposición de Claisen ha sido poco estudiada y, por tanto, son pocos los protocolos desarrollados que usen temperaturas inferiores a 200°C, largos tiempos de reacción y solventes diferentes a la DMF y el DCB.

Por esta razón se justifica el diseño de nuevos protocolos sintéticos, sencillos y que implementen principios de química verde, que permitan generar una nueva serie de compuestos análogos a la Gingersohnina con una alta diversidad estructural. De esta manera, atacando las principales desventajas e inconvenientes que presentan los procedimientos actuales, en esta investigación se busca acceder a nuevas pequeñas librerías de compuestos que lleguen a potencializar la posible bioactividad de los análogos obtenidos.

De igual forma, es bien conocida la dificultad de hallar nuevos candidatos a fármacos, la poca eficiencia y el alto costo. Adicional a esto, muchos compuestos que presentan actividades biológicas relevantes, son pocos selectivos, tóxicos y muchas veces no tienen biodisponibilidad oral, lo cual hace difícil su acceso a la célula y por tanto son inactivos. Debido a esto, las investigaciones que envuelven la búsqueda de modelos bioactivos, sintéticos o naturales siempre estarán a la vanguardia del mundo científico.

3. HIPÓTESIS

Según estudios preliminares, se considera viable la obtención de una nueva serie de α -aminonitrilos, análogos al alcaloide Gingersohnina, con fragmentos alílicos, alquílicos y de *p*-hidroxiarilos, obtenidos vía reacción de Strecker. De igual forma, se cree que estos análogos alcaloidales serán productos útiles para la química orgánica y, a su vez, podrán reportarse como moléculas interesantes para posteriores estudios farmacológicos, empleando pruebas preliminares realizadas *in vitro* (LDH) e *in vivo* (modelo del pez cebra), que sustenten la eficacia y bajo riesgo de exposición de los análogos sintéticos.

Además, se prevé, el estudio, mejora y desarrollo de nuevas condiciones de reacción tanto para la reacción de Strecker como para la transposición de Claisen, con lo cual se busca abordar los retos constantes a los que se enfrenta la química orgánica sintética. Así, bajo dichas condiciones, se busca disminuir las exigencias térmicas y largos tiempos de reacción, dirigir la síntesis hacia la obtención de un único producto, evitar reacciones colaterales o en el peor de los casos la degradación estructural de sustratos y productos. Finalmente, se espera obtener los productos de interés con buenos rendimientos y, a futuro, evaluar su posible bioactividad.

4. OBJETIVOS

4.1 General

Establecer las mejores condiciones de reacción para la preparación de α -aminonitrilos con fragmentos alílicos, alquílicos y de *p*-hidroxiarilos, obtenidos vía reacción de Strecker en condiciones y bajo protocolos de química verde.

4.2 Específicos

- ❖ Sintetizar los *O*-alil-éteres de diversos fenoles sustituidos y los *O*-alquil-éteres de la vainillina y el *p*-hidroxibenzaldehído, mediante la aplicación de la reacción de Williamson.
- ❖ Evaluar las mejores condiciones de reacción para llevar a cabo la transposición de Claisen de los *O*-alil-éteres de la vainillina y el *p*-hidroxibenzaldehído.
- ❖ Evaluar las mejores condiciones para la obtención de los nuevos α -aminonitrilos de los derivados alilados, alquilados y transpuestos vía reacción de Strecker.
- ❖ Caracterizar todos los compuestos sintetizados empleando las técnicas instrumentales IR, CG-MS, RMN ^1H Y ^{13}C y sus constantes físicas.
- ❖ Sintetizar cantidades representativas de cada uno de los productos finales para evaluarlos posteriormente usando *in vitro* inhibición enzimática (LDH) e *in vivo* bioensayos toxicológicos (modelo del pez cebra).

5. PARTE EXPERIMENTAL

- ***Materiales y reactivos***

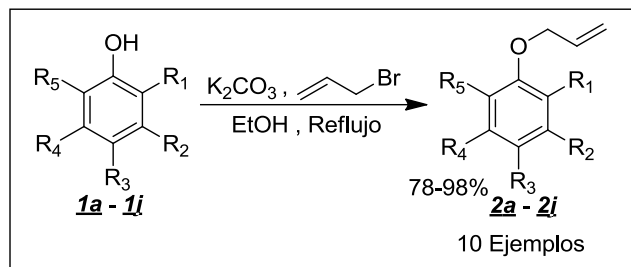
Los reactivos y catalizadores fueron obtenidos comercialmente a través de compañías como Aldrich y Merck; dichas sustancias fueron usadas directamente sin purificación previa. Los disolventes usados en las reacciones y durante la purificación de los productos fueron destilados y secados previamente a su uso.

La composición y monitoreo de las reacciones se realizó mediante cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatoplasmas de Silufol UV₂₄₅ de 0.25 mm de grosor. La separación y purificación de los compuestos se efectuó mediante cromatografía en columna (CC) utilizando como soporte sólido gel de sílice de 60 Mesh y como eluentes se emplearon mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo en proporciones adecuadas.

- ***Equipos***

Los puntos de fusión se midieron en un fusiómetro Fisher-Johns. Los espectros infrarrojo (IR) se realizaron en el equipo Alumex Infralum FT-02 sobre discos de KBr. Los espectros de masas se obtuvieron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II, acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 con ionización por impacto de electrones (EI) de 70 eV. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ¹H, ¹³C y 2D) fueron registrados en un espectrómetro Bruker Avance-400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente.

5.1 Síntesis de *O*-alil-éteres



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
<u>2a</u>	H	H	H	H	H
<u>2b</u>	OMe	H	H	H	H
<u>2c</u>	iso-propilo	H	H	Me	H
<u>2d</u>	C ₄ H ₄ *		H	H	H
<u>2e</u>	H		C ₄ H ₄ *	H	H
<u>2f</u>	H	H	CHO	H	H
<u>2g</u>	CHO	H	H	H	H
<u>2h</u>	OMe	H	CHO	H	H
<u>2i</u>	OMe	H	CHO	H	H
<u>2j</u>	OMe	H	H	H	CHO

* En los casos donde está presente el C₄H₄ corresponde al α y β – naftol, respectivamente

Esquema 11. Reacción de alilación: Obtención de éteres *O*-alilados.

5.1.1 Metodología general

Una mezcla del derivado fenólico 1a - 1i (9.42 mmol) y carbonato de potasio (13.2 mmol) se pusieron en agitación en etanol (28mL) a reflujo durante 1 hora, al cabo de dicho tiempo se agregó el bromuro de alilo (12.26 mmol). El reactor se mantiene a reflujo y se realiza monitoreo por cromatografía en capa fina (CCF) hasta que esta señaló el fin de la reacción. Al culminar la reacción, se enfrió el reactor, se filtró el carbonato y se roto-evaporó el solvente a presión reducida. El remanente se extrajo con acetato de etilo y salmuera (2 x 25 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida; la purificación del producto de interés (2a - 2i) se realizó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo como eluyente.

(Aliloxi)benceno (2a) - [KN25]

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del fenol 1a (0.89 g, 9.42 mmol), carbonato de potasio (1.82 g, 13.2 mmol) y bromuro de alilo (1.48 g, 12.26 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.04 g

(7.75mmol) del correspondiente (Aliloxi)benceno **2a** como un aceite amarillo con rendimiento de 82 %; (10:1 hexano/acetato de etilo); IR: 2969 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1599 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico)}$, 1234 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} , CG: $t_{\text{R}} = 10.19$ min.; EM (IE), m/z (%):134 (M^+ , 100), 94 (50), 66 (40), 41 (90). Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$ (P.M.: 134.18 g/mol).

*1-Aliloxi-2-metoxibenceno (**2b**) – [KN43]*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-metoxifenol **1b** (1.17 g, 9.42 mmol), carbonato de potasio (1.82 g, 13.2 mmol) y bromuro de alilo (1.48 g, 12.26 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.31 g (7.98 mmol) del correspondiente 1-aliloxi-2-metoxibenceno **2b** como un aceite incoloro con rendimiento de 85 %; (10:1 hexano/acetato de etilo); IR: 2963 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1595 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico)}$, 1254 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} , CG: $t_{\text{R}} = 15.23$ min.; EM (IE), m/z (%):164 (M^+ , 100), 94 (60), 66 (40), 41 (90). Fórmula molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (P.M.: 164.20 g/mol).

*2-(Aliloxi)-1-isopropil-4-metilbenceno (**2c**) – [KN20]*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-isopropil-5-metilfenol **1c** (1.55 g, 9.42 mmol), carbonato de potasio (1.82 g, 13.2 mmol) y bromuro de alilo (1.48 g, 12.26 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.16 g (6.03 mmol) del correspondiente 2-(aliloxi)-1-isopropil-4-metilbenceno **2c** como un aceite incoloro con rendimiento de 65 %; (hexano); IR: 2962 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1619 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico)}$, 1511 $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$, 1265 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} , CG: $t_{\text{R}} = 15.20$ min.; EM (IE), m/z (%):190 (M^+ , 80), 175 (100), 147 (50), 121 (70), 105 (40). Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$ (P.M.: 190.28 g/mol).

*1-(Aliloxi)naftaleno (**2d**) – [KN23]*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del naftalen-1-ol **1d** (1.36 g, 9.42 mmol), carbonato de potasio (1.82 g, 13.2 mmol) y bromuro de alilo (1.48 g, 12.26 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.35 g (7.33 mmol) del correspondiente 1-(aliloxi)naftaleno **2d** como un aceite amarillo con rendimiento de 78 %; (hexano); IR: 2869 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1635 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico)}$, 1589 $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$, 1265 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} , CG: $t_{\text{R}} = 18.83$ min.; EM (IE), m/z (%):184 (M^+ , 100), 128 (40), 155 (20). Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$ (P.M.: 184.23 g/mol).

*2-(aliloxi)naftaleno (**2e**) – [KN33]*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del naftalen-2-ol **1e** (1.36 g, 9.42 mmol), carbonato de potasio (1.82 g, 13.2 mmol) y bromuro de alilo (1.48 g, 12.26 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.41 g

(7.65 mmol) del correspondiente 2-(aliloxi)naftaleno **2e** como un aceite amarillo con rendimiento de 81 %; (6:1 hexano/acetato de etilo); IR: 2869 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1635 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico})}$, 1511 $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$, 1218 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} , CG: $t_{\text{R}} = 18.88$ min.; EM (IE), m/z (%):184 (M^+ , 80), 165 (40), 155 (100). Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$ (P.M.: 184.23 g/mol).

4-(aliloxi)benzaldehído (2f) – [KN02]

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 4-hidroxibenzaldehído **1f** (1.15 g, 9.42 mmol), carbonato de potasio (1.82 g, 13.2 mmol) y bromuro de alilo (1.48 g, 12.26 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.27 g (7.84 mmol) del correspondiente 4-(aliloxi)benzaldehído **2f** como un aceite amarillo con rendimiento de 83 %; (20:1 hexano/acetato de etilo); IR: 2823 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1697 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1604 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico})}$, 1511 $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$, 1218 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} , CG: $t_{\text{R}} = 16.25$ min.; EM (IE), m/z (%):162 (M^+ , 90), 133.2 (20), 121 (40), 105 (15), 41 (100). Fórmula molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (P.M.: 162.19 g/mol).

2-(aliloxi)benzaldehído (2g) – [KN28]

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-hidroxibenzaldehído **1g** (1.15 g, 9.42 mmol), carbonato de potasio (1.82 g, 13.2 mmol) y bromuro de alilo (1.48 g, 12.26 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.33 g (8.21 mmol) del correspondiente 2-(aliloxi)benzaldehído **2g** como un aceite amarillo con rendimiento de 87 %; (10:1 hexano/acetato de etilo); IR: 2854 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1681 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1604 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico})}$, 1481 $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$, 1234 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} , CG: $t_{\text{R}} = 15.60$ min.; EM (IE), m/z (%):162 (M^+ , 20), 133.2 (45), 121 (90), 105 (30), 41 (100). Fórmula molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (P.M.: 162.19 g/mol).

4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído (2h) – [KN01]

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 4-hidroxibenzaldehído **1h** (1.43 g, 9.42 mmol), carbonato de potasio (1.82 g, 13.2 mmol) y bromuro de alilo (1.48 g, 12.26 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.75 g (9.11 mmol) del correspondiente 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído **2h** como un aceite amarillo con rendimiento de 97 %; (20:1 hexano/acetato de etilo); IR: 2838 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1680 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1586 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico})}$, 1465 $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$, 1265 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$, 1232 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$, cm^{-1} , CG: $t_{\text{R}} = 17.30$ min.; EM (IE), m/z (%):192 (M^+ , 70), 177 (45), 151 (30), 121 (30), 41 (100). Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (P.M.: 192.21 g/mol).

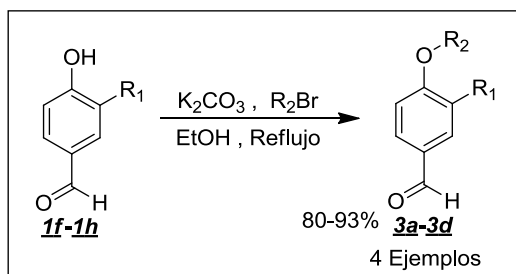
3-(aliloxi)-4-metoxibenzaldehído (**2i**) – [KN21]

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído **1i** (1.43 g, 9.42 mmol), carbonato de potasio (1.82 g, 13.2 mmol) y bromuro de alilo (1.48 g, 12.26 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.48 g (7.72 mmol) del correspondiente 3-(aliloxi)-4-metoxibenzaldehído **2i** como un aceite incoloro con rendimiento de 82 %; (10:1 hexano/acetato de etilo); IR: 2754 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1680 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1604 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico})}$, 1481 $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$, 1234 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} , CG: $t_{\text{R}} = 16.45$ min.; EM (IE), m/z (%): 192 (M^+ , 100), 177 (50), 151 (20), 121 (45), 41 (35). Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (P.M.: 192.21 g/mol).

2-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído (**2j**) – [KN41]

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído **1j** (1.43 g, 9.42 mmol), carbonato de potasio (1.82 g, 13.2 mmol) y bromuro de alilo (1.48 g, 12.26 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.67 g (8.66 mmol) del correspondiente 2-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído **2j** como un aceite incoloro con rendimiento de 92 %; (5:1 hexano/acetato de etilo); IR: 2946 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1689 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1607 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico})}$, 1481 $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$, 1265 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} , CG: $t_{\text{R}} = 17.71$ min.; EM (IE), m/z (%): 192 (M^+ , 50), 164.2 (20), 151 (100), 136 (40), 108 (50). Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (P.M.: 162.19 g/mol).

5.2 Síntesis de O-alkil-éteres



Compuesto	R ₁	R ₂
3a	H	C ₄ H ₉
3b	H	C ₈ H ₁₇
3c	OMe	C ₄ H ₉
3d	OMe	C ₈ H ₁₇

Esquema 12. Reacción de alquilación: Obtención de éteres O-alkilados.

5.2.1 Metodología general

Una mezcla del derivado fenólico **1f** - **1h** (9.42 mmol) y carbonato de potasio (13.2 mmol) se pusieron en agitación en etanol (28mL) a reflujo durante 1 hora, al cabo de dicho tiempo se agregó, según el caso, el 1-bromobutano ó el 1-bromooctano (12.26 mmol). El reactor se

mantiene a reflujo y se realizó monitoreo por cromatografía en capa fina (CCF) hasta que esta señalo el fin de la reacción. Al culminar la reacción, se enfrió el reactor, se filtró el carbonato y se roto-evaporó el solvente a presión reducida. El remanente se extrajo con acetato de etilo y salmuera (2 x 25 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida; la purificación del producto de interés (**3a** - **3d**) se realizó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo como eluente.

*4-Butoxibenzaldehído (**3a**) – [KN34]*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 4-hidroxibenzaldehído **1f** (1.15 g, 9.42 mmol), carbonato de potasio (1.82 g, 13.2 mmol) y 1-bromobutano (1.48 g, 12.26 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.51 g (8.47 mmol) del correspondiente 4-butoxibenzaldehído **3a** como un aceite incoloro con rendimiento del 90 %; (15:1 hexano/acetato de etilo); IR: 2869 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1697 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1465 $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$, 1265 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} ; CG: $t_{\text{R}} = 17.73$ min.; EM (IE), m/z (%): 178 (M^{+} , 65), 121 (100), 65 (25). Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (P.M.: 178.23 g/mol).

*4-Octiloxibenzaldehído (**3b**) – [KN35]*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 4-hidroxibenzaldehído **1f** (1.15 g, 9.42 mmol), carbonato de potasio (1.82 g, 13.2 mmol) y 1-bromooctano (1.48 g, 12.26 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.76 g (7.54 mmol) del correspondiente 4-octiloxibenzaldehído **3b** como un aceite incoloro con rendimiento del 80 %; (25:1 hexano/acetato de etilo); IR: 2854 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1697 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1465 $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$, 1265 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} ; CG: $t_{\text{R}} = 22.47$ min.; EM (IE), m/z (%): 234 (M^{+} , 80), 123 (100), 71 (40), 41 (50). Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (P.M.: 234.33 g/mol).

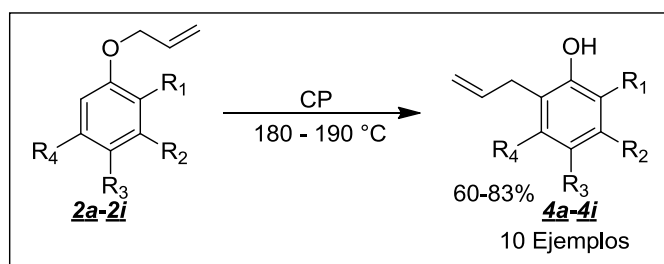
*4-Butoxi-3-metoxibenzaldehído (**3c**) – [KN19]*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 4-hidroxibenzaldehído **1h** (1.43 g, 9.42 mmol), carbonato de potasio (1.82 g, 13.2 mmol) y 1-bromobutano (1.80 g, 24.51 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.74 g (8.35 mmol) del correspondiente 4-butoxi-3-metoxibenzaldehído **3c** como un aceite incoloro con rendimiento del 89 %; (6:1 hexano/acetato de etilo); IR: 2869 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1681 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1465 $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$, 1265 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} ; CG: $t_{\text{R}} = 19.96$ min.; EM (IE), m/z (%): 208 (M^{+} , 60), 152 (100), 109 (20), 41 (20). Fórmula molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (P.M.: 208.25 g/mol).

3-Metoxi-4-octiloxibenzaldehído (**3d**) – [KN24]

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído **1h** (1.43 g, 9.42 mmol), carbonato de potasio (1.82 g, 13.2 mmol) y 1-bromooctano (1.80 g, 24.51 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 2.42 g (9.14 mmol) del correspondiente 3-metoxi-4-octiloxibenzaldehído **3d** como un aceite incoloro con rendimiento del 93 %; (10:1 hexano/acetato de etilo); IR: 2854 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1681 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1465 $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$, 1265 $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$ cm^{-1} ; CG: $t_{\text{R}} = 24.12$ min.; EM (IE), m/z (%): 264 (M^{+} , 40), 152 (100), 71 (10), 41 (30). Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (P.M.: 264.36 g/mol).

5.3 Síntesis de 2-alil-fenoles vía transposición de Claisen – Estudio de la reacción



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
4a	H	H	H	H	H
4b	OMe	H	H	H	H
4c	iso-propilo	H	H	Me	H
4d	C ₄ H ₄ *		H	H	H
4e	H		C ₄ H ₄ *	H	H
4f	H	H	CHO	H	H
4g	CHO	H	H	H	H
4h	OMe	H	CHO	H	H
4i	OMe	H	CHO	H	H
4j	OMe	H	H	H	CHO

* En los casos donde está presente el C₄H₄ corresponde al α y β – naftol, respectivamente

Esquema 13. Transposición de Claisen bajo condiciones de química verde: Obtención de los derivados transpuestos.

5.3.1 Metodología General

En un balón de 15mL se adicionó el compuesto alilado (**2a** - **2i**) (9.86mmol) y el carbonato de propileno (7.34mmol). El reactor se sometió a calentamiento (180-190 °C) y la reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina (CCF) hasta que esta señaló el fin de la reacción. Al culminar la reacción, se enfrió el reactor y, el crudo de reacción se

purificó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo como eluyente para obtener el producto de interés (**4a** - **4i**).

*2-Alilfenol (**4a**) – [KN31]*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del (Aliloxi)benceno **2a** (1.32 g, 9.86 mmol) y carbonato de propileno (0.74 g, 7.34 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.96 g (7.20 mmol) del correspondiente 2-alilfenol **4a** como un aceite incoloro con rendimiento del 74 %; (20:1 hexano/acetato de etilo); IR: 3455 $\nu_{(\text{OH})}$, 2977 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1635 - 1589 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico})}$, 1496 $\nu_{(\text{C-H})}$, 1265 $\nu_{(\text{C-C})}$ cm^{-1} . Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$ (P.M.: 134.18 g/mol).

*2-Alil-6-metoxifenol (**4b**) – [KN45]*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 1-aliloxi-2-metoxibenceno **2b** (1.62 g, 9.86 mmol) y carbonato de propileno (0.74 g, 7.34 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.29 g (7.89 mmol) del correspondiente 2-alil-6-metoxifenol **4b** como un aceite amarillo con rendimiento del 80 %; (10:1 hexano/acetato de etilo); IR: 3438 $\nu_{(\text{OH})}$, 2965 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1633 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico})}$, 1496 $\nu_{(\text{C-H})}$, 1265 $\nu_{(\text{C-C})}$ cm^{-1} . Fórmula molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (P.M.: 164.20 g/mol).

*2-Alil-6-isopropil-3-metoxifenol (**4c**) – [KN29]*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(aliloxi)-1-isopropil-4-metilbenceno **2c** (1.89 g, 9.86 mmol) y carbonato de propileno (0.74 g, 7.34 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.39 g (7.30 mmol) del correspondiente 2-alil-6-isopropil-3-metoxifenol **4c** como un aceite incoloro con rendimiento del 74 %; (hexano); IR: 3548 $\nu_{(\text{OH})}$, 2962 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1635 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico})}$, 1450 $\nu_{(\text{C-H})}$, 1265 $\nu_{(\text{C-C})}$ cm^{-1} ; CG: $t_{\text{R}} = 16.50$ min.; EM (IE), m/z (%): 190 (M^+ , 50), 175 (100), 147 (50), 115 (20), 91 (20). Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$ (P.M.: 190.28 g/mol).

*2-Alilnaftalen-1-ol (**4d**) – [KN30]*

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 1-(aliloxi)naftaleno **2d** (1.82 g, 9.86 mmol) y carbonato de propileno (0.74 g, 7.34 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.33 g (7.20 mmol) del correspondiente 2-alilnaftalen-1-ol **4d** como un aceite amarillo con rendimiento del 73 %; (10:1 hexano/acetato de etilo); IR: 3448 $\nu_{(\text{OH})}$, 2933 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1635 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico})}$, 1450 $\nu_{(\text{C-H})}$, 1265 $\nu_{(\text{C-C})}$ cm^{-1} . Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$ (P.M.: 184.23 g/mol).

3-Alilnaftalen-2-ol (**4e**) – [KN44]

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(aliloxi)naftaleno **2e** (1.82 g, 9.86 mmol) y carbonato de propileno (0.74 g, 7.34 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.33 g (7.20 mmol) del correspondiente 2-alilnaftalen-2-ol **4e** como un aceite amarillo con rendimiento del 80 %; (6:1 hexano/acetato de etilo); IR: 3440 $\nu_{(\text{OH})}$, 2915 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1635 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico})}$, 1434 $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$, 1265 $\nu_{(\text{C}-\text{C})}$ cm^{-1} ; CG: $t_{\text{R}} = 20.09$ min.; EM (IE), m/z (%): 184 (M^+ , 100), 152 (20), 128 (50). Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$ (P.M.: 184.23 g/mol).

3-Alil-4-hidroxibenzaldehído (**4f**) – [KN04]

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 4-(aliloxi)benzaldehído **2f** (1.60 g, 9.86 mmol) y carbonato de propileno (0.74 g, 7.34 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.28 g (7.89 mmol) del correspondiente 3-Alil-4-hidroxibenzaldehído **4f** como un aceite amarillo con rendimiento del 80 %; (25:1 hexano/acetato de etilo); IR: 3363 $\nu_{(\text{OH})}$, 2838 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1666 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1589 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico})}$, 1434 $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$, 1280 $\nu_{(\text{C}-\text{C})}$ cm^{-1} ; CG: $t_{\text{R}} = 18.71$ min.; EM (IE), m/z (%): 162 (M^+ , 100), 133 (30), 105 (25), 77 (30). Fórmula molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (P.M.: 162.19 g/mol).

3-Alil-2-hidroxibenzaldehído (**4g**) – [KN32]

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 2-(aliloxi)benzaldehído **2g** (1.60 g, 9.86 mmol) y carbonato de propileno (0.74 g, 7.34 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.31 g (8.10 mmol) del correspondiente 3-Alil-2-hidroxibenzaldehído **4g** como un aceite amarillo con rendimiento del 82 %; (25:1 hexano/acetato de etilo); IR: 3178 $\nu_{(\text{OH})}$, 2838 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1650 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1481 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico})}$, 1450 $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$, 1280 $\nu_{(\text{C}-\text{C})}$ cm^{-1} ; CG: $t_{\text{R}} = 14.46$ min.; EM (IE), m/z (%): 162 (M^+ , 100), 135 (50), 115 (70), 77 (55), 51 (30). Fórmula molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$ (P.M.: 162.19 g/mol).

3-Alil-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (**4h**) – [KN03]

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído **2h** (1.89 g, 9.86 mmol) y carbonato de propileno (0.74 g, 7.34 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.57 g (8.17 mmol) del correspondiente 3-Alil-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído **4h** como un sólido blanco con rendimiento del 83 %; (20:1 hexano/acetato de etilo); Punto de fusión 82 – 84 °C. IR: 3270 $\nu_{(\text{OH})}$, 2946 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1666 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1589 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico})}$, 1465 $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$, 1265 $\nu_{(\text{C}-\text{C})}$ cm^{-1} ; CG: $t_{\text{R}} = 19.30$ min.; EM (IE), m/z (%): 192 (M^+ , 100), 177 (10), 163 (15), 131 (30), 103 (40), 90 (20). Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (P.M.: 192.21 g/mol).

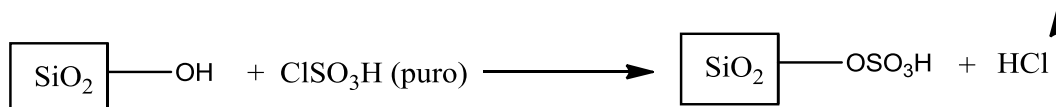
2-Alil-3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (**4i**) – [KN42]

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 3-(aliloxi)-4-metoxibenzaldehído **2i** (1.89 g, 9.86 mmol) y carbonato de propileno (0.74 g, 7.34 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1.14 g (5.92 mmol) del correspondiente 2-Alil-3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído **4i** como un aceite amarillo con rendimiento del 60 %; (10:1 hexano/acetato de etilo); IR: 3190 $\nu_{(\text{OH})}$, 2935 $\nu_{(=\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1689 $\nu_{(\text{C}=\text{O})}$, 1576 $\nu_{(\text{C}=\text{C Alilico})}$, 1465 $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$, 1265 $\nu_{(\text{C}-\text{C})}$ cm^{-1} ; CG: $t_{\text{R}} = 23.30$ min.; EM (IE), m/z (%): 192 (M^+ , 80), 177 (30), 163 (20), 90 (100). Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (P.M.: 192.21 g/mol).

5.4 Síntesis de α -aminonitrilos vía reacción de Strecker

5.4.1 Síntesis del ácido soportado

La síntesis del catalizador se realizó según el procedimiento descrito por Zolfigol,⁴¹ en el cual, se soportó ácido clorosulfónico sobre gel de sílice (SiO_2). Se adicionó gel de sílice (5 g, 8.32 mmol) en un matraz de 200 mL, el cual estaba equipado con un embudo de goteo que contenía ácido clorosulfónico (1.94 g, 16.66 mmol) y una trampa de agua para recolectar el HCl (gas). El ácido clorosulfónico se añadió gota a gota y se dejó en agitación permanente. Después de completar la adición, la mezcla se agitó hasta garantizar que dejaron de salir vapores, con lo cual se obtuvieron 6.33 g de un sólido de color blanco correspondiente al ácido sulfúrico soportado sobre gel de sílice (SSA).

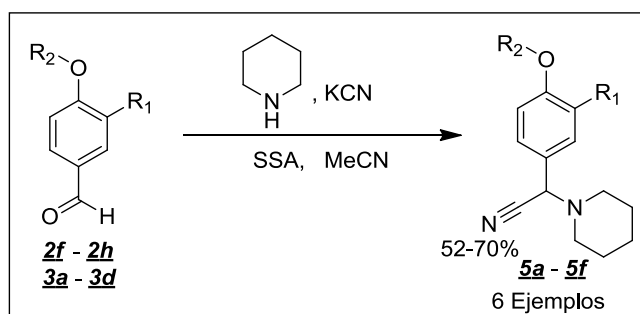


Esquema 14. Síntesis del catalizador ácido soportado: SSA.

Una vez culminada la reacción, se procedió a determinar la acidez del catalizador, para ello se realizó la titulación de una solución acuosa del sólido obtenido.

La titulación se llevó a cabo utilizando una solución 0.042 M de NaOH (como este no es un estándar primario, el valor reportado es el obtenido luego de la titulación previa con una solución 0.1 M de ácido oxálico) y fenolftaleína como indicador (solución al 1 % p/v), con lo cual se obtuvo que la acidez del catalizador fue de 2,142 meq-g / gr de catalizador.

5.4.2 Síntesis de los α -aminonitrilos



Compuesto.	R ₁	R ₂
<u>5a</u>	H	C ₃ H ₅
<u>5b</u>	OMe	C ₃ H ₅
<u>5c</u>	H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃
<u>5d</u>	OMe	-(CH ₂) ₃ -CH ₃
<u>5e</u>	H	-(CH ₂) ₇ -CH ₃
<u>5f</u>	OMe	-(CH ₂) ₇ -CH ₃

Esquema 15. Reacción de Strecker bajo condiciones de química verde: Obtención de α -aminonitrilos.

5.4.2.1 Metodología general

Una mezcla de benzaldehído **2f - 2h**; **3a - 3d** (3 mmol) y piperidina (2 mmol) se pusieron en agitación en acetonitrilo (15mL) a temperatura ambiente durante 1 hora, al cabo de dicho tiempo se agregó, el catalizador ácido soportado (SSA: 0.8g) y el cianuro de potasio (KCN: 3 mmol). El reactor se mantuvo a temperatura ambiente y se realizó monitoreo por cromatografía en capa fina (CCF) hasta que esta señalo el fin de la reacción. Al culminar la reacción, se filtró el catalizador y el cianuro remanente. El remanente se extrajo con acetato de etilo y salmuera (2 x 25 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida; la purificación del producto de interés (**5a - 5f**) se realizó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo como eluente.

2-(4-(aliloxi)fenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo (**5a**) – [KN38]

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 4-(aliloxi)benzaldehído **2f** (0.486 g, 3 mmol), piperidina (0.128 g, 1.5 mmol), SSA (0.8 g) y KCN (0.20 g, 3 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.19 g (0.75 mmol) del correspondiente 2-(4-(aliloxi)fenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5a** como un sólido blanco con rendimiento de 50 %; (10:1 hexano/acetato de etilo); IR: 2854 $\nu_{\text{(=CH}_{\text{Ar}})}$, 2298 $\nu_{\text{(nitrilo)}}$, 1604 $\nu_{\text{(C=C Alilico)}}$, 1511 $\nu_{\text{(C-H)}}$, 1465 $\nu_{\text{(C-H)}}$, 1249 $\nu_{\text{(C-C)}}$ cm^{-1} . ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), $\delta_{\text{(ppm)}}$: 7.17 (2, d, J = 7.49 Hz, H_{ph}), 6.87 (2, d, J = 7.50 Hz, H_{ph}), 5.86 (1, m,

CH₂CHCH₂-), 5.2 (1, s, -CH-CN), 5.16 (2, m, CH₂CHCH₂-), 4.60 (2, m, CH₂CHCH₂-), 3.09 (4, m, H_{Piperinina}), 1.67 (4, m, H_{Piperinina}), 1.58 (2, m, H_{Piperinina}). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 155.57, 134.47, 128.42, 128.42, 123.72, 117.53, 116.69, 115.71, 115.71, 70.05, 64.71, 51.25, 51.25, 24.68, 24.68, 23.42. CG: t_R = 23.68 min.; EM (IE), m/z (%): 256 (M⁺, 30), 172 (90), 84 (30), 41 (100). Fórmula molecular: C₁₆H₂₀N₂O (P.M.: 256.34 g/mol).

2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo (5b) – [KN36]

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído **1h** (0.576 g, 3 mmol), piperidina (0.128 g, 1.5 mmol), SSA (0.8 g) y KCN (0.20 g, 3 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.29 g (1.00 mmol) del correspondiente 2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5b** como un sólido blanco con rendimiento de 67 %; (5:1 hexano/acetato de etilo); IR: 2931 ν_(=CH_{Ar}), 2215 ν_(nitrilo), 1589 ν_(C=C Alilico), 1511 ν_(C-H), 1465 ν_(C-H), 1265 ν_(C-C) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 6.85 (1, m, H_{ph}), 6.84 (1, m, H_{ph}), 6.81 (1, m, H_{ph}), 5.86 (1, m, CH₂CHCH₂-), 5.16 (2, m, CH₂CHCH₂-), 4.88 (1, s, -CH-CN), 4.60 (2, d, J = 6.28 Hz, CH₂CHCH₂-), 3.81 (3, s, OMe), 2.54 (4, m, H_{Piperinina}), 1.66 (4, m, H_{Piperinina}), 1.61 (2, m, H_{Piperinina}). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 149.58, 142.59, 134.47, 123.73, 121.02, 118.19, 117.53, 116.69, 109.15, 71.18, 65.51, 56.79, 51.25, 51.25, 24.68, 24.68, 23.42. CG: t_R = 25.11 min.; EM (IE), m/z (%): 286 (M⁺, 10), 202 (60), 162 (25), 84 (100). Fórmula molecular: C₁₇H₂₂N₂O₂ (P.M.: 286.37 g/mol).

2-(4-butoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo (5c) – [KN39]

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 4-butoxibenzaldehído **3a** (0.53 g, 3 mmol), piperidina (0.128 g, 1.5 mmol), SSA (0.8 g) y KCN (0.20 g, 3 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.21 g (0.78 mmol) del correspondiente 2-(4-butoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5c** como un sólido blanco con rendimiento de 52 %; (10:1 hexano/acetato de etilo); IR: 2933 ν_(=CH_{Ar}), 1523 ν_(C-H), 1465 ν_(C-H), 1265 ν_(C-C) cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 7.27 (2, d, J = 7.33 Hz, H_{ph}), 6.92 (2, d, J = 7.47, H_{ph}), 5.22 (1, s, -CH-CN), 3.99 (2, t, J = 4.7 Hz, H_{butilo}), 2.65 (4, dt, J = 5.28 Hz, H_{Piperinina}), 1.73 (2, m, H_{butilo}), 1.65 (4, m, H_{Piperinina}), 1.63 (2, m, H_{Piperinina}), 1.44 (2, m, H_{butilo}), 0.99 (3, m, H_{butilo}). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 155.84, 128.78, 128.78, 123.66, 116.69, 115.14, 115.14, 69.84, 64.71, 51.25, 51.25, 30.51, 24.68, 24.68, 23.42, 19.94, 14.02. CG: t_R = 24.89 min.; EM (IE), m/z (%): 272 (M⁺, 20), 188 (45), 132 (100), 84 (20). Fórmula molecular: C₁₇H₂₄N₂O (P.M.: 272.39 g/mol).

2-(4-butoxi-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo (5d) – [KN37]

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 4-butoxi-3-metoxibenzaldehído **3c** (0.62 g, 3 mmol), piperidina (0.128 g, 1.5 mmol), SSA (0.8 g) y KCN (0.20 g, 3 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.24 g (0.78 mmol) del correspondiente 2-(4-butoxi-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5d** como un sólido blanco con rendimiento de 55 %; (10:1 hexano/acetato de etilo); IR: 2945 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1511 $\nu_{(\text{C-H})}$, 1465 $\nu_{(\text{C-H})}$, 1265 $\nu_{(\text{C-C})}$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.07 (1, s, H_{ph}), 7.03 (1, d, $J = 2.31$, H_{ph}), 7.02 (1, d, $J = 2.33$, H_{ph}), 5.25 (1, s, $-\text{CH-CN}$), 4.01 (2, t, $J = 4.39$ Hz, H_{butilo}), 3.83 (3, s, OMe), 2.54 (4, dt, $J = 5.49$ Hz, $\text{H}_{\text{Piperinina}}$), 1.75 (2, m, H_{butilo}), 1.67 (4, m, $\text{H}_{\text{Piperinina}}$), 1.58 (2, m, $\text{H}_{\text{Piperinina}}$), 1.42 (2, m, H_{butilo}), 1.00 (3, t, $J = 6.55$ Hz, H_{butilo}). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 149.50, 142.75, 123.75, 121.1, 118.11, 116.69, 108.88, 70.64, 65.51, 56.79, 51.25, 51.25, 30.51, 24.68, 24.68, 23.42, 19.94, 14.02. CG: $t_{\text{R}} = 25.11$ min.; EM (IE), m/z (%): 302 (M^+ , 0), 272 (30), 188 (55), 132 (100), 84 (25). Fórmula molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (P.M.: 302.41 g/mol).

2-(4-(octiloxi)fenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo (5e) – [KN46]

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 4-octiloxibenzaldehído **3b** (0.70 g, 3 mmol), piperidina (0.128 g, 1.5 mmol), SSA (0.8 g) y KCN (0.20 g, 3 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.24 g (0.78 mmol) del correspondiente 2-(4-(octiloxi)fenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5e** como un sólido blanco con rendimiento de 51 %; (10:1 hexano/acetato de etilo); IR: 2932 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 1532 $\nu_{(\text{C-H})}$, 1265 $\nu_{(\text{C-C})}$ cm^{-1} . ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 7.27 (4, d, $J = 7.58$ Hz, H_{ph}), 6.92 (4, d, $J = 7.42$ Hz, H_{ph}), 5.24 (1, s, $-\text{CH-CN}$), 3.95 (2, t, $J = 7.52$ Hz, H_{octilo}), 2.52 (4, dt, $J = 5.26$ Hz, $\text{H}_{\text{Piperinina}}$), 1.73 (2, m, H_{octilo}), 1.66 (4, m, $\text{H}_{\text{Piperinina}}$), 1.57 (2, m, $\text{H}_{\text{Piperinina}}$), 1.31 (10, m, H_{octilo}), 0.99 (3, t, $J = 6.52$ Hz, H_{octilo}). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3), $\delta_{(\text{ppm})}$: 155.84, 128.78, 128.78, 123.66, 116.69, 115.14, 115.14, 69.64, 64.71, 51.25, 51.25, 31.65, 29.06, 28.96, 28.71, 26.49, 24.68, 24.68, 23.42, 22.94, 14.02. CG: $t_{\text{R}} = 26.12$ min.; EM (IE), m/z (%): 328 (M^+ , 0), 272 (30), 188 (55), 132 (100), 84 (25). Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$ (P.M.: 328.25 g/mol).

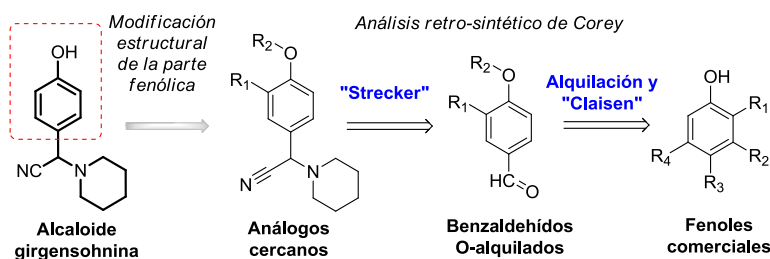
2-(3-metoxi-4-(octiloxi)fenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo (5f) – [KN26]

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir del 3-metoxi-4-octiloxibenzaldehído **3d** (0.79 g, 3 mmol), piperidina (0.128 g, 1.5 mmol), SSA (0.8 g) y KCN (0.20 g, 3 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 0.38 g (1.06 mmol) del correspondiente 2-(3-metoxi-4-(octiloxi)fenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5f** como un sólido blanco con rendimiento de 70 %; (10:1 hexano/acetato de etilo); IR: 2931 $\nu_{(\text{CH}_{\text{Ar}})}$, 2215 $\nu_{(\text{nitrilo})}$, 1511 $\nu_{(\text{C-H})}$, 1465 $\nu_{(\text{C-H})}$, 1265 $\nu_{(\text{C-C})}$ cm^{-1} . ^1H RMN (400

MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 7.03 (3, m, H_{ph}), 5.30 (1, s, -CH-CN), 4.01 (2, t, J = 4.64 Hz, H_{octilo}), 3.83 (3, s, OMe), 2.65 (4, dt, J = 5.18 Hz, H_{Piperinina}), 1.75 (2, m, H_{octilo}), 1.65 (4, m, H_{Piperinina}), 1.63 (2, m, H_{Piperinina}), 1.34 (10, m, H_{octilo}), 0.99 (3, t, J = 6.55 Hz, H_{octilo}). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃), δ_(ppm): 149.50, 142.75, 123.75, 121.11, 118.11, 116.69, 108.88, 70.35, 65.51, 56.79, 51.25, 51.25, 31.65, 29.06, 28.96, 28.71, 26.49, 24.68, 24.68, 23.42, 22.94, 14.02. CG: t_R = 25.11 min.; EM (IE), m/z (%): 302 (M⁺, 0), 272 (30), 188 (55), 132 (100), 84 (25). Fórmula molecular: C₂₂H₃₄N₂O₂ (P.M.: 358.52 g/mol).

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De acuerdo con el plan desarrollado, la preparación de análogos de la girgensohnina (α -aminonitrilos con fragmentos de *p*-hidroxiarilos) se ejecutó vía ruta lineal compuesta de tres pasos a partir de fenoles comerciales utilizando previa reacción de alilación, la transposición de Claisen térmica y la reacción de Strecker catalizada de tres componentes. Diseño racional de los productos deseados se realizó de acuerdo con el análisis retro-sintético del alcaloide Girgensohnina como modelo (prototipo) (Esquema 16) teniendo en cuenta que: 1. Aunque la transposición de Claisen ha sido estudiada a fondo, son pocos los protocolos desarrollados que usen temperaturas inferiores a 200°C, largos tiempos de reacción y solventes diferentes a la DMF y el DCB; 2. Los estudios reportados sobre alcaloides cianogénicos son limitados, sin embargo, se han reportado diversas condiciones sintéticas que disminuyen la peligrosidad de la reacción de Strecker.



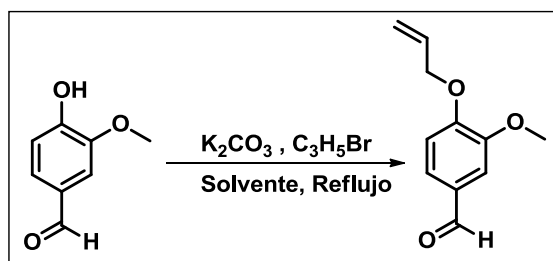
Esquema 16. Análisis retro-sintético de Corey usando un "target", Girgensohnina.

El desarrollo de este esquema permitió en primer lugar obtener nuevos análogos con las características físico-químicas adecuadas para examinar su comportamiento frente diferentes procesos biológicos (bioensayos), segundo, encontrar nuevas condiciones de reacción que permitieron disminuir los tiempos y aumentar, en todos los casos, el rendimiento de la reacción. A continuación se discuten los tres pasos mencionados que permitieron lograr los objetivos trazados de esta tesis.

6.1 Síntesis de *O*-alil-éteres

Inicialmente, se procedió evaluar las condiciones óptimas de reacción a emplear durante esta etapa sintética. Para ello, se evaluaron las condiciones previamente empleadas en el laboratorio, en las cuales se empleaba la acetona como solvente y las relaciones molares indicadas, sin embargo, buscando mejorar las condiciones de reacción y de ser posibles mejorar el rendimiento disminuyendo el tiempo de reacción, se procedió evaluar el etanol como medio de solvente, empleando relaciones molares inferiores a las empleadas

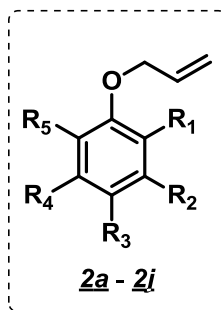
anteriormente en el laboratorio. Por tanto, se escogió dicho protocolo como el indicado para llevar a cabo la síntesis de los correspondiente *O*-alil-éteres.



Condiciones de Reacción

Solvente	Eq-gr Fenol	Eq-gr K ₂ CO ₃	Eq-gr C ₃ H ₅ Br	t _{RX} (h)	Rto (%)
Acetona	1	2.5	2.5	6	85
Etanol	1	1.4	1.3	6	97

Así, para lograr sintetizar los *O*-alil-derivados y los α -aminonitrilos finales del plan sintético, inicialmente se preparó una serie de *O*-alil-éteres (**2a** - **2j**) (Figura 11) a través de la condensación de diversos derivados fenólicos con bromuro de alilo en presencia de carbonato de potasio en etanol a reflujo (2 – 18 h) (ver, Esquema 17). La purificación del producto de interés (**2a** - **2i**) se realizó mediante cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo como eluente.



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
2a	H	H	H	H	H
2b	OMe	H	H	H	H
2c	iso-propilo	H	H	Me	H
2d	C ₄ H ₄ *		H	H	H
2e	H	C ₄ H ₄ *		H	H
2f	H	H	CHO	H	H
2g	CHO	H	H	H	H
2h	OMe	H	CHO	H	H
2i	OMe	H	CHO	H	H
2j	OMe	H	H	H	CHO

* En los casos donde está presente el C₄H₄ corresponde al α y β - naftol, respectivamente

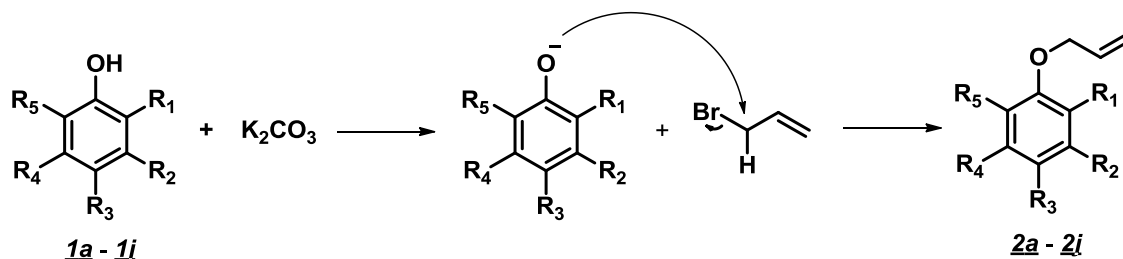
Figura 11. Diversos *O*-alil-éteres sintetizados

La condensación mencionada generó los *O*-alil-éteres de interés (2a - 2j) con excelentes rendimientos y tiempos de reacción aceptables (Tabla 3). En cada caso al comparar la naturaleza de todos los derivados fenólicos empleados como precursores, se deduce que la reacción no se ve afectada por la presencia de grupos electroatrayentes o electrodonadores que se encuentren sustituyendo el anillo aromático. Igualmente, se puede deducir que la presencia de dichos grupos no representa impedimento estérico alguno para que la reacción ocurra efectivamente.

Tabla 3. Reacción de alilación: tiempos de reacción y rendimientos

Compuesto	t (h)	Rto (%)
<u>2a</u>	6	82
<u>2b</u>	3	85
<u>2c</u>	18	65
<u>2d</u>	7	78
<u>2e</u>	6	81
<u>2f</u>	2.5	83
<u>2g</u>	4	87
<u>2h</u>	2	97
<u>2i</u>	2	92
<u>2j</u>	2	82

La formación de los *O*-alil-éteres (2a- 2j) ocurre a través de mecanismo S_N2 de dos etapas que inicia con la generación de un alcóxido, altamente reactivo, mediante la de-protonación del derivado fenólico seguido de un ataque al haluro de alquilo primario, que dada la polaridad del enlace, actúa como electrófilo (Esquema 17). Este protocolo comúnmente se conoce como la síntesis de Williamson, la cual generalmente se realiza con haloalcanos primarios, como el bromuro de alilo, dado que los alcóxidos son bases fuertes y producen eliminación con sustratos secundarios y terciarios.



Esquema 17. Mecanismo reacción de alilación

Todos los *O*-alil-éteres (2a - 2j) preparados se obtuvieron como aceites estables lo que permitió el análisis de sus propiedades físico-químicas. Como estos compuestos son demasiado simples y conocidos en la literatura científica se limitó hacer análisis cromatográfico acoplado con masas (CG-MS) y espectroscópico (IR) que indican sin

equivocación a la fórmula condensada de estos fenoles e identifican grupos funcionales de su estructura.

Los datos obtenidos por espectroscopia infrarroja (IR) permitieron relacionar coherentemente las bandas de absorción presentes en el espectro, correspondientes a los grupos funcionales en cada una de las moléculas obtenidas. La desaparición de la banda de tensión y flexión del grupo OH y la presencia de bandas características del grupo $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$, alrededor de $1680\text{-}1620\text{ cm}^{-1}$ junto con la banda característica de tensión C-O-C ubicada alrededor de $1275\text{-}1260\text{ cm}^{-1}$ confirman el éxito del proceso sintético. Otras bandas importantes corresponden a las vibraciones de tensión C-H aromática en la región de $3020\text{-}2980\text{ cm}^{-1}$ (Figura 12).

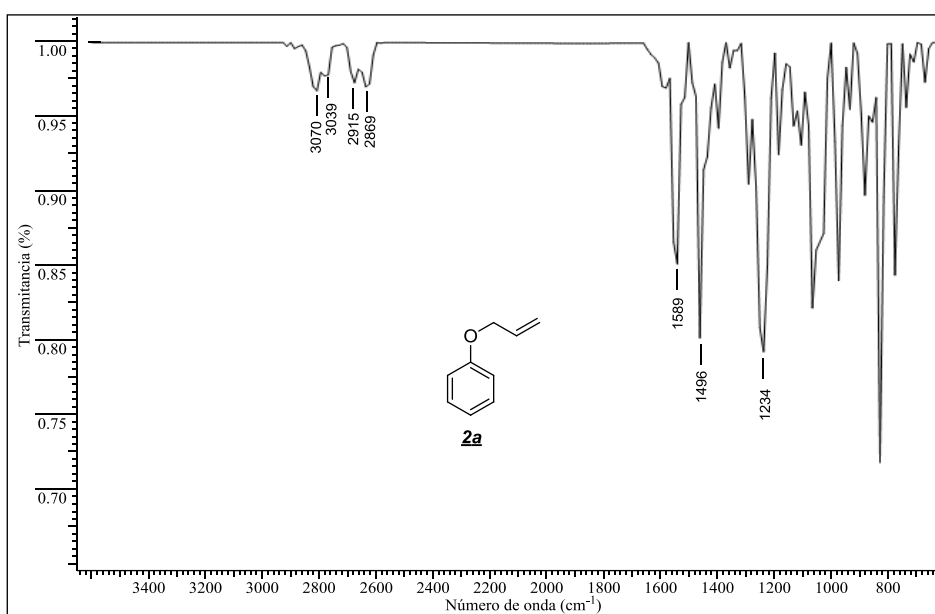


Figura 12. Espectro infrarrojo del compuesto **2a**.

Analizando los resultados obtenidos del análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG – EM), se verificó la pureza del compuesto y asignar el pico correspondiente al ion molecular el cual permitió confirmar, en cada caso, el peso molecular correspondiente a la fórmula molecular condensada calculada de cada compuesto obtenido (**2a** – **2j**). En general, estos derivados describieron un patrón de fragmentación característico donde se destaca el ion molecular y la pérdida de un fragmento de relación masa/carga (m/z) de 41 unidades corresponde a fragmento alilo presente en la molécula.

La información espectral y espectrométrica de los compuestos sintetizados (**2a** – **2j**) se encuentra resumida en la tabla 4. Los espectros de cada uno de los compuestos se encuentran en los ANEXOS I – VIII.

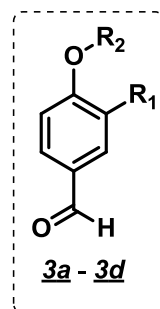
Tabla 4. Información espectral y espectrométrica de los compuestos **2a** – **2j**.

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	EM (M^+ , m/z)	t_R (min)	Bandas de absorción IR (cm^{-1})			
					-C=C _{arom.}	C=O	C=C _{alilo}	-C-O-C
2a	C ₉ H ₁₀ O	134.18	134	10.19	2969	-	1599	1234
2b	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.20	164	15.23	2963	-	1595	1254
2c	C ₁₃ H ₁₈ O	190.28	190	15.20	2962	-	1619	1265
2d	C ₁₃ H ₁₂ O	184.23	184	18.83	2869	-	1635	1265
2e	C ₁₃ H ₁₂ O	184.23	184	18.88	2823	-	1635	1218
2f	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	162.19	162	16.25	2823	1697	1604	1218
2g	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	162.19	162	15.60	2854	1681	1604	1234
2h	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	192.21	192	17.30	2838	1680	1586	1265
2i	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	192.21	192	16.45	2754	1680	1604	1234
2j	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	192.21	192	17.71	2946	1689	1607	1265

En resumen, durante esta etapa de investigación, se logró sintetizar diferentes *O*-alil-éteres derivados de diversos derivados fenólicos con excelentes rendimientos (65 -97%) empleando un único protocolo sintético.

6.2 Síntesis de *O*-alquil-éteres

Con el fin de ampliar la diversidad estructural de los α -aminonitrilos finales del plan sintético, inicialmente se preparó una serie de *O*-butil(octil)-éteres (**3a** - **3d**) (Figura 13) a través de la condensación de diversos derivados fenólicos con 1-bromobutano ó 1-bromooctano, según el caso, en presencia de carbonato de potasio en etanol a reflujo (ver, Esquema 18).



Compuesto	R ₁	R ₂
3a	H	C ₄ H ₉
3b	H	C ₈ H ₁₇
3c	OMe	C ₄ H ₉
3d	OMe	C ₈ H ₁₇

Figura 13. Diversos *O*-alil-éteres sintetizados

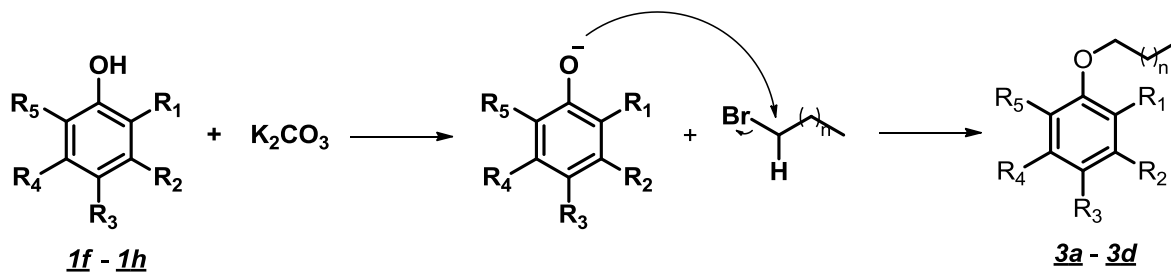
La condensación mencionada, al igual que en el inciso anterior, generó los *O*-butil(octil)-éteres de interés (**3a** - **3d**) con excelentes rendimientos y tiempos de reacción (Tabla 5). Comparando la naturaleza de los derivados fenólicos empleados como precursores, se

deduce que esta reacción igualmente no se ve afectada por la presencia de grupos electroatrayentes o electrodonadores que se encuentren sustituyendo el anillo aromático. Adicionalmente, se puede deducir que la presencia de dichos grupos no representa impedimento estérico alguno para que la reacción ocurra efectivamente.

Tabla 5. Reacción de alquilación: tiempos de reacción y rendimientos

Compuesto	t (h)	Rto (%)
<u>3a</u>	11	90
<u>3b</u>	10	89
<u>3c</u>	12.5	80
<u>3d</u>	18	93

La obtención de los *O*-alquil-éteres (3a - 3d), al igual que en el caso anterior, ocurre a través de un proceso de dos etapas que inicia con la formación de un alcóxido, seguido de un ataque al haluro de alquilo primario que, dada la polaridad del enlace, actúa como electrófilo (Esquema 18). Igual al caso anterior, la reacción sólo procede correctamente con haluros de alquilo primarios.



Todos los *O*-alquil-éteres (3a - 3d) preparados se obtuvieron como aceites estables. La caracterización y la confirmación de la estructura de estos compuestos se realizaron usando técnicas espectrales de rutina (CG-MS e IR), las cuales permitieron el análisis de sus propiedades espectroscópicas y espectrométricas.

Los datos obtenidos por IR permitieron relacionar las bandas presentes en el espectro y los grupos funcionales en cada una de las moléculas obtenidas. La desaparición de la banda de tensión y flexión del grupo OH y la presencia de la banda característica de tensión C-O-C ubicada alrededor de 1275-1260 cm^{-1} confirman el éxito del proceso sintético. Otras bandas importantes corresponden a las vibraciones de tensión C-H aromática en la región de 3020-2980 cm^{-1} y la tensión C=O en la región de 1600 – 1700 cm^{-1} (Figura 14).

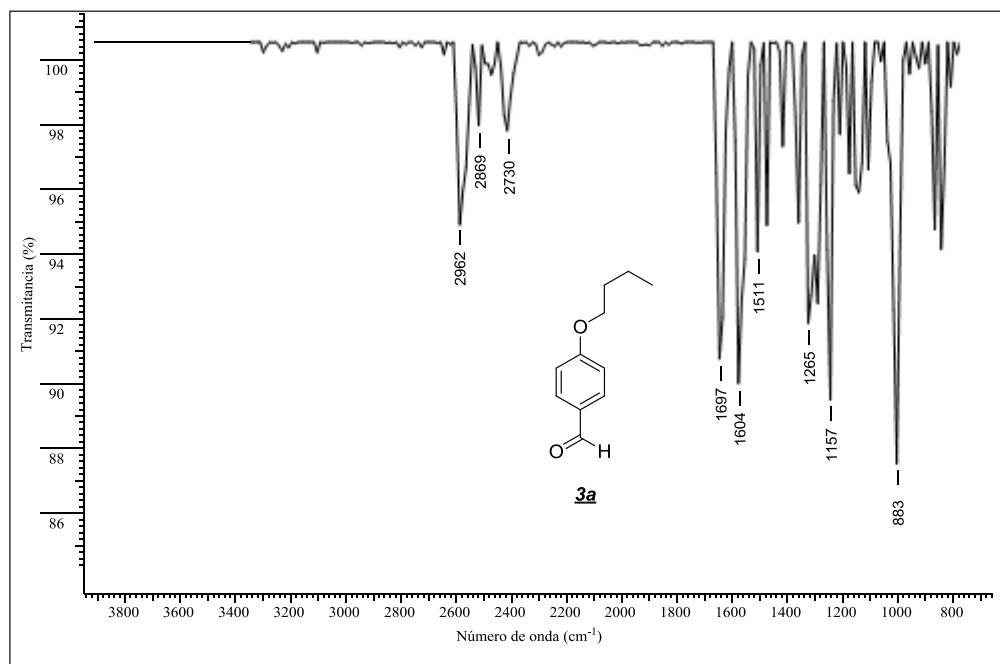


Figura 14. Espectro infrarrojo del compuesto **3a**.

El análisis por CG – EM arrojó los resultados esperados verificándose la pureza del compuesto e identificando el pico correspondiente al ion molecular, el cual permitió corroborar, en cada caso, el peso molecular correspondiente a la formula molecular condensada de cada compuesto obtenido (**3a** – **3d**). En general, estos fenoles *O*-alquilados describieron un patrón de fragmentación donde se destaca el ion molecular y la pérdida de un fragmento de relación masa/carga (*m/z*) correspondiente al fragmento butilo u octilo según el caso.

La información espectral y espectrométrica de los fenoles sintetizados (**3a** - **3d**) se encuentra resumida en la tabla 6. Los espectros de CG-EM e IR de cada uno de los compuestos se encuentran en los ANEXOS IX – XII.

Tabla 6. Información espectral y espectrométrica de los compuestos **3a** – **3d**

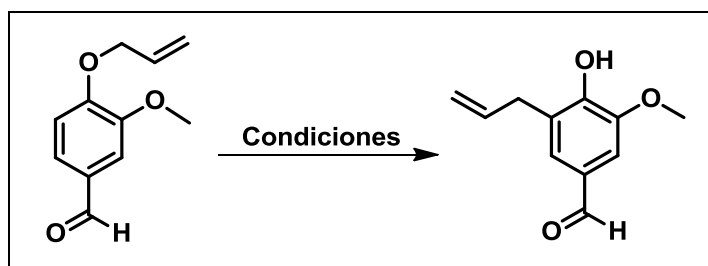
Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	EM (M^+ , <i>m/z</i>)	t_R (min)	Bandas de absorción IR (cm^{-1})		
					-C=C _{arom.}	C=O	-C-O-C
3a	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	178.23	178	17.73	2869	1697	1265
3b	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	234.33	234	22.47	2854	1697	1265
3c	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	208.25	208	19.96	2869	1681	1265
3d	C ₁₆ H ₂₄ O ₃	264.36	264	24.12	2854	1681	1265

En resumen, en este paso del diseño sintético planeado se logró sintetizar diferentes *O*-alquil-éteres de cadenas alifáticas largas a partir de diversos benzaldehídos, precursores indispensables en la reacción de Strecker. Empleando un único protocolo sintético, estos productos se obtuvieron con excelentes rendimientos.

6.3 Síntesis de *O*-alil-derivados vía transposición de Claisen – Estudio de la reacción

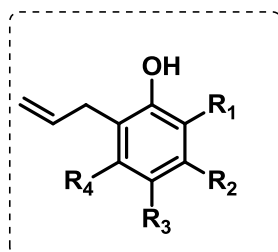
Inicialmente en el plan del presente proyecto se planteó la transposición de Claisen con el único objetivo de aumentar, aun mas, la diversidad estructural de los α -aminonitrilos finales, sin embargo, revisando la información disponible de los protocolos empleados usualmente para esta reacción, se observó que los tiempo de reacción son muy largos y los rendimientos no son los más deseables., Por consiguiente, teniendo en mente el objetivo general de esta investigación, se enfocó un poco la investigación hacia el estudio de las condiciones de reacción que permitieran disminuir los tiempos de reacción y simultáneamente igualar o, de ser posible, mejorar los rendimientos de reacción.

Así, en la búsqueda de la mejora de dichas condiciones de reacción, inicialmente se evaluaron distintas condiciones de reacción (ver, Tabla x), con lo cual se llegó a evaluar el carbonato de propileno (CP), solvente polar aprótico con un elevado punto de ebullición (242 °C); condiciones bajo las cuales fue posible disminuir drásticamente los tiempos de reacción y, simultáneamente, aumentar los rendimientos de la reacción en todos los casos, razón por la cual se escogieron dichas condiciones de reacción como las ideales para llevar a cabo la transposición térmica de Claisen.



<i>Condiciones de Reacción</i>				
<i>Solvente</i>	<i>T [°C]</i>	<i>Mmol</i>	<i>t_{RX} (h)</i>	<i>Rto (%)</i>
Etilenglicol	197	1.2	9	-
1,2-DCB	190-195	1.5	16	75
CP	180-190	0.74	6	83

Realizando la síntesis de los diferentes *C*-ortoalil-derivados (**4a** – **4i**) (Figura 15) a partir de los *O*-alil-éteres sintetizados (**2a** – **2j**), los cuales se sometieron a calentamiento (180 – 190 °C) en presencia de CP, para obtener los correspondientes derivados fenólicos.



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
<u>4a</u>	H	H	H	H	H
<u>4b</u>	OMe	H	H	H	H
<u>4c</u>	iso-propilo	H	H	Me	H
<u>4d</u>	C ₄ H ₄ *		H	H	H
<u>4e</u>	H	C ₄ H ₄ *		H	H
<u>4f</u>	H	H	CHO	H	H
<u>4g</u>	CHO	H	H	H	H
<u>4h</u>	OMe	H	CHO	H	H
<u>4i</u>	OMe	H	CHO	H	H
<u>4j</u>	OMe	H	H	H	CHO

* En los casos donde está presente el C₄H₄ como sustituyente, corresponde al α y β – naftol, respectivamente

Figura 15. Derivados transpuestos obtenidos

Las condiciones mencionadas, permitieron obtener los compuestos transpuestos de interés con buenos rendimientos y en tiempos de reacción muy cortos, en comparación con los rendimientos y los tiempos de reacción obtenidos para ciertos 2-alil-fenoles obtenidos previamente en el laboratorio empleando 1,2-diclobenceno (1,2-DCB) como medio de reacción (Tabla 7). De esta manera, se comprobó la eficiencia del CP para promover este tipo de reacciones pericíclicas en diferentes sustratos, demostrando igualmente, la versatilidad del protocolo desarrollado.

Tabla 7. Comparación de los porcentajes de rendimiento transposición de Claisen [* Nt – no fue probado]

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Porcentaje %	
					DCB (t)	CP (t)
<u>4a</u>	H	H	H	H	55 (40 h)	73 (5 h)
<u>4b</u>	OMe	H	H	H	Nt	77 (4.5 h)
<u>4c</u>	CHMe ₂	H	H	Me	Nt	74 (2.75 h)
<u>4d</u>	CH=CH-CH=CH		H	H	52 (30 h)	73 (1 h)
<u>4e</u>	H	H	CH=CH-CH=CH		70 (10h)	80 (1.5 h)
<u>4f</u>	H	H	CHO	H	Nt	80 (6 h)
<u>4g</u>	CHO	H	H	H	75 (40 h)	82 (2 h)
<u>4h</u>	OMe	H	CHO	H	Nt	83 (6 h)
<u>4i</u>	OMe	H	H	CHO	74 (15 h)	70 (4 h)

De igual manera, al comparar la naturaleza de los *O*-alil-éteres (**2a** – **2j**) empleados como precursores, se deduce que la reacción no se ve afectada por la presencia de grupos electroatrayentes o electrodonadores que se encuentren sustituyendo el anillo aromático. Igualmente, se puede deducir que la presencia de dichos grupos no representa impedimento estérico alguno para que la reacción ocurra efectivamente.

La obtención de los *C*-ortoalil-fenoles (**4a** – **4i**), ocurre mediante un re-arreglo intramolecular, vía un mecanismo no definido completamente hasta ahora. Sin embargo hay indicios que, a altas temperaturas por el exceso de energía que debe presentar el sistema para que ocurra el re-arreglo este debe corresponder a un proceso.

Los *C*-ortoalil-fenoles (**4a** – **4i**) preparados se obtuvieron como aceites y sólidos estables, dependiente de su estructura. A continuación, se discuten los resultados del análisis espectral.

Los datos obtenidos por espectroscopia infrarroja mostraron coherencia entre las bandas de absorción presentes en el espectro y los grupos funcionales en cada una de las moléculas obtenidas. La presencia de la banda de tensión y flexión del grupo OH ubicada alrededor de $3650 - 3500 \text{ cm}^{-1}$ y la desaparición de la banda de tensión C-O-C ubicada alrededor de $1275-1260 \text{ cm}^{-1}$ confirman el éxito del proceso sintético. Otras bandas importantes corresponden a las vibraciones de tensión C-H aromática en la región de $3020-2980 \text{ cm}^{-1}$ y la tensión del fragmento alílico alrededor de $1500 - 1600 \text{ cm}^{-1}$ (Figura 16).

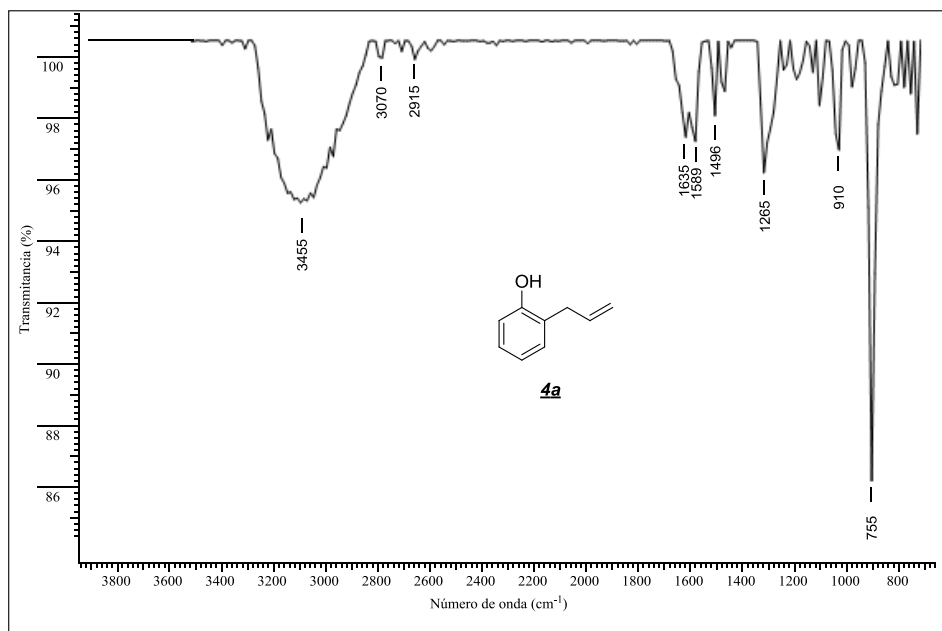


Figura 16. Espectro infrarrojo del compuesto **4a**.

Analizando los resultados obtenidos del análisis por CG – EM se pueden dar los siguientes resultados. En general los fenoles derivados en la posición orto- del anillo aromático describieron un patrón de fragmentación característico donde se destaca, en cada caso, la presencia del ion molecular, cuyo poco correspondiente permitió confirmar, en cada caso, el peso molecular correspondiente a la fórmula molecular condensada de cada compuesto obtenido (**4a** – **4i**). También se comprobó la pureza de cada compuesto transpuesto. La información espectral y espectrométrica de los compuestos sintetizados (**4a** - **4i**) se encuentra resumida en la tabla 8. Los espectros de cada uno de los compuestos se encuentran en los ANEXOS XIII – XIX.

Tabla 8. Información espectral y espectrométrica de los compuestos **4a** – **4i**

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	EM (M^+ , m/z)	t_R (min)	Bandas de absorción IR (cm^{-1})			
					-OH	C=C _{arom.}	C=O	-C-O-C
4a	C ₉ H ₁₀ O	134.18	134	16.56	3455	2977	-	1589
4b	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.20	164	17.02	3438	2965	-	1633
4c	C ₁₃ H ₁₈ O	190.28	190	16.50	3548	2962	-	1635
4d	C ₁₃ H ₁₂ O	184.23	184	18.96	3448	2933	-	1635
4e	C ₁₃ H ₁₂ O	184.23	184	20.09	3440	2915	-	1635
4f	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	162.19	162	18.71	3363	2838	1666	1589
4g	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	162.19	162	14.40	3178	2838	1650	1481
4h	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	192.21	192	19.30	3270	2946	1666	1589
4i	C ₁₃ H ₁₂ O ₃	192.21	192	23.20	3190	2935	1689	1576

En resumen, en esta etapa de la investigación desarrollada se consiguió implementar un nuevo protocolo usando solvente verde (CP) para obtener diferentes 2-alilfenoles, diversos estructuralmente, valiosos precursores sintéticos para futuras investigaciones.

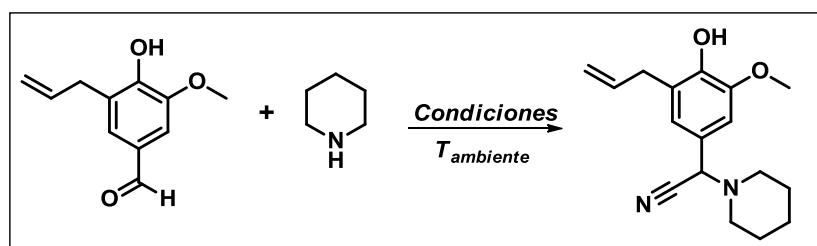
6.4 Síntesis de los α -aminonitrilos

Preliminarmente, en el plan del presente proyecto de investigación, se planteó realizar una serie de nuevos análogos al alcaloide natural Gingersohnina, incluyendo en su estructura únicamente, derivados transpuestos, con el objetivo de evaluar el aporte de dicho fragmento en la posible bioactividad de los derivados. Sin embargo, revisando los estudios preliminares realizados en el laboratorio para este tipo de estructuras, se observó que, aquellos α -aminonitrilos deseados que poseen en su estructura el grupo metoxi suelen ser cabeza de serie es estudios preliminares de inhibición y presentan mayor bioactividad que aquellos con otros sustituyentes. Por tanto, teniendo en cuenta la información preliminar disponible, se encaminó la investigación hacia la síntesis de derivados que permitan ampliar la diversidad estructural y, simultáneamente, evaluar el efecto del cambio en la longitud del grupo alquílico unido al oxígeno.

Inicialmente, se procedió evaluar distintas condiciones de reacción con la intención de mejorar los rendimientos del protocolo previamente empleado en el laboratorio. Sin embargo, aunque en todos los casos se veía la formación de un producto nuevo, no fue posible obtener el producto esperado con ninguno de los protocolos evaluados, ya que al pretender purificar el crudo de reacción se observaba la descomposición del mismo. Además, en la evaluación de la celulosa ácida como catalizador, esta promovía una mayor velocidad de descomposición del producto y mayor contaminación del crudo ya que esta también sufría descomposición.

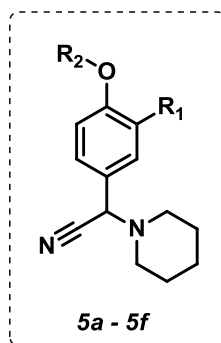
Sin embargo, con la intención de obtener el producto esperado, se evaluaron distintos métodos de purificación, se procedió a realizar columnas en SiO_2 y Al_2O_3 , líquidas y soportadas, sin obtener resultado alguno, ya que, en todos los casos se presentaba co-elución del producto con la amina, sin importar la polaridad empleada, posterior a ello, se pretendió neutralizar la amina, sin embargo, aunque se veía disminución de la misma, también se observaba la descomposición del producto, por lo cual no fue posible emplear dicha condición para mejorar el proceso de purificación.

Finalmente, se procedió evaluar el catalizador previamente evaluado en el laboratorio, el cual permitió obtener el producto esperado con un rendimiento adecuado y establecer las mejores condiciones molares de reacción para llevar a cabo la síntesis de los correspondientes α -aminonitrilos. En este caso la purificación se realizó empleando Al_2O_3 como soporte de purificación, el cual bajo las condiciones de reacción empleadas permitió mejorar el proceso de purificación del producto esperado.



<i>Condiciones de Reacción</i>						
<i>Aldehído</i>	<i>Amina</i>	<i>KCN</i>	<i>Solvente</i>	<i>Catalizador</i>	<i>t_{RX} (h)</i>	<i>Rto (%)</i>
1	1.1	1.5	MeCN	InCl ₃	17	-
1	1	1.5	H ₂ O	In	0.75	-
1	1	1.5	MeCN	Cell-SO ₃ H	0.75	-
1.5	1	1,5	MeCN	SSA	18	27

Así, realizando la reacción de Strecker, partiendo de los *O*-alil-éteres (**3a** – **3d**) y los *O*-alquil-éteres (**2f** – **2h**) preparados preliminarmente, se generó una nueva serie de α -aminonitrilos que busca evaluar el aporte de las diferentes cadenas alquílicas y alílicas del anillo fenólico en la bioactividad de los productos finales (**5a** – **5f**) (Figura 17).



Compuesto	5a	5b	5c	5d	5e	5f
R₁	H	OMe	H	OMe	H	OMe
R₂	C ₃ H ₅	C ₃ H ₅	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	-(CH ₂) ₇ -CH ₃

Figura 17. Diversos α -aminonitrilos sintetizados

Su síntesis se ejecutó poniendo en agitación el precursor junto con la piperidina (una parte heterocíclica farmacofórica del alcaloide) en acetonitrilo (MeCN), posteriormente, al cabo de una hora, se adicionó el catalizador ácido soportado (SSA) y el cianuro de potasio (KCN), en todos los casos el sistema se dejó reaccionar durante toda la noche (ver, Esquema 19).

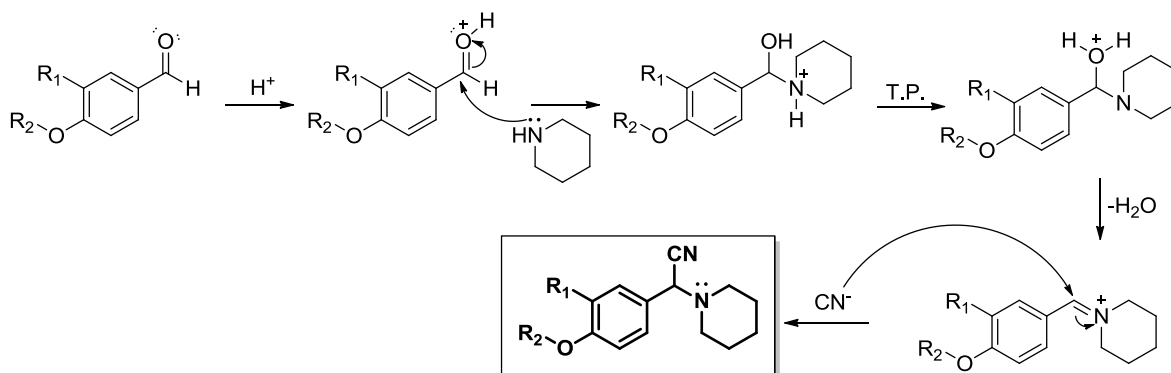
Las condiciones mencionadas preliminarmente permitieron obtener los productos de interés con rendimientos aceptables (Tabla 9). Es importante destacar que, en esta etapa del proyecto no se permitía al sistema reaccionar por más tiempo dado que los productos son muy sensibles a descomponerse por alteraciones mínimas en el sistema, además, vale la pena destacar que la purificación de cada uno de estos productos se realizó por cromatografía en columna líquida con silica gel, buscando la menor interacción posible entre el producto y el soporte sólido ya que, todos los productos finales mostraron alta tendencia a retenerse en columna durante la purificación.

Tabla 9. Strecker: porcentajes de rendimiento.

<u>Compuesto</u>	<u>Rto (%)</u>
<u>5a</u>	50
<u>5b</u>	67
<u>5c</u>	52
<u>5d</u>	55
<u>5e</u>	51
<u>5f</u>	70

En cada caso, comparando la naturaleza de los derivados empleados como precursores, se deduce que, la reacción no se ve afectada por la presencia de grupos alquílicos y alílicos como sustituyentes del anillo aromático. Igualmente, se puede deducir que la presencia de dichos grupos no representó impedimento estérico para que la reacción ocurriera efectivamente.

La posible ruta mecanística de la formación de los α -aminonitrilos obtenidos (5a – 5f), sigue la misma secuencia de pasos de la ruta sintética mencionada anteriormente. El mecanismo del primer paso es la adición-eliminación vía el ataque nucleofílico al grupo carbonilo y la salida de la molécula de agua. El mecanismo del segundo paso consiste en la adición nucleofílica del anión cianuro a la imina formada *in situ* (Esquema 19).



Esquema 19. Mecanismo de la reacción de Strecker

Todos los α -aminonitrilos sintetizados (5a – 5f) se obtuvieron como sólidos estables con puntos de fusión definidos (Tabla 10). El análisis espectral de estos sólidos permitió conocer sus propiedades fisicoquímicas.

Tabla 10. Puntos de fusión compuestos finales 5a – 5f

Compuesto	Pf (°C)
<u>5a</u>	84-86
<u>5b</u>	83-85
<u>5c</u>	85-88
<u>5d</u>	97-99
<u>5e</u>	120-122
<u>5f</u>	132-135

Los datos obtenidos por espectroscopia infrarroja mostraron coherencia entre las bandas de absorción presentes en el espectro y los grupos funcionales en cada una de las moléculas obtenidas. La presencia de bandas características del grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ alrededor de $1680-1620\text{ cm}^{-1}$ junto con la banda característica de tensión del enlace $\text{C}_{\text{aromático}}-\text{O}-\text{C}$ ubicada alrededor de $1275-1260\text{ cm}^{-1}$ confirman el éxito del proceso sintético. Otra banda importante corresponde a las vibraciones de tensión C-H aromática en la región de $3020-2980\text{ cm}^{-1}$ (Figura 18).

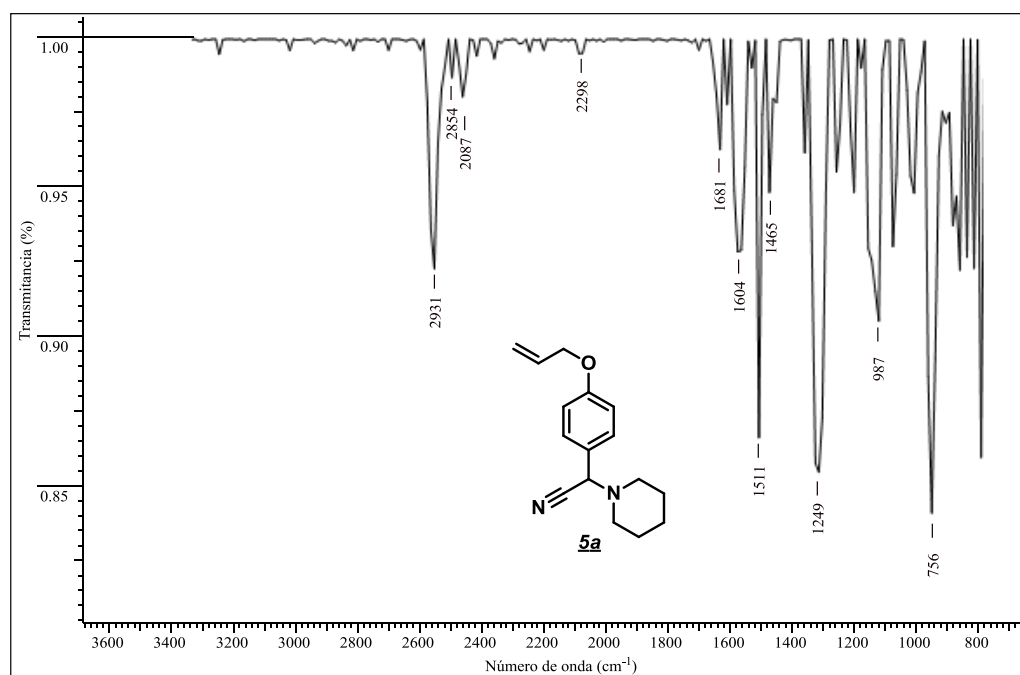


Figura 18. Espectro IR del compuesto 5a

Analizando los resultados obtenidos del análisis por CG – EM, se logró verificar la pureza del compuesto y asignar el pico correspondiente al ion molecular el cual permitió confirmar, en cada caso, el peso molecular correspondiente a la fórmula molecular condensada de cada compuesto obtenido (5a – 5f) (Figura 19).

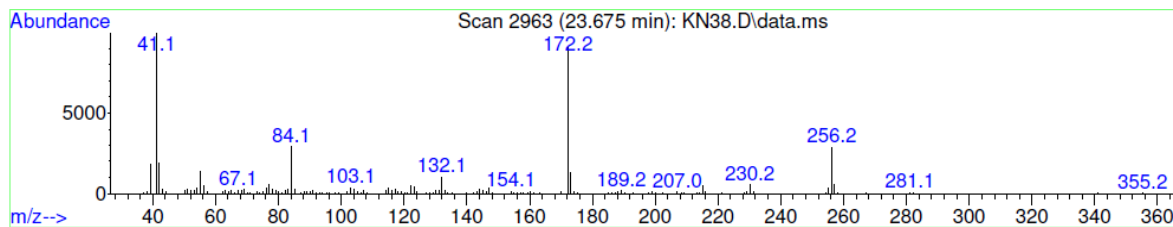
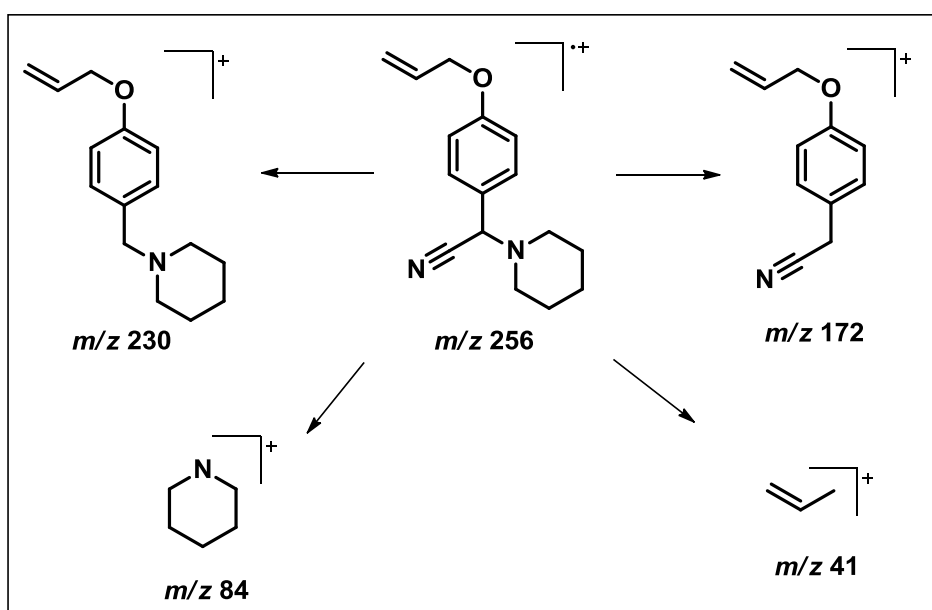


Figura 19. Fragmentograma del compuesto **5^a**

En general, estos derivados describieron un patrón de fragmentación característico donde se destaca, en cada caso, la presencia del ion molecular y las pérdidas de los fragmentos semejantes pero específicos para cada caso (Esquema 19).



Esquema 20. Posible ruta de fragmentación compuesto **5a**

La información espectral y espectrométrica de los compuestos sintetizados (**5a** – **5f**) se encuentra resumida en la tabla 11. Los espectros de cada uno de estos compuestos están disponibles en los ANEXOS XX – XXVI.

Tabla 11. Información espectral y espectrométrica de los compuestos **5a** – **5f**

Comp.	Formula Molecular	PM (g/mol)	EM (M^+ , m/z)	t_R (min)	Bandas de absorción IR (cm^{-1})		
					C=C _{arom}	C=C _{alil.}	C-H
5a	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O	256.35	256	23.08	2854	1604	1465
5b	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂	286.37	286	25.11	2215	1589	1465
5c	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O	272.39	272	24.89	2933	-	1523
5d	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂	302.41	302	25.11	2945	-	1511
5e	C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O	328.25	-	26.12	2932	-	1532
5f	C ₂₂ H ₃₄ N ₂ O ₂	358.52	-	25.11	2931	-	1589

Junto con la información espectral mencionada anteriormente, los resultados obtenidos por los análisis realizados por resonancia magnética nuclear (RMN) también permitieron establecer y confirmar la estructura de los productos esperados.

El análisis del espectro de resonancia de protones permite aseverar la presencia de los protones pertenecientes al anillo de piperidina, los cuales se observan como un grupo de tres señales, dos de ellas correspondientes a los pares de protones en posición *orto*-con respecto al nitrógeno, ubicados a 3.09 ppm como un multiplete que integra para 4 protones, y *meta*- con respecto al nitrógeno, ubicados a 1.67 ppm como un multiplete que integra para 4 protones, los cuales son equivalentes y, la tercera señal, corresponde a los protones en posición *para*- con respecto al nitrógeno, ubicada a 1.58 ppm como un multiplete que integra para 2 protones. De otro lado, también se observa el desdoblamiento de los protones pertenecientes al fragmento alílico, donde destaca el acoplamiento geminal, generado por los protones enlazados al carbono final, los cuales no son equivalentes, esta señal se ubica a 5.16 ppm como un multiplete que integra para 2 protones. Finalmente, destaca la presencia del singlete a 5.2 ppm, correspondiente al protón enlazado al carbono α al nitrilo (Figura 20).

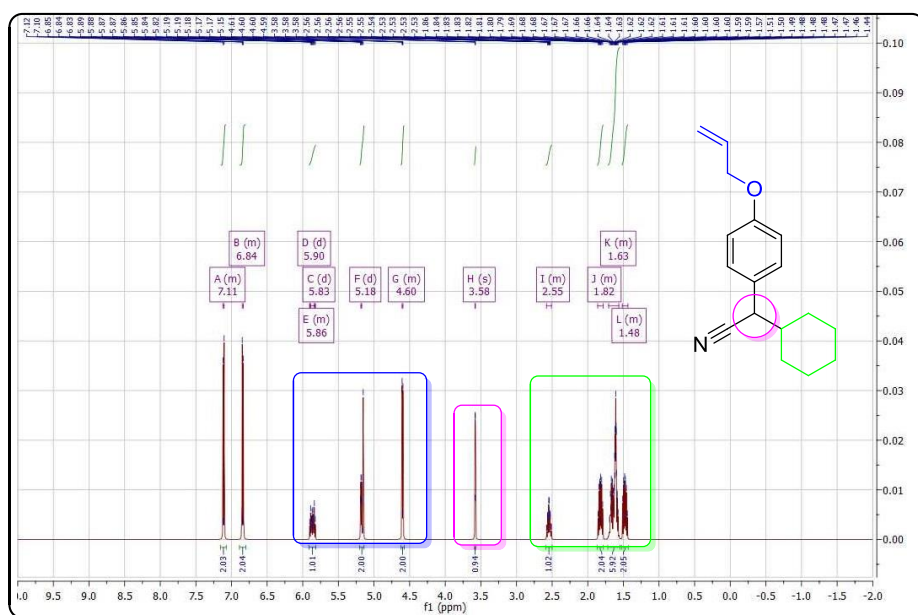


Figura 20. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **5a**.

De igual forma, el espectro de resonancia de carbono-13 (^{13}C) confirma el número de carbonos presentes en la estructura (16 carbonos en total), donde se observan los corrimientos característicos de cada uno de cada uno de los carbonos presentes en la estructura (Figura 21).

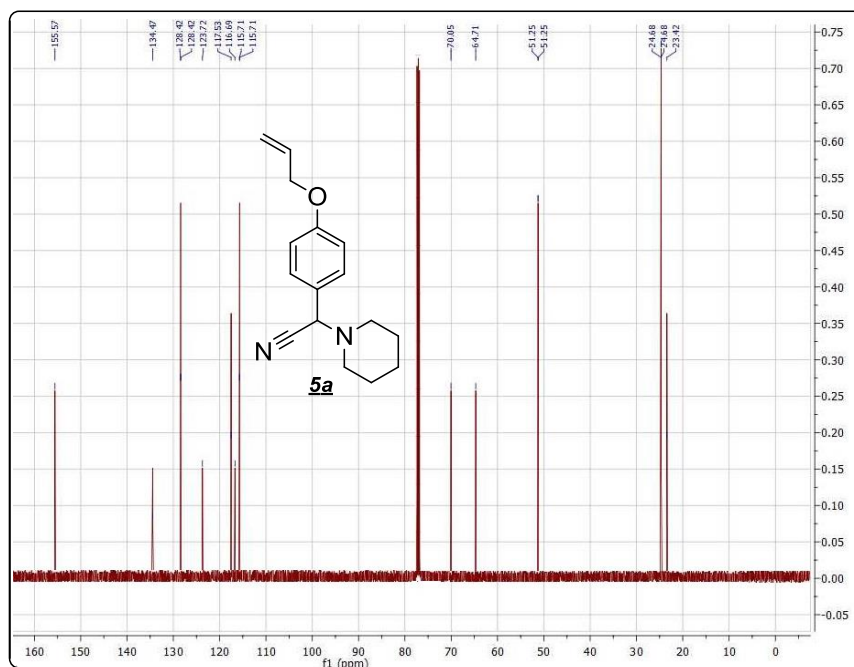


Figura 21. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **5a**.

Los espectros obtenidos por RMN de los compuestos sintetizados (**5a** – **5f**) se encuentran en los ANEXOS XX – XXV.

6.5 Cálculo de los parámetros de Lipinski

Las técnicas informáticas *in silico* son particularmente atractivas, porque son extremadamente rápidas y rentables y, se pueden aplicar incluso sin que el compuesto esté físicamente disponible. Los métodos *in silico* se usan para la predicción y validación de técnicas y estrategias actuales, como la predicción de los efectos de nuevos compuestos activos sobre los procesos fisiológicos del ser vivo incluyendo los humanos. El término *in silico* en toxicología, generalmente, se refiere a un experimento computacional de datos relacionados con sustancias a través de un análisis realizado computacionalmente.

Los métodos comúnmente utilizados para las predicciones *in silico* son reconocidos por haber sido estructurados sobre la base de dos principios: los que utilizan datos de la literatura de fragmentos estructurales vinculadas a los resultados adversos y, aquellos que se basan en el análisis estadístico de las relaciones entre la estructura y / o descriptores de propiedades y puntos finales de toxicidad.⁵⁷

Durante el desarrollo del presente proyecto de investigación todas las moléculas finales, es decir, los análogos al alcaloide gingersohnina (**5a** – **5f**), fueron sometidos a cribado virtual; para lo cual se implementó el software de Molinspiration Cheminformatics, para el cálculo de los parámetros de Lipinski.

La regla de Lipinski, también conocida como la regla de los cinco (RO5), fue formulada por Christopher A. Lipinski en 1997. La regla se basa en que, la mayoría de las moléculas activas presentes en los fármacos son relativamente pequeñas y, por lo general, son moléculas lipofílicas, lo cual les confiere propiedades moleculares importantes que permiten mejorar, considerablemente, la farmacocinética del compuesto activo en el cuerpo humano, incluyendo su absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME). Sin embargo, esta regla no predice si un compuesto es activo farmacológicamente y, solo asume como problemas de absorción la solubilidad y la permeabilidad.

Esta regla permite establecer la semejanza de los compuestos a evaluar con moléculas activas de fármacos ya disponibles, es decir, permite determinar si un compuesto, con cierta farmacológica o actividad biológica, tiene propiedades que lo convierten en un probable componente de medicamentos activos por vía oral en los seres humanos.

Además, es importante tener en cuenta la regla durante “el descubrimiento de fármacos”, ya que, esta permite “diseñar” un compuesto activo farmacológicamente, mediante cambios en

su "estructura principal" para aumentar la actividad y selectividad del compuesto, y simultáneamente, asegurar propiedades físico-químicas adecuadas. De esta manera, los posibles candidatos a fármacos, que se ajustan a RO5 tienden a tener tasas de deserción más bajas durante los ensayos clínicos y, por lo tanto, tienen una mayor probabilidad de llegar al mercado.

La regla de Lipinski indica que, una sustancia química puede ser activo por vía oral para los seres humanos si el compuesto ensayado tiene: (a) una partición octanol / agua coeficiente ($\log P$) ≤ 5 , (b) un peso molecular (MW) ≤ 500 Daltons; (c) un número de aceptores de enlace de hidrógeno (NNO) ≤ 10 , (d) un número de donantes de enlaces de hidrógeno (nNHOH) ≤ 5 ; (e) un número de enlaces rotables (NRB) ≤ 10 y (f) el área topológica polar superficie (TPSA) ≤ 140 ⁵⁸ (Tabla 12).

Tabla 12. Parámetros de Lipinski para los compuestos **5a** – **5f**

Comp.	Log P	PM (g/mol)	nNO	nNHOH	nRB	TPSA(Å ²)
5a	3.318	256.349	3	0	5	36.264
5b	2.908	286.375	4	0	6	45.498
5c	4.112	272.392	3	0	6	36.264
5d	3.702	302.418	4	0	7	46.498
5e	6.133 ^a	328.5	3	0	10	35.264
5f	5.723 ^a	358.526	4	0	11 ^a	45.498

^aDescriptor que viola la regla.

Como se muestra en la Tabla 11, no todos los descriptores fisicoquímicos calculados para los α -aminonitrilos sintetizados están dentro del rango establecido por la regla de Lipinski. Para el compuesto **5e** y **5f** la partición octanol/agua ($\log P$) se encuentra fuera del rango y, para el compuesto **5f** el descriptor del número de enlaces rotables (nRB) también se encuentra por encima del valor permitido. Por tanto, dado que esta norma establece que el perfil de biodisponibilidad de cualquier molécula puede ser considerado bueno si no más de un descriptor se viola, este perfil es favorable y fiable para todos los derivados sintetizados exceptuando el **5f**.

7. CONCLUSIONES

Se implementó con éxito un único protocolo para alilación y alquilación de diferentes sustratos, demostrándose la versatilidad de las condiciones implementadas. Además, los compuestos sintetizados (2a – 2j) – (3a – 3d) se obtuvieron con excelentes rendimientos y con tiempos de reacción aceptables siendo, en algunos casos, menores a los tiempos reportados bajo otras condiciones. Además, es importante destacar que, los compuestos *O*-alquilados se obtuvieron sin la implementación de catalizadores, los cuales son comúnmente implementados en esta reacción, en tiempos de reacción menores a los reportados y con excelentes rendimientos.

Se desarrolló una metodología novedosa para la transposición de Claisen, basada en el uso de Carbonato de Propileno (CP) como disolvente, el cual promovió, exitosamente, la reacción en todos los casos. Se demostró la versatilidad del protocolo implementado ya que, fue evaluado con diferentes sustratos, obteniendo los productos (4a – 4i) en tiempos de reacción muy bajos y con excelentes rendimientos. Comparando el procedimiento desarrollado con los protocolos convencionales, se establece que, el protocolo implementado cumple con todos los requisitos para ser considerado como un método acorde a la química sostenible al evitar el uso de disolventes poco amigables ambientalmente, disminuir los tiempos de reacción e incrementar los rendimientos, permitiendo obtener los derivados para su posterior uso con fines sintéticos.

Se sintetizó una nueva serie de análogos al alcaloide Gingersohnina (5a– 5f), a partir de los derivados sintetizados inicialmente (2f – 2h) – (3a - 3d), obteniéndose los productos de interés, bajo la implementación del protocolo desarrollado previamente en el laboratorio, con rendimientos aceptables. Los derivados fueron exitosamente caracterizados por medio de técnicas espectroscópicas y espectrometrías, permitiendo aseverar la concordancia de la estructura del producto obtenido con la del producto esperado.

Finalmente, los derivados obtenidos en la última etapa (5a– 5f), fueron sometidos a cribado virtual mediante la implementación del software Molinspiration Cheminformatics. En este análisis *in silico*, se predijo los valores para los parámetros de la regla de Lipinski, obteniéndose que, el perfil sea favorable y fiable para todos los compuestos sintetizados, lo cual permite dar cierto parte de tranquilidad en cuanto a la posible biodisponibilidad de los derivados obtenidos.

Los resultados obtenidos para los compuestos en la regla de Lipinski demuestran que, el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), ha realizado un buen estudio comportamental de los análogos al alcaloide Gingersohnina sintetizados hasta el momento, lo cual permitió guiar la síntesis de nuevos derivados que se encaminan, cada vez más, a la obtención de productos bioactivos con excelente biodisponibilidad.

8. RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta la revisión bibliográfica realizada y el trabajo realizado, previamente, en el laboratorio, se propone ampliar la serie de compuestos finales sintetizados y someterlos a distintos ensayos biológicos con el fin de determinar su posible bioactividad.

Se propone evaluar la actividad de los aminonitrilos sintetizados sobre lactato deshidrogenasa (LDH), lo cual daría un atractivo panorama de la posible bioactividad de estos derivados.

Dado que los parámetros de Lipinski dan solo una aproximación del comportamiento de los compuestos, se propone evaluar la citotoxicidad de los compuestos finales, mediante la implementación del modelo del pez cebra, lo cual amplía, considerablemente, el conocimiento comportamental de la serie generada, permitiendo, dirigir la investigaciones futuras hacia la obtención de nuevos análogos que amplíen y mejoren la biblioteca de compuestos generados hasta el momento.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- 1- Zagrobelny, M.; Bak, S.; Lindberg, B. Cyanogenesis in plants and arthropods. *Phytochemistry*, **2008**, *69*, 1457-1468.
- 2- Bjarnholt, N.; Rook, F.; Saddik, M.; Cornett, C.; Jorgensen, C.; Olsen, C.; Jarszewski, J.; Bak, S.; Moller, L. Diversification of an ancient theme: Hydroxynitrile glucosides. *Phytochemistry*, **2008**, *69*, 1507-1516.
- 3- Miller, J. Conn, E. Metabolism of Hydrogen Cyanide by Higher Plants. *Plant Physiol.*, **1980**, *65*, 1199-1202.
- 4- Poulton, J. Cyanogenesis in plants. *Plant Physiol.*, **1990**, *94*, 401-405.
- 5- Mali, S.; Borges, R.; Phenolics, fibre, alkaloids, saponins, and cyanogenic glycosides in a seasonal cloud forest in India. *Biochem.Syst. Ecol.* **2003**, *31*, 1221-1246.
- 6- Aikman, K.; Bergman, D.; Ebinger, J.; Seigler, D. Variation of Cyanogenesis in Some Plant Species of the Midwestern United States. *Biochem. Syst. Ecol.* **1996**, *24*, 637-645.
- 7- Wink, M. Interference of alkaloids with neuroceptors and ion channels. *Studies in Natural Products Chemistry*. **2000**, *21*, 3 – 120.
- 8- Dewick, P. Medicinal Nat. Products. Segunda Edición, cap. 6-7.
- 9- Rasmann, S.; Agrawal, A.; Plant defense against herbivory: progress in identifying synergism, redundancy, and antagonism between resistance traits. *Current Opinion in Plant Biology*, **2009**, *12*, 473-478.
- 10- Yurashevskii, N.K.; Stepanova, N.L.; Zh. Obshch. *Khim*, **1946**, *16*, 141.
- 11- Nahrstede, A.; Lechienberg, M.; Brinker, A.; Seigler, D.; Hegnauer, R. 4-Hydroxymandelonitrile glucosides, Dhurrin in *Suckleya Suckleyana* and Taxiphyllin in *Girgensohnia Oppositiflora* (chenopodiaceae). *Phytochemistry*, **1993**, *33*, 847-850.
- 12- Bessard, Y.; Lutzeler, M.; Romeder, G. Algicidal compound, **2004**. Patent No. WO 2004/101500A1. International applications published under the patent cooperation treaty (PCT).
- 13- Sakai, K.; Onogawa, Y.; Inamoto, Y.; Nakajima, H.; Fujimoto, Y.; Ohno, K.; Yoshida, M.; Araj, S. Alpha-cyanoamine compounds and a process for producing the same, **1976**. U.S. Patent No. 3962247. United States Patents.
- 14- Sakai, K.; Riitiro, I.; Nakajima, H.; Yamada, Y. α -cyanobenzylpiperazines and a process for producing the same, **1976**. U.S. Patent No. 3948899. United States Patents.
- 15- 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**.

- 16- Carreño Otero, A.L. Reacción de Stecker como proceso de cianación catalítico de tres componentes: acceso fácil de obtención del alcaloide Gingensohina y sus análogos. Bucaramanga, **2010**, trabajo de grado (Química), Universidad Industrial de Santander.
- 17- Dekamin, M.G.; Monkhtari, Z. Highly efficient and convenient Strecker reaction of carbonyl compounds and amines with TMSCN catalyzed by MCM-41 anchored sulfonic acid as a recoverable catalyst. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 922-930.
- 18- Shafran, Y.M.; Bakulev, V.A.; Makrushin, V.S.; Synthesis and properties of α -aminonitriles. Translated from *Uspekhi Khimii*, **1989**, *58*, 250-274.
- 19- Groger, H. Catalytic Enantioselective Strecker Reactions and Analogous Syntheses. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2795-2827.
- 20- Huang, X.; Huang, J.; Wen, J.; Fend, X. Assymmetric Strecker reaction of Ketoimines catalized by a novel chiral bifunctional *N,N'*-Dioxide. *Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 2579-2584.
- 21- Zuend, S. J.; Coughlin, M. P.; Lalonde, M. P.; Jacobsen, E. Scaleable catalytic asymmetric Strecker syntheses of unnatural alpha-amino acids. *E. N. Nature*, **2009**, *461*, 968-970.
- 22- Nakamura, S.; Sato, N.; Sugimoto, M.; Toru, T. A new approach to enantioselective cyanation of imines with Et₂AlCN. *Tetrahedron: Asymmetric*, **2004**, *15*, 1513-1516.
- 23- Abell, J. P.; Yacamoto, H. Dual Lewis acid-Lewis base activation in enantioselective cianation of aldehydes using acetyl cyanide and cyanofornate as cyanide sources. *Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 15118-15119.
- 24- Sipos, S.; Jablonkai, I. One-pot synthesis of α -aminonitriles from alkyl and aryl cyanides: a Strecker reaction via aldimine alanes. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1844-1846.
- 25- Kumar, D; Anil, S.; Sandhu, J.; GaCl₃ catalyzed efficient one synthesis of α -aminonitriles. *Rasaan J. Chem.*, **2008**, *01*, 639-644.
- 26- Ranu, B.; Dey, S.; Hajra, A. Indium trichloride catalyzed one-step synthesis of α -aminonitriles by a three-component condensation of carbonyl compounds, amines and potassium cyanide. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2529-2532.
- 27- Khan, N.; Agrawal, S.; Kureshy, R.; Abdi, S.; Singh, S.; Suresh, E.; Jasra, R. Fe(Cp)₂PF₆ catalyzed efficient Strecker reaction of ketones and aldehydes under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 640-644.
- 28- Shen, Z.; Ji, S.; Loh, T.; Indium (III) iodide-mediates Strecker reaction in water: an efficient and environmentally friendly approach for the synthesis of α -aminonitriles via a three-component condensation. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8159-8163.
- 29- Majhi, A.; Kim, S.; Kadam, S. Rhodium (III) iodide hydrate catalyzed three-component coupling reaction: synthesis of α -aminonitriles from aldehydes amines, and trimethylsilyl cyanide. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5509-5514.

- 30- Abhimanyu, S.; Paraskar, A.; Sudalai, A. Cu(OTf)₂ or Et₃N-catalyzed three-component condensation of aldehydes, amines and cyanides: a high yielding synthesis of α -aminonitriles. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5759-5762.
- 31- Royer, L.; De, S.; Gibbs, R. Iodine as a novel and efficient reagent for the synthesis of the α -aminonitriles by a three-component condensation of carbonyl compounds, amines, and trimethylsilyl cyanide. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 4595-4597.
- 32- De, S.; Gibbs, R. Bismuth trichloride catalyzed synthesis of α -aminonitriles. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 7407-7408.
- 33- Kanta De, S. Nickel (II) chloride catalyzed one-pot synthesis of α -aminonitriles. *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2005**, *225*, 169-171.
- 34- Prakash, G.; Mathew, T.; Panja, C.; Alconcel, S.; Vaghoo, H.; Do, C.; Olah, G. Gallium (III) triflate catalyzed efficient Strecker reaction of ketones and their fluorinated analogues. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2007**, *104*, 3703-3706.
- 35- Pasha, M.; Nanjundaswamy, A.; Jayashakara, V.; Cerium (III) chloride: a highly efficient reagent for the synthesis of α -aminonitriles. *Synth. Commun.*, **2007**, *37*, 4371-4380.
- 36- De, S. RuCl₃ catalyzed one-pot synthesis of α -aminonitriles. *Synth. Commun.*, **2005**, *35*, 653-656.
- 37- Heravi, M.; Ebrahimzadeh, M.; Oskooie, H.; Baghernejad, B. FeCl₃: Highly efficient catalyst for the synthesis of α -aminonitriles. *Chin. J. Chem.*, **2010**, *28*, 480-482.
- 38- Reddy, C.; Raghu, M. *p*-Toluenesulfonic acid catalyzed rapid and efficient protocol for one-pot synthesis of α -aminonitriles. *Indian J. Chem.*, **2008**, *47B*, 1572-1577.
- 39- Iwanami, K.; Seo, H.; Choi, J.C.; Sakakura, T.; Yasuda, H. Al-MCM-41 catalyzed three component Strecker type synthesis of α -aminonitriles. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1898-1901.
- 40- Merino, P.; Marqués, E.; Tejero, T.; Herrera, R. Organocatalyzed Stecker reaction. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1219-1234.
- 41- Shaabani, A.; Rahmati, A.; Farhangi, E.; Badri, Z. Silica sulfuric acid promoted the one-pot synthesis of trisubstituted imidazoles under conventional heating conditions or using microwave irradiation. *Catal. Commun.*, **2007**, *8*, 1149-1152.
- 42- Mohammadpoor-Baltork, I.; Mirkhani, V.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S.; Zolfigol, M.A.; Abdollahi-Alibeik, M.; Reza Khosropour, A.; Kargar, H.; Fatemeh Hojati, S. Silica sulfuric acid: A versatile and reusable heterogeneous catalyst for the synthesis of oxazolines and imidazolines under various reaction conditions. *Catal. Commun.*, **2008**, *9*, 894-901.

- 43- Zolfigol, M.A. Silica sulfuric acid/NaNO₂ as a novel heterogeneous system for production of thionitrites and disulfides under mild conditions. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9509-9511.
- 44- Rafiee, E.; Rashidzadeh, S.; Azad, A. Silica-supported heteropoly acids: Highly efficient catalysts for synthesis of α -aminonitriles, using trimethylsilyl cyanide or potassium cyanide. *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **2007**, *261*, 49-52.
- 45- Hou, S.; Li, X.; Xu, J. Mechanistic insight into the formal [1,3]-Migration in the thermal Claisen Rearrangement. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 10856-10869.
- 46- (a) Bartlett, P. A. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2-72. (b) Ryan, J. P.; O'Connor, P. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 5866-5876.
- 47- Martin Castro, A. Claisen Rearrangement over the past nine decades. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2939-3002
- 48- White, W. N.; Wolfarth, E. F. The ortho Claisen rearrangement. VIII. Solvent effects. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*(7), 2196-2199. *Synthesis*, **2013**, *45*, 1121-1159.
- 49- Rehbein, J.; Hiersemann, M. Claisen Rearrangement of aliphatic vinyl ethers from 1912 to 2012: 100 years of electrophilic catalysis.
- 50- Granchi, C.; Roy S.; De Simone A.; Salvetti, I.; Tuccinardi, T.; Martinelli, A.; Macchia, M.; Lanza, M.; Betti, L.; Giannaccini, G.; Lucacchini, A.; Giovannetti, E.; Sciarrillo, R.; Peters, G.; Minutolo, F. N-Hydroxyindole-based inhibitors of lactate dehydrogenase against cancer cell proliferation. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 5398-5407.
- 51- Schafer, H.; Schafer, A.; Kinderlen, K.; Masihi, R. A highly sensitive cytotoxicity assay based on the release of reporter enzymes, from stably transfected cell lines. *Journal of Immunological Methods*, **1997**, *201*, 89-98.
- 52- Chen, J.; Haffter, P.; Odenthal, J.; Vogelsang, E. Mutations affecting the cardiovascular system and other internal organs in zebrafish. *J.-N. Chen and others*, **1996**, *104*, 367-405.
- 53- Hill, A.; Teraoka, H.; Heideman, W.; Peterson, R.; Zebrafish as a Model Vertebrate for Investigating Chemical Toxicity. *Toxicological Sciences*, **2005**, *86*(1), 6-19.
- 54- Singh Sekhon, B. Chemical Biology: Past, Present and Future. *Current Chemical Biology*, **2008**, *2*, 278-311.
- 55- Largui, E.; Kaufman, T. A combined RCM-Bischler-Napieralski strategy towards the synthesis of the carbon skeleton of excentricine and related stepoxocanes. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 9921-9927.
- 56- Murphey, R.; Zon, L. Small molecule screening in the zebrafish. *Methods*, **2006**, *39*, 255-261.
- 57- Puerto, C.; Kouznetsov, V. Regio- and stereoselective synthesis of spirooxindole 1'-nitro pyrrolizidines with five concurrent stereocenters under aqueous medium and

their bioprospection using the zebrafish (*Danio rerio*) embryo model. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 7372 – 7386.

58-Lipinski, C.; Lombardo, F.; Dominy, B.; Feeney, P. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2001**, *46*, 3 – 26.

BIBLIOGRAFÍA

- Abell, J. P.; Yacamoto, H. Dual Lewis acid-Lewis base activation in enantioselective cyanation of aldehydes using acetyl cyanide and cyanofornate as cyanide sources. *Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 15118-15119.
- Abhimanyu, S.; Paraskar, A.; Sudalai, A. Cu(OTf)₂ or Et₃N-catalyzed three-component condensation of aldehydes, amines and cyanides: a high yielding synthesis of α -aminonitriles. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5759-5762.
- Aikman, K.; Bergman, D.; Ebinger, J.; Seigler, D. Variation of Cyanogenesis in Some Plant Species of the Midwestern United States. *Biochem. Syst. Ecol.* **1996**, *24*, 637-645.
- Bartlett, P. A. *Tetrahedron*, 1980, *36*, 2-72. (b)Ryan, J. P.; O'Connor, P. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 5866-5876.
- Bessard, Y.; Lutzeler, M.; Romeder, G. Algicidal compound, **2004**. Patent No. WO 2004/101500A1. International applications published under the patent cooperation treaty (PCT).
- Bjarnholt, N.; Rook, F.; Saddik, M.; Cornett, C.; Jorgensen, C.; Olsen, C.; Jarszewski, J.; Bak, S.; Moller, L. Diversification of an ancient theme: Hydroxinitrile glucosides. *Phytochemistry*, **2008**, *69*, 1507-1516.
- Carreño Otero, A.L. Reacción de Strecker como proceso de cianación catalítico de tres componentes: acceso fácil de obtención del alcaloide Gingensohina y sus análogos. Bucaramanga, **2010**, trabajo de grado (Química), Universidad Industrial de Santander.
- Chen, J.; Haffter, P.; Odenthal, J.; Vogelsang, E. Mutations affecting the cardiovascular system and other internal organs in zebrafish. *J. -N. Chen and others*, **1996**, *104*, 367-405.
- De, S.; Gibbs, R. Bismuth trichloride catalyzed synthesis of α -aminonitriles. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 7407-7408.
- De, S. RuCl₃ catalyzed one-pot synthesis of α -aminonitriles. *Synth. Commun.*, **2005**, *35*, 653-656.
- Dekamin, M.G.; Monkhtari, Z. Highly efficient and convenient Strecker reaction of carbonyl compounds and amines with TMSCN catalyzed by MCM-41 anchored sulfonic acid as a recoverable catalyst. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 922-930.
- Dewick, P. Medicinal Nat. Products. Segunda Edición, cap. 6-7.

Granchi, C.; Roy S.; De Simone A.; Salvetti, I.; Tuccinardi, T.; Martinelli, A.; Macchia, M.; Lanza, M.; Betti, L.; Giannaccini, G.; Lucacchini, A.; Giovannetti, E.; Sciarrillo, R.; Peters, G.; Minutolo, F.N-Hydroxyindole-based inhibitors of lactate dehydrogenase against cancer cell proliferation. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 5398-5407.

Groger, H. Catalytic Enantioselective Strecker Reactions and Analogous Syntheses. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2795-2827.

Heravi, M.; Ebrahimzadeh, M.; Oskooie, H.; Baghernejad, B. FeCl₃: Highly efficient catalyst for the synthesis of α -aminonitriles. *Chin. J. Chem.*, **2010**, *28*, 480-482.

Hill, A.; Teraoka, H.; Heideman, W.; Peterson, R.; Zebrafish as a Model Vertebrate for Investigating Chemical Toxicity. *Toxicological Sciences*, **2005**, *86(1)*, 6-19.

Hou, S.; Li, X.; Xu, J. Mechanistic insight into the formal [1, 3]-Migration in the termal Claisen Rearrangement. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 10856-10869.

Huang, X.; Huang, J.; Wen, J.; Fend, X. Assymmetric Strecker reaction of Ketoimines catalized by a novel chiral bifunctional N,N'-Dioxide. *Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 2579-2584.

Iwanami, K.; Seo, H.; Choi, J.C.; Sakakura, T.; Yasuda, H. Al-MCM-41 catalyzed three component Strecker type synthesis of α -aminonitriles. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1898-1901.

Kanta De, S. Nickel (II) chloride catalyzed one-pot synthesis of α -aminonitriles. *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2005**, *225*, 169-171.

Khan, N.; Agrawal, S.; Kureshy, R.; Abdi, S.; Singh, S.; Suresh, E.; Jasra, R. Fe(Cp)₂PF₆ catalyzed efficient Strecker reaction of ketones and aldehydes under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 640-644.

Kumar, D; Anil, S.; Sandhu, J.; GaCl₃ catalyzed efficient one synthesis of α -aminonitriles. *Rasaan. J. Chem.*, **2008**, *01*, 639-644.

Largui, E.; Kaufman, T. A combined RCM-Bischler-Napieralski strategy towards the synthesis of the carbon skeleton of excentricine and related stepoxocanes. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 9921-9927.

Lipinski, C.; Lombardo, F.; Dominy, B.; Feeney, P. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **2001**, *46*, 3 – 26.

- Majhi, A.; Kim, S.; Kadam, S. Rhodium (III) iodide hydrate catalyzed three-component coupling reaction: synthesis of α -aminonitriles from aldehydes amines, and trimethylsilyl cyanide. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5509-5514.
- Mali, S.; Borges, R.; Phenolics, fibre, alkaloids, saponins, and cyanogenic glycosides in a seasonal cloud forest in India. *Biochem.Syst. Ecol.* **2003**, *31*, 1221-1246.
- Martin Castro, A. Claisen Rearrangement over the past nine decades. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2939-3002.
- Merino, P.; Marqués, E.; Tejero, T.; Herrera, R. Organocatalyzed Stecker reaction. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1219-1234.
- Miller, J. Conn, E. Metabolism of Hydrogen Cyanide by Higher Plants. *Plant Physiol.*, **1980**, *65*, 1199-1202.
- Mohammad poor-Baltork, I.; Mirkhani, V.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S.; Zolfigol, M.A.; Abdollahi-Alibeik, M.; Reza Khosropour, A.; Kargar, H.; Fatemeh Hojati, S. Silica sulfuric acid: A versatile and reusable heterogeneous catalyst for the synthesis of oxazolines and imidazolines under various reaction conditions. *Catal. Commun.*, **2008**, *9*, 894-901.
- Murphey, R.; Zon, L. Small molecule screening in the zebrafish. *Methods*, **2006**, *39*, 255-261.
- Nahrstede, A.; Lechienberg, M.; Brinker, A.; Seigler, D.; Hegnauer, R. 4-Hydroxymandelonitrile glucosides, Dhurrin in *Suckleya Suckleyana* and Taxiphyllin in *Girgensohnia Oppositiflora* (chenopodiaceae). *Phytochemistry*, **1993**, *33*, 847-850.
- Nakamura, S.; Sato, N.; Sugimoto, M.; Toru, T. A new approach to enantioselective cyanation of imines with Et₂AlCN. *Tetrahedron: Asymmetric*, **2004**, *15*, 1513-1516.
- Pasha, M.; Nanjundaswamy, A.; Jayashakara, V.; Cerium (III) chloride: a highly efficient reagent for the synthesis of α -aminonitriles. *Synth. Commun.*, **2007**, *37*, 4371-4380.
- Prakash, G.; Mathew, T.; Panja, C.; Alconcel, S.; Vaghoo, H.; Do, C.; Olah, G. Gallium (III) triflate catalyzed efficient Strecker reaction of ketones and their fluorinated analogues. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2007**, *104*, 3703-3706.
- Poulton, J. Cyanogenesis in plants. *Plant Physiol.*, **1990**, *94*, 401-405.
- Puerto, C.; Kouznetsov, V. Regio- and stereoselective synthesis of spirooxindole 1'-nitro pyrrolizidines with five concurrent stereocenters under aqueous medium and their

bioprospection using the zebrafish (*Danio rerio*) embryo model. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 7372 – 7386.

Rafiee, E.; Rashidzadeh, S.; Azad, A. Silica-supported heteropoly acids: Highly efficient catalysts for synthesis of α -aminonitriles, using trimethylsilyl cyanide or potassium cyanide. *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **2007**, *261*, 49-52.

Ranu, B.; Dey, S.; Hajra, A. Indium trichloride catalyzed one-step synthesis of α -aminonitriles by a three-component condensation of carbonyl compounds, amines and potassium cyanide. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2529-2532.

Rasmann, S.; Agrawal, A.; Plant defense against herbivory: progress in identifying synergism, redundancy, and antagonism between resistance traits. *Current Opinion in Plant Biology*, **2009**, *12*, 473-478.

Reddy, C.; Raghu, M. p-Toluenesulfonic acid catalyzed rapid and efficient protocol for one-pot synthesis of α -aminonitriles. *Indian J. Chem.*, **2008**, *47B*, 1572-1577.

Rehbein, J.; Hiersemann, M. Claisen Rearrangement of aliphatic vinyl ethers from 1912 to 2012: 100 years of electrophilic catalysis.

Royer, L.; De, S.; Gibbs, R. Iodine as a novel and efficient reagent for the synthesis of the α -aminonitriles by a three-component condensation of carbonyl compounds, amines, and trimethylsilyl cyanide. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 4595-4597.

Sakai, K.; Onogawa, Y.; Inamoto, Y.; Nakajima, H.; Fujimoto, Y.; Ohno, K.; Yoshida, M.; Araji, S. Alpha-cyanoamine compounds and a process for producing the same, **1976**. U.S. Patent No. 3962247. United States Patents.

Sakai, K.; Riitiro, I.; Nakajima, H.; Yamada, Y. α -cyanobenzylpiperazines and a process for producing the same, **1976**. U.S. Patent No. 3948899. United States Patents.

Schafer, H.; Schafer, A.; Kinderlen, K.; Masihi, R. A highly sensitive cytotoxicity assay based on the release of reporter enzymes, from stably transfected cell lines. *Journal of Immunological Methods*, **1997**, *201*, 89-98.

Shaabani, A.; Rahmati, A.; Farhangi, E.; Badri, Z. Silica sulfuric acid promoted the one-pot synthesis of trisubstituted imidazoles under conventional heating conditions or using microwave irradiation. *Catal. Commun.*, **2007**, *8*, 1149-1152.

Shafran, Y.M.; Bakulev, V.A.; Makrushin, V.S.; Synthesis and properties of α -aminonitriles. *Translated from Uspekhi Khimii*, **1989**, *58*, 250-274.

Shen, Z.; Ji, S.; Loh, T.; Indium (III) iodide-mediate Strecker reaction in water: an efficient and environmentally friendly approach for the synthesis of α -aminonitriles via a three-component condensation. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8159-8163.

Singh Sekhon, B. Chemical Biology: Past, Present and Future. *Current Chemical Biology*, **2008**, *2*, 278-311.

Sipos, S.; Jablonkai, I. One-pot synthesis of α -aminonitriles from alkyl and aryl cyanides: a Strecker reaction via aldimine alanes. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1844-1846.

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**.

White, W. N.; Wolfarth, E. F. The ortho Claisen rearrangement. VIII. Solvent effects. *J. Org. Chem.*, 1970, *35*(7), 2196-2199. *Synthesis*, **2013**, *45*, 1121-1159.

Wink, M. Interference of alkaloids with neuroceptors and ion channels. *Studies in Natural Products Chemistry*. **2000**, *21*, 3 – 120.

Yurashevskii, N.K.; Stepanova, N.L.; *Zh. Obshch. Khim.*, **1946**, *16*, 141.

Zagrobelny, M.; Bak, S.; Lindberg, B. Cyanogenesis in plants and arthropods. *Phytochemistry*, **2008**, *69*, 1457-1468.

Zolfigol, M.A. Silica sulfuric acid/ NaNO_2 as a novel heterogeneous system for production of thionitriles and disulfides under mild conditions. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9509-9511.

Zuend, S. J.; Coughlin, M. P.; Lalonde, M. P.; Jacobsen, E. Scaleable catalytic asymmetric Strecker syntheses of unnatural α -amino acids. *E. N. Nature*, **2009**, *461*, 968-970.

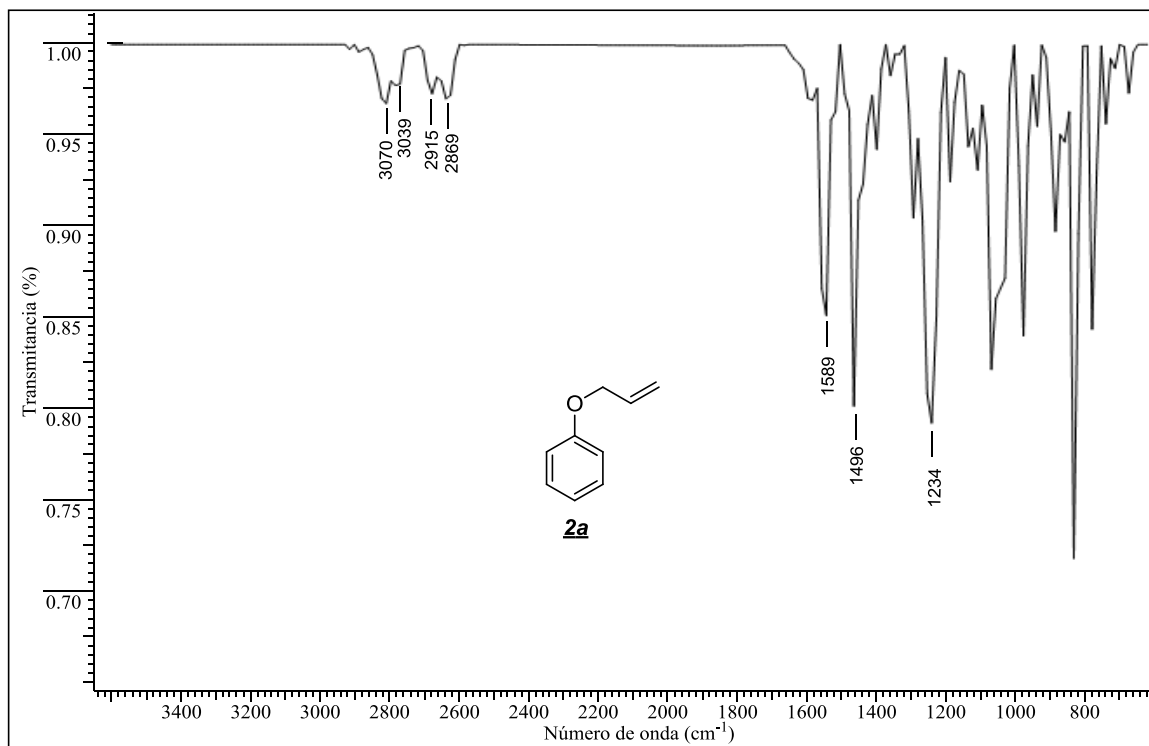
ANEXOS

ANEXOS A - H

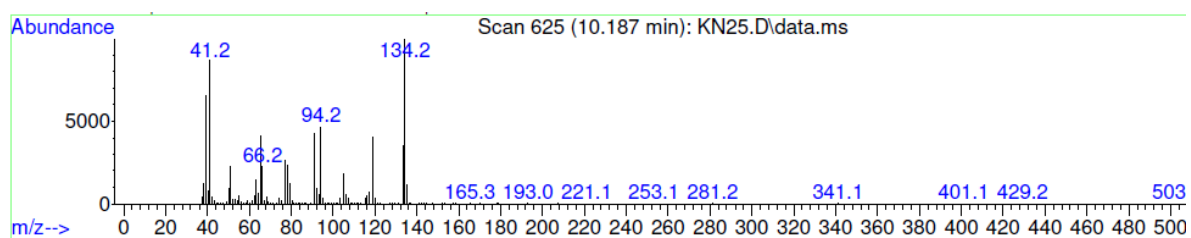
Información espectral relacionada con los *O*-alil-éteres preparados 2a-2j

Anexo A. Espectros relacionados con el compuesto 2a.

Espectro infrarrojo del (Aliloxi)benceno 2a.

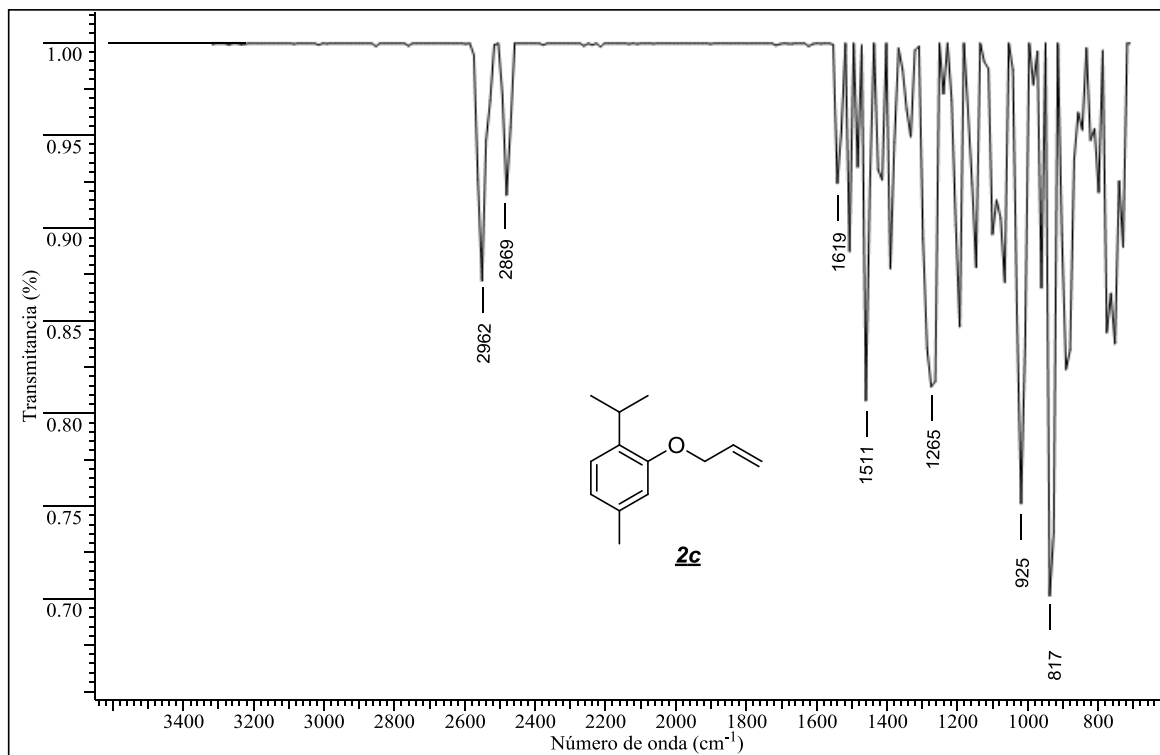


Fragmentograma del (Aliloxi)benceno 2a.

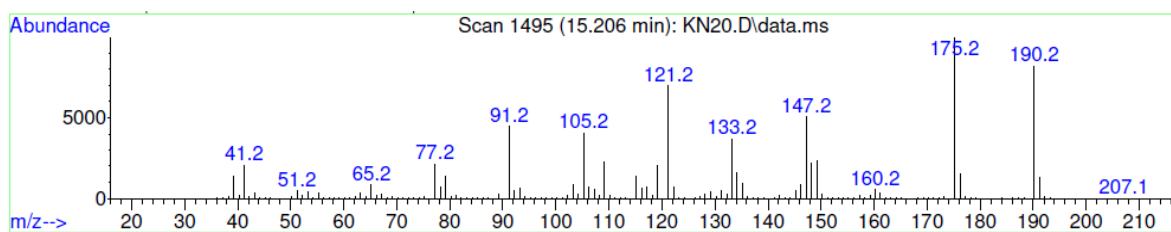


Anexo B. Espectros relacionados con el compuesto **2c**.

Espectro infrarrojo del 2-(aliloxi)-1-isopropil-4-metilbenceno **2c**

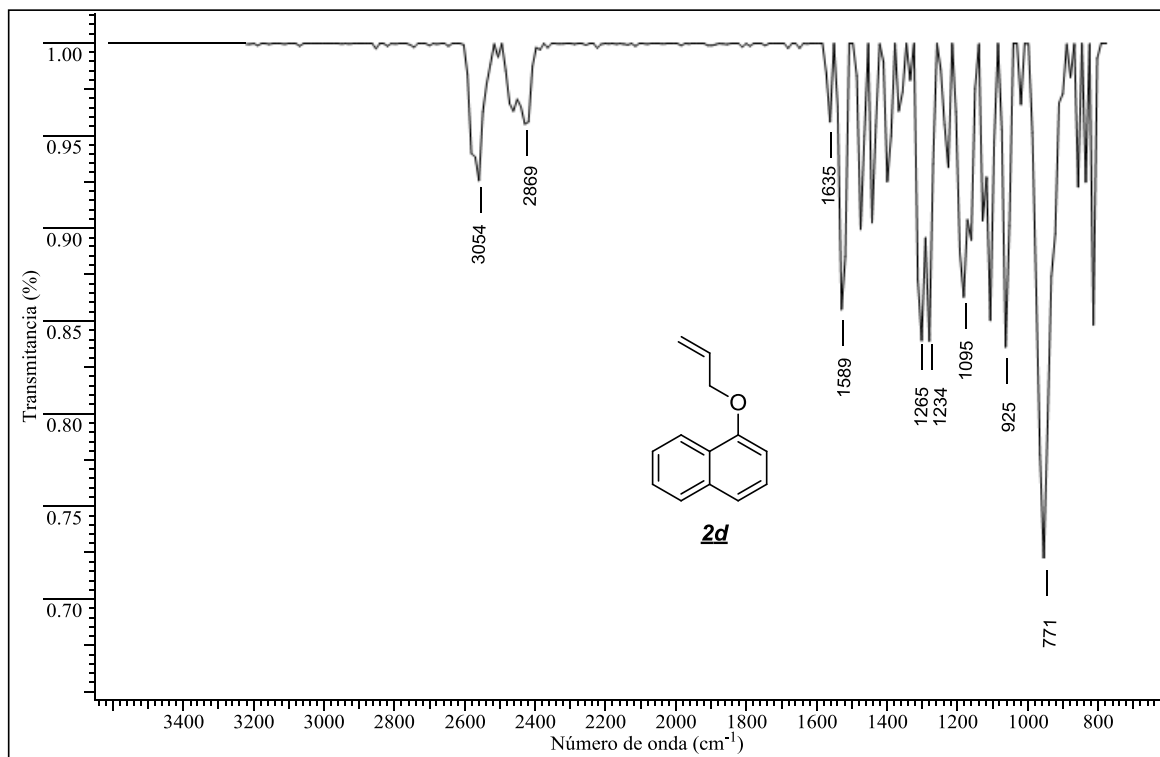


Fragmentograma del 2-(aliloxi)-1-isopropil-4-metilbenceno **2c**

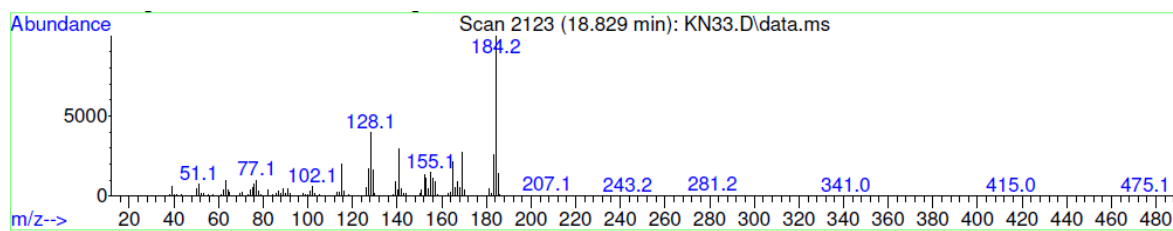


Anexo C. Espectros relacionados con el compuesto **2d**.

Espectro infrarrojo del 1-(aliloxi)naftaleno **2d**

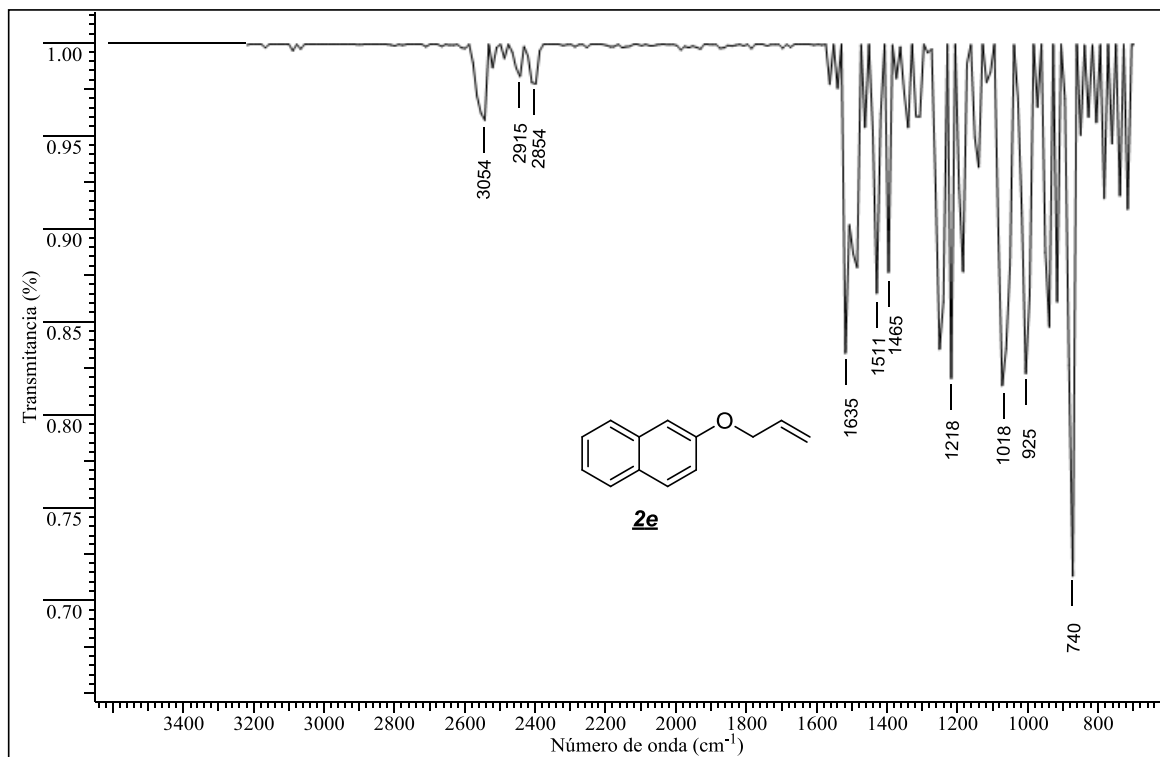


Fragmentograma del 1-(aliloxi)naftaleno **2d**

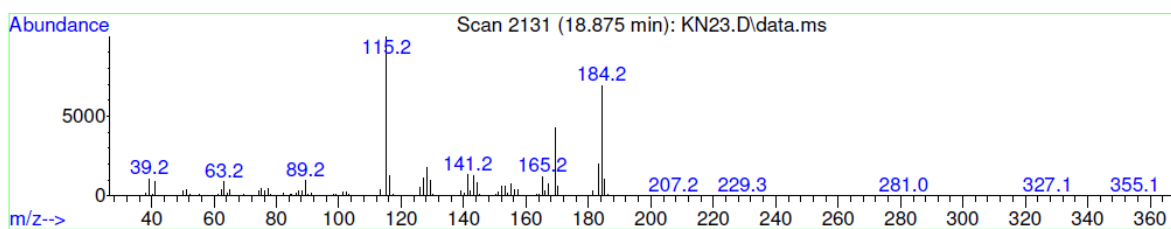


Anexo D. Espectros relacionados con el compuesto **2e**

Espectro infrarrojo del 2-(aliloxi)naftaleno **2e**

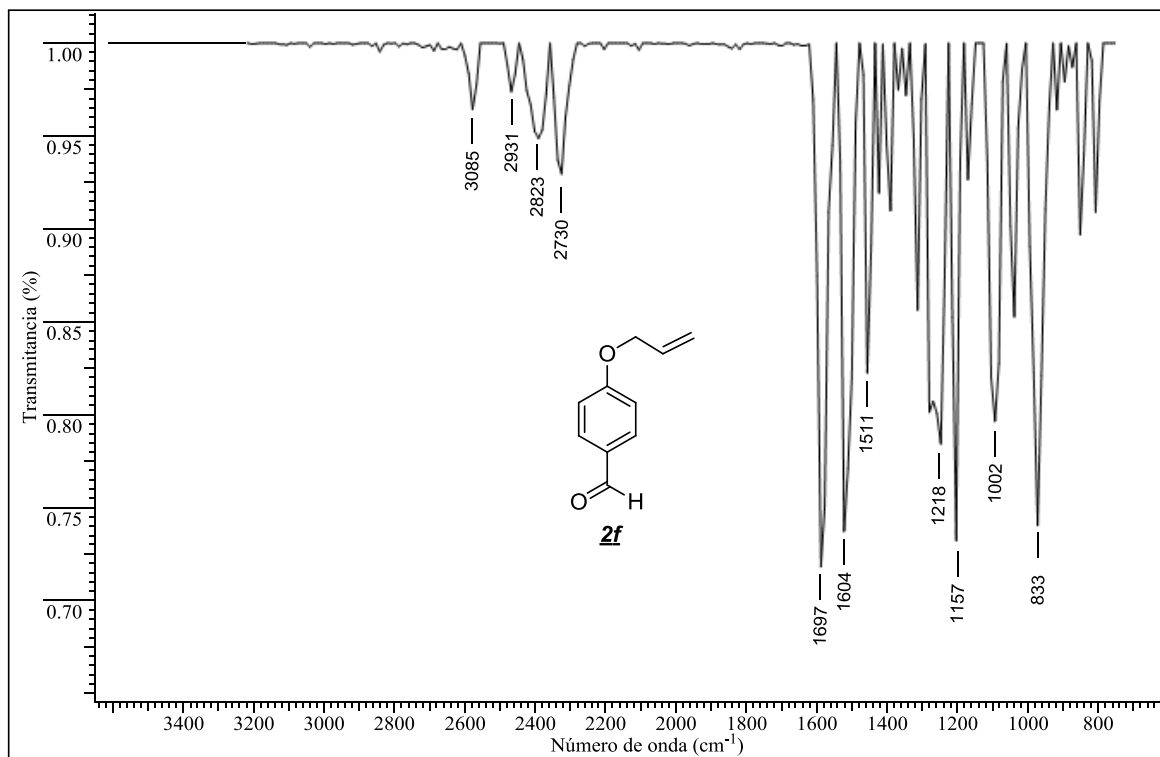


Fragmentograma del 2-(aliloxi)naftaleno **2e**

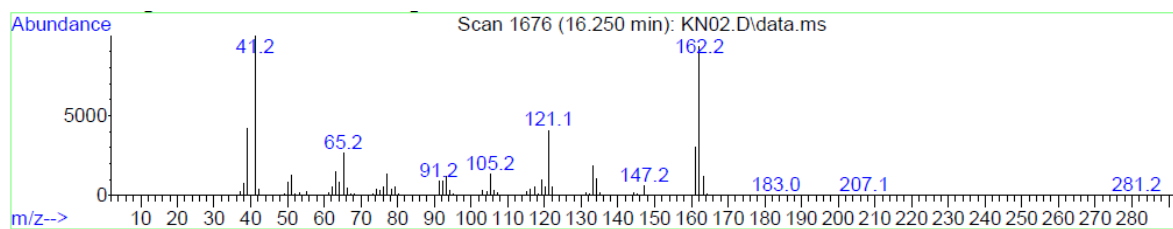


Anexo E. Espectros relacionados con el compuesto **2f**

Espectro infrarrojo del 4-(aliloxi)benzaldehído **2f**

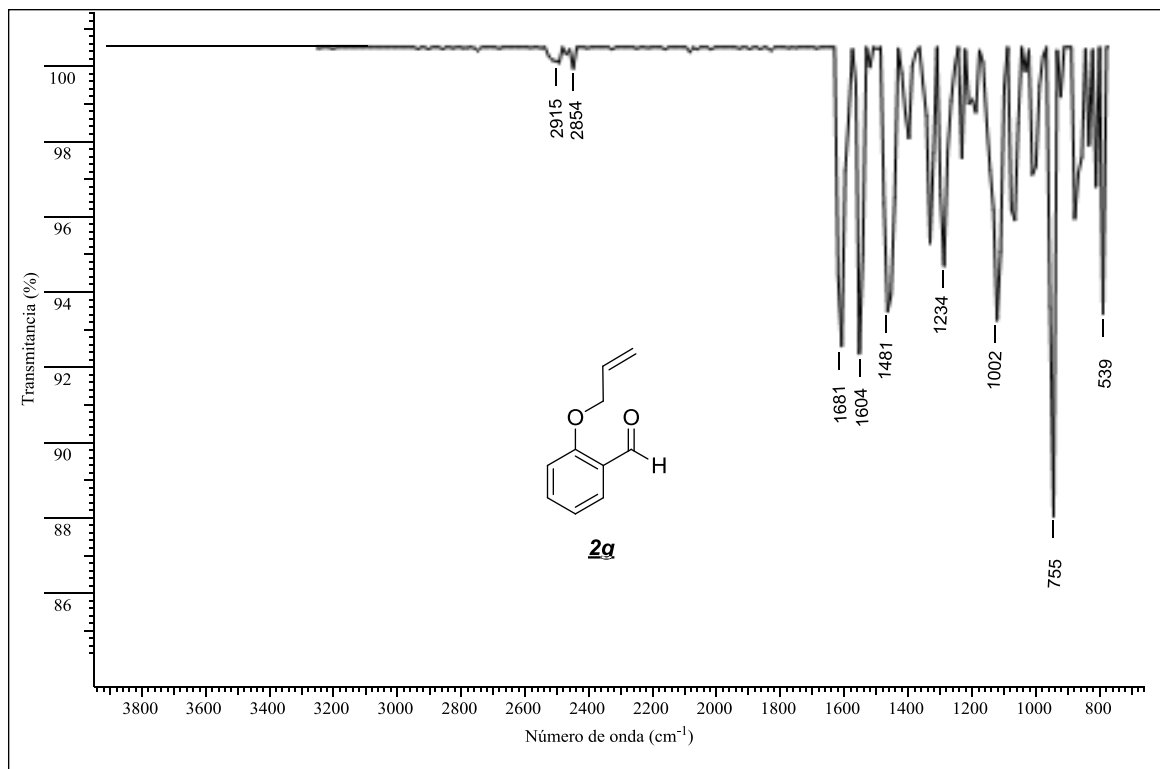


Fragmentograma del 4-(aliloxi)benzaldehído **2f**

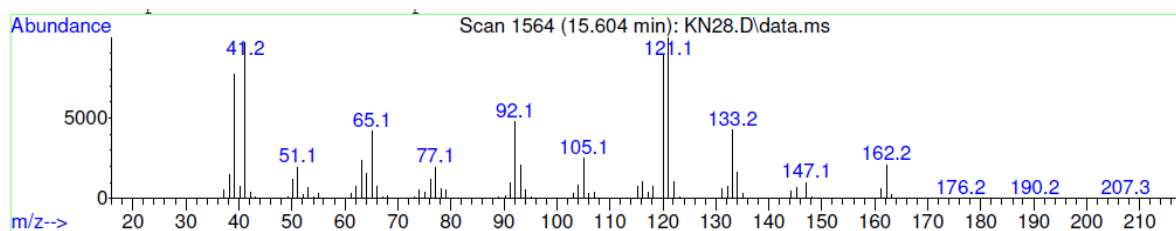


Anexo F. Espectros relacionados con el compuesto **2g**

Espectro infrarrojo del 2-(aliloxi)benzaldehído **2g**

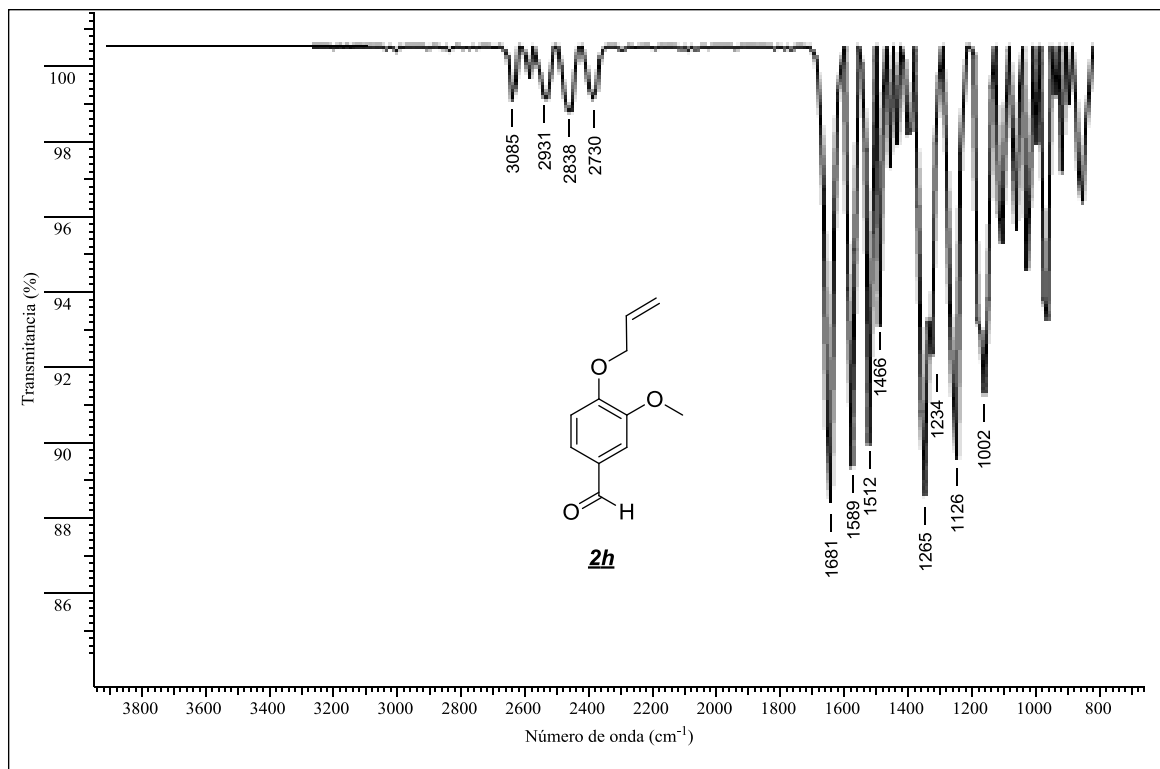


Fragmentograma del 2-(aliloxi)benzaldehído **2g**



Anexo G. Espectros relacionados con el compuesto **2h**

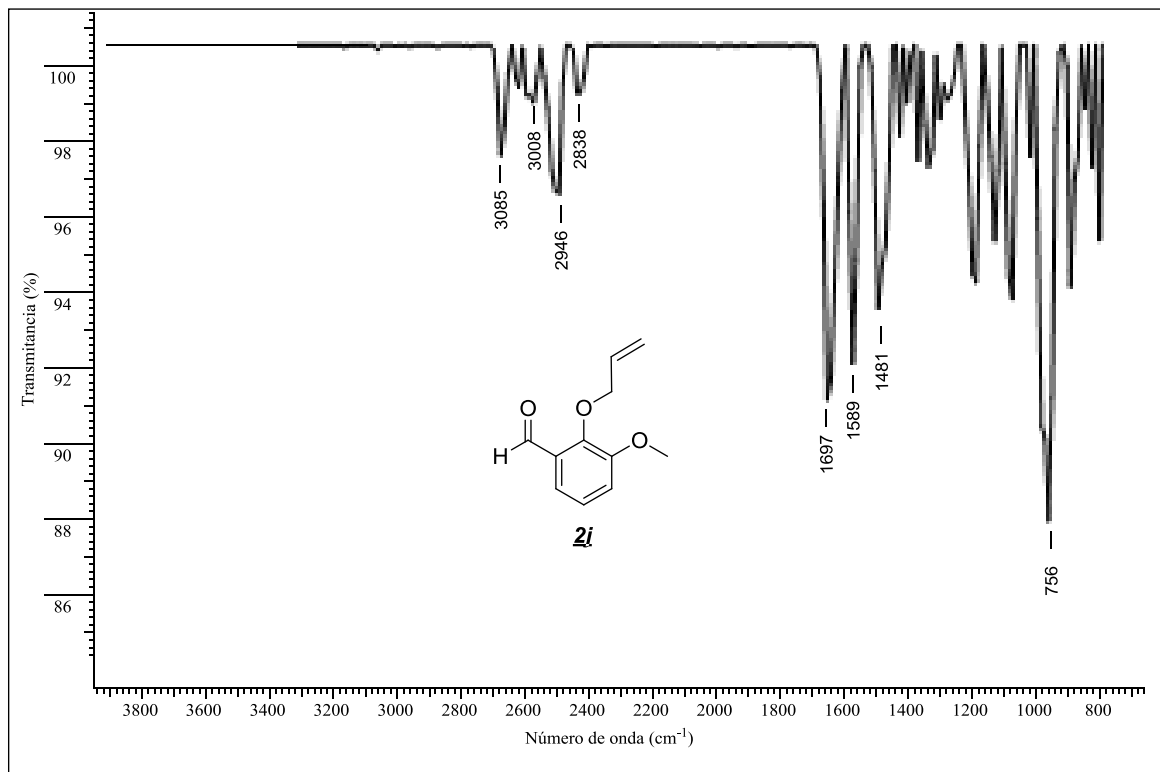
Espectro infrarrojo del 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído **2h**



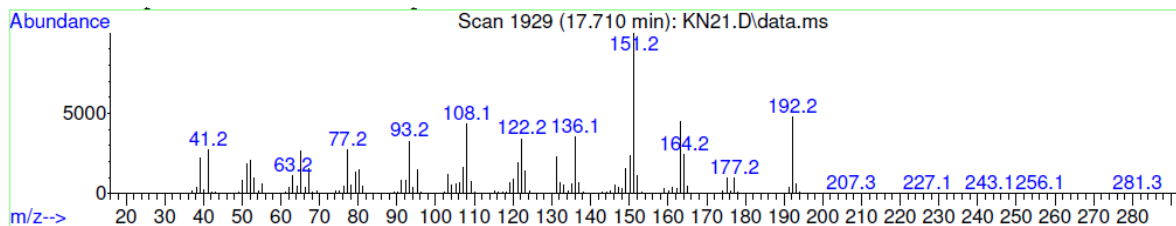
Fragmentograma del 4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído **2h**

Anexo H. Espectros relacionados con el compuesto **2i**

Espectro infrarrojo del 2-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído **2i**



Fragmentograma del 2-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído **2i**

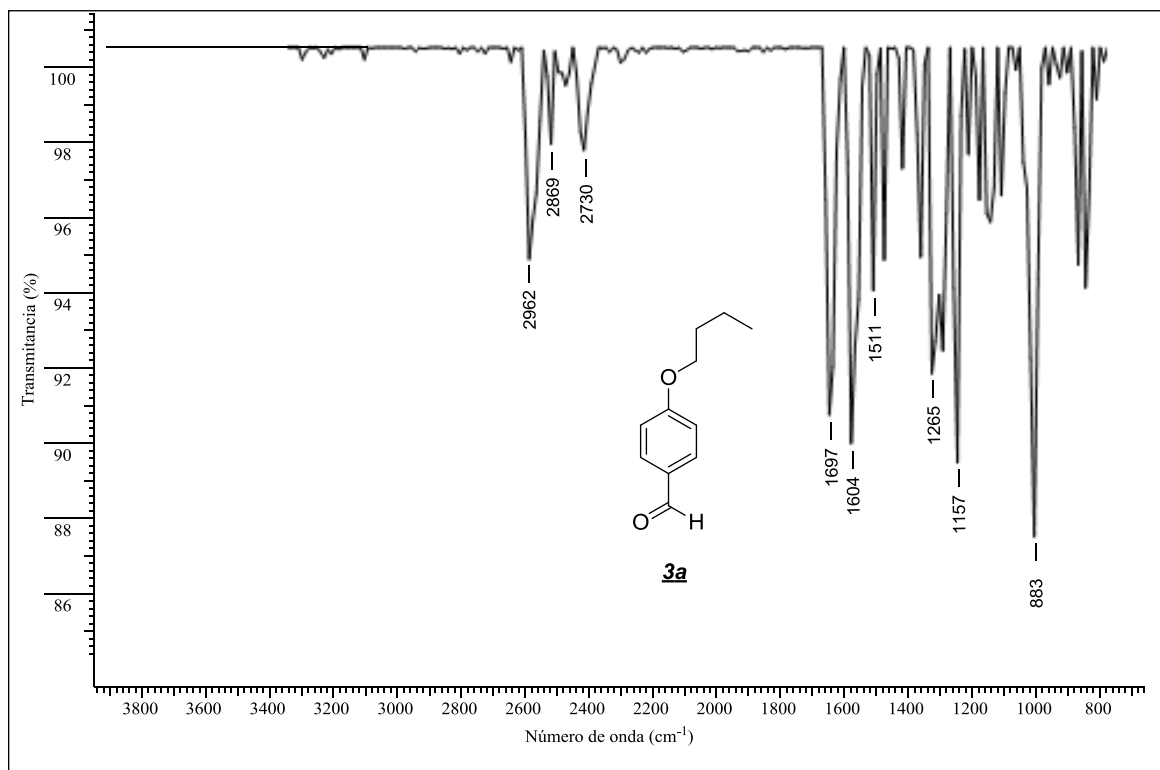


ANEXOS I - L

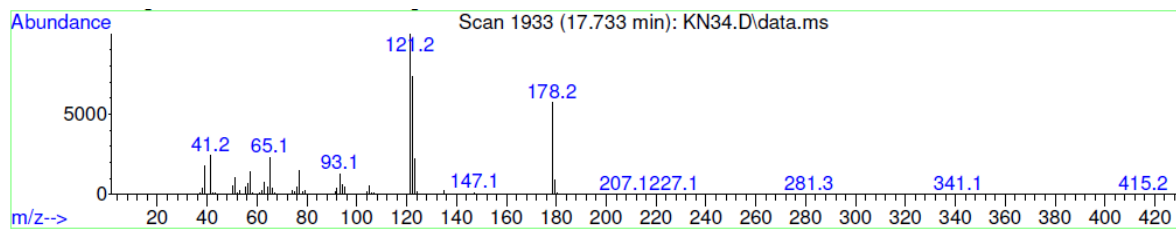
Información espectral relacionada con los *O*-alquil-éteres preparados 3a–3d

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

Espectro infrarrojo del 4-butoxibenzaldehído **3a**

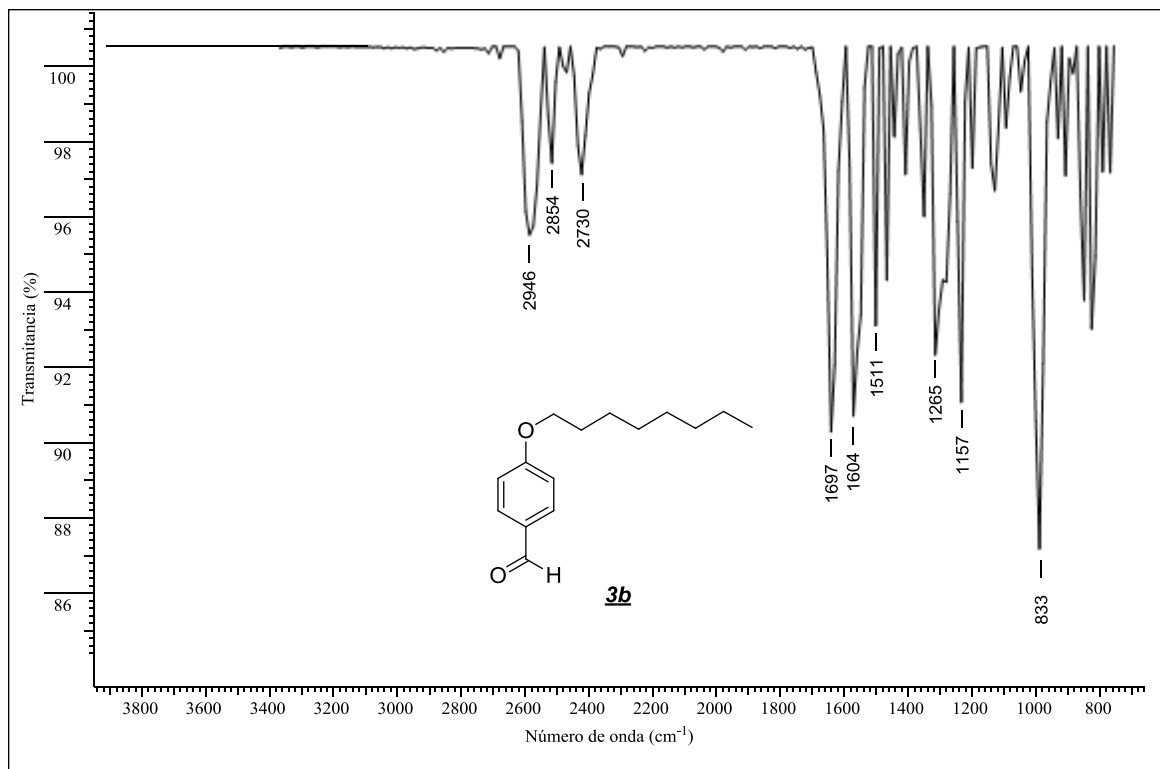


Fragmentograma del 4-butoxibenzaldehído **3a**

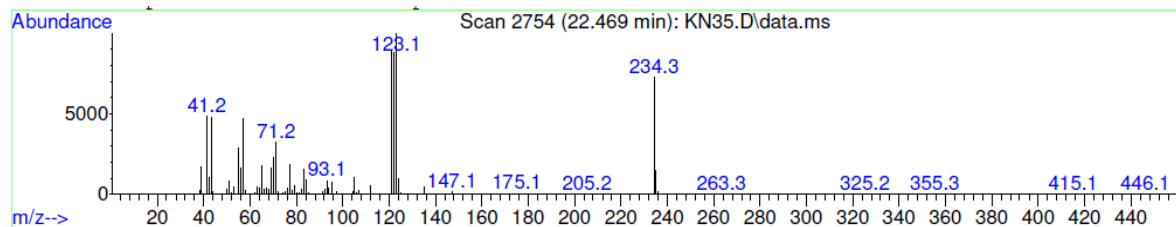


Anexo J. Espectros relacionados con el compuesto **3b**

Espectro infrarrojo del 4-octiloxibenzaldehído **3b**

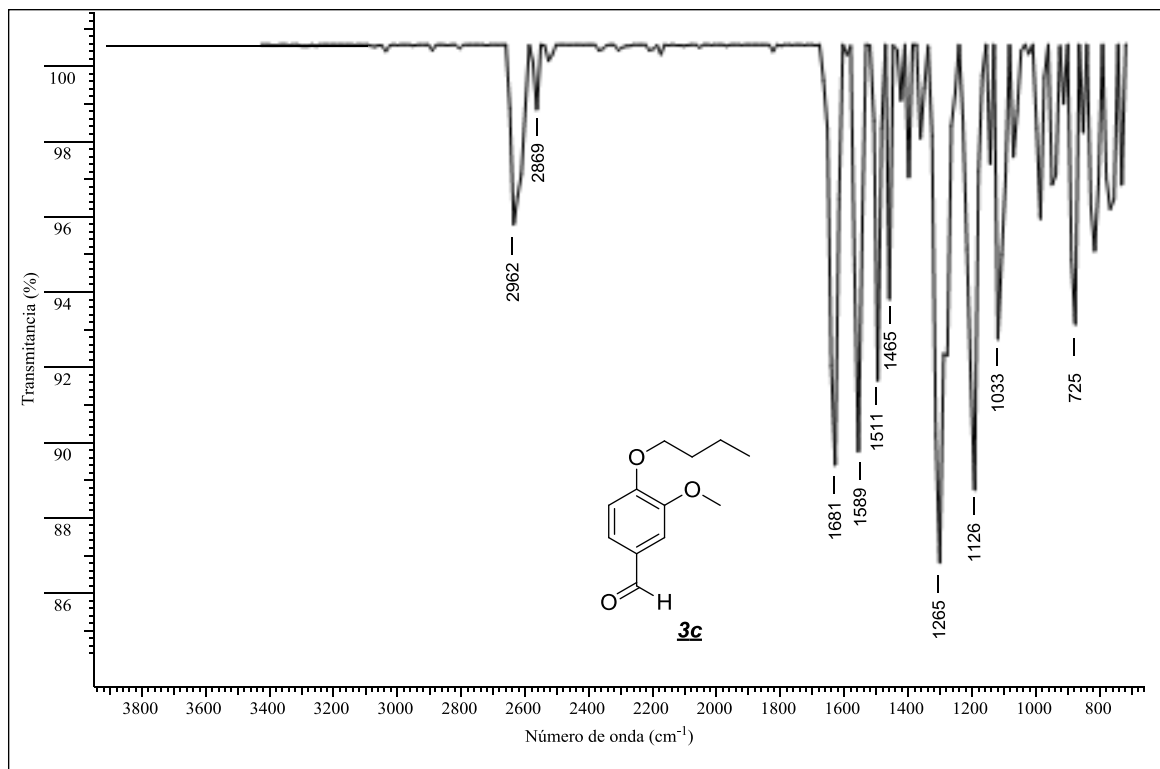


Fragmentograma del 4-octiloxibenzaldehído **3b**

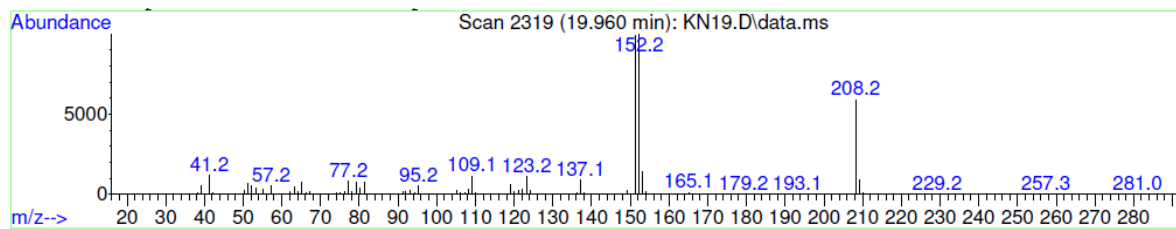


Anexo K. Espectros relacionados con el compuesto **3c**

Espectro infrarrojo del 4-butoxi-3-metoxibenzaldehído **3c**

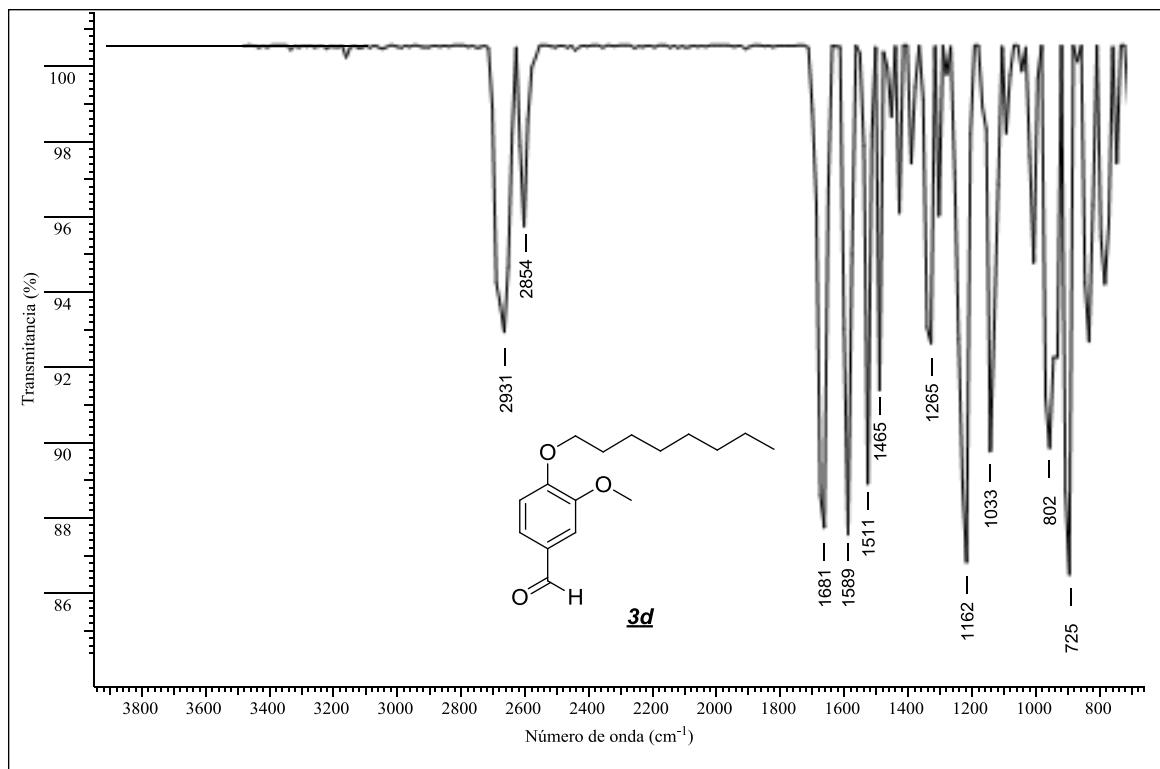


Fragmentograma del 4-butoxi-3-metoxibenzaldehído **3c**

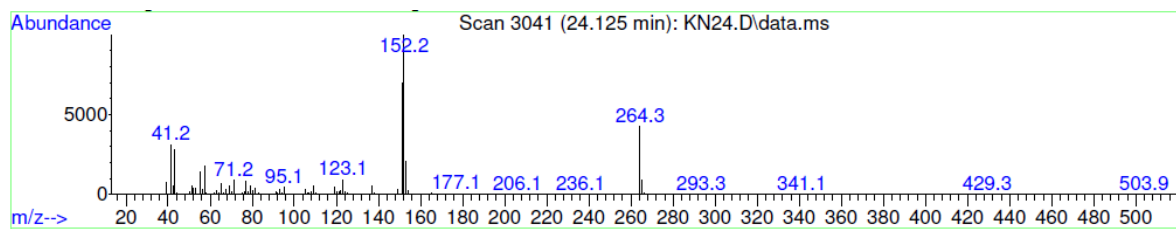


Anexo L. Espectros relacionados con el compuesto **3d**

Espectro infrarrojo del 4-butoxi-3-octiloxibenzaldehído **3d**



Fragmentograma del 4-butoxi-3-octiloxibenzaldehído **3d**

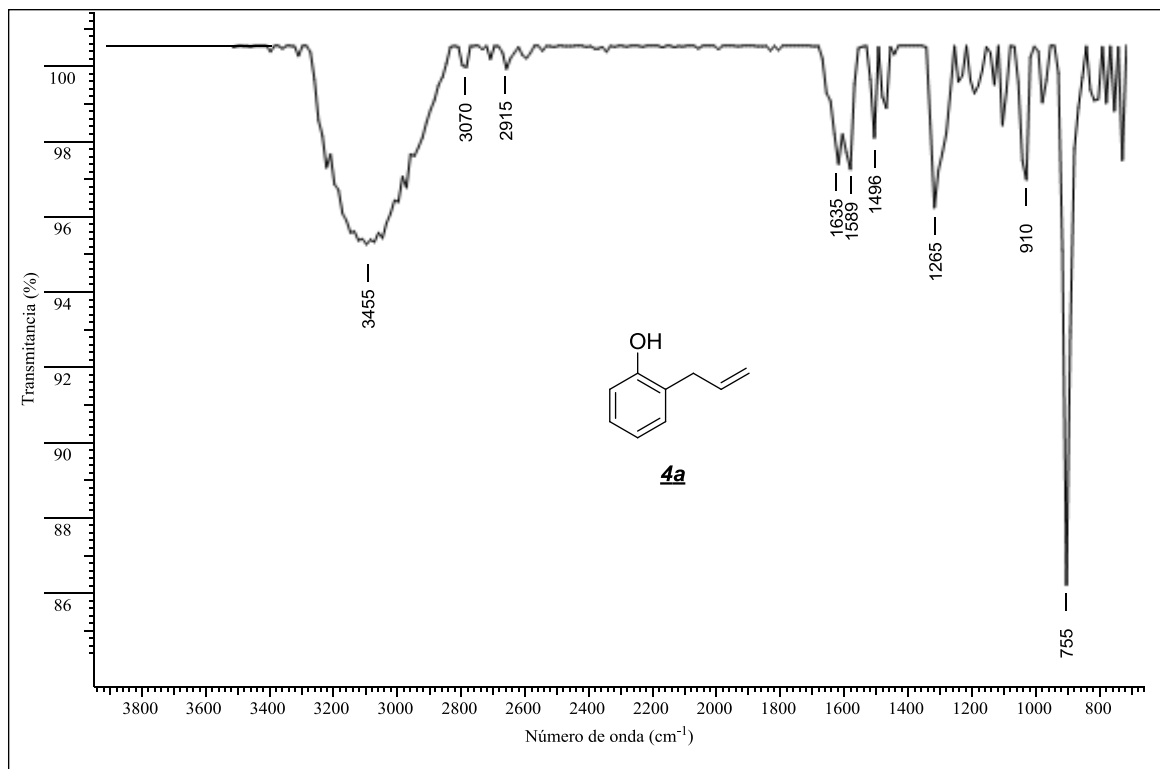


ANEXOS M - R

Información espectral relacionada con los *O*-alil-derivados preparados 4a-4i

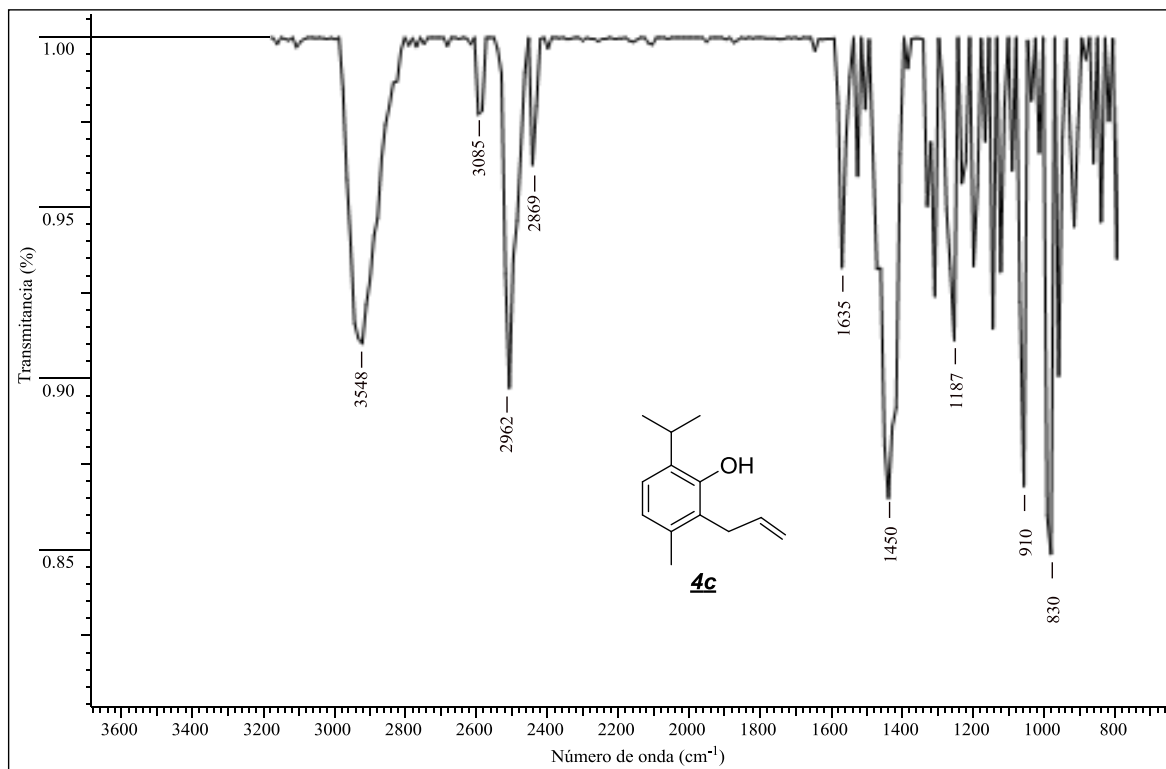
Anexo M. Espectros relacionados con el compuesto **4a**

Espectro infrarrojo del 2-Alilfenol **4a**

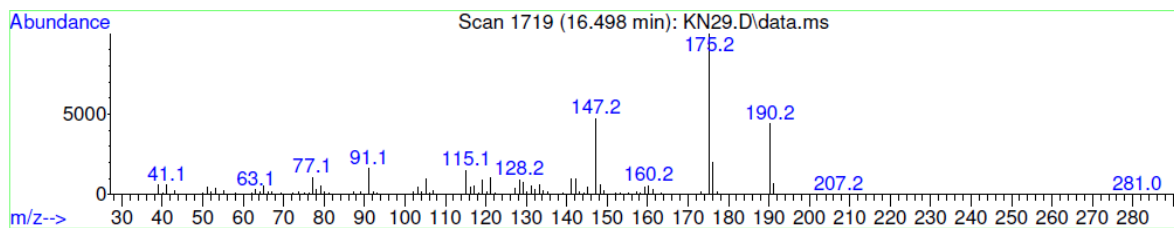


Anexo N. Espectros relacionados con el compuesto **4c**

Espectro infrarrojo del 2-Alil-6-isopropil-3-metoxifenol **4c**

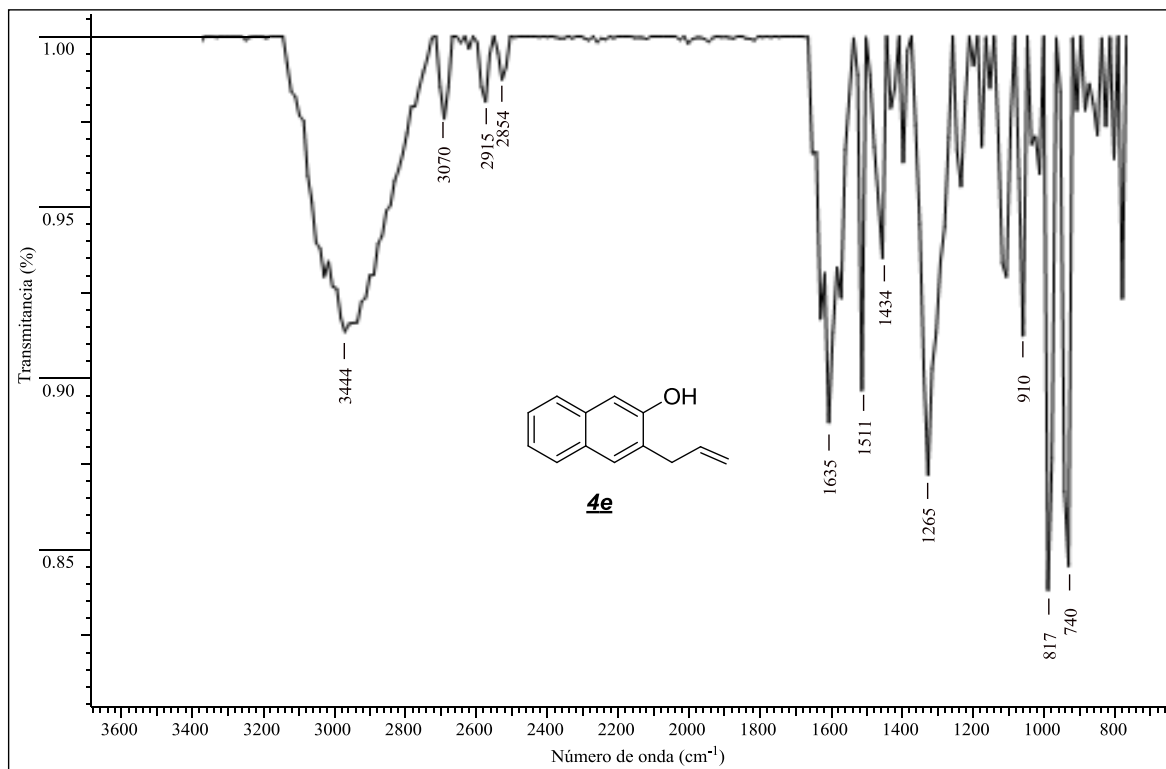


Fragmentograma del 2-Alil-6-isopropil-3-metoxifenol **4c**

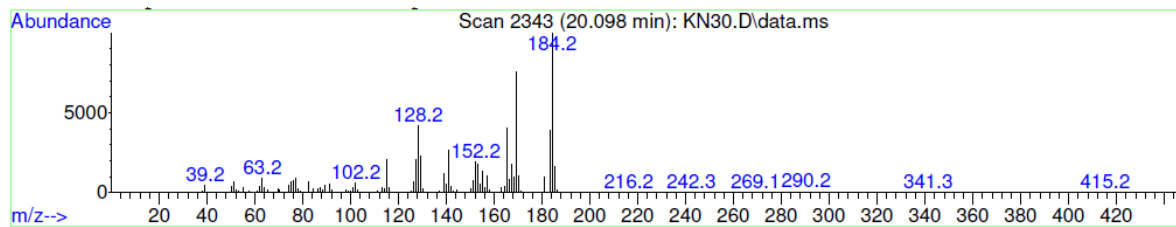


Anexo O. Espectros relacionados con el compuesto **4e**

Espectro infrarrojo del 2-alilnaftalen-2-ol **4e**

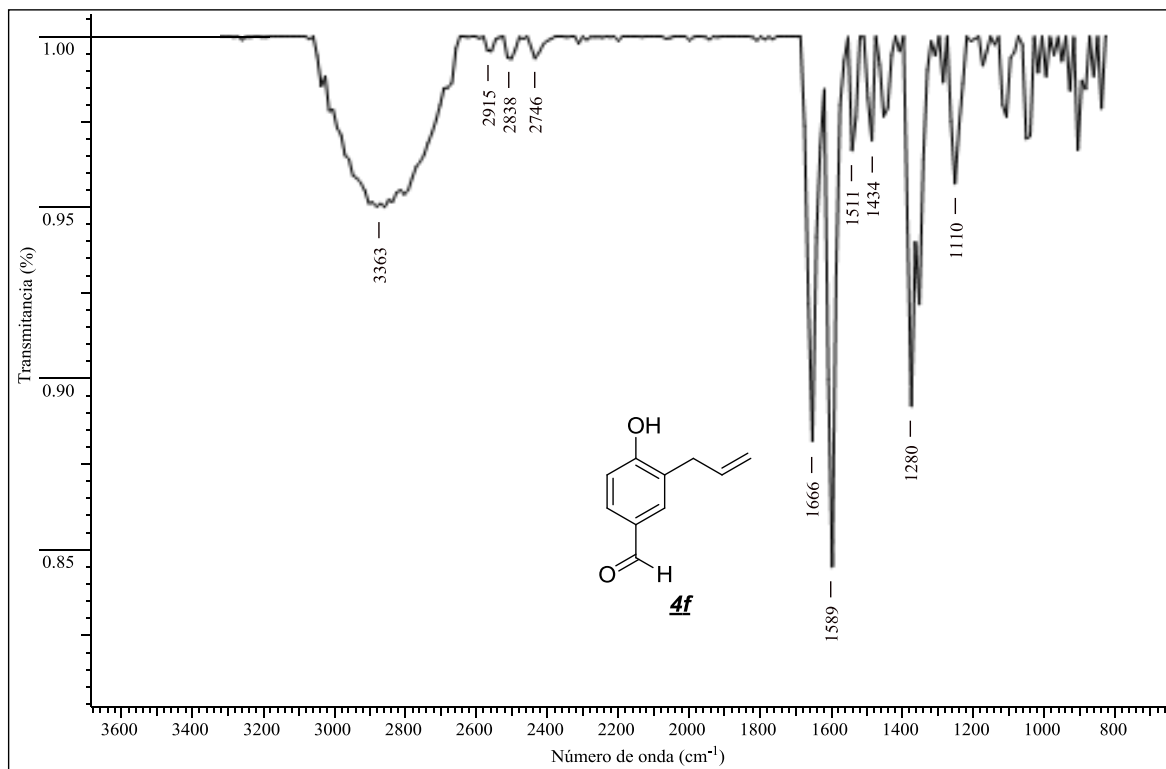


Fragmentograma del 2-alilnaftalen-2-ol **4e**

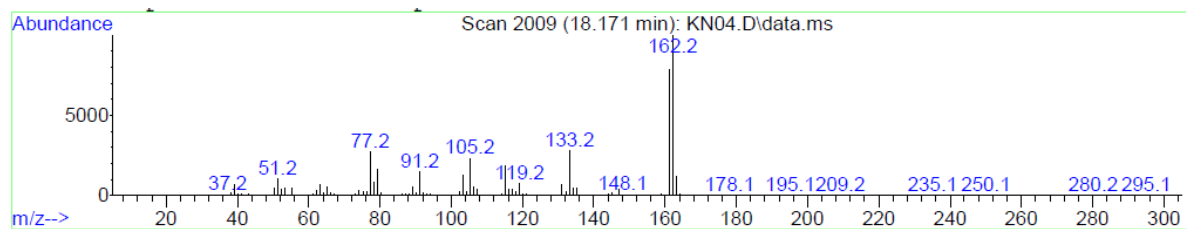


Anexo P. Espectros relacionados con el compuesto **4f**

Espectro infrarrojo del 3-Alil-4-hidroxibenzaldehido **4f**

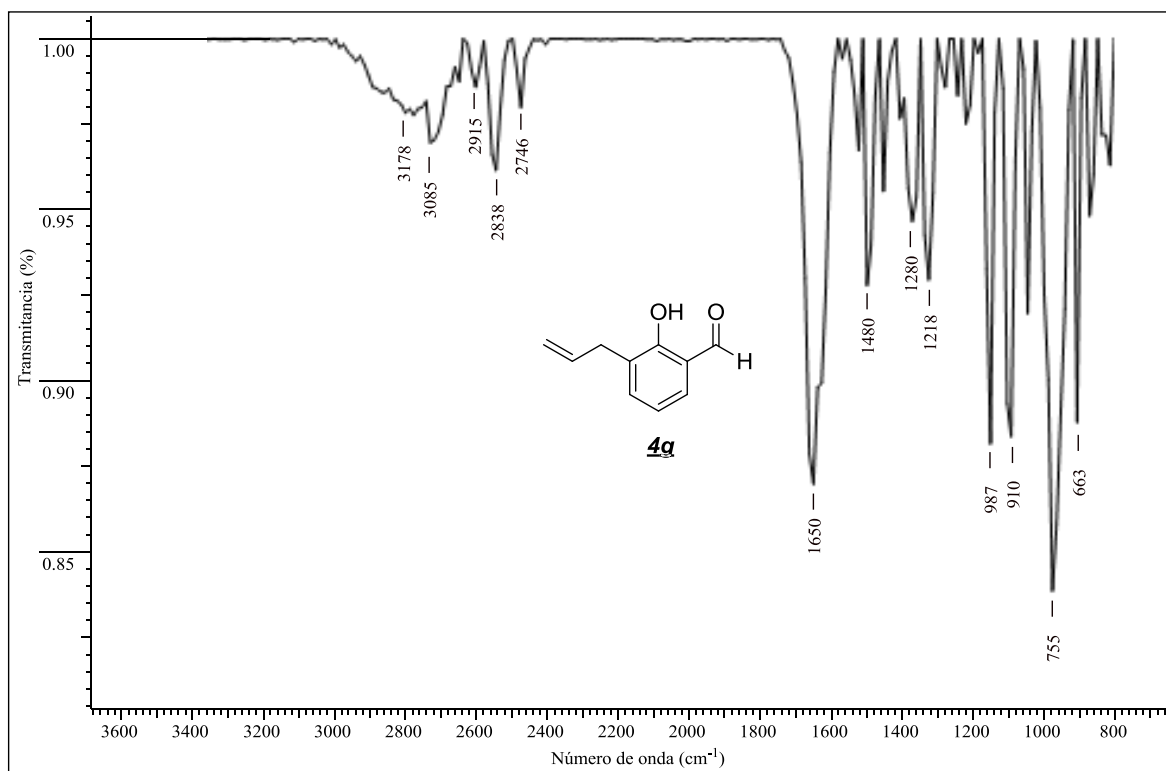


Fragmentograma del 3-Alil-4-hidroxibenzaldehido **4f**

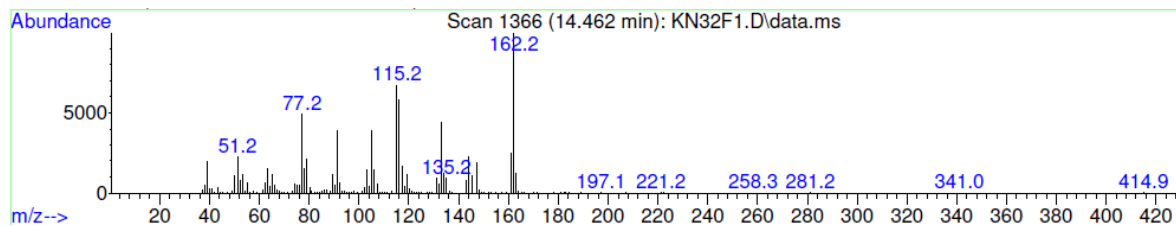


Anexo Q. Espectros relacionados con el compuesto **4g**

Espectro infrarrojo del 3-Alil-2-hidroxibenzaldehido **4g**

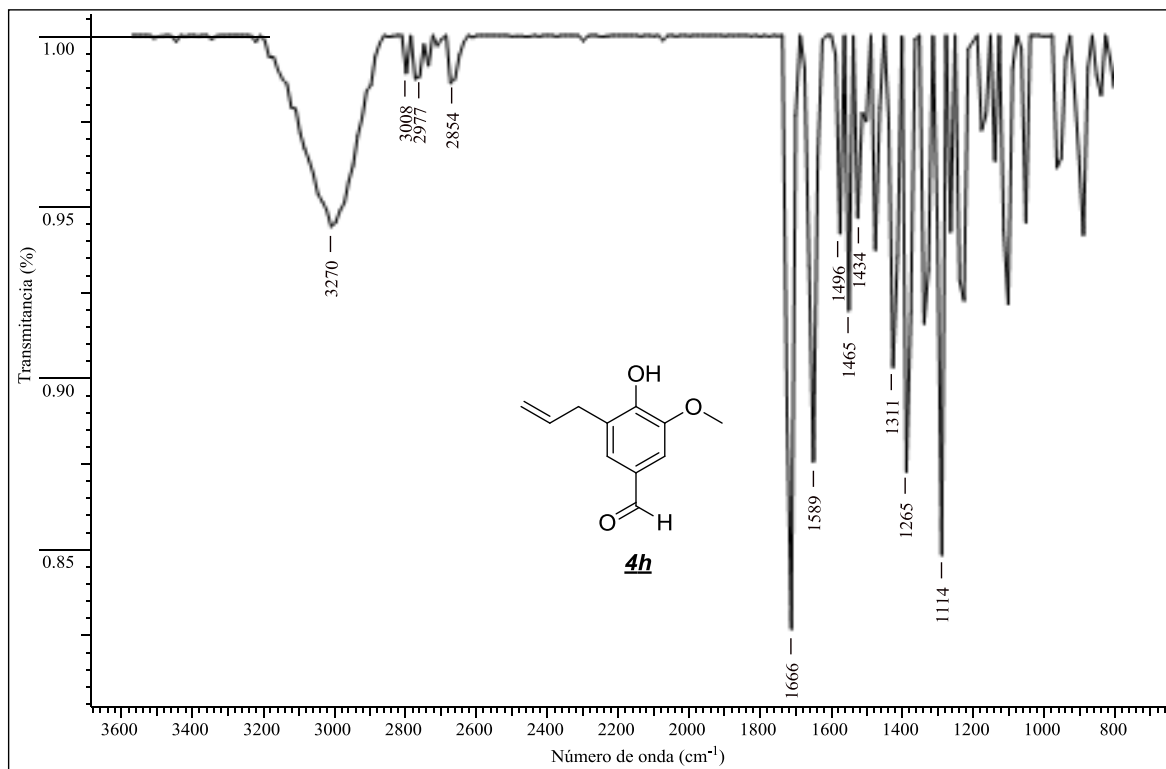


Fragmentograma del 3-Alil-2-hidroxibenzaldehido **4g**

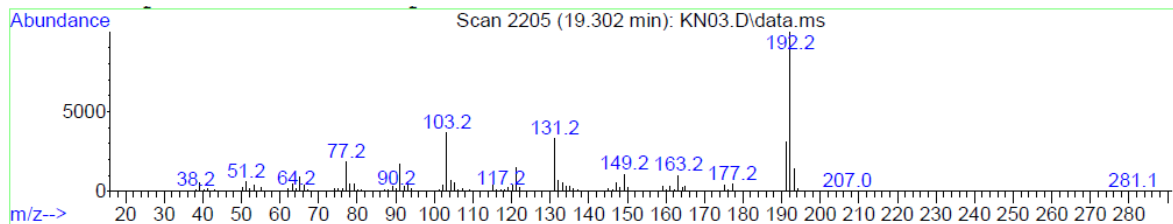


Anexo R. Espectros relacionados con el compuesto **4h**

Espectro infrarrojo del 3-Alil-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehido **4h**



Fragmentograma del 3-Alil-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehido **4h**

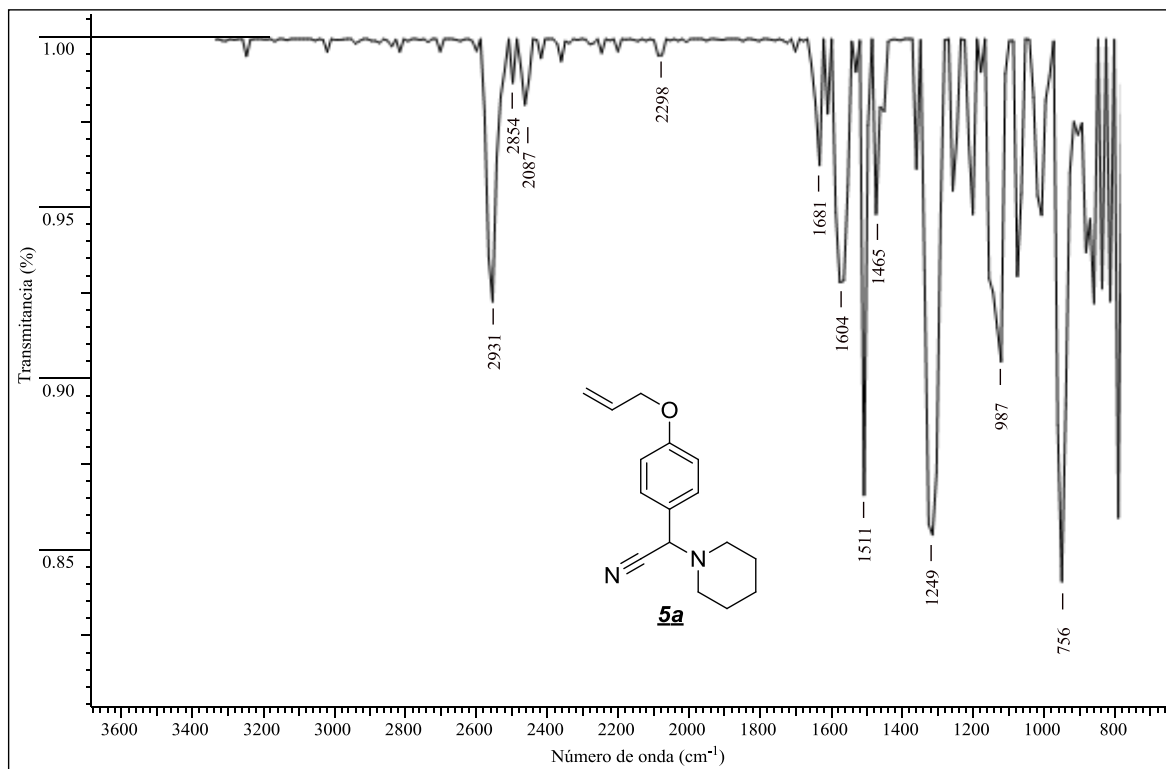


ANEXOS XX- XXV

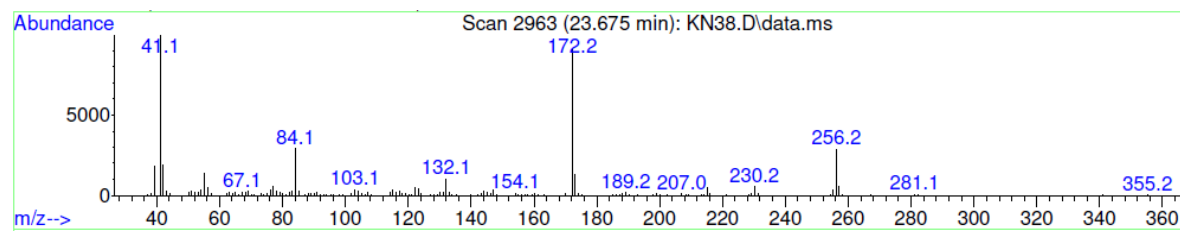
Información espectral relacionada con los α -aminonitrilos preparados 5a–5f

Anexo S. Espectros relacionados con el compuesto **5a**

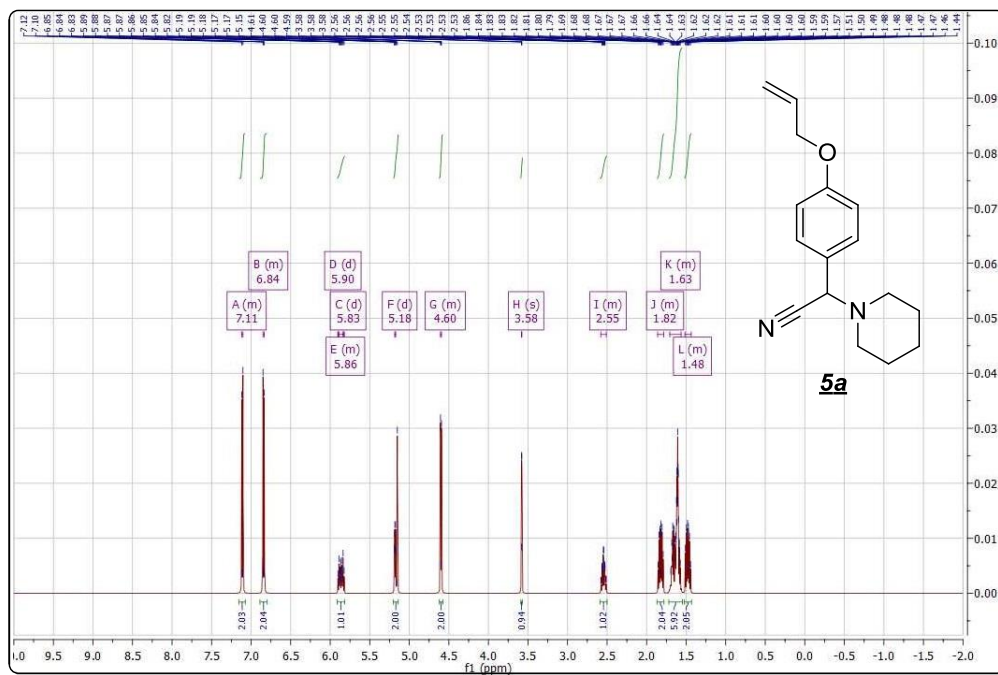
Espectro infrarrojo del 2-(4-(aliloxi)fenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5a**



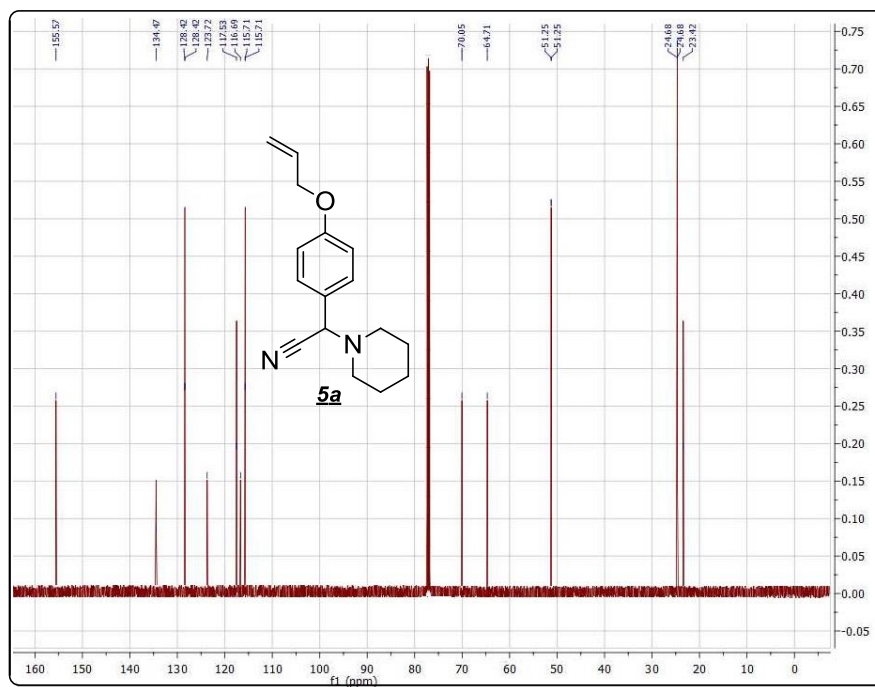
Fragmentograma del 2-(4-(aliloxi)fenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5a**



Espectro de ^1H -RMN del 2-(4-(aliloxi)fenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5a**

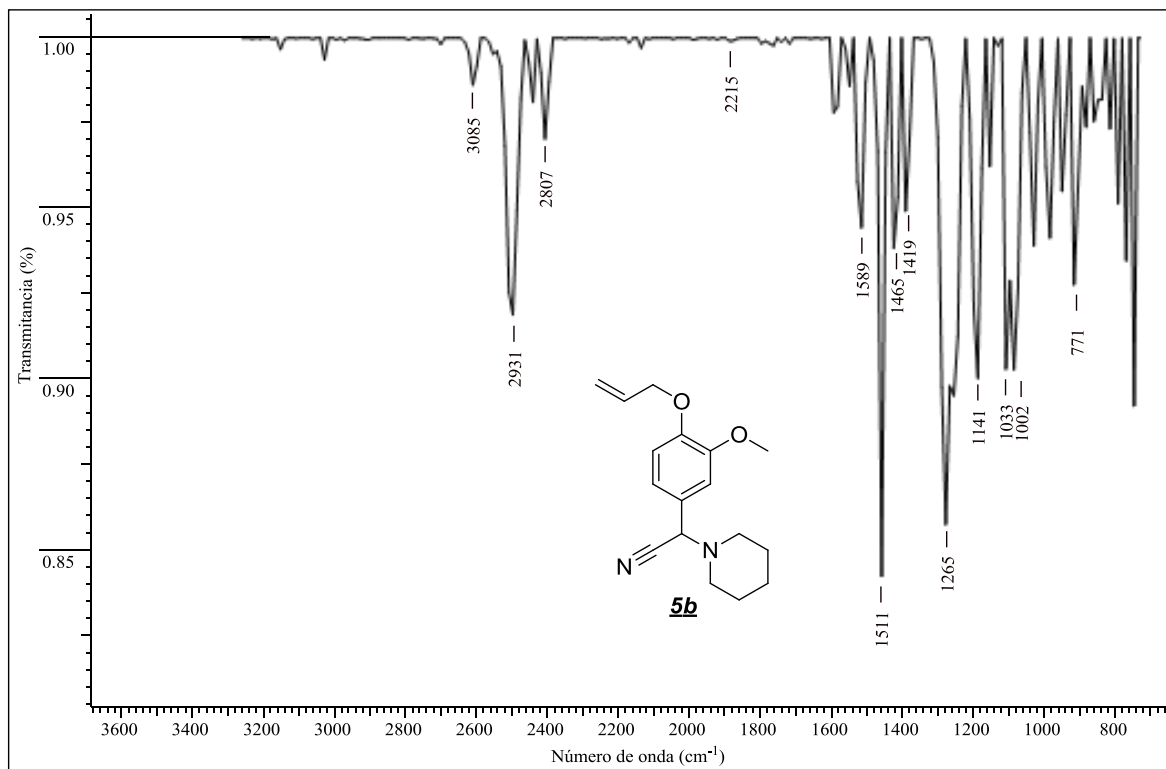


Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(4-(aliloxi)fenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5a**

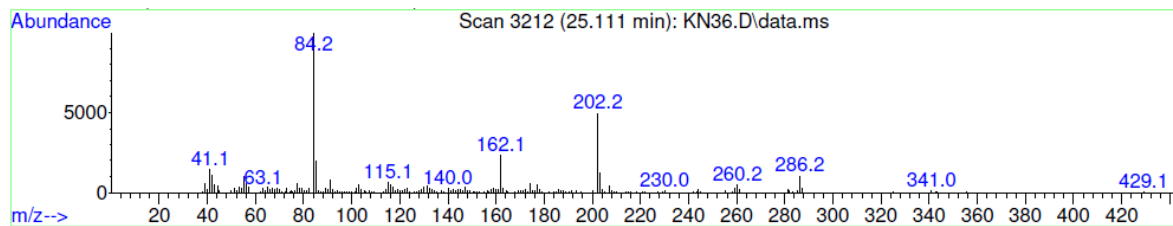


Anexo T. Espectros relacionados con el compuesto **5b**

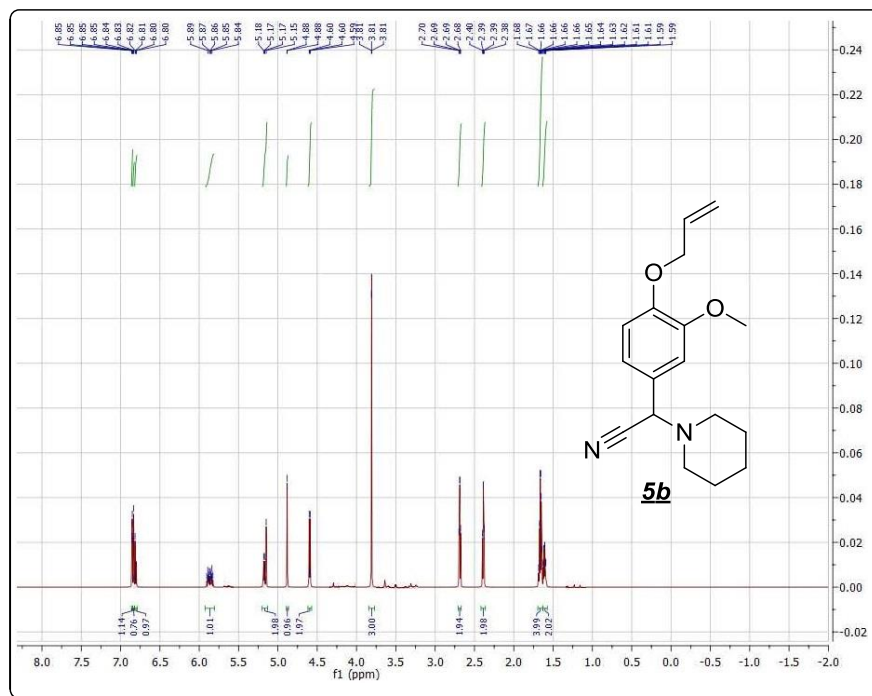
Espectro infrarrojo del 2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5b**



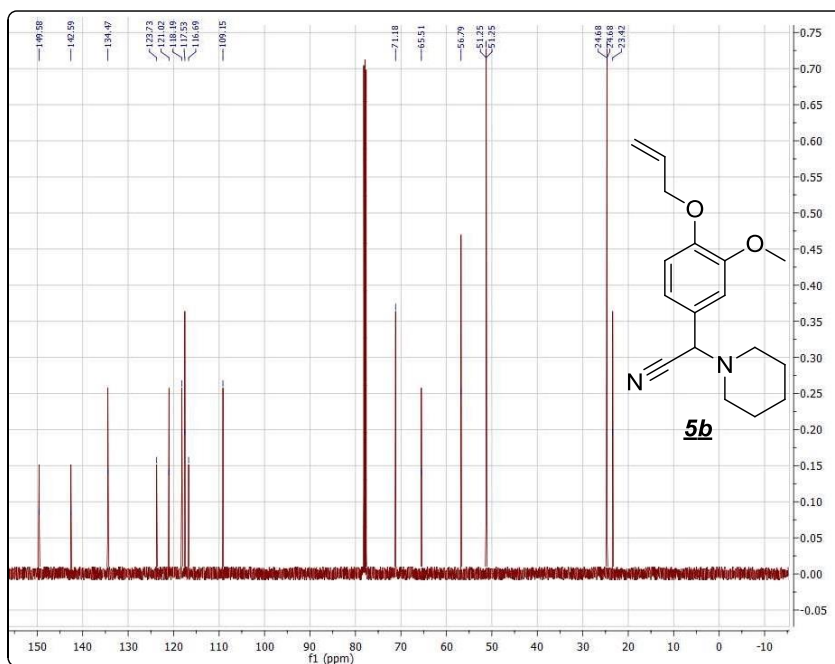
Fragmentograma del 2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5b**



Espectro de ^1H -RMN del 2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5b**

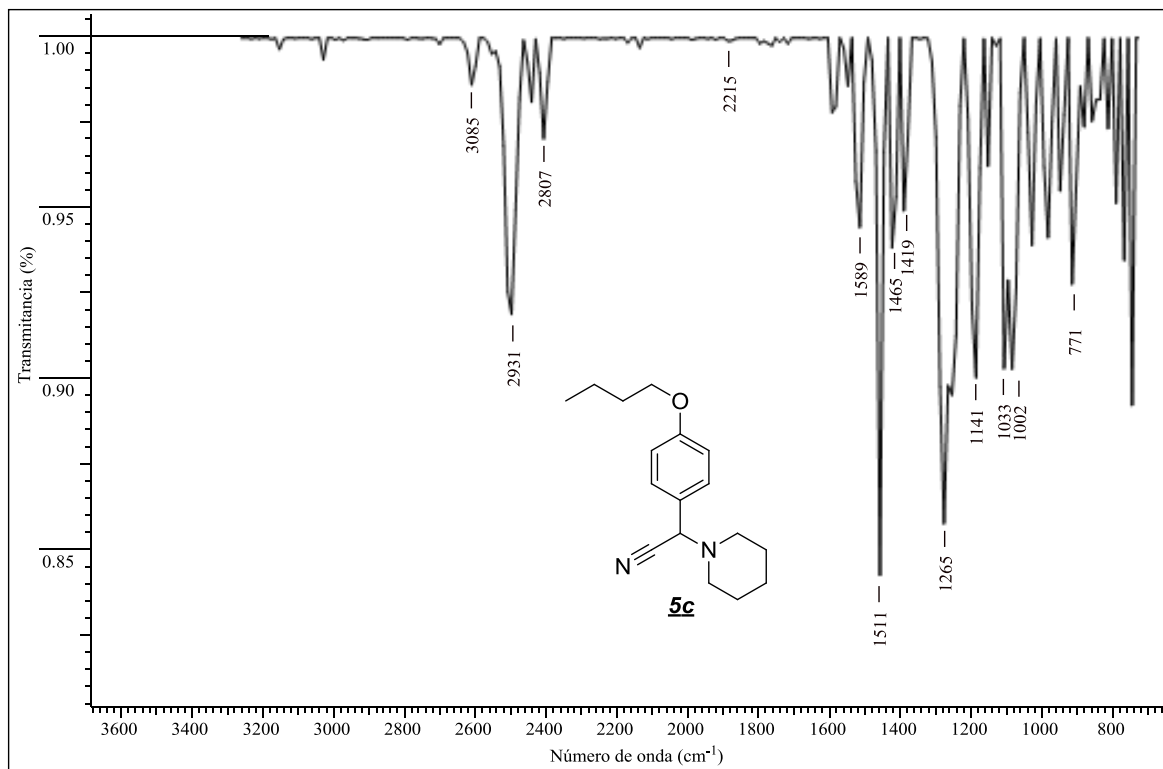


Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5b**

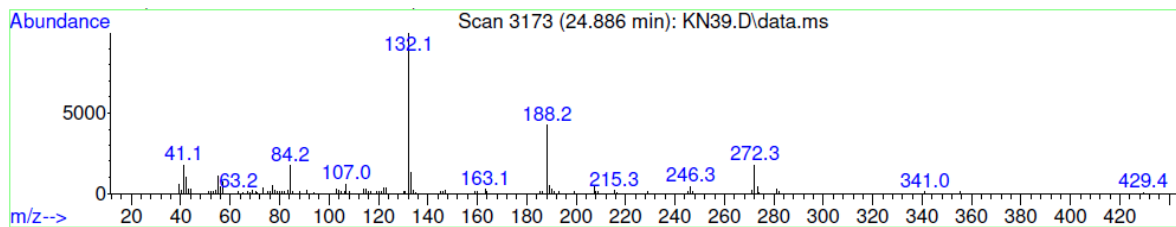


Anexo U. Espectros relacionados con el compuesto **5c**

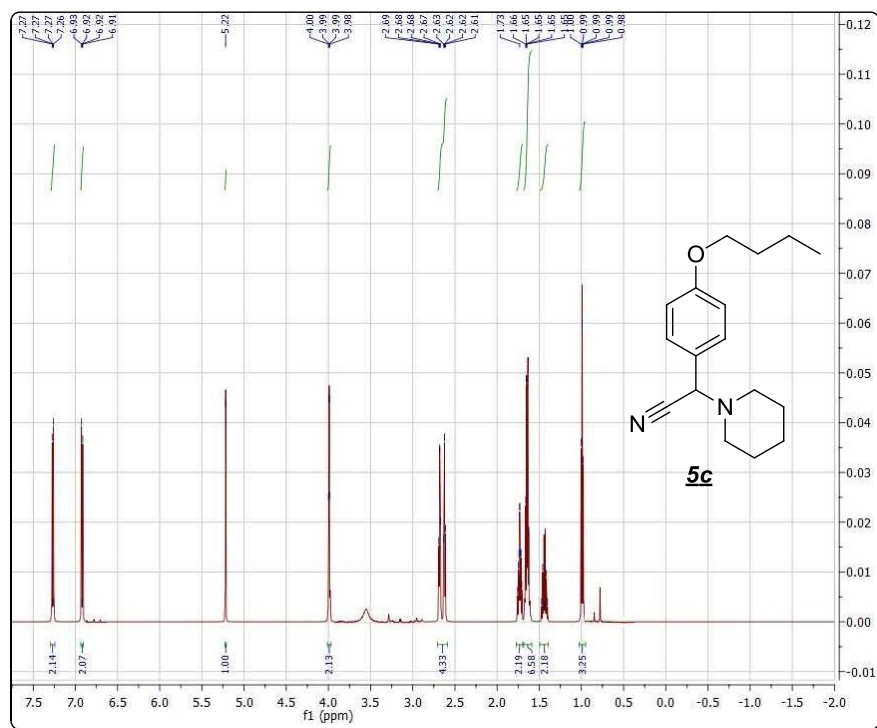
Espectro infrarrojo del 2-(4-butoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5c**



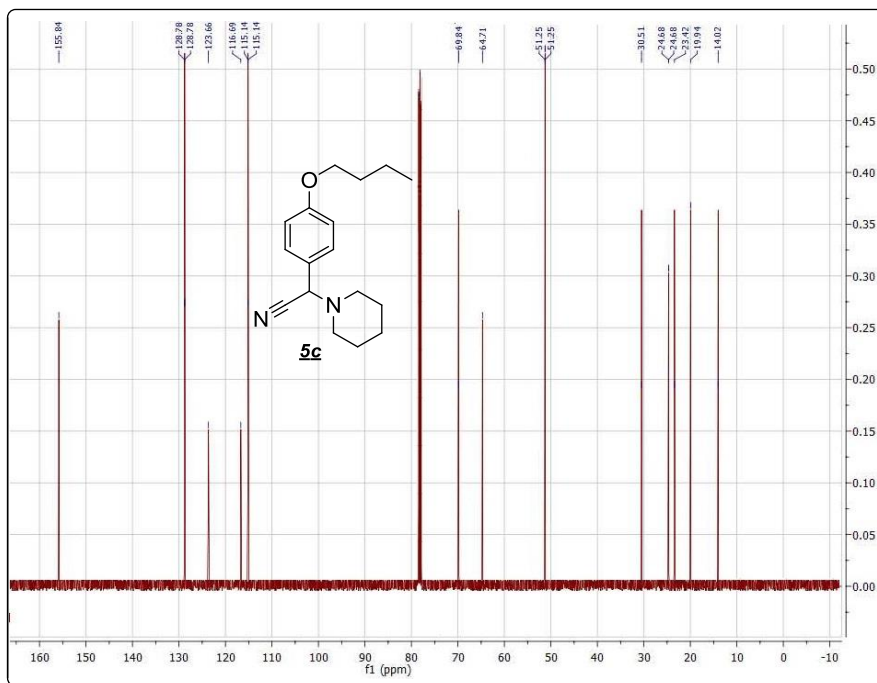
Fragmentograma del 2-(4-butoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5c**



Espectro de ^1H -RMN del 2-(4-butoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5c**

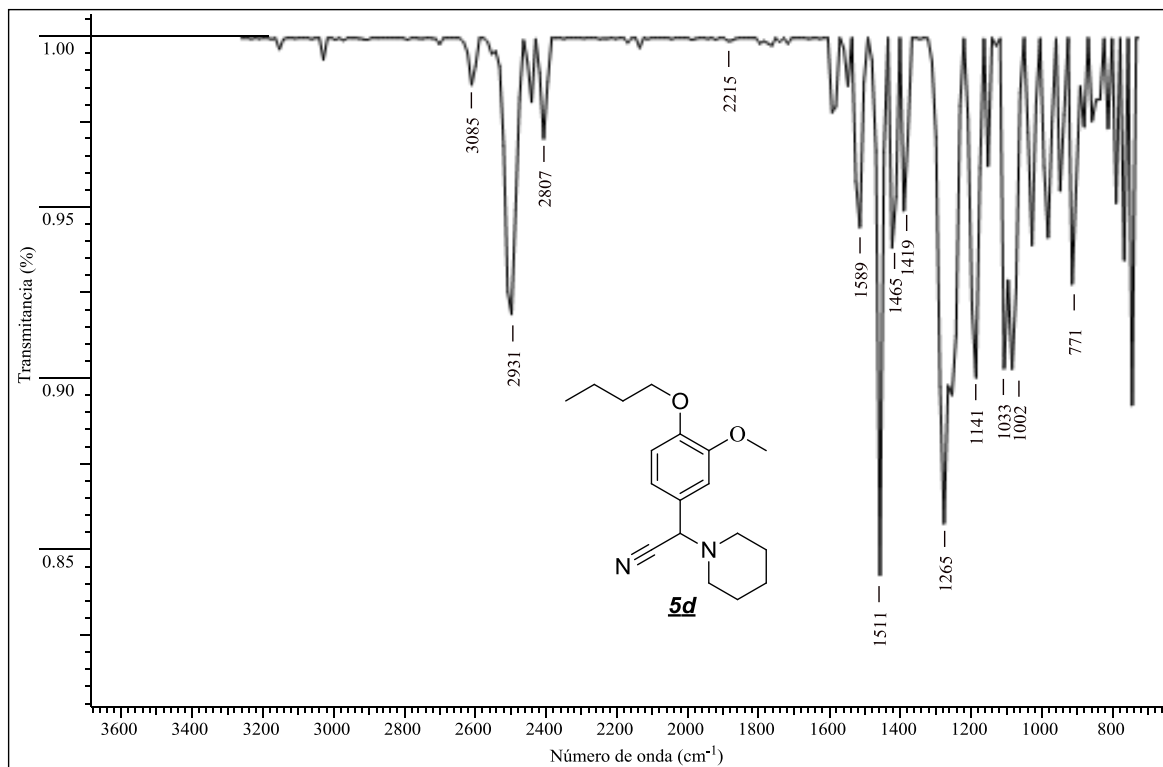


Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(4-butoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5c**

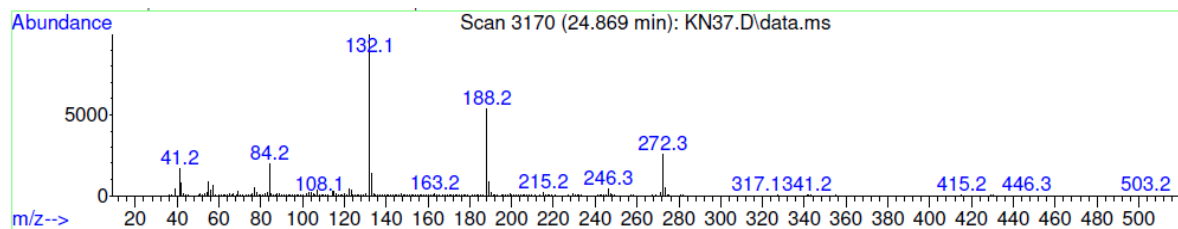


Anexo V. Espectros relacionados con el compuesto **5d**

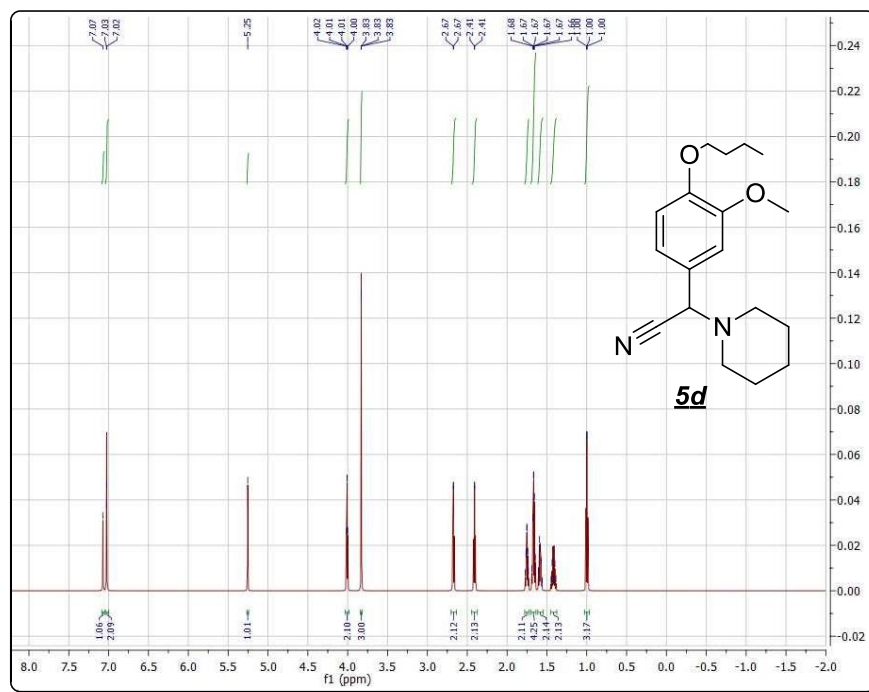
Espectro infrarrojo del 2-(4-butoxi-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5d**



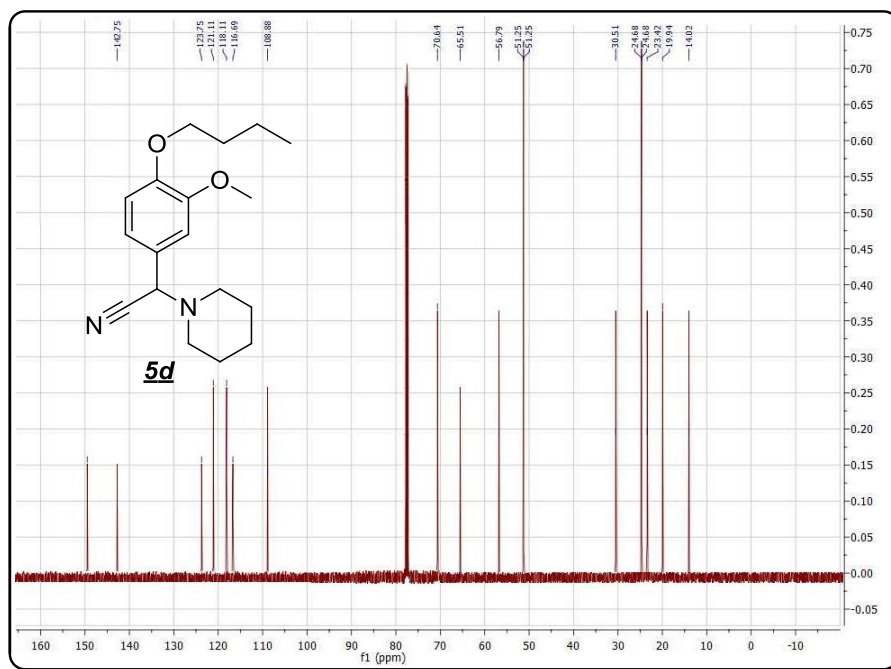
Fragmentograma del 2-(4-butoxi-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5d**



Espectro de ^1H -RMN del 2-(4-butoxi-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5d**

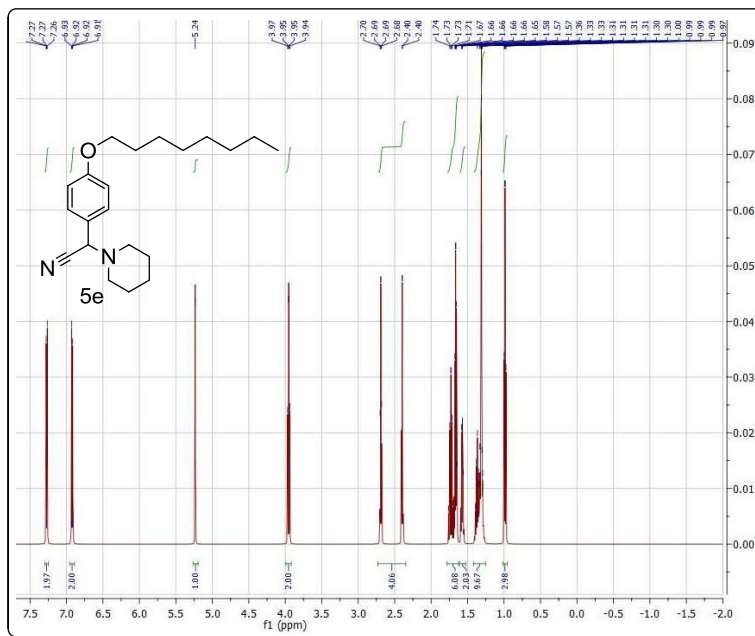


Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(4-butoxi-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5d**



Anexo W. Espectros relacionados con el compuesto **5e**

Espectro de ^1H -RMN del 2-(4-butoxi-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5e**



Espectro de ^{13}C -RMN del 2-(4-butoxi-3-metoxifenil)-2-(piperidin-1-yl)acetonitrilo **5e**

