AMQO

Academia Mexicana de Química Orgánica

MEMORIAS

XIII REUNIÓN DE LA ACADEMIA MEXICANA DE QUÍMICA ORGÁNICA

Centro Internacional de Vinculación y Enseñanza (CIVE),

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

3 al 7 de abril de 2017.

PRAXAIR aspelab polaquimia BRUKER

XIII REUNIÓN DE LA ACADEMIA MEXICANA DE QUÍMICA ORGÁNICA

BIENVENIDA

A nuestros colegas, amigos e invitados:

A nombre del comité organizador y de la División Académica de Ciencias Básicas de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, es un placer dirigirme a ustedes para darles la bienvenida a la XIII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, en el Centro Internacional de Vinculación y Enseñanza (CIVE), Universidad Juárez Autónoma de Tabasco del 3 al 7 de abril de 2017.

Con el espíritu de encontrar espacios de convergencia que permitan fortalecer los lazos entre colegas y estudiantes, todos nosotros con el común denominador de ser apasionados por la Química Orgánica, confiamos en el impacto positivo de esta reunión enmarcada en la hermosa esmeralda del sureste mexicano: Villahermosa, Tabasco.

"Estudio en la duda. Acción en la fe"

Dra. Nancy Romero Ceronio
Responsable del
CAEC Química Orgánica

Comité Organizador Nacional

Dra. Ma. Guadalupe Hernández Linares
Dr. Roberto Martínez
Dr. Gabriel Navarrete Vázquez
Dr. Mario Ordoñez Palacios
M. en C. Ed. Hortensia Segura Silva
Dr. J. Martín Torres Valencia

Comité Organizador Local

Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez
Dr. Ever A. Blé González
Dr. Gerardo Delgadillo Piñón
Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu
Dr. Carlos Ernesto Lobato García
Dra. Patricia Mendoza Lorenzo
Dr. Luis Fernando Roa de la Fuente
Dra. Nancy Romero Ceronio
Dr. Miguel A. Vilchis Reyes

Logística

M. en C. Lizbeth Triana Cruz
Hidis Alejandra Alejandro Castillo
Saira Nínive Angulo Oliva
Luz Elena Bautista Hernández
Elena Monserrat Cuevas Sánchez
Claudia Lizeth Escudero Duran
Karla Alejandra Gómez Soberano
Wendy Suheidi Hernández Castillo
Ingrid Arantxa Jiménez Álvarez
Fátima Montserrat Soto
Daysi Gabriela Murillo Yanes
Karla Alejandra Silva Pérez

PROGRAMA CIENTÍFICO

XIII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica

Del 3 al 7 de abril de 2017, Centro Internacional de Vinculación y Enseñanza (CIVE), UJAT, Villahermosa, Tabasco.

Las actividades académicas se llevarán a cabo en el CIVE. Dirección: Avenida Universidad S/N, Zona de la Cultura, Colonia Magisterial, Villahermosa, Tabasco, C. P. 86040

LUNES 3, MARTES 4 y MIÉRCOLES 5 DE ABRIL

HORA	ACTIVIDAD	LUGAR
08:00 – 09:00	Registro	Planta Baja CIVE
09:00 – 11:30 y 12:00 – 14:00	**CURSO 1. Química Medicinal** Dr. Gabriel Navarrete Vázquez	Aula Magna, CIVE, 2do piso
	CURSO 2. Reacciones Orgánicas Dr. José A. Vázquez Martínez	Salón 23, CIVE, 5to piso.
	CURSO 3. Resonancia Magnética Nuclear Dra. Nuria Esturau Escofet.	Salón 22, CIVE, 5to piso.
11:30 – 12:00	Receso – Café	CIVE, 5to piso
17:00 – 19:30	Tarea y Ejercicios en línea	

JUEVES 6 DE ABRIL

HORA	ACTIVIDAD	LUGAR
08:00–09:00	Registro	Planta baja, CIVE
09:00–9:30	CEREMONIA INAUGURAL	Auditorio, CIVE, Planta baja
09:30–10:20	CONFERENCIA 1 **Avances, retos y perspectivas de la Química Orgánica en la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco** Dr. Carlos Ernesto Lobato García	"
10:20–11:10	CONFERENCIA 2 **Nanoquímica: catalizadores y quimiosensores** Dr. Luis Chacón García	"
11:10–11:40	RECESO (COFFEE BREAK)	Planta baja, CIVE
11:40–12:30	CONFERENCIA 3 **Organic electrosynthesis: an alternative to green organic redox reactions with synthetic potential** Dr. Bernardo A. Frontana Uribe	Auditorio, CIVE, Planta baja
12:30–13:10	CONFERENCIA 4 **Síntesis rápida de heterociclos fusionados por reacciones de multicomponentes, procesos one-pot** Dr. Eduardo González Zamora	"
13:10–14:00	Reunión de la AMQO	
14:00–16:00	Comida (Traslado)	HOTEL Crowne Plaza. Paseo Usumacinta, 1708 esq. Periférico Col. Carrizal, Villahermosa.
16:00–19:00	SESIÓN DE CARTELES (Números nones)	Planta baja, CIVE
16:30 – 17:30	Demostración Equipo Biotage M.C. Ismael Mukul	Salón 23, CIVE,
19:00–20:00	Evento Cultural	

VIERNES 7 DE ABRIL

HORA	ACTIVIDAD	LUGAR
08:00–09:00	Registro	Planta baja, CIVE
09:00–09:50	CONFERENCIA 5 **Reacciones radicalarias de transferencia de átomo, aplicada a la síntesis formal de (±)-tiloforina y de compuestos 1,4-dicarbonílicos** Dr. Ever A. Blé González	Auditorio, CIVE, Planta baja
09:50–10:40	CONFERENCIA 6 **Metabolómica por Espectrometría de Masas** Dr. Crescencio Rodríguez Flores	"
10:40–11:30	CONFERENCIA 7 **Biomasa y productos naturales: Alternativa para la obtención de moléculas de interés biológico e industrial** Dr. Joaquín González Marrero	"
11:30–12:00	RECESO (COFFEE BREAK)	Planta baja, CIVE
12:00–12:50	CONFERENCIA 8 **El Carbono no es como lo pintan** Dr. Gabriel Merino Hernández	Auditorio, CIVE, Planta baja
12:50–13:40	CONFERENCIA 9 **Síntesis total de productos naturales biológicamente activos impulsada por la tentativa de desarrollo de nuevos métodos sintéticos** Dr. Fernando Sartillo Piscil	"
14:00–16:00	Comida (Traslado)	HOTEL Crowne Plaza. Paseo Usumacinta: 1708 esq. Periférico Col. Carrizal, Villahermosa.
16:00–18:00	SESIÓN DE CARTELES (Números pares)	Planta baja, CIVE
18:00–18:30	Ceremonia de Clausura	Auditorio, CIVE, Planta baja

Química Medicinal (Química Farmacéutica)

Dr. Gabriel Navarrete Vázquez
Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos
E-mail: gabriel_navarrete@uaem.mx

Contenido del Curso

1. Introducción a la química farmacéutica

- Definiciones y fases de la acción de fármacos.
- Compuestos bioactivos: Hits y Lideres.
- Fragmentos estructurales de una molécula bioactiva: Farmacóforo, auxóforo, toxicóforo, metabóforo.
- Nomenclatura y clasificación de fármacos. Denominaciones comunes internacionales

2. Farmacodinamia en el diseño de moléculas bioactivas

- Sitios diana de moléculas bioactivas.
- Mecanismo de acción molecular de fármacos.
- Visualización tridimensional (3D) de blancos moleculares y complejos ligando-sitio activo

3. Farmacocinética (ADE) en el diseño de sustancias bioactivas

- Influencia de las propiedades fisicoquímicas en los procesos ADME: Coeficiente de partición (log P), Tamaño molecular, grado de ionización, factores estereoelectrónicos.

4. Biotransformación de Xenobióticos

- Reacciones de Fase I: Oxidación, reducción e hidrólisis.
- Reacciones de Fase II: conjugación con biomoléculas solubles en agua.

5. Modificación molecular en el diseño de sustancias bioactivas

- Descubrimiento de Hits y líderes. Desarrollo de Fármacos.
- Procesos generales: Disgregación molecular y Conjunción molecular (Adición, Hibridización y conjunción).
- Procesos especiales: Aumento o disminución de las dimensiones y la flexibilidad de la molécula.
- Alteraciones de las propiedades fisicoquímicas por introducción de nuevos grupos o sustitución de nuevas partes (Bioisosterismo, homologación y vinilogía).

6. Optimización farmacodinámica de moléculas bioactivas

- Criterios de modificación molecular racional para el diseño de sustancias bioactivas.
- Scaffold Hopping (Armazón biosinonímico) y optimización selectiva de actividades colaterales (SOSA approach).
- Visualización tridimensional (3D) de cavidades de unión (Pockets).

7. Relaciones Estructura química-Actividad biológica. Efecto de los sustituyentes

- Alcanos: Metilo, ciclopropilo, acetilenilo
- Halógenos: Cloro y Fluor.
- Hidroxilo.
- Tiol, tioeter, sulfuro, tioamida y tiourea.
- Grupos ácidos y básicos.

8. Optimización farmacocinética (ADME)

- Reglas predictivas de perfiles adecuados según la estructura molecular (Lipinski, Veber, otras).
- Estrategias de Modificación estructural para mejorar la solubilidad y la permeabilidad.
- Estrategias de Modificación estructural para mejorar la penetración cerebral.
- Estrategias de Modificación estructural para mejorar la estabilidad metabólica (Fase I y II).
- Estrategias de Modificación estructural para reducir la inhibición de CYP450.
- Estrategias de Modificación estructural para reducir el bloqueo de canales hERG.

9. Aciertos errores y secretos en el diseño de sustancias bioactivas

Bibliografía

1. Silverman, R.B. Holladay, M.W. (2014) The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 3rd Ed. Elsevier, Academic Press.
2. Wermuth, C.G. (2015) The Practice of Medicinal Chemistry,4th Ed. Academic Press.
3. Patrick, G.L. (2013) An introduction to Medicinal Chemistry.5th edition, Oxford University Press,
4. Kerns, E.H., Di, L. (2008) Drug-like Properties; Concepts, Structure Design and Methods. 1st Ed. Academic Press.
5. Lemke, T.L., Williams, D. A. (2012). Foye´s Principles of Medicinal Chemistry. 7th Ed. LWW USA.
6. Korolkovas, A. (1998) Essentials of Medicinal Chemistry, 2nd Ed. John Wiley.

Reacciones Orgánicas

Dr. Alfredo Vázquez Martínez
Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.
E-mail: joseavm@unam.mx

Contenido del Curso

1. Estudio de las reacciones

- Definiciones: substrato, reactivos, intermediarios, selectividad.
- Especies reactivas: carbocationes, carbaniones, radicales. Movimiento de electrones. Convención de flechas.
- Clasificación de las reacciones: Adición, Eliminación, Substitución, Reordenamiento.
- Mecanismos.
- Termodinámica y cinética de las reacciones orgánicas. Factores que influyen en la velocidad de reacción.

2. Haluros de alquilo

- Adición de H-Hal a enlaces dobles
- Intercambio de halógenos
- A partir de sulfatos y sulfonatos
- A partir de alcoholes
- Ruptura de éteres
- Reacción de Hundsdiecker

3. Alcoholes y fenoles

- Substitución
- Oxidación
- Adición
- Hidrólisis
- Reducción
- Reordenamiento

4. Aldehídos

- Oxidación
- Reducción
- Adición
- Reordenamiento
- Ruptura (e.g. ozonólisis)

5. Cetonas

- Oxidación de alcoholes
- Ruptura de alquenos
- A partir de otras cetonas
- Reordenamiento
- Alquilación
- Expansión o contracción de anillos
- Acilación
- Alquilación de equivalentes sintéticos de acilcarbaniones
- Transposiciones

6. Alquenos

- A partir de compuestos carbonílicos
- Reordenamientos
- Reacción de Diels-Alder
- Reducción de Birch
- Metátesis de alquenos

7. Acidos carboxilicos y derivados

- Oxidación
- Reacción de Baeyer-Villiger
- Síntesis Malónica
- Reacción de Canizzaro
- Transposición de Beckmann
- Síntesis de Arndt-Eistert
- Transposición de Favorskii
- Reacción de Ritter

8. Aminas

- Alquilación
- A partir de compuestos organometálicos
- Reducción de nitrocompuestos
- Aminación reductiva
- Reordenamientos
- Reacción de Mannich

9. Reacciones catalizadas por:

- Pd(0)
- Buchwald-Hartwig
- Heck
- Negishi
- Sonogashira
- Stille
- Suzuki-Miyaura

Bibliografía

1. March, J., *Advanced Organic Chemistry*
2. Carey and Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*
3. Comprehensive Organic Synthesis Vol. 1-9
4. Kurti, L.; Czako B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*

Fundamentos y aplicaciones de la Resonancia Magnética Nuclear

Dra. Nuria Esturau Escofet
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México
E-mail: esturau_nuria@comunidad.unam.mx

Contenido del Curso

1. Introducción a la RMN, conceptos básicos y aspectos instrumentales

- Conceptos generales, principio y aspectos instrumentales.
- Información de los parámetros: número de señales, integración, desplazamientos químicos, multiplicidad, constantes de acoplamiento y tiempos de relajación.
- Experimentos de RMN mono y bidimensionales.

2. RMN en una dimensión, multidimensional y experimentos de irradiación selectiva

- Experimentos de correlación a través del acoplamiento escalar homonuclear (COSY y TOCSY).
- Experimentos de correlación a través del acoplamiento escalar heteronuclear (HSQC y HMBC).
- Experimentos de correlación a través del espacio (NOESY y ROESY).
- Experimentos de irradiación selectiva 1D-NOE y 1D-TOCSY

3. Ejercicios de interpretación de espectros

- Análisis, asignación y/o interpretación de espectros mono, bidimensionales y de irradiación selectiva

4. Experimentos que miden la difusión molecular

- Conceptos básicos y usos de gradientes de campo magnético en experimentos de RMN.
- Fundamento de experimentos para medir la difusión molecular (1D y 2D DOSY).
- Aplicaciones del estudio de la difusión molecular y su relación con propiedades moleculares

5. Aplicaciones diversas

- Confirmación estructural y/o identificación de productos desconocidos.
- Control de calidad, control de impurezas y cuantificación de mezclas.
- Seguimiento de procesos y cinéticas de reacción.
- Determinación de procesos de asociación.
- Metabolómica.

Bibliografía

Avances, Retos y Perspectivas de la Química Orgánica en la UJAT

Carlos Ernesto Lobato García

División Académica de Ciencias Básicas. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Km. 1 Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez. Colonia La Esmeralda. Cunduacán, Tabasco, México. C.P. 86690.
carlos.lobato@ujat.mx

El trabajo relacionado con la Química Orgánica y los Productos Naturales en la División Académica de Ciencias Básicas (DACB) de la UJAT, ha progresado progresaron a partir de trabajos incipientes que generaron en su evolución líneas de generación y aplicación del conocimiento más definidas, lográndose en el año 2009 contar con un Laboratorio de Síntesis Orgánica y Productos Naturales dentro de las instalaciones de la DACB, espacio académico para el desarrollo de las actividades experimentales en estas áreas. En el año 2010, se postuló ante el Programa de Mejoramiento del Profesorado (hoy Programa para el Desarrollo Profesional Docente, PRODEP) un Cuerpo Académico en Química Orgánica que actualmente se encuentra en consolidación. Los pilares fundamentales que han marcado el curso de este Cuerpo Académico son el estudio de los productos naturales, enfocándolo a la atención de problemáticas relativas a plantas de uso tradicional en Tabasco y por otro lado la síntesis orgánica. A partir de estos referentes, se han planteado las siguientes acciones que definen el quehacer de este Cuerpo Académico: A) obtención de compuestos orgánicos tanto por metodologías tradicionales como por procesos con un enfoque sustentable. B) Preparación de derivados de plantas de uso tradicional y otras fuentes de origen natural, disponibles en el estado de Tabasco. C) Caracterización fisicoquímica y/o espectroscópica de productos obtenidos por síntesis orgánica o derivados de fuentes de origen natural. D) Difusión, enseñanza y divulgación de la química orgánica.

El desarrollo de actividades específicas alrededor de estas acciones generales ha permitido generar propuestas de investigación y vinculación que han sido financiadas tanto de manera interna por parte de la propia UJAT, como por parte de entidades externas dentro de las cuales están: CONACYT, FOMIX, PRODEP y el Instituto Electoral y de Participación Ciudadana de Tabasco. El apoyo financiero logrado mediante dichos proyectos ha permitido aumentar gradualmente la infraestructura del laboratorio y de apoyo analítico, además de permitirnos contar con materiales y reactivos necesarios para el desarrollo de los trabajos de investigación.

Igualmente importante para nuestro trabajo, ha sido el apoyo decidido que hemos encontrado para trabajar en colaboración con investigadores de la Universidad Nacional Autónoma de México, la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional así como la labor conjunta con Cuerpos Académicos de la UJAT, lo que ha permitido el inicio de trabajos de carácter multi- e inter-disciplinario.

En lo referente a la formación de recursos humanos, a partir de los trabajos realizados en el seno del CA se ha logrado el desarrollo de tesis de licenciatura, maestría y actualmente también se encuentran en proceso tesis de doctorado, tanto en las áreas de síntesis y caracterización de intermediarios sintéticos empleando estrategias eco-amigables, como en el diseño y control de productos herbolarios derivados de plantas de uso tradicional en Tabasco.

Por otro lado, se ha contribuido a la difusión de nuestro quehacer en química orgánica mediante la presentación de trabajos en foros y congresos regionales, nacionales e internacionales y en la divulgación de esta ciencia tanto en los estudiantes pre-universitarios como en el público en general.

Asimismo, al contar con un cuerpo colegiado en química orgánica, se ha podido articular de una manera más eficiente la participación en procesos vinculados a la optimización de la oferta educativa de la UJAT, tal es el caso de la acreditación y reestructuración del plan de estudios de la Licenciatura en Química, la creación de la Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, así como la creación de la Maestría y el Doctorado en Ciencias con orientación en Química Orgánica (ambos programas reconocidos por el PNPC del CONACYT).

Nanoquímica: catalizadores y quimiosensores

Luis Chacón García

Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Edificio B1, Ciudad Universitaria, Morelia, Mich., México. CP 58066 lchacon@umich.mx

La milmillonesima parte de un metro representa una dimensión fuera del alcance del ojo humano, tanto que la manipulación de estructuras en ese orden métrico hubiese sido inconcebible hace algunos años. Así, aunque el concepto nanométrico tiene mucho tiempo de haber existido, este ha pasado a formar parte de la tecnología desde hace algunas décadas no solo como algo fantasioso sino como una realidad, gracias a los avances científicos y tecnológicos sobretodo en el mundo de la microscopia.

La manipulación de estructuras en el orden de 1 a 100 nm ha promovido en la ingeniería y la tecnología a inventar y construir dispositivos o aparatos pequeños como los nanocircuitos integrados capaces de guardar la información contenida en una biblioteca de dimensiones considerables dentro de una tarjeta de tamaño milimétrico.

En este contexto, la nanotecnología, es decir el uso de la tecnología produciendo y utilizando materiales funcionales, estructuras, dispositivos, etc. que cuentan con dimensiones nanométricas, hace uso de las ciencias entre ellas la química en su vertiente conocida como nanoquímica que se dedica, precisamente, a la construcción de estructuras químicas que se encuentran en el orden "milmillonesimo de metro" pero con la condicionante de que manipula dichas estructuras no desde un concepto macroscópico, o de sustancia propiamente dicha, sino de manera individual, como molécula o nanopartícula.

La construcción de nanocompuestos y su respectiva caracterización hace uso de conceptos y herramientas físicas (microscopía, electrohilados, etc.) y químicas (síntesis y caratacerización química). La aplicación tecnológica de los nanocompositos (materiales compuestos) va desde su uso como dispositivos computacionales hasta aplicaciones farmaceúticas o como catalizadores y quimiosensores entre otros. Entre los nanocompuestos, se encuentran las nanoparticulas y maquinas moleculares siendo estos últimos, cabe recordar, protagonistas del reciente premio Nobel en Química en el 2016.

Como parte de las actividades y líneas de investigación en el Laboratorio de Diseño Molecular, hemos desarrollado estrategias sintéticas de compuestos reconocedores de aniones, algunos de ellos obtenidos a partir de productos naturales teniendo como molécula de referencia la *p*-benzoquinona.[1-3] Nos ha llamado particularmente la atención el reconocimiento específico por el fluoruro mediante interacciones anión-pi gracias al cuadrupolo propio de las quinonas trabajadas.[3] Por su parte, dentro de las estrategias sintéticas utilizadas, el uso del DNA ha sido también uno de los principales puntos de interés, sobretodo para la obtención de calix[5]pirroles (también reconocedores de aniones) y en reacciones de acoplamiento carbono-carbono catalizadas por paladio.[4-6]

En el campo de la nanoquímica, en esta ponencia se describe la incorporación de quimiosensores de tipo quinonas a maquinas moleculares (pseudorotaxanos) y la síntesis de nanopartículas de Pd soportadas en DNA y su uso como catalizadores en la reacción de alquinilación conocida como Reacción de Sonogashira.[7]

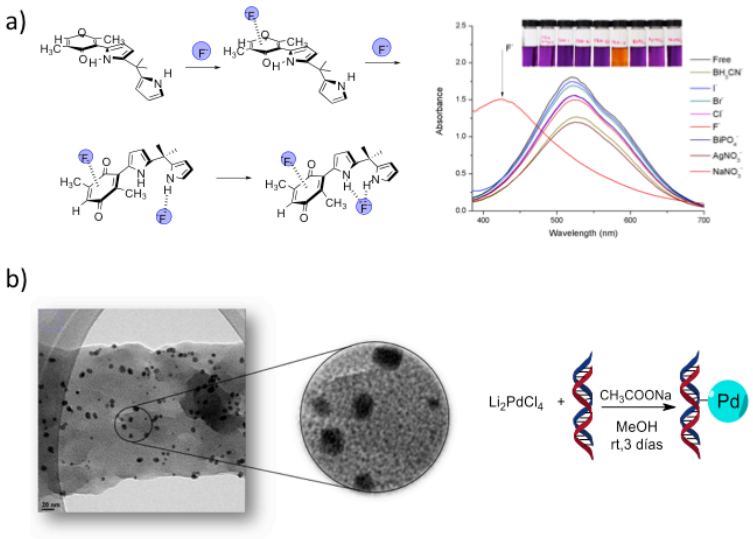


Figura 1. a) Pirrolil quinonas como reconocedores selectivos de anión fluoruro. b) Síntesis de nanopartículas soportadas en DNA

Referencias

Utilizar el formato de los siguientes ejemplos:

1. Chacón García, L.; Valle, M.; Contreras-Celedón, C. A Novel Semisynthetic Anion Receptor: Synthesis and Ion Recognition of (1-H-pyrrol-2-yl)-4-oxo-perezone. *Letters in Organic Chemistry*. **2013**, *10*, 632-636.
2. Tapia Juárez, M., Chacón García, L., Contreras Celedón, C. Isotopic labeling study of the formation of calix[5]pyrroles catalyzed by Bi(NO3)3. *Catalyst* **2013**, *3*, 588-598.
3. Tapia Juárez, M., González-Campos, B., Contreras Celedón, C., Corona, D., Cuevas-Yañez,E. Chacón-García, L. *RSC. Advances* **2014**, *4*, 5660-5665.
4. Camacho-Rivera, A. S., Chacón-García, L., Contreras-Celedón, C., Guevara, S. "Pyrrole Macrocyclization promoted by the cooperative effect of DNA-Lewis acid: Synthesis of calix[5]pyrrole" Trends in Heterocyclic Chemistry **2013**. *16*, 93-97.
5. Contreras-Celedón, C. A., Mendoza-Rayo, D., Rincón-Medina J. A. and Chacón-García L. A novel 4-aminoantipyrine-Pd(II) complex catalyzes Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions of aryl halides. *B. Journal odf Organic Chemistry*. **2014**. *10*, 2821–2826.
6. Contreras-Celedón, C. A., Rincón-Medina J. A., Mendoza-Rayo, D. and Chacón-García L. 4-Aminoantipyrine-Pd(II)-complex-catalyzed oxidative homocoupling of ArB(OH)2. *Appl. Organometal. Chem.* **2015**, *29*, 439–442.
7. Camacho, A., Martín-García, I., Contreras-Celedón, C., Chacón-García' L., Alonso, F. *Catalysis, Science and Technology* **2017**. Aceptado.

Organic electrosynthesis: an alternative to green organic redox reactions with synthetic potential

Dr. Bernardo A. Frontana Uribe

Centro Conjunto de Investigación en Química Orgánica UAEMéx-UNAM. Km 14.5 Carretera Toluca-Atlacomulco, Toluca Estado de México 50200. Email: bafrontu@unam.mx

In this talk the main aspects that made organic electrosynthesis as a promising method in green organic synthesis will be discussed. Cost, advantages and disadvantages, as well as some representative examples from literature and the research group that demonstrate that organic electrosynthesis is in a renaissance period.

Acknowledgements. To CONACYT project 179356 for the funding

Referencias

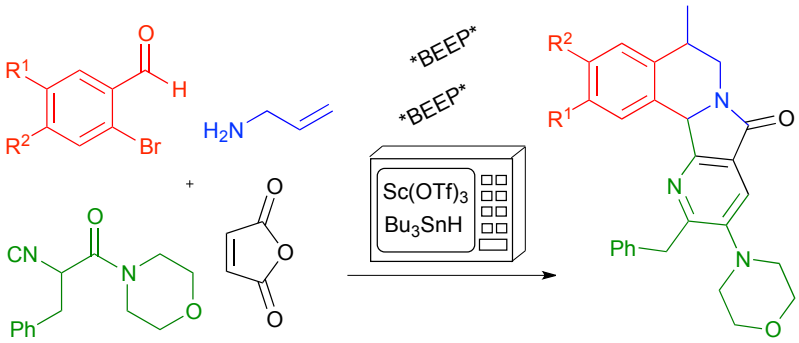
1. Frontana-Uribe, B. A.; Little, R. D.; Ibanez, J. G.; Palma, A.; Vasquez-Medrano, R. *Green Chemistry*, **2010**, 12, 2099-2119.
2. Waldvogel, S. R.; Janza, B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 7122 – 7123.
3. Horn, E.J.; Rosen, B. R.; Baran, P. S. *ACS Cent. Sci.* **2016**, 2, 302–308.

Síntesis rápida de heterociclos fusionados por Reacciones de multicomponentes, procesos one-pot.

Eduardo GONZÁLEZ-ZAMORA

Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Laboratorio R-103, San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina Iztapalapa, C.P. 09340, Ciudad de México, CDMX, e-mail: egz@xanum.uam.mx

La rápida generación de diversidad y complexidad molecular a partir de materiales de partida accesibles, es un tema contemporáneo en la práctica de síntesis orgánica moderna. En este contexto, la combinación de una reacción de muticomponentes con un proceso eficiente de pos-transformación se ha convertido en una herramienta muy poderosa en la síntesis de compuestos heterocíclicos altamente funcionalizados. Una gran variedad de reacciones que incluyen condensaciones, ciclaciones por metátesis, cicloadiciones, macrociclizaciones, S_NAr, radicales libres, etc., se han combinado con reacciones de multicomponentes basadas en isonitrilos para la construcción eficiente de plataformas químicas en ambientes químicos completamente amigables con el medio ambiente.[1] Esta presentación, mostrará algunas contribuciones recientes en el área de síntesis de heterociclos fusionados del tipo pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-onas de interés farmacéutico, haciendo uso de reacciones de multicomponentes y procesos con gran economía atómica (procesos verdes, procesos one-pot).[2]



Referencias

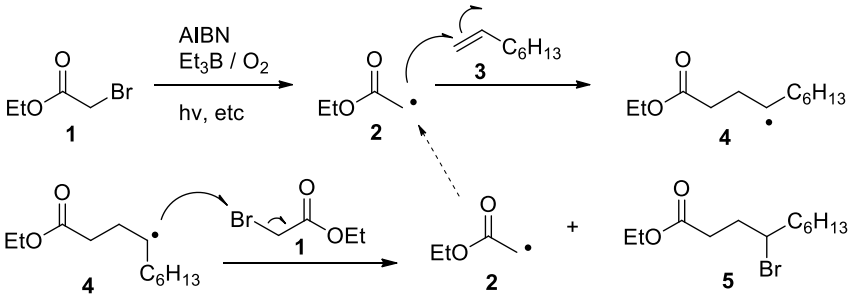
1. J. D. Sunderhaus and S. F. Martin. *Chem, Eur, J,* **2009**, *15*, 1300.
2. (a) A. Zamudio-Medina, M. C. García-González, A. Gutiérez-Carrillo, E. González-Zamora *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 627–629; (b) Ó. Vázquez-Vera, J. S. Sánchez-Badillo, A. Islas-Jácome, M. A. Rentería-Gómez, S. Pharande, C. J. Cortes-García, M. A. Rincón-Guevara, I. A. Ibarra, R. Gámez-Montaño, and E. González-Zamora, *Org. Biomol. Chem*. **2017**, *15*, 2363-2369.

Reacciones radicalarias de transferencia de átomo aplicadas a la síntesis de la (±)-tiloforina y de compuestos 1,4-dicarbonílicos

Dr. Ever A. Blé González
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, DACB Carret. Cunduacán-Jalpa Km. 1.5 CP 86690.
ble_49@hotmail.com

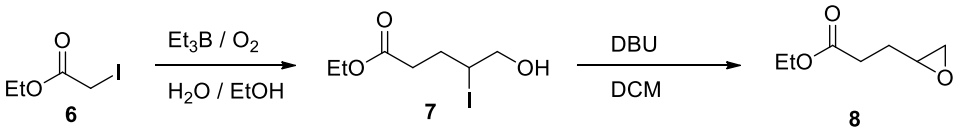
Las reacciones de transferencia de átomo (RTA o ATRA, por sus siglas en inglés) remontan su origen al año 1937 cuando Kharasch y colaboradores observaron que al agregar pequeñas cantidades de peróxido en las adiciones de HBr a alquenos no simétricos, se obtenía mayoritariamente el producto anti-Markovnikov. Por otra parte, cuando no había presencia de peróxidos ni de oxígeno, el producto de adición Markovnikov, que sigue un mecanismo iónico, era el mayoritario. Debido a la obtención de estos productos inesperados, ellos introdujeron un nuevo término al cual denominaron "efecto peróxido".

Desde que las reacciones ATRA fueron descubiertas, se han llevado a cabo diversos trabajos en los cuales se emplea este tipo de reacción. Una de las primeras reacciones para la formación de enlaces C-C fue la reportada por Kharasch y colaboradores, en la cual utilizaron el bromoacetato de etilo **1** como precursor radicalario, formándose el radical electrofílico 2, al cual lo hicieron reaccionar con el 1-octeno **3** lo que dio lugar al radical **4**, que finalmente reacciona con una molécula de materia prima (**1**), produciendo el 4-bromodecanoato de etilo **5** y regenerando el radical electrofílico **2**, que propaga la reacción en cadena (Esquema 1).[1]



Esquema 1. Reacción de transferencia de átomo.

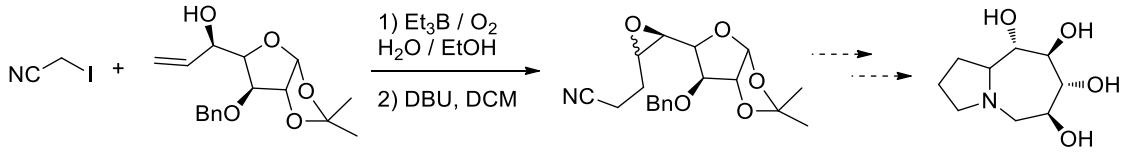
Recientemente, en nuestro grupo de investigación hemos trabajado en algunas aplicaciones de este tipo de transformaciones. Más concretamente, hemos desarrollado una nueva secuencia radicalaria-iónica para la obtención de epóxidos a partir de yodoésteres y alcoholes alílicos (Esquema 2).[2] El primer paso consiste en llevar a cabo la reacción radicalaria de transferencia de átomo, posteriormente, la halohidrina **7** es sometida a condiciones básicas (one pot) para llevar a cabo la formación del epóxido **8**, llevándose a cabo, de esta manera la etapa iónica.



Esquema 2. Secuencia radicalaria-iónica para la obtención de epóxidos.

La reacción anterior ha demostrado ser eficaz y ha podido ser empleada con alcoholes alílicos complejos como **10**, sobre el cual se aplicó dicha secuencia para obtener el epóxido **11**, precursor de **12**, un alcaloide polihidroxilado con actividad biológica (Esquema 3).

[1] Kharasch, M. S.; Skell, P. S.; Fisher, P. J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 1055.
[2] Peralta-Hernández, E.; Cortezano-Arellano, O.; Cordero-Vargas, A. Tetrahedron Lett. 2011, 52, 6899.



Esquema 3. Reacción de transferencia de átomo y epoxidación.

Debido a la gran versatilidad de las reacciones de transferencia, en este trabajo se utilizó esta reacción como paso clave para llevar a cabo la síntesis formal de la (±)-tiloforina (Figura 1), un alcaloide que fue aislado de la planta tilofora indica.[3] La importancia de este tipo de alcaloide está apoyada en sus actividades biológicas, tales como: antiinflamatorias,[4] antibacteriales,[5] anticancerígenas[6] y antihistamínicas,[7] entre otras.[8]

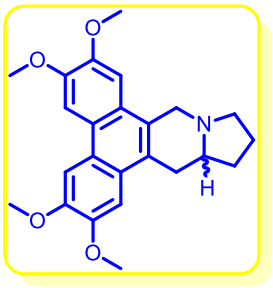
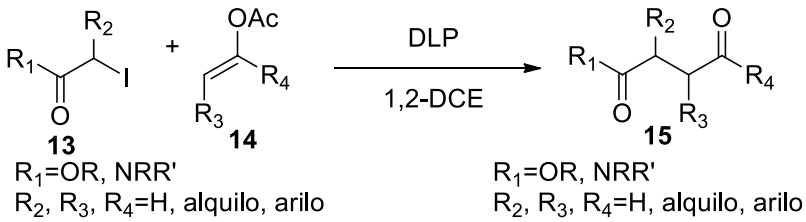


Figura 1. Estructura de la (±)-tiloforina.

Por otra parte, en este proyecto se trabajó en el desarrollo de una secuencia radicalaria-iónica para la obtención de compuestos 1,4-dicarbonilicos, los cuales son intermediarios importantes para la síntesis de moléculas más complejas. Esta metodología utiliza la reacción de transferencia de átomo para la formación de éstos compuestos, teniendo como gran ventaja que los compuestos 1,4-dicarbonílicos se obtienen en un solo paso de reacción a partir de α-yodocarbonilos (**13**) y de acetatos de enol (**14**) de fácil acceso (Esquema 4).



Esquema 4. Formación del enol y reacción de transferencia de átomo.

[3] Komatsu, H.; Watanabe, M.; Ohyama, M.; Enya, T.; Koyama, K.; Kanazawa, T.; Kawahara, N.; Sugimura, T.; Wakabayashi, K. J. Med.Chem. 2001, 44, 1833.

[4] a) Cheng-Wei Y.; Ta-Hsien, C.; Pei-Lin W.; Huang, W.H.; Shiow-Ju L. Biochem. Biophys. Res. 2007, 354, 942 . b)Gopalakrishnan C, Shankaranarayan D, Kameswaran L, Natarajan S. Indian J. Med. Res. 1979, 69, 513.

[5] Bharathi B.; Manimegalai D.; Arumugam P.; Swamidoss, D. G. Drug Invention Today., 2010, 2,402.

[6] Chia-Mao W.; Cheng-Wei Y.; Yue-Zhi L.; Ta-Hsien C.; Pei-Lin W.; Yu- Sheng C.; Shiow-Ju L. Biochem. Biophys. Res. Comm., 2009, 386, 1, 140.

[7] a) Govindachari, T. R.; Viswanathan, N.; Heterocycles 1978, 11, 587. b)Li, Z.; Jin, Z.; Huang, R. Synthesis 2001, 16, 2365.

[8] Gupta, M.; Mukhtar H. M.; Ahmad S. J. Pharm. Sci. & Res.2010, 2, 401.

Metabolómica por Espectrometría de Masas

Dr. Crescencio Rodriguez Flores

Bruker Mexicana SA de CV, Concepción Beistegui1402, Narvarte Poniente, 03020, Ciudad de Mexico
crescencio.rodriguez@bruker.com

Las determinaciones de metabolitos han sido llevadas a cabo durante décadas debido a la importancia regulatoria fundamental de los metabolitos como componentes de las vías bioquímicas, la importancia de ciertos metabolitos en la dieta humana y su uso como marcadores de diagnóstico para una amplia gama de condiciones biológicas, incluyendo enfermedades y respuesta a tratamientos químicos.

Históricamente, la determinación de metabolitos ha sido llevada a cabo principalmente utilizando métodos espectrofotométricos que pueden detectar metabolitos simples, o por simple separación cromatográfica de una mezcla de baja complejidad. Sin embargo, en la última década se han establecido métodos que ofrecen tanto alta precisión como sensibilidad para la medición de mezclas altamente complejas. Fundamentalmente existen dos tipos de diferente enfoque para el perfil metabólico: espectrometría de masas y RMN

La obtención de perfiles metabólicos por espectrometría de masas intrínsecamente genera una gran cantidad de datos complejos. Un simple experimento MS puede generar miles de espectros MS/MS in minutos y un proyecto puede adquirir millones de espectros. Estos sets de datos son demasiado complejos para un análisis manual, por lo que es esencial la utilización de software bio-informáticos y bases de datos confiables y de alta calidad.

Los proyectos en metabolómica son más exitosos cuando están equipados con instrumentos potentes y robustos que generan datos de alta calidad y software de análisis que procesan estos datos para desbloquear ideas. Estas herramientas deben permitir al investigador generar descripciones altamente resueltas de la composición de la muestra, examinar los componentes a gran profundidad, identificar los metabolitos con confianza y asignar correctamente la relevancia biológica.

En esta presentación se mostrara el flujo de trabajo utilizando espectrometría de masas, las herramientas instrumentales y software desarrollados para llegar a profundidad en estudios metabolómicos.

Referencias

1. Barsch, A.; Metabolomics @ Bruker Poster Hall Edition 3; Bruker, Germany, **2016**
2. Fernie, A.R.; Trethewey, R.N.; Willmitzer, L.; *Nat Rev Mol Cell Biol*. **2004**, 5, 763-769.
3. Wang, M.; Carver, J.J., et al.; *Nat Biotech*. **2016**, 34, 828-837.

Biomasa y productos naturales: Alternativa para la obtención de moléculas de interés biológico e industrial

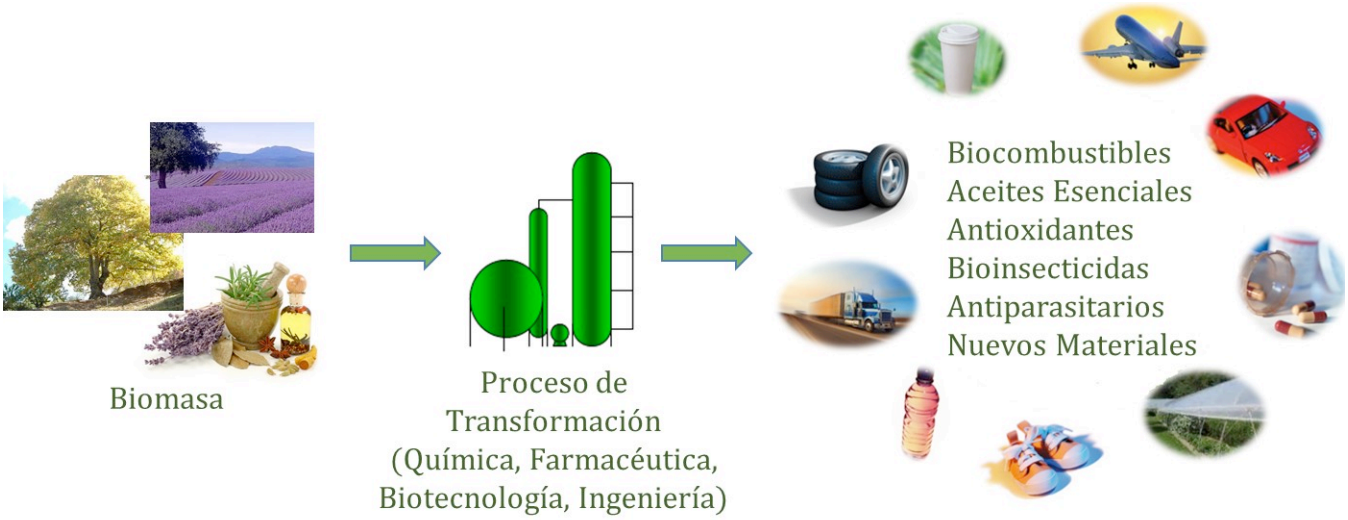
Joaquín González Marrero

Instituto Politécnico Nacional, UPIIG, Av. Mineral de Valenciana, No. 200, Col. Fracc. Industrial Puerto Interior, C.P. 36275 Silao de la Victoria, Guanajuato, México. E-mail: jgonzalezm@ipn.mx

El término biomasa engloba toda la materia orgánica que se encuentra disponible en una base renovable o recurrente. Además de proporcionar alimentos, forrajes y energía, la biomasa ha sido empleada a través de la historia para extraer una valiosa cantidad de productos tales como fármacos, saborizantes, fragancias, entre otros. Se calcula que la producción actual a nivel mundial de químicos y polímeros basados en la biomasa (excluidos los biocombustibles) es de alrededor de 50 millones de toneladas [1].

Desde las últimas décadas del siglo XX existe un importante esfuerzo por impulsar la conversión de biomasa a productos químicos, como alternativa al petróleo y sus derivados, tanto en el sector industrial como en el académico. La mayoría de los productos orgánicos usados actualmente provienen de los combustibles fósiles, sin embargo, existe un importante esfuerzo por impulsar la conversión de biomasa a productos químicos, como alternativa al petróleo y sus derivados, tanto en el sector industrial como en el académico. Estos esfuerzos se han incrementado recientemente, debido a varios factores como los problemas de escasez de reservas, las numerosas desventajas medioambientales que genera el uso de estos recursos fósiles y la demanda por parte de los consumidores de productos más amigables con el medio ambiente. En este punto, se define la biorefinería como una estructura que integra procesos de conversión de biomasa para producir combustibles, energía y productos químicos [2-4].

Nuestro grupo de investigación está compuesto por investigadores de diferentes disciplinas, que intenta aprovechar las Plantas Aromáticas y Medicinales del Estado de Guanajuato como fuente de productos de elevado valor añadido, y de gran interés principalmente para las industrias farmacéutica y cosmética. Se describirán los avances obtenidos hasta el momento por nuestro grupo de investigación en el campo de los biocombustibles, aceites esenciales, antioxidantes, bioinsecticidas, agentes antiparasitarios y nuevos materiales.



Referencias

1. Kamm, B.; Gruber, P.; Kamm M. [ed.]. *Biorefineries - Industrial Processes and Products*; Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
2. Wang, J.; Xi, J.; Wang, Y. *Green Chemistry* **2015**, *17*, 737–451.
3. Morais, A.R.C.; Da Costa Lopes, A.M.; Bogel-Lukasik, R. *Chemical Reviews* **2015**, *115*, 3–27.
4. Zhang, X.; Wilson, K.; Lee, A.F. *Chemical Reviews* **2016**, *116*, 12328–12368.

El carbono no es como lo pintan

Gabriel Merino
Departamento de Física Aplicada
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados Unidad Mérida
gmerino@cinvestav.mx

La química del carbono es exquisita, le basta combinarse con media docena de otros elementos para dar lugar a cadenas, anillos y poliedros, los cuales constituyen parte de lo que percibimos. Para ello existen básicamente dos reglas de construcción. La primera es que el máximo número de átomos ligados al carbono son cuatro (la tetracoordinación del carbono). La segunda es que todos los carbonos tetracoordinados adoptan un arreglo tetraédrico. Esta regularidad estructural y la aparente ausencia de excepciones a la regla fueron el motor principal que permitió a la Química Orgánica crecer y consolidarse durante el siglo XX.

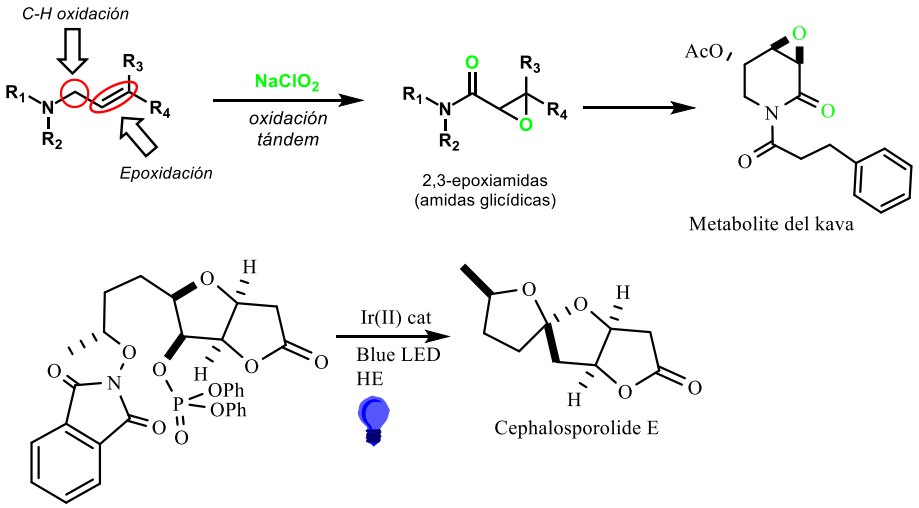
Sin embargo, hoy es posible hallar en la literatura sistemas que poseen átomos de carbono pentacoordinados, hexacoordinados e incluso heptacoordinados. Es más, se han capturado sistemas que poseen átomos de carbono tetracoordinados pero planos. Lo anterior va de la mano con el desarrollo de nuevos modelos para entender la naturaleza del enlace de estas moléculas “exóticas” y de un cambio en nuestra forma *de entender la Química* del Carbono. Así, el objetivo de esta plática es mostrar que la Química de este elemento va más allá de tetraedros.

Por otro lado, si bien el estudio de moléculas de carbono no clásicas ha sido un tema central en nuestro grupo de investigación, también hemos desarrollado herramientas que nos permiten analizar conceptos como el de enlace químico y aromaticidad o explorar la superficie de energía potencial de un sistema molecular. A su vez hemos empleado las herramientas computacionales disponibles para elucidar mecanismos de diversas reacciones o bien calcular espectros de resonancia magnética nuclear para soportar la asignación de la estructura. Todo esto será discutido brevemente en la segunda parte de la charla.

Síntesis total de productos naturales biológicamente activos impulsada por la tentativa de desarrollo de nuevos métodos sintéticos

Dr. Fernando Sartillo Piscil

Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
fernando.sartillo@correo.buap.mx



En los últimos años, los químicos enfocados en síntesis orgánica, han encontrado en el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas la justificación perfecta para realizar síntesis total. Sin embargo, éste quehacer científico demanda enormes esfuerzos para lograr síntesis con el enfoque menos contaminante posible. Para este fin, se han desarrollado desde reactivos, disolventes, catalizadores y, por su puesto, estrategias sintéticas que han ofrecido algunas treguas con el medio ambiente. En este sentido, mi grupo de investigación tiene como premisa primordial lograr la síntesis total de productos naturales biológicamente activos con un enfoque económico y, sobre todo, amigable con el medio ambiente. Por un lado, hemos desarrollado metodologías sintéticas capaces de llevar a cabo C−H y C=C oxidaciones en condiciones suaves y en ausencia de metales de transición, los cuales, en su gran mayoría, además de ser muy costosos son muy contaminantes.[1] Por otro lado, para proveer la fuente carbonada principal de las moléculas objetivo y de su pureza óptica, nos hemos aprovechado de los derivados de carbohidratos comerciales y de bajo costo para usarlos como sustratos de partida.[2]

Referencias

1. Representativas referencias: (a) Fuentes, L.; Osorio, U.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Vázquez-Cabrera N.; and Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem*. **2012**, *77*, 5515. (b) Romero-Ibañ ez, J.; Xochicale-Santana, L.; Quintero, L.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Nat. Prod*. **2016**, *79*, 1174.
2. Representativa referencia: Cortezano-Arellano, O.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem*. **2015**, *80*, 2601.

CARTELES

6 y 7 de abril

CARTEL	AUTORES	TRABAJO
1	Ana Lilia Ocampo Néstor José G. Trujillo Ferrara Ruth M. López Mayorga Enrique F. Castillo Henkel Marvin A. Soriano Ursúa	Síntesis y Evaluación Biológica de un Nuevo Boroaducto con Potencial Aplicación en Incontinencia Urinaria
2	Fátima López Salazar Rubén Omar Torres Ochoa Roberto Martínez	Análogos de la Prenostodiona como Potenciales Protectores Solares
3	Luis Alberto Segura Quezada Yuvraj Vithoba Satkar César Rogelio Solorio Alvarado	Metodología para la *O*- y *C*- Arilación de Fenoles en un Paso Libre de Metales de Transición
4	Montserrat Ortiz Roa Sheila Teresita Guardado Cruz César Rogelio Solorio Alvarado	Derivados Hipoglucemiantes con Núcleo Bisguanidina
5	Jazz David Tapia Alvarado Aurora A. Aguilar Silva Alicia Reyes Arellano Francisco Díaz Cedillo David Morales Morales Alcives Avila Sorrosa	Síntesis, Caracterización y Evaluación Biológica de Compuestos Derivados de Benzotiazol Funcionalizados con Bencilsulfuros
6	María José Vargas Castro Armando Ariza Castolo	Demostración por RMN del Equilibrio Ceto-Enólico a Través de la Deuteración
7	Mario Omar García Sánchez Eli Antonio Fernández de Gortari José Luis Medina Franco	Avances en los Estudios de Relación Estructura-Actividad de Compuestos con Relevancia Epigenética
8	Ulises Alonso Carillo Arcos Susana Porcel	Oxiarilación de Ácidos Alquinóicos Mediada por Complejos de Au
9	Daniela Alejandra Morales Santos Jorge Camacho Ruiz Armando Ariza Castolo	Preparación y Análisis Estructural de Diazabiciclos así como de sus Intermediarios
10	Fernando Cuevas Remigio Irma Linzaga Elizalde	Síntesis de *β*-aril-*α*-metilen-*γ*-lactamas
11	Alexis Hernández Guadarrama Irma Linzaga Elizalde	Síntesis de γ-aminoácidos β-arilsustituidos Análogos del Baclofen
12	Erick Iván Martínez Toto Cesar Eustaquio Armenta José Luis Viveros Ceballos José Mario Ordóñez Palacios	Síntesis Estereoselectiva de Ácidos α-aminofosfónicos Cíclicos
13	Ivan Omar Romero Estudillo Alicia Boto Castro	Modificación Selectiva de Péptidos a Través de Procesos Dominó
14	Omar Ramos Rodríguez Mariana Ramírez Gaytán Virginia Vázquez Sarmiento Ángel Ramos Organillo	Funcionalización del 2-(etiltio)-1H-benzimidazol con Derivados del Ácido Cinámico
15	Fernando Obledo Benicio Ángel Andrés Ramos Organillo María Merced Romero Chávez Nancy Evelyn Magaña Vergara Roberto Muñiz Valencia	Caracterización de Nuevos Heterociclos a Partir de Bencimidazoles 2-sustituidos con Posible Actividad Antioxidante
16	Alan Carrasco Carballo Ma. Guadalupe Hernández Linares Jesús Sandoval Ramírez Maricela Rodríguez Acosta	Estrategias Sintéticas Accesibles para la Obtención de Alcaloides de Laxogenina

17	Guiee Niza López Castillo Ma. Guadalupe Hernández Linares Alan Carrasco Carballo Sarai Ramírez González	Síntesis de Precursores *bis*-esteroidales a Partir de Hecogenina
18	Ilse Daniela Monroy Nicolás Alan Carrasco Carballo Ma. Guadalupe Hernández Linares Maura Cárdenas García	Oxidación Selectiva de Esteroides
19	Luceny Yazmin Villareal Ceballos Jaime Gálvez Jairo Quiroga Rodrigo Abonia Braulio Insuasty	Síntesis de Nuevos Derivados Pirrolidínicos Pentasustituidos Mediante Cicloadición 1,3-dipolar
20	Urbano Osorio Nieto Laura Y. Vázquez Amaya Leticia Quintero Cortés Fernando Sartillo Piscil	Síntesis Diastereoselectiva Directa de Amidas Glicídicas y Síntesis Total con Asignación de Configuración Absoluta del Alcaloide 3*α*,4*α*-epoxi-5*β*-pipermetistina Derivado *del Piper Methysticum*
22	Erick Odín González Helguera H. Kenneth Vargas Merino Etelvina Gándara Zamorano Ma. Guadalupe Hernández Linares Alan Carrasco Carballo	Optimización de la Apertura del Espirocetal Sapogenínico para la Obtención de 23-acetilsapogeninas
23	Gabriel Guerrero Luna Ma. Guadalupe Hernández Linares Jesús Sandoval Ramírez Luis Sánchez Sánchez Ma. Luisa Escobar Sánchez Alan Carrasco Carballo	Síntesis de la 3,6-dioxima de Diosgenina y Evaluación de su Actividad Antiproliferativa en Líneas Celulares de Cáncer Cérvicouterino
24	Velayudham Ramadoss César Rogelio Solorio Alvarado	Total Synthesis of Analogue of Kealiquinone
25	Luis Alberto Melo Hernández Myrna Déciga Campos HéctorTorres Gómez Bernhard Wünsch Dirk Schepmann Gabriel Navarrete Vázquez	Síntesis de Benzamidas Piperidinicas Análogas de Haloperidol y su Afinidad *in vitro* e *in silico* sobre el Receptor σ_1
26	Edgar Rosales Ortega Xin Xie Gabriel Navarrete Vázquez	Síntesis, simulación computacional farmacodinámica y farmacocinética de bencilidentiazolidindionas derivadas de vainillina
28	Lorena Cabrera Rodríguez Daniel Insuasty Rodrigo Abonia Braulio Insuasty Jairo Quiroga Kenneth Laali	Síntesis de Derivados Quinolínicos de la Curcumina
29	José Luis Viveros Ceballos Francisco J. Sayago Carlos Cativiela Mario Ordóñez	Síntesis de Análogos Conformacionalmente Restringidos de DOPA^{P}
30	Alberto Marbán González Mario Ordóñez Palacios	Síntesis de Bisfosfonatos *N*-sustituidos
31	Miguel Ángel Herrera Rueda Samuel Estrada Soto Fabiola Chávez Silva Hugo Tlahuext Romero Paolo Paoli Gabriel Navarrete Vázquez	Diseño, Síntesis y Caracterización Farmacológica de Azaheterociclos y Carbociclos con Acción Antidiabética
32	Rosario Tavera Hernández Jesús Javier Alvarado Sansininea Manuel Jiménez Estrada	Obtención de Nitroderivados a Partir de Flavonoides con Actividad Citotóxica

33	Marcos Córdova de la Cruz Ever A. Blé González	Evaluación Antiinflamatoria y Antimicrobiana de Cocoba
34	Ma. Guadalupe Hernández Linares Alan Carrasco Carballo Agustín Aragón García Cecilia B. Pérez Torres Héctor Bernal Mendoza Jesús López Olguín	Perfil Fitoquímico de Argemone Mexicana para su Uso como Plaguicida Agroecológico. Análisis por RMN, IR y Espectrometría de Masas
35	Thalia Delgado Aguilar Xin Xie Gabriel Navarrete Vázquez	Síntesis y Evaluación in vitro y Virtual de la Afinidad de Barbituratos y Tiazolidin-2,4-dionas sobre GPR-40
36	David Chávez Flores Alejandro Sustaita Rodríguez Gerardo Zaragoza Galán Alejandro A. Camacho Dávila José Carlos Espinoza Hicks	Epoxidación Enzimática de Aceites Vegetales Altamente Insaturados en Sistemas Bifásicos
37	Cintya Valerio Cárdenas David Morales Morales	Síntesis, Caracterización y Evaluación Citotóxica de Compuestos Ru(II) Incluyendo Ligantes Ditiocarbamatos
38	Kevin Arturo Juárez Ornelas César Rogelio Solorio Alvarado	Síntesis de Indol Mediada por Reactivos de Koser
39	Alejandro Castro Corona Jorge Cruz Ericka Santacruz Saúl Tlecuitl	Preparación de Alcoholes Homoalílicos y su Aplicación en la Síntesis Divergente de Ciclos de Cinco y Seis Miembros
40	Agobardo Cárdenas Chaparro Elisa Leyva Socorro Leyva Ramos Rogelio Jiménez Castaño Telma A. de Luna Méndez	Síntesis de Benzofuroxanos a Partir de o-halonitrobencenos
41	Blanca Colín Lozano Samuel Estrada Soto Fabiola Chávez Silva Abraham Gutierrez Hernández Litzia Cerón Romero Julio Cesar Almanza Pérez Emanuel Hernández Núñez Xin Xie Umberto Mura Gabriel Navarrete Vázquez	Diseño, Síntesis y Evaluación Antidiabética in Combo de Derivados de Ácido Fenilpropiónico con Acción Polifarmacológica
42	José de Jesús García González Pradip D. Nahide César Rogelio Solorio Alvarado	Síntesis y Evaluación Biológica de 2-aril-4-ariloxiqunolinas como Fungicidas
43	Julio Alberto Colorado Campos Daisy Gabriela Murillo Yanes Erika Madeleyne Ramos Rivera Miguel Ángel Vilchis Reyes Luis Fernando Roa de la Fuente Cuauhtémoc Alvarado Sánchez	Síntesis de la (E)-chalcona Mediante Química Verde

44	Alejandra Pérez Nava J. Betzabe González Campos Josué D. Mota Morales Mario Valle Sánchez Luis Chacón García	Anclaje de Biopolímeros para la Formación de Entidades 3D
45	Mario Valle Sánchez Luis Chacón García	Supermoléculas Derivadas de Productos Naturales
46	Quirino Torres Sauret Pascual Pedraza Montero José del Carmen Méndez Moreno Ma. Teresa Flores Dorantes Luis Fernando Roa de la Fuente Cuauhtémoc Alvarado Sánchez Patricia Mendoza Lorenzo	Síntesis de Análogos de Heterochalconas y su Evaluación Antibiótica
47	Silvano Cruz Gregorio Victoria Rodríguez Tzompantzi Leticia Quintero Cortes Fernando Sartillo Piscil Rosa L. Meza Leon	Uso de la Catálisis Fotorredox en la Síntesis Formal Estereoselectiva de la (+)-Muscarina
48	Victoria Rodríguez Tzompantzi Leticia Quintero Cortes Silvano Cruz Gregorio Fernando Sartillo Piscil	Dimerización Espontánea de Cetonas α,β-insaturadas Derivadas de Glucofuranosa Vía una Reacción Hetero-Diels-Alder
49	Yunuen Erandi Torres Zamudio Lemuel Pérez Picaso Andrés Aguirre Cruz Adolfo López Torres	Determinación y Extracción de Saponinas en el Extracto Hidroalcolhólico de Tallos de Smilax sp
50	Yureli Chilguils Pérez Lemuel Pérez Picaso Omar Viñas Bravo María de los A. Martínez Rivera	Síntesis de Ésteres N-benzoilvalilmetílicos
51	M. Elena Hernández Flores Raquel Cariño Cortés Heraclio López Ruiz Susana Rojas Lima Carlos M. Cerda-García Rojas Pedro Joseph Nathan J. Martín Torres Valencia	Actividad Antinociceptiva del Ibuprofenato de β-sitosterilo
52	Carlos Martínez Conde Samuel Estrada Soto Héctor Torres Gómez Gabriel Navarrete Vázquez	Preparación y Evaluación Farmacológica in Silico de Homólogos Inferiores de Fenformina
53	Adriana Ortiz León J. MartínTorres Valencia José G. Alvarado Rodríguez Carlos M. Cerda-García Rojas Pedro Joseph Nathan	Estereoquímica de la Cicloadición 1,3-dipolar de Diazometano al Acetato de Mexicanina I, Helenalina y Acetato de Helenalina
54	Ángel Palillero Cisneros Mercedes Bedolla Medrano Mario Ordóñez Palacios	Síntesis Práctica de Isoindolin-1-onas e Isobenzofuran-1-onas

55	Carlos Heberto Escalante Pérez Eder I. Martínez Mora Francisco Delgado Joaquín Tamariz	Síntesis de Pirrolizinas Vía Secuencia de Adición de Michael-Ciclación
56	Marissa M. Morales Mora F. Javier Velázquez Sánchez M. Laura A. Orea Flores Jorge R. Juárez Posadas M. Rayo G. Guevara Villa J. Jaime Vázquez Bravo	Cicloadición [2+2] de Dos Chalconas por Mecanosíntesis
57	Saúl Frías Puente Carlos Espinoza Hicks Joaquín Tamariz	Diseño de Dienos Exocíclicos de Imidazolonas Quirales y Aplicaciones Sintéticas
58	Jacqueline Jiménez Hernández Martín Murillo Estibaliz Sansinenea Aurelio Ortiz	α-Alquilación Organocatalítica Asimétrica de Aldehídos
59	Isaías Moha Solís Elizabeth Argüello García Cintya Valerio Cárdenas	Efecto del $Al_2(SO_4)_3$ Sobre el Material Lignocelulósico del Camalote para la Adsorción del Petróleo en Agua
60	Iván Antonio Chan Cua Teresa Noemí Cruz May Patricia Quintana Owen Emanuel Hernández Núñez	Caracterización Fisicoquímica de la Resina Protium Copal Encontrada en Pigmentos Arqueológicos
61	Patricia de la Cruz, Burelo José A. Azamar Barrios Emanuel Hernández Núñez	Esterificación de Celulosa Obtenida de Residuos de Piña (Ananas comosus) Libre de Solvente
62	Perla Guillén Heredia Melisa Tapia Juárez Claudia A. Contreras Celedón	Síntesis de Benzocarbazoles Catalizada por PdNPs-DNA
63	Alejandro Islas Jácome Elí Sánchez González Alfredo López Olvera Olivia Monroy Julia Aguilar Pliego J. Gabriel Flores Mónica A. Rincón Guevara Eduardo González Zamora Braulio González Molina Ilich A. Ibarra	Síntesis de Vainillina Vía Catalítica con un Cu(II)-Metal-Organic-Polyhedron
64	Alejandro Islas Jácome Oscar Vázquez Vera Jorge S. Sánchez Badillo Manuel A. Rentería Gómez Shrikant G. Pharande Carlos J. Cortes García Mónica A. Rincón Guevara Ilich A. Ibarra Rocío Gámez Montaño Eduardo González Zamora	Síntesis Orientada a la Diversidad de aza-análogos de (±)-nuevamina, (±)-lennoxamina y Magallanesina vía Ugi-3CR / aza Diels-Alder / Pommeranz-Fritsch
65	Manuel Jesús Aké García Miguel Ángel Ruíz Gómez Carolina Tabasco Novelo Emanuel Hernández Núñez	Síntesis de 1,3-oxazinas Utilizando Nanopartículas de Fe_2O_3
66	Michelle Medina Toledo H. Moreno Díaz R. Martínez Pascual F. Javier Díaz Coutiño	Diseño, Síntesis y Evaluación in Sílico de Derivados Benzoxazol-4-bencencarbamida

67	Aarón Mendieta Moctezuma Gabriel Vázquez Catalina Rugerio Elvia Becerra Fabiola Jiménez María del Carmen Cruz Joaquín Tamariz	Síntesis de Derivados Hidroxialil y Oxiacetatos de Xantona como Inhibidores de Alfa-glucosidasa
68	Saúl Noriega Medellín Elisa Leyva Edgar Moctezuma	Identificación de Intermediarios en la Degradación Fotoquímica y Fotocatalítica de Omeprazol Mediante CG-MS
69	Heraclio López Ruiz Lizbeth Juárez Guerra Susana Rojas Lima Luis Humberto Mendoza Huizar J. Martín Torres Valencia	Búsqueda de Nuevos Semiconductores Orgánicos con el Fragmento Benzoxazol
70	María A. Fernández Herrera J. Ciciolil Hilario Martínez Reyna Zeferino Díaz Miguel A. Muñoz Hernández Ma. Guadalupe Hernández Linares José Luis Cabellos Gabriel Merino Jesús Sandoval Ramírez Zhendong Jin	Apertura Regioselectiva del Anillo E espirostánico en Sapogeninas Esteroidales
71	Ana Isabel Ahuja Casarín Sara Montiel Smith Penélope Maerino Montiel Socorro Meza Reyes	Formación de Espiroesteroides Conteniendo un Grupo Benzotiazolina
72	Mariana Macías Alonso Elizabeth Mireles Karina Romero Hernández Vianey B. Santoyo Claudia Pérez Joscelyne Muñoz	Efecto del Secado sobre la Concentración de Polifenoles en Yaca (*Artocarpus heterophyllus*)
73	Guadalupe Alejandra Montes Frausto Brenda K. Aguillón Estrada José Cornejo Rico Joaquín G. Marerro Víctor Aguirre Armenta Mariana Macías Alonso Soraya Osegueda Robles	Obtención de Aceites Esenciales en un Alambique de Diseño Propio

Síntesis y evaluación biológica de un nuevo boroaducto con potencial aplicación en incontinencia urinaria

Ana Lilia Ocampo Néstor[a], José G. Trujillo Ferrara[a], Ruth M. López Mayorga[b], Enrique F. Castillo Henkel[b], Marvin A. Soriano Ursúa[a]

Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. Plan de San Luis y Díaz Mirón s/n, México City, Del. Miguel Hidalgo, México. [a] Departamentos de Fisiología y Bioquímica, [b] Departamento de Fisiopatología cardiovascular

lucediangelo@live.com.mx

Palabras clave: Organoborados, incontinencia urinaria, química medicinal

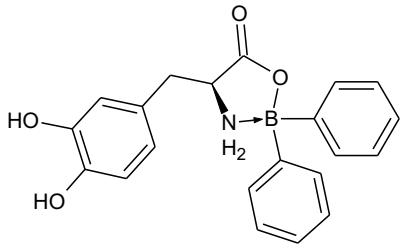
Introducción

La estimulación del receptor β3 adrenérgico induce una variedad de efectos farmacológicos tales como un aumento de la oxidación de las grasas, mejora del gasto energético y mejora de la captación de glucosa mediada por insulina, relajación del músculo detrusor de la vejiga. Por lo tanto, se han sugerido nuevas aplicaciones terapéuticas de los agonistas β3 adrenérgicos en el tratamiento de la vejiga hiperactiva, así como en los trastornos del metabolismo humano.

Resultados y Discusión

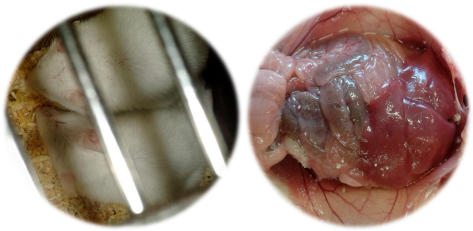
Se sintetizó y caracterización un nuevo boroaducto de levodopa y se determinó su DL_{50} en ratones CD1 mediante el método de lorke. Se estandarizó el modelo de órgano aislado de vejiga de rata Wistar para demostrar la efectividad del compuesto sobre el receptor adrenérgico β3 y su efecto relajante o contractor sobre el músculo liso vesical.

Figura 1. Estructura química y características del compuesto sintetizado



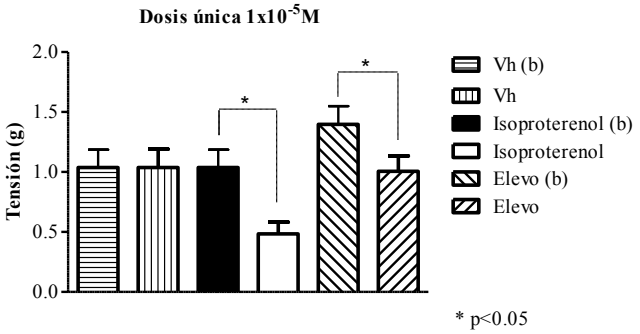
- **Punto de fusión** 264-266°C
- **Rendimiento de reacción** 55.7%
- **Pureza** >99%
- **Peso Molecular** 361.148539 Da/ $C_{21}H_{20}BNO_4$
- **Análisis elemental:**
  Teórico $C_{21}H_{20}BNO_4$ Experimental $C_{20.5355}H_{19.61}N$
- **RMN ^{11}B** (7.41 ppm) correspondiente al Boro tetracoordinado
- **Espectrometría de masa** m/z 384.1377 $[M+Na]^+$

Figura 2. Determinación de la dosis letal media



DL_{50} = 227.6 mg/kg

Figura 3. Evaluación biológica en músculo liso vesical



Conclusiones

Acorde a la clasificación de tóxicos CYTED el compuesto sintetizado se considera una sustancia moderadamente tóxica. La adición de una única concentración ($1x10^{-5}$M) del compuesto Elevo e isoproterenol, relajan significativamente el tejido vesical, mientras que el vehículo EtOH no modifica la contracción del tejido. La relajación del músculo vesical, basado en los estudios *in sílico*, es potencialmente debido a la estimulación del receptor beta 3 adrenérgico. Actualmente se están culminando pruebas de bloqueo selectivo de receptores adrenérgicos para elucidar el mecanismo del presente compuesto.

Referencias

1. Cernecka H, Pradidarcheep W, Lamers WH, Schmidt M, Michel MC. Rat β3-adrenoceptor protein expression: Antibody validation and distribution in rat gastrointestinal and urogenital tissues. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2014;387(11):1117-1127. doi:10.1007/s00210-014-1039-4.
2. Hatanaka T, Ukai M, Watanabe M, et al. In vitro and in vivo pharmacological profile of the selective β3-adrenoceptor agonist mirabegron in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2013;386(3):247-253. doi:10.1007/s00210-012-0821-4

Análogos de la Prenostodiona como potenciales protectores solares

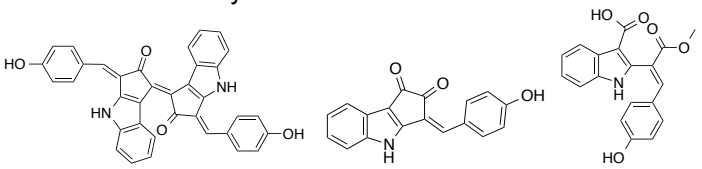
Fátima López Salazar[a], Rubén Omar Torres-Ochoa[a], Roberto Martínez[a]

[a]Instituto de Química, UNAM, Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510, Ciudad de México, México.
robmar@unam.mx

Palabras clave: indol, protector solar, prenostodiona.

Introducción

Las cianobacterias son microorganismos fotosintéticos muy importantes desde el punto de vistas ecológico, económico y evolutivo, y dependen de la energía solar para llevar a cabo sus procesos vitales normales.[1] Desde hace más de 150 años se describió en ellos la existencia de pigmentos que funcionan como protectores solares, y particularmente hace dos décadas, la estructura de dos pigmentos protectores de las radiaciones ultravioletas: la escitonemina (**a**)[2] y la nostodiona A (**b**)[3]. Recientemente, se aisló la prenostodiona(**c**)[4], como precursora biogenética de la nostodiona A y la escitonemina.



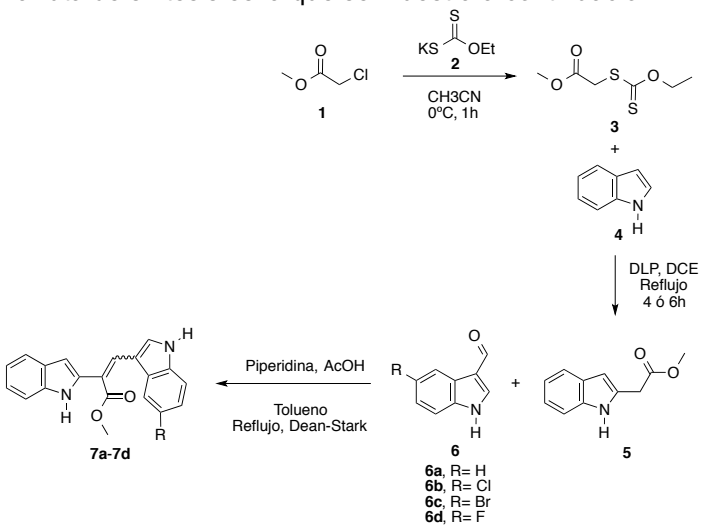
a **b** **c**

Figura 1. Pigmentos naturales en cianobacterias.

El objetivo del presente trabajo es sintetizar los análogos **7** y evaluar su actividad protectora de la irradiación solar.

Resultados y Discusión

La ruta de síntesis es la que se muestra a continuación:



Esquema 1. Ruta general de síntesis.

El xantato **3** se preparó haciendo reaccionar el cloroacetato de metilo (**1**) y la sal de potasio del ditiocarbonato de *O*-etilo (**2**), en acetonitrilo a 0°C, con un rendimiento del 96%. Después, se llevó a cabo una reacción de sustitución radical-oxidativa aromática sobre el *C*-2 del indol **4,** empleando peróxido de dilauroílo (DLP) como agente iniciador de radicales libres y oxidante, en dicloroetano (DCE) a reflujo durante un período de 4 ó 6 horas, para obtener el indol alquilado **5**.

Tiempo (h)	Eq. de xantatato (3)	Eq. de DLP	Rendimiento (%)
4	1.5	1.8	39
6	1.5	1.8	43
4	1.8	2.5	33
6	1.8	2.5	45

Tabla 1. Experimentos realizados para la síntesis de **5**

Finalmente, se llevó a cabo la reacción de condensación entre el indol alquilado **5** y el correspondiente 3-formilindol **6a-6d**, empleando piperidina y ácido acético en reflujo de tolueno, obteniendo los resultados mostrados a continuación:

Compuesto	Tiempo (h)	Eq. de 5	Eq. de 6a-6d	Rendimiento (%)
7a	1 h	1	1.05	29
7a	3h	1	1	35
7a	1h	1.05	1	39
7b	2h	1	1.05	50
7b	1h	1	1	46
7b	1h	1.05	1	39
7c	3h	1	1.05	42
7c	3h	1	1	36
7c	2h	1.05	1	29
7d	3h	1	1.05	48

Tabla 2. Condiciones de la reacción de condensación

Conclusiones

Se realizó la síntesis de los análogos de la prenostodiona (**7a-7b**) en tres pasos de reacción en bajos rendimientos. Se continuará con la síntesis de otros análogos para su posterior evaluación biológica.

Referencias

1. Rastogi, R. P.; Sinha, R. P.; Moh, S. H., *et al. J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2014**, *141*, 154-169.
2. Garcia-Pichel, F.; Castenholz, R. W. *J. Phycol.* **1991**, *27*, 395-409.
3. Kobayashi, A.; Kaiiyama, S. ichiro; Inawaka, K.; Kanzaki, H.; Kawazu, K. *Z. Naturforsch.* **1994**, *49c*, 464-470.
4. Ploutno, A.; Carmeli, S. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 544-545.
5. Badenock, J. C.; Jordan, J. A.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2759-2762.

Metodología para la *O*- y *C*- arilación de fenoles en un paso libre de metales de transición

Luis Alberto Segura Quezada, Yuvraj Vithoba Satkar, Dr. César Rogelio Solorio Alvarado

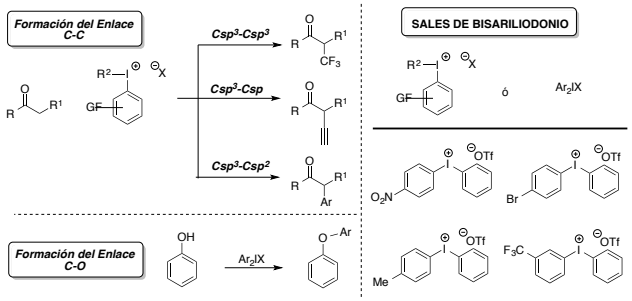
División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta s/n C.P 36050

la.seguraquezada@ugto.mx; cesarrogelio@hotmail.com

***C*-arilación de fenoles, sales de bisariliodonio, activación C-H**

Introducción

La formación de enlaces carbono-carbono pertenece a las transformaciones fundamentales de la química orgánica. Métodos eficientes para lograr los enlaces C-C son de gran importancia. En este sentido las reacciones mediadas por reactivos de I(III) han cobrado un gran interés recientemente (Esquema 1).[1]



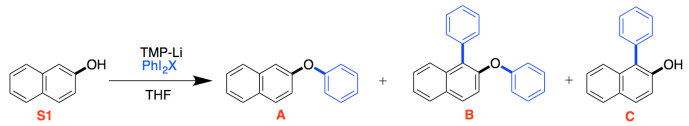
Esquema 1. Métodos representativos para la formación del enlace C-C y C-O utilizando reactivos de yodo(III).

Los fenoles son una clase importante de sustratos. Su importancia se manifiesta por su gran presencia en sustratos activos como neurotransmisores, hormonas y flavonoides.[2] Un grupo importante de estos sustratos son los arilfenoles. En este sentido pocos estudios para arilar directamente fenoles sin el uso de metales han sido descritos.

¡Resultados y Discusión

Consideramos la siguientes condiciones de reacción utilizando reactivos hipervalentes de I(III) (Tabla 1).

Tabla 1. Tabla de optimización para esta reacción .



Ensayo	Sustrato	Base	PhI_2X	Solvente	A / B / C (%)
1	S1	K_2CO_3[a]	2.5 equiv	DFM	20 / 8 / -
2	S1	K_2CO_3[a]	2.5 equiv	DFM	20/15/ -
3	S1	^{t}BuOK[a]	3.5 equiv	THF	35/28/10
4	S1	^{t}BuOK[a]	3.5 equiv	THF	33/22/ -
5	S1	^{t}BuOK[a]	3.5 equiv	DME	30/26/15
6	S1	^{t}BuOK[a]	3.5 equiv	Tolueno	20/14/ -
7	S1	^{t}BuOK[a]	3.5 equiv	MeCN	20/16/ -
8	S1	^{t}BuOK[a]	3.5 equiv	DCM	20/18 /-
9	S1	TMP-Li[a]	2.5 equiv	THF	- / 70 / -
10	S1	TMEDA[a]	3.5 equiv	DME	25/18/ -

[a]1.5 equiv de base usados. Relaciones determinadas por RMN.

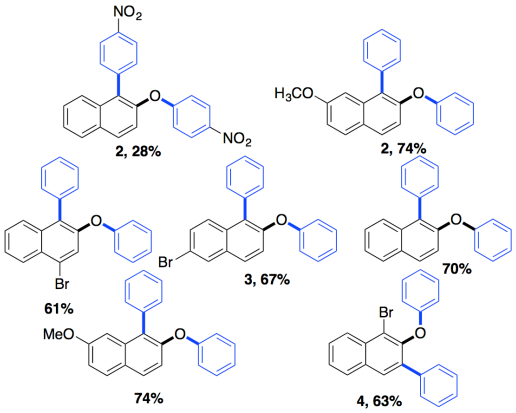
Se hicieron 10 ensayos donde se utilizaron distintos reactivos con el fin de encontrar la eficiencia de la reacción. Los ensayos se dividieron dependiendo de la base utilizada, en todos los ensayos se utilizó el mismo sustrato:

Los ensayos 1 y 2 se utilizó carbonato de calcio empleando el mismo solvente DMF y se obtuvo una mezcla del compuesto A y B.

Los ensayos del 3 al 8 se utilizó *tert*-butóxido de potasio con solventes como THF, DME, Tolueno, MeCN y DCM. Obteniendo un rendimiento no mayor al 40% en los compuestos, solo en dos casos hubo presencia de B (THF y DME).

El ensayo 10 se utilizó Tetrametiletilendiamina como base y DME como solvente, se obtuvieron los compuestos A y B en bajo rendimiento sin mostrar presencia del C.

En el caso del ensayo 9 se utilizó TMP-Li Obteniendo solamente el compuesto B en un rendimiento del 70%.



Esquema 2. Derivados de la síntesis de 2-aril-1-naftol.

Conclusiones

Hemos logrado sintetizar con éxito algunos compuestos *C*-Arilados y *O*-Arilados de fenoles, en un procedimiento de un paso.

Hemos sintetizado diferentes sales de difenilodonio sustituidas.

Estudios mecanísticos para elucidar la ruta de reacción están realizándose en nuestro laboratorio.

Referencias

Utilizar el formato de los siguientes ejemplos:

1. J. H. P. Tyman, Synthetic and Natural Phenols, Elsevier, New York, 1996.
2. C. Hoarau, T. R. R.Pettus, *Synlett*, **2003,** *1*, 127-137

Derivados hipoglucemiantes con núcleo bisguanidina

Montserrat Ortiz Roa, Sheila Teresita Guardado Cruz, César Rogelio Solorio Alvarado

División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Norial Alta s/n C.P. 36050

m.ortizroa@hotmail.com.

Palabras clave: Diabetes, Hipoglucemiantes, Bisguadinina, Metformina.

Introducción

En los últimos 20 años los casos de diabetes alrededor del mundo han aumentado significativamente. Se podría hablar de que es una epidemia que afecta tanto adultos como jóvenes y niños de todo el mundo. Por lo que la investigación encaminada a síntesis de posibles drogas hipoglucemiantes es de gran importancia hoy en día para nuestra sociedad.

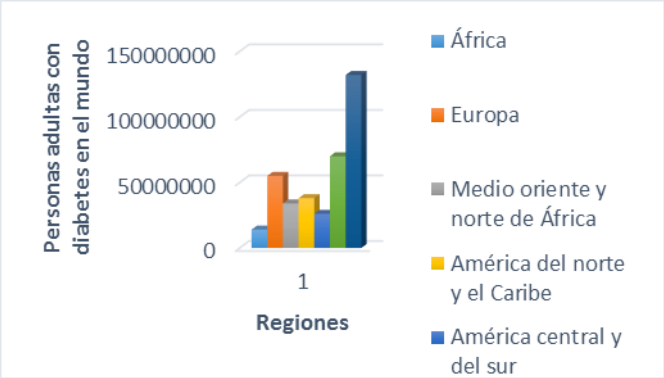
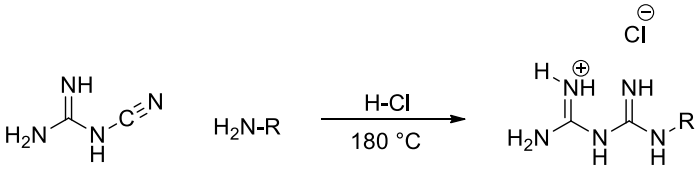


Figura 1. Gráfica de personas en el mundo con diabetes.

Teniendo en cuenta esto, se sintetizó una familia de hipoglucemiantes con núcleo bisguanidina. Para ellos se propuso una sencilla ruta sintética.



Esquema 1. Reacción general de la síntesis de hipoglucemiantes con núcleo bisguanidina.

Resultados y Discusión

Se observó que al usar una concentración de HCl 8 *M* se obtenía un porcentaje de rendimiento óptimo (99%) (Figura 2)

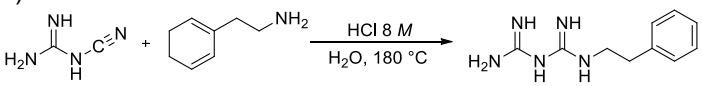
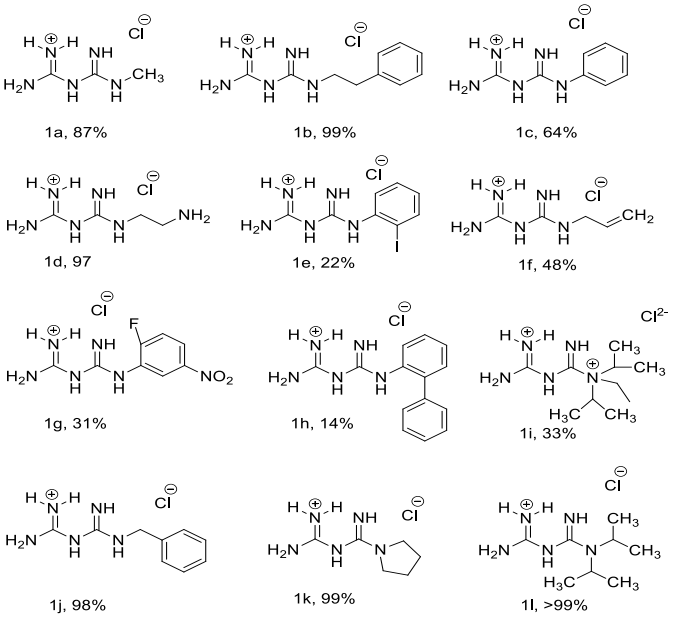


Figura 2. Reacción de prueba de concentración 8 M.

Una vez optimizada la ruta, se procedió a probarla con distintas aminas obteniendo así doce distintas bisguanidinas funcionalizadas (Esquema 2).



Esquema 2. Moléculas obtenidas y sus rendimientos luego de optimizar la ruta de síntesis.

Sujeto (Ratas Long-Evans)	Molécula y concentración	mg/dL inicial de glucosa	mg/dL final de glucosa	Porcentaje de decremento de niveles de glucosa.
Hembras	1c, 20 mg/Kg	252.5	84	49.4 %
Hembras	1b, 20 mg/Kg	219	84	16.1 %
Machos	1c, 40 mg/Kg	239	118	79.1 %
Machos	1b, 40 mg/Kg	115.5	93	61.6 %

Tabla 1. Resultados de la evolución de los sujetos de estudio, al administrar las moléculas de interés.

Conclusiones

Se sintetizó una familia de derivados nitrogenados de la metformina con diferentes grupos funcionales.
Se probaron estos compuestos en ratas mostrando una buena actividad como hipoglucemiantes.

Referencias

1. Belcher G, Lambert C, Edwards G, Urquhart R, Matthews DR. Safety and tolerability of pioglitazone, metformin and gliclazide in the treatment of type 2 diabetes. Diab Res Clin Pract 2005; 70:53-62.
2. GL, Gulli R. The mechanism of the acute hypoglycemic action of phenformin (DBI).Metabolism. 1980 Jul;29(7):630-5

Síntesis, caracterización y evaluación biológica de compuestos derivados de benzotiazol funcionalizados con bencilsulfuros

Jazz David Tapia Alvarado,[a] Aurora A. Aguilar Silva,[a] Alicia Reyes Arellano,[a] Francisco Díaz Cedillo [a]
David Morales-Morales,[b] Alcives Avila Sorrosa[a]*

[a] Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Departamento de Química Orgánica, Carpio y Plan de Ayala S/N, Colonia Santo Tomás, 11340, Ciudad de México. *E-mail: aavilas@ipn.mx
[b] Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito exterior, Ciudad Universitaria, México, DF 04510, México, Instituto de Química.

Palabras clave: Benzotiazol, Enfermedad de Chagas, *Trypanosoma cruzi*.

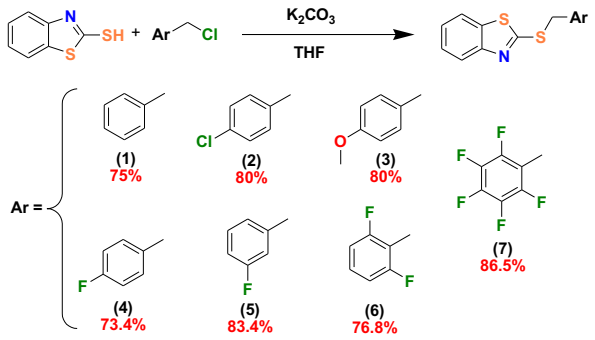
Introducción

Las infecciones parasitarias son uno de los principales problemas de salud pública de los países de América Latina. En el caso de protozoarios como varias especies de *Leishmania* y *Trypanosoma cruzi*, causante de la enfermedad de Chagas; se estima que más de 20 millones de personas están infectadas por estos parásitos, resultando en 100 mil muertes por año. Los tratamientos contra la enfermedad de Chagas consisten principalmente de Nifurtimox y Benznidazol, los cuales presentan múltiples efectos secundarios, así como potencial acción mutagénica y el desarrollo de resistencia.

La unidad heterocíclica de benzotiazol (BTA), constituye un farmacóforo importante en diversas moléculas bioactivas que exhiben múltiples funciones biológicas, tales como potentes agentes anticancerigenos, antimicrobianos, antioxidantes, anticonvulsivantes y antiparasitarios.[2] Por lo anterior, los BTA son una prometedora plataforma en el desarrollo de nuevos agentes antiparasitarios con particular interés contra *T. cruzi*.

Resultados y discusión

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos sobre la síntesis y caracterización espectroscópica por de una serie compuestos derivados de BTA sustituidos en la posición 2 con grupos belcilsulfuros (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de BTA belcilsulfurados.

La serie de compuestos fueron caracterizados por las diferentes espectroscopías y espectrometrías de rutina (IR, RMN-^{1}H, RMN-^{13}C, RMN-^{19}F y EM-ESI).

En todos los casos se observaron las señales esperadas para las estructuras propuestas. En la Figura 1, se ejemplifica la caracterización del compuesto **1**.

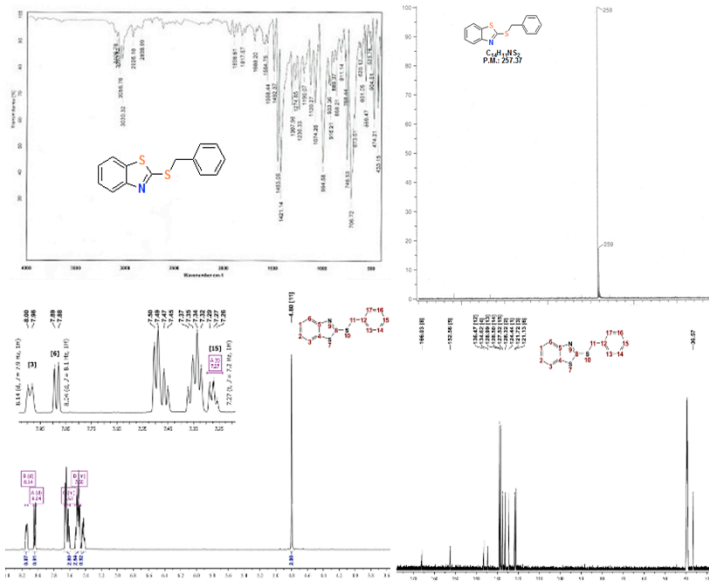


Figura 1. Caracterización espectroscópica del BTA 1.

En lo que respecta a la evaluación biológica, se realizó un ensayo *in vitro* contra *Trypanosoma cruzi*, que es el agente responsable de la enfermedad de Chagas.

Los resultados obtenidos muestran que los compuestos **1**, **3**, **4** y **7**, muestran actividad trypanocida en cepas nacionales de *T. cruzi*, en etapas agudas y crónicas de la enfermedad. Los detalles de estos resultados se presentarán en el evento.

Conclusiones

Se llevó a cabo la síntesis eficiente y caracterización espectroscópica de benzotiazoles sustituidos con grupos belcilsulfuros. La serie de compuestos heterocíclicos fueron evaluados *in vitro* como potenciales agentes trypanocida en cepas nacionales de *T. cruzi*, en etapa aguda y crónica.

Referencias

[1]Papadopoulou, M. V.; Bloomer, W. D.; Rosenzweig, H. S.; Kaiser, M.; Chatelain, E.; Ioset, J. -R. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 6600-6607.
[2]Suresh, C. H.; Rao, J. V.; Jayaveera, K. N.; Subudhi, S. K. *Int. J. Pharma.* **2013**, 2 257-261.

Demostración por RMN del equilibrio ceto-enólico a través de la deuteración

María José Vargas Castro, Armando Ariza-Castolo

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Departamento de Química. Av. IPN 2508, C.P. 07360, Ciudad de México. e-mail: aariza@cinvestav.mx

Palabras clave: RMN, deuteración, ceto-enol

Introducción

Actualmente, existe gran interés en los compuestos marcados isotópicamente con deuterio, debido a las grandes expectativas en compuestos con actividad biológico sobre todo en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.[1]

El deuterio, ^{2}H (D), es uno de los dos isótopos estables del hidrógeno (abundancia natural 0.015%), contiene casi el doble de masa que el ^{1}H, siendo esta una de las razones por la que tiene diferente reactividad. De manera particular, el D es mucho más difícil de separar de un átomo de carbono que el hidrógeno, ^{1}H.[2]

Uno de los equilibrios más importantes en química orgánica es la tautomería ceto-enolica, de la cual depende la reactividad de las cetonas.

Por lo anterior, mencionado nos propusimos a estudiar el intercambio ^{1}H por D o viceversa en acetona, butanona, 2,5-hexanodiona, 2,4-pentanodiona y acetofenona. Lo que nos permite observar la diferente reactividad entre metilos y metilenos.

Siendo la resonancia magnética nuclear (RMN) el método más adecuado para estudiarlas; debido a que pueden observarse todos los núcleos presentes en la molécula. La principal evidencia se encuentra en los pequeños efectos isotópicos del desplazamiento químico y la multiplicidad de las señales por acoplamiento entre ^{1}H, ^{2}H y ^{13}C, que son los núcleos que fueron determinados.

Resultados y Discusión

Los mejores resultados fueron obtenidos cuando se mezclaron la cetona correspondiente con D_2O y $NaCO_3H$ como catalizador en un tubo de RMN de 5 mm de diámetro externo. Todos los espectros son de primer orden debido a que presenta acoplamientos espín-espín entre núcleos que se detectan a diferente frecuencia, los espectros fueron obtenidos en un campo magnético de 11.75 T, observando ^{1}H a 500.16 MHz, ^{2}H a 76.78 MHz y ^{13}C a 125.77 MHz.

La interpretación de los espectros de ^{2}H se realizó de acuerdo con la descripción del triángulo de Pascal de primer orden[3] (figura 1), mientras que los espectros de ^{1}H y ^{13}C se analizaron con triángulos de Pascal o siguiendo una expansión polinomial (figura 2).[4]

En la butanona es posible determinar la diferencia de reactividad entre el grupo CH_3 y CH_2. Para la 2,4-pentanodiona podemos determinar el equilibrio tautomérico ceto-enol y en la 2,5-hexanodiona se puede observar que los metilenos pierden simetría cuando se deuteran.

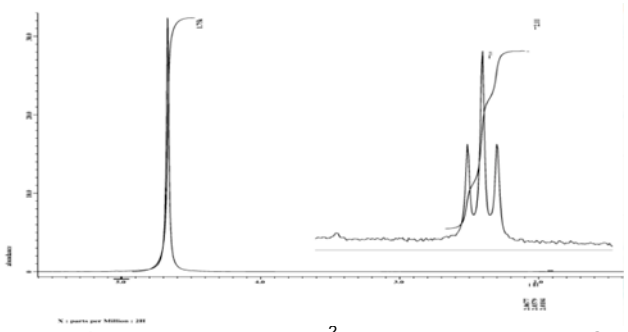


Figura 1. Espectro de RMN ^{2}H, de acetona con D_2O en una relación 1:1750.

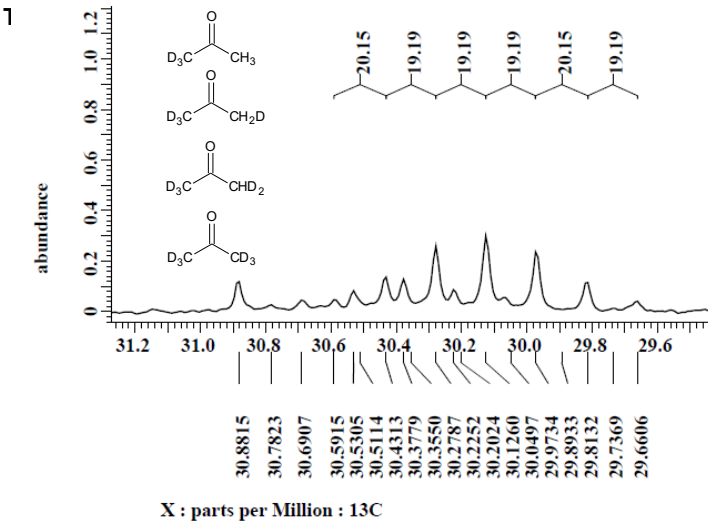


Figura 2. Isotopólogos de la acetona-d6 @ RMN de ^{13}C

Conclusiones

La RMN es el método más adecuado para determinar la reactividad de las cetonas y tener evidencia de los equilibrios ceto-enólicos.

Agradecimientos

Al programa DELFIN por el apoyo brindado durante el verano de investigación 2016.

Referencias

1. Halford, B. *Chemical & Engineering News* **2016**, *94*, 32–36.
2. Rossoti, H. *Diverse atoms. Profiles of the chemical Elements*; Oxford University Press, Oxford, **1998**, 3-25.
3. Homer, J.; Sultan-Mohammadi, M. *J. Chem. Educ.* **1983**, *60*, 932.
4. Lash, T.D.; Lash, S.S. *J. Chem. Educ.* **1987**, *64*, 315.

Avances en los estudios de relación estructura-actividad de compuestos con relevancia epigenética

Mario Omar García-Sánchez, Eli Antonio Fern7ández de Gortari, José Luis Medina-Franco

Diseño de Fármacos asistido por computadora de la Facultad de Química (DIFACQUIM), Departamento de Farmacia, Facultad de Química, UNAM. Avenida Universidad 3000, Ciudad de México 04510. mariomar9315@outlook.com

Palabras clave: *Activity cliffs, Structure-activity relationships,* epigenética y Bromodominios (BRDs).

Introducción

El estudio del SAR (*Structure-activity relationship*) se basa en el análisis de la relación entre la estructura química y la actividad biológica de una serie de compuestos. Para visualizarlo y estudiarlo cuantitativamente se pueden utilizar diferentes representaciones gráficas como los SAS (*Structure activity-similarity) maps*, los cuales forman parte del modelado de panoramas de actividad.[1] Los SAS *maps* comparan sistemáticamente la similitud estructural y de actividad que existe entre todos los posibles pares de compuestos (Figura 1).[2]

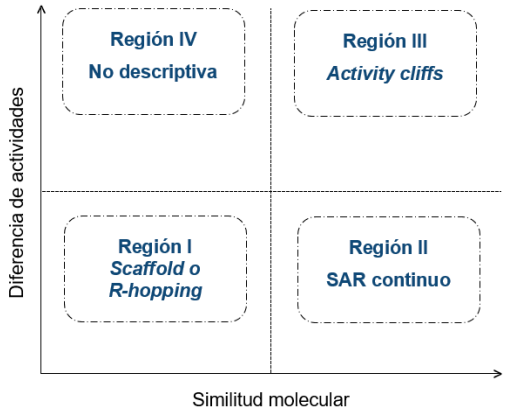


Figura 1. Representación general del SAS *map*.

Los bromodominios (BRDs) se caracterizan por ser "lectores" epignéticos ya que identifican modificaciones post-traduccionales. Estas modificaciones alteran la expresión de genes. Su importancia terapéutica radica en que su inhibición permite la generación de nuevos tratamientos contra ciertos tipos de cáncer, enfermedades cardíacas e incluso en el proceso inflamatorio.[3]

Resultados y Discusión

Mediante un *script* desarrollado en Python 3.5 y utilizando como límites una unidad logarítmica de diferencia de actividad y la mediana del coeficiente de Tanimoto para la similitud estructural se obtuvo la información de la Tabla 1.

Tabla 1. Combinaciones en las regiones del SAS *map*.

Diana biológica:	BRD2		BRD3		BRD4	
n utilizada:	84		79		86	
Combinaciones (%):	3486	100	3081	100	3655	100
Regiones del SAS *map* y porcentaje (%)						
Activity cliffs:	226	6.5	274	8.9	318	8.7
Scaffold hops:	1328	38.1	1115	36.2	1235	33.8
SAR continuo:	1467	42.1	1210	39.3	1455	39.8
No descriptiva:	386	11.1	393	12.8	560	15.3
Indeterminados:	79	2.3	89	2.9	87	2.4

La región III o de *activity cliifs* fue utilizada ya que en ella se encuentran pares de compuestos estructuralmente similares o análogos que tienen diferencias grandes entre sus actividades (Figura 2).[4]

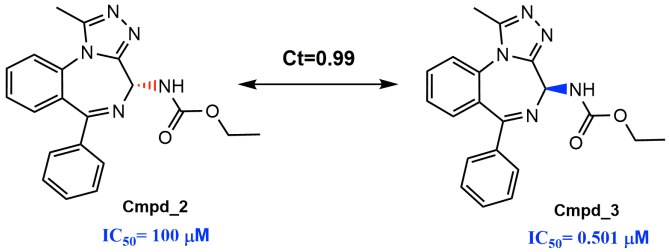


Figura 2. *Activity cliff* entre Cmpd_2 y Cmpd_3

Para identificar los cambios estructurales que favorecerían la actividad hacia un receptor se realizaron mapas de tipo DAD (*Dual-activity difference maps*).[2]

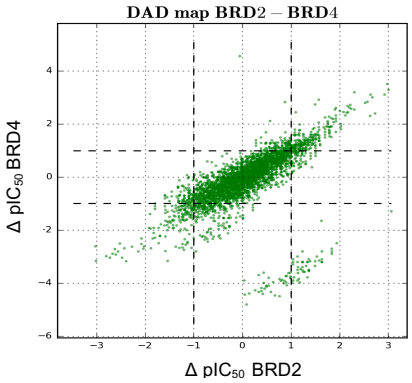


Figura 3. DAD map BRD2-BRD4

Conclusiones

- Modificaciones a la estructura de **Cmpd_37** generan cambios en la actividad hacia las 3 dianas moleculares.
- La estereoquímica de **Cmpd_2,** el enantiómero *(S)*, afecta la actividad hacia BRD3.
- Cambios estructurales en **Cmpd_87** afectan notablemente la actividad del inhibidor hacia BRD4.
- Modificaciones en **Cmpd_87** favorecen la actividad hacia BRD2, pero la desfavorecen hacia BRD3.

Referencias

1. Wassermann, A.M., Wawer M., & Bajorath J. J. Med. Chem., **2010**, 53, 8209-8223.
2. Medina-Franco, J.L. J. Chem. Inf. Mod., **2012**, 52, 2485-2493.
3. Smith, S.G. & Zhou MM. ACS Chem. Biol., **2016**, 11, 598-608.
4. Maggiora, G.M. J. Chem. Inf. Mod., **2006**, 46, 1535-1535.
5. García-Sánchez, MO, Cruz-Monteagudo M & Medina-Franco JL. Quantitative Structure-Epigenetic Activity Relationships. K. Roy, Editor. ISSN: 2542-4491. Springer, **2017**, en prensa.

Oxiarilación de ácidos alquinóicos mediada por complejos de Au

Ulises Alonso Carrillo Arcos, Dra. Susana Porcel*

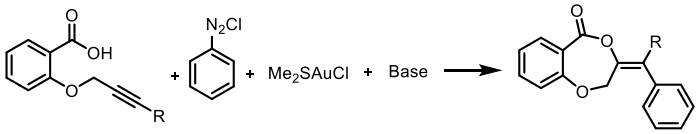
Instituto de Química, UNAM, Lab 2-C, Circuito Exterior s/n Ciudad Universitaria C.P. 04510

*sporcel@unam.mx

Palabras clave: Oxiarilación, Oro.

Introducción

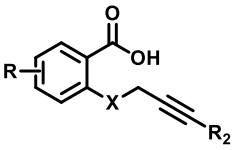
Recientemente en nuestro grupo de investigación se logró sintetizar, caracterizar y aislar especies arilAu(III) a partir de complejos de Au(I) y sales de arildiazonio, en ausencia de oxidantes externos y sin tener ligantes ancla[1]. A modo de estudiar la reactividad de dichas especies, en el presente trabajo se estudia la formación de alquilidenlactonas tetrasustituidas mediante un proceso de oxiarilación que involucra como intermediarios especies arilAu(III) (Esquema 1).



Esquema 1

Resultados y Discusión

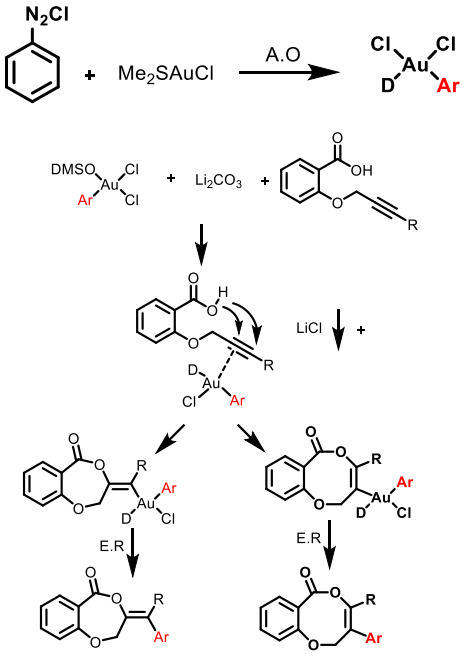
Como materias primas para el estudio se sintetizaron varios ácidos alquinóicos, modificando la naturaleza de los sustituyentes en el anillo aromático, así como el heteroátomo en posición *orto* y sustituyente en el alquino. (Figura 1).



X=S, R_2=H
X=S, R_2=Me
X=O, R_2=H
X=O, R_2=Me
X=O, R_2=Ph
X=O, R= 4 - Cl, R_2=H
X=O, R= 4 - Cl, R_2=Me

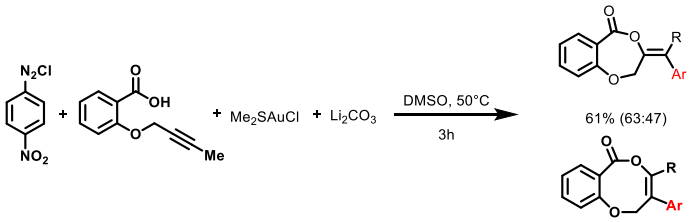
Figura 1

La transformación se lleva a cabo en dos etapas. En primer lugar se genera la especie de arilAu(III) mediante reacción de la sal de diazonio con el complejo [(Me_2S)AuCl], y posteriormente éste se adiciona sobre una disolución del ácido alquinóico y Li_2CO_3 como base (Esquema 2).



Esquema 2

Por el momento se ha estudiado la reacción en ácidos alquinóicos en donde el alquino no es terminal, observándose que se obtiene una mezcla de lactonas de 7 y 8 miembros con rendimiento moderados (Esquema 3).



Esquema 3

Conclusiones

Las especies arilAu(III) son capaces de promover la ciclación de ácidos alquinóicos dando lugar a alquilidenlactonas en las que el doble enlace se encuentra tetrasusituido. En este proceso se generan dos nuevos enlaces; un enlace C-O y un enlace C-C.

Referencias

1. Asomoza-Solís, E. O.; Rojas-Ocampo, J.; Toscano, R. A.; Porcel, S. *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 7295-7298.

Preparación y análisis estructural de diazabiciclos así como de sus intermediarios

Daniela Alejandra Morales Santos, Jorge Camacho Ruiz, Armando Ariza Castolo

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Departamento de Química. Av. IPN 2508, C.P. 07360, Ciudad de México. e-mail: aariza@cinvestav.mx

Palabras clave: 1,4-diazepina, 1,4-diazocina, 1,5-diazabiciclo[3,2.1]octano, conformación

Introducción

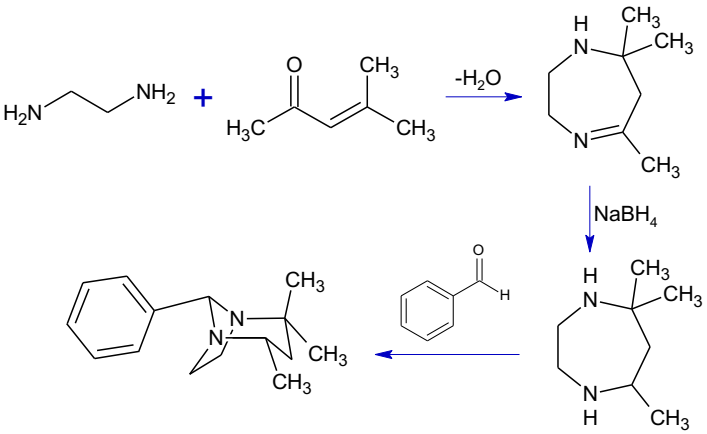
La estructura de los heterociclos tiene gran interés debido a que presentan un equilibrio que interconvierte, a través de un proceso de pseudorrotación, a sus confórmeros. Nuestro interés se centra en preparar compuestos con una geometría restringida.

Dentro de todos los métodos disponibles para su determinación, la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ha sido la técnica espectroscópica más confiable y rápida. De manera particular la magnitud de las constantes de acoplamiento permiten determinar la orientación de los pares de electrones libres,[1] así como también los efectos de conjugación, hiperconjugación y homohiperconjugación de los orbitales.[2]

Por este motivo, se planea preparar heterociclos que contengan dos nitrógenos y que formen parte de un biciclo con lo cual se tendrá estructuras rígidas.

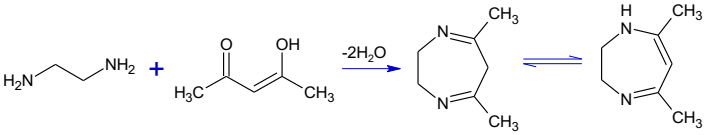
Resultados y Discusión

La preparación de los compuestos consta de tres etapas (esq. 1). La primera consiste en formar el heterociclo a través de una reacción de condensación entre una cetona α,β-insaturada o una dicetona con etilendiamina, posteriormente se reduce con $NaBH_4$; procediendo a la formación del biciclo utilizando un aldehído.



Esquema 1. Preparación de biciclos.

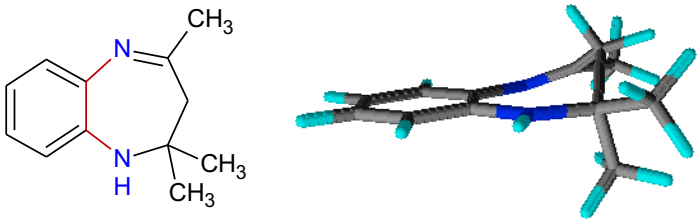
Cuando la reacción se realiza utilizando 2,4-pentanodiona se observó que el producto obtenido se encuentra en un equilibrio tautomérico como se muestra en el esquema 2. La reducción del compuesto formado se realizó con $LiAlH_4$. Cuando se realiza la reacción con acetonilacetona se obtiene la 1,4-diazocina correspondiente que nos permitirá obtener un biciclo[4.2.1]nonano.



Esquema 2. Equilibrio tautomérico imina-enamina

La reducción de los compuestos derivados de dicetonas produjo la mezcla de estereoisómeros esperada sin que exista evidencia de que se favorezcan alguno de ellos.

También se realizó las mismas reacciones utilizando 1,2-diaminobenceno como diamina y las cetonas o dicetonas mencionadas. Estos compuestos contienen cuatro átomos del heterociclo en un plano y por lo tanto el par de electrones no compartido del nitrógeno se encuentra conjugado con los electrones de la nube π (esquema 3) por lo tanto presenta menor reactividad y una geometría inadecuada para formar biciclos con aldehídos.



Esquema 3. A la derecha se encuentra la estructura tridimensional de la 2,3-dihidro-1*H*-1,5-benzodiazepina mostrada del lado izquierdo.

La dinámica molecular y la preferencia conformacional se determinó por medio de la magnitud de las constantes de acoplamiento espín-espín en la RMN de ^{1}H y basándose en el desplazamiento químico de ^{13}C

Conclusiones

La reducción es la etapa clave para la formación de los heterociclos y la disposición de los pares de electrones no compartidos de los nitrógenos dependen de su conjugación. La libertad conformacional y la estructura tridimensional preferente se puede establecer por RMN.

Referencias

1. Ariza-Castolo, A.; Paz-Sandoval, M.A., Contreras, R. *Magn. Reson. Chem.*, **1992**, *30*, 520-526.
2. Garcías-Morales, C.; Martínez-Salas, S.H.; Ariza-Castolo, A. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 3310-3315.

Síntesis de *β*-aril-*α*-metilen-*γ*-lactamas

Fernando Cuevas Remigio[1], Irma Linzaga Elizalde[2]
Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Instituto de investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas (IInCBA).
Centro de Investigaciones Químicas (CIQ). Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, México C.P.62209.
Correos: [1]cuevasf7@hotmail.com, [2]linzaga@uaem.mx

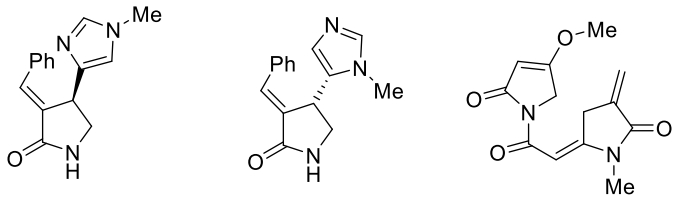
Palabras clave: *γ-Lactamas, Mesilación, Eliminación.*

Introducción

Las α-metilen-γ-lactamas han llamado considerablemente la atención en química farmacéutica, debido a que son la estructura base de compuestos con propiedades anti-tumorales y anti-inflamatorias, además forman parte de productos naturales como la (*R*)-Anantina, (*S*)-Isoanantina y Puqueleimida E (Figura 1),[1] los cuales muestran actividad como potentes agentes anticancerígenos.

Debido a la importancia ya mencionada, se muestra la síntesis para obtener las α-metilen-γ-lactamas, como potenciales agentes para el desarrollo de nuevos fármacos.

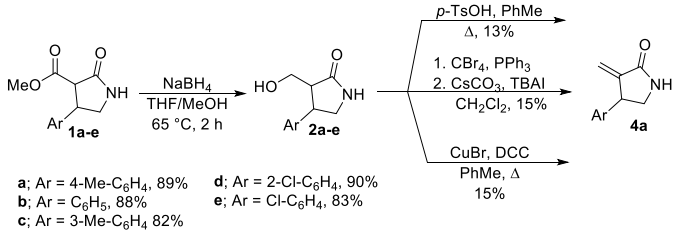
Figura 1. α-metilen-γ-lactamas presentes en productos naturales.



Resultados y Discusión

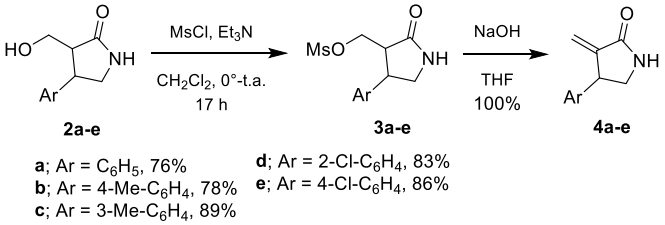
Para la preparación de las α-metilen-γ-lactamas **4a-e**, se llevó a cabo la reducción de los ésteres en **1a-e** con $NaBH_4$ en THF/MeOH, produciendo los alcoholes **2a-e**. Partiendo del alcohol **2a** se probaron distintas condiciones de deshidratación utilizando *p*-TsOH, CBr_4/PPh_3-Cs_2Co_3 en presencia de TBAI[2] y DCC/CuBr, obteniendo **4a** con bajo rendimiento (Esquema 1).

Esquema 1. Obtención de α-metilen-γ-lactamas.



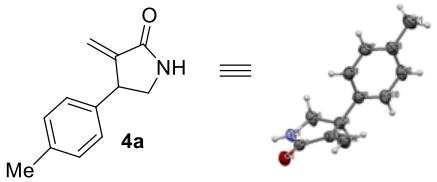
Debido a lo anterior, se decidió preparar los mesilatos **3a-e** a partir de los alcoholes **2a-e** al hacerlos reaccionar con MsCl y Et_3N, lográndose aislar los alcoholes protegidos **3a-e** con rendimientos del 76 al 89% (Esquema 2). Los compuestos **3a-e** se trataron con NaOH en THF generando así las α-metilen-γ-lactamas **4a-e** con excelentes rendimientos químicos (Esquema 2).

Esquema 2. Secuencia de mesilación-eliminación.



Afortunadamente se logró cristalizar **4a** permitiendo confirmar su estructura a través de rayos X (Figura 2).

Figura 2. Estructura de rayos X de **4a**



Conclusiones

A partir de sustratos de bajo costo se lograron obtener cinco α-metilen-γ-lactamas, las cuales pueden ser utilizadas como precursores en la síntesis de compuestos de interés farmacológico.

Referencias

1. Janecki, T., Błaszczyk, E., Studzian, K., Janecka, A., Krajewska, U., Rózalski, M. *J. Med. Chem.* **2005,** *48*, 3516-3521.
2. Cohen, R. J., Fox, D. L., Eubank, J. F., Salvatore, R. N. *Tetrahedron Lett.* **2003,** *44*, 8617-8621.
3. Kim, H. S., Oh, S. H., Kim, D.I., Kim, I. C., Cho, K. H., Park, Y. B. *Bioorg. Med. Chem.* **1995,** *3*, 367-374.

Síntesis de γ-aminoácidos β-arilsustituidos análogos del Baclofen

Irma Linzaga Elizalde,[1] **Alexis Hernández Guadarrama**[2]

Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Instituto de investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas
Centro de Investigaciónes Químicas. Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, México C.P.62209.
[1]linzaga@uaem.mx, [2]alexis13975@hotmail.com

Palabras clave: β-arilsustituidos, GABA, γ-lactamas, γ-aminoácidos.

Introducción

Los γ-aminoácidos son compuestos importantes desde el punto de vista farmacéutico,[1] debido a la actividad biológica que presentan. Por ejemplo, el ácido 4-aminobutírico (GABA), es el principal neurotransmisor del sistema nervioso central en mamíferos[2] y la falta de este en el organismo genera varios trastornos neurológicos como las enfermedades de Huntington y la de Parkinson.[3] Cuando se administra, el problema principal es que no puede atravesar la barrera hematoencefálica, presumiblemente como resultado de su alta polaridad.[4] El (*R*)-Baclofen que es comercializado con el nombre de Lioresal®, se utiliza como relajante muscular y fue diseñado como análogo del GABA, éste muestra una mayor permeabilidad para atravesar la barrera hematoencefálica.[5] Como consecuencia de esto, se han sintetizado análogos de GABA con diferentes patrones de sustitución[6] capaces de cruzar esta barrera. Un grupo importante de estos análogos son los γ-aminoácidos β-aril sustituidos, los cuales presentan diferentes propiedades farmacológicas dependiendo del sustituyente que presente el grupo arilo. En este contexto, el objetivo de este trabajo es sintetizar nuevos análogos de γ-aminoácidos β-arilsustituidos con la finalidad de tener mayor actividad biológica y mejor permeabilidad sobre la barrera hematoencefálica.

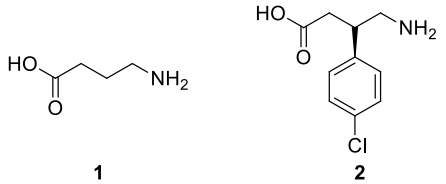
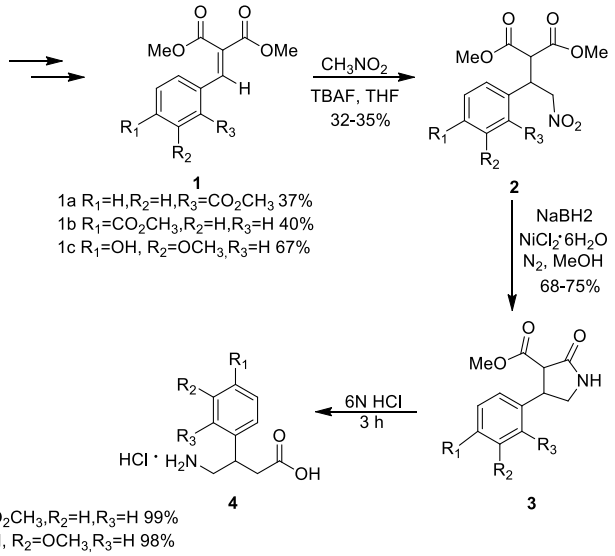


Figura 1. Estructura del GABA **1** y (*R*)-Baclofen **2**.

Resultados y Discusión

Los γ-aminoácidos β-arilsustituídos fueron sintetizados en cuatro pasos a partir de malonato de dimetilo y aldehídos aromáticos con rendimientos de moderados a buenos. El primer paso de la síntesis para obtener γ-aminoácidos fue la formación de los arilidenmalonatos β-arilsustituidos **1** mediante una condensación de Knovenagel. Posteriormente se realizó una adición de Michael con nitrometano, para obtener los γ-nitroésteres **2** correspondientes, después, se procedió a realizar una reducción para formar las γ-lactamas **3**. Enseguida se hidrolizó el grupo carbometoxi mediante una hidrólisis ácida, a la vez que *in situ* se descarboxiló el ácido carboxílico e hidrolizaron las γ-lactamas para obtener los clorhidratos de los γ-aminoácidos β-arilsustituidos **4** con buenos rendimientos. La purificación de estos compuestos se realizó por cromatografía en columna y recristalización.



Esquema 1. Ruta sintética para la formación de γ-aminoácidos.

Conclusiones

Se estableció una metodología para la preparación de γ-aminoácidos y se obtuvieron dos nuevos análogos de Baclofen 4_{b-c} con buenos rendimientos, por medio de reactivos accesibles y de bajo costo en el mercado. Cada uno de los compuestos preparados se caracterizaron por RMN ^{1}H, RMN ^{13}C, IR y Masas de alta resolución.

Referencias

1. Brenner M.; Seebach, D.; *Helv. Chim. Acta.* **1999**, 82, 2365-2379.
2. Ordoñez M.; Cativiela C.; *Tetrahedron: Asymmetry.* **2007**, 18, 3-99.
3. Wall M.; Baker, J.; *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1340-1348.
4. Silverman R.; Andruszkiewics R.; Nanavati S.; Taylor C.; Vartanian M.; *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2295-2298.
5. Froestl W.; *Adv. Pharmacol.* **2010**, *58*, 19−62.
6. Montoya I.; Linzaga I.; Valentín B.; López E.; Ordoñez M.; Román P.; *Molecules.* **2015**, *20*, 22028-22043.

Síntesis estereoselectiva de ácidos α-aminofosfónicos cíclicos

Erick Iván Martínez Toto[a], Cesar Eustaquio Armenta; José Luis Viveros Ceballos[a], José Mario Ordóñez Palacios[a]

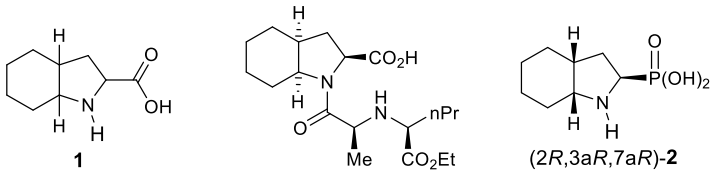
[a]Centro de Investigaciones Químicas-IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, 62209, Cuernavaca, Morelos, México.

erick.martineztot@uaem.edu.mx; jlvc@uaem.mx; palacios@uaem.mx

Palabras clave: Ácidos α-aminofosfónicos, Iones *N*-Aciliminio, Lactamas de Meyers

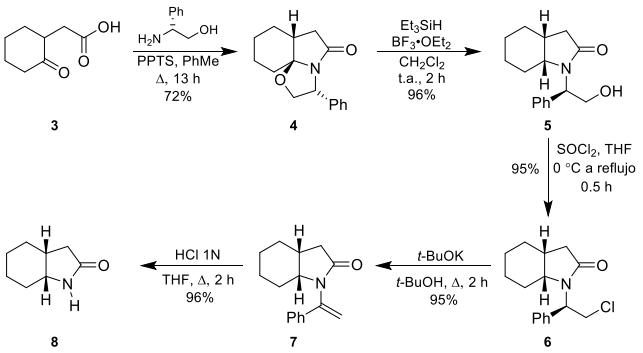
Introducción

Los ácidos α-aminofosfónicos son uno de los análogos más importantes de los α-aminoácidos, los cuales tienen la capacidad de mimetizar el estado de transición en la hidrólisis peptídica, lo que les confiere múltiples actividades farmacológicas.[1] De particular importancia es el ácido octahidroindol-2-carboxílico **1**, ya que sus derivados exhiben importantes propiedades farmacológicas, como el Perindopril, un compuesto ampliamente utilizado en el tratamiento de la hiperstensión.[2]



Ordoñez y col.[3] desarrollaron un método eficiente para la obtención del ácido octahidroindol-2-fosfónico *rac*-**2**; sin embargo, a la fecha no se ha publicado su síntesis enantioselectiva, a pesar que es un compuesto que podría ser clave para la preparación de nuevos derivados con un alto potencial farmacológico. Por lo tanto, en este trabajo se describe la primer síntesis estereoselectiva del ácido (2*R*,3a*R*,7*aR*)-octahidroindol-2-fosfónico **2**.

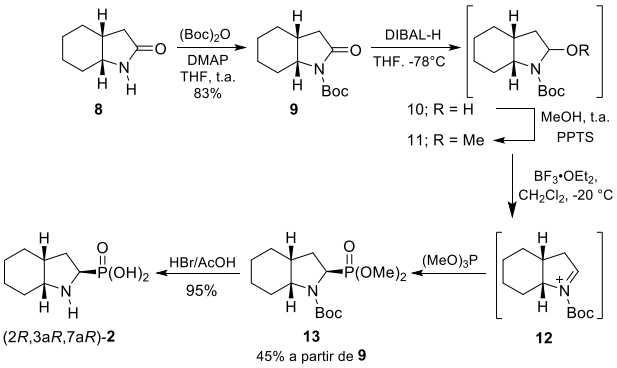
Resultados y Discusión



Esquema 1. Síntesis de la lactama **8**.

Como se puede observar en el esquema anterior, la condensación entre el ceto-ácido **3** y (*R*)-fenilglicinol proporcionó la bislactama de Meyers **4** con un rendimiento del 75%, la cual por reducción con Et_3SiH/BF_3OEt_2, generó la lactama **5** con un rendimiento del 96% como único diastereoisómero. La eliminación del fragmento quiral se llevó a cabo en tres pasos, que consistieron en la formación del cloruro **6**, la eliminación para obtener la enamina **7**, y finalmente la hidrólisis, permitiendo la obtención de la lactama **8** con buen rendimiento y enantiomericamente pura (Esquema **1**).

Posteriormente, la lactama **8** se hizo reaccionar con $(Boc)_2O$, obteniendo la lactama **9** *N*-Boc protegida con un rendimiento del 83%, la cual por reducción con DIBAL-H, seguido del tratamiento con MeOH/PPTS, proporcionó el éter metílico **11**, que sin purificación adicional se hizo reaccionar con $(MeO)_3P$ en presencia de $BF_3{\cdot}Et_2O$, obteniendo el α-aminofosfonato cíclcio **13** con un rendimiento del 45% a partir de la lactama **9**. Finalmente, la hidrólisis del éster fosfónico y la ruptura simultánea del enlace *N*-Boc en **13** con HBr/AcOH, condujo al ácido α-aminofosfónico (2*R*,3a*R*,7*aR*)-**2** con un rendimiento del 95% (Esquema **2**).



Esquema 2. Síntesis del ácido α-aminofosfónico **2**.

Conclusiones

Se logró la síntesis eficiente y práctica el ácido (2*R*,3a*R*,7*aR*)-octahidroindol-2-fosfónico **2** utilizando (*R*)-fenilglicinol como inductor de la quiralidad.

Referencias

1. (a) Orsini, F.; Sello, G.; Sisti, M. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 264–289; (b) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Sayago, F. J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1745; (c) Ordóñez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6369; (d) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Arizpe, A. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 310.
2. Alfakih, K.; Hall, A. *Expert Opin. Pharmacother.* **2006**, *7*, 63–71.
3. Arizpe, A.; Sayago, F. J.; Jiménez, A. I.; Ordóñez, M.; Cativiela, C. *European J. Org. Chem.* **2011**, 3074–3081.

AGRADECIMIENTOS

A CONACYT por los proyectos 256985, 181816, 248868, y por la beca de Maestría Número 584971.

Modificación selectiva de péptidos a través de procesos dominó

Ivan Omar Romero Estudillo[1], Alicia Boto Castro[2]

[1]Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Centro de Investigaciones Químicas
Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, México C.P.62209
[2]Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Av. Astrofísico Francisco Sánchez 3, San Cristóbal de La Laguna, Sta. Cruz de Tenerife, España C.P. 38206
ivan.romeroest@uaem.mx, alicia@ipna.csic.es

Palabras clave: péptidos, modificación selectiva, procesos dominó

Introducción

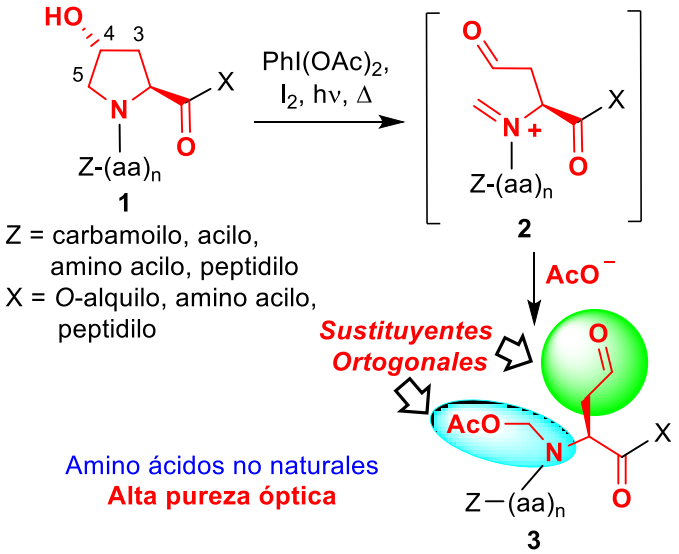
La modificación de amino ácidos y péptidos es un área de gran interés para la preparación de nuevos fármacos peptídicos, sondas médicas, y péptidos catalíticos para química sostenible. En un procesos tradicional, para obtener análogos de un péptido se sintetiza *de novo* cada uno introduciendo una modificación respecto al péptido de referencia, un proceso costoso en tiempo y materiales. Una estrategia alternativa es el uso de unidades "convertibles" en la que a partir de unos pocos sustratos permite generar grandes bibliotecas de análogos, evitando repetir las secuencias de síntesis para cada compuesto, disminuyendo notablemente la generación de residuos (química sostenible).

Actualmente existen distintos métodos descritos para la modificación de péptidos, sin embargo presentan un inconveniente: si en un péptido hay varias unidades modificables es difícil distinguir entre ellas. Para solucionar este problema, en esta comunicación se describe el uso de 4*R*-hidroxi-L-prolina natural como "unidad convertible" en péptidos con cadenas laterales que pueden protegerse de forma ortogonal permitiendo hacer una modificación selectiva del residuo no protegido, sin alterar los otros residuos que sí están protegidos, dando lugar a amino ácidos no naturales con cadenas laterales que pueden manipularse de manera independiente para generar una gran variedad de amino ácidos no proteinogénicos, incluyendo componentes de fármacos y de sondas médicas con alta pureza óptica.

Resultados y Discusión

Los péptidos **1** que contienen una unidad "convertible" de hidroxiprolina[1-3] fueron sometidos en un proceso dominó de escisión-oxidación al hacerlos reaccionar con (diacetoxiyodo)benceno y yodo bajo irradiación de luz visible, dando lugar a la escisión regioselectiva entre en enlace C_4 y C_5 generando así un ion aciliminio intermediario **2**, que reaccionó con iones acetato del medio proporcionando los derivados de *N*-acetoximetil-4-oxo-L-homoalanina **3** con buenos rendimientos y con alta pureza óptica (Esquema 1).

Esquema 1. 4*R*-hidroxi-L-prolina como unidad "convertible"



Los productos de escisión **3** contienen dos sustituyentes laterales que pueden manipularse de manera independiente por transformación del grupo acetoximetilo o del aldehído para dar lugar a una importante variedad de compuestos incluyendo los costosos *N*-alquil amino ácidos, homoalaninas, lactonas de homoserina, lactamas, α-alquil glicinas no proteinogénicas y péptidos más ramificados con alta pureza óptica.

Este proceso puede aplicarse en péptidos que contienen más de una unidad convertible puesto que los grupos hidroxilo reactivos pueden protegerse con grupos ortogonales permitiendo modificar los residuos libres dejando los protegidos inalterados.

Conclusiones

El procesos dominó de escisión-oxidación de derivados de hidroxiprolina permite obtener derivados de 4-oxohomoalanina con dos cadenas laterales que pueden manipularse de manera independiente permitiendo generar una gran variedad de amino ácidos no proteinogénicos con un importante ahorro de tiempo, materiales y produciendo menos residuos (química sostenible).

Referencias

1. Romero-Estudillo, I.; Boto, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5778-5781.
2. Romero-Estudillo, I.; Boto, A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9379-9391.
3. Romero-Estudillo, I.; Saavedra, C.; Boto, A.; Álvarez, E. *J. Pept. Sci.* **2015**, *104*, 650-662.

Funcionalización del 2-(etiltio)-1H-benzimidazol con derivados del ácido cinámico

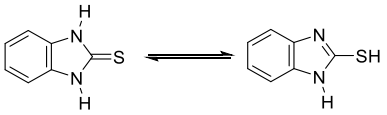
Omar Ramos-Rodríguez, Mariana Ramírez-Gaytán, Virginia Vázquez-Sarmiento, Ángel Ramos-Organillo

Laboratorio de Química de Coordinación y Organometálica de la Universidad de Colima; Carretera Colima-Coquimatlán Km. 9, Coquimatlán, Colima, México. CP. 28400. orrodriguez@ucol.mx

Palabras clave: 2-(etiltio)-1H-benzimidazol, ácido cinámico, antibacterial y antioxidante

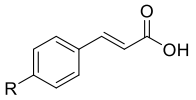
Introducción

El benzimidazol es un compuesto orgánico aromático heterocíclico, conformado por un benceno fusionado con un anillo de imidazol. El átomo de hidrógeno unido al nitrógeno en la posición 1 se tautomeriza fácilmente, y es responsable de la isomerización en los compuestos derivados[1] (Esquema 1). Los derivados benzimidazólicos, son agentes terapéuticos utilizados como antihelmínticos, tienen un amplio espectro antiparasitario, baja toxicidad y se han utilizado con éxito para tratar infecciones gastrointestinales [2].



Esquema 1. Estructura del 2-mercaptobenzimidazol (forma tiol y tiona) y su fenómeno de tautomería.

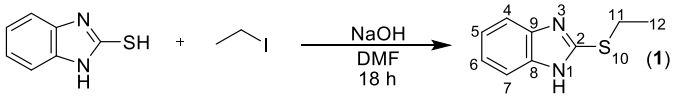
El ácido cinámico es un ácido carboxílico orgánico (Esquema 2), el cual se ha utilizado en la industria farmacéutica para aumentar la actividad de antibióticos, además se ha observado el efecto sinérgico con fármacos antituberculosos [3].



Esquema 2. Estructura del ácido cinámico.

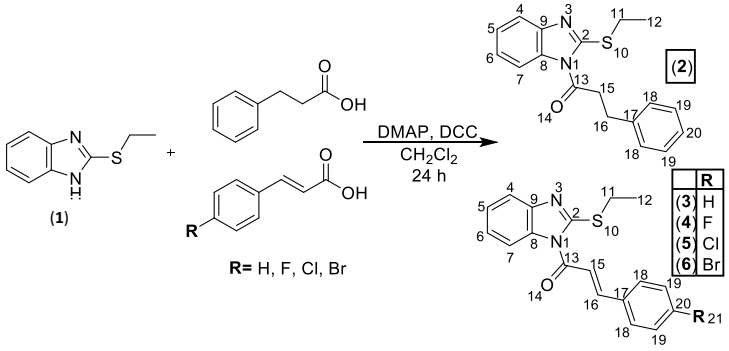
Resultados y Discusión

Se sintetizó el compuesto 2-(etiltio)-1H-benzimidazol (**1**) mediante la metodología de alquilación reportada[4] (Esquema 3) Obteniéndose con un rendimiento del 90%.



Esquema 3. Esquema de reacción para obtener el compuesto **1**.

Las reacciones para la funcionalización de (**1**) se realizaron mediante la metodología reportada[5] en el Esquema 4. En la cual se obtuvieron los productos (**2-6**) con rendimientos arriba del 60%. Existe una tendencia ascendente conforme se presentan insaturaciones (aumento en el punto de fusión del compuesto **3** (94-96 °C) con respecto al **2** (86-88 °C)). Además, este incremento se puede observar de acuerdo al halógeno sustituyente (F, Cl y Br) que esté presente en las moléculas (**4** < **5** < **6**), (Tabla 1).



Esquema 4. Esquema de reacción para la obtención de los compuestos **2-6**.

Tabla 1. Características físicas de los compuestos obtenidos.

Compuesto	PM (g/mol)	Aspecto	P. Fusión (°C)	Rendimiento (%)
2	310.42	Sólido blanco	86-88	62
3	308.40	Cristales amarillo	94-96	64
4	326.39	Sólido amarillo	119-121	62
5	342.84	Sólido amarillo	125-127	69
6	387.30	Sólido amarillo	135-137	61

Conclusiones

Los compuestos **2-6** se caracterizaron mediante RMN ^{1}H Y ^{13}C en experimentos de una y dos dimensiones (COSY, HSQC y HMBC). Mostraron una baja solubilidad en disolventes polares. Además, tienen orden ascendente de los puntos de fusión, esto debido a los cambios estructurales y de sustituyentes. De acuerdo a reportes previos este tipo de compuestos podrían presentar una buena actividad antibacterial y antioxidante. La caracterización completa será descrita en el cartel.

Referencias

1. Gaba, M., Singh, S., & Mohan, C. *European J. Medicinal Chem*. **2014**, *76*, 494–505.
2. Duan, L.-P., Li, Q., Wu, N.-B., Xu, D.-F., & Zhang, H.-B. *Chinese Chem. Letters*. **2014**, *25*(1), 155–158.
3. Chen, Y.-L., Huang, S.-T., Sun, F.-M., Chiang, Y.-L., Chiang, C. *Euro. J. Pharmaceutical Sciences*. **2011**, *43*(3), 188–194.
4. Cruz, A., Padilla, I., García, E., & Guerrero, G. *Molecules*. **2014**, *19*(9), 13878–13893.
5. Patterson, J.; Sigurdsson, S.T. *J. Chem. Educ.* **2005**, *82*, 1049-1050.

Caracterización de nuevos heterociclos a partir de bencimidazoles 2-sustituidos con posible actividad antioxidante

Ángel Andrés Ramos-Organillo*, **Fernando Obledo-Benicio**, Maria Merced Romero-Chávez, Nancy Evelyn Magaña-Vergara, Roberto Muñiz-Valencia
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Colima, Carr. Colima-Coquimatlán Km. 9, 28400 Coquimatlán, Colima, México. fernando_obledo@ucol.mx.

Palabras clave: Heterociclos, Benzimidazoles.

Introducción

Los benzimidazoles (BZDs) 2-sustituidos (amino, mercapto e hidroxibenzimidazol) son compuestos aromáticos heterocíclicos derivados del benzimidazol (Prasad, 2016).

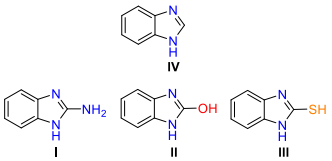


Figura 1. BZDs 2-sustituidos

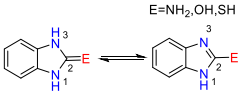
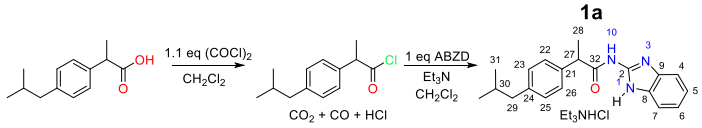


Figura 2. Tautomería

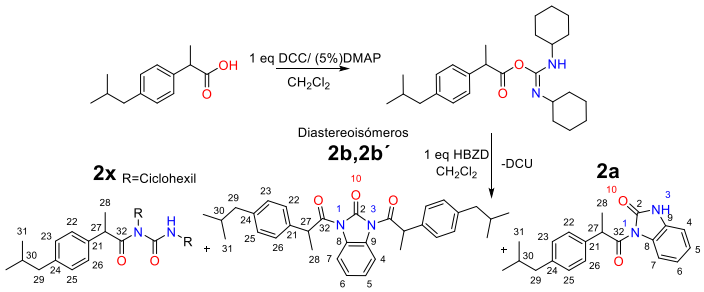
Los compuestos derivados del benzimidazol han recibido atención especial en los últimos años debido a sus aplicaciones biológicas como antihelmínticos, bactericidas, anticancerígenos, antifúngicos y antioxidantes (El-wakiel, 2015; Prasad, 2016). Además se ha demostrado que al acoplarse con moléculas biológicamente activas como algunos antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno) lleva a la obtención de compuestos con diversas actividades biológicas, como lo es la actividad antioxidante (Bansal, 2014).

Resultados y Discusión

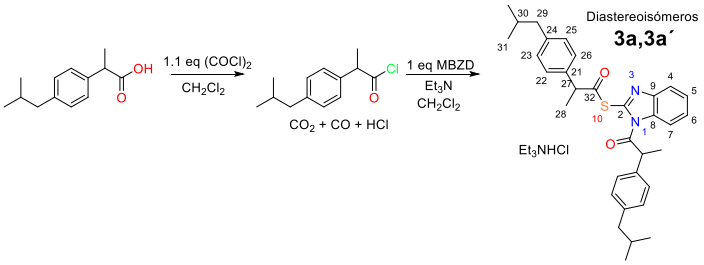
Metodologías:



Esquema 1. Reacción del ibuprofeno con **I**. **1a** (68%); p.f. 186-189°C; IR: νcm^{-1}: 3361,1680; ES-MS: 322(M+1).



Esquema 2. Reacción del ibuprofeno con **II**. **2a** (37%); p.f. 137-140°C; IR, νcm^{-1}: 1726,1708; ES-MS: 323(M+1). **2b** (15%); p.f. 150-152°C; IR, νcm^{-1}: 1760,1717; ES-MS: 511(M+1). **2b´** (15%); p.f. 158-160°C; IR, νcm^{-1}: 1765,1716; ES-MS: 511(M+1).



Esquema 2. Reacción del ibuprofeno con **III**. **3a y 3a´** (40%); p.f.134-136°C; IR, vcm-1: 1756,1673; ES-MS: 527(M+1).

Tabla 1. Desplazamientos químicos de ^{1}H en $CDCl_3$.

ÁTOMO	COMPUESTOS ^{1}H (ppm)				
	1a	2a	2b	2b´	3a,3a´(mezcla)
1	11.44(s)	9.71(s)	--	--	--
4	7.51(dd)	6.92(dd)	8.09(dd)	8.06(dd)	7.16(m)
5	7.27(dd)	7.04(dtd)	7.10(dd)	7.10(dd)	7.16(m)
6	7.27(dd)	7.09(dtd)	7.10(dd)	7.10(dd)	7.16(m)
7	7.51(dd)	8.11(dd)	8.09(dd)	8.06(dd)	7.16(m)
27	4.06(q)	5.32(q)	5.16(q)	5.24(q)	3.58(m)
29	2.43(d)	2.31(d)	2.35(d)	2.32(d)	2.28,2.34,2.37,2.43(d)

Tabla 2. Desplazamientos químicos de ^{13}C en $CDCl_3$.

ÁTOMO	COMPUESTOS ^{13}C (ppm)				
	1a	2a	2b	2b´	3a,3a´(mezcla)
2	148.1	152.4	148.8	150.1	141.6, 141.4
27	46.4	43.5	44.2	45.0	44.5, 44.5
32	175.6	174.0	173.8	174.9	172.5, 169.4

Tabla 3. Análisis elemental calculado y encontrado.

Compuesto	Carbono		Hidrógeno		Nitrógeno	
	Encontrado (%)	Calculado (%)	Encontrado (%)	Calculado (%)	Encontrado (%)	Calculado (%)
(1a)	74.60	74.73	7.04	7.21	12.92	13.07
(2a)	74.43	74.50	6.59	6.87	8.61	8.68
(2b)	77.65	77.62	7.51	7.50	5.41	5.49
(2b´)	77.58	77.62	7.48	7.50	5.43	5.49
(3a,3a´)	75.36	75.24	7.22	7.27	5.25	5.31

Conclusiones

Se sintetizaron 6 moléculas derivadas de **I**, **II**, y **III** con el ibuprofeno mediante 2 metodologías de síntesis.
Las moléculas **1a**, **2a**, **2b**, **2b´** y la mezcla **(3a, 3a´)** fueron caracterizadas por RMN, IR y masas para su completa dilucidación.

Referencias

1. Bansal, Y.; Silakari, O. *Med Chem Res*. **2014**, 24, 1170-1179.
2. El-wakiel, N.; El-keiy, M.; Gaber, M. *Spectrochimica Acta Part A*. **2015**, 117-123.
3. *Prasad, P. et al. Int J Pharm Pharm Sci.* ***2016****, 12, 22-33.*

Estrategias sintéticas accesibles para la obtención de alcaloides de Laxogenina

Alan Carrasco Carballo,[1] Ma. Guadalupe Hernández Linares,[2,4] Jesús Sandoval Ramírez,[3] Maricela Rodríguez Acosta.[4]

[1] Posgrado en Ciencias Químicas. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, C. U., Col. San Manuel, Puebla, Pue., C.P. 72570..
[2] Instituto de Ciencias. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, C.U. Col San Manuel, ext. 7038.
[3]Facultad de Ciencias Químicas. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, C.U. Col San Manuel.
[4]Jardín Botánico Universitario. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. C.U. San Manuel, Puebla, Pue., C.P. 72570.
alan.carballo@alumno.buap.mx

Palabras clave: laxogenina, oxima, *i*-esteroide.

Introducción

Los compuestos 6-oxo-esteroidales han mostrado gran importancia debido a su amplio espectro de actividad biológica. Un ejemplo destacado es la laxogenina, que además de ser precursor de promotores de crecimiento vegetal [1], ha presentado importante actividad antiproliferativa en varias líneas celulares de cáncer hormona-dependiente. Aunado a esto, si agregamos heteroátomos a esta molécula podremos incrementar su actividad anticancerígena. En este rubro, las oximas esteroidales también han demostrado gran importancia en este campo [2], lo que hace de gran interés la síntesis de oximas derivadas de laxogenina. En el presente trabajo se analizan dos rutas alternativas para la obtención de la oxima de laxogenina.

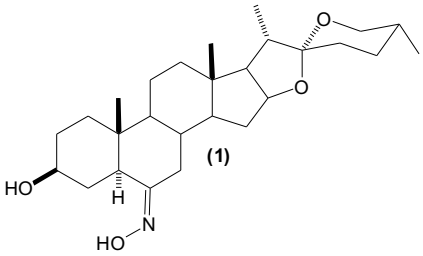
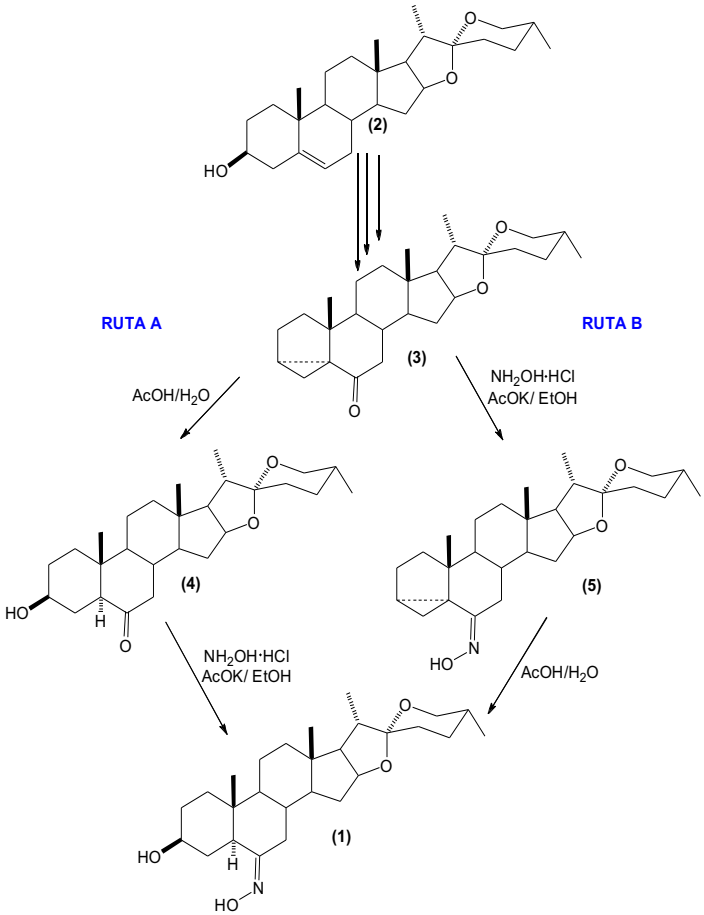


Figura 1. Oxima de laxogenina

Resultados y Discusión

Partiendo de diosgenina se forma el tosilato correspondiente y posteriormente se genera el *i*-esteroide alcohólico correspondiente, para terminar con una oxidación selectiva en la posición 6. A partir de este punto se diseñan dos rutas de reacción para llegar al producto final **1**, como se puede observar en el esquema 1.

Al analizar las condiciones de reacción se observó que al formar primero la oxima del *i*-esteroide cetónico (ruta B) y posteriormente realizar la apertura del *i*-esteroide, el rendimiento neto de la reacción es mayor, comparado con la ruta A donde primero se forma la laxogenina y posteriormente se forma la oxima. Esto se debe principalmente a que al momento de realizar la apertura del *i*-esteroide, el medio ácido permite la enolización con una posterior acetilación, hecho que baja el rendimiento de la reacción, lo cual no sucede cuando está presente la oxima, donde el rendimiento global es mayor al no haber subproductos.



Esquema 1. Rutas A y B para la síntesis de **1**.

Conclusiones

El diseño de estrategias sintéticas resulta importante para dirigir y favorecer el destino del producto final en una reacción. En el presente trabajo fue de gran utilidad, ya que permitió obtener mayores rendimientos en la ruta B, al evitar la formación de subproductos, aumentando el rendimiento global, evitando etapas de purificación y separación.

Referencias

1. Brosa, C., Seca, L., Terricabras, E., Ferrer, J., C., Abina, A., *Tetrahedron Letters*, **1998**, 54, 12337-12348
2. Sanchez-Sanchez, L., Hernandez-Linares, M.G., Escobar, M. L., Lopez-Muñoz H., Zenteno, E., Fernandez-Herrera M.A., Guerrero-Luna, G., Carrasco Carballo A., Sandoval-Ramirez J., *Molecules*, **2016**, 21, 1533.

Síntesis de precursores *bis*-esteroidales a partir de hecogenina

Guiee Niza Lopez Castillo,[1] Ma. Guadalupe Hernández Linares,[2] Alan Carrasco Carballo,[3] Sarai Ramírez González[4]

[1]Facultad de Ingeniería Química. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, C. U., Col. San Manuel, Puebla, Pue.
[2]Instituto de Ciencias. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, C.U. Col San Manuel.
[3]Posgrado en Ciencias Químicas. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, C. U., Col. San Manuel, Puebla, Pue
[4]Licenciatura en Biotecnología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, C. U., Col. San Manuel, Puebla, Pue., C.P. 72570.
guiee.lopezc@alumno.buap.mx

Palabras clave: Hecogenina, *bis*-esteroides, polímeros

Introducción

La creciente búsqueda en polímeros biodegradables ha incrementado el estudio de los recursos naturales, tratando de imitar las características de sustancias con propiedades de nuevos materiales de origen natural. Se pueden mencionar la quitina, el caucho, la celulosa, el almidón, las proteínas y los ácidos nucleicos; los cuales tienen características que se han incorporado a los polímeros sintéticos para lograr que estos presenten biodegradación en tiempos cortos. Por esta razón, diversos grupos de investigación y compañías dedicadas a la fabricación de polímeros (sobre todo de empaques) se han sintetizando unidades monoméricas a partir de productos naturales, las cuales se pueden polimerizar para la obtención de estructuras con propiedades particulares. Nuestro grupo de investigación ha desarrollado nuevas estructuras diméricas esteroidales para obtener bis-esteroides con propiedades de nuevos materiales. El trabajo aquí presentado describe el empleo de hecogenina para la obtención de nuevas estructuras diméricas 23-sustituídas con unión *tail-tail*.

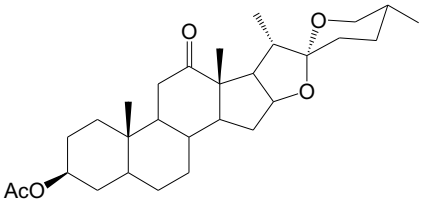
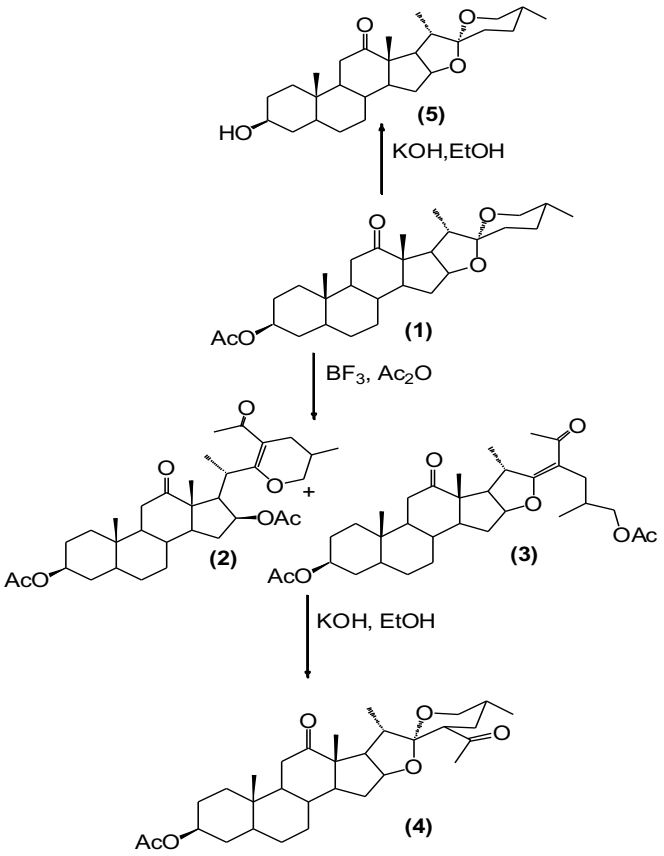


Figura 1. Acetato de Hecogenina.

Resultados y Discusión

La reacción de acetólisis para la formación de los derivados isoméricos **2** y **3** conduce a un rendimiento neto de la mezcla de 85%, porcentaje que fue calculado al realizar un análisis por RMN de ^{1}H donde se observa una relación 4:1 entre estos derivados. Al analizar el mecanismo de la hidrólisis básica de ambos derivados, se observa que ambos conducen al producto **4**, por lo que modificamos la metodología de purificación de la etapa de acetólisis para aislar la mezcla de los derivados **2** y **3** del resto por cristalización fraccionada, para posteriormente realizar la hidrolisis básica de esta mezcla y obtener el derivado **4** con un rendimiento del 82 %. Por otro lado, al realizar la hidrólisis básica del acetato de hecogenina, se obtiene el derivado **5** con un rendimiento del 90 %. Como se puede observar, en ambas rutas de reacción se logra obtener derivados 3-OH esteroidales, tanto con la posición 23-sustituída y no sustituída; dicha diferencia, servirá para analizar el efecto de esta posición al momento de obtener dímeros esteroidales y realizar la apertura del espirocetal.



Esquema 1. Rutas de síntesis de derivados esteroidales con la posición 3 desprotegida.

Conclusiones

Los precursores diméricos constan de modificaciones en los anillos E y F de la hecogenina. Estos productos se obtuvieron con buenos rendimientos en comparación con las ya reportadas en la bibliografía y su estabilidad favoreció su aislamiento para la obtención de los *bis*-esteroides correspondientes.

Referencias

1. Y. Li, J. R. Dias; *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 283.
2. J.P.Guthrie, J. Coosar, B.A. Dawson; *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2456.
3. Y. Zhao, Z. Zhong; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**,*127*, 17894.

Oxidación selectiva de esteroides

Ilse Daniela Monroy Nicolas,[1] Alan Carrasco Carballo,[2] Ma. Guadalupe Hernández Linares,[3] Maura Cárdenas García[4]

[1]Licenciatura en Biotecnología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, C. U., Col. San Manuel, Puebla, Pue., C.P. 72570.
[2]Posgrado en Ciencias Químicas. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, C. U., Col. San Manuel, Puebla, Pue., C.P. 72570.
[3]Instituto de Ciencias. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, C.U. Col San Manuel, ext. 7038.
[4]Facultad de Medicina. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. C.U. San Manuel, Puebla, Pue., C.P. 72570.
ilse.monroy@alumno.buap.mx

Palabras clave: oxidación, 3OH-esteroides, Hecogenina.

Introducción

La oxidación de alcoholes secundarios a cetonas es una de las reacciones más utilizadas en la síntesis orgánica, entre los oxidantes más utilizados destacan el $KMnO_4$, el Reactivo de Jones, el reactivo de Collins; sin embargo, la principal problemática al momento de llevar a cabo oxidaciones es la selectividad de estos oxidantes para no afectar otras posiciones o grupos funcionales presentes en la estructura, en particular en los esteroides espirostanicos, realizar oxidaciones sin afectar el espirocetal se vuelve de gran importancia. Por lo que desarrollamos un estudio al respecto, utilizando como molécula modelo a la Hecogenina y la 23-acetilhecogenina, con el objetivo de observar la influencia de la sustitución en la posición 23 ante el medio acido de la reacción, al momento de realizar la oxidación del alcohol en la posición 3.

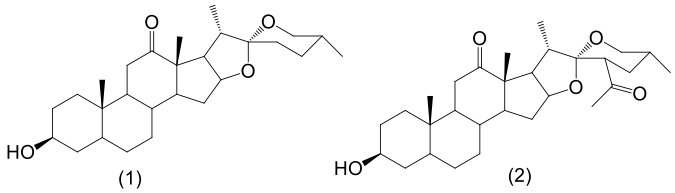


Figura 1. Hecogenina (1) y 23 Acetil-Hecogenina (2).

Resultados y Discusión

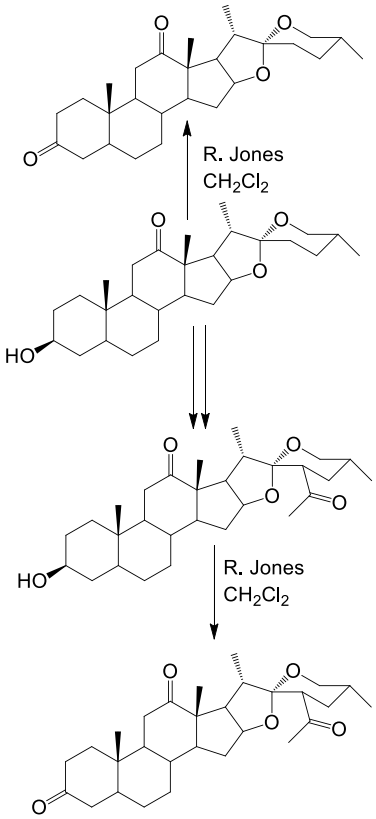
En primera instancia al monitorear las reacciones con los distintos oxidantes, como se observa en la tabla 1, se denoto que oxidantes demasiado fuertes como el $KMnO_4$ afectan directamente al espiroacetal, en cambio reactivos de cromo se vuelven más selectivos, siendo idóneo el R. de Jones a una temperatura entre 0 y 5 °C para lograr mejores resultados y rendimientos.

Tabla 1. Resultados de reacciones de oxidación de 1.

Temp/Oxid.	$KMnO_4$	R. Jones	R. Collins
0-5 °C	Descomposición	90 %	Sin reacción
5-10 °C	Descomposición	60 %	Sin reacción
10-15 °C	Descomposición	Descomposición	50 %
15-20 °C	Descomposición	Descomposición	60 %

Para analizar el tiempo de reacción optimo, se realizó un comparativo con ambas materias primas, siguiendo la evolución de la reacción por CCF para determinar el tiempo mínimo de reacción.

Se encontró que la presencia del Acetilo en la posición 23 ocasiona que sea necesario una reacción a menor temperatura para evitar formación de subproductos.



Esquema 1. Reacciones de Oxidación de derivados de Hecogenina.

Conclusiones

La selección de condiciones de reacción para llevar a cabo oxidación de alcoholes secundarios a partir de oxidantes fuertes demostró que el tiempo de reacción y la temperatura de reacción es de vital importancia para llevar a cabo oxidaciones selectivas, se demostró que tiempos de reacción menores a una hora y temperaturas entre 0 a 5 °C permite la oxidación selectiva del hidroxilo en C-3.

Referencias

1. LaCour, T. G.; Tong, Z.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* **1999**, *11*, 1815.
2. Cameron, A. F. B.; Evans, J. C.; Hamlet, J. S.; Long , A. G. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2807.

Síntesis de nuevos derivados pirrolidínicos pentasustituidos mediante cicloadición 1,3-dipolar

Yazmin Villarreal, Jaime Gálvez, Jairo Quiroga, Rodrigo Abonia, Braulio Insuasty.

Universidad del Valle, Calle 13 Nº 100-00 A.A. 25360, Cali, Colombia

jairquir@univalle.edu.co

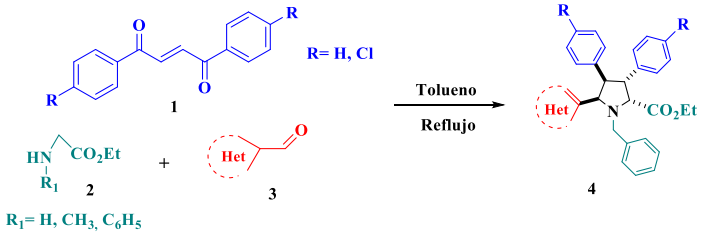
Palabras clave: pirrolidínicos, aminoácidos, aldehídos heterocíclicos.

Introducción

El desarrollo de nuevos métodos sintéticos ha permitido la creación de numerosas bibliotecas de compuestos heterocíclicos con diversidad estructural y amplio espectro de actividad biológica. Los compuestos que contienen el anillo pirrolidínico se han consolidado como moléculas líderes en el desarrollo de nuevos fármacos en el tratamiento de enfermedades latentes a nivel mundial como el cáncer, el Alzheimer, la tuberculosis, el VIH/SIDA, entre otras.

Resultados y Discusión

En este trabajo se realizó la reacción tricomponente de cicloadición 1,3-dipolar entre aldehídos heterocíclicos **1** (derivados del pirazol y del tiofeno), aminoácidos **2** y el 1,2-dibenzoiletileno **3**, la cual conllevó a la formación de nuevos derivados pirrolidínicos pentasustituidos **4**.



Esquema 1. Síntesis de nuevos derivados pirrolidínicos **4**.

La estructura de los nuevos derivados pirrolidínicos **4** se determinó por medio de análisis espectroscópicos RMN ^{1}H ^{13}C, DEPT, técnicas bidimensionales (HSQC, HMBC y NOESY) y espectrometría de masas. La reacción fue altamente diastereoselectiva y transcurrió mediante un proceso de cicloadición 1,3-dipolar *vía* una RMC *dominó* que involucró la formación del iluro de azometino (IAM) y la posterior cicloadición de una molécula de 1,2-dibenzoiletileno **3** como dipolarófilo.

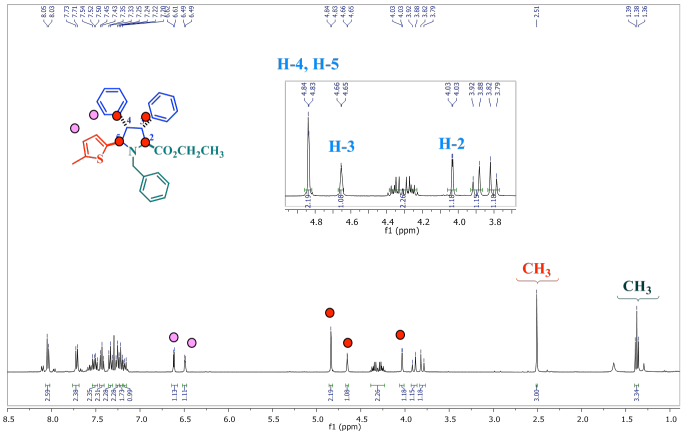


Figura 2. Espectro RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6).

Conclusiones

La reacción tricomponente entre diferentes aminoácidos, aldehídos heterocíclicos y 1,2-dibenzoiletileno demostró ser altamente diastereoselectiva, generando una nueva serie de derivados pirrolidínicos.

La metodología utilizada fue una síntesis fácil la cual permitió la reacción entre un aldehído heterocíclico, aminoácido y el 1,2-dibenzoiletileno para la obtención de nuevos productos.

Referencias

1. Quiroga, J.; Gálvez, J.; Perez, A.; Valencia, A.; Abonia, R.; Insuasty, B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5471–5473
2. Quiroga, J.; Gálvez, J.; Perez, A.; Abonia, R.; Insuasty, B.; Ortíz, A.; Cobo, J.; Nogueras, M. *Molecules.* **2014**, 19, 4284-300.

Síntesis diastereoselectiva directa de amidas glicídicas y síntesis total con asignación de configuración absoluta del alcaloide 3*α*,4*α*-epoxi-5*β*-pipermetistina derivado del *Piper methysticum*

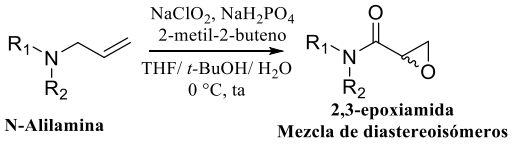
Urbano Osorio Nieto, Laura Y. Vázquez Amaya, Leticia Quintero Cortés, Fernando Sartillo Piscil.

Laboratorio de Síntesis Orgánica. Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. 14 Sur Esq. San Claudio, San Manuel. 72570, Puebla, México. otein_oso@hotmail.com

Palabras clave: Diastereoselectiva, 2,3-epoxiamidas, Epoxialcaloide.

Introducción

En el año 2012, nuestro grupo de investigación[I] aportó una novedosa herramienta sintética para la obtención directa de 2,3-epoxiamidas a partir de aminas alílicas terciarias a través una reacción de oxidación tándem con $NaClO_2$ (*Esquema 1*).



Esquema 1. Obtención directa de 2,3-epoxiamidas

Este protocolo, a pesar de hacer uso de inductores o auxiliares quirales[II,III,IV] no ofrece diastereoselectividad sobre la formación del epóxido. Las 2,3-epoxiamidas, también conocidas como amidas glicídicas, están presentes en la naturaleza y también suelen ser obtenidas sintéticamente para ser transformadas en una amplia gama de compuestos polifuncionales.[V] Dentro de la gran variedad de compuestos naturales con estructura de 2,3-epoxiamida se encuentra la 3*α*,4*α*-epoxi-5*β*-pipermetistina **1** (***Figura 1***). Éste fue identificado en 2003[VI] y se logró aislar como constituyente minoritario junto con la pipermetistina **2** y la awaina **3** (***Figura 1***) de los extractos orgánicos de hojas y tallos del arbusto conocido tradicionalmente como Kava; *Piper methysticum* género *Piperaceae*.[VII] Aparentemente, **1** se encuentra presente en solo una de 11 especies de Kava estudiadas: la *P. methysticum cv. Isa* que es comúnmente conocida por ser la menos afectada por el *cucumber mosaic cucumovirus*.

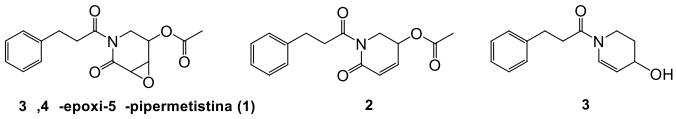
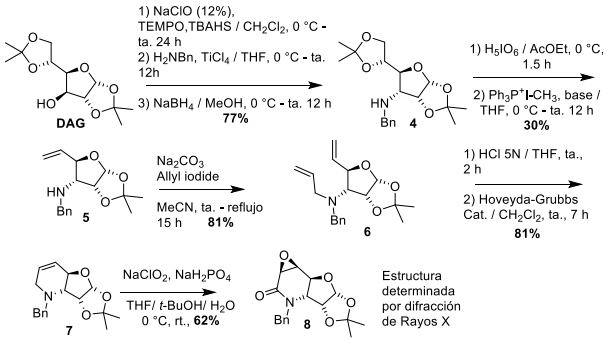


Figura 1. Alcaloides piperidínicos del *Piper methysticum cv. Isa*

Resultados y Discusión

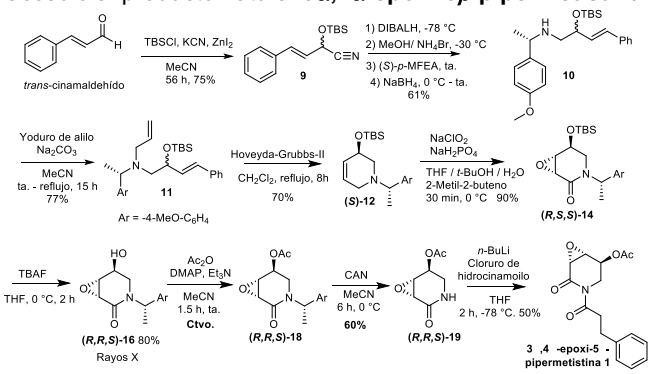
En vista del potencial sintético del protocolo para la obtención directa de amidas glicídicas y que no se ha reportado la síntesis de **1** ni la asignación de su configuración absoluta, nos planteamos desarrollar la primera síntesis total de este epoxialcaloide. Una de las estrategias se basó en la aplicación del "Chiron Aproach" utilzando a la Diaceton-D-glucosa (DAG) como sustrato de partida (**Esquema 2**). Los resultados fueron satisfactorios desde la aminación reductiva hasta la oxidación con clorito de sodio de la alilpiperidina **7**, sin embargo la relación entre el oxirano y el furano en la 3,4-epoxiamida **8** es *cis* y no *trans* como se deseaba.

La estrategia alternativa se basó en el uso de la amina quiral (*S*)-4-Metoxifeniletilamina [(*S*)-p-MFEA] y el *trans*-cinamaldehído como sustratos de partida (**Esquema 3**).



Esquema 2. Ruta sintética con el uso de Diaceton-D-glucosa como Quirón.

A través de la serie de reacciones clave como cianosililación, transiminación, metátesis y oxidación tándem diastereoselectiva se accedió al producto natural **3*α*,4*α*-epoxi-5*β*-pipermetistina 1**.



Esquema 3. Estrategia sintética con la inclusión de un auxiliar quiral.

Conclusiones

Se desarrolló la primera oxidación diastereoselectiva de aminas alílicas a sus correspondientes amidas glicídicas con el curso estereoquímico de la reacción regido por un centro quiral en la posición alílica. Desarrollamos dos estrategias para acceder de forma diastereoselectiva a la amida glicídica precursora del epoxialcaloide **1**. La segunda estrategia nos condujo a lograr la primera síntesis total y la asignación de la configuración absoluta del epoxialcaloide **1** como (3*R*,4*R*)-Epoxi-(5*S*)-pipermetistina.

Referencias

[I] Fuentes, L.; Osorio U.; Quintero L.; Höpfl, H.; Vázquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem* **2012**, 77, 5515-5524.
[II] Fuentes, L.; Hernández-Juarez, M.; Terán, J.L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett* **2013**, *24*, 878–882.
[III] Gómez-Fosado, C.; Quintero, L.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5607–5609.
[IV] Romero-Ibañez, J.; Xochicale-Santana L.; Quintero, L.; Fuentes L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 1174−1178
[V] a) Sarabia, F.; Chammaa, S.; García-Castro, M.; Martín-Gálvez, F. *Chem. Commun.* **2009**, 5763–5765. b) Sarabia, F.; Vivar-García, C.; García-Castro, M.; García-Ruiz, C.; Martín-Gálvez, F.; Sánchez-Ruiz, A.; Chammaa, S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15190 – 15201.
[VI] Dragull, K.; Yoshida, W.Y.; Tang, C.S. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 193–198.
[VII] Smith, K. K.; Ranjith, H.; Dharmaratne, W.; Feltenstein, M. W.; Broom S. L.; Roach, T. J.; Dhammika-Nanayakkara, N. P.; Khan, I. A.; Sufka, K. J. *Psychopharmacology* **2001**, *155*, 86–90.

Optimización de la apertura del espirocetal sapogenínico para la obtención de 23-acetilsapogeninas

Erick Odín González Helguera,[1] H. Kenneth Vargas Merino,[1] Etelvina Gándara Zamorano,[2] Ma. Guadalupe Hernández Linares,[3] Alan Carrasco Carballo[4]

[1]Licenciatura en Biotecnología; [2]Jardín Botánico Universitario; [3]Instituto de Ciencias, Lab. Investigación Jardín Botánico; [4]Posgrado en Ciencias Químicas; Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. C.U. San Manuel, Puebla, Pue., C.P. 72570.
erick.gonzalezh@alumno.buap.mx

Palabras clave: acetólisis, hidrólisis, optimización, diosgenina

Introducción

Las sapogeninas esteroidales adquirieron gran importancia económica en los años 40´s debido al trabajo de Marker, al sintetizar (en pocas etapas y altos rendimientos) progesterona a partir de las sapogeninas. Se han reportado trabajos que dan muestra de la gran diversidad de productos que se pueden generar al manipular los diferentes factores que intervienen en una reacción, tales como ácidos, bases, concentraciones de reactivos, temperatura y tiempos de reacción [1]. La sola variación de uno de estos parámetros, modifica el resultado, generando gran variedad de productos esteroidales derivados de sapogeninas, algunos de los cuales ya han sido reportados (fig. 1). En nuestro grupo de investigación hemos obtenido derivados que al ser tratados en medio básico, regeneran la cadena lateral, con la posición 23 sustituida, y que pueden convertirse en precursores de compuestos heteroesteroidales con actividad anticancerígena.

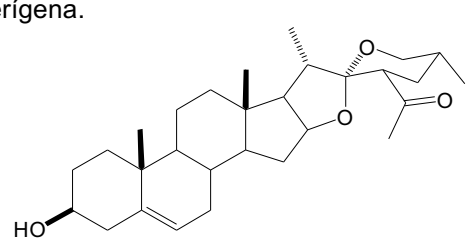


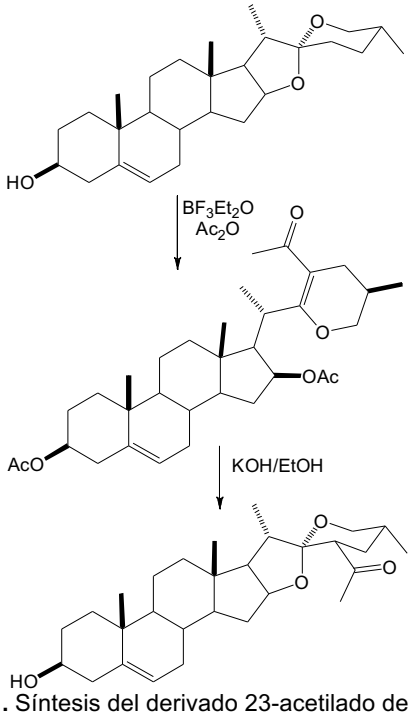
Figura 1. 23-Acetildiosgenina.

Resultados y Discusión

Se analizó la relación entre el tiempo de reacción y la selectividad hacia el derivado epoxicoleténico, en la tabla 1 podemos observar el rendimiento de la reacción en función del tiempo, determinando que el tiempo idóneo es de 10 minutos.

Tabla 1. Evolución de la reacción de acetólisis.

Tiempo (min)	Rendimiento (%)
3	20
5	45
7	65
9	80
10	85
12	70
15	50



Esquema 1. Síntesis del derivado 23-acetilado de diosgenina.

Al realizar la hidrólisis básica se demostró obtener un producto de manera selectiva regenerando el espirocetal pero con la sustitución de un hidrógeno por un grupo acetilo, comprobando cada producto por medio de RMN.

Conclusiones

La optimización de la reacción de acetólisis demostró que la relación entre el tiempo de reacción y la selectivad del derivado epoxicoleténico es de vital importancia, ya que una selección adecuada de esta relación permite dirigir la reacción a la obtención cuantitativa de este derivado. La metodología es aplicable a otras sapogeninas.

Referencias

[1] a)Marker, R. E.; Tsukamoto, T.; Turner, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2525. b) Meza-R., S.; Sandoval-R., J.; Montiel-S., S.; Hernández-L., G.; Viñas-B., O.; Martínez-P., R.; Fernández-H., M. A.; Vega-B., J. L.; Merino-M., P.; Santillán, R.; Farfán, N.; Rincón, S.; Del Río R. E. *Arkivoc* **2005**, *vi*, 307.
h) Fernández-H., M. A.; Sandoval-R., J.; Meza-R., S.; Montiel-S., S. *J. Mex. Chem. Soc.* **2009**, *53,* 126.

Síntesis de la 3,6-dioxima de diosgenina y evaluación de su actividad antiproliferativa en líneas celulares de cáncer cérvicouterino

Gabriel Guerrero Luna,[1] Ma. Guadalupe Hernández Linares,[2] Jesús Sandoval Ramírez,[1] Luis Sánchez-Sánchez,[3] Ma. Luisa Escobar-Sánchez,[4] Alan Carrasco Carballo[1]

[1]Posgrado en Ciencias Químicas; [2]Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, C. U., Col. San Manuel, Puebla, Pue., C.P. 72570. [3]Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, 09230 México, CDMX, México. [4]Facultad de Ciencias. Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, México. maguhdez@hotmail.com

Palabras clave: sapogenina, dioxima, actividad anticancerígena.

Introducción

Los alcaloides esteroidales presentan una amplia gama de actividad biológica, entre la que destacan la actividad anticancerígena [1], y éstos han sido utilizados aprovechando su potencial biomédico (Figura 1). El cáncer es una de las enfermedades que más muertes cobran a nivel mundial cada año, y una de las principales causas de mortandad en nuestro país. La quimioterapia por otro lado, puede tener un efecto negativo sobre las células normales, por lo que la investigación dirigida a la obtención de nuevos agentes terapéuticos selectivos es primordial. Las oximas esteroidales han demostrado gran actividad frente a líneas celulares de cáncer como el cervicouterino de manera selectiva; sin embargo, la extracción de fuentes naturales y/o la síntesis total de compuestos no ha proporcionado cantidades suficientes para su ensayo biológico, donde la síntesis parcial cobra relevancia. En el presente trabajo se presentan la síntesis corta de la dioxima de diosgenina y su actividad antiproliferativa en células HeLa y CaSki [2].

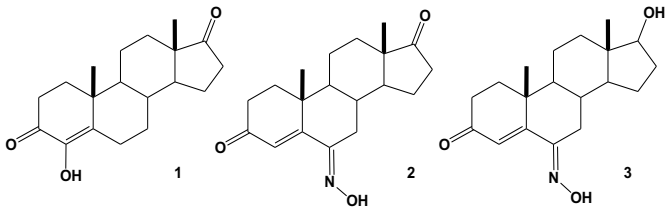
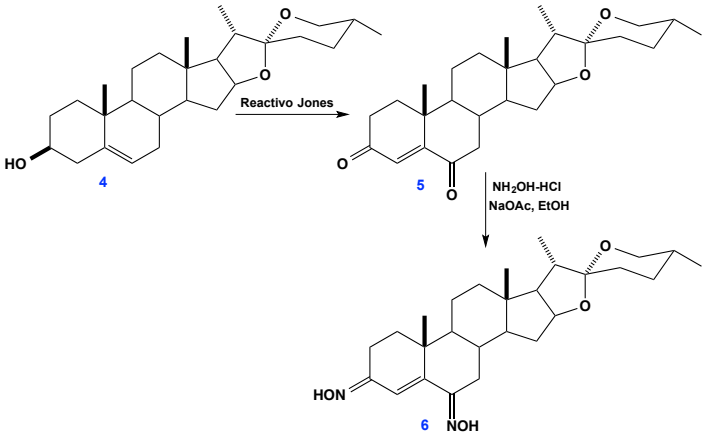


Figura 1. Formestano y sus derivados oximínicos **2** y **3**.

Resultados y Discusión

Utilizando como material de partida la diosgenina, se realiza una oxidación en condiciones suaves con el Reactivo de Jones, para conducir a la dicetona en los anillos A y B cuantitativamente. Este derivado dicetónico **5** con una insaturación en el anillo A, se trató con hidroxilamina en medio básico para formar la dioxima **6**, como se puede observar en el esquema 1. El derivado heteroesteroidal **6** fue caracterizado mediante el uso de las diferentes espectroscopías, y posteriormente se envió a los colaboradores para su evaluación biológica. Basándonos en los reportes de la literatura, observamos que **6** podría presentar actividad anticancerígena, y fue evaluada en líneas celulares de cáncer cérvicouterino HeLa y CaSki.



Esquema 1. Obtención de la 3,6-dioxima de diosgenina (**6**).

En la quimioterapia, el mecanismo de acción de los fármacos utilizados está basado en su actividad citotóxica, induciendo a las células tumorales y no tumorales a una muerte necrótica, directamente relacionada a efectos colaterales indeseables. Por ello, la tarea de buscar o generar fármacos con mayor eficiencia ha generado dos tipos de compuestos: los clásicos, que presentan actividad antiproliferativa en líneas tumorales con una fuerte actividad citotóxica, y los no clásicos, que son compuestos con actividad antiproliferativa en líneas tumorales con baja o nula actividad citotóxica. Los resultados obtenidos con la dioxima **6** muestran importante actividad antiproliferativa y escasa actividad citotóxica en células tumorales.

Conclusiones

Nuestro grupo de trabajo ha sintetizado y evaluado las propiedades antiproliferativa en ensayos *in vitro* de la dioxima de la (25*R*)-espirost-4-en-3,6-diona (**6**), la cual ha presentado de manera selectiva actividad antiproliferativa, en líneas tumorales de cáncer cervicouterino, lo que lo perfila como un prometedor agente terapéutico.

Referencias

1. Cui, J.; Fan, L.; Huang, L. L.; Liu, H. L.; Zhou, A. M.; *Steroids* **2009** , *74*, 62-72.
2. Sánchez-Sánchez, L.; Hernández-Linares, M.G.; Escobar, M.L.; López-Muñoz, H.; Zenteno, E.; Fernández-Herrera, M.A.; Guerrero-Luna, G.; Carrasco-Carballo, A.; Sandoval-Ramírez, J. *Molecules* **2016**, *21(11),* 1533.

Total synthesis of analogue of kealiquinone

Velayudham Ramadoss, César Rogelio Solorio Alvarado*

Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química, Unidad Pueblito de Rocha, Campus Guanajuato, Guanajuato, México. 36050. v.ramadoss@ugto.mx

Palabras clave: Halogenation, Methylation, Suzuki cross coupling, Metal-Halogen exchange.

Introduction

Marine sponges have been a rich and diverse source of a significant amount of natural products.[1] The Kealiquinone **1** is a marine alkaloid isolated from marine sponges of Clathrina and Leucetta by Scheuer and Clardy in 1990.[2] The compound of objective **1** has shown anticancer activity (IC_{50} = 91µM) and cytotoxic with unique mechanism of action based on the inhibition profile into a cancer cell line of MCF7.[3] To date, two synthesis were reported, using the key reaction step Friedel-Crafts. Still, the exact product structure is not confirmed.

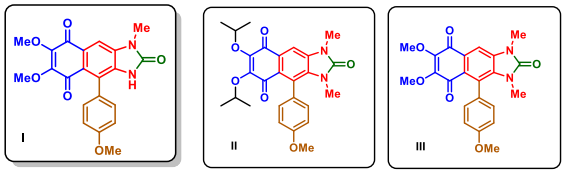
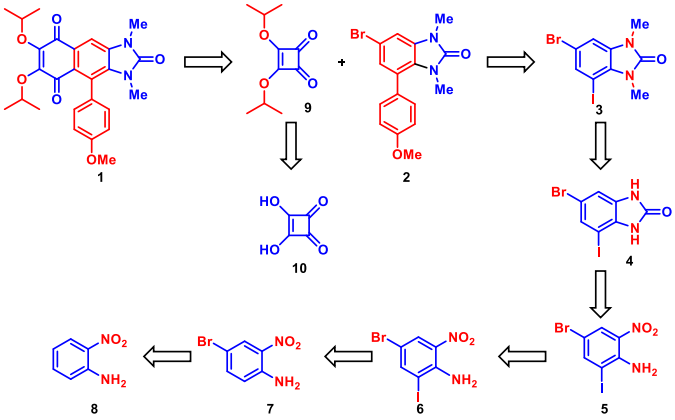
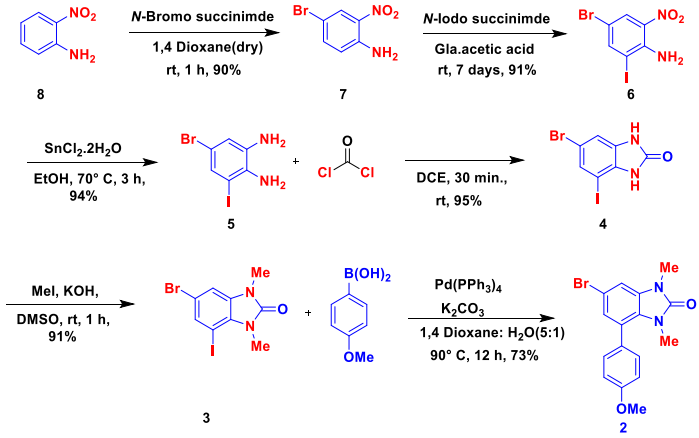


Figure1. Structure of Kealiquinone & it's analogues

In view of the above, we are interested in (i) the total synthesis of the target compound of Kealiquinone **1** (ii) Preparation of structural analogs of the Kealiquinone and (iii) confirmation of the assigned structure of the Kealiquinone.
The below mentioned scheme 1 is the retrosynthetic analysis of Kealiquinone **1**.

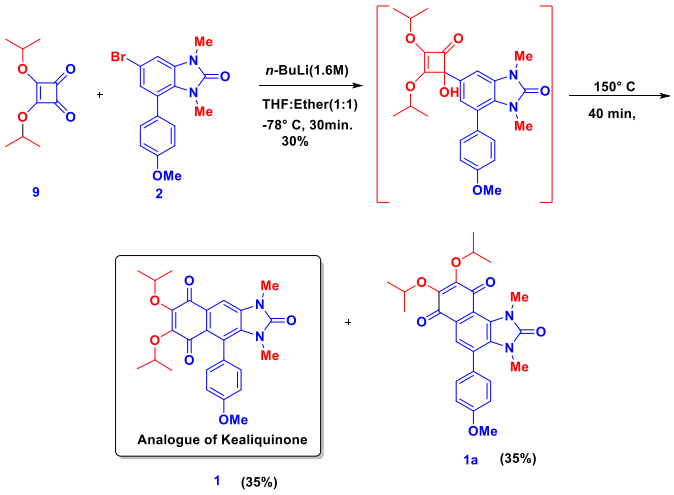


Scheme 1. Retrosynthetic Analysis



Scheme 2: synthesis of convergent part 1

Scheme 3: synthesis of convergent part 2



Scheme 4: Synthesis of analogue of Kealiquinone II.

Results & Discussion

We initiated the synthesis of Kealiquinone **1** based on our retrosynthetic analysis. For convergent part 1, 2-nitroaniline was brominated (**7,90%**), followed by iodinated (**6,91%**) then reduced the nitro group of compound **6** (**94%**). Using phosgene, compound **5** was cyclized (**4,95%**), then methylated (**3,91%**) followed by Suzuki coupling with 4-methoxy phenylboronic acid (**2,73%**). For convergent part 2, Isopropyl squarate (**9,60%**) was prepared using squaric acid. Isopropyl squarate **9** undergoes metal halogen reaction with compound **2** to yield 30% adduct of squarate. This adduct was undergoes thermolysis to yield the analogue of Kealiquinone **1** and **1a**.

Conclusion

We have made a good progress in the total synthesis of analogue of kealiquinone. In the near future we will describe the total synthesis of kealiquinone.

References

1. Morris, J. C.; Phillips, A. J. *Nat. Prod. Rep.*, **2011**, *28*, 269-289.
2. Akee, R. K.; Carrol, T. T.; Yoshida, W. Y.; Scheuer, P.; Stout, T. J.; Clardy, J. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1944-1946.
3. Nakamura, S.; Tsuno, N.; Yamashita, M.; Kawasaki, I.; Otha, S.; Ohishi Y. *J. Chem. Soc., Perkin Tans. 1*, **2001**, 429-436.

Síntesis de benzamidas piperidinicas análogas de haloperidol y su afinidad *in vitro* e *in silico* sobre el receptor σ_1

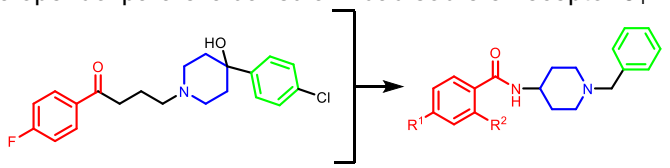
Luis Melo-Hernández [1+]; Myrna Déciga-Campos[2]; Héctor Torres-Gómez [3]; Bernhard Wünsch [4]; Dirk Schepmann [4]; Gabriel Navarrete-Vázquez[1*]
mhla_ff@uaem.mx[+], gabriel_navarrete@uaem.mx*.

[1]Laboratorio de Química Farmacéutica (L-5), Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos
[2]Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional; [3]Universidad de Ciencias Aplicadas de Zurich, Alemania;
[4]Instituto de Química Farmacéutica, Universidad de Münster, Alemania

Palabras clave: Neuropatía, Receptor σ_1, Haloperidol

Introducción

El dolor es "una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a un daño real o potencial". Es un mecanismo de defensa que se produce cuando existe un estímulo mecánico, térmico o químico, que lleva la información hacia las neuronas nociceptivas y se divide en Nociceptivo (daño o lesión) y Neuropático (enfermedad o lesión al SNC).[1] Se estima que el 3% de la población mundial sufre de dolor neuropático y no hay fármacos con alta eficacia analgésica para su tratamiento.[2] El antagonismo del receptor σ_1 ha sido identificado como un blanco terapéutico para el tratamiento del dolor neuropático.[3,4] Diversos compuestos, entre los que destaca el S1RA y el haloperidol han mostrado alta afinidad para el receptor σ_1. En este proyecto se diseñaron 3 análogos del haloperidol para evaluar su afinidad sobre el receptor σ_1.

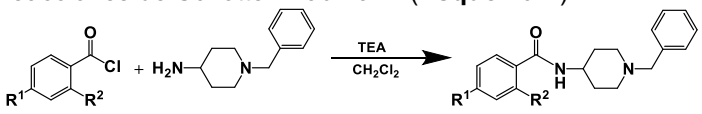


1: R^1=R^2=H; 2: R^1=F, R^2=H 3: R^1=R^2=Cl

Figura 1. Estructura del Haloperidol y sus análogos

Resultados y Discusión

Los compuestos finales se sintetizaron mediante reacciones de Schotten Baumann (**Esquema 1**).



1: R^1=R^2=H; 2:R^1=F; R^2=H; 3: R^1= R^2= Cl **Productos Finales 1-3**

Esquema 1. Ruta de síntesis para **LMH 1-3.**

En el espectro de RMN ^{1}H se aprecian las señales características de la molécula **LMH-3** (**Figura 2**)

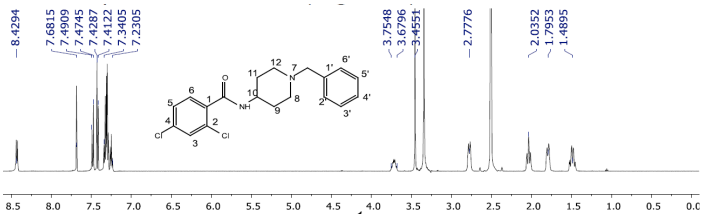


Figura 2. Espectro de RMN (^1H, *500 MHz, $CDCl_3$*) **LMH-3**.

En la **Tabla 1** se pueden observar los resultados preliminares de la unión a los receptores σ_1 (*binding*) donde **LMH-3** fue 3 veces más afín que el Haloperidol y 7 veces más afín que el fármaco de referencia S1RA.

Tabla 1. Afinidad de **LMH 1-3**, **Haloperidol** y **S1RA** al receptor σ_1.

Compuesto	*Ki* σ_1 (nM)
LMH-1	12.6
LMH-2	6
LMH-3	2.6
Haloperidol	6.3
S1RA	17

Se realizó el acoplamiento molecular del compuesto **LMH-3** sobre el sitio de unión del receptor σ_1. En la **Figura 3** se observan las interacciones del compuesto **LMH-3** destacando interacciones electrostáticas y π-catión con los residuos Glu172 y Phe107, con una unión de energía ΔG= -12.23 Kcal/mol

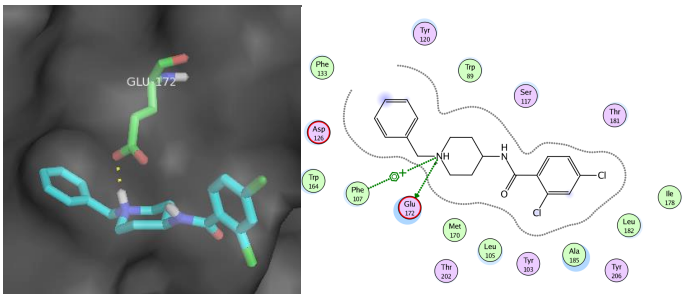


Figura 3. Posible modo de unión del **LMH-3** con el receptor σ1.

Conclusiones

Se sintetizaron y caracterizaron 3 análogos de Haloperidol, siendo el compuesto **LMH-3** 3 veces más afín al receptor σ_1 que haloperidol y 7 veces más afín que S1RA. **LMH-3** presenta interacciones con residuos de aminoácido en el sitio activo del receptor σ_1 por lo que se sugiere podría actuar como antagonista de este receptor.

Referencias

1. Melo-Hernández, L. *Síntesis de N[2-(morfolin-4-il)etil]-2-(naftalen-1(2) acetamidas y predicción de su afinidad sobre el receptor σ_1 mediante anclaje molecular automatizado* **2015** Tesis de Licenciatura en Farmacia, UAEM.
2. Velasco, M. *Dolor neuropático.* **2015** Revista Médica Clínica Las Condes p625-634
3. García, B. *Antinociceptive effects of a new sigma-1 receptor antagonist (N-(2-morpholin-4-il-ethyl)-2-(1-naphthyloxy)acetamide) in tow types of nociception* **2015** 771 p10-17
4. Aistrich-Olivares, A. *Discovery of 2-(3,4-dichorophenoxy)-N-(2-morpholin-4-ilethyl)acetamide: a Selective sigma-1 Receptor Ligand with Antinociceptive effect.* **2016** Biomedicine and Pharmacotherapy p284-293.

Síntesis, simulación computacional farmacodinámica y farmacocinética de bencilidentiazolidindionas derivadas de vainillina

Edgar Rosales[1], Xin Xie.[2], Gabriel Navarrete Vázquez[1]

[1]Laboratorio de Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. [2] Instituto de Materia Médica de Shanghai. Academia de Ciencias de China. edgar.rosaleso@uaem.edu.mx; gabriel_navarrete@uaem.mx

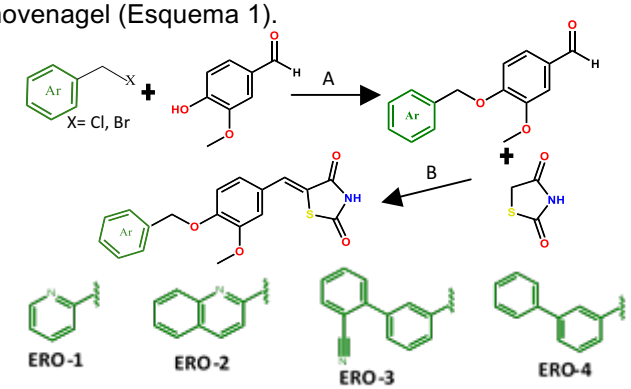
Palabras clave: Diabetes mellitus II, PPAR-γ, GPR-40, Tiazolidindionas

Introducción

La diabetes mellitus tipo II se caracteriza por resistencia y/o por una relativa deficiencia en la producción de insulina. Representa el 90% de todos los casos con diabetes.[1] Las Tiazolidindionas (TZD) son ligandos de los Receptores Activados por Proliferadores de Peroxisomas Gama (PPAR-γ) originando la transcripción de genes que actúan sobre el transporte de la glucosa. Pioglitazona es el único agonista PPAR-γ disponible en el mercado; sin embargo, presenta diversos efectos tóxicos.[2] Por este motivo es necesario generar nuevos agentes antidiabéticos, además, de investigar novedosas dianas terapéuticas como GPR-40 la cual podría ser la mejor alternativa en el tratamiento de la diabetes, ya que su activación provoca un efecto secretagogo dependiente de insulina.[3]

Resultados y Discusión

Se sintetizaron compuestos análogos a Pioglitazona, usando reacciones clásicas SN[2] y condensación de Knovenagel (Esquema 1).



Esquema 1. Metodología de síntesis para serie ERO-1-4

La predicción de las propiedades farmacocinéticas y toxicológicas reveló parámetros aceptables. Además, se calculó *in silico* la probabilidad de actividad biológica mediante el programa PASS (*Tabla 1*)

Tabla 1 Probabilidades de actividad de compuestos ERO-1-4

	ERO-1	ERO-2	ERO-3	ERO-4
Antidiabético	0.66	0.64	0.66	0.69
Agonista PPAR-γ	0.30	0.31	0.29	0.35
Sensibilizador insulina	0.28	0.24	0.18	0.30
Inhibidor de CYP3A4	0.33	0.40	0.29	0.34
Absorción intestinal	0.97	0.99	0.99	0.99

Se realizaron ensayos *in vitro* con la técnica *high throughput screening* en células HEK293h que sobreexpresaron GPR-40; para conocer la respuesta máxima en que los compuestos mostrarían la activación del receptor, mediante la cuantificación del calcio, En la Tabla 2 se muestran las propiedades fisicoquímicas obtenidos de las reacciones, así como el resultado *in vitro* de la actividad sobre GPR-40 a una concentración de 100μM.

COMPUESTO	ESTADO FÍSICO	REND.(%)	PTO. DE FUSIÓN	GPR-40 MAX. RESPUESTA
ERO-1	Polvo Amarillo	61%	244.3° - 246.0° C	0%
ERO-2	Polvo Amarillo	66%	223.2°- 226.8° C	80%
ERO-3	Polvo Amarillo	62%	253.4° - 255.8° C	7.1%
ERO-4	Polvo Amarillo	86%	198.2° - 200.5° C	0%

Tabla 2 Características fisicoquímicas de compuestos ERO-1-4 y activación GPR-40

Se realizó el acoplamiento molecular de **ERO-2** que fue el compuesto que presentó mejor actividad sobre GPR-40, mostrando interacciones de tipo polar con los residuos de aminoácidos Tyr91, Arg183 y Arg2258 los cuales también interactúan con el agonista TAK-875.

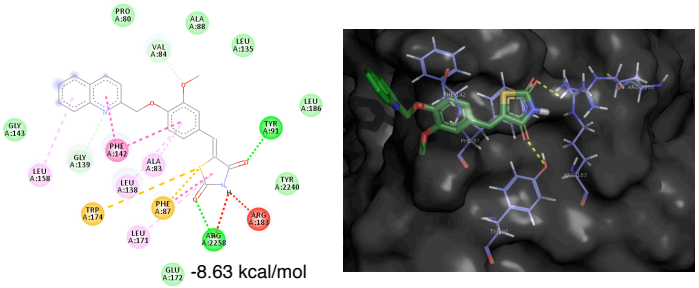


Figura 1. Mapa 2D y 3D de las interacciones de **ERO-2** con GPR-40

Conclusiones

Se sintetizaron los compuestos **ERO- 1-4** con rendimientos químicos aceptables; además en la predicción *in silico* de actividad biológica presentaron buenas probabilidades para tener efecto antidiabético. El compuesto **ERO-4** mostró 80% de activación de GPR-40 a una concentración 100 μM, además se realizó *docking* de este ligando para observar las interacciones que favorecieron la activación sobre este receptor.

Referencias

1. Federación Internacional de Diabetes, 2016
2. Consoli, A;Formoso, G. *Diabetes, Obesity & Metabolism.*. **2013,** *15.* 967-9773.
3. Krasavin, M; Lukin, A, *et al. Novel FFAR-1 agonists based on 1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide scaffold. Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **2016**, *24*, 2954 – 2963

Agradecimiento a CONACyT por el apoyo otorgado para el proyecto de investigación para la educación en ciencia básica 2015, numero 253814.

Síntesis de derivados quinolínicos de la curcumina

Lorena Cabrera[a], Daniel Insuasty[a], Rodrigo Abonia[a], Braulio Insuasty[a], Jairo Quiroga[a], Kenneth Laali[b]

[a] Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos, Departamento de Química, Universidad del Valle, Cali, Calle 13 No 100-00.
[b] Department of Chemistry, University of North Florida, 1 UNF Drive, Jacksonville, FL 32224, USA
lorena.cabrera@correounivalle.edu.co

Palabras clave: Curcumina, *bis*-chalconas, formilquinolinas, pirazoles

Introducción

La curcumina **1** es una *β*-dicetona aislada de la raíz de *Curcuma longa Linn (zingiberaceae)* y se ha caracterizado por presentar propiedades medicinales, debido a sus múltiples efectos farmacológicos tales como: anti-oxidante, anti-cáncer y una potente actividad anti-Alzheimer[1]. Por otro lado, las quinolinas y sus oxo-derivados han atraído un interés considerable, debido a su presencia en el esqueleto de un gran número de compuestos bioactivos y productos naturales. Con base en esto, en este trabajo se realizó la síntesis de *bis*-chalconas y pirazoles derivados de la curcumina, conteniendo en su estructura fragmentos quinolínicos a partir de complejos de boro.

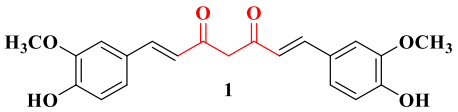
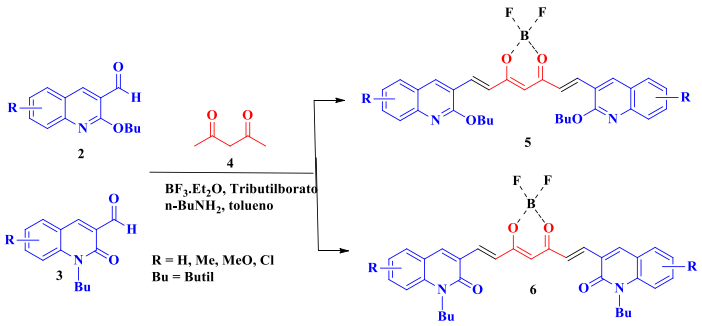


Figura 1. Estructura de la curcumina.

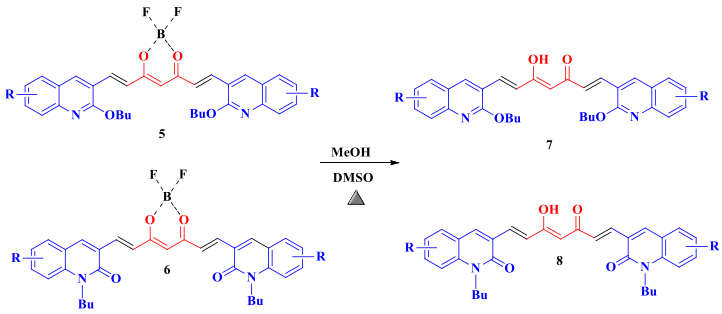
Resultados y Discusión

Inicialmente se sintetizaron los complejos de boro **5** y **6** a partir de las quinolinas **2**, quinolonas **3** y 2,4-pentanodiona **4,** para ello se utilizó como agente acomplejante el $BF_3.Et_2O$ y como catalizador tributilborato y *n*-butilamina en tolueno[2], Mediante esta metodología se logró obtener los intermediarios de boro **5** y **6** con porcentajes de rendimiento entre 70-90% (Esquema 1).



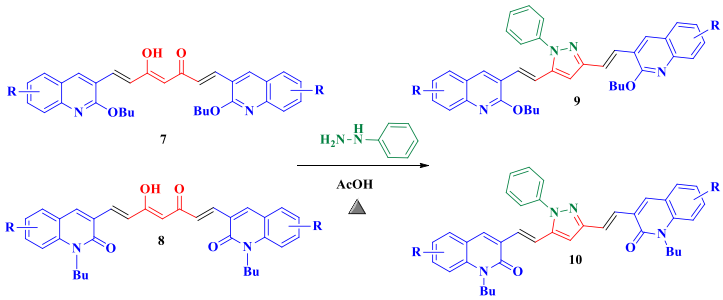
Esquema 1. Síntesis de complejos de boro **5** y **6** derivados de la curcumina **1.**

Posteriormente, se realizó la remoción del grupo BF_2 desde los complejos de boro derivados de la curcumina, para lo cual, diversas condiciones fueron ensayadas, tales como: diversos solventes, temperatura y microondas. Se encontró que la mejor condición de reacción para la generación de los derivados curcuminoides desacomplejados **7** y **8,** consistió en utilizar una mezcla de metanol/dimetilsulfóxido (1:1) como medio de reacción bajo calentamiento a reflujo[2], obteniéndose los productos **7** y **8** con rendimientos del 50-60% (Esquema 2).



Esquema 2. Desacomplejación de los complejos de boro **5** y **6.**

Finalmente, se realizó la síntesis de los pirazoles **9** y **10** por medio de una reacción de ciclocondensacion entre las bis-chalconas **7** y **8** con fenilhidrazina utilizando como solvente y catalizador ácido acético[2]. Después de la purificación del crudo obtenido, los compuestos se aislaron con rendimientos que oscilan entre 80-90% (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de pirazoles **9** y **10** derivados de la curcumina.

Conclusiones

Se desarrolló una ruta sintética versátil y eficiente para la obtención de *bis*-chalconas (**7-8**) y pirazoles (**9-10**) derivados de la curcumina, partiendo de complejos de boro **5** y **6**. A su vez se pretende realizar estudios de electroquímica y actividad biológica de los compuestos obtenidos.

Referencias

1. Abonia, R.; Insuasty, D.; Castillo, J.; Insuasty, B.; Quiroga, J.; Nogueras, M.; Cobo, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *57*, 29–40
2. Liu, K.; Chen, J.; Chojnacki, J.; Zhang, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2070–2073.

Síntesis de análogos conformacionalmente restringidos de DOPA^P

José Luis Viveros-Ceballos,[a] Francisco J. Sayago,[b] Carlos Cativiela,[b] Mario Ordóñez[a]

[a]Centro de Investigaciones Químicas-IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, 62209 Cuernavaca, Morelos, MÉXICO

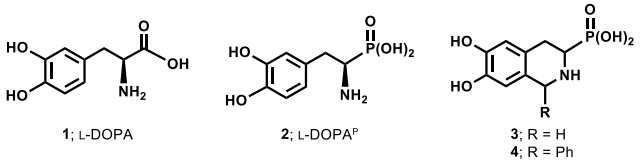
[b]Departamento de Química Orgánica, ISQCH, Universidad de Zaragoza-CSIC, 50009 Zaragoza, ESPAÑA

jlvc@uaem.mx; palacios@uaem.mx

Palabras clave: DOPA^P, ácidos α-aminofosfónicos, reacción de Pictet-Spengler, restricción conformacional.

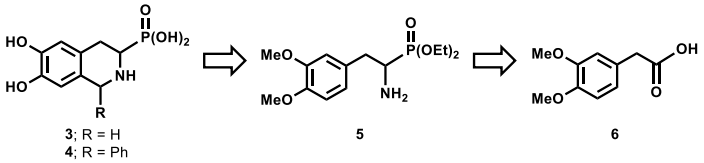
Introducción

El análogo fosfónico de la 3,4-dihidroxifenilalanina (**2**; DOPA^P) es un α-aminoácido no proteinogénico con un perfil farmacológico interesante;[1] sin embargo, la síntesis de sus análogos cíclicos ha sido escasamente estudiada, por lo que continuando con nuestra línea de investigación sobre la síntesis de nuevos α-aminofosfonatos y derivados,[2] en este trabajo se presenta un método práctico para la síntesis de los análogos conformacionalmente restringidos **3** y **4**.



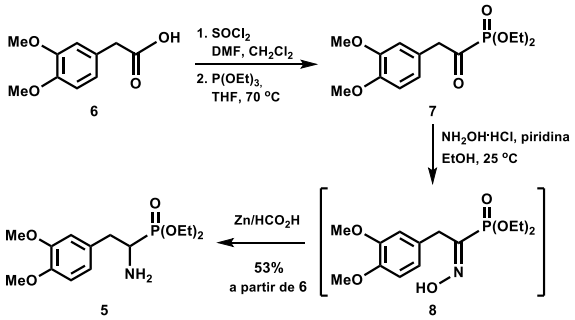
Resultados y Discusión

Para la preparación de los análogos cíclicos de DOPA^P **3** y **4**, inicialmente se propuso como intermediario clave el α-aminofosfonato **5**, el cual podría obtenerse a partir del ácido 3,4-dimetoxifenilacético **6** (Esquema 1).



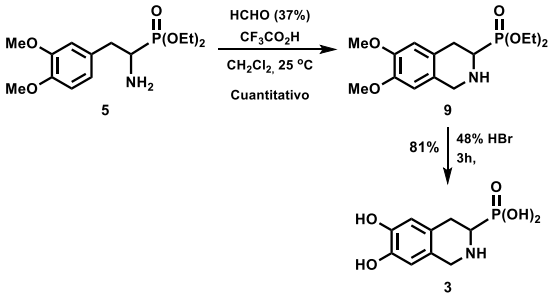
Esquema 1. Análisis retrosintético para **3** y **4**.

De acuerdo con la propuesta anterior, la reacción del ácido 3,4-dimetoxifenilacético **6** con $SOCl_2$ catalizada con DMF, generó el cloruro de acilo, que al hacerse reaccionar con fosfito de trietilo proporcionó el α-cetofosfonato **7**. El tratamiento de **7** con H_2N-OH en EtOH seguido de la reducción con Zn/HCO_2H, produjo el α-aminofosfonato **5** con un rendimiento global del 53% (Esquema 2).



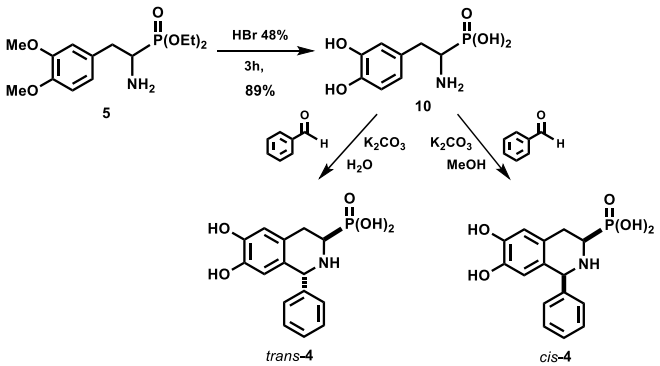
Esquema 2. Síntesis del α-aminofosfonato **5**.

La reacción de Pictet-Spengler del α-aminofosfonato **5** con HCHO y cantidades catalíticas de ácido trifluoroacético, proporcionó el α-aminofosfonato cíclico **9**, que mediante hidrólisis con HBr al 48%, generó la molécula objetivo **3** con un rendimiento global de 81% (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis del ácido α-aminofosfónico **3**.

Con la finalidad de obtener el derivado C1 sustituido fue necesario realizar la hidrólisis de **5** para obtener el ácido fosfónico **10**, que bajo catálisis básica generó el producto de ciclación **4**. Cuando la reacción se llevó a cabo en agua se observó la precipitación selectiva del producto *trans*-**4**, mientras que en metanol, da el *cis*-**4** (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de *trans*- y *cis*-**4**.

Conclusiones

Se desarrolló un método práctico para la síntesis de los análogos conformacionalmente restringidos de DOPA^P **3** y **4** utilizando como paso clave la reacción de Pictet-Spengler.

Referencias

1. Lejczak, B.; Duś D.; Kafarski, P. *Anticancer Drug Des.* **1990**, *5*, 351.
2. (a) Viveros-Ceballos, J. L.; Sayago, F. J.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1084; (b) Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M.; Sayago, F. J.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2711.

Síntesis de bisfosfonatos *N*-sustituidos

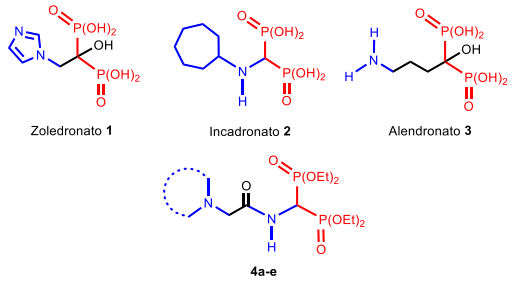
Alberto Marbán González, Mario Ordóñez Palacios*

Centro de Investigaciones Químicas-IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos
Av. Universidad 1001, 62209 Cuernavaca, Mor. alberto.marbangonz@uaem.mx; palacios@uaem.mx

Palabras clave: Bisfosfonatos, antiinflamatorios, Osteoporosis.

Introducción

Los bisfosfonatos (BPs) son un grupo de compuestos de interés farmacológico debido a que se utilizan para tratar enfermedades como la osteoporosis, que afecta a más de 200 millones de personas en el mundo.[1] También se ha probado su actividad antiinflamatoria en artritis adyuvante.[2] Los ensayos de estructura-actividad de estas moléculas permitió elucidar un modelo farmacofórico, donde se determinó que los BPs que contienen nitrógeno en la cadena lateral, como el zoledronato **1**, incadronato **2** y alendronato **3**, poseen mayor actividad biológica.[3] Entre los BPs estudiados, nos centramos en el **3**, y a partir de este se realizó la síntesis de una nueva generación de bisfosfonatos **4**.



Esquema 1

Resultados y discusión

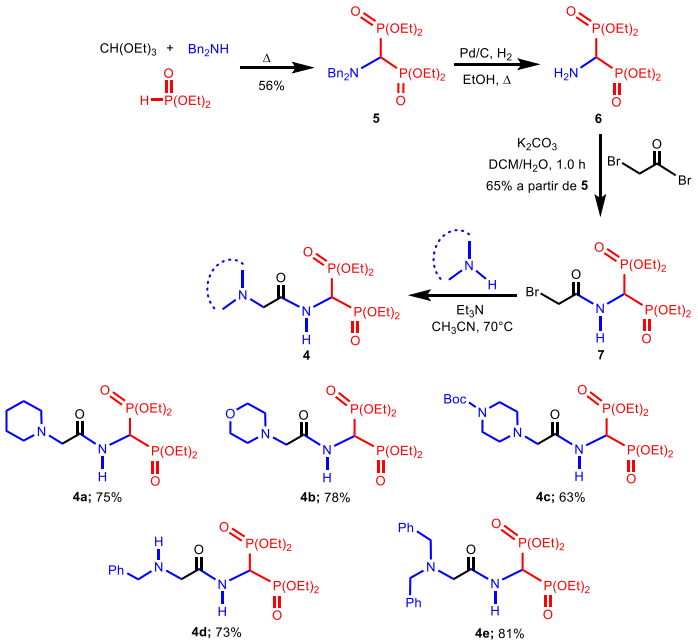
De forma preliminar, se utilizó el software de acceso libre PASS online, para determinar si las moléculas propuestas tendrían actividad biológica de interés. En la **Tabla 1**, se desglosa la probabilidad de actividad P(a) para cada BP.[4]

Tabla 1. Actividad biológica predicha por PASS online

Bisfosfonato	P(a) tratamiento de enfermedades óseas	P(a) tratamiento de osteoporosis
4a	0.982	0.880
4b	0.984	0.896
4c	0.981	0.864
4d	0.974	0.841
4e	0.984	0.882

Para continuar con el diseño de los BPs **4a-e** se calcularon las propiedades estructurales en el software Dragon 5.4, incluyendo el coeficiente de partición (LogP), índice de enlaces rotables (RBN) y refractividad molar (AMR),[5] y posteriormente, se procedió con la síntesis de los nuevos BPs.

Para la preparación de los nuevos BPs, inicialmente se llevó a cabo una reacción one-pot entre el ortoformiato de etilo, dibencilamina y fosfito de dietilo, obteniendo el BP **6** con un rendimiento del 56%, el cual por hidrogenólisis utilizando Pd/C en EtOH a reflujo, seguido de la acilación con bromuro de bromoacetilo y K_2CO_3, proporcionó el BP **7** con un rendimiento del 65%. Finalmente, la reacción de sustitución sobre el BP **7** con diferentes aminas y Et_3N en CH_3CN a 70°C, produjo los BPs **4a-e** con buenos rendimientos químicos (Esquema 2).



Esquema 2

Conclusión

Se desarrolló un método eficiente y práctico para la síntesis de una serie de nuevos BPs. Actualmente se evalúan como antiinflamatorios.

Referencias

1. Consenso iberoamericano de osteoporosis, SIBOMM, **2009**.
2. Corrado, A.; Santoro, N.; Cantatore, FP. *Joint Bone Spine* **2007**, *74*, 32.
3. Rogers, J. M. *Curr. Pharm. Design* **2003**, *9*, 2643.
4. Lagunin, A.; Stepanchikova, A.; Filimonov, D.; Poroikov, V. *Bioinformatics Appl.* **2000**, *16*, 747.
5. Talete srl, Dragon for Windows (software for molecular descriptor calculations). Version 5.4. **2006**. http://www.talete.mi.it/

Agradecimientos
A CONACYT por la beca otorgada 598743 y el apoyo de los proyectos 181816 y 248868.

Diseño, síntesis y caracterización farmacológica de azaheterociclos y carbociclos con acción antidiabética

Miguel Angel Herrera Rueda[a], Samuel Estrada Soto[a], Fabiola Chávez Silva[a], Hugo Tlahuext Romero[b], Paolo Paoli[c], Gabriel Navarrete Vázquez[a*]

[a]Facultad de Farmacia y [b]Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Cuernavaca Morelos, CP 62209, México. [c] Departamento de Ciencias Bioquímicas de la Universidad de Florencia, Italia.
mahr_more@hotmail.com

Palabras clave: PTP1B, PPARs, Patrón farmacofórico

Introducción

La Diabetes mellitus es una enfermedad crónico degenerativa que se caracteriza por hiperglucemia y se asocia a largo plazo con el daño, disfunción e insuficiencia de diferentes órganos. En la actualidad existen novedosos blancos terapéuticos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 como: inhibidores de la Proteína Tirosina Fosfatasa-1B (PTP-1B) y la activación de los Receptores Activados por el Proliferador de Peroxisomas (PPARs). En nuestro grupo de investigación hemos abordado estos blancos terapéuticos basándonos en el patrón farmacofórico de los Glitazares como Chiglitazar y Muraglitazar **(Figura 1)** (agonistas duales de los receptores PPARα/γ) para el diseño y síntesis de nuevas moléculas **(Figura 2)** con efecto antidiabético.

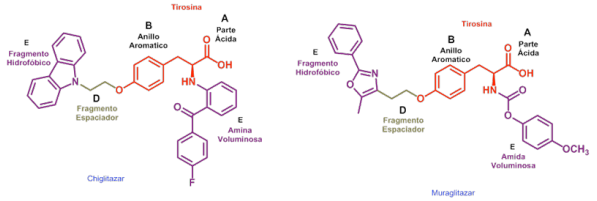


Figura 1. Patrón farmacofórico de chiglitazar y muraglitazar

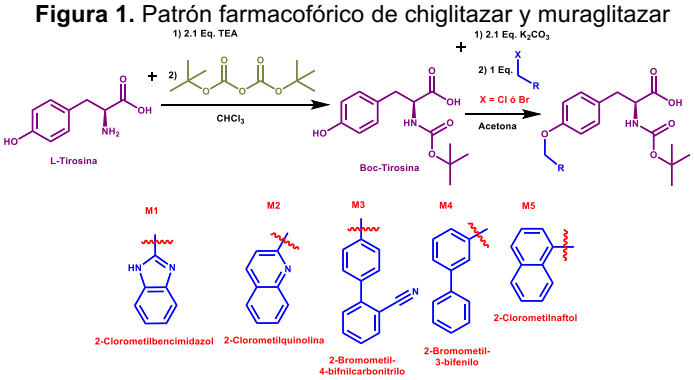


Figura 2. Diseño y síntesis de nuevas moleculas

Resultados y Discusión

En la **figura 3** se muestra que los compuestos **M3** y **M1** inhiben un 80% y 60% la acción enzimática de PTP1B a una concentración de 50 µM respectivamente. Para darnos una idea de como interactuan estos compuestos con la enzima PTP1B se realizó el acoplamiento molecular. En la **figura 4** se muestra la interacción del compuesto **M1** con el sitio catalítico de la PTP1B. Los dos compuestos mas activos en el esayo *in vitro* se eligierón para el ensayo *in vivo*. En la **figura 5** se muestran los resultados del ensayo antidiabético agudo para compuesto **M1** que fue el que mostró mejor perfil farmacocinético y farmacodinamico disminuyendo los niveles de glucosa en sangre a partir de la primera hora y mantendiendose hasta la hora 7.

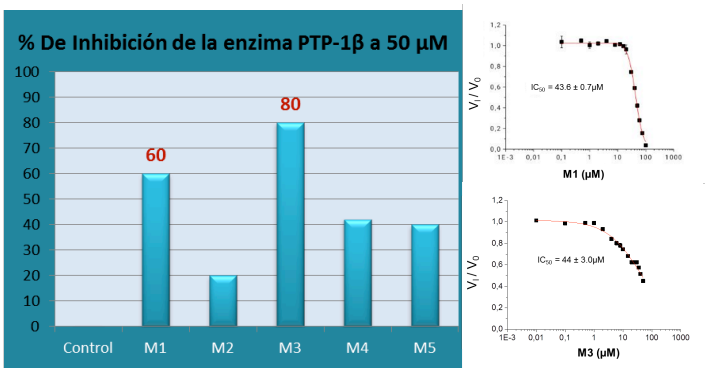


Figura 3. Porcentaje (%) de inhibición enzimática mostrada por los compuestos a 50 µM e IC_{50}.

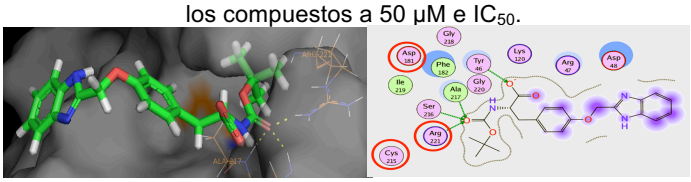


Figura 4. Acoplamiento del compuesto **M1** con la enzima PTP-1B.

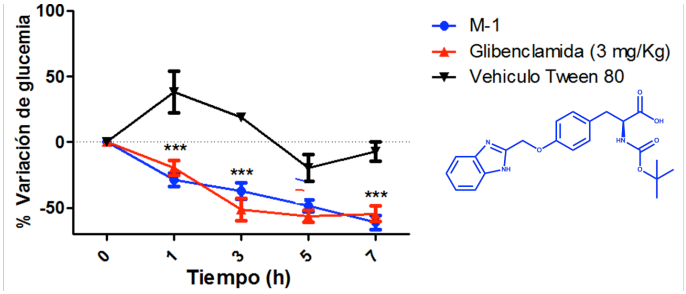


Figura 5.Ensayo antidiabético agudo.

Conclusiones

Se han sintetizado y caracterizado una serie de compuestos **(M1 – M5)** análogos de Chiglitazar y Muraglitazar siendo el compuesto **M1** el candidato más atractivo ya que presenta una buena concentración inhibitoria media de 43 µM sobre la enzima PTP-1B, y adecuado perfil farmacocinético y farmacodinamico en los ensayos *in vivo*, teniendo efecto antidiabético por vía oral

Referencias

1.-http://www.idf.org/complications-diabetes?language=es
2.-Zhou, C.; Tang, C.; Chang, Yang, L.. *Bioorg Med Chem Lett.* **2010**, 20, 1298–1301.

Obtención de nitroderivados a partir de flavonoides con actividad citotóxica

Rosario Tavera Hernández, Jesús Javier Alvarado Sansininea, Manuel Jiménez Estrada

Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Delegación Coyoacán C.P. 04510, Cd. de Mx. Instituto de Química, Departamento de Productos Naturales, UNAM. rosario.tavera@gmail.com

Palabras clave: *flavonoides, nitración, citotoxicidad.*

Introducción

Los flavonoides son metabolitos secundarios producidos en plantas cuya estructura base es 2-fenilpirano (Figura 1). Estos compuestos presentan diversas actividades biológicas, entre ellas, como agentes anticancerígenos[1].

El grupo nitro es un grupo funcional único con una diversidad de acciones químicas y biológicas por lo que algunos fármacos ejercen su acción primaria debido a la presencia de este grupo funcional[2]. Considerando las características del grupo nitro y las propiedades biológicas de los flavonoides, el objetivo del presente trabajo es establecer condiciones de nitración de flavonoides con estructura base 2-fenil benzopirano y obtener los nitroderivados correspondientes. Se exploraron condiciones suaves de reacción utilizando Tonsil (sólido ácido) y nitrato de bismuto[3], ácido acético glacial y nitrato de bismuto y mezcla de gases NOx. Finalmente se está evaluando la actividad citotóxica de los flavonoides y sus nitroderivados para observar el efecto de la introducción de un grupo nitro sobre su actividad citotóxica en algunas líneas celulares cancerosas humanas.

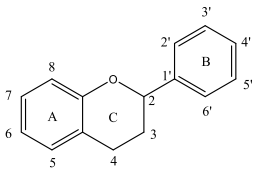
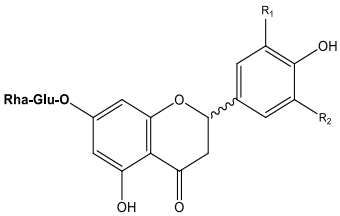


Figura 1. Estructura base 2-fenil benzopirano de flavonoides

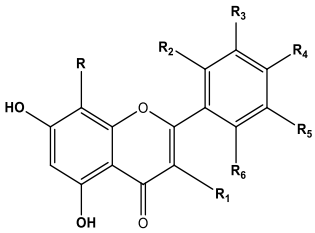
Resultados y Discusión

Los flavonoides que se sometieron a reacciones de nitración fueron Naringina (1), Rutina (2), Quercetina (3) y Crisina (4) mostrados en la Figura 2. Las condiciones más favorables para cada flavonoide se muestran en el Tabla 1. Los nitroderivados obtenidos fueron 3'-nitro naringina (**1a**), 3',5'- dinitro naringina (**1b**), 2',5',6'-trinitro rutina (**2a**), 5'-nitro quercetina (**3a**) y 8-nitro crisina (**4a**).

Para los flavonoides *O*-glicosilados (**1** y **2**) se favoreció la nitración utilizando Tonsil y nitrato de bismuto, obteniéndose los productos **1a, 1b** y **2a** respectivamente. Para los flavonoides no glicosilados **3** y **4**; la mononitración se vio favorecida utilizando una mezcla de gases NOx generados al oxidar Tetrahidrofurano con HNO_3 para el compuesto 3 y el compuesto **4** fue mononitrado utilizando ácetico glacial y nitrato de bismuto. A pesar de la similitud estructural que presentan estos compuestos factores como el patrón de hidroxilación y el potencial redox influyeron en las condiciones de nitración de cada flavonoide, sin embargo todas estas condiciones no han sido reportadas para obtener nitroderivados de flavonoides.



1: $R_1 = R_2 = -H$
1a: $R_1 = -NO_2$, $R_2 = H$
1b: $R_1 = -NO_2$, $R_2 = -NO_2$



2: R_1-O-Glc-Rha, $R = R_2 = R_5 = R_6 = -H$, $R_3 = R_4 = -OH$
2a: R_1-O-Glc-Rha, $R = -H$, $R_2 = R_5 = R_6 = -NO_2$, $R_3 = R_4 = -OH$
3: $R_1 = -OH$, $R = R_2 = R_5 = R_6 = -H$, $R_3 = R_4 = -OH$
3a: $R_1 = -OH$, $R = R_2 = R_6 = -H$, $R_3 = R_4 = -OH$, $R_5 = -NO_2$
4: $R = R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = -H$
4a: $R = -NO_2$, $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = -H$

Figura 2. Estructura de flavonoides y los nitroderivados obtenidos

Tabla 1. Condiciones de Nitración para los flavonoides 1-4

Flavonoide	Condiciones de nitración	Productos/ proporción	Rendimiento (%)
1	$Bi(NO_3)_3$ Ton*/THF, 40°C	1a, 1b/ (1:1)	58
2	$Bi(NO_3)_3$ Ton*/THF, 40°C	2a	30
3	NOx (THF, HNO_3)	3a	10
4	AcOH, $Bi(NO_3)_3$/40°C	4a	79

* Tonsil

Pruebas preliminares de citotoxicidad, de los compuestos anteriores, contra algunas líneas celulares cancerosas humanas muestran un incremento en esta actividad. Sin embargo, estas pruebas continúan en curso.

Conclusiones

- Se logró obtener nitroderivados a partir de productos naturales pertenecientes al grupo de los flavonoides.
- Las condiciones de nitración establecidas no han sido reportadas para obtener nitroderivados a partir de flavonoides.

Agradecimientos

La presente investigación fue financiada por: Proyecto SEP-CONACYT Investigación Científica básica No. CY- 253979

Referencias:

1. Lui, H.L.; Jiang, W.B.; Xie, M. X. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.***2010,** 5, 152-164
2. M. J. Strauss, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, **1979**, 18, 158-166
3. SAmajdar, S.; Becker, F. F.; Banik, B. K. *Tetrahedron Lett.*, ***2000**, 41, 8017-8020*

Evaluación antiinflamatoria y antimicrobiana de Cocoba

Marcos Córdova de la Cruz, Ever A. Blé González

Universidad Juarez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias Básicas. Carretera Cunduacán-Jalpa Km.1. CP.86690.
marcoscordovaqfb@gmail.com

Palabras clave: Aristolochia odoratissima L., antiinflamatorio, antimicrobiano, aristolochiaceae.

Introducción

La especie *Aristolochia odoratissima L., de la familia Aristolochiaceae,* conocida por la población como Cocoba se le ha atribuido varios usos medicinales principalmente en las comunidades rurales, para el tratamiento de los dolores de muela, cólicos, picaduras de serpientes y diarrea utilizando el jugo extraído de la planta, a través de un cocimiento del tallo.

En las comunidades del estado de Tabasco y países de Latinoamérica *el cocoba (Aristolochia adorastissima L.)* es utilizada como un potente antiinflamatorio. Sin embargo, hasta ahora no se tiene un conocimiento científico completo de los metabolitos secundarios presentes en la planta. De acuerdo al uso de esta especie se propone realizar la obtención de los metabolitos activos presentes, mediante el monitoreo de la actividad antiinflamatoria en modelo *in vivo* en ratones y antimicrobiana en un modelos *in vitro*.

Figura 1. Planta *cocoba (Aristolochia adorastissima L.)*

Resultados y Discusión

La planta silvestre se separó en sus componentes (hoja, tallo y raíz), esto con el propósito de identificar la constitución de cada uno de los metabolitos y decidir a través de Cromatografía en Capa Fina (CCF) si se puede utilizar todos los extractos. La planta fue macerada (400gr) y extraída con, n-hexano, acetato de etilo, metanol y acuoso, consecutivamente. Cada uno de los extractos, se llevaron a sequedad total. Obteniendo un extracto de aceite de los 4 disolventes.

Tabla 1. Extractos de *Aristolochia adorastissima L*

Extractos de *Aristolochia adorastissima L*			
n-hexano	Acetato de etilo	Metanol	Acuoso
14.09 g	13. 33 g	15.22 g	

Actualmente se está trabajando en la obtención del extracto acuoso, una vez obtenido se pretende realizar la evaluación de cada uno de los extractos con el fin de encontrar cuál de ellos es que posee la actividad antiinflamatoria. Con el extracto que posea la actividad se realizará la separación cromatográfica hasta obtener el metabolito secundario causante de la actividad.

Conclusiones

Las plantas medicinales del estado de Tabasco son de mucha importancia para población, tal es el caso de la planta de Cocoba, que en la medicina tradicional ha sido empleada como antiinflamatoria y antídoto para las picaduras de serpientes. Esta planta podría ser utilizada como un potente fitomedicamento antiinflamatorio. Debido a esto se consideró separar los diferentes compuestos de la planta para identificar cada metabolito y su función para inhibir el dolor.

Referencias

Utilizar el formato de los siguientes ejemplos:

1. USUBILLAGA, A., et al. Anti-snake venom effect of Aristolochia odoratissima L. aqueous extract on mice. En *III WOCMAP Congress on Medicinal and Aromatic Plants-Volume 3: Perspectives in Natural Product Chemistry 677*. **2003**. p. 85-89.
2. USUBILLAGA, A.; KHOURI, N.; ROJAS, Luis B. Essential Oil from the Leaves of Aristolochia odoratissima L. *Journal of Essential Oil Research*, 2001, vol. 13, no 2, p. 128-129.
3. BRUNO-COLMENÁREZ, Julia, et al. Cubebin, a lignan isolated from Aristolochia odoratissima L. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 2007, vol. 63, no 5, p. o2046-o2047.

Perfil fitoquímico de *Argemone mexicana* para su uso como plaguicida agroecológico. Análisis por RMN, IR y Espectrometría de Masas

Ma. Guadalupe Hernández Linares,[2,4] Alan Carrasco Carballo,[1] Agustín Aragón García,[3] Cecilia B. Pérez Torres,[3] Héctor Bernal Mendoza,[3] Jesús López Olguín[3]

[1] Posgrado en Ciencias Químicas; [2] Instituto de Ciencias; [3] Centro de Agroecología, Instituto de Ciencias; [4] Laboratorio de Investigación del Jardín Botánico. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. C.U. San Manuel, Puebla, Pue., C.P. 72570.
guadalupe.mghl@correo.buap.mx

Palabras clave: Fitoquímica, RMN, isoquinolonas.

Introducción

El uso extensivo de agroquímicos en la agricultura convencional es un problema que se ha agravado en las últimas décadas, generando un fuerte impacto ambiental. La generalización del uso de productos químicos como medida de control de plagas, enfermedades y malezas, generó diversos problemas ocasionados por el uso intensivo de plaguicidas. Conforme avanza la agricultura capitalista, los principios ecológicos se ignoran o desestiman continuamente. En consecuencia, esos sistemas de producción son inestables. Los desequilibrios se manifiestan como brotes recurrentes de plagas y enfermedades en numerosos cultivos y en la salinización, erosión y pérdida de fertilidad del suelo, contaminación de aguas y otros problemas ambientales. La fitoquímica y la síntesis química a partir de compuestos naturales, son áreas de la química que pueden ser utilizadas en la búsqueda de compuestos con farmacóforos selectos, que abre el panorama de posibilidades en el diseño de agroquímicos ecológicos. En este trabajo exponemos el análisis fitoquímico de *Argemone mexicana* (Figura 1) para identificar los principios activos responsables de su actividad como plaguicida sobre el gorgojo de maíz (*Sitophilus zeamais*), actividad ya probada en campo por el grupo colaborador experto en agroecología.

Figura 1. *Argemone mexicana*.

Resultados y Discusión

En colaboración con el grupo de investigación experto en Agroecología, propusimos analizar y realizar un perfil fitoquímico de *Argemone mexicana* para obtener información precisa de la composición química de estos extractos utilizados en campo como plaguicida, por lo que realizamos extracciones en diversos solventes orgánicos para analizar el contenido de principios activos (ver figura 2). Una vez aislados y purificados, se identificó un componente principal de esqueleto isoquinolínico, coincidiendo con la literatura.

Figura 2. Esquema de etapas del análisis fitoquímico.

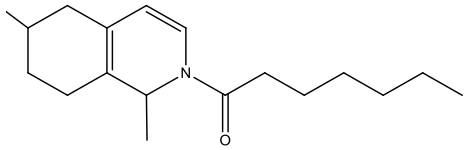


Figura 3. Estructura del principio activo aislado de *A. mexicana*.

Se pretende llevar a cabo pruebas en campo con el principio activo aislado y comparar la actividad plaguicida con el extracto oleoso. Se mostrará la caracterización espectroscópica del compuesto principal aislado.

Conclusiones

Logramos generar información de importancia fitoquímica, dando la pauta al desarrollo de mejoras en la implementación y aplicación de plaguicidas agroecológicos, aumentado la eficacia, conduciendo a mejores opciones de manejo de plagas en el contexto agroambiental. Al mismo tiempo, se impactará de manera positiva e inmediata al usuario final; lo que tendrá gran utilidad en México, donde los productores presentan problemas en el campo y en el almacenamiento del producto (maíz, por ejemplo), proporcionando opciones agroecológicas.

Referencias

1. M. A., Altieri; Letourneau, D. K. *Vegetation management and biological control in agroecosystems. Crop Protection*, **1982**, *1*, 405-430.
2. a) Bhattacharjee, I.; Chatterjee, S.K.; Chandra, G. *Asian Pacific J. Trop. Med.*, **2010**, 547-551. b) Simoes-Pires, C.; Hostettmann, K.; Haouala, A.; Cuendet, M.; Falquet, J.; Graz, B.; Christen, P. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance.* **2014**, *4*, 338–346

Síntesis y evaluación *in vitro* y virtual de la afinidad de barbituratos y tiazolidin-2,4-dionas sobre GPR-40

Thalia Delgado-Aguilar[1], Xin Xie[2], Gabriel Navarrete-Vázquez*[1]

[1] Laboratorio de Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, UAEM, [2] Laboratory of Receptor Research, National Center for Drug Screening, China. * gabriel_navarrete@uaem.mx

Palabras clave: Diabetes Mellitus II, bioisosterismo, GPR-40

Introducción

La diabetes mellitus tipo II (DM2) es una enfermedad crónica del metabolismo caracterizada por hiperglucemia y deficiencia en la producción o resistencia a la insulina, y representa el 90% de todos los casos.[1] Actualmente, las moléculas con el anillo de tiazolidin-2,4-diona (TZD) han mostrado ser efectivas para el tratamiento de esta enfermedad,[2] actuando sobre diferentes blancos terapéuticos dentro de los que destaca GPR-40. Este receptor también llamado FFA1 está acoplado a proteína G, es altamente expresado en células β pancreáticas y es clave para la secreción de insulina dependiente de glucosa.[3] Se sabe que los ligandos endógenos de este receptor son ácidos carboxílicos (ácidos grasos de cadena media y larga), por lo tanto en este trabajo se propone a los barbituratos y a las TZD como bioisósteros ácidos, ya que comparten características fisicoquímicas similares que garantizarán la respuesta biológica.[4]

En este trabajo se diseñaron 4 compuestos utilizando el farmacóforo de la ciglitazona como compuesto patrón (**Figura 1**).

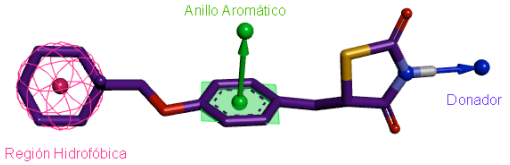
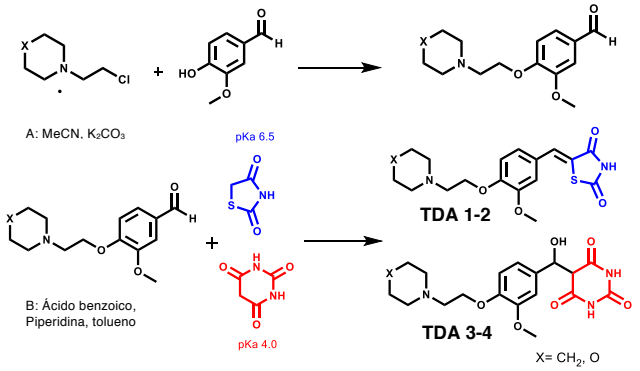


Figura 1. Patrón farmacofórico de los compuestos **TDA 1-4**

Metodología

Se sintetizaron los compuestos **TDA 1-4** empleando reacciones SN_2 y condensaciones de Knoevenagel (**Esquema 1**):



Esquema 1. Patrón farmacofórico de los compuestos **TDA 1-4**

Adicionalmente los 4 compuestos fueron evaluados mediante la técnica de high-throughput screening (HTS) sobre células HEK293 que sobre expresan al receptor GPR-40 humano.

Resultados y Discusión

En la **Tabla 1** se muestran los resultados de la síntesis química de los compuestos **TDA 1-4**.

Tabla 1. Características fisicoquímicas de los compuestos **TDA 1-4**

Compuesto	Estado físico	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)
TDA-1: X=CH_2	Polvo amarillo	23	180.6 (desc.)
TDA-2: X=O	Polvo amarillo	85	181.0-182.5
TDA-3: X=CH_2	Polvo rojizo	26	222.3 (desc.)
TDA-4: X=O	Polvo rojizo	40	242.8-244.7

En la **Tabla 2** se observan los resultados del ensayo *in vitro* sobre células HEK293/hGPR-40.

Tabla 2. Activación de GPR-40 a [100μM] dada por los compuestos **TDA 1-4**

Compuesto	Máxima respuesta (%)
TDA-1	0
TDA-2	0
TDA-3	4.4
TDA-4	80
Ácido linoleico	100
DMSO (1%)	0

Basado en los resultados obtenidos, se puede decir que el reemplazamiento bioisostérico no clásico de un ácido carboxílico por un barbiturato resultó ser exitoso para la activación de GPR-40. Habrá que realizar más estudios para explorar la actividad antidiabética *in vivo* de los compuestos.

Conclusiones

Fueron sintetizados los compuestos **TDA 1-4** obteniéndose de manera sólida y con rendimientos discretos. Estos compuestos fueron evaluados mediante HTS; donde el compuesto **TDA-4** activa al receptor GPR-40 en un 80% a una [100μM], lo cual nos indica que el reemplazamiento del fragmento ácido carboxílico por el ácido barbitúrico, es una buena estrategia de bioisosterismo para mantener la actividad biológica.

Referencias

1. International Diabetes Federation, **2016**, IDF Diabetes Atlas.
2. Huang, J.; Guo, B. *Chinese Chem. Lett.* **2016**, 27 (1), 159-162.
3. Hidalgo-Figueroa, S.; Ramìrez-Espinosa, J.J.; *Chem Biol Drug Des* **2013**, 81, 474-483
4. Delgado-Aguilar, T. Tesis de Licenciatura, **2016**, FF-UAEM

Epoxidación enzimática de aceites vegetales altamente insaturados en sistemas bifásicos

Alejandro Sustaita-Rodriguez, Gerardo Zaragoza-Galán, Alejandro A. Camacho Dávila, José Carlos Espinoza Hicks y ***David Chávez-Flores**

Facultad de Ciencias Químicas, Nuevo Campus Universitario. Chihuahua, Chih, C.P. 31125 Apartado Postal 669.
dchavezf@uach.mx

Palabras clave: epóxido, biodiesel, transesterificación, lipasa

Introducción

En respuesta a una seria preocupación por el agotamiento de las reservas fósiles y el impacto ambiental negativo causado por sus productos, ha habido una tendencia creciente hacia la utilización de materias primas renovables como fuente de energéticos, productos químicos y materiales[1]. Los aceites vegetales y el producto de sus transformaciones (ácidos grasos y ésteres alquílicos (FAMEs)) son materias primas importantes para producir una variedad de productos tales como recubrimientos, pinturas, lubricantes, jabones y tintas. Para moléculas más complejas tales como polímeros, copolímeros y sus compuestos, los aceites tienen que ser modificados químicamente. Uno de los grupos funcionales más interesantes para este propósito es el anillo epoxi. La epoxidación consiste en la formación de un grupo oxirano (epoxi) por la reacción de peroxiácidos (perácidos) y enlaces dobles olefínicos. Los epóxidos derivados de aceites vegetales se utilizan como estabilizadores de PVC, plastificantes y en la producción de poliuretano. Utilizando FAMEs epoxidados es posible obtener polímeros y compuestos con mejores propiedades mecánicas, eléctricas y térmicas que los de los polímeros obtenidos a partir de productos petroquímicos y mayor resistencia a la oxidación que los últimos. Durante la epoxidación industrial, los peroxiácidos se producen comúnmente por reacción de ácido acético o fórmico y peróxido de hidrógeno en presencia de ácidos minerales fuertes, tales como H_2SO_4 y H_3PO_4 [2], que pueden provocar corrosión en el equipo e iniciar reacciones indeseables de apertura de anillo de oxirano. Recientemente, se han desarrollado reacciones de epoxidación enzimática que son superiores a la síntesis química debido a condiciones de reacciones leves, formación de hidroperóxidos estables directamente a partir de ácidos grasos, alta estereoselectividad, supresión significativa de reacciones secundarias y alta conversión[3].

Resultados y Discusión

Los FAME´s de diferentes aceites vegetales se caracterizaron por espectroscopia H^1NMR, el espectro FAME de aceite de oliva se muestra en la **Figura 1** en la que se puede observar las señales características del grupo metoxi como un singulete a 3,67 ppm, también es posible observar un triplete a 2,30 ppm que indica la presencia de protones α-CH2. Estos dos picos confirmaron la presencia de ésteres metílicos en cada muestra. ppm. Originalmente FAMEs de diferentes aceites vegetales no contenía grupos epoxi pero después de las reacciones de epoxidación su presencia podría ser monitoreada comenzando con cambios debidos a dobles enlaces (~ 5 ppm).

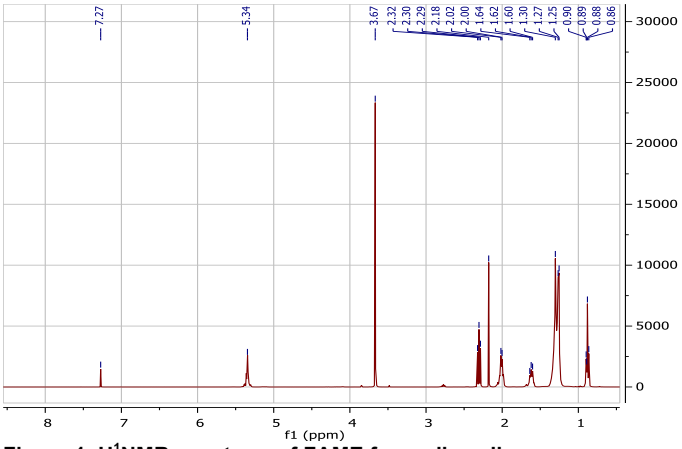


Figure 1. H^1NMR spectrum of FAME from olive oil.

La **Figura 2** muestra la desaparición de estas señales confirmo la epoxidacion. De igual manera los productos de interés fueron caracterizados por GC-MS obteniendo los espectros esperados.

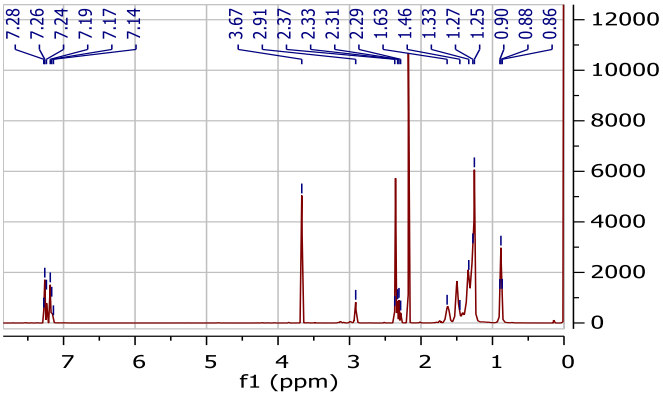


Figure 2. H^1NMR spectrum of Epoxidized FAME from olive oil.

Conclusiones

Es posible catalizar la reacción de epoxidación de FAME´s utilizando lipasa de *Cándida antártica* como biocatalizador, encontrando rendimientos cuantitativos.

Referencias

[1] Petrovic, Z. S., Zlatanic, A., Lava, C. C., Sinadinovic-Fiser,S. (2002).. Eur. J. Lipid Sci. Technol. 104, 293–299.
[2] Gerbase, A. E., Gregorio, J. R., Martinelli, M., Brasil, M. C.,Mendes, A. N. F. (2002).J. Am. Oil Chem. Soc. 79, 179–181.
[3] Lu, H.; Shangde, S.; Yanlan, B.; Goulong, Y.; Rulan, M.; Huifang, Y. (2010). Technol. 112, 1101-1105.

Síntesis, caracterización y evaluación citotóxica de compuestos Ru(II) incluyendo ligantes ditiocarbamatos

Cintya Valerio Cárdenas[a], David Morales-Morales[b]

[a] Universidad Popular de la Chontalpa, carretera Cárdenas-Huimanguillo Km. 2, Ranchería Paso y Playa, C.P. 86500 Cárdenas, Tabasco. [b] Universidad Nacional Autónoma de México, A. Universidad 3000, Circuito Exterior S/N Delegación Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad Universitaria, CDMX. cintyavc@hotmail.com

Palabras clave: metalo-fármacos, *cis*-platino, rutenio, ditiocarbamatos, cáncer, citotoxicidad

Introducción

El cáncer es una enfermedad que ha ido en aumento en la población a nivel mundial. Sin embargo, las tasas de mortalidad han disminuido debido al continuo desarrollo de metalo-fármacos anticancerígenos cada vez más eficaces. El primer fármaco antitumoral con centro metálico aprobado en quimioterapia fue el cisplatino, sin embargo, debido a su alta toxicidad, se han desarrollado sustitutos con la misma efectividad antiproliferativa, pero con menores efectos nocivos para el paciente.

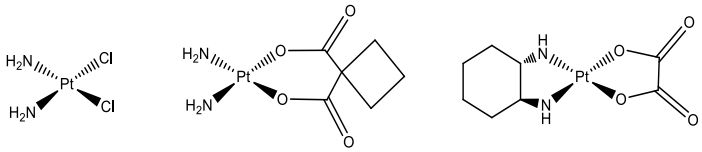


Figura 1. Estructura del cisplatino y algunos de sus análogos.

Actualmente solo el 8% de los medicamentos oncológicos contienen centros metálicos y todos son derivados de platino, por lo que en años recientes se han desarrollado compuestos más activos y menos tóxicos, derivados de titanio, galio, estaño, rutenio, paladio, cobre, oro, entre otros. Muchos de ellos, actualmente se encuentran en estudios clínicos donde se estudian sus interacciones con el ADN, péptidos, proteínas o enzimas tanto de las células cancerosas como de las células inmunocompetentes, para su uso posterior como agentes antineoplásicos.

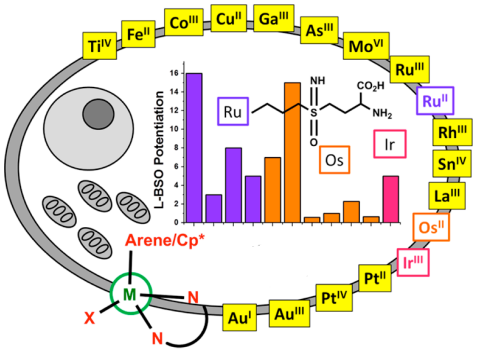
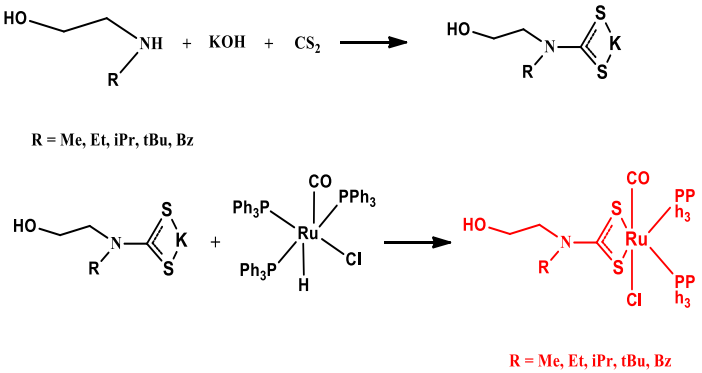


Figura 2. Nueva generación de compuestos metálicos que inducen la apoptosis.

Así, este trabajo está enfocado en la síntesis de nuevos complejo de rutenio conteniendo ligantes ditiocarbamatos del tipo: $[Ru(PPh_3)_2(CO)(Cl)(\kappa^2\text{-}S_2C\text{-}N(CH_3CH_2OH)(\boldsymbol{R})](\boldsymbol{R}=$ Me, Et, *i*Pr, *t*Bu, Bz) y su evaluación como agentes citotóxicos en diversas líneas celulares cancerosas humanas: U251 (glía de sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K562 (leucemia), HCT-15(colon), MCF-7 (mama) y SKLU (pulmón). Con el fin último de generar una nueva generación de potenciales metalo-fármacos oncológicos.

Resultados y Discusión

La síntesis de los compuestos $[Ru(PPh_3)_2(CO)(Cl)(\kappa^2\text{-}S_2C\text{-}N(CH_3CH_2OH)(\boldsymbol{R})](\boldsymbol{R}=$ Me, Et, *i*Pr, *t*Bu, Bz) se llevó a cabo de manera sencilla y en altos rendimientos, como se muestra en el esquema 1.



Esquema 1. Síntesis de complejos Ru-ditiocarbamatos.

Los compuestos fueron aislados y purificados para su caracterización por diferentes técnicas espectroscópicas y posteriormente se realizó su evaluación citotóxica. Estas especies, son sólidos rojos estables a la atmosfera y solubles en disolventes medianamente polares.

Evaluación citotóxica

La evaluación de la citotoxicidad de los compuestos sintetizados se realizó en las siguientes líneas celulares cancerosas humanas: U251 (glía de sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K562 (leucemia), HCT-15(colon), MCF-7 (mama) y SKLU (pulmón). Donde se observo que los derivados que contienen ***Et*** y ***Bz*** presentaron mayor actividad a concentraciones de 50 μM y 20μM. En las gráficas se muestran los estudios preliminares con estos dos complejos.

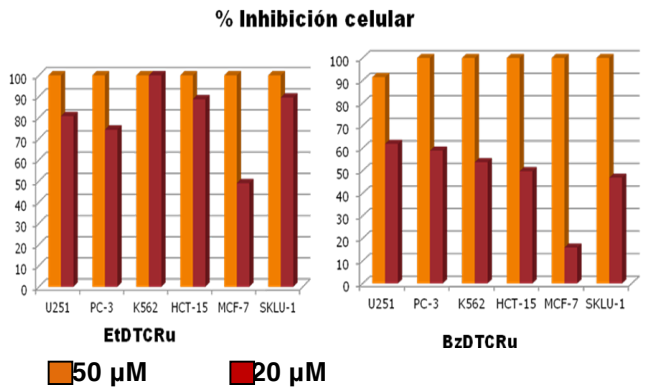


Figura 3. % de inhibición celular en líneas celulares cancerosas humanas

Debido a los altos porcentajes de inhibición celular de estos dos complejos, se determinó el IC_{50} para ambos compuestos $[Ru(PPh_3)_2(CO)(Cl)(\kappa^2\text{-}S_2C\text{-}N(CH_3CH_2OH)(\boldsymbol{Bz})]$ y $[Ru(PPh_3)_2(CO)(Cl)(\kappa^2\text{-}S_2C\text{-}N(CH_3CH_2OH)(\boldsymbol{Et})]$ en comparación con el metalo-fármaco cis-platino, en cáncer de colon y próstata. Los resultados muestran actividades similares para los tres compuestos estudiados. Siendo ligeramente superior para el caso del cáncer de colon con el compuesto $[Ru(PPh_3)_2(CO)(Cl)(\kappa^2\text{-}S_2C\text{-}N(CH_3CH_2OH)(\boldsymbol{Et})]$.

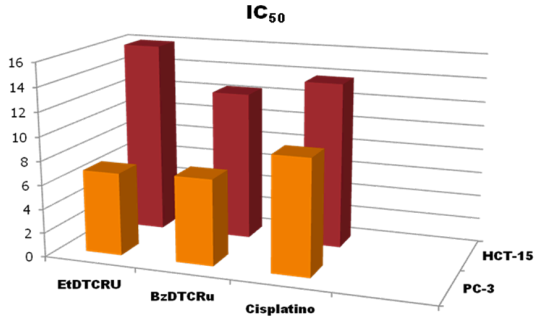


Figura 4. Determinación de la concentración de inhibición media IC_{50}

Voltamperometría

El estudio del estado de oxidación del metal es un parámetro fundamental para determinar su potencial actividad y estabilidad, en este estudio se determinó el cambio de estado de oxidación mediante voltamperometría de los compuestos sintetizados, observándose que solo el compuesto $[Ru(PPh_3)_2(CO)(Cl)(\kappa^2\text{-}S_2C\text{-}N(CH_3CH_2OH)(\boldsymbol{Bz})]$ exhibe un procesos cuasi reversible de Ru(III) a Ru(II).

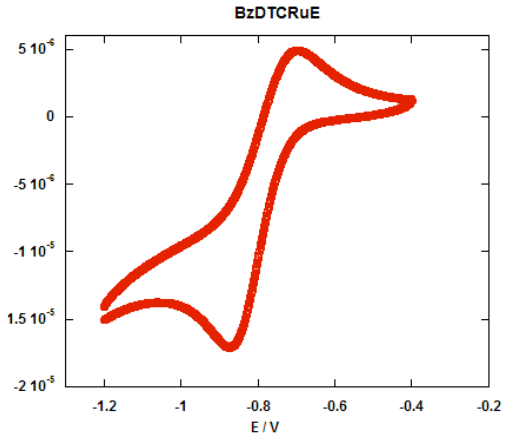


Figura 5. comportamiento cuasi reversible de $[Ru(PPh_3)_2(CO)(Cl)(\kappa^2\text{-}S_2C\text{-}N(CH_3CH_2OH)(\boldsymbol{Bz})]$

Conclusiones

Existen antecedentes para otros compuestos de Ru que inducen la apoptosis con buenos resultados y se encuentras en fases clínicas. De los compuestos sintetizados en este trabajo solo los compuestos $[Ru(PPh_3)_2(CO)(Cl)(\kappa^2\text{-}S_2C\text{-}N(CH_3CH_2OH)(\boldsymbol{Bz})]$ y $[Ru(PPh_3)_2(CO)(Cl)(\kappa^2\text{-}S_2C\text{-}N(CH_3CH_2OH)(\boldsymbol{Et})]$, presentaron una inhibición celular muy semejante al cis-platino, lo cuales son candidatos prometedores a estudiarse en fases posteriores, para su posible uso como agentes químicos en el tratamiento contra el cáncer.

Referencias

1. Wheate, N.J. Walker, S., Craig, G.E., Oun, R.; *Dalton Trans.* **2010**, 39(35), 8113-8127.
2. Simon, P.; *Education in Chemistry*. **2012**, *1*, 26–28.
3. Trudu, F., Amato, F., Van hara, P., Pivetta, T., Peña-Méndez, E.M., Have, J.; *J. Appl. Biomed.* **2015**, *13*, 79–103.
4. Ramírez-Rave, S., Ramirez-Apan, M., Tlahuext, H., Morales-Morales, D., Toscano, R.A., Grevy, J-M.; *J. Organomet. Chem*., **2016**, 814,16-24.
5. Garcia-Ramos, J.C., Galindo-Murillo, R., Cortes-Guzman, F., Ruiz-Azuara, L; *J. Mex. Chem. Soc.* **2013**, *57*, 245–259.
6. Aguilar-Castillo, B. A.; Morales-Morales, D. *QUIMICA'AL.* **2016**, *1*, 40-50.

Síntesis de indol mediada por reactivos de Koser

Kevin Arturo Juárez Ornelas, César Rogelio Solorio Alvarado

División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Norial Alta s/n C.P. 36050
qkevin15@gmail.com

Palabras clave: indol, yodo hipervalente, reactivo de Koser

Introducción

Por más de cien años, la síntesis y funcionalización de núcleos indólicos ha sido el tema de enfoque de muchos químicos orgánicos. Hasta ahora una vasta cantidad de protocolos clásicos bien establecidos están disponibles, implementando condiciones muy drásticas o metales de transición costosos, dentro de los cuales podemos mencionar la síntesis de indoles de Fisher,[1] la síntesis de Larock,[2] la ciclación de Madelung[3] de *N*-acil-*o*-toluidinas y la síntesis de Bischler.[4]

El indol, es uno de los más abundantes en la naturaleza y su relevancia está ampliamente documentada en productos naturales de gran complejidad. Podemos mencionar su presencia en familias de alcaloides tetraciclos como Fisherindoles y Welwitindolinonas.[5] También podemos encontrar al indol en macrociclos como las Kapakainas[6] (Figura 1).

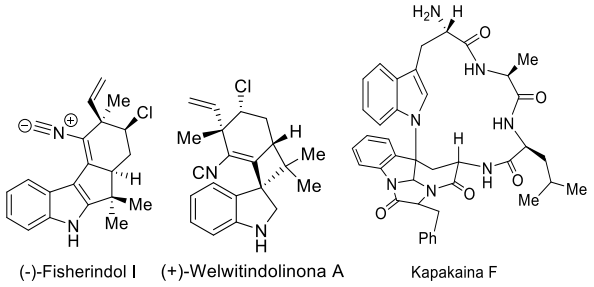


Fig. 1 Productos naturales que contienen núcleo indólico.

Durante las últimas dos décadas la química de los reactivos de yodo hipervalente (Figura 2) se ha desarrollado ampliamente por la gran variedad de transformaciones sintéticas que permiten llevar a cabo y por las enormes ventajas que presentan frente a otros reactivos clásicos con actividad similar. Por ejemplo presentan propiedades químicas y reactividades similares a compuestos de Hg(II), Tl(III), Pb(IV) y Bi(V).[7]

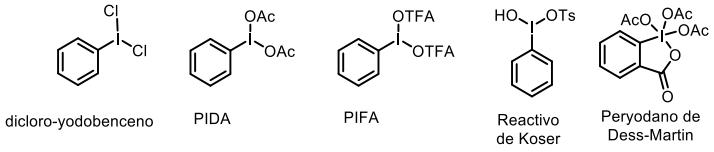
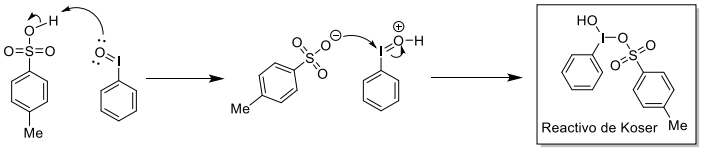


Fig. 2 Compuestos de yodo hipervalente.

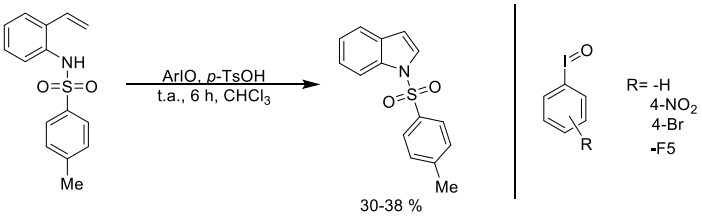
Resultados y Discusión

Se ha llevado a cabo la ciclación de la *N*-tosil-2-vinilanilina, por medio de un sistema en el que se genera el reactivo de Koser in situ a partir del yodosobenceno y el ácido *p*-toluensulfónico (Esquema 1).



Esquema 1. Propuesta de la formación del Reactivo de Koser

Se utilizó la formación de varios derivados del yodosobenceno para la síntesis del núcleo indólico (Esquema 2).



Esquema 2

Conclusiones

Se realizó la síntesis del *N*-tosilindol con la activación del enlace C_{SP2}-H, por medio de la formación del reactivo de Koser *in situ* a partir del yodosobenceno y el ácido *p*-toluensulfonilo.

Referencias

[1] a) Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber.* **1883**, *16*, 2241-2245. b) Fischer, E., Hess, O. *Ber.* **1884**, 17.
[2] a) Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689-6690. b) Larock, R. C. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 111-124.
[1] Madelung, W. *Ber.* **1912**, *45*, 1128-1134.
[3] a) Bischler, A. *Ber.* **1892**, *25*, 2860. b) Bischler, A.; *Ber.* **1893**, *26*, 1336.
[4] Ritcher, J. M.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15394-15395.
[5] Newhouse, T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7247-7249.
[6] Newhouse, T.; Lewis, C. A.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6360-6361.
[7] Barton, D. H. R.; Finet, J.-P.; Giannotti, C.; Halley, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 241-245.

Preparación de alcoholes homoalílicos y su aplicación en la síntesis divergente de ciclos de cinco y seis miembros

Alejandro Castro, Jorge Cruz, Ericka Santacruz, Saúl Tlecuitl

Universidad Politécnica de Tlaxcala, Av. Universidad Politécnica No. 1, San Pedro Xalcaltzinco, 90180. Tepeyanco, Tlax. México.
alejandro.castro@uptlax.edu.mx

Palabras clave: Síntesis divergente, metatésis.

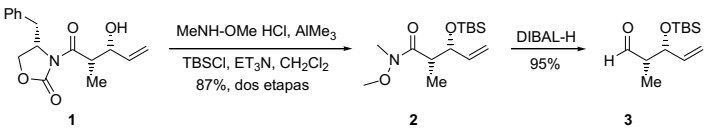
Introducción

A partir del desarrollo de los catalizadores de rutenio de primera y segunda generación para la reacción de metátesis, en 1999 y 2006 respectivamente, se han generado decenas de publicaciones que reportan la aplicación de esta reacción en síntesis orgánica.[1] Particularmente, la reacción de ciclación por metátesis ha emergido como una de las herramientas más útiles para la síntesis de compuestos cíclicos, como así lo han demostrado las diversas síntesis de moléculas complejas y productos naturales que incluyen a esta técnica como el paso sintético más importante.

Motivados por estos hechos, nos hemos propuesto estudiar la formación de compuestos cíclicos de 5 y 6 miembros empleando esta reacción y desarrollar una metodología para la síntesis de derivados cíclicos más complejos.

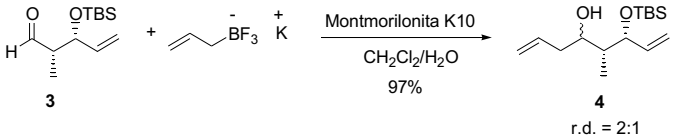
Resultados y Discusión

Primeramente, se realizó la síntesis de la oxazolidinona de Evans **1**,[2] la cual se transformó en la amida de Weinreb **2** y se efectuó la protección del grupo alcohol in situ.[3] Posteriormente, el compuesto **2** se trató con DIBAL para obtener el aldehído enantiopuro **3** en un rendimiento global del 83%.[4] Esquema 1.



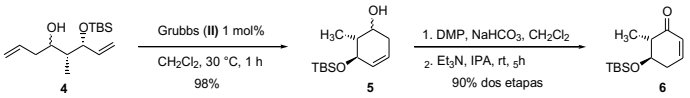
Esquema 1

La alilación del aldehído **3** se llevó a cabo en condiciones suaves de reacción usando 1.2 equiv de aliltrifluoroborato de potasio[5] y montmorilonita K10 como catalizador para obtener el alcohol homoalílico **4** (97%) en una relación 2:1 de la mezcla diastereoisomérica. Esquema 2.



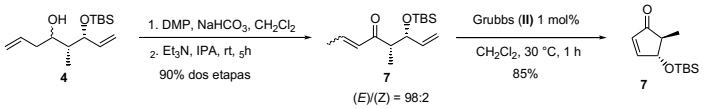
Esquema 2

La preparación de la ciclohexenona enantiopura **6** se realizó a través de una reacción de metátesis del alcohol **4** utilizando el catalizador de Grubbs (II),[1b] la subsecuente oxidación con el periodano de Dess-Martin[6] y la isomerización del doble enlace con trietilamina.[7] Cabe mencionar que no se observó la epimerización de los centros quirales durante los procesos de oxidación e isomerización. Esquema 3.



Esquema 3

La síntesis de la ciclopentenona enantiopura **8** se obtuvo mediante la oxidación del alcohol **4** con el periodano de Dess-Martin, seguido de la isomerización del doble enlace con trietilamina para generar la cetona **7** en 90% de rendimiento. Posteriormente, el compuesto **7** se trató con 1% mol del catalizador de Grubbs (II) para producir la ciclopentenona **8** en 85% de rendimiento. Esquema 4.



Esquema 4

Conclusiones

Se desarrolló una metodología para la síntesis enantioselectiva de ciclohexenonas y ciclopentenonas enantiopuras que puede ser aplicada en la síntesis de derivados de productos naturales.

Referencias

1. Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *6*, 953–956. (b) Ritter, T.; Hejl, A.; Wenzel, A. G.; Funk, T. W.; Grubbs, R. *Organometallics,* **2006**, 5740-5745.
2. Evans, D. A.; Gage, J. R. Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453.
3. Funel, J. A.; Prunet, J. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 4555-4558.
4. (a) Evans, D. A.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6129–6132. (b) Venkatraman, L.; Aldrich, C.; Sherman, D.; Fecik, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7267-7272.
5. Nowrouzi, F.; Thadani, A.; Batey, R. *Org. Lett.* ***2009,*** *11, 2631-2634.*
6. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem*. **1983**, *48*, 4156.
7.bLee, A.; Lin, M-C.; Wang, S-H.; Lin, L-S. *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, *51*, 371-376.

Síntesis de benzofuroxanos a partir de *o*-halonitrobencenos

Agobardo Cárdenas Chaparro, Elisa Leyva, Socorro Leyva-Ramos, Rogelio Jiménez-Cataño, Telma A. de Luna-Méndez

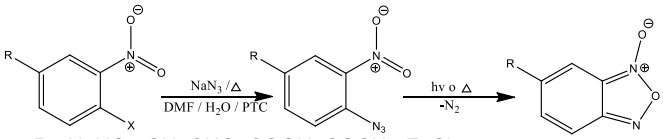
Facultad de Ciencias Químicas; Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Av. Dr. Manuel Nava # 6 - Zona Universitaria, C.P. 78210 - San Luis Potosí, S.L.P.
acardenasc@unal.edu.co

Palabras clave: Benzofuroxanos, o-nitrofenil azida, S_NAr.

Introducción

Los benzofuroxanos (BFs) son heterociclos donde un anillo bencénico esta fusionado a uno de furoxano. Tienen actividad biológica debido a que en ambientes fisiológicos pueden liberar óxido nítrico (NO) y por esto, se utilizan en medicina como neurotransmisores, vasodilatadores, antiinflamatorios, antiparasitarios y antibacterianos[1]. La obtención de BFs se hace mediante la ciclación de *o*-azidonitrobencenos a reflujo durante varias horas en solventes como tolueno, xileno y dimetilsulfóxido. También se pueden obtener por fotólisis en estado sólido con rendimientos cuantitativos, sin embargo esta metodología funciona muy bien para azidas con puntos de fusión relativamente altos[2]. En este trabajo (figura 1), se obtienen BFs generando *in situ* *o*-azidonitrobencenos mediante la sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) de *o*-halonitrobencenos con azida de sodio (NaN_3) en dimetilformamida (DMF/H_2O) a 120 °C. En estas condiciones se induce la ciclación para así obtener el respectivo BF[3]. Sustituyentes electroatractores sobre el anillo aromático favorecen la reacción. Los rendimientos van de moderados a altos (55 a 80%) con tiempos de reacción que oscilan entre 5 y 90 minutos. Cuando un catalizador de transferencia de fase (PTC) es utilizado los rendimientos aumentan. Los productos fueron purificados por cromatografía y caracterizados por punto de fusión, UV-Vis, IR, RMN y EM.

Figura 1. Esquema de los compuestos sintetizados



R= H, NO_2, CN, CHO, COOH, $COCH_3$, F, Cl
X= F, Cl

Resultados y discusión

Debido a las características de solubilidad de los reactivos, es necesaria una mezcla de solventes. Por lo anterior, se probaron mezclas de agua con acetona, tolueno, benceno y DMF y las mejores condiciones de reacción se obtuvieron con la mezcla DMF/H_2O. También se probó tetrafluoroborato de tetraetilamonio como un PTC.

De acuerdo a la tabla 1, tanto el tamaño del halógeno a sustituir como la presencia de grupos electroatractores insaturados sobre el anillo aromático son preponderantes en el rendimiento y en el tiempo de reacción hacia la formación de la azida. El F por ser más pequeño que el Cl disminuye el efecto estérico y permite que el nucleófilo (N_3^-) interactúe más fácilmente con el sitio electrofílico. Sumado a lo anterior, grupos como NO_2, CN, CHO, COOH y $COCH_3$ en la posición *para* respecto al halógeno activan la reacción hacia la S_NAr. Con sustituyentes halogenados como F y Cl los rendimientos son bajos (30%) y con grupos electrodonadores la reacción no procede. Después que la azida aromática es formada, por efecto de la temperatura ocurre la reacción pericíclica entre los grupos azido y nitro vecinales para formar el BF con la consecuente liberación de nitrógeno molecular (N_2).

Tabla 1. Rendimientos obtenidos en la síntesis

Sustituyente (R)	Sustituyente (X)	R[a] (%)	t (min)	R[b] (%)	t (min)
H	F	60	30	75	30
H	Cl	55	90	63	90
NO_2	F	65	5	81	5
NO_2	Cl	55	9	70	10
CN	F	55	5	76	5
CN	Cl	50	10	67	10
CHO	F	55	10	75	10
CHO	Cl	45	30	61	30
COOH	F	45	20	65	20
COOH	Cl	42	50	57	50
$COCH_3$	F	60	15	75	15
$COCH_3$	Cl	50	40	66	40
F	F	35	300	NR[c]	120
F	Cl	30	300	NR[c]	120
Cl	F	34	300	NR[c]	120
Cl	Cl	30	300	NR[c]	120

a. Rendimiento a reflujo en DMF/H_2O
b. Rendimiento a reflujo en DMF/H_2O y PTC
c. No hay reacción

Conclusiones

Se obtienen BFs a partir de *o*-halonitrobencenos sustituidos con diferentes grupos electroatractores y NaN_3 en DMF/H_2O a 120 °C. Los tiempos de reacción son cortos y los rendimientos mejoran cuando se utiliza un catalizador de transferencia de fase debido a que este facilita el transporte del nucleófilo (N_3^-) hacia la fase orgánica. Se presentan las condiciones y el mecanismo de reacción.

Referencias

[1]Leyva, E. *et al. Mendeleev Communications*. 2013, **23,** 217
[2]Leyva, E. *et. al. Tetrahedron Letters*. 2012, **53,** 2447.
[3]Leyva, E. *et. al. Synthetic Communications*. 2017, **47**, 604

Diseño, síntesis y evaluación antidiabética *in combo* de derivados de ácido fenilpropiónico con acción polifarmacológica

Blanca Colín-Lozano [a], Samuel Estrada-Soto [a], Fabiola Chávez-Silva [a], Abraham Gutierrez-Hernández [a], Litzia Cerón-Romero [a], Julio Cesar Almanza-Pérez [b], Emanuel Hernández-Núñez [c], Xin Xie [d], Umberto Mura [e], Gabriel Navarrete-Vázquez [a,*]

[a] *Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos 62209, México.* [b] *Laboratorio de Farmacología, Depto. Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, 09340, D.F. México.* [c] *Cátedra CONACyT, Departamento de Recursos del Mar, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Unidad Mérida, 97310, Yucatán, México.* [d] CAS Key Laboratory of Receptor Research, the National Center for Drug Screening, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China. [e] *Dipartimento di Biologia, Unità di Biochimica, University of Pisa, Pisa, 56126, Italy.* gabriel_navarrete@uaem.mx

Palabras clave: polifarmacología.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad caracterizada por hiperglicemia crónica, que a menudo conduce a complicaciones. Dado esto, los pacientes recurren a la polifarmacia aumentando el riesgo de efectos adversos e interacciones medicamentosas. [1, 2]

En este proyecto se plantearon compuestos derivados del ácido fenilpropiónico como agentes sobre: PPAR-γ, GPR40 y la enzima aldosa reductasa. Los ligandos de estos blancos tienen un farmacóforo similar. Con base a lo anterior, estas moléculas podrían resultar una buena alternativa al tratamiento de la DM2 y sus complicaciones.

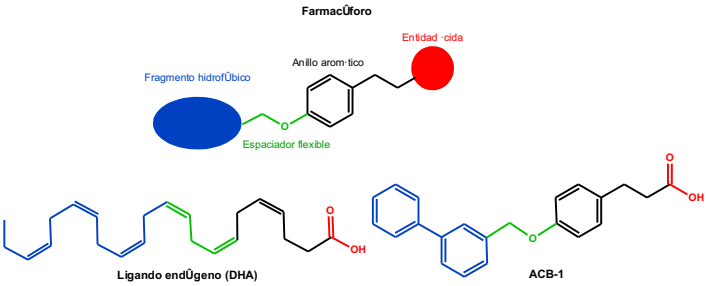
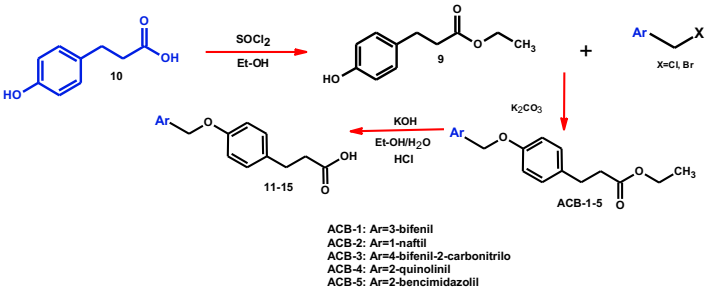


Figura 1. Farmacóforo planteado

Resultados y Discusión

Se han sintetizado (Esquema 1) y caracterizado los compuestos finales **ACB-1-5** con rendimientos de moderados a altos.



Esquema 1. Ruta de síntesis de los compuestos **ACB-1-5**

Actividad *in vitro* sobre GPR-40

La actividad sobre este receptor se midió con un ensayo de movilización de calcio en células HEK-293 transfectadas con GPR40. Este receptor está asociado a la exocitosis de insulina dependiente de glucosa. El compuesto **ACB-1** manifestó una CE_{50} 0.0755 μM, siendo 110 y 196 veces más potente que el ácido linoleíco y el ácido docosahexaeonoíco respectivamente. Los compuestos **ACB-2-3** revelaron moderada actividad sobre este receptor y los compuestos **ACB-4-5** mostraron baja y nula actividad.

Inhibición *in vitro* de la enzima aldosa reductasa

En la DM2 aldosa reductasa induce estrés oxidativo causando complicaciones crónicas. Los compuestos mostraron CI_{50} 7.4-30.2 μM. El compuesto **ACB-1** fue el inhibidor más activo de la serie con una CI_{50} 7.4 μM.

Expresión relativa sobre PPAR-γ

El ensayo se llevó a cabo en adipocitos de la línea celular 3T3-L1. El agonismo de PPAR-γ está asociado a la insulinosensibilización. Los compuestos **ACB-2-3** incrementaron de manera significativa la expresión relativa de este receptor; así mismo se observó la consecuente expresión de su producto de activación GLUT-4.

Ensayo *in vivo* ACB-1-3

El ensayo se llevó a cabo en un modelo experimental de diabetes no insulinodependiente en ratón. El compuesto **ACB-1** mostró comportamiento de un fármaco antihiperglicémico a partir de la tercera hora. El compuesto **ACB-2** mostró actividad hipoglucemiante similar a Glibenclamida desde la hora 1 y se sostuvo hasta la hora 7 (60%). El compuesto **ACB-3** mostró una disminución de la glucemia a partir de la hora 3 hasta la hora 7.

Lo anterior concuerda con lo encontrado en los ensayos *in vitro.*

Conclusiones

Los compuestos **ACB-1- 5** mostraron actividad sobre PPAR-γ y GLUT4, GPR40 y resultaron inhibidores de aldosa reductasa. El compuesto **ACB-2** mostró efecto polifarmacológico en los ensayos *in vitro*; así mismo manifestó el mejor efecto hipoglucémico *in vivo*. Por lo tanto, esta molécula puede servir de base para el desarrollo de nuevas entidades químicas para el tratamiento experimental de DM2 con diversos mecanismos de acción.

Referencias

1. Sasaki, S.; Kitamura, S.; Negoro, N.; Suzuki, M.; Tsujihata, Y.; Suzuki, N.; Santou, T.; Kanzaki, N.; Harada, M.; Tanaka, Y.; Kobayashi, M.; Tada, N.; Funami, M.; Tanaka, T.; Yamamoto, Y.; Fukatsu, K.; Yasuma, T.; Momose, Y. *J. Med. Chem.* **2011,** *54*, 1365.
2. Hidalgo-Figueroa, S.; Ramírez-Espinosa, J. J.; Estrada-Soto, S.; Almanza-Pérez, J. C.; Román-Ramos, R.; Alarcón-Aguilar, F. J.; Hernández-Rosado, J. V.; Moreno-Díaz, H.; Díaz-Coutiño, D.; Navarrete-Vázquez, G. *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *81*, 474.

Síntesis y evaluación biológica de 2-aril-4-ariloxiqunolinas como fungicidas

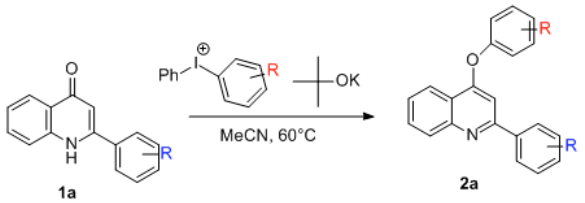
José de Jesús García González, Pradip D. Nahide, César Rogelio Solorio Alvarado

División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, C.P. 36050. pepe2ggo@gmail.com

Palabras clave:

Introducción

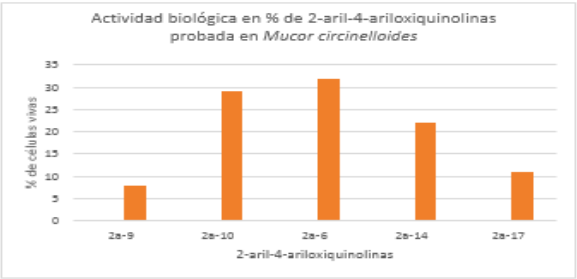
Se desarrolló un procedimiento libre de metales de transición y ligando para la formación del enlace C-O en cuanto a la arilación para formar 2-aril-4-ariloxiquinolinas. La síntesis de las quinolinas se llevó a cabo mediante sales de difenil iodonio fácilmente preparadas y que funcionan como fuente de grupos arilo. Se obtuvieron 2-aril-4-ariloxiquinolinas muy bien funcionalizadas mediantes procesos y operativamente sencillo, mediante cortos periodos de tiempo y con temperaturas convencionales. Este método de síntesis muestra muy buenos rendimientos y una tolerancia enorme para los grupos –F y –CF3, usados muy comúnmente en química medicina.



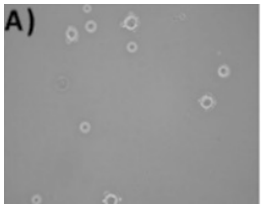
Resultados y Discusión

En cuanto a su actividad biológica, se han probado algunos de los compuestos resultantes con el hongo Mucor circinelloides para probar su efectividad al usarlos como fungicidas. Los resultados nos arrojan que hay algunos que son muy eficientes y presentan, en su síntesis un rendimiento alto.

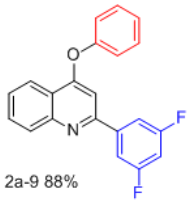
Este proceso de funcionalización de quinolinas aquí descrito es de mucha importancia para la formación del enlace C-O, ofreciendo una obtención libre de compuestos tóxicos como los catalizadores metales de transición, que pueden llegar a generar un impacto negativo tanto en la molécula deseada como en el ambiente.



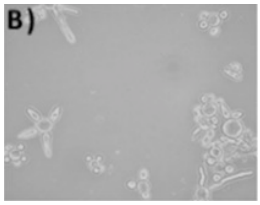
Enseguida se muestran las moléculas sintetizadas y su evaluación biológica con *Mucor circinelloides*.



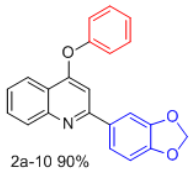
Crecimiento con 2a-9 en concentración de 250µg/mL



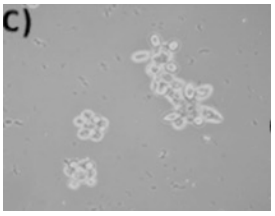
2a-9 88%



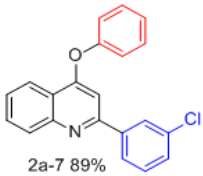
Crecimiento con 2a-10 en concentración de 250µg/mL



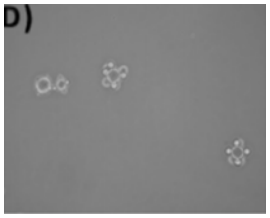
2a-10 90%



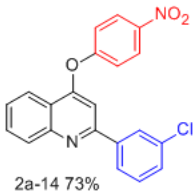
Crecimiento con 2a-6 en concentración de 250µg/mL



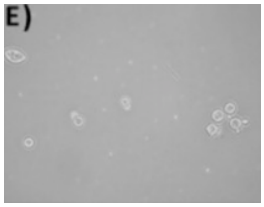
2a-7 89%



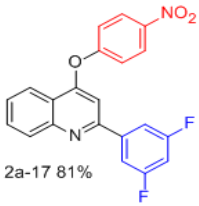
Crecimiento con 2a-14 en concentración de 250µg/mL



2a-14 73%



Crecimiento con 2a-17 en concentración de 250µg/mL



2a-17 81%

Referencias

1. Angali, Pathak D, Singh D. IJPSR. 2016;7:1–13.
2. (a) Chibale K, Moss JR, Blackie M, Schalkwyk D, Smith PJ. Tetrahedron Lett. 2000;41:6231–6235. Containing ferrocenyl group:; (b) Mahajan A, Yeh S, Nell M, Rensburg CEJ, Chible K. Bioorg Med Chem Lett. 2007;17:5683–5685. Containing tiourea moiety:; (c) Huo Z, Gridnev ID, Yammamoto Y. J Org Chem. 2010;75:1266–1270; (d) Kumar A, Srivastava K, Kumar SR, Puri SK, Chauhan PMS. Bioorg Med Chem Lett. 2008;18:6530–6533. Containing triazines:; (e) Pandeya S, Agarwalb P, Srivastavab K, et al. J Med Chem. 2013;66:69–81. Containing Tetrazole

Síntesis de la (*E*)-chalcona mediante química verde

Julio Alberto Colorado Campos, Daisy Gabriela Murillo Yanes, Erika Madeleyne Ramos Rivera, Miguel Ángel Vilchis Reyes, Luis Fernando Roa de la Fuente, Cuauhtémoc Alvarado Sánchez

División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Km 1 Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez, C, P. 86690. Cunduacán Tabasco, México. julio_links234@hotmail.com

Palabras clave: Chalcona, Microondas, Ultrasonido.

Introducción

En las diferentes disciplinas existentes se han estado introduciendo medidas para el cuidado del medio ambiente en la actualidad. La química orgánica no ha quedado separada de estas medidas, ya que uno de los grandes inconvenientes que a lo largo de los años ha tenido la química en general, es la producción de residuos contaminantes. La imagen negativa que esto ha generado en la sociedad, ocasiona que no se resalten los aspectos positivos que tiene esta área en nuestro entorno. Es por eso que los químicos orgánicos actuales se están comprometiendo cada vez más con el cuidado del medio ambiente y tratan de desarrollar procesos más ecológicos, para poder así compatibilizar el desarrollo económico e industrial con el desarrollo sustentable.

En este trabajo se presenta el desarrollo de una nueva metodología verde para la síntesis de la (*E*)-Chalcona. Como materia prima se utilizaron benzaldehído y acetofenona, NaOH como catalizador, metanol y agua como disolvente.

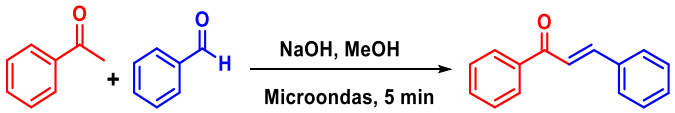


Figura 1. Esquema de reacción para la síntesis de la (*E*)-Chalcona, mediante química verde.

Resultados y Discusión

Se probaron diferentes fuentes de energía de activación agitación simple, energía de ultrasonido y energía de microondas, observándose una disminución sustancial en los tiempos de reacción cuando se utilizó la energía de microondas (5 min). Se optimizaron también la cantidad de NaOH y de disolventes utilizados. La chalcona se obtuvo como un sólido amarillo (90%), y con un p.f. de 55 °C (lit. 55-57°C). ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 – 8.01 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 6.7, 2.8 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 14.3, 6.8 Hz, 2H), 7.50 (dd, *J* = 12.9, 5.1 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, $CDCl_3$) δ 190.3, 144.6, 138.0, 134.7, 132.6, 130.4, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 121.9.

Conclusiones

Las metodologías alternativas resultaron más efectivas que las convencionales. Con las metodologías desarrolladas decreció considerablemente el tiempo de reacción, se disminuyeron los disolventes y el gasto de energía.

De las dos fuentes de energías probadas la energía de microondas resultó ser la más eficaz.

Referencias

1. Ramírez Escobedo; Miriam E, Barajas Bermúdez; Leticia, Pérez Berumen; Catalina, Sáenz Galindo; Aidé, Silva Belmares; Sonia Yesenia. (2012). Síntesis y actividad biológica de chalconas.Revista Mexicana de ciencias farmaceuticas, 43, 7.
2. Comisar, C. M. and Savage, P. E. Green Chem., 6 (2004), 227 - 231.
3. Jia, H. P.; Dreyer, D. R.; Bielawski, C. W. Adv. Synth. Catal., 2011, 353 528.
4. Vellakkaran, M.; Murugaiah M. S. Andappan, M. M. S.; Nagaiah, K.

Anclaje de biopolímeros para la formación de entidades 3D

Alejandra Pérez Nava[1], J. Betzabe González Campos[1], Josué D. Mota Morales[2], Mario Valle Sánchez[1], Luis Chacón García[1]

Laboratorio de Biopolímeros y Materiales, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Edificio B-1.

[1] UMSNH, Av. Francisco J. Mújica s/n, Ciudad Universitaria C.P. 58030, Morelia, Michoacán, México.

[2]Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada, UNAM, Boulevard Juriquilla #3001 C.P. 76230, Querétaro, Qro. México.

jeny_mor@yahoo.com.mx

Palabras clave: Acoplamiento, quitosano, colágeno, nanomateriales.

Introducción

Los biomateriales ejercen un rol importante en el campo de la medicina, las propiedades mecánicas que presentan los dichos materiales les hace candidatos idóneos para su procesamiento como biomateriales avanzados. Para el enfoque biomédico son altamente deseables materiales costituidos por biopolímeros como el quitosano o el colágeno que son conocidos por su basto potencial médico al ser altamente biocompatibles y biodegradables.

A parir de dichos polímeros se ha explorado la obtención de matrices formadas por nanofibras, las cuales debido a su alta porosidad interconectada y la elevada superficie de contacto mimetizan el entorno extracelular nativo alentando así la aplicación de los mismos con fines biomédicos.

La técnica más empleada para la generación de nanofibras es el electrohilado, no obstante la versatilidad que caracteriza la técnica el procesamiento de algunas combinaciones poliméricas ha resultado complicado dada la dificultad de homogeinización de los componentes, lo que afecta directamente en la calidad final de las nanofibras y por ende resulta en un decremento de sus propiedades finales, adicionalmente.

Mediante la realización del presente trabajo se busca contribuir al desarrollo de entidades tridimensionales nanoestructuradas a partir de quitosano incluyendo al colágeno mediante el acoplamiento vía carbodiimida propiciando la conservación de su potencial terapéutico.

Resultados y Discusión

El acoplamiento vía carbodiimida es una estrategia eficiente para la funcionalización de nanoestructuras, así soportes electrohilados de quitosano pueden ser enriquecidos con colágeno para la potencialización de sus aplicaciones.

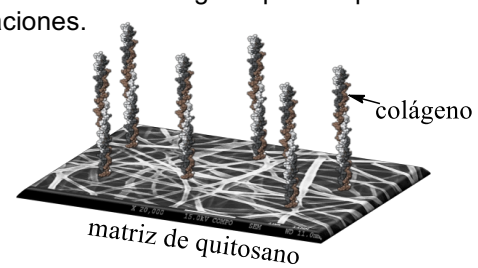


Figura 1. Esquema del material 3D objetivo.

Una vez estandarizados los parámetros de operación de la unidad de electrohilado se ha logrado la obtención de soportes de quitosano de calidad adecuada para el anclaje de colágeno.

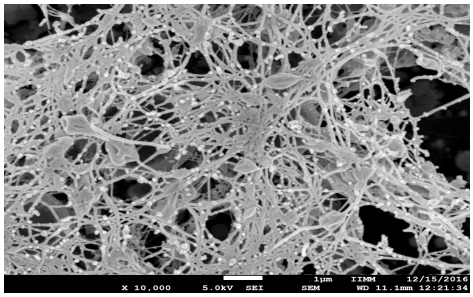


Figura 2. Micrografía del soporte electrohilado de quitosano.

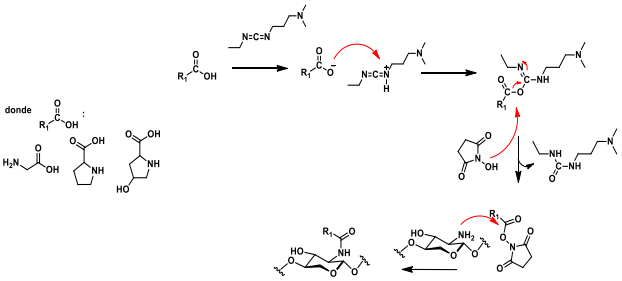


Figura 3. Mecanismo del acoplamiento quitosano-colágeno.

Conclusiones

El acoplamiento vía carbidiimida facilita la funcionalización de soportes electrohilados.

El anclaje de colágeno fibroso a soportes nanoestructurados favorece la aplicación de los materiales y promueve la conservación de las propiedades biomédicas.

Referencias

1. Rim, G.N.; Shin, C. S. & Shin, H. *Biomedic Materials.* **2013**, 8, 0141102, 1-14.
2. Zhang, P.; & Li, G. *Progress in Polymer Science* **2016**, 57, 32-63.
3. Bosworth, L. A.; Turner, L. A. & Cartmell, S. H. *Biology and Medicine.* **2016**, 9: 322-335.
4. Reiger, K. A.; Birch, N. P. & Schiffman, J. D. *Journal of Materials Chemistry B,* **2013**, 1: 4531-4541.

Supermoléculas derivadas de productos naturales

Mario Valle Sánchez, Luis Chacón García

Laboratorio de Síntesis y Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Edificio B-1, Ciudad Universitaria, Av. Francisco J. Mújica s/n C.P. 58030, Morelia, MICH, México.

lchacon@umich.mx

Palabras clave: Perezona, productos naturales, reconocimiento iónico ditópico.

Introducción

En el auge de la nanotecnología, las diversas disciplinas que conforman el quehacer científico han encontrado una fuente infinita de desarrollo, mejorando procesos industriales, aportando herramientas para el empleo de energía limpia, desarrollando materiales con propiedades inimaginables o dispositivos capaces de realizar cirugías de máxima precisión o de fomentar regeneración de tejidos en periodos de tiempo muy cortos son, actualmente, tarea cotidiana de los centros de investigación.[1-3]

En este sentido, ha sido posible aislar distintos compuestos originados de la exquisita maquinaria biosintética, principalmente de origen vegetal, que son una fuente muy nutrida de piezas de ensamblaje para la elaboración de dispositivos a nivel molecular, dada su especificidad estereoquímica y la inclusión ingeniosa de grupos funcionales a través de años de evolución. Tal es el caso de la perezona, la cual ha sido objeto de estudios minuciosos, desarrollados por diversos científicos mexicanos. [4,5]

El presente trabajo es un primer paso para la inclusión de compuestos de origen natural, como lo es la perezona al ensamblaje de máquinas moleculares, el estudio de sus características y el establecimiento de sus potenciales aplicaciones como componentes de dispositivos de base polimérica, denominados materiales inteligentes.

Resultados y Discusión

Como base de las entidades moleculares se ha priorizado la inclusión de 1,4-benzoquinonas de origen natural, como es el caso de la Perezona **1** (Figura 1) que ha sido aislada de la raíz de distintas especies del género Perezia, el cual es endémico del centro de nuestro país. [4-6]

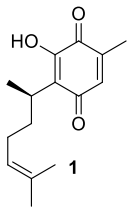
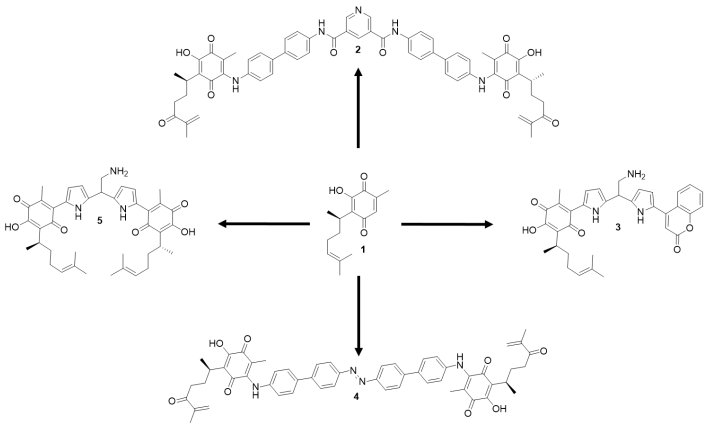


Figura 1. Estructura de la Perezona.

El esqueleto de la perezona ha sido modificado de tal manera que pueden explotarse su potencial de transferencia electrónica y singular coloración obteniendo una serie de entidades macromoleculares con capacidad de reconocimiento de pares iónicos, acto que puede ser cuantificado de manera colorimétrica y que además puede ser modulado por estímulos fotónicos-térmicos. (Esquema 1)



Esquema 1. Compuestos obtenidos a partir de la funcionalización de la Perezona 1.

Conclusiones

Los fragmentos pirrolil-perezona y bencinidil-perezona proyectan una aplicación interesante en dispositivos ópticos, a manera de sensores químicos, dada su elevada afinidad por aniones y la capacidad de transducción colorimétrica.

Referencias

1. Cohen, M. A.; *et al. Nature Materials*. **2010**, 9, 101-113.
2. Xue, M.; Yang, Y.; Chi, X.; Huang, F. Chem. Rev. **2015**, 115 (15), 7398-7501.
3. Supratim, G.; Trewyn, B. G.; Stellmaker, M. P.; Lyn, V. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5038-5044.
4. Lozada, M. C.; *et al*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2012**, 20, 5077-5084.
5. Burgueño, E.; Cerda-García, C.; Joseph-Nathan, P., *Phytochemistry*. **2012**, 74, 190-195.
6. Chacón, L.; Valle, M.; Contreras, C., *Letters in Organic Chemistry*. **2013**, 10, 632-636.

Síntesis de análogos de heterochalconas y su evaluación antibiótica

Quirino Torres-Sauret*, Pascual Pedraza Montero, José del Carmen Méndez Moreno, Ma. Teresa Flores Dorantes, Luis Fernando Roa de la Fuente, Cuauhtémoc Alvarado Sánchez, Patricia Mendoza-Lorenzo

División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Km. 1 carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez, Cunduacán, Tabasco. C.P. 86690
*quirino.sauret@gmail.com

Palabras clave: heterochalcona, resistencia a fármacos, antimicrobianos.

Introducción

Las infecciones causadas por bacterias resistentes a fármacos de uso común es un problema de salud pública en todo el mundo. Esta problemática ha incrementado el interés por la síntesis de nuevas moléculas con actividad farmacológica como fuente alternativa al tratamiento para diversas enfermedades. [1]

Las chalconas son compuestos de origen natural o sintético que se caracterizan por poseer en su estructura dos anillos aromáticos y un sistema enona o α, β-insaturado con propiedades farmacológicas reconocidas (antimicrobiana[2], antifúngica[3], antioxidante[4], antiinflamatoria[5], etc.). [6] Se ha reportado que la presencia de este sistema α, β- insaturado podría ser el responsable de su actividad antimicrobiana y que el tipo y la posición de los sustituyentes en los anillos aromáticos pueden aumentar o disminuir este potencial.[7] (Figura 1)

En este contexto, la síntesis de análogos de chalcona como alternativa al tratamiento de microorganismos resistentes a fármacos de uso común es de gran interés. El presente trabajo reporta la síntesis de dos análogos de chalconas **(ACh4-5)** obtenidos por condensación de Claisen-Schmidt y la evaluación de su actividad antimicrobiana (Esquema 1).

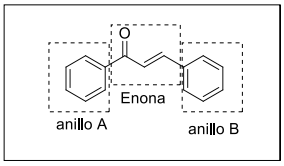
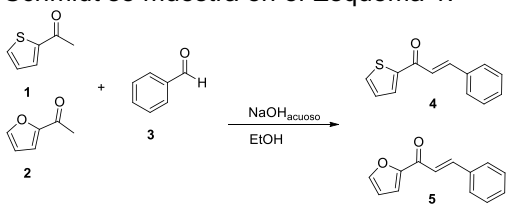


Figura 1. Estructura general de la chalcona.

Resultados y Discusión

La reacción de síntesis de los análogos de las heterochalconas **(ACh4-5)** obtenidos por condensación de Claisen-Schmidt se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1. Síntesis de análogos de chalconas mediante condensación de Claisen-Schmidt.

En la Tabla 1 se resumen los resultados obtenidos de la evaluación antimicrobiana de los análogos de heterochalconas **(ACh4-5)** por el Método de Kirby-Bauer frente a *Staphylococcus aureus* a diferentes concentraciones (30 a 300 μg/disco), usando dimetilsulfóxido (D1) como disolvente y 2 fármacos control (ampicilina y tetraciclina).

Tabla 1. Evaluación antimicrobiana de los análogos de heterochalconas.

Clave	Disco (μg)	Zona de inhibición (mm)			Diámetro (mm)	
		R	I	S	ACh4	ACh5
Ampicilina	10	≤16	---	≥17	D*	
Tetraciclina	30	≤18	19-21	≥22	17 ± 2	
D1a	30	---	---	---	7	
D1b	40	---	---	---	9	8
D1c	50	---	---	---	9	9
D1d	100	---	---	---	9	12
D1e	200	---	---	---	9	13
D1f	300	---	---	---	8	14
D1	10 μL	---	---	---	---	---
Agua	10 μL	---	---	---	---	---

*Diámetro del disco= 6mm, (---) no inhibición.

Conclusiones

De acuerdo con los resultados derivados de los antibiogramas, los análogos de heterochalconas **(ACh4-5)** muestran actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus*. Al comparar estas moléculas frente a los fármacos control, podemos resaltar que, a diferencia de lo reportado, las chalconas **(ACh4-5)** si presenta un efecto antibiótico frente a una cepa bacteriana resistente a fármacos de uso común como lo es la ampicilina, siendo la ACh5 más efectiva que la ACh4. Estos hallazgos resultan de gran interés en la búsqueda de fármacos alternativos para el tratamiento de microorganismos resistentes causantes de enfermedades importantes en el ámbito de la salud pública.

Referencias

1. Tiwari, B.; Pratapwar, A. S.; Tapas, A. R.; Butle, S. R.; Vatkar, B. S. *International Journal of chemTech Research* **2010**, *2*, 499.
2. Ritter, M.; Martins, R. M.; Rosa, S. A.; Malavolta, J. L.; Lund, R. G.; Flores, A. F. C.; Pereira, C. M. P. *J. Braz. Chem Soc.* **2015**, *26*, 1201.
3. Gupta, D.; Jain, D. K. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* **2015**, *6*, 114.
4. Wu, J. Z.; Cheng, C. C.; Shen, L. L.; Wang, Z. K.; Wu, S. B.; Li, W. L.; Chen, S. H.; Zhou, R. P.; Qiu, P. H. *International Journal of Molecular Sciences* **2014**, *15*, 18525.
5. Abraham, G. R.; Hidemí, A. M.; Nancy, R. C.; Fernando, R. d. l. F. L.; Ernesto., L. G. C. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23*, 5519.
6. Adokar, M. R. *International Research Journal of Pharmacy* **2013**, *4*, 194.
7. Prasas, Y. R.; Kumar, P. P.; kumar, P. R.; Rao, A. S. *E-Journal of Chemistry* **2008**, *5*, 144.

Uso de la catálisis fotorredox en la síntesis formal estereoselectiva de la (+)-Muscarina

Victoria Rodríguez Tzompantzi, Leticia Quintero Cortes, **Silvano Cruz Gregorio**, Fernando Sartillo Piscil, Rosa L. Meza Leon

Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas-BUAP. 14 Sur Esq. San Claudio, San Manuel. 72570, Puebla, México.
silvano.cruz@correo.buap.mx

Palabras clave: Fotoredox, Muscarina, Síntesis formal

Introducción

La muscarina fue aislada por Oswald Schmiedeberg del hongo *Amanita muscaria* y presenta una gran actividad psiconaútica, es capaz de imitar la capacidad del neurotransmisor natural acetilcolina en el sistema nervioso colinérgico.[1] En los últimos años, con el descubrimiento de agonistas muscarínicos se ha incrementado el interés por el campo de los compuestos muscarínicos, los cuales podrían aliviar la pérdida de memoria a corto plazo que presentan los pacientes con enfermedad de Alzheimer.[2] Aunque la muscarina no es usada terapéuticamente debido a sus efectos adversos, ésta es usada como herramienta bioquímica para estudiar señales en el proceso de transducción en cultivos celulares.[3] La presente síntesis formal de la (+)-muscarina se basa en la alilación estereoselectiva de derivados de xilofuranosas, una reacción de ozonólisis-oxidación, en la descarboxilación-fotoredox y en una deoxigenación selectiva (Figura 1).

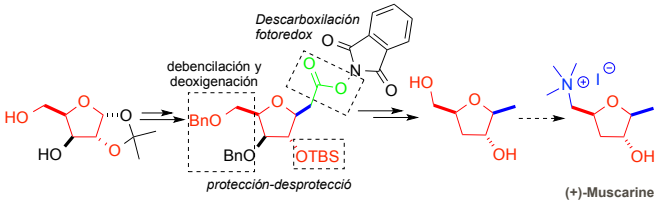


Figura 1. Planteamiento sintético e la (+) Muscarina

Resultados y Discusión

La Síntesis formal de la (+)-muscarina aquí descrita se basa en el uso de la isopropiliden α-D-xilofuranosa como materia prima, este compuesto nos proporciona dos de los centros estereogénicos (C3 y C5) y la estructura del furano presentes en la muscarina. La protección de los grupos hidroxilos y una alilación estereoselectiva[4] en la posición anomérica nos permitieron acceder al compuesto **3**. Posteriormente, se realizó la protección del grupo hidroxilo con TBDS para obtener al precursor **4.** Una reacción de ozonólisis, *in-situ* una reacción de oxidación de Pinnick nos condujo a la preparación del ácido carboxílico **5**.

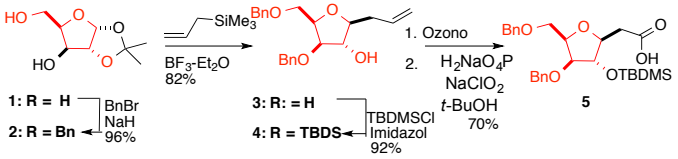


Tabla 1. Síntesis estereoselectiva del ácido carboxílico **5**

La descarboxilación se realizó usando dos métodos, Metodo A: el compuesto **5** se hizo reaccionar en precencia de DCC y *N*-oxido de 2-mercaptopiridina para generar al precursor de radicales libres (ester de Bartón), e *in-situ* se irradió con luz blanca emitida con una lampara de Tungsteno (a temperatura de reflujo) por dos horas y obtener el campuesto descarboxilado **6**. Método B: el compuesto **5** se hizo reaccionar con DCC y N-hidroxiftalimida para sintetizar al precursor **7,** posteriormente se hizo reaccionar en precencia de un catalizador de Iridio, ester de Hantzsch y DIPEA, la reacción fué activada con luz azul emitida con dos lamparas de LED de 4 ampers durante 2 horas.

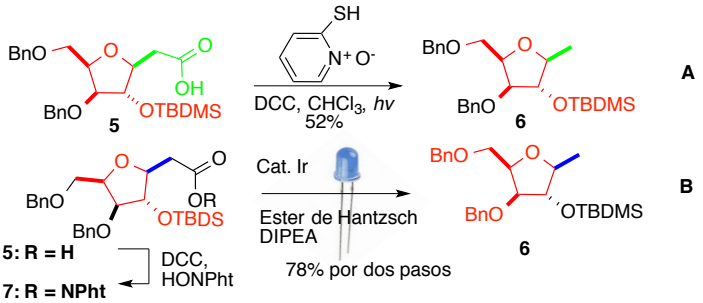


Figura 1. Descarboxilación Clasica de Barton y descarboxilación fotoredox activada con luz azul emitida por Leds.

El compuesto **6** se desbenciló con H_2 e $Pd(OH)_2$, posteriormente se trató con tiocarbonil diimidazol para la formación del precursor radicalario **9.** Una reacción radicalaria permitió la desoxigenación regioselectiva y formar el compuesto **10** que después de la desprotección del grupo hidroxilo permitió obtener al compuesto **11** que fue reportado por xx y colaboradores como precursor de la (+)-Muscarina.[ref]

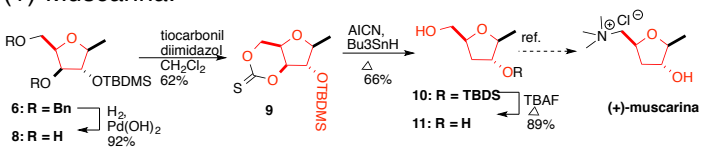


Tabla 1. Desoxigenación regioselectiva y síntesis formal de la (+)-Muscarina

Conclusiones

La descarboxilación usando el método fotoredox activada con luz azul de Leds provee una alternativa poco tóxica en la reacción de Barton.. Esta tuta permite la síntesis formal de la (+)-muscarina en 9 pasos a partir de la xilofuranosa.

Referencias

1. Felder, C. C.; Bymaster, F. P.; Ward, J.; DeLapp, N. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4333–4353;
2. Wu, E. C.; Griffith, R. C.; Loch, J. T., III; Kover, A.; Murray, R. J.; Mulles, G. B.; Blosser, J. C.; Machulskis, A. C.; McCreedy, S.A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1558-1570.
3. Masoud, G.-L.; Bourgue, C. W. J. *Neurosci.* **2004**, *24*, 7718–7726
4. Romero, M.; Hernandez, L; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Carbohydrate Research* **2006**, 341, 2883-2890

Dimerización espontánea de cetonas *α,β*-insaturadas derivadas de glucofuranosa vía una reacción Hetero-Diels-Alder

Victoria Rodríguez Tzompantzi, Leticia Quintero Cortes, Silvano Cruz Gregorio, Fernando Sartillo Piscil
Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas-BUAP. 14 Sur Esq. San Claudio, San Manuel. 72570, Puebla, México.
vrt2312@live.com

Palabras clave: Dimerización, Hetero-Diels-Alder.

Introducción

Las cicloadicones [4+2] de tipo *Diels-Alder*, son una de las reacciones de mayor impacto a nivel sintético, la alta regioselectividad y estereoespecíficidad mostrada en estas reacciones, han sido sus destacables características sintéticas, ya que permite la creación de centros estereogénicos perfectamente definidos, lo cual resulta de gran valor en la síntesis total de productos naturales de alta complejidad estructural (Figura 1). La variante más imponente de la reacción de *Diels-Alder* es sin duda la habilidad para incorporar heteroátomos en alguna de las seis posiciónes del dieno y dienófilo, actividad que ha ocupado la mente de los químicos sintéticos desde el descubrimiento de la reacción de Diels-Alder.[1]

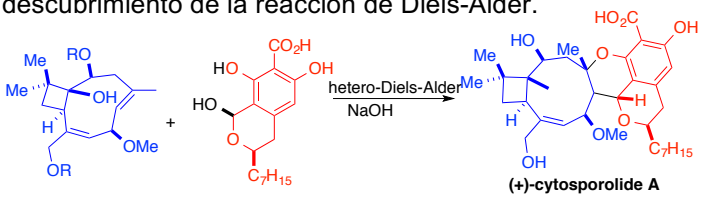
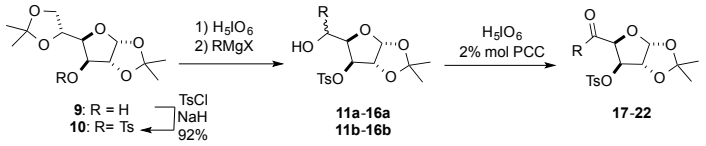


Figura 1. Aplicación de la reacción *Hetero-Diels-Alder* en la síntesis de compuestos naturales[2]

Las cetonas α-β-insaturadas procedentes de la diacetona-D-glucosa, DAG (derivado de carbohidrato natural) poseen un inusual carácter electro-atractor y electro-donador (efecto captodativo), que le permite sufrir reacciones de tipo *Hetero-Diels-Alder.* Es por ello, que el presente trabajo presenta la influencia de diversos sustituyentes en dichas cetonas, que conllevan a la dimerización espontánea vía una cicloadición [4+2].

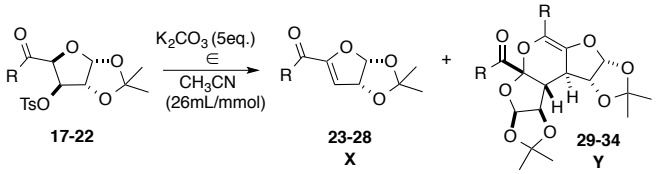
Resultados y Discusión

La síntesis de las cetonas α-β-insaturadas derivadas de la xilofuranosa se inició con la tosilación de la DAG **9** al compuesto tosilado **10** en un rendimiento del 92%. Posteriormente **10** se transformó a **11** y **16** a través de una secuencia de reacciones de hidrólisis-oxidación seguido de la adición de reactivos de Grignard.[3] Los correspondientes alcoholes **11a-16a** y **11b-16b** se obtuvieron en diferentes relaciones estereoisoméricas y en rendimiento globales del 75 al 85% (Esquema 1). Se realizó la oxidación del grupo hidroxilo en **11a-16a y 11b-16b**, empleando cantidades catalíticas de PCC y 1.05 equivalentes de ácido peryódico obteniendo así a las cetonas **17-22** en buenos rendimientos.[4]



Esquema 1. Síntesis de alcoholes **11a-16a** y **11b-16b**

Finalmente se llevó a cabo una reacción de eliminación con K_2CO_3 para así obtener a las cetonas α-β-insaturadas derivadas de la glucofuranosa. El análisis del espectro de ^{1}H-RMN del crudo de reacción mostró la presencia de las cetonas α,β-insaturadas **23-28**, sin embargo después de llevar a cabo la purificación de los compuestos correspondientes se logró obtener solo pequeñas cantidades y en mayor proporción a los compuestos de cicloadición **31-34**. Se realizó un estudio sistemático de la reacción de cicloadición, los resultados se presentan en la Tabla 1.



Ensayo	R	Tiempo de reacción min	Relación antes de purificar* X:Y	Rendimiento (%) X:Y
A	$-CH_3$	120	100:0	85 :0
B		120	100:0	40:0
C	Ph	120	5:5	10:61
D	*p*-PhF	120	3:7	5:62
E	*p*-PhOMe	120	4:6	8:56
F	*p*-PhCl	120	4:6	8:67

*Determinado por ^{1}H RMN en el crudo de reacción

Tabla 1: Estudio sistemático de la reacción Hetero Diels-Alder

Como se puede observar, la presencia de grupos arilos en la cetona favorecen notablemente la reacción *Hetero-Diels-Alder*, por el contrario si se tiene un grupo alquilo o alilo unido al carbonilo, la reacción de Diels-Alder no se lleva a cabo.

Conclusiones

Se ha establecido una ruta sintética que permite la generación de una serie de cetonas α,β-insaturadas con características captodativas derivadas de la DAG. El grupo arilo unido al carbonilo es fundamental para que se lleve a cabo la reacción de *Hetero-Diesl-Alder*. La reacción de dimerización presenta alto regio- y estereocontrol produciendo como producto único al compuesto *endo*.

Referencias

1. Pellissier, H. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2839.
2. Ken-ichi, S.; Noguchi, S.; Sakamoto, S.; Kimura, M.; Yoshida, K.; Tadano. K-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15971
3. Sartillo-Piscil, S.; Cruz-Gregorio, S.; Sánchez, M.; Hopfl, H.; Anaya de Parrodi, C.; Quintero, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4077.
4. Hunsen M. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 1651

Determinación y extracción de saponinas en el extracto hidroalcolhólico de tallos de *Smilax sp*.

Yunuen Erandy Torres Zamudio, Lemuel Pérez Picaso, Andrés Aguirre Cruz, Adolfo López Torres

Universidad del Papaloapan, Instituto de Química Aplicada, *Campus* Tuxtepec, Circuito Central No. 200, Col. Parque Industrial Tuxtepec Oaxaca. CP 68301. yunitorres8@gmail.com

Palabras clave: saponinas, *Smilax sp,* cuantificación, sapogeninas.

Introducción

Las saponinas se han empleado industrialmente como agentes de formación de espuma, agentes activos de superficie e incluso como potenciadores de sabor en alimentos y cigarrillos,[1,2] por ejemplo; el extracto obtenido a partir de la raíz de regaliz (*Glychirrhiza glabra*) que contiene glicirricina y las hojas de *Abrus precatorius* que son 60 veces más dulces que la caña de azúcar.[3] Investigaciones recientes han establecido que las saponinas son los componentes activos en muchas hierbas medicinales.[4] Existen dos principales fuentes comerciales de saponinas: las saponinas de yuca (*Yucca schidigera*) y las de quillaja (*Quillaja saponaria*).[5]

Resultados y Discusión

La obtención de un extracto rico en saponinas a partir de los tallos de *Smilax sp* se efectuó mediante dos metodologías diferentes de extracción; dos técnicas de almacenamiento y el uso de dos mezclas distintas de disolventes. El mejor sistema de extracción se definió en base a la prueba de la espuma[6] y de la cantidad de extracto obtenido (Tabla 1).

Tabla 1. Determinación y extracción de saponinas de *Smilax sp*.

EXTRACTOS DE *Smilax sp.*				
Método de extracción	*Almacenamiento*	*Disolvente*	*Rto.* (%)	*Prueba de espuma* (cm)
Sonicación	Ultracongelación	H_2O	6.42	3.667±0.577
		$EtOH/H_2O$	7.335	11.667±0.577
	Congelación	H_2O	6.045	2
		$EtOH/H_2O$	6.61	5.667±0.577
Reflujo	Ultracongelación	H_2O	5.405	5.333±0.577
		$EtOH/H_2O$	6.74	7.667±0.577
	Congelación	H_2O	5.36	2.667±0.577
		$EtOH/H_2O$	6.435	5

Además, se efectuó la cuantificación de sapogeninas totales en los extractos mediante una técnica espectrofotométrica colorimétrica, elaborando una curva de calibración utilizando como estándar *Diosgenina*,[7] en donde el extracto hidroalcohólico almacenado por ultracongelación y obtenido mediante sonicación mostró una concentración de 37.873 µg/mL y el de reflujo 25.641 µg/mL.

El análisis fitoquímico preliminar de ambos extractos (sonicación (S) y reflujo (R)) mostró la presencia de esteroides, saponinas, cumarinas y carbohidratos.[8]

En el perfil cromatográfico del extracto hidroalcohólico de *Smilax sp.* se observan 2 picos que presentan espectros de UV similares como se muestran en la parte superior del cromatograma (Figura 1), lo que podría deberse a dos compuestos esteroidales funcionalizados con un grupo cromóforo similar, con una ligera modificación estructural ya que su r.f. (min=2 y min=9) es distinto en el perfil cromatográfico comparandolo con el compuesto de referencia (Diosgenina, r.f.= 5 min) que no presenta un grupo cromóforo.

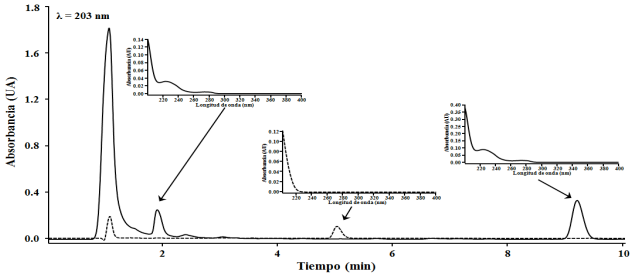


Figura 1. Cromatograma de UPLC en fase inversa del extracto hidrolizado de *Smilax sp vs* Diosgenina.[9]

Conclusiones

La mejor metodología de extracción es la sonicación para la obtención de un extracto rico en saponinas del material vegetal ultracongelado con un sistema $EtOH/H_2O$ (1:1), ya que fue el extracto que presentó el mejor rendimiento de extracción con los valores más altos en prueba de la espuma y mayor contenido de sapogeninas en comparación con el extracto obtenido por reflujo.

Referencias

1. Pelah, D; Abramovich, Z.; Markus, A.; Wiesman, Z. *J Ethnopharmacol*. **2002**, *81*, 407-409.
2. Yang, C.H.; Huang, Y.C.; Chen, Y.F.; Zhang, M.X. *J. Food Drug Anal*. **2010**, *18*, 155-160.
3. Meena, A.J.; Singh, A.; Sharma, K.; Kumari, S.; Rao. M.M. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*. **2010**, *2*, 48-50.
4. Liu, J.; Henkel, T. *Curr. Med. Chem*. **2002**, *9*, 1483-1485.
5. Kharkwal, H.; Panthari, P.; Kant, M.; Kharkwal, H.; Kharkwal, A.K.; Joshi, D.D. *J. Pharm*. **2012**, *2*, 23-28.
6. Galindo, W.F.; Rosales, M.; Murgueitio, E.; Larrahondo, J.E. *Livest. Res. Rural Dev*. **1989**, *1*.
7. Baccou, J.C.; Lambert, F.; Sauvaire, Y. *Analyst* **1977**, *102*, 458-465.
8. Patil, U.S.; Deshmukh, O.S. *Int. J. Pharma Bio Sci*. **2016**, *7*, 77-81.
9. Yi, T.; Fan L.; Chen. H.; Zhu, G.; Suen, H.; Tang. Y.; Zhu. L.; Chu, C.; Zhao, Z.; Chen, H. *BMC Biochem*. **2014**, *15*, 2-5.

YETZ con número de becario 22973, agradece al CONACYT por la beca otorgada a través del proyecto CB-2011/169593 “Síntesis de epiditiodicetopiperazinas y su evaluación biológica”.

Síntesis de ésteres *N*-benzoilvalilmetílicos

Yureli Chiguils Pérez[1], Lemuel Pérez Picaso[1], Omar Viñas Bravo[1], María de los A. Martínez Rivera[2].

[1] Universidad del Papaloapan, Instituto de Química Aplicada, *Campus* Tuxtepec, Circuito Central No. 200, Col. Parque Industrial Tuxtepec Oaxaca. CP 68301. ychilguilsp@gmail.com.

[2] Instituto Politécnico Nacional, Departamento de Microbiología en el Laboratorio de Micología Médica en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

Palabras clave: aminoácidos, valina, amida.

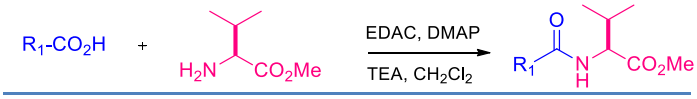
Introducción

Una tendencia en la síntesis de nuevos compuestos con actividad biológica es el acoplamiento de moléculas bioactivas conocidas con aminoácidos y/o residuos peptídicos. Mediante el uso de esta estrategia se han observado el aumento notable de distintas actividades biológicas como; antiinflamatoria[1], analgésica[2], antimicrobiana[3, 4], antibacteriana[5], antifúngica[6], antiviral, y antitumoral[7].

Resultados y Discusión

El presente trabajo se basa en la síntesis de derivados de ácido benzoico acoplados con el metil éster de valina (Tabla 1) y su caracterización mediante RMN.

Tabla 1. Preparación de los derivados de ésteres *N*-benzoilvalilmetílicos



Compuesto	R_1	Rend. (%)	r.f.
1	Fenil	85	0.3[b]
2	3-metoxifenil	75.	0.4[b]
3	3,4-dimetoxifenil	75	0.3[d]
4	4-hidroxifenil	86	0.3[c]
5	2,4,6-trimetilfenil	36	0.6[a]
6	4-metilfenil	99	0.6 [a]
7	4-acetoxifenil	57	ND

[a]Hexano/AcOEt (7:3) [b]Hexano/AcOEt (8:2) [c]Hexano/AcOEt (1:1) [d]Hexano/AcOEt (6:4)

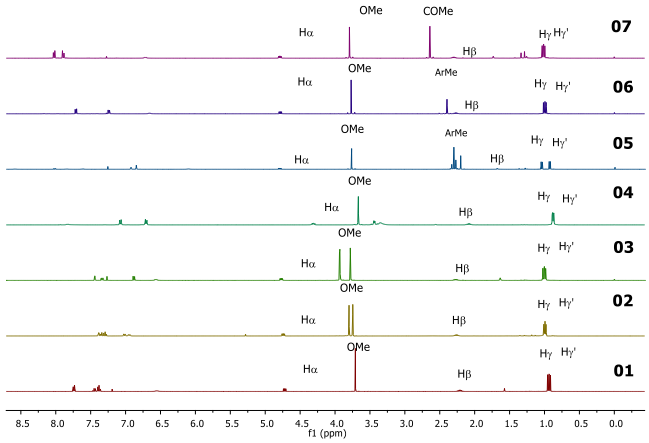


Figura 1. Espectro de RMN ^{1}H de los ésteres benzoilvalilmetílicos

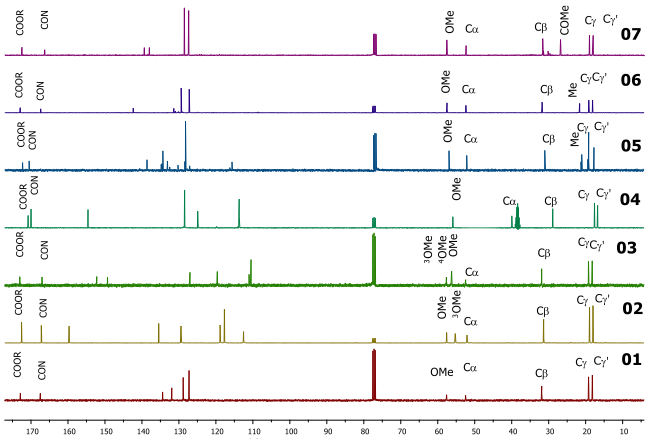


Figura 2. Espectro de RMN ^{13}C de los ésteres benzoilvalilmetílicos

En los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C (Fig. 1 y 2, respectivamente), se observa que la sustitución en *para* del anillo aromático tiene influencia en los desplazamientos químicos del aminoácido (**4**, **6** y **7**). En el compuesto **4** se observa una protección del Hα al moverse hacia campos altos comparados con los desplazamientos de **6** y **7**, debido posiblemente a la conformación que adopta el residuo de aminoácido respecto al anillo.

Conclusiones

Se sintetizaron 7 ésteres benzoilvalilmetílicos con rendimientos buenos, y se caracterizaron mediante espectroscopia RMN en donde se compararon los espectros obtenidos y se observó un efecto de protección en el espectro por efecto del sustituyente en el anillo aromático.

Referencias

1. Al-masoudi, N.A.; Al-soud, Y.A. *Acta Pharm,* **2006**, *56*, 175-188.
2. Levit, G.; Anikina, L.; Vikharev, Y. *J. Pharm. Chem.* **2002**, *36*, 232-236.
3. Shivakumara, K.N.; Prakasha, K.C.; Gowda, D.C. *E-Journal Chem.* **2009**, *6,* S473-S479.
4. Prakasha, K. *Int. J. Pharm. Pharm Sci.* **2011**, *3*, 2-7.
5. Imramovský, A.,;Vinsová, J.; Férriz, J. M.; Buchta, V.; Jampílek, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 348-351.
6. Krátký, M.; Vinšová, J.; Buchta, V.; Horvati, K.; Bösze, S.; Stolaříková, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 6106-6113.
7. Khattab, S.N. *Molecules* **2005**, *10*, 1218-1228.

Actividad antinociceptiva del ibuprofenato de β-sitosterilo

M. Elena Hernández-Flores,[a] Raquel Cariño-Cortés,[b] Heraclio López-Ruiz,[a] Susana Rojas-Lima,[a] Carlos M. Cerda-García-Rojas,[c] Pedro Joseph-Nathan,[c] J. Martín Torres-Valencia,[a,*]

[a] Área Académica de Química; [b] Área Académica de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, km 4.5 Carretera Pachuca-Tulancingo, Mineral de la Reforma, Hidalgo, 42184 México. [c] Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apartado 14-740, Ciudad de México 07000, México. * jmtv.np@gmail.com

Palabras clave: ibuprofenato de β-sitosterilo, actividad antinociceptiva.

Introducción

El ibuprofeno (**1**) (Fig. 1) es un antiinflamatorio no esteroideo inhibidor no selectivo de ciclooxigenasas que se usa ampliamente en todo el mundo para aliviar el dolor y la inflamación en condiciones agudas y crónicas. Sin embargo, es bien conocido que causa daño importante a la mucosa gastrointestinal produciendo úlceras y sangrados internos, entre otros efectos secundarios.[1] Parte de este daño es debido a la gran cantidad de sustancia que contienen los medicamentos actuales (200–1000 mg), los cuales generalmente se prescriben tres veces al día y de 3–5 días de tratamiento. Por su parte, los esteroles vegetales, tales como el β-sitosterol (**2**) (Fig. 1), se consumen diariamente durante la dieta normal de las personas y son considerados como benéficos para la salud.[2] En este trabajo se describe la obtención y actividad anti-nociceptiva del ibuprofenato de β-sitosterilo (**3**) (Fig. 2), usando el modelo experimental de nocicepción química inducida por ácido acético intraperitoneal en ratones.

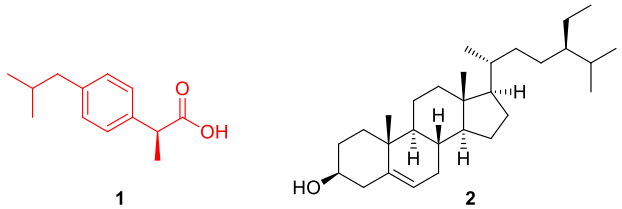


Figura 1. Estructuras del (*S*)-ibuprofeno (**1**) y β-sitosterol (**2**).

Resultados y Discusión

La esterificación del (*S*)-ibuprofeno con el β-sitosterol en condiciones estándar, usando diciclohexilcarbodiimida (DCC) en solución de CH_2Cl_2, condujo a la obtención del ibuprofenato de β-sitosterilo (**3**), que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice y se caracterizó mediante sus propiedades físicas y espectroscópicas.

La actividad antinociceptiva del éster **3** se evaluó mediante la prueba de contracciones abdominales o *Writhing test*[3] que consiste en la administración intraperitoneal (i.p) de ácido acético (AcOH) que provoca activación de los nociceptores conduciendo a dolor visceral. Lo anterior se ve reflejado en un comportamiento característico de contracciones que es posible contabilizar por unidad de tiempo y el cual da un parámetro para poder determinar la efectividad de un compuesto.

Los resultados de la prueba mostraron que la administración por vía oral de **3** causó la disminución de las contracciones abdominales desde un 16% a la dosis de 10 mg/kg de peso, hasta un 87% a la dosis de 25 mg/kg (Fig. 2). En la prueba se comparó el efecto del éster contra el del ibuprofeno libre a 25 mg/kg de peso.

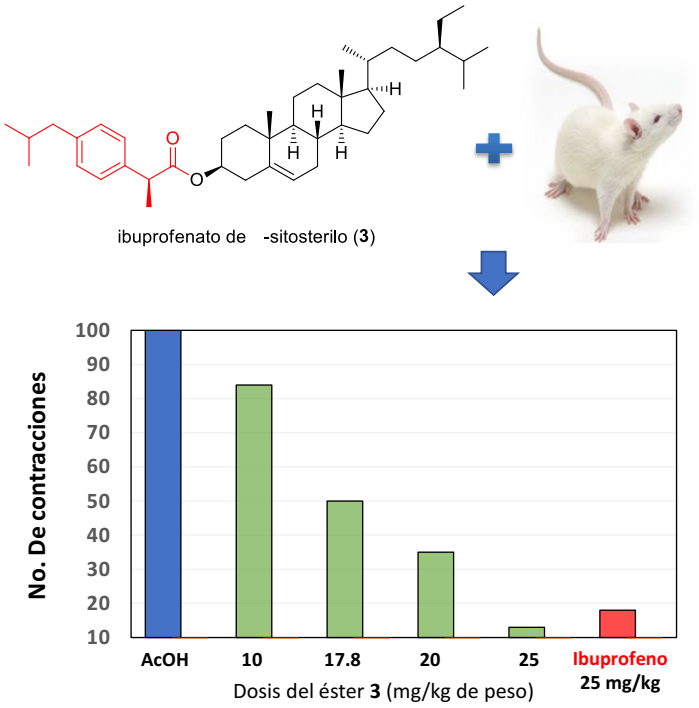


Figura 2. Efecto antinociceptivo del ibuprofenato de β-sitosterilo, comparada con ibuprofeno libre.

Conclusiones

El ibuprofenato de β-sitosterilo mejoró significativamente el efecto del ibuprofeno libre a la dosis de 25 mg/kg de peso, a los 15 min de observación, pero la dosis de ibuprofeno (en forma de éster) que se incorporó es cerca de tres veces menor, lo cual se vio reflejado en la disminución de daño gástrico observado en los ratones.

Referencias

1. Bushra, R., Aslam, N. *Oman Med. J.* **2010**, *25*, 155–161.
2. Raju, M.P., Badu, D.G.A., Kumar, B.R, Rajashekar, C.H. *J. Environ. Sc. Toxicol. Food Technol.* **2013**, *7*, 40–47.
3. Bhalke, R., Pal, S. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **2012,** *5*, 23–26.

Agradecimientos
Al CONACYT-México (Proyecto 238206) y a PRODEP-México (Proyecto red: Síntesis Química y Supramolecular 2016-2017).

Preparación y evaluación farmacológica *in silico* de homólogos inferiores de fenformina

Carlos Martínez-Conde,[+1] Samuel Estrada-Soto,[1] Héctor Torres-Gómez,[2] Gabriel Navarrete-Vázquez*,[1]

[1] Laboratorio de Química Farmacéutica. Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (México). [2] Instituto de Quimica Farmaceutica, Universidad de Münster, Alemania. [+]mcc_ff@uaem.mx, *gabriel_navarrete@uaem.mx

Palabras clave: Diabetes, AMPK (proteína cinasa activada por AMP), fenformina

Introducción

En los últimos años la diabetes mellitus (DM) se ha convertido en un problema de salud pública importante a nivel mundial debido a su alta prevalencia y mortalidad, siendo la diabetes de tipo 2 (DM2) la que representa el 90% de todos los casos.[1] En la DM2 la hiperglucemia es debido a la deficiencia de la secreción de insulina o por la resistencia a esta.[2]

Debido a lo anterior, es sumamente importante diseñar y sintetizar moléculas innovadoras con posible afinidad a blancos terapéuticos enfocados al tratamiento de la DM2, como lo es la AMPK, la cual es una proteína que al activarse promueve la disminución de la síntesis de lípidos y la gluconeogénesis en el hígado, con la finalidad de tratar la hiperglucemia y dislipidemias en la DM2.[3] Actualmente el único fármaco actualmente capaz de activar a la AMPK es la metformina, ya que la fenformina fue retirada del mercado.

Metodología. Se sintetizaron y caracterizaron 6 homólogos inferiores de fenformina. La obtención de los compuestos **MCC 1-6** se realizó por una síntesis en un paso mediante una adición nucleofílica a C-sp (**Figura 1**).

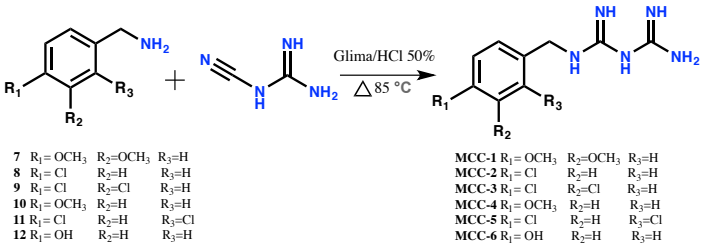


Figura 1. Síntesis de la serie de compuestos **MCC 1-6**

Resultados y Discusión

Los compuestos se evaluaron con diversas herramientas quimioinformáticas (PASS online, OSIRIS y admetSAR), además se realizó un estudio de acoplamiento molecular sobre la enzima AMPK. En la **Tabla 1** y **2** se observan algunos de estos resultados para los compuestos sintetizados.

Tabla 1. Probabilidad de actividad biológica (PASS online).[4]

Compuesto	Actividad	
	Antidiabético	AMPK (activada)
MCC-1	0.461	0.461
MCC-2	0.420	0.257
MCC-3	0.370	---
MCC-4	0.342	0.438
MCC-5	0.287	0.435
MCC-6	0.304	0.485
Fenformina	0.295	0.477

Tabla 2. Datos de absorción y toxicidad relevantes del compuesto **MCC-2.**

Modelo	Parámetro	Probabilidad (%)
Barrera hematoencefalica	+	52
Absorción intestinal humana	+	99
Canales hERG	No bloqueador	22
Carcinogénesis	No carcinogénico	87

A través de un análisis consenso de los resultados de las diferentes herramientas quimio-informáticas, se determinó que el compuesto **MCC-2** presentaba las mejores características cuasi-fármaco, por lo que se realizó el acoplamiento molecular de este compuesto en el sitio catalítico de la enzima AMPK. En la **Figura 2** se observan las interacciones de **MCC-2** y fenformina, con el sitio catalítico de la enzima AMPK.

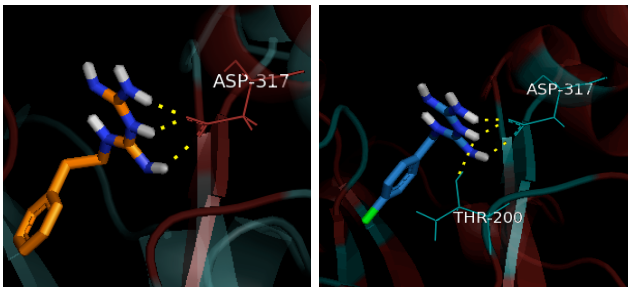


Figura 2. Interacciones de **fenformina** (A) y **MCC-2** (B) en el sitio catalítico de la enzima AMPK

Conclusiones

El compuesto **MCC-2** presentó buenas propiedades cuasi-fármaco y de toxicidad, además que mostró afinidad e interacciones por puentes de hidrógeno y electrostáticas con el residuo Asp-317, similares a las presentadas por fenformina en el estudio de acoplamiento molecular con la AMPK, por lo que es candidato a evaluarse mediante ensayos *in vitro* e *in vivo* para conocer su actividad antidiabética.

Agradecimientos

A CONACyT por el apoyo otorgado para el proyecto de investigación para la educación en ciencia básica 2015, numero 253814.

Referencias

1.- H. Banoo, N. Nusrat, N. Type2 diabetes mellitus: a review of current trends. *J. Med Sci.* **2015**, 1 (2), 50–57.

2.-International Diabetes Federation [IDF]. Diabetes Atlas Update. (**2016**)

3.- Yao, F.; Zhang, M.; Chen, L. 5'-Monophosphate-Activated Protein Kinase (AMPK) Improves Autophagic Activity in Diabetes and Diabetic Complications. *Acta Pharm. Sin. B.* **2016**, *6* (1), 20–25.

4.- Filimonov, D. a.; Lagunin, a. a.; Gloriozova, T. a.; Rudik, a. V.; Druzhilovskii, D. S.; Pogodin, P. V.; Poroikov, V. V. Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50* (3), 444–457.

5.-Erika Joana Gutiérrez Lara. Caracterización química y farmacodinámica de análogos ciclicos y aromaticos de Metformina. Tesis de Maestria en Farmacia, Facultad de Farmacia, UAEM. **2014**

Estereoquímica de la cicloadición 1,3-dipolar de diazometano al acetato de mexicanina I, helenalina y acetato de helenalina

Adriana Ortiz-León,[a] J. Martín Torres-Valencia,[a,*] J. Jesús Manríquez-Torres,[a] José G. Alvarado-Rodríguez,[a] Carlos M. Cerda-García-Rojas,[b] Pedro Joseph-Nathan[b]

[a] Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Km 4.5 Carretera Pachuca-Tulancingo, Mineral de la Reforma, Hidalgo 42184, México. [b] Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apartado 14-740, Ciudad de México 07000, México. *jmtv.np@gmail.com

Palabras clave: pseudoguayanólidas, cicloadición 1,3-dipolar, diazometano, pirazolinas.

Introducción

Hace más de medio siglo, durante la elucidación estructural de lactonas sesquiterpénicas, la cicloadición 1,3-dipolar de diazometano para generar pirazolinas, seguida por análisis elemental, se empleó como prueba química para demostrar la presencia de un metileno exocíclico α,β-insaturado de una γ-lactona.[1] Sin embargo, la estereoquímica y quimioselectividad de esta reacción no se describió. Con la llegada de los equipos de RMN de 60 MHz en los 60s del siglo pasado, las pirazolinas ya no se siguieron preparando. Recientemente, nuestro grupo de investigación describió el primer caso del estudio de la estereoquímica de esta reacción.[2] En el presente trabajo se describe la estereoquímica de la adición de diazometano a las pseudoguayanólidas acetato de mexicanina I, helenalina y acetato de helenalina, para formar las pirazolinas **1**–**5** (Fig. 1) que se caracterizaron mediante sus datos físicos y espectroscópicos, así como por difracción de rayos-X, calculando los parámetros de Flack y Hooft.

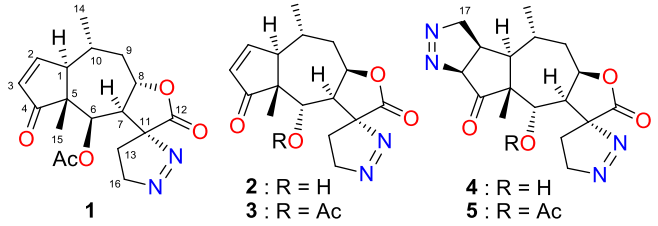


Figura 1. Estructura de las pirazolinas del acetato de mexicanina I (**1**), helenalina (**2** y **4**) y acetato de helenalina (**3** y **5**).

Resultados y Discusión

La adición de diazometano a mexicanina I, helenalina y su acetato generó sus respectivas monoespiropirazolinas **1**–**3** con quimioselectividad (*qs*) completa y con una diastereoselectividad (*ds*) del 98% en favor del estereoisómero (11*R*), determinada por RMN de ^{1}H del crudo de reacción. Igualmente, cuando la helenalina y su acetato se trataron con un gran exceso de diazometano, se obtuvieron las dipirazolinas **4** y **5** con una *ds* del 98% hacia el diastereoisómero (2*R*,3*S*,11*R*). La *qs* hacia la formación de la espiropirazolina en C-11–C-13 sobre la pirazolina en C-2–C-3 se puede explicar con base en la gran reactividad del sistema metileno exocíclico α,β-insaturado γ-lactona, mientras que la *ds* puede explicarse debido a efectos estéricos, como se muestra en la Figura 2, ejemplificado con la helenalina.

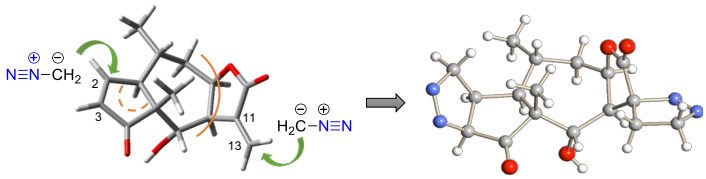


Figura 2. Confórmero de mínima energía de la helenalina (DFT//B3LYP/DGDZVP). Se muestra la adición preferida de diazometano a los sistemas conjugados de la γ-lactona y la cetona y la estructura de rayos-X de la dipirazolina de la helenalina (**4**). Los arcos en naranja representan el impedimento estérico.

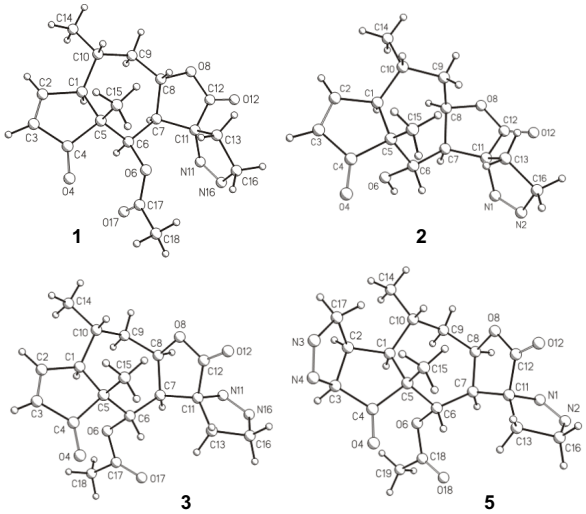


Figura 3. Estructuras de las pirazolinas **1**–**3** y **5** por rayos-X.

Conclusiones

La cicloadición 1,3-dipolar de diazometano al acetato de mexicanina I, helenalina y acetato de helenalina condujo a la obtención de sus correspondientes espiropirazolinas y dipirazolinas con quimioselectividad completa y diastereoselectividad del 98%.

Referencias

1. Romo, J.; Romo de Vivar, A.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 29–35.
2. Ortiz-León, L.A.; Torres-Valencia, J.M.; Manríquez-Torres, J.J.; Alvarado-Rodríguez, J.G.; Hernández-Balderas, U.; Cerda-García-Rojas, C.M.; Joseph-Nathan, P. *Nat. Prod. Commun.* **2014**, *9*, 753–756.

Agradecimientos
Al CONACYT-México (Proyecto 238206) y a PRODEP-México (Proyecto red: Síntesis Química y Supramolecular 2016-2017).

Síntesis práctica de isoindolin-1-onas e isobenzofuran-1-onas

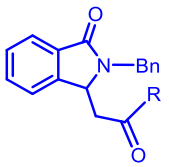
Angel Palillero Cisneros, Mercedes Bedolla Medrano, Mario Ordóñez Palacios*

Centro de Investigaciones Químicas–IICBA. Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Av. Universidad 1001. C.P. 62209. Cuernavaca, Morelos, México. angel.palillero@uaem.mx; palacios@uaem.mx

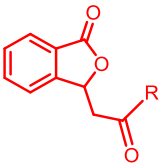
Palabras clave: Isoindolin-1-onas, Isobezofuran-1-onas, one pot, organocatálisis.

Introducción

Las isoindolin-1-onas **1** e isobezofuran-1-onas **2** son una clase importante de compuestos heterocíclicos fusionados que se encuentran en una gran variedad de productos naturales, y se han convertido en un objetivo sintético en química farmacéutica e industrial.[1,2]



isoindolin-1-onas **1**

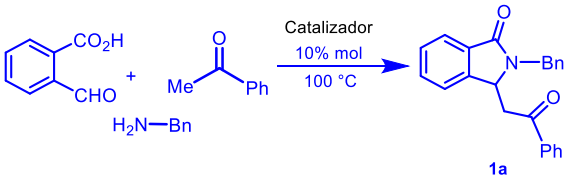


isobenzofuran-1-onas **2**

El desarrollo de métodos eficientes para su preparación es altamente deseable, por lo que en este trabajo se presenta un método práctico para la síntesis de isoindolin-1-onas **1a-f** e isobezofuran-1-onas 3-(2-oxoetilaril) sutituidas **2a-f**.

Resultados y Discusión

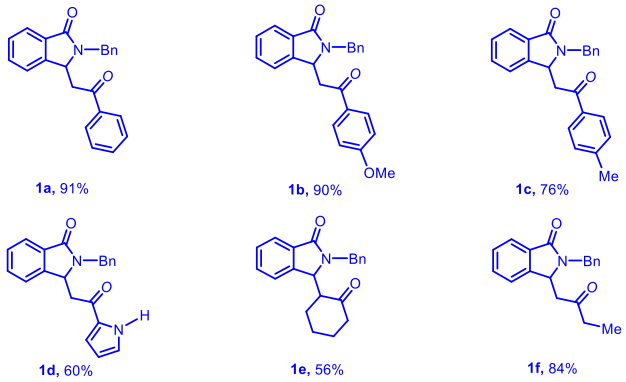
La reacción tamdem Manich-lactamización a partir del ácido 2-formilbenzoico, bencilamina, acetofenona y 10% mol de diferentes catalizadores sin disolvente a 100 °C, proporcionó a la isoindolin-1-ona **1a** con rendimientos químicos del 18 al 91% (Esquema 1).[3]



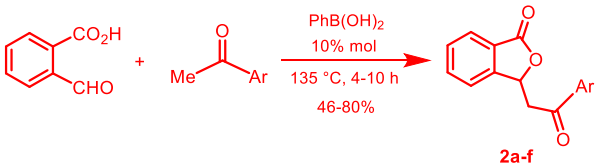
Catalizador =	--- , 4.0 h, 18%	$PhB(OH)_2$,	1.0 h, 91%
	APTS, 3.0 h, 86%	$(PhO)_2P(O)(OH)$	1.0 h, 79%
	PPTS, 3.5 h, 80%		

Esquema 1.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la síntesis de la isoindolin-1-ona **1a**, se exploró la reacción tamdem Manich-lactamización con una serie de aril/alquil metil cetonas utilizando 10% mol de $PhB(OH)_2$ como catalizador, obteniendo las isoindolin-1-onas **1a-f**, con rendimientos químicos del 56-91%.



Por otra parte, la reacción aldol-lactonización entre el ácido 2-formilbenzoico y una serie de arilcetonas en presencia 10% mol de $PhB(OH)_2$ sin disolvente a 135 °C, proporcionó las isobenzofuran-1-onas **2a-f** con rendimientos químicos del 46 al 80% (Esquema 2).



2a; Ar = C_6H_5, 80% **2d**; Ar = 4-HOC_6H_4, 46%
2b; Ar = 4-MeC_6H_4, 67% **2e**; Ar = 4-$O_2NC_6H_4$, 69%
2c; Ar = 4-$MeOC_6H_4$, 75% **2f**; Ar = 4-ClC_6H_4, 67%

Esquema 2.

Conclusiones

- Se logró establecer un método eficiente y práctico para la preparación de las isoindolin-1-onas **1a-f** e isobenzofuran-1-onas **2a-f** a través de las reacciones Manich-lactamización y aldólica-lactonización, respectivamente.
- Se comprobó la eficacia del ácido fenilborónico como un excelente organocatalizador en la inducción del equilibrio ceto-enol.

Referencias

1. Karkamar, R.; Pahari, P.; Mal, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 6213-6284.
2. Youn, S. W.; Song, H. S.; Park, J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2388-2393.
3. Mercedes Bedolla Medrano, 2017, Tesis de Doctorado (Resultados no publicados). Universidad Autónoma del Estado de Morelos-IICBA.

Agradecimientos: A PRODEP por la beca posdoctoral 103.5/16/14605 de Angel Palillero. A CONACYT por la beca de Doctorado 339697 de Mercedes Bedolla y por los proyectos 181816 y 248868.

Síntesis de pirrolizinas vía secuencia de adición de Michael-Ciclación

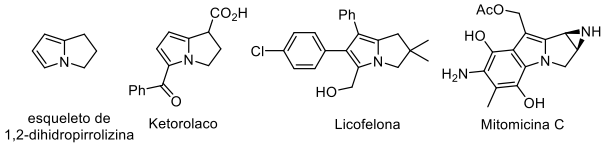
Carlos H. Escalante, Eder I. Martínez-Mora, Francisco Delgado, Joaquín Tamariz*

Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prol. Carpio y Plan de Ayala S/N, 11340 Ciudad de México, México. E-mail: escalantecah@gmail.com, jtamariz@woodward.encb.ipn.mx

Palabras clave: pirrolizinas, pirrol, adición Michael.

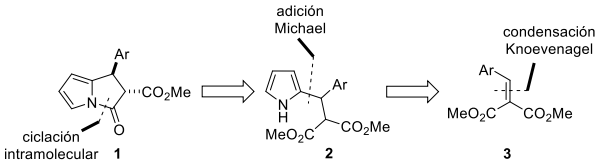
Introducción

Las pirrolizinas, alcaloides de esqueleto biciclo [3.3.0]azaoctano, poseen importantes actividades farmacológicas como anticancerígena,[1a] antitumoral[1b] y anti-inflamatoria.[1c] En este sentido, representan un importante objetivo sintético, así como un desafío para el desarrollo de metodologías eficientes y novedosas.



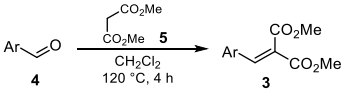
Resultados y discusión

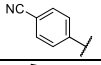
Previamente, reportamos un protocolo sencillo y eficiente para la síntesis de pirrolizinas vía intermediarios de condensación, capaces de someterse a una adición de Michael-ciclación.[2] En este trabajo describimos la síntesis de novedosas 1-aril- y 1-heteroaril-2,3-dihidropirrolizin-2-onas considerando una secuencia en dos etapas clave: (1) adición Michael de pirrol (**6**) a compuestos Knoevenagel; y (2) ciclación intramolecular.



Inicialmente, se preparó la serie de compuestos **3a-e** mediante la reacción de condensación de Knoevenagel entre los aril- y heteroarilcarboxaldehídos **4a-e** y malonato de dimetilo (**5**), obteniendo los productos deseados en buenos rendimientos (Tabla 1).

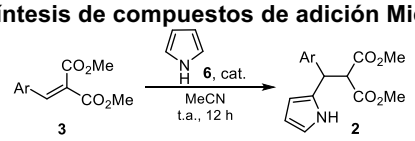
Tabla 1. Síntesis de compuestos Knoevenagel 3a-e.

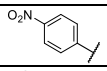
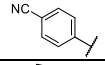


Ar	3 (%)
	3a (90)
	**3b** (81)
	3c (86)
	3d (76)
	3e (72)

Para llevar a cabo la adición conjugada de Michael, se encontró que $AlCl_3$ y I_2 fueron los catalizadores más eficientes para la obtención de la serie de aductos **2a-e**, dependiendo del sustrato empleado, y al acetonitrilo como el disolvente más apropiado (Tabla 2).

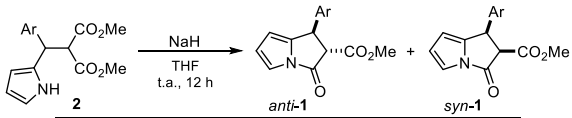
Tabla 2. Síntesis de compuestos de adición Michael 3a-e.

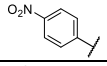
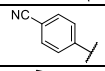


Ar	cat.	2 (%)
	$AlCl_3$	**2a** (88)
	I_2	**2b** (77)
	$AlCl_3$	**2c** (24)
	I_2	**2d** (64)
	I_2	**2e** (53)

Finalmente, a partir de la serie **2a-e** fue posible preparar las pirrolizinas **1a-e** en elevada estereoselectividad *anti*/*syn* mediante ciclación intramolecular con NaH.

Tabla 3. Síntesis de pirrolizin-3-onas 3a-e.



Ar	1 (%)	*anti*/*syn*-1
	**1a** (26)	91/9
	**1b** (20)	92/8
	1c (68)	92/8
	1d (55)	93/7
	1e (62)	93/7

Conclusiones

Fue posible demostrar la versatilidad y eficiencia de una metodología simple para la síntesis de 1-aril- y 1-heteroaril-2,3-dihidropirrolizin-3-onas a partir de un intermediario de adición conjugada de Michael del pirrol (**6**) a compuestos Knoevenagel **3**.

Referencias

1. a) Bradner, W. T. *Cancer Treat. Rev.* **2001**, *27*, 35-50. b) Gruschow, S.; Chang, L.-C.; Mao, Y.; Sherman, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6470. c) Laufer, S. *Inflammopharmacology* **2001**, *9*, 101-112.
2. Martínez-Mora, E. I.; Caracas, M. A.; Escalante, C. H.; Quiroz-Florentino, H.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Synthesis* **2016**, *48*, 1055-1068.

Cicloadición [2+2] de dos chalconas por mecanosíntesis

Marissa M. Morales Mora[a], F. Javier Velázquez Sánchez[a], M. Laura A. Orea Flores[b], Jorge R Juárez Posadas[b], M. Rayo G. Guevara Villa[a], J. Jaime Vázquez Bravo[a]

[a]Universidad Politécnica Metropolitana de Puebla. C. Popocatépetl s/n Col. Tres Cerritos, Puebla, Pue. C.P. 72480.
[b]Centro de Química, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Edif. 103H Complejo de Ciencias, C.U., C.P. 72570 Puebla, Pue., México. *jaime.vazquez@metropoli.edu.mx

Palabras clave: ciclobutano, mecanosíntesis, cicloadición [2+2], chalconas.

Introducción

La importancia del esqueleto de ciclobutano radica en que está presente en productos naturales de origen diverso como bacterias, hongos, plantas e invertebrados marinos.[1,2] Su estructura es de importancia en la industria farmacéutica y medicinal,[3] y en síntesis orgánica como bloque de construcción para otros compuestos derivados.[4] Un método rápido para obtener anillos de ciclobutano es por dimerización fotoquímica de compuestos carbonílicos o carboxílicos α,β-insaturados y en particular benzalacetofenonas (chalconas). Sin embargo, bajo nuestro conocimiento no se ha estudiado la síntesis de ciclobutano por cicloadición [2+2] entre chalconas bajo condiciones de mecanosíntesis. Estas reacciones tienen ventajas sobre las reacciones fotoquímicas, entre las que se destacan la reducción de la contaminación, bajo costo, simplicidad en el proceso y el manejo. Además, de los cuatro posibles estereoisómeros de la cicloadición de *trans*-chalconas (*sin* o *anti*, cabeza-con-cabeza y cabeza-con-cola) por reacción fotoquímica son pocos los ejemplos en donde se obtienen estereoisómeros *sin* cabeza-con-cabeza.

Resultados y Discusión

Se pudo aislar y caracterizar por espectroscopia de RMN (1H y 13c), IR y espectrometría de masas (MS-EI$^+$) un dímero de chalcona con estereoisomería *sin* cabeza-con-cabeza cuya estructura fue confirmada por estudios de rayos-X de monocristal.

Cristalografía de rayos-X

Los datos de difracción de rayos-X se obtuvieron en un difractómetro marca Agilent modelo Oxford-Gemini-Atlas con detección de área y radiación monocromática de Mo Kα (λ = 0,71073 Å). El programa utilizado para colectar y refinar la celda unitaria fue CrysAlis PRO. CrysAlis RED se utilizó para reducir los datos. SHELXL-2013 se utilizó para resolver y refinar la estructura.

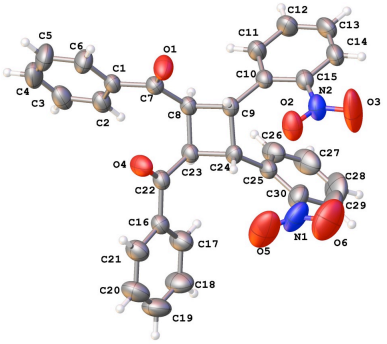


Figura 1. Vista ORTEP de una molécula independiente del diméro encontrada en la unidad asimétrica (elipsoide al 30% de nivel de probabiliad).

Conclusiones

Es posible obtener por técnica mecanoquímica sin disolvente derivados de ciclobutano por cicloadición [2+2] entre dos chalconas que presentan isomería *trans* (J = 15.0 Hz en RMN-^{1}H). Se destaca que los cuatro posibles esteroisómeros de ciclobutano, solo se obtiene uno, el cual presenta isomería *sin*-cabeza-con-cabeza.

Referencias

1. Siengalewicz P.; Mulzer J.; Rinner U. *Eur.J.Org.Chem*. **2011**, *35*, 7041–7055.
2. Dembitsky V.M. *J. Nat. Med.* **2008**, *62*, 1–33.
3. Wrobleski M. L.; Reichard, G. A.; Paliwal S.; Shah S.; Tsui H-C.; Duffy R. A.; Lachowicz J. E.; Morgan C. A.; Varty G. B.; Shih N-Y. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **2006**, *16*, 3859–3863.
4. Lee-Ruff E.; Mladenova G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449–1484.
5. Stobbe H.; Hensel, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1926**, *59*, 2254–2265.
6. D'Auria M. Heterocycles, **2001**, *54*, 475–496.

Diseño de dienos exocíclicos de imidazolonas quirales y aplicaciones sintéticas

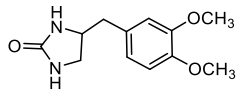
Saúl Frias Puente, Carlos Espinoza-Hicks y Joaquín Tamariz*

Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prol. Carpio y Plan de Ayala, S/N, 11340 Cd. México. sfrias835@gmail.com, jtamarizm@yahoo.com.mx

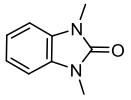
Palabras clave: dieno, imidazolona, hidantoina.

Introducción

La preparación de dienos *exo*-heterocíclicos ha sido de gran interés teórico y en la síntesis de productos naturales, los cuales poseen variada y significativa actividad biológica. Las imidazolidin-2-onas y los bencimidazoles son compuestos heterocíclicos encontrados en una gran variedad de compuestos biológicamente activos, incluyendo antiinflamatorios y anticancerígenos.[1] Estos compuestos también presentan actividad como agentes cardiotónicos, como la Ro 7-2956 (**1**), y como inhibidores de la quinasa P38, como el derivado **2**.[2]



Ro 7-2956 (**1**)



1,3-dihidrobenzoimidazol-2-ona (**2**)

Resultados y Discusión

Utilizando la metodología descrita,[3] se llevó a cabo la preparación de novedosos dienos *exo*-imidazolidin-2-onas quirales **6a-b** a través de la condensación de las α-iminocetonas **4a-b** con el isocianato **5a**.

Esquema 1. Síntesis de los dienos exocíclicos quirales **6a-b**.

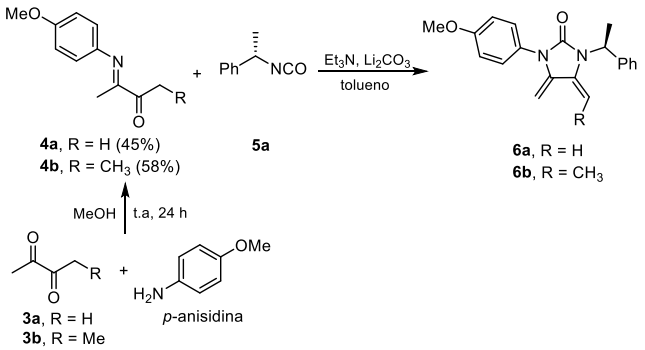
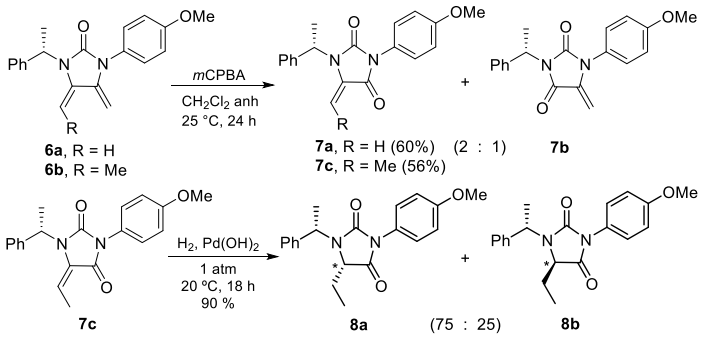


Tabla 1. Condiciones de reacción para la preparación de **6a-b**.

Ensayo	Cetoimina	T (ºC)	t (h)	Producto (%)
1	**4b**	30	12	----
2	**4b**	60	24	----
3	**4b**	60	48	**6b** (49)
4	**4b**	70	48	**6b** (58)
5	**4b**	80	72	**6b** (51)
5	**4a**	60	24	**6a** (42)
6	**4a**	70	24	**6a** (46)

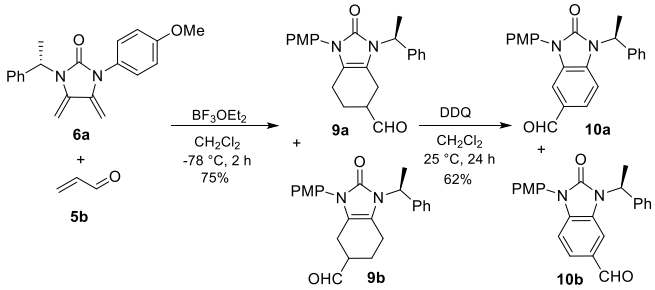
Se probó la reactividad y selectividad de los dienos **6a-b** en el proceso de fragmentación oxidativa utilizando *m*CPBA.[4] La reacción de **6a** condujo a una mezcla de hidantoinas **7a**/**7b** (2:1) en 49%, mientras que el dieno quiral **6b** proporcionó quimioselectivamente la hidantoina **7c**. Posteriormente, mediante hidrogenación catalizada con $Pd(OH)_2$, se redujo el doble enlace exocíclico de **7c** para obtener una mezcla de hidantoinas **8a**/**8b** en distereoselectividad modesta (75:25) **(Esquema 2**).

Esquema 2. Obtención de las hidantoinas **7a-c** y **8a-b**.



La cicloadición de Diels-Alder del dieno **6a** con acroleína (**5b**), en presencia de $BF_3{\cdot}OEt_2$ como ácido de Lewis condujo a una mezcla de regioisómeros **9a**/**9b** (80:20). No fue posible asignar el mayoritario debido a la complejidad del espectro de RMN-^{1}H; no obstante, la regioselectividad se estableció inequívocamente al llevar a cabo la aromatización a **10a**/**10b** (mayoritario **10a**).

Esquema 3. Reactividad frente a cicloadición de Diels-Alder.



Conclusiones

Se llevó a cabo la síntesis de nuevos dienos *exo*-imidazolidin-2-onas quirales, evaluando su reactividad frente a la fragmentación oxidativa y a procesos de Diels-Alder.

Referencias

1. (a) Sheppeck, J. E.; Glimore,J. L.; Tebben, A.; Xue, C. B.; Liu, R. Q.; Decicco, C. PP.; Duan, J. J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2007**, 17, 2769-2774. (b)
2.
3. Espinoza-Hicks, C.; Bautista, R.; Frias-Puente, S.; Pelayo, V.; Martínez-Mora, E. I.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Molecules* **2015**, *20*, 20719-20740.
4. Benavides, A.; Martínez, R.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Heterocycles*, **2001**, 55, 469.

α-Alquilación organocatalítica asimétrica de aldehídos

Jacqueline Jiménez, Martín Murillo, Estibaliz Sansinenea, Aurelio Ortiz.

Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 72570, México. (jajih@hotmail.com)

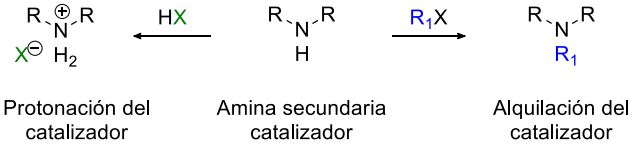
Palabras clave: Organocatalisis, Alquilación, Aldehídos, estereoselectiva.

Introducción

La alquilación de compuestos carbonílicos es una de las reacciones más versátiles y empleadas en la construcción de moléculas complejas en síntesis orgánica por lo que, las metodologías para la α-alquilación de equivalentes enolatos directa, catalítica y asimétricamente son muy demandadas. Sin embargo, los estudios más tradicionales se han centrado en la α-alquilación de derivados de ácidos carboxílicos,[1] y también de cetonas.[2] Trabajos recientes basados en la generación *in situ* de enaminas como generadores de equivalentes enolato,[3,4] han permitido la realización de la α-alquilación directa de aldehídos usando una variedad de reactivos electrófilos alquilantes.

Resultados y Discusión

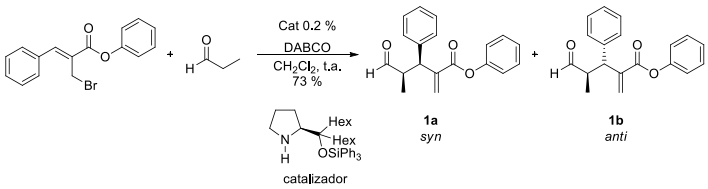
La α-funcionalización de aldehídos ha sido ampliamente estudiada en los últimos años. Sin embargo, a pesar del gran esfuerzo que se ha realizado en el área de la organocatálisis, la α-alquilación de aldehídos sigue representando un reto.
Uno de los principales problemas de la α-alquilación de aldehídos empleando la aminocatálisis es la inactivación del catalizador que puede ocurrir debido a la protonación de la amina con el ácido que se forma en el medio de reacción o por la *N*-alquilación del catalizador (esquema 1).



Esquema 1. Problemas que se presentan en la reacción de α-alquilación.

Teniendo en cuenta lo anterior, para evitar la protonación del catalizador se empleó una base adecuada, en este caso DABCO. Además, se utilizó un agente alquilante suave, como es un bromuro alílico electrodeficiente, para que la desactivación del catalizador sea reversible o nula.
La utilización de los bromuros alílicos es particularmente atractiva, ya que la presencia del doble enlace confiere a los aductos finales una mayor versatilidad sintética.

En base a lo anterior se realizó la reacción de α-alquilación entre el propanal y como agente alquilante el (*Z*)-fenil-2-(bromometil)-3-fenilacrilato empleando como catalizador un α,α-dialquil prolinol éter en un 20 mol% en CH_2Cl_2. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente, por un periodo de 48 horas, obteniéndose los productos de la reacción de α-alquilación **1a** y **1b** en un rendimiento del 73% (Esquema 2) y una relación diastereomérica de 88:12 (*syn*:*anti*) la cual fue determinada del espectro de RMN de ^{1}H del crudo de reacción.



Esquema 2. Reacción de α-alquilación de propanal con 2-(bromometil) acrilato β-sustituido.

Por la estructura del producto de alquilación obtenido, se puede decir que el mecanismo de la reacción ocurre vía S_N2' debido a que no se observa el producto generado por el mecanismo vía S_N2.

Conclusiones

En conclusión, se logró la *α*-alquilación catalítica directa del propanal con un 2-(bromometil) acrilato que procede vía un mecanismo S_N2' utilizando un catalizador de tipo α,α-dialquil prolinol éter. Una característica de este método es que en el paso de la formación del nuevo enlace C-C se generan simultáneamente dos estereocentros contiguos con alta diastereoselectividad.

Referencias

1. Otera J. *Modern Carbonyl Chemistry*, Wiley-VCH:Weinheim, **2000**.
2. Job, A, Janeck, C. F., Bettray, W., Peters, R., Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253.
3. a) Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1360. b) Alba, A. B.; Viciano, M.; Rios, R. *Chem. Cat. Chem.* **2009**, *1*, 437.
4. a) Weix, D. J.; Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7720. b) Mukherjee, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336.

Efecto del $Al_2(SO_4)_3$ sobre el material lignocelulósico del Camalote para la adsorción del petróleo en agua

Isaías Moha Solís, Elizabeth Argüello García, Cintya Valerio Cárdenas

Universidad Popular de la Chontalpa, carretera Cárdenas-Huimanguillo Km. 2, Ranchería Paso y Playa, C.P. 86500 Cárdenas, Tabasco. moha0191@hotmail.com

Palabras clave: Material lignocelulósico, adsorción, Camalote, modificación química

Introducción

Actualmente, se aprovechan las fibras naturales como adsorbentes de contaminantes en agua, especialmente cuando provienen de residuos abundantes como el bagazo de caña, el bambú, el cáñamo y el yute, esto debido a su contenido de celulosa, hemicelulosa y lignina, aunado a esto su adquisición es de bajo costo

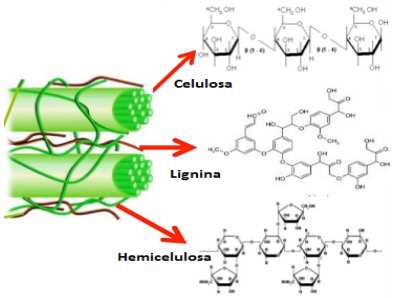


Figura 1. Componentes de las fibras naturales

El Camalote (Paspalum fasciculatum Willd. Ex Flügge) es un pasto que se produce en gran cantidad en el estado de Tabasco, se aprovecha solo para la alimentación de bovinos durante la época seca, fuera de ello es considerado una maleza. Sin embargo, por ser un material fibroso puede ser aprovechado como adsorbente de contaminantes en agua. En este sentido, el presente trabajo tiene como objetivo proponer un sistema de tratamiento de agua contaminada por petróleo basado en el potencial adsorbente del material lignocelulósico que contiene el pasto Camalote (*Paspalum fasciculatum* Willd. Ex Flügge), y en el efecto del $Al_2(SO_4)_3$ sobre el Camalote para cambiar la mojabilidad preferencial del adsorbente para lograr una mayor adsorción del petróleo.

Resultados y Discusión

El Camalote fue acondicionado mediante secado al sol, triturado y molido. El petróleo de estudio se obtuvo del Complejo Procesador de Gas ubicado en la Venta, Tabasco, es un crudo ligero tipo Istmo (34° API). La capacidad de adsorción se midió con 3 experimentos diferentes:1) en un primer experimento se trató el Camalote con una muestra de petróleo en agua destilada, sin embargo la adsorción no fue completa; 2) en un segundo experimento se trató el Camalote con $Al_2(SO_4)_3$ para obtener un Camalote hidrofobado que favoreciera la completa adsorción del petróleo; 3) en un tercer experimento se trató el Camalote hidrofobado con el petróleo en agua de mar, el Camalote adsorbió el petróleo totalmente. Todos los experimentos se realizaron en agitación magnética durante dos horas de contacto a temperatura ambiente.

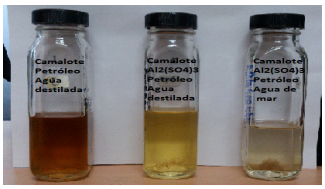


Figura 2. Aguas obtenidas durante el proceso de adsorción

Análisis por cromatografía de gases

El hidrocarburo y las aguas tratadas fueron analizadas en un cromatógrafo HP 5890 SERIES II equipado con un detector de ionización de llama (FID). La separación cromatográfica se realizó a través de una columna de 30m x 0.25 mm 5% fenil metil silicona. El análisis del hidrocarburo aún sin tratar revela la presencia de hidrocarburos ligeros (<n-C_{20}), sin embargo, el cromatograma del análisis del agua del experimento 2 claramente muestra la ausencia del hidrocarburo, lo cual indica que la biomasa del Camalote adsorbió el petróleo completamente.

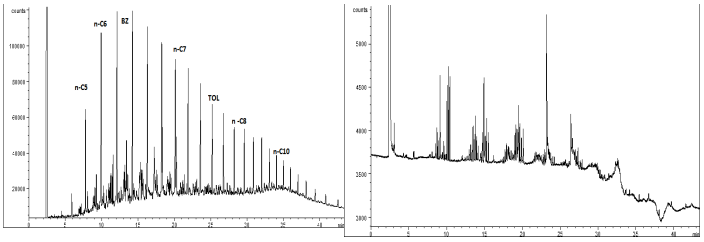


Figura 3. Cromatograma de gases de la muestra de petróleo sin tratamiento y tratado con Camalote-$Al_2(SO_4)_3$

Conclusiones

El $Al_2(SO_4)_3$ modifico la naturaleza lipofílica del Camalote mejorando su capacidad de adsorber los hidrocarburos del petróleo en aguas aceitosas.

Referencias

1. Rincones Poyer, F., Marfisi Valladares, S., Danglad Flores, J.A., Salazar Valencia, V.; *Ciencias Básicas y Tecnología.* **2015**, 27(3), 441-443.
2. Brandao, P., Souza, T., Ferreira, C., Hori, C.Romanielo, L.; *J. Hazard Mater*. **2010**, *175(3)*, 1106–1112.

Caracterización fisicoquímica de la resina *protium copal* encontrada en pigmentos arqueológicos

Iván Antonio Chan Cua, [2] Teresa Noemí Cruz May, [3] Patricia Quintana Owen, [3] Emanuel Hernández Núñez [1, 2]

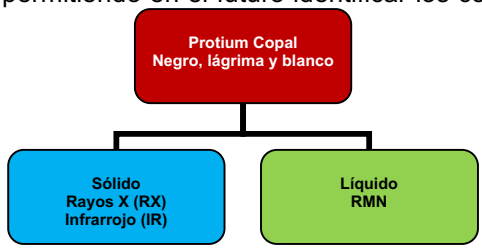
[1]CONACYT, [2]Departamento de Recursos del Mar, CINVESTAV-Unidad Mérida. [3]Departamento de Física, CINVESTAV-UNIDAD Mérida. emanuel.hernandez@cinvestav.mx, ehernandeznu@conacyt.mx.

Palabras clave: *Protium copal, pigmentos, Terpenos, α-amirin*

Introducción

El descubrimiento de materiales resinosos en las excavaciones arqueológicas proporciona una visión muy valiosa de la variedad de productos naturales explotados por los pueblos antiguos.[1] La arqueología ha recurrido a la química, por tanto la caracterización química de las resinas permite la comprensión de la tecnología de sociedades pasadas así como proporcionar mejores protocolos de conservación de los artefactos del patrimonio cultural en los cuales esten involucrados. [2] Las resinas naturales se han utilizado, a través del tiempo, para diversos propósitos, y en diversas formas: tal como incienso. [1] Los mayas recurrían a estos tipos de plantas apreciables ahora en sus murales y en los detalles de sus rituales mortuorios. [3] Cabe señalar que actualmente no se cuenta con una base de datos de características fisicoquímicas de las resinas de plantas endémicas de la península de Yucatán

El objetivo de este trabajo es realizar un estudio de características fisicoquímicas de *protium copal* (IR, RX y RMN), permitiendo en el futuro identificar los componentes en las muestras arqueológicas.



Esquema 1. Caracterización fisicoquímica aplicada a *P. Copal*.

Resultados y Discusión

En los espectros de IR se observa que la muestra de copal negro y blanco son idénticas en composición química, pero resultando en una menor intensidad de picos para el copal negro. En el caso de la resina de copal lágrima las señales de =C-H y =CH_2 a 990 cm-1 y 3070 cm-1, de C=C a 1640 cm-1 y de enlaces C-O a 1050 cm-1 y 1070 cm-1 no se observan con claridad en este copal, probablemente se debe a una oxidación de la resina lo que conlleva a la desaparición de dobles enlaces y un cambio en la composición química del mismo. En Rayos X se logró la identificación de α-amirin y ácido cinámico, compuestos encontrados en algunas piezas arqueológicas (Figura 2).

Se obtuvieron los perfiles de resonancia de los extractos (metanol, hexano y diclorometano) en ^{1}H y ^{13}C donde se observaron diferencias entre cada uno de los copales. Por otra parte, al analizar los espectro de RMN de ^{1}H y ^{13}C se confirmó la presencia α-amirin, contrastando con los datos obtenidos por IR y RX.

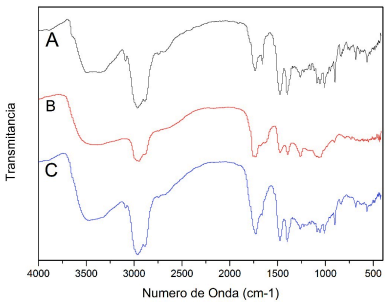


Figura 1. IR de la resina de copal blanco (A), lágrima (B) y negro (C).

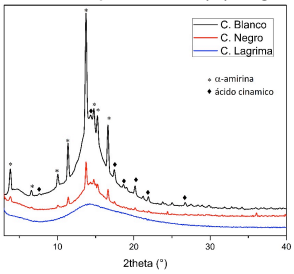


Figura 2. IR de la resina de copal blanco (A), lágrima (B) y negro (C).

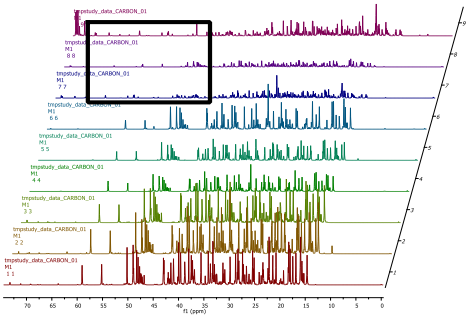


Figura 3. Fingerprints de los diferentes extractos de copal.

Conclusiones

Se logró identificar α-amirin por IR, RX y RMN que es un terpenoide de la fracción no volátil del copal, este compuesto confiere estructuras cristalinas a la resina. Se obtuvieron los fingerprints por RMN de las diferentes resinas de *protium copal*.

Referencias

1. Vázquez de Ágredos, M.; Tiesler Blos, V.; Romano Pacheco, A. *Arqueol. Mex.* **2015,** 23(135), 30.
2. Modugno F, et al. Aromatic resin characterisation by gas chromatography–mass spectrometry Raw and archaeological materials. J Chromatogr A. 2006
3. Bellot-gurlet L, Daher C. Non-destructive characterization of archaeological resins : seeking alteration criteria through vibrational Anal Methods, R Soc Chem. 2017

Esterificación de celulosa obtenida de residuos de piña (*Ananas comosus*) libre de solvente

Patricia De la Cruz Burelo[a], José A. Azamar Barrios[b], Emanuel Hernández Núñez[b]

[a] Universidad Popular de la Chontalpa, Carretera Cárdenas-Huimanguillo S/n, Km. 2., R/A Paso y Playa, Cárdenas, Tabasco.. [b] Centro de Investigaciones y de Estudios Avanzados-IPN Unidad Mérida, Antigua Carretera a Progreso km 6, C. P. 97310, Mérida, Yucatán.
patydelacb@gmail.com

Palabras clave: Modificación química, Piña, Celulosa

Introducción

La piña (*Ananas comosus*) es una fruta tropical que es utilizada principalmente en la industria alimentaria, durante su manufactura se generan distintos residuos como la piel, hoja o corona, los cuales, con una tecnología apropiada podrían servir como materia prima para la obtención de productos con un alto valor agregado, por ejemplo, la piel ha sido reportado su uso en hidrogeles, en el caso de la hoja y la corona sus principales componentes son la hemicelulosa, celulosa y lignina.

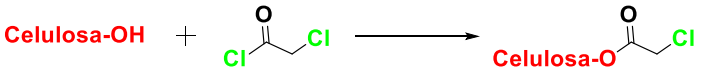
La celulosa es el compuesto orgánico más abundante en la Tierra (más del 50% en peso de la biomasa), considerado de gran importancia para la industria y una alternativa a los recursos fósiles no renovables. Es un polisacárido conformado por unidades de anhidro D-glucosa, la cual contiene tres grupos hidroxilos (-OH) que le infiere propiedades mecánicas únicas, hidrofilicidad, polaridad, estabilidad térmica, antibacterial, además de su biodegradabilidad. Actualmente, hay una creciente investigación en desarrollar nuevos materiales derivados de la celulosa, existiendo una variedad de rutas sintéticas para modificar su estructura, dentro de ellas las que más destacan son la obtención de esteres y éteres de este polisacárido que están ganando atención en la química verde pues han proporcionado compuestos o tecnologías amigables con el ambiente.

Con base en lo anterior, el presente trabajo propone la modificación química de celulosa obtenida de piña a través de una reacción de acetilación con cloruro de cloroacetilo en ausencia de disolvente como una alternativa de química verde en este tipo de reacciones.

Resultados y Discusión

La reacción de esterificación de celulosa derivada de residuos de piña, se llevó a cabo con un exceso de cloruro de cloroacetilo, libre de disolvente, a temperatura ambiente de 4 y 12 h. (Esquema 1). Los productos obtenidos se caracterizaron por espectroscopia de FT-IR, SEM-EDX, Difracción de Rayos-X de polvo y XPS.

El espectro de FT-IR de la celulosa modificada (Figura 1), comparado con el obtenido de la materia prima, indica claramente una nueva banda a 1745 cm^{-1} correspondiente al grupo CO de ésteres (1735-170 cm^{-1}), así como un incremento en la intensidad de la banda a 2900 cm^{-1} para C-H y la presencia de una banda a 788 cm^{-1} típicas del enlace Cl-CH, la presencia de cloro también es confirmado por el SEM-EDX, además de mostrar un notable cambio en la morfología de la superficie de la celulosa.



Esquema 1. Modificación química de celulosa con cloruros de acilos.

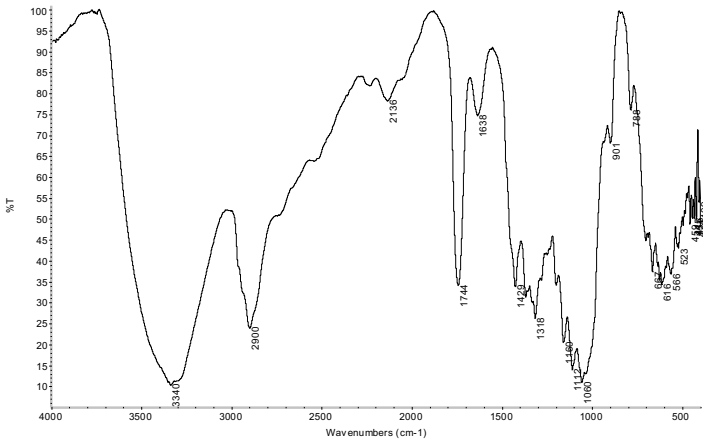


Figura 1. Espectro de FT-IR de la celulosa modificada.

Conclusiones

Los resultados obtenidos muestran que es posible esterificar la celulosa obtenida de residuos de piña en ausencia de disolvente y temperatura ambiente, representando una opción más económica y amigable que el método tradicional. Además, implica la transformación de residuos agrícolas en productos con un valor agregado que pueden presentar diversas aplicaciones.

Referencias

1. Mishra, S., Mohanty, A. K., Drzal, L. T., Misra, M., Hinrichsen G. *Macromol. Mater. Eng.* **2004**, 289, 955-974.
2. Friere, C.S.C., Silvestre, A. J. D., Neto. C. P., Belgacem, M.N., Gandini, A. *J. App. Pol. Sc.* **2006**, 100, 1093-1102.

Agradecemos: el financiamiento otorgado por el Proyecto PRODEP, Redes Temáticas de Colaboración Académica 2015: Aprovechamiento Agroindustrial del cultivo de la piña (Ananas comosus L. Merril). LANNBIO Cinvcstav-IPN, Unidad Mérida, (Proyecto Fomix-Yucatán y Conacyt). A la M. en C. Dora A. Huerta Q. por su apoyo en el SEM-EDX.

Síntesis de benzocarbazoles catalizada por PdNPs-DNA

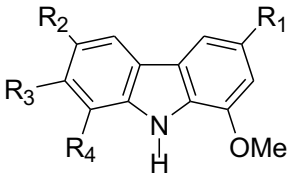
Perla Guillén Heredia, Melisa Tapia Juárez, Claudia A. Contreras Celedón*

Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Edificio B-1, Ciudad Universitaria CP 58030 Morelia, Mich. México.
celedon@umich.mx

Palabras clave: carbazoles, nanopartículas, paladio, ADN

Introducción

Los benzocarbazoles y sus derivados son un tipo de compuestos policíclicos que se encuentran presentes de forma natural como alcaloides y en diferentes moléculas biológicamente activas. Recientemente, han llamando la atención de las ciencias de los materiales debido a sus propiedades de quimioluminiscencia y fotoelectrónicas, las cuales dependen principalmente de su estructura coplanar, por lo que son moléculas de gran interés desde un punto de vista sintético para diferentes aplicaciones. Los métodos comunes de síntesis de benzocarbazoles incluyen cicloaromatización de cetoiminas, cicloadiciones de vinilindoles y benzannulación de índoles entre otros.



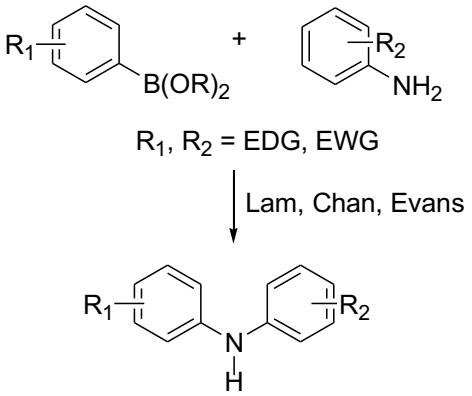
Murrayastina R_1= CH_3, R_2 = H, R_3 = R_4 = OCH_3
Clauseria R_1= CHO, R_2 = R_3 = H, R_4 = OCH_3
Mukolina R_1= R_3 = R_4 = H, R_2 = CH_2OH
Mukolidina R_1= R_3, R_4 = H, R_2 = CHO

Figura 1. Algunos derivados de benzocarbazoles

La formación de enlaces C-C promovido por reacciones catalizadas por paladio ha sido ampliamente utilizada en la síntesis orgánica, en el caso de los carbazoles, éstos han sido sintetizado a través de la ciclación oxidativa de N,N-diarilaminas empleando cantidades estequiométricas de paladio bajo condiciones de reflujo, en donde se obtiene el carbazol con rendimientos que van del 70 al 80%, por lo que estos procedimientos no resultan ser muy convenientes. En este trabajo nosotros presentamos una nueva propuesta sintética haciendo uso de precursores simples, vía catálisis de PdNPs-DNA y una alta economía atómica.

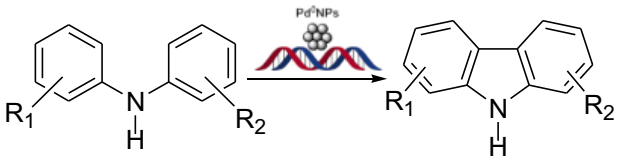
Resultados y Discusión

En la primera etapa del trabajo preparamos una serie de diarilaminas con diversos sustituyentes, las cuales obtuvimos en excelentes rendimientos al emplear las condiciones de Lam, Chan y Evans, a través del acoplamiento de ésteres borónicos con aminas aromáticas en presencia de sales de cobre bajo condiciones neutras.



Esquema 1. Síntesis de diarilaminas sustituídas.

El objetivo de la segunda etapa del trabajo consistió en evaluar las condiciones de reacción para llevar a cabo la ciclación oxidativa de las N,N-diarilaminas sintetizadas empleando diferentes concentraciones del catalizador PdNPs-DNA.



Esquema 2. Síntesis de benzocarbazoles catalizado por NPsPd-DNA

Conclusiones

Con este estudio se establecieron las condiciones de reacción óptimas para sintetizar benzocarbazoles vía catálisis de PdNPs-DNA de diarilaminas sustituídas, obteniéndolos en buenos rendimientos.

Referencias

1. Camacho, A. S.; Marín-García, I.; Contreras-Celedón, C. A.; Chacón-García, L.; Alonso, F. *Catal. Sci. Tech.* **2017** aceptado
2. Contreras-Celedón, C. A.; Mendoza-Rayo, D.; Rincón-Medina, J. A.; Chacón-García, L. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2014**, *10*, 2821 – 2826.
3. Contreras-Celedón, C. A.; Rincón-Medina, J. A.; Mendoza-Rayo, D.; Chacón-García, L. *Applied Organometallic Chemistry,* **2015***, 29, 439 – 442.*

Síntesis de vainillina vía catalítica con un Cu(II)-Metal-Organic-Polyhedron

Elí Sánchez-González,[a] Alfredo López-Olvera,[b] Olivia Monroy,[a] Julia Aguilar-Pliego,[c] J. Gabriel Flores,[c] **Alejandro Islas-Jácome**,[d] Mónica A. Rincón-Guevara,[e] Eduardo González-Zamora,*[d] Braulio González-Molina,*[b] Ilich A. Ibarra*[a]

[a] Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S/N, CU, Del. Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México. *e*-mail: argel@unam.mx

[b] Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S/N, CU, Del. Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México. *e*-mail: brodriguez@iquimica.unam.mx

[c] UAM-Azcapotzalco, San Pablo 180, Col. Reynosa-Tamaulipas, Azcapotzalco, C.P. 02200, Ciudad de México.

[d] Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, Del. Iztapalapa, C.P. 09340, Ciudad de México. *e*-mail: egz@xanum.uam.mx

[e] Departamento de Biotecnología, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, Del. Iztapalapa, C.P. 09340, Ciudad de México.

Palabras clave: vainillina, ácido *trans*-ferúlico, MOP, oxidación catalítica.

Introducción

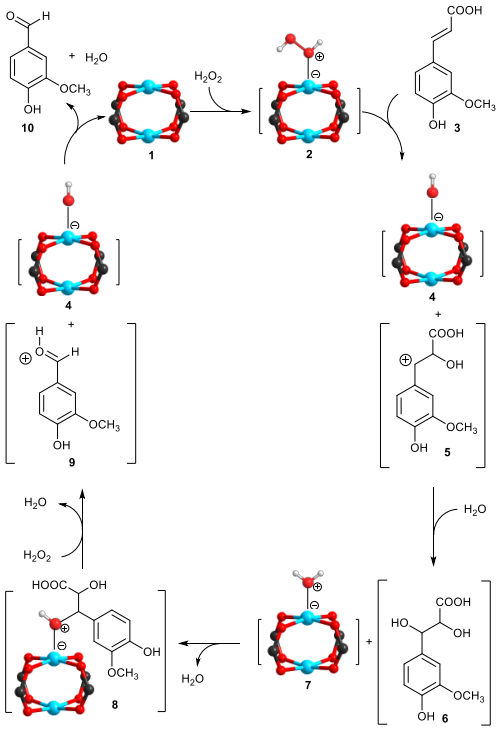
La vainilla es uno de los productos naturales (*Vanilla planifolia*, **Figura 1**) con mayor valor agregado a nivel mundial, el cual es utilizado en la industria alimenticia, cosmética y farmacéutica. La vainillina, 3-metoxi-4-hidroxibenzaldehído es su principal constituyente químico y corresponde al 1% en masa del extracto de las orquídeas de vainilla. Existen métodos reportados para su síntesis, sin embargo, involucran condiciones oxidantes fuertes y uso de reactivos y disolventes nocivos para el medio ambiente.[1]

Figura 1. Vainilla

En este contexto, recientemente se han reportado métodos verdes para la síntesis de vainillina vía oxidación catalítica del ácido *trans*-ferúlico. Por ejemplo, en nuestro grupo de investigación se desarrolló una metodología haciendo uso del HKUST-1, una Metal-Organic Framewok (MOF) con núcleo de Cu (II) con propiedades oxidantes privilegiadas.[2] En este trabajo se describe la transformación catalítica oxidativa del ácido *trans*-ferúlico en vainillina haciendo uso de una Metal-Organic Polyhedron (MOP), también con núcleo metálico de Cu (II).[3]

Resultados y Discusión

El mecanismo de reacción propuesto involucra la activación de la MOP-**1** con peróxido de hidrógeno para generar el ión de Cu **2**, el cual después de una transferencia de un ión HO^+ al sistema vinílico del ácido *trans*-ferúlico genera el carbocation **5**. Este último es atacado nucleofílicamente por una molécula de agua para generar el intermediario α,β-diol carboxílico **6**, el cual después de una deshidratación y descarboxilación permite la síntesis de la vainillina **10** (**Esquema 1**).



Esquema 1. Síntesis de vainillina

Conclusiones

El uso de polímeros de coordinación porosos tipo MOF y MOP de Cu (II) permiten la síntesis eficiente de productos naturales como la vainillina en condiciones verdes.

Referencias

1. D. Havkin-Frenkel, F. C. Belanger, *Handbook of Vanilla Science and Technology*, **2011**, Wiley-BlackWell, p.3
2. R. Yepez, S. García, P. Schachat, M. Sánchez-Sánchez, J. H. González-Estefan, E. González-Zamora, I. A. Ibarra, J. Aguilar-Pliego, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 5112.
3. E. Sánchez-González, A. López-Olvera, O. Monroy, J. Aguilar-Pliego, J. G. Flores, A. Islas-Jácome, M. A. Rincón-Guevara, E. González-Zamora, Braulio González-Molina, Ilich A. Ibarra *Cryst. Eng. Comm.* **2017**, 1, 1-5.

Síntesis Orientada a la Diversidad de aza-análogos de (±)-nuevamina, (±)-lennoxamina y magallanesina vía Ugi-3CR / aza Diels-Alder / Pommeranz-Fritsch

Oscar Vázquez-Vera,[a] Jorge S. Sánchez-Badillo,[a] **Alejandro Islas-Jácome**,[a] Manuel A. Rentería-Gómez,[b] Shrikant G. Pharande,[b] Carlos J. Cortes-García,[b] Mónica A. Rincón-Guevara,[c] Ilich A. Ibarra,*[d] Rocío Gámez-Montaño,*[b] Eduardo González-Zamora,*[a]

[a] Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, Del. Iztapalapa, C.P. 09340, Ciudad de México. *e*-mail: egz@xanum.uam.mx

[b] Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, Col. Noria Alta, C.P. 36050, Guanajuato, Gto. *e-mail:* rociogm@ugto.mx

[c] Departamento de Biotecnología, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, Del. Iztapalapa, C.P. 09340, Ciudad de México.

[d] Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S/N, CU, Del. Coyoacán, CP 04510, Ciudad de México. *e*-mail: argel@unam.mx

Palabras clave: Reacciones de Multicomponentes, Síntesis Orientada a la Diversidad, Química Combinatoria.

Introducción

La (±)-nuevamina **1**, (±)-lennoxamina **2** y magallanesina **3** son alcaloides naturales (*Berberis Darwinii-Hook*) que contienen el núcleo heterocíclico isoindolin-1-ona (**Figura 1**). La diferencia estructural entre ellos radica en su anillo interno de seis, siete y ocho miembros, respectivamente.[1] Se ha reportado que análogos estructurales de productos naturales eventualmente presentan propiedades biológicas similares, inferiores, potenciadas o diferentes. En este contexto, se describe la síntesis de los nuevos aza-análogos de (±)-nuevamina **4a-d**, (±)-lennoxamina **5a-e** y magallanesina **6a-d** (**Figura 1**) vía un proceso en cascada Ugi-3CR / aza Diels-Alder / Pommeranz-Frisch.[1]

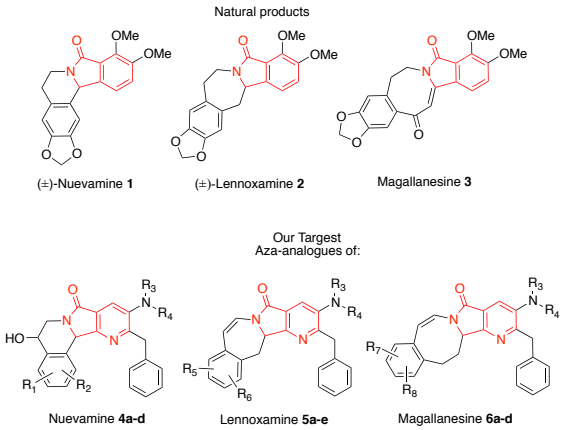
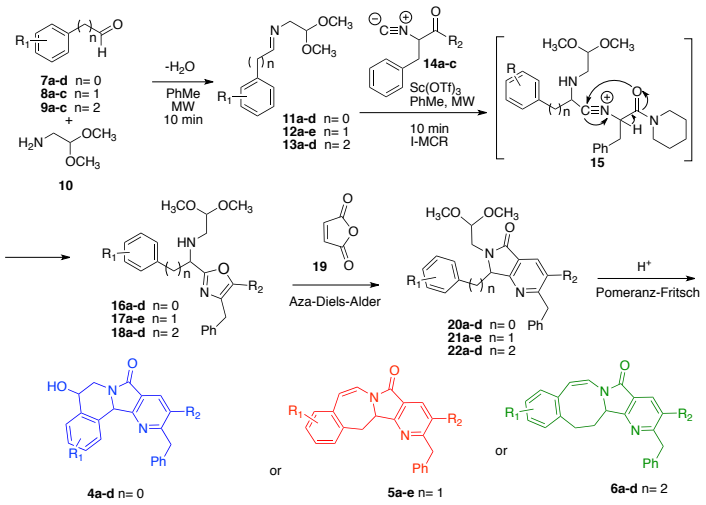


Figura 1. Productos naturales y aza-análogos. R's = EWG, ERG.

Resultados y Discusión

La síntesis de los aza-análogos **4a-d**, **5a-e** y **6a-d** inició con la combinación secuencial de los aldehídos **7**, **8** y **9** (diferente largo de cadena, n = 0, 1 y 2, **Esquema 1**) con la amina de Dömling **10** para acceder a las bases de Schiff **11-13**, que después de activarse con triflato de escandio (III) reaccionan con los isonitrilos **14** vía una α-adición para generar los iones nitrilio **15**. Estos intermediarios llevan a cabo una tautomerización cadena-anillo para acceder a los 5-aminooxazoles **16-18**, que reaccionaron con el anhídrido maléico **19** vía un triple proceso en cascada aza Diels-Alder / *N*-acilación / aromatización que permitió la construcción del sistema heterocíclico tipo pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas **20-22**. Finalmente se llevó a cabo una S_EAr intramolecular tipo Pommeranz-Fritsch en condiciones ácidas para acceder a los poliheterociclos finales **4a-d**, **5a-e**, y **6a-d**. (**Esquema 1**).



Esquema 1. Síntesis Orientada a la Diversidad

Conclusiones

Las reacciones de multicomponentes acopladas a procesos en cascada permiten la síntesis de análogos de productos naturales con un enfoque de química combinatoria y orientado a la diversidad.

Referencias

1. Ó. Vázquez-Vera, J. S. Sánchez-Badillo, A. Islas-Jácome, M. A. Rentería Gómez, S. G. Pharande, C. J. Cortes-García, M. A. Rincón-Guevara, I. A. Ibarra, R. Gámez-Montaño, E. González-Zamora. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2363-2369.

Síntesis de 1,3-oxazinas utilizando nanopartículas de Fe_2O_3

Manuel Jesús Aké García,[2] Miguel Ángel Ruíz Gómez,[1,3] Carolina Tabasco Novelo,[3] Emanuel Hernández Núñez[1,2]

[1]CONACYT, [2]Departamento de Recursos del Mar, CINVESTAV-Unidad Mérida. [3]Departamento de Física, CINVESTAV-UNIDAD Mérida. emanuel.hernandez@cinvestav.mx ó ehernandeznu@conacyt.mx.

Palabras clave: Catálisis, 1,3-oxazina, Nanopartículas, Fe_2O_3.

Introducción

Una gran cantidad de estudios se han centrado en el desarrollo de sistemas catalíticos debido a su importancia en la química orgánica. Una de las estrategias sintéticas más atractivas por los químicos orgánicos es el uso de un catalizador heterogéneo para aumentar el rendimiento y la eficiencia de la reacción de una amplia gama de compuestos cíclicos. La catálisis heterogénea se está utilizando en la industria química debido a la necesidad de ser más amigable con el ambiente. [1] Los heterociclos son de especial interés porque forman parte de los productos naturales, muchos de los cuales exhiben actividades farmacológicas interesantes. En particular, las 1,3-oxazinas poseen variadas propiedades farmacológicas tales como anticonvulsivos, antituberculosos, antibacterianos, analgésicos y anticancerígenos. Recientemente, se le ha dado un gran auge a las nanopartículas de óxido de hierro (Fe_2O_3), las cuales no son tóxicas, son un material económico y se pueden reutilizar varios ciclos de reacción. [2]

El objetivo de este trabajo es realizar la síntesis de 1,3-oxazinas basándose en el concepto de "química verde", desarrollando una reacción en medio acuoso o libre de solvente empleando nanopartículas de Fe_2O_3 como catalizador.

Resultados y Discusión

Inicialmente se prepararon las nanoesferas de óxido de hierro (Fe_2O_3) utilizando nitrato de hierro (III), citrato de sodio y urea (Sigma-Aldrich pureza ≥ 98%), los cuales fueron disueltos en agua y sometidos a tratamiento hidrotermal asistido con microondas (MW) a 200°C y 1 h de reacción. Los sólidos obtenidos fueron recuperados por centrifugación, lavados (agua-etanol), secados a 70 °C y calcinados a 500 °C durante 2 horas. Las nanoesferas fueron caracterizadas mediante las técnicas de Difracción de Rayos-X (DRX) y Microscopía Electrónica de Barrido (SEM), ver figura 1.

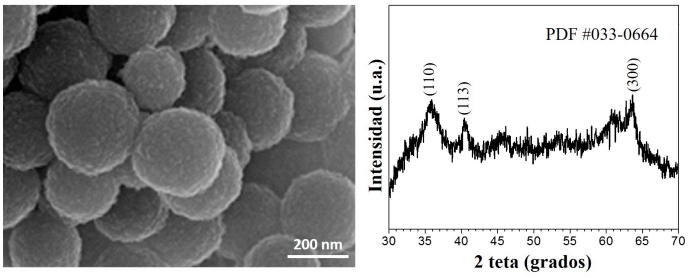
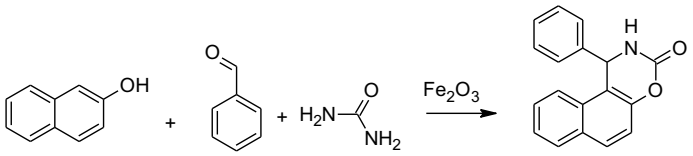


Figura 1. Imagen SEM y patrón DRX de las nanoesferas de Fe_2O_3.

Para la preparación de 1,3-oxazina se colocó en un matraz balón 1 equivalente de benzaldehído, 1 equivalente de β-naftol, 1.2 equivalente de urea, y el 10 % en m/m de Fe_2O_3 (comercial o nanoesferas). Esta reacción sé llevo a cabo libre de solvente y con 10 mL de H_2O (Esquema 1) y se colocó en un baño de aceite a 100°C por 5 h con un refrigerante. Por otra parte, para la reacción en MW la mezcla se colocó en un vial de 60 mL y se hizo reaccionar en un equipo Monowave 300 (marca Anton Paar; 300 MW, 10 psi).



Esquema 1. Síntesis de 1,3-oxazinaz en presencia de Fe_2O_3.

De acuerdo a los resultados mostrados en la Tabla 1, la obtención de 1,3-oxazinas se ve favorecida al utilizar las nanoesferas de Fe_2O_3 bajo todas las condiciones evaluadas. Además, para disminuir el tiempo de reacción se utilizó el MW a una potencia de 300 W, obteniéndose una conversión del 30 y 90%, con agua y sin agua como solvente, respectivamente.

Tabla 1. Efecto de las nanopartículas y el MW en la reacción.

No.	Catalizador	Condiciones	Solvente	% Conversión
1	Fe_2O_3	100°C, 5 h	No	30
2	Nano-Fe_2O_3	100°C, 5 h	No	90
3	Fe_2O_3	100°C, 5 h	Agua	40
4	Nano-Fe_2O_3	100°C, 5 h	Agua	22
5	Fe_2O_3	MW, 10 min	No	30
6	Nano-Fe_2O_3	MW, 10 min	No	90

Conclusiones

Se obtuvieron rendimientos del 90 % en la síntesis de 1,3-oxazinas utilizando nanopartículas de Fe_2O_3 sin el uso de agua como solvente. El calentamiento mediante MW disminuye de 5 h a 10 min el tiempo de reacción de la 1,3-oxazina.

Referencias

1. Sheikholeslami-Farahani, F. *J. Applied Chem. Res.* **2015**, 9(4), 91-96.
2. Hatamjafari, F. *Int. J. Bio-Inorg. Hybr. Nanomater.* **2014**, 3(2) 111-115.

Diseño, síntesis y evaluación *in sílico* de derivados benzoxazol-4-bencencarbamida

Medina Toledo M. [a], Moreno Díaz H.[b], Martínez Pascual R. [b], Díaz Coutiño F.[b]

[a] División de Estudios de Posgrado, Universidad del Papaloapan, Campus Tuxtepec, Circuito central 200, Col. Parque Industrial, C.P. 68301, Tuxtepec, Oax. México. [b] Instituto de Química Aplicada, Universidad del Papaloapan, Campus Tuxtepec, Circuito central 200, Col. Parque Industrial, C.P. 68301, Tuxtepec, Oax. México. michelle_m2m_1@hotmail.com

Palabras clave: Diabetes mellitus, Benzoxazol, Enzima FBPasa-1

Introducción

La diabetes es una enfermedad crónica degenerativa que afecta al 10 % de la población mundial con una alta prevalencia, del 100 % de los casos de diabetes en todo el mundo el 95% de los casos son de Diabetes mellitus tipo 2. Para el tratamiento de esta patología existen diversos fármacos comúnmente conocidos como antidiabéticos orales (ADO´s), la obtención de estos principios activos se ha realizado mediante síntesis orgánica[1]. Hoy en día es necesaria la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ya que no todos los pacientes responden de la misma manera a dichos medicamentos. Una de las moléculas privilegiadas es el benzoxazol debido a que presenta un amplio espectro de actividad farmacológica tales como antibiótica, antifúngica, anticancerígena, [2] etc. El objetivo de este trabajo es diseñar analogos del benzoxazol, debido a que han sido evaluadas por presentar actividad inhibitoria alostérica sobre la enzima FBPasa-1 (enzima asociada al aumento de la gluconeogénesis hepática) [2], y bencensulfonamidas como inhibidores de la enzima PTP-1-β (Enzima intracelular que ayuda a prolongar la señalización de la insulina).[3]La hibridación de ambas estructuras formará compuestos benzoxazólicos-4-bencencarbamidas.

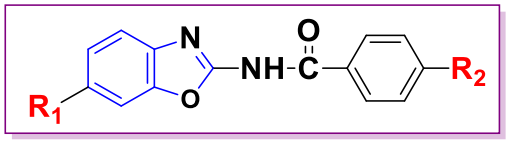
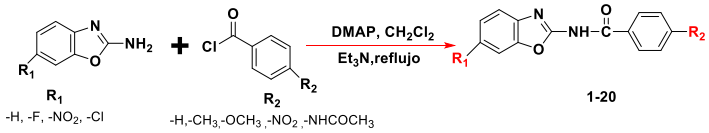


Figura 1: Benzoxazol-4-bencencarbamida.

Por lo tanto se realiza la síntesis de las estas moléculas diseñadas y se evaluó su actividad antidiabética de manera *in sílico* mediante el programa computacional PASS.

Resultados y discusiones

La síntesis de los compuestos diseñados, se llevó a cabo siguiendo la metodología reportada por Moreno-Díaz *Et. al.,* 2008.[3]



Esquema 2. Metodología general para la obtención de los derivados benzoxazol-4-bencencarbamidas.

Se diseñó y evaluó de manera *in sílico* los 20 compuestos propuestos en este trabajo en el programa computacional PASS, arrojando una serie de datos, sobre el porcentaje de actividad, mostrando porcentajes de probabilidad de actividad, la máxima probabilidad de actividad fue del **38 %**, correspondiente al compuesto **11**, donde el sustituyente para $\mathbf{R_1}$ =Cl y $\mathbf{R_2}$ = H

Clave	ANTIDIABÉTICO	
	Pa %	Pi %
SERIE 1 (R_1=-H R_2=- -H, CH_3, -OCH_3, -$NHCOCH_3$, -NO_2,)		
1	37.8	5.0
2	35.6	5.7
3	34.0	6.4
4	24.9	11.5
5	19.1	17.6
SERIE 2 (R_1=-NO2 R_2=- -H, CH_3, -OCH_3, -$NHCOCH_3$, -NO_2,)		
6	17.5	17.2
7	18.5	18.4
8	18.2	15.6
9	NE	NE
10	17.8	16.5
SERIE 3 (R_1=-Cl R_2=- -H, CH_3, -OCH_3, -$NHCOCH_3$, -NO_2,)		
11	38.1	4.9
12	37.1	5.2
13	35.5	5.8
14	28.1	9.3
15	21.9	14.2
SERIE 4 (R_1=-F R_2=- -H, CH_3, -OCH_3, -$NHCOCH_3$, -NO_2,)		
16	31.9	7.2
17	3.15	7.5
18	30.2	8.1
19	23.0	13.0
20	NE	NE

Tabla 1. Evaluación de la actividad antidiabética *in sílico.*

Conclusiones

Se realizó el diseño de estos compuestos propuestos a partir de criterios químico-farmaceuticos y se evaluó la actividad *in sílico* sobre el programa computacional PASS (Prediction of Activity Spectra Substance), aportando datos con mediana actividad biológica, probablemente que no hay tanta similitud estructural en dicha base.

Referencias

1. OMS. (2016). Informe Mundial sobre la Diabetes
2. Thomas W. von Geldern, C.-Z. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* **(2006)** , *Volumen 16,* ,1811.
3. Moreno Díaz, H., Navarrete Vazquez, G., Paoli, P., Leon-Rivera, I., Villalobos Molina, R., Medina Franco, J., Ortiz-Andrade, R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* **(2008)**. *Volumen 18,* 2871.

Síntesis de derivados hidroxialil y oxiacetatos de xantona como inhibidores de alfa-glucosidasa

Gabriel Vázquez[a], Catalina Rugerio[b], Elvia Becerra,[c] **Aarón Mendieta**[b], Fabiola Jiménez[b], María del Carmen Cruz[b], Joaquín Tamariz[d]

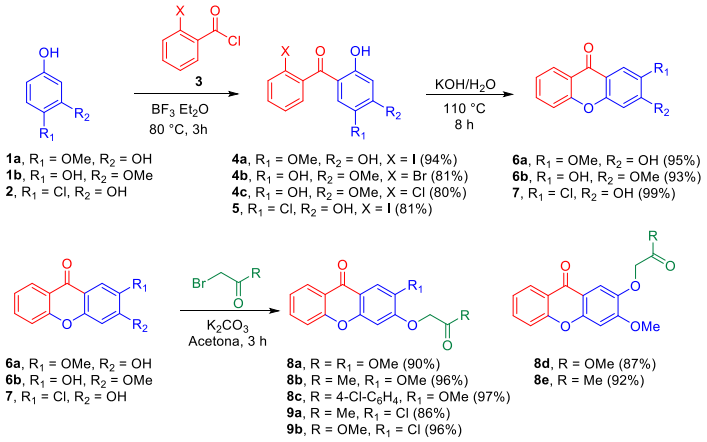
[a] Facultad de Ciencias Básicas, Ingeniería y Tecnología de la Universidad Autónoma de Tlaxcala. Carretera Apizaquito S/N, San Luis Apizaquito, Apizaco, Tlaxcala, 90401. [b] Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada del Instituto Politécnico Nacional. Carretera Estatal Santa Inés Tecuexcomac-Tepetitla, Km 1.5, Tepetitla de Lardízabal, Tlaxcala, 90700. [c] Centro de Nanociencias y Micro y Nanotecnologías del Instituto Politécnico Nacional, Av Luis Enrique Erro S/N, Nueva Industrial vallejo, Ciudad de México, 07738. [d] Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. Prolongación de Carpio y Plan de Ayala S/N, Santo Tomas, Miguel Hidalgo, Ciudad de México, 11340. epsilon_1409@hotmail.com

Palabras clave: hidroxialil, oxiacetatos, xantona, α-glucosidasa

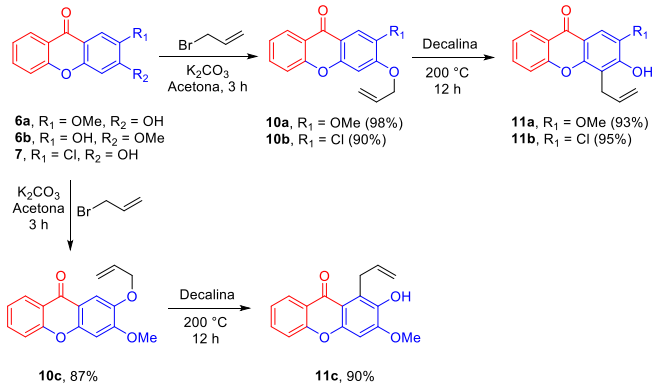
Introducción

La diabetes es una de las principales causas de mortalidad en México. En particular, los inhibidores de α-glucosidasa disminuyen los niveles de glucosa postprandial, por lo que representan un tratamiento para la diabetes tipo 2.[1] Las xantonas presentan una amplia variedad de propiedades biológicas.[2] El presente trabajo describe la síntesis de nuevas xantonas y su evaluación inhibitoria de α-glucosidasa.

Resultados y Discusión



Esquema 1. Síntesis de oxiacetatos de xantonas.



Esquema 2. Síntesis de hidroxialil xantonas.

La inhibición de α-glucosidasa se realizó en base al método descrito por McCue[3] y Kim,[4] empleando acarbosa como control positivo de inhibición.

En la Tabla 1, se muestra el porcentaje de inhibición de α-glucosidasa de la serie de compuestos **4-11a-c** a una concentración 10 mM, observando que los compuestos **4b-c**, **8c-d**, **9a-b**, **10a**, **10c** y **11a** presentaron mejor resultado con una inhibición superior del 80%. Posteriormente se determinó la IC_{50} de los compuestos, encontrando que el compuesto **4c** presentó mejor efecto con IC_{50} de 0.18 mM.

Tabla 1. Efecto inhibitorio de los compuestos **4-11a-c** sobre α-glucosidasa

Compuesto	% Inhibición	Compuesto	% Inhibición
4b	96.4	**9a**	94.7
4c	96.4	**9b**	81.9
5	50.5	**10a**	96.3
7	15.7	**10b**	35.6
8a	2.7	**10c**	96.3
8b	44.9	**11a**	82.6
8c	91.5	**11b**	35.6
8d	95.0	**11c**	63.6
8e	9.3		

Conclusiones

Los compuestos **4b-c**, **8c-d**, **9a-b**, **10a**, **10c** y **11a** resultaron tener mejor efecto inhibitorio sobre la α-glucosidasa destacando el compuesto **4c** con una IC_{50} de 0.18 mM, lo que sugiere que el grupo halógeno y oxoacético u oxoalilo en el heterociclo de la xantona son de relevancia para la actividad inhibitoria en la α-glucosidasa.

Referencias

1. Liu, Y., Ma, L., Chen, W-H., Wang, B., Xu, Z-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**. 15, 2810-2814.
2. Ruy, H. W., Cho, J. K., Curtis-L, M. J., Yuk, H. J., Kim, Y. S., Jung, S., Kim, Y. S., Lee, B. W., Park, K. H. *Phytochemistry*. **2011**, 72, 2148-2154.
3. McCue, P.P. and Shetty, K. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* **2004**. 13, 101–106.
4. Kim, Y.M., Jeong, Y.K., Wang, M.H., Lee, W.Y. and Rhee, H.I. *Nutrition.* **2005**. 21, 756–761.

Identificación de intermediarios en la degradación fotoquímica y fotocatalítica de omeprazol mediante CG-MS

Noriega-Medellín Saúl, Leyva Elisa, Moctezuma Edgar

Facultad de Ciencias Químicas; Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Av. Dr. Manuel Nava # 6 - Zona Universitaria, C.P. 78240 - San Luis Potosí, S.L.P. saul_burns@hotmail.com

Palabras clave: Omeprazol, Fotocatálisis, Fotólisis, espectrometría de masas

Introducción

Los procesos avanzados de oxidación como fotocatálisis y UV/O_3 entre otros, se han utilizado de manera exitosa en el tratamiento secundario y terciario de aguas residuales para la eliminación de microcontaminantes orgánicos como fármacos. Sin embargo, la eliminación de un principio activo por estos procesos, no necesariamente implica su mineralización.[1] Generalmente, un gran numero de intermediarios son generados durante el proceso antes de que el fármaco sea totalmente mineralizado a CO_2 y agua. En algunos casos, los compuestos generados son incluso más tóxicos que el reactivo. Por lo tanto, es necesario conocer a detalle los pasos que operan durante la degradación de microcontaminantes en distintas condiciones.[2] Debido a que la química de estos procesos es compleja, se debe poner particular atención a la formación y degradación de compuestos intermediarios para demostrar su degradación y establecer un mecanismo que puede servir como base en la degradación de compuestos similares.[3] En el presente trabajo se presentan los distintos intermediarios encontrados durante la degradación fotoquímica y fotocatalítica del fármaco omeprazol (OME).

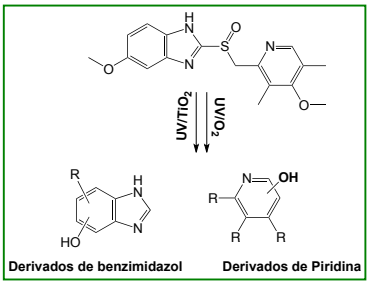


Figura 1. Esquema general de la degradación de OME.

Resultados y Discusión

Se realizaron experimentos de degradación fotoquímica en medio acuoso, bajo luz UV, utilizando una lámpara de presión media de Hg de 450 W con picos de emisión principales a λ= 208, 313 y 250 nm y un reactor fotoquímico ACE Glass a una concentración de 100 ppm y flujo constante de oxígeno (100 cc/min). Los experimentos de degradación fotocatalítica fueron realizados en un reactor de 250 mL, con una carga de TiO_2 de 0.5 g y 4 lámparas de 15 W con λ_{max} = 365 nm. Se tomaron muestras a distintos tiempos por medio de extracciones líquido-líquido usando acetato de etilo como fase orgánica. Luego de evaporar el solvente se obtuvo la mezcla de productos y reactivo sin degradar que fueron analizados por CG-MS. En ambos casos, el mecanismo de degradación inicia con el rompimiento del enlace C-S dando lugar a varios derivados aromáticos de piridina y benzimidazol. En la degradación fotocatalítica, se observan intermediarios que resultan de la reacción de radicales hidroxilo con los derivados aromáticos. En el caso de fotoquímica, adicional a los derivados aromáticos, se observó un producto triciclíco originado por un reordenamiento de la molécula de omeprazol. En fotocatálisis se identificó un mayor número de intermediarios ya que en esta operan sólo procesos secundarios mientras que en fotoquímica operan procesos primarios y secundarios (Figura 2).

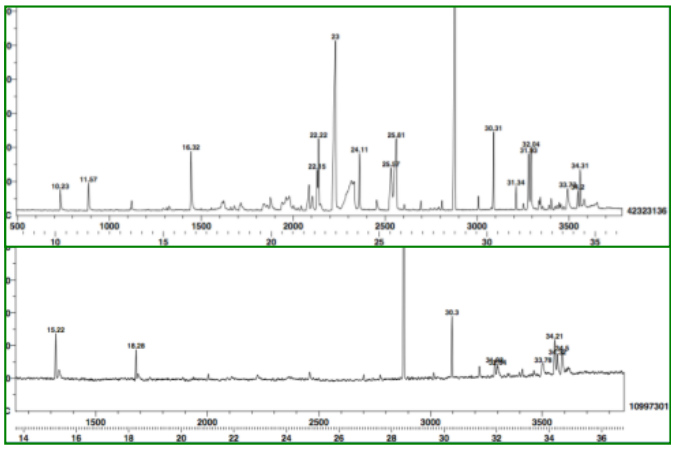


Figura 2. Cromatograma de las mezclas de degradación fotocatalítica (superior) y fotoquímica (inferior) de omeprazol.

Conclusiones

La degradación de OME presenta rutas de convergencia en ambos mecanismos produciendo dos grupos principales de compuestos: 1) derivados de piridina y 2) derivados de benzimidazol. Los derivados de benzimidazol permanecen por más tiempo en la mezcla de reacción indicando que éstas son las sustancias más recalcitrantes dentro de la mezcla.

Referencias

1. Giri R. R., Ozaki, H., Guo, X., Takanami, R., Taniguchi, S. *Des. Water* **2015**, 54, 3625.
2. Fabbri, D., Bianco-Prevot, A., Pramauro E. *Res. Chem. Intermed.* **2007**, 33, 393.
3. Leyva, E., Moctezuma, E, Medellín, S. *J. Chem. Technol and Biotechnol.* **2017** doi:1002/jctb.5263.

Búsqueda de nuevos semiconductores orgánicos con el fragmento benzoxazol

Lizbeth Juárez Guerra, Susana Rojas-Lima*, **Heraclio López-Ruiz**, Luis Humberto Mendoza Huizar, J. Martín Torres-Valencia

Área Académica de Química; Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, km 4.5 Carretera Pachuca-Tulancingo, Mineral de la Reforma, Hidalgo, 42184 México. * lima@uaeh.edu.mx , heraclio@uaeh.edu.mx

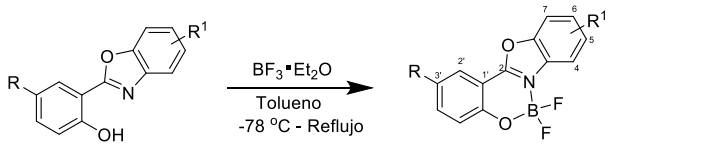
Palabras clave: Benzoxazoles, semiconductores orgánicos, boratos, fluorescencia

Introducción

El estudio de nuevos benzoxazoles se ha incrementado en los últimos años debido a que esta unidad estructural se encuentra en productos naturales y tienen uso potencial como agentes citotóxicos, anti VIH, antimalaria, antiasmáticos, antivirales, antibióticos, también como herbicidas y como agentes blanqueadores fluorescentes.
Además, moléculas pequeñas que incorporan en su estructura fragmentos boro-flúor como elementos emisores clave, han adquirido considerable atención por las propiedadesque les confieren, tales como; carga bipolar, transporte y alta fotoeficiencia. Recientemente las investigaciones se han enfocado en la síntesis de nuevos tipos de complejos con B-F para explorar sus aplicaciones como materiales fotoeléctricos. En este trabajo, se presentan la síntesis de complejos de boro que contienen en su estructura fragmentos de benzoxazol, los cuales fueron caracterizados en solución y en estado sólido. Adicionalmente, se determinaron las transiciones electrónicas observadas en los espectros de UV-vis mediante teoría de los funcionales de la densidad dependiente del tiempo (TDDFT). Los Gap teóricos para cada compuesto fueron calculados sugiriendo que estos pueden actuar como materiales semiconductores en estado sólido.

Resultados y Discusión

La preparación de los 2-arilbenzoxazoles, se llevó a cabo a partir de salicilaldehído o 5-bromosalicilaldehido con o-aminofenoles siguiendo la metodología descrita por nuestro grupo de trabajo.[1] Posteriormente los benzoxazoles obtenidos se hicieron reaccionar con BF_3 en THF como se muestra en el esquema 1.



1a: R = H; R^1 = H
1b: R = H; R^1 = 5-CH_3
1c: R = H; R^1 = 6-CH_3
1d: R = Br; R^1 = H

2a: R = H; R^1 = H, 96 % rendimiento
2b: R = H; R^1 = 5-CH_3, 94 % rendimiento
2c: R = H; R^1 = 6-CH_3, 94 % rendimiento
2d: R = Br; R^1 = H, 94 % rendimiento

Esquema 1

La caracterización de todos los compuestos se llevó a cabo mediante Resonancia magnética multinuclear, UV-vis, Fluorescencia y por difracción de Rayos-X. (Figura 1).

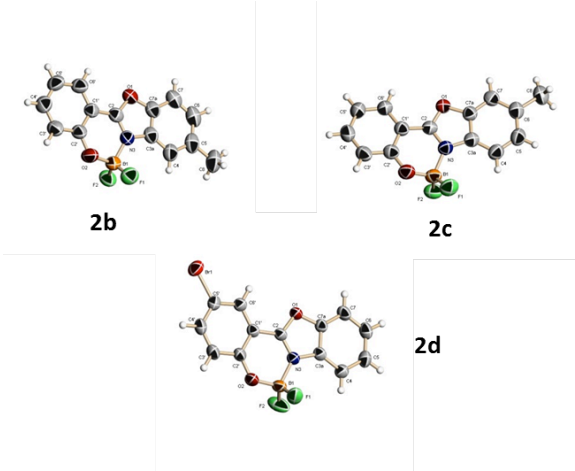


Figura 1. Diagramas ORTEP para los compuestos **2b-d**

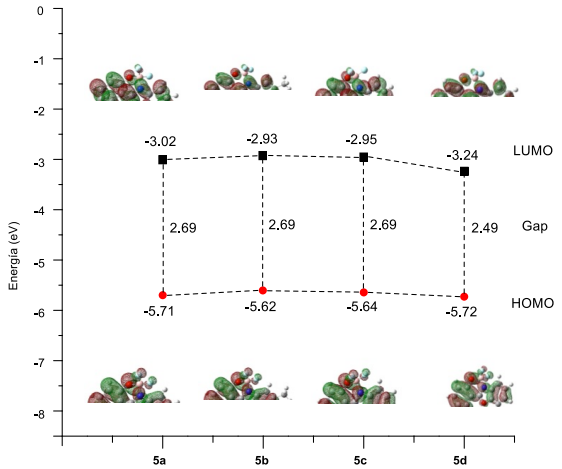


Figura 2. Orbitales moleculares y niveles de energía calculados para los 2-((2-difluoroboriloxi)fenil)benzoxazoles **2a-d.**

Conclusiones

En este trabajo se desarrolló un procedimiento eficiente y directo para la preparación de boratos los cuales presentaron interacciones intermoleculares en estado sólido que aunado a los valores del gap los hace candidato para la generación de nuevos semiconductores orgánicos.

Referencias

1. H. López-Ruiz, H. Briseño-Ortega, S. Rojas-Lima, R. Santillan, N. Farfán, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 4308.

Agradecimiento. A PRODEP-México (Proyecto red: Síntesis Química y Supramolecular 2016-2017).

Apertura regioselectiva del anillo E espirostánico en sapogeninas esteroidales

J. Ciciolil Hilario-Martínez,[1,2] Reyna Zeferino-Díaz,[1,2] Miguel A. Muñoz-Hernández,[3] Ma. Guadalupe Hernández-Linares,[4] José Luis Cabellos,[1] Gabriel Merino,[1] Jesús Sandoval-Ramírez,[2] Zhendong Jin,[5] **María A. Fernández-Herrera**.[1]

[1]Cinvestav Unidad Mérida, Departamento de Física Aplicada. [2]BUAP, Facultad de Ciencias Químicas. [3]UAEM Centro de Investigaciones Químicas. [4]BUAP, Herbario y Jardín Botánico. [5]UIOWA, College of Pharmacy. mfernandez@cinvestav.mx

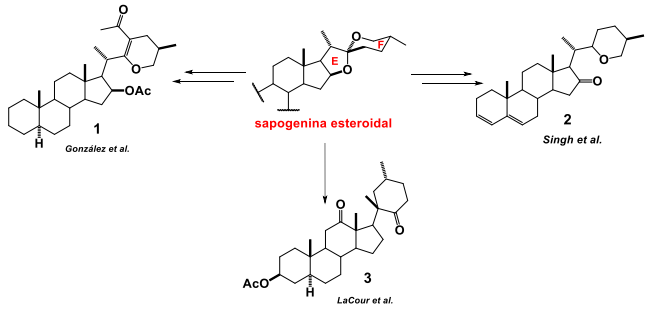
Palabras clave: Anillo E espirostánico, dihidropirano, sapogenina esteroidal, ion oxacarbenio.

Introducción

Las sapogeninas espirostánicas constituyen un importante grupo de esteroides de origen natural, comúnmente se aíslan de las plantas en su forma glicosídica.[1] Muchas de estas plantas se han empleado en medicina tradicional y a raíz de ello sus propiedades farmacológicas, el conocimiento de sus componentes más activos y la transformación de estos han cobrado gran importancia.[2]

Desde la década de 1930, varios autores estudiaron la estructura de la cadena lateral espirostánica hasta que finalmente Marker propuso la forma espirocetálica con el anillo E tetrahidrofuránico y el anillo F tetrahidropiránico.[3]

Los métodos para la apertura regioselectiva del anillo E espirostánico son escasos. Antes de 1970, la atención se centraba en la apertura selectiva del anillo F, o ambos anillos (E y F). Los trabajos de González et al., Singh et al. y LaCour et al. contribuyeron a la apertura regioselectiva de E.[4]

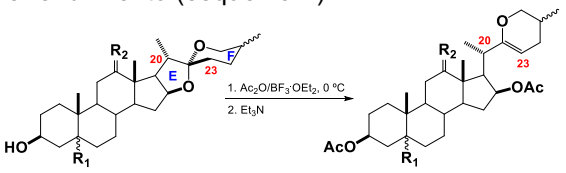


Esquema 1. Estructuras esteroidales derivadas de la apertura del anillo E espirostánico.

En este trabajo reportamos la apertura regioselectiva del anillo E espirostánico mediante una acetólisis catalizada con $BF_3{\cdot}OEt_2$, seguida de un tratamiento básico, lo que produce nuevos esqueletos dihidropiránicos (DHP).

Resultados y Discusión

Nuestro grupo se ha interesado en la apertura de los espirostanos y en la síntesis de nuevos esqueletos. Sin embargo, la mayoría de los métodos se han enfocado en la apertura del anillo F o de ambos anillos de la cadena lateral. Bajo las condiciones ácidas mencionadas, se pueden obtener varios productos, como los 22-oxocolestanos, furostenos o epoxicolestanos.[5] Ligeras variaciones en el método producen diversos compuestos, por lo que las condiciones de reacción deben controlarse estrictamente. Para este trabajo se utilizaron las sapogeninas esteroidales diosgenina (**4**), hecogenina (**5**) y sarsasapogenina (**6**). Para la acetólisis se empleó $BF_3{\cdot}OEt_2$ a 0 ºC, seguido de un tratamiento con trietilamina. Los esqueletos DHP se obtuvieron en un 85-90% de rendimiento (esquema 2).[6]



4 $R_1 = \Delta^5$, R_2 = H,H, 25*R*
5 R_1 = 5α-H, R_2 = O, 25*R*
6 R_1 = 5β-H, R_2 = H,H, 25*S*
7 $R_1 = \Delta^5$, R_2 = H,H, 25*R*
8 R_1 = 5α-H, R_2 = O, 25*R*
9 R_1 = 5β-H, R_2 = H,H, 25*S*

Esquema 2. Derivados DHP (**7**-**9**) obtenidos a partir de sapogeninas esteroidales.

En este trabajo estudiamos también el comportamiento de los DHP frente a medios ácidos, lo cual nos condujo a esqueletos 22-oxocolestánicos en altos rendimientos. Además, obtuvimos la estructura de rayos X de uno de los derivados lo cual junto con la RMN nos corroboró la estructura propuesta. Con respecto al mecanismo de reacción, mostramos la participación de una especie intermediaria tipo oxacarbenio a través de una serie de cálculos empleando el funcional PBE0 en conjunto con una base 6-311+G(d,p). Todos los detalles de este trabajo se relatarán en la Reunión.

Conclusiones

En resumen, en este trabajo reportamos la apertura regioselectiva del anillo E espirostánico de sapogeninas esteroidales para la obtención de esqueletos dihidropiránicos. Los nuevos derivados se obtuvieron en excelentes rendimientos y la estructura propuesta se soporta en experimentos de RMN y rayos X. Adicionalmente, se soporta la formación de un intermediario tipo oxacarbenio vía cálculos DFT, el cual es clave para la apertura regioselectiva de la cadena lateral espirostánica.

Referencias

1. Hostettmann, K.; Marston, A. *Saponins*; Cambridge University Press: Cambridge; New York, 1995.
2. Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products a Biosynthetic Approach*; 2nd edn.; Wiley: Chichester, West Sussex, England; New York, NY, USA, 2002.
3. Marker, R. E. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 846.
4. (a) González, A. G. et al. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1325. (b) Singh, A. K. et al. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1981**, *90*, 981. (c) LaCour, T. G. et al. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1815.
5. (a) Fernández-Herrera, M. A. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2474. (b) Fernández-Herrera, M. A. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4827. (c) Fernández-Herrera, M. A. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3877. (d) Rincón, S. et al. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2594. (f) Viñas-Bravo, O. et al. *Steroids* **2012**, *77*, 59.
6. Hilario-Martínez, J. C. et al. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1772.

Formación de espiroesteroides conteniendo un grupo benzotiazolina

Ana Isabel Ahuja Casarín, Sara Montiel Smith, Penélope Merino Montiel, Socorro Meza Reyes

[a] Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Ciencias Químicas, Ciudad Universitaria Av. San Claudio esq. Bvld. 14 Sur. Puebla, Pue., México, C.P. 72570. aisabel_ac@hotmail.com

Palabras clave: Esteroides, benzotiazoles, espiro.

Introducción

Las hormonas naturales del tipo esteroidal o fármacos similares a estas, son útiles en el tratamiento de muchos tipos de cáncer y de algunas otras enfermedades. Adicionalmente, los heterociclos nitrogenados son reconocidos por una amplia variedad de biomoléculas [1], proporcionando a las moléculas diversas propiedades biológicas. Con base al conocimiento anterior, la síntesis de heterociclos esteroidales ha conducido al descubrimiento de nuevas moléculas que presentan un amplio espectro de actividades biológicas; estructuras esteroidales con heterociclos sobre el anillo D poseen propiedades biológicas únicas que confieren a este tipo de compuestos no solo las típicas actividades hormonales, sino también actúan como potentes antibióticos, anticancerígenos, antioxidantes, entre otros [2]. Un tipo de moléculas con interesantes propiedades químicas y biológicas son los derivados del benzotiazol [3] figura 1.

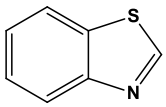
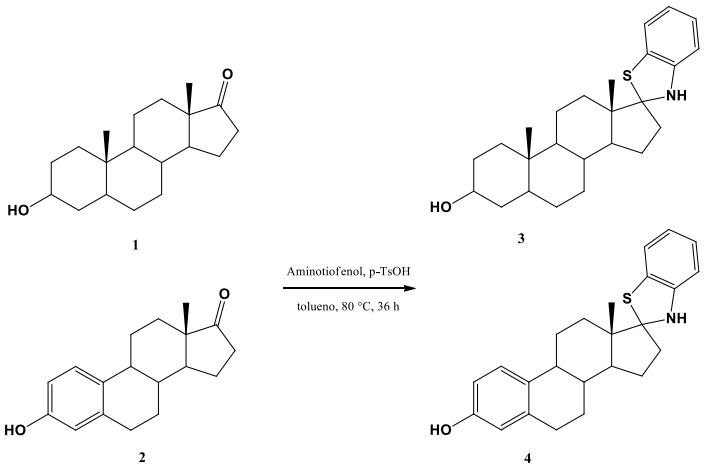


Figura 1. Benzotiazol

Resultados y Discusión

Considerando lo anterior se han diseñado una serie de derivados esteroidales tipo espiro conteniendo diversos derivados heterocíclicos sobre el C-17.



Esquema 1. Condición de reacción para formación de espiro derivados con aminotiofenol.

En este trabajo se describen los resultados de la formación de dos derivados espiro benzotiazolinas a partir de la *trans*-androsterona (**1**) y de la estrona (**2**), obteniendo ambos derivados con un alto rendimiento.

La síntesis se lleva a cabo en una sola etapa, tal como se muestra en el esquema 1. La adición del aminotiofenol sobre el carbonilo de la posición 17 de la materia prima se llevó a cabo utilizando ácido *p*-toluensulfonico en cantidades catalíticas, en tolueno a 80 °C durante 36 horas. En ambos casos no fue necesario proteger previamente el grupo hidroxilo sobre C-3.

Las señales en RMN de ^{1}H, muestran la presencia del H-N en 4.91 ppm para **3** y en 4.88 ppm para **4**, así como la presencia de los H aromáticos entre 6.5-8 ppm.

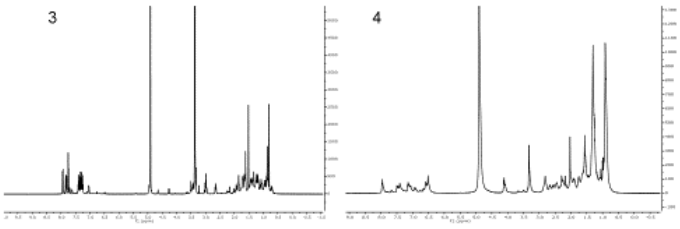


Figura 2. Espectros de RMN de ^{1}H de **3** y **4**.

Conclusiones

La obtención de benzotiazolinas espiro sobre la posición 17 de esteroides, fue realizada de manera satisfactoria con androsterona (**1**) y estrona (**2**) comercial, en una sola etapa, y caracterizados por técnicas espectroscópicas. El interés por estos derivados radica en su potencial actividad biológica.

Referencias

1. Minakata, S. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1172.
2. Zavarin, I. V.; CHertkova, V. V.; Levina, I. S.; Chernoburova, E. I. *Russ. Chem. Rev.* **2011**, *80*, 661.
3. Kodomari, M.; Satoh A.; Nakano R. *Synthetic Communications*. **2007**, *37*, 3329.

Efecto del secado sobre la concentración de polifenoles en Yaca (*Artocarpus heterophyllus*)

Mariana Macías A., Elizabeth Mireles, Karina Romero Hernández, Vianey B. Santoyo, Claudia Pérez, Joscelyne Muñoz.

Instituto Politécnico Nacional, UPIIG, Av. Mineral de Valenciana, No. 200, Col. Fracc. Industrial Puerto Interior, C.P. 36275 Silao de la Victoria, Guanajuato, México. mmacias@ipn.mx

Palabras clave: Yaca, Secado, Polifenoles

Introducción

El Departamento de Nutrición de la OMS indica que en la actualidad, la malnutrición presenta riesgos considerables para la salud humana que afecta a millones de personas en más de 72 países, incluyendo el nuestro, lo que hace necesario la búsqueda de nuevos productos que aporten los nutrientes necesarios para una dieta balanceada [1].

Las frutas desempeñan un papel fundamental en el equilibrio de la dieta humana. Sin embargo, su alto contenido de agua las hace susceptibles a la descomposición química y microbiológica, por ello se procesan adecuándolas para el consumo a largo plazo [2]. No obstante existe una desventaja, se sabe que los compuestos fenólicos son sensibles a las temperaturas, y por lo tanto a sufrir procesos de degradación durante el proceso de secado de las frutas [3].

La yaca (*Artocarpus heterophyllus*), una especie perteneciente a la familia de las moráceas originaria de la India, tiene como característica su bajo contenido calórico, el mejor la digestión por su alto contenido de fibras y contiener abundantes nutrientes y antioxidantes [4]. En países como la India y Bangladesh esta fruta contribuye sustancialmente a la nutrición de la población local y de su ganado. En México, el estado de Nayarit es el principal productor del fruto.

El objetivo de este trabajo es el determinar el efecto del proceso de secado sobre las propiedades antioxidantes de la yaca.

Resultados y Discusión

Los frutos de Yaca se obtuvieron del mercado local de Nayarit, y fueron seleccionados de forma aleatoria asegurando madurez de cosecha y ningún daño fisiológico aparente.

Los frutos de Yaca fueron lavados y desinfectados con hipoclorito de sodio 100 ppm, luego pelados y despulpados manualmente. La pulpa fresca se almacenó en bolsas de polietileno con sello hermético y se congelo a -20 ° C hasta su uso.

Las muestras de yaca se secaron en estufa de convección a 40°C hasta peso constante. El ensayo se repitió por triplicado.

La determinación de fenoles se realizó por el método colorimétrico de Folin-Ciocalteu descrito por Singleton y Rossi [5], con algunas modificaciones, y se comparó con la curva patrón usando como estándar ácido gálico. Los resultados fueron expresados como miligramos de ácido gálico / g masa seca.

Los valores del contenido de Fenoles totales incrementaron de 0.32 mg EAG g^{-1} a 0.38 mg EAG g^{-1}, es decir, el contenido de fenoles totales aumentó en un 19%.

La mayoría de flavonoides y compuestos fenólicos se encuentran en las frutas de forma glicosidada, pero estos azúcares se liberan fácilmente como consecuencia del En proceso de secado, aumentan su concentración en el producto final.

Conclusiones

El secado en estufa de convección a 40°C fue una técnica adecuada para la deshidratación de la pulpa de la Yaca, pues aumentó la estabilidad química y microbiológica, y conservó en gran medida los metabolitos nutracéuticos del fruto. Los resultados revelaron que el contenido fenólico antes y después del proceso de secado aumentó en un 19%.

Referencias

1. http://www.who.int/childgrowth/4_doble_carga.pdf
2. Gabas, A. L.; Telis-Romero, J.; Giraldo, G.; Nicoletti, V. *Ciênc. Tecnol. Aliment*. **2009**, 29, 911-918.
3. Fang, Z.; Bhandari, B. *Food Chem*. **2011**, 129, 1139–1147.
4. Prakash, O.; Kumar, R.; Mishra, A.; Gupta, R. Phcog. Rev. **2009**, 3, 353-358.
5. Singleton, V. L.; Rossi, J. A. *Am. J. Enol. Vitic*. **1965**, 16, 144–158.

Obtención de aceites esenciales en un alambique de diseño propio

Alejandra M. Frausto, Brenda K. Aguillón Estrada, José Cornejo Rico, Joaquín G. Marerro, Víctor Aguirre Armenta, Macías Alonso Mariana, Soraya Osegueda Robles

Instituto Politécnico Nacional, UPIIG, Av. Mineral de Valenciana, No. 200, Col. Fracc. Industrial Puerto Interior, C.P. 36275 Silao de la Victoria, Guanajuato, México. alinaa.luu@gmail.com

Palabras clave: aceites esenciales, alambique, labiadas.

Introducción

Actualmente existen debates sobre el uso de conservadores y antioxidantes artificiales en alimentos y otros productos, debido a que a varios de ellos se les asocia con compuestos tóxicos para el organismo. Por ello, se ha comenzado a prestar atención a extractos vegetales con elevadas concentraciones de polifenoles, debido a su potencial antioxidante y antimicrobiano. Sin embargo, los problemas relacionados con la baja eficacia en los métodos de extracción, han generado mayor atención que el verdadero potencial de los productos herbales. Es por esto que la creación de procedimientos con ventajas significativas sobre los métodos convencionales juega un papel importante en el esfuerzo por asegurar y obtener aceites esenciales de alta calidad [1].

Nuestro grupo de investigación comenzó hace casi dos años, el desarrollo de un alambique, para la obtención de aceites esenciales a nivel laboratorio.

En este trabajo se presentan los avances en el diseño de nuestro modelo de alambique, así como las primeras pruebas de arranque realizadas con el mismo.

Resultados y Discusión

Para el estudio se utilizó un sistema de arrastre de vapor tradicional, como el que se muestra en el esquema de la Figura 1.

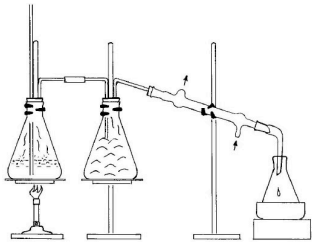


Figura 1. Sistema de extracción por arrastre de vapor (1).

Este sistema (1) sirvió como referencia para comparar el rendimiento con el alambique diseñado por nuestro grupo de trabajo (sistema 2), similar al esquema que se presenta en la Figura 2.

Los resultados de los rendimientos obtenidos en ambos sistemas fueron los siguientes:

Tabla 1. Rendimientos de los aceites esenciales.

Sistema	Material vegetal	Peso del material vegetal (g)	Rendimiento del aceite esencial (%p/p)
1	Romero	100	0.29
2	Romero	485	2.20
1	Albahaca	115	0.27
2	Albahaca	280	1.24

El sistema diseñado para el alambique presenta menos pérdida de los aceites esenciales debido al diseño de la fuente de vapor externa, así como también que evita la problemática de las fugas; de esta forma, el porcentaje de obtención de los aceites esenciales se incrementó de forma considerable. De los aceites obtenidos se midió el índice de refracción, el cual coincide con los reportados en la bibliografía consultada.

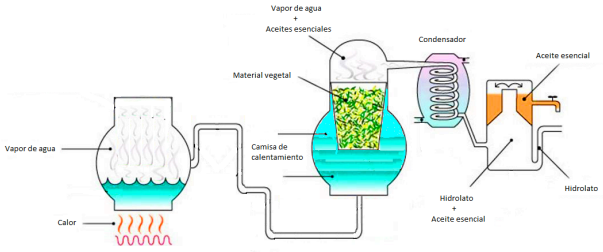


Figura 2. Sistema de extracción por alambique de diseño propio.

Conclusiones

El sistema del alambique de diseño propio permite una mejora considerable en el porcentaje de extracción con referencia al sistema tradicional de laboratorio, teniendo un incremento superior al 600% de recuperación para el romero, con un índice de refracción de 1.458. Con respecto a la albahaca el porcentaje de recuperación se incrementó en un 350% con un índice de refracción de 1.464.

Referencias

Utilizar el formato de los siguientes ejemplos:

1. Ortuño, M. *Manual práctico de aceites esenciales, aromas y perfumes*; Ediciones AIYANA, España, **2006**, pp. 24-26.
2. Hüsnü, C.; Buchbauer, G. *Handbook of essential oils: science, technology, and applications*; CRC Press, USA, **2010**, pp. 157-158.