



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

PREPARACIÓN DE IMINAS A PARTIR DE 6 β - ACETOXIVOUACAPANO

Tesis

Que para obtener el título de
Químico Farmacobiólogo

Presenta:

Brayan Alberto Pineda Alejo

Directoras:

D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres.

M.C. Gabriela Servín García.

Morelia, Michoacán

agosto 2023

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Química de Productos Naturales del Instituto de investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección de la D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres y la M.C. Gabriela Servín García. Con apoyo económico de la CIC-UMNSH al proyecto de investigación.

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS	ii
ÍNDICE DE ESQUEMAS	ii
ÍNDICE DE TABLAS	iii
SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.....	iv
RESUMEN.	vi
1.INTRODUCCIÓN.	1
2. ANTECEDENTES.....	4
2.1. Diterpenos tipo cassano:.....	5
2.2. Vouacapanos:	5
3. JUSTIFICACIÓN.....	12
4. OBJETIVOS.....	13
4.1. Objetivo general:	13
4.2. Objetivos específicos:	13
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	14
5.1. Formilación del 6 β -acetoxivouacapano (38)	16
5.1.2. Formación del imino tiazol 41.	20
5.1.3. Formación de la iminopiridina 43.	23
6. CONCLUSIONES.	26
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	27
7.1. Extracción y purificación del vouacapano:	27
7.2. Generalidades.....	27
7.3. Purificación de compuestos.	27
7.3.1. 6 β -acetoxivouacapano (38)	27
7.3.2. 16-formilvouacapano 39.	28
7.3.3. Imino tiazol 41.....	29
8.REFERENCIAS	31

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ejemplos de hidrocarburos.....	1
Figura 2. Ejemplos de compuestos heterocíclicos.....	2
Figura 3. Compuestos heterocíclicos nitrogenados.....	2
Figura 4. Compuestos heterocíclicos utilizados como fungicidas.....	3
Figura 5. Esqueletos base de diterpenos.	4
Figura 6. Esqueletos de cassano y norcassano	5
Figura 7. Estructura de un vouacapano.....	5
Figura 8. Vouacapanos aislados de <i>Pterodon polygalaeflorus</i>	6
Figura 9. Vouacapanos aislados de <i>Caesalpinia pulcherrima</i>	6
Figura 10. 6 β -acetoxivouacapano (38).	7
Figura 11. Fórmula general de base de Schiff.....	7
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del vouacapano 38	15
Figura 13.- Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 16-formilvouacapano 39	18
Figura 14.- Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del 16-formilvouacapano 39	19
Figura 15.- Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado imino tiazol 41	22
Figura 16.- Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado iminopiridina 43	25

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Mecanismo de formación de una base de Schiff.	8
Esquema 2. Síntesis de base de Schiff a partir del (-)-isosteviol.....	9
Esquema 3. Mecanismo de reacción de Vilsmeier-Haack.....	10

Esquema 4. Reacción de Vilsmeier-Haack a partir de la funcionalización del furano del metil éster del ácido lambertianico (36).....	10
Esquema 5. Formilación del 6 β -acetoxivouacapano mediante la reacción de Vilsmeier-Haack.	11
Esquema 8. Formilación de vouacapano 38 mediante la reacción de Vilsmeier-Haack.	16
Esquema 9. Síntesis del imino tiazol 41	20
Esquema 10. Síntesis de la iminopiridina 43	23

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C de 38 y 39	25
---	----

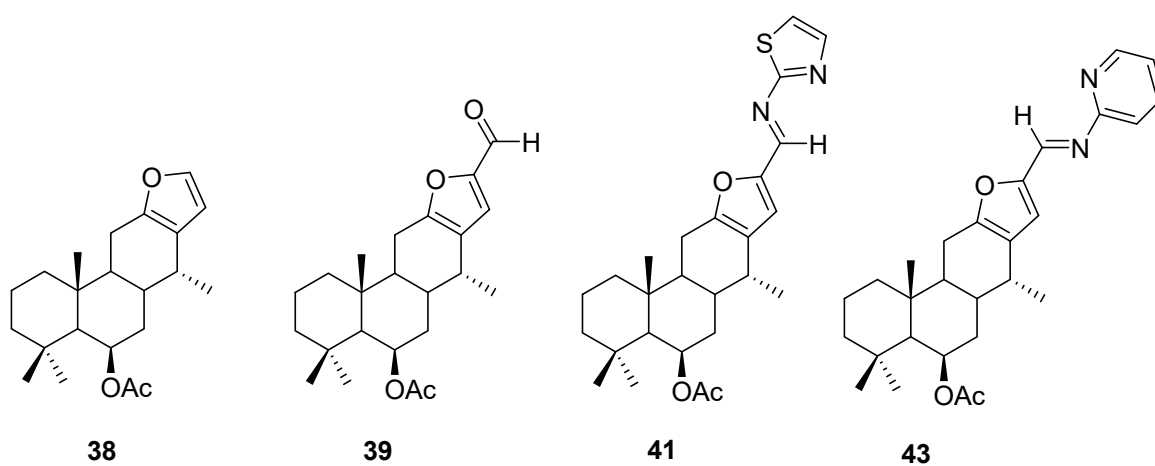
SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.

%	Porcentaje
°C	Grados Celsius
μL	Microlitros
ADMET	Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad
AcOEt	Acetato de etilo
da	Doble ancha
dd	Doble de dobles
DMF	Dimetilformamida
dt	Doble de triple
g	Gramos
h	Horas
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
kg	Kilogramos
m	Múltiple
M	Molar
mg	Miligramos
MHz	Mega Hertz
min	Minutos
mL	Mililitros

mmol	Milimol
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Simple
td	Triple de dobles
v/v	Volumen/volumen
δ	Desplazamiento en ppm

RESUMEN.

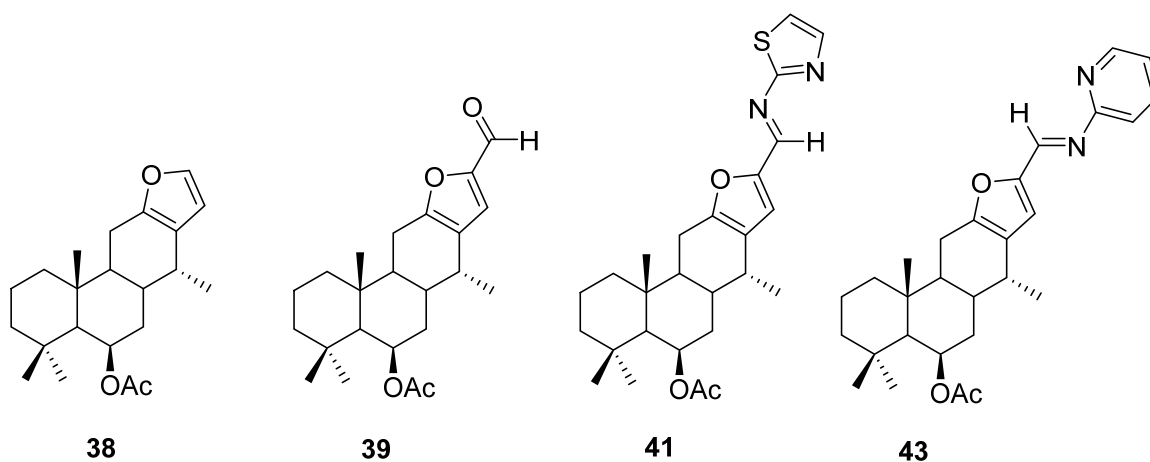
En el presente trabajo se ensayó la reactividad en el anillo de furano del producto natural 6 β -acetoxivouacapano (**38**) aislado de la *Caesalpinia platyloba*, al ser sometido a una reacción de sustitución electrofílica aromática de formilación en la posición C-16; a través de esta reacción se logró la síntesis del derivado **39**, que facilitó la incorporación de grupos aminos para obtener las iminas **41** y **43** mediante las bases de Schiff correspondientes.



Palabras claves: Vouacapanos, iminas, base de Schiff.

ABSTRACT

In the present work, the reactivity in the furan ring of the natural product 6 β -acetoxyvouacapane (**38**), isolated from *Caesalpinia platyloba*, was tested. It was exposed to an aromatic electrophilic substitution reaction and reacted at the C-16 position; through this reaction, the synthesis of derivative **39** was achieved, which allowed the incorporation of amino groups to obtain imines **41** and **43** via Schiff bases.



Key words: Vouacapanes, imines, Schiff base.

1. INTRODUCCIÓN.

La química orgánica es una rama de la química encargada del estudio de los compuestos orgánicos, estos compuestos son aquellos que están conformados por carbono y pueden combinarse con hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo.

Los compuestos orgánicos han impactado de forma considerable el desarrollo tecnológico en diversos aspectos, siendo aprovechados para mejorar la salud y favorecer el bienestar de las personas, al tener una gran cantidad de compuestos fue necesario implementar una clasificación para tener un mejor panorama de estudio de cada compuesto (Chang, 2010).

Los hidrocarburos son los derivados más simples del carbono (**Figura 1**), consisten en la unión de átomos de carbono con átomos de hidrógeno y con átomos de carbono entre sí, pueden estar unidos por enlaces simples o enlaces múltiples formando cadenas que pueden ser abiertas o cerradas; los hidrocarburos de cadenas cerradas tienden a tener una forma geométrica determinada, entre estos compuestos de cadena cerrada se encuentra el compuesto aromático **4** (McMurry 2010).

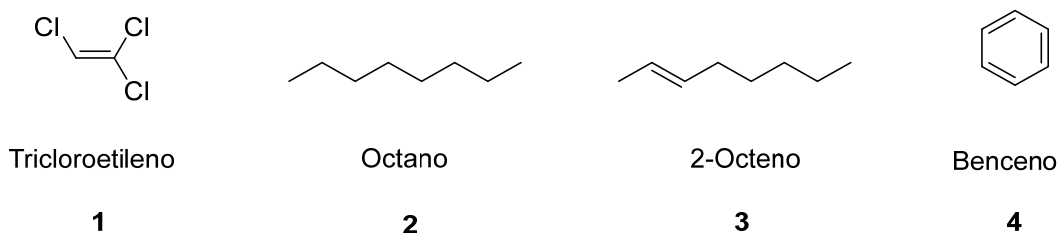


Figura 1. Ejemplos de hidrocarburos.

Otra familia de compuestos orgánicos son los heterocíclicos (**5-8**) que poseen en su estructura un anillo en el que un o más átomos de carbono pueden ser sustituidos por otro átomo como lo pueden ser nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S) (**Figura 2**) (García-Ortega, 2019).

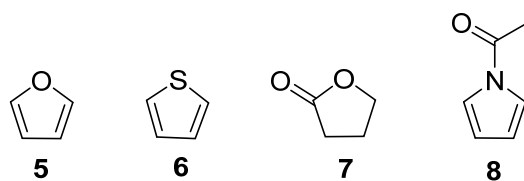


Figura 2. Ejemplos de compuestos heterocíclicos.

Los compuestos heterocíclicos se pueden encontrar saturados, insaturados y aromáticos y generalmente se clasifican de acuerdo con el tamaño del anillo que incluye el heteroátomo presente. Siendo los de cinco y seis miembros los de mayor frecuencia y más conocidos (Katritzky y Rees 1984). En cuanto a los heteroátomos que contienen, el nitrógeno es el más común de encontrar en las estructuras, por ejemplo, la piridina (**9**), el indol (**10**), el pirrol (**11**) y el imidazol (**12**) (**Figura 3**) (Soria Arteche et al. 2020).

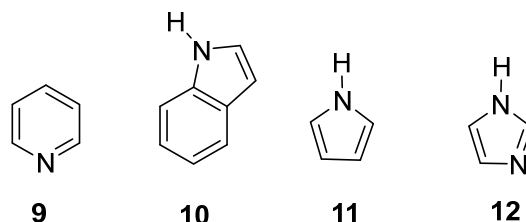


Figura 3. Compuestos heterocíclicos nitrogenados.

El estudio de los compuestos heterocíclicos aromáticos ha permitido el avance y desarrollo en los procesos de investigación en el descubrimiento de fármacos, denotando varias ventajas, como mayor solubilidad, polaridad y mejor capacidad de enlazarse con el hidrógeno lo que puede mejorar el ADMET (absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad) en el organismo, mejorando las propiedades fisicoquímicas del fármaco (Borah et al. 2023).

Dentro de las aplicaciones de los heterociclos se encuentra su uso como fungicidas, por ejemplo; el captan (**13**) que es utilizado para el control de manchas

foliares tizones y en casos de putrefacción de fruta en los cultivos frutales e incluso se utiliza para repeler algunas especies de aves para proteger las cosechas; la iprodiona (**14**) ayuda a inhibir la germinación de esporas y el crecimiento del micelio, mostrando efectividad contra algunos hongos como *Botrys*, *Monilinia*, *Sclerotinia*; y la vinclozolina (**15**) que presenta actividad contra hongos (**Figura 4**) (Agrios 2005).

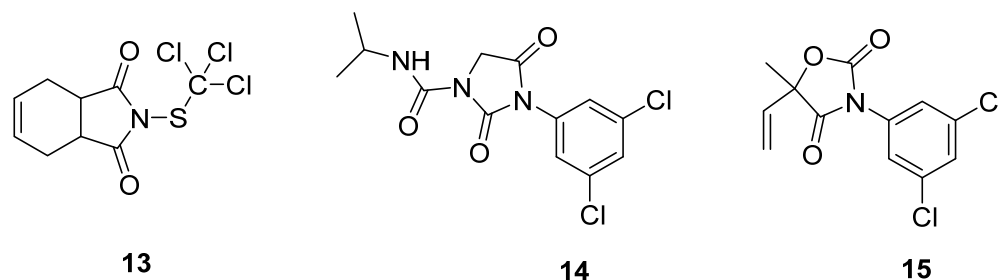


Figura 4. Compuestos heterocíclicos utilizados como fungicidas.

Los heterocíclicos son abundantes en la naturaleza y tienen una gran importancia en los productos naturales biológicamente activos, así como en la industria farmacéutica (D'Auria et al. 2023).

Debido a las diversas aplicaciones que presentan los compuestos heterocíclicos, resulta de gran interés el estudio de productos naturales que contengan heterocíclicos en su estructura y que puedan ser utilizados como materia de partida para generar nuevos derivados nitrogenados, ya sea con la incorporación de un grupo imino o un heterociclo nitrogenado y de esta manera generar nuevas moléculas que puedan ser de utilidad farmacológica.

2. ANTECEDENTES.

El género *Caesalpinia* pertenece a la familia Caesalpinaceae y engloba más de 200 especies, las cuales no todas han sido investigadas. Las que han sido objeto de estudio, presentan diversas actividades farmacológicas, y se han aislado varios fitoquímicos como flavonoides, diterpenos y esteroides. En algunos casos han presentado efectos analgésicos, anti ulcerosas, antihelmínticas, antibacterianas, insecticidas, antifúngicas, antiinflamatorias, antipiréticas, antioxidantes, anti proliferativas, antivirales, inmunomoduladores e inmunosupresores antiulcerosas anticancerígenas, antidiabéticas y antirreumáticas (Sánchez-Llodrá et al. 2022; Zanin et al. 2012; Calderón Pérez, 2021).

En el género *Caesalpinia* destaca la presencia de diterpenos, terpenoides cuya estructura química está conformada por 20 carbonos unidos en 4 unidades de isopreno. Existen diterpenos lineales **16**, monocíclicos **17**, bicíclicos **18** (Yúfera 1995), tricíclicos **19**, tetracíclicos **20** diterpenos macrocíclicos **21** y compuestos mixtos (**Figura 5**) (Hanson, 2009).

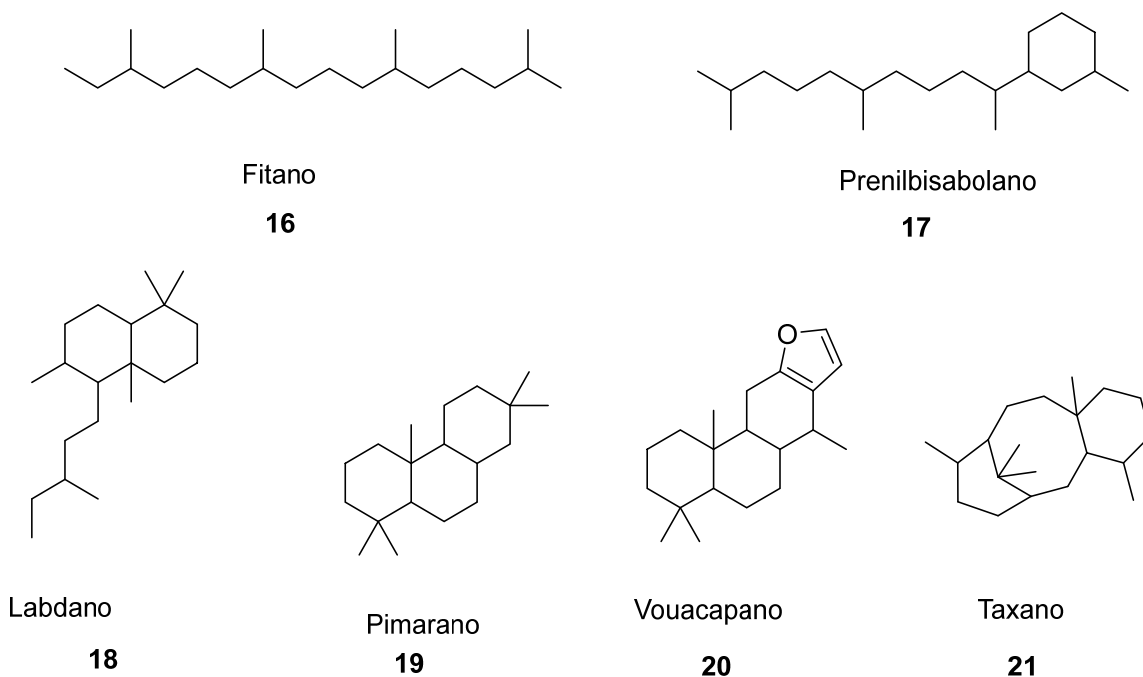


Figura 5. Esqueletos base de diterpenos.

2.1. Diterpenos tipo cassano:

Los diterpenos de tipo cassano **22** se caracterizan por tener una estructura conformada por un diterpeno tricíclico con un grupo etilo en C-13 y un metilo en C-14. La estructura de cassano puede derivar del pimarano por la migración del etilo C-13 a C-14 en diversos terpenoides como lo son C-16 norcassano **23** y C-17 norcassano **24** (**Figura 6**) (Maurya et al. 2012).

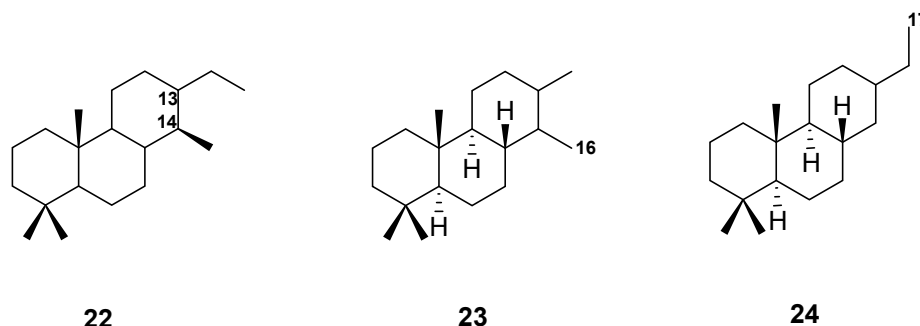


Figura 6. Esqueletos de cassano y norcassano.

2.2. Vouacapanos:

Los vouacapanos (**19**) son diterpenos que se caracterizan por contener tres anillos de ciclohexano con esqueleto de fenantreno, fusionados con un anillo furano en su estructura, también conocidos como diterpenfuranos. Los vouacapanos extraídos de las plantas correspondientes al género *Caesalpinia* presentan estructuras similares; un grupo metilo en C-10 orientado en β . (Jiang et al. 2001).

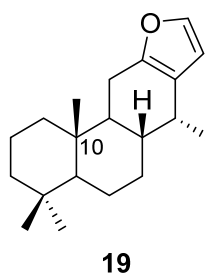


Figura 7. Estructura de un vouacapano.

Algunos vouacapanos como el 6 α -hidroxivouacapano (**25**) y el 6 α ,7 β ,14 β ,19 β -tetrahidroxivouacapano (**26**) fueron aislados de la hidrólisis del extracto hexánico de frutos de *Pterodon polygalaeflorus* (Arriaga et al. 2000) (**Figura 8**).

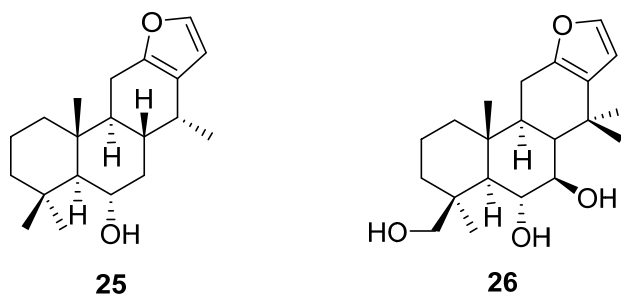


Figura 8. Vouacapanos aislados de *Pterodon polygalaeflorus*.

Ragasa y col. aislaron furanditerpenos de tipo cassano de *Caesalpinia pulcherrima* **27 - 30** (**Figura 9**); de los cuales **27** y **29** mostraron actividad antimicrobiana moderada contra *S. aureus*, mientras que, **27- 29** presentaron mayor potencia contra *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, además de presentar baja actividad frente a *C. albicans* (Ragasa, et al. 2002).

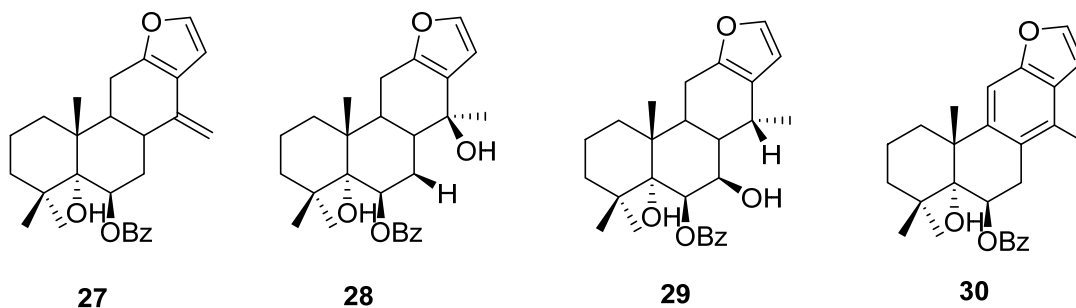
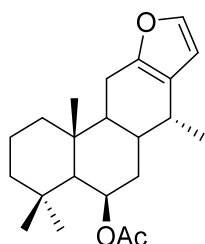


Figura 9. Vouacapanos aislados de *Caesalpinia pulcherrima*.

En estudios realizados del extracto de diclorometano de hojas de *Caesalpinia platyloba*, aislaron al vouacapano **38** (**Figura 10**) que mostró actividad citotóxica moderada contra células cancerosas MCF-7 y HL-60 líneas celulares de cáncer de mama (Talavera-Alemán et al. 2020; Gómez-Hurtado et al. 2013).

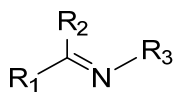


38

Figura 10. 6β-acetoxivouacapano (**38**).

Una manera de preparar derivados nitrogenados es mediante la formación de bases de Schiff, estos compuestos tienen un gran impacto en la investigación y desarrollo de fármacos, debido a su versatilidad permitiendo la introducción de grupos específicos (Bando, 2018).

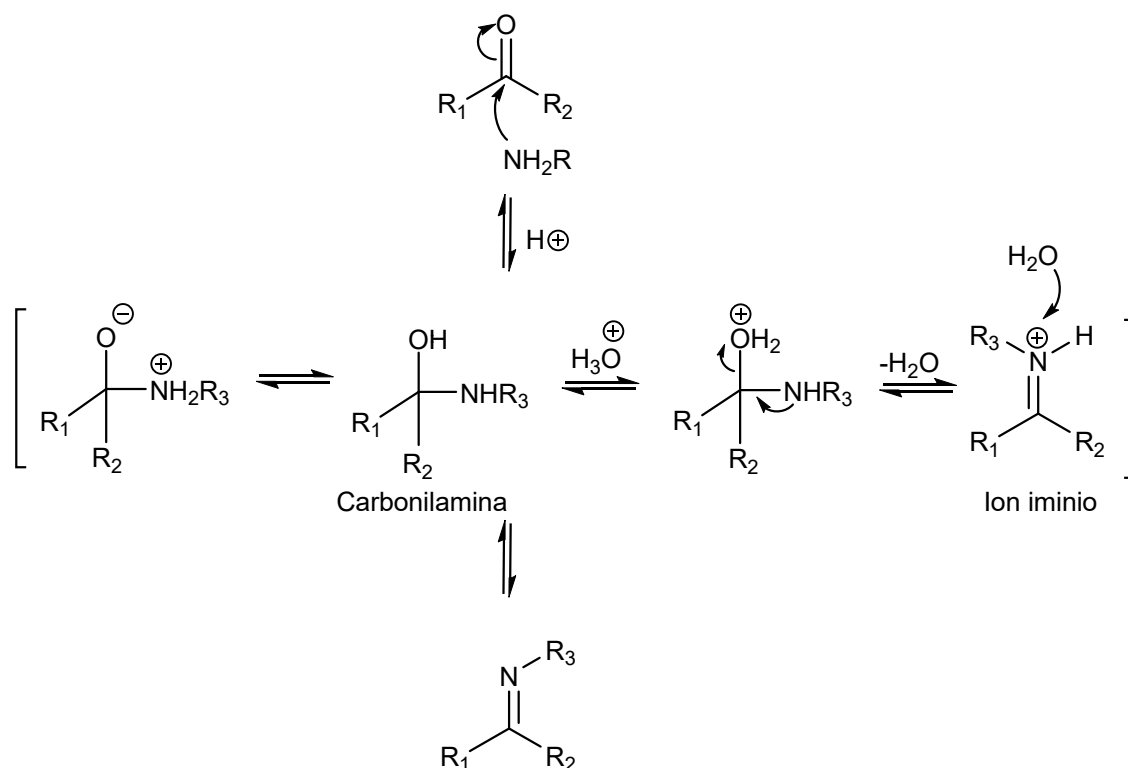
Las bases de Schiff o iminas son compuestos orgánicos derivados de la reacción de aminas primarias con aldehídos o cetonas, que se caracterizan por presentar un doble enlace C=N como en la fórmula **31** (**Figura 11**) (Mejía, et al. 2021).



31

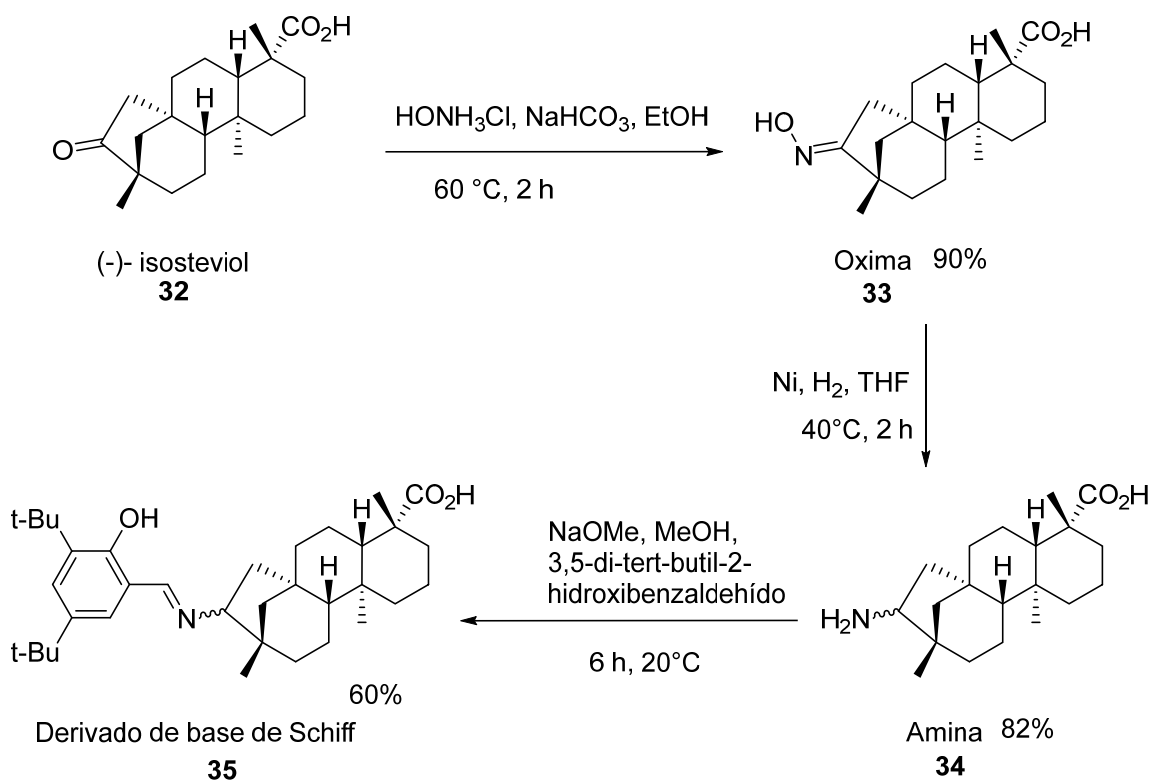
Figura 11. Fórmula general de base de Schiff.

La formación de una base de Schiff requiere de la adición de una amina primaria hacia un carbonilo electrofílico ya sea de un aldehído o una cetona, que al perder agua da como resultado la imina deseada (**Esquema 1**).



Esquema 1. Mecanismo de formación de una base de Schiff.

Algunos esqueletos de diterpenos que presentan un grupo carbonilo en su estructura han servido como materia de partida para preparar bases de Schiff, pero cuando la estructura no presenta un carbonilo es necesario generarlo mediante una reacción correspondiente. Un ejemplo interesante es el caso del (-)-isosteviol (**32**) preparado por hidrólisis del steviósido aislado de *Stevia rebaudiana* (**Esquema 2**), (Lohoelter, et al. 2013).

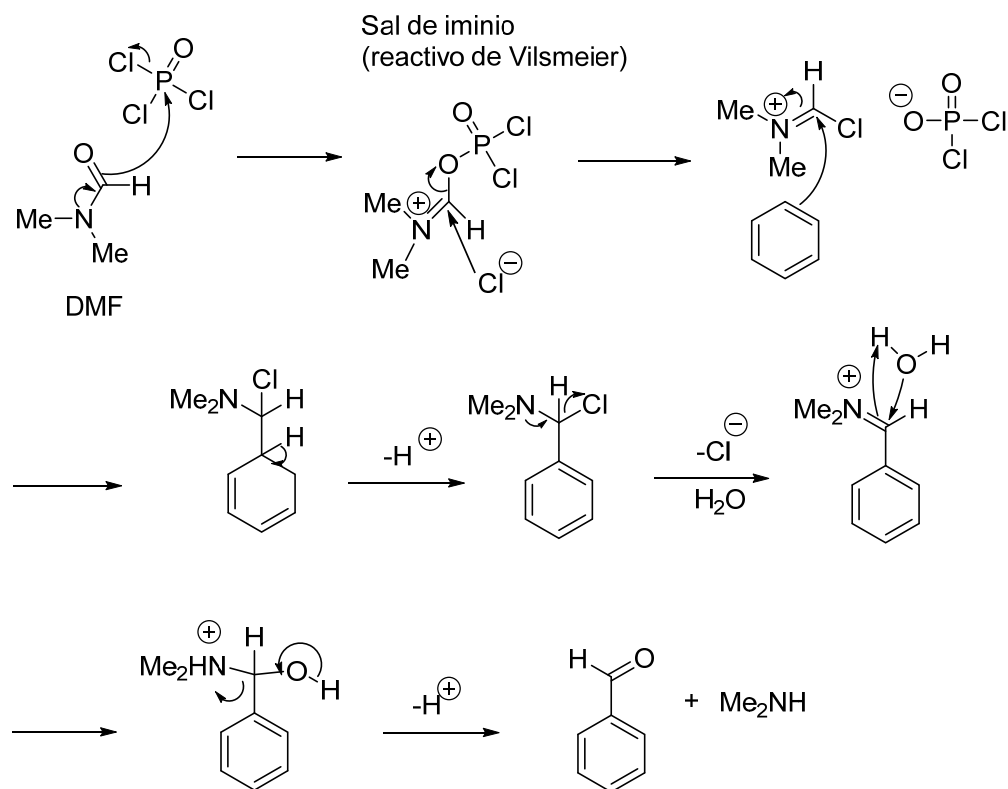


Esquema 2. Síntesis de base de Schiff a partir del (-)-isosteviol.

Reacción de Vilsmeier-Haack:

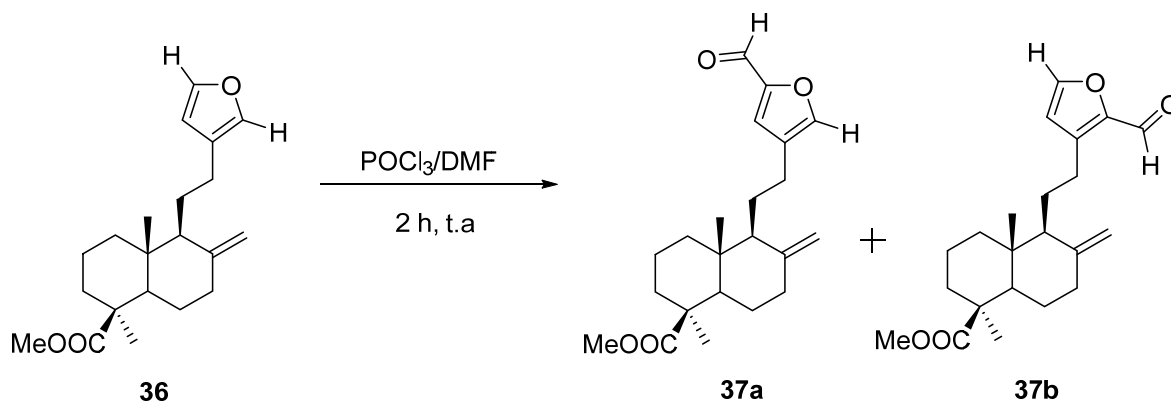
La reacción Vilsmeier-Haack es una reacción de formilación en sistemas aromáticos, fue descubierta por los químicos alemanes Fritz Vilsmeier y Erich Haack en 1926. (Abdelhamid, et al. 2022).

La reacción consiste en la sustitución de una amida con tricloruro de fosforilo (POCl_3) y dimetilformamida (DMF), e inicia con la interacción de DMF con el tricloruro de fosforilo formando una sal de iminio también conocida como reactivo de Vilsmeier. Los electrones del anillo aromático atacan al ión imino perdiendo aromaticidad. Un paso de desprotonación restaura la aromaticidad seguida por la liberación de un ion cloruro para de esta manera formar un intermediario de iminio, una posterior hidrólisis da como resultado un grupo aldehído (**Esquema 3**) (Rajanna et al. 2011).



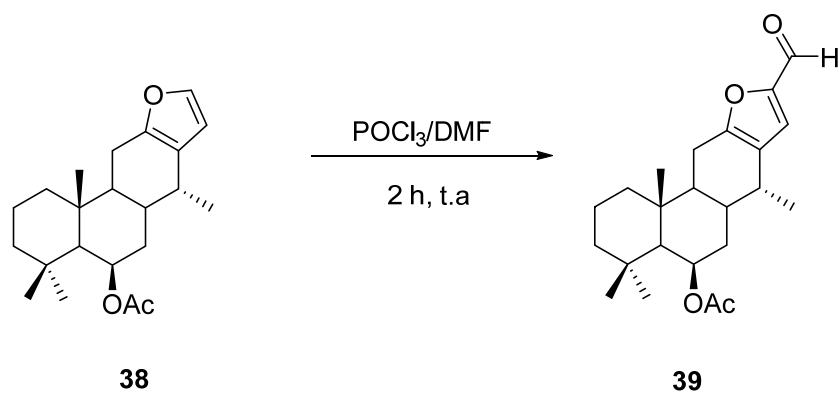
Esquema 3. Mecanismo de reacción de Vilsmeier-Haack.

La reacción de Vilsmeier-Haack se ha realizado en diterpenos como **36** para generar la funcionalización de un anillo de furano, específicamente en este caso generó la mezcla de dos isómeros de posición (**Esquema 4**) (Klok 1995).



Esquema 4. Reacción de Vilsmeier-Haack a partir de la funcionalización del furano del metil éster del ácido lambertianico (**36**).

Servín García reportó la formilación utilizando la reacción de Vilsmeier-Haack sobre 6 β -acetoxivouacapano (**38**) generando un derivado nuevo **39** el cual puede ser utilizado para la formación de bases de Schiff (**Esquema 5**) (Servín García 2020).



Esquema 5. Formilación del 6 β -acetoxivouacapano mediante la reacción de Vilsmeier-Haack.

El derivado formilado **39** puede servir como materia de partida para preparar diferentes bases de Schiff con estructuras muy diversas.

3. JUSTIFICACIÓN.

Los compuestos heterocíclicos que poseen átomos de nitrógeno tienen una gran importancia en el área farmacéutica, así como en otras áreas industriales; el vouacapano al ser un compuesto heterocíclico, es de gran interés debido a la versatilidad que presenta su estructura para la adición de grupos funcionales, permitiendo el avance en la investigación y desarrollo de fármacos derivados de productos naturales.

4. OBJETIVOS.

4.1. Objetivo general:

Preparar iminas a partir del producto natural 6 β -acetoxivouacapano mediante bases de Schiff, con posible potencial biológico.

4.2. Objetivos específicos:

- Aislar, purificar e identificar el 6 β -acetoxivouacapano.
- Preparar el derivado formilado a partir del 6 β -acetoxivouacapano a través de la reacción de Vilsmeier-Haack.
- Preparar y caracterizar las moléculas objetivo, mediante sus propiedades físicas, químicas y espectroscópicas.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

El 6 β -acetoxivouacapano (**38**) se aisló a partir de las hojas de *Caesalpinia platyloba* por el método previamente descrito (Álvarez-Esquivel, 2012).

En el espectro RMN de ^1H (**Figura 12**), se puede observar una señal doble en 7.22 ppm con $J = 1.8$ Hz y otra señal doble en 6.18 ppm con $J = 1.8$ Hz correspondientes a los protones del furano H-16 y H-15, en 5.51 ppm se aprecia una señal simple correspondiente al H-6 base de acetato y en 2.03 ppm una señal simple que integra para 3 protones que son característicos del metilo del acetilo. En 1.20, 1.02 y 0.99 ppm se pueden observar tres señales simples que pertenecen a los metilos terciarios CH₃-20, CH₃-19 y CH₃-18. En 0.96 ppm se observa una señal doble con $J = 7.0$ Hz correspondiente al metilo secundario CH₃-17. Estos datos coinciden con los reportados en la literatura con el producto natural 6 β -acetoxivouacapano (**38**) (Gómez-Hurtado et al. 2013).

En la estrategia de síntesis para la obtención de las moléculas objetivo comprende la síntesis del derivado formilado **39** a través de la reacción de Vilsmeier-Haack con las condiciones previamente reportadas por (Servín García, 2020; Eftekhari-Sis, 2010) (**Esquema 8**).

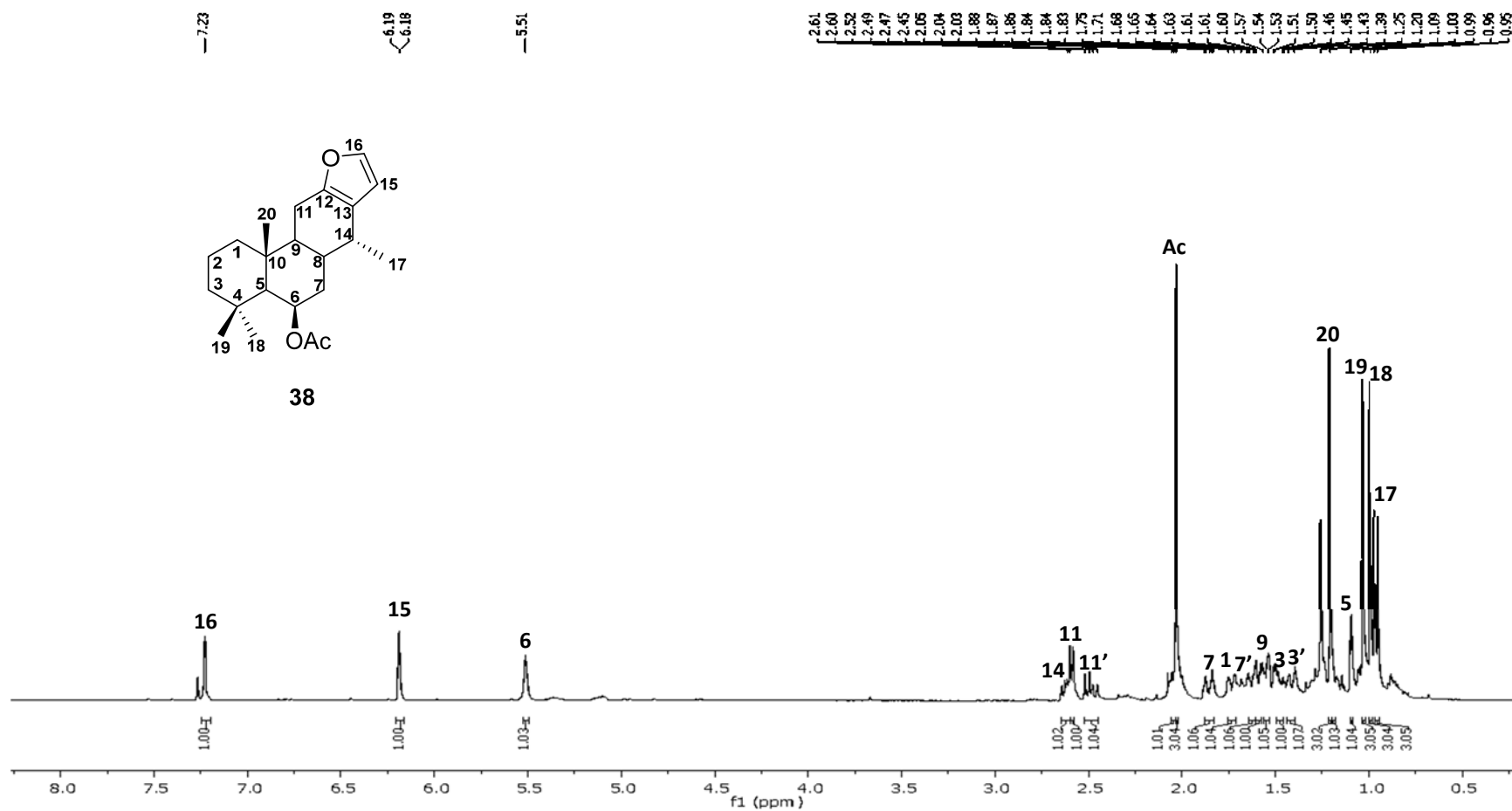


Figura 12. Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz del vouacapano **38**.

5.1. Formilación del 6 β -acetoxivouacapano (**38**)



Esquema 8. Formilación de vouacapano **38** mediante la reacción de Vilsmeier-Haack.

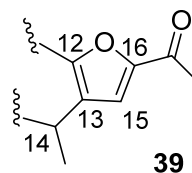
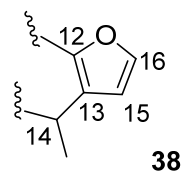
El producto obtenido fue un precipitado de color blanco que se analizó por RMN de ^1H (**Figura 13**) y se observó la aparición de una nueva señal en 9.48 ppm que es distintiva de los hidrógenos aldehídicos, por lo que fue la señal clave que indicó que se llevó a cabo la formilación sobre la estructura del vouacapano; así mismo, al observar la desaparición del hidrógeno 16 con respecto a la materia de partida, indicó que en esta posición se llevó a cabo la sustitución. El H-15 se observa desplazado a frecuencias más altas en 7.06 ppm; en 5.52 ppm se observa la señal simple ancha del H-6 base de acetato. El resto de las señales fueron establecidas por comparación con los reportados y corresponden al 16-formilvouacapano **39**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 14**) se pueden observar 23 señales correspondientes a los carbonos presentes en la estructura **39**, destacando una nueva señal en 176.9 ppm que corresponde al carbono del aldehído C-1'' mostrando una concordancia con los datos reportados (Servín García).

En la Tabla 1 se muestra la comparación de los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo de furano del vouacapano **39**, con el 6 β -acetoxivouacapano (**38**).

Tabla 1. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C de **38** y **39**.

No. C	38	39
12	149.5	151.5
13	122.0	126.3
14	31.0	30.8
15	109.4	121.8
16	140.3	158.0



Como se puede apreciar los cambios más significativos se observan en C-15 y C-16. De acuerdo con el producto formulado **39** se puede establecer que se debió formar siguiendo el mecanismo de la reacción de Vilsmeier-Haack descrito en el **Esquema 3**. Con la preparación del derivado aldehídico **39**, se procedió a explorar las reacciones con las aminas correspondientes.

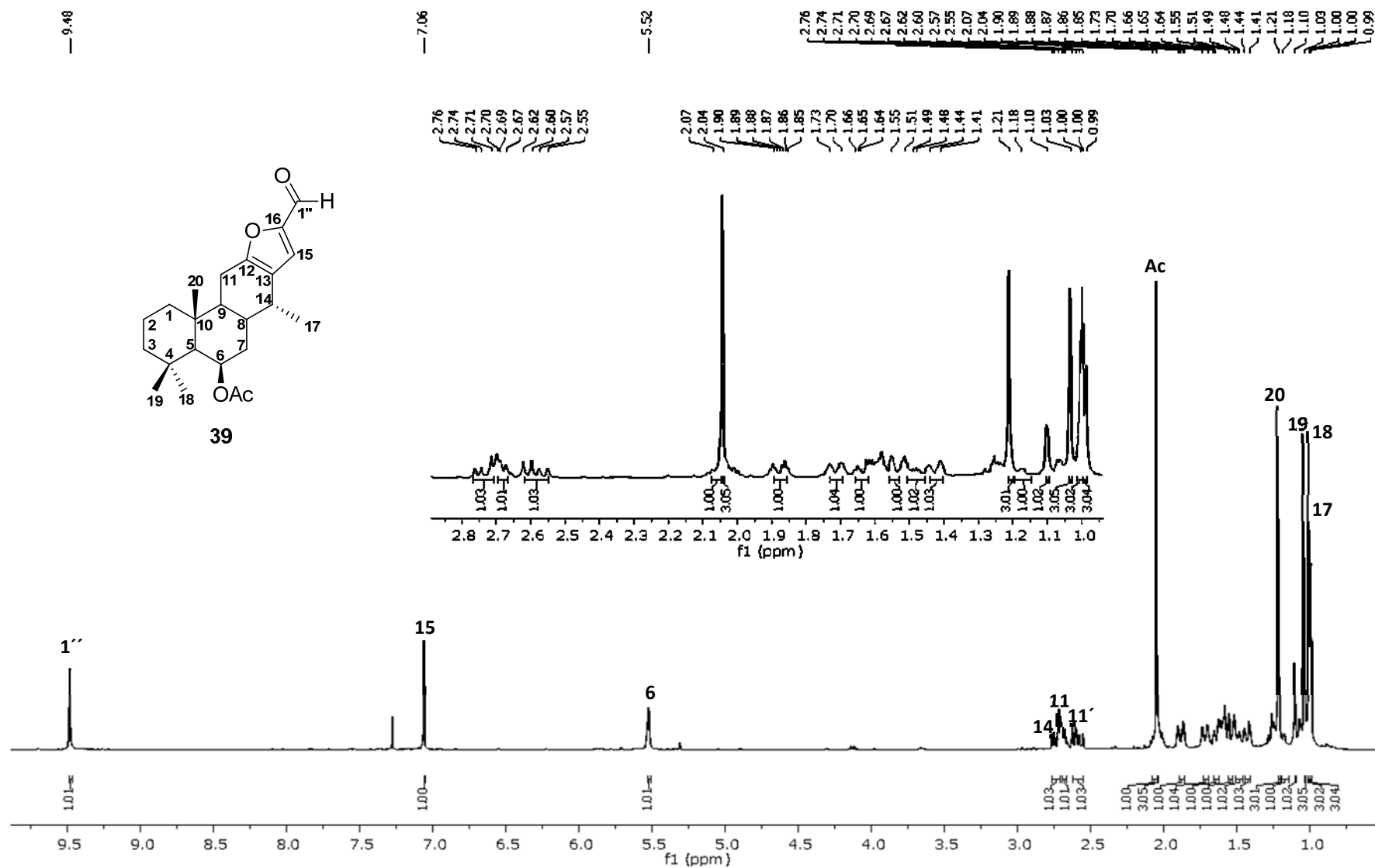


Figura 13.- Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del 16-formilvouacapano **39**.

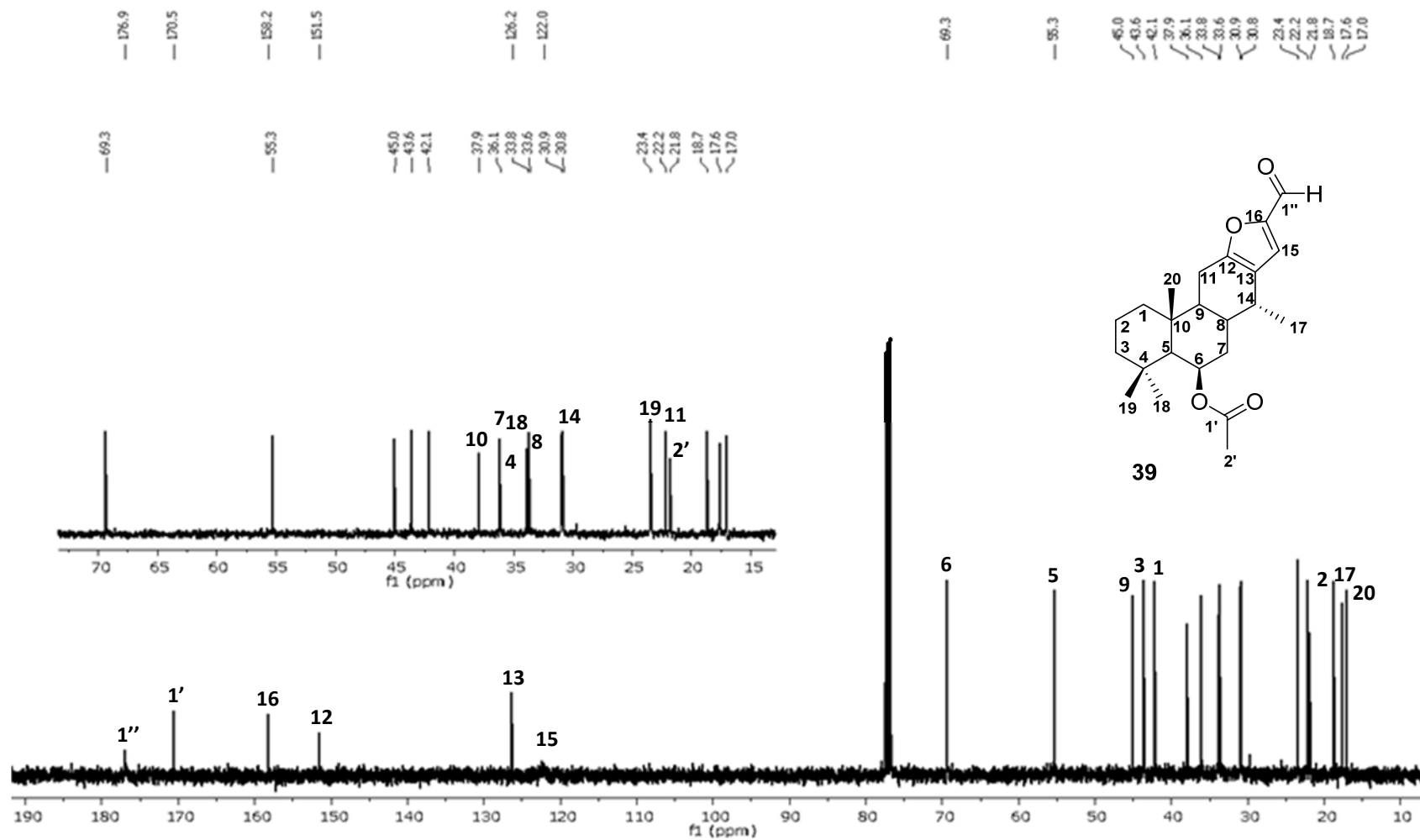
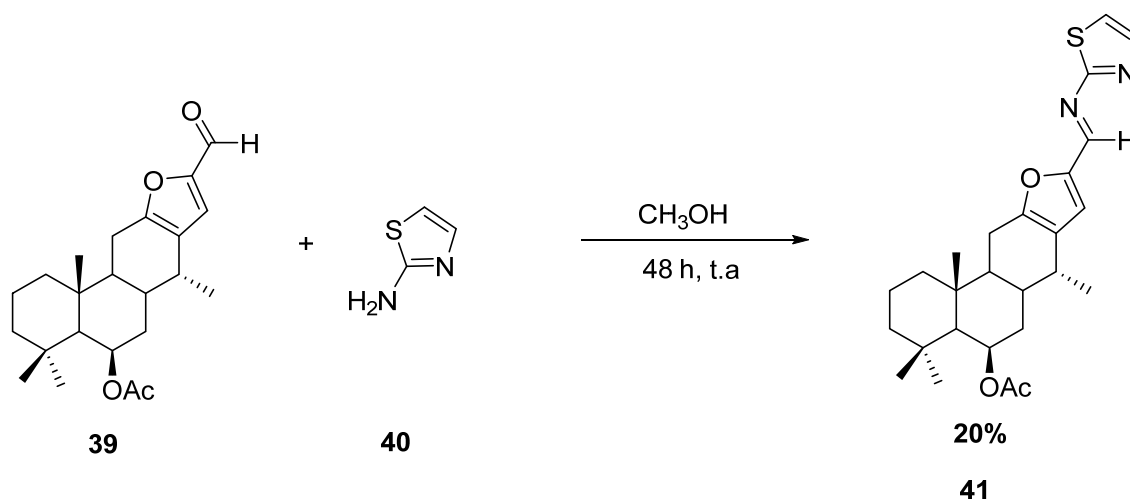


Figura 14.- Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz del 16-formilvouacapano **39**.

5.1.2. Formación del imino tiazol 41.

Los primeros ensayos para la formación de las iminas se iniciaron tomando un heterociclo pequeño como lo es el núcleo de tiazol. Por lo que la formación de la imina se llevó a cabo mediante la adición nucleofílica del 2-aminotiazol (**40**) sobre el carbonilo electrofílico del aldehído; para esto el compuesto **39** fue disuelto en metanol y a continuación se agregó 2-aminotiazol (**40**), en las condiciones mostradas en el **Esquema 9**.



Esquema 9. Preparación del imino tiazol **41**.

Una vez terminada la reacción, se obtuvo un sólido amarillo con punto de fusión de 145-147°C y un rendimiento del 20% que fue analizado mediante RMN de ¹H (**Figura 15**), se observa el desplazamiento del hidrógeno que pertenecía al aldehído y ahora a la imina H-1'' en 9.48 ppm y la aparición de una nueva señal en 8.81 ppm característica de hidrógenos imínicos. Adicionalmente, se observan dos nuevas señales dobles que se acoplan entre sí con una $J = 3.6$ Hz en 7.60 ppm y 7.18 ppm y se asignan a los protones aromáticos del anillo de tiazol H-3'' y H-4'', respectivamente. El hidrógeno 15 del furano se presentó 6.94 ppm. Los metilos CH₃-20, CH₃-19 y CH₃-18 se observan en 1.21, 1.03 y 1.01 ppm respectivamente y el metilo secundario CH₃-17 se observa como una señal doble en 0.99 ppm con $J = 6.8$ Hz.

Los compuestos heterocíclicos que contienen átomos de azufre y nitrógeno son de amplio uso como bloques de construcción en química. La amina heterocíclica típica el 2-aminotiazol es el punto de partida para la síntesis de varios compuestos biológicamente activos, como los fármacos azufrados, biocidas, fungicidas, colorantes de fibras sintéticas, catalizadores e intermediarios en la síntesis de antibióticos (Kalifa, 2018). Derivados del 2-aminotiazol son ensayados como antibacterianos, antifúngicos y en enfermedades crónico-degenerativas (Berry et al. 2015).

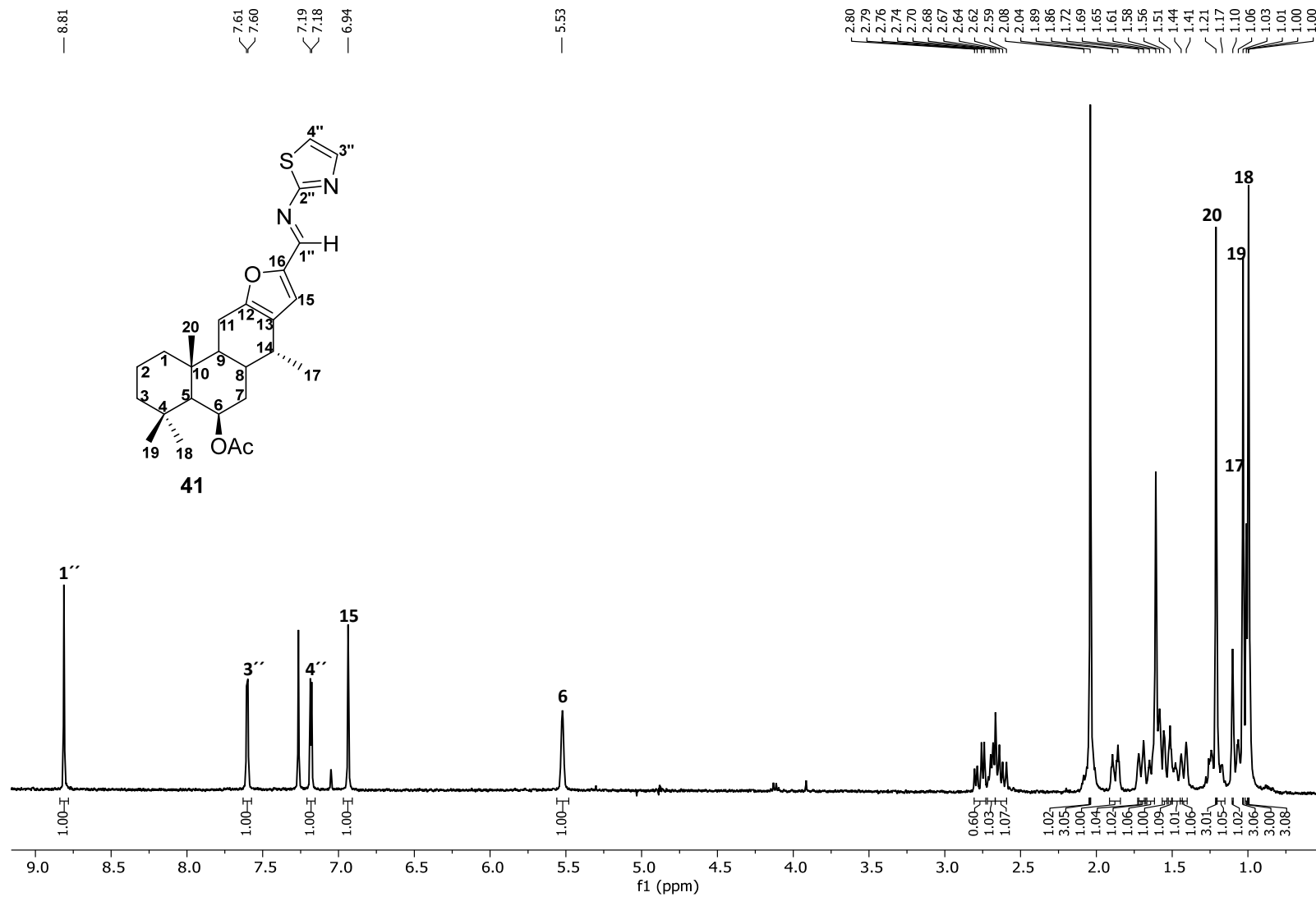
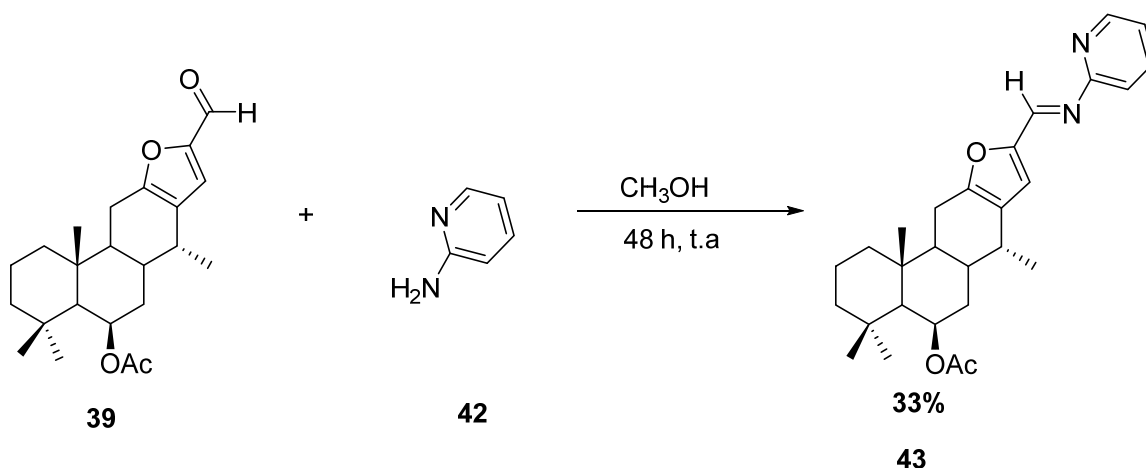


Figura 15.- Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado imino tiazol **41**.

5.1.3. Formación de la iminopiridina 43.

Para observar la reactividad de **39** la preparación del segundo derivado nitrogenado se utilizó un heterociclo de mayor tamaño respecto al compuesto anterior, siendo la 2-aminopiridina (**42**), para ello se siguió la metodología descrita anteriormente (**esquema 10**).



Esquema 10. Síntesis de la iminopiridina **43**.

El producto obtenido fue un precipitado amarillo con un punto de fusión de 95- 98°C y un rendimiento de 33% que fue analizado por RMN de ¹H (**Figura 16**), en el que se puede apreciar la aparición de una señal simple en 8.99 ppm y se asigna al H-1'' indicando la presencia del hidrógeno imínico, también se pueden observar las señales de los hidrógenos del anillo de piridina en 8.44 ppm una señal doble con $J = 3.7$ Hz correspondiente a H-6'', una señal triple de dobles en 7.71 ppm con $J = 7.8$ y 2.0 Hz pertenecientes a H-4'', una señal doble correspondiente a H-3'' en 7.39 ppm con $J = 7.8$ Hz, también se puede observar una señal múltiple en 7.13 ppm correspondiente al hidrógeno H-5'', además de la señal simple en 6.85 ppm perteneciente al H-15 del furano. El resto de las señales del vouacapano se presentan sin cambios significativos. Como se puede observar, los rendimientos en la preparación de ambas iminas se pueden considerar bajos; sin embargo, la metodología aún puede ser modificada para lograr incrementar el rendimiento de los productos.

La 2-aminopiridina es una molécula de bajo peso molecular y perfectamente funcionalizada, para continuar con modificaciones adicionales y es bien conocida para la síntesis de diversas moléculas biológicas. La 2-aminopiridina puede servir como máquina perfecta en la síntesis y arrastre de tales moléculas hacia sus respectivos objetivos farmacológicos.

La principal ventaja que ofrece esta fracción es su diseño sencillo, que permite obtener productos únicos con un mínimo de reacciones secundarias.

Lo relevante en esta investigación demuestra que el derivado formilado puede ser utilizado como materia de partida para la obtención de diferentes iminas y que a su vez estas pueden ser utilizadas para generar nuevas estructuras nitrogenadas, a través de reacciones de adición, Hetero reacción de Diels Alder, síntesis de complejos metálicos. Además de probar su potencial biológico.

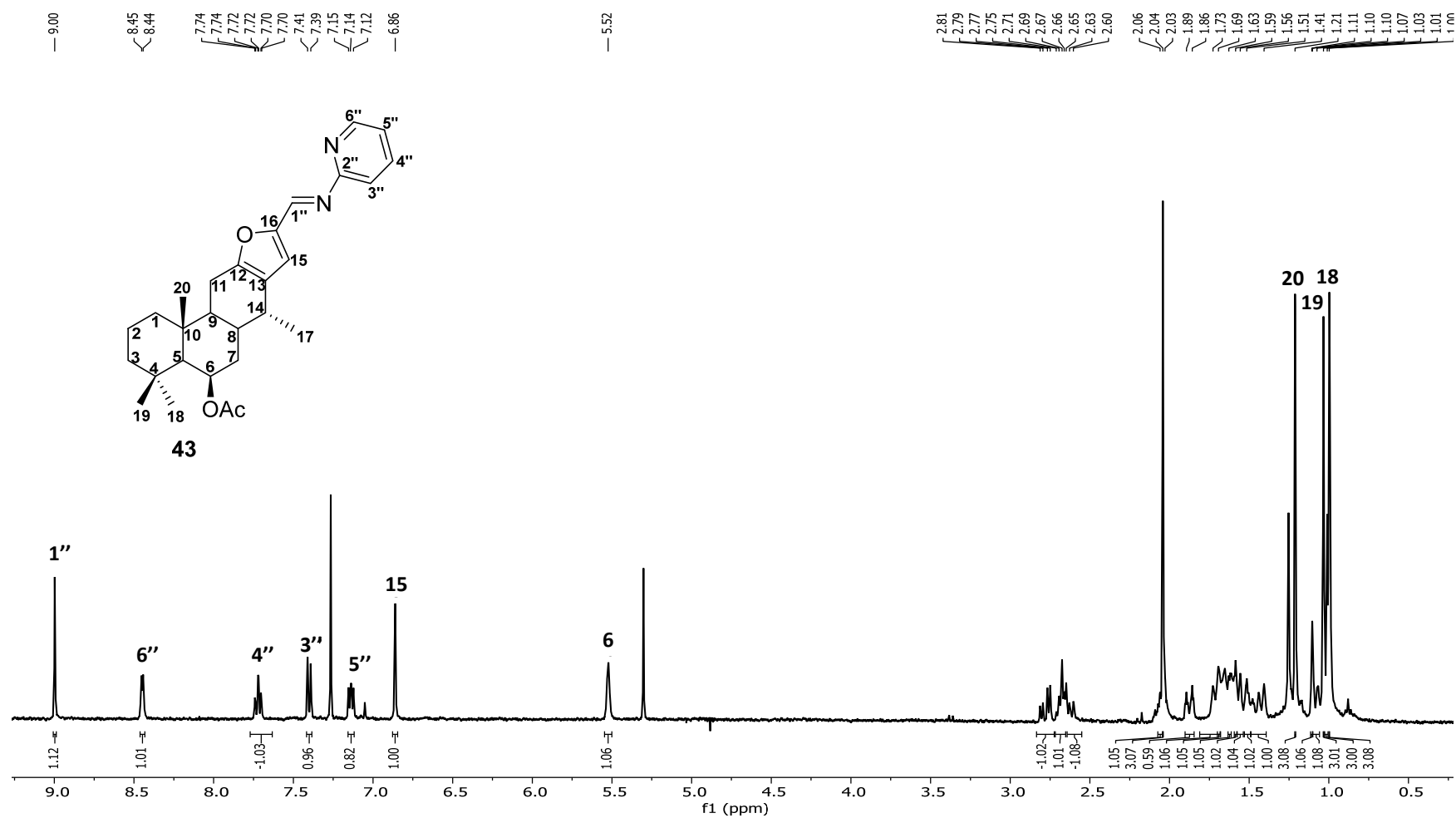
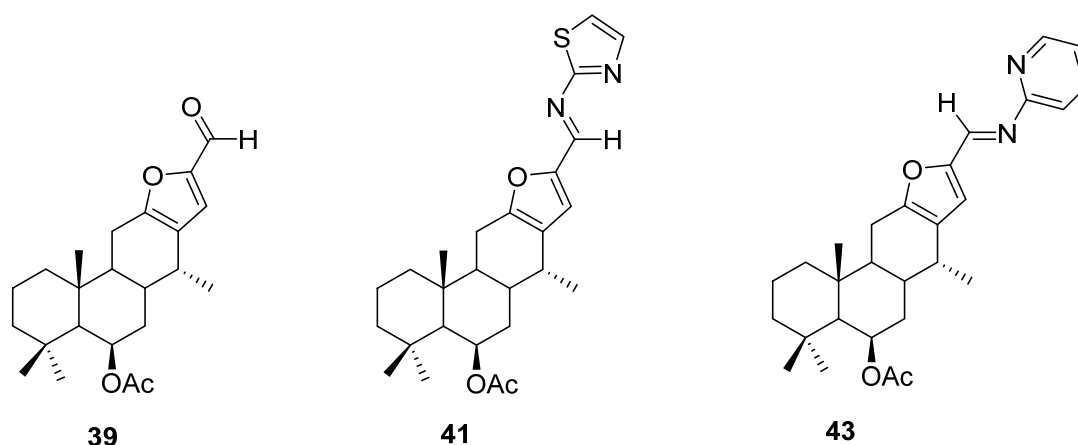


Figura 16.- Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz del derivado de la iminopiridina **43**.

6. CONCLUSIONES.

La reacción de Vilsmeier-Haack demostró ser una herramienta eficaz al momento de introducir el grupo funcional aldehído en diterpenos con anillo de furano generando el vouacapano **39**, observando su reactividad mediante la adición de aminas primarias con sustituyentes heterocíclicos, logrando obtener iminas complejas **41** y **43**. Estos derivados sintéticos son de interés por el potencial farmacológico que pueden presentar los núcleos de iminas adicionados, modificando la actividad citotóxica que presenta el 6 β -acetoxivouacapano (**38**).



La configuración propuesta para las iminas se realizó considerando que al igual que los alquenos pueden presentar isomería *Z/E* y que por estabilidad se forma el isómero *E* que es el menos impedido.

7. PARTE EXPERIMENTAL.

7.1. Extracción y purificación del vouacapano:

La colecta de *Caesalpinia platyloba* se efectuó en Los Charcos, municipio de Buenavista, Tomatlán, Michoacán, a partir de las hojas se obtuvo el extracto de diclorometano, el cual fue fraccionado en columna cromatográfica con la polaridad de hexanos-AcOEt (49:1). Los cristales incoloros obtenidos mediante esta purificación con un punto de fusión de 114-116 °C fueron analizados por RMN de ^1H .

7.2. Generalidades

Para la obtención de espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , se utilizó de un espectrómetro Varian Mercury plus 400, utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los espectros fueron analizados en el programa MestReNova.

Los puntos de fusión se determinaron en el aparato Fisher-Scientific y no están corregidos.

7.3. Purificación de compuestos.

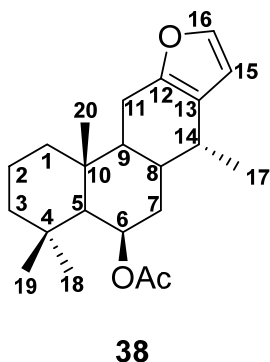
La purificación de todos los compuestos, se efectuó mediante una columna cromatográfica, empleando columnas de vidrio y gel sílice de la marca Merck de 230-400 mallas, como fase estacionaria y como fase móvil se requirió de una mezcla de disolventes Hexanos- AcOEt (49:1) recuperando fracciones de 10 mL.

7.3.1. 6 β -acetoxivouacapano (38)

La colecta de la especie *Caesalpinia platyloba* se llevó a cabo en la localidad de Los Charcos, Buenavista Tomatlán, Michoacán, se separaron las hojas y fueron puestas a secar a la sombra, para una posterior maceración con hexanos durante tres días, seguida de otra maceración en diclorometano a temperatura ambiente por otros tres días, a continuación, se realizó un filtrado y su correspondiente

concentración en un rotavapor; obteniendo 110 g del extracto de CH₂Cl₂ a partir de 2.4 kg de hojas secas, resultando en un 4,58% de rendimiento

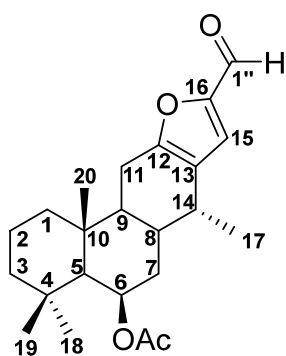
Una muestra de 30 g del extracto de diclorometano se llevó a fraccionar en una columna de vidrio de 4 cm de diámetro empacada con gel de sílice a una altura de 14 cm de fase estacionaria y como fase móvil se utilizó una mezcla de hexanos-AcOEt (49:1), obteniendo 1.2 g de cristales incoloros, con un punto de fusión de 114-116 °C.



RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.22 (1H, da, *J* = 1.8 Hz, H-16), 6.18 (1H, da, *J* = 1.8 Hz, H-15), 5.51 (1H, s, H-6), 2.60 (1H, m, H-14), 2.60 (1H, dd *J* = 16.9, 7.1 Hz, H-11), 2.48 (1H, dd, *J* = 16.9, 10.1 Hz H-11'), 2.03 (1H, m, H-8), 2.03 (3H, s, AcO), 1.85 (1H, dt, *J* = 14.5, 3.5 Hz, H-7), 1.73 (1H, da, *J* = 12.5 Hz, H-1), 1.05 (1H, m, H-1'), 1.63 (1H, dt, *J* = 13.6, 3.2 Hz, H-2), 1.54 (1H, m, H-9), 1.53 (1H, m, H-7'), 1.48 (1H, m, H-2'), 1.41 (1H, da, *J* = 13.1, H-3), 1.20 (3H, s, CH₃-20), 1.09 (1H, s, H-5), 1.02 (3H, s, CH₃-19), 0.99 (3H, s, CH₃-18) 0.96 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, CH₃-17).

7.3.2. 16-formilvouacapano 39.

Se preparó una solución de 160 μL de POCl₃ en 80 μL de DMF en agitación sobre baño de hielo, a continuación, se dejó atemperar y se le añadió una solución previamente preparada de 100 mg del compuesto **38** en 0.6 mL de DMF, colocándose en agitación durante dos horas a temperatura ambiente; posteriormente se dejó reposar toda la noche a baja temperatura, para favorecer la precipitación del producto de reacción. El producto de la reacción fue filtrado y lavado con agua adquiriendo un precipitado de color blanco identificado como **39** con un punto de fusión de 176-178 °C y un rendimiento de 88%.



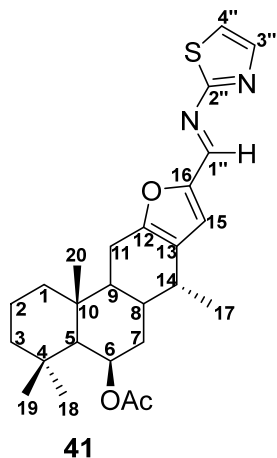
39

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.48 (1H, s, H-1''), 7.06 (1H, s, H-15), 5.52 (1H, s, H-6), 2.74 (1H, m, H-14), 2.73 (1H, dd, $J = 18.5, 7.1$ Hz, H-11), 2.58 (1H, dd, $J = 18.5, 10.0$ Hz, H-11'), 2.10 (1H, m, H-8), 2.04 (3H, s, AcO), 1.88 (1H, dt, $J = 14.3, 3.4$ Hz, H-7), 1.71 (1H, da, $J = 12.9$ Hz, H-1), 1.05 (1H, m, H-1'), 1.62 (1H, m, H-2), 1.53 (1H, m, H-9), 1.50 (1H, m, H-2'), 1.43 (1H, da, $J = 13.2$ Hz, H-3), 1.21 (3H, s, CH_3 -20), 1.17 (1H, m, H-3'), 1.10 (1H, s, H-5), 1.03 (3H, s, CH_3 -19), 1.00 (3H, s, CH_3 -18), 0.99 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH-17).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 176.9 (CO, C-1''), 170 (CO, OAc), 158 (C, C-16), 151.5 (C, C-12), 126.3 (C, C-13), 121.8 (CH, C-15), 69.3 (CH, C-6), 55.2 (CH-C-5), 45.0 (CH, C-9), 43.6 (CH_2 , C-3), 42.1 (CH_2 , C-1), 38.0 (C, C-10), 36.1 (CH_2 , C-7), 33.9 (C, C-4), 33.6 (CH_3 , C-18), 31.0 (CH, C-8), 30.8 (CH, C-14), 23.4 (CH_3 , C-19), 22.1 (CH_2 , C-11), 21.9 (CH_3 , OAc), 18.7 (CH_2 , C-2), 17.6 (CH_3 , C-17), 17.0 (CH_3 , C-20).

7.3.3. Imino tiazol 41.

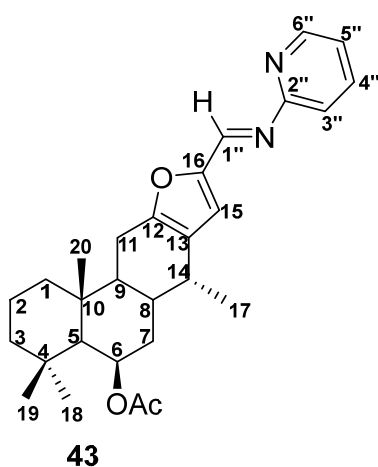
Se preparó una solución de 20 mg del aldehído **39** (0.05 mmol) en 0.1 mL de metanol (0.5 M) y se le añadió 5.4 mg (0.05 mmol) de 2-aminotiazol dejándose en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Transcurrido este tiempo el crudo de reacción se extrajo con AcOEt, lavándose en agua y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, para retirar el disolvente se evaporó en el rotavapor y se obtuvieron 5 mg de un sólido amarillo que fue identificado como **41**, con un punto de fusión de 145-147°C. La reacción generó un 20% de rendimiento.



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (1H, s, H-1''), 7.60 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-3''), 7.18 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-4''), 6.94 (1H, s, H-15), 5.53 (1H, s, H-6), 2.77 (1H, m, H-14), 2.69 (1H, d, $J = 19.6, 6.0$ Hz, H-11), 2.62 (1H, m, H-11'), 2.08 (1H, m, H-8), 2.04 (3H, s, AcO), 1.88 (1H, d, $J = 14.3$ Hz, H-7), 1.71 (1H, da, $J = 12.9$ Hz, H-1), 1.05 (1H, m, H-1'), 1.63 (1H, dt, $J = 13.6, 3.2$ Hz, H-2), 1.61 (1H, s, H-9), 1.57 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H-7'), 1.51 (1H, s, H-2'), 1.42 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, H-3), 1.21 (3H, s, CH_3 -20), 1.10 (1H, m, H-3'), 1.06 (1H, s, H-5), 1.03 (3H, s, CH_3 -19), 1.01 (3H, s, CH_3 -18), 0.99 (3H, d, $J = 6.8$, CH_3 -17).

7.3.4. Iminopiridina 43.

Se preparó una solución de 20 mg de 16-formilvouacapano **39** (0.05 mmol) en 0.1 mL de metanol (0.5 M) y se le añadió 5.04 mg (0.05 mmol) de 2-aminopiridina. Se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 48 h. Pasado este tiempo se formó un precipitado amarillo que se filtró y se lavó con metanol. Se obtuvieron 8 mg de un sólido amarillo que correspondió a **43** con un punto de fusión de 95-98°C y un 33% de rendimiento.



RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (1H, s, H-1''), 8.44 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-6''), 7.71 (1H, td, $J = 7.8, 2.0$ Hz, H-4''), 7.39 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-3''), 7.13 (1H, m, H-5''), 6.85 (1H, s, H-15), 5.52 (1H, s, H-6), 2.75 (1H, dd, $J = 18.32, J = 7.04$ Hz, H-11), 2.67 (2H, m, H-11' y H-14), 2.05 (1H, s, H-8), 2.04 (3H, s, AcO), 1.87 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, H-7), 1.72 (1H, da, $J = 12.9$ Hz, H-1), 1.05 (1H, m, H-1'), 1.69 (1H, s, H), 1.62 (1H, s, H-2), 1.58 (1H, s, H-9), 1.55 (1H, s, H-7'), 1.51 (1H, s, H-2'), 1.42 (1H, d, $J = 13.5$ Hz, H-3), 1.21 (3H, s, CH_3 -20), 1.10 (1H, s, H-3'), 1.07 (1H, s, H-5), 1.03 (3H, s, CH_3 -19), 1.00 (3H, s, CH_3 -18), 0.99 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -17).

8. REFERENCIAS

- Abdelhamid, I. A., Shaaban, M. R., & Elwahy, A. H. (2022). Applications of the Vilsmeier reaction in heterocyclic chemistry. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed. Academic Press, pp, 171–223.
- Agrios, G. N. (2005). Control of plant diseases. In *Plant Pathology*, Chapter 9. Ed. Academic Press, pp, 293–353.
- Álvarez Esquivel, F. E. (2012). Estereoquímica y configuración absoluta de Diterpenos del género *Caesalpinia*. Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Tesis de Maestría.
- Arriaga M. C. A., de Castro, M. A. B., Silveira, E. R & Braz-Filho, R. (2000) Further diterpenoids Isolated from *Pterodon polygalaeiflorus*. *J. Braz. Chem. Soc.*, 11 (2): 187-190
- Bando Vázquez, A. Y. (2018). Síntesis, caracterización estructural y evaluación biológica de bases de Schiff fluoradas *p*-hidroxisustituídas, Tesis de licenciatura presentada en el Instituto Politécnico Nacional de Ciencias Biológicas, IPN.
- Berry, D., Giles, K., Oehler, A., Bhardwaj, S., Dearmond, S. J. & Prusiner, S. B. (2018). Use of a 2-Aminothiazole to treat chronic wasting disease in transgenic mice. *The Journal of Infectious Diseases*. 212(1): 17–25.
- Borah, P., Hazarika, S., Chettri, A., Sharma, D., Deka, S., Venugopala, K. N., Shinu, P, Al- Shar'i N. A & Deb, P. K. (2023). Heterocyclic compounds as antimicrobial agents. In *viral, parasitic, bacterial, and fungal infections*, Chapter 61, Ed. Academic Press, pp, 781–804.
- Calderón Pérez, J. J. (2021). Evaluación del efecto del tratamiento directo con el extracto P2Et de *Caesalpinia spinosa* y el tratamiento con medios condicionados de células tumorales de melanoma murino (B16) tratadas con

el extracto P2Et sobre la inducción de estrés de retículo en células mieloides supresoras y el impacto en su actividad supresora. Tesis de licenciatura presentada en Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Chang, R. (2010). Química, Ed. McGraw-Hill, México, pp, 4-7

D'Auria, M., Guarnaccio, A., Racioppi, R., Stoia, S., & Emanuele, L. (2023). Photochemical synthesis of heterocyclic compounds. In photochemistry of heterocycles, Chapter 1, Ed. Elsevier, pp, 1–89.

Eftekhari-Sis, B., Zirak, M., Akbari, A., & Hashemi, M. M. (2010). Synthesis of new 2-aryl-4-chloro-3-hydroxy-1H-indole-5,7-dicarbaldehydes via Vilsmeier-Haack reaction. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 47: 463-467.

García-Ortega, H. (2019). Química Heterocíclica Aromática. Ed. UNAM, Primera edición digital. Ciudad de México.

Gómez-Hurtado, M. A., Álvarez-Esquivel, F. E., Rodríguez-García, G., Martínez-Pacheco, M. M., Espinoza-Madrigal, R. M., Pamatz-Bolaños, T., Salvador-Hernández, J.L., García-Gutiérrez, H. A., Cerda-García-Rojas, C.M., Joseph-Nathan, P. & del Río, R. E. (2013). Cassane diterpenes from *Caesalpinia platyloba*. *Phytochemistry*, 96: 397–403.

Hanson, J. R. (2009). Diterpenoids. *Natural Product Reports*, 26: 1156–1171.

Jiang, R. W., Ma, S.-C., But, P. P. H., & Mak, T. C. W. (2001). Isolation and characterization of spirocaesalmin, a novel rearranged vouacapanone diterpenoid from *Caesalpinia minax* Hance. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 22: 2920–2923.

Kalifa, M.E. (2018). Recent developments and biological activities of 2-aminothiazole derivatives. *Acta Chim. Slov.*, 65: 1–22.

Katritzky, A. R., & Rees, C. W. (1984). Introduction in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Ed. Elsevier, pp, 1–6.

- Klok, D. A., Shakirov, M. M., Grishko, V. V., & Raldugin, V. A. (1995). Vilsmeier-Haack reaction of methyl lambertianate and non-sensitized photocyclization of the resulting product. *Russian Chemical Bulletin*, 44(12): 2412–2414.
- Lohoelter, C., Weckbecker, M., & Waldvogel, S. R. (2013). (-)-Isosteviol as a versatile ex-chiral-pool building block for organic chemistry. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013(25): 5539–5554.
- Maurya, R., Ravi, M., Singh, S., & Yadav, P. P. (2012). A review on cassane and norcassane diterpenes and their pharmacological studies. *Fitoterapia*, 83(2): 272–280.
- McMurry, J. (2010). Organic chemistry, Ed. Cengage Brooks/Cole, Belton, pp, 916–918.
- Mejía, E. M. T., Cruz, J. F. G., & Figueredo, C. R. P. (2021). Síntesis de una base de Schiff a partir de dopamina y cinamaldehído. *Ciencia en desarrollo*, 12(2): 119–118.
- Ragasa, C. Y., Hofileña, J. G., & Rideout, J. A. (2002). New furanoid diterpenes from *Caesalpinia pulcherrima*. *Journal of Natural Products*, 65(8): 1107–1110.
- Rajanna, K. C., Kumar, M. S., Venkanna, P., Ramgopal, S., & Venkateswarlu, M. (2011). Vilsmeier-Haack adducts as effective reagents for regioselective nitration of aromatic compounds under conventional and non-conventional Conditions. *International Journal of Organic Chemistry*, 01(04): 250–256.
- Sánchez-Llodra F. I., Galván-Ayala, D. & Pitre-Ruiz, L. (2022). Análisis fitoquímico de extractos de frutos y hojas de dividivi (*Caesalpinia coriaria*) (JACQ.) Willd. *Ciencia e Ingeniería*, 9(2): e744940, 1–18.
- Servín García, G. (2020). Evaluación de la reactividad y preparación de derivados nitrogenados a partir del 6 β -acetoxivouacapano. Tesis de maestría en Ciencias Químicas, presentada en el instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, UMSNH.

- Soria Arteché, O., Pérez Villanueva, J., Palacios Espinosa, J.F., Cortés Benítez, J. F. (2020). Bases de la química heterocíclica aplicada a la obtención de compuestos orgánicos de interés farmacéutico. Primera edición, Universidad Autónoma Metropolitana. Ciudad de México. pp 19.
- Talavera-Alemán A., Gómez-Hurtado M. A., Rodríguez-García, G., Ochoa-Zarzosa A., Thomassigny C., Cerda-García-Rojas CM., Joseph-Nathan P. & del Río, R.E, (2020) Preparation and cytotoxic evaluation of vouacapane oxidation products. *Heterocycles*. 100(2): 207–224.
- Yúfera, E. P. (1995). Química orgánica básica y aplicada: De la molécula a la industria, Ed. Reverte, pp, 300–320.
- Zanin, J. L. B., de Carvalho, B. A., Martineli, P.S., dos Santos, M. H., Lago, J. H. G., Sartorelli, P., & Soares, M. G. (2012). The genus *Caesalpinia* L. (Caesalpinaceae): Phytochemical and pharmacological characteristics. *Molecules*, 17(7): 7887–7902.