MEMORIAS

XVII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica

Del 23 de agosto al 26 agosto de 2022

BUAP AUREUS NMR MAGRITEK BENCHTOP EQUIPAR INSTRUMENTOS CIENTÍFICOS PARA UNA VIDA MEJOR MERCK DISTRIBUIDORA QUÍMICA FENIX Quimilux

B I E N V E N I D O S

En nombre del Comité Organizador de la **XVII Reunión de la AMQO (XVII AMQO)**, es un placer dar la bienvenida -de nuevo y totalmente renovados- a toda la Comunidad de Químicos Orgánicos y áreas afines a participar en este magno evento, llevado a cabo del **23 al 26 de agosto de 2022**, en 2 días de intensas actividades nos reúne un objetivo común: *compartir experiencias y transmitir el conocimiento generado aún durante el confinamiento*. Es la oportunidad de abrirnos a la cooperación y estrechar los lazos de amistad dentro de nuestra comunidad.

Como en otras ediciones, dentro de esta reunión se examinó el estado del arte de la Química Orgánica a través de una serie de **Conferencias Invitadas** impartidas por expertos de gran prestigio que nos compartieron sus conocimientos y gran experiencia.

Tal como ha sido la misión de esta academia desde su creación en 2004, compartimos nuestras experiencias en investigación de vanguardia, enfoacada a brindar la oportunidad a estudiantes de acercarse a los investigadores y colegas para discutir sus trabajos a través de los Carteles, lo cual nos dió la oportunidad de extender los alcances y la divulgación de nuestro trabajo, motivando a los estudiantes más jóvenes a enamorarse de la ciencia.

Esperamos que esta XVII Reunión haya sido fructífera, y hayan disfrutado de nuestra bella Ciudad Puebla de los ángeles.

Dra. María Guadalupe Hernández Linares.
Presidente de la AMQO

Comité organizador nacional:

Dra. Ma. Guadalupe Hernández Linares (BUAP)
Dra. María A. Fernández Herrera (CINVESTAV Mérida)
Dra. Mercedes Bedolla Medrano (UDLAP)
Dr. José Luis Viveros Ceballos (UAEM)
Dr. Iván Romero Estudillo (UAEM)
Dr. Mario Ordoñez Palacios (UAEM)

Comité Organizador Local:

Dra. María Guadalupe Hernández Linares *(presidente del Comité Organizador Local)*
Dr. David Aparicio Solano
Dra. Jacqueline Jiménez Hernández
Dr. Joel Terán Vázquez
Dr. Jorge Juárez Posadas
Dra. Laura Orea Flores
Dr. Víctor Gómez Calvario
Dra. Abigail Martínez Torres
Dra. Carolina Morán Raya
Dr. Jesús F. López Olguín
Dra. Lucina Marín Torres
Mtra. Irinna Acevedo Rodríguez
Dra. Maura Cárdenas García
Dr. Sylvain Bernès
Dra. Marta Lobo Sánchez
M.C. Sergio Barreiro Zamorano
Dr. Gabriel Guerrero Luna

Comité estudiantil BUAP:

Abraham Canella Zaleta
Adrián Mendoza Montalvo
Andrea Martínez Peña
Aylin Alejandra Juárez Contreras
Edgar Limón García
Julia Deyaneira Lara Vázquez
Leonardo Brayan Acevedo Meza
María Fernanda Martínez Hernández
María Fernanda Rodríguez Gamboa
María Guirola Benítez
Pablo César Silva Palacios
Rodrigo Reyes Hernández

Lugar: Unidad de Seminarios, Ciudad Universitaria, BUAP.
Fecha: 25 y 26 de agosto de 2022

PROGRAMA DE ACTIVIDADES

25 de agosto 2022	
8:00 – 8:30	Registro
8:30 – 9:00	Inauguración
9:00 – 9:45	Dra. Sandra Olimpia Mendoza Díaz (UAQ): **"Proteínas vegetales: Diseño de sistemas de encapsulación"**
9:45 – 10:15	Cátedras AMQO **1-2**
10:15 – 10:45	Dr. Ramón Navarrete Reynoso (UGto): **"Bioseguridad y Biocustodia de las cadenas de suministro del sector alimenticio de México"**
10:45 – 11:15	Dr. Alejandro Álvarez Hernández (UAEH): **"Modulación de las propiedades electrónicas en derivados de benzotiadiazol"**
11:15 – 11:30	**Coffee Break**
11:30 – 12:30	Taller Merck: **"Herramientas de innovación Merck para acelerar la investigación en síntesis orgánica"**
12:30 – 13:00	Dr. Marcos Hernández Rodríguez (IQ-UNAM): **"Diferentes aproximaciones al diseño deorganocatalizadores bifuncionales y sus aplicaciones"**
13:00 – 13:30	Dra. María Guadalupe Hernández Linares (BUAP):**" Explorando el autoensamblaje en esteroides"**
13:30 – 14:15	Dr. Gabriel Merino (CINVESTAV Mérida): **"Aromaticity: Quo Vadis?"**
14:15 – 16:30	**Receso**
16:30 – 19:00	**Sesión de carteles 1**
19:30 – 20:30	Reunión del pleno de la AMQO (Hotel sede Camino Real Angelópolis)
26 de agosto 2022	
8:30 – 9:00	Registro
9:00 – 10:00	Dr. Antonio Lazcano Araujo (FC-UNAM): "**El Mundo del RNA y el origen de la vida: algunas lecciones de la pandemia de CoVid-19"**
10:00 – 10:30	Dr. José Luis Viveros Ceballos (UAEM): **"Síntesis de α-aminoácidos no naturales conformacionalmente restringidos y la continua búsqueda de nuevas estrategias sintéticas"**

10:30 – 11:00	Dr. Marco M. González Chávez (UASLP): **"Entoquímica de *U. desmertoides* y especies de *Dactylopius* de impacto medicinal o agroindustrial"**
11:00 – 11:15	Coffee Break
11:15 – 11:45	Cátedras AMQO **3-4**
11:45 – 12:30	Dr. Jorge Tiburcio Báez (CINVESTAV Zacatenco): **"Complejos supramoleculares en 4D"**
12:30 – 13:15	Conferencia Equipar: Ing. Fernando Hilerio. **"Purificación de productos naturales por cromatografía preparativa BÜCHI"**
13:15 – 13:45	Dra. Sara Cortes Llamas (UdG): **"Carbenos enmascarados: síntesis de complejos y sus aplicaciones"**
13:45 – 14:30	Dr. José Luis Medina Franco (FQ-UNAM): "**Multiversos químicos: Navegando entre los espacios químicos de quimiotecas"**
14:30 – 17:00	**Receso**
17:00 – 19:00	**Sesión de carteles 2**
19:00 – 19:15	**Clausura**

*Coffee Break: Lobby Unidad de Seminarios
*Exposición de carteles sesiones 1 y 2: Pasillos del Jardín Botánico BUAP.

C U R S O S

Química Computacional
Dr. Gabriel Merino
Departamento de Física Aplicada
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados Mérida

Contenido:

Objetivo

Aprender las herramientas más comunes utilizadas en la Química Computacional para analizar el cambio conformacional del ciclohexano y estructuras similares

Programa

1) Optimización de las estructuras de silla y bote del ciclohexano.
2) Cálculo de las frecuencias para definir la naturaleza de los puntos estacionarios.
3) Localización de los estados de transición involucrados en el cambio conformacional del ciclohexano.
4) Cálculo de la coordenada intrínseca de reacción.
5) Cálculo de las cargas atómicas y órdenes de enlace.
6) Efecto de la sustitución de un protón por un grupo metilo en las barreras de conformación.
7) Efecto de la sustitución de un metileno por un átomo de oxígeno
8) Cálculo del potencial electrostático
9) Análisis del enlace vía *NBO*.

Introducción a la Espectrometría de Masas de alta resolución utilizando electronebulización como fuente de iones
Dr. Adolfo López Torres

Contenido:

Objetivo

Determinar formulas moleculares y/o identificar compuestos orgánicos mediante e análisis de espectros de masas ESI-HRMS.

Programa:

1) Conceptos básicos de espectrometría de masas.
2) Configuración básica de un espectrómetro de masas.
3) Fuentes de ionización con mayor número de aplicaciones en espectrometría de masas molecular moderna.
4) Preparación de muestras para ESI-MS.
5) Parámetros de operación de un ESI-Q-TOF (operación del equipo en tiempo real mediante acceso remoto).
6) Método de introducción de muestras.
7) Análisis de espectros de masas.

Temas y subtemas:

a. Nomenclatura en espectrometría de masas
    i. Ion
    ii. Ion molecular
    iii. Ion fragmento
    iv. Isótopo
    v. Patrón isotópico
    vi. Aducto
    vii. Masa nominal
    viii. Masa exacta
    ix. Pérdidas neutras
    x. Espectro continúo y centroide
    xi. Sensibilidad
    xii. Resolución
    xiii. Error de masa
b. Configuración básica de un espectrómetro de masas.
    i. Sistema de introducción de muestras
    ii. Interfase y sistema de vacío
    iii. Fuentes de ionización
    iv. Celdas de colisiones y analizadores de masas
c. Preparación de muestras para ESI
    i. Aditivos adecuados
    ii. Solventes adecuados
d. Introducción de muestras
    i. Directo
    ii. Cromatográfico

e. Parámetros de operación de un ESI-Q-TOF
f. Calibración y ajuste de masa exacta
g. Análisis de espectros de masas ESI-HRMS
h. Análisis de muestras de participantes en tiempo real mediante acceso remoto

C O N F E R E N C I A S

Horario	Autor	Nombre de la conferencia
25 agosto 2022 9:00 – 9:45	**Dra. Sandra Olimpia Mendoza Díaz (UAQ)**	"Proteínas vegetales: Diseño de sistemas de encapsulación"
10:15 – 10:45	**Dr. Ramón Navarrete Reynoso (UGto)**	"Bioseguridad y Biocustodia de las cadenas de suministro del sector alimenticio de México"
10:45 – 11:15	**Dr. Alejandro Álvarez Hernández (UAEH)**	"Modulación de las propiedades electrónicas en derivados de benzotiadiazol"
11:30 – 12:30	**Taller Merck**	"Herramientas de innovación Merck para acelerar la investigación en síntesis orgánica"
12:30 – 13:00	**Dr. Marcos Hernández Rodríguez (IQ-UNAM)**	"Diferentes aproximaciones al diseño deorganocatalizadores bifuncionales y sus aplicaciones"
13:00 – 13:30	**Dra. María Guadalupe Hernández Linares (BUAP)**	"Explorando el autoensamblaje en esteroides"
13:30 – 14:15	**Dr. Gabriel Merino (CINVESTAV Mérida)**	"Aromaticity: Quo Vadis?"
26 de agosto 9:00 – 10:00	**Dr. Antonio Lazcano Araujo (FC-UNAM)**	"El Mundo del RNA y el origen de la vida: algunas lecciones de la pandemia de CoVid-19"
10:00 – 10:30	**Dr. José Luis Viveros Ceballos (UAEM)**	"Síntesis de α-aminoácidos no naturales conformacionalmente restringidos y la continua búsqueda de nuevas estrategias sintéticas"
10:30 – 11:00	**Dr. Marco M. González Chávez (UASLP)**	"Entoquímica de *U. desmertoides* y especies de *Dactylopius* de impacto medicinal o agroindustrial"
11:45 – 12:30	**Dr. Jorge Tiburcio Báez (CINVESTAV Zacatenco)**	"Complejos supramoleculares en 4D"
12:30 – 13:15	**Conferencia Equipar: Ing. Fernando Hilerio**	"Purificación de productos naturales por cromatografía preparativa BÜCHI"

13:15 – 13:45	**Dra. Sara Cortes Llamas (UdG)**	"Carbenos enmascarados: síntesis de complejos y sus aplicaciones"
13:45 – 14:30	**Dr. José Luis Medina Franco (FQ-UNAM)**	"Multiversos químicos: Navegando entre los espacios químicos de quimiotecas"

C Á T E D R A S J U V E N I L E S

Horario	Autor	Título de la ponencia
25 de agosto 9:45 – 10:15	**Ana Lilia Ocampo-Néstor,** Perez-Navarro Monserrat ; Medina-Hernandez Elba, Soriano-Ursúa Marvin y Valdez-Ortiz Rafael	Reposicionamiento, cribado virtual y síntesis contra distintas proteínas de SARS-CoV-2 con potencial aplicación en pacientes con Enfermedad Renal Crónica que presenten prueba positiva para COVID-19
	Diego A. Cruz Aguilar y Dr. Marcos Hernández Rodríguez.	Síntesis divergente de productos pseudonaturales a partir de aductos Michael quirales
26 de agosto 11:15 – 11:45	**José L. Belmonte-Vázquez** y Braulio Rodríguez-Molina	Emisión de estado dual: tiazoles no simétricos 2,5-disubstituidos con arquitectura donador-aceptor-donador
	Pedro López Mendoza y Fernando Sartillo Piscil	Nueva aproximación a naftopironas quirales para la síntesis estereoselectiva del antimalárico lasionectrina

C O N F E R E N C I A S

Proteínas vegetales: Diseño de sistemas de encapsulación

Dra. Sandra Olimpia Mendoza Díaz
Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro

Actualmente el desarrollo de sistemas de encapsulación utilizando ingredientes de fuentes naturales como proteínas, polisacáridos y mezclas de ellos, es una de las principales áreas de interés en el sector agroalimentario, en materia de incorporación de la nanotecnología y la química sostenible (reducción del uso de sustancias sintéticas). Las proteínas y polisacáridos de origen natural son materiales ampliamente disponibles, degradables por las enzimas del organismo, de bajo costo y consideradas como GRAS (Generally Recognized As Safe). En el caso de las proteínas y algunos polisacáridos destacan sus excelentes propiedades de barrera al oxígeno, además de poseer propiedades estructurales y funcionales que los hacen altamente sustentables como vehículos para la liberación de varios compuestos bioactivos. El Amaranto (*Amaranthus hypochondriacus*) es una planta tradicional Mexicana, la cual posee tanto granos como hojas de un alto valor nutritivo, sin embargo sigue siendo un cultivo subutilizado. Una de las características más destacadas de las semillas de amaranto, es su contenido de proteínas de aproximadamente 14-18%, el cual es superior al de la mayoría de los cereales. Las proteínas de amaranto después de los procesos de digestión producen péptidos con actividad anti-hipertensiva, anti-proliferativa, y anti-inflamatoria. En el grupo de investigación se ha aprovechado el aislado proteico de amaranto para el desarrollo de sistemas de encapsulación.

En esta plática se presenta la obtención de películas electrohiladas basadas en aislado proteico de amaranto y pululano para la encapsulación de antioxidantes y antimicrobianos con el objetivo de ser aplicadas en el desarrollo de envases activos y películas comestibles. De manera adicional, se expone la preparación de hidrogeles electrostáticos usando aislado proteico de amaranto y goma xantana mediante acidificación lenta a temperatura ambiente y sin entrecruzante con el objetivo de obtener un producto que pueda encapsular eficientemente sustancias termosensibles.

Bioseguridad y Biocustodia de las cadenas de suministro del sector alimenticio de México

Dr. Ramón Navarrete Reynoso
Departamento de Estudios Empresariales
Universidad de Guanajuato

Existen distintos ámbitos de estudio de la **bioseguridad.** De acuerdo con la Organización Mundial de La Salud (OMS) la **bioseguridad** "es un enfoque estratégico e integrado para analizar y gestionar los riesgos relevantes para la vida y la salud humana, animal y vegetal y los riesgos asociados para el medio ambiente". Se refiere a prevenir exposición o liberación **no intencional (accidental)** de algún agente microbiológico.

Por su parte, la **biocustodia** se refiere a las medidas de protección de las organizaciones y del personal destinadas a reducir el riesgo de pérdida, robo, uso incorrecto, desviaciones o liberación **intencional** de agentes microbiológicos (patógenos o toxinas).

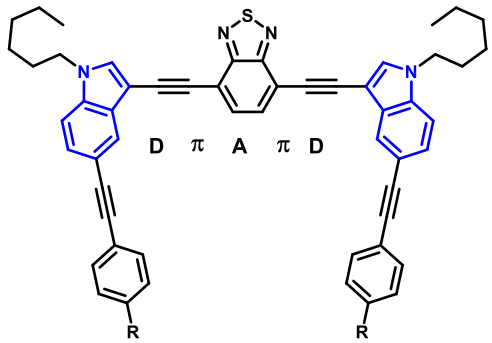
En las **cadenas de suministro del sector alimenticio** han sido de gran importancia ambos aspectos; en los que el control de los riesgos asociados con la contaminación accidental los abarca la **Inocuidad Alimentaria** (*Food Safety*) y los asociados con la contaminación intencional los abarca la **Defensa Alimentaria** (*Food Defense*).

Esta conferencia busca analizar de forma breve cómo em ámbito de estudio de la Bioseguridad y la Biocustodia nos ayuda a controlar los factores de riesgo dentro de la cadena de suministros alimenticia y aumentar su seguridad, con respecto a una posible contaminación (accidental o intencional), particularmente dentro del contexto mexicano.

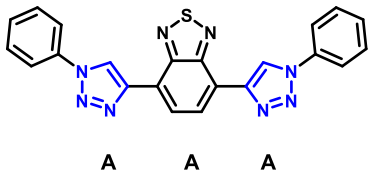
Modulación de las propiedades electrónicas en derivados de benzotiadiazol

Dr. Alejandro Alvarez Hernández
Área Académica de Química, Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

El benzotiadiazol es un aceptor electrónico que se ha empleado como cromóforo en la preparación de pigmentos, sondas fluorescentes, sensores químicos y materiales semiconductores. En este trabajo con el objetivo de estudiar los efectos de la manipulación electrónica en las propiedades electrónicas de los derivados de benzotiadiazol se reportan dos series de compuestos con diferente arquitectura electrónica: donador-aceptor-donador (D-A-D) en los compuestos bis(indolil)BTD con anillos de indol como donadores electrónicos del núcleo de benzotiadiazol y otra serie con arquitectura electrónica aceptor-aceptor-aceptor (A-A-A) en los compuestos bis(triazolil)BTD con los anillos de triazol como un grupo atractor electrónico débil.



bis(indolil)BTD



bis(triazolil)BTD

Los compuestos de ambas series absorben luz visible y emiten fluorescencia verde y tienen altos rendimientos cuánticos de fluorescencia. También muestran grandes desplazamientos de Stokes, característicos de los derivados de BTD. Por su parte, los compuestos D-A-D muestran una marcada dependencia de la fluorescencia con la polaridad del disolvente, indicativo de una trasferencia interna de carga en la excitación electrónica. Además, en estos compuestos no se observa una influencia significativa en las propiedades ópticas debido a los diferentes sustituyentes arilalquinos en el indol. En contraste, los derivados A-A-A son mucho menos sensibles a la polaridad del disolvente, mantienen altos rendimientos de cuánticos de fluorescencia y presentan emisión tanto en solución como en el estado sólido.

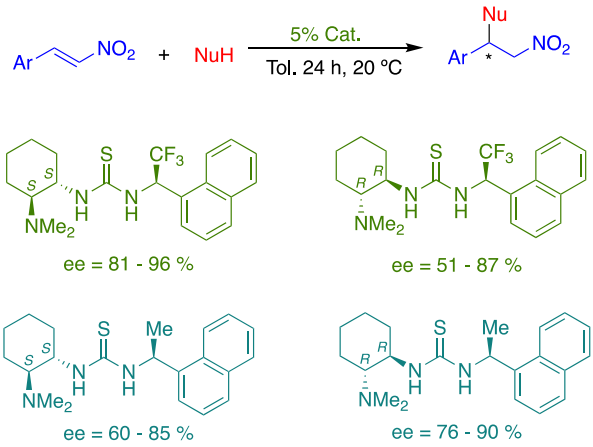
Diferentes aproximaciones al diseño de organocatalizadores bifuncionales y sus aplicaciones

Dr. Marcos Hernández Rodríguez
Instituto de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

La catálisis estereoselectiva se puede llevar a cabo con enzimas, complejos metálicos y organocatalizadores. Cada una tiene sus ventajas y retos y por ello han merecido el premio nobel todas ellas. La organocatálisis es cuando se emplea moléculas orgánicas pequeñas para promover reacciones, dentro de ella se encuentran los organocatlizadores bifuncionales. Estos sistemas activan de manera simultánea el electrófilo y nucleófilo de una reacción por dos grupos funcionales distintos unidos por un esqueleto quiral de tal manera que la adición es estereoselectiva. Las formas para diseñar un catalizador quiral son: (1) a partir de conceptos o intuición el cual es un enfoque experimental, (2) una aproximación teórica es a través del modelado molecular de los estados de transición diastereoméricos y por la diferencia en energía de activación de ellos se predice la selectividad y (3) relaciones cuantitativas estructura-selectividad (Quantitative structure-selectivity relationships (QSSR)) las cuales utilizan la selectividad experimental en función de parámetros teóricos del catalizador.1 Estas tres aproximaciones las hemos realizado para diferentes organocatalizadores bifuncionales.

1. A partir de conceptos o intución (enfoque experimental).

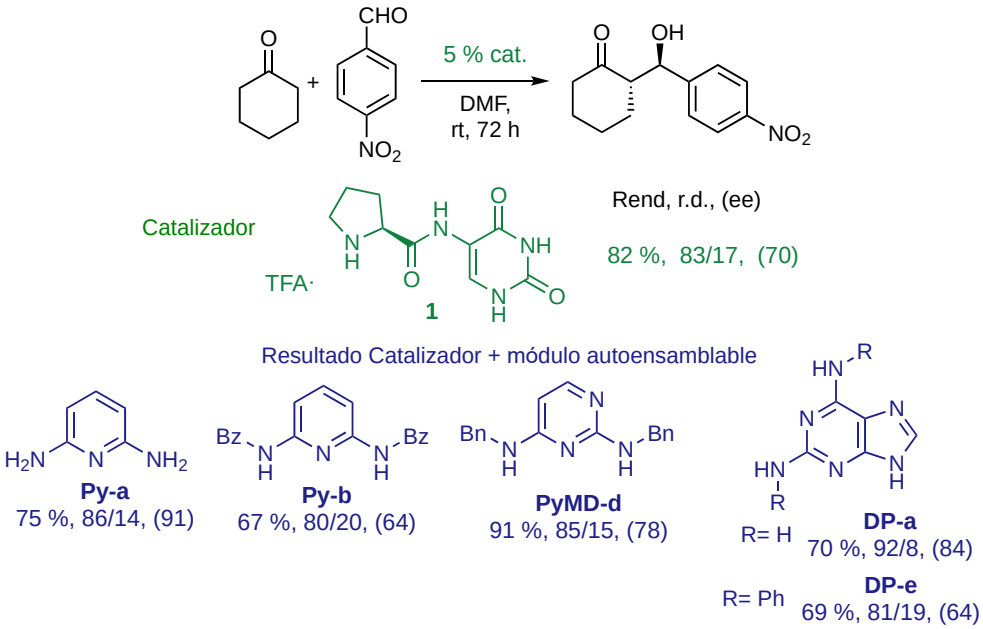
Si se tiene un buen donador de enlace de hidrógeno se tiene un buen rendimiento, si se tienen grupos quirales se modula mejor el ambiente estérico y se tiene una mayor selectividad. De tal manera que si se tiene un catalizador con fragmento que acidifique el NH de una tiourea como un α -triflurometilo en un estereocentro se tienen ambos efectos. Al analizar los resultados de los catalizadores diastereoméricos los catalizadores con triflurometilo tienen una fuerte relación match-mismatch y resultaron más selecttivos que los no fluorados (Esquema 1).



Esquema 1. Adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos (NuH) a nitroalquenos.

Otra propuesta con enfoque experimental es el uso de prolinamidas con 5-aminouracilos. Estos sistemas adicionalmente de llevar a cabo activación por enamina y enlace de hidrógeno son capaces de unirse con módulos complementarios al uracilo. De tal manera que cada autoensamble en solución

es un catalizador diferente y ahora la síntesis ya no es un problema. Los resultados en la condensación aldólica muestran que la hipótesis fue cierta ya que no se repite rendimiento y selectividad en ningún caso, en algunos de ellos es peor y en otros mejor que la prolinamida aisalada (Esquema 2).



Esquema 2. Catalizadores autoensamblables aplicadas a la condensación aldólica.

2. Modelado de los estados de transición diastereomérico (enfoque teórico).

Los catalizadores sin trifluorometilo de la primera propuesta no fueron tan malos y al hacer el análisis de los estados de transición y aplicar la teoría de átomos en moléculas se observaron interacciones CH···π entre el arilo del catalizador y el arilo del nitroestireno. De tal manera que se buscó a un sistema que tuviera ya predispuesto el grupo arilo y de la comercial aminotetralina y los rayos-X de una tiourea ya reportada se modeló el estado de transición y posteriormente se hizo el catalizador logrando mayor exceso enantiomérico.

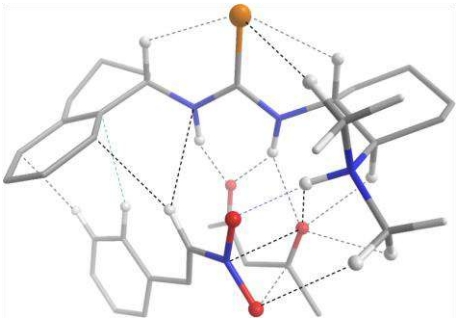


Figura 1. Modelado del estado de transición de la tiourea bifuncional con amino tetralina. Las líneas punteadas indican interacción encontrada por QTAIM.

3. Relaciones cuantitativas estructura-selectividad (enfoque teórico-experimental).

Conociendo que las interacciones CH···π del catalizador con el nitroalqueno son importantes, se estudiaron 15 escuaramidas bifuncionales con fragmentos "tipo bencilo" (carbono saturado unido a un arilo) y la selectividad experimental se correlacionó con parámetros teóricos del catalizador

estéricos (Sterimol), conformacionales y con una sonda con fenilo la energía de interacción en forma de T de los grupos arilo. Con ello se consiguió obtener una correlación lineal multivariable que incluso es predictiva.

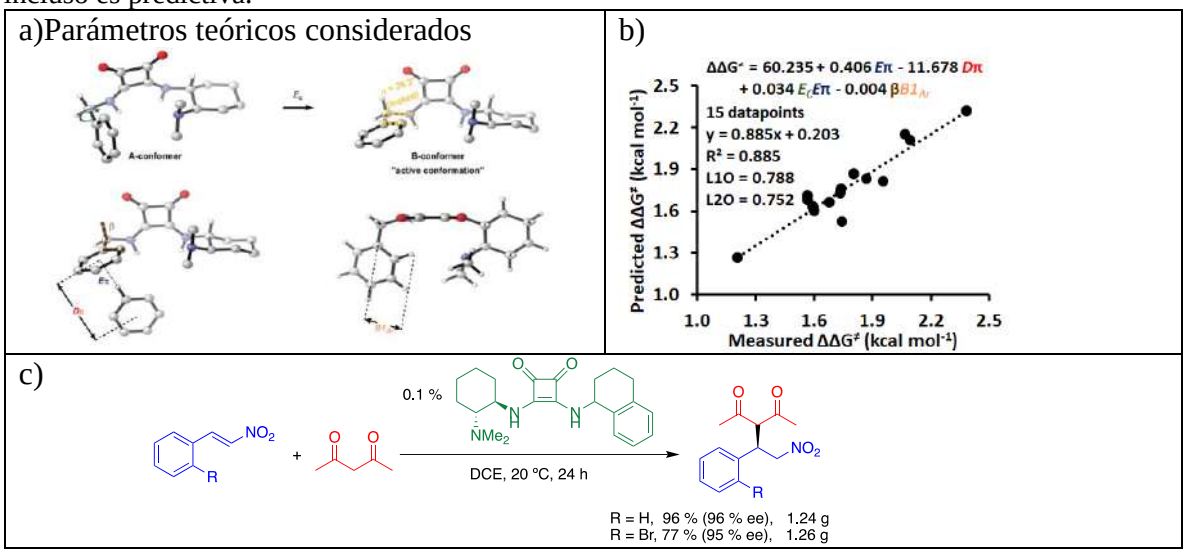


Figura 1. (a) Parámetros teóricos considerados. (b) Regresión lineal multivariable. (c) Reacción con escuaramida bifuncional que mejor resultó a escala de 1 gramo.

En la segunda parte se muestran algunas aplicaciones de los catalizadores sintetizados en reacciones donde es un reto la estereoselectividad (adición de cetonas a maleimidas y resolución cinética de azlactonas), combinar organocatálisis con catálisis con oro para formar dihidrofuranos quirales, y una reacción en cascada para obtener estructuras policíclicas.

Bibliografía.

1. A. F. Zahrt, S. V. Athavale, S. E. Denmark*, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1620
2. E. I. Jiménez, W. E. Vallejo-Narvaez, C. Román-Chavarría, J. Vazquez-Chavez, T. Rocha-Rinza, M. Hernández-Rodríguez*, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 7419
3. K. M. Ruíz-Pérez, B. Quiroz-García, M. Hernández-Rodríguez*, *Eur. J. Org. Chem*., **2018**, 5763.
4. E. I. Jiménez, W. E. Vallejo-Narvaez, T. Rocha-Rinza, M. Hernández-Rodríguez* *Catal. Sci. Tech.* **2017**, *7,* 4470.
5. H. Díaz-Salazar, E. I. Jiménez, W. E. Vallejo Narváez, T. Rocha-Rinza, M. Hernández-Rodríguez*, *Org. Chem. Front.,* **2021**, 8, 3217.
6. J. Vazquez-Chavez, S. Luna-Morales, D. A. Cruz-Aguilar, H. Díaz-Salazar, W. E. Vallejo-Narvaez, R. Silva-Gutiérrez, S. Hernández-Ortega, T. Rocha-Rinza, M. Hernández-Rodríguez*, *Org. Biomol. Chem.,* **2019**, *7*, 10045
7. E. I Jiménez, M. Cantú-Reyes, M. Flores-Ramos, C. A. Román-Chavarría, H. Díaz-Salazar, M. Hernández-Rodríguez* *Synlett,* **2022***,* DOI: *10.1055/a-1892-9911*

Explorando el autoensamblaje en esteroides

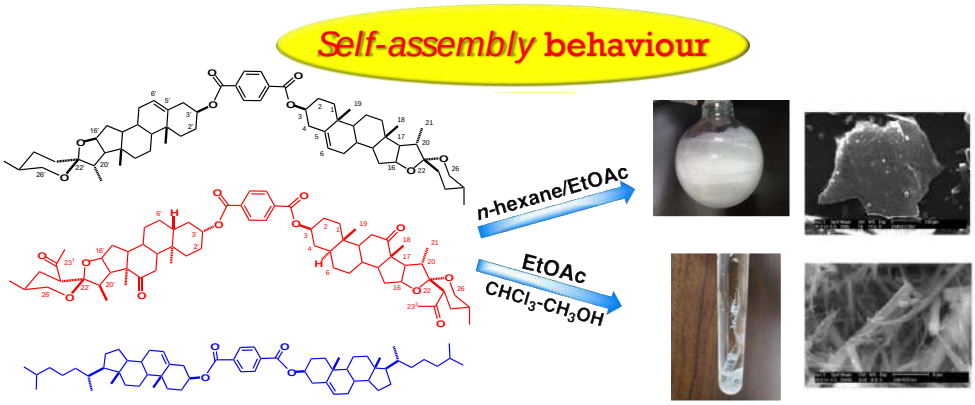
Dra. María Guadalupe Hernández Linares
Centro de Química, Instituto de Ciencias. Laboratorio de Investigación del Jardín Botánico Universitario. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

En el comportamiento de autoensamblaje (CSA, *self-assembly*) es crítico el control sobre dos aspectos imprescindibles: 1) los requerimientos espaciales necesarios para el autoensamblaje unidimensional de las moléculas (tomando ventaja de las interacciones intermoleculares no covalentes) que genere el ordenamiento eficiente de las fibras; y 2) el delicado balance de las interacciones entre moléculas de biesteroides y del biesteroide con el disolvente. El primer aspecto logra controlarse eligiendo apropiadamente grupos capaces de formar interacciones fuertes y organizadas como los puentes de hidrógeno.

En una estrategia de autoensamblaje, el diseño de moléculas específicas apunta a una estructura termodinámicamente estable específica. Una métodología fácil y conveniente para construir estas nanoestructuras bien organizadas es el control del autoensamblaje supramolecular al alterar ligeramente las condiciones ambientales, incluida la composición del disolvente,[1] la temperatura,[2] el pH,[3] el metal de coordinación,[4] o la irradiación de luz.[5]

El esqueleto de los esteroides le confiere rígidez a la estructura y, en el caso de los isómeros *trans*, adoptan conformaciones planares, lo que provoca que algunos derivados del colesterol (*cuasitrans*) tiendan a formar mesofases en las que la interacción esteroide-esteroide, determinada principalmente por interacciones de tipo Van der Waals, dan como resultado la formación de ensamblajes macroscópicos con una alta capacidad gelante. Sin embargo, la presencia de esos grupos no es suficiente, ya que la interacción con el disolvente es un factor irreemplazable y determinante, como lo pudimos corroborar en nuestros resultados.
Los biesteroides son bien conocidos por su rigidez y arquitectura asimétrica inherente [6]. Recientemente, ha aumentado el interés en la construcción y el diseño de nuevos objetos de nanoarquitectura con formas bien definidas (nanocintas [7], nano-cinturones [8], tubos [9] y varillas [10]), en tamaños predecibles bien ordenados. Los nucleos esteroidales asumen una conformación de silla fruncida o *cuasitrans* más estable, lo que hace conduce a una mayor planaridad y rígidez, ideal para presentar la formación de agregados tan presentes en la arquitectura molecular. El autoensamblaje de entidades moleculares y peso molecular significativo con propiedades anfifílicas es una estrategia útil para la formación de materiales bien controlados [11].

Los compuestos biesteroidales obtenidos aquí descritos han resultado sumamente interesantes, sus patrones en RMN por la simetría de las moléculas, su comportamiento y capacidad gelificante, y todas las características que los hacen tan peculiares. Los resultados obtenidos de esta caracterización nos permiten concluir que las interacciones no covalentes (fuerzas de van der Waals) entre los residuos de esteroides de los biesteroides simétricos y la polaridad de los sistemas disolventes empleados inducen a las moléculas a autoensamblarse en estructuras supramoleculares organizadas. Nuestros resultados también muestran que los biesteroides presentarán diferentes estructuras de autoensamblaje dependiendo de las características del disolvente. Se encontró una relación directa entre la constante dielectrica del disolvente y su capacidad de provocar la autorganización de los biesteroides con una forma bien definida (hebras o membranas impremeables) en sinergia con las interacciones de Van der Waals entre los grupos hidrófobos esteroidales [12-15].



[1] a) Gao, Y.X.; Lu, J.R.; Wu, J.D.; Huand, J.; Ju, Y. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 63539-63543. b) Gao, Y.X.; Hao, J.; Wu, J.D.; Zhang, X.; Huand, J.; Ju, Y. *Langmuir* **2016**, *32*, 1685-1692. c) Yang, H.K. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 66431-66437.
[2] Koshkina, O.; Lang, T.; Thiermann, R.; Docter, D.; Stauber, R.H.; Secker, C.; Schlaad, H.; Weidner, S.; Mohr, B.; Maskos, M. *Langmuir* **2015**, *31*, 8873-8881.
[3] a) Draper, E.R.; Mears, L.L.E.; Castilla, A.M.; King, S.M.; McDonald, T.O.; Akhtar, R.; Adams, D.J. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 95369-95378. b) Zhang, S.; Yang, S.; Zang, J.; Yang, R.; Zhao, G.; Xu, C. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9943-9946.
[4] Sutar, P.; Suresh, V.M.; Maji, T.K. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9876-9879.
[5] Xie, F.; Qin, L.; Liu, M.H. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 930-933.
[6] Gawande, M.; Shelke, S.; Zboril, R.; Varma, R.S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1338−1348
[7] Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 2−25
[8] Huang, J.L.; Wang, S.; Wu, G.L.; Yan, L.; Dong, L.; Lai, X. P.; Yin, S.C.; Song, B. *Soft Matter* **2014**, *10*, 1018-1023.
[9] Dhinakaran, M.K.; Soundarajan, K.; Das, T.M. *New J. Chem*. **2014**, *38*, 4371–4379.
[10] Zhao, H. Y.; Chen, H.B.; Gao, Y.; Li, H.M. *Cryst. Eng. Commun.* **2014**, *16*, 7507–7514.
[11] Tambara, K.; Olsen, J.C.; Hansen, D. E.; Dan Panto, G. *Org. Biomol. Chem*. **2014**, *12*, 607–614.
[12] Dai, J.D.; Wei, X.; Cao, Z.J.; Zhou, Z.P.; Yu, P.; Pan, J.M.; Zou, T.B.; Li, C.X.; Yan, Y.S. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 7967-7978.
[13] Guerrero-Luna, G.; Hernández-Linares, M.G.; Bernès, S.; Carrasco-Carballo, A.; Montalvo-Guerrero, D.; Fernández-Herrera, M.A.; Sandoval-Ramírez, J. *Molecules* **2020**, *25*, 1213.
[14] Wang, J.; W.; Qi, W.; Lei, N.; Chen, X. *Colloids Surf. A* **2019** *570*, 462-470
[15] Yang, H. K. *RSC Adv*. **2016**, *6*, 66431-66437.

Síntesis de α-aminoácidos no naturales conformacionalmente restringidos y la continua búsqueda de nuevas estrategias sintéticas.

Jose Luis Viveros Ceballos
(UAEM)

La restricción conformacional representa una estrategia eficaz en química farmacéutica, principalmente en el campo del diseño y modificación sintética de péptidos biológicamente activos, que se caracteriza por el incremento de la potencia y selectividad de los compuestos prototipo. Así, cuando se conoce la estructura de la diana biológica, o la conformación bioactiva del ligando endógeno (relaciones estructura-actividad), la introducción de restricción conformacional permite generar nuevos ligandos con propiedades farmacodinámicas optimizadas. En este sentido, una amplia variedad de α-aminoácidos no naturales conformacionalmente restringidos han sido sintetizados durante los últimos años como herramientas para la modificación sintética de péptidos con interés farmacológico. En esta plática se presentará parte de los avances de nuestro grupo de investigación en la síntesis de análogos conformacionalmente restringidos de α-aminoácidos en forma enantioméricamente pura; así como, aportaciones recientes en el diseño de nuevas estrategias sintéticas.

Entoquímica de *U. desmertoides* y especies de *Dactylopius* de impacto medicinal o agroindustrial

Marco Martín González Chávez [a]*, Paulina J. Cázares Zamaniego [b], Claudia G. Castillo [b], Miguel Ramos López [c], Esperanza García Pascual [d], Santiago de Jesús Méndez Gallegos[d], Juan Ángel Morales.*

[a] Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí 78210, México*, [b] Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí 78210, México. [c] Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro 76010, México. [d] Colegio de Postgraduados, Campus San Luis Potosí, Salinas de Hidalgo S. L. P. 78622. México.*

Resúmen. Los insectos son una fuente de metabolitos con uso en diferentes áreas o motivos de estudio, entre los cuales estan la alimentaria, el control de insectos por métodos semioquímicos y los usos en medicina tradicional.

Ulomoides desmertoides, es un insecto medicinal con usos en varios padecimientos, entre algunos, en asma bronqueal, dermatitis, artritis reumatoide, hemorroides, inflamación y dolor; el estudio de su volatiloma y de su aceite esencial, en condiciones basales y con estímulo de una disolución de jugo gástrico simulado, conllevan a identificar 171 metabolitos que no se habían reportado para este insecto. Estos se agrupan en alcanos, alquenos, alquinos, alcoholes, ácidos carboxílicos y derivados, aldehídos, alquil disulfuros, quinonas, derivados de benceno y terpenos, en el grupo de terpenos se encuentra compuestos que podrían justificar el uso medicinal de *U. dermestoides* en sus múltiples acciones biológicas.

Dos especies de *Dactylopius* son de interés actual: *Dactylopius coccus* es una especie con implicación comercial por el colorante rojo carmín de uso en la pigmentación de telas, de uso en alimentos y cosmetología, por otra parte *Dactylopius opuntiae*, es una especie plaga que devasta campos de nopal con impacto de pérdidas económicas por lo que se requiere su control. El método semioquímico para el desarrollo o control de las especies de *Dactylopius* es una alternativa plausible para lograr obtener una mayor producción del rojo carmín y para el control del insecto en campo, además, la busca de metabolitos como ceras con valor agregado para la industria alimentaria o farmacéutica. La descripción total del volatiloma y aceite esencial de *U. desmertoides* está disponible en: *Molecules*, 2021. Open access: https://doi.org/10.3390/molecules26206311

Complejos supramoleculares en 4D

Dr. Jorge Tiburcio Báez

Departamento de Química
Cinvestav - Ciudad de México

En la *Naturaleza* existen ensambles multi-moleculares que actúan como máquinas y realizan diversas funciones biológicas, tales como conversión de energía (ATP-sintasa), transporte celular (quinesina) e incluso, operan como sofisticados motores para obtener movimientos macroscópicos (flagelo). Por otro lado, los químicos hemos desarrollado diversos sistemas supramoleculares con enlaces mecánicos, denominados rotaxanos y catenanos, capaces de realizar movimientos en respuesta a estímulos externos; debido a estas características se ha propuesto que estos sistemas son prototipos de máquinas moleculares biológicas. En esta presentación discutiremos las contribuciones de nuestro grupo de investigación en el área de complejos supramoleculares cuya estructura cambia en el tiempo mediante la acción de diversos estímulos químicos. También discutiremos su posible aplicación como motores moleculares artificiales.

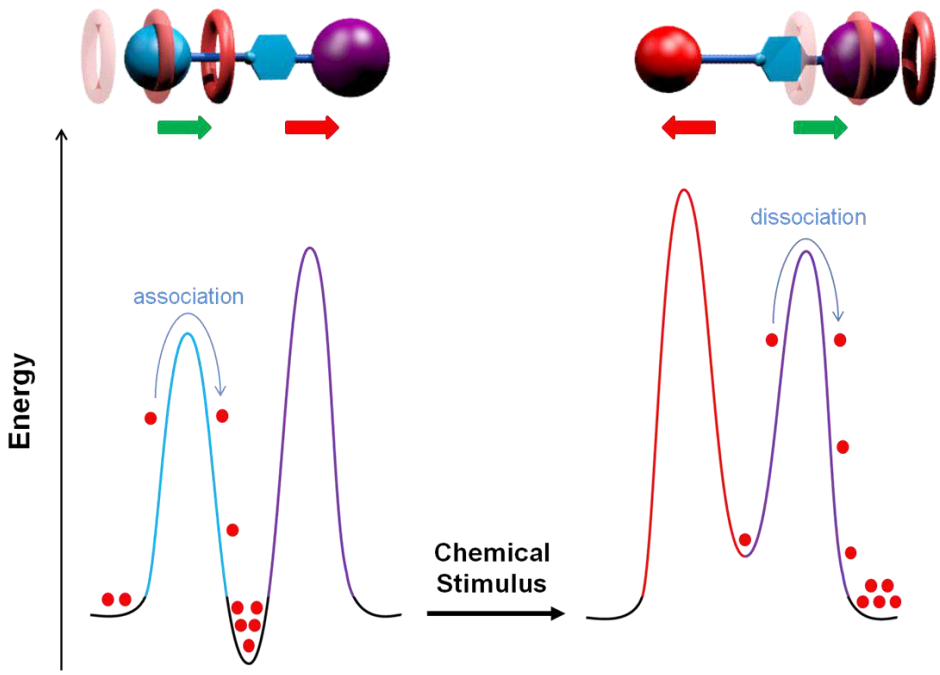


Figura. Diagrama del movimiento unidireccional de una molécula cíclica a lo largo de una lineal

Referencias:

- An Operative Electrostatic Slipping Mechanism along Macrocycle Flexibility Accelerates Guest Sliding during pseudo-Rotaxane Formation. *ChemistryOpen* **2022**, *11*, e2022001.
- An anionic ring locked into an anionic axle: A metastable rotaxane with chemically activated electrostatic stoppers. *Chemistry A European Journal* **2019**, *25*, 14042-14047.
- Shuttling Motion in a Host−Guest Complex Triggered by Spiropyran to Merocyanine Reversible Chemical Transformation. *The Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82*, 4484-4488.
- Self-assembly of a supramolecular network with pseudo-rotaxane cross-linking nodes and its transformation into a mechanically locked structure by rotaxane formation. *Chemical Communications* **2016**, *52*, 14149-14152.
- Self-assembly of pseudo-rotaxane and rotaxane complexes using an electrostatic slippage approach. *Chemical Communications* **2016**, *52*, 9526-9529.
- Coupled molecular motions driven by light or chemical inputs: spiropyran to merocyanine isomerisation followed by pseudorotaxane formation. *Chemical Communications* **2015**, *51*, 17564-17567.
- Electrostatic Kinetic Barriers in the Threading/Dethreading Motion of a Rotaxane-like Complex. *Organic Letters* **2015**, *17*, 1858-1861.

PURIFICACIÓN DE PRODUCTOS NATURALES POR CROMATOGRAFÍA PREPARATIVA.

Ponente: Ing. Fernando Hilerio Flores

Actualmente muchos activos naturales están siendo utilizados para diferentes fines científicos e industriales desde la parte medica-terapéutica pasando por la cosmética y hasta para aplicaciones químicas específicas. Los extractos procedentes de origen natural contienen diferentes analitos de su extracción (full spectrum) y en la mayoría de los casos hay que separarlos de esta matriz para quedarnos aquellos que son de interés. Una de las técnicas utilizadas para este proceso de separación y purificación es la cromatografía preparativa. Conoce como el Equipo Pure de Buchi teayuda a realizar una purificación de una manera segura, rápida y eficiente que te ahorra tiempo y te da mejores rendimientos que los métodos tradicionales.

¿Qué es un extracto natural?

Es toda aquella sustancia extraída de una planta: hojas, flores, frutos, tallos, corteza, raíces, semillas que contiene según la proporción, varios principios activos.

Éstas atienen una variedad de acciones dentro de los activos que se encuentra como: farmacológicas, cosméticas, pigmentante, nutricionales, nutraceúticos, agrícolas, fungicidas, entre otras, con la finalidad de provocar una acción.

Secuencia del proceso para investigar y desarrollar una sustancia.

Secuencia del proceso para investigar y desarrollar una sustancia.

Secuencia de un proceso de extracción: Generalidades: Extrayendo componentes de origen naturales.

PURIFICACIÓN: Cromatografía Preparativa Büchi.

Purificación Extracto Secuencia del Proceso Cromatografía Flash. Técnica Cromatografía Preparativa. REMEDIACIÓN DE THC

Se basa en la polaridad de las sustancias (analitos) que contiene la muestra con relación a la polaridad que tengan las fases (solvente y columna) para lograr la separación.

La polaridad de las sustancias (analitos) que contiene la muestra con relación a la polaridad que tengan las fases es lo que logra la separación.

Sistemas de Cromatografía Preparativa Pure

- 6 modelos: elección a la necesidad Flash, PREP HPLC, ambos.
- Compacto: 36 cm de frente, 68 de alto, 57 de fondo. Ahorro de espacio.
- Alarma de solvente: flujos bajos y fugas

- Sensores para desechos y vapor: detección fuga de solventes.
- Aire limpio: campana para contener vapores y tubo de salida
- Fácil acceso
- Detector ELS para muestras no cromóforas
- Escalable: Mayor producción
- Fácil de operar: Software en una sola pantallas, detector UV/VIS 4 longitudes de onda, 4 solventes en gradientes binario, detector ELSD compuestos No cromóforos, gráficos 3D, Escalable a columnas mayores.

Ventajas de un Sistema Automático con columnas empacadas.

- Menor tiempo de inyección
- Menor tiempo de empaque
- Menor tiempo de acondicionamiento
- Mejor Limpieza
- Control de flujo
- Gradiente de solventes
- Función software en una pantalla
- Visión de compuestos no cromóforos
- Menor tiempo de separación

Portafolio de Equipos Pure de Büchi:

PURE FLASH

- C-805: Inyección de pequeña a alta concentraciones de muestra, purificación de muestras de baja complejidad, detección de compuestos cromóforos.
- C-810: Inyección de pequeña a alta concentraciones de muestra, purificación de muestras de baja complejidad, detección de compuestos cromóforos.
- C.815: Inyección de pequeña a alta concentraciones de muestra, purificación de muestras de baja complejidad, detección de compuestos cromóforos, detección de compuestos no cromóforos.

PURE PREP

- C-830: Inyección de pequeña concentración de muestra, purificación de muestras de baja complejidad alta, detección de compuestos cromóforos.
- C-835: Inyección de pequeña concentración de muestra, purificación de muestras de baja complejidad alta, detección de compuestos cromóforos, detección de compuestos no cromóforos.

PURE FLASHPREP

- C-850: Inyección de pequeña a alta concentración de muestra, inyección de pequeña concentración de muestra, purificación de muestras de baja complejidady alta, detección de compuestos cromóforos y no cromóforos.

Datos de contacto oficina de ventas Puebla:
ventaspuebla@equipar.com.mx
Tel: 2222319582. Cel: 5537228846

Chemical Multiverse: An Expanded View of Chemical Space

José L. Medina-Franco,[a] Ana L. Chávez-Hernández,[a] Edgar López-López,[b] Fernanda I. Saldívar-González[a]

[a] DIFACQUIM research group, Department of Pharmacy, School of Chemistry, National Autonomous University of Mexico, Mexico City 04510, Mexico [b] Department of Pharmacology, Center for Research and Advanced Studies of the National Polytechnic Institute (CINVESTAV), Mexico City 07360, Mexico

Abstract Technological advances and practical applications of the chemical space concept in drug discovery, natural product research, and other research areas have attracted the scientific community´s attention. The large- and ultra-large chemical spaces are associated not only with the significant increase in the number of compounds that can potentially be made and exist but also with the increasing number of experimental and calculated descriptors that are emerging that encode the molecular structure and/or property aspects of the molecules. Due to the importance and continued evolution of compound libraries, herein, we discuss definitions proposed in the literature for chemical space. We also introduce the concept of chemical multiverse as an alternative view of the chemical space and discuss it considering a related idea: consensus chemical space.

The full description of the project is freely available at: *Molecular Informatics*, 2022, in press. Open access:

https://onlinelibrary.wiley.com/share/GAMS9INEY4HDEABYSQ7G?target=10.1002/minf.202200116

XVII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica

C Á T E D R A S J U V E N I L E S

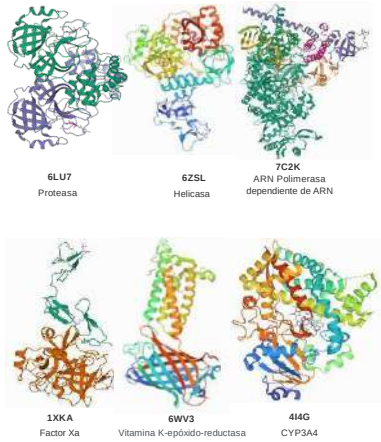
Reposicionamiento, cribado virtual y síntesis contra distintas proteínas de SARS-CoV-2 con potencial aplicación en pacientes con Enfermedad Renal Crónica que presenten prueba positiva para COVID-19

Ocampo-Néstor Ana Lilia[a], Perez-Navarro Monserrat[a] ; Medina-Hernandez Elba[a], Soriano-Ursúa Marvin[b],Valdez-Ortiz Rafael[a]*

Departamento de Nefrología, Hospital General de México[a]; Departamento de Fisiología, Escuela Superior deMedicina, IPN.

Objetivo: Recopilar una basta biblioteca de compuestos reportados como antivirales y aquellos fármacos con estructura análoga a ellos, para ser evaluados como fármacos reposicionables contra SARS-CoV2.Modelar y optimizar las estructuras de los ligandos, así como, realizar estudio de Anclaje o Docking molecularcon las enzimas proteasa, helicasa y polimerasa de SARS-CoV2 y con las proteínas reguladoras de lacoagulación la biblioteca de fármacos y calcular las propiedades fisicoquímicas de los compuestos propuestos, para así elegir a los que sean potencialmente fármacos biocompatibles y presenten menos toxicidad. Para finalmente realizar un cribado virtual de la biblioteca de compuestos para seleccionar aquellas potencialmentemás afines a los receptores de SARS-CoV2 y menos afines a las proteínas reguladoras de la coagulación para potencialmente emplearlos en protocolos clínicos en el Hospital General de México en pacientes con Enfermedad Renal Crónica que presenten prueba positiva para COVID-19. A demás, sintetizar compuestos boroderivados que han mostrado ser prometedores frente a las proteínas del virus SARS-CoV2.

Resultados



6LU7 (Proteasa)

No	Id	Nombre	Energía de unión	pkI
1	AM	Maraviroc	-10.77	7.9
2	X	Nelfinavir	-10.73	7.86
3	BH	Dasabuvir	-10.58	7.75
4	R	Indinavir	-10.35	7.59
5	BN	Elbasvir	-10.35	7.59

1XKA (Factor Xa)

No	Id	Nombre	Energía de unión	pkI
1	AM	Maraviroc	-10.35	7.59
2	R	Indinavir	-10.35	7.59
3	BH	Dasabuvir	-10.4	7.54
4	X	Nelfinavir	-11.15	8.18
5	BN	Elbasvir	-11.16	8.18

6ZSL (Helicasa)

No	Id	Nombre	Energía de unión	pkI
1	BN	Elbasvir	-10.27	7.52
2	X	Nelfinavir	-9.55	7
3	AM	Maraviroc	-8.67	6.36
4	BH	Dasabuvir	-8.67	6.35
5	R	Indinavir	-7.11	5.21

6WV3 (Vitamina K-epóxido-reductasa)

No	Id	Nombre	Energía de unión	pkI
1	R	Indinavir	-8.46	6.2
2	BN	Elbasvir	-10.33	7.57
3	AM	Maraviroc	-10.6	7.77
4	BH	Dasabuvir	-10.76	7.89
5	X	Nelfinavir	-11.23	8.23

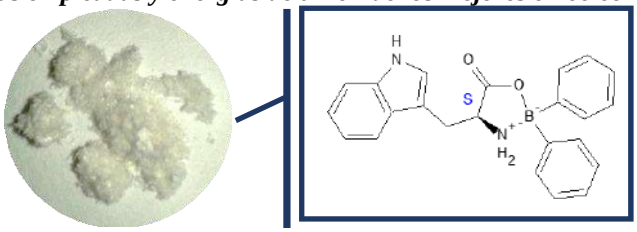
7c2k (ARN Polimerasa dependiente de ARN)

No	Id	Nombre	Energía de unión	pkI
1	R	Indinavir	-12.13	8.89
2	BN	Elbasvir	-10.68	7.83
3	AM	Maraviroc	-10.42	7.64
4	X	Nelfinavir	-9.41	6.89
5	BH	Dasabuvir	-9.16	6.71

4I4G (CYP3A4)

No	Id	Nombre	Energía de unión	pkI
1	X	Nelfinavir	-9.04	6.63
2	R	Indinavir	-9.1	6.67
3	BH	Dasabuvir	-9.31	6.83
4	AM	Maraviroc	-9.36	6.86
5	BN	Elbasvir	-10.27	7.53

Proteínas empleadas y energías de unión de los mejores cinco compuestos



Uno de los boroderivados sintetizados

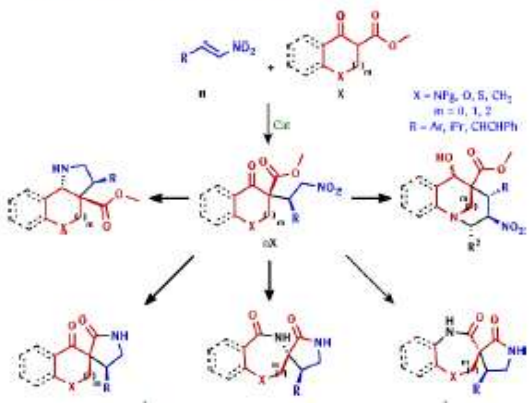
Conclusiones: El compuesto Maraviroc fue uno de los compuestos más prometedores en el estudio in sílico yactualmente ya se llevan a cabo protocolos de investigación clínica con él, los compuestos con mayor afinidada las proteínas virales también presentan afinidad por las proteínas reguladoras de la coagulación y los resultados de toxicidad teórica muestran a los compuestos más prometedores como no tóxicos.

Síntesis divergente de productos pseudonaturales a partir de aductos Michael quirales

Diego A. Cruz Aguilar, Dr. Marcos Hernández Rodríguez*

Los productos naturales son una fuente importante de moléculas biológicamente relevantes, sin embargo, la mayoría resulta difícil de obtener en cantidades que permitan su uso como fármacos.[1] La combinación de fragmentos de productos naturales por síntesis orgánica ha demostrado ser una excelente forma de generar nuevas estructuras que mantengan las características farmacológicas de los metabolitos secundarios.[1–3] Al no poder ser producidas por biosíntesis, esta nueva clase de moléculas han sido denominadas "Productos pseudonaturales" (PpN).[1] Notablemente, los PpN suelen ejercer actividades biológicas inesperadas, diferentes a las de los productos naturales que los originan.

Para este trabajo, ideamos que aductos Michael heterocíclicos nX, obtenidos mediante la adición organocatalítica de β-cetoésteres X a nitroalquenos n, fueran transformados en una serie de PpN derivados de diversos heterociclos, como piperidina, (iso)quinolina, (benzo)diazepina o morfolina; combinados, por fusiones laterales o espiro, con pirrolidi(no)na mediante la manipulación de sus diferentes grupos funcionales hacia una síntesis divergente (Esquema 1).



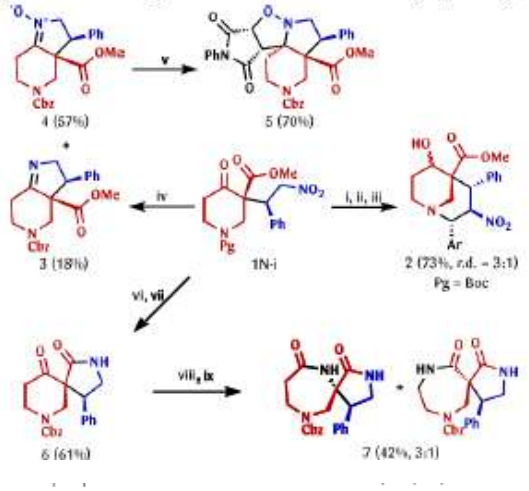
Esquema 1. Generación de aductos Michael y su posterior transformación adiversos productos pseudonaturales.

Las moléculas generadas contribuirán a explorar el espacio químico biológicamente relevante, además de ayudar a elucidar el efecto que tienen los regioisómeros, el cambio de átomo y el diferente tamaño de un anillo sobre la actividad biológica de un posible fármaco. Además, poseen propiedades fisicobioquímicas deseables para funcionar como puntos de partida hacia el desarrollo de fármacos, tales como cumplir las reglas de Lipinski, tener una mayor tridimensionalidad de lo habitual, así como grupos funcionales adecuados para que su actividad farmacológica pueda ser optimizada.[4-6]

Para la obtención de los aductos Michael, estudiamos la reacción organocatalítica con diferentes nitroalquenos y cetoésteres carbocíclicos y heterocíclicos de N, O y S. Se observaron resultados muy robustos con 10 nitroalquenos (hetero)aromáticos y alifáticos. En cuanto a los cetoésteres, se apreciaron buenos resultados, dependientes del tamaño anular, teniendo un mejor desempeño los sistemas no benzofusionados. Por lo tanto, se lograron obtener 17 aductos Michael, derivados de piperidina, quinolina, tiano, azepina, pirrolidina, furano y tiofeno de manera estereoselectiva.

Esquema 2. Adición de Michael promovida por la escuaramida A.

Finalmente, la manipulación selectiva de los diferentes grupos funcionales permite generar 6 diferentes productos pseudonaturales a partir de cada aducto obtenido (Esquema 3).



Esquema 3. Transformaciones efectuadas sobre los aductos Michael. Condiciones de reacción: i) $NaBH_4$, MeOH/THF; ii) $HCl_{(conc.)}$, PhMe; iii) ArCHO, NaOAc, EtOH; iv) Zn, AcOH, THF/MeOH; v) Ph-maleimida, PhMe; vi) $NaBH_4$, MeOH/THF luego AcOH, Zn; vii) PCC, KAc, $MgSO_4$, DCM; viii) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcONa, $EtOH/H_2O$, después TsCl, DMAP, TEA, DCM; ix) H_2O/MeCN/Piridina/DMSO.

En conclusión, se desarrollaron metodologías sintéticas que permitirían producir hasta 612 moléculas quirales con características fisicobioquímicas similares a las de los productos naturales (productos pseudonaturales). La síntesis es estereoselectiva gracias a que los precursores clave son productos de la adición de Michael promovida por organocatálisis bifuncional enlace de hidrógeno – base de Brønsted.

(1) *Nat. Chem.* **2020**, *12* (3), 227–235. (2) *Cell Chem. Biol.* **2019**, *26* (4), 512-523. (3) *Nat. Chem.* **2018**, *10* (11), 1103–1111.
(4) *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (7), 3381–3394. (5) *RSC Med. Chem.* **2021**, *12* (3), 321–329. (6) *Drug Discov. Today Technol.* **2021**.

EMISIÓN DE ESTADO DUAL: TIAZOLES NO SIMÉTRICOS 2,5-DISUBSTITUIDOS CONARQUITECTURA DONADOR-ACEPTOR-DONADOR

José L. Belmonte-Vázquez **& Braulio Rodríguez-Molina**
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito

La síntesis de compuestos fluorescentes o fluoróforos que posean excelente emisión tanto en disolución como enestado sólido, conocidos como Dual-State Emitters (DSE, por sus siglas en Inglés) es de gran importancia debidoal gran número de aplicaciones que pueden visualizarse.[1] Por ejemplo, se ha previsto su uso en diodos de emisiónde luz blanca (WOLEDs),[2] celdas fotovoltaicas y transistores orgánicos emisivos (OFETs).[3] El diseño estructural para preparar este tipo de compuestos juega un papel muy importante, pues se requieren conformaciones moleculares con torsión moderada, el uso de cadenas alifáticas y la incorporación de grupos voluminosos que favorezcan la emisión dual.[4] El uso de arquitecturas Donador-Aceptor-Donador también es una característica recurrente en este tipo de compuestos, ya que permite disminuir la banda energética y provoca desplazamiento del máximo de emisión a longitudes de onda mayores .[5] En el presente trabajo, se preparó una familia de fluoróforos DSE con carbazol o difenilamina como grupos donadores. Para lograrlo, se empleó una reacción catalizada por rodio[6] formando un anillo de tiazol, el cual actúa como fragmento aceptor (Figura 1). y se incorporaron grupos *O*-alquílicos para determinar la presencia del fenómeno de autoaislamiento.

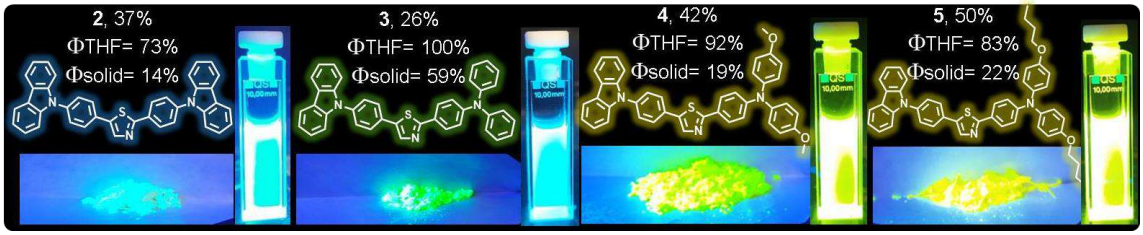


Figura 1. *Fotografía de los compuestos* ***2*** *–* ***5*** *en disolución y estado sólido con sus respectivos renimientosquímicos y cuánticos en ambos estados.*

Al determinar las propiedades fotofísicas, se observaron desplazamientos de Stokes de 128 nm para los compuestos **4** y **5**, con rendimientos cuánticos en disolución del 92% y 100% para los compuestos **3** y **4**, respectivamente, todo esto en THF. Al llevar a cabo la medición en 13 diferentes disolventes, se observaron desplazamientos batocrómicos en los compuestos **3 - 5** conforme la polaridad del disolvente incrementa. Adicionalmente, al evaluar su comportamiento en medios acuosos (mezclas de THF:H_2O) se observó que la presencia de las cadenas alifàticas provocan un aumento en la intensidad de emisión en fracciones de agua mayores a 60%, caso contrario a los compuestos **2** y **3**, los cuales no presentan cadenas *O*-alquílicas. Al evaluar el comportamiento en medios viscosos (MeOH:Glycerol), se observó que el incremento en la restricción del movimiento en el compuesto **5**, genera un aumento en la intensidad de emisión sugiriendo que las cadenas

alifàticas presentan altos grados de movilidad, el cual es posible restringir al aumentar la fracción de glycerol. Estos resultados nos permiten entender de mejor forma como el uso de cadenas alquílicas tienen un efecto positivoen el fenómeno de autoaislamiento y contribuir al diseño y preparación de nuevos compuestos con emisión dual, los cuales pueden ser utilizados en el desarrollo de nuevas aplicaciones en el futuro

Referencias

1. a) Belmonte-Vázquez, J. L.; Amador-Sánchez, Y. A.; Rodríguez-Cortés, B. *Chem. Mater*. **2021**, *33*, 7160-7184.

b) Rodríguez-Cortés, L. A.; Navarro-Huerta, A.; Rodríguez-Molina, B. *Matter*. **2021**, *4*, 2622-2624.

2. Godugu, K.; Shaik, S.; Pinjari, M. K. M.; Gundala, T. R.; Subramanyam, D. V. C.; Loka, s. S.; Divi, H.; Venkatramu, V.; Nallagondu, G. R. *Dyes Pigm*. **2021**, *187*, 109077.

3. a) Mishra, A.; Fischer, M. K. R.; Bäuerle, P. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2009**, *48*, 2474–2499.

4. a) Qiu, Q.; Xu, P.; Zhu, Y.; Yu, J.; Wei, M.; Xi, W.; Feng, H.; Chen, J.; Qian, Z. *Chem. Eur. J*. **2019**, *25*, 15983–15987. b) Tu, Y.; Zhao, Z.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *Natl. Sci. Rev*. **2021**, *8*, nwaa260. c) Zhang, Y.; Qu, Y.; Wu, J.; Rui, Y.; Gao, Y.; Wu, Y. *Dyes Pigm*. **2020**, *179*, 108431.

5. a) Zhang, Y.; Qu, Y.; Wu, J.; Rui, Y.; Gao, Y.; Wu, Y. *Dyes Pigm*. **2020**, 179, 108431. b) Xu, Y.; Ren, L.;

Dang, D.; Zhi, Y.; Wang, X.; Meng, L. *Chem. Eur. J*. **2018**, *24*, 10383–10389; c) Qu, S.; Lu, Q.; Wu, S.; Wang, L.; Liu, X. *J. Mater. Chem*. **2012**, *22*, 24605–24609.

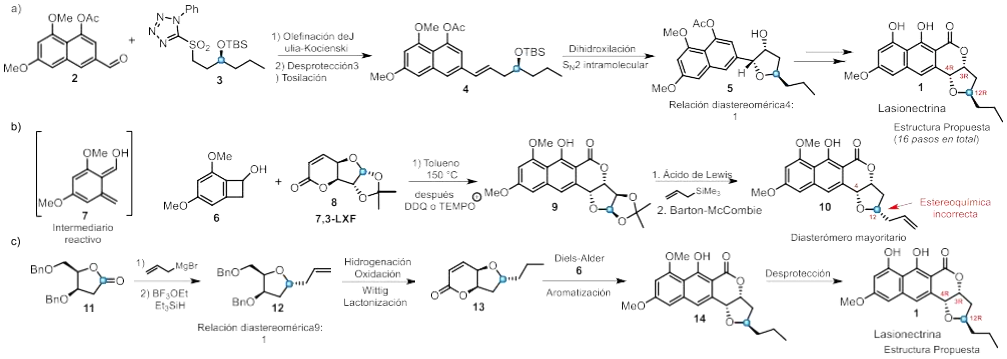
6. Miura, T.; Funakoshi, Y.; Fujimoto, Y.; Nakahashi, J.; Murakami, M. *Org. Lett*. **2015**, *17*, 2454-2457

Nueva aproximación a naftopironas quirales para la síntesis estereoselectiva del antimalárico lasionectrina

Pedro López Mendoza y Fernando Sartillo Piscil

La lasionectrina (**1**) es una naftopironanona quiral aislada en 2012 por Reyes y colaboradores a partir de la fermentación del hongo *Lasionectria sp.* Estudios *in vitro* mostraron que la lasionectrina pose actividad biológica contra *Plasmodium falciparum* Pf3D7, el parásito causante de la malaria en humanos. La estructura molecular propuesta por Reyes presenta un sistema complejo *cis*-fusionado entre una naftopironanona con un anillo de tetrahidrofurano, y una configuración absoluta *R* en todos sus centros quirales. En 2015, Brimble reportó la primera síntesis total y revisión estructural de la lasionectrina a partir de una estrategia convergente utilizando como pasos claves a una reacción de olefinación de Julia-Kocienski para unir los fragmentos **2** y **3**, preparados en 5 y 4 pasos, respectivamente, y una dihidroxilación de Sharpless de la olefina **4** (Esquema 1a). Sin embargo, la construcción del anillo de tetrahidrofurano fue problemática ya que la generación de quiralidad en C2 del tetrahidrofurano **5** fue poco estereoselectiva, generando así una mezcla de diastereoisómeros en C-3 y C-4 del precursor de la lasionectrina. Así, Brimble y colaboradores accedieron a la (-)-lasionectrina en 16 pasos. Ellos plantearon que la estructura propuesta por Reyes y colaboradores es en realidad el enantiómero de la lasionectrina natural.

En el presente trabajo se reporta una nueva estrategia sintética para acceder a la estructura base de la lasionectrina, empleando como etapa clave un proceso secuencial de dos etapas que involucra una cicloadición Diels-Alder entre el benzociclobutenol **6** (*i.e.*, equivalente sintético *o*-quinodimetano **7**) y la lactona **8**, seguida de una aromatización oxidativa del correspondiente aducto con DDQ o TEMPO$^+$. Con esta nueva aproximación se accedió al sistema tetracíclico de la lasionectrina de forma directa, disminuyendo considerablemente el número de pasos con respecto a la síntesis de Brimble (más del 50%). Además, bajo el concepto del *Chiron Approach*, el uso del "quirón **7**" proveniente de la D-glucosa, permitió la asignación inequívoca de los centros quirales presentes en la lasionectrina natural. Sin embargo, aunque la primera aproximación entre **6** y **8** nos permitió la construcción de la estructura molecular principal de la lasionectrina (**9**), la generación del centro quiral en C-12, a través de una *C*-allilación de **9**, generó al diastereoisómero incorrecto **10**. Por tanto, tuvimos que introducir la cadena propílica de diferente manera. En consecuencia, se empleó una reacción de *C*-glicosilación diastereoselectiva de Kishi sobre el "quiron **11**" obteniendo así el diastereómero 1,3-*trans* requerido **12** en una relación 9:1. Una vez resuelto el problema de la estereoquímica en C-12, se preparó la lactona **13**, a través de una secuencia de 3 reacciones y una sola operación cromatográfica. Finalmente, la cicloadición de Diels Alder-aromatización dio lugar a la formación del intermediario final **14** reportado por Brimble, logrando así la síntesis formal de la estructura de la lasionectrina propuesta por Reyes.



Esquema 1. a) Síntesis total de la Lasionectrina reportada por Brimble. b) Estrategia inicial para la síntesis de la Lasionectrina. c) Estrategia final para la síntesis de la Lasionectrina.

En resumen, la presente síntesis no solo permitó el rápido acceso a un producto natural complejo, sino que también crea una avenida de rápido acceso a una gran variedad de productos naturales que contienen el esqueleto naftopirano y que son altamente bioactivos en contra de bacterias resistentes a antibióticos comerciales.

C A R T E L E S

CARTEL	AUTORES	TRABAJO
4	**Alam Yair Hidalgo de los Santos**, Manuel Velasco Ximello, Eduardo Sánchez-Lara. Abraham Gómez Rivera, Oswaldo Ignacio Hernández Abreu, Nancy Romero-Ceronio, Carlos E. Lobato García	Síntesis, estructuras cristalinas y propiedades moleculares de tres dinitrochalconas
5	**Jair García-Méndez**, María Antonieta Fernández-Herrera	Síntesis de ésteres derivados del ácido cólico asistida por microondas y su aplicación en la obtención de organogeles
8	**Zuleyma Martínez-Campos**, Susana T. López-Cortina. Eugenio Hernández-Fernández	Síntesis y caracterización fotofísica de nuevos alfa-aminofosfonatos y ácidos alfa-aminofosfónicos monohidrolizados
9	**Diana Lizzette Montalvo-Guerrero**, Jesús Sandoval-Ramírez, Ma. Guadalupe Hernández-Linares, María Antonieta Fernández-Herrera	Síntesis y caracterización de lactonas bisnorcolánicas a partir de estructuras 22-oxocolestánicas
10	**Andrea Minutti**, Dra. Gabriela Huelgas, Dr. Mario Sánchez, Dra. Cecilia Anaya	Reacción asimétrica de nitro-adición de Michael catalizada por la tiourea-*L*-prolinamida quiral
11	**América Anette Garache Rodríguez**, **María Fernanda Espinoza Pérez**, Teresa Pacheco-Álvarez, Ángel Mendoza, Luis Ortiz-Frade, Vladimir Carranza Téllez y Víctor Gómez Calvario	Síntesis y caracterización de una hidrazona derivada de 4-dimetilaminobenzaldehído
13	**Melisa Guadalupe García Hernández**, **Arturo Puga Pérez**, Teresa Pacheco-Álvarez, Ángel Mendoza, Luis Ortiz-Frade, David Miguel Aparicio Solano y Jacqueline Jiménez Hernández	Estudio de la reacción entre 2-4 dinitrofenilhidrazina y benzofenona para la obtención de una hidrazona

14	**Ingrid Michelle Oliva Jiménez, Gonzalo Villegas García**, Teresa Pacheco-Álvarez, Alfonso Barona, Ángel Mendoza, Luis Ortiz-Frade y Jorge R. Juárez Posadas.	Obtención de una hidrazona a partir de hidrazina dihidroclorada y 4-dimetilaminobenzaldehído
15	**Mario Alejandro López Castillejos**, **Gaspar Aké Uh**, Rolando David Cáceres Castillo, Gonzalo Joaquín Mena Rejón	Síntesis de un alcohol propargílico derivado de tiazol
16	**María G. De los Santos**, Esaú Ruiz-Sánchez, Marcos Cua Basulto, Adolfo López-Torres, Jesús Sandoval-Ramírez, María A. Fernández-Herrera.	Pirroles esteroidales: una alternativa para la síntesis de promotores de crecimiento vegetal
17	**Cecilia Gabriela Barragán Mares** , Héctor García Ortega, Armando Pineda Contreras	Síntesis y caracterización de chalconas derivadas de tereftaldehído para su uso como fragmentos de moléculas hibridas
18	**Salma Elisa Mora-Rodríguez**, Dra. Selene Lagunas Rivera, Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara, Dr. Marco García Revilla.	Síntesis de Heterociclos con Potencial Actividad Fotocatalizadora
19	**Luis Felipe Jiménez-Contreras**, María G. De los Santos, Jesús Sandoval-Ramírez, María Antonieta Fernández-Herrera	Síntesis de una cadena 27-norcolestánica mediante la escisión de un enlace C-C de aldehído
20	**Alan Rivera Beltrán**, Paola Elizabeth Sánchez Portillo, Victor Barba López.	Formación de ésteres de boro y aductos N→B con sistemas π-conjugados
21	**Diana Laura Delgado Barrera**, Paola Elizabeth Sánchez Portillo, Victor Barba López	Análisis Estructural De Complejos Ácido Borónico – Ácido Carboxílico.
22	**Fernando Delgado Ocampo**, Victoria González Flores, Victor Barba López	Formación y análisis de ésteres borónicos empleando diferentes alcoholes
23	**Moisés Humberto Alejandro Broca**, Ever A. Blé González, Quirino Torres Sauret, Miguel Ángel Vilchis Reyes	Síntesis de un derivado azo a partir de aminochalcona y ácido salicílico, como potencial profármaco
24	**Andrea Michell Martínez Corral**, Ma de Lourdes Ballinas Casarrubias, Samuel Pérez Vega, Gerardo Zaragoza Galán, David Chávez Flores	Síntesis enzimática enantioselectiva de auxiliares quirales a partir de estireno
25	**Luis Alejandro Suastegui Blancas**, Paola Elizabeth Sánchez Portillo, Victor Barba López	Analisis de reactividad de derivados de anilina con 2,6 piridincarboxialdehído

26	**Luis Felipe Jiménez-Contreras,** María Antonieta Fernández-Herrera, Elsy María Rosales Uc, Francisco Gilberto Herrera-Chalé	Extracción de alginato de sodio del sargazo de las costas de Yucatán y su aplicación en la síntesis de hidrogeles
28	**Lidia Gabriela Felipe Zaragoza**, Omar Viñas Bravo, Roxana Martínez Pascuala y Lemuel Pérez Picaso	Extracción de lignina de la cáscara de la semilla de *Hevea brasiliensis Müll.* Arg por el método organosolv asistido por ultrasonido
29	**María Eugenia Mendoza Jasso**, Jaime Pérez Villanueva, Martín González Andrade, Francisco Palacios Espinosa, Olivia Soria-Arteche, Francisco Cortés Benítez	Síntesis de nuevos derivados de ácido litocólico como agentes antidiabéticos y antiobesidad
30	**Rosa Isela Martínez Lara**, Penélope Merino Montiel, Sara Montiel Smith, José Luis Vega Báez, Óscar López López	Híbridos ácido oleanólico-cumarinas con potencial actividad anticancerígena
31	**Víctor Manuel Pérez Piña**, Iván Omar Romero Estudillo, José Mario Ordoñez Palacios, Irma Linzaga Elizalde	Síntesis de oxazoles fosforilados 2-sustituidos
32	**Héctor M. Heras-Martínez**, Blanca E. Sánchez-Ramírez, Linda Landeros-Martínez, Víctor H. Ramos-Sánchez, David Chávez-Flores	Diseño, síntesis y evaluación de derivados de ftalimida y su efecto en la modulación de la apoptosis en células de cáncer de colon CACo-2
33	**Diter Augusto Miranda Sánchez**, Carlos H. Escalante, Damian A. Madrigal, Francisco Delgado y Joaquín Tamariz	Síntesis de pirrolo[1,2-*a*]pirazinas vía ciclación de 2-formilpirroles con funcionalidad enaminónica
34	**Ana Luisa Chávez-Hernández** y José L. Medina-Franco	HANNA: Una huella digital molecular basada en productos naturales y quiralidad utilizando un algoritmo de inteligencia artificial
35	**Angel G. Espino-Avila**, Héctor M. Heras-Martínez, Ximena Castro-Reyes, Sergio A. Ochoa-Casas, Reyna G. Ramírez-González, Andrea M. Martínez-Corral, David Chávez-Flores, Alejandro B.	Síntesis, análisis y canon del inédito y Prometedor fármaco anticancerígeno
36	**Ángel Ramírez-Trinidad**, Karol Carrillo-Jaimes, María T. Ramírez-Apán, José A. Rivera Chávez, Eduardo Hernández-Vázquez	Alquenilimidazo[1,2-*a*]pirimidinas: síntesis y evaluación citotóxica y antimicrobiana
37	**Eddy Ivanhoe Jiménez Gutiérrez**, Margarita Cantú-Reyes, Miguel Flores-Ramos, Carlos A. Román-Chavarría,	Resolución Cinética Dinámica de Azlactonas por Tioureas Bifuncionales con grupos α-Trifluorometilo o Metilo

	Howard Díaz-Salazar, Marcos Hernández-Rodríguez	
38	**Nohemi Elizabeth Reaza Villalobos**, Francisco Javier Zavala Díaz de la Serna, Héctor Alfredo López Aguilar, María del Rosario Peralta Pérez, David Chávez Flores, Iván Salmerón Ochoa	Determinación de material oleoso y COPs en sargazo y digestato del sargazo
39	**Luis Fernando Martínez Morales**, Ever A. Blé González, Carlos E. Lobato, Abraham Gómez R., Manasés González C., Maribel Herrera R.	Caracterización y evaluación antiinflamatoria de hojas *Gliricidia sepium*
40	**Víctor Natanael Rivera-Ramírez**, Luis Castrejón-Flores; Stephany Gonzalez Gonzalez, Ángel Zamudio-Medina	Diseño, síntesis y citotoxicidad celular de compuestos organofosforados candidatos como posibles antivirales y antitumorales
41	**Juan Carlos Morales Solís**, Rubén Oswaldo Argüello Velasco, Mario Ordoñez	Síntesis estereodivergente de los análogos fosfónicos y fosfínicos del ácido *cis*- y *trans*-4-hidroxipipecólico
42	**Fernanda Nirvana Mejía Gómez**, José Ángel Zamudio Medina, María Guadalupe Ramírez Sotelo	Síntesis, caracterización y estudio de acoplamiento molecular de nuevos fosforamidatos candidatos antagonistas al SARS-CoV-2
44	**Gaspar Maravilla-Moreno**, Alberto Marbán-González, Mario Ordóñez, José Luis Viveros-Ceballos	Síntesis Asimétrica de Análogos de Fosfoprolina (Pro^{p}) Bicíclicos [*c*]-Fusionados
45	**Ximena Castro Reyes**, Héctor M. Heras Martínez, Sergio A. Ochoa Casas, Reyna G. Ramírez González, Ángel G. Espino Ávila, David Chávez Flores	Síntesis y modelado molecular de 2-(benzo[d]tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona y 2-(tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona)como potenciales agentes anticancerígenos.
46	**David Chávez-Flores,** Alejandro Vega-Ríos, Alejandro Camacho-Dávila, Víctor Hugo Ramos-Sánchez, y Alejandro Bugarin	Epoxidación enzimática de ácidos grasos vegetales y su aplicación como plastificante de PLA
47	**Angélica Lechuga-Millán**, Diego I Figueroa-Figueroa, Francisco Hernández-Luis.	Análisis *in silico* de propiedades de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicológicas (ADMET) de derivados de quinazolinas.
48	**Osvaldo León de la Cruz**, María Guadalupe Ramírez Sotelo, Ángel Zamudio Medina, Mónica Irlanda García Aranda.	Síntesis y caracterización de nucleótidos Fosforilados como posibles inhibidores Antidiabéticos y del sars-cov-2

49	**Gregorio Humberto Villarreal Quiroga**, Zuleyma Martínez Campos, Israel A. López Hernández, Susana Thelma López Cortina, Perla Elizondo Martínez, Eugenio Hernández Fernández	Síntesis de benzotriazolil-oxadiazoles α,β-insaturados vía microondas y determinación de sus propiedades fotofísicas
50	**Sergio Asahel Ochoa Casas**, Héctor M. Heras Martínez, Ángel G. Espino Ávila, Reyna Guadalupe, Víctor H. Ramos-Sánchez, Ximena Castro Reyes, David Chávez-Flores	Síntesis y caracterización de derivados terpénicos de ftalimida y su estudio en el acoplamiento molecular a las enzimas COX-2.
51	**Abraham Gutiérrez-Hernández**, José Luis Medina-Franco, Emanuel Hernández-Núñez, Gloria Ivonne Hernández-Bolio, Emanuel Gaona-Tovar, Samuel Estrada-Soto, Gabriel Navarrete-Vázquez	Síntesis, biosimulación y evaluación farmacológica *ex vivo* de bencimidazoles con efecto vasorrelajante
52	**Reyna Guadalupe Ramírez González**, Héctor M. Heras M. Sergio A. Ochoa C., Ximena Castro R., Andrea M. Martínez, David Chávez Flores	Síntesis y valoración de derivados de la Ftalimida como agentes antiproliferativo de células cancerígenas y su efecto en proteína TGF-β.
53	**Marcos Ricardo Bahena Villarreal**, Blanca M. Muñoz Flores, Víctor M. Jiménez Pérez	Síntesis Verde de BOSCHIBA y su aplicación como tinta fluorescente
54	**Héctor Gustavo Ruiz-Ponce**, Mario Ordóñez, José Luis Viveros-Ceballos.	Síntesis Estereoselectiva del Ácido Octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-fosfónico *cis*-Fusionado.
55	**Arturo Coaviche-Yoval**, Ricardo Tovar-Miranda, Erik Andrade-Jorge, José G. Trujillo-Ferrara	Síntesis y evaluación *in vitro* de benzofuranos 2,3-disustituidos como potenciales agentes terapéuticos para el Alzheimer
56	**Isaí Flavio López Márquez**, Alexis Rodríguez Reséndiz, Salvador Pérez Estrada, Rosa Ángeles Vázquez García, Heraclio López Ruíz, Susana Rojas Lima	Aplicación de la reacción de Duff en la síntesis y funcionalización de *bis*-benzoxazoles
57	**Tomasa Rodríguez Tzompantzi,** Silvano Cruz Gregorio, Fernando Sartillo Piscil, Leticia Quintero Córtez, Rosa Luisa Meza León	Síntesis de furanos polisustituidos a partir del precursor común derivado del Quirón 7,3-LXF

58	**Roberto Israel Hernández-Benítez**, José Luis Viveros-Ceballos, Mario Ordóñez	Síntesis estereoselectiva de ácidos aminofosfónicos bicíclicos *trans*-[*b*]-fusionados
59	**Alexis Rodríguez Reséndiz**; Isaí Flavio López Márquez, Heraclio López Ruiz; Susana Rojas Lima; Salvador Pérez Estrada	Síntesis de benzoxazoles y su funcionalización mediante reacciones de acoplamiento cruzado de Sonogashira
60	**Juan Pablo Aguilar-Barrientos**, María Antonieta Fernández-Herrera, Máximo Antonio Pech-Canul.	Inhibidores de corrosión orgánicos derivados de sistemas colestánicos y ácido cólico para acero al bajo carbono
61	**Gabriela Huelgas**, Mildred López, Mario Sánchez, Cecilia Anaya	Síntesis de una nueva bisprolinamida con estructura 1,2-*cis*-diamina y su aplicación en síntesis asimétrica.
62	**L.F. Samantha Juárez Cruz**, L.F.Martín Mundo Campuzano, Dr. Emanuel Hernández Nuñez, Dr. Rodrigo Aguayo Ortíz, Dr. Samuel Estrada Soto, Dr. Gabriel Navarrete Vázquez	Diseño y Síntesis de Barbituratos e Hidantoínas con Afinidad Dual Sobre Blancos Terapéuticos Relacionados con Diabetes
63	**Eugenio Hernández Fernández**, Miguel Ángel Aztatzi Mendoza, Israel A. López Hernández, Zuleyma Martínez Campos, Susana Thelma López Cortina, María Guadalupe Sánchez Anguiano, José Luis Maldonado, David J. Michaelis	Síntesis, caracterización estructural y propiedades ópticas de benzotriazolil-vinil anilinas D-π-A
64	**Dácil Hernández**, Marina Porras, Alicia Boto	Doble Funcionalización del Aminoácido Hidroxiprolina para la Síntesis de Aminas Enantiopuras, Derivados de Aminoácidos y Péptidos Modificados
65	**Norma Angélica Hernández Martínez**, Samuel Enoch Estrada Soto, Julio César Almanza Pérez, Emanuel Hernández Núñez, Gloria Ivonne Hernández Bolio, Juan Gabriel Navarrete Vázquez	Diseño y síntesis de ácidos 3-(2-Ariloxifenil)propenóicos con acción Antihiperglucémica
66	**M.C. Alexis Hernández Guadarrama**, Dra. Irma Linzaga Elizalde, Dra. Angelica Berenice Aguilar Guadarrama, M.F. Mónica Aideé Díaz Román	Síntesis de α-metilen-γ-lactamas y estudios de actividad antiinflamatoria
67	**Rubén Oswaldo Argüello Velasco**, Teodoro Miranda-Blancas, Mario Ordóñez	Síntesis de los ácidos *cis*- y *trans*-4-hidroxi-1,2,3,4-tretrahidroquinolin-2-fosfónicos y *cis*- y *trans*-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-fosfínicos

68	**Raúl Omar Salazar Martínez**, Alicia Boto, Dacíl Hernández, Ivan Romero Estudillo	Análisis predictivo y síntesis de nuevos α-aminofosfonatos conformacionalmente restringidos como potenciales inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV
69	**Beatriz A. Carrillo-Olivas**, Karla A. Talamantes-García, Alejandro A. Camacho-Dávila, David Chávez-Flores	Síntesis y evaluación de triacetin como aditivo de biodiesel obtenido de aceite residual.
70	**Hugo Casas Morales**, A. Boto, D. Hernández, I. Romero Estudillo	Procesos secuenciales para la obtención de híbridos peptídicos como potenciales agentes antimicrobianos
71	**Zuleyma Martínez-Campos**, Luis Fernando Gámez-Bustos, Susana T. López- Cortina, Eugenio Hernández-Fernández	Síntesis, caracterización estructural y propiedades fotofísicas de acrilonitrilos luminiscentes
72	**Fredy Geovannini Morales Palacios**, Pedro Navarro Santos, Pablo López Albarrán, José Guadalupe Rutiaga Quiñones, Rafael Herrera Bucio	Estudio mediante docking molecular del flavonoide de origen natural aliodorin vs medicamento imatinib sobre la oncoproteina BCR-ABL1
73	**Elizabeth Anahí Rebolledo Salgado**, Mario Ordóñez Palacios e Ivan Romero Estudillo	Estrategias para la síntesis de oxazolinas fosforiladas 2-sustituidas
74	**Stephany Gonzalez Gonzalez**; Ángel Zamudio-Medina; María Guadalupe Ramírez Sotelo	Síntesis de nuevos organofosforados análogos de la n-arilpiperazina y n-dopamina como posibles antineoplásicos
75	**Eduardo Jovany López Sarmiento**, Alexis Rodríguez Reséndiz, Isaí López Márquez, Salvador Pérez Estrada, Susana Rojas Lima, Heraclio López Ruiz	Búsqueda de una nueva metodología para la reacción tipo “click”
76	**Edson Barrera Chavarria**, Carlos H. Escalante Pérez, Brenda E. Reyes, Francisco Delgado y Joaquín Tamariz.	Preparación y aplicaciones sintéticas de hidantoínas
77	**Ailyn Natalia García González**, Carlos H. Escalante, Elvia Becerra Martinez, Edson Barrera Chavarría, Francisco Delgado Reyes y Joaquín Tamariz Mascarúa	Formil-enaminonas exocíclicas de 2-oxazolidinonas en la síntesis de indoles por anillación catalizada por paladio
78	**Cariño Moreno Jorge Jairo**, Maria Guadalupe Ramirez Sotelo, Ángel Zamudio-Medina	Síntesis, caracterización y estudios In silico de nuevas arilpiperazinas fosforilados como ansiolíticos
80	**Juan Carlos Jiménez-Cruz**, Pedro Navarro-Santos, Ramón Guzmán-Mejía, Hugo Alejandro García-Gutiérrez, Janett Betzabé González Campos, y Judit A Aviña-Verduzco.	Uso del catalizador $PdCl_2$•$Glicina_2$ en la síntesis de nuevos antiinflamatorios no esteroideos y su estudio de acoplamiento molecular

81	**Vanessa Chávez Heredia**, David Chávez Flores	Evaluación de especies químicas orgánicas e inorgánicas en material particulado: Distrito Uranífero Peña Blanca, Chihuahua
83	**Julio César Flores Reyes**, Bertha Daniela Barrios Campos, Eduardo González Zamora, Alejandro Islas Jácome	Síntesis de un pirazolo-oxazol vía una reacción de multicomponentes tipo Ugi-Zhu
84	**Julio C. Flores Reyes**, Ivette Morales Salazar, Flora P. Montes Enríquez, Carlos E. Garduño Albino, Eduardo González Zamora, Alejandro Islas Jácome	Síntesis de una *bis*-tienil-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona vía Reacciones de Multicomponentes tipo Ugi-Zhu
85	**Rodrigo Eduardo Sequeda-Bravo**; Guillermo Ramírez-Galicia	Formación de puentes de hidrógeno entre derivados del ion guanidinio y el grupo fosfato. Estudio computacional
86	**Carlos Daniel García-Mejía**, Ángel Ramírez-Trinidad, César E. Tovar-Román, José A. Rivera-Chávez, Eduardo Hernández-Vázquez	Síntesis de 3-arilamino-2-estirilimidazo[1,2-*a*]pirimidinas con potencial actividad antimicrobiana.
90	**Karen Areli Guarneros Cruz**, Julio Romero Ibañez, Silvano Cruz Gregorio, Leticia Quintero Cortes, Fernando Sartillo Piscil	En ruta hacia flavoalcaloides vía de un arreglo de Claisen de arilvinileteres piperidínicos
91	**Irma Núñez Méndez**, Delia López Velázquez, David Alejandro Flores Pérez	1,4-Fenilendialilcarbonato, posible precursor de policarbonatos de tipo lineal o tridimensional
92	**Stephanie García Zavala**, Ramón Guzmán Mejía, Hugo García Gutiérrez, J. Betzabé González Campos, Yliana López Castro, Judit A. Aviña Verduzco	Síntesis, caracterización estructural y análisis de la estructura cristalina del ácido 3-(4-isobutil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)propanoico
94	**Michelle Acosta**, Mauricio Ayala, Maritza Álvarez, Josué Juárez, Karen Ochoa, Viviana Reyes	Obtención de nuevos ligantes derivados de benzimidazol y su evaluación como agentes antimicrobianos
95	**Miguel Alberto Flores Ortiz**, Andrés Aguilar-Granda	Automatizando la síntesis de moléculas orgánicas implementando un microordenador
96	**Victoria Rodríguez-Tzompantzi**, Silvano Cruz-Gregorio, Fernando Sartillo-Piscil, Rosa Luisa Meza León.	Arreglo tipo Newman-Kwart en 1,3-*O*-aril tiocarbonatos cíclicos de seis miembros derivados de xilofuranosas.
97	**Jesús A. Lara Cerón** y Roberto Flores Moreno.	Análisis teórico de reactividad de puntos cuánticos de carbono quirales.
98	**Jaime Pérez Villanueva**, Lilián Yépez Mulia, Karen Rodríguez Villar, Francisco Cortés Benítez, Juan Francisco Palacios Espinosa, Olivia Soria Arteche	Cribado virtual basado en el ligando de fármacos con potencial actividad giardicida
99	**Eliseo Rosalio López López**, Andrés Aguilar-Granda	Escuaraínas como plantillas para la generación de moléculas funcionales: síntesis y caracterización

100	**Perla Islas Jácome**, David Aguayo Tabares, Alejandro Islas Jácome, Eduardo González Zamora	Síntesis de una triazol-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona vía reacciones de multicomponentes tipo Ugi-Zhu
101	**Perla Islas Jácome,** Roberto E. Blanco Carapia, Enrique A. Aguilar Rangel, Alejandro Islas Jácome, Eduardo González Zamora	Síntesis de tetrazoil-pirrolo [3,4-*b*] piridin-5-onas vía reacciones multicomponentes
102	**Diana Monserrat Roldán Marchán**, Karen Rodríguez Villar, Francisco Cortes Benítez, Félix Matadamas Martínez, Juan Francisco Palacios Espinosa, Olivia Soria Arteche, Jaime Pérez-Villanueva	Acoplamiento molecular, síntesis y evaluación citotóxica de aminas derivadas de combretastatina A-4
103	**Arturo Mejía Galindo**, Rubén O. Torres-Ochoa	Estudio de la reacción entre *O*-acilcetoximas y compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos
104	**Reyna Zeferino-Díaz**, Raúl Velasco-Azorsa, Heraclio López-Ruiz, Susana Rojas-Lima, Ignacio Cid del Prado-Vera, Raquel Alatorre-Rosas, Eleuterio Burgueño-Tapia, J Martín Torres-Valencia	Furanoeremofilanos y su actividad nematicida en Meloidogine icognita y Nacobbus aberrans
105	**Karen Rodríguez Villar**, Gabriela Karen Rey, Francisco Cortés Benítez, Juan Francisco Palacios Espinosa, Olivia Soria Arteche, Jaime Pérez Villanueva	Evaluación *in silico* de la quimioteca N015 sobre la enzima PARP1 por acoplamiento molecular
107	**Jovita Lucero Ruiz García**, Jaime Pérez Villanueva, Félix Matadamas Martínez, Juan Francisco Cortés Benítez, Juan Francisco Palacios Espinosa y Olivia Soria Arteche	Síntesis de derivados de indazol diseñados a partir de celecoxib y combretastatina A4
108	**Julio Alberto Almendarez Ovalle**, Víctor M. Jiménez-Perez, Blanca M. Muñoz-Flores	Síntesis verde de BOSCHIBA derivada de fenilalanina y el estudio de sus propiedades fotofísicas
109	**Estefany Bello Vargas**, Ivan Romero Estudillo, Mario Ordóñez	Síntesis de 2-fenil-4-dimetilfosfinoil-2-oxazolinas como potenciales agentes anti-inflamatorios
110	**Leobardo Ibarra-Sánchez**, Ulises Reyes González, Edgar A. Damián Ascencio, Selene Lagunas Rivera, Julio César López Martínez, Yolanda Alcaraz Contreras, Miguel A. Vazquez	Síntesis de Flavaglinas/Oxazaborininas Fluorescentes
111	**Elizabeth Aguirre Palacios**, Govanni Ramírez Aburto,	Síntesis *One-Pot* de una lactona bicíclica a partir de la D-glucosa

	Fernando Sartillo Piscil & Omar Cortezano Arellano	
112	**Shardey Mextlisol Cruz Valencia**, Lemuel Pérez Picaso, Roxana Martínez Pascual, Omar Viñas Bravo.	Síntesis y caracterización química de N-alquildicetopiperazinas
113	**Alfonso Reyes Luna**, José Luis Olivares Romero, Clarisa Villegas Gómez, David Cruz Cruz	Síntesis asimétrica de derivados de tetrahidrocarbazol mediante reacciones en cascada y catálisis cooperativa Aminocatálisis/Au(I)
114	**Aldahir Ramos Orea**, Wilfrido E. Almaraz Ortiz, Oscar Casadiego Díaz, Agustín Reyes Salgado, Arturo Mejía Galindo, Rubén O. Torres Ochoa	Síntesis divergente de 3-carboxilpirroles y 3-cianofuranos de *O*-acetil oximas y β-cetoésteres/nitrilos catalizada por cobre
115	**Nadia Ieney Olazo Márquez**, Maura Cárdenas García, María Guadalupe Hernández Linares, Ivet Etchegaray Morales, Gabriel Guerrero Luna	Acoplamiento molecular de nuevos análogos de brasinoesteroides con proteínas modificadas en cáncer
116	**Carlos E. Castillo-Espinoza**, Eduardo Peña Cabrera, Clarisa Villegas Gómez, David Cruz Cruz.	Aplicación de la organocatálisis para la alquilación de compuestos fluorescentes.
117	**Edgar Armando Damián Ascencio**, Milagros García Rincón, Francisco Delgado, Eduardo Peña-Cabrera, Clarisa Villegas, David Cruz-Cruz, Miguel A. Vazquez	Síntesis de Derivados de Fenazina y Fenoxazina Catalizado por Cu(I).
118	**Paulina Aranzazú Dávalos Cuevas**. Martha Cancino Marentes. Rogelio Fernández Argüelles. Javier Germán Rodríguez Carpena. Gabriela María Ávila Villarreal	Búsqueda de compuestos bioactivos de Eucalyptus cinerea y evaluación toxicológica
119	**Mario Valle-Sánchez**, Marco Antonio García-Eleno, Murali Venkata Basavanag-Unamatla, Erick Cuevas-Yáñez.	Síntesis del compuesto N,N-bis((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(1,1-di(1*H*-pirrol-2-il)etil)anilina.
120	**Carlos Martínez-Conde**; Blanca Colín-Lozano; Jaime Escalante-García; Emanuel Hernández-Núñez; Jessica N. Sánchez-Carranza; Lilián Yépez-Mulia; Gabriel Navarrete-Vázquez	Diseño, síntesis y actividad giardicida de bencimidazoles azufrados
121	**Ocampo-Néstor Ana Lilia**, Perez-Navarro Monserrat; Medina-Hernández Elba,	Reposicionamiento y cribado virtual contra distintas proteínas de SARS-CoV-2 y proteínas involucradas en la cascada de coagulación

	Soriano-Ursúa Marvin A., Valdez-Ortiz Rafael	
122	**Daniela Yusbizareth Rodríguez Jiménez**, Irma Martha Medina Diaz, Aurora Elizabeth Rojas García, Martha Edith Cancino Marentes, Gabriela María Ávila Villarreal	Evaluación toxicológica y huella cromatográfica preliminar de *Tagetes erecta L*.
123	**Andrea Moreno-Ceballos**, María Eugenia Castro, Norma A. Caballero, Jose Manuel Perez-Aguilar, Liliana Mammino, Francisco J. Melendez	Análisis de los índices de reactividad química global de caespitato mediante DFT conceptual.
124	**José María Carrasco Castañeda**, Maura Cárdenas García, María Guadalupe Hernández Linares, Gabriel Guerrero Luna	Revisión Bibliográfica de los Efectos Citotóxicos de los Brasinoesteroides sobre Células Cancerígenas
125	**Linda Fabiola Pérez Pérez**, Maura Cárdenas García, Ma. Guadalupe Hernández Linares, Pedro Pablo González Pérez, Gabriel Guerrero Luna	Efecto anabólico de análogos de brasinoesteroides en células de musculo esquelético: una aproximación *in silico*
126	**Fabiola Vázquez González**, Ricardo Tovar Miranda, Fernando Sartillo-Piscil; Omar Cortezano Arellano	Reacción de acoplamiento entre la *N*-hidroxiftalimida con el THF mediante la activación de un enlace C(sp^3)–H
127	**Aram Jesús Gómez Nájera**, Dra. María Guadalupe Hernández Linares, Dra. Maura Cárdenas García, Dr. Gabriel Guerrero Luna	Estudio de la actividad biológica *in silico* inducida por heteroesteroides a través de métodos quimioinformáticos
128	M.C. Beatriz Tlatelpa Romero, D.C. David Atahualpa Contreras Cruz, D.C. Guadalupe Hernández Linares, Gabriel Guerrero Luna, Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo, D.C. Luis Guillermo Vázquez de Lara, D.C. Criselda Mendoza Milla, D.C. Yair Romero López	Efecto *in vitro* de la 1,2-dipalmitoil-glicero-3-fosfoetanolamina obtenida por síntesis orgánica en combinación con un surfactante pulmonar porcino como antifibrosantes
129	**María Isabel Martínez de la Luz**, Delia López Velázquez	Caracterización de un nuevo monómero derivado del amino fenol
130	**Ricardo Ballinas-Indilí**, María Inés Nicolás Vázquez, María Teresa Ramírez-Apán, Joel Omar Martínez, Cecilio Álvarez-Toledano, René Miranda Ruvalcaba	Synthesis and Cytotoxic Activity of dihydropyridine carboxylic acids against HCT-15

131	**Esaú Neftalí Hernández Reynoso,** Eva E. Soto-Guzmán, Laura Hernández-Padilla, Yliana López, Gabriela Rodríguez-García, Mario A. Gómez-Hurtado, Rosa E. del Río	Preparación de derivados de borneol a partir de p-cumarato de bornilo, componente mayoritario de *Eupatorium aff cardiophyllum*
132	**Joel Omar Martínez**, Ricardo Ballinas-Indilí, María Inés Nicolás Vázquez, María Teresa Ramírez-Apán, Cecilio Álvarez-Toledano, René Miranda Ruvalcaba	Spectroscopic characterization (^{1}H, ^{13}C NMRand IR) experimental-theoretical of dihydropyridin carboxylic acids promising antineoplasic agents
133	**Elias Castillo Fraijo**, Paola Elizabeth Sánchez Portillo, Victor Barba López	Formación de bis-oxazolidina funcionalizadas con piridina
134	**Nancy Romero Ceronio**, Jesús Manuel Arias Ramos, Quirino Torres Sauret, Luis Fernando Roa de la Fuente, Carlos Ernesto Lobato García, y Cuauhtémoc Alvarado Sánchez	Síntesis de 2'-hidroxichalconas y análogos
136	**Leonardo Xochicale-Santana**, Víctor M. Jiménez-Pérez, Bernardo A. Frontana-Uribe, Omar Cortezano-Arellano, Fernando Sartillo-Piscil	Usando la activación por microondas y la catálisis fotoredox en la primera síntesis total estereocontrolada y libre de grupos protectores de la (+)-cefalosporolida F
137	**María Fernanda Martínez Hernández**, Julia Lara Vázquez, Jacqueline Jiménez Hernández, Ailed Arenas González, Víctor Gómez Calvario, Joel Terán Vázquez, Jorge Juárez Posadas	Síntesis y diseño *in silico* de derivados quirales de Mannich
138	**Alan Esau Aguilar Aguilar**, David Miguel Aparicio Solano, Joel Luis Terán Vázquez, Dino H. Gnecco Medina, María Laura Orea Flores, Jorge R. Juárez Posadas	Síntesis de compuestos bicíclicos nitrogenados a partir de la L-prolina.
139	**Susana López Cortina,** Anthonny Cordero Díaz, Mariana Elizondo Zertuche, Efrén Robledo Leal, Eugenio Hernández Fernández, Emanuel Hernández Nuñez, Perla Elizondo Martínez	Síntesis de α-aminofosfonatos y ácidos α aminofosfónicos y evaluación de su actividad antifúngica contra el género *Scedosporium*
140	**Sergio Rabadán Rojas**; Aurora Rodriguez Alvares; Carla Martinez de Leon; Aldair Francisco Hernandez Gonzalez; Grévy Jean-Michel.	Complejos de metales del grupo 10 con un ligante 2-(N-metilindolil)iminofosforano funcionalizado con metitioéter

141	**Diana Laura Bautista López**, Cuauhtémoc Alvarado Sánchez, Nancy Romero Ceronio, Alam Yair Hidalgo de los Santos, Luis Fernando Roa de la Fuente, Manuel Velasco Ximello	Síntesis multicomponente de cumarin-3-carboxamidas
142	**Mildred López,** Gabriela Huelgas, Mario Sánchez, Cecilia Anaya	Síntesis de nuevos organocatalizadores derivados del alcanfor y su empleo en reacciones de glicosilación
143	**Villarreal-Miranda, Francisco Jahir**; Murguía-Sánchez, Norman Ricardo; Castañeda Arroyo, Jaime; Solis-Santos, Melchor; Ordóñez, Mario	Síntesis y estudio fotoelectrónico de isoindolin-1-onas luminiscentes
144	**Javier Abraham Pérez Gallegos**, Eduardo Peña Cabrera, Álvaro Cañeta Molina, Margarita Aliaga Miranda	Síntesis de híbridos BODIPY-FORMAZAN
146	**Mariana Macías Alonso**, Lucía San Andrés, Iván Córdova Guerrero y Joaquín González Marrero	Inhibición de la escualeno sintasa de hígado de rata por diterpenos derivados del abietano
147	**Edgar A. Limón García,** María Fernanda Rodríguez Gamboa, María Guadalupe Hernández Linares, Sylvain Bernès, Maura Cárdenas García, Gabriel Guerrero Luna.	Oxoesteroides: reposicionamiento en la síntesis de nuevas opciones de anabólicos
148	**Gabriel Guerrero Luna**, Sylvain Bernès, Rodrigo Reyes Hernández, Ma. Guadalupe Hernández Linares	Autoensamblaje a mesoescala: biogeles por irradiación de microondas
149	**Abraham Canella Zaleta**, Adrián Mendoza Montalvo, Gabriel Guerrero Luna. María Guadalupe Hernández Linares	Obtención de 22-oxoesteroides por química de flujo continuo
150	**Joaquín González Marrero**, Mariana Macías Alonso, Rosa Hernández Soto, Marcelino Carrera Rodríguez	Obtención de biodiesel mediante un proceso enzimático en dos pasos. Análisis económico.
151	**Karla Denisse Torres Muñoz**, Marcos Hernández Rodríguez	Adiciones de Michael de cetoamidas mediante organocatálisis
152	**Juan Carlos Rodríguez-Colín,** Marcos Hernández-Rodríguez	Reacción en cascada Michael/Conia-eno/SN2 para la obtención de indenos fusionados a dihidrofuranos con presencia de diversos sustituyentes aromáticos.
153	**Julia Deyaneira Lara Vázquez,** Pablo C. Silva Palacios, Víctor Gómez Calvario, Jacqueline Jiménez Hernández, Ailed V.	Síntesis de quinolinas como posibles agentes inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa

	Arenas González, David M. Aparicio Solano Jorge R. Juárez Posadas	
154	**Pablo Silva Palacios,** María Fernanda Martínez Hernández, Ailed Arenas, González, Víctor Gómez Calvario, Jacqueline Jiménez Hernández, Laura Orea Flores, Jorge Juárez Posadas	Evaluación in silico de morfolinas derivadas de *(R)-(-)*-2-fenilglicinol como potenciales agentes antiproliferativos
155	Dr. Marcos Hernández Rodríguez, **Q. Contreras Hernández Carlos Miguel**	Síntesis de derivados de piranocumarinas y piranoquinolonas por cascada Michael-ciclación
156	**Alan Zoe Rodríguez Medina**, Ismael J. Arroyo-Córdoba, Marcos Hernández Rodríguez	Síntesis de 1,2-dihidronaftalenos quirales por una secuencia Michael-hidroarilación
157	**David Atahualpa Contreras-Cruz,** Enrique Becerril Rodriguez, Mario Castañón García, Luis D. Miranda	Síntesis de S-alquil ditiocarbonatos terciarios y su utilidad en reacciones de transferencia de grupo
158	**Antonino Arenaza Corona,** Raúl G. Enríquez y David Morales Morales	Síntesis y caracterización de derivados de curcumina funcionalizados con éteres aza-corona
159	**QFB. Daniel García Arce,** Dr. José Oscar C. Jiménez Halla, Dr. David Cruz Cruz, Dra. Clarisa Villegas Gómez	Estudio teórico-experimental en la formación del modo de activación dienamina del 2-metilindol-3-carboxaldehído N-protegido.
160	**Alberto Medina Ortíz,** Clarisa Villegas Gómez, David Cruz Cruz	Reacciones Organocatalíticas en Cascada para la Síntesis de Estructuras Privilegiadas
161	**Rodrigo Chico Merino,** Joel Luis Terán Vázquez	Hacia la síntesis de los antagonistas CP-99,994 y L- 733,060
162	**José David Gómez Colín,** Nelly González Rivas, Erick Cuevas Yáñez, David Corona Becerril, Marco Antonio García Eleno, Murali Venkata Basavanag, Eder Yair Nolasco Terrón	Comparación de métodos de síntesis de BI-,1,2,3-triazoles

Síntesis, estructuras cristalinas y propiedades moleculares de tres dinitrochalconas

Alam Yair Hidalgo de los Santos[a], Manuel Velasco Ximello[a], Eduardo Sánchez-Lara[b]. Abraham Gómez Rivera[a], Oswaldo Ignacio Hernández Abreu[a], Nancy Romero-Ceronio[a], Carlos E. Lobato García[a].

[a]División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Carretera Cunduacán-Jalpa Km 1, Col. La Esperanza, Cunduacan 86690, Tabasco, México
alam.yair.hidalgo@gmail.com

Palabras clave: *dinitrochalcona, estructura cristalina, superficie de Hirshfeld*

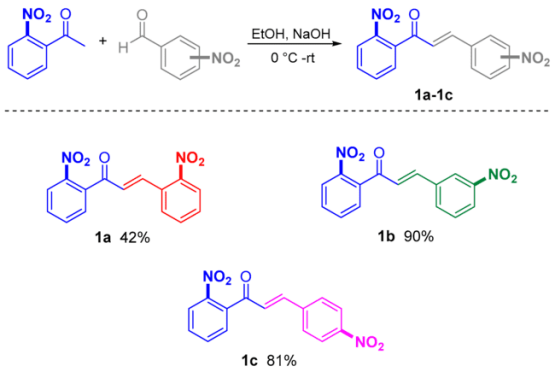
1. INTRODUCCIÓN

Encontramos que la chalcona con el grupo nitro en *orto.* La posición desarrolla el efecto protector antiinflamatorio más fuerte, mientras que la chalcona con el grupo nitro en la posición *para* mostró el efecto más pequeño [1]. Otro aspecto importante de algunas nitrocalconas es que pueden usarse como intermediarios para sintetizar varios compuestos heterocíclicos como indoles, tioaurones, carbazoles, sultams, benzotiofenos, quinolinas e indolin-3-onas [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Por otro lado, las nitrochalconas también encuentran aplicación como quimiosensores para la detección de aniones [11]**.** Además, también se ha informado sobre el uso de nitrocalconas como organogelificantes [12].

Con base en lo anterior, es de nuestro interés sintetizar chalconas nitro-sustituidas debido a sus potenciales propiedades. Por lo tanto, aquí informamos la síntesis, los estudios de estructura cristalina de rayos X y el análisis de superficie de Hirshfeld de tres derivados de nitrocalcona.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La ruta sintética del compuesto propuesto **1a** - **1c** se muestra en el Esquema 1. Los derivados de nitro chalcona se obtuvieron por reacción de 2-nitroacetofenona con el nitrobenzaldehído apropiado en presencia de un medio básico alcohólico [1]. Todos los compuestos se recristalizaron utilizando un par de disolventes. El rendimiento de los compuestos después de la recristalización osciló entre 42 y 90 %. En los espectros de RMN de ^{1}H, los valores de las constantes de acoplamiento entre H $_{\alpha}$ y H $_{\beta}$ (J = 16,1–16,3 Hz) confirman que, para esta reacción, los productos generados eran solo *E* -isómeros. el ^{1}RMN H (600 MHz) y DEPTQ (150 MHz).



Esquema 1. Síntesis general de las dinitrochalconas

La unidad asimétrica contiene dos anillos aromáticos sustituidos con nitro en la posición *orto*, unidos por un sistema de carbonilo *α*, *β* -insaturado de tres carbonos (Figura 1). La molécula adopta la conformación *s* - *trans* más estable con respecto al C8=C9 [1,336(14) Å] y C7=O7 [1.217(12) Å] grupos funcionales, ubicados en el resto enona [13]. La estructura está retorcida alrededor de los enlaces simples C1′—C7 y C9—C1 con ángulos de torsión de 79.82(13)° y 142.81(11)° para C8—C7—C1′—C2′ y C2—C1—C9—C8, respectivamente. La molécula adopta una conformación en la que los grupos —NO_2 están más cerca unos de otros, generando una unidad asimétrica ligeramente más compacta en comparación con los compuestos **1b** y **1c**, que tienen un esqueleto molecular más extenso (ver más abajo). Por lo tanto, esta estructura puede considerarse termodinámicamente menos estable en comparación con los compuestos **1b** y **1c**.

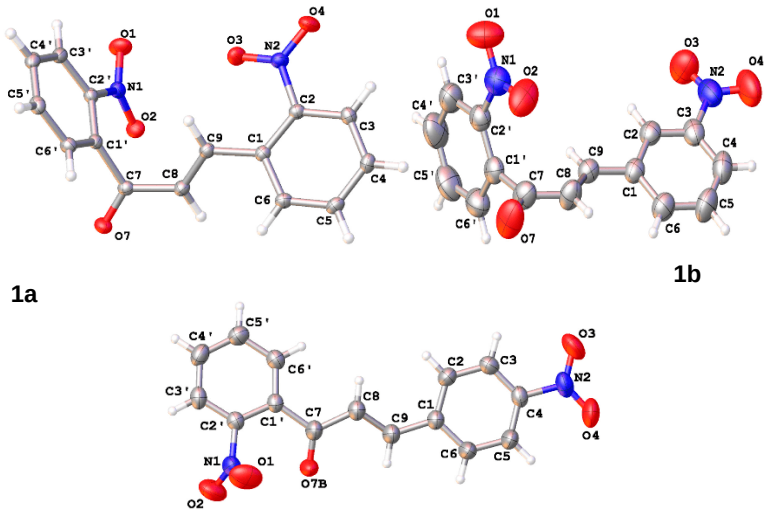
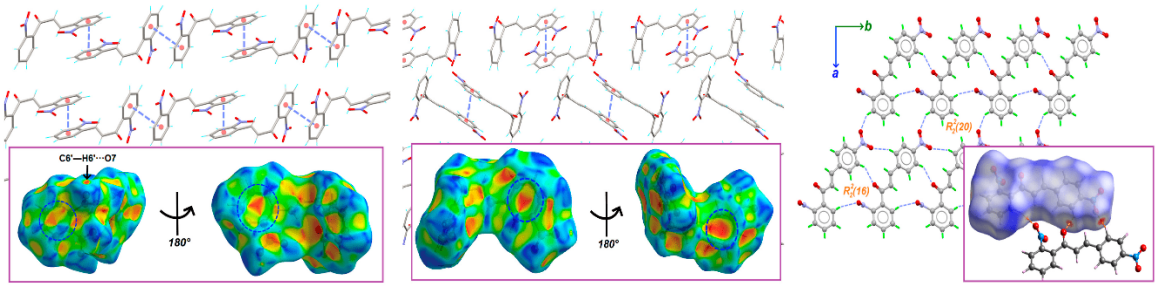


Figura 1. ORTEP de los compuestos **1a-c**, con elipsoides de desplazamiento dibujados al nivel de probabilidad del 50 %. Los átomos de H se muestran como una pequeña esfera de radio arbitrario.

Características supramoleculares

Se realizó el análisis supramolecular, donde se observan los empaquetamientos para las tres moléculas, en la Figura 2, se observan los tipos de interacciones para cada una de las estructuras cristalinas.



1a 1b **1c**

Figura 2. Parte de las estructuras cristalinas de los compuestos **1a-c**, que muestra las interacciones intermoleculares entre las moléculas.

3. CONCLUSIONES

En resumen, hemos preparado con éxito chalconas que contienen el grupo —NO_2. Las estructuras cristalinas muestran que **1a** y **1b** exhiben una conformación *s* - *trans*, mientras que el isómero **1c** cristalizó en la conformación *s* - *cis*. La variación de la posición del grupo nitro en el anillo B aromático produce un efecto directo sobre la coplanaridad molecular y, en consecuencia, sobre el empaquetamiento del cristal. La chalcona **1c** con el grupo nitro en la posición *para* mostró una mejor coplanaridad molecular entre los anillos aromáticos y el resto enona. Contactos estrechos intermoleculares en las estructuras cristalinas de **1a**– Se visualizaron y cuantificaron **1c** por análisis de superficie de Hirshfeld. intermolecularπLas interacciones de apilamiento (en **1a** – **1b**) y C—H···O (en **1c**) son los contribuyentes más importantes al empaquetamiento cristalino.

4. REFERENCIAS

1. Gómez-Rivera, A.; Aguilar-Mariscal, H.; Romero-Ceronio, N.; Carretera de la Fuente, LF; Lobato-Garcia, CE Síntesis y actividad antiinflamatoria de tres nitro chalconas. *Bioorg. Medicina. química Letón.* **2013** , *23* , 5519–5522.
2. Zhang, G.; Lin, L.; Yang, K.; Wang, S.; Feng, Q.; Zhu, J.; Song, Q. Síntesis de 3-aminoindol a partir de 2-nitrocalconas y amoníaco o aminas primarias. *Adv. sintetizador Catal.* **2019** , *361* , 3718–3722.
3. Nguyen, tuberculosis; Retailleau, P. Efecto activador cooperativo de amina terciaria-DMSO en azufre elemental: acceso directo a tioaurones de 2'-nitrochalconas en condiciones leves. *org. Letón.* **2018** , *20* , 186–189.
4. Poudel, Tennessee; Lee, YR Construcción de carbazoles altamente funcionalizados a través de la condensación de un enolato a un grupo nitro. *química ciencia* **2015** , *6* , 7028–7033.
5. González, JF; Rocchi, D.; Tejero, T.; Merino, P.; Menéndez, JC Síntesis One-Pot de carbazoles funcionalizados a través de un proceso multicomponente catalizado por CAN que comprende un paso de activación C—H. *J. Org. química* **2017** , *82* , 7492–7502.
6. Nguyen, tuberculosis; Retailleau, P. Redox-Neutral Access to Sultams from 2-Nitrochalcones and Sulphur with Complete Atom Economy. *org. Letón.* **2017** , *19* , 3879–3882.
7. Nguyen, tuberculosis; Retailleau, P. Reacción de 2-nitrocalconas con azufre elemental promovida por DIPEA: un enfoque inusual para los 2-benzoilbenzotiofenos. *org. Letón.* **2017** , *19* , 4858–4860.
8. Umeda, R.; Kouno, H.; Kitagawa, T.; Okamoto, T.; Kawashima, K.; Mashino, T.; Nishiyama, Y. Síntesis selectiva de quinolinas e indoles: reacción asistida por azufre o catalizada por selenio de cetonas β-(2-nitrofenil)-α,β-insaturadas con monóxido de carbono. *Heteroat. química* **2014** , *25* , 698–703.
9. Lin, Z.; Hu, Z.; Zhang, X.; Dong, J.; Liu, J.-B.; Chen, D.-Z.; Xu, X. Síntesis en tándem de pirrolo[2,3-b]quinolonas a través de una reacción de tipo cadógeno. *org. Letón.* **2017** , *19* , 5284–5287.
10. Aksenov, NA; Aksenov, DA; Arutiunov, NA; Aksenova, DS; Aksenov, AV; Rubin, M. Ciclación inesperada de orto-nitrochalconas en 2-Alkylideneindolin-3-ones. *RSC Avanzado.* **2020** , *10* , 18440–18450.
11. Shan, Y.; Liu, Z.; Cao, D.; Sol, Y.; Wang, K.; Chen, H. Nitro sustituyó derivados de chalcona como quimiosensores de respuesta rápida para aniones de cianuro. *Sens. Actuadores B Chem.* **2014** , *198* , 15–19.
12. Simon, F.-X.; Nguyen, T.-T.-T.; Schmutz, M.; Decher, G.; Nicoud, J.-F.; Mésini, PJ Nitrochalcones as organogelators: Evidencia de la participación de grupos nitro y solvente en la formación de gel. *Nueva J. Chem.* **2009** , *33* , 2028–2033.
13. Gomes, MN; Muratov, EN; Pereira, M.; Peixoto, JC; Rosseto, LP; Cravo, PVL; Andrade, CH; Neves, BJ Derivados de chalcona: puntos de partida prometedores para el diseño de fármacos. *Moléculas* **2017** , *22* , 1210.

Síntesis de ésteres derivados del ácido cólico asistida por microondas y su aplicación en la obtención de organogeles.

Jair García-Méndez, María Antonieta Fernández-Herrera.

Departamento de Física Aplicada, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Unidad Mérida, Km 6 Antigua carretera a Progreso, Cordemex C.P. 97310, Mérida, Yuc.

Palabras clave: *Éster, ácido cólico, microondas, organogeles.*

1. INTRODUCCIÓN

La síntesis de ésteres es de gran importancia en diversas industrias (alimentos, polímeros y medicinal, por mencionar algunas).[1] Los ésteres esteroidales desempeñan un papel importante en el desarrollo de nuevos materiales o como intermediarios sintéticos, debido a que estos pueden modificar el comportamiento del sistema, así como sus propiedades fisicoquímicas o actividad fisiológica.[2] Los ácidos biliares son una serie de compuestos atractivos debido a su intrínseca actividad biológica, poseen un esqueleto rígido y estereoquímica bien definida, presentan además comportamiento anfifílico debido a la naturaleza de sus sustituyentes (Figura 1).[3] Los ésteres derivados de ácidos biliares muestran propiedades como organogelantes, compositos dentales, transportadores de fármacos o como bloques para ensambles supramoleculares. Debido a la importancia de estos derivados, se busca el desarrollo de procesos óptimos y sustentables para su obtención.[4,5] Aunado a este último punto, la técnica de síntesis asistida por microondas permite obtener mejores rendimientos, menos subproductos y promueve el uso racional de disolventes y catalizadores.[6] En este trabajo, se presenta la síntesis asistida por microondas de ésteres derivados del ácido cólico y su uso en la obtención de organogeles.

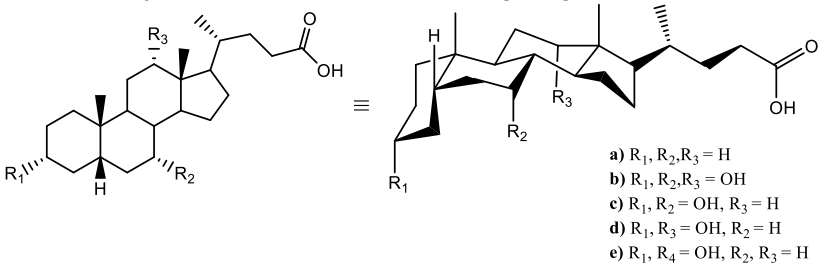
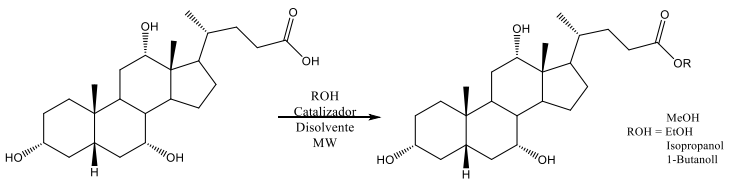


Figura 1. Ácidos biliares más representativos (a = ácido 5β-colan-24-oico, b = ácido cólico, c = ácido quenodesoxicólico, d = ácido desoxicólico; e = ácido litocólico).

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este trabajo se describe la síntesis de una serie de ésteres derivados del ácido cólico, para lo cual se empleó una serie de alcoholes alifáticos (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de ésteres derivados del ácido cólico.

Las reacciones de esterificación se llevaron a cabo empleando como materia prima ácido cólico, el respectivo alcohol y como catalizador *p*-TsOH o AcOCl. Con base en las condiciones previamente reportadas bajo calentamiento convencional;[2,5] las reacciones se realizaron mediante síntesis asistida por microondas, con el objetivo de optimizar los procesos de síntesis (Tabla 1).

Alcohol	Volumen o peso	Temperatura	Catalizador (x:x)	Tiempo de reacción	Rendimiento
Metanol	5 mL	140 °C	*p*-TSA (2:1)	20 s	90.64%
	5 mL	140 °C	*p*-TSA (2:1)	50 s	95.19%
Etanol	5 mL	140-160 °C	*p*-TSA (2-10 eq)	20 s-1:30 min	-
	3 mL	140 °C	AcOCl (1:1)	30 s	78.86%
	3 mL	140 °C	AcOCl (2:1)	30 s	68.45%
	3 mL	140 °C	AcOCl (2:1)	1:15 min	97.64 %
Isopropanol	3 mL	140 °C	AcOCl (2:1)	1 min	36.01%
	3 mL	160 °C	AcOCl (2:1)	1 min	49.83 °C
	3 mL	160 °C	AcOCl (3:1)	2 min	79.10%
1-Butanol	3 mL	140 °C	AcOCl (3:1)	30 s	91.78%
	3 mL	160 °C	AcOCl (3:1)	1 min	97.03%
	3 mL	160 °C	AcOCl (3:1)	1:15 min	98.54%

Tabla 1. Síntesis de ésteres derivados del ácido cólico y condiciones de reacción.

Los compuestos obtenidos se caracterizaron mediante espectroscopía FTIR, así como RMN de ^{1}H y ^{13}C.

Los colatos de metilo (0.4-2.5% W/V), etilo (0.4-2.0% W/V), isopropilo (0.4-2.0% W/V) y *n*-butilo (0.4-2.0% W/V) fueron colocados en tolueno y posteriormente sometidos a baño ultrasónico para corroborar los datos previamente reportados para la formación de organogeles.[5] A partir de estas pruebas se observó la formación parcial de un organogel para el colato de metilo conforme se incrementó la cantidad de este compuesto en el disolvente (Figura 1), así como para el colato de etilo (Figura 2); los colatos de isopropilo (Figura 3) y *n*-butilo se disolvieron en el medio. Los geles obtenidos serán caracterizados mediante técnicas fisicoquímicas, como DSC, TGA, reología y SEM.

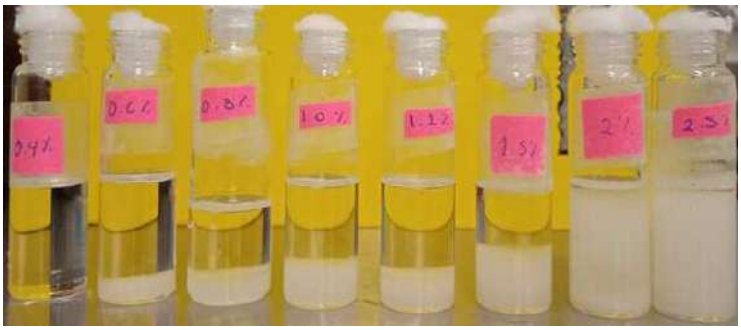


Figura 1. Formación parcial de organogel a partir de colato de metilo.

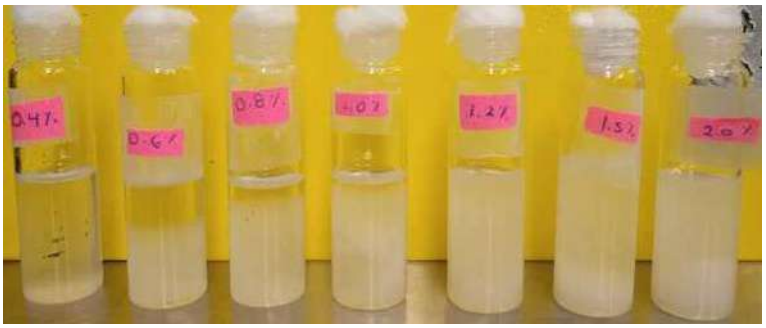


Figura 2. Formación parcial de organogel a partir de colato de etilo.

Figura 3. Colato de isopropilo en tolueno.

3. CONCLUSIONES

- La reacción de esterificación asistida por microondas se optimizó de forma cuantitativa para una serie de alcoholes alifáticos.
- Los compuestos fueron obtenidos prácticamente como único producto.
- La reacción de esterificación asistida por microondas se ve afectada al realizar ligeras modificaciones, tales como el número de equivalentes del catalizador o incrementos de temperatura, este último debido a los principios que rigen este tipo de calentamiento.
- Se observó la formación parcial de organogeles con los compuestos colato de metilo y etilo, por lo cual se buscará optimizar la formación de estas entidades y proceder con su caracterización fisicoquímica.
- Los compuestos derivados del isopropanol y 1-butanol no presentaron actividad gelificante en tolueno.

4. REFERENCIAS

1. Danielsson, H.; Sjovall, J.; *Sterols and bile acids*. Elsevier. **1985**, 248-250.
2. Sarenac, M. T.; Mikov, M. *Front. Pharmacol*. **2018**, 9, 939.
3. Bariya, D; Anand, V; Mishra, S. *Steroids*, **2021**, 165, 108769.
4. Dayal, B.; Speck, J.; Bagan, E.; Tint, G.S. Salen, G. *Steroids*. **1981**, 37, 239-242.
5. Maitra, U.; *Soft Matter*. **2007**. 11, 1428-1433
6. Dayal, B.; Rao, K.; Salen, G. *Steroids*. **1995**, 60 (6), 453-457.

Síntesis y caracterización fotofísica de nuevos alfa-aminofosfonatos y ácidos alfa-aminofosfónicos monohidrolizados.

Susana T. López-Cortina. Eugenio Hernández-Fernández. **Zuleyma Martínez-Campos.**

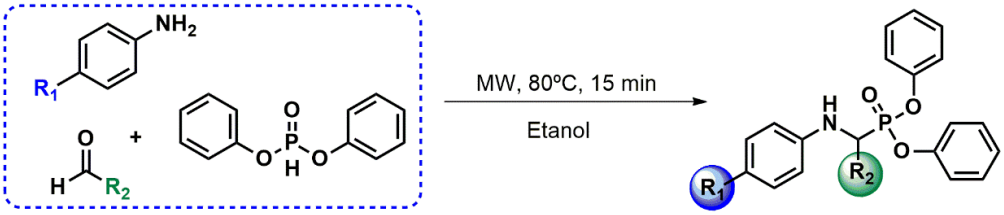
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Ave. Universidad s/n Cd. Universitaria, San Nicolas de los Garza, N. L. 66455. zmc18@outlook.es

Palabras clave: *alfa-aminofosfonatos, ácidos alfa-aminofosfónicos, antifúngicos.*

1. INTRODUCCIÓN

Los ácidos α-fosfónicos son considerados análogos estructurales de α-aminoácidos naturales (los cuales son los bloques de construcción de los péptidos y proteínas) a pesar de que difieren en forma, tamaño y acidez.[1] Muchos ácidos aminofosfónicos naturales y sintéticos, así como sus esteres de fosfonato, han exhibido un amplio espectro farmacologíco, entre los que destacan inhibidores enzimáticos, actividad fosfatasa, potentes antibióticos, agentes antibacterianos, antivirales, herbicidas, agentes antitumorales, entre otros. Debido a esto, hay un gran interés en su obtención, y en la literatura se han reportado un gran número de métodos sintéticos.[2]

La reacción de Kabachnik-Fields (K-F) es una de las metodologías más empleadas para la obtención de α-aminofosfonatos. Ésta es una reacción one-pot tricomponente en la cual se hace reaccionar un compuesto carbonílico (aldehído o cetona), una amina y una fosfita (Esquema 1).[3] Sin embargo, la mayoría de los protocolos reportados en la literatura emplean catalizadores y disolventes costosos y tóxicos en cantidades estequimétricas.[4] Actualmente, la reacción promovida por mocroondas (MW) sin catalizadores está ganando popularidad en la síntesis de α-aminofosfonatos, en comparación con el calentamiento convencional, debido a que presenta múltiples ventajas como tiempos de reacción más cortos, alta eficacia, rentabilidad, y amabilidad con el medio ambiente.[5]

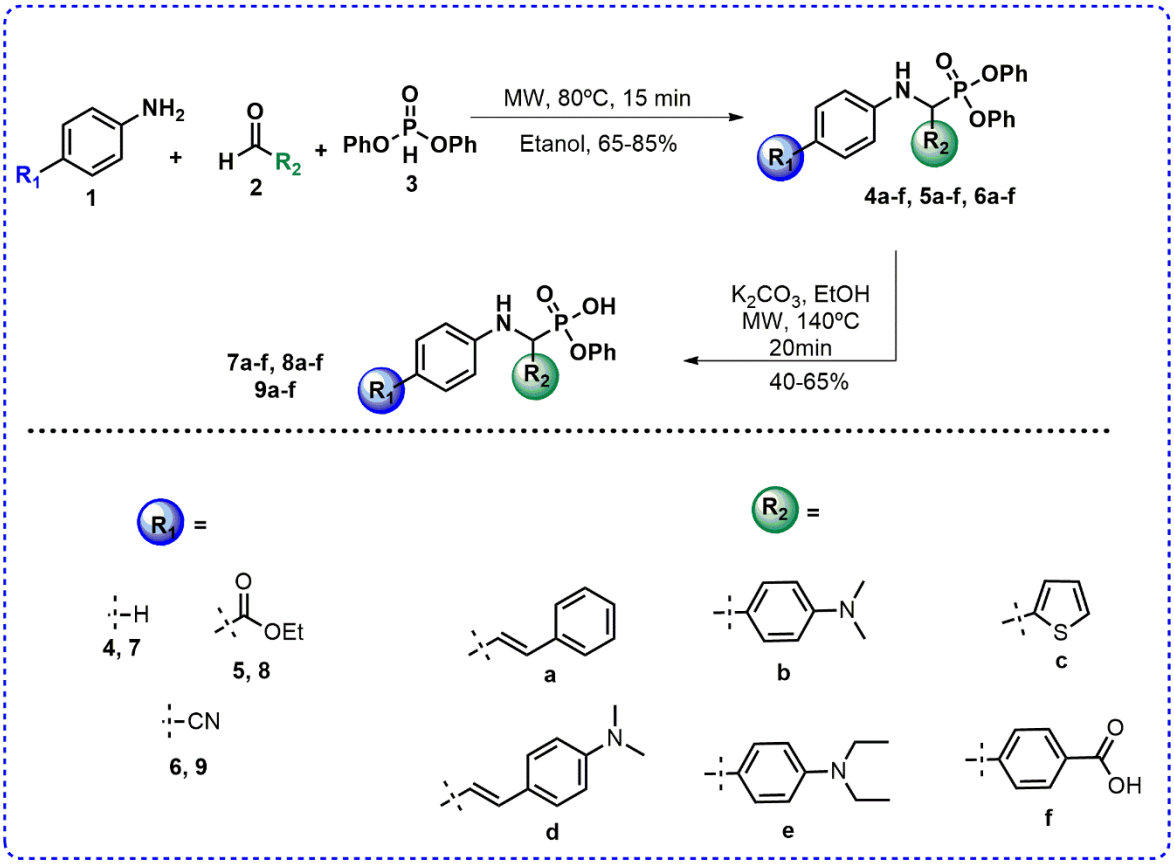


Esquema 1. Síntesis de α-aminofosfonatos promovida por microondas.

En el presente proyecto, se propone la síntesis, mediante la reacción de K-F promovida por microondas, así como la caracterización estructural y fotosífica, de una serie de α-aminofosfonatos y ácidos α-aminofosfónicos monohidrolizados, haciendo modificaciones estructurales en diferentes posiciones de la molécula con el objetivo de establecer si alguna de estas favorece la actividad antifúngica contra hongos del género *Scedosporium* (Esquema 2). Se espera que por lo menos uno de los compuestos sintetizados presente propiedades luminiscentes, para, posteriormente, evaluar su aplicación como marcador celular fúngico mediante microscopía confocal.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de los compuestos **4a-f** a **6a-f** se llevó a cabo mediante la reacción de K-F promovida por microondas en etanol a 80ºC por 15 minutos. Los productos se aislaron mediante filtración, obteniéndose sólidos puros con buenos rendimientos (Esquema 2). Posteriormente se llevó a cabo la monohidrólisis promovida por microondas de dichos α-aminofosfonatos, con carbonato de potasio a 140 ºC en una mezcla etanol/agua (3:1). Los monoácidos correspondientes **7a-f** a **9a-f** se purificaron por cromatografía en columna y se obtuvieron los productos puros con rendimientos moderados



Esquema 2. Ruta de síntesis de los α-aminofosfonatos y ácidos α-aminofosfónicos monohidrolizados.

Posteriormente se llevó a cabo la caracterización espectroscópica y fotofísica de los compuestos sintetizados, concluyendo que el compuesto **5d**, derivado del 4-dimetilaminocinamaldehído, presentó propiedades fotofísicas prometedoras.

3. CONCLUSIONES

La reacción de K-F promovida por microondas procedió con buenos rendimientos, sin emplear catalizadores ni disolventes costosos y tóxicos. Además, fue posible aislar los productos puros mediante filtración con buenos rendimientos.

Se logró monohidrolizar los α-aminofosfonatos con carbonato de potasio promovida por microondas con rendimientos de moderados a buenos.

Al evaluar las propiedades fotofísicas de los α-aminofosfonatos sintetizados, fue posible concluir que por lo menos un α-aminofosfonato presentó propiedades fotofísicas prometedoras y podría ser un buen candidato para pruebas posteriores como marcador celular fúngico.

Se tiene como perspectiva, evaluar la actividad antifúngica de todos los α-aminofosfonatos y ácidos α-aminofosfónicos monohidrolizados sintetizados contra hongos del género *Scedosporium.*

4. REFERENCIAS

7. Naydenova, E. D.; Todorov, P. T.; Troev, K. D. *Amino acids.* **2010**, 38, 23-30.
8. Amira, A.; Aouf, Z.; K´tir, H.; Chemam, Y.; Ghodbane, R.; Zerrouki, R.; Aouf, N. E. *ChemistrySelect*. **2021**, 6, 6137-6149.
9. Keglevich, G.; Bálint, E. *Molecules.* **2012**, 17, 12821-12835.
10. Mu, X. J.; Lei, M. Y.; Zou, J. P.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1125-1127.
11. Shilpa, T.; Harry, N. A.; Ujwaldev, S. M.; Anilkumar, G. *ChemistrySelect*. **2020**. 5, 4422-4436.

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LACTONAS BISNORCOLÁNICAS A PARTIR DE ESTRUCTURAS 22-OXOCOLESTÁNICAS

Diana Lizzette Montalvo-Guerrero,[1] Jesús Sandoval-Ramírez,[2] Ma. Guadalupe Hernández-Linares,[3] María Antonieta Fernández-Herrera.[1]

[1] Departamento de Física Aplicada, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados Unidad Mérida, 97310, Mérida, Yuc., México.
[2] Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 72570 Puebla, Pue., México.
[3] Centro de Química, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 72570 Puebla, Pue., México.
diana.montalvo@cinvestav.mx

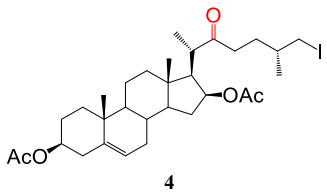
Palabras clave: *sapogenina, microondas, lactona.*

1. INTRODUCCIÓN

Los esteroides comprenden una amplia familia de productos naturales[1] que se caracterizan por poseer un núcleo derivado del ciclopenta[*a*]fenantreno; representan la más importante clase de moléculas bioreguladoras que han surgido en el proceso de la evolución de los organismos vivos y por tal razón han atraído la atención de bioquímicos, endocrinólogos, médicos, químicos y farmacólogos.[2] Los derivados esteroidales presentan propiedades farmacológicas muy diversas[3] y su estructura característica los posiciona como materiales de partida ideales para múltiples áreas.

Las lactonas bisnorcolánicas son unidades estructurales esteroidales de gran importancia ya que son precursores para la síntesis de diversos compuestos potencialmente activos y conservan las características intrínsecas de los esteroides de partida tales como su rigidez y su estructura asimétrica inherente, con numerosos centros quirales distribuidos en su característico núcleo.[4,5]

En este trabajo, se presenta la síntesis de lactonas bisnorcolánicas a partir de esqueletos 22-oxocolestánicos (Figura 1) obtenidos de diosgenina (**1**) mediante reflujo, para posteriormente optimizar la síntesis por microondas.



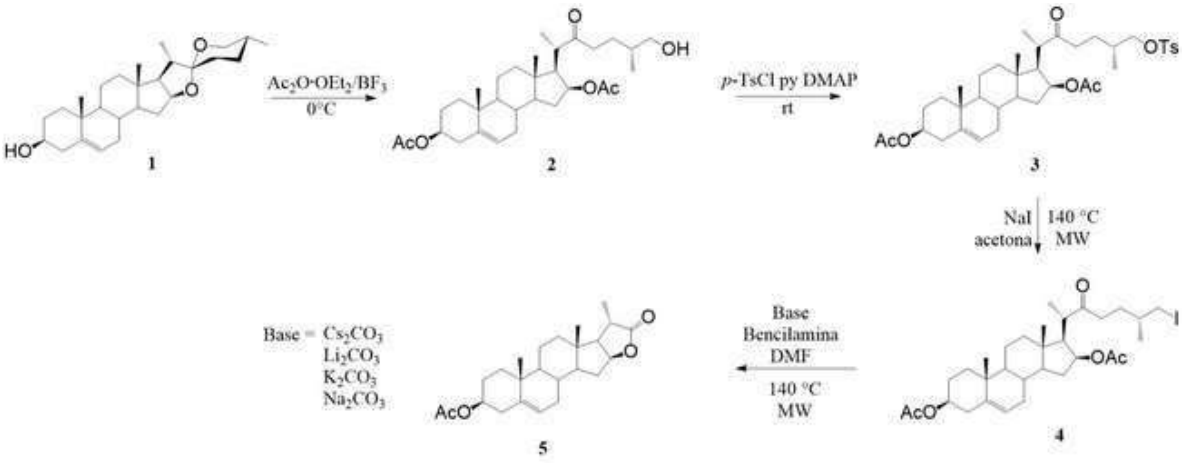
4

Figura 1. Compuesto 26-Yodo-22-oxocolestánico utilizado para la síntesis de la lactona bisnorcolánica.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la síntesis se empleó diosgenina comercial como material de partida y se siguió una serie de transformaciones para la obtención de la lactona **5**. En el primer paso se realizó una la apertura regioselectiva de los anillos E y F espirostánicos, reteniendo la configuración original en las posiciones C-20 y C-25. La segunda reacción fue una tosilación en C-26 para posteriormente realizar una sustitución nucleofílica del grupo tosilato por un yoduro. El paso final fue la

transformación en medio básico, del yoduro **4** en la lactona **5**, denominada (20*S*)-3β-acetoxipregn-5-eno-20,16β-carbolactona (ver esquema 1).



Esquema 1. Ruta de síntesis

La síntesis de compuestos yodados en la posición 26 se realizó empleando calentamiento asistido por microondas, mejorando considerablemente los procedimientos previamente reportados con técnicas de calentamiento convencionales.[6,7] A partir de los compuestos yodados en C-26 se obtuvo la lactona bisnorcolánica **5**, esto implicó la ruptura del enlace C-22 – C-23 del compuesto **4**, cuyo mecanismo de reacción se está estudiando. Actualmente, se trabaja en la optimización de las reacciones en microondas y las caraterizaciones por resonancia magnética nuclear de ^{1}H y ^{13}C uni- y bidimensional, IR, polarimetría y difracción de Rayos X.

3. CONCLUSIONES

La apertura regioselectiva de la cadena lateral espirocetálica de la sapogenina **1** se llevó a cabo para generar estructuras 22-oxocolestánicas-26-funcionalizadas. Algunas técnicas de reacción se optimizaron empleando calentamiento asistido por microondas. La caracterización espectroscópica de los compuestos obtenidos fue constatada por comparación con muestras auténticas. El estudio mecanístico de la ruptura del enlace C-22 – C-23 está bajo estudio.

4. REFERENCIAS

12. Findlay, J. A. Hostettmann and A. Marston. Chemistry & Pharmacology of Natural Products: Saponins K. Cambridge University Press, New York, NY. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59* (1).
13. Jastrzebska I. Synthesis and application of steroidal 22,16β-carbolactones: A review. *J Steroid Biochem Mol Biol*. **2020** ;199:105592.
14. Jastrzebska, I. et al. The synthesis and antifungal activity of (20S)-3β-acetoxy-5α-pregnane-20,16β-carbolactone against fluconazole - Resistant Candida cells. *Steroids,* **2017**, 118, 55-60.
15. A.G. González, R. Freire, C.G. Francisco, J.A. Salazar, E. Suárez, New sources of steroid sapogenins—XIX: 20S-hydroxyvespertilin, a new steroid lactone from Solanum vespertilio, *Tetrahedron,* **1973,** 29, 1731-1734.
16. Reyes, S., Sandoval, J., Montiel-Smith, S., Hernández-Linares, M., Viñas, O., Martínez-Pascual, R., Fernandez-Herrera, M, Vega-Báez, J., Merino, P., & Santillan Baca, R. Farfán, N., Rincón, S., del Río, R., ß-Alkoxy-α,ß-unsaturated ketone systems in steroidal frameworks, and their conversion to 23,24- bisnorcholane lactones. *ARKIVOC*, **2005**, (vi) 307-320.
17. Zeferino-Diaz, R.; Hilario-Martinez, J. C.; Rodriguez-Acosta, M.; Sandoval-Ramirez, J.; Fernandez-Herrera, M. A. 22-Oxocholestanes as Plant Growth Promoters. *Steroids* **2015,** 98, 126–131.
18. A Fernández-Herrera, M.; López-Muñoz, H.; M.V. Hernández-Vázquez, J.; Lopez, M.; L Escobar-Sánchez, M.; Sánchez, L.; Mario Pinto, B.; Sandoval, J. Synthesis of 26-Hydroxy-22-Oxocholestanic Frameworks from Diosgenin and Hecogenin and Their in Vitro Antiproliferative and Apoptotic Activity on Human Cervical Cancer CaSki Cells; *Steroids*, **2010**; Vol. 18.

Reacción asimétrica de nitro-adición de Michael catalizada por la tiourea-*L*-prolinamida quiral

Andrea Minutti[a], Dra. Gabriela Huelgas[a], Dr. Mario Sánchez, Dra. Cecilia Anaya[a]

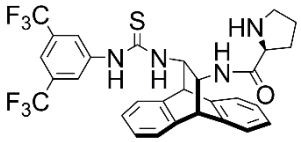
[a] Universidad de las Américas Puebla, Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Santa Catarina Mártir, 72820, Cholula, Puebla, México. Email: andrea.minuttisi@udlap.mx
[b] Centro de Investigación en Materiales Avanzados, S.C. Alianza Norte 202, PIIT, Apodaca NL, 66628, México.

Palabras clave: *organocatálisis, reacción de Michael, catálisis asimétrica, computacional.*

1. INTRODUCCIÓN

Entre los organocatalizadores utilizados en catálisis asimétrica, la *L*-prolina se ha utilizado eficazmente en distintas reacciones[1-2]. En especial, la nitro-adición asimétrica de Michael de cetonas con nitroolefinas catalizada por *L*-prolina fue explorada al principio por List[3] con enantioselectividades bajas 23% *ee* y excelentes rendimientos 94%, siendo dichos resultados optimizados en posteriores investigaciones[4]. Además, el uso de tioureas funcionalizadas como catalizadores ha crecido de manera exponencial en catálisis asimétrica por la activación de los grupos carbonilos y nitroderivados mediante interacciones de puentes de hidrógeno[5]. Especialmente, el grupo (trifluorometil)benceno unido a la tiourea fue estudiado en la reacción de nitro-adición de Michael con buenos resultados (93% *ee*, 90% de rendimiento)[6]. Se ha realizado esfuerzos para optimizar estos resultados, utilizando estructuras rígidas, como el binaftilo[7], o DMAP[8].

Considerando el desempeño que ambos grupos funcionales han mostrado en la reacción de nitro-adición de Michael, la utilización del catalizador enantiopuro asimétrico **1** muestra una composición basada en el antraceno, que ha sido elegida por tener una estructura voluminosa que limita los grados de libertad en el estado de transición. El organocatalizador se sintetizó y se utilizó previamente por nuestro grupo de trabajo[9].

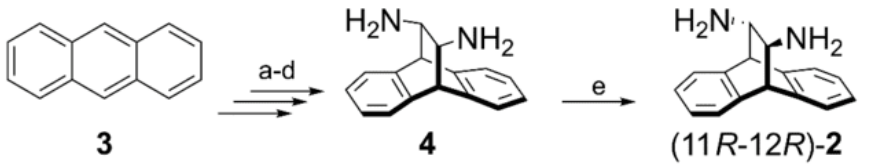


(11*R*,12*R*)-**1**

Figura 1. Estructura del catalizador **1**.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la síntesis del organocatalizador, se partió de la síntesis de la diamina (11*R*,12*R*)-**2** preparada por Fox[10] usando una metodología eficiente en cinco pasos (Esquema 1). El rendimiento globlal obtenido fue del 40% y la enantioselectividad del 92%.

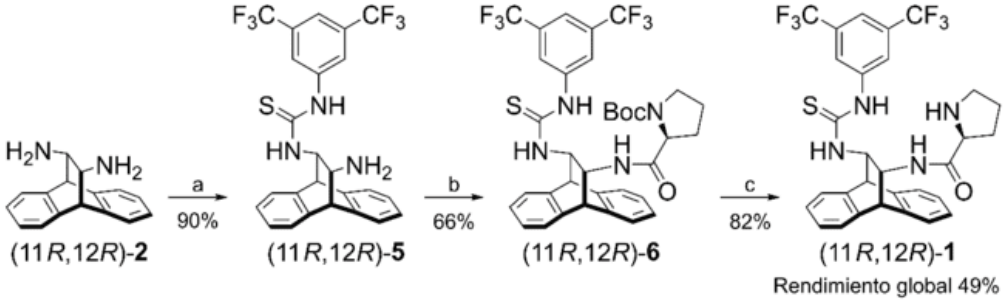


3 **4** (11*R*-12*R*)-**2**

Rendimiento global 40%
e.e 92%

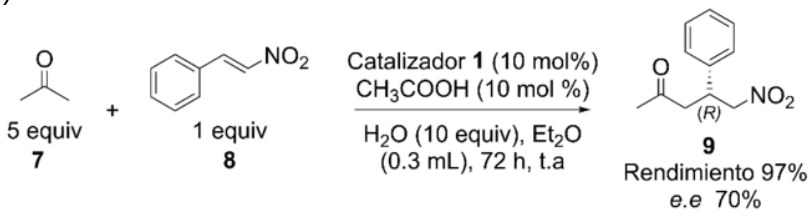
Esquema 1. Síntesis y resolución de diamina **15**. Reactivos y condiciones a) cloruro de fumarilo, tolueno, 1 h, t.a; b) KN_3, agua, 0-4 °C; c) tolueno, 110 °C; d) NaOH; d) HCl conc., CH_2Cl_2, $NaHCO_3$; e) ácido (*S*)-mandélico, MeOH e NaOH.

La adición del la *L*-prolina y la tiourea con (trifluorometil)benceno a la diamina (11*R*,12*R*)-**2** se reportó por nuestro grupo de trabajo[9] a través de una síntesis verde en tres pasos, con un rendimiento global del 49% (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de tiourea-*L*-prolinamida **1**. Reactivos y condiciones: a) (3,5-trifluorometil)-fenilisotiocianato, CH_2Cl_2, 0 °C; b) *N*-*tert*-butoxicarbonil-(S)-prolina, trietilamina, THF, cloroformiato de etilo, 0 °C, 6 h; (C) TFA, CH_2Cl_2, temperatura ambiente, 24 h.

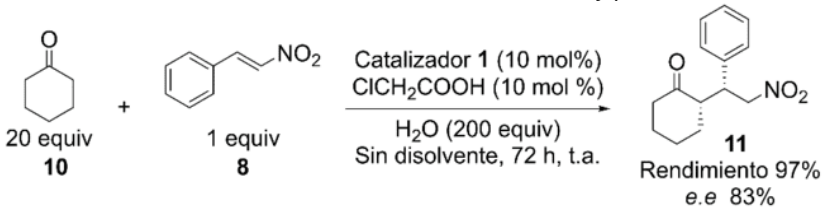
Una vez obtenido el organocatalizador **1** se procedió a su evaluación en la reacción de nitro-adición de Michael. Primeramente, se efectuó la reacción entre acetona y *β*-nitroestireno (Esquema 3), dando el producto de nitro-adición con un rendimiento de 97% y con enantioselectividad del 70% de configuración (*R*).



Esquema 3. Reacción de adición de Michael entre acetona y *β*-nitroestireno catalizada por **1**.

Posteriormente, se hizo la reacción entre ciclohexanona y *β*-nitroestireno. Primero usando diferentes equivalentes de agua. Se observa una mayor enantioselectividad y rendimiento al usar 200 mol% de agua (Tabla 1, entrada 3), dando 97% de rendimiento y 83% de *ee*. No obstante, aún hace falta determinar la diastereoselectividad de la reacción, para poder establecer cuál es la configuración del producto mayoritario.

Tabla 1. Resultados reacción de adición de Michael entre ciclohexanona y *β*-nitroestireno catalizada por **1.**

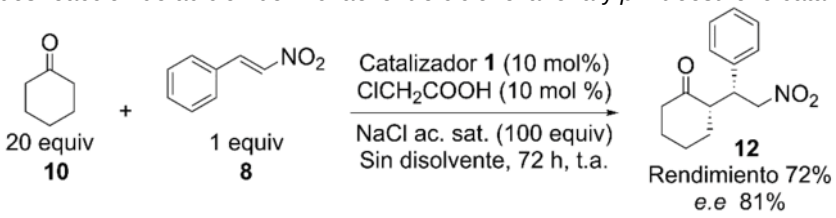


Entrada	H_2O equiv.	Rendimiento (%)[a]	*ee* (%)[b]
1	10	82	73
2	100	94	74
3	**200**	**97**	**83**

[a]El rendimiento se obtuvo luego de purificar por cromatografía en columna.
[b]El *ee* fue determinado utilizando HPLC con la ayuda de una columna quiral AD-H.

Después se llevó a cabo la misma reacción pero en presencia de diferentes equivalente de una solución saturada acuosa de cloruro de sodio (Esquema 5). En estas condiciones los resultados más favorables se obtuvieron al usar 100 equivalentes de NaCl (ac. sat) (Tabla 2, entrada 2) obteniendo un rendimiento de 72 % y una enantioselectividad de 81%. Sin embargo, falta medir la diastereoselectividad de la reacción y asignar la configuración del producto mayoritario.

Tabla 2. Resultados reacción de adición de Michael entre ciclohexanona y *β*-nitroestireno catalizada por **1**.



Entrada	NaCl (ac. sat) equiv.	Rendimiento (%)[a]	*ee* (%)[b]
1	10	92	69
2	**100**	**72**	**81**
3	200	62	78

[a]El rendimiento se obtuvo luego de purificar por cromatografía en columna.
[b]El *ee* fue determinado utilizando HPLC con la ayuda de una columna quiral AD-H.

Posterior a la obtención de los resultados experimentales, se procedió a hacer una evaluación teórica de la reacción de nitro-adición de Michael entre acetona y *β*-nitroestireno con la intención de comprobar que la configuración (*R*) es la que se obtiene de manera preferente. Para ello se utilizó el método B3LYP-D3/6-31G(d,p), proponiendo un mecanismo de reacción, el cual explica con valores de la energía libre de Gibbs en el estado de transición el favorecimiento el producto (*R*), en éter etílico como disolvente (ver Figura 2). Estos resultados están de acuerdo a los obtenidos experimentalmente.

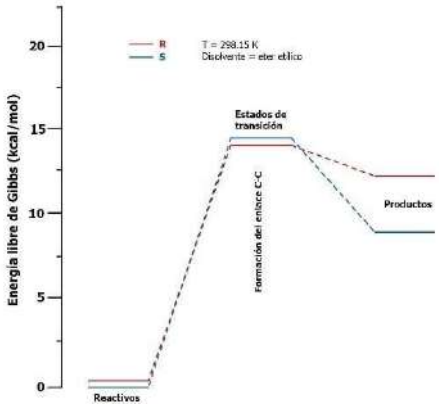


Figura 2. Gráfica de energía libre de los estados de transición para la reacción entre acetona y *β*-nitroestireno.

CONCLUSIONES

Se sintetizó el organocatalizador **1** a partir del antraceno como esqueleto carbonado, bi-funcionalizando la diamina (11*R*,12*R*)-**2** con tiourea funcionalizada y *L*-prolina. La tiourea-*L*-prolinamida **1** se evaluó como organocatalizador quiral en la reacción asimétrica de nitro-adición de Michael entre cetonas (acetona y ciclohexanona) y *β*-nitroestireno usando agua o una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, ácido acético o monocloroacético como aditivo. Al usar acetona, 10 eq de agua, ácido acético (10 mol%) y dietiléter (0.3 mL) el producto de la nitro-adición se dio en un rendimiento del 97% y enantioselectividad del 70%, de configuración (*R*). Por otro lado, al utilizar ciclohexanona, los mejores resultados se obtuvieron con 200 eq de agua, 10 mol% de ácido monocloroacético, sin disolvente, obteniendo el producto de nitro-adición en un rendimiento del 97% y una enantioselectividad de 83%; sin embargo, no se ha determinado la diasteroselectividad, ni la configuración del producto mayoritario. Además, a partir de resultados teóricos se pudo confirmar que en la reacción entre acetona y *β*-nitroestireno se obtiene mayoritariamente el producto de configuración (*R*).

3. REFERENCIAS

19. A. Rajput, D.V. Nagarale, *J Chem Pharm Res*, **2016**, *8*, 557.
20. M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Chem. Soc. Rev*. **2008**, *37*, 1666.
21. B. List, P. Pojarliev, H.J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423.
22. D. Enders, A. Seki, *Synlett* **2002**, *2002*, 0026.
23. C.-L. Cao, M.-C. Ye, X.-L. Sun, Y. Tang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2901.
24. P. Gao, C. Wang, Y. Wu, Z. Zhou, C. Tang, *Eur. J. Org. Chem*. **2008**, 2008, 4563.
25. J. Wang, H. Li, W. Duan, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4713.
26. C. Rabalakos, W.D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13524.
27. G. Huelgas, R. Somanathan, J.M. Hernández Pérez, H. Rojas Cabrera, M. de la Higuera Macías, A. Domínguez-Huerta, R. Sabala, C. Anaya de Parrodi, *Chirality* **2021**, *33*, 22.
28. M.E. Fox, A. Gerlach, I.C. Lennon, G. Meek, C. Praquin, *Synthesis* **2005**, 3196.

Síntesis y caracterización de una hidrazona derivada de 4-dimetilaminobenzaldehído

América Anette Garache Rodríguez [a], **María Fernanda Espinoza Pérez** [a], **Teresa Pacheco-Álvarez** *[a], Angel Mendoza [b], Luis Ortiz-Frade [c], Vladimir Carranza Téllez [b] y Víctor Gómez Calvario [d]

[a] División de Energías Alternativas y Medio Ambiente, Universidad Tecnológica de Puebla, Antiguo Camino a la Resurrección No. 1002-A Zona Industrial Oriente, C.P. 72300 Puebla, Puebla.
[b] Centro de Química, ICUAP, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Ciudad Universitaria, C.P. 72592 Puebla, Puebla.
[c] Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica Parque Tecnológico Querétaro, s/n, Sanfandila, C.P. 76703, Pedro Escobedo, Querétaro.
[d] Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Avenida San Claudio y 18 sur, Ciudad Universitaria C.P. 72570 Puebla, Puebla.

*Correo del responsable del trabajo: teresa.pacheco@utpuebla.edu.mx

Palabras clave: *2,4-dinitrofenilhidrazina, 4-dimetilaminobenzaldehído, hidrazona.*

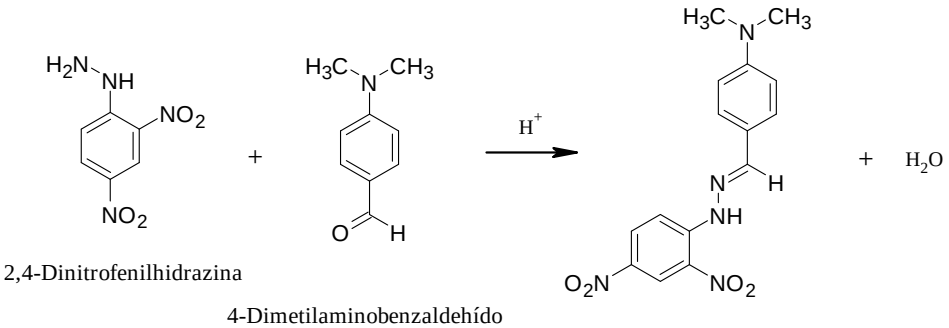
1. INTRODUCCIÓN

Las hidrazonas son sustancias que se forman cuando una hidrazina reacciona con aldehídos y/o cetonas[1]. Además, estas reacciones pueden ser catalizadas por H^+ y durante su formación, se elimina una molécula de agua.

Cabe mencionar que, estos compuestos tienen diferentes aplicaciones biológicas, por ejemplo, tienen una amplia variedad de actividades como acción antibacteriana, antituberculosa, antifúngica, anticancerígena, antiinflamatoria, anticonvulsiva, antiviral y anti protozoaria, entre muchas otras [2]. De modo que, las hidrazonas son excelentes opciones como probables tratamientos a futuro contra diversas enfermedades, de ahí la importancia de este proyecto de investigación.

El objetivo principal de este trabajo consistió en sintetizar la hidrazona derivada de 2,4-Dinitrofenilhidrazina y 4-Dimetilaminobenzaldehído. A continuación, se observa la reacción:

Figura 1. Reacción para la obtención de la 4-(Dimetilamino)benzaldehído (2,4-dinitrofenil)hidrazona



4-(Dimetilamino)benzaldehído (2,4-dinitrofenil)hidrazona

De acuerdo con lo reportado en la literatura, Jin-Ling Wan y colaboradores[3] sintetizaron en el 2004 la 4-(Dimetilamino)benzaldehído (2,4-dinitrofenil)hidrazona, sin embargo, el interés en su obtención radica en que, las hidrazonas al ser ligantes, se pueden formar sus respectivos complejos al hacerlas reaccionar con algunos iones metálicos específicos.

La importancia de obtener compuestos antimicrobianos, que es una de las características principales de las hidrazonas radica en que, la OMS ha mencionado a la resistencia a los antimicrobianos como una de las diez principales amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad[4]. Así mismo, la OMS menciona que, el desarrollo de nuevos productos, como posibles farmacos, se encuentra practicamente en una situcación de estancamiento[5], de ahí la importancia de investigar nuevos compuestos.

Ahora bien, en cuanto a la metodología la reacción se realizó en cantidades equimolares pesando en un matraz esférico primero 0.2920 g de 2,4-Dinitrofenilhidrazina, la cual se disolvió en etanol en medio acido. Posteriormente se adicionó gota a gota el 4-Dimetilaminobenzaldehído (0.1963 g) previamente disuelto en etanol y se dejó la reacción durante una hora con agitación magnética y monitoreada por cromatografía en capa fina.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como producto de esta reacción se obtuvo un sólido de color negro (con un rendimiento del 70%), el cual fue filtrado para posteriormente realizarle diferentes análisis espectroscópicos para elucidar la estructura.

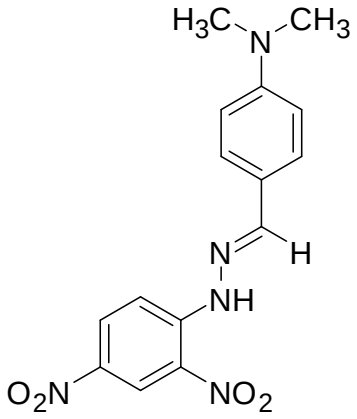
El punto de fusión del producto obtenido fue de 180 – 182 °C empleando un equipo FISHER-JOHNS. Además, el producto obtenido se caracterizó mediante espectrometría de masas arrojando un resultado de 329 g/mol lo cual corresponde al peso molecular esperado y empleando el método de ionización de impacto electrónico (IE), en un intervalo de lectura de *m/z* de 0-800, en un espectrómetro de masas marca JEOL modelo JMS-700.

Así mismo, se realizó el respectivo análisis por IR empleando un equipo ATR Perkin Elmer de 450 a 4000 cm^{-1} el cual mostró señales características de la molécula y la RMN ^{1}H y ^{13}C se realizó en un equipo de 500 MHz Bruker FT-NMR, arrojando resultados que confirmaron la obtención del producto esperado.

3. CONCLUSIONES

Se efectuó la síntesis de la 4-(Dimetilamino)benzaldehído (2,4-dinitrofenil)hidrazona estableciendo las condiciones de reacción para su obtención con un rendimiento elevado.

Figura 3. Estructura del producto obtenido.



El producto obtenido fue caracterizado mediante Espectrometría de masas y estudios espectroscópicos de IR y RMN de ^{1}H y ^{13}C, quedando pendiente el análisis por difracción de rayos X debido a que, hasta el momento no se han obtenido cristales.

4. REFERENCIAS

29. McMurry, J. *Química Orgánica*; 5ª edición México; Editorial International Thomson Editores, **2001**.

30. Popiolek, L. Hydrazide–hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010. *Med Chem Res, 26*, 287-301. doi:10.1007/s00044-016-1756-y

31. Jin-Ling Wang, Yong-Jin Jia, Fang-Ming Miao, Ai-Xiu Li CCDC 246416: Experimental Crystal Structure Determination, 2004, doi: 10.5517/cc88dxt

32. OMS. (13 de octubre de 2020). *Resistencia a los antimicrobianos. Datos y cifras.* Obtenido de https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance

33. OMS. (15 de abril de 2021). *La escasez mundial de antibióticos innovadores favorece la aparición y propagación de la farmacorresistencia*. Obtenido de https://www.who.int/es/news/item/15-04-2021-global-shortage-of-innovative-antibiotics-fuels-emergence-and-spread-of-drug-resistance

Estudio de la reacción entre 2-4-dinitrofenilhidrazina y benzofenona para la obtención de una hidrazona

Melisa Guadalupe García Hernández [a], **Arturo Puga Pérez** [a], **Teresa Pacheco-Álvarez** [a*], Angel Mendoza [b], Luis Ortiz-Frade [c], David Miguel Aparicio Solano [b] y Jacqueline Jiménez [d].

[a] División de Energías Alternativas y Medio Ambiente, Universidad Tecnológica de Puebla, Antiguo Camino a la Resurrección No. 1002-A Zona Industrial Oriente, C.P. 72300 Puebla, Puebla.

[b] Centro de Química, ICUAP, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Ciudad Universitaria, C.P. 72592 Puebla, Puebla.

[c] Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica Parque Tecnológico Querétaro, s/n, Sanfandila, C.P. 76703, Pedro Escobedo, Querétaro.

[d] Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Avenida San Claudio y 18 sur, Ciudad Universitaria C.P. 72570 Puebla, Puebla.

*Correo del responsable del trabajo: teresa.pacheco@utpuebla.edu.mx

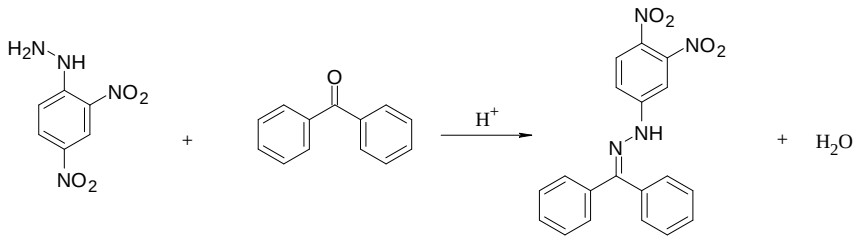
Palabras clave: *2,4-dinitrofenilhidrazina, benzofenona, hidrazona.*

1. INTRODUCCIÓN

El grupo carbonilo es uno de los grupos funcionales más abundantes en biomoléculas, como grasas, carbohidratos, proteínas y esteroides, y en productos sintéticos para uso industrial[1]. Es así como, los aldehídos y cetonas tienen en su estructura al grupo carbonilo, el cual, es blanco de numerosas reacciones como la condensación para la obtención de hidrazonas. Es decir, mediante este tipo de reacciones ocurre un cambio entre el doble enlace C=O por el doble enlace C=N y se elimina una molécula de agua durante la formación del producto. De este modo, las hidrazonas se obtienen mejor en medios ácidos [2].

Por otra parte, las hidrazonas tienen una amplia actividad biológica como por ejemplo tienen acción antibacteriana, antituberculosa, antifúngica, anticancerígena, antiinflamatoria, anticonvulsiva, antiviral y anti protozoaria[3]. De modo que, debido a estas diversas actividades biológicas reportadas en la literatura, el objetivo principal de este trabajo de investigación consistió en obtener, mediante una metodología diferente a la reportada en 2006 por Tameem[4], a la hidrazona derivada de 2,4-Dinitrofenilhidrazina y Benzofenona para posteriormente generar sus respectivos complejos con iones metálicos. A continuación, se observa la reacción:

Figura 1. Reacción para la obtención de la Benzofenona 2,4-dinitrofenilhidrazona



2,4-Dinitrofenilhidrazina Benzofenona

Benzofenona 2,4-Dinitrofenilhidrazona

Por otro lado, de acuerdo con lo mencionado por la OMS, la resistencia a los antimicrobianos surge cuando las bacterias, virus, hongos y parásitos cambian a lo largo del tiempo y dejan de responder a los medicamentos[5]. Es por ello que, se necesitan generar nuevos compuestos con actividad biológica que respondan a las necesidades de la población y para ello, las hidrazonas son buenos candidatos para sintetizar, formar sus respectivos complejos y evaluar las diferentes actividades biológicas reportadas.

Con respecto a la metodología, la reacción se realizó en cantidades equimolares pesando en un matraz esférico primero 0.2472 g de 2,4-Dinitrofenilhidrazina, la cual se disolvió en 50 ml de etanol en un medio ligeramente ácido. Posteriormente, se adicionó gota a gota la Benzofenona (0.2042 g) previamente disuelto en 30 ml de etanol y se dejó la reacción durante una hora con agitación magnética y ligero calentamiento, monitoreando la reacción por cromatografía en capa fina.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como producto de esta reacción se obtuvo un sólido de color naranja cristalino y con un rendimiento del 84%, lo cual es bastante alto. Este sólido fue filtrado para posteriormente realizarle diferentes análisis espectroscópicos para elucidar la estructura y así, en un futuro emplear la hidrazona para realizar complejos.

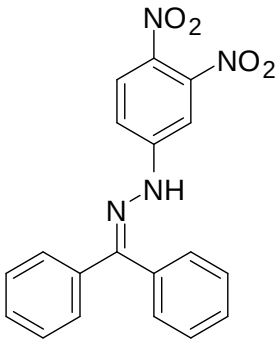
El punto de fusión del producto obtenido fue de 246 – 248 °C empleando un equipo FISHER-JOHNS. Además, el producto obtenido se caracterizó mediante espectrometría de masas arrojando un resultado de 362 g/mol lo cual corresponde al peso molecular esperado y para lo cual se empleó el método de ionización de impacto electrónico (IE), en un intervalo de lectura de *m/z* de 0-800, en un espectrómetro de masas marca JEOL modelo JMS-700.

Así mismo, se realizó el respectivo análisis por IR empleando un equipo ATR Perkin Elmer de 450 a 4000 cm^{-1} el cual mostró señales características de la molécula y la RMN ^{1}H y ^{13}C se realizó en un equipo de 500 MHz Bruker FT-NMR, arrojando resultados que confirmaron la obtención del producto esperado.

3. CONCLUSIONES

Se efectuó la síntesis de la Benzofenona 2,4-dinitrofenilhidrazona estableciendo las condiciones de reacción para su obtención con un rendimiento bastante bueno.

Figura 2. Estructura del producto obtenido.



El sólido obtenido fue caracterizado mediante Espectrometría de masas y estudios espectroscópicos de IR y RMN de ^{1}H y ^{13}C. Cabe mencionar que, se obtuvieron cristales pequeños del producto, los cuales serán evaluados para que, posteriormente se evalue si son candidatos para el análisis por difracción de rayos X y así confirmar que se trata del producto de interés.

Así mismo, cabe mencionar que, esta hidrazona servirá para estudios futuros, debido a que se pretenden realizar los respectivos complejos con diferentes iones metálicos y así poder evaluar su actividad biológica frente a diferentes microorganismos y otros estudios de interés.

4. REFERENCIAS

34. Acuña, Arias F. *Química Orgánica*. EUNED, Costa Rica, **2006**, p. 167.
35. Connors, K. A. *Curso de Análisis Farmacéutico*; Reverté, New York, 1981, p. 539.
36. Popiolek, L. **2016**. Hydrazide–hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010. *Med Chem Res, 26*, 287-301. doi:10.1007/s00044-016-1756-y
37. Abdassalam Abdelhafiz Tameem *et al*. **2006**. Benzophenone 2,4-dinitrophenylhydrazone. *Acta Crystallographica Section E*, E62, o5686–o5688, doi:10.1107/S1600536806048112
38. OMS. (13 de octubre de 2020). *Resistencia a los antimicrobianos. Datos y cifras.* Obtenido de https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance

Obtención de una hidrazona a partir de hidrazina dihidroclorada y 4-dimetilaminobenzaldehído

Ingrid Michelle Oliva Jiménez [a], **Gonzalo Villegas García** [a],

Teresa Pacheco-Álvarez *[a], Alfonso Barona [a], Angel Mendoza [b], Luis Ortiz-Frade[c] y Jorge R. Juárez Posadas [b].

[a] División de Energías Alternativas y Medio Ambiente, Universidad Tecnológica de Puebla, Antiguo Camino a la Resurrección No. 1002-A Zona Industrial Oriente, C.P. 72300 Puebla, Puebla.

[b] Centro de Química, ICUAP, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Ciudad Universitaria, C.P. 72592 Puebla, Puebla.

[c] Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica Parque Tecnológico Querétaro, s/n, Sanfandila, C.P. 76703, Pedro Escobedo, Querétaro.

*Correo del responsable del trabajo: teresa.pacheco@utpuebla.edu.mx

Palabras clave: *hidrazina dihidroclorada, 4-dimetilaminobenzaldehído, hidrazona.*

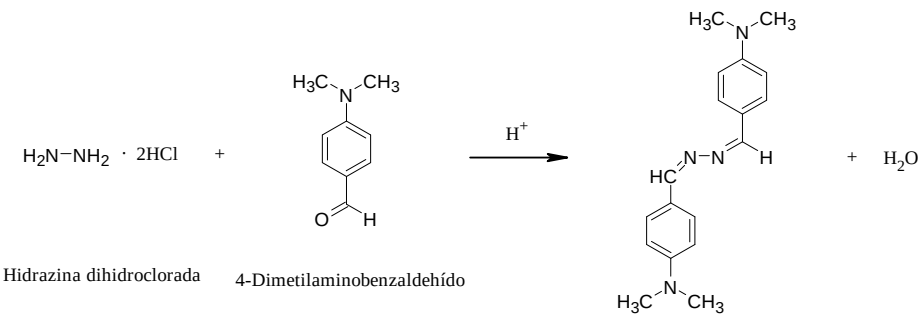
1. INTRODUCCIÓN

En Química Orgánica algunas de las reacciones más importantes son aquellas que involucran al grupo carbonilo, el cual, se caracteriza por contener un átomo de carbono y uno de oxígeno unido por un doble enlace[1]. Entre algunas reacciones que sufre el grupo carbonilo se encuentran las reacciones de condensación que tienen lugar por ejemplo cuando se mezclan aldehídos y/o cetonas con hidrazinas, mismas que dan lugar a la formación de hidrazonas y forman una molécula de agua como subproducto.

Ahora bien, entre las hidrazonas más conocidas se encuentran las que se derivan de la 2,4-Dinitrofenilhidrazina y forman productos que van del amarillo al rojo intenso, según las posibilidades de conjugación del derivado formado[2]. Estas hidrazonas presentan diferentes actividades biológicas de acuerdo con lo reportado en la literatura, por ejemplo, presentan actividad antibacteriana frente a microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, entre otros microorganismos[3].

Además, en la literatura también se reporta que las hidrazonas tienen actividad anticonvulsivante proporcionando buena protección en cuadros de epilepsia[4] y otras enfermedades en las cuales se les ve bastante futuro.

Figura 1. Reacción para la obtención de la 1,4-Bis(4-dimetilaminobenzil)-2,3-diaza-1,3-butadieno



Hidrazina dihidroclorada

4-Dimetilaminobenzaldehído

1,4-Bis(4-dimetilaminobenzil)-2,3-diaza-1,3-butadieno

.

Aunado a esto, la importancia de la síntesis de hidrazonas radica en que, actualmente la OMS ha emitido diferentes comunicados para alertar sobre la resistencia a los antimicrobianos que se ha generado como un problema social y de salud en todo el mundo indicando que, como consecuencia de la farmacorresistencia, los antibióticos y otros medicamentos antimicrobianos se vuelven ineficaces, por lo que las infecciones son cada vez más difíciles o imposibles de tratar[5].

Cabe mencionar que, de acuerdo con lo reportado por Qing-Hua Wang y colaboradores en el 2005, el cristal de 1,4-Bis(4-dimetilaminobenzil)-2,3-diaza-1,3-butadieno, como lo llamaron dichos autores, es de tipo monoclínico y reportan un rendimiento del 82% lo cual es bastante alto[6]. En este trabajo de investigación se empleó una metodología diferente a la reportada, cuya reacción se realizó en cantidades equimolares pesando en un matraz esférico primero 0.1480 g de Hidrazina dihidroclorada, la cual se disolvió en 50 ml de etanol. Posteriormente se adicionó gota a gota el 4-Dimetilaminobenzaldehído (0.1916 g) previamente disuelto en 30 ml de etanol y se dejó la reacción durante una hora con agitación magnética y monitoreada por cromatografía en capa fina. Al no observarse precipitado se procedio a concentrar el producto en el rotavapor hasta la obtención del sólido de color vino.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

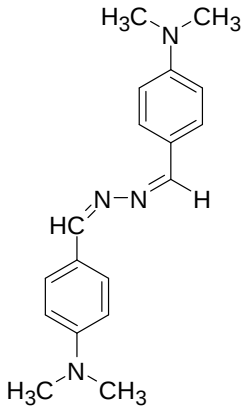
Es importante mencionar que, a pesar de haber realizado los calculos para emplear cantidades equimolares, la reacción favoreció la formación del producto disustituido, obteniendose un sólido de color vino y con un rendimiento del 50%, lo cual es bajo en comparación con lo reportado en la literatura. Este sólido fue filtrado para posteriormente realizarle diferentes análisis espectroscópicos con la finalidad de elucidar la estructura y así, en un futuro emplear esta hidrazona para realizar sus respectivos complejos con iones metálicos.

El punto de fusión del producto disustituido obtenido fue de 244 – 246 °C empleando un equipo FISHER-JOHNS. Además, el producto obtenido se caracterizó mediante espectrometría de masas arrojando un resultado de 295 g/mol lo cual corresponde al peso molecular del producto disustituido y para lo cual se empleó el método de ionización de impacto electrónico (IE), en un intervalo de lectura de *m/z* de 0-800, en un espectrómetro de masas marca JEOL modelo JMS-700. Así mismo, se realizó el respectivo análisis por IR empleando un equipo ATR Perkin Elmer de 450 a 4000 cm^{-1} el cual mostró señales características de la molécula y la RMN ^{1}H y ^{13}C se realizó en un equipo de 500 MHz Bruker FT-NMR, arrojando resultados que confirmaron la obtención del producto esperado.

3. CONCLUSIONES

Se efectuó la síntesis de la 1,4-Bis(4-dimetilaminobenzil)-2,3-diaza-1,3-butadieno, estableciendo las condiciones de reacción para su obtención, aunque, cabe mencionar que, no era el producto deseado (monosustituido) pero fue el más favorecido durante la reacción y además, su rendimiento fue bajo, en comparación con lo reportado en la literatura.

Figura 2. Estructura del producto obtenido.



El sólido obtenido fue caracterizado mediante Espectrometría de masas y estudios espectroscópicos de IR y RMN de ^{1}H y ^{13}C. Cabe mencionar que, también se obtuvieron cristales del producto y posteriormente se realizará el análisis por difracción de rayos X para confirmar que se trata del producto de interés. Así mismo, esta hidrazona servirá a futuro para realizar los respectivos complejos con diferentes iones metálicos y así poder evaluar su actividad biológica frente a diferentes microorganismos, entre otros estudios.

4. REFERENCIAS

39. Durst, H.D., Gokel, G. W. *Química Orgánica Experimental*; Reverté, Barcelona, **2021**, p. 476.
40. Griffin, R. W. *Química Orgánica Moderna*; Reverté, Barcelona, **1981**, p. 323.
41. Mail Kumaran P., *et al*. *Asian Journal of Pharmaceutical Analysis and Medicinal Chemistry*; **201**3, 1 (2), 104-109.
42. Rollas S., Kucukguzel G. *Molecule*s, **2007**, 12, 1910-1939.
43. OMS. (13 de octubre de 2020). *Resistencia a los antimicrobianos. Datos y cifras.* Obtenido de https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance
44. Qing-Hua Wang, Guo-Con Guo, Ming-Sheng Wang, *Acta Crystallographica Section E*, **2005**, E61, o1156–o1157, doi:10.1107/S1600536805008664

Síntesis de un alcohol propargílico derivado de tiazol

Mario Alejandro López Castillejos[a], **Gaspar Aké Uh**[a], Rolando David Cáceres Castillo[a], Gonzalo Joaquín Mena Rejón[a]

[a] Laboratorio de Química Farmacéutica, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán. Calle 43, No. 613, Col. Inalámbrica. Mérida, Yucatán. C.P. 97255, marioqa97@gmail.com, gaspar_006@hotmail.com

Palabras clave: tiazol, acilación, alcohol propargílico.

INTRODUCCIÓN

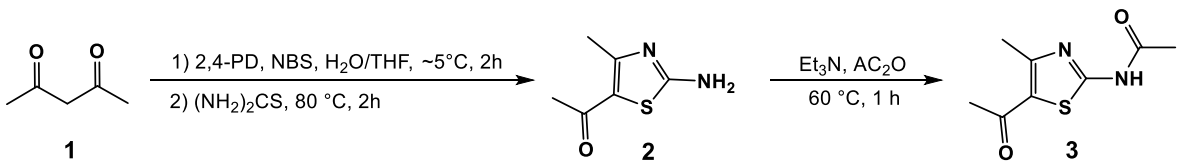
Debido a su factibilidad sintética y fácil incorporación a una variedad de compuestos terapéuticamente activos, el núcleo de tiazol ha cobrado mayor interés en el campo de la química farmacéutica.[1] Por otra parte, los alcoholes propargílicos son considerados como importantes intermediarios sintéticos para la generación de heterociclos como furanos[2], benzofuranos[3] y cumarinas[4]. Por lo tanto, su incorporación al núcleo de tiazol podría ser el punto de partida para la obtención de derivados híbridos con importante actividad biológica.

Los alcoholes propargílicos pueden ser sintetizados a partir de la reacción entre el compuesto carbonílico correspondiente (aldehído o cetona) con un alquinil litio generado *in situ* a partir de derivados de acetileno monosustituidos y *n*-butil litio (*n*-BuLi), permitiendo la construcción de un enlace C-C y un centro estereogénico en una sola transformación.[5] Aunque también se ha reportado la síntesis de estos compuestos a partir de reactivos de Grignard y dialquilzinc.[6]

Este trabajo evalúa la posibilidad de sintetizar alcoholes propargílicos derivados de tiazol empleando *n*-BuLi como catalizador y presenta un procedimiento de adición por goteo del sustrato a una temperatura entre -25 y -15 °C, permitiendo obtener el producto de interés con buenos rendimientos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

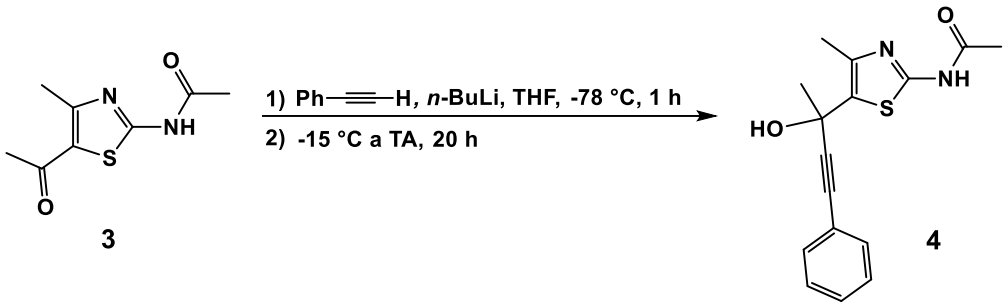
La síntesis del núcleo de tiazol se realizó de acuerdo con el método de Hantzsch, que se basa en la condensación de compuestos α-halocarbonilo con tiourea.[7] Para ello, es preciso obtener el intermediario bromado. En este sentido, se hizo reaccionar un equivalente de 2,4-pentanodiona (**1**) con 1.2 equivalentes de *N*-bromosuccinimida (NBS), seguido de la adición de un equivalente de tiourea, obteniendo el producto de interés con un rendimiento del 90.7%. A continuación, se llevo a cabo la acetilación del grupo amino del anillo de tiazol que deriva en la formación de una amida, considerando este proceso, como una manera eficiente de proteger el grupo amino en un proceso sintético de múltiples pasos. Para ello, se disolvió un equivalente de tiazol (**2**) en anhídrido acético (AC_2O), empleando un equivalente de trietilamina (Et_3N) como catalizador y una temperatura de 60 °C, obteniendo el producto de interés (**3**) con un rendimiento del 79.6% [**Esquema 1**].



Esquema 1. Síntesis del núcleo de tiazol (**2**) mediante el método de Hantzsch, seguido de la acetilación del grupo amino (**3**).

La confirmación de los compuestos **2** y **3**, se realizó a través de resonancia magnética nuclear (RMN). **Compuesto 2**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.32 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 7.82 (s, 2H, -NH_2). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 18.31, 29.47, 121.28, 157.71, 170.51, 188.71. **Compuesto 3**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.15 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 12.42 (s, 1H, -NH). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 18.26, 22.75, 30.21, 125.47, 154.56, 159.69, 169.56, 191.08.

La síntesis del alcohol propargílico, inicia con la reacción entre el fenilacetileno y *n*-BuLi empleando tetrahidrofurano (THF) como disolvente a una temperatura de -78 °C (baño refrigerante de acetona/$CO_{2\ (S)}$) bajo atmósfera inerte (N_2), con el fin de formar el ion acetiluro correspondiente. Posteriormente, se adiciona el sustrato (**3**) a una temperatura mayor [**Esquema 2**]. Las condiciones evaluadas para esta reacción se presentan en la **Tabla 1**.



Esquema 2. Síntesis del alcohol propargílico a partir del tiazol.

Tabla 1. Condiciones evaluadas para la obtención del alcohol propargílico.

Entrada	Equivalente, Reactivo		Tiempo (h)	Temp. Adición (°C)	Extracción/ Tratamiento	R (%)
	Fenilacetileno	*n*-BuLi				
1	1.3	1.4	24	-50		NR
2[a]	2	2			CH_2Cl_2	-
3	3	3	20	-25 a -15		10
4	4	4			AcOEt, $NaHCO_3$	70-80
5	3	4			y b*rine*	37

[a]**:** Degradado a temperatura ambiente. **R (%):** Rendimiento posterior a purificación por cromatografía en columna**; NR:** No reaccionó.

Se observa que la adición del sustrato (**3**) a bajas temperaturas, no permite que la reacción proceda de manera satisfactoria debido a la poca solubilidad de este (Entrada 1). Por lo tanto, es preciso llevar a cabo la adición a una temperatura mayor, entre -25 y -15 °C, sin comprometer la estabilidad del acetiluro formado previamente.[8] Un análisis por cromatografía en capa delgada (TLC, por sus siglas en inglés) a las 16, 18, 20, 22 y 24 horas de reacción, indicó que el tiempo óptimo para detener la reacción ronda entre las 20 horas, ya que pasado este tiempo no se observan cambios significativos en cuanto al consumo del sustrato; a su vez, este hecho se encuentra asociado directamente a la cantidad de equivalentes de *n*-BuLi y fenilacetileno empleados, siendo la proporción de 4 equivalentes el que mejores rendimientos reporta (Entrada 4). No obstante, una variación en la proporción de uno de ellos podría comprometer significativamente el rendimiento de la reacción (Entrada 5). Por otra parte, la estabilidad del producto puede estar condicionado por el disolvente empleado durante la extracción líquido-líquido. El uso de diclorometano (CH_2Cl_2) puede inducir la degradación del producto aunado a una conservación a temperatura ambiente por un

tiempo prolongado, lo cual se ve reflejado en el rendimiento (Entrada 3). Una extracción con acetato de etilo (AcOEt), más lavados con bicarbonato de sodio $NaHCO_3$ y *brine*, así como su almacenamiento a -15 °C, permite conservar el alcohol por un tiempo mayor (~15 días).

El análisis por RMN permitió confirmar la formación del compuesto 4. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.77 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 6.60 (s, 1H, -OH), 7.39-7.45 (m, 5H), 11.87 (s, 1H, -NH) [**Figura 1**]. ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 16.33, 22.74, 32.82, 64.72, 82.55, 93.08, 121.99,128.74, 128.74, 130.48, 131.2, 140.5, 154.03, 167.96.

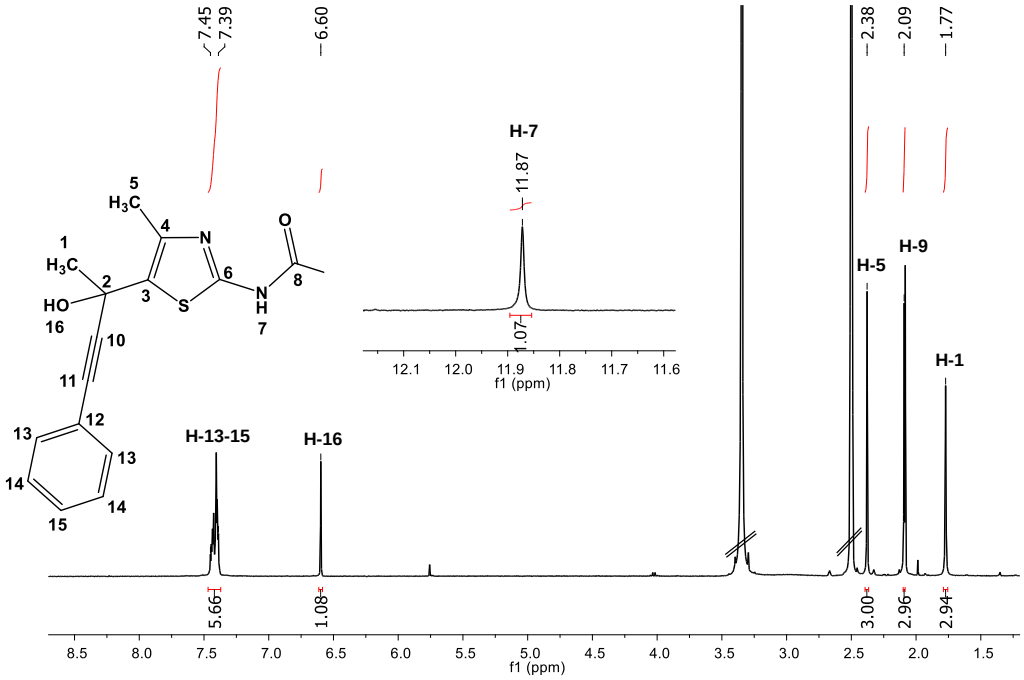


Figura 1. Espectro de ^{1}H-RMN (DMSO-d6, 400 MHz) del alcohol propargílico del tiazol.

CONCLUSIONES

La síntesis de Hantzsch, resulta un método eficiente para la síntesis de tiazoles con buenos rendimientos. Por otra parte, en la síntesis del alcohol propargílico, la adición del sustrato carbonílico a una temperatura entre -25 °C y -15 °C, mejora el transcurso de la reacción. Es preciso considerar la influencia de disolventes clorados, así como la temperatura de almacenamiento del producto, ya que pueden condicionar su estabilidad, principalmente en alcoholes con mayor reactividad.

REFERENCIAS

1. Scott, K. A.; Njardarson, J. T. Analysis of US FDA-Approved Drugs Containing Sulfur Atoms. *Top. Curr. Chem.* **2018**, *376* (1).
2. Aponick, A.; Li, C. Y.; Malinge, J.; Marques, E. F. An Extremely Facile Synthesis of Furans, Pyrroles, and Thiophenes by the Dehydrative Cyclization of Propargyl Alcohols. *Org. Lett.* **2009**, *11* (20), 4624–4627.
3. Li, W. T.; Nan, W. H.; Luo, Q. L. Metal-Free Sequential Reaction via a Propargylation, Annulation and Isomerization Sequence for the One-Pot Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzofurans. *RSC Adv.* **2014**, *4* (66), 34774–34779.
4. Sridhar Reddy, M.; Thirupathi, N.; Babu, M. H. Synthesis of Substituted Coumarins and 2-Quinolinones by Cycloisomerisation of (Hydroxy/Aminophenyl)Propargyl Alcohols. *European J. Org. Chem.* **2012**, No. 29, 5803–5809.
5. Kotani, S.; Kukita, K.; Tanaka, K.; Ichibakase, T.; Nakajima, M. Lithium Binaphtholate-Catalyzed Asymmetric Addition of Lithium Acetylides to Carbonyl Compounds. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (11), 4817–4825.
6. Ohshima, T.; Morimoto, H.; Morisaki Molecular Sciences and Chemical Engineering, K. B. T.-R. M. in C. Catalytic Asymmetric 1,2-Alkynylation; Elsevier, 2015.
7. Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A. *The Chemistry of Heterocycles*, Third Edit.; Wiley-VCH, 2013.
8. A. Morra, N.; L. Pagenkopf, B. Direct Synthesis of 2,5-Dihalosiloles. *Org. Synth.* **2008**, *85* (September), 53–63.

Pirroles esteroidales: una alternativa para la síntesis de promotores de crecimiento vegetal.

María G. De los Santos,[a] Esaú Ruiz-Sánchez,[b] Marcos Cua Basulto,[b] Adolfo López-Torres,[c] Jesús Sandoval-Ramírez,[d] María A. Fernández-Herrera.[a]

[a]Departamento de Física Aplicada, Cinvestav Mérida, 97310, Mérida, Yucatán; México.
[b]Instituto Tecnológico de Conkal, Tecnológico Nacional de México, 97345, Conkal, Yucatán, México.
[c]Instituto de Química Aplicada, Universidad del Papaloapan, 68301, Tuxtepec, Oaxaca, México.
[d]Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 72570 Puebla, Pue., México.
mariag.santos@cinvestav.mx

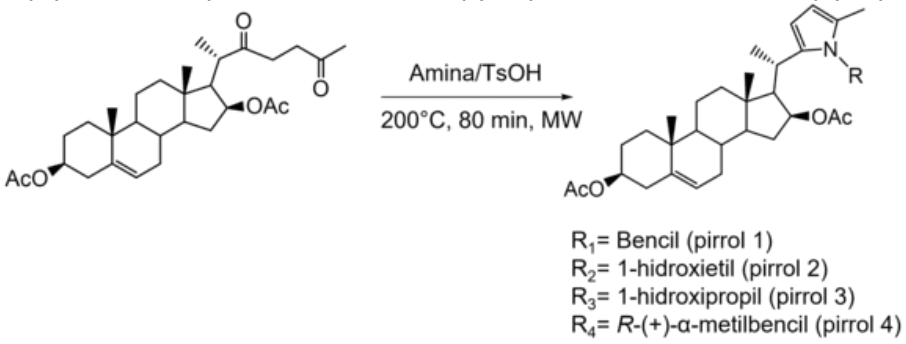
Palabras clave: *Pirroles esteroidales, fitohormona, biomasa.*

1. INTRODUCCIÓN

El pirrol es uno de los heterociclos más importantes en los seres vivos; es un esqueleto estructural constitutivo de varios sistemas esenciales para la vida. [1,2] En este trabajo se presenta la síntesis de pirroles norcolestánicos y su evaluación como fitohormonas de crecimiento en cultivos de chile habanero *Capsicum chinense* Jacq, planta endémica de la península de Yucatán. La síntesis se realizó empleando la reacción de Paal-Knorr asistida por microondas.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la obtención de los pirroles, se realizaron condensaciones del sistema 1,4-dicarbonilo sintetizado en una cadena lateral norcolestánica con una serie de aminas primarias: bencilamina, etanolamina, propanolamina y *R*-(+)-α-metilbencilamina (Esquema 1). Para llevar a cabo la síntesis se utilizó un reactor de microondas (Monowave EXTRA-300, Anton Parr) equipado con recipientes de carburo de silicio (SiC) y tolueno como medio de reacción, esto debido a que el tolueno no es un disolvente transparente a las microondas y el SiC, es un material que presenta alta conductividad térmica y absorbe en gran medida la energía de las microondas. Para establecer las condiciones de reacción se evaluaron sistemáticamente variaciones de tiempo, temperatura y presión. El mayor rendimiento de reacción (30 a 60%) se obtuvo utilizando las siguientes condiciones de reacción: 80 min, 200 °C y 10 bar. Los productos de reacción se caracterizaron por Resonancia Magnética Nuclear de ^{1}H y ^{13}C (Varian 600 MHz AR Premium Compact), espectroscopía infrarroja (FTIR Agilent Cary 630), polarimetría (Anton Paar MCP 500) y espectrometría de masas (Synapt G2-Si, Waters).



Esquema 1. Síntesis de pirroles esteroidales.

El análisis de crecimiento vegetal se realizó bajo condiciones de invernadero (25-35 °C, Humedad Relativa 55-75%). El material vegetativo que se utilizó fue chile habanero (*Capsicum chinense* Jacq) variedad Prime que, a 20 días de emergidas las plantas, se trasplantaron en macetas de 2 l de capacidad que contenían suelo de la región y transcurridos los 10, 17, 21 y 28 días después del trasplante en las macetas se llevó a cabo la aplicación de los compuestos esteroidales directamente en el follaje de las plantas. Como testigo positivo se utilizó un producto comercial a base de hormona citoquinina y agua como testigo negativo. Para el análisis de varianza y comparación de medias se utilizó el método de Tukey.
Los resultados indican la obtención de cuatro pirroles esteroidales con rendimientos entre 30 y 60%, de los cuales, como se observa en la Tabla 1, se aprecia efecto significativo del pirrol 3 en el incremento de biomasa seca de hojas, y del pirrol 4 en el incremento de biomasa seca de raíz, estos efectos no fueron estadísticamente significativos, pero la tendencia del efecto se observa de manera clara.

Tabla 1. Medias ± desviación estándar en el crecimiento a los 30 días de plántulas de chile habanero por el efecto de pirroles esteroidales bajo aplicaciones de compuesto a los 10, 17, 21 y 28 días después del trasplante.

Pirroles esteroidales	**Altura de planta (cm)**	**Diámetro de tallo (mm)**	**Número de hojas/planta**	**Biomasa seca de tallo (g)**	**Biomasa seca de hojas (g)**	**Biomasa seca de raíz (g)**
1. Pirrol 1	23.8±1.69	0.38±0.01	12.0±0.46	0.33±0.04	0.95±0.08 e	0.40±0.04 c
2. Pirrol 2	27.6±1.32	0.41±0.01	13.5±0.32	0.46±0.02	1.10±0.03 de	0.43±0.01 bc
3. Pirrol 3	26.7±1.30	0.38±0.01	13.2±0.49	0.46±0.01	1.27±0.05 abc	0.40±0.01
4.- Pirrol 4	27.1±1.54	0.42±0.01	13.6±0.99	0.48±0.04	1.21±0.05 bcd	0.48±0.03 ab
5.Cystar (citoquinina)	24.2±1.46	0.45±0.01	13.6±0.70	0.41±0.05	1.42±0.07 a	0.40±0.04 c
6. Control	25.6±1.41	0.42±0.01	13.6±0.32	0.45±0.01	1.18±0.06 bcd	0.42±0.01 bc
Estadísticos calculados	F 0.97 GL 10, 77 P 0.4731	F 1.87 GL 10, 77 P 0.0629	F 2.26 GL 10, 77 P 0.0222	F 2.07 GL 10, 77 P 0.0367	F 5.03 GL 10, 77 P 0.0000	F 3.20 GL 10, 77 P 0.0018

Medias con letras repetidas no son significativamente diferentes (P> 0.01).

3. CONCLUSIONES

El presente proyecto generó novedosos compuestos pirrólicos. En muchas reacciones de adición a grupos carbonílicos, la cetona colestánica en C-22 ha mostrado nula reactividad; sin embargo, en esta ocasión se manifiesta una muy buena reactividad en la obtención de pirroles. Las condiciones de síntesis asistida por microondas permiten obtener rendimientos de moderados a buenos con relativamente cortos tiempos de reacción. Los compuestos pirrol-norcolestánicos poseen un gran potencial de aplicación biotecnológica para estimular el crecimiento de plantas de chile habanero.

4. REFERENCIAS

1. Minetto G.; Raveglia L. F.; Taddei M. *Org Lett.* **2004**, 6, 389.
2. Balakrishna A.; Aguiar A.; Sobral P.J.M.; Wani M. *Catal Rev*. **2019**, 61**,** 110.

Síntesis y caracterización de chalconas derivadas de tereftaldehído para su uso como fragmentos de moléculas hibridas

Cecilia Gabriela Barragán Mares[a], Héctor García Ortega[b], Armando Pineda Contreras[a].

[a]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Colima. Km 9 Carretera Colima-Coquimatlán s/n. Coquimatlán, Colima. armandop@ucol.mx
[b]Facultad de Química, UNAM. Circuito Exterior S/N, Coyoacán, Cd. Universitaria, 04510 Ciudad de México, CDMX.

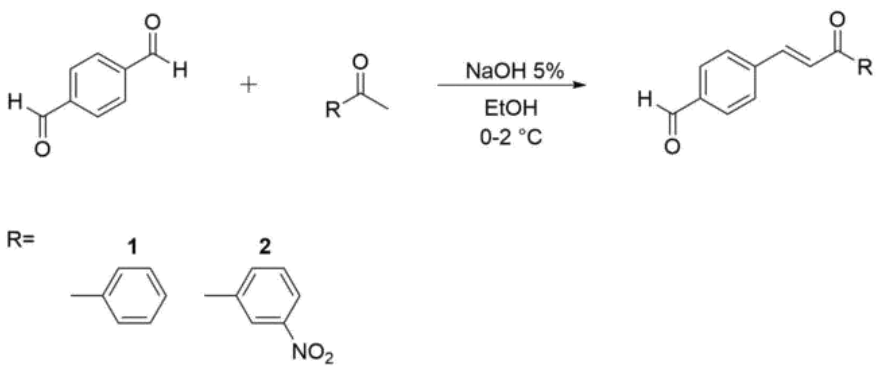
Palabras clave: *síntesis, química, orgánica, chalconas, Claisen-Schmidt.*

1. INTRODUCCIÓN

Las chalconas son un grupo de moléculas pertenecientes a la familia de los flavonoides. Este grupo presenta como característica principal en su estructura química, dos grupos aromáticos unidos por un fragmento enona [1]. En lo que corresponde a su actividad biológica, la estructura de las chalconas es de gran importancia, dependiendo de los sustituyentes presentes en los anillos aromáticos y las diferentes propiedades que se le atribuyen. Entre sus propiedades biológicas se han encontrado chalconas con propiedades antioxidantes, antifúngicas, anticancerígenas y antibacterianas [2].

Debido a la importancia biológica de estos compuestos, la síntesis y el estudio de las propiedades biológicas de las chalconas se ha vuelto cada vez más importante con el fin de obtener chalconas con aplicaciones farmacéuticas. Las chalconas derivadas de tereftaldehído pueden ser utilizadas como fragmentos en la obtención de compuestos híbridos debido a la disponibilidad del grupo aldehído y del sistema alfa beta insaturado en su estructura. Por ejemplo, se pueden realizar reacciones de Hantzsch con el fin de agregar a la estructura un fragmento 1,4-dihidropiridina (1,4-DHP) [3,4] o realizar reacciones de adición con derivados de hidracina para obtener pirazolinas utilizando el sistema α,β-insaturado de las chalconas [5,6].

Debido a la importancia farmacéutica de las chalconas y con el fin de posteriormente ser utilizadas como fragmentos de moléculas hibridas. Se realizó la síntesis de los compuestos 1 y 2 mediante reacciones de Claisen-Schmidt utilizando tereftaldehído, acetofenona y 3'-nitroacetofenona como materia prima (esquema 1).



Esquema 1. síntesis de los compuestos 1 y 2.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para obtener el compuesto 1 como producto mayoritario y no el compuesto doble, la síntesis del compuesto se llevó a cabo lentamente y manteniendo la temperatura a 2°C. Primero se hizo reaccionar la acetofenona con una solución de NaOH al 5% con el fin de realizar la deprotonación del protón alfa. Posteriormente, la mezcla de reacción se agregó gota a gota al aldehído disuelto en etanol. Se obtuvo como producto reacción un sólido color amarillo pálido con un rendimiento de 74% y un punto de fusión de 80-82 °C. Para comprobar la estructura del producto obtenido se realizaron estudios de espectroscopia de RMN ^{1}H y ^{13}C.

En el espectro de RMN ^{1}H (figura 1) del compuesto 1 se pueden observar las señales características de las chalconas, las cuales son las correspondientes a los hidrógenos alfa y beta, estas señales se pueden observar en 7.7 ppm para el hidrogeno alfa (Ha) y en 7.83 ppm para el hidrogeno beta (Hb). Otra señal que nos ayuda a comprobar que obtuvimos el producto deseado es la correspondiente al protón del aldehído en 10.06 ppm, lo cual comprueba que la reacción se está llevando a cabo en un solo aldehído del tereftaldehído.

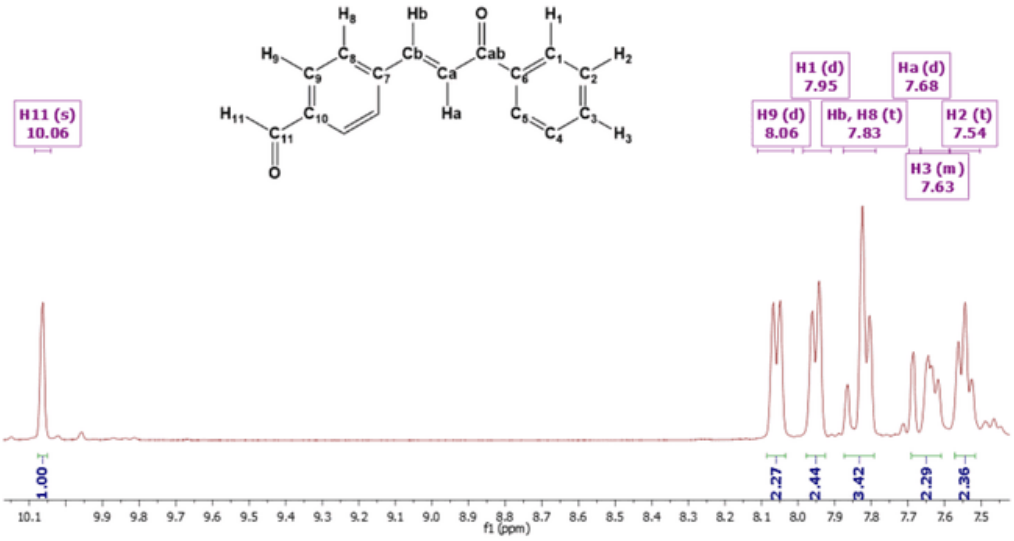


Figura 1. Espectro de RMN ^{1}H del compuesto 1

En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto 1 (figura 2) se observan las 12 señales que se esperan del compuesto. El pico del carbonilo del sistema α,β-insaturado (Cab) y el del carbonilo del aldehído se observan a frecuencias altas en 191.4 y 189.9 ppm respectivamente. También se observan los picos correspondientes a los carbonos alfa (Ca) y beta (Cb) al carbonilo en 124.8 y 142.8 ppm respectivamente.

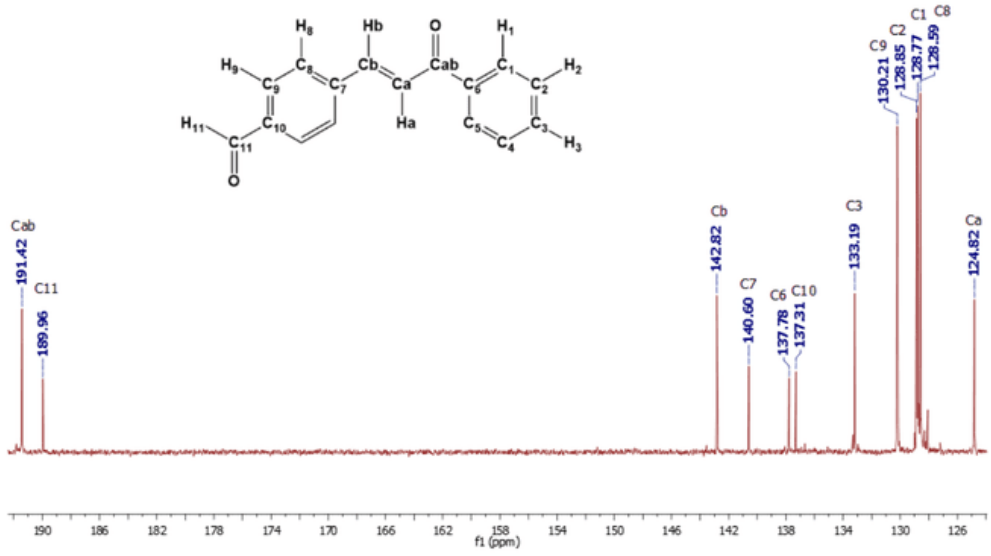


Figura 2. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 1

El compuesto 2 fue obtenido siguiendo la misma metodología del compuesto 1. Se obtuvo como producto de reacción un solido color café con un rendimiento de reacción de 45% y un punto de fusión de 170-172 °C. La estructura del compuesto fue comprobada mediante RMN ^{1}H y ^{13}C obteniendo los siguientes valores: **RMN-^{1}H** (400MHz, DMSO-*d6*, 298K): δ 8.62 ppm (H1, m, 1H), δ 7.89 ppm (H2, m, 1H), δ 8.51 ppm (H3, m, 1H), δ 8.86 ppm (H5, t, J = 1.97, 1.97 Hz, 1H), δ 8.17 ppm (Ha, m, 1H), δ 7.89 ppm (Hb, m, 1H), δ 7.99 ppm (H8, d, J = 8.26 Hz, 2H), δ 18.17 ppm (H9, m, 2H). **RMN-^{13}C** (100MHz, DMSO-*d6*, 298K): δ 135.3 ppm (C1), δ 131.1 ppm (C2), δ 128 ppm (C3), δ 148.7 ppm (C4), δ 124.8 ppm (C5), δ 138.9 ppm (C6), δ 188 ppm (Cab), δ 123.4 ppm (Ca), δ 144.2 ppm (Cb), δ 140.5 ppm (C7), δ 130.2 ppm (C8), δ 130.3 ppm (C9), δ 137.7 ppm (C10), δ 193.1 ppm (C11).

3. CONCLUSIONES

Mediante el control de temperatura es posible obtener los compuestos 1 y 2 como productos mayoritarios y no sus respectivas bis-chalconas.

Las chalconas sintetizadas a partir de tereftaldehído podrían ser utilizadas en la síntesis de nuevos compuestos debido a la disponibilidad del grupo aldehído y el sistema alfa beta insaturado presente en su estructura.

El aldehído presente en la estructura de los compuestos 1 y 2 puede ser utilizado en la síntesis de compuestos híbridos que contengan 1,4-DHP mediante reacciones de Hantzsch.

A partir del sistema α,β-insaturado presente en las chalconas sintetizadas es posible realizar la síntesis de pirazolinas mediante reacciones de adición con derivados de hidracina.

4. REFERENCIAS

45. Robinson, S.J.; Petzer, J.P.; Petzer, A.; Bergh, J.J.; Lourens, A.C.U. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *23*(17), 4985-4989.
46. Kalanithi, M.R.; Rajarajan, M.; Tharmaraj, P.; Sheela, C.D. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2012**, 87, 62-155.
47. Shashi, R.; Prasad, N. L.; Begum, N. S. *J. Struct. Chem.* **2020**, *61*(6), 938-947.
48. Harvinder, S. S.; Arun, G.; Rajeev, S.; Rajshree, K. *Eur. J. Chem.***2014**, *5*(1), 171-175.
49. Thirunarayanan, G.; Mayavel, P.; Thirumurthy, K.; Kumar, S. D.; Sasikala, R.; Nisha, P.; Nithyaranjani, A. *European Chemical Bulletin.* **2013**, *2*, 598-605.
50. Sahu, B.; Mondal, S.; Mondal, S.; Patra, C.; Singha, T.; Maity, T. K. *Asian j. pharm. pharmacol*. **2019**, *5*(5), 1010–1021.

Síntesis de Heterociclos con Potencial Actividad Fotocatalizadora

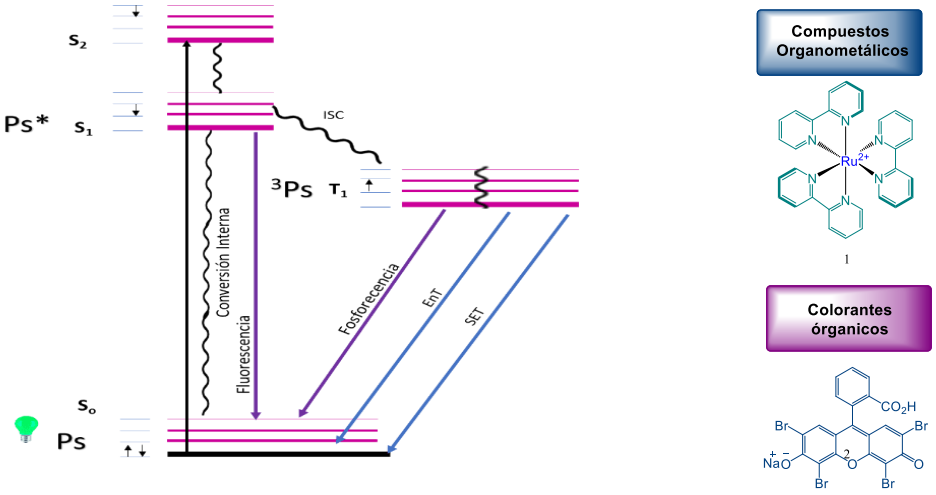
Salma Elisa Mora-Rodríguez, Dra. Selene Lagunas Rivera, Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara, Dr. Marco García Revilla.

[a]Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato. Noria Alta S/N, CP 36050 y Cerro de la Venada s/n, Col. Pueblito de Rocha, CP 36040. Guanajuato, Gto., México
e-mail (alumno): se.morarodríguez@ugto,mx

Palabras clave: Fotoquímica, oxidación, cumarinas

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de procesos fotocatalíticos en la actualidad está encaminado al cumplimiento de los objetivos en el diseño de metodologías sostenibles, ecológicas y económicas[1] para llevar a cabo transformaciones orgánicas en condiciones suaves, utilizando como fuente de energía luz visible o con luz solar, siendo particularmente interesante al enfoque de la química verde.[2] En el esquema 1 se representa un proceso fotoquímico el cual inicia cuando una molécula denominada como Ps absorbe un fotón que conduce a una redistribución electrónica hacia un estado excitado (Ps^*), como resultado de ello se genera una reactividad distinta a la de su estado fundamental (S_o) lo que puede desencadenar procesos de transferencia de energía (fotosensibilización) (E_nT) o de transferencia de un electrón (SET). Este último genera diversas especies de radicales o iones altamente reactivos que se pueden manipular bajo condiciones suaves y controladas, para obtener una gran diversidad de compuestos.



Esquema 1. A) Diagrama de Jablonski, B) Compuestos utilizados como fotocatalizadores

Los compuestos organometálicos principalmente los complejos de iridio y rutenio han sido los más utilizados como fotocatalizadores[3] debido a sus amplias ventanas REDOX que permite interactuar mediante diferentes estados excitados con diferentes sustratos.[4] Desafortunadamente, su aplicación se ve limitada debido a que presentan costos relativamente alto, alta toxicidad y la poca abundancia de los metales coordinantes.[5] Por esta razón los compuestos orgánicos surgen como alternativa[6] debido a su disponibilidad, versatilidad y además que mediante la funcionalización racional de estructuras base se pueden modular sus características fotofísicas y fotoquímicas.[7]

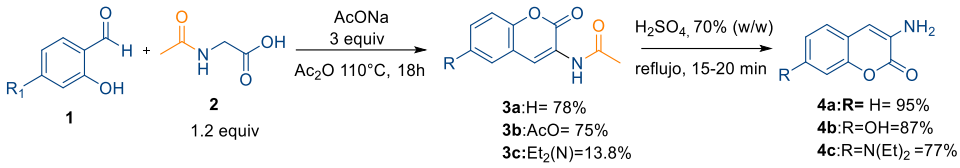
En este contexto las cumarinas presentan propiedades fotofísicas que ha permitido su aplicación como sondas fluorescentes[8], marcadores biológicos, y dada la posibilidad de funcionalizarlas mediante reacciones sencillas, a través de la modificación de sus propiedades redox, esto puede ampliar la posibilidad de ser aplicadas para diversos sustratos. En el año 2018, el grupo de Gualandi reportó el uso de cumarinas como una alternativa para el acoplamiento fotorédox de aldehídos y

cetonas. Esta reacción fue previamente, reportada, utilizando un complejo de Iridio (Ir) en presencia de Et_3N con un ($E_{1/2}$=1.6 V vs FC) responsable de la reducción de iminas y carbonilos. Esta transformación fue bastante desafiante para los fotocatalizadores orgánicos, debido al alto potencial negativo necesario para la reducción de aldehído (por ejemplo, benzaldehído $E^{1/2}$=-2.11 V vs FC).[9]

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1) Síntesis de cumarinas

Se llevó a cabo mediante la reacción de Perkin, bajo la metodología descrita por Yuanyuan[10], la cual involucra la reacción entre salicilaldehído **1** (1 equiv.), *N*-acetilglicina **2** (1.2 equiv.) utilizando como base acetato de sodio anhidro (3 equiv.) en anhidrido acético, a una temperatura de 110°C mediante calentamiento convencional para posteriormente desacetilar mediante condiciones acidas empleando una mezcla H_2SO_4/agua como se muestra en el esquema 2.



Esquema 2. Metodología mediante calentamiento convencional para la síntesis de 3-aminocumarina (**4a-c**)

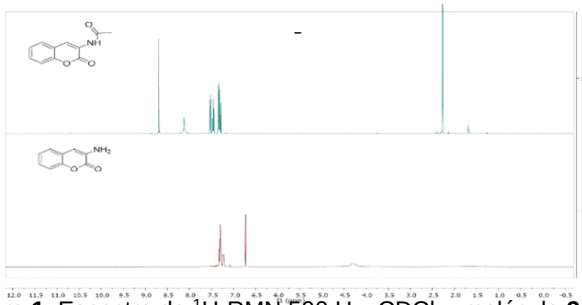
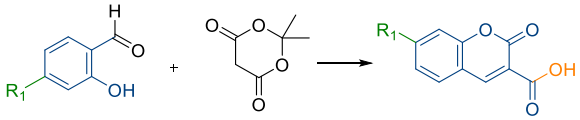


Figura 1. Espectro de ^{1}H-RMN 500 Hz, $CDCl_3$, molécula **3a** y **4a**

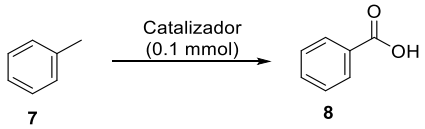
Posteriormente se realizaron otros derivados de cumarina sustituidos con grupos carboxílicos mediante la reacción entre el aldehído (1 mmol) correspondiente y el ácido de Meldrum (1.2 mmol), metodología reportada para una variedad importante de grupos funcionales dentro de los que destacan el 4-dietilaminosalicilaldehído, el 2,4-hidroxialdehído y salicialdehído, utilizando agua como disolvente, con 0.2 mmol de K_2CO_3 a temperatura ambiente.



Esquema 2. Metodología mediante calentamiento convencional para la síntesis de ácido 3-carboxicumarina (**6a-c**)

2) Evaluación en reacción fotoquímica

La reacción de oxidación de compuestos aromáticos, empleando como fotocatalizadores orgánicos fue descrita por Itho, para la oxidación del 4-*tert*-butiltolueno dando rendimientos del 99%, y hasta el 68% para tolueno bajo tiempos de reacción de 30h.[11] Por lo cual, esta reacción fue elegida para determinar la capacidad de las cumarinas sintetizadas en reacciones de oxidación.



Esquema 3. Reacción de fotooxidación de tolueno

Se probaron las cumarinas **3**, **4** y **6** y la reacción fue monitoreada mediante HPLC con una relación acetonitrilo/agua 7:3 con un flujo de 0.8 mL/min obteniendo un tiempo de retención de 1.616 min para ácido benzoico. Al analizar los crudos de reacción por HPLC únicamente para el compuesto **6a** se determinó mediante el tiempo de retención (Figura 2).

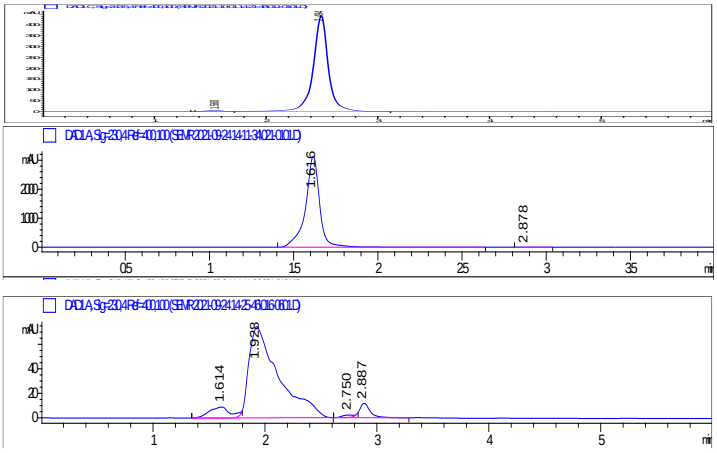


Figura 3. Cromatogramas HPLC (De arriba hacia abajo) benzaldehído (A), acido benzoico (B), crudo de reacción con catalizador **6a** (C).

3. CONCLUSIONES

En este trabajo se llevo a cabo la síntesis de derivados de cumarinas con la finalidad de determinar el efecto de los sustituyentes en un tipo de reacción fotocatalítica, se observó en el caso de la oxidación se favorece para la molécula **7a** con características de tipo "*push-pull"* el cual servirá como base para continuar con la derivatización de la cumarina.

4. REFERENCIAS

[1] Beeler, A. B. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 9629–9630.
[2] König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017* (15), 1979–1981.
[3] Teegardin, K.; Day, J. I.; Chan, J.; Weaver, J. *Org. Process Res. Develop.* **2016,** *20 (7),* 1156-1163.
[4] Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev*. **2013**, *113* (7), 5322–5363.
[5] Liu, D.; Jiao, M. J.; Feng, Z. T.; Wang, X. Z.; Xu, G. Q.; Xu, P. F. *Org. Lett.* **2018**, *20* (18), 5700-5704
[6] Amos, S. G. E.; Garreau, M.; Buzzetti, L.; Waser, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16* (1), 1163–1187.
[7] Tasior, M.; Poronik, Y. M.; Vakuliuk, O.; Sadowski, B.; Karczewski, M.; Gryko, D. T. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79* (18), 8723–8732.
[8] Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (16), 6898–6926.
[9] Gualandi, A., Rodeghiero, G., Della Rocca, E., Bertoni, F., Marchini, M., Perciaccante, R. *Chem. Commun.*, **2018,** *54* (72), 10044-10047
[10] Jiang, X.; Guo, J.; Lv, Y.; Yao, C.; Zhang, C.; Mi, Z.; Shi, Y.; Gu, J.; Zhou, T.; Bai, R.; Xie, Y.. Bioorg. Med. Chem.. **2020**, *28*, 115550.
[11] Tada, N.; Hattori, K.; Nobuta, T.; Miura, T.; Itoh, A. Facile Aerobic Photooxidation of Methyl Group in the Aromatic Nucleus in the Presence of an Organocatalyst under VIS Irradiation. Green Chem. 2011, 13 (7), 1669–1671. https://doi.org/10.1039/C1GC15154A.-

Síntesis de una cadena 27-norcolestánica mediante la escisión de un enlace C-C de aldehído

María G. De los Santos,[a] **Luis Felipe Jiménez-Contreras,[a]** Jesús Sandoval-Ramírez,[b] María Antonieta Fernández-Herrera.[a]

[a] Departamento de Física Aplicada, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados Unidad Mérida, 97310, Mérida, Yuc., México.
[b] Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 72570 Puebla, Pue., México.

Palabras clave: *Norcolestano, 1,4-dicarbonilo, diosgenina.*

1. INTRODUCCIÓN

En este trabajo se presenta la síntesis de un sistema 27-norcolestánico mediante la eliminación de un grupo aldehído en C-26 de una cadena colestánica y la oxidación del átomo de carbono vecino, bajo tratamiento acuoso, bajo MW. La síntesis se llevó a cabo a partir de diosgenina mediante una ruta basada en el potencial que posee el agua sobrecalentada como disolvente y en la experiencia de nuestro grupo de investigación en la modificación y estudio de compuestos orgánicos de origen natural.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La ruta de síntesis se llevó a cabo en 3 pasos (Figura 1). En el primer paso se realizó la apertura regioselectiva de la cadena lateral de la diosgenina mediante una acetólisis catalizada por ácido de Lewis ($BF_3{\cdot}OEt_2/Ac_2O$) [1,2]. Una vez obtenido el sistema 26-hidroxi-22-oxocolestano, se llevó a cabo la oxidación del grupo hidroxilo primario. El siguiente paso es la escisión del enlace C-C entre el grupo aldehído en C-26 y el carbono C-25, para generar el sistema 27-norcolestano. A pesar de que las reacciones de los esteroides prácticamente no se realizan en agua debido a su escasa solubilidad, para esta reacción se empleó agua supercalentada (que es la que se mantiene en estado líquido por presión a una temperatura superior de su punto de ebullición natural (100 °C) e inferior a su temperatura critica (374 °C) [3,4]). Bajo estas condiciones, las propiedades físicas y químicas del agua cambian, lo que permite tener una mayor solubilidad de los compuestos orgánicos en el agua. En ensayos previos realizados se encontró que los esteroides presentan alta solubilidad en agua supercalentada [5,6]. Para llevar a cabo esta reacción se utilizó un reactor de microondas Anton Paar Monowave EXTRA-300. La 3,4,5-trimetoxianilina es una base no nucleofílica rica en electrones que promueve la escisión del enlace C-C; la reacción se lleva a cabo durante 25 min a 160 °C y 10 bar. Los productos de reacción se caracterizaron por Resonancia Magnética Nuclear de ^{1}H y ^{13}C, espectroscopía infrarroja, polarimetría y espectrometría de masas.

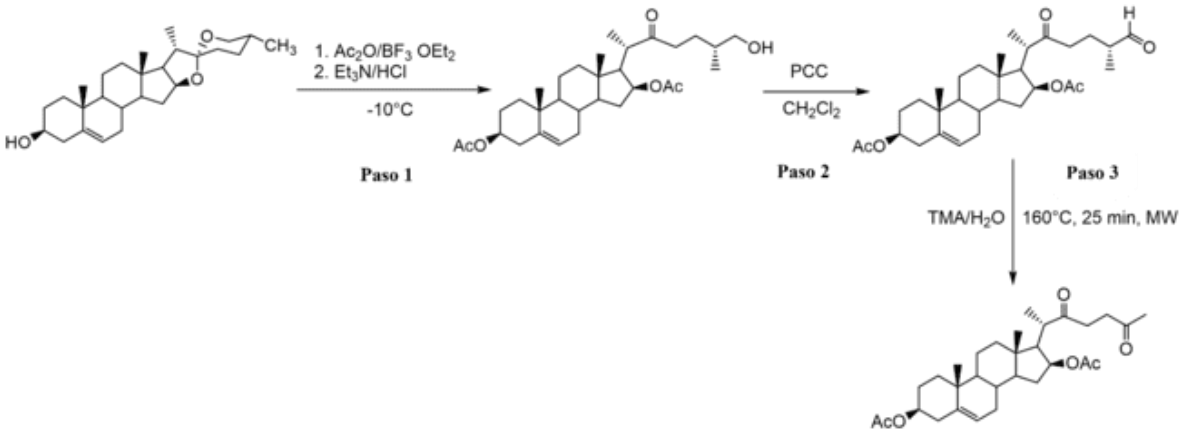


Figura 4. Ruta de síntesis de la formación del diacetato de *22,25-dioxo-27-norcolest-5-eno-3β,16β-diilo*.

Los datos espectroscópicos confirman inequívocamente la obtención del sistema 27-norcolestánico, que contiene un sistema 1,4-dicarbonilo, con un rendimiento del 63%. Múltiples ensayos permitieron encontrar las condiciones adecuadas de temperatura y presión, bajo la irradiación de microondas, para solubilizar el aldehído esteroidal en agua y promover, en presencia de pequeñas cantidades de TMA la ruptura del enlace α al grupo aldehído.

CONCLUSIONES

Las condiciones experimentales encontradas brindan por vez primera la escisión de un enlace C-C en posición α a un grupo aldehído. La acción conjunta de una base orgánica, agua y MW en una atmósfera a presión, permitió sintetizar el diacetato de 22,25-dioxo-27-norcolest-5- eno-3β,16β-diilo. Este procedimiento es novedoso y cumple con al menos 6 de los principios de la Química Verde. El estudio del mecanismo de reacción se encuentra en proceso.

3. REFERENCIAS

3. Fernandez-Herrera M. A.; López-Muñoz H.; Hernandez-Vázquez J.M.V.; López-Davila M.; Escobar-Sanchez M. L.; Pinto B.; Sandoval-Ramírez J. *Bioorg. Med. Chem*. **2010**, 18, 2474-2484.
4. Hilario-Martínez J. C.; Zeferino-Díaz R.; Muñoz-Hernandez M. A.; Hernandez-Linares M. G.; Cabellos J. L.; Merino G.; Fernandez-Herrera M. A. *Org Lett*. **2016**, 18, 1772-1775.
5. Katritzky A. R.; Allin S. M.; Siskin M. *Acc. Chem. Res*. **1996**, *29*, 399.
6. Kuhlmann B.; Arnett E. M.; Siskin M. *J. Org. Chem*. **1994**, 59**,** 3098
7. Siskin M.; Katritzky A. R. *Chem. Rev*. **2001**, 101, 825.
8. Ikushima Y.; Sato K.; Yokoyama T.; Arai M. *Angew. Chem. Int*. **1999**, 38, 2910.

FORMACIÓN DE ÉSTERES DE BORO Y ADUCTOS N→B CON SISTEMAS π-CONJUGADOS

Alan Rivera Beltrán[a], Paola Elizabeth Sánchez Portillo[a], Victor Barba López[a]

[a]Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 2001, Cuernavaca Morelos, CP: 62210
alan.rivera@uaem.edu.mx

Palabras clave: *Ésteres de boro, enlace dativo N→B*

1. INTRODUCCIÓN

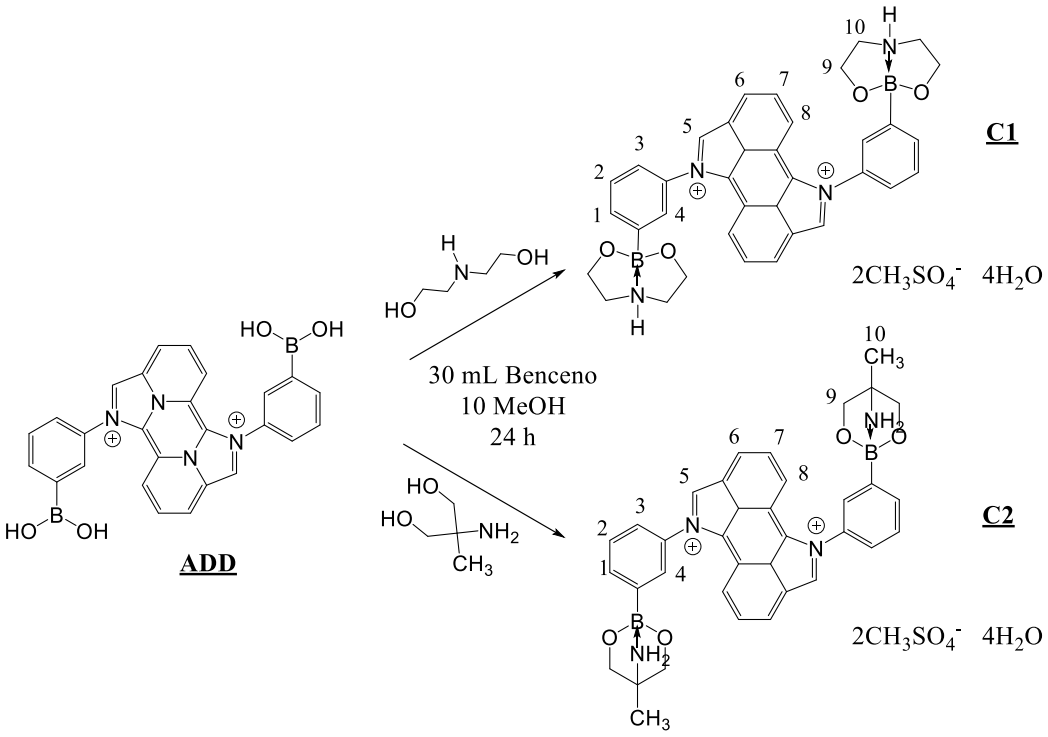
Una de las características de los ácidos borónicos es que pueden condensarse fácilmente con 1,2 y 1,3 dioles dando lugar a la formación de ésteres de boro de cinco y seis miembros respectivamente. El átomo de boro en los ésteres posee una hibridación sp^2 y un orbital *p* vacante lo cual le confiere la característica de actuar como ácido de Lewis, dicha acidez de Lewis puede ser compensada mediante la interacción con especies nucleofílicas tales como aminas y grupos hidroxilo, dando lugar a un átomo de boro tetraédrico con hibridación sp^3.(1) Cuando las especies nucleofílicas son aminas, el nitrógeno forma enlaces dativos N→B. Este tipo de interacciones lábiles han sido ampliamente estudiados como una estrategia de autoensamble para la formación de numerosas especies tales como, macrociclos, cajas moleculares y polímeros. (2)

En el grupo de investigación se ha reportado la síntesis de un ácido di-bóronico di-catiónico (**ADD**) que actualmente se encuentra en la fase de estudios y experimentación para conocer sus potenciales aplicaciones como bloque de construcción y sensor molecular. (3) En el presente trabajo se reporta la reactivad del **ADD** antes mencionado con aminodioles.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Mediante reacciones de condensación se espera reaccione con 1,2 y 1,3 dioles (2-amino-2-metil-1,3-propanodiol y la dietanolamina) dando lugar a la formación de ésteres de boro contenidos en heterociclos de cinco y seis miembros respectivamente y así mismo el átomo de nitrógeno forme enlaces dativos N→B (Esquema 1).

Las reacciones se llevaron a cabo a reflujo con una mezcla de disolventes benceno/metanol, empleando una trampa Dean Stark para la eliminación de agua y un tiempo de reacción de 24 horas para **C1** y 7 horas para **C2**. Los productos se obtuvieron como solidos de color café con puntos de fusión superiores a 345 °C, solubles en agua y poco solubles en DMSO y metanol.



Esquema 1. Compuestos derivados del ácido di-borónico di-catiónico

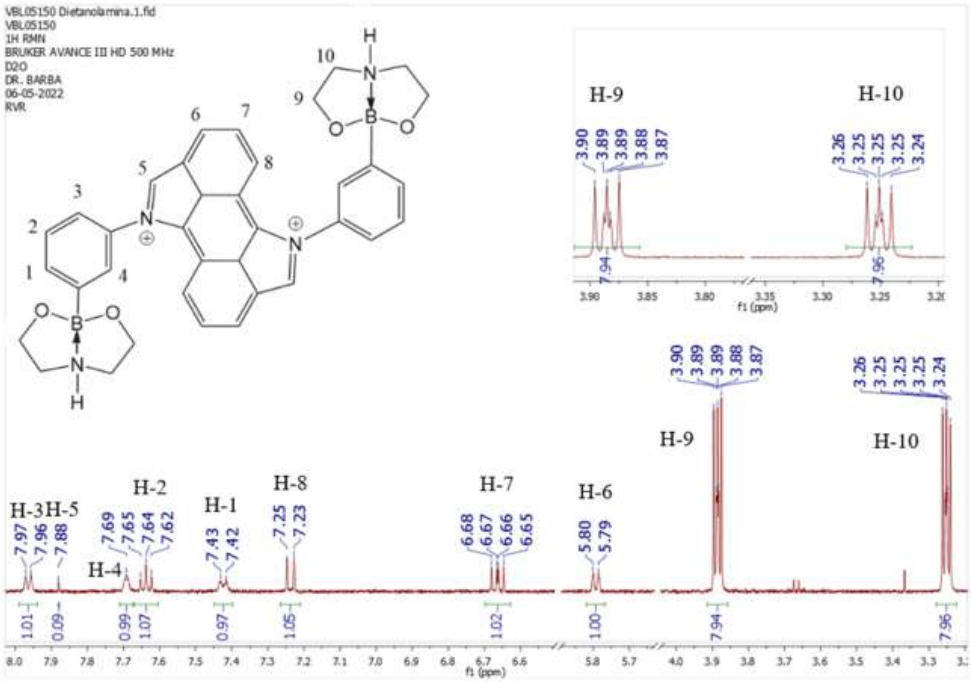
Los productos sintetizados se analizaron mediante las técnicas de RMN y espectroscopía de masas. El análisis de espectrometría de masas en la modalidad FAB+ mostro el pico correspondiente al peso molecular de ambos compuestos con un m/z=610.

La caracterización por RMN de ^{1}H se llevó a cabo para ambos compuestos (**C1** y **C2**), en donde se observaron las señales correspondientes a la parte central de la molécula con desplazamientos de 5.8 (H-6), 6.65 (H-7) 7.25 (H-8) ppm, valores similares a los observados para el compuesto **ADD**, lo cual sugiere que la parte central de la molécula no se ve perturbada tras la formación del aducto. Por otro lado, los hidrógenos correspondientes al fenilo del éster de boro muestran desplazamientos diferentes respecto a la materia prima. Dichos desplazamientos se muestran en la Tabla 1.

	Desplazamientos en RMN de 1H (ppm)			
	H-1	**H-2**	**H-3**	**H-4**
ADD	7.43	7.64	7.97	7.69
C1	7.5	7.7	8.2	7.8
C2	7.71	7.77	8.14	7.92

Tabla 1. Parte de desplazamientos observados en RMN en **ADD vs C1 y C2**

Como ejemplo de lo anterior, se muestra el espectro de RMN de ^{1}H del compuesto **C1**, en donde se observan las señales que corresponden a los hidrógenos aromáticos, así como las señales correspondientes para los hidrógenos alifáticos 9 y 10 a 3.89 y 3.25 ppm respectivamente, confirmando así la formación del compuesto.



Esquema 2. RMN de ^{1}H para el compuesto **C1** en D_2O

A diferencia del compuesto **C1**, para los hidrógenos H-9 en el compuesto **C2**, muestran una multiplicidad del tipo *AB* debido a que se encuentran contenidos en un heterociclo de 6 miembros, confirmando así la formación del éster.

3. CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la síntesis y caracterización de ésteres de boro y aductos N→B, a partir de un ácido di-borónico di-catiónico y aminodioles, los cuales presentan un sistema π-conjugado central deficiente de la densidad electrónica y que puede ser utilizado para el reconocimiento molecular de especies aromáticas.

4. REFERENCIAS

:
51. R. Nishiyabu, Y. Kubo, T. D. James, J. S. Fossey, Chem. Commun. 2011, 47, 1124-1150.
52. H. Höpfl, M. Sánchez, V. Barba, N. Farfán, S. Rojas, R. Santillán, Inorg. Chem. 1998, 37, 8, 1679-1692.
53. A. González, J. Rivera, P. G. Lacroix, V. Barba, ChemistrySelect 2019, 4, 8822 –8828.

Análisis Estructural De Complejos Ácido Borónico – Ácido Carboxílico.

Diana Laura Delgado Barrera [a], Paola Elizabeth Sánchez Portillo [a], Victor Barba López [a]

[a] Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 2001, Cuernavaca Morelos, CP: 62210
diana.barreradel@uaem.edu.mx

Palabras clave: *ácido borónico, enlaces de hidrógeno, autoensamble*

1. INTRODUCCIÓN

La ingeniería de cristales ha recibido especial atención debido a que da lugar a la formación de materiales con características y propiedades únicas, por lo que actualmente se buscan nuevos bloques de construcción que interactúen mediante interacciones no-covalentes y confieran diversos arreglos estructurales. El enlace de hidrógeno es una de las interacciones más utilizadas en la ingeniería de cristales debido su fuerza de enlace (5 -120 KJ/mol) y direccionalidad (120-180°).[1]

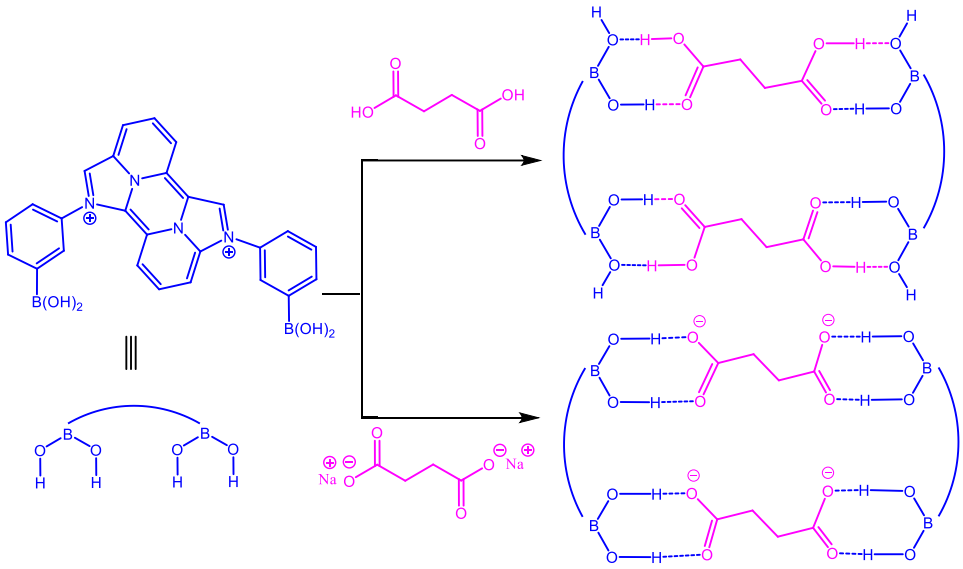
Se ha reportado que los ácidos borónicos pueden formar interacciones de enlaces de hidrógeno con piridinas y ácidos carboxílicos, siendo estos menos estudiados. En este contexto, en el grupo de investigación se reportó la síntesis de un ácido diborónico di catiónico (**ADD**), el cual posee 5 anillos fusionados con átomos de nitrógeno, los cuales muestran deslocalización y deficiencia electrónica.[2,3] Dicho ácido di-borónico fue utilizado en el presente trabajo como bloque de construcción para la formación de estucturas macrocíclicas, mediante motivos heterodimericos con el ácido succínico y el succinato de sodio; en donde las unidades de ácido borónico pueden tener 2 conformaciónes *syn-anti* y *syn-syn*, las cuales estan en función del conformador utilizado (Esquema 1).

a) Conformación *syn-anti* b) Conformación *syn-syn*

Esquema 1. Posilbles motivos heterodimericos entre el ácido di-borónico y el ácido succinico (a) ó el succinato (b).

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este proyecto de investigación se analizó la posible formarción de especies macrocíclicas, utilizando como bloque de construcción el ácido diborónico **ADD** con el ácido succino ó el succinato de sodio (Esquema 2).



Esquema 2. Estrategia sintética para la obteción de especies macrocíclicas mediante enlaces de hidrógeno.

Como primer paso se llevo acabo la sintesis del compuesto **ADD** con la metodología reportada, utilizando el ácido 3-aminofenilboronico y el 2,6-piridincarboxialdehido como materias primas.[3] Una vez sintetizado el compuesto **ADD**, se llevo a cabo la reacción con el ácido succínico con una estequiometría 1:1, usando el método de molienda a 15 Hz durante 40 minutos, donde se obtuvo un solido color rojo intenso (compuesto **A1**) con un punto de descomposición de 200 °C, el cual difiere por 100°C del compuesto **ADD**. De manera análoga se realizó la sintesis del compuesto **A2**, en donde se utilizo el succinato de sodio en lugar el ácido succínico, se espera que cuando se utilize el succinato, este forme enlaces de hidrógeno más fuertes y a su vez sea el contraion del compuesto **ADD,** el solido obtenido presento un punto de descomposición de 250°C. Estos productos fueron caracterizados por espectroscopía de IR y RMN de ^{1}H.

Mediante el análisis por espectroscopía de Infrarrojo se observó la banda que corresponde al grupo carbonilo en 1694 cm^{-1} y 1713 cm^{-1} para **A1** y **A2** respectivamente, las cuales muestran un desplazamiento a mayor número de onda respecto a las materias primas 1678 cm^{-1} para el ácido succínico y 1553 cm^{-1} para el succinato. El desplazamiento a mayor número de onda ha sido observado en sistemas análogos,[4] lo que sugiere la formación de enlaces de hidrógeno.

Adicionalmente el análisis de RMN de ^{1}H de ambos productos, muestra las señales correspondientes para el compuesto **ADD** así como para el ácido succínico o el succinato en una estequiometría 1:1 (calculado mediante integración de señales), sin embargo las señales no muestran desplazamientos diferentes respecto a las materias primas, comportamiento observado en sistemas analogos. Como ejemplo de ello se muestra en la Figura 1 el espectro de RMN de ^{1}H para el compuesto **A1**.

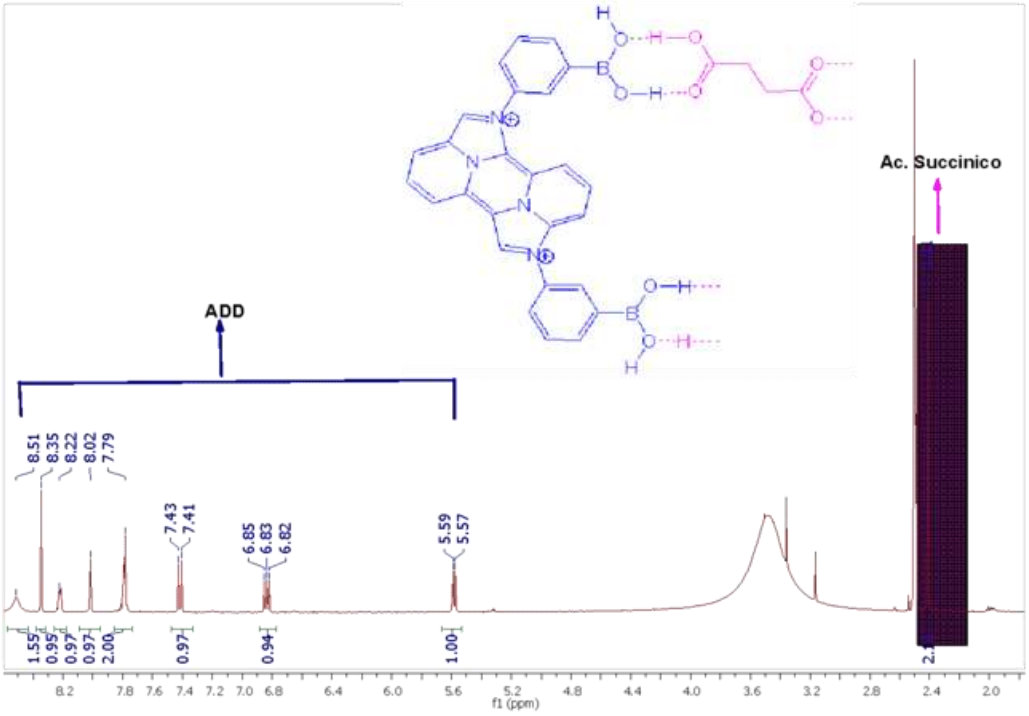


Figura 1. RMN de ^{1}H para el compuesto **A1** en DMSO-d_6.

3. CONCLUSIONES

Se analizó la reactividad del compuesto **ADD** con el ácido succínico ó el succinato de sodio utilizando la técnica de molienda, la cual representa una alternativa de química verde al no utilizar disolvente. Los productos obtenidos fueron analizados mediante técnicas espectroscópicas en donde se obtuvo evidencia de la formación de enlaces de hidrógeno. Actualmente se esta trabajando en el análisis mediante espectrometría de masas y difracción de rayos-X para evidenciar la posible formación de especies macrocíclicas.

4. REFERENCIAS

1 *P. Sánchez-Portillo., V. Barba., ChemistrySelect.,* ***2017****, 2, 11265-11272.*
2 *P. Rodríguez-Cuamatzi., O. I. Arillo-Flores., M. I. Bernal-Uruchurtu., & H. Höpfl., Crystal growth & design.,* ***2005****, 5(1), 167-175.*
3 *A. González-Hernández., J. Rivera-Segura., P.G. Lacroix., V. Barba., ChemistrySelect.,* ***2019****, 4, 8822-8828.*
4 *A. D. Sánchez-Pacheco., M. Hernández-Vergara., E. Jaime-Adán., S. Hernández-Ortega., & J. Valdés-Martínez., Journal of Molecular Structure.,* ***2021****, 1234, 130136.*

Formación y análisis de ésteres borónicos empleando diferentes alcoholes

Fernando Delgado Ocampo[a], Victoria González Flores [a], Victor Barba López [a]

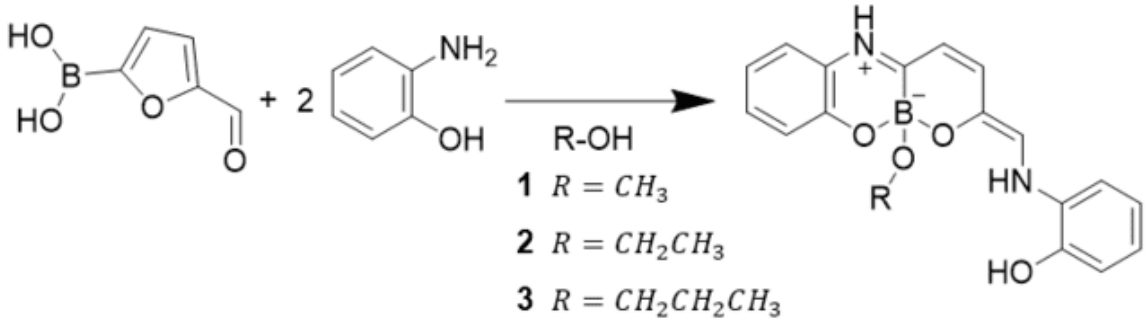
[a] Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos C.P. 62209
fernando.delgado@uaem.edu.mx
vbarba@uaem.mx

Palabras clave: *Ácido Borónico, Fluorescencia, Ésteres borónicos, Sistemas π-conjugados*

1. INTRODUCCIÓN

Se conoce que moléculas que incluyen sistemas π-conjugados pueden tener propiedades adecuadas para aplicaciones diversas en el campo de la óptica no lineal. Dentro de estos materiales se han reportado compuestos a partir de ácidos borónicos.[1] Los ácidos borónicos presentan una hibridación sp^2 con un orbital p vacío disponible, por lo cual este tipo de compuestos actúan como ácidos de Lewis ocasionando que el átomo de boro sea capaz de recibir un par de electrones libres de un átomo donador.[2]

En el grupo de investigación se ha estudiado la formación de un sistema π-conjugado a partir del ácido-5-formil-2-furanborónico con el 2-aminofenol, la reacción se realizó en metanol utilizando condiciones de reflujo dando como resultado un boronato bicíclico análogo al presentado en el Esquema 1.[3] Con el objetivo de analizar la reactividad de alcoholes alifáticos en la síntesis de ésteres borónicos, en este trabajo se llevó a cabo la reacción entre el ácido borónico mencionado anteriormente y el 2-aminofenol en presencia de diferentes alcoholes y utilizando un reactor de síntesis por calentamiento.



Esquema 1. Síntesis de boronatos bicíclicos a partir del ácido-5-formil-2-furanborónico y el 2-aminofenol.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los boronatos bicíclicos presentados en el Esquema 1 se sintetizaron a partir del ácido-5-formil-2-furanborónico y el 2-aminofenol en relación 1:2 utilizando un alcohol alifático (metanol, etanol y propanol) como medio de reacción. La reacción se llevó a cabo en un reactor de síntesis por calentamiento a 100°C durante 1 hora. Al finalizar la reacción, se obtuvieron sólidos color verde obtenidos a través de filtración de las aguas madres. Los boronatos bicíclicos se obtuvieron con rendimientos de alrededor del 30%, con puntos de fusión entre 296-305 °C y fueron solubles en disolventes polares. La Figura 1 corresponde a una fotografía del boronato bicíclico **3**, en diferentes disolventes tanto en luz visible como en luz ultravioleta, observándose un efecto solvatocrómico a simple vista.

Figura 1. Prueba de solubilidad del boronato bicíclico **3** en diferentes disolventes bajo a) Luz visible b) luz ultravioleta

Los boronatos bicíclicos fueron caracterizados a través de diferentes técnicas espectroscópicas. En espectroscopía de infrarrojo se observan las bandas correspondientes al enlace C=N a 1630, 1633 y 1638 cm^{-1} para los compuestos **1**-**3** respectivamente. Por otro lado, el espectro de masas se obtuvo a partir de la técnica FAB^{+} para los tres compuestos. En los tres fue observado un pico con un valor de m/z=305 que corresponde al boronato bicíclico tras la pérdida del grupo alcoxi coordinado al átomo de boro $[M\text{-}OR]^{+}$.

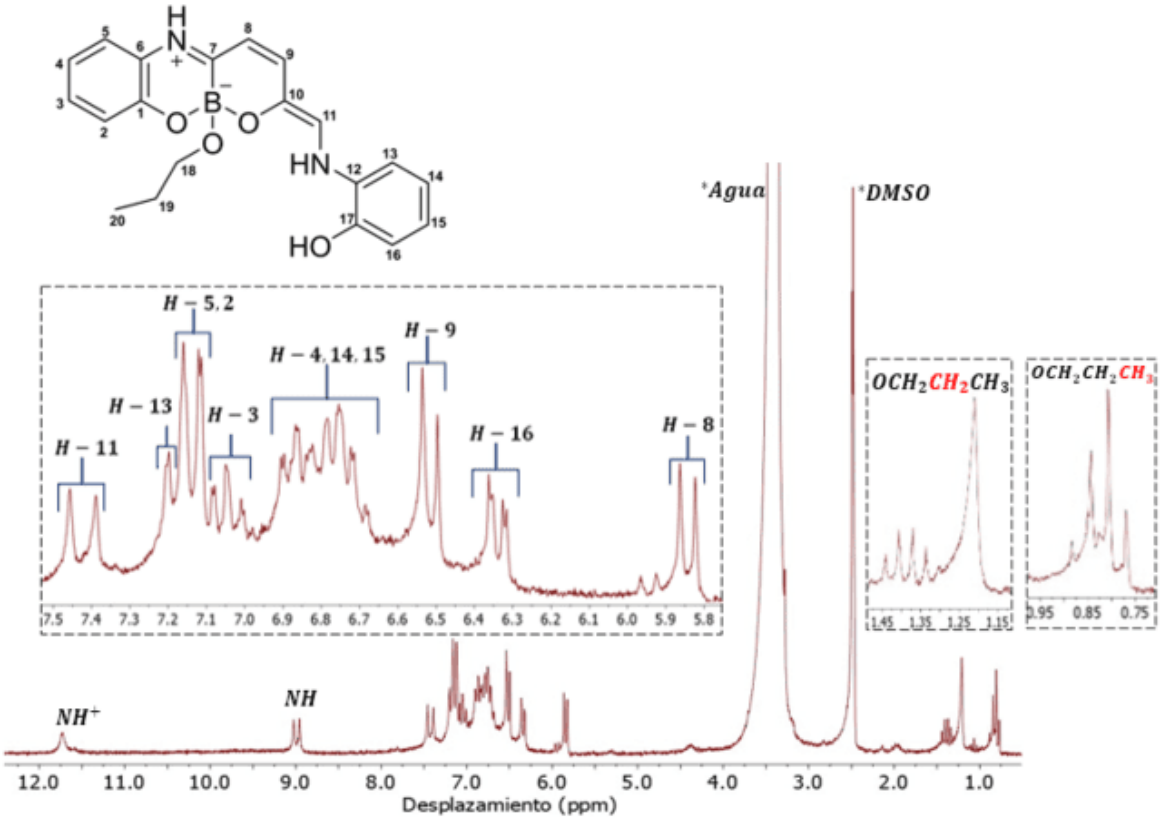


Figura 2. *Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{1}H del Compuesto 3 en DMSO-d_6*

Para confirmar la estructura de los boronatos bicíclicos se obtuvo el espectro de Resonancia Magnetica Nuclear de ^{1}H de los tres compuestos. La Figura 2 corresponde al espectro de RMN del compuesto **3**, en donde se observó que la señal más desplazada corresponde al grupo NH^{+} con δ=11.74 ppm. Así mismo, se observa una señal que corresponde al NH con un desplazamiento de 9.00 ppm y un valor de *J*=13.5 Hz debido al acoplamiento con el hidrógeno 11 que se encuentra con un δ= 7.44 ppm. Por otro lado, en el intervalo de 7.48 ppm a 6.3 ppm son visibles los hidrógenos de los compuestos aromáticos. La señal localizada en 0.81 ppm, pertenece al hidrógeno 20, en 1.23 ppm se observa la señal del hidrógeno 19.

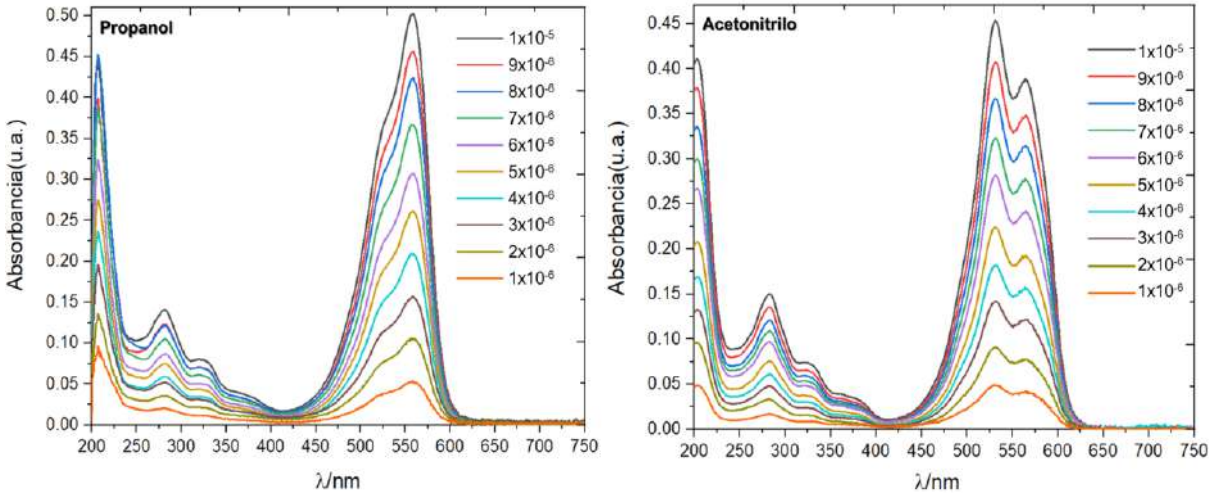


Figura 3. *Espectro de UV-Visible del compuesto 3 a) propanol b) acetonitrilo*

Con el objetivo de estudiar el efecto de solvatocrómico de los boronatos bicíclicos, se obtuvo el espectro de absorción del Compuesto **3** en propanol y acetonitrilo observándose que el pico de absorción máximo es en 539 nm para el propanol con un coeficiente de absorción de 43835 $Lmol^{-1}cm^{-1}$ y en 531nm para el acetonitrilo con un coeficiente de absorción de 44961 $Lmol^{-1}cm^{-1}$ como se muestra en la Figura 3.

3. CONCLUSIONES

Se sintetizaron 3 boronatos bicíclicos a partir del ácido 5-formil-2-furanborónico y 2 equivalentes del 2-aminofenol en metanol, etanol y propanol; cuya estructura fue confirmada a través de diferentes técnicas espectroscópicas.

El uso del reactor de síntesis por calentamiento requirió un menor volumen de disolvente, redujo significativamente el tiempo de reacción, hay menos variaciones en las condiciones por lo que se observó que este método favorece la formación del producto al que fue previamente empleado.

El boronato bicíclico **3** muestra variación en la coloración de las soluciones en función de la polaridad de los solventes, mostrando luminiscencia en solventes próticos bajo luz ultravioleta. Observando picos máximos de absorción de 539 nm en propanol y 531 nm en acetonitrilo. Con coeficientes de absorción de 43835 $Lmol^{-1}cm^{-1}$ para el propanol y en 44961 $Lmol^{-1}cm^{-1}$ para el acetonitrilo.

La síntesis de los sistemas π-conjugados derivados de ácidos borónicos abre la puerta a la formación de nuevos materiales con posibles aplicaciones en óptica no lineal.

4. REFERENCIAS

1. Negrete L. A.; Morales C. R.; Rodríguez G. M.; Rodríguez M.; González H. A.; Barba L. V. Polyhedron: Synthesis and photophysical properties of tricyclic boron compounds. Experimental and theoretical study, 2021.
2. Zhang, X; Wang S.; Jiang Z. Li Y. Jing X. Journal if the American Chemical Society: Boronic Ester Based Vitrimers with Enhanced Stability via Internal Boron–Nitrogen Coordination 2020, 21852−21860.
3. González, E. V.; Pascal L.; Barba L. V. Inorgánica Chimica Acta 458: Use of 5-formylfuranboronic acid in the formation of bicyclic boronates with photophysical properties, 2015, 23-30.

Síntesis de un derivado azo a partir de aminochalcona y ácido salicílico, como potencial profármaco.

Moisés Humberto Alejandro Broca, Ever A. Blé González, Quirino Torres Sauret, Miguel Ángel Vilchis Reyes.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Laboratorio de Química Orgánica, División Académica de Ciencias Básicas, Carretera Cunduacán-Jalpa KM 1. Col. La Esmeralda, 86690, Cunduacán, Tabasco, México.

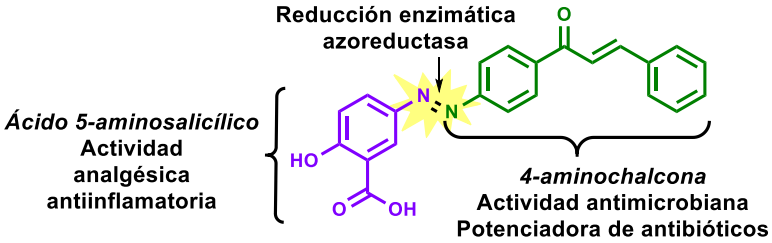
Palabras clave: *Azo; Antimicrobiano; Chalcona; Profármaco*

1. INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son un problema en el área de la salud pública[1,2]. Se ha establecido que la etiología de las EII es debida, en una gran cantidad de casos, a infecciones bacterianas, ya que existe una alteración drástica del microbiota, donde se disminuyen las *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (componentes normales de la flora intestinal) dando paso al aumento de gamma proteobacterias (e. g. enterobacterias, entre otras bacterias patógenas). La infección por *Clostridium difficile*[3] es una de las etiologías más importantes en las EII, este microorganismo presenta resistencia a una amplia variedad de antibióticos y constituye un obstáculo a vencer para el tratamiento de las EII[4].
Para el tratamiento de las EII que afectan el colon los fármacos deben ser aplicados preferencialmente de forma local[5]. Para lograr este fin, los profármacos de tipo azo se han utilizado con éxito como sistemas de liberación en colon[5] después de la administración oral, como ejemplo de este tipo de profármacos tenemos a sulfazalazina, conjugado azo de la amisulprida (antiemético y antipsicótico) y el ácido 5-aminosalicílico (con actividad analgésica y antiinflamatoria)[1], y balsalazida y olsalazina que son profármacos que liberan ácido 5-aminosalicílico en colón para el tratamiento de las EII y artritis reumatoide[6].

El objetivo del presente trabajo es la síntesis de un profármaco quimérico entre 4-aminochalcona (con actividad antimicrobiana)[7] y ácido 5-aminosalicílico unidos mediante un grupo funcional azo, con el fin de que a largo plazo sea útil para el tratamiento de las EII. El profármaco al alcanzar el colon puede ser reducido enzimáticamente, lo que permite la liberación de los fármacos (Figura 1). La enzima encargada de esta reducción es la azoreductasa, contenida en la flora intestinal, logrando así la liberación de los fármacos en el sitio específico donde se requiere su acción particular. En este trabajo se reporta la síntesis del profármaco y su actividad antibacteriana en cepas de *Staphyloccous aureus*.

Figura 1. Actividades biológicas y sitios de metabolización enzimática.

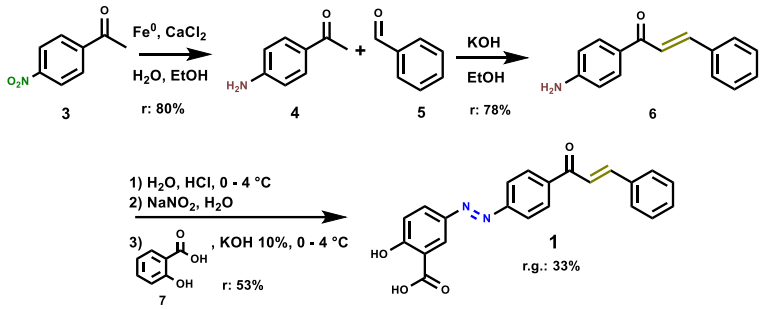


2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Para la obtención del compuesto **1** se estudiaron dos rutas sintéticas. En la primera ruta (Esquema 1) se partió de 4-nitroacetofenona, la cual fue reducida utilizando hierro metálico y cloruro de calcio. La aminoacetofenona obtenida (**4**) fue condensada con benzaldehído (**5**) para obtener la respectiva

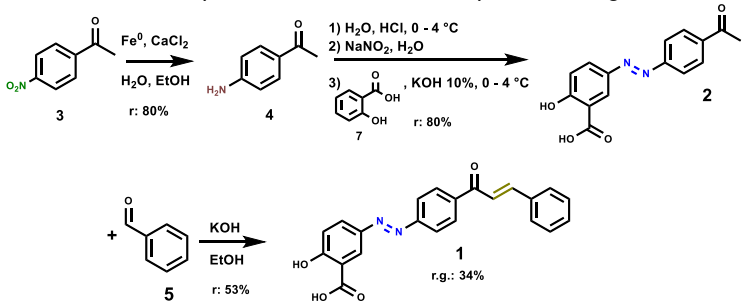
aminochalcona (**6**) la cual se hizo reaccionar con nitrito de sodio en medio ácido, para formar una sal de diazonio (no mostrada), y posteriormente se llevó a cabo una reacción de copulación con ácido acetilsalicílico (**7**) para formar el compuesto **1**: Rendimiento global: 33%. sólido, color rosa claro. Punto de fusión: 288 – 290 °C; 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.18 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.92 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 3H), 7.76 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 6.4, 2.9 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 4H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H). 13C NMR (151 MHz, DMSO) δ 172.19, 165.22, 155.19, 145.54, 145.48, 139.82, 135.54, 130.92, 130.12, 129.97, 129.95, 127.33, 123.57, 122.96, 114.99. Uv – Vis λ max: 282, 327, 335, 345, 360, 377, 378.

Esquema 1. Ruta sintética 1 para la obtención del compuesto **1**. R.g. = rendimiento global.



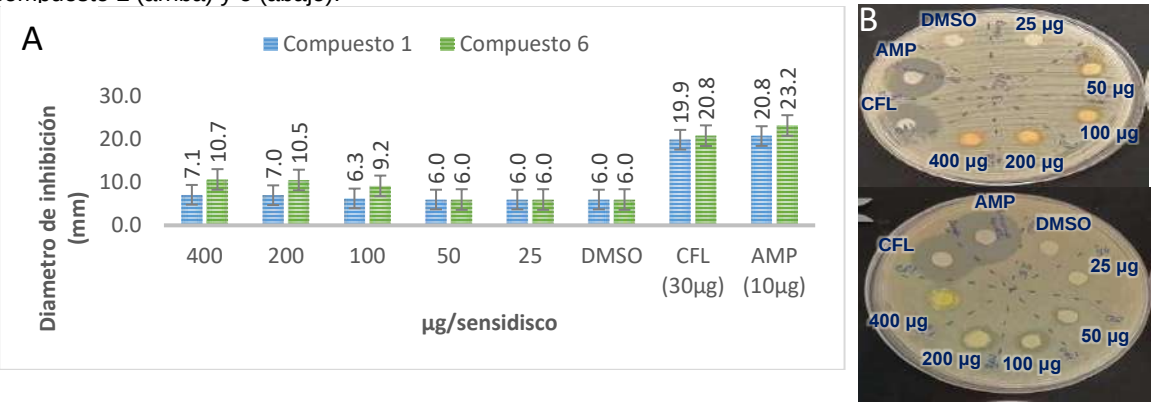
Con el objetivo de incrementar el rendimiento global para la obtención de **1**, se exploró la ruta sintética mostrada en el Esquema 2. De igual forma, se partió de la reducción de la 4-nitroacetofenona, para posteriormente realizar la conjugación azoica de la 4-aminoacetofenona y el ácido salicílico y por último realizar la reacción de copulación, obteniendo al compuesto **2**: Rendimiento: 80%. Color: sólido café pálido. Punto de fusión: 278 – 280 °C; 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.64 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 2H), 8.61 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 3H), 7.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.14 (s, 4H). 13C NMR (151 MHz, DMSO) δ 198.50, 172.18, 165.17, 155.21, 145.48, 138.96, 130.53, 130.09, 127.30, 123.44, 119.51, 114.93, 27.89. Uv – Vis λ max: 326, 335, 339, 341, 346, 351, 357, 362, 367, 370, 373, 377, 384.
Por último, el compuesto **2** se condensó con benzaldehído (**5**) para obtener el compuesto **1** con un rendimiento global de 34%.

Esquema 2. Ruta sintética 2 para la obtención del compuesto **1**. R.g. = rendimiento global.



Para determinar la actividad antibacteriana, se utilizó el método de difusión en disco (método de Kirby-Bauer). Se utilizó la cepa de *S. aureus* ATCC 25923. El compuesto **1** se evaluó a una concentración de 25, 50, 100, 200 y 400 µg/sensidisco y no presentó actividad antimicrobiana a ninguna de las concentraciones utilizadas (Figura 2), resultado esperado para un profármaco, pero la 4-aminochalcona (**6**) a las mismas concentraciones sí inhibió el crecimiento bacteriano a partir de 100 µg/sensidisco (Figura 2).

Figura 2. Actividad antimicrobiana de los compuestos **1** y **6** contra la cepa de *S. aureus* ATCC 25923. A) Diámetro de inhibición compuesto **1** y del compuesto **6** contra *S. aureus*, el valor de 6.0 es el diámetro del sensidisco. DMSO fue utilizado como solvente para los compuestos **1** y **6** y como control negativo. CFL (cefalexina) y AMP (ampicilina) fueron utilizados como controles positivos. B) Se muestra el antibiograma del compuesto **1** (arriba) y **6** (abajo).



3. CONCLUSIONES

El derivado azo sintetizado fue obtenido a través de dos rutas diferentes con rendimientos globales de 33% y 34%, por lo que ambas rutas presentan la misma eficiencia.

En el ensayo de la actividad antimicrobiana de los compuestos **1** y **6**, se observó una potencia antimicrobiana moderada del compuesto **6** (se observarón halos de inhibición a partir de 100 µg/sensidisco); mientras que el compuesto **1** (posible profármaco) no presentó actividad antibacteriana, lo cual es congruente con el concepto de profármaco.

Se necesita realizar pruebas de actividad antibacteriana en gamma proteobacterias y estudios de estabilidad metabólica en contenido de colon, para determinar si el compuesto **1** es reducido en este sitio anatómico liberando a la aminochalcona y el ácido 5-aminosalicílico.

4. REFERENCIAS

(1) Kim, W.; Kim, D.; Jeong, S.; Ju, S.; Lee, H.; Kim, S.; Yoo, J. W.; Yoon, I. S.; Jung, Y. Conjugation of Amisulpride, an Anti-Psychotic Agent, with 5-Aminosalicylic Acid via an Azo Bond Yields an Orally Active Mutual Prodrug against Rat Colitis. *Pharmaceutics* **2019**, *11* (11), 12.

(2) Yamamoto, J. K.; Bosques, F. J.; Charúa, L.; Cortés, T.; Miranda, R. M.; Saez, A.; Ledesma, Y. Epidemiología, Carga de La Enfermedad y Tendencias de Tratamiento de La Enfermedad Inflamatoria Intestinal En México. *Revista de Gastroenterología de México* **2020**, *85* (3), 246–256.

(3) Silva, F.; Gatica, T.; Pavez, C. Etiología Y Fisiopatología De La Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Revista Médica Clínica Las Condes* **2019**, *30* (4), 262–272.

(4) Siqueira, M. M. R.; Freire, P. de T. C.; Cruz, B. G.; de Freitas, T. S.; Bandeira, P. N.; Silva dos Santos, H.; Nogueira, C. E. S.; Teixeira, A. M. R.; Pereira, R. L. S.; Xavier, J. da C.; Campina, F. F.; dos Santos Barbosa, C. R.; Neto, J. B. de A.; da Silva, M. M. C.; Siqueira-Júnior, J. P.; Douglas Melo Coutinho, H. Aminophenyl Chalcones Potentiating Antibiotic Activity and Inhibiting Bacterial Efflux Pump. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2021**, *158*.

(5) Hirayama, F.; Uekama, K. Colonic Delivery. In *Prodrugs. Biotechnology: Pharmaceutical Aspects*; Springer, New York, NY, 2007; Vol. V, pp 683–698.

(6) Sousa, T.; Yadav, V.; Zann, V.; Borde, A.; Abrahamsson, B.; Basit, A. W. On the Colonic Bacterial Metabolism of Azo-Bonded Prodrugs of 5-Aminosalicylic Acid. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2014**, *103* (10), 3171–3175.

(7) Irfan, R.; Mousavi, S.; Alazmi, M.; Shah, R.; Saleem, Z. A Comprehensive Review of of Aminochalcones. *Molecules* **2020**, *25*, 76.

¨Síntesis enzimática enantioselectiva de auxiliares quirales a partir de estireno¨

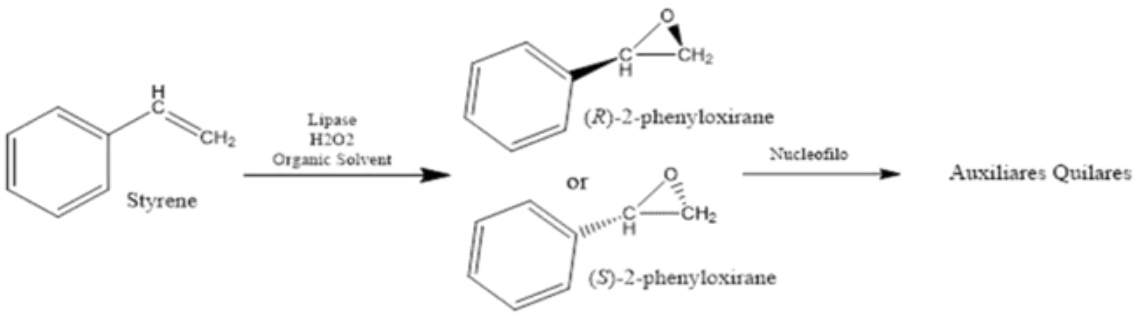
Andrea Michell Martínez Corral[a], Ma de Lourdes Ballinas Casarrubias[a],Samuel Pérez Vega[a], Gerardo Zaragoza Galán[a], David Chávez Flores[a*]

[a] Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito No.1 Campus Universitario II, Chihuahua, Chihuahua, México 31125 Apartado Postal 669. E-mail: p291953@uach.mx

Palabras clave: *Biocatálisis, estireno, HPLC-Quiral, enantiosectivo, enzimas, epoxidación.*

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos quirales han ganado importancia en la industria farmacéutica debido a la estereoselectividad de los organismos vivos y por ende de la mayor capacidad farmacéutica de los compuestos ópticamente activos. La síntesis de auxiliares quirales o bloques quirales es de suma importancia en la química orgánica ya que estos permiten llevar a cabo síntesis asimétricas para la obtención de moléculas con actividad óptica [1]. La catálisis enzimática es una herramienta moderna y ambientalmente amigable que permite llevar a cabo la formación de compuestos quirales a partir de mezclas racémicas o de compuestos proquiales [2]. En este trabajo de maestría se propone utilizar estireno (proquiral) como material de partida para sintetizar oxido de estireno quiral utilizando lipasa de Cándida antártica como catalizador enantioselectivo, la ruta de síntesis se muestra en el esquema 1.



Esquema 1. Mecanismo de síntesis de Auxiliares Quirales.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los compuestos derivados de la epoxidacion de estireno con H_2O_2 y la enzima CAL-B se monitorearon por HPLC-Quiral los cromatogramas se observan en la figura 1. La reacción de epoxidación se provo con diferentes ácidos carboxílicos, como ácido acético, butírico, hexanoico, octanoico y láurico, donde se dedujo que las reacciones con ácido hexanoico producen mayores porcentajes de rendimiento, en la tabla 1

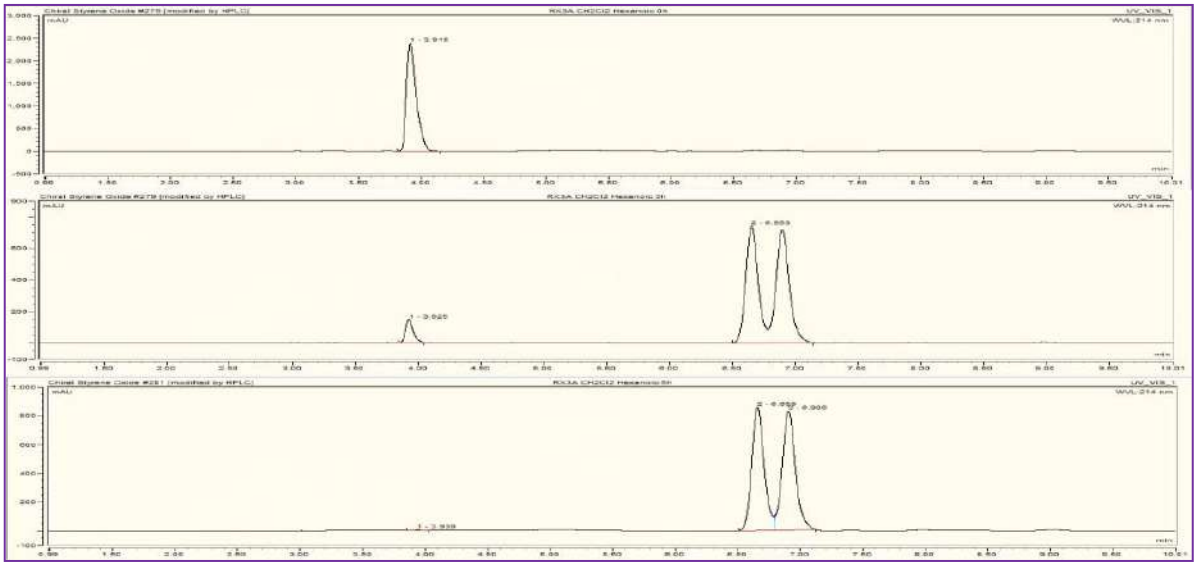


Figura 1. Cromatogramas de HPLC-Quiral de la reacción de Estireno a oxido de estireno con la enzima CAL-B

Reacción	Conversión%
RX3 Hexanoic 1 h	85.9227455
RX3 Hexanoic 2 h	85.7544921
RX3 Hexanoic 3 h	97.0596379
RX3 Hexanoic 4 h	99.4951598
RX3 Hexanoic 5 h	99.9351545
RX3 Hexanoic 6 h	99.2249581
RX3 Hexanoic 7 h	98.5096139
RX3 Hexanoic 8 h	99.8171889
RX3 Hexanoic 12 h	99.2896682
RX3 Hexanoic 24 h	98.5291719

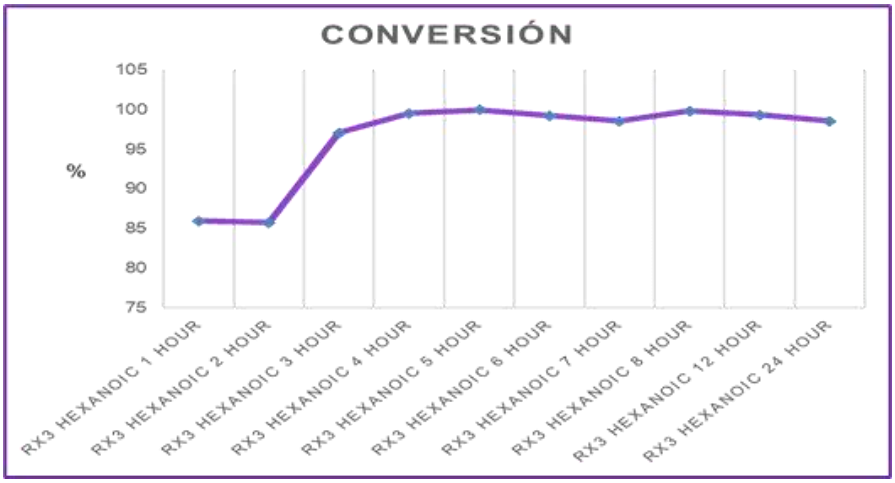


Tabla 1. Conversión de estireno a oxido de estireno utilizando ácido hexanico, CAL-B H_2O_2

3. CONCLUSIONES

-Parcialmente las reacciones de oxidación de estireno biocatalizada con enzima CAL-B puede ser medida por HPLC quiral. En RMN también se pueden medir las conversiones de reacción.

-Las reacciones de oxidación catalizadas con CAL-B y ácido hexanoico mostraron los rendimientos de reacción mas altos.

4. REFERENCIAS

54. Causado Escobar, R., Muñoz, R., & López, A. (2018). Deshidrogenación catalítica del etilbenceno a estireno Catalytic Dehydrogenation of Ethyl Benzene to Styrene. 11, 79-95.
55. Pàmies, O., & Bäckvall, J.-E. (2004). Chemoenzymatic dynamic kinetic resolution. Trends in Biotechnology, 22(3), 130-135. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2004.01.005
56. Zhao, P., Chen, J., Ma, N., Chen, J., Qin, X., Liu, C., Yao, F., Yao, L., Jin, Cohen, J. I. *N. Engl. J. Med.* **2000**, *343*, 481−492.

ANALISIS DE REACTIVIDAD DE DERIVADOS DE ANILINA CON 2,6 PIRIDINCARBOXIALDEHÍDO.

Luis Alejandro Suastegui Blancas, Paola Elizabeth Sánchez Portillo, Victor Barba López.

Centro de Investigaciones Químicas. Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 2001, Cuernavaca Morelos, C.P. 62210.
luis.blancassua@uaem.edu.mx

Palabras clave: compuestos *p*-conjugados, iones orgánicos

INTRODUCCIÓN.

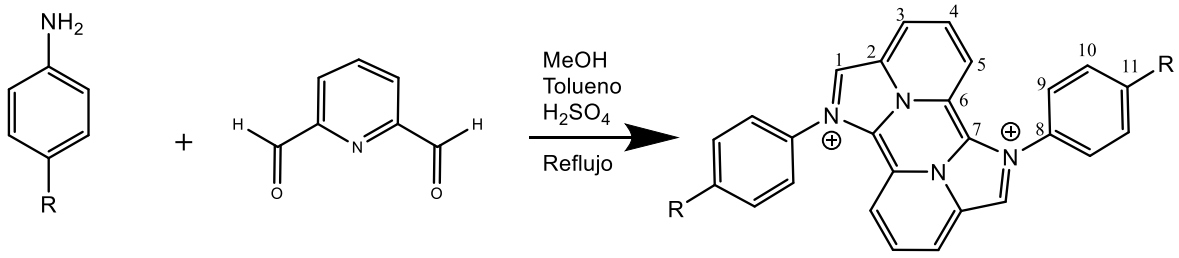
Actualmente existe un gran interés en la síntesis de compuestos *π*-conjugados ricos y deficientes de la densidad electrónica, siendo estos últimos menos estudiados. Estos compuestos presentan múltiples aplicaciones como sensores moleculares y celdas.[2] Existen reportes de diversos sistemas, sin embargo, la síntesis es compleja e involucra numerosos pasos de reacción. En ese contexto resulta de interés el diseño de nuevas moléculas que se obtengan por medio de reacciones más simples.

Previamente en el grupo de investigación se reportó la síntesis de un sistema *p*-conjugado deficiente de electrones a través de la reacción entre el 2,6 piridincarboxialdehído con el ácido 3-aminofenilborónico para obtener el compuesto denominado ácido di-borónico di-catiónico (**ADD**).[1]

En el presente trabajo se reporta la síntesis de 2 nuevos derivados utilizando derivados de aminas (4-cloroanilina y anilina) y el 2,6 piridincarboxialdehído los cuales fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Para la síntesis de ambos compuestos se utilizaron derivados de aminas (4-cloroanilina y anilina) y el 2,6 piridincarboxialdehído a reflujo con 30 ml de tolueno y 10 ml de metanol y como catalizador se utilizaron 21µ de Ácido sulfúrico, los tiempos de reacción fueron de 4 y 6 horas para **M1** y **M2** respectivamente. De lo anterior se obtuvieron aceites color rojo los cuales se hicieron precipitar con éter frío para la obtención de solidos que fueron filtrados y lavados con éter (Esquema 1).



$2\,CH_3OSO_3^{\ominus}$ H_2O

R=H; **M1**

R=Cl; **M2**

Esquema 1. Estrategia sintética para los compuesto *p*-conjugados di-catiónicos (**M1** y **M2**).

Los productos obtenidos se aislaron y se realizaron las correspondientes pruebas físicas, obteniendo los siguientes resultados.

COMPUESTO	SOLUBILIDAD	PUNTO DE DESCOMPOSICIÓN	COLOR	RENDIMIENTO %
M1	MeOH, DMSO, H_2O, CH_3CN	220ºC	ROJIZO	18%
M2	MeOH, DMSO, H_2O, CH_3CN	118ºC	ROJO-CAFE	20%

Tabla 1. Propiedades Físicas **M1** y **M2**.

Posteriormente se realizó la caracterización de estos compuestos por medio de técnicas espectroscópicas como RMN y Espectrometría de masas.

Mediante RMN de ^1H, debido a la simetría de las moléculas se observaron las 6 señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos en un rango de 5 a 9 ppm. La señal más característica de la molécula para hidrógeno H-3 la cual se encuentra como un doblete a 5.79 (**M1**) y 5.81 ppm (**M2**). Como ejemplo de lo anterior, en la Figura 1 se muestra el espectro obtenido para el compuesto **M2**.

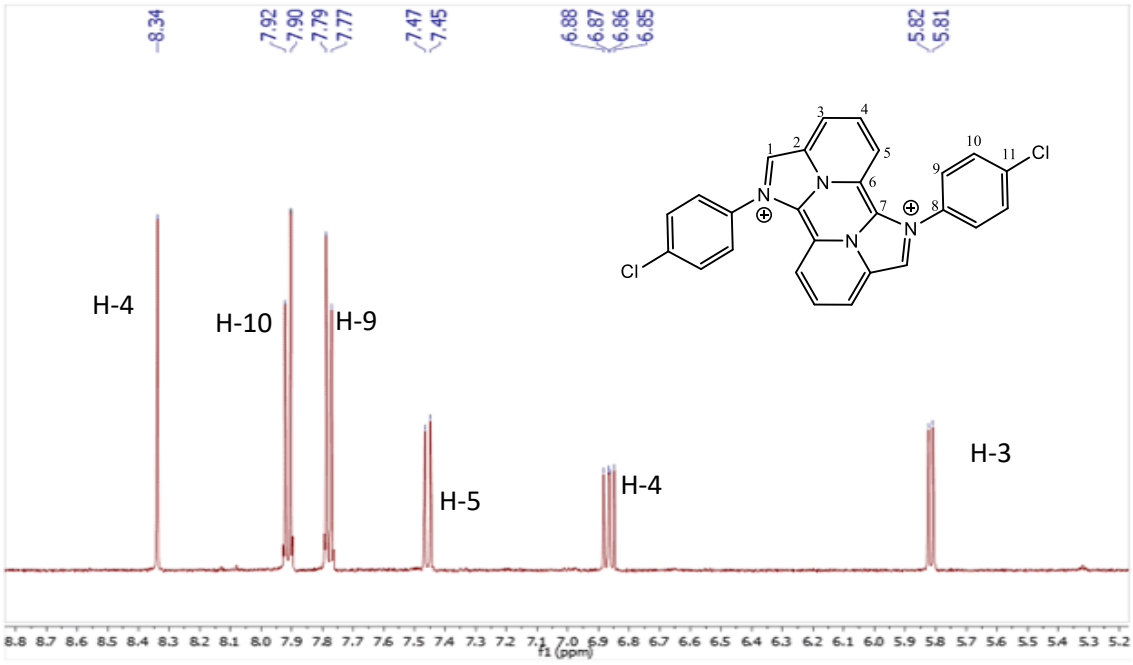


Figura 1. RMN del compuesto **M2**.

Otra técnica utilizada fue la espectrometría de masas por el método de FAB^+, en donde para ambos compuestos no se logró observar el pico correspondiente al peso molecular, sin embargo, se observó el pico correspondiente al centro de la molécula con m/z=232 (Figura 2), lo que sugiere la formación de los mismos.

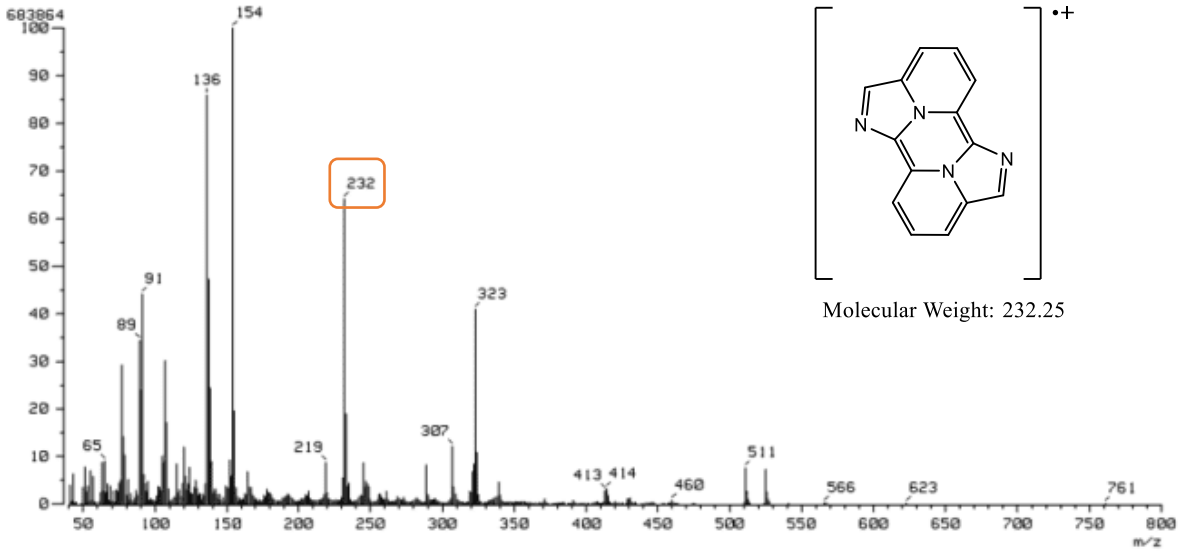


Figura 2. Espectrometría de masas del compuesto **M1**.

CONCLUSIONES.

Se obtuvieron dos nuevos compuestos derivados de anilinas los cuales poseen cinco anillos fusionados en la parte central con deslocalización electrónica y deficientes de la densidad electrónica. Estos compuestos fueron caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas confirmándose la formación de los mismos, mostrando una nueva estrategia en un solo paso para síntesis de compuestos π-conjugados.

REFERENCIAS

1 A. Gonzalez-Hernandez, J. Rivera-Segura, P.G. Lacroix, V. Barba, *ChemistrySelect 2019, 4, 8822 – 8828*
2 M. Jurícek, J. C. Barnes, E. J. Dale, W. G. Liu, N. L. Strutt, C. J. Bruns, N. A. Vermeulen, K. C. Ghooray, A. A. Sarjeant, C. L. Stern, Y. Y. Botros, W. A. Goddard, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 34, 12736–12746*

Extracción de alginato de sodio del sargazo de las costas de Yucatán y su aplicación en la síntesis de hidrogeles

Luis Felipe Jiménez-Contreras,[1] María Antonieta Fernández-Herrera,[1] Elsy María Rosales Uc,[2] Francisco Gilberto Herrera-Chalé. [2]

[1] Departamento de Física Aplicada, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Unidad Mérida, Km. 6 Antigua carretera a Progreso, Cordemex 97310 Mérida Yuc.

[2] Instituto Tecnológico Superior de Progreso, Boulevard Víctor Manuel Cervera Pacheco S/N x 62 C.P. 97320, Progreso, Yucatán, México

luis.jimenez@cinvestav.mx

Palabras clave: *Hidrogeles, alginato, sargassum*

1. INTRODUCCIÓN

Las algas marinas de arribazón representan un desastre ambiental, económico y una amenaza para la salud humana [1]. Por otro lado, estas son también una fuente rica de biomasa y biopolímeros que puede aprovecharse para diversas aplicaciones en los campos de energía y biomateriales. Entre los componentes más abundantes en las algas pardas se encuentran los alginatos. Estos consisten en polímeros ramificados que se encuentran en la pared celular de las algas pardas y cuya función principal es darles flexibilidad y resistencia [2]. Los alginatos tienen una amplia aplicación en la industria farmacéutica y en la medicina aplicada, debido a la capacidad de formar hidrogeles a partir de reacciones químicas de intercambio iónico dando lugar a la formación de enlaces entre cadenas adyacentes del polímero [2, 3]. Los hidrogeles al ser redes poliméricas tridimensionales tienen una gran flexibilidad, capacidad de retención de agua, son biocompatibles y presentan baja toxicidad [4-6]. El objetivo del trabajo es extraer alginato de sodio del sargazo de arribazón y la obtención de hidrogeles a partir del alginato extraído. Para la obtención de hidrogeles utilizaremos cationes metálicos de diferentes tamaños y características y posteriormente se realizará su caracterización fisicoquímica.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De las especies que encontramos en el sargazo de arribazón se encuentra la especie *Sargassum* spp. de la cual el alginato se obtuvo mediante una extracción alcalina. El espectro de IR (Infrarrojo) del alginato de sodio extraído de esta especie se muestra en la Figura 1.

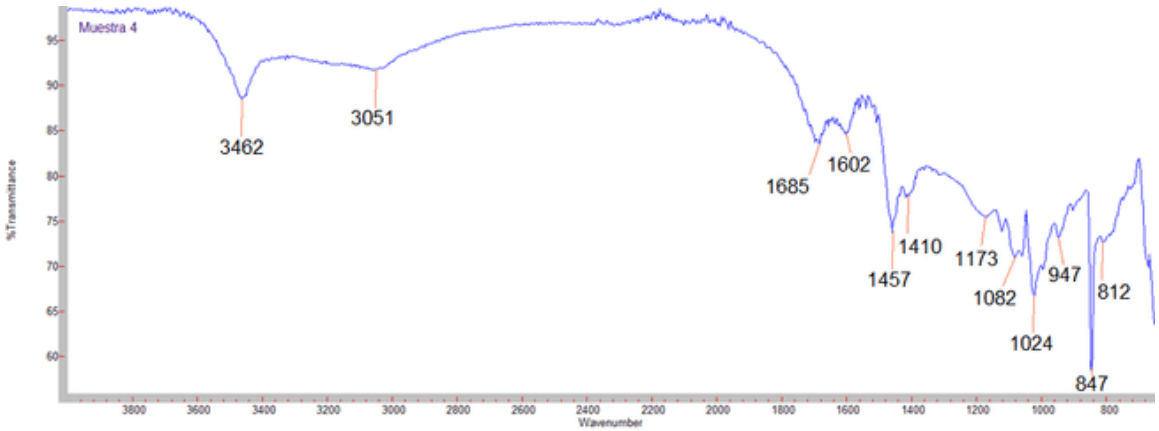


Figura 1. Espectro IR del alginato de sodio.

El alginato de sodio también se caracterizó mediante resonancia magnética nuclear (RMN), la Figura 2 muestra el espectro de RMN de ^{1}H del alginato, en este espectro se observan las señales características del protón anomérico del ácido gulurónico a 4,94 ppm, el H-5 del ácido gulurónico a 4,33 ppm y el protón anomérico del ácido manurónico a 4,72 ppm.

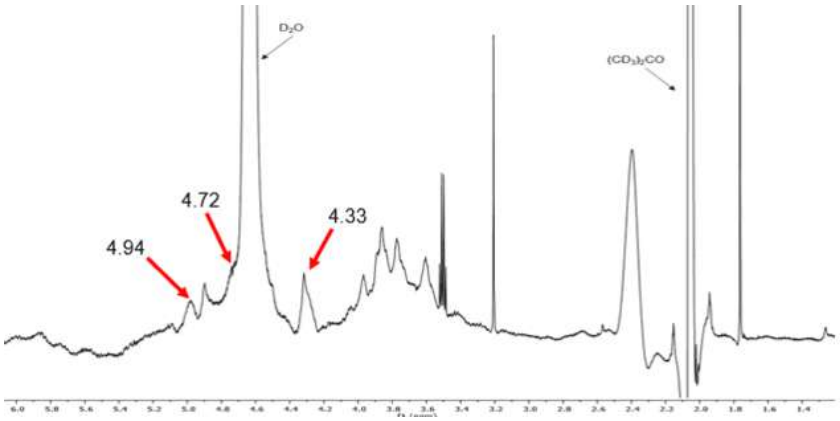


Figura 2. Espectro de RMN de ^{1}H del alginato de sodio.

El alginato de sodio se depolimerizó en HCl 0.1 M. Tras la depolimerización, la solución se secó en una mufla a 70 °C durante 48 horas para la eliminación del agua. Posteriormente el sólido se lavó con metanol tres veces se decantó y finalmente se secó a alto vacío. El proceso de depolimerización del alginato de sodio se utiliza para caracterizar la composición y la distribución de los dos residuos de ácidos, es útil para el trabajo cuantitativo cuando solo se dispone de pequeñas cantidades de material

Para la formación de los hidrogeles de alginato se disolvió el alginato de sodio en un porcentaje 0.1%, 0.5% y 1% w/v en agua desionizada durante 2 horas bajo agitación magnética. Posterior a ello, la solución del agente reticulante se vertió lentamente en el gel de alginato de sodio bajo agitación constante para lograr una reticulación uniforme. Finalmente, el producto obtenido se secó a temperatura ambiente durante 12 h. Lo hidrogeles obtenidos serán caracterizados mediante técnicas fisicoquímicas, como TGA, SEM-EDS, DSC y reología.

Figura 3. Formación de hidrogeles de alginato de sodio al 1% con 0.2 M de $CaCl_2$.

Figura 4. Formación de hidrogeles de alginato de sodio al 1% con 0.1 M de $CaCl_2$.

Este trabajo continuará con el estudio de diferentes cationes para analizar la viabilidad de los diferentes hidrogeles formados. Los hidrogeles obtenidos con una concentración del 0.1 M del $CaCl_2$ son menos rígidos que los de concentración del 0.2 M del $CaCl_2$.

3. CONCLUSIONES

Para la especie *Sargassum* spp. se encontró que el mayor rendimiento de extracción de alginato (12.3 w/w) se dio a 100 °C durante 3 horas. Para la depolimerización del alginato de sodio obtuvimos un rendimiento del 90%. La proporción que presentan los hidrogeles con mejor estabilidad fue la de 20:80 w/w y la concentración del catión influye en la rigidez del gel, el aumento de las concentraciones del Ca^{2+} ocasiona un aumento en la rigidez del hidrogel.

4. REFERENCIAS

57. Resiere, D.; Valentino, R.; Nevière, R.; Banydeen, R.; Gueye, P.; Florentin, J.; Cabié, A.; Lebrun, T.; Mégarbane, B.; Guerrier, G.; Mehdaoui, H. The Lancet 2018, 392 (10165), 2691.
58. Yabur Pacheco, R.; Hernández Carmona, G. Producción y propiedades de alginato de Sargassum sinicola (Setchell y Gardner) y su aplicación en inmovilización celular. Doctorado, Instituto Politécnico Nacional, La Paz, Baja California Sur, 2005.
59. Li, H.; Liu, S.; Lin, L. Rheological Study on 3D Printability of Alginate Hydrogel and Effect of Graphene Oxide. Int. J. Bioprinting 2016, 2 (2).
60. Yang, X.; Lu, Z.; Wu, H.; Li, W.; Zheng, L.; Zhao, J. Collagen-Alginate as Bioink for Three-Dimensional (3D) Cell Printing Based Cartilage Tissue Engineering. Mater. Sci. Eng. C 2018, 83, 195–201.
61. Leppiniemi, J.; Lahtinen, P.; Paajanen, A.; Mahlberg, R.; Metsä-Kortelainen, S.; Pinomaa, T.; Pajari, H.; Vikholm-Lundin, I.; Pursula, P.; Hytönen, V. P. 3D-Printable Bioactivated Nanocellulose–Alginate Hydrogels. ACS Appl. Mater. Interfaces 2017, 9 (26), 21959–21970.
62. Tabriz, A. G.; Hermida, M. A.; Leslie, N. R.; Shu, W. Three-Dimensional Bioprinting of Complex Cell Laden Alginate Hydrogel Structures. Biofabrication 2015, 7 (4), 045012.

Extracción de lignina de la cáscara de la semilla de *Hevea brasiliensis Müll. Arg* por el método organosolv asistido por ultrasonido

Lidia Gabriela Felipe Zaragoza,[a] Omar Viñas Bravo, [a] Roxana Martínez Pascual[a] y Lemuel Pérez Picaso[a]

[a]Centro de Investigaciones Científicas, Instituto de Química Aplicada, Universidad del Papaloapan, Circuito Central 200, Col. Parque Industrial, Tuxtepec, 68301 Oaxaca, México.

Palabras clave: *Lignina, semilla de hule, organosolv, extracción ultrasónica, ácido fórmico-APTS*

1. INTRODUCCIÓN

La biomasa ha emergido como una alternativa real para cubrir la alta demanda energética mundial que continúa incrementándose anualmente, lo anterior aunado a que los combustibles fósiles han causado una serie de problemas medioambientales, como el efecto invernadero o la acidificación de los mares. La biomasa es considerada como una fuente inagotable de químicos y energía al contener principalmente ~75% de sacáridos (celulosa y hemicelulosa) y ~25% de un biopolímero conocido como lignina. La lignina tiene un alto valor al poseer un alto contenido en compuestos aromáticos, además de ser abundante, no comestible, inagotable y ser económica. En las plantas tiene la función de darle soporte a las membranas celulares, favorece el transporte de agua y actúa como defensa contra patógenos. La lignina se compone de tres unidades llamadas: hidroxifenil (H), guaiacil (G) y siringil (S), las cuales son generadas de la polimerización de los monolignoles, *p*-cumaril, coniferil y sinapil. Sin embargo, su composición depende enormemente de la fuente de la cual se extrajo y del proceso que se utilizó para ello.[1] Uno de los métodos de extracción muy empleado es el organosolv, en el cual se utilizan solventes orgánicos a altas temperaturas como etanol, ácido acético, ácido fórmico, metanol, acetona u otros alcoholes de alto punto de ebullición. Para facilitar el proceso de deslignificación, se utilizan ácidos minerales como el sulfúrico, clorhídrico y fosfórico. Así mismo, se han empleado ácidos de Lewis y ácidos de tipo orgánico como el oxálico, salícilico y acetilsalicílico.[2,3] Con el objetivo de disminuir las altas temperaturas, el proceso de extracción se ha asistido con energía ultrasónica, la cual es considerada una tecnología limpia.

Hevea brasiliensis Müll. Arg, comúnmente llamado árbol de hule, es una planta que crece en climas húmedos, su látex es materia prima para producir, preservativos, guantes y llantas. Las plantaciones comerciales más importantes del mundo se encuentran en Indonesia Tailandia y Malasia. En el marco nacional, en 2018, Tuxtepec (Oaxaca, México) ocupó el cuarto lugar en producción de hule natural. Además, recientemente se ha reportado que Oaxaca posee 11.988 ha con óptimas condiciones para plantar el árbol de hule.[4] Sin embargo, los productores locales sufren varias desventajas en la producción del látex, al fluctuar constantemente su precio en función de los estándares internacionales; por otro lado, no existe una capacitación técnica para mantener la calidad exigida por los clientes. Con respecto a la semilla de hule, también se han reportado potenciales usos tales como, fuente eficiente de carbono, biofertilizante, herbidicida, fungicida, bio-lubricante, acetite inhibidor de corrosión, entre otros.[5] En este contexto, encontrar otro uso que le pueda dar valor agregado a esta plantación es importante para las zonas con climas húmedos tropicales. En este trabajo, reportamos un proceso optimizado para la extracción de lignina de la cáscara de la semilla de hule. Aunque existen numerosos reportes de extracción de lignina de muy diversas fuentes, desde nuestro conocimiento, no existen referencias sobre la extracción de lignina de la cáscara de la semilla. El método utilizado fue *organosolv* usando ácido fórmico o ácido acético, catalizado con ácido *p*-toluensulfónico y asistido con energía ultrasónica, el cual no

necesito el uso de altas temperaturas, presiones o largos tiempos de extracción. La lignina obtenida se caracterizó por IR y RMN.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta investigación, se aprovechó la acidez del *p*-TsOH (p*Ka*= -2.8) junto con el uso de los ácidos fórmico o acético, las mejores condiciones se consiguieron con el primero. En un procedimiento típico, en un matraz Erlenmeyer se agregaron 10 g. de biomasa previamente secada y molida, luego se añadieron 100 mL de la solución de ácido fórmico-*p*-TsOH (1.6 % p/p de *p*-TsOH), la relación biomasa-solución fue de 1:10. La mezcla se introdujo en un baño ultrasónico por 2 h. Debido a la energía generada por las ondas ultrasónicas, la temperatura del baño alcanzó 40-45 °C, mientras que dentro del matraz se registró 50-55 °C. Posteriormente, con el propósito de disolver la lignina presente en la solución, se añadió acetona (100 mL, dividido en dos porciones) y se agitó vigorosamente. Esta mezcla se filtró a vacío en un kitazato conteniendo 200 mL de agua fría. Cuando el filtrado entró en contacto con el agua, se observó la formación de un sólido café correspondiente a la lignina. Los sólidos se lavaron con suficiente agua, la lignina formada se filtró a vacío y se secó en un horno de convección por 24 h (Figura 1). Este procedimiento también se ensayó con ácido acético, sin embargo el rendimiento fue más bajo (13%) en comparación con el 22% obtenido con la mezcla ácido fórmico-*p*-TsOH (Tabla 1). El rendimiento no varió aun cuando se aumentó el tiempo de reacción y la concentración de *p*-TsOH. El proceso de extracción también se realizó por la técnica de maceración, sin embargo el rendimiento fue muy bajo (8%) después de 72 h. De acuerdo con Ekebafe y col.,[6] el porcentaje de lignina encontrado en la cáscara de la semilla de hule, calculado por análisis proximal, fue del 8%; otro autor, reporta 33.5% de lignina.[7]

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de extracción de la lignina

Tabla 1. Rendimientos de la extracción de lignina

Solución	Técnica	Tiempo (h)	Rendimiento
Ácido fórmico-*p*TsOH	Ultrasonido	2	22%
Ácido acético-*p*TsOH	Ultrasonido	2	13%
Ácido fórmico-*p*TsOH	Maceración	72	8%

Con el objetivo de comprender mejor la estructura de la lignina obtenida, se realizó una oxidación suave con nitrobenceno. Los productos de la oxidación se purificaron por cromatografía en columna aislándose 3 productos 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzaldehído (siringaldehído), *p*-hidroxibenzaldehído y 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído (vainillina). Estos productos confirmaron la presencia de las unidades *p*-hidroxifenil (H), guaiacil (G) y siringil (S) en la lignina obtenida.
Posteriormente, se realizó una caracterización por RMN de ^{1}H y ^{13}C, así como IR. Los datos obtenidos mediante estas técnicas se compararon con los datos reportados en la literatura de ligninas obtenidas de otras fuentes por el método organosolv, coincidiendo con nuestros datos.

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló un procedimiento optimizado de tipo organosolv para la extracción de lignina de la cáscara de la semilla del árbol de hule, usando una mezcla ácido fórmico/*p*-TsOH asistido por energía ultrasónica. Lo anterior con el propósito de darle un valor agregado a esta plantación ya que la lignina se considera una excelente fuente potencial de productos químicos y de energía al poseer un alto contenido de compuestos aromáticos. Se concluyó que el mejor rendimiento se consiguió utilizando una relación biomasa-solución de 1:10 y una concentración de 1.6 % p/p de *p*-TsOH. Los productos obtenidos de la oxidación de la lignina confirmaron la presencia de las unidades *p*-hidroxifenil (H), guaiacil (G) y siringil (S). Además, la lignina obtenida se caracterizó por RMN de ^{1}H y de ^{13}C, así como por IR, los datos obtenidos concuerdan con los reportados en la literatura de otras ligninas extraídas por el método organosolv.

4. REFERENCIAS

63. Bajwa, D.S.; Pourhashem, G.; Ullah, A.H.; Bajwa, S.G. Ind. Crops Prod. **2019**, *139*, 111526.
64. Brosse, N.: Hussin, M. H.; Rahim, A. A. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* **2019**, *166*, 153–176.
65. Chotirotsukona, C.; Raitaa, M.; Champreda, V.; Laosiripojana, N. Ind. Crops Prod. **2019**, *141*, 111753.
66. González-Ramírez, M. G.; Santoyo-Cortés, H.; Aguilar-Ávila, J.; Aguilar-Gallegos, N. *Ciencia y Tecnología Agropecuaria* **2019**, *20*, 259–276.
67. Bhattacharjee, A.; Bhowmik, M.; Paul, C.; Chowdhury, B. D.; Debnath, B. *Ind. Crops Prod.* **2021**, *174*, 114186.
68. Ekebafe, L. O.; Imanah, J. E.; Ekebafe, M. O.; Ugbesia, S. O. *Chem. Ind. Chem. Eng*. **2011**, *17*, 133-140.
69. Wardania, G. A.; Ristia, M.; Dewi, R. AIP Conference Proceedings **2021**, *2349*, 020024.

Síntesis de nuevos derivados de ácido litocólico como agentes antidiabéticos y antiobesidad

María Eugenia Mendoza Jasso [a], Jaime Pérez Villanueva [a], Martín González Andrade [b], Francisco Palacios Espinosa [a], Olivia Soria-Arteche[a], Francisco Cortés Benítez [a]

[a] Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. Calz. Del Hueso 1100, Coapa, Villa Quietud, Coyoacán, 04960, Ciudad de México, CDMX. mmendozaj@correo.xoc.uam.mx
[b] Facultad de Medicina, UNAM. Escolar 411A, Copilco Universidad, Coyoacán, 04360 Ciudad de México, CDMX.

Palabras clave: *Diabetes, Obesidad, PTP1B, Ácido litocólico.*

1. INTRODUCCIÓN

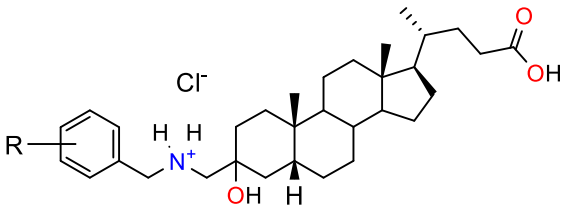
La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud pública a nivel mundial y se encuentra dentro de las primeras causas de muerte, además de que se prevé que para el año 2045 alrededor de 693 millones de personas se verán afectados por este padecimiento. En México, el 90% de los casos de DM se relacionan con el sobrepeso y la obesidad, sin olvidar que estas afecciones van en aumento en todo el mundo.[1, 2]

La resistencia farmacológica al receptor de insulina es un factor que comparten ambos padecimientos. Se tiene conocimiento de que la señalización en el receptor de insulina está mediada por la fosforilación de residuos de tirosina (Tyr, por sus siglas en inglés) lo que ha generado un gran interés en la regulación del equilibrio entre la fosforilación y desfosforilación de Tyr. Dentro de las familias de las proteínas tirosinas fosfatasas (PTPs), la tipo 1B (PTP1B) está estrechamente relacionada con la resistencia a insulina, así como en la regulación de la acción de la leptina (hormona que regula la saciedad y el gasto energético) por lo que resulta un potencial blanco terapéutico para el tratamiento de DM2 y la obesidad. [3, 4]

Recientemente, el ácido litocólico (AL) y sus derivados han llamado la atención por su amplia gama de actividades biológicas, entre las que se encuentra la inhibición de PTP1B. En estudios de Relación Estructura-Actividad (SAR, por sus siglas en inglés), para estos derivados cuya modificación estructural contempla la contemplan la fusión de un heterociclo con el anillo A del esteroide se encontró que: a) la presencia de sustituyentes en el heterociclo juegan un papel fundamental en la inhibición de la enzima, esto por los efectos de carga que estos sustituyentes generan, b) el tamaño del anillo heterocíclico no tiene influencia en la actividad inhibitoria de la enzima y c) la presencia del grupo carboxilo en C-26 también es fundamental para la actividad. [5, 6]

A pesar de que a la fecha existen fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 o la obesidad, éstos tienen diferentes efectos adversos que disminuyen la calidad de vida del paciente, por lo que urge la necesidad de diseñar moléculas que ofrezcan un tratamiento farmacológico que aborde a la DM tipo 2 y a la obesidad como una sola enfermedad, además de que sean fármacos con nulos o pocos efectos adversos y de bajo costo.

Es por ello por lo que, en el presente trabajo se propone el diseño y la síntesis de derivados del ácido litocólico con diferentes arilaminas en la posición C3, así como estudios de acoplamiento molecular con la PTP1B (**Figura 1**).



6a-6e

Figura 1. Nuevos derivados de ácido litocólico.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis Química

La síntesis de los compuestos finales 6a-6e se llevó a cabo mediante una ruta de síntesis de 6 pasos. El primero de ellos consistió en la generación del éster metílico del ácido litocólico el cual se obtuvo empleando cloruro de tionilo ($SOCl_2$) en metanol obteniendo un porcentaje de rendimiento del 97%. Posteriormente, el éster metílico fue sometido a una reacción de oxidación para lo cual se empleó PDC generando la cetona en C3 con un rendimiento del 90%. Este producto de oxidación fue sometido a una reacción de Corey-Chaikovski para la obtención del grupo oxirano en C-3 con un rendimiento del 86%. Este producto se hizo reaccionar con la bencilamina correspondiente en etanol y posteriormente se sometió a hidrólisis bajo condiciones alcalinas. Finalmente, el producto de hidrólisis se hizo reaccionar con HCl para la obtención del derivado en su forma protonada. Cada uno de los intermediarios, así como los productos finales fueron caracterizados mediante espectroscopía de ^{1}H- RMN y ^{13}C-RMN.

Acoplamiento Molecular

Se llevaron acabo estudios de acoplamiento molecular dirigido en el sitio catalítico y el sitio alostérico usando Autodock Vina y Autodock 4.2. Para ello, se obtuvieron las estructuras cristalográficas del sitio catalítico (ID: 1C83) y sitio alostérico (ID: 1T49) de la base de datos Protein Data Bank (PDB). Su geometría fue optimizada mediante el servidor de YASARA usando un campo de fuerza NOVA. Por su parte, los ligandos fueron construidos y minimizados en Avogadro mediante el campo de fuerza UFF. Los resultados del estudio de docking se resumen en la siguiente tabla (**Tabla 1**):

Tabla 1. Resultados de energía de unión de los ligandos en el sitio catalítico (1C83) y sitio alostérico (1T49) respectivamente

COMPUESTO	**SITIO CATALÍTICO (ID: 1C83)**		**SITIO ALOSTÉRICO (ID: 1T49)**	
	Kcal/mol [a]	Kcal/mol [b]	Kcal/mol [a]	Kcal/mol [b]
OAI [c]	-8.45 (RMSD:0.385)	-10.79 (RMSD: 0.478)	---	---
892 [d]	---	---	-10.24 (RMSD: 0.515)	-11.90 (RMSD: 0.515)
LA	-7.50	-8.72	-7.80	-8.70
6A	-8.53	-10.90	-7.74	-9.86
6B	-8.41	-9.67	-8.66	-9.78
6C	-8.78	-9.81	-8.71	-9.93
6D	-8.65	-9.89	-8.73	-10.06
6E	-8.86	-10.13	-8.53	-9.99

[a] Valores de energía de unión obtenidas con Autodock Vina; [b] Valores de energía de unión obtenidas con Autodock; [c] Ligando co-cristalizado con 1C83 ; [d] Ligando co-cristalizado con 1T49; LA: ácido litocólico

Con base en los valores de RMSD, el modelo es predictivo. Al comparar la energía de unión de los nuevos ligandos (6a-6e) en el sitio catalítico (1C83), el derivado 6a presentó una mejor energía (-10.9 Kcal/mol) que el ligando co-cristalizado OAI (-10.79 Kcal/mol). Para el sitio alostérico (1T49) ninguno de los nuevos ligandos presentó una mejor energía de unión que el ligando co-cristalizado 892. No obstante, todos los ligandos arrojaron una mejor energía de unión en ambos sitios en comparación con el ácido litocólico.

El tipo de interacciones que están involucradas en la unión de estos nuevos ligandos con el sitio catalítico son de tipo puentes de hidrógeno entre la Arg 221 y el grupo carboxilo del ácido en C24 y entre el oxígeno del grupo OH del ácido y Ser 216 y Ala 217. Otro tipo de interacción relevante es una tipo pi-alquilo entre la Phe182 y la cadena alquílica en C17 y que también es observable con el ligando co-cristalizado, OAI.

3. CONCLUSIONES

Se han sintetizado 5 nuevos derivados del ácido litocólico sustituidos en C3 con bencilaminas *meta*- y *para*- sustituidas.

Los estudios de acoplamiento molecular mostraron una mejor energía de unión para los 5 derivados, en el sitio catalítico, en comparación con el ligando co-cristalizado.

4. REFERENCIAS

1. *Organización Mundial de la Salud*. (09 de julio de 2022). Obtenido de https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes
2. Federación Mexicana de Diabetes. (9 de julio de 2022). Obtenido de https://fmdiabetes.org/estadisticas-en-mexico/
3. Nagaraju Kerru, A. S.-P. Eur J Med Chem, 2018, 436-488.
4. Shlomit Koren, I. G. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2007, 21(4), 621-640.
5. Rongjun He, L.-F. Z.-Y., New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes: Small Molecule Approaches, RSC, 2013, p. 142.
6. He, H. B. Bioorg Med Chem Lett, 2012, 22(23), 7237-7242

Híbridos ácido oleanólico-cumarinas con potencial actividad anticancerígena

Rosa Isela Martínez Lara,[a] Penélope Merino Montiel,[a] Sara Montiel Smith,[a] José Luis Vega Báez,[a] Óscar López López.[b]

[a] Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Av. San Claudio y 14 Sur, Ciudad Universitaria, Col. San Manuel, C.P. 75570, Puebla, Pue. rosai.martinez@alumno.buap.mx. [b] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de Sevilla, c/ Profesor García González, 1. 41012, Sevilla, España.

Palabras clave: *Ácido oleanólico, cumarinas, cáncer, reacción de Pechmann.*

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un conglomerado de hasta 100 enfermedades donde las células presentan un desarrollo descontrolado y tienen el potencial de extenderse a diferentes partes del cuerpo,[1] siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Según los datos estadísticos de *Global Cancer Observatory*, en el año 2020 se registraron cerca de 19.3 millones de nuevos casos y un número aproximado de 10 millones de decesos a causa del cáncer.[2,3] Los tratamientos existentes de quimioterapia no suelen ser selectivos hacia las células tumorales y como resultado causan severos efectos secundarios. Por lo que, la búsqueda de nuevos agentes anticancerígenos sigue siendo una prioridad, y los productos naturales han demostrado ser buenos candidatos para este fin.[4]

El ácido oleanólico es uno de los triterpenos pentacíclicos mas estudiados por su actividad anticancerígena,[5] mediante la inducción de apoptosis celular a través de la vía mitocondrial por activación de caspasas, disminución de la actividad de Bcl-2 y sobreexpresión de Bax proapoptótico;[6] la modificación de las posiciones C-3 y C-28 ha permitido modular tal efecto.[7] Por otro lado, las cumarinas son un tipo de metabolitos secundarios de relevancia por su actividad antitumoral,[8] mediante la detención del ciclo celular, inhibición de angiogénesis, inhibición de quinasas, telomerasas, transportadores de monocarboxilato, anhidrasas carbónicas, o aromatasa y sulfatasas en diferentes líneas celulares de cáncer, incluidas aquellas con quimioresistencia.[9]

En base a lo anterior, el objetivo de este proyecto es la preparación de diversos ésteres derivados del ácido oleanólico acoplados a diferentes hidroxicumarinas con potencial anticancerígeno. En primer lugar, se llevó a cabo la preparación de tres hidroxícumarinas mediante la reacción de condensación de Pechmann, las cuales se sometieron posteriormente a una reacción de alquilación sobre el grupo hidroxilo en C-7 con tres dibromoalcanos de diferente longitud de cadena alquílica, los cuales tendrán la función de grupos espaciadores. Finalmente, el ácido oleanólico fue esterificado en C-28 con cada hidroxicumarina alquilada.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la obtención de los ésteres de ácido oleanólico se siguió la ruta de síntesis de la figura 1. Se empleó como grupo espaciador entre el ácido y la correspondiente cumarina diferentes cadenas alquílicas de 3, 4 y 6 grupos metilenos, respectivamente.

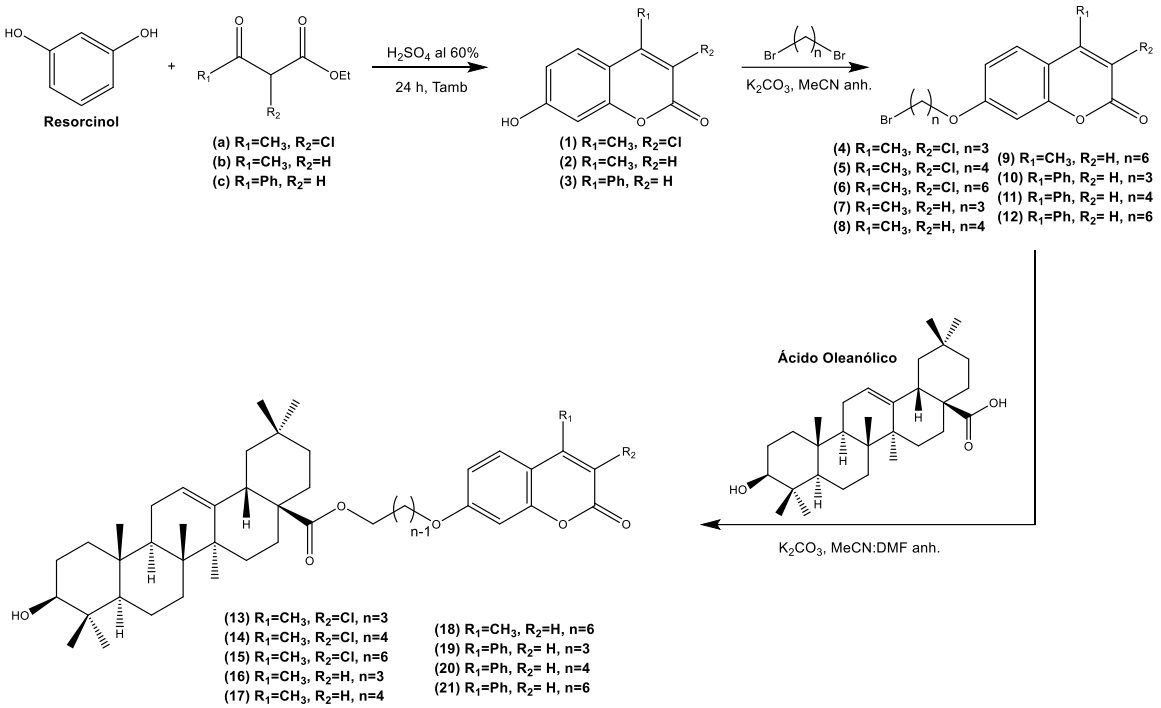


Figura 1. Ruta de síntesis para la obtención de ésteres derivados de ácido oleanólico.

La obtención de las 7-hidroxicumarinas se realizó mediante la reacción de Pechmann, la cual consiste una condensación entre fenoles, en este caso resorcinol, con distintos *β*-cetoésteres con catálisis ácida (H_2SO_4), para dar lugar a cumarinas sustituidas en las posiciones C-3 y/o C-4 (**1**-**3**). Posteriormente, se realizó una alquilación sobre el grupo hidroxilo en C-7 de cada hidroxícumarina, empleando 3 α,ω-dibromoalcanos, a modo de espaciador (1,3-dibromopropano, 1,4-dibromobutano y 1,6-dibromohexano). Finalmente, se obtuvieron los ésteres de ácido oleanólico en C-28 por una reacción S_N2 con el grupo carboxilato de cada hidroxicumarina (en presencia de K_2CO_3). Los compuestos así obtenidos (**13**-**21**) se aislaron con buenos rendimientos, entre 65 y 75%, tras purificación cromatográfica.

Para confirmar la formación de los 9 ésteres de ácido oleanólico, se obtuvo el espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de cada uno. Sus señales características fueron: 0.58-2.00ppm correspondientes al esqueleto del ácido oleanólico, una señal triple cerca de 4.20 correspondiente a $COO-CH_2$ y un triplete cerca de 4.00 ppm para $O-CH_2$ que corresponden al espaciador y señales de protones aromáticos entre 6.7-7.5 ppm, para el fragmento de la cumarina. Un ejemplo de espectro de RMN de ^1H se observa en la figura 2.

Cada compuesto obtenido posteriormente será sometido a pruebas de antiproliferación sobre diferentes líneas celulares de cáncer y de inhibición frente a anhidrasas carbónicas transmembrana IX y XII, sobreexpresadas en numerosas líneas tumorales, y responsables del medio extracelular ácido, empleado como modo de supervivencia y extensión del tumor.

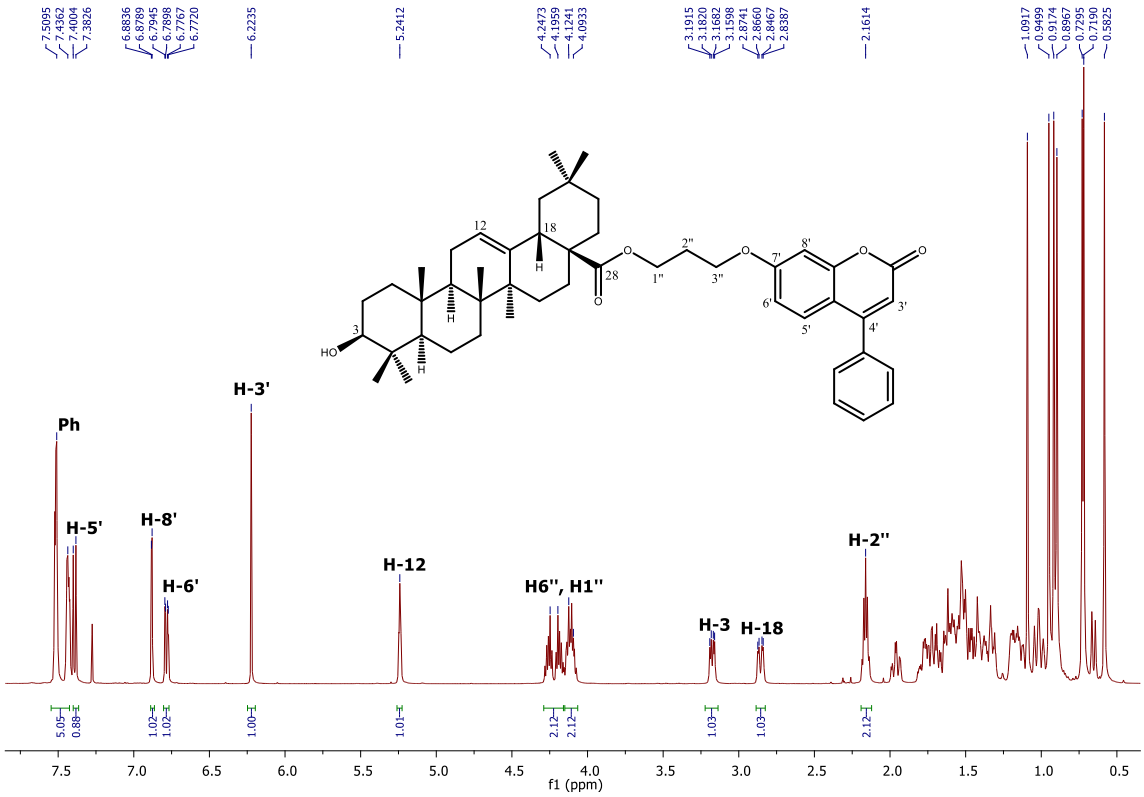


Figura 2. Espectro de RMN de ^{1}H del compuesto 19.

3. CONCLUSIONES

Se sintetizaron 9 ésteres de ácido oleanólico con distintas 7-hidroxicumarinas con buenos rendimientos, empleando para la síntesis de estas últimas la condensación de Pechmann. La identificación de cada compuesto se realizó mediante técnicas de RMN de ^{1}H y ^{13}C.

Es necesario realizar ensayos biológicos para determinar la actividad anticancerígena de los compuestos obtenidos.

4. REFERENCIAS

1. Dutta, S.; Mahalanobish, S.; Saha, S.; Ghosh, S.; Sil, P. C. *Food Chem. Toxicol.* **2019**, *128*, 240-255.
2. Omara, T.; Odero, M. P.; Obakiro, S. B. *Bull. Natl. Res. Cent.* **2022**, *46*, 148-180.
3. GLOBOCAN (Global Cancer Observatory). International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Web: https://gco.iarc.fr/, Ultima consulta: 18/07/22.
4. Renyikun, Y.; Ying, H.; Wen, S.; Jie, Y.; Xin, L.; Yanan, N.; Jin-Jian, L.; Xiuping, C. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2017**, *1401*, 19-27.
5. Zhu, Y. Y.; Huang, H. Y.; Wu, Y. L. *Mol. Med. Rep*. **2015**, *12*, 5012-5018.
6. Shyu, M. H.; Kao, T. C.; Yen, G. C. *J. Agric. Food Chem*. **2010**, *58*, 6110-6118.
7. Masullo, M.; Pizza, C.; Piacente, S. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2017**, *27*, 237-255.
8. Ahmed, E. Y.; Abdelhafez, O. M.; Zaafar, D.; Serry, A. M.; Ahmed, Y. H.; El-Telbany, R. F. A., Abd Elmageed, Z. Y.; Ali, H. I. *Arch. Pharm.* **2022**, *355*, 2100327.
9. Zhang, L.; Xu, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *181,*111587.

Síntesis de oxazoles fosforilados 2-sustituidos

Víctor Manuel Pérez Piña, Iván Omar Romero Estudillo, José Mario Ordoñez Palacios, Irma Linzaga Elizalde.

Centro de Investigaciones Químicas[a], Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas [b], Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Av. Universidad 1001 Col. Chamilpa, Cuernavaca Morelos C.P 62209. E-mail: victor.perez@uaem.edu.mx; ivan.romeroest@uaem.mx

Palabras clave: α-*aminofosfonatos, oxazoles fosforilados*, *heterociclos.*

1. INTRODUCCIÓN

Los oxazoles son anillos heterociclos de cinco miembros doblemente insaturados que tienen un átomo de oxígeno en la posición 1 y un nitrógeno en la 3, separados por un átomo de carbono. Los anillos de oxazol estan presentes en una amplia gama de productos naturales, fármacos sintéticos y agroquímicos. Su gran interes se debe principalmente a su amplio espectro de actividades biológicas y a sus aplicaciones en síntesis orgánica.[1] Los oxazoles sustituidos forman parte de compuestos con actividad antimicrobiana **1**, antihelmintica y antifúngica **2**, antiinflamatoria, antihiperglucemiante, entre otras e incluso se emplean como precursores para la síntesis de nuevos peptidomiméticos fosforilados como el derivado **3** (**Figura 1**).

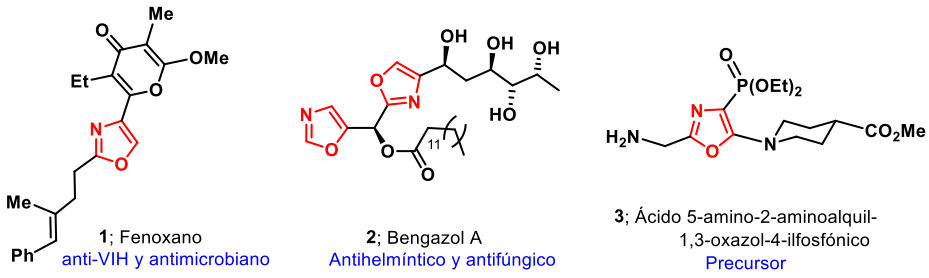


Figura 1. Compuestos de interes derivados de oxazol.

Por otro lado, los ácidos α-aminofosfónicos y sus esteres los α-aminofosfonatos son considerados los análogos más importantes de los α-aminoácidos, donde el grupo carboxílico planar [CO_2H] es reemplazado por el grupo fosfónico tetraédrico [$P(O)(OH)_2$] de mayor demanda estérica (**Figura 2**).[2] La actividad biológica de estos se debe principalmente a que los sustituyentes alrededor del átomo de fósforo asemejan el estado de transición de alta energía en la hidrólisis de enlaces peptídicos, confiriéndoles una gran capacidad para actuar en diferentes procesos fisiológicos y patológicos.[3]

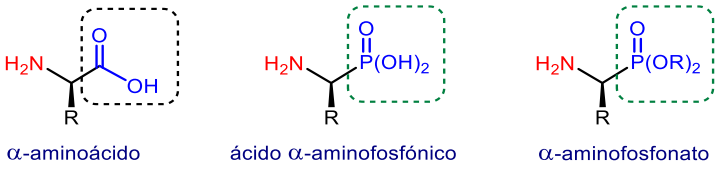
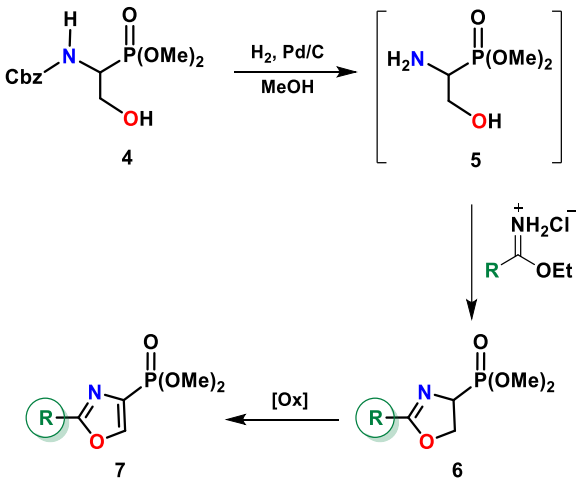


Figura 2. Ácidos α-aminofosfónicos y sus ésteres los α-aminofosfonatos.

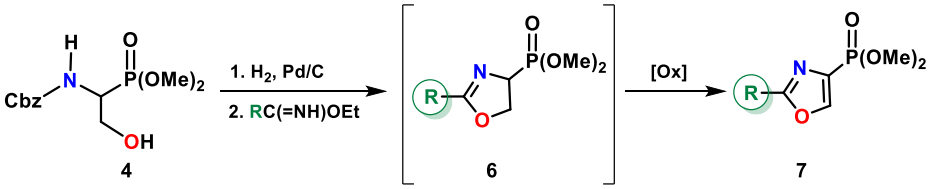
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis comenzó al tratar el derivado *N*-Cbz protegido **4** con cantidades catalíticas de Pd/C en metanol bajo atmósfera de hidrógeno proporcionando el α-aminofosfonato **5** que sin purificación adicional se hizo reaccionar en condiciones de ciclación oxidativa utilizando distintos acetamidatos para proporcionar a las correspondientes oxazolinas **6**, la subsecuente oxidación generó los oxazoles fosforilados **7** (**Esquema 1**).



Esquema 1. Síntesis general para la obtención de los oxazoles fosforilados **7**.

Adicionalmente se estudió el proceso secuencial para la obtención directa de los oxazoles fosforilados **7**, siguiendo la misma estrategia del **Esquema 1**, a partir del alcohol **4** se lograron obtener la oxazolinas **6** que en condiciones oxidativas dieron lugar a los oxazoles **7**. (**Esquema 2**).



Esquema 2. Proceso secuencial para la obtención de los oxazoles fosforilados **7**.

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló un proceso secuencial para la preparación de oxazoles fosforilados con alto potencial terapéutico y de gran utilidad para la preparación de péptidomiméticos. La estrategia permite en pocos pasos obtener una gran diversidad de oxazoles 2-sustituidos a partir de materias primas de fácil obtención.

4. REFERENCIAS

1. Kaur, R.; Palta, K.; Kumar, M.; Bhargava, M.; Dahiya, L.; *Expert Opin. Ther. Pat.* **2018**, 28, 783-812.
2. Lima, M. L.; Barreiro, J. E. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 23-49.
3. Ivan Romero-Estudillo, Jose Luis Viveros-Ceballos, Obed Cazares-Carreno, Angelina Gonzalez-Morales, Berenice Flores de Jesus, Misael Lopez-Castillo, Rodrigo Said Razo-Hernandez, Gabriela Castaneda-Corral, Mario Ordoñez; *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27, 2376–2386.

Diseño, síntesis y evaluación de derivados de ftalimida y su efecto en la modulación de la apoptosis en células de cáncer de colon CACo-2

Héctor M. Heras-Martínez, Blanca E. Sánchez-Ramírez, Linda Landeros-Martínez, Víctor H. Ramos-Sánchez, David Chávez-Flores*.

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito No.1 Campus Universitario, Chihuahua, Arboledas, Chihuahua 31125, Apartado Postal 669, México. Correo: p288343@uach.mx

Palabras clave: *Ftalimida, TGF-β, HPLC, Autodock*

1. INTRODUCCIÓN

Las ftalimidas poseen una característica estructural –CO-N-(R)-CO- y un anillo de imida que les ayuda a ser biológicamente activos y farmacéuticamente útil, por ende, las ftalimidas han recibido atención debido a su actividad antagonistas de los receptores de andrógenos (Sharma et al., 2010), anticonvulsivo, antimicrobiano (Khidre et al., 2011), hipoglucemiante, antiinflamatorio, antitumoral, ansiolítico y actividad contra el VIH-1 (Sharma et al., 2010). Informes demostraron que derivados de la ftalamida actúan como potenciales antimicrobianos (Santos et al., 2009). Derivados de ftalimida funcionalizados con análogos de aminoácidos poseen actividad antihelmíntica (Srinivasan et al., 2010). También se ha incrementado el interés en la utilidad de las ftalimidas y sus derivados debido a su ya reportada relevancia como inhibidores de tumores. En este trabajo se llevó a cabo el diseño de estructuras químicas utilizando ftalimida como estructura principal y análogos de aminoácidos como agentes funcionalizantes haciendo un correcto cribado de estructuras mediante el uso del software AutoDock 4.2 (software de simulación de modelado molecular). Una vez seleccionadas las estructuras en el software, se realizaron las síntesis químicas. Su caracterización fue realizada mediante resonancia magnética nuclear, espectroscopia de infrarrojo y cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC).

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Mediante la validación del modelado molecular se seleccionó el base funcional M06 (6-311G (d,p)), después de analizar los resultados experimentales reportados y experimentales, el método ofrece mejores resultados en el diseño, mejor interacción intermolecular, interacciones no covalentes, transferencia de carga, datos reportados por Yan Shao and Donald G., 2008.

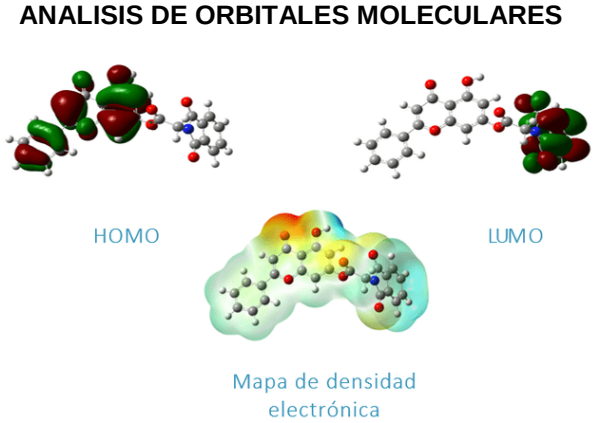


Figura 5. Análisis de orbitales moleculares de 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7-yl 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato.

Mediante el análisis de orbitales moleculares y parámetros de reactividad se realizaron los cálculos de 10 candidatos de los cuales se seleccionaron los de mejores resultados, como se puede apreciar en la (Figura 1), la densidad HOMO se encuentra localizada en la estructura compuesta por la crisina, mientras el LUMO, está completamente orientada hacia la estructura de ftalimida. Mientras que por el mapeo de densidad electrónica se pueden apreciar las zonas rojas siendo aceptoras de puente de hidrógeno, zonas azul fuerte donadoras de puente de hidrógeno, mientras que el azul claro representa las interacciones electrostáticas o interacciones.

Tabla 2. Parámetros de reactividad, 1) 5-hidroxi-4-oxo-2-fenil-4H-cromen-7-il 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato 2) N,N 2, 2´tereftaloilbisftalimida, 3) N- Acetil ftalimida, 4) 2-(tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona

Molécula	Afinidad electrónica A	Potencial de ionización I	Dureza η	Electronegatividad χ	Electrofilicidad ω
1	2.67	6.59	1.96	4.63	5.47
2	2.76	7.41	2.33	5.09	5.57
3	2.69	7.79	2.55	5.24	5.39
4	1.85	4.24	1.19	3.04	3.88

El conjunto de descriptores globales de la reactividad (Tabla 1) permitió analizar la naturaleza reactiva, como se puede apreciar el compuesto 3 es quien presenta un mayor potencial de ionización y electronegatividad, sin embargo, es quién presenta una mayor dureza, por lo cual los electrones se encuentran muy poco disponibles, esto a criterios establecidos por (López et al., 2013).

ACOPLAMIENTO MOLECULAR (DOCKING)

Utilizado el software Autodock 4.2, la proteína de Factor de Crecimiento Transformante (TGF-β) PDB: 1RW8, en relación a los trabajos realizador por J. Scott Sawyer en 2004 y Shivanand y colaboradores en 2017, en relación directa entre las mutaciones de las células que ocasionan el cancer de colon, específicamente en los aminoácidos para la vía ALK5 LEU278, ASP281, SER280, TYR249, HIS283, ASP351 (Figura 2).

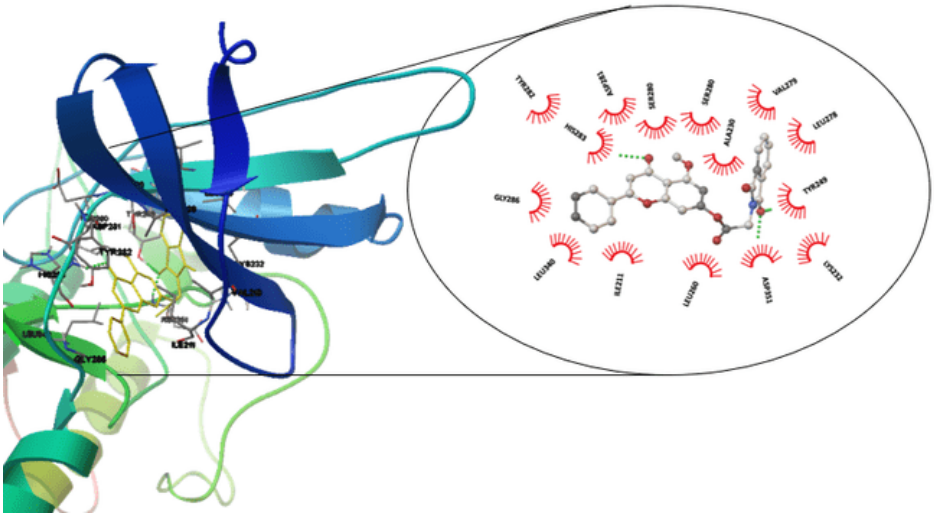


Figura 6 . Interacción del compuesto 1 con una energía de enlace -12.28 kcal/mol, con la proteína de Factor de Crecimiento Transformante (TGF-β)

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN

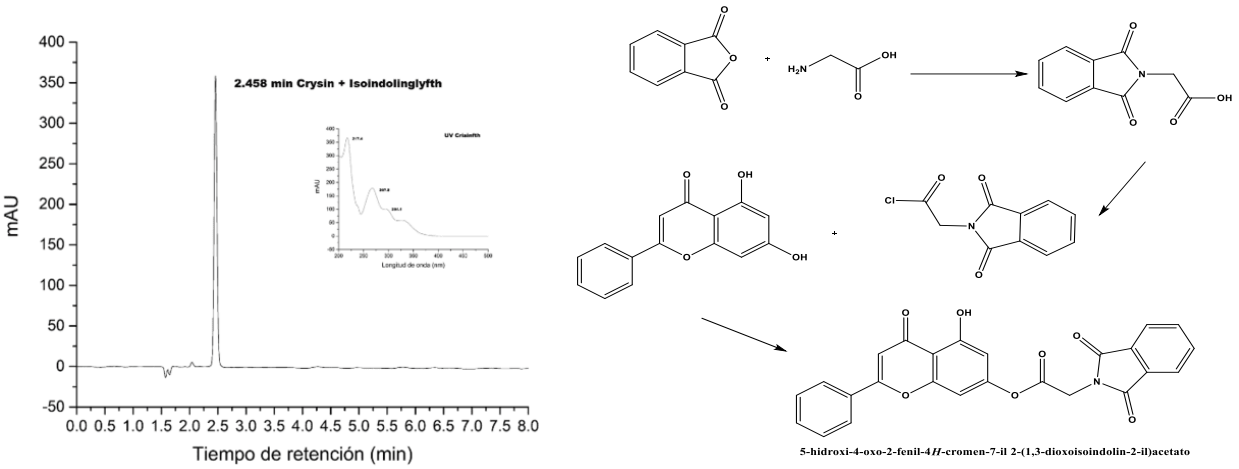


Figura 3. Monitoreo de la reacción del derivado 1 con su espectro de UV y síntesis del derivado 1.

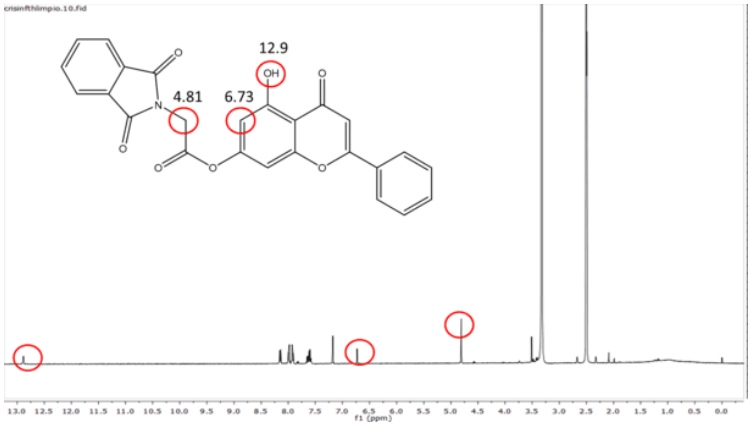


Figura 4. Espectro de RMN del compuesto 1.

3. CONCLUSIONES

En base al método M06 utilizado para la química modelo se obtuvieron estructuras con una buena resolución, obteniendo estructuras sólidas con características de un farmacóforo. La mejor interacción en docking fue el derivado de Crisina, con una energía de -12.28 kcal/mol y con interacciones en las tríadas catalíticas del sitio activo ALK5, relacionado al cáncer. Los productos fueron monitoreados mediante cromatografía líquida de alta resoluciónobteniendo un alto grado de pureza comprobado por RMN.

4. REFERENCIAS

1. Aliabadi A, Mohammadi-Farani A, Hosseinzadeh Z, Nadri H, Moradi A, Ahmadi F. Phthalimide analogs as probable 15-lipoxygenase-1 inhibitors: synthesis, biological evaluation and docking studies. Daru. 2015;23(1):36.
2. J.S. Sawyer, D.W. Beight, K.S. Britt, B.D. Anderson, R.M. Campbell,T. Goodson Jr., Synthesis and activity of new aryl- and heteroaryl-substituted 5,6-dihydro-4H pyrrolo[1,2-b]pyrazole inhibitors of the transforming growth factor-beta type I receptor kinase domain, Bioorg. Med. Chem. Lett 14 (2004) 3581e3584.
3. López, Jesús M, Ensuncho, Adolfo E, & Robles, Juana. (2013). Estudio Teórico de la Reactividad Química y Biológica de Cisplatino y algunos Derivados con Actividad Anticancerosa. Información tecnológica, 24(3), 3-14.
4. Sharma U, Kumar P, Kumar N, Singh B. Recent advances in the chemistry of phthalimide analogues and their therapeutic potential. Mini Rev Med Chem. 2010;10(8):678-704.
5. Yan Zhao and Donald G. Truhlar, Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry, Accounts of Chemical Research 2008 41 (2), 157-167

Síntesis de pirrolo[1,2-*a*]pirazinas vía ciclación de 2-formilpirroles con funcionalidad enaminónica

Diter Augusto Miranda Sánchez, Carlos H. Escalante, Damian A. Madrigal, Francisco Delgado y Joaquín Tamariz*

Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prolongación de Carpio y Plan de Ayala S/N, 11340 Ciudad de México, México. Correo electrónico: dmirandas2000@alumno.ipn.mx, jtamarizm@ipn.mx

Palabras clave: *2-formilpirrol, pirrolo[1,2-a]pirazina, enaminonas*

1. INTRODUCCIÓN

El átomo de nitrógeno es de una importancia fundamental para comprender la funcionalidad y desarrollo de nuestro entorno, ya que se encuentra incorporado en la estructura de moléculas naturales y sintéticas con importantes aplicaciones farmacéuticas e industriales. De esta amplia familia de compuestos tenemos ejemplos puntuales como lo son las bases nitrogenadas del ADN, moléculas con actividades estimulantes como la cafeína (**1**) o diversos principios activos de medicamentos ampliamente reconocidos como diazepam (**2**) o captopril, entre otros. Dentro de la familia de heterociclos nitrogenados, se encuentran las pirrolo[1,2-*a*]pirazinas (**3**) (Figura 1), las cuales constan de un anillo de pirrol y otro de pirazina fusionados. Los derivados del esqueleto mencionado presentan actividad biológica variada como antifúngica,[1] antibacterial[2] y antitumoral.[3] En la naturaleza existen 2 ejemplos puntuales de compuestos que contienen un fragmento pirrol, la hemoglobina y la clorofila.[4] Es notable destacar que dadas las subestructuras que componen el anillo de pirrolo[1,2-*a*] pirazina se pueden plantear propuestas sintéticas a partir de derivados de pirrol, compuesto **4**[5] o de pirazina, compuesto **5**.[6] En nuestro grupo de investigación se desarrolló recientemente un método eficiente y divergente para la síntesis de pirrolo[1,2-*a*]pirazinas mediante la ciclación de *N*-propargilpirroles y acetato de amonio como fuente de nitrógeno, promovida con DBU como base.[7] En este sentido, el presente proyecto establece una novedosa ruta sintética para la obtención de una gran variedad de pirrolo[1,2-*a*]pirazinas, como estructuras privilegiadas con potencial actividad biológica.

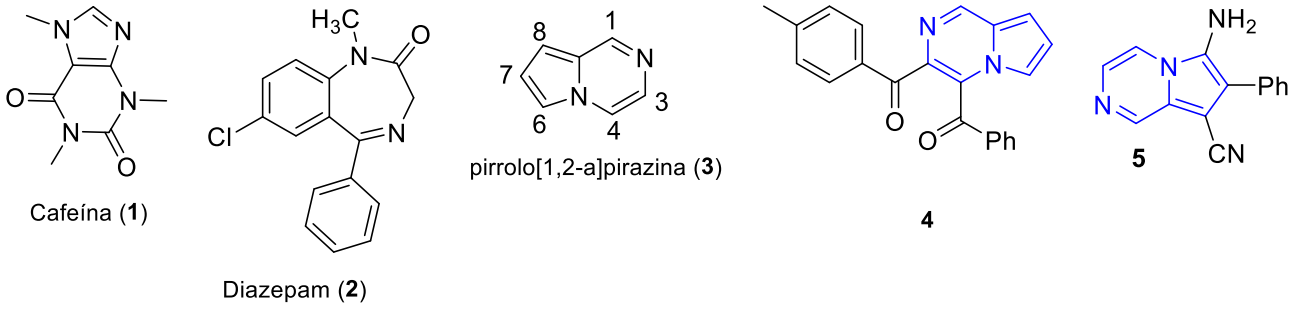
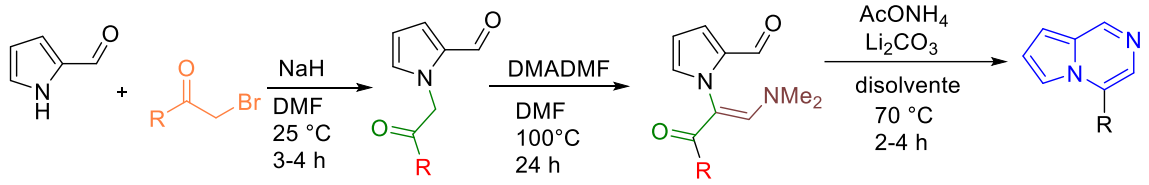


Figura 1. Estructuras de *N*-heterociclos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para llevar a cabo la preparación de las pirrolo[1,2-*a*]pirazinas fue necesario implementar una ruta en la cual se utilizó como materia prima el 2-formilpirrol (**6**) (Esquema 1). Mediante la reacción de *N*-alquilación de **6** con una serie de derivados monobromados **7a-g** se obtuvieron los intermediarios **8a-g** en rendimientos de buenos a moderados. Posteriormente, a partir de la serie **8a-g** se realizó la reacción con el dimetilacetal de la dimetilformamida (DMADMF) obteniendo la serie de enaminonas **9a-g**. Por último, utilizando como fuente de nitrógeno el acetato de amonio se completó la ruta obteniendo los heterociclos buscados **10a-g** en rendimientos moderados a buenos (Figura 2).



6

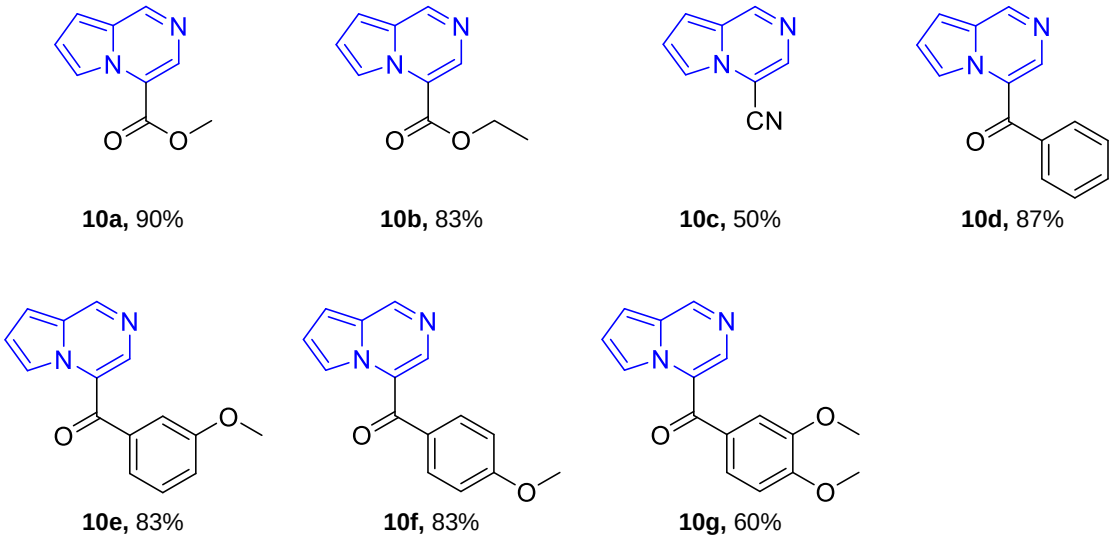
7a, R= OMe
7b, R = OEt
7c, R= CN
7d, R= C_6H_5
7e, R= C_6H_4-3-OMe
7f, R= C_6H_4-4-OMe
7g, R= C_6H_4-3,4-OMe

8a, R= OMe (70%)
8b, R = OEt (84%)
8c, R= CN (54%)
8d, R= C_6H_5 (73%)
8e, R= C_6H_4-3-OMe (45%)
8f, R= C_6H_4-4-OMe (81%)
8g, R= C_6H_4-3,4-OMe (81%)

9a, R= OMe (82%)
9b, R = OEt (45%)
9c, R= CN (44%)
9d, R= C_6H_5 (60%)
9e, R= C_6H_4-3-OMe (59%)
9f, R= C_6H_4-4-OMe (90%)
9g, R= C_6H_4-3,4-OMe (83%)

10a, R= OMe
10b, R = OEt
10c, R= CN
10d, R= C_6H_5
10e, R= C_6H_4-3-OMe
10f, R= C_6H_4-4-OMe
10g, R= C_6H_4-3,4-OMe

Esquema 1. Ruta sintética para la obtención de pirrolo[1,2-*a*]pirazinas.



10a, 90%

10b, 83%

10c, 50%

10d, 87%

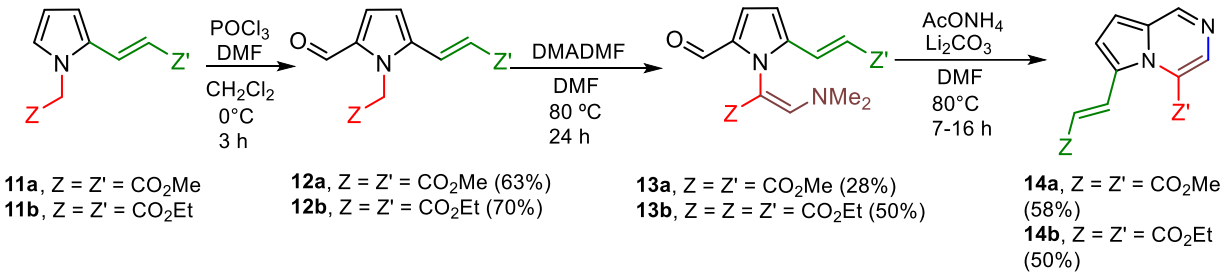
10e, 83%

10f, 83%

10g, 60%

Figura 2. Estructuras de pirrolo[1,2-*a*]pirazinas 4-sustituidas obtenidas.

Por otro lado, se buscó diactivar el anillo pirrólico obteniendo los intermediarios **12,** seguido de la reacción con DMADMF para lograr la transformación a las enaminonas **13** observando rendimientos bajos a moderados. Al tener la serie de enaminonas **13a-b** se buscó la obtención de la serie de pirrolo[1,2-*a*]pirazinas **14a-b**. Así, al emplear condiciones similares a las previamente descritas en la obtención de la serie **10a-g** se llegó a los resultados esperados obteniendo dos ejemplos de la serie **14a-b** en rendimientos moderados (Esquema 2).



11a, Z = Z' = CO_2Me
11b, Z = Z' = CO_2Et

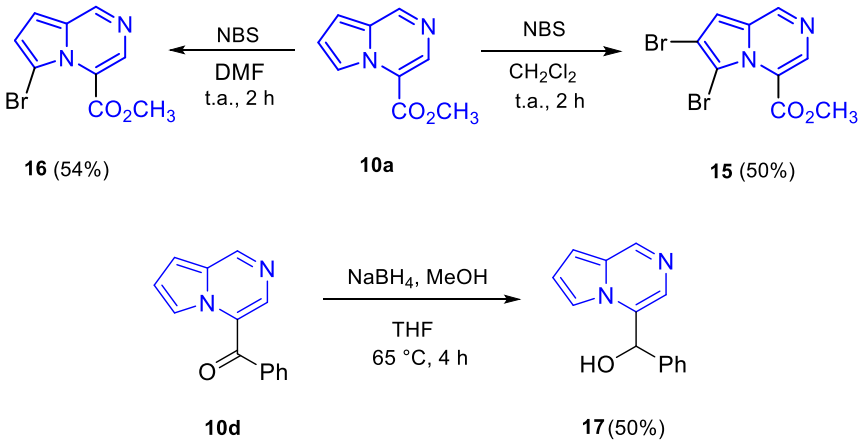
12a, Z = Z' = CO_2Me (63%)
12b, Z = Z' = CO_2Et (70%)

13a, Z = Z' = CO_2Me (28%)
13b, Z = Z = Z' = CO_2Et (50%)

14a, Z = Z' = CO_2Me (58%)
14b, Z = Z' = CO_2Et (50%)

Esquema 2. Ruta sintética para la obtención de pirrolo[1,2-*a*]pirazinas 4,6-disustituidas.

Con el fin de ampliar la variedad estructural de pirrolo[1,2-*a*]pirazinas, se realizó la halogenación de **10a** para obtener los derivados **15** y **16**. Asimismo, partiendo de **10d** se obtuvo **17** (Esquema 3).



16 (54%) **10a** **15** (50%)

10d **17** (50%)

Esquema 3. Derivados de pirrolo[1,2-*a*]pirazinas.

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló un nuevo método de síntesis de pirrolo[1,2-*a*]pirazinas 4-sustituidas y 4,6-disustituidas, las cuales a su vez fueron funcionalizadas selectivamente por bromación y reducción. Actualmente, se trabaja en la optimización de las condiciones de reacción que conduzcan a rendimientos más elevados, con miras a la evaluación biológica como posibles agentes antimicrobianos y antifúngicos.

4. REFERENCIAS

1. Shrivastava, A.; Gupta, K.M.; Singhal, K.P.; Shrivastava, P. *Curr. Bioact. Compd.* **2017**, *13*, 259–267.
2. Itamar, S.M.; Santos, S.N.; Rosa, L. H.; Parma, M.M.; Silva, L.J.; Queiroz, S.C.N.; Pellizari, V. H. *Extremophiles*. **2014**, *18*, 15-23.
3. Seo, Y.; Lee, J. H.; Park S. H.; Namkung, W.; Kim, I. *Eur. J. Med. Chem*. **2020**, *188*, 111988.
4. Joule, J.; Mills, K. *Heterocycle Chemistry*; Wiley, **2010**, p. 295.
5. Dagar, A.; Bae, G. H.; Lee, J. H.; Kim, I. *Org. Biomol. Chem*. **2020**, *18*, 3324.
6. Martinez-Ariza, G.; Mehari, B. T.; Pinho, L. A.; Foley, C.; Day. K.; Jewett, J. C.; Hulme, C. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6076-6079.
7. Escalante, C. H.; Carmona, F. A.; Hernández-López, A.; Martínez-Mora, E. I.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 396.

HANNA: Una huella digital molecular basada en productos naturales y quiralidad utilizando un algoritmo de inteligencia artificial

Ana L. Chávez-Hernández y José L. Medina-Franco*

DIFACQUIM, Departamento de Farmacia, Facultad de Química,
Universidad Nacional Autónoma de México, Avenida Universidad 3000, Ciudad de México 04510, México.

Palabras clave: *productos naturales, quiralidad, aprendizaje de máquina, huella digital molecular, representación molecular, inteligencia artificial*

1. INTRODUCCIÓN

Las huellas digitales moleculares son utilizadas en el diseño de medicamentos para buscar compuestos con una actividad biológica deseada basándose en su similitud estructural. Dentro de las huellas digitales moleculares más utilizadas, se encuentran las basadas en diccionario, *Molecular ACCess System (MACCS) keys*, y las topológicas, *Extended Conectivity Fingerprint* [1,2]. Ambas codifican fragmentos estructurales que no toman en cuenta los centros quirales. Sin embargo, esto limita su eficiencia ya que la diferencia en un centro quiral puede repercutir drásticamente en sí un compuesto tiene la actividad biológica deseada o tiene un efecto adverso no deseado como el caso de la talidomida [3]. En este estudio, introducimos a HANNA por su acrónimo en inglés *cHirality and nAtural-products using Neural-Network Architecture* como una huella digital molecular basada en la quiralidad y productos naturales que utiliza una arquitectura de redes neuronales. HANNA genera un vector de bits (1, 0) que codifican la estructura química de cada compuesto químico, dando mayor peso a los diferentes centros quirales de los productos naturales.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Hasta el momento se tienen estandarizados (o curados) y conservando su quiralidad, los compuestos de la base de datos de BIOFACQUIM [4] compuesta por productos naturales aislados y caracterizados en México, y un subconjunto de la base de datos comercial de REAL-Enamine [5] cuyos compuestos fueron obtenidos mediante protocolos de química orgánica combinatoria. De los compuestos de REAL-Enamine se seleccionaron aquellos que tienen menos fragmentos estructurales similares a los productos naturales, utilizando el algoritmo de Ertl y col. [6]. Los productos naturales de BIOFACQUIM se están utilizando en el entrenamiento de un algoritmo de inteligencia artificial para generar la huella digital molecular que codifique la quiralidad de los compuestos.

3. CONCLUSIONES

HANNA es una huella digital molecular que puede diferenciar entre centros quirales de un compuesto químico contrario a las huellas digitales moleculares más conocidas. HANNA puede asistir en los modelos cuantitativos de relaciones estructura actividad (por sus siglas en inglés QSAR).

4. REFERENCIAS

1. Rogers, D.; Hahn, M. Extended-Connectivity Fingerprints. *J. Chem. Inf. Model.* **2010**, *50*, 742–754.
2. Durant, J.L.; Leland, B.A.; Henry, D.R.; Nourse, J.G. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2002**, *42*, 1273–1280.

3. Yang, T.J.; Yang, T.S.; Liang, H.M. Thalidomide and Congenital Abnormalities. *Lancet* **1963**, *1*, 552–553.
4. Sánchez-Cruz, N.; Pilón-Jiménez, B.A.; Medina-Franco, J.L. *F1000Res.* **2019**, *8*,2071.
5. REAL COMPOUND LIBRARIES Available online: https://enamine.net/compound-collections/real-compounds/real-compound-libraries (accessed on 1 August 2022).
6. Ertl, P.; Roggo, S.; Schuffenhauer, A. *J. Chem. Inf. Model.* **2008**, *48*, 68–74.

SÍNTESIS, ANÁLISIS Y CANON DEL INÉDITO Y PROMETEDOR FÁRMACO ANTICANCERÍGENO

Angel G. Espino-Avila[a], Héctor M. Heras-Martínez[a], Ximena Castro-Reyes[a], Sergio A. Ochoa-Casas[a], Reyna G. Ramírez-González[a], Andrea M. Martínez-Corral[a], David Chávez-Flores[a], Alejandro B

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito No.1 Campus Universitario, Chihuahua, Arboledas, Chihuahua 31125, Apartado Postal 669, México. Correo: a348877@uach.mx

Palabras clave: *Triazolindiona, canon, economía atómica, multifactorial y caracterización.*

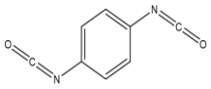
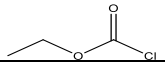
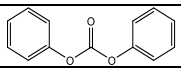
1. INTRODUCCIÓN

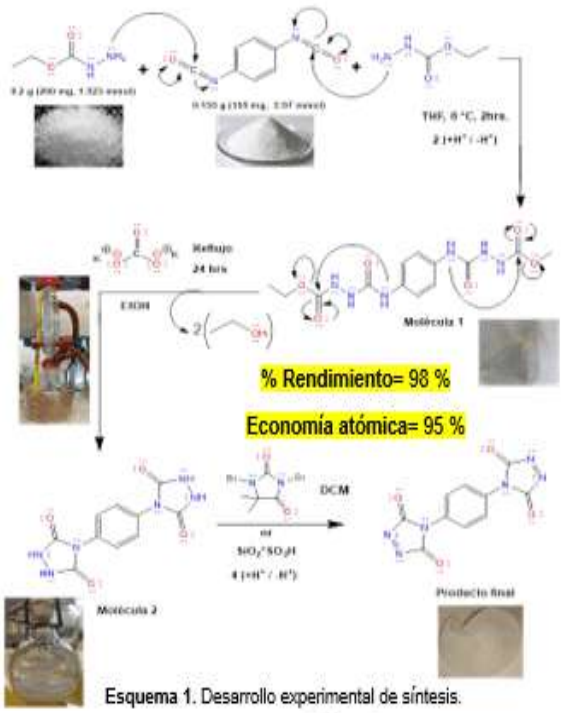
Las triazolindionas poseen un anillo de 5 miembros, donde dicho anillo contiene nitrógeno como heteroátomo lo cual hace que este tenga un papel importante en los compuestos biológicos activos. Las moléculas heterocíclicas con nitrógeno tienen una gran demanda debido a sus propiedades biológicas, es por eso que en este trabajo de investigación hemos decidido sintetizar el 4,4'-(1,4-fenileno) bis(3H-1,2,4-triazol-3,5(4H)-diona), (*Figura 1*). Debido a que nuestro compuesto contiene nitrógeno, este podría ser importante en productos agroquímicos, antivirales, antifúngicos, agentes antiinflamatorios, anticonvulsivos, polímeros y principalmente anticancerígenos. (*Zhou C.H. & Wang Y., 2012*). Los diversos sistemas azaheterocíclicos como los 1,2,4-triazoles en general, y las 1,2,4-triazolindionas en particular, son el centro de un interés renovado entre los químicos orgánicos y medicinales, ya que se han sintetizado varios híbridos y precursores novedosos con un espectro más amplio basados en el enfoque de hibridación molecular. (*Eicher, T. & Hauptmann, S., 2003*).

Figura 1. 4,4'-(1,4-fenileno) bis(3H-1,2,4-triazol-3,5(4H)-diona).

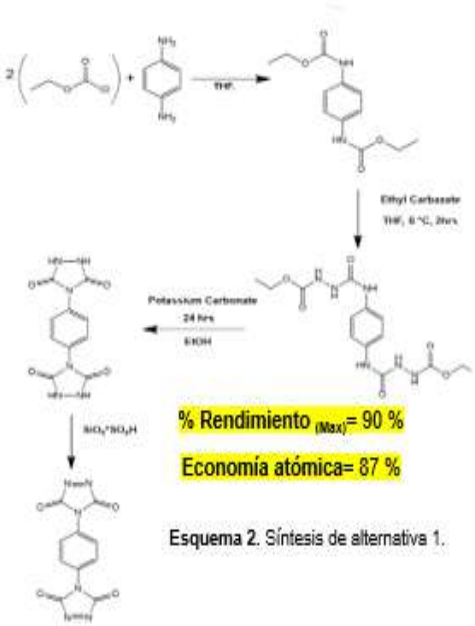
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 1. Cotejo de posibles alternativas.

Nombre	Estructura	Precio	Discusión
1,4-phenylene diisocyanate		25 g = $1,053	Rendimiento del 95% - 99%
Ethyl Chloroformate		5 g = $551	Formación de HCl
p-Phenylenediamine		1 g = $2,560	Reactivo costoso
Diphenyl Carbonate		100 g = $805	Rendimiento bajo



Esquema 1. Desarrollo experimental de síntesis.



Esquema 2. Síntesis de alternativa 1.

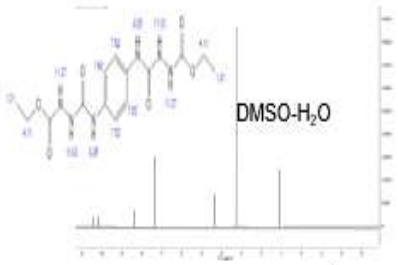
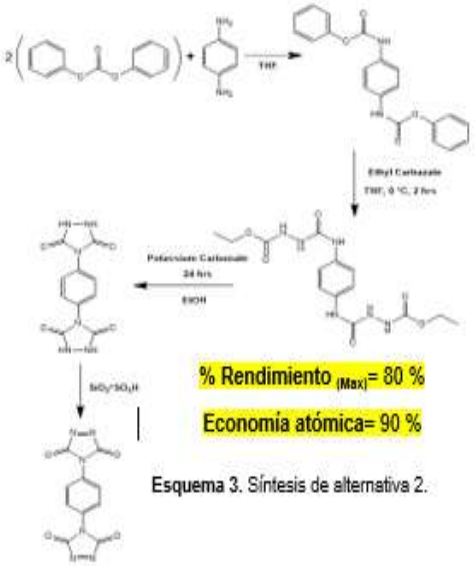


Figura 2. Espectro de RMN de la molécula 1.



Esquema 3. Síntesis de alternativa 2.

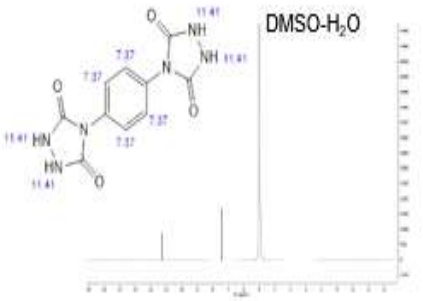


Figura 3. Espectro de RMN de la molécula 2.

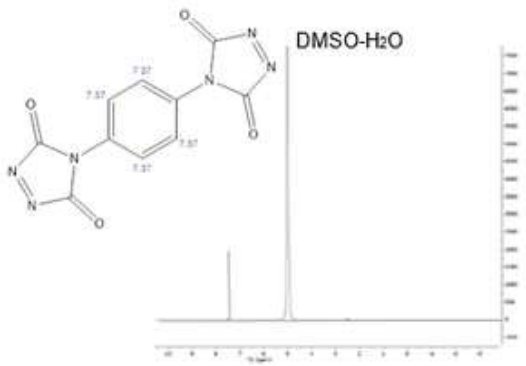


Figura 4. Espectro de RMN del producto final.

3. CONCLUSIÓN

Después de llevar a cabo la metodología previamente descrita fue posible obtener el 4,4'-(1,4-fenileno) bis(3H-1,2,4-triazol-3,5(4H)-diona) con un rendimiento de 98% (aislado) y su caracterización se llevó a cabo por RMN de protón coincidiendo perfectamente las señales del espectro con las asignaciones teóricas. El éxito del presente trabajo fue mediante el esfuerzo de resumir las investigaciones de química médica de los precursores de urazol durante la última década y como trabajo a futuro se propone sintetizar la librería mostrada en la *Tabla 2*; en la cual se utilizará la misma metodología para así desarrollar de forma racional fármacos basados en triazolindionas novedosas, orientados a objetivos, optimizados y variados para el tratamiento de enfermedades multifactoriales. (Fan Y.L., Ke. X. & Liu. M., 2018).

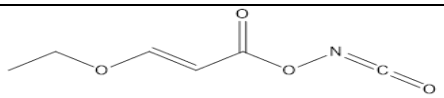
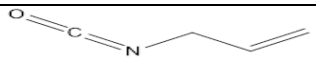
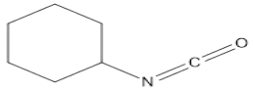
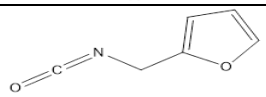
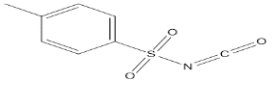
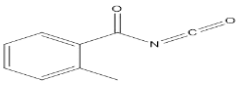
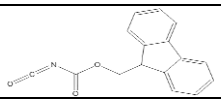
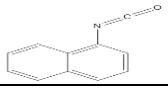
Nombre	Estructura
(*E*)-1-Etoxi-3-(isocianatooxi)-3-oxoprop-1-eno	
3-Isocianatoprop-1-eno	
Isocianatociclohexano	
Isocianato de furfurilo	
Isocianato de 4-metilbencenosulfonilo	
Isocianato de benzoilo, 2-metil	
N-Fmoc-isocianato	
Isocianato de 1-naftilo	

Tabla 2. Moléculas a valorar mediante pruebas biológicas.

4. REFERENCIAS

1. Zhou C.-H., Wang Y. Recent researches in triazole compounds as medicinal drugs. Curr. Med. Chem. **2012**; 19:239–280.
2. Eicher, T.; Hauptmann, S. The chemistry of heterocyclic: structure, reaction synthesis and appoications, WileyVCH. 2; **2003**; 207-209.
3. Fan Y.L., Ke X., Liu M. Coumarin-triazole hybrids and their biological activities. J. Heterocycl. Chem. **2018**; 55:791–802.

Alquenilimidazo[1,2-*a*]pirimidinas: síntesis y evaluación citotóxica y antimicrobiana.

Ángel Ramírez-Trinidad, Karol Carrillo-Jaimes, María T. Ramírez-Apán, José A. Rivera Chávez, Eduardo Hernández-Vázquez*.

Instituto de Química, UNAM
Circuito exterior s/n, Circuito de la Investigación Científica, C.U., 04510 Ciudad de México. *ehervaz@iquimica.unam.mx

Palabras clave: *imidazo[1,2-a]pirimidinas, citotóxicos, antimicrobianos, ESKAPE.*

1. INTRODUCCIÓN

Debido a la aparición de resistencia a ciertos fármacos y/o a la alta toxicidad de algunos de ellos, la búsqueda de nuevos compuestos con potencial acción farmacológica es preponderante. En este sentido, se debe poner mayor atención a núcleos diferentes o escasamente estudiados. La imidazo[1,2-*a*]pirimidina es un heterociclo poco explorado en el campo de la química farmacéutica, ya que se han reportado pocos derivados sobre todo con actividad citotóxica y antimicrobiana. Dicho lo anterior y dado que las metodologías sintéticas reportadas para la obtención del núcleo en cuestión son sencillas –preparadas mediante una reacción de Hantzsch entre α-halocetonas con 2-aminopirimidina o una reacción multicomponentes de Groebke-Blackburn-Bienaymé–, nuestro grupo se ha enfocado en el desarrollo de imidazo[1,2-*a*]pirimidinas para explorar su actividad biológica.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la síntesis, se comenzó con una condensación aldólica entre los correspondientes aldehídos con una mezcla acetona/agua catalizada por NaOH para obtener las enonas **2**. La segunda etapa consistió en la bromacion de la posición α de las cetonas obtenidas anteriormente; esto se logró –después de múltiples intentos–, empleando $CuBr_2$ en etanol (Figura 1). Finalmente se realizó la reacción de Hantszch entre la bromocetona y la 2-aminopirimidina en etanol a reflujo para obtener las pirimidinas fusionadas del tipo **3**. Estas dos etapas se pudieron realizar sin la purificación de los intermediarios.

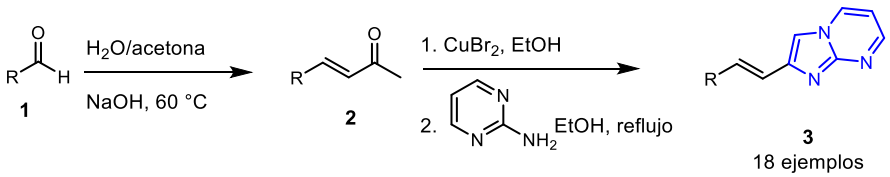


Figura 1. Secuencia sintética para la obtención de las imidazo[1,2-*a*]pirimidinas 3.

Se obtuvieron 18 compuestos adornados con diferentes sustituyentes (Figura 2). Se incorporaron a las moléculas grupos electro-donadores (**5**, **6**, **8** y **9**), grupos electro-atractores (**11**-**13**), sustituyentes voluminosos (**7** y **10**), algunos heterociclos (**17** y **18**) y se exploró la influencia de la sustitución en la posición *para* con respecto a la *meta* (**14**-**16**).

La serie **3** se evaluó como potenciales citotóxicos frente a seis líneas celulares. Los mejores resultados se observaron en la línea de cáncer de próstata PC-3, leucemia (K562), cáncer de colon (HCT-15) y de mama (MCF-7) (Tabla 1). Se observa que los compuestos con un sustituyente voluminoso (fenilo o *t*-butilo) son los que más actividad poseen.

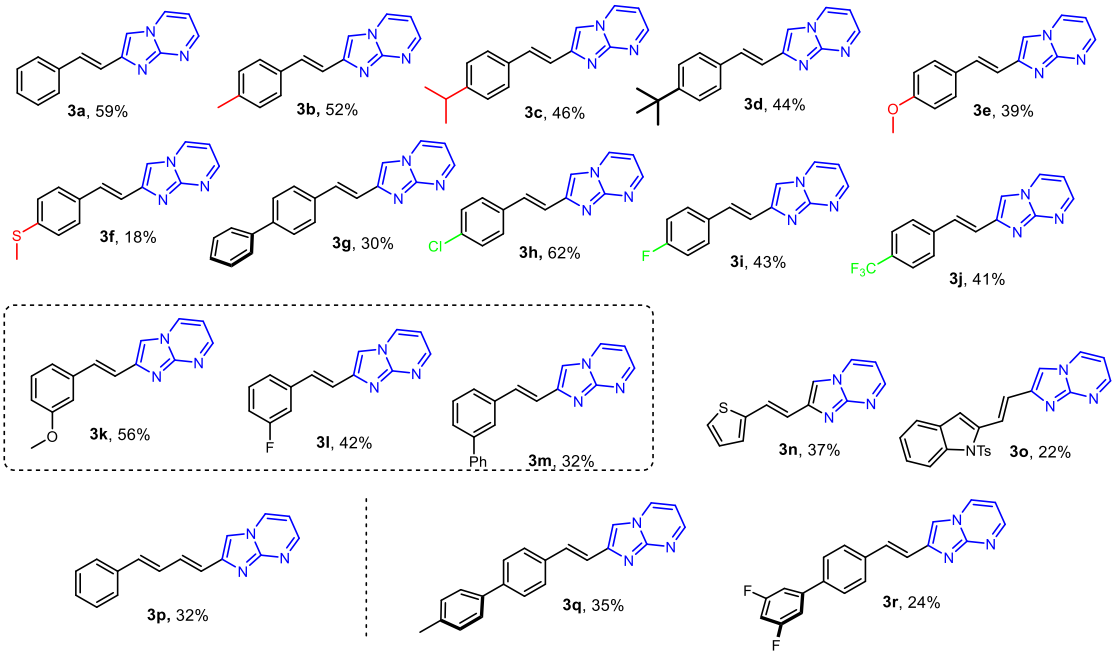


Figura 2. Imidazo[1,2-*a*]pirimidinas obtenidas mediante la secuencia condensación aldólica/bromacion/reacción de Hantzch.

Tabla 1. Citotoxicidad de los compuestos obtenidos frente a diferentes líneas celulares cancerosas.

Compuesto*	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7
3a	8.7	NC	9.4	14.5
3b		11.8	1.0	19.1
3c	11.4			
3d	27.2	43.5	NC	36.4
3e	38.0	44.2	55.3	50.5
3f	4.4	NC	NC	NC
3g	NC	23.7	NC	17.5
3h	58.0	76.4	11.2	23.5
3i	27.3	NC	NC	35.0
3j	11.9	10.1	29.1	21.7
3k	NC	NC	11.6	9.5
3l	11.4	NC	NC	2.2
3m	10.1	34.2	29.4	21.9
3n	58.7	29.97	28.5	52.9
3o	4.5	NC	NC	7.04
3p**	17.2	66.3	9.69	41.7
3q	4.9	NC	NC	24.0

*La serie mostró baja actividad frente a líneas celulares de glía del sistema nervioso central, cáncer de pulmón y células sanas

**Citotóxico frente a células sanas (21.0)

NC= no citotóxico; **PC3**=próstata; **K562**=leucemia; **HCT-15**=colon; **MCF-7**=mama

Por otra parte, también se evaluó la capacidad antimicrobiana de la serie **3**. Se evaluó el porcentaje de inhibición del crecimiento de algunos patógenos agrupados bajo las siglas ESKAPE. Las imidazo[1,2-a]pirimidinas **3** mostraron buena inhibición del crecimiento bacteriano contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina(MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* y especialmente contra *Klebsiella pneumoniae* multirresistente (Figura 3).

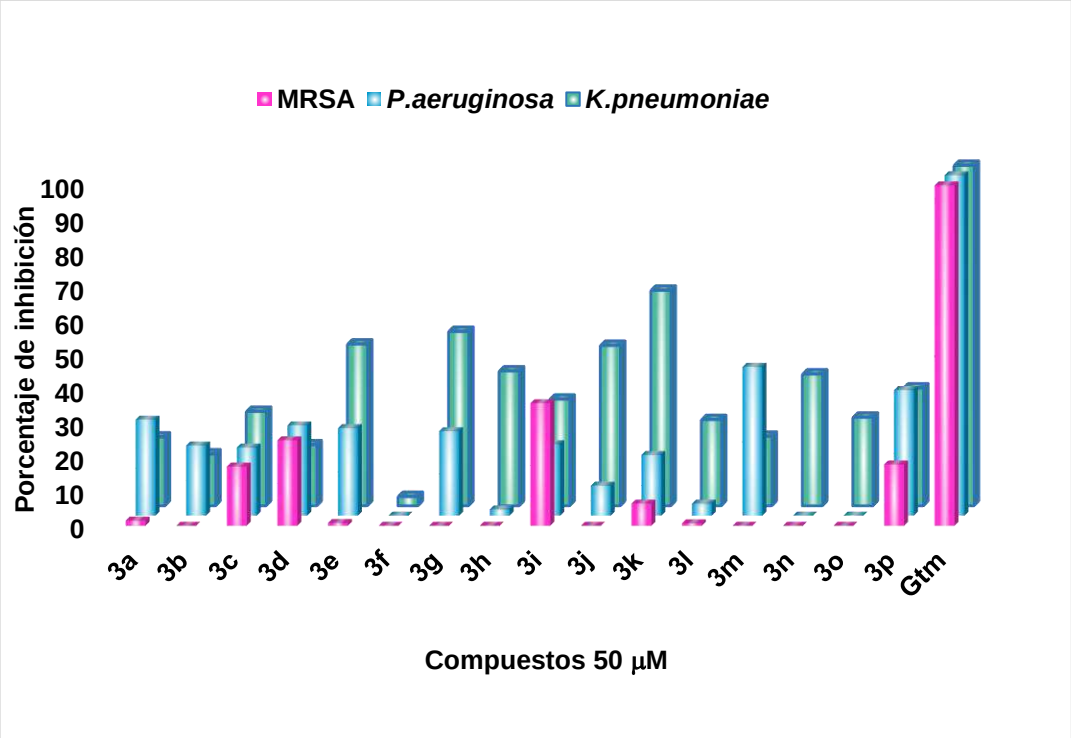


Figura 3. Inhibición del crecimiento bacteriano de los compuestos sintetizados frente MRSA, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*.

3. CONCLUSIONES

Se logro la síntesis de una nueva serie de imidazo[1,2-*a*]pirimidinas con una metodología sencilla de 3 pasos. Los compuestos obtenidos se evaluaron frente a líneas celulares cancerosas y mostraron buena citotoxicidad, además de no ser tóxicos frente a las células sanas. Además, la misma serie de compuestos mostro una actividad antimicrobiana prometedora, especialmente frente a *K. pneumoniae*. Los resultados obtenidos permitirán avanzar en la búsqueda de nuevos compuestos con potencial antimicrobiano y/o citotóxico.

4. REFERENCIAS

70. Atack. J. R. *Exp. Op. Invest. Drugs*. **2005**, 14, 601–618.
71. Matipally, M.; Gangireddy, M. R.; Gundla, R.; Badavath, V. N.; Mandha, S. R.; Maddipati, V. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29¸2248–2253.
72. Rupert, K. C; Henry, J. R.; Dood, J. H.; Wadsworth, S. A.; Cavender, D. E.; Olini, G. C.; Fahmy, B.; Siekierka, J J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 347–350.
73. Goel, R.; Luxami, V.; Paul, K *RSC Adv.*, **2015**, 5, 81608.

Resolución Cinética Dinámica de Azlactonas por Tioureas Bifuncionales con grupos α-Trifluorometilo o Metilo

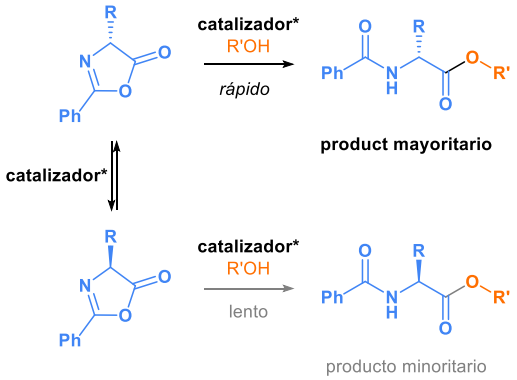
Eddy I. Jiménez, Margarita Cantú-Reyes, Miguel Flores-Ramos, Carlos A. Román-Chavarría, Howard Díaz-Salazar, Marcos Hernández-Rodríguez*

Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto de Química. Departamento de Química Orgánica. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, C.P. 04510 CDMX, México. Email: marcoshr@unam.mx

Palabras clave: *aminoácidos, catálisis asimétrica, estereoselectividad, resolución cinética, síntesis asimétrica*

1. INTRODUCCIÓN

La apertura del anillo de azlactonas (o oxazol-5-onas) a través de la alcohólisis es un enfoque atractivo para la síntesis de α-aminoácidos naturales y no naturales. El proceso de resolución cinética dinámica (RCD)[1] de las azlactonas involucra un catalizador que reconoce uno de los enantiómeros de la oxazolona y su apertura avanza más rápido que el otro estereoisómero. El enantiómero menos reactivo pasa por una rápida racemización a través de la pérdida del hidrógeno ácido debido a las propiedades básicas del catalizador. Este proceso se repite, permitiendo que una mezcla racémica se transforme cuantitativamente en un compuesto enantioenriquecido (**Esquema 1**).



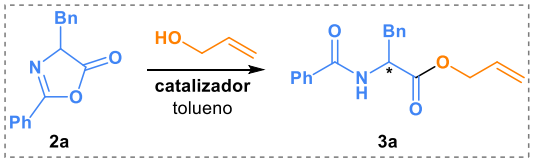
Esquema 1. Principio básico de la Resolución Cinética Dinámica (RCD) de las azlactonas.

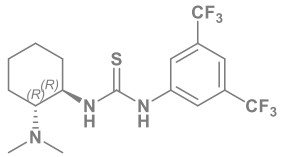
En reacciones promovidas por tioureas bifuncionales, un aumento en la acidez del enlace de hidrógeno (EH) mejora tanto el rendimiento como la selectividad.[2] En este sentido, el grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenilo en el catalizador de Takemoto (**T**) cumple este papel de manera excelente.[3] Anteriormente informamos sobre las ventajas de agregar sustituyentes quirales con un grupo trifluorometilo como elemento atractor de electrones en tioureas bifuncionales.[4] Por esto, nuestro objetivo fue abrir enantioselectivamente azlactonas a través de tioureas bifuncionales que contienen un elemento quiral con el grupo $–CF_3$ para lograr buenos rendimientos y selectividades y contrastarlos con los sistemas análogos no fluorados.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

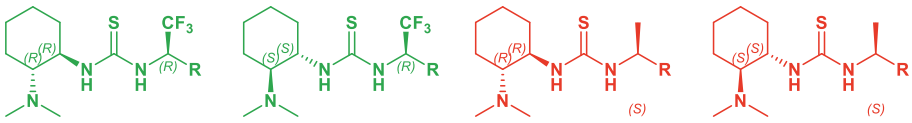
La reacción entre el alcohol alílico y la 4-bencil-2-feniloxazol-5(4H)-ona **2a** se eligió como reacción modelo. Todos los catalizadores estudiados en la reacción de RCD con el centro quiral adicional

presentaron mayor selectividad que la lograda por la tiourea **T**. Sin embargo, fue inesperado encontrar poca diferencia (en cuanto a rendimiento y selectividad) entre las estructuras fluoradas (series **AX$_F$** y **BX$_F$**) y sus homólogos no fluorados (series **AX$_H$** y **BX$_H$**).





T, 73% (40% ee)



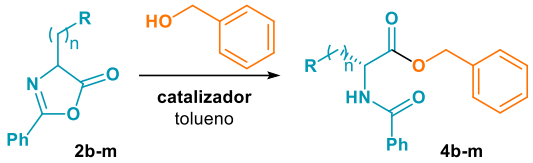
R =

Fenilo	**A1$_F$**, 85% (70% ee)	**B1$_F$**, 83% (72% ee)	**A1$_H$**, 80% (71% ee)	**B1$_H$**, 74% (71% ee)
1-Naftilo	**A2$_F$**, 85% (72% ee)	**B2$_F$**, 77% (63% ee)	**A2$_H$**, 85% (71% ee)	**B2$_H$**, 85% (68% ee)
t-Butilo	**A3$_F$**, 39% (65% ee)	**B3$_F$**, 30% (69% ee)	**A3$_H$**, 71% (64% ee)	**B3$_H$**, 48% (69% ee)

Esquema 2. Organocatalizadores bifuncionales utilizados en este estudio. Condiciones de reacción: **2a** (0,2 mmol, 1 equiv.), catalizador (0,05 equiv.), tolueno (0,3 M), alcohol alílico (1,5 equiv.) a 20 °C durante 24 h. Rendimientos después de la cromatografía en columna. El exceso enantiomérico se determinó por HPLC. Los catalizadores con configuración *R,R* en el fragmento diaminociclohexilo producen el compuesto (*R*)-**3a**, mientras que los catalizadores con configuración *S,S* generan el enantiómero (*S*)-**3a**.

Después de una serie de optimizaciones, se procedió a abrir azlactonas con diferentes sustituyentes en posición α (**Tabla 1**). Probamos el catalizador fluorado **A2$_F$** y el catalizador no fluorado **A2$_H$** para confirmar si se mantiene un comportamiento similar en todos los sustratos. En general, el rendimiento de los sistemas **A2$_F$** y **A2$_H$** fue comparable con respecto a la selectividad (de hecho, el catalizador no fluorado funciona marginalmente mejor en algunos casos), mientras que el rendimiento fue un poco mejor con el catalizador fluorado.

Tabla 1. Rendimientos y ee para la RCD de diferentes azlactonas con alcohol bencílico.



Entrada	R	n	Prod	A2$_F$		A2$_H$	
				Rend. (%)	*ee* (%)	Rend. (%)	*ee* (%)
1	*i*-Pr	0	**4b**	73	78	50	81
2	*t*-Bu	0	**4c**	88	73	88	79
3	*i*-Bu	0	**4d**	98	79	70	83
4	Ph	0	**4e**	29	7	31	8
5	4-NO$_2$C$_6$H$_4$	1	**4f**	19	71	21	72
6	4-ClC$_6$H$_4$	1	**4g**	98	65	91	60
7	4-CH$_3$C$_6$H$_4$	1	**4h**	94	66	83	59
8	4-OCH$_3$C$_6$H$_4$	1	**4i**	39	71	38	71
9	2-BrC$_6$H$_4$	1	**4j**	57	2	57	1
10	2-CH$_3$C$_6$H$_4$	1	**4k**	10	62	11	61
11	1-Naftilo	1	**4l**	91	30	89	27
12	2-Tiofenilo	1	**4m**	95	59	75	64

Condiciones de reacción: azlactona (0,2 mmol, 1 equiv.), catalizador (0,05 eq), tolueno (0,3 M), alcohol bencílico (1,5 equiv.) a 20 °C durante 24 h. Rendimiento después de la cromatografía en columna. El exceso enantiomérico se determinó por HPLC. Ambos catalizadores producen el enantiómero *R*.

A pesar de la mayor acidez de las tioureas con el grupo –CF_3 en posición alfa (pKa≈16.9),[5] en comparación con sus análogos no fluorados (pKa≈21.1), se lograron selectividades y rendimientos modestos con ambos catalizadores. Intrigados por el comportamiento de las propiedades de HB que no eran relevantes para la estereoselectividad o el rendimiento de la reacción, calculamos el Estado de Transición (TS) para los catalizadores **$A1_F$** y **$A1_H$** en el nivel de teoría M06-2x/6-31+G(*d*) (**Figura 1**). El análisis estructural reveló que ambos grupos NH de la tiourea **$A1_F$** generan EH más cortos con los sustratos que el catalizador **$A1_H$**. Sin embargo, la amina terciaria, una base de Brønsted que luego se transforma en un ion amonio, es la que forma el EH más corto y fuerte con el átomo de oxígeno del alcohol para ambos sistemas. El segundo EH en fuerza es el NH de la tiourea unido al grupo ciclohexilo, que activa la azlactona. El EH más débil se forma entre el NH próximo al grupo 1-ariletilo (con o sin átomos de flúor) y el alcohol nucleofílico (este EH sólo asiste en el acomodo). Por lo tanto, la acidez del NH o las propiedades estéricas del grupo unido a él no son significativas para la enantioselectividad de la reacción y podrían explicar por qué los catalizadores -CF_3 y -CH_3 se comportan de manera similar.

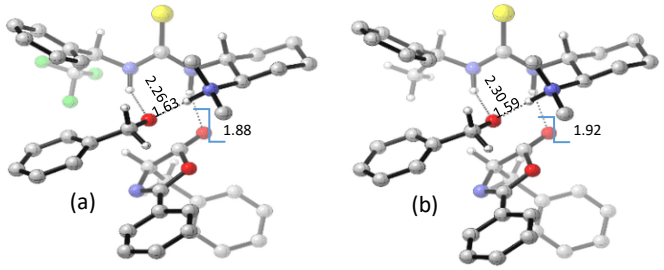


Figura 1. Longitudes de EH presentadas para diferentes TS (distancias en angstroms, Å). (a) TS para la RCD de azlactona **2a** con catalizador **$A1_F$**, (b) TS para la RCD de azlactona **2a** con catalizador **$A1_H$**. Calculado en el nivel teórico M06-2x/6-31+G(*d*).

3. CONCLUSIONES

Hemos demostrado que mejorar la acidez de las tioureas bifuncionales mediante la incorporación de un grupo trifluorometilo en los catalizadores tiene poco efecto sobre la reactividad y selectividad de la resolución cinética dinámica de las azlactonas en comparación con sus contrapartes metiladas. El análisis de los estados de transición mostró que el grupo amonio del catalizador forma el EH más fuerte, mientras que el enlace más cercano al fragmento 1-ariletilo es el más débil. Por lo tanto, los reactivos están lejos del fragmento quiral, por lo que la acidez o los sustituyentes no son relevantes para el resultado de la reacción. Aunque los rendimientos y las enantioselectividades fueron moderados, esperamos que los hallazgos presentados en esta investigación faciliten el diseño de organocatalizadores mejorados para la RCD de azlactonas.[6]

4. REFERENCIAS

1. (a) Xie, M.-S.; Huang, B.; Li, N.; Tian, Y.; Wu, X.-X.; Deng, Y.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *J. Am. Chem. Soc*. **2020**, *142*, 19226. (b) Mandai, H.; Hongo, K.; Fujiwara, T.; Fujii, K.; Mitsudo, K.; Suga, S. *Org. Lett*. **2018**, *20*, 4811.
2. (a) Tallon, S.; Manoni, F.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 813. (b) Li, P.; Hu, X.; Dong, X.-Q.; Zhang, X. *Molecules* **2016**, *21*, 1327. (c) Rodríguez-Docampo, Z.; Quigley, C.; Tallon, S.; Connon, S. J. *J. Org. Chem*. **2012**, *77*, 2407. (d) Berkessel, A.; Cleemann, F.; Mukherjee, S.; Müller, T. N.; Lex, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 807. (e) Berkessel, A.; Mukherjee, S.; Cleemann, F.; Muller, T. N.; Lex, J. *Chem. Commun*. **2005**, **14**, 1898. (f) Berkessel, A.; Mukherjee, S.; Müller, T. N.; Cleemann, F.; Roland, K.; Brandenburg, M.; Neudörfl, J.-M.; Lex, J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4319.
3. (a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. J. *Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 12672. (b) Lippert, K. M.; Hof, K.; Gerbig, D.; Ley, D.; Hausmann, H.; Guenther, S.; Schreiner, P. R. Eur. *J. Org. Chem*. **2012**, *30*, 5919.
4. (a) Jiménez, E. I.; Vallejo Narváez, W. E.; Román-Chavarría, C. A.; Vazquez-Chavez, J.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. *J. Org. Chem*. **2016**, *81*, 7419. (b) Trejo-Huizar, K. E.; Ortiz-Rico, R.; Peña-González, M. de A.; Hernández-Rodríguez, M. *New J. Chem*. **2013**, *37*, 2610.
5. Li, X.; Zhang, B.; Xi, Z.-G.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Adv. Synth. Catal*. **2010**, *352*, 416.
6. Jiménez, E. I.; Cantú-Reyes, M.; Flores-Ramos, M.; Román-Chavarría, C. A.; Díaz-Salazar, H.; Hernández-Rodríguez, M. *Synlett.* **2022**, https://doi.org/10.1055/a-1892-9911.

Determinación de material oleoso y COPs en sargazo y digestato del sargazo

Nohemi Elizabeth Reaza Villalobos[a], Francisco Javier Zavala Díaz de la Serna[a*], Héctor Alfredo López Aguilar[a], María del Rosario Peralta Pérez[b], David Chávez Flores[a], Iván Salmerón Ochoa[b]

[a] Laboratorio de Química I, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito No.1 Campus Universitario, Chihuahua, Chihuahua, México 31125 Apartado Postal 669. Correo-E: *p291865@uach.mx*

[b] Centro de Investigación en Materiales Avanzados, Complejo Industrial Chihuahua Chihuahua, Chih. México. C.P. 31136

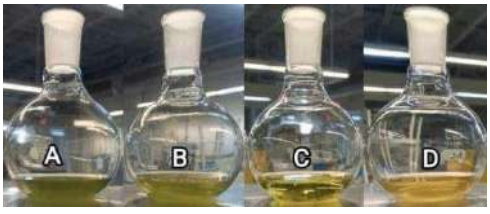
Palabras clave: Digestato, Sargazo, hidrocarburos, Biodiesel, COP

1. INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años se ha creado un cinturón de sargazo que abarca desde África occidental, por el giro atlántico y terminando en el caribe. Lo cual ha producido que hayan arribado a las costas del Caribe mexicano cantidades elevadas de sargazo, llegando a 8000 toneladas en 2018 (1). Debido a esto se han buscado diversas aplicaciones para su aprovechamiento, siendo una de ellas la producción de combustibles como biometano y biodiesel. El biometano es producido mediante la digestión anaerobia del sargazo, que produce una biomasa llamada digestato (1). Al digestato resultante se le han encontrado algunos usos como; fertilizante, alimento para ganado, carbón, etc. pero aún se requiere más investigación para poder encontrarle más propiedades. Los contaminantes orgánicos persistentes (COP) son compuestos dañinos tanto para la salud de los seres vivos, como para el medio ambiente, al ser resistentes a la degradación, son bioacumulables, y pueden diseminarse fácilmente. Estos incluyen diversos compuestos como; pesticidas, químicos industriales, hidrocarburos, etc. (2). El propósito de este trabajo fue determinar los compuestos orgánicos no polares en muestras de sargazo y digestato producido a partir del sargazo en procesos de monodigestión y codigestión.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Utilizando muestras de sargazo y su digestato, se realizó una extracción con ciclohexano en matraces bola con fondo plano en calentamiento durante 90 minutos a 250 °C utilizando agua como refrigerante, se midió el rendimiento lipídico, utilizando sargazo mono y co digerido. El cual puede ser observado en la Gráfica 1. El rendimiento del sargazo es similar al reportado en la literatura que oscila entre los 0.22 y 0.64% mientras que el rendimiento de los digestatos es mayor a la del sargazo del que provienen.



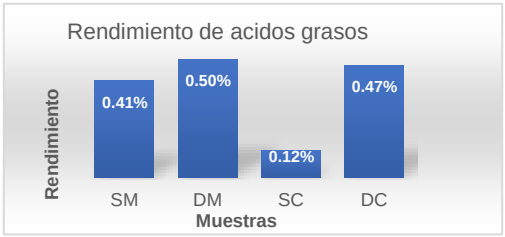


Figura.1 *Producto de la extracción oleosa. A=sargazo monodigestion, B=digestato monodigestion, C=sargazo codigestion, D=digestato codigestion*

A partir de los lípidos extraídos, mediante un proceso de transesterificación, utilizando metóxido de potasio y ciclohexano a 55 °C durante 3 horas, y se llevó a embudos de decantación durante 18 horas, se obtuvo biodiesel, el cual puede ser observados en la Figura 2

Figura.2 *(1) Producto de transesterificación, (2) Biodiesel. A=sargazo monodigestion, B=digestato monodigestion, C=sargazo codigestion, D=digestato codigestion*

A partir del biodiesel producido se determinaron el perfil de ácidos orgánicos y los compuestos orgánicos persistentes presentes utilizando un cromatógrafo de gases-masas (figuras 3-6)

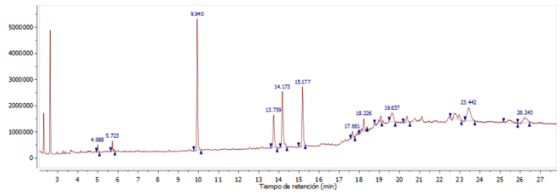


Figura.3 *Cromatograma de digestato monodigestion*

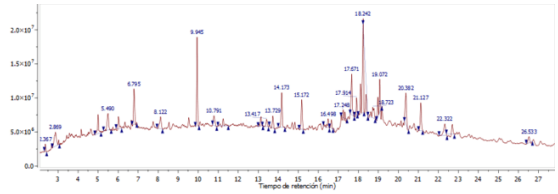


Figura. 4 *Cromatograma de sargazo monodigestion*

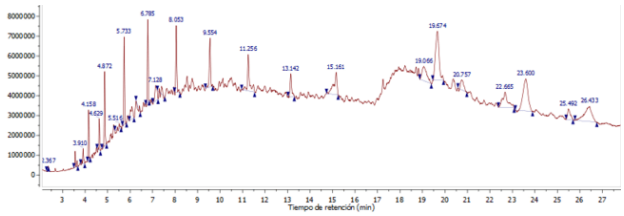


Figura.5 *Cromatograma de sargazo codigestion*

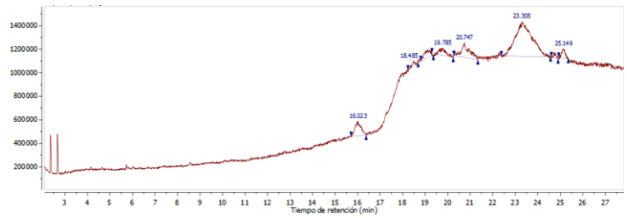


Figura. 6 *Cromatograma de digestato codigestión*

Dentro de los compuestos orgánicos, hasta un 20% de estos son metil esteres de los ácidos grasos presentados en la Tabla 1, donde también se observan algunas de sus propiedades.

Tabla 1. Ácidos grasos encontrados y sus propiedades

Ácido graso	**Propiedades**
Ácido miristoleico	Posible actividad contra las células LNCaP de cáncer de próstata
Ácido oleico	Inhibidor de la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol, reductor de inflamación
Ácido ectacosatetranoico	Posible actividad antiinflamatoria
Acido retinoico	Participa en la embriogénesis y expresión de genes, anticancerígeno.
Ácido behénico	Surfactante, aumenta el colesterol
Ácido nervónico	Participación del desarrollo nervioso, mejora la cognición cerebral y la memoria
Ácido palmítico	Antimicrobiano, participa en la maduración fetal, y desarrollo pulmonar
Ácido undecanoico	Saborizante, surfactante, antiseborreico, humectante, y de limpieza

También se encontraron COPs, más específicamente los hidrocarburos: 17-pentatriaconteno, heptacosano y tetradecano, que ocuparon otro 20% de los compuestos orgánicos totales aproximadamente. El heptacosano se han encontrado en más de 20 especies de plantas, (3) y en algas como *Sargassum tenerrimum* (4). Se piensa que al ser componentes del petróleo pueden ser liberados al ambiente por procesos de combustión, y puede existir como gas y partículas, en aire, agua y suelo (3). Y al tener contacto con seres vivos tienden a ser tóxicos y bioacumulables. Esto además de dañarlos limita su aprovechamiento como materia prima en la industria. En el caso del sargazo, y digestato, hay una alta probabilidad de que dichos COP hayan sido obtenidos mediante el agua debido a que el sargazo es bioadsorbente. Esto dificulta algunos de sus usos prácticos como: fertilizante o alimentos. A pesar de los efectos adversos que dichos hidrocarburos puedan provocar, también son usados en la industria; cosmética en la elaboración de productos para el cuidado de la piel y maquillaje como es el caso del tetradecano(5), o en la farmacéutica como el 17-pentatriaconteno debido a sus propiedades antiinflamatorias, anticancerígenas, antiartríticas y antibacterianas (4), o en la producción de detergentes y proteínas donde es utilizado el heptacosano (3).

3. CONCLUSIONES

Actualmente no hay mucha información sobre el digestato del sargazo y sus propiedades por lo que en el presente estudio se realizó una extracción lipídica con el fin de encontrar el rendimiento oleoso, así como una transesterificación con el fin de producir biodiesel. Los resultados muestran que aunque su producción es posible, hay un bajo rendimiento oleoso lo que limita su producción a nivel industrial, por otro lado al ser un producto de desecho en la producción de biodiesel, sigue siendo una alternativa de uso para el aprovechamiento del digestato. También se realizó una caracterización de los compuestos orgánicos no polares encontrando tanto ácidos grasos de interés medico e industrial, como contaminantes orgánicos persistentes en proporciones parecidas. La información obtenida sirve como base para los futuros usos del digestato, así como para el mejor entendimiento del proceso de digestión anaerobia a través de una comparación entre el sargazo y su producto el digestato.

4. REFERENCIAS

1. Héctor López-Aguilar Guadalupe Kennedy-Puentes Jorge Gómez Enrique Huerta-Reynoso María del Rosario Peralta-Pérez Francisco Zavala-Díaz de la Serna Antonino Pérez-Hernández (**2020**). Practical and Theoretical Modeling of Anaerobic Digestion of *Sargassum spp*. in the Mexican Caribbean
2. The Global Environment Facility (GEF), Persistent Organic Pollutants
3. National Library of Medicine; National Center for Biotechnology Information, Pubchem
4. Choulis, N. H. (**2011**). Miscellaneous drugs, materials, medical devices, and techniques. In Side effects of drugs annual (Vol. 33, pp. 1009-1029). Elsevier. Albratty, M., Alhazmi, H. A., Meraya, A. M., Najmi, A., Alam, M. S., Rehman, Z., & Moni, S. S. (**2021**). Spectral analysis and Antibacterial activity of the bioactive principles of Sargassum tenerrimum J. Agardh collected from the Red sea, Jazan, Kingdom of Saudi Arabia. Brazilian Journal of Biology, 83.
5. EWG's Skin Deep®: https://www.ewg.org/skindeep/ingredients/728602-TETRADECANE/

Caracterización y evaluación antiinflamatoria de hojas *Gliricidia sepium*

Luis Fernando Martínez Morales [a] Ever A. Blé González [a], Carlos E. Lobato [a], Abraham Gómez R. [a] Manasés González C. [b] Maribel Herrera R.[b]

[a] Universidad Juarez Autónoma de Tabasco. División Académica de Ciencias Básicas. Carretera Cunduacán-Jalpa KM. 1 Col. La Esmeralda CP. 86690.
[b] Centro de Investigación Biomédicas del Sur- Instituto Mexicano Del Seguro Social. Xochitepec, Morelos.

Palabras clave: *Cocoite, antiinflamatorio, TPA, ácido o-cumárico, ácido propanoico.*

5. INTRODUCCIÓN

La inflamación es la respuesta del sistema inmunológico de un organismo al daño causado a células y tejidos por naturaleza biológica, química o física. Ésta se divide en dos tipos: aguda y crónica.[1] La búsqueda de sustancias que ayuden a aliviar el proceso de inflamación ha encontrado en las plantas de uso tradicional buenas perspectivas. Tal es el caso de *Gliricidia sepium* que ha sido utilizada por diferentes poblaciones con la finalidad de aliviar síntomas de la piel tales como: erisipelas, salpullidos o infecciones por *Sarcoptes scabie*. Estudios previos sobre esta planta demostraron tener diferentes actividades, tales como: antioxidante, antiparasitaria, antimicótica y citotóxica.[2] En este contexto, se reporta la evaluación antiinflamatoria de sus extractos totales y sus separaciones.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez realizadas las pruebas en modelo de edema de ratón por TPA a nivel extracto, se encontró que el extracto de acetato de etilo fue el que más tuvo actividad en este modelo (figura 1).

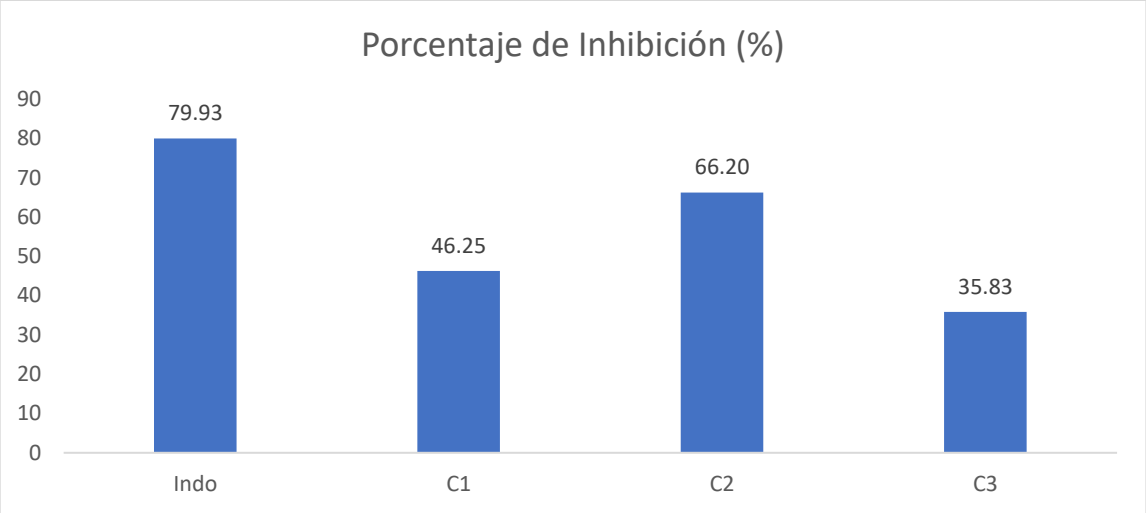
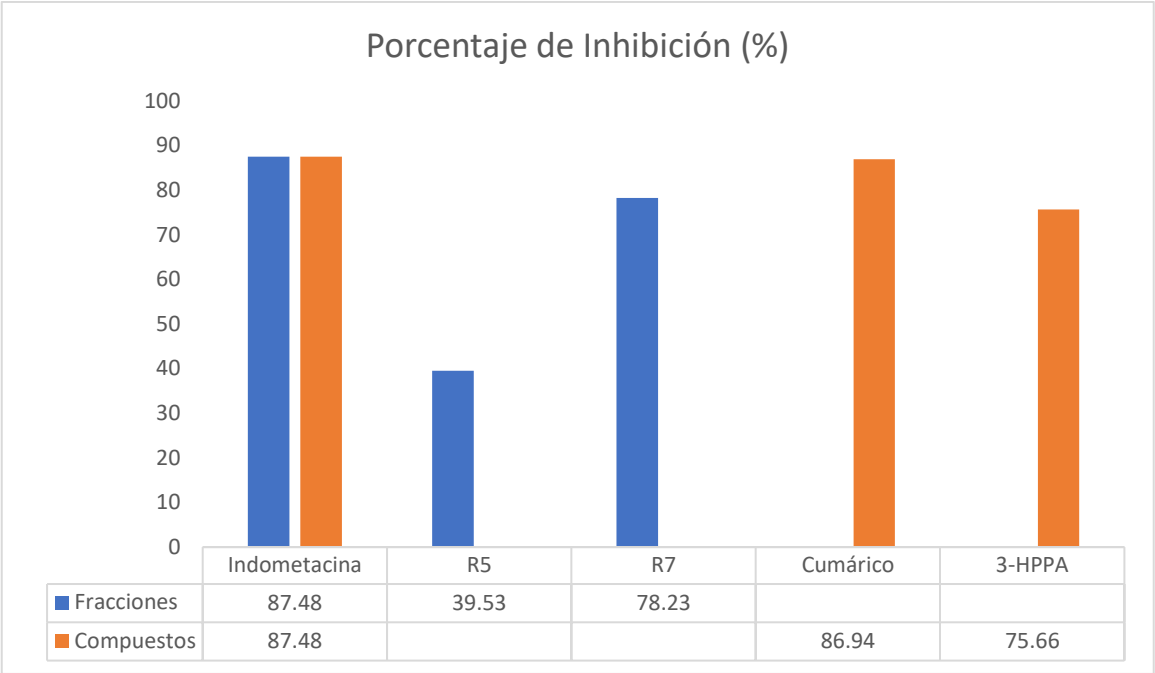


Figura 1. Primer Prueba de TPA utilizando los extractos de Polaridad Ascendente C1 Hexano, C2 Acetato de etilo, C3 Etanol.

Posteriormente seleccionado el extracto de acetato de etilo se procedió a realizar un fraccionamiento de forma biodirigida, utilizando cromatografía por columnas y repitiendo el modelo de edema de oreja de ratón por TPA. En la figura 2 se muestra que las reuniones R5 y R7 mostraron actividad antiinflamatoria, siendo R7 la más activa.

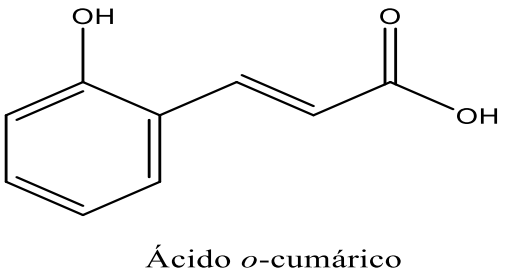


	Indometacina	R5	R7	Cumárico	3-HPPA
Fracciones	87.48	39.53	78.23		
Compuestos	87.48			86.94	75.66

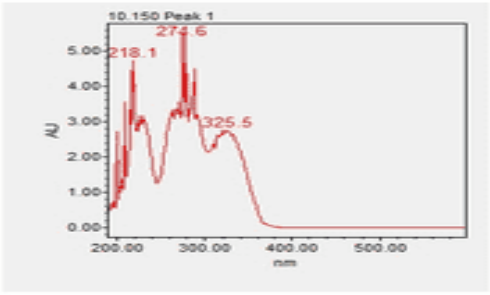
Figura 2. Resumen de pruebas de TPA utilizando dos fracciones y compuestos mayoritarios.

La separación cromatográfica de R7 llevó al aislamiento de dos compuestos: el ácido 0-cumárico y el ácido 3-(2-Hidroxifenil) propanoico, los cuales también presentaron buena actividad antiinflamatoria en el modelo probado, tal y como se observa en la figura 2.

La identificación preliminar de los dos compuestos aislados se realizó comparando contra estándares el tiempo de retención en HPLC y sus bandas de absorción en el espectro UV-Vis, como se muestra en las figuras 3 y 4.



Ácido *o*-cumárico



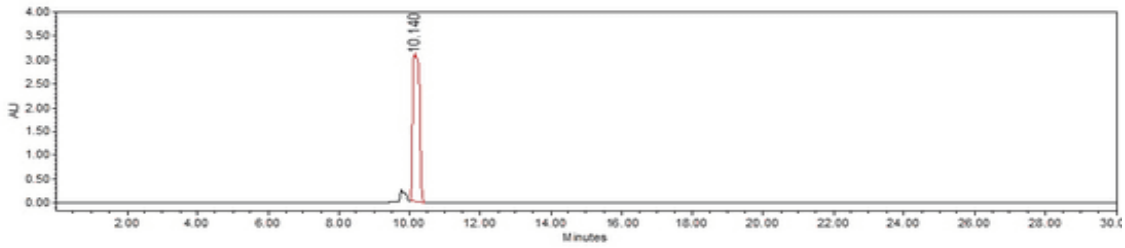
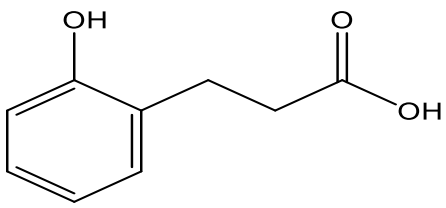
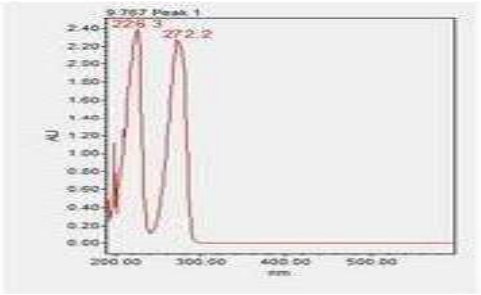


Figura 3. Identificación de ácido *o*-cumárico.



ácido 3-(2-hidroxifenil) propanoico



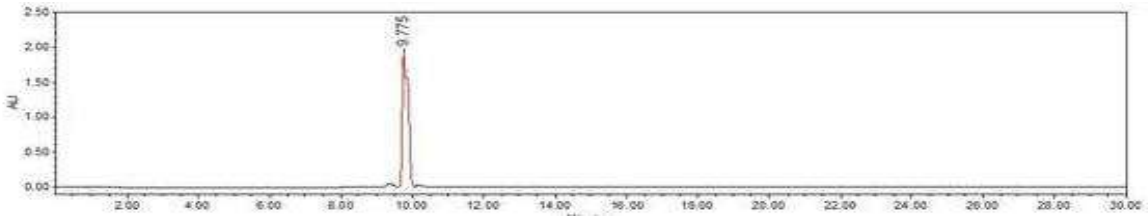


Figura 4. Identificación de ácido 3-(2-hidroxifenil) propanoico.

7. CONCLUSIONES

La especie *Gliricidia sepium* presenta buena actividad antiinflamatoria tanto a nivel extracto, nivel fracción y a nivel de compuestos aislados. Esto comprueba el uso empírico de esta especie. Dentro de las perspectivas de este trabajo está corroborar estructuralmente los compuestos aislados mediante otras técnicas espectroscópicas (IR, RMN), además de proponer experimentos para elucidar el mecanismo de acción de la actividad antiinflamatoria de los compuestos aislados, así como explorar la presencia de otras actividades farmacológicas, tanto para la especie como los compuestos aislados.

8. REFERENCIAS

1 García, B, P. Inflamación. *Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fís.Nat. (Esp)* **2008**, *102* (1), 91–159.

2 Atlas de la Medicina Tradicional Mexicana: http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/monografia.php?l=3&t=&id=7035 (accessed Mar 15, 2022)

Diseño, síntesis y citotoxicidad celular de compuestos organofosforados candidatos como posibles antivirales y antitumorales

Víctor Natanael Rivera-Ramírez[a], Luis Castrejón-Flores[a]; Stephany Gonzalez Gonzalez[a], Ángel Zamudio-Medina[a]

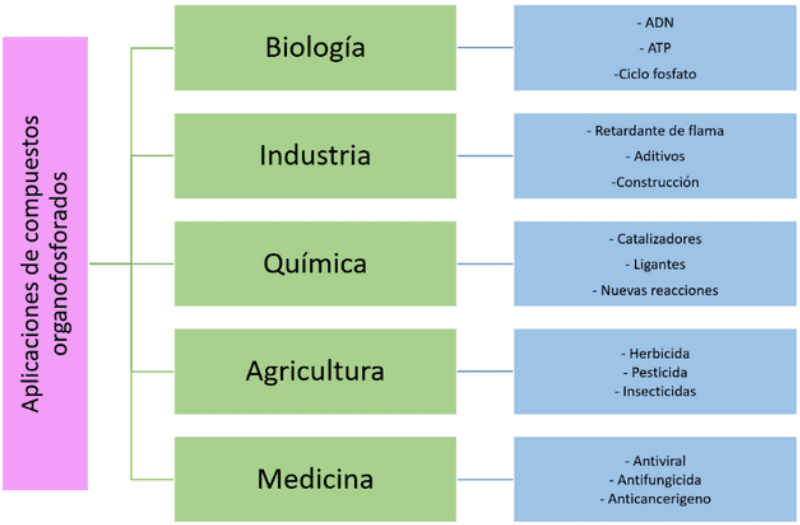
Instituto Politécnico Nacional, Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología (UPIBI) Av. Acueducto de Guadalupe S/N, Gustavo A Madero, Barrio La Laguna Ticomán, 07340, CDMX, México.

Palabras clave: *Nucleótido, Análogo, SARS-CoV-2, COVID-19, Remdesivir*

1. INTRODUCCIÓN

Los análogos de nucleótidos (NA) son moléculas que actúan como subunidades/monómeros de ADN y ARN en el proceso de síntesis y replicación de ADN y ARN. Debido a su similitud con los nucleótidos endógenos, son comúnmente utilizados como fármacos, cuya actividad farmacológica radica en su capacidad de inhibir la replicación viral.

Los análogos a nucleótidos están conformados por tres partes principalmente, la base nitrogenada, la pentosa que puede ser ribosa o desoxirribosa, y el grupo fosforo que enmascara y/o protege la estructura hasta llegar a su diana terapéutica; el grupo fosforo le confiere el nombre de compuestos organofosforados que presentan diferentes aplicaciones en la última década (Esquema 1).



Esquema 1. *Aplicaciones de organosforados*

Los NA son moléculas hidrófilas que no penetran rápidamente las membranas celulares por difusión simple, por lo que, utilizan transporte activo. Sin embargo, las cargas negativas presentes en los grupos fosfato y fosfonato de su estructura dificultan su paso a través de la membrana celular y una vez en el citoplasma puede ser rápidamente degradados por enzimas. Para superar estas limitaciones, estos compuestos son diseñados como profármacos, compuestos biológicamente activos como resultado de acción enzimática, de fosfato biológicamente activos llamados prótidos (Figura 1), en donde el grupo fosfónico libre es bloqueado temporalmente aumentando la lipofilicidad de la molécula y mejorando su permeabilidad celular. Por lo tanto el objetivo de esta investigación es sintetizar una serie de NAs usando diferentes cloruros de fosfatos, estudiar su interacción con blancos moleculares responsables de la replicación viral del virus SARS-COV-2 y determinar su capacidad antitumoral.

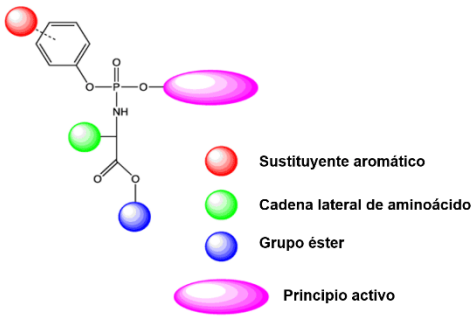
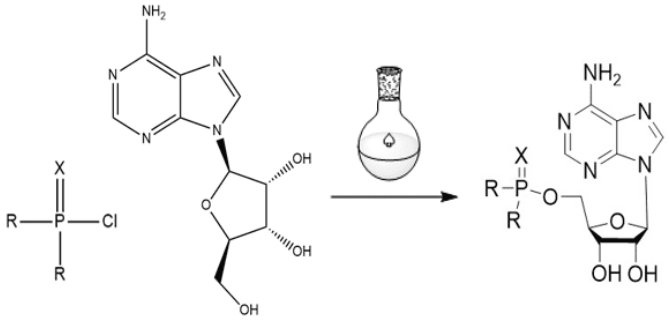


***Figura 1**. Estructura general de un prótido*

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó una síntesis química con un reactivo de partida como lo es la adenosina y el otro reactivo es el fósforo donde se hizo variar los grupos R y el sustituyente de la X que se une con doble enlace al mismo y utilizando un reactivo de partida que es la adenosina, se usaron diferentes catalizadores para cada fosforo en especial como bases fuertes.



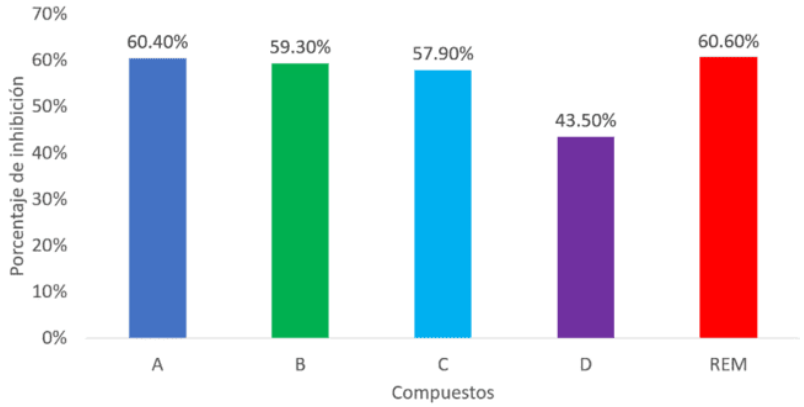
***Esquema 2.** Síntesis de análogos a nucleótidos*

Se lograron obtener rendimientos moderados entre el 11% al 40% en comparación con la literatura en donde se reportan rendimiento de hasta un 36, considerando los rendimientos bajos en comparativo con los rendimientos reportados podemos destacar que los organofosforados nuevos se realizan mediante una nueva síntesis con catalizadores y disolventes mas amigables al medio ambiente.

Tabla 1. Rendimientos de organofosforados sintetizados y su caracterización.

Producto	Rendimiento	Caracterización	
		Masas	RMN
Organofosforado Variante A	18%	X	X
Organofosforado Variante B	24%	X	X
Organofosforado Variante C	40%	X	X
Organofosforado Variante D	11%	X	X

Se realizó la predicción *in sílico* de los cuatro compuestos y el fármaco comercial Remdsivir como control positivo, con su posible actividad como antiviral mediante el mecanismo de infección del virus SARS-CoV-2 en el programa llamado PASSONLINE, siendo este una compilación de fármacos comercializados con su actividad y haciendo una relación comparativa entre las estructuras químicas creadas y la base de datos; arrojando que el compuesto A y B presentan un porcentaje de inhibición similar al fármaco comercial ocupado contra la enfermedad COVID-19 (Esquema 3).



Esquema 3. *Porcentaje de inhibición de los cuatro compuestos sintetizados con el fármaco comercial Remdesivir*

Tabla 2. Rendimientos de organofosforados sintetizados y su caracterización.

Compuestos	-ΔKcal/mol
Organofosforado Variante A	-6.0
Organofosforado Variante B	-6.1
Organofosforado Variante C	-4.9
Organofosforado Variante D	-5.2
Remdesivir	-6.5

Una vez obtenidos los compuestos se evaluó su afinidad mediante modelado molecular usando como blanco la ARN polimerasa permitiendo conocer las interacciones claves que permitan el diseño de fármacos más específicos contra este blanco terapéutico arrojando las energías libres de unión de los fármacos llamados ligandos con la diana terapéutica (Tabla 2).

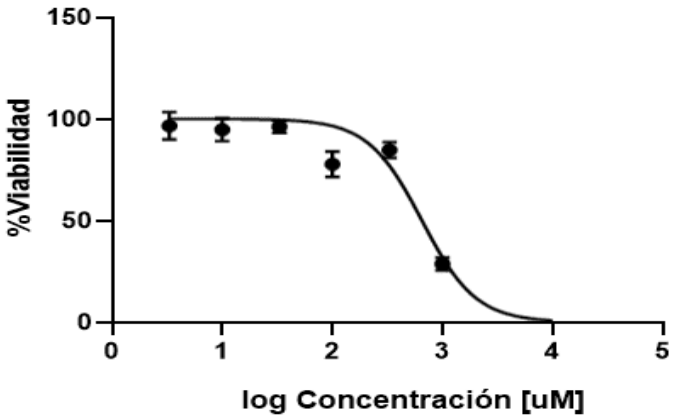


Figura 2. *Curva de porcentaje de viabilidad de células cancerígenas contra la concentración del organofosforado variante B.*

Con los compuestos sintetizados y caracterizados por completo se realizó la prueba biológica para probar su actividad antitumoral mediante un ensayo de citotoxicidad con células proliferativas de cáncer de mama (MDA-MB-234), siendo el compuesto el más favorable para evitar la proliferación de las células cancerígenas (Figura 2).

3. CONCLUSIONES

De los compuestos sintetizados los compuestos A y B son los que presentan una mejor predicción *in sílico* como compuestos antivirales; mientras que el compuesto B presenta una mejor predicción *in vitro* como compuesto antitumoral.

4. REFERENCIAS

Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. [Updated 2020 Oct 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/

López F., Guerra J., (2020), Qué es el remdesivir, el primer fármaco autorizado contra la COVID-19 que Trump quiere acaparar, Madrid, España: , The Conversation US, Inc., recuperado el 25 de julio de 2020 de: https://theconversation.com/que-es-el-remdesivir-el-primer-farmaco-autorizado-contra-la-covid-19-que-trump-quiere-acaparar-141853

Murray, J. I., Woscholski, R., & Spivey, A. C. (2015). Organocatalytic phosphorylation of alcohols using pyridine- N -oxide. Synlett, 26(7), 985–990. https://doi.org/10.1055/s-0034-137

Síntesis estereodivergente de los análogos fosfónicos y fosfínicos del ácido *cis*- y *trans*-4-hidroxipipecólico

Juan Carlos Morales Solís[a], Rubén Oswaldo Argüello Velasco[b], Mario Ordoñez[a].

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

[b] Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería. Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, 62209, Cuernavaca, Morelos, México.

e-mail: juan.moralessol@uaem.edu.mx, palacios@uaem.mx

Palabras clave: *ácido 4-hidroxipipecólico, ácidos α-aminofosfónicos, ácidos α-aminofosfínicos, síntesis estereodivergente.*

1. INTRODUCCIÓN

El ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxipipecólico**,** es un α-aminoácido no proteinogénico que se ha aislado de las hojas de *Calliandra pittieri* y *Strophantus scandeus*.[1] Este α-aminoácido conformacionalmente restringido ha atraído el interés por ser un compuesto con alto potencial farmacológico; por ejemplo, es constituyente de potentes y selectivos antagonistas del receptor del *N*-metil-D-aspartato (NMDA),[2] de inhibidores de la proteasa de serina NS3/4A del virus de la Hepatitis C,[3] y de fármacos conocidos como el Palinavir, un potente inhibidor de la proteasa del VIH,[4] y el antibiótico ciclopeptídico Virginiamicina S_2.[5]

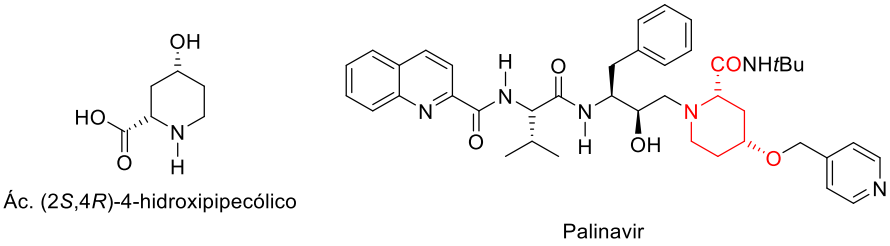


Figura 1. Uso más importante del ácido 4-hidroxipipecólico.

Por otra parte, el intercambio isostérico de un grupo carboxílico (trigonal plano) por un ácido fosfónico (tetraédrico) es de gran interés en el diseño de nuevos compuestos con diversas aplicaciones farmacológicas, incluyendo los ácidos α-aminofosfónicos,[6] los cuales se han empleado para solucionar la inestabilidad metabólica relacionada al fragmento carboxílico,[4] así como en la síntesis de fosfonoamidas utilizadas como inhibidores de las proteasas; por ejemplo, el ácido fosfopipecólico, se ha utilizado como sustituto de prolina en la preparación de nuevos compuestos con propiedades farmacológicas como el péptido **1**, un potente inhibidor de la enzima convertidora de endotelina (ECE),[7] la cual está relacionada con trastornos graves como la hipertensión,[8] insuficiencia cardiaca[9] y renal.[10]

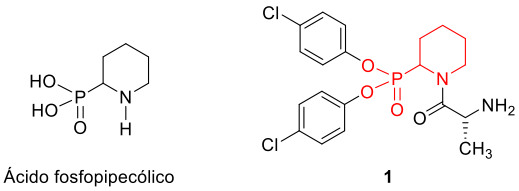
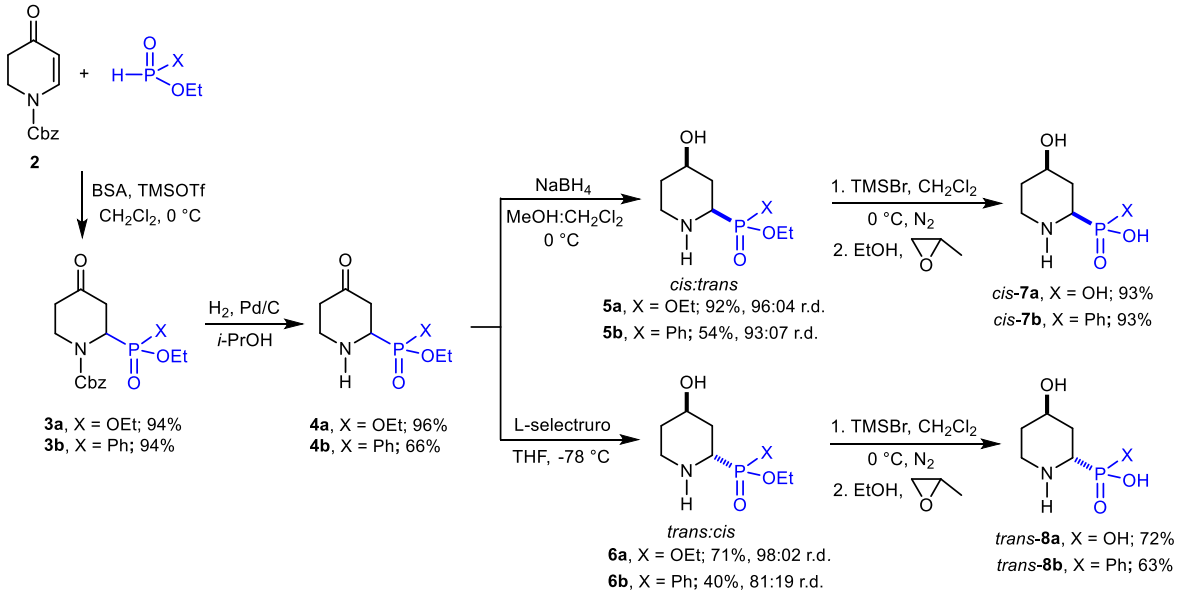


Figura 2. Ácido fosfopipecólico y fosfonopéptido **1** inhibidor de la ECE.

Como se ha observado que el ácido 4-hidroxipipecólico es una estructura con alto potencial en el desarrollo de nuevas moléculas bioactivas, aquí se describe la primera síntesis estereodivergente de sus análogos fosfónicos y fosfínicos, los ácidos *cis*- y *trans*-4-hidroxifosfopipecólicos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

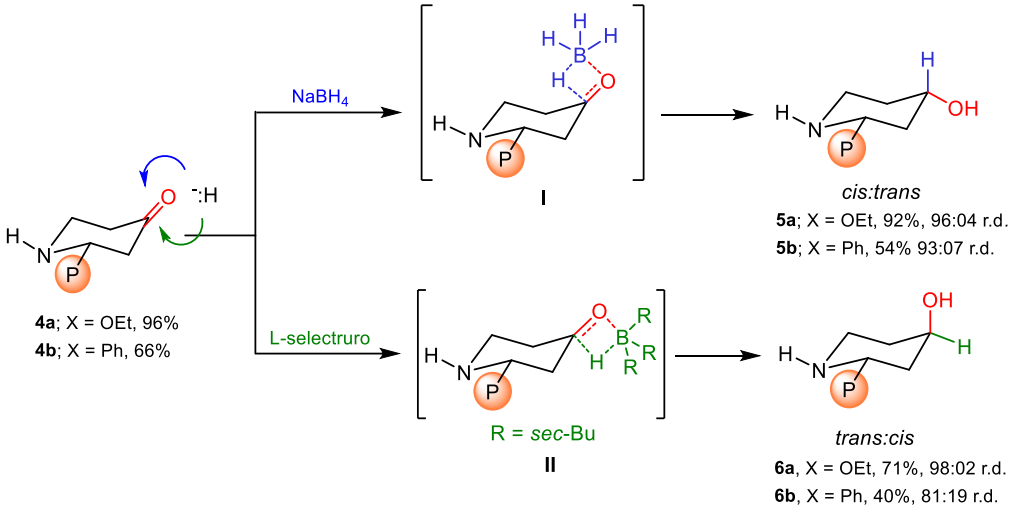
Para la síntesis de los ácidos *cis*- y *trans*-4-hidroxifosfopipecólicos **7** y **8**, inicialmente, la 2,3-dihidropiridin-4-ona **3** se hizo reaccionar con *N*,*O*-(bistrimetilsilil)acetamida (BSA) en presencia de cantidades catalíticas del triflato de trimetilsililo (TMSOTf) en diclorometano a 0 °C, seguido de la adición de fosfito de dietilo o fenilfosfinato de etilo y el posterior tratamiento con HCl 1.0 N, obteniendo los *N*-Cbz 4-oxofosfopipecolatos **4a,b** con rendimientos del 94%, los cuales se hicieron reaccionar bajo condiciones de hidrogenólisis utilizando H_2 y Pd/C en MeOH para **3a** e *i*-PrOH para **3b**, generando los 4-oxofosfopipecolatos **4a,b** con un rendimiento del 96 y 66%, respectivamente. El siguiente paso fue la reducción estereodivergente del grupo carbonilo en la posición 4 de los 4-oxofosfopipecolatos **4a,b**, la cual se llevó a cabo con $NaBH_4$ en MeOH:CH_2Cl_2 (3:1) a 0 °C, obteniendo el *cis*-4-hidroxifosfopipecolato **5a** con un rendimiento del 92% y una relación diastereoisomérica *cis:trans* de 96:04 (confirmada por ^{31}P RMN), y *cis*-**5b** con un rendimiento del 54% y una relación diastereoisomérica *cis:trans* 93:07. Por otra parte, la reducción de los 4-oxofosfopipecolatos **4a,b** con L-selectruro en THF a -78 °C, proporcionó el 4-hidroxifosfopipecolato *trans*-**6a** con un rendimiento del 71 % y una relación diastereoisomérica *trans:cis* 98:02 y el *trans*-**6b** con un rendimiento del 40% y una relación diastereoisomérica *trans:cis* 81:19. La configuración relativa de los hidroxifosfonatos e hidroxifosfinatos *cis*-**5a,b** y *trans*-**6a,b** se determinó por un experimento NOESY. Finalmente, la hidrólisis de los *cis*-4-hidroxifosfopipecolatos **5a,b** utilizando bromotrimetilsilano (TMSBr) en CH_2Cl_2 a 0 °C bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, seguido por el tratamiento con óxido de propileno en EtOH, proporcionó los ácidos *cis*-4-hidroxifosfopipecólicos **7a,b** con rendimientos del 93%. De manera similar, la reacción de los hidroxifosfonatos e hidroxifosfinatos *trans*-**6a,b** con bromotrimetilsilano (TMSBr) en CH_2Cl_2 a 0 °C bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, seguido por el tratamiento con óxido de propileno en EtOH, generó los ácidos *trans*-**8a,b** con un rendimiento del 72 y 63%, respectivamente (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis estereodivergente de los ácidos 4-hidroxifosfopipecólicos *cis*-**7** y *trans*-**8**.

La alta selectividad observada en la reducción de los 4-oxofosfopipecolatos **4a,b** puede explicarse a través del análisis conformacional mostrado en el Esquema 2, en donde los 4-oxofosfopipecolatos poseen una conformación de silla con el grupo fosfonato o fosfinato con una orientación ecuatorial, en los cuales de acuerdo con el modelo de Cieplack,[11] el $NaBH_4$ se aproxima con una orientación pseudoaxial como se observa en el estado de transición **I**, proporcionando a los *cis*-4-hidroxifosfopipecolatos **5a,b**. Por otra parte, cuando la reducción de los 4-oxofosfopipecolatos **4a,b**

se llevó a cabo con L-selectruro, debido a que este es un hidruro más voluminoso, este se aproxima por la cara pseudoecuatorial, dando lugar al estado de transición **II**, el cual generó a los *trans*-4-hidroxifosfopipecolatos **6a,b** (Esquema 2).



Esquema 2. Reducción estereodivergente de los 4-oxofosfopipecolatos **4a,b**.

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló un método eficiente y práctico para la síntesis de los ácidos *cis*- y *trans*-4-hidroxifosfopipecólicos **7** y **8** a través de la reducción estereodivergente de los 4-oxofosfopipecolatos **4a,b** utilizando $NaBH_4$ y L-selectruro como agentes reductores.

4. REFERENCIAS

1. Romeo, J. T.; Swain, L. A.; Bleecker, A. B. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1615-1618.
2. (a) Ornstein, P. L.; Lodge, D.; Schoepp, D. D.; Arnold, M. B.; Leander, J. D.; Paschal, J. W.; Elzey T. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 90-97; (b) Hays, S. J.; Malone, T. C.; Johnson, G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4084-4086.
3. Parsy, C. C.; Alexandre, F. R.; Bidau, V.; Bonnaterre, F.; Brandt, G.; Caillet, C.; Cappelle, S.; Chaves, D.; Convard, T.; Derock, M.; Gloux, D.; Griffon, Y.; Lallos, L. B.; Leroy, F.; Liuzzi, M.; Loi, A. G.; Moulat, L.; Chiara, M.; Roques, V.; Rosinovsky, E.; Savin, S.; Seifer, M.; Standring, D.; Surleraux, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 5427-5436.
4. (a) Lamarre, D.; Croteau, G.; Wardrop, E.; Bourgon, L.; Thibeault, D.; Clouette, C.; Vaillancourt, M; Cohen, E.; Pargellis, C.; Yoakim, C.; Anderson, P.C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 965-971; (b) Beaulieu, P. L.; Lavallée, P.; Abraham, A.; Anderson, P. C.; Boucher, C.; Bousquet, Y.; Duceppe, J. S.; Gillard, J.; Gorys, V.; Grand-Maitre, C.; Greiner, L.; Guindon, Y.; Guse, I.; Plamondon, L.; Soucy, F.; Valois, S.; Wernic, D.; Yoakim, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3440-3448.
5. Vanderhaeghe, H.; Jansen, G.; Compernolle, F. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2687-2688.
6. (a) Viveros-Ceballos, J. L.; Ordoñez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Molecules* **2016**, *21*, 1141; (b) Ordoñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Sayago, F. J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1745-1784; (c) Ordoñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Arizpe, A. *Current Organic Synthesis* 2012, *9*, 310-341; (d) Ordoñez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2012**, *68(32)*, 6369-6412. (e) Ordoñez, M.; Rojas-Cabrera, H.; Cativiela, C. *Tetrahedron* 2009, *65*, 17-49.
7. Hanessian, S.; Gauchet, C.; Charron, G.; Marin, J.; Nakache, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2760-2778.
8. Dasgupta, F.; Mukherjee, A. K.; Gangadhar, N. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 549-575.
9. Wada, A.; Tsutamoto, T.; Ohnishi, M.; Sawaki, M.; Fukai, D.; Maeda, Y.; Kinoshita, M. *Circulation* **1999**, *99*, 570-575.
10. Vemulapalli, S.; Chiu, P. J. S.; Chintala, M.; Bernardino, V. *Pharmacology* **1993**, *47*, 188-193.
11. Cieplak, A. S. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 4540-4552.

Síntesis, caracterización y estudio de acoplamiento molecular de nuevos fosforamidatos candidatos antagonistas al SARS-CoV-2

Fernanda Nirvana Mejía Gómez, José Ángel Zamudio Medina, María Guadalupe Ramírez Sotelo

Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología (UPIBI) Av. Acueducto de Guadalupe S/N, Gustavo A. Madero, Barrio La Laguna Ticomán, 07340 Ciudad de México
jazamudiom@ipn.mx

Palabras clave: *Fósforo, organofosforados, antiviral, SARS-CoV-2.*

1. INTRODUCCIÓN

El fosforo es esencial para la vida ya que todos los organismos vivos dependen en cierta forma de los fosfatos, por ejemplo, desempeñan funciones estructurales en el ácido ribonucleico (ARN) y en el ácido desoxirribonucleico (ADN). Además, la formación y ruptura de los enlaces entre los elementos fósforo y oxígeno (P-O) funcionan como almacén de energía en el trifosfato de adenosina (ATP). De la misma forma, el fósforo es capaz de activar, desactivar enzimas y proteínas, por medio de la ganancia o pérdida de grupos fosfato, controlando así gran parte de la actividad celular. El fósforo también es parte de los compuestos denominados organofosforados (OP). Por lo mencionado anteriormente, la vida sin fosforo sería diferente de lo que se conoce. [1]

Actualmente existe una gran variedad de compuestos orgánicos con actividad biológica dentro de los cuales destacan los compuestos que en su estructura contienen al elemento fósforo (organofosforados). Los OP poseen una amplia variedad de aplicaciones en múltiples áreas, como lo son: agricultura como pesticidas, a nivel industrial son empleados para la producción de lubricantes, fluidos hidráulicos y materiales plásticos, en el área de la medicina se han desarrollado como medicamentos contra la osteoporosis, compuestos anticancerígenos y antivirales.[2]

En la actualidad existe una amplia variedad de fármacos (muchos de los cuales contienen al fósforo en su estructura) empleados para el tratamiento de infecciones virales, como lo son: Virus de la hepatitis (VHC), virus de la hepatitis B (VHB), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), viruela (virus variólico), citomegalovirus (CMV).[2]

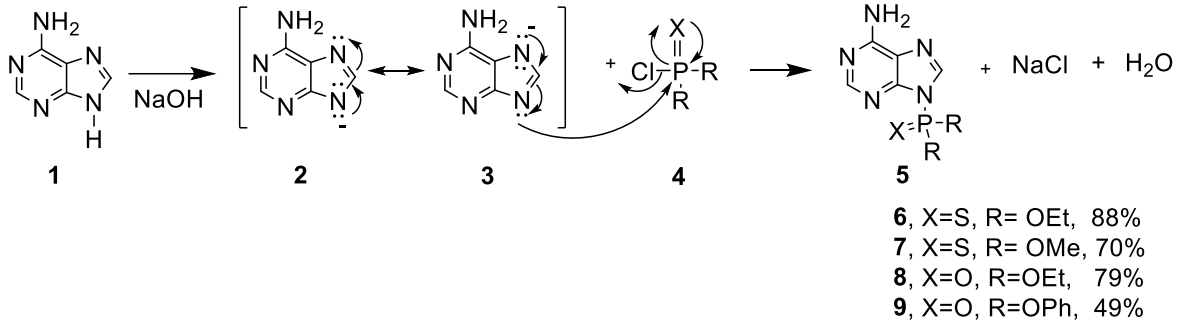
Los coronavirus son una familia de virus de sentido positivo envueltos en genoma de ARN monocatenario, pertenecientes a la familia Coronaviridae, los cuales son capaces de infectar a especies humanas y animales.[3]

En 2019 se encontró el caso más reciente de un nuevo tipo de coronavirus (en un mercado de mariscos de Wuhan, China), causante de neumonía, el cual fue designado como SARS-CoV-2 por la Organización Mundial de la Salud (OMS).[4]

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La estrategia de síntesis aquí desarrollada utiliza como reactivos de partida a la base nitrogenada adenina y seis diferentes cloruros de fósforo, los cuales se fueron variando en cada reacción. Es pertinente mencionar que no se necesitó catalizador en ningún punto de ninguna de las reacciones químicas, las cuales se completaron en un tiempo de 2 horas y en un solo paso. Nuestra propuesta de mecanismo (Esquema 1) comienza con la adición de NaOH a la adenina, que proporciona las dos estructuras resonantes (**2** y **3**). Se propone que la estructura **3** ataca el centro del cloruro de

fosforo **4**, formando el producto deseado **5**, NaCl y agua. Obteniendo rendimientos buenos del 49 al 79%.



6, X=S, R= OEt, 88%
7, X=S, R= OMe, 70%
8, X=O, R=OEt, 79%
9, X=O, R=OPh, 49%

Esquema 1. Mecanismo de reacción

Como segundo objetivo, se realizará un tamizaje de los compuestos (**6**-**9**), se comenzará con un estudio de acoplamiento molecular ligando- proteína, con la finalidad de predecir la unión de los compuestos con la diana terapéutica (ARN polimerasa dependiente de ARN viral del SARS-CoV-2), así como su interacción a nivel energético entre los ligandos y la diana.

3. CONCLUSIONES

Se ha realizado una nueva síntesis de 4 nuevos fosforamidatos no reportados en la literatura con estas nuevas condiciones de reacción. Estas se llevaron a cabo mediante reacciones de adición-eliminación, utilizando reactivos comerciales, libres de catalizador, sin el uso de condiciones anhidras, sin requisitos especiales de temperatura y/o presión y sobre todo en tiempo de reacción de 120 min. La poca solubilidad del reactivo **1** en diferentes disolventes fue un problema para llevarse a cabo las reacciones, pero con nuestro procedimiento propuesto nos proporcionó rendimientos buenos para todos los aductos sintetizados.

Se continuará con el estudio *in silico* de acoplamiento molecular con el virus SARS-CoV-2.

4. REFERENCIAS

74. Martínez, I.; Saracho, R. El fósforo y sus implicaciones clínicas. Revista de nefrología. **2009**, 41-50.
75. Demkowicz, S.; Rachon, J.; Dásko, M., & Kozak, W. Selected organophosphorus compounds with biological activity. Applications in medicine. Royal Society of Chemistry Advances, **2016**, 7101-7112.
76. Eastaman, R.; Roth, J.; Brimacombe, K.; Simeonov, A.; Shen, M.; Patnaik, S., & Hall, M. Remdesivir: A review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. ACS Central Science, **2020**, 672-683.
77. Ena, J., & Wenzel, R. Un nuevo coronavirus emergente. Revista Clínica Española, **2020,** 115-116.

Síntesis Asimétrica de Análogos de Fosfoprolina (Pro^{p}) Bicíclicos [*c*]-Fusionados

Gaspar Maravilla-Moreno, Alberto Marbán-González, Mario Ordóñez, José Luis Viveros-Ceballos.

Centro de Investigaciones Químicas-IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa, C.P.62209 Cuernavaca, Morelos, México.
gaspar.maravilla@uaem.edu.mx; jlvc@uaem.mx

Palabras clave: *Aminoácido, α-aminofosfonato, ácido α-aminofosfónico, ion N-aciliminio.*

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, uno de los temas de mayor interés en síntesis orgánica es la preparación de moléculas bioactivas con estereocentros definidos. En este sentido, los ácidos α-aminofosfónicos representan una familia de moléculas de interés farmacéutico, los cuales deben su actividad biológica a la configuración absoluta del centro quiral en la posición α al átomo de fósforo. Otra característica destacable de este conjunto de compuestos es su similitud estructural con los α-aminoácidos naturales, por lo que compiten por los sitios activos de las enzimas y de otros receptores celulares, inhibiendo diversos procesos fisiológicos.[1]

(*S*)-α-Aminoácido Ácido (*R*)-α-aminofosfónico

Figura 1. α-Aminoácidos y sus análogos fosfónicos.

Durante las últimas décadas se ha dedicado atención especial a la síntesis estereoselectiva de los análogos fosfónicos de los 20 α-aminoácidos naturales,[2] y como resultado, actualmente disponemos de procedimientos para la síntesis de la mayoría de ellos.[3] Una vez descrita la síntesis estereoselectiva de los 20 α-aminoácidos proteinogénicos, el siguiente paso es la búsqueda de nuevas estructuras modelo, siendo especialmente útil la introducción de diferentes modificaciones en residuos proteinogénicos, generando derivados conformacionalmente restringidos.[4] Tomando en cuenta lo anterior, el ácido octahidroisoindol-1-carboxílico es un α-aminoácido conformacionalmente restringido, que al ser incorporado en estructuras más complejas, ha presentado actividad biológica como inhibidor del virus de la hepatitis C,[5] de ahí que ya se haya descrito la síntesis de su análogo fosfónico, el ácido octahidroisoindol-1-fosfónico *cis*-fusionado; sin embargo, dicho proceso únicamente permite obtener el compuesto en forma racémica.[6]

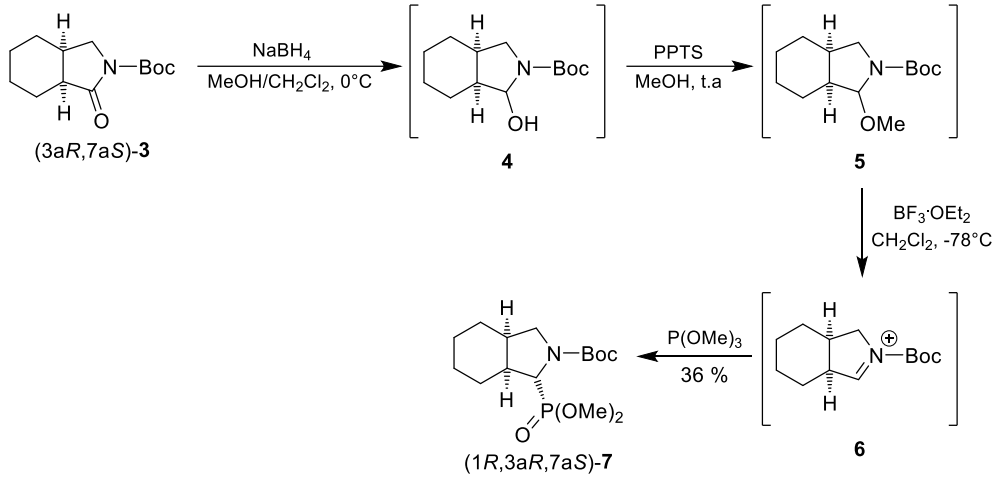
ácido octahidroisoindol-1-carboxílico **1** ácido octahidroisoindol-1-fosfónico cis-fusionado **2**

Figura 2. Ácido octahidroisoindol-1-carboxílico **1** y su análogo fosfónico **2**.

Por lo anterior, en este trabajo se describe la síntesis estereoselectiva del ácido (1*R*,3a*R*,7a*S*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *cis*-fusionado **8**, utilizando la experiencia de nuestro grupo de investigación en la síntesis de α-aminofosfonatos cíclicos empleando iones *N*-aciliminio como intermediarios.[7]

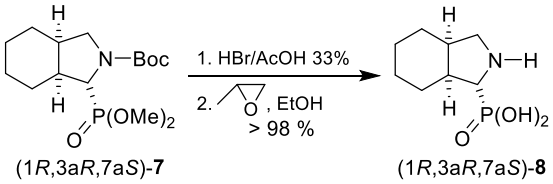
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis del α-aminofosfonato (1*R*,3a*R*,7aS)-**7** se realizó a través de la reducción del grupo carbonilo de la lactama **3** con $NaBH_4$ y posterior tratamiento con metanol y *p*-toluensulfonato de piridinio para dar lugar al éter metílico del hemiaminal **5**, el éter metílico **5** reaccionó con fosfito de trimetilo en diclorometano a -78 °C en presencia de cantidades catalíticas de $BF_3{\cdot}OEt_2$, proporcionando el α-aminofosfonato (1*R*,3a*R*,7aS)-**7** con un rendimiento global de 36%, vía el ion *N*-aciliminio intermediario **6** (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis del α-aminofosfonato (1*R*,3a*R*,7aS)-**38** a través del ion *N*-aciliminio **6**.

Finalmente, la hidrólisis de (1*R*,3a*R*,7aS)-**7** con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético, seguido del tratamiento con óxido de propileno, permitió obtener el ácido (1*R*,3a*R*,7a*S*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *cis*-fusionado **8** (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis del ácido (1*R*,3a*R*,7aS)-octahidroisoindol-1-fosfónico *cis*-fusionado **8**.

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló un método práctico y eficiente para la síntesis estereoselectiva del ácido (1*R*,3a*R*,7a*S*)-octahidroisoindol-1-fosfónico *cis*-fusionado **8**, a partir de la γ-lactama bicíclica (3a*R*,7a*S*)-**3**. La presente metodología incorpora como paso clave la fosfonilación altamente diastereoselectiva del ion *N*-aciliminio quiral **6**.

4. REFERENCIAS

1. Orsini, F.; Sello, G.; Sisti, M. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 264–289.
2. Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Arizpe, A. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 310–341.
3. (a) Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762–768; (b) Schopf, C. *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 779–787; (c) Bonin, M.; Grierson, D. S.; Royer, J.; Husson H.-P. *Org. Synth. Coll.* **1998**, *9*, 176–180; (d) Dinér, P.; Amedjkouh, M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2091–2096; (e) Katritzky, A. R.; Cui, X.-L.; Yang, B.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1979–1985.
4. (a) O'Reilly, E.; Pes, L.; Ortin, Y.; Müller-Budz, H.; Paradisi, F. *Amino Acids* **2013**, *44*, 511–518; (b) Izquierdo, S.; Rúa, F.; Sbai, A.; Parella, T.; Álvarez-Larena, Á.; Branchadell, V.; Ortuño R. M. *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 7963–7971.
5. Farmer, L. J.; Britt, S. D.; Cottrell, K. M.; Court, J. J.; Courtney, L. F.; Deininger, D. D.; Gates, C. A.; Harbeson, S. L.; Lin, K.; Lin, C.; Luong, Y.-P.; Maxwell, J. P.; Pitlik, J.; Rao, B. G.; Schairer, W. C.; Thomson, J. A.; Tung, R. D.; Van Drie, J. H.; Wei, Y.; Perni, R. B. *Lett. Drug Des. Discovery* **2005**, *2*, 497–502.
6. Arizpe, A.; Sayago, F. J.; Jiménez A. I.; Ordóñez, M.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6732–6738.
7. (a) Viveros-Ceballos, J. L.; Martínez-Toto, E. I.; Eustaquio-Armenta, C.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6781–6787; (b) Argüello-Velasco, R. O.; Sánchez-Muñoz, G. K.; Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M.; Kafarski, P. *J. Heterocycl. Chem*. **2019**, *56*, 2068–2073.

Síntesis y modelado molecular de 2-(benzo[d]tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona y 2-(tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona) como potenciales agentes anticancerígenos.

Ximena Castro Reyes, Héctor M. Heras Martínez, Sergio A. Ochoa Casas, Reyna G. Ramírez González, Ángel G. Espino Ávila, David Chávez Flores*

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito No.1 Campus Universitario, Chihuahua, Arboledas, Chihuahua 31125, Apartado Postal 669, México. Correo: a348917@uach.mx

Palabras clave: *docking, cancer, ftalimida, TGF-β.*

1. INTRODUCCIÓN

La evidencia sobresaliente de las propiedades de la ftalimida como farmacóforo para asegurar actividades biológicas mejoradas ha motivado a una mayor investigación y desarrollo de posibles nuevos medicamentos. La ftalimida ha sido considerada como bloque de construcción para sintetizar moléculas con efectos farmacológicos multifacéticos con efectos antiinflamatorios, analgésicos, anticonvulsivos y anticancerígenos. (Ferreira et al, 2015) Una manera de investigar las propiedades biológicas, físicas y estructurales de nuevos compuestos químicos es el uso de modelos in sillico, en este modelo computacional se investiga la hipótesis farmacológica utilizando métodos como bases de datos, aprendizaje automático y relaciones cuantitativas estructura-actividad. El presente proyecto tiene como objetivo buscar alternativas de síntesis más seguras y ambientalmente amigables de la 2-(benzo[d]tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona y 2-(tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona (BID y TID) así como alternativas que reduzcan el tiempo de estudio, la aprobación para su uso, y los efectos secundarios de los actuales tratamientos del cáncer de colon. El TGF-β tiene un papel importante en la tumorigénesis y contribuye a las características distintivas del cáncer, como la proliferación, invasión y metástasis de tumores, y escape de la vigilancia inmunitaria. Es esencial para el correcto funcionamiento celular e inmune, y su modulación es imprescindible para evitar el desarrollo de desórdenes inmunitarios. Actualmente existen varios enfoques farmacológicos para bloquear la señalización de TGF-β ya que la vía TGF-β estimula varias redes de señalización involucradas en la determinación crecimiento y diferenciación celular; además algunos de sus miembros pueden inhibir el crecimiento e inducir apoptosis en un gran número de tipos de células, especialmente células epiteliales (Madera et al, 2016). Dentro de la industria farmacéutica, la química computacional ha tomado un papel importante pues contribuye en muchos aspectos del diseño de fármacos, incluyendo la selección de objetivos, así como guiar la identificación y optimización. Actualmente el diseño computacional en 3D de una molécula es una parte esencial de los químicos medicinales.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se llevó a cabo el diseño y la ejecución de la síntesis de BID y TID utilizando ftalimida como estructura principal así como el análisis de las estructuras mediante el uso del software AutoDock 4.2 (software de simulación de modelado molecular) como posibles anticancerígenos, más específicamente en células de cáncer de colon. Se estudió la interacción de dos estructuras de ftalimida utilizando 2 diferentes aminotiazoles y sus inteacciones con la proteína de factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) (PDB ID: 1RW8), la cual regula diversos procesos biológicos y es la principal proteína afectada en el cáncer de colon.

Los estudios de docking se emplearon para mapear la superficie de respuesta de la macromolécula (proteína) estudiada para conocer las posibles alteraciones que se puedan presentar, los cálculos se evaluaron con los derivados de ftalimida propuestos. Estos derivados tienen interacciones favorables con aminoácidos como TYR 249, ASP351, SER 280, LEU 232, algunos de los cuales son los encargados de la replicación celular, o pueden inducir a la apoptosis celular, necrosis o tener un efecto para detener la proliferación celular del cáncer.

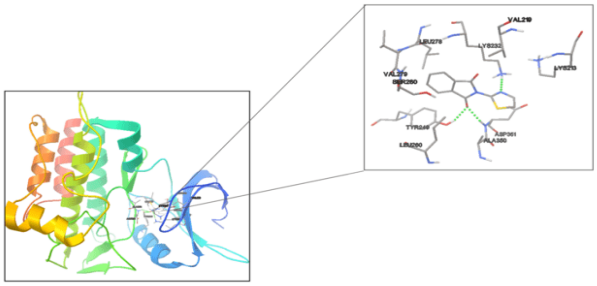


Figura 1. Representación de interacción ligando - receptor TGF-β del derivado 1 (2-(tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona)

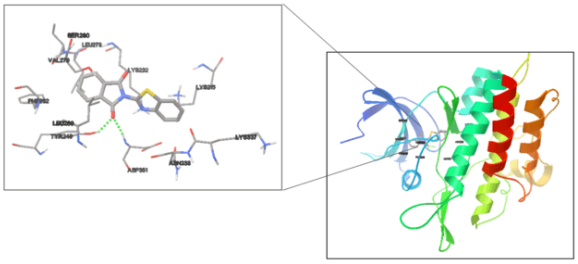


Figura 2. Representación de interacción ligando - receptor TGF-β del derivado 2 (2-(benzo[d]tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona)

Posteriormente, se realizó la síntesis de ambos compuestos utilizando 1 mmol de cada uno, en un matraz bola de fondo plano se agrega anhídrido ftálico disuelto en 20 ml de ácido acético, la reacción se agitó durante 10 minutos a una temperatura de 65-70°C y se agregó lentamente 2-aminobenzotiazol. La reacción se deja en reflujo durante 3 horas a 70°C. El procedimiento se repite con la reacción de 2-aminotiazol utilizando 1 mmol. En un paso posterior, se realizará la purificación de ambos compuestos.

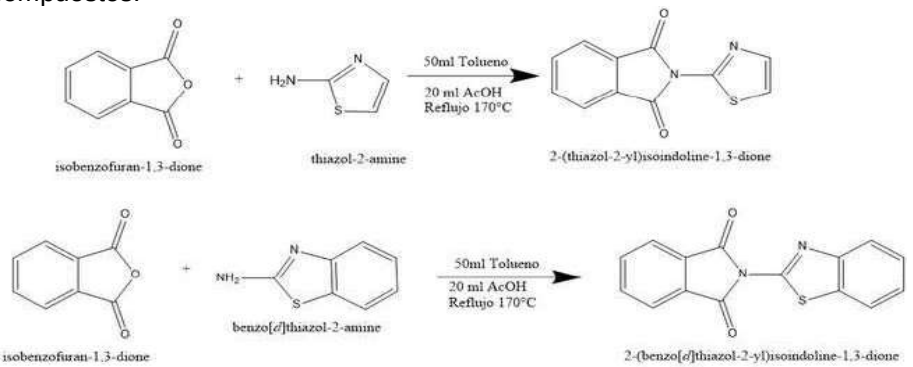


Figura 2. Síntesis química de 2-(benzo[d]tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona y 2-(tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona)

Los productos obtenidos de la reacción fueron monitoreados por HPLC, utilizando una columna Thermo C18 150 x 4.6 mm, fase móvil 90 – 10 acetonitrilo – agua 0.1 % TFA a una longitud de onda 215 nm, temperatura de columna 35 °C, tiempo de corrida 8 minutos. El siguiente cromatograma (Figura 3) nos permite ver el 2-aminobenzotiazol (reactivo inicial) a un tiempo de retención de 1.187 min, anhídrido ftálico (reactivo inicial) con un tiempo de retención de 1.832 min y a BID (producto deseado) con un tiempo de retención de 2.157 min.

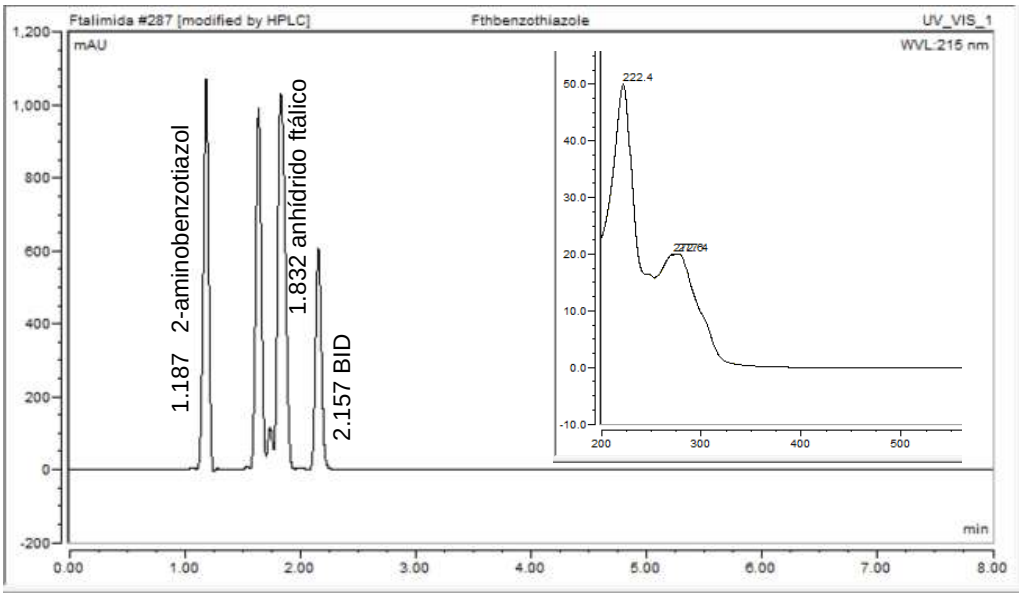


Figura 3. Cromatografía y espectro de UV-Vis de reacción de síntesis de 2-(benzo[d]tiazol-2-il)isoindolin-1,3-diona (BID).

3. CONCLUSIONES

Los derivados de ftalimida estudiados (BID y TID) fueron exitosamente sintetizados, aislados por cromatografía de columna y caracterizados por HPLC-DAD y RMN. Los estudios computacionales muestran que los compuestos son buenos candidatos y viables para ser estudiados en pruebas biológicas. El enfoque de acoplamiento molecular (docking) se puede emplear en varios pasos del diseño e identificación de fármacos para enfermedades infecciosas y cáncer. Sin embargo, los resultados de la metodología por docking requieren ser confirmados con un enfoque experimental antes de convertirlos en un uso práctico.

4. REFERENCIAS

1. Abdulrahman H, Mohammed H, Lina A. Al-Ani, Ahmad M, Hashim N, Wageeh A. Yehye, "Synthesis of Phthalimide Imine Derivatives as a Potential Anticancer Agent", Journal of Chemistry, vol. 2020, Article ID 3928204, 13 pages, 2020. https://doi.org/10.1155/2020/3928204
2. Madera Anaya, M.V., Moneriz Pretell, C.E., & Suárez Causado, A.. (2016). Implicaciones moleculares del Factor de crecimiento Transformante Beta (TGF-β) en el desarrollo de las fisuras labiopalatinas. Avances en Odontoestomatología, 32(5), 251-258. Recuperado en 30 de junio de 2022, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852016000500003&lng=es&tlng=es.
3. Othman, I., Gad-Elkareem, M., El-Naggar, M., Nossier, E. S., & Amr, A. (2019). Novel phthalimide based analogues: design, synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 34(1), 1259–1270. https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1637861
4. FERREIRA, PAULO MICHEL PINHEIRO et al. Cytotoxic and toxicological effects of phthalimide derivatives on tumor and normal murine cells. (2015) Anais da Academia Brasileira de Ciências [online]. 313-330. https://doi.org/10.1590/0001-3765201520130345.
5. Aliabadi, A., Mohammadi-Farani, A., Hosseinzadeh, Z., Nadri, H., Moradi, A., & Ahmadi, F. (2015). Phthalimide analogs as probable 15-lipoxygenase-1 inhibitors: synthesis, biological evaluation and docking studies. Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, 23(1), 36. https://doi.org/10.1186/s40199-015-0118-5

Epoxidación enzimática de ácidos grasos vegetales y su aplicación como plastificante de PLA

David Chávez-Flores[a*], Alejandro Vega-Ríos [b], Alejandro Camacho-Dávila[a], Víctor Hugo Ramos-Sánchez[a], y Alejandro Bugarin[c]

[a] Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Chihuahua, Chih., México 31125.
[b] Centro de Investigación en Materiales Avanzados, Complejo Industrial Norte, Chihuahua, Chih., México, 31136.
[c] Department of Chemistry & Physics, Florida Gulf Coast University, Fort Myers, Florida, United States, 33965.

Palabras clave: *biocatalizador, biodiesel, química verde, plastificante, biopolímero*

1. INTRODUCCIÓN

Es bien sabido que los plastificantes derivados del petróleo están causando continuos problemas ambientales y de salud. Recientemente, los ésteres metílicos de ácidos grasos (FAME), también conocidos como biodiésel, surgieron como alternativas sustentables para producir epóxidos que pueden ser utilizados como plastificantes más verdes. En este sentido, la catálisis enzimática ha surgidó como una alternativa ideal para la epoxidación de biodiesel debido a los altos rendimientos observados y la pureza de los aductos. El estudio presente empleó la lipasa de *Candida antarctica* como biocatalizador para epoxidar FAME de aceite de semilla de uva (GSO). Epóxidos recién preparados se estudiaron FAME de semilla de uva (EGSFA) como plastificantes mezclados con poli(ácido láctico) (PLA).

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se desarrolló una metodología para la transesterificación química de GSO, con metóxido de potasio, logrando un rendimiento del 96%, mientras que la epoxidación catalizada con enzimas proporcionó el esperado EGSFA con un rendimiento del 99 % (Figura 1).

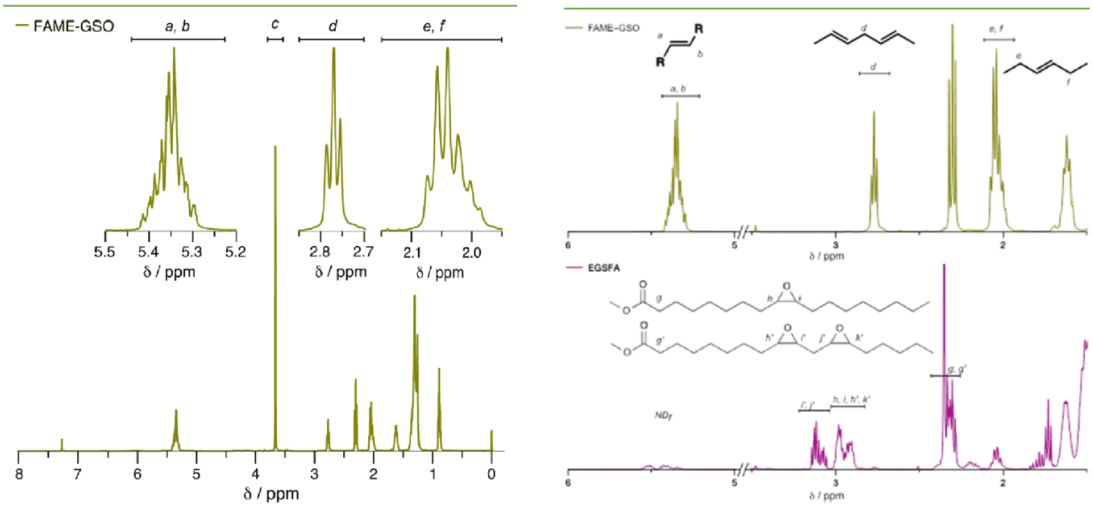


Figura 1. Espectros ^{1}H NMR. (Derecha) metil esteres de ácidos grasos de aceite de UVA, (Izquierda) epóxidos de metil esteres de ácidos grasos de aceite de UVA.

Según el análisis mecánico dinámico (DMA), las nuevas mezclas exhibieron un alargamiento significativo en comparación con el PLA. Además, el módulo de Young de PLA disminuyó de 1,23 a 1,10 GPa, lo que indica una mejor rigidez, Figura 2. El presente estudio también exploró la relación entre EGSFA y FAME–GSO y su efecto sobre las propiedades mecánicas y térmicas del PLA. Finalmente, las propiedades mecánicas y térmicas de PLA/EGSFA y de las mezclas de FAME–GSO se analizaron mediante análisis gravimétrico térmico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC). Los datos adquiridos muestran claramente que las formulaciones basadas en el contenido de EGSFA, específicamente al 0,70% en peso, tienen propiedades superiores al PLA puro. Por ejemplo, el módulo de Young fue de 2,2 y 1,2 GPa para la mezcla y el PLA, respectivamente. Sobre la base de los resultados, EGSFA y FAME–GSO tiene atributos de plastificante primario y secundario, respectivamente.

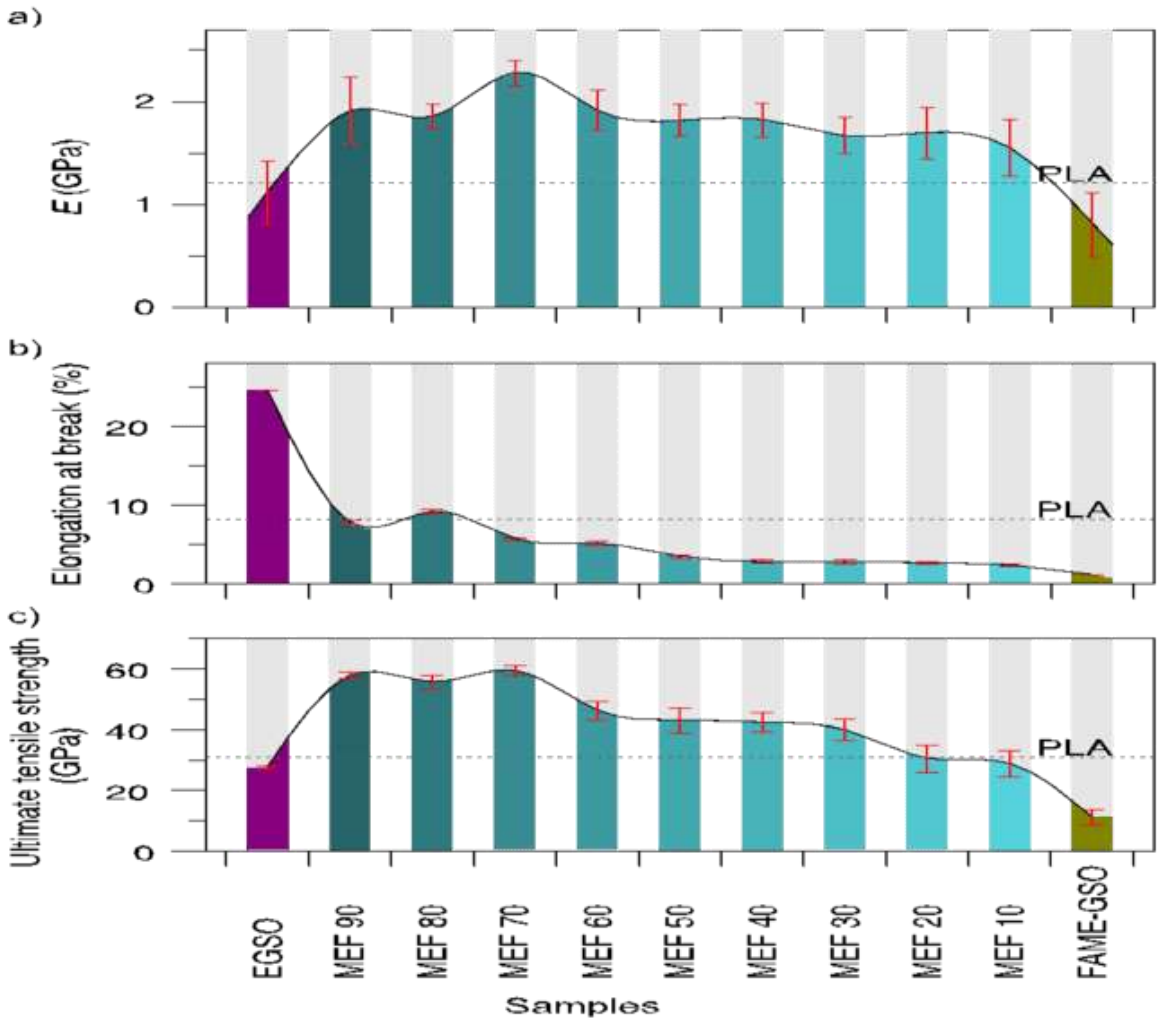


Figura 2. Propiedades mecánicas de las mezclas PLA-EGSFO, PLA-MEF (EGSFO + FAME-GSO) y PLA/FAME-GSO. a) módulo de Young (E); b) Elongación al quiebre (%); c) Resistencia a la tracción.

3. CONCLUSIONES

La epoxidación quimioenzimática del ácido graso de semilla de uva ésteres metílicos o biodiésel utilizando la lipasa B de Cándida antárctica como biocatalizador se desarrolló con éxito, alcanzando conversiones de 96.678 ± 0.425% al utilizar un sistema bifásico tolueno/agua a 45 ° C con 1 mL de H2O2 30%. El mecanismo

propuesto describe cómo el catalizador de la lipasa la tríada puede epoxidar fácilmente el FAME-GSO insaturado. Los adición de 1, 5 y 20% en peso (1%—99% EGSFA/FAME—GSO mezcla) por peso de EGSFA reduce el módulo elástico de PLA de 1,230 ± 0,182 a 1,116 ± 0,404, 1,220 ± 0,162 y 1,109 ± 0,099 GPa, respectivamente. Sobre la base de los resultados descrito aquí, podemos concluir que EGSFA, en baja concentración y diluido en FAME—GSO, se puede utilizar como plastificante para mejorar la rigidez y fragilidad del PLA. Además, EGSFA y FAME—GSO tienen primaria y atributos del plastificante secundario, respectivamente. el significativo propiedades mecánicas y térmicas del 99 % en peso de PLA—1 % en peso (EGSFA + FAME-GSO) se obtienen por encima de un contenido de 0,70 % en peso de EGSFA.

4. REFERENCIAS

1. Dalmolin, I.; Mazutti, M. A.; Batista, E. A. C.; Meireles, M. A. A.; Oliveira, J. V. Chemical Characterization and Phase Behaviour of Grape Seed Oil in Compressed Carbon Dioxide and Ethanol as Co- Solvent. J. Chem. Thermodyn. 2010, 42 (6), 797—801.

2. De Haro, J. C.; Izarra, I.; Rodríguez, J. F.; Pérez, A.; Carmona, M. Modelling the Epoxidation Reaction of Grape Seed Oil by Peracetic Acid. J. Cleaner Prod. 2016, 138, 70—76.

3. Singh, G.; Mohapatra, S. K.S.; Ragit, S.; Kundu, K. Optimization of Biodiesel Production from Grape Seed Oil Using Taguchi's Orthogonal Array. Energy Sources, Part A 2018, 40 (18), 2144—2153.

4. Lehnen, D. R.; Guzatto, R.; Defferrari, D.; Albornoz, L. L.; Samios, D. Solvent-Free Biodiesel Epoxidation. Environ. Chem. Lett. 2014, 12 (2), 335—340.

Análisis *in silico* de propiedades de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicológicas (ADMET) de derivados de quinazolinas.

Diego I Figueroa-Figueroa, **Angélica Lechuga-Millán**, Francisco Hernández-Luis.

Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, 04510, México.
Correo electrónico: franher@comunidad.unam.mx

Palabras clave: *farmacocinética, quinazolina, ligando, acoplamiento molecular.*

1. INTRODUCCIÓN

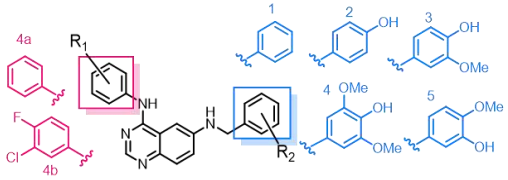
Los métodos de diseño de fármacos asistidos por computadora (DIFAC), desempeñan un papel importante en las primeras etapas del proceso de descubrimiento de fármacos.[1] El acoplamiento molecular, la predicción de las propiedades farmacocinéticas y toxicológicas (ADME/Tox) y el cálculo de descriptores moleculares, tres tecnologías de diseño de fármacos asistidas por computadora, han cobrado especial interés durante las últimas décadas ya que agilizan la investigación del descubrimiento de fármacos, al tiempo que se reducen los costos y se aumentan las probabilidades de éxito. Algunos reportes indican que el 40% de los fracasos en el desarrollo de fármacos en etapas clínicas, se debe principalmente a malas propiedades ADME/Tox.[2] Por ello, es necesario realizar un seguimiento a estas propiedades a la vez que se optimizan las moléculas para evitar el fracaso en etapas posteriores. Además, las reglas de Lipinski[3] y Veber[4] son criterios ocupados en muchas publicaciones para determinar si una molécula cumple con ciertos descriptores hallados en la mayoría de los fármacos actuales.

Entre las propiedades más importantes para el diseño de fármacos se encuentra la lipofilicidad, cuantificada mediante un descriptor denominado *coeficiente de partición n-octanol/agua* ($\log P_{o/w}$). La lipofilia de las sustancias afecta la permeabilidad a través de las membranas. El aumento en la lipofilia puede disminuir la permeabilidad, mientras que las sustancias hidrofílicas no pueden difundirse pasivamente a través de ellas.[5] Existen diversas formas de determinar tanto de manera teórica, como de manera experimental

Uno de los problemas al diseñar moléculas con una cantidad considerable de anillos aromáticos, es su posible unión al canal de potasio dependiente de voltaje (hERG), relacionado con la mayoría de las arritmias cardíacas causadas por fármacos.[6] En un estudio reciente, se obtuvo un cocristal de hERG con astemizol (un potente bloqueador de hERG).[7] Sin embargo, la estructura del astemizol no está presente dentro de las coordenadas 3D, por lo que resulta necesario hallar el modo de unión reportado para predecir la unión de otras moléculas a este canal.

Recientemente, un conjunto de quinazolinas fueron diseñadas y evaluadas como potenciales agentes citotóxicos en distintas líneas celulares de cáncer (**Figura 1**);[8] sin embargo, es escasa la información que se tiene acerca de sus propiedades ADME/Tox. Por ello, en este trabajo se desarrollaron distintas estrategias para conocer más sobre sus propiedades antes mencionadas, así como su posible unión a hERG.

Figura 1. Derivados de quinazolina analizados.

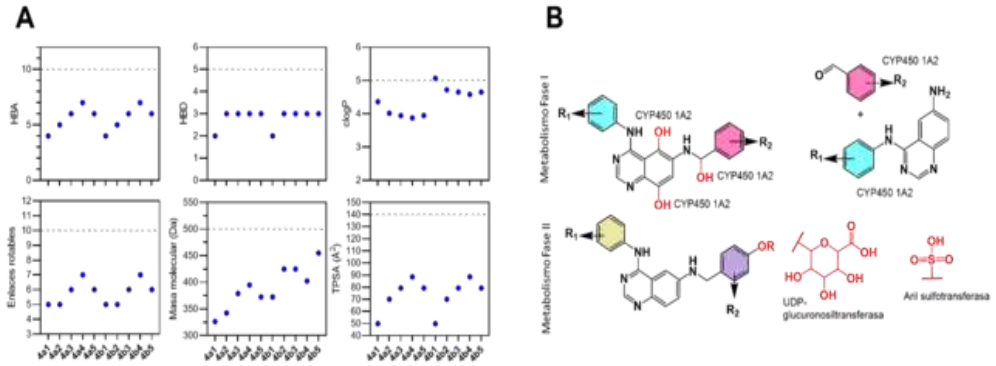


Mediante el uso de plataformas accesibles para cálculo de descriptores moleculares, así como del perfil ADME/Tox; y de técnicas de acoplamiento molecular; se estimarán parámetros de absorción, distribución, metabolismo, excreción, toxicidad y unión a hERG de compuestos derivados de quinazolina.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se muestra en la **Figura 2A**, las 10 moléculas analizadas cumplen en general con las reglas de Lipinski y Veber. La molécula **4b1** posee un clogP ligeramente superior al recomendado por Lipinski. Con el servidor BioTransformer 3.0 se identificaron las principales modificaciones de fase I donde las enzimas del sistema de citocromo P450, particularmente CYP1A2, llevan a cabo la hidroxilación en la posición 5 y 8 de la quinazolina, también para el caso de las moléculas **4a1-5** y **4b1** se llevan a cabo reacciones de epoxidación; las moléculas **4a3-4** y **4b3-5** sufren reacciónes de *O*-desalquilación en la porción aromática de la posición 6 de la quinazolina; mientras que todas las moléculas pasan por una *N*-desalquilación liberando a la quinazolina con una amino libre en posición 6 y el respectivo aldehído, mecanismo previamente descrito.[13] (**Figura 2B**) Las enzimas UDP-glucuronosiltransferasa y arilsulfotransferasa llevan a cabo las modificaciones de fase II, con glucuronidación y sulfonación, principalmente en las moléculas que poseen un hidroxilo en posición 4 del sustituyente tipo bencilamino de la quinazolina. Con la información recabada en estos estudios, se concluyó una base de datos de las moléculas analizadas o bien una *quimioteca*, con sus respectivas propiedades fisicoquímicas, así como de datos de su perfil ADME.

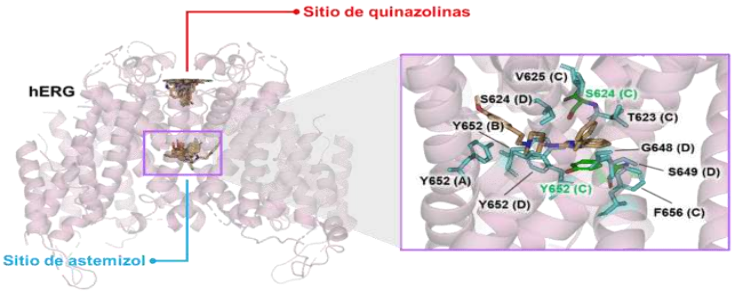
Figura 2. (A) Propiedades y descriptores predichos de las quinazolinas analizadas. Con una línea discontinua se muestran los límites aplicables a la regla de Lipinski. HBA: Aceptores de puente de Hidrógeno; HBD: Donadores de puente de hidrógeno; clogP: coeficiente de partición octanol/agua calculado; TPSA: Área topológica superficial polar. (B) Principales reacciones de biotransformación de los derivados de quinazolina analizados. En rojo se muestran las modificaciones realizadas por distintos sistemas enzimáticos.



Con el fin de verificar que los datos calculados de logP son congruentes, se realizó la determinación experimental de uno de los compuestos. Una versión modificada, con respecto a aquella ocupada por otros autores para la determinación del logP experimental, fue desarrollada durante este trabajo.[14] Se utilizó la molécula **4b5** y para validar el método se utilizó vainillina, el valor de logP experimental fue de 2.125±0.090 y 1.278±0.049, respectivamente. El logP experimental de la vainillina coincide con el reportado en la literatura (1.21); sin embargo, el de **4b5** varía mucho con respecto al calculado en DataWarrior (4.65). Esto se debe a que la quinazolina poseé por lo menos, cuatro equilibrio ácido-base, los cuales afectan la determinación del logP. Además de que el medio acuoso se encontraba en valores de pH ácidos (4.5). Se propone, para futuros ensayos, realizar la determinación en un buffer a un pH fijo. Estudios de acoplamiento molecular fueron utilizados para elucidar la posible cardiotoxicidad de los derivados de quinazolina, al analizar la unión de los compuestos de interés en hERG. Se realizaron 10 corridas con el software AutoDock Vina, acoplando simultáneamente cada una de las quinazolinas (**4a1**-**4b5**) con el astemizol. Lo novedoso de esta metodología es que es

posible determinar quién se une preferentemente al sitio de bloqueo, algo parecido a un ensayo de competencia. Como se observa en la **Figura 4**, el sitio de unión de las quinazolinas es diferente al sitio de unión del astemizol, por lo tanto, los compuestos de interés no presentan el mecanismo de cardiotoxicidad del astemizol al interactuar en un sitio diferente al de este inhibidor.

Figura 4. Acoplamiento molecular de los derivados de quinazolina en el canal de potasio hERG en competencia con astemizol (cuadro morado).



3. CONCLUSIONES

El cálculo de descriptores moleculares indica que ninguno de los compuestos analizados viola las reglas de Lipinski; particularmente, el logP de los compuestos se encuentra dentro del intervalo óptimo. La predicción del metabolismo de los compuestos arroja alertas únicamente para aquellos compuestos con anillos de fenilo sin sustituyentes. La determinación experimental de logP indica que la molécula 4b5 a pH 4.5, tiene un logP que no sale de las reglas de Lipinski. Finalmente, el acoplamiento molecular en el canal de potasio hERG muestra que los derivados de quinazolina no son cardiotóxicos por el mecanismo de acción del astemizol.

4. REFERENCIAS

1. Leelananda, S. P. & Lindert, S. Computational methods in drug discovery. *Beilstein J. Org. Chem.* **12**, 2694–2718 (2016).
2. Durán-Iturbide, N. A., Díaz-Eufracio, B. I. & Medina-Franco, J. L. In Silico ADME/Tox Profiling of Natural Products: A Focus on BIOFACQUIM. *ACS Omega* **5**, 16076–16084 (2020).
3. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. & Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **64**, 4–17 (2012).
4. Veber, D. F. *et al.* Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **45**, 2615–2623 (2002).
5. Lagorce, D., Douguet, D., Miteva, M. A. & Villoutreix, B. O. Computational analysis of calculated physicochemical and ADMET properties of protein-protein interaction inhibitors. *Sci. Rep.* **7**, 46277 (2017).
6. Danker, T. & Möller, C. Early identification of hERG liability in drug discovery programs by automated patch clamp. *Front. Pharmacol.* **5**, 1–11 (2014).
7. Asai, T. *et al.* Cryo-EM Structure of K+-Bound hERG Channel Complexed with the Blocker Astemizole. *Structure* **29**, 203-212.e4 (2021).
8. Figueroa-Figueroa, D. I. Síntesis y evaluación biológica de derivados de quinazolina diseñados como potenciales agentes citotóxicos y moduladores de la actividad de dianas biológicas de importancia terapéutica. *Tesis* (Universidad Nacional Autónoma de México, 2021).
9. Daina, A., Michielin, O. & Zoete, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.* **7**, 42717 (2017).
10. Sander, T., Freyss, J., von Korff, M. & Rufener, C. DataWarrior: An Open-Source Program For Chemistry Aware Data Visualization And Analysis. *J. Chem. Inf. Model.* **55**, 460–473 (2015).
11. Wishart, D. S. *et al.* BioTransformer 3.0—a web server for accurately predicting metabolic transformation products. *Nucleic Acids Res.* 1–9 (2022) doi:10.1093/nar/gkac313.
12. Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F. & Forli, S. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *J. Chem. Inf. Model.* **61**, 3891–3898 (2021).
13. Bonn, B., Masimirembwa, C. M., Aristei, Y. & Zamora, I. The Molecular Basis of CYP2D6-Mediated N -Dealkylation: Balance between Metabolic Clearance Routes and Enzyme Inhibition. *Drug Metab. Dispos.* **36**, 2199–2210 (2008).
14. Rothwell, J. A., Day, A. J. & Morgan, M. R. A. Experimental determination of octanol-water partition coefficients of quercetin and related flavonoids. *J. Agric. Food Chem.* **53**, 4355–4360 (2005).

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUCLEÓTIDOS FOSFORILADOS COMO POSIBLES INHIBIDORES ANTIDIABÉTICOS Y DEL SARS-COV-2

Osvaldo León de la Cruz, María Guadalupe Ramírez Sotelo, Ángel Zamudio Medina, Mónica Irlanda García Aranda.

Av. Acueducto, La Laguna Ticoman, Gustavo A. Madero, 07340 Ciudad de México, CDMX, oleond2100@alumno.ipn.mx; gramirez55120@gmail.com; jazamudiom.@ipn.mx; mgarciaa@ipn.mx

Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología del Instituto Politécnico Nacional.

Palabras clave: *Nucleótidos, Fosforilados, Análogos.*

INTRODUCCIÓN

Los análogos nucleótidos son moléculas que actúan como terminadores de la cadena durante la síntesis de DNA y ARN viral. Una vez que se produce la fosforilación por medio de las quinasas celulares o virales respectivamente los análogos nucleótidos van a ser considerados como una unidad más en las reacciones de polimerización compitiendo con los nucleótidos naturales. Este proceso va evitar el desarrollo de la replicación viral.[1,2] En la siguiente figura 1 se observa la estructura general de los nucleótidos.

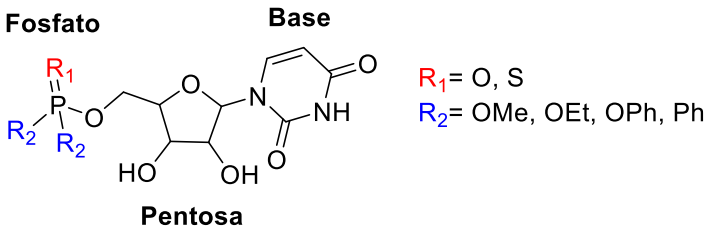


Figura 1. Estructura general de un análogo nucleótido

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se procedió a realizar la síntesis de análogos de nucleótidos fosforilados en base a los siguientes fármacos aprobados por la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA).[3] Estos se pueden observar en la siguiente figura 2.

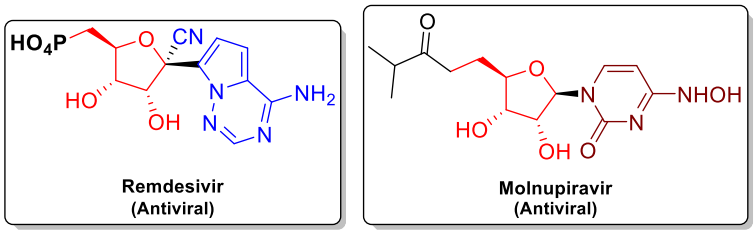


Figura 2. Fármacos de referencia

Se realizó la síntesis de los derivados lograndose obtener rendimientos moderados en la primera síntesis realizada a partir de la uridina como nucleótido de partida, dando como resultado hasta el momento la fosforilación con cloruro de dimetil clorotiofosfato.[4] Posteriormente se analizó por RMN como se puede observar en la siguiente figura 3.

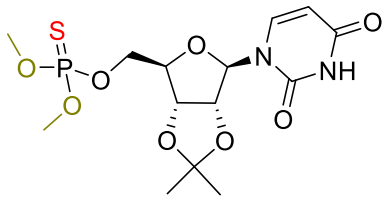
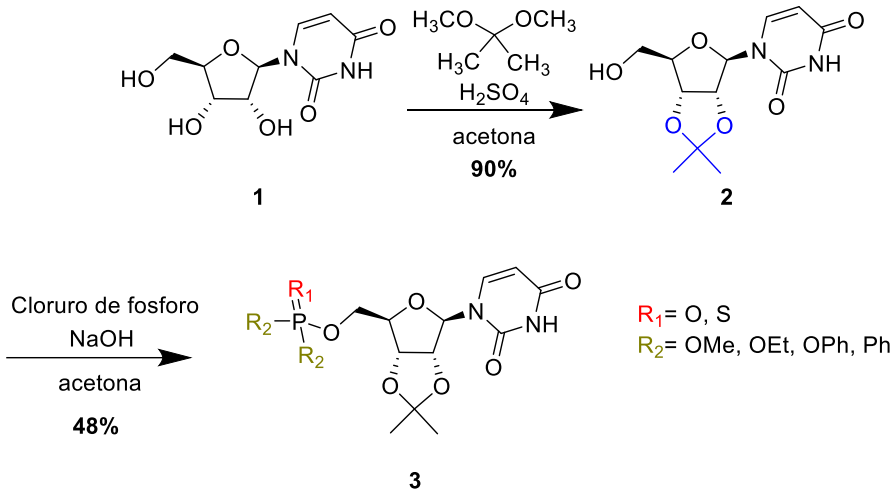


Figura 3. Derivado fosforilado con O-dietil clorotiofosfato

La ruta que de síntesis que se está siguiendo es la siguiente en la cual primeramente se lleva a cabo la protección de los hidroxilos 2 y 3 de la pentosa con 2,2 dimetoxipropano en medio ácido el cual da un rendimiento bueno del 90%. Posteriormente se realizó la fosforilación con dimetil clorotiofosfato obteniendo un rendimiento del 48%, Esquema 1. Este es el mismo procedimiento que se plantea realizar para las siguientes fosforilaciones.



Esquema 1. Síntesis de análogos nucleótidos

Una vez sintetizados y caracterizados respectivamente, se procederá a realizarse ensayos in silico e in vitro en el kit Parallel Artificial Membrane Permeability Assay (PAMPA) para evaluar la permeabilidad celular.

Por otra parte, como segundo objetivo se plantean evaluar los derivados obtenidos como potenciales moléculas antidiabéticas en ratas a diferentes concentraciones midiendo el efecto hipoglucemiante por medio de un glucómetro. Ver figura 4.

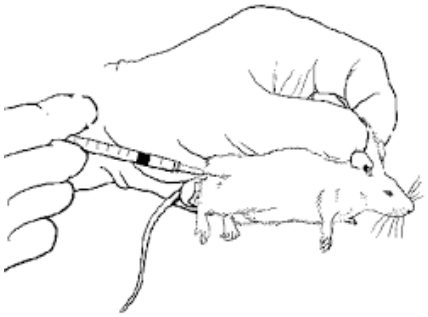


Figura 4. Pruebas biológicas en ratas

CONCLUSIONES

- Hasta el momento se ha realizado la síntesis del derivado 3 el cua lpresenta la unión con un fosforo (dimetil clorotiofosfato). Esta molécula fue confirmada por RMN.
- Una que se obtengan los siguientes derivados se procederá a realizar las pruebas de permeabilidad, así como las pruebas biológicas para medir el efecto hipoglucémico.

REFERENCIAS

1. De Clercq E and Neyts J. Antiviral agents acting as DNA or RNA chain terminators. Handb Exp Pharmacol 2009; 189: 53–84
2. Reidy K. (2020), World Health Statistics, World Health Organization. New York United States, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332070/9789240005105-eng.pdf.
3. Suxiang C.; Nabayeth S. y Rakesh N. Antisense Oligonucleotides As Potential Therapeutics for Type 2 Diabetes. 2020 00, 00.
4. Elham Z.; Mahrokh J. Review on molnupiravir as a promising oral drug for the treatment of COVID-19. Medicinal Chemistry Research (2022) 31:232–243.

Síntesis de benzotriazolil-oxadiazoles α,β-insaturados vía microondas y determinación de sus propiedades fotofísicas

Gregorio H. Villarreal Quiroga*, Zuleyma Martínez Campos, Israel A. López Hernández, Susana Thelma López Cortina, Perla Elizondo Martínez, Eugenio Hernández Fernández**.

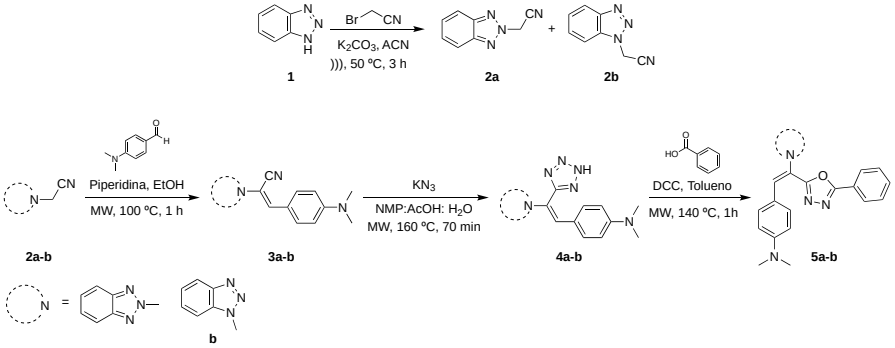
Universidad Autónoma de Nuevo León, UANL, Facultad de Ciencias Químicas, Av. Universidad S/N, Ciudad Universitaria, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, C. P. 66455, México. *humberto.villarrealqrg@uanl.edu.mx
**eugenio.hernandezfr@uanl.edu.mx

Palabras clave: *Benzotriazol, oxadiazol, luminiscencia, microondas.*

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el diseño y síntesis de nuevos materiales ha sido de gran interés. En particular los materiales orgánicos fluorescentes se han utilizado en la generación de bioimágenes,[1] en la construcción de diodos emisores de luz orgánicos (OLED),[2] como sensores de especies químicas en solución,[3,4] entre otros. En la literatura se ha reportado que la incorporación de heterociclos aromáticos, como benzotriazol u oxadiazol, han sido ampliamente utilizados para obtener moléculas luminiscentes.[5,6]

En el presente trabajo se planteó la síntesis de dos nuevos benzotriazolil-oxadiazoles α,β-insaturados **5a** y **5b** vía microondas (**Esquema 1**), su caracterización estructural y la determinación de sus propiedades fotofísicas.



Esquema 1. Diagrama de síntesis de benzotriazolil-oxadiazoles α,β-insaturados.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la síntesis de los compuestos **5a** y **5b** se diseñó una ruta de síntesis de cuatro pasos. En la primera reacción se mezcló benzotriazol, bromoacetonitrilo, carbonato de potasio (K_2CO_3) y acetonitrilo. La mezcla se hizo reaccionar en ultrasonido a 50 ºC por 3 horas. Terminado el tiempo de reacción, el crudo se purificó por cromatografía en columna, obteniendo los compuestos **2a** y **2b**, como sólidos blancos, con rendimiento químico de 25% y 75%, respectivamente.

Para el siguiente paso de reacción, se mezcló el compuesto **2a** o **2b** con 4-(dimetilamino)benzaldehído, piperidina y etanol absoluto. La reacción se llevó a cabo a 100 ºC por 60 min bajo irradiación de microondas. Se obtuvieron los compuestos **3a** y **3b**, como sólidos naranja y amarillo y con rendimiento químico de 85% y 79%, respectivamente. Se compararon los compuestos **2** y **3** con los reportados por Hernández-Fernández, E. y colaboradores en 2021[7] obteniéndose resultados similares.

Para la síntesis de los compuestos **4a** y **4b** se siguió el método propuesto por Gutmann, B. y colaboradores en 2010[8]. En esta reacción, los compuestos **3a** o **3b** se hicieron reaccionar con azida de potasio (KN_3), utilizando como disolventes una mezcla de *N*-metil-2-pirrolidona/ácido acético glacial/agua (5:2:3 v/v). La reacción se llevó a cabo a 160 ºC por 70 min. Se obtuvieron sólidos de color naranja con rendimiento químico de 15% y 35%, respectivamente. Los compuestos se caracterizaron por RMN-^{1}H (**Figura 1**), FT-IR y EMAR para confirmar su estructura.

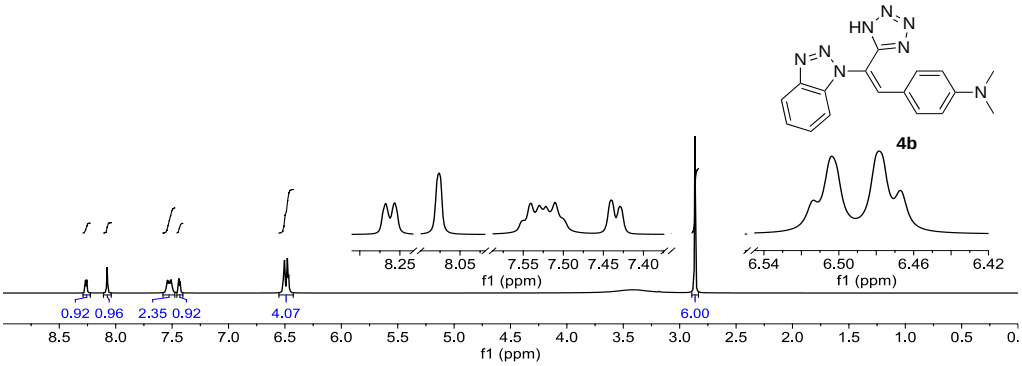


Figura 1. Espectro RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 700 MHz) del compuesto **4b**.

Para el último paso de la síntesis, se hicieron reaccionar los tetrazoles **4a** o **4b** con ácido benzoico, DCC en tolueno como disolvente. La reacción se llevó a cabo a 140 ºC por 1 h utilizando irradiación de microondas. Los compuestos **5a** y **5b** se obtuvieron como sólidos naranja y amarillo con rendimiento químico de 20% y 59% respectivamente. Los compuestos se caracterizaron por RMN-^{1}H (**Figura 2**), FT-IR y EMAR para confirmar su estructura.

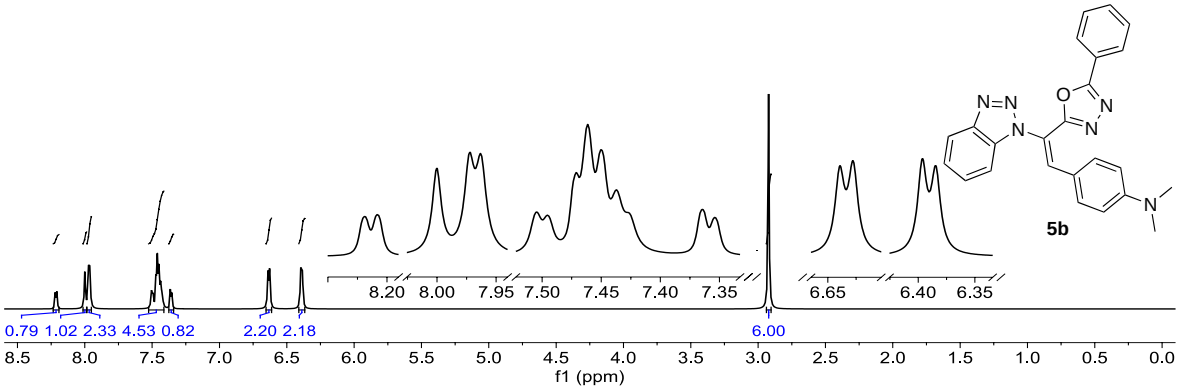


Figura 2. Espectro RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 700 MHz) del compuesto **5b**.

Una vez obtenidos los compuestos **5a** y **5b**, se determinaron las propiedades fotofísicas en solución utilizando acetonitrilo (**Tabla 1**). Como se puede observar en la **Figura 3a** los compuestos absorben en la región visible debido a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$. El compuesto **5a** tiene una banda de absorción desplazada hacia el rojo comparado con el compuesto **5b**, lo cual podría deberse a una mayor deslocalización de los electrones. En el espectro de emisión (**Figura 3b**) se puede observar que la banda de emisión del compuesto **5a** está desplazada hacia el rojo, la cual podría ser atribuida a una mayor estabilidad en la deslocalización de los electrones en el sistema D-π-A. Por esta mayor estabilidad, se puede observar un mayor desplazamiento Stokes en el compuesto **5a**.

Tabla 1. Propiedades fotofísicas de los compuestos **5a** y **5b**.

Compuesto	λ_{abs} (nm)	ε (10^4 $M^{-1}cm^{-1}$)	λ_{ex} (nm)	λ_{em} (nm)	SS (nm)
5a	408	2.79	413	534	126
5b	404	2.92	413	505	101

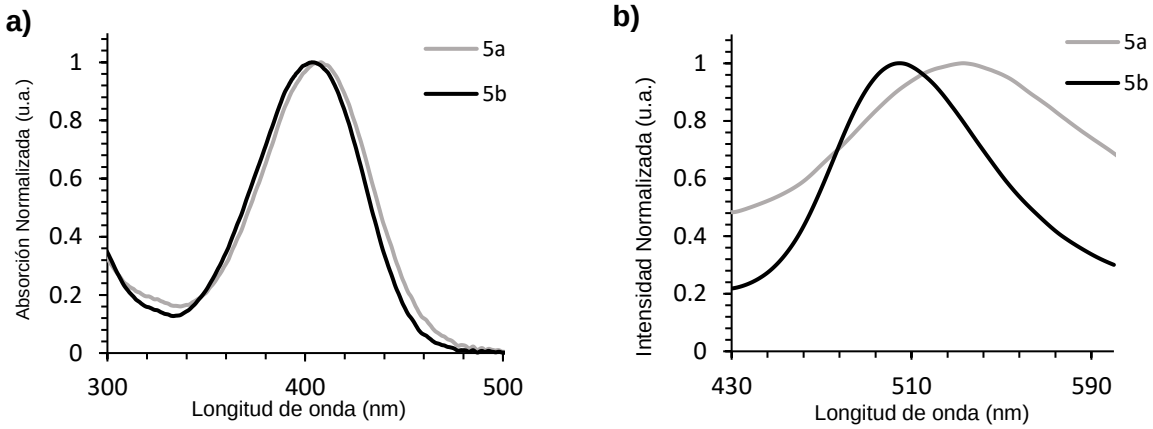


Figura 3. Espectro de a) absorción y b) emisión de los compuestos **5a** y **5b** en acetonitrilo

3. CONCLUSIONES

Se lograron sintetizar los compuestos **5a** y **5b** vía microondas y se confirmó la estructura de los compuestos por IR, RMN-^{1}H y EMAR. Las propiedades fotofísicas de ambos compuestos se determinaron utilizando la espectroscopía de UV-Vis y Fluorescencia. Basados en los resultados obtenidos, se propone la potencial aplicación de los compuestos como sensores de metales por medio de espectroscopía de fluorescencia.

4. REFERENCIAS

1. Ortega-Villarreal, A. S. et al. *RSC Adv.* **2019,** 9, 8759–8767.
2. Pu, Y. R.; Chen, Y. *J. Lumin.* **2016**, 170, 127–135.
3. Li, Q. et al*. Dye. Pigment.* **2019**, 161, 389–395.
4. Li, Y. et al. *Sensors Actuators, B Chem.* **2020**, 319, 1–12.
5. Li, Q.; Qian, Y. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2017**, 336, 183–190.
6. Wang, Y.; Liu, S.; Chen, H.; Liu, Y.; Li, H. *Dye. Pigment.* **2017**, 142, 293–299.
7. Hernández-Fernández, E. et al. *Dye. Pigment.* **2021**, 189, 1–10.
8. Gutmann, B.: Roduit, J. P.; Roberge, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, 49, 7101–7105.

Síntesis y caracterización de derivados terpénicos de ftalimida y su estudio en el acoplamiento molecular a las enzimas COX-2.

Sergio A. Ochoa Casas[a], Héctor M. Heras Martínez[a], Ángel G. Espino Ávila[a], Reyna Guadalupe[a], Víctor H. Ramos-Sánchez[a], Ximena Castro Reyes[a], David Chávez-Flores[a]*.

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito No.1 Campus Universitario, Chihuahua, Arboledas, Chihuahua 31125, Apartado Postal 669, México. Correo: a349095@uach.mx.

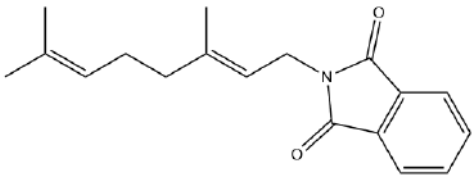
Palabras clave: *ftalimida, acoplamiento molecular, COX-2, antiinflamatorio.*

1. INTRODUCCIÓN.

En los últimos años se han popularizado los estudios de nuevos agentes antiinflamatorios como los inhibidores selectivos de la enzima COX-2 obteniendo resultados hasta 800 veces más selectivos que los AINES tradicionales (R. González Pérez, et al 2002), además los inhibidores de la COX-1 generan problemas gastrointestinales, que si bien es cierto que se puede llegar a adaptar a dichos fármacos, mientras sucede este proceso se generan úlceras gástricas, por ello la gran importancia el desarrollar nuevos fármacos con alta selectividad y eficiencia. La ftalimida contiene en su estructura química un anillo y una imida lo que hace que tenga propiedades farmacóforas como, anticancerígeno, antimicóticas, ansiolíticas, analgésicos, anticonvulsivos (Ferreira et al, 2015) e inclusive propiedades antinflamatorias. En el presente proyecto se estudiam derivados de ftalimida como posibles candidatos para la inhibición de la enzima COX-2, esto debido a que como se mencionó anteriormente la ftalimida tiene en su estructura química sitios que pueden llegar a ser sitios activos farmacóforos. Un amplio número de reportes científicos demuestran que los compuestos terpénicos tienen buenas propiedades antiinflamatorias, es por eso que en este trabajo de investigación hemos desarrollado una síntesis ambientalmente amigable y un estudio computacional de los mismos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Se realizó la síntesis del (*E*)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl) isoindoline-1,3-dione con un rendimiento de hasta 96%, Figura 1. Mediante la reacción de Appel se llevó a cabo la síntesis del (*E*)-1-bromo-3,7-dimetilocta-2,6-dieno, Figura 2. En un matraz bola de fondo plano se disuelve ftalimida de potasio en 5 mL de THF, se agita durante 5 minutos y se agregó lentamente bromuro de geranilo, disuelto en 2 mL de THF. La reacción se agita durante 16 horas a 60 °C. Después de ese tiempo, se enfría a 0 °C, se realiza un lavado con acetato de etilo (3 x 10 mL) y una solución saturada de Na_2CO_3, se separa la fase orgánica y se evapora el acetato de etilo bajo presión reducida (Figura 3.).



(*E*)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)isoindoline-1,3-dione

Figura 1. Estructura química de geranil -ftalimida.

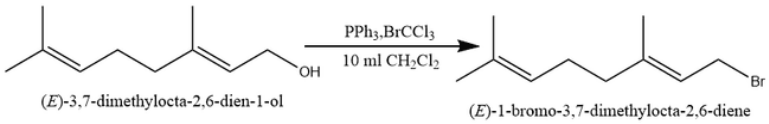


Figura 2. Reacción de Appel, síntesis de (*E*)-1-bromo-3,7-dimetilocta-2,6-dieno.

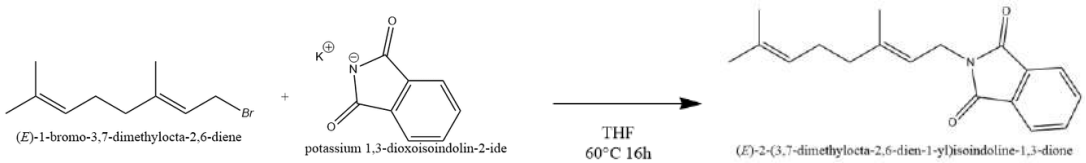


Figura 3. Reacción de (E)-1-bromo-3,7-dimetilocta-2,6-dieno con ftalimida de potasio.

Finalmente y después de una purificación del compuesto deseado por columna cromatografíca, este fue caracterizado por RMN y FTIR encontrando las señales esperadas para el compuesto en cada uno de las dos técnicas antes mencionadas, Figura 4.

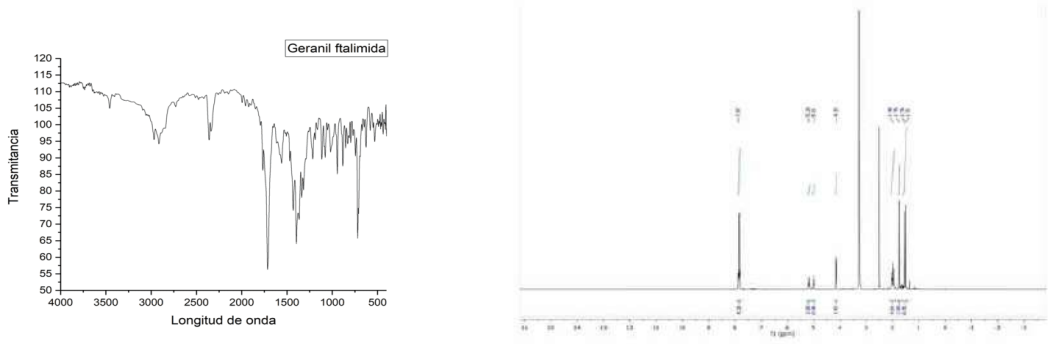


Figura 4. Espectro de IR y ^{1}H RMN de (E)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl) isoindoline-1,3-dione.

Utilizando el software Autodock 4.2 de acoplamiento molecular en la proteína COX-2 PDB: 5f19, en relación a los trabajos realizados por Smaranda Oniga 2017, identificando los aminoácidos en inhibición de prostaglandinas PGE_2 a través de la COX- 2 teniendo interacciones de puente de hidrogeno Arg120, Ser530, Met522 y Trp387, así como interacciones con Leu352, Val349, Leu359, Phe518, Gly526 y Ala527.

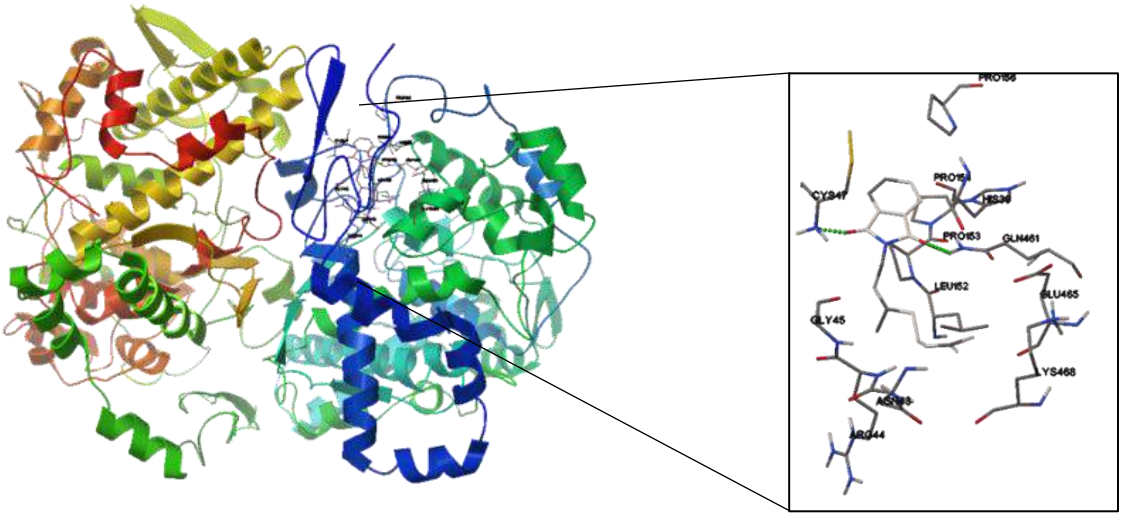


Figura 5. Complejo proteína-ligando (Geranil-ftalimida)

El docking se realizó para 3 compuestos: 1.- Geranil-ftalimida, 2.- Prenil-ftalimida, 3.- Farnesil-ftalimida, las interacciones fueron las siguientes esperando una comparación con los aminoácidos del sitio activo de la COX-2. Las energías de enlaces fueron las siguientes; Geranil-ftalimida: -8.55, Prenil-ftalimida: -7.23, Farnesil-ftalimida: -6.2.

3. CONCLUSIONES.

La metodología de síntesis resulto exitosa obteniendo el compuesto con un buen rendimiento. Además los resultados de Docking molecular, muestran la nula interacción de los derivados de ftalimida con el sitio activo de la COX-2, principalmente por su estructura química, pocos sitios aceptores y donadores de puente de hidrogeno, así como la rigidez en cuanto a sitios rotables, con ello se da un panorama a los estudios realizados por diferentes autores, donde los alcoholes terpenicos tienen relativo efecto antiinflamatorio, sin embargo, gracias a las predicciones en Docking, se puede atribuir a otros factores el efecto que estos puedan llegar a tener. Se pueden modificar las estructuras químicas estudiadas, para mejorar las interacciones intermoleculares, como grupos amino o sulfatos, también se puede probar para proteínas menos complejas como proteína beta-amiloide.

4. REFERENCIAS

1. *Seeliger, D. de Groot, BL. Análisis del sitio de acoplamiento y unión de ligandos con PyMOL y Autodock/Vina. J Comput Aided Mol Des.* ***2010****;24(5):417-422. doi:10.1007/s10822-010-9352-6.*
2. *Oniga, SD. Pacureanu L, Stoica CI. et al. Perfil de inhibición de la COX y estudios de acoplamiento molecular de algunos 2-(trimetoxifenil)-tiazoles. Molecules. 2017;22(9):1507. Published 2017 Sep 9. doi:10.3390/molecules22091507.*
3. *Aliabadi, A., Mohammadi-Farani, A., Hosseinzadeh, Z., Nadri, H., Moradi, A., & Ahmadi, F. (2015). Phthalimide analogs as probable 15-lipoxygenase-1 inhibitors: synthesis, biological evaluation and docking studies. Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, 23(1), 36. https://doi.org/10.1186/s40199-015-0118-5*

Síntesis, biosimulación y evaluación farmacológica *ex vivo* de bencimidazoles con efecto vasorrelajante

Abraham Gutiérrez-Hernández [a], José Luis Medina-Franco [b], Emanuel Hernández-Núñez [c], Gloria Ivonne Hernández-Bolio [c], Emanuel Gaona-Tovar [a], Samuel Estrada-Soto [a], Gabriel Navarrete-Vázquez [a].

[a] Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos; [b] Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México; [c] CINVESTAV Mérida. [a] **ghaa_ff@uaem.mx**

Palabras clave: *bencimidazoles, hipertensión, química computacional, efecto vasorrelajante,*

1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es una enfermedad multifactorial caracterizada por la elevación sostenida de la presión arterial sistólica, diastólica, o ambas con valores ≥ 130-139 / 80-89 mm de Hg.[1] Es uno de los factores de riesgo cardiovascular más prevalente en las sociedades modernas a nivel mundial.[2] A pesar de que el tratamiento antihipertensivo tiene una gran variedad de agentes terapéuticos, muchos de ellos carecen de eficacia y presentan efectos adversos que ponen en riesgo el apego al tratamiento.[3] En este proyecto se diseñaron una serie de compuestos con potencial efecto antihipertensivo que mantuvieran afinidad con el receptor AT_1 de angiotensina II, un blanco terapéutico involucrado en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que al antagonizar promueve la disminución de la presión arterial. Dentro de los compuestos agonistas se encuentran el Losartán y Telmisartán (**Figura 1**), profármacos que tienen un fragmento ácido (generalmente un tetrazol), y al metabolizarse en un segundo fragmento se genera otra porción ácida, una estructura privilegiada (imidazol, bencimidazol), un vinculador, y una región bifenílica.[4, 5, 6]

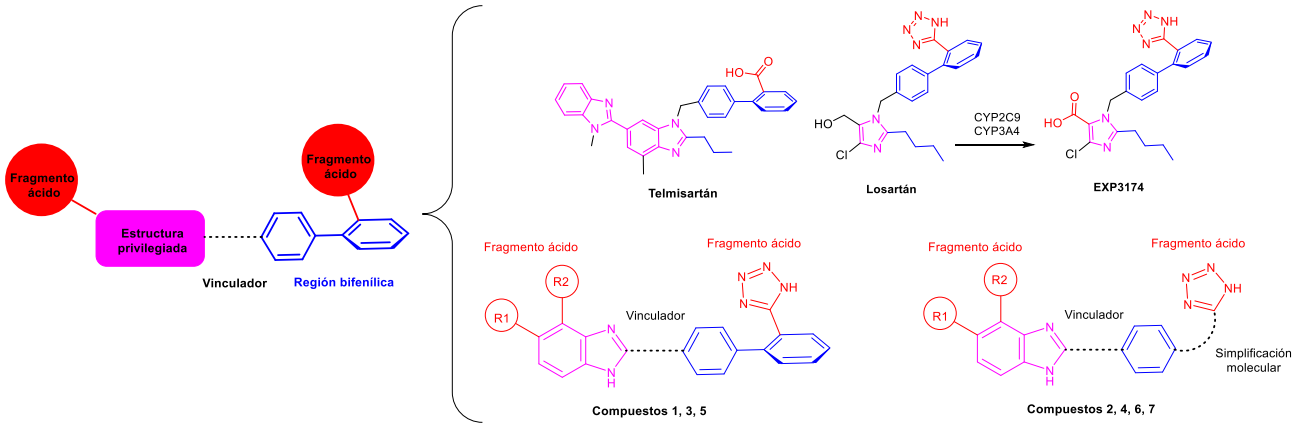


Figura 1. Farmacóforo de los antagonistas del receptor AT_1 de angiotensina II y estructura química de los compuestos propuestos

La consideración del diseño molecular para los compuestos propuestos (**Figura 1**) está fundamentada en el farmacóforo de los antagonistas del receptor AT_1 de angiotensina II. Se realizó una simplificación molecular del grupo bifenilo por un grupo fenilo con un espaciador flexible con la finalidad de disminuir el número de átomos pesados y por lo tanto la lipofilicidad. Los fragmentos ácidos están conformados por átomos o grupos funcionales de carácter ácido (isósteros) y se eligió al bencimidazol como estructura privilegiada. La ruta de síntesis química consistió en metodologías convencionales y novedosas en química orgánica (reactor de presión y temperatura controlada *MONOWAVE 50*®) mediante reacciones de condensación de Phillips, reacciones de Williamson, Schötten-Baumann y síntesis de tetrazoles a partir de materias primas comercialmente disponibles. La elucidación estructural de los precursores y compuestos finales se hizo mediante la asignación de las señales de los espectros de RMN (^1H, ^{13}C) y de espectrometría de masas (ionización por electrospray). La biosimulación se realizó empleando distintos servidores y programas quimioinformáticos que permitieron conocer los perfiles biofarmacéuticos, farmacocinéticos, farmacodinámicos y toxicológicos de cada uno de los compuestos propuestos con la finalidad de obtener *hits* computacionales seguros a través de un análisis de consenso

farmacológico; este último consiste en conjuntar cada uno de los resultados obtenidos por códigos de colores de acuerdo a la clasificación de los perfiles, siendo color rojo para un perfil poco satisfactorio, amarillo para perfiles satisfactorios y verde para perfiles muy satisfactorios.[7] La evaluación farmacológica del efecto vasorrelajante se efectuó en anillos de aorta aislada de rata para los compuestos a una concentración única de 10 μM utilizando noradrenalina como agente vasoconstrictor. La evaluación farmacológica para conocer la afinidad de los compuestos sobre el receptor AT_1 de angiotensina II se realizó en aorta aislada de rata al preincubar cada uno de los compuestos y observar la oposición a la contracción con angII. Todos los ensayos se realizaron con una n=4 empleando Telmisartán como grupo de comparación.[8]

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se sintetizaron y caracterizaron los siete compuestos propuestos. Algunas de sus propiedades fisicoquímicas así como tiempos de reacción y rendimientos se muestran en la **Tabla 1.**

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos propuestos

Compuesto	Síntesis convencional		Síntesis en aparato de presión y temperatura controladas		Punto de fusión (°C)
	Tiempo de reacción / Rendimiento	Estado físico	Tiempo de reacción / Rendimiento	Estado físico	
GAA-1	24 h / 65.84 %	Sólido amarillo	---		102.3 – 105.6
GAA-2	8 h / 76.08 %	Sólido café	40 min / 60.56 %	Sólido café	260.3 – 264.6
GAA-3	24 h /	Sólido café	---		108.6 – 111.5
GAA-4	8 h / 87.67 %	Cristales ámbar	20 min / 56.79 %	Sólido amarillo	208.9
GAA-5	24 h / 61.77 %	Sólido café	*		170.3
GAA-6	8 h / 80.97 %	Sólido café	30 min / 26.39 %	Sólido gris	206.5 – 209.8
GAA-7	8 h / 64.22 %	Sólido beige	---		225.3
GAA-8	6 h	Sólido beige	---		> 280
GAA-9	6 h	Sólido café	---		264.4 – 266.2
GAA-10	6 h	Sólido amarillo	---		> 280
GAA-11	5 h / 89.20 %	Sólido blanco	10 min / 37.65 %	Sólido blanco	> 280
GAA-12	7 h / 61.77 %	Sólido beige	50 min / 58.62	Sólido café	165.6
GAA-13	8 h / 71.84 %	Sólido amarillo	10 min / 78.94 %	Sólido ámbar	93.2
GAA-14	7 h / 41.96 %	Sólido café	40 min / 85.23 /	Sólido café	117.6 – 120.0

Mediante biosimulación predictiva, los compuestos **1-7** presentaron un adecuado perfil biofarmacéutico, baja toxicidad y un perfil farmacodinámico muy satisfactorio, principalmente con actividad antihipertensiva mediante la afinidad *in silico* con el receptor AT_1 de angII. En la **Tabla 2** se muestran los resultados del análisis de consenso farmacológico para los compuestos obtenidos.

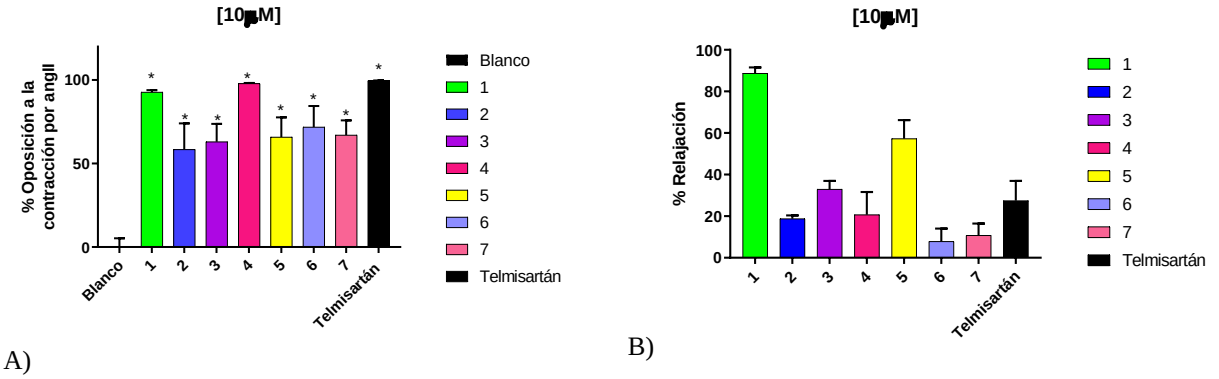
Tabla 2. Resultados del análisis de consenso farmacológico

COMPUESTO	1	2	3	4	5	6	7	Telmi
Perfil farmacodinámico								
Actividad antihipertensiva								
Antagonista del receptor AT_1 angiotensina II								
Cardioprotector								
Afinidad receptor AT_1 de AngII (Acoplamiento molecular)								
Perfil Biofarmacéutico y Farmacocinético								
Solubilidad								
Permeabilidad								
Absorción								
Unión a proteinas								
Perfil Toxicológico								
Bloqueo hERG								
Inhibidor CYP 3A4								
Inhibidor CYP 2D6								
Inhibidor CYP 2C9								
Mutagenicidad (Ames)								
Carcinogenicidad								
DL_{50} (rata/ratón)								
Calificación								

Compuesto	AutoDock 4.2		
	Scoring	LE	*Ranking*
GAA-1	-8.86 ± 0.10	0.28	4
GAA-2	-8.59 ± 0.16	0.30	3
GAA-3	-9.50 ± 0.34	0.30	2
GAA-4	-9.15 ± 0.47	0.31	1
GAA-5	-7.84 ± 0.12	0.25	7
GAA-6	-7.40 ± 0.04	0.26	6
GAA-7	-7.40 ± 0.04	0.28	5
Telmisartán	-9.72 ± 0.16	0.25	8

Los resultados de acoplamiento molecular sugieren que los compuestos mantienen interacción con los residuos de aminoácido esenciales para el reconocimiento con dicho receptor, principalmente con Arg-

288. Mediante los ensayos farmacológicos *ex vivo* se observó que todos los compuestos se opusieron a la contracción inducida por angII, principalmente los compuestos **1** y **4** (**Gráfica 1 A)**, además del control positivo Telmisartán (cuyo mecanismo de acción es como antagonista del receptor AT_1 de angII), lo que indica que presentarían afinidad por este receptor. Adicionalmente, los compuestos **1** y **5** mostraron actividad vasorrelajante (**Gráfica 1 B**) en aorta con endotelio al disminuir la contracción inducida por noradrenalina, lo que sugiere un mecanismo antihipertensivo adicional que quizás involucre canales de calcio. El compuesto **1** se muestra como el principal candidato a evaluarse farmacológicamente *in vivo* en un modelo de ratas espontáneamente hipertenso.



A) B)

Gráfica 1. A) Resultados de la evaluación en aorta aislada de rata empleando angII como agente vasoconstrictor. B) Resultados de la evaluación en aorta aislada de rata empleando noradrenalina como agente vasoconstrictor.

3. CONCLUSIONES

- Se diseñaron racionalmente y sintetizaron siete *hits* computacionales seguros que presentaron afinidad sobre el receptor AT_1 de angII a una concentración de 10 µM, además de que dos de ellos (compuestos **1** y **5**) tuvieron actividad vasorrelajante, presentando un mecanismo antihipertensivo adicional.
- El compuesto **1** se evaluará en un modelo *in vivo* para conocer su efecto antihipertensivo.
- Las herramientas quimioinformáticas en conjunto con un diseño racional y el uso de rutas de síntesis adecuadas y sencillas permiten aumentar las probabilidades de éxito de proyectos para el desarrollo de compuestos para tratar enfermedades que representen un problema de salud mundial.

4. REFERENCIAS

78. Organización Mundial de la Salud, 2022.
79. Asociación Mexicana del Corazón, 2022.
80. PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-030-SSA2-2017, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica.
81. Navarrete-Vázquez Gabriel, Hidalgo-Figueroa Sergio *et al*... Synthesis, vasorelaxant activity and antihypertensive effect of benzo[d]imidazole derivatives. Bioorg Med. Chem. 18 (2010) 3985-3991.
82. Dhanachandra Singh, Khuraijam, Angiotensin Receptors: Structure, Function, Signaling and Clinical Applications. J Cell Signal. 2016 Jun; 1(2): 111.
83. Huttunen, Kristiina. Raunio, Hannu. Rautio, Jarkko. (2011). Prodrugs--from Serendipity to Rational Design. Pharmacological reviews 63(3):750-71.
84. Domínguez-Mendoza, Elix A., Yelzyn Galván-Ciprés, Josué Martínez-Miranda, Cristian Miranda-González, Blanca Colín-Lozano, Emanuel Hernández-Núñez, Gloria I. Hernández-Bolio, Oscar Palomino-Hernández, and Gabriel Navarrete-Vazquez. 2021. "Design, Synthesis, and In Silico Multitarget Pharmacological Simulations of Acid Bioisosteres with a Validated In Vivo Antihyperglycemic Effect" *Molecules* 26, no. 4: 799.
85. Aguirre-Crespo, Francisco. Castillo-España, Patricia. Villalobos-Molina, Rafael. López-Guerrero, Juan Javier. Estrada-Soto, Samuel. Vasorelaxant Effect of Mexican Medicinal Plants on Isolated Rat Aorta. Pharmaceutical Biology 2005, Vol. 43, No. 6, pp. 540–546.

Síntesis y valoración de derivados de la Ftalimida como agentes antiproliferativo de células cancerígenas y su efecto en proteína TGF-β.

Reyna Gpe. Ramírez González[a] , Héctor M. Heras M.[a] , Sergio A. Ochoa C.[a] , Ximena Castro R.[a] , Andrea M. Martínez [a] , David Chávez Flores *[a].

[a] Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua. Circuito Universitario s/n, Campus II. Chihuahua, Chih. a348932@uach.mx

Palabras clave: *Antiproliferación, cáncer, docking, ftalimida, TGF-β.*

1. INTRODUCCIÓN

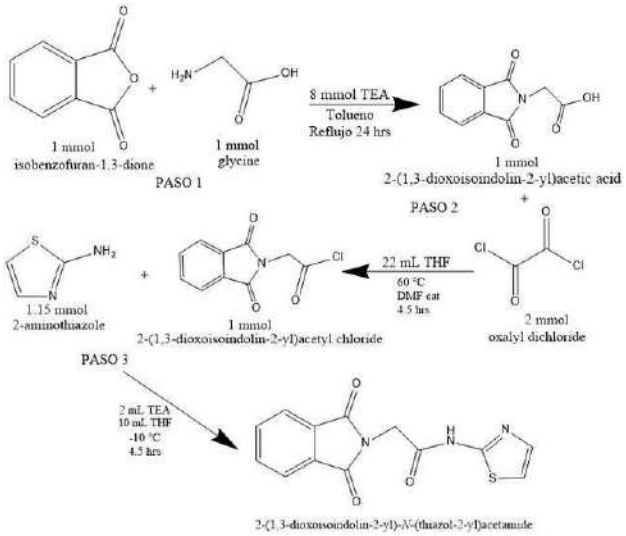
El cáncer tiene como carácter el crecimiento descontrolado de células anormales, los mecanismos reguladores del crecimiento normal se han modificado, al punto de volverse dañinas. La proteína reguladora del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) es la encargada de la proliferación y diferenciación celular y tiene como función inhibir endógenos del crecimiento celular.

Una manera de investigar las propiedades biológicas, físicas y estructurales de nuevas moléculas, se utiliza un modelo *in sillico*, este modelo computacional investiga hipótesis farmacológicas utilizando métodos como bases de datos, aprendizaje automático y relaciones cuantitativas estructura-actividad.

Se obtuvieron las energías del Orbital Molecular Ocupado Más Alto (HOMO) y Orbital Molecular No Ocupado más Bajo (LUMO) basado en las estructuras optimizadas. También se determinó el mapa de potencial electrostático (MPE) para el análisis topológico de la densidad electrónica. Finalmente, para ahorrar tiempo y material en la investigación se hicieron estudios Docking (acoplamiento molecular) donde se realizaron pruebas planteando los derivados de ftalimida (tiazol) como ligando junto con la macromolécula estudiada con anterioridad (proteína TGF-β), de esta forma se puede predecir las interacciones entre nuevos ligandos y el sitio activo de la proteína.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En matraz bola se agrega 4.44g anhidrido ftálico disuelto en 50 mL de tolueno, a esta solución se agrega 2.25 g glicina, se le agrega 0.80 mL trietilamina, la mezcla se agita por 24 horas a 170 °C en reflujo. Al completarse el tiempo, se lava con una solución saturada de NaHCO3 para eliminar residuos de glicina y anhidrido ftálico. Se separa la fase orgánica y se evapora el tolueno bajo presión reducida y se obtiene 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) ácido acético. Se agregó en solución 207 mg de 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) ácido acético en 22 µL de THF, lentamente se agrega 17 µL cloruro de oxalilo, y se agregaron 3 gotas de DMF como catalizador, finalmente se agita a 50 °C por 4.5 horas, se rotavaporó obteniendo cloruro de acetil 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il). En solución se agregó producto obtenido de cloruro de acetil 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) en 10 mL de THF puesto a -10 °C, se le agrega 0.097g de tiazol, seguido por la adición gota a gota de 0.2 mL TEA, la reacción se agita por 4.5 horas, se evapora bajo presión reducida y se obtiene 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il) acetamida con 99 % de rendimiento.



Esquema 1. Síntesis *2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il) acetamida,* derivado de la ftalimida, con 99 % de rendimiento.

Se realizaron dos alternativas más, la primera en la que no se usó cloruro de oxalilo, se cambió el solvente THF por acetona, se sometió a altas temperaturas y mayor tiempo de reacción (24 hrs.); en la cual se obtuvo rendimiento del 20%. En la segunda alternativa, tampoco se usó cloruro de oxalilo, se tomó 50 µL THF como solvente, se añadió 0.5 mL de TEA y se llevó a cabo a 24 hrs. de reacción; obteniéndose rendimiento del 60%. El método de HPLC utilizado para el monitoreo de las reacciones fue empleando una columna Thermo C18 150 x 4.6 mm, fase móvil 90 – 10 acetonitrilo – agua 0.1% TFA, longitud de onda 215 nm, temperatura de columna 35 °C, tiempo de corrida 8 minutos.

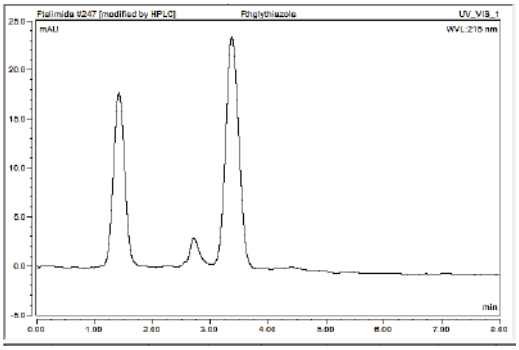


Figura 1. Cromatograma con rendimiento 99%.

Para el modelo *in sillico* se compararon las energías entre el HOMO que se relaciona con el potencial de ionización; y el LUMO, relacionado a la afinidad electrónica. Con el MPE, se pudo predecir posibles interacciones que se pueden realizar entre el ligando y el receptor, como puentes de hidrógeno aceptor o donador, interacción electrostática o Van der Waals.

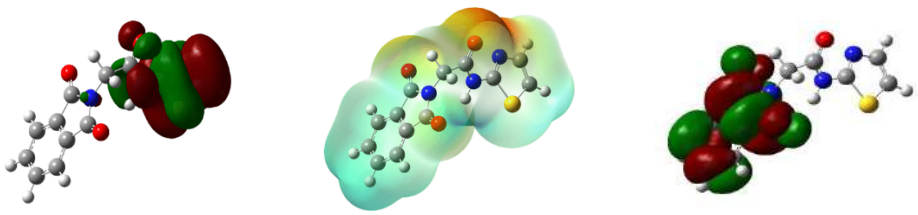


Tabla 1. Topologías de los orbitales moleculares HOMO (izq.) y LUMO (dcho.), junto con MPE (centro) de la molécula obtenida *2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il) acetamida.*

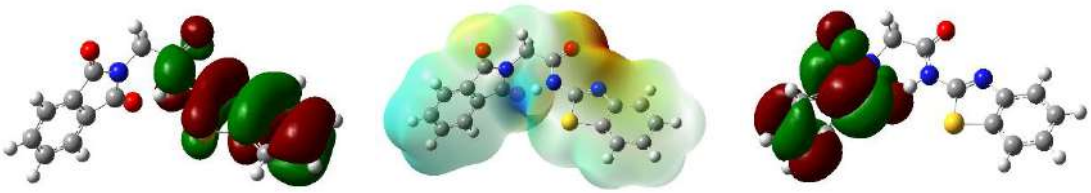


Tabla 2. Topologías de los orbitales moleculares HOMO (izq.) y LUMO (dcho.), junto con MPE (centro) de la molécula obtenida N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) acetamida.

Para finalizar, en el estudio docking ciego se mapeó la superficie de respuesta de la proteína estudiada, y se identificó el sitio activo, que es lo que se requiere para conocer las posibles alteraciones que se pudieron presentar. Para el docking específico se calcularon interacciones entre las moléculas propuestas y el sitio activo de la proteína, con una energía de enlace de -7.86 kcal/mol para el tiazole y -9.22 kcal/mol para el benzotiazol.

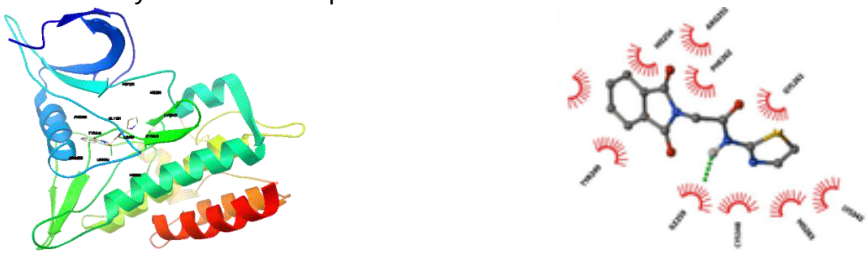


Figura 2. Interacción del ligando *2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il) acetamida* con el receptor TGF-β quinasa I.

Figura 2. Interacción del ligando N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il) acetamida con TGF-β.

3. CONCLUSIONES

Gracias al modelo computacional y Docking molecular, nos permite conocer las posibles interacciones intermoleculares proteína-ligando, con energías de interacción TYR249 y HIS283, con ellos se consideran candidatos viables para ser probados en una línea celular de cáncer, para evaluar su viabilidad y citotoxicidad en la proliferación de células cancerígenas. Aunque las alternativas 1 y 2 nos permite obtener el producto esperado, sus rendimientos son bajos, puesto que gastar en material y reactivo para realizarlos brinda una baja utilidad en la elaboración del producto. La técnica HPLC permitió obtener el rendimiento de las tres reacciones, concluyendo que añadiendo Cloruro de Oxalilo, y usando THF como solvente ofrece 99% de rendimiento.

4. REFERENCIAS (Arial 12)

86. Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York, Departamento de Patología. (1999). El papel del factor de crecimiento transformante-beta (TGF-beta) en el cáncer humano. Critical Reviews in Oncogenesis, 10(4), 306–360. https://europepmc.org/article/med/10654929
87. Heras Martínez, H. M. (2021). Diseño, síntesis y evaluación de derivados de ftalimida y su efecto en la modulación de la apoptosis en células de cáncer de colon CaCo-2. [Tesis de maestría, Universidad Autónoma de Chihuahua]. Repositorio institucional - Universidad Autónoma de Chihuahua.
88. Salas López, K. (2017, octubre). Estudio termoquímico de derivados de la ftalimida. [Tesis de Doctorado, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla]. Repositorio institucional - Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Síntesis Verde de BOSCHIBA y su aplicación como tinta fluorescente

Marcos Ricardo Bahena Villarreal [a], Blanca M. Muñoz Flores [a], Víctor M. Jiménez Pérez [a]

[a] Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas, Av. Pedro de Alba S/N Ciudad Universitaria, C.P. 66451, Nuevo León, México.

Palabras Clave: BOSCHIBA, Tinta de seguridad, Síntesis Verde

1. INTRODUCCIÓN

Los materiales fluorescentes juegan un papel muy importante en la investigación actual, han sido utilizados para un sinfín de aplicaciones, como: sensores químicos, marcadores biológicos, colorantes fluorescentes, diodos emisores de luz, entre muchos otros [1].

Los compuestos de organoboros han sido ampliamente estudiados debido a la propiedad del boro de conjugarse con heteroátomos con pares de electrones no enlazantes. De esta forma se forman estructuras cíclicas que favorecen la conjugación de electrones π y por lo tanto favorecen la fluorescencia [2]. Nuestro grupo de investigación se ha especializado en el estudio de las BOSCHIBAs (Boron Schiff Bases) que tienen la ventaja de no presentar citotoxicidad, alta fluorescencia y han sido sintetizados por metodologías verdes, como microondas y ultrasonido [3].

Las tintas fluorescentes son utilizadas para evitar la falsificación de documentos importantes, como billetes e identificaciones oficiales. Por lo general, las tintas fluorescentes han sido fabricadas con ciclos aromáticos (pireno) o nanomateriales basados en Au y Ag. Actualmente, se buscan materiales que puedan ser producidos con compuestos de bajo costo y baja toxicidad [4].

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

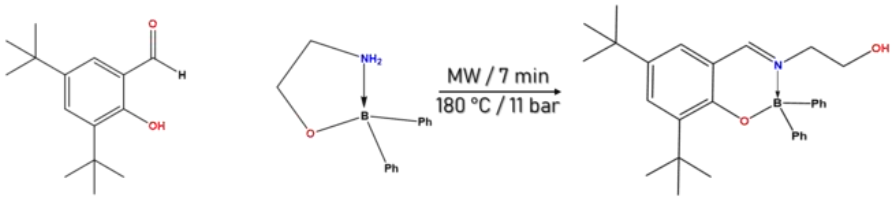


Figura 1. Reacción del compuesto A.

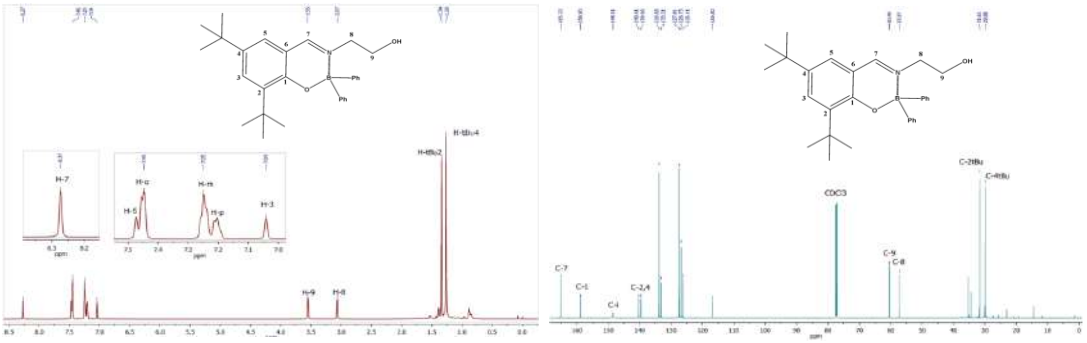


Figura 2. Espectro de RMN ^{1}H y ^{13}C comp. A en $CDCl_3$.

Se llevo a cabo la síntesis del compuesto por síntesis de microondas con un rendimiento químico de 81.70%. Se realizaron análisis de RMN de ^{1}H y ^{13}C donde se puede observar la presencia del protón y carbono imínico que es el enlace formado en la reacción [5].

Las propiedades fotofísicas del material se midieron utilizando un espectrofotómetro UV-Vis y un fluorometro. El espectro de absorción muestra dos longitudes de absorción 295 y 398 nm. Por otra parte, el espectro de emisión muestra una sola banda de emisión a 503 nm, dando una coloración verde al ser irradiado con luz UV. Después de realizar los espectros se calculó el rendimiento cuántico de 23.82%

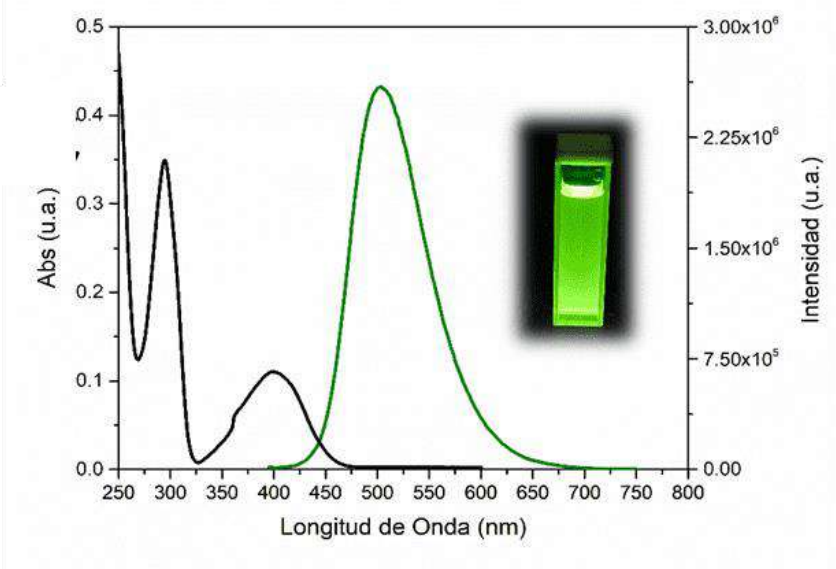


Figura 4. Espectro de absorción (negro) y emisión (verde) del comp. A en $CHCl_3$.

Para la formulación de la tinta de seguridad se utilizó el compuesto A, un agente viscoso y solvente. Se llevaron a cabo pruebas con sellos para observar su calidad. Por lo tanto, se obtuvo una primera formulación para su futura aplicación como tinta fluorescente.

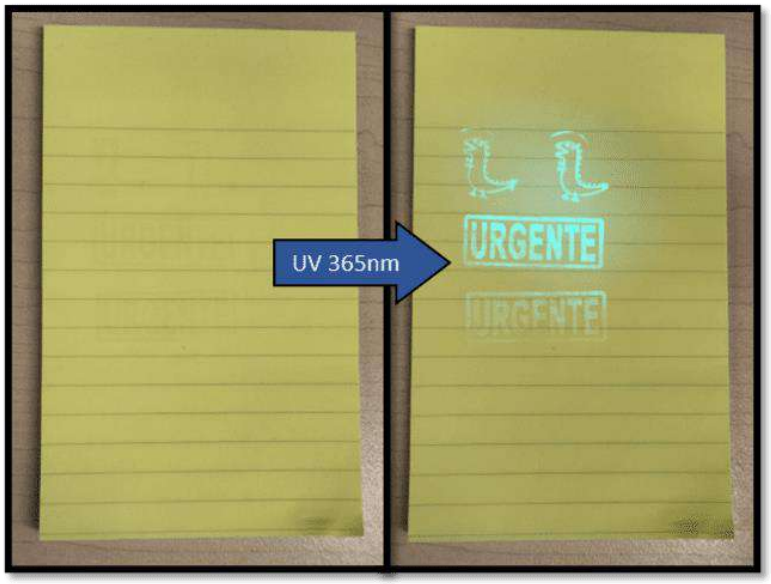


Figura 5. Prueba del sello fluorescente.

3. CONCLUSIONES

La síntesis del compuesto A se llevó a cabo de manera exitosa y por un método amigable con el medio ambiente. Se comprobó su estructura mediante la técnica de RMN de 1H y 13C. Las propiedades ópticas en solución del material son óptimas para su aplicación como tinta fluorescente. Por último, se obtuvo una formulación preliminar que puede ser adaptada para diferentes medios y sobre varias superficies.

4. REFERENCIAS

[1] Tao S.; Song Y.; Zhu S.; Shao J.; Yang B. *Polymer*, **2017**, 116, 472–478.
[2] Huang Z.; Wang S.; Dewhurst R. D.; Ignat'ev N. V.; Finze M.; Braunschweig H. *Angew. Chemie*, **2020,** 8800–8816.
[3] Ibarra-Rodríguez M. *Opt. Mater.,* **2019**, 89, 123–131.
[4] Chen L. *RSC Adv*, 2019, 9, 476–481.
[5] Lara-Cerón J. A.; Jiménez-Pérez V. M.; Xochicale-Santana L.; Ochoa M. E.; Chávez-Reyes A.; Muñoz-Flores B. M. *RSC Adv*, **2020,** 10, 31748–31757.

Síntesis Estereoselectiva del Ácido Octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-fosfónico *cis*-Fusionado.

Héctor Gustavo Ruiz-Ponce, Mario Ordóñez, José Luis Viveros-Ceballos.

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

hector.ruiz@uaem.edu.mx; jlvc@uaem.mx

Palabras clave: α-Aminofosfonatos, iones *N*-aciliminio, ácidos α-aminofosfónicos.

1. INTRODUCCIÓN

Los ácidos α-aminofosfónicos **1** son análogos estructurales de los α-aminoácidos **2**, generados por la sustitución bioisostérica del grupo carboxílico por el grupo fosfónico, el cual posee una estructura tetraédrica, que permite a estos compuestos imitar el intermediario tetraédrico formado durante la hidrólisis enzimática de un enlace peptídico; como consecuencia, los ácidos α-aminofosfónicos y sus derivados son conocidos por ser inhibidores de numerosas enzimas involucradas en el metabolismo de péptidos endógenos.[1]

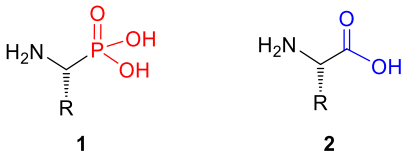


Figura 1. Ácido α-aminofosfónico **1** y α-aminoácido **2.**

Debido a que ya se ha descrito la síntesis de los análogos fosfónicos de los 20 α-aminoácidos naturales, el siguiente paso es la búsqueda de nuevas estructuras modelo, siendo de gran utilidad la incorporación de diferentes modificaciones en residuos proteinogénicos, generando derivados conformacionalmente restringidos.[2] Por otra parte, el ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico **3** representa una prolina modificada particularmente interesante, que se encuentra en la estructura de diversas moléculas biológicamente activas[3] y su utilidad como organocatalizador también está documentada.[4] Uno de los ejemplos más sobresalientes es su incorporación en el Ramipril **4**,[5] un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés), que se utiliza en el tratamiento de la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca congestiva, prevenir la insuficiencia renal y la diabetes.[6]

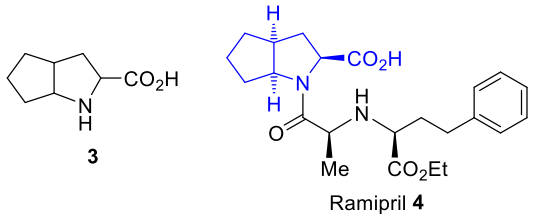


Figura 2. Ácido octahidrociclopenta-[*b*]pirrol-2-carboxílico **3** y Ramipril **4.**

Debido a las propiedades relevantes del ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico **3**,[3-5] los reportes sobre la actividad biológica de los ácidos α-aminofosfónicos[1] y la importancia de la

estereoquímica molecular en la interacción ligando-receptor,[7] en este trabajo de investigación se plantea la síntesis estereoselectiva del ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-fosfónico *cis*-fusionado **5**.

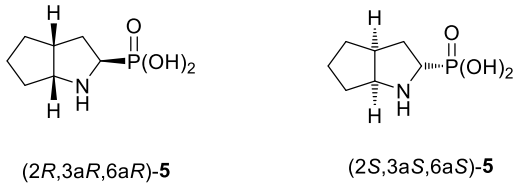
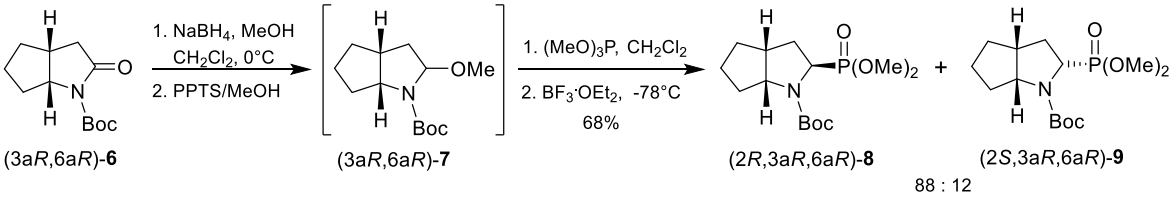


Figura 3. Ácido octahidrociclopenta-[*b*]pirrol-2-fosfónico *cis*-fusionado **5**.

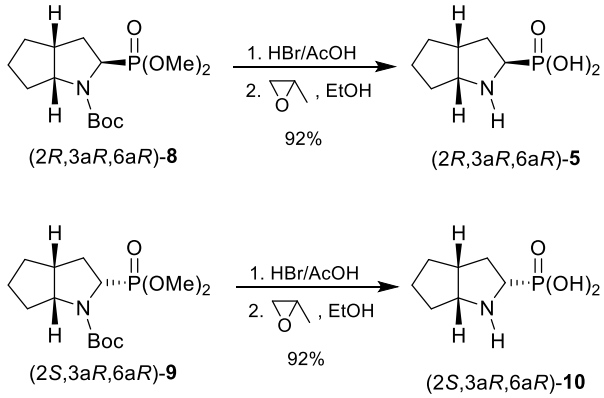
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis del ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-fosfónico *cis*-fusionado **5**, inició con la transformación de la γ-lactama *N*-Boc protegida (3a*R*,6a*R*)-**6** en el α-aminofosfonato (2*R*,3a*R*,6a*R*)-**8**,[8] a través de la reducción del grupo carbonilo de la imida y posterior tratamiento con metanol y *p*-toluensulfonato de piridinio para dar lugar al éter metílico del hemiaminal **7**, que al reaccionar con fosfito de trimetilo en diclorometano a -78 °C en presencia de cantidades catalíticas de $BF_3{\cdot}OEt_2$, proporcionó la mezcla de los α-aminofosfonatos (2*R*,3a*R*,6a*R*)-**8** y (2*S*,3a*R*,6a*R*)-**9** con un rendimiento químico del 68% y una relación diastereoisomérica de 88:12 (Esquema 1).



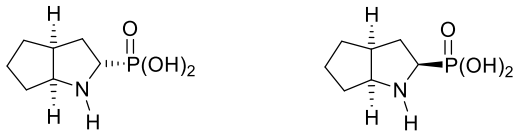
Esquema 1. Síntesis los α-aminofosfonatos (2*R*,3a*R*,6a*R*)-**7** y (2*S*,3a*R*,6a*R*)-**9**.

Finalmente, el tratamiento de los α-aminofosfonatos (2*R*,3a*R*,6a*R*)-**8** y (2*S*,3a*R*,6a*R*)-**9**, de manera independiente, con una disolución de HBr al 33% en AcOH, permitió obtener los ácidos α-aminofosfónicos (2*R*,3a*R*,6a*R*)-**5** y (2*S*,3a*R*,6a*R*)-**10** con un rendimiento químico de 92%, en ambos casos (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis los ácidos α-aminofosfónicos cíclicos (2*R*,3a*R*,6a*R*)-**5** y (2*S*,3a*R*,6a*R*)-**10**.

Una vez optimizada la ruta de síntesis de los ácidos α-aminofosfónicos (2*R*,3a*R*,6a*R*)-**5** y (2*S*,3a*R*,6a*R*)-**10**, se siguió la misma estrategia sintética, pero en esta ocasión haciendo uso del (*S*)-fenilglicinol como reactivo quiral, dando como resultado los respectivos ácidos α-aminofosfónicos (2*S*,3a*S*,6a*S*)-**5** y (2*R*,3a*S*,6a*S*)-**10** (Figura 4).



(2*S*,3a*S*,6a*S*)-**5** (2*R*,3a*S*,6a*S*)-**10**

Figura 4. Ácidos α-aminofosfónicos cíclicos (2*S*,3a*S*,6a*S*)-**5** y (2*R*,3a*S*,6a*S*)-**10**.

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló un método práctico y eficiente para la síntesis estereoselectiva de los ácidos α-aminofosfónicos (2*R*,3a*R*,6a*R*)-**5**, (2*S*,3a*R*,6a*R*)-**10** y sus correspondientes enantiómeros. La ruta sintética descrita permite generar todos los estereoisómeros de fusión *cis* de los análogos fosfónicos del ácido octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-carboxílico **3**.

4. REFERENCIAS

(a) Sienczyk, M.; Oleksyszyn, J. *Curr. Med. Chem.* **2009**, 16, 1673–1687; (b) Hiratake, J.; Oda, J. *Biosci. Biotechl. Biochem.* **1997**, *61*, 211–218.
[2] (a) Calaza, M. I.; Sayago, F. J.; Laborda, P.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1633–1658; (b) Sayago, F. J.; Laborda, P.; Calaza, M. I.; Jiménez, A: I.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011–2028; (c) Calaza, M. I.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3427–3448.
[3] (a) Lawandi, J.; Gerber-Lemaire, S.; Juillerat-Jeanneret, L.; Moitessier, N. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3423–3438; (b) Peng, X.; Liang, D.; Li, J.; Ting, W.; Liao, S.; Huang, Y. *Environment. Toxicol.* **2019**, *34,* 1–8; (c) Liebetrau, M.; Burggraf, D.; Büscher, C.; Linz, W.; Hamann, G. F. *Neurol. Res.* **2005***, 27,* 477–482.
[4] (a) Grondal, C.; Enders, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 329–337; (b) Xiao, J.; Xu, F.; Lu, Y.; Loh, T.; *Org. Lett*. **2010**, *12*, 1220–1223; (c) Hong, B.; Wu, M.; Tseng, H.; Huang, G.; Su, C.; Liao, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8459–8471.
[5]Anderson, V. R.; Perry, C. M.; Robinson, D. M. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* **2006**, *6*, 417–432.
[6]McCall, K. L.; Craddock, D.; Edwards, K. *Pharmacother* **2006**, *26*, 1297–1306.
[7] (a) Brocks, D. R.; Jamali, F. *Pharmacotherapy* **1995**, *15*, 551–563; (b) Caldwell, J. *J. Chromatogr*. **1995**, *694,* 39–48; (c) Caldwell, J. *J. Clin. Pharmacol.* **1992**, *32*, 925–929.
[8](a) Viveros-Ceballos, J. L.; Martínez-Toto, E. I.; Eustaquio-Armenta, C.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6781–6787; (b) Argüello-Velasco, R. O.; Sánchez-Muñoz, G. K.; Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M.; Kafarski, P. *J. Heterocycl. Chem*. **2019**, *56*, 2068–2073.

Síntesis y evaluación *in vitro* de benzofuranos 2,3-disustituidos como potenciales agentes terapéuticos para el Alzheimer

Arturo Coaviche-Yoval[a], Ricardo Tovar-Miranda[a], Erik Andrade-Jorge[b], José G. Trujillo-Ferrara[b]

[a] Instituto de Ciencias Básicas Universidad Veracruzana, Av. Dr. Luis Castelazo Ayala s/n Col. Industrial Ánimas, Xalapa, 91190 Veracruz, México. (coavichearturo@gmail.com)
[b] Departamento de Bioquímica, Escuela Superior de Medicina-Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Díaz Mirón s/n Col. Casco de Santo Tomas, 11340 Miguel Hidalgo, CDMX, México.

Palabras clave: *Benzofuranos, acetilcolina, colinesterasas, neurodegenerativa, Alzheimer*

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia que afecta a millones de personas en todo el mundo. Esta enfermedad se caracteriza por la pérdida progresiva de la memoria y de habilidades cognitivas [1] debido a bajas concentraciones de acetilcolina (ACh), neurotransmisor que desempeña un papel importante en la modulación de la función de la memoria en condiciones normales y neurodegenerativas. La ACh es degradada por la enzima acetilcolinesterasa (AChE, E.C. 3.1.1.7) y la butirilcolinesterasa (BuChE, E.C. 3.1.1.8) [2], por lo tanto, la mayoría de los tratamientos para la EA se basan en inhibidores de la AChE y BuChE como la galantamina, que es un derivado de 2,3-dihidrobenzofurano (Figura 1) [3]. Así mismo, los benzofuranos y 2,3-dihidrobenzofuranos son compuestos heterocíclicos biológicamente activos para tratar desordenes del Sistema Nervioso Central (SNC) y enfermedades neurodegenerativas [4]. El objetivo del presente estudio fue preparar una serie de benzofuranos 2,3-disustituidos que incorporen la fracción γ-amino éster y γ-hidroxi éster para ser evaluados *in vitro* como inhibidores de la AChE.

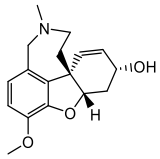


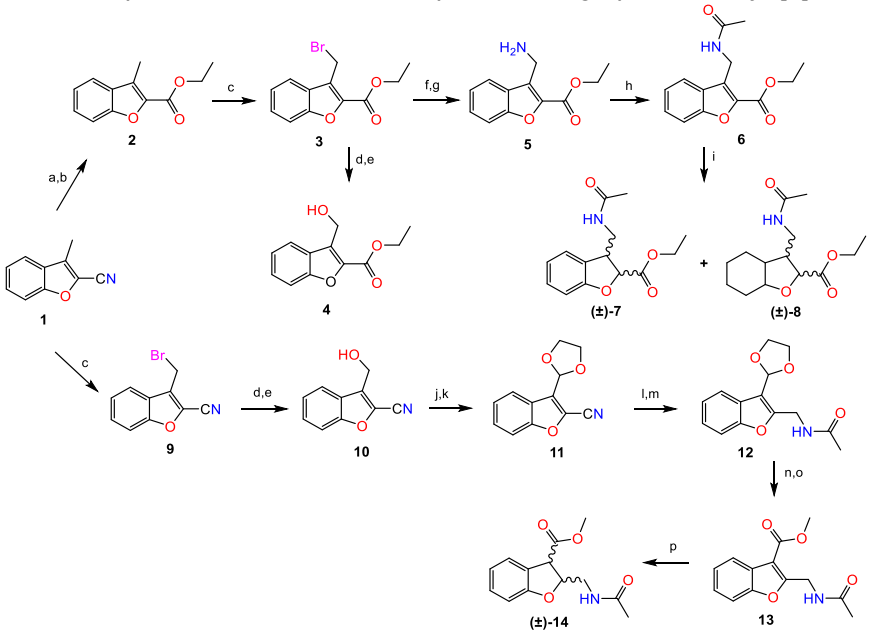
Figura 1. Estructura de la galantamina, inhibidor colinesterasa

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.1. Síntesis

La síntesis de los benzofuranos se logró mediante ligeras modificaciones a un método previamente reportado (Esquema 1) [4]. El nitrilo en **1** se hidrolizó a reflujo de una mezcla metanólica y una solución acuosa de NaOH para proporcionar la sal correspondiente del carboxilato deseado. Posteriormente, la esterificación del ácido carboxílico proporcionó el éster **2** con un rendimiento cuantitativo para ambas reacciones. La bromación bencílica en **1** y **2** se realizó por radicales libres con NBS y luego se reemplazó el bromo por el grupo acetato mediante una reacción S_N2 con AcOK, obteniendo los derivados de 3-(acetoximetilen)benzofurano y posteriormente la hidrólisis del grupo acetato para dar los respectivos 3-(hidroximetilen)benzofurano, **4** y **10**. Por otra parte, a partir de **3** permitió obtener la amina **5** y mediante una serie de reacciones que incluye la hidrogenación catalítica se obtuvieron los compuestos **7**-**8**. Mientras que del alcohol bencílico **10** se logró preparar

el acetal **11** del cual también, mediante una serie de reacciones se logró obtener el amido éster **14**, estos productos fueron publicados recientemente por nuestro grupo de trabajo [4].



Esquema 1. Condiciones de reacción: a) MeOH, NaOH 15%; b) EtOH, H_2SO_4; c) CCl_4, NBS; d) AcOH, AcOK; e) MeOH, H_2SO_4; f) $CHCl_3$, $C_6H_{12}N_4$; g) H_2O; h) DCM, Et_3N, Ac_2O, CH_3COCl; i) MeOH, H_2, Pd/C; j) CH_3CN, IBX; k) etilen glicol, *p*-TsOH; l) MeOH, $NaBH_4$-$CoCl_2$; m) Et_3N, CH_3COCl; n) HCl, THF; o) MeOH, KCN, NaCN, AcOH, MnO_2; p) MeOH, H_2, Pd/C.

2.2. Ensayo de actividad anticolinesterasa

En la presente contribución, siete benzofuranos 2,3-disustituidos (**4**-**8** y **12**-**13**) fueron evaluados *in vitro* para la inhibición de la actividad de AChE de *electrophorus electricus* en buffer de fosfatos (pH 8.0) a 37 ºC, se utilizó la acetilcolina como sustrato y a galantamina y neostigmina como fármacos de referencia. El análisis del tipo de inhibición se realizó con el grafico de Lineweaver-Burk y regresión no lineal para la estimación de las K_i. Los resultados sugieren una mayor afinidad (K_i) de los ligandos **4** al **7** por la enzima, así mismo mostrando una mayor inhibición de la AChE. Curiosamente el grupo amino en **5** presenta una inhibición no-competitiva mientras que la presencia de un grupo hidroxilo en **4** el tipo de inhibición cambia a competitiva (Tabla 1). Por otro lado, una mayor afinidad e inhibicion de AChE es una característica deseable para mejorar el rendimiento cognitivo en pacientes con la EA.

Tabla 1. Constante de inhibición (K_i), tipo de inhibición obtenida de la interacción de los benzofuranos evaluados y dos fármacos de referencia con la AChE de *electrophorus electricus*

Ligando	K_i (µM)	Intervalo 95%	Tipo de inhibición
4	39.27	27-51.53	Competitiva
5	36.53	31.15-41.91	No-competitiva
6	44.38	25.87-62.89	Competitiva
(±)-7	39.17	22.12-56.22	Competitiva
(±)-8	59.31	39.61-79.02	Competitiva
12	194.9	137.3-252.5	Competitiva
13	74.93	52.66-97.20	Competitiva
Galantamina	0.316	0.270 to 0.362	Competitiva
Neostigmina	22.56	20.19 to 24.93	Competitiva

3. CONCLUSIONES

Una serie de benzofuranos 2,3-disustituidos que incorporan la fracción γ-amino éster y γ-hidroxi éster fueron sintetizados con buenos rendimientos. Se implementó un método rápido y económico para evaluar la inhibición de los ligandos sobre la actividad de AChE. Los compuestos evaluados mostraron excelente afinidad e inhibición de la AChE, así mismo estos compuestos son poco tóxicos además de que en un futuro podrían avaluarse como inhibidores de BuChE y disminuir así la formación de las placas beta amiloides en el cerebro de pacientes con EA, estos datos sugieren a estos ligandos como potenciales candidatos para el tratamiento de la EA.

4. REFERENCIAS

1. Goyal, D.; Kaur, A.; Goyal, B. *Chem. Med. Chem*. **2018**, *13*, 1275-1299.
2. Correa-Basurto, J.; Bello, M.; Rosales-Hernández, M. C.; Hernández-Rodríguez, M.; Nicolás-Vázquez, I.; Rojo-Domínguez, A.; Trujillo-Ferrara, J. G.; Miranda, R.; Flores-Sandoval, C. A. *Chemico-Biological Interaction* **2014**, *209*, 1-13.
3. Ruiz-Maciel, O.; Padilla-Martínez, I. I.; Sánchez-Labastida, L. A.; Soriano-Ursúa, M. A.; Andrade-Jorge, E.; Trujillo-Ferrara, J. G. *Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 1030-1040.
4. Coaviche-Yoval, A.; Trujillo-Ferrara, J. G.; Soriano-Ursúa, M. A.; Andrade-Jorge, E.; Sánchez-Labastida, L. A.; Luna, H.; Tovar-Miranda, R. *Amino Acids* **2022**, *54*, 215-228.

Aplicación de la reacción de Duff en la síntesis y funcionalización de *bis*-benzoxazoles

Isaí López Márquez[a], Alexis Rodríguez Reséndiz, Salvador Pérez Estrada[a], Rosa Ángeles Vázquez García[b], Heraclio López Ruíz[a], Susana Rojas Lima[a]

[a]Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
[b]Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.
Carretera Pachuca Tulancingo Km. 4.5, Mineral de La Reforma, Hidalgo, CP 42184, México.
lima@uaeh.edu.mx

Palabras clave: *Bis-benzoxales, Reacción de Duff, Formilación, Acoplamiento de Suzuki-Miyaura, Ácido fenilborónico.*

1. INTRODUCCIÓN

Los aldehídos aromáticos son una familia de compuestos versátiles en química orgánica, entre los cuales se encuentran los fenoles aromáticos mono y diformilados, cuya obtención presenta algunos inconvenientes, tales como bajos rendimientos y/o varios pasos de síntesis. Una de las reacciones más conocidas para llevar a cabo formilaciones es la reportada por Duff,[1] que implica el uso de hexametiléntetramina como fuente de grupos formilo en reacciones de sustitución electrofílica aromática de anillos fuertemente activados. Cabe mencionar que la introducción de un grupo aldehído en el anillo aromático reduce significativamente la densidad electrónica, haciendo difícil la introducción de un segundo grupo aldehido al anillo de benceno.[2] Sin embargo, es necesario contar con métodos eficientes de síntesis de fenoles aromáticos diformilados ya que con frecuencia se eligen como sintones para la preparación de compuestos que presentan distintas aplicaciones, como es el caso de los *bis*-benzoxazoles. que son heterociclos con actividad farmacológica, antimicrobiana, antiproliferativa, antiinflamatoria, entre otras.[3] Adicionalmente, en los últimos años se ha descrito que estos compuestos también pueden ser utilizados como materiales orgánicos en el reconocimiento de iones, colorantes para laser y como semiconductores debido a su alta estabilidad y a sus fuertes propiedades π aceptoras[4] (Figura 1).

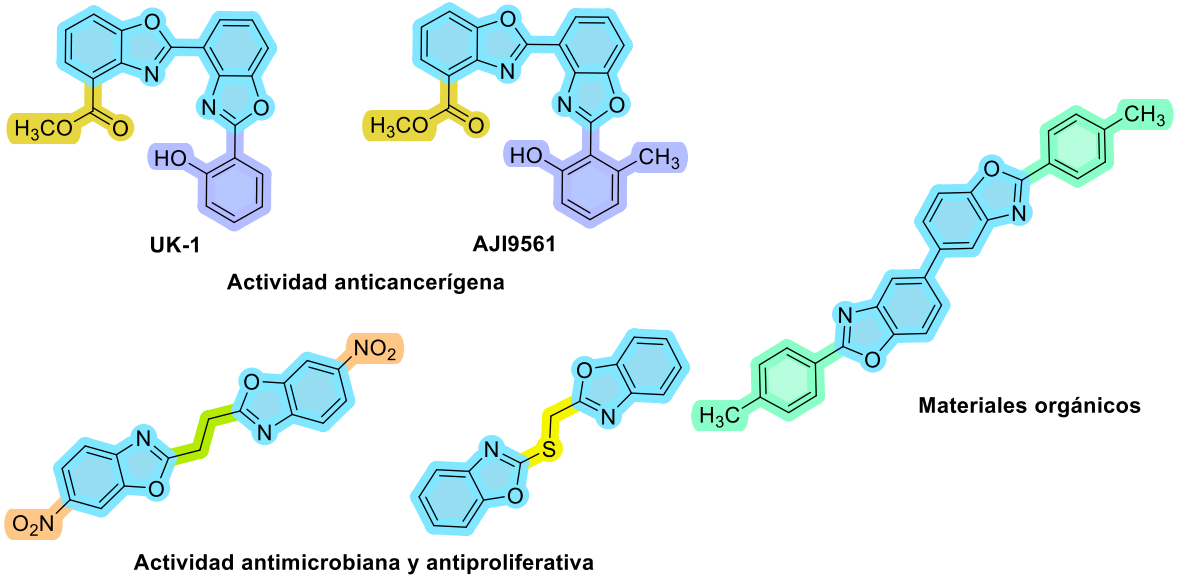
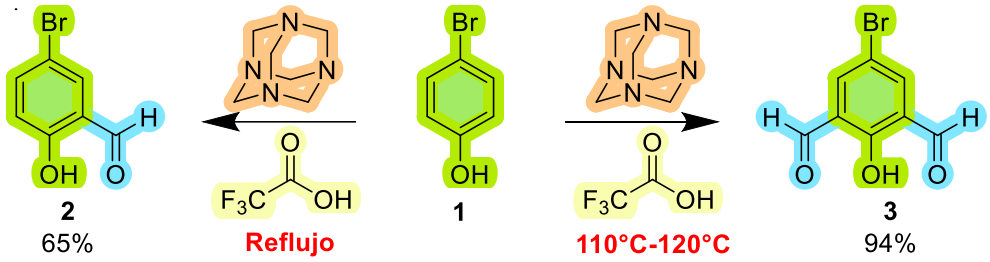


Figura 7. Aplicaciones de los *bis*-benzoxazoles

Considerando lo anterior, en este trabajo se describe la diformilación eficiente y con buenos rendimientos del 4-bromofenol (**1**), su posterior aplicación para la síntesis de *bis*-benzoxazoles y su funcionalización mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura.

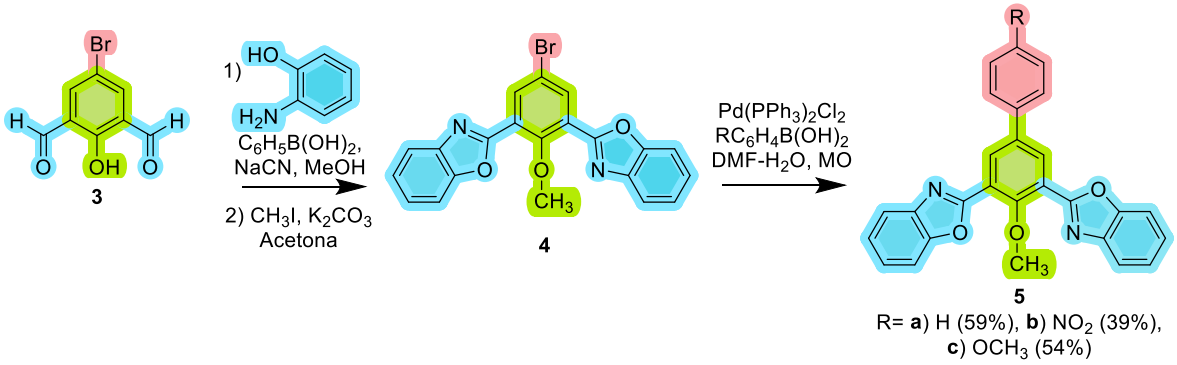
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La reacción 4-bromofenol (**1**), en presencia de 2 equivalentes de hexametilentetramina a reflujo de ácido trifluoroacético condujo a la formación del 5-bromosalicilaldehido (**2**). Tomando en consideración que la introducción de un grupo formilo disminuye la reactividad del anillo aromático a ataques electrofílicos, fue necesario incrementar los equivalentes de la base (8 eq) y la mezcla de reacción se calentó de 110-120 °C,[5] logrando obtener el 5-bromo-2-hidroxiisoftaldehido (**3**) con rendimientos del 94%. En el esquema 1 se muestran las condiciones de reacción descritas para la síntesis de los compuestos **2** y **3**.



Esquema 1. Monoformilación y diformilación del bromofenol a partir de la reacción de Duff

Una vez sintetizado el 5-bromo-2-hidroxiisoftaldehido (**3**) se obtuvo el *bis*-benzoxazol **4**, al hacer reaccionar el compuesto **3** con 2-aminofenol en presencia de cianuro de sodio y ácido fenilboronico en metanol.[6] Posteriormente se llevó a cabo la metilación utilizando yodometano para obtener el compuesto **4** con rendimiento del 84%. La funcionalización del *bis*-benzoxazol **4** se llevó a cabo a través del acoplamiento de Suzuki-Miyaura empleando los siguientes ácidos: ácido fenilborónico, 4-nitrofenilborónico y 4-metoxifenilborónico en presencia de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), carbonato de cesio y la mezcla (3:1) DMF:H_2O como disolvente bajo irradiación de microondas. De esta manera, se obtuvieron los compuestos **5a-c** con rendimientos de moderados a buenos, como se muestra en el esquema 2. La caracterización de los compuestos se llevó a cabo mediante RMN de ^1H y ^{13}C; además, se obtuvieron los cristales adecuados de **5c** para su difracción de rayos X de monocristal. (Figura 2).



Esquema 2. Síntesis del bis-benzoxazol **4** y su funcionalización mediante el acoplamiento de Suzuki-Miyaura

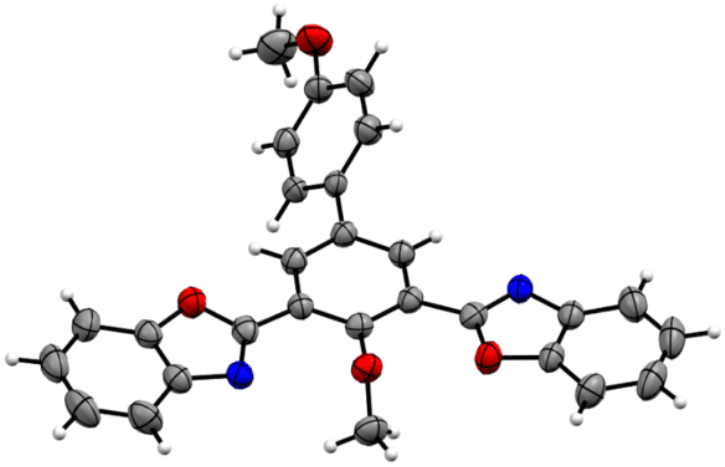


Figura 8. Diagrama ORTEP de **5c**

3. CONCLUSIONES

A partir de la reacción de formilación de Duff se obtuvieron el 5-bromosalicilaldehido (**2**) y el 5-bromo-2-hidroxiisoftaldehido (**3**). Para obtener el compuesto **3**, fue necesario incrementar la cantidad de hexamentilentetramina y la temperatura. El compuesto **3**, fue utilizado para la obtención de difenil *bis*-benzoxazoles **5** con rendimientos de moderados a buenos, observando que las condiciones encontradas toleran distintos grupos funcionales.

4. REFERENCIAS

89. Duff, J. C.; Bills, E. J. *J. Chem. Soc.* **1932,** 1987.
90. Lindoy, L. F., Meehan, G. V., Svenstrup, N. *Synth.,* **1998**, *07,* 1029-1032.
91. Ersan, R. H., Alagoz, M. A., Dogen, A., Duran, N., Burmaoglu, S., Algul, O. *Polycycl. Aromat. Compd.,* **2020**, 1-20.
92. a) Ghodbane, A., Bordat, P., Saffon, N., Blanc, S., Fery-Forgues, S. *Dyes Pigm.,* **2016**, *125*, 282-291. b) Mike, J. F., Makowski, A. J., Jeffries-El, M. *Org. Lett.,* **2008**, *10(21),* 4915-4918.
93. a) Arafa, W. A., Karkas, M. D., Lee, B-L., Akermark, T., Liao, R-Z., Berends, H-M., Messinger, J., Siegbahn, P. E. M., Akermark, B. *Phys.Chem. Chem. Phys*., **2014**, *16*, 11950. b) Gabrielli, L., Núñez-Villanueva, D., Hunter, C. A. *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, 561. c) Klein, G., Llevot, A., Loser, P., Bitterer, B., Helfferich, J., Wenzel, W., Barner-Kowollik, C., Meier, M. A. R. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem*., **2019**, *95(1)*, 119-134. d) Reinhard, D., Schöttner, L., Brosius, V., Rominger, F., Mastalerz, M. *Eur. J. Org. Chem*. **2015**, 3274–3285.
94. a) López Ruiz, H., Briseño Ortega, H., Rojas Lima, S., Santillan, R., Farfán, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2633-2635. b) López Ruiz, H., Briseño Ortega, H., Rojas Lima, S., Santillan, R., Farfán, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4308-4312.

Síntesis de furanos polisustituidos a partir del precursor común derivado del Quirón 7,3-LXF

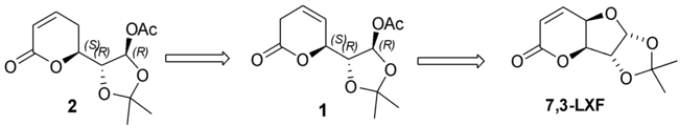
Tomasa Rodríguez Tzompantzi, Silvano Cruz Gregorio, Fernando Sartillo Piscil, Leticia Quintero Córtez, Rosa Luisa Meza León

Av. San Claudio Esq. Bvld 14 Sur Puebla, Pue., C.P 72570, Facultad de Ciencias químicas. BUAP. rosaluisa@yahoo.com

Palabras clave: *Furanos, Quirón, diasteroselectiva.*

1. INTRODUCCIÓN

Los furanos son compuestos aromáticos que se encuentra en la estructura de muchos productos naturales, compuestos farmacéuticos y agroquímicos, así como en compuestos de sabores y fragancias[1] utilizados en la industria. Los furanos se utilizan como intermediarios versátiles en síntesis orgánica.[2] Como unidades clave en la preparación de una amplia gama de compuestos orgánicos cíclicos y acíclicos.[3] Los enfoques clásicos para la síntesis de furanos sustituidos han implicado la cicloadición de Diels-Alder o estrategia de reacción retro Diels-Alder,[4] o por cicloisomerización de precursores acíclicos por medio de compuestos organometálicos.[5] En este trabajo se presenta la síntesis de furanos polisustituidos a partir de los compuestos **1** y **2** derivados del Quirón 7,3-LXF en un solo paso basándonos en la reactividad natural de los carbohidratos y mediante el uso del ácido de Lewis adecuado. Gracias al empleo de este Quirón **2** ha permitido desarrollar un método regioselectivo para la síntesis de furanos quirales.

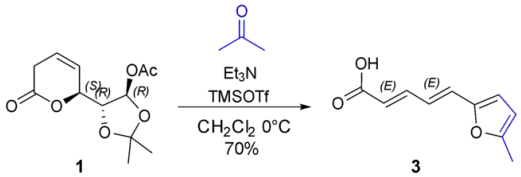


Esquema 1. Estructuras de los Quirones **1**, **2** y 7,3-LXF.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

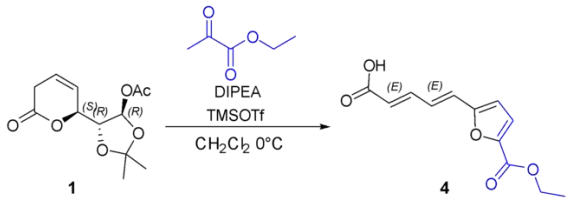
En nuestro grupo de investigación hemos logrado la alilación diasteroselectiva de estos quirones, utilizando BF_3OEt_2. Sin embargo, esta metodología no permite introducir otros grupos funcionales. Por otro lado, el triflato de trimetilsilano (TMSOTf) es un excelente ácido de Lewis, que promueve la formación ion oxocarbenio,[6] así como la alfa alquilación de cetonas.[7]

Con el objetivo de introducir otros grupos funcionales en el **C2'**, se trató al Quirón **1** con Et_3N, TMSOTf y acetona a 0 °C, con la finalidad de sustituir el grupo OAc, sin embargo, se observó el ácido (2*E*,4*E*)-5-(5-fenilfuran-2-il)penta-2,4-dienoico **3** en un rendimiento del 70% (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de ácido (2E,4E)-5-(5-fenilfuran-2-il)penta-2,4-dienoico **3**.

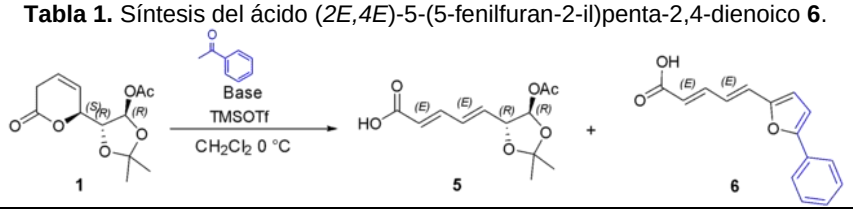
Esto indica que efectivamente se lleva a cabo la sustitución de OAc y además continua la desprotección, ciclación y deshidratación característica de los carbohidratos. Motivados por el resultado, se propuso realizar la síntesis de diferentes furanos polisustituidos. Durante el desarrollo experimental encontramos las mejores condiciones, para la síntesis del furano 2,5-disustituidos **4**, esto fue posible al cambiar la base por *N,N*,-Diisopropiletil amina (DIPEA) (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis del furano 2,5-disustituido **4**.

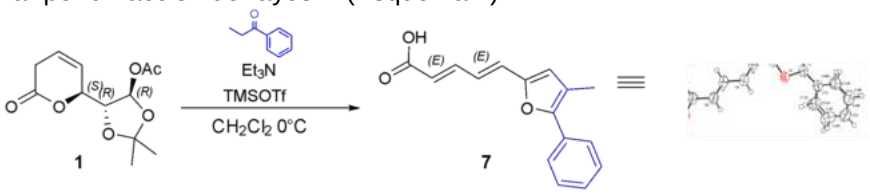
Se realizaron los ensayos para determinar las condiciones óptimas para la síntesis de furanos Aril-sustituidos. Como primer ensayo se trató al Quirón **1** con 1.2 equivalentes de TMSOTf y 1.3 equivalentes de trietilamina y acetofenona, se observó la degradación de la materia prima. En el segundo ensayo se aumentó a 1.5 equivalentes de la base y 2 equivalentes de TMSOTf a -20 °C, se generó el producto de apertura del anillo de la δ-lactona **5** en un rendimiento del 30%. Al cambiar la base por DIPEA (3 equiv) y 3.5 equivalentes de TMSOTf a -20 °C se accedió al ácido (*2E,4E*)-5-(5-fenilfuran-2-il)penta-2,4-dienoico **6** en un rendimiento del 70% (ensayo 4).

Tabla 1. Síntesis del ácido (*2E,4E*)-5-(5-fenilfuran-2-il)penta-2,4-dienoico **6**.



Ensayo	Acetofenona (equiv)	TMSOTf (equiv)	Base (equiv)	Temperatura °C	Producto (%)
1	1	1.2	Et_3N (1.3)	0 °C	Degradación
2	1.2	1.5	Et_3N (1.5)	-20 °C	**5** (30%)
3	1.2	1.5	DIPEA (1.5)	-20 °C	**5** (30%)
4	1.5	3.5	DIPEA (3)	-20 °C	**6** (70%)

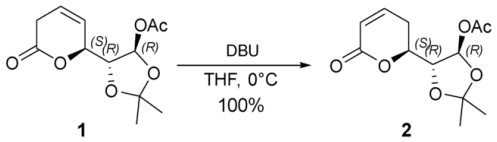
El desacetoxilado **1** se trató con Et_3N y TMSOTf en presencia de la propiofenona. Bajo estas condiciones se formó el furano 2,3,5-trisustituido **7** en un rendimiento del 75%. Este compuesto se pudo corroborar por difracción de rayos X (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis del furano 2,3,5-trisustituido **7**.

2.1 Avances en la síntesis de furanos 2,3,5-trisustituidos quirales

Para conservar la quiralidad en la posición **C6** del anillo de la δ-lactona, se isomerizó el doble enlace con DBU en THF a 0 °C, se accedió el acetato (*4R,5R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il **2** de forma cuantitativa (Esquema 5).

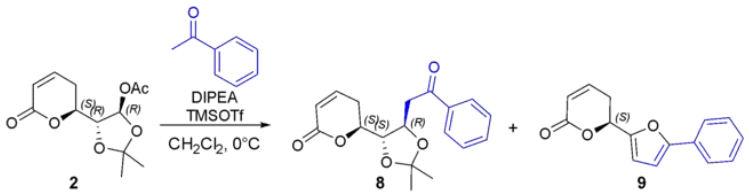


Esquema 5. Isomerización del Quirón **1**.

Una vez purificado el compuesto **2**, se realizaron los ensayos para acceder a los furanos quirales, en el primer ensayo se trató a **2** con 1.3 equivalentes de TMSOTf y 1.2 equivalentes de trietilamina a 0 °C, se accedió al producto de sustitución (*S*)-6-((4*S*,5*R*)-2,2-dimetil-5-(2-oxo-2-feniletil)-1,3-

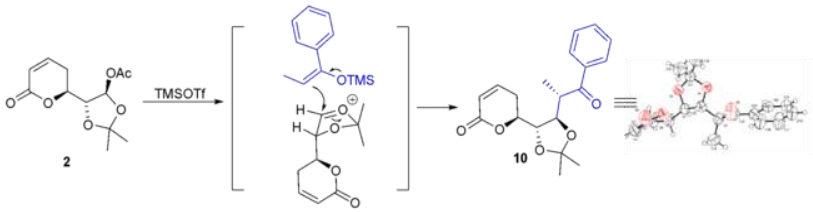
dioxolan-4-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona **8** en un 36% de rendimiento y al (*S*)-6-(5-fenilfuran-2-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona **9** en un rendimiento del 16%. En el segundo ensayo se aumentó a 1.5 equivalentes de la base y el ácido de Lewis y se observó una mayor conversión de la materia prima, en el tercer ensayo se cambió la base por DIPEA manteniendo los equivalentes y se accedió únicamente la formación del producto de sustitución **8**.

Tabla 2. Síntesis de furano 2,5-disustituidos quiral **9**.



Ensayo	Ácido de Lewis (equiv)	Base (equiv)	Producto (%)
1	TMSOTf (1.3)	Et_3N (1.2)	**8**(36%) **9** (16%)
2	TMSOTf (1.5)	Et_3N (1.5)	**8** (70%) **9** (20%)
3	TMSOTf (1.5)	DIPEA (1.5)	**8** (90%)

Los experimentos realizados para la obtención del correspondiente furano por medio de la sustitución del OAc por la propiofenona, se observó solo el producto de adición **10**, en la difracción de rayos X se confirma la obtención de un solo diasteroisómero, por lo que se sugiere que esta adición va vía la formación del ion oxocarbenio promovida por el TMSOTf, este ion es atacado por la (cara *Re*) el nucleófilo se aproxima antiperiplanar al grupo más voluminoso, de acuerdo con el modelo Felkin-Anh[8] (Esquema 6).



Esquema 6. Estado de transición para la síntesis de **10**.

3. CONCLUSIONES

Nuestro quirón acetato de (*4R,5R*)-2,2-dimetil-5-((S)-6-oxo-5,6-dihidro-2H-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-ilo **1** frente a las reacciones de sustitución del grupo OAc permitió acceder a furanos 2,5-disustiuidos **3**, **4** y **6**, y el furano 2,3,5-trisustiuido **7** en un solo paso con rendimientos moderados. Por otro lado, con el quirón acetato de (*4R,5R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-ilo **2**, se logró conservar la quiralidad del **C6** del anillo de la δ-lactona, se accedió al furano quiral (S)-6-(5-fenilfuran-2-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona **9** y a los productos de sustitución diasteroselectiva **8** y **10**. Esto abre las puertas hacia una nueva ruta para la obtención de furanos sustituidos, bajo condiciones suaves y en un solo paso.

4. REFERENCIAS

1. Keay B.; Hopkins J.; Dibble P. *Furans and their Benzo Derivatives: Applications. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands*, **2008**, 571–623.
2. Lipshutz B. H. *Chem. Rev*. **1986**, *86*, 795–819.
3. Liotta, D.; Saindane, M.; Ott, W. *Tetrahedron Lett*. **1983**, *24*, 2473-2476.
4. Sromek W.; Kel'in V.; Gevorgyan V., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2280–228.
5. Balme G.; Bouyssi D.; Monteiro N. *Heterocycles*, **2007**, *73*, 87–124.
6. Powell A.; Rychnovsky D. J. *Org. Chem*., **1999**, *64*, 6, 2026-2037.
7. Downey W.; Confair N.; Liu Y.; Heafner D. *J. Org. Chem*. **2018**, *83*, 12931−12938.
8. Schmitt A.; Reißig U.; *Eur.J.Org.Chem*. **2000**, 3893-3901.

Síntesis estereoselectiva de ácidos aminofosfónicos bicíclicos *trans*-[*b*]-fusionados

R. Israel Hernández-Benítez, José Luis Viveros-Ceballos, Mario Ordóñez
Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Centro de Investigaciones Químicas-IICBA
Avenida Universidad 1001, Col. Chamilpa, C. P. 62209, Cuernavaca, Morelos.
e-mail: roberto.hernandezb@uaem.mx; palacios@uaem.mx

Palabras clave: *ácidos α-aminofosfónicos, bicíclicos trans-[b]-fusionados, Reacción de Grubbs,*

1. INTRODUCCIÓN

Los ácidos α-aminofosfónicos son considerados como los bioisósteros más importantes de los α-amino ácidos. El potencial biológico de estos compuestos se atribuye a que el grupo fosfónico [$PO(OH)_2$] mimetiza el estado de transición que se genera durante la hidrólisis enzimática de péptidos. De esta manera, pueden actuar en la regulación de la actividad de proteasas y peptidasas.[1] Por lo consiguiente, la preparación de nuevos ácidos α-aminofosfónicos enantioméricamente enriquecidos es de gran interés.[2]

Por otra parte, el ácido octahidroindol-2-carboxílico (Oic) se ha estudiado ampliamente debido a que su estructura bicíclica introduce mayor superficie hidrofóbica y restricción conformacional a los péptidos en los que se incorpora, proporcionando mayor resistencia a la degradación enzimática y afinidad por su receptor biológico.[3] En este sentido, los estereoisómeros *cis*-[*b*]-fusionados son los que se han explorado ampliamente en diferentes áreas, y esto se debe a la mayor disponibilidad de métodos para su obtención en forma enantioméricamente pura;[4] por ejemplo, el antihipertensivo Perindopril y el Trandolapril (Mavik®), un inhibidor altamente eficiente de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que incorpora anillos *trans*-[*b*]-fusionados.[5] El uso del ácido *trans*-perhidroindólico, precursor clave en la síntesis de Trandolapril, ha demostrado también ser útil como organocatalizador en reacciones dominó asimétricas.[6]

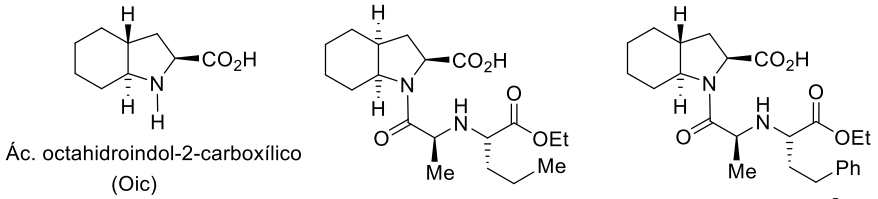


Figura 1. Estructura del ácido octahidroindol-2-carboxílico (Oic). Perindopril y Trandolapril (Mavik®).

Considerando el alto potencial de los ácidos α-aminofosfónicos; así como, la importancia de la estereoquímica en la interacción fármaco-receptor, en nuestro grupo de investigación se publicó previamente la síntesis estereoselectiva del Oic^P **A** y **B**, análogos del ácido octahidroindol-2-carboxílico *cis*-[*b*]-fusionado,[7] y aquí se describe un método eficiente para la síntesis estereoselectiva del Oic^P (2*R*,3a*R*,7a*S*)-**12** y (2*S*,3a*S*,7a*R*)-**12**, análogos del ácido octahidroindol-2-carboxílico *trans*-[*b*]-fusionado (Figura 2).

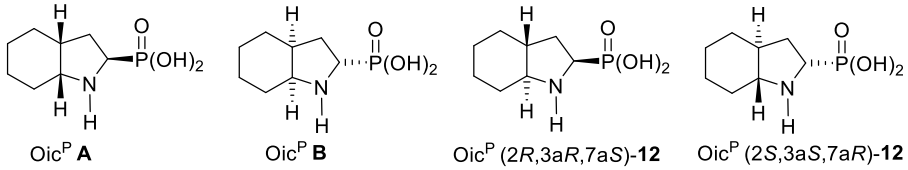
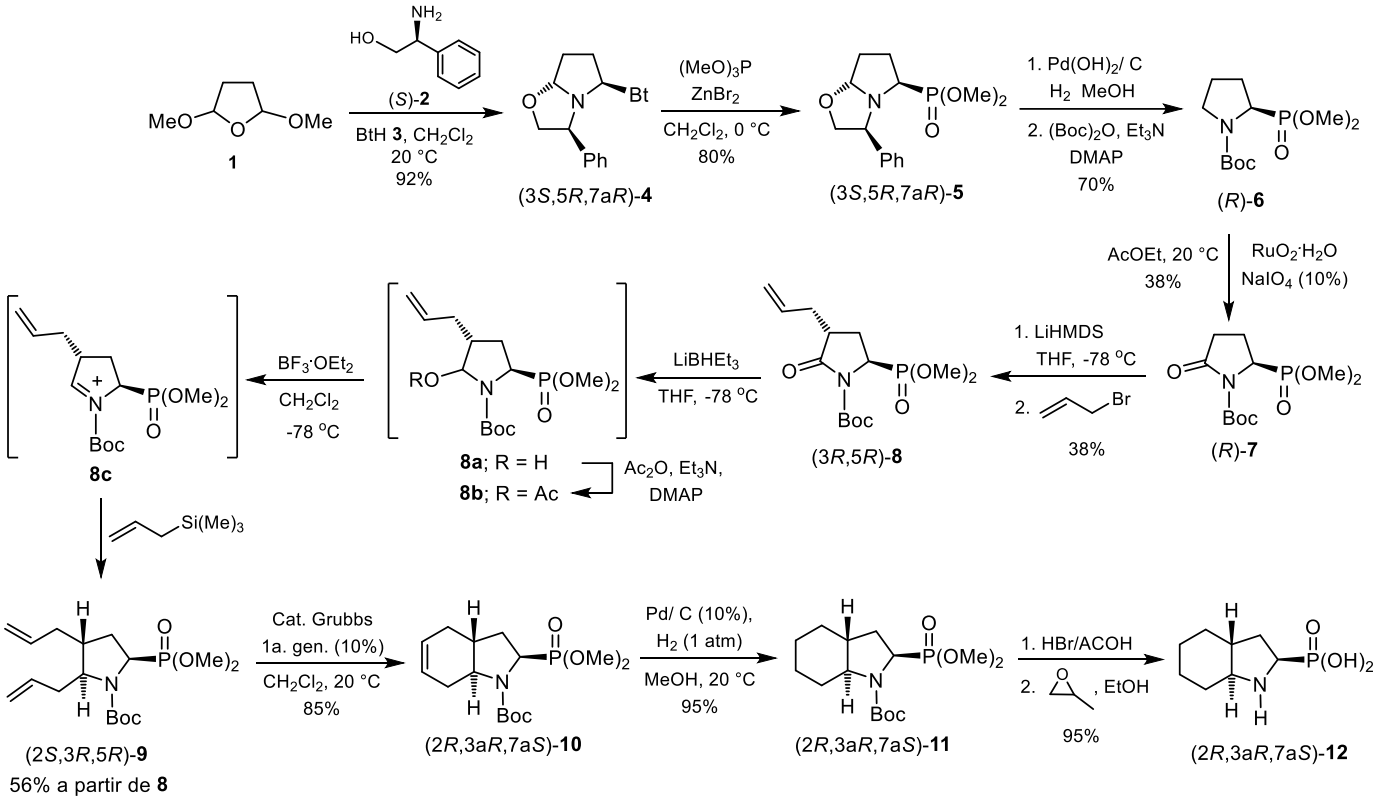


Figura 2. Estructura de los ácidos octahidroindol-2-aminofosfónicos (Oic^P) **A**, **B** y *trans*-[*b*]-fusionados **12**.

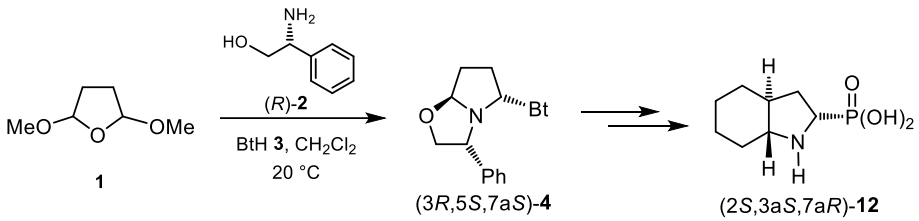
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La preparación de la molécula objetivo Oic^{P} (2*R*,3a*R*,7a*S*)-**12**, inició con la reacción de tres componentes del 2,5-dimetoxitetrahidrofurano **1** con (*S*)-fenilglicinol **2** y benzotriazol **3**, obteniendo la oxazolopirrolidina (3*S*,5*R*,7a*R*)-**4** con un rendimiento del 92%, la cual al hacerse reaccionar con fosfito de trimetilo y bromuro de zinc, proporcionó el fosfoderivado (3*S*,5*R*,7a*R*)-**5** con un rendimiento del 80%.[8] La remoción del fragmento del fenilglicinol en el compuesto **5**, bajo condiciones de hidrogenólisis utilizando $Pd(OH)_2/C$, seguido de la reacción con $(Boc)_2O$, proporcionó el *N*-Boc fosfoprolinato de dimetilo (*R*)-**6** enantioméricamente puro con un rendimiento del 70%.[8] La oxidación de la posición 5 del fosfoprolinato (*R*)-**6** con $NaIO_4$ y cantidades catalíticas de óxido de rutenio (IV), generó el *N*-Boc fosfopiroglutamato de dimetilo (*R*)-**7** con un rendimiento del 38%,[9] el cual al hacerse reaccionar con LiHMDS en THF a -78 °C, seguido de la adición de bromuro de alilo, proporcionó el *trans*-4-alil-fosfopiroglutamato de dimetilo (3*R*,5*R*)-**8** con un rendimiento del 38%.[10] La reacción de (3*R*,5*R*)-**8** con $LiEt_3SiH$ a -78 °C, seguido de la reacción con anhídrido acético y la subsecuente adición de aliltrimetil silano en presencia de $BF_3{\cdot}OEt_2$, generó el *N*-Boc *trans*-dialil-prolinato (2*S*,3*R*,5*R*)-**9** con un rendimiento del 56%.[11] La reacción de metátesis de (2*S*,3*R*,5*R*)-**9**, en presencia del catalizador de Grubbs de primera generación,[12] generó el *N*-Boc (5,6-ciclohexen)-indol-2-fosfonato de dimetilo (2*R*,3a*R*,7a*S*)-**10** con un rendimiento del 85%, el cual por hidrogenación utilizando Pd/C, condujo al *N*-Boc octahidroindol-2-fosfonato de dimetilo (2*R*,3a*R*,7a*S*)-**11** con un rendimiento del 95%, que por hidrólisis del éster fosfónico con el rompimiento simultáneo del enlace *N*-Boc, con una disolución de ácido bromhídrico en ácido acético, seguido del tratamiento con óxido de propileno en etanol,[7] proporcionó el ácido octahidroindol-2-fosfónico (2*R*,3a*R*,7a*S*)-**12** *trans*-[*b*]-fusionado enantioméricamente puro con un rendimiento del 95% (Esquema 1).



Esquema 1.

Utilizando la misma secuencia sintética se logró obtener el ácido octahidroindol-2-fosfónico (2*S*,3a*S*,7a*R*)-**12** *trans*-[*b*]-fusionado enantioméricamente puro y con un rendimiento global del 2.9%, utilizando (*R*)-fenilglicinol como inductor de la quiralidad (Esquema 2).



Esquema 2.

3. CONCLUSIONES

Se logró la síntesis total de los ácidos α-aminofosfónicos bicíclicos *trans*-[*b*]-fusionados (2*R*,3a*R*,7a*S*)-**12** y (2*S*,3a*S*,7a*R*)-**12** enantioméricamente puros, a través de una secuencia de 9 etapas con un rendimiento global del 3.1 y 2.9%, respectivamente, utilizando en una de las etapas clave la reacción de metátesis catalítica (catalizador de Grubbs de 1ª generación).

4. REFERENCIAS

1. Mucha, A. Kafarski, P.; Berlicki, Ł. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5955-5980.
2. (a) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Sayago, F. J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1745-1784; (b) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Arizpe, A. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 310-341; (c) Ordóñez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6369-6412; (d) Ordóñez, M.; Rojas-Cabrera, H.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 17-49.
3. Cowell, S. M.; Lee, Y. S.; Cain, J. P.; Hruby, V. J. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 2785-2798.
4. (a) Arizpe, A.; Sayago, F. J.; Jiménez, A. I.; Ordóñez, M.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3074-3081.
5. Chiha, S.; Spilles, M.; Neudörfl,J.- M.; Schmalz, H.-G. *Synlett* **2019**, 813-816.
6. Shen, J.; Liu, D.; An, Q.; Liu, Y.; Zhang, W. *Adv. Synth. Catal*. **2012**, *354*, 3311-3325.
7. Viveros-Ceballos, J. L.; Martínez-Toto, E. I.; Eustaquio-Armenta, C.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Eur. J. Org. Chem*. **2017**, 6781–6787.
8. Katritzky, A. R.; Cui, X.- L.; Yang, B.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1979-1985.
9. (a) Kaname, M.; Mashige, H.; Yoshifuji, S.; Sashida, S. *Heterocycl.* **2008**, *76*, 429-438; (b) Kaname, M.; Yoshifuji, S.; Sashida, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2786-2788.
10. (a) Hanessian, S.; Gauchet, C.; Charron, G.; Marin, J.; Nakache, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2760-2778; (b) Baldwin, J. E.; Miranda, T.; Moloney, M.; Hokelek, T. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7459-7468.
11. Dhudshia, B.; Cooper, B. F. T.; Macdonald, C. L. B.; Thadani, A. N. *Chem. Commun.* **2009**, 463-465.
12. (a) Colombo, L.; Di Giacomo, M.; Vinci, V.; Colombo, M.; Manzoni, L.; Scolastico, C.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4501-4513; (b) Ogba, O. M.; Warner, N. C.; O´leary, D. J.; Grubbs, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 4510-4544.

Síntesis de benzoxazoles y su funcionalización mediante reacciones de acoplamiento cruzado de Sonogashira

Alexis Rodríguez Reséndiz; Isaí Flavio López Márquez, Heraclio López Ruiz; Susana Rojas Lima; Salvador Pérez Estrada.

Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km, 4.5. C.P. 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo. heraclio@uaeh.edu.mx

Palabras clave: *benzoxazol, acoplamiento,*

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos han atraído la atención considerable en el área de diseño y descubrimiento de fármacos. En este sentido, los benzoxazoles son compuestos heterocíclicos, en los cuales su aromaticidad los convierte en compuestos sumamente estables, ya que contiene un anillo de oxazol que se encuentra fusionado a un anillo de benceno[1]; y son considerados como uno de los heterociclos más comunes en química medicinal.[2] Además, se ha estudiado su aplicación en ciencias de los materiales debido a que poseen propiedades de fluorescencia importantes que han permitido su uso en dispositivos optoelectrónicos.[3]

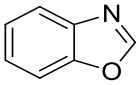


Figura 1. Benzoxazol.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis del 2-(5'-bromo-2'-hidroxifenil)benzoxazol (**1**) se llevó a cabo siguiendo la metodología descrita por nuestro grupo de investigación[4], que involucra el uso de 2-aminofenol y diferentes derivados de salicilaldehídos en presencia de ácido fenilborónico y cianuro de sodio, en metanol a temperatura ambiente. Posteriormente con la finalidad de aumentar la solubilidad se llevó a cabo una reacción de alquilación mediante una reacción vía S_N2 empleando K_2CO_3, CH_3I en acetona a reflujo para obtener el 2-(5'-bromo-2'-metoxifenil)benzoxazol (**2**), obteniendo buenos rendimientos (Figura 2).

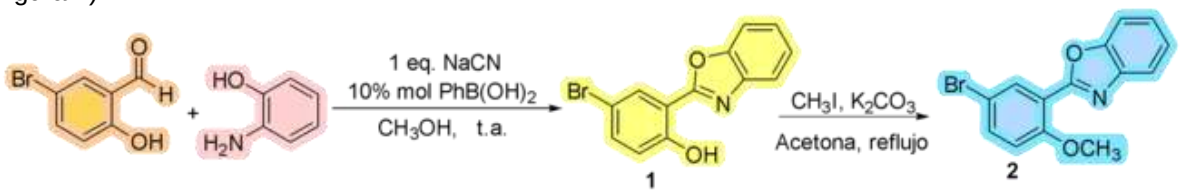


Figura 2 Síntesis de 2-arilbenzoxazoles.

La síntesis de los benzoxazoles funcionalizados **3a**-**3i** se llevó a cabo mediante reacciones de acoplamiento de Sonogashira asistidas por microondas empleando 1 equivalente del 2-(5'-bromo-2'-metoxifenil)benzoxazol, 1 equivalente del correspondiente fenilacetileno, en presencia de PPh_3,

CuI, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y *i*-Pr_2NH, bajo atmosfera de N_2 e irradiación de MO. La purificación de los compuestos se llevó a cabo en columna cromatográfica usando una fase móvil hexano: acetato de etilo (8:2) obteniendo los compuestos **7a–7i** en rendimientos que van del 38 al 86 % (Figura 3, Tabla 1).

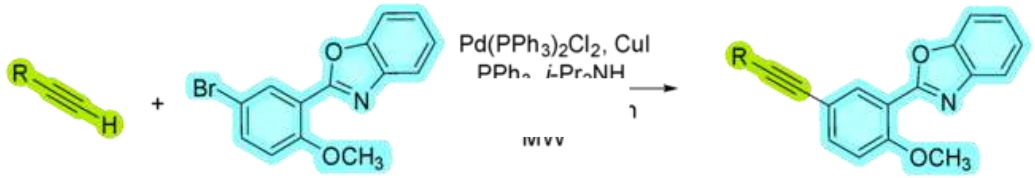


Figura 3 Síntesis de los benzoxazoles funcionalizados **3a**-**3i**.

Tabla 1 Resultados de la síntesis de rotores moleculares **3a**-**3i**.

Compuesto	R	% Rendimiento	p.f. (°C)
3a	Ph	86	135 - 138
3b	4-MeOPh	65	117 - 121
3c	4-ClPh	48	162 - 169
3d	4-FPh	82	128 - 131
3e	4-CHOPh	47	174 - 176
3f	7-MeONaftil	70	191 - 194
3g	2-naftil	62	137 - 139
3h	9-Antraceno	38	169 - 171
3i	4-NO_2Ph	45	178 - 180

Todos los compuestos fueron caracterizados mediante RMN de ^1H y ^{13}C. Así mismo se obtuvieron los espectros de absorción y emisión observando que los compuestos absorben entre 264-333 nm y emiten entre 383-520 nm (Figura 4, tabla 2). Para el compuesto **3a** fue posible obtener cristales adecuados para su caracterización mediante difracción de Rayos-X de monocristal, lo cual nos permitió confirmar la estructura del compuesto sintetizado (Figura 5). Cabe hacer mención que fue posible observar desorden dinámico en el fragmento del fenilo acoplado al alquino, lo cual nos da indicio de que en estado sólido existe un movimiento rotacional en este fragmento.

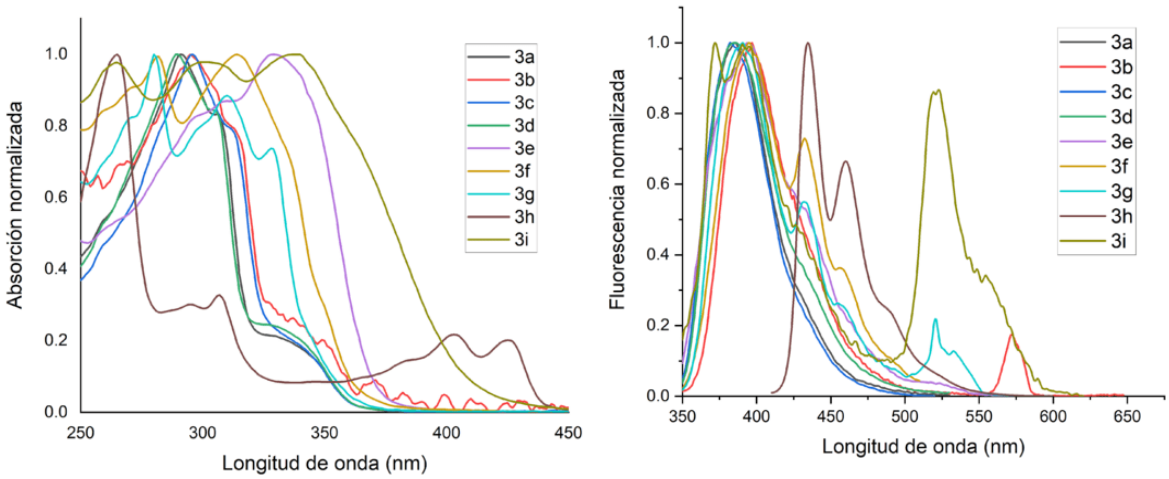


Figura 4 Espectros de absorción y emisión para los compuestos **3a-3i.**

Tabla 2 Resultados de estudios ópticos para los compuestos **3a-3i.**

Comp.	UV $\lambda_{máx}$ (nm)	Em $\lambda_{máx}$ (nm)	Desplazamiento de Stokes (cm^{-1})	ε (L/mol*cm)	Φ_F	Eg_{opt} (eV)[a]
3a	291, 306	386	8457.52	41583	0.31	3.43

3b	297	396	8417.5	38054	0.39	3.38
3c	296, 312	383	7674.12	49203	0.34	3.48
3d	289, 305	384	8560.41	55213	0.40	3.42
3e	297, 328, 307	394	5107.09	32136	0.02	3.84
3f	281, 314	395	10270.73	32406	0.17	3.42
3g	280, 310, 328	390	10073.26	28558	0.23	3.98
3h	264, 294, 307	434	14837.32	26426	0.48	3.67
3i	264, 301, 333	520	10799.26	36042	0.017	4.02

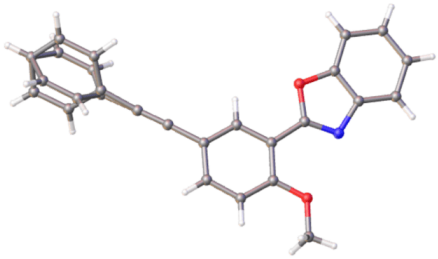


Figura 5 Estructura obtenida mediante difracción de rayos X de monocristal para el compuesto **3a.**

3. CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la síntesis de una serie de derivados de 2-arilbenzoxazoles mediante reacciones de acoplamiento cruzado de Sonogashira los cuales fueron caracterizados mediante espectroscopia de RMN, difracción de rayos X de monocristal, además de realizarse estudios de UV y fluorescencia. La determinación de los *bandgap* ópticos de las moléculas sintetizadas a través de los espectros de absorción, son indicativos de su posible aplicación como semiconductores orgánicos.

4. REFERENCIAS

1. Cruz-Cruz, E.M.; Castro-Aguilar, L.M.; Tapia-Benavides, A.R.*; Revista Cubana de Química*. **2003**, 15, 89.
2. Manish, K. G.; Neeraj, K. S.; Keshari, K. J. *Int. J. ChemTech Res*. **2012**, 4, 640.
3. Ko, C. W.; Tao, Y. T.; Danel, A.; Tomasik, P. *Chem. Mater*. **2001**, 13, 2441.
4. López-Ruiz, H.; Rojas-Lima, S.; Briseño-Ortega, H.; Santillan, R.; Farfán, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4308.

“Inhibidores de corrosión orgánicos derivados de sistemas colestánicos y ácido cólico para acero al bajo carbono”

Juan Pablo Aguilar-Barrientos,[1] María Antonieta Fernández-Herrera,[1] Máximo Antonio Pech-Canul.[1]

[1] Departamento de Física Aplicada, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Unidad Mérida, Km. 6 Antigua carretera a Progreso, Cordemex 97310 Mérida Yuc.
juanp.aguilar@cinvestav.mx

Palabras clave: *inhibidor orgánico, corrosión, acero al bajo carbono.*

9. INTRODUCCIÓN

La corrosión es uno de los principales problemas que afectan el desempeño, seguridad e integridad de los materiales.[1] A nivel mundial, esta problemática se ha controlado de diversas formas, por ejemplo, mediante el diseño y desarrollo de materiales específicos para determinados ambientes agresivos,[2] nuevos recubrimientos y pinturas,[3] mejoramiento de los diseños de las estructuras[4] y síntesis de nuevos productos químicos por metodologías como inhibidores de corrosión o capas autoensambladas siendo este último el método utilizado en este trabajo.[5] Asimismo, se optimizan los sistemas de monitoreo. Todo esto en un esfuerzo permanente por minimizar el impacto negativo de la corrosión. Existen estudios sobre el empleo de capas autoensambladas basados en compuestos orgánicos que contienen átomos de azufre, nitrógeno u oxígeno en su estructura.[6] Para la protección contra corrosión del acero por medio de este tipo de capas se han usado diferentes tipos de moéculas, que incluyen, por ejemplo, al ácido hidroxámico y una sal del ácido oléico.
En el presente trabajo se ha planteado proteger al acero mediante capas autoensambladas formadas con compuestos de estructura anfifílica derivados de colestanos y ácido cólico. A continuación, se presentan los primeros resultados con ácido cólico a una concentración fija.

10. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El ácido cólico es un excelente material de partida debido a su inherente estructura anfifílica ya que las caras α y β presentan una polaridad bien diferenciada. Éste se purificó y caracterizó por RMN de ^{1}H, ^{13}C, e IR.

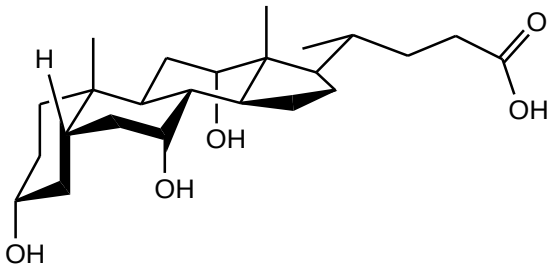


Figura 9. Estructura del ácido cólico

Se decidió utilizar acero al bajo carbono y como medio corrosivo una solución de NaCl 0.02 M, que representa un medio corrosivo de agresividad media. Todos los experimentos se llevaron a cabo en una celda electroquímica de tres electrodos usando al acero al carbón como electrodo de trabajo, una lámina de platino como contra electrodo y un electrodo de referencia Ag/AgCl. Antes de cada medición, la superficie de trabajo se lija con papeles de SiC hasta grano 1200, se realiza un baño ultrasónico en acetona por 10 minutos, se enjuaga con agua destilada y se seca con un chorro de aire caliente. Debido a que este tipo de moléculas presenta una baja solubilidad en agua,

se realiza la formación de una capa protectora por inmersión en un disolvente orgánico (tolueno) esto debido a que se exploró con la medición de ángulo de contacto dándonos un indicio de que tan hidrofóbica es la capa orgánica, el efecto de diversos disolventes se puede apreciar en la Tabla 1). Para este método se evaluaron 3 concentraciones (1 mM, 10 mM y 100 mM) y se elegio la mejor (10 mM). El tiempo de inmersión fue de 2 horas por experiencia previa.[7]

Blanco	Metanol	Tolueno	THF	AcOEt
50.38	72.48	92.43	66.54	71.77
59.85	71.46	91.82	73.45	82.14
56.64	67.81	92.43	65.06	82.68
56.3	69.28	96.95	71.2	81.35
60.14	77.98	96.51	61	79.67
60.89	69.23	93.07	67.8	80.23
61.67	74.58	96.51	61.48	83.73
59.62	72.67	90.4	67.83	81.05

Tabla 3. Mediciones de ángulo de contacto de acero al bajo carbono con diversos disolventes orgánicos.

Posteriormente, se sumergió la muestra con capa en la solución corrosiva. Los experimentos se realizaron a temperatura ambiente (25 °C). Las mediciones electroquímicas (medición de potencial de circuito abierto, curvas potenciodinámicas y espectroscopía de impedancia electroquímica) se realizaron con un potenciostato marca Gamry.

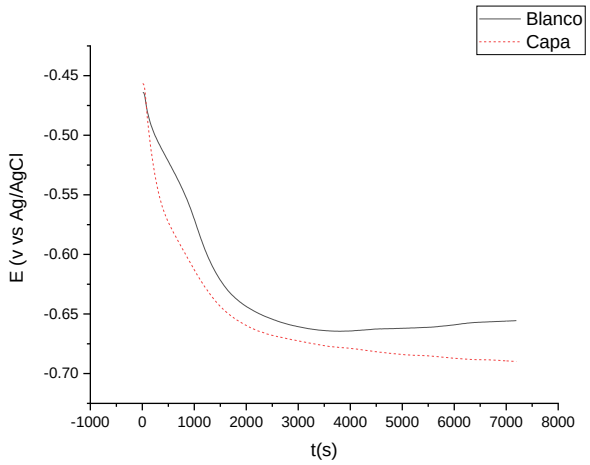


Figura 10. Medición de potencial de corrosión con y sin capa autoensamblada.

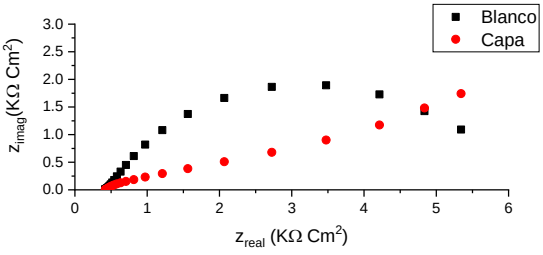


Figura 11. Diagramas de Nyquist del electrodo de acero (con y sin capa autoensamblada) después de 2 h en la solución corrosiva.

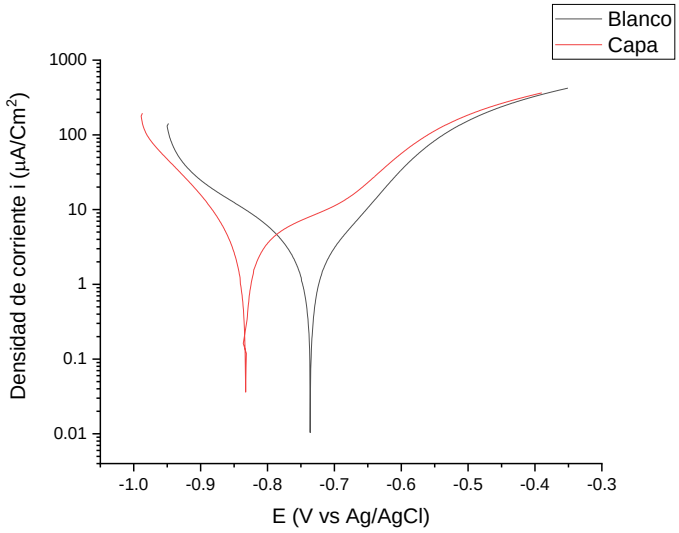


Figura 12. Curvas de polarización potenciodinámicas del electrodo de acero (con y sin capa autoensamblada después de 2 h de inmersión en la solución corrosiva.

11. CONCLUSIONES

La comparación del ángulo de contacto antes y después del tratamiento con solución de ácido cólico dan indicación que hay formación de una capa autoensamblada que le imparte hidrofobicidad a la superficie. Sin embargo, las mediciones electroquímicas realizadas en el medio corrosivo muestran que, en presencia de dicha capa, la velocidad de corrosión disminuye, pero esta disminución es baja. Se buscará mejorar el efecto de protección aumentando el tiempo de formación del óxido nativo.

12. REFERENCIAS

(1) Revie, R. W.; Uhlig, H. H. Uhlig's Corrosion Handbook, 2nd ed.; Londres, **2011**.

(2) Godínez Salomón, J. F. Desarrollo y análisis de inhibidores de corrosión para medios básicos amargos. Thesis, **2008**.

(3) Durnie, W.; Marco, R. D.; Jefferson, A.; Kinsella, B. Development of a Structure-Activity Relationship for Oil Field Corrosion Inhibitors. J. Electrochem. Soc. **1999**, 146 (5), 1751.

(4) Bentiss, F.; Lagrenée, M.; Traisnel, M. 2,5-Bis(n-Pyridyl)-1,3,4-Oxadiazoles as Corrosion Inhibitors for Mild Steel in Acidic Media. Corrosion **2000**, 56 (07).

(5) Xhanari, K.; Finšgar, M. Organic Corrosion Inhibitors for Aluminium and Its Alloys in Acid Solutions: A Review. RSC Adv. **2016**, 6 (67), 62833–62857. [5]

(6) Telegdi, J. Formation of Self-Assembled Anticorrosion Films on Different Metals. Materials **2020**, 13 (22), 5089.

(7) Puc-Oxté, M. V.; Pech-Canul, M. A. Corrosion Inhibition of AA3003 Aluminum Alloy by Self-Assembled Layers of Myristic Acid. Anti-Corrosion Methods and Materials **2021**, 68 (3), 137–149.

Síntesis de una nueva bisprolinamida con estructura 1,2-*cis*-diamina y su aplicación en síntesis asimétrica.

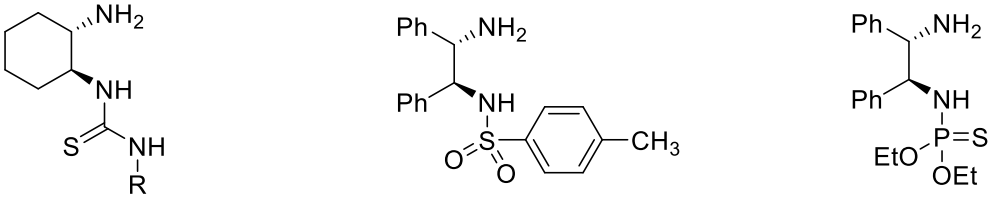
Gabriela Huelgas[a], Mildred López[a], Mario Sánchez[b], Cecilia Anaya[a]

[a] Universidad de las Américas Puebla, Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Santa Catarina Mártir, 72820, Cholula, Puebla, México. Email: andrea.minuttisi@udlap.mx
[b] Centro de Investigación en Materiales Avanzados, S.C. Alianza Norte 202, PIIT, Apodaca NL, 66628, México.

Palabras clave: *organocatálisis, reacción aldólica, catálisis asimétrica.*

1. INTRODUCCIÓN

En las últimas dos décadas la organocátalisis asimétrica que también se define como catálisis libre de metales, se ha convertido en una poderosa herramienta que ha experimentado un crecimiento explosivo, desarrollando metodologías amigables con el medio ambiente[1-4] ya que al ser una catálisis libre de metales proporciona rutas sintéticas para la construcción de bloques estereocontrolados mostrando amplias aplicaciones en la elaboración de fármacos. Por otra parte es bien conocido que el uso del agua como disolvente o codisolvente ha tenido un crecimiento exponencial en esta área, el uso de agua en numerosas transformaciones orgánicas presenta diversas ventajas entre las que podemos encontrar: costo, abundancia, además de que es ambientalmente segura, por otra parte Breslow *et al.* y Grieco[5] *et al.* fueron los pioneros en dar a conocer que el uso del agua influye significativamente ya sea mejorando la velocidad de la reacción a través de interacciones hidrófobas-hidrófobas mediante la formación de enlaces de hidrógenos entre los reactivos y las moléculas de agua dando lugar a una mayor reactividad y estereoselectividad.[6-8] Por consiguiente, los químicos orgánicos sintéticos se han dado a la tarea de desarrollar nuevos catalizadores bifuncionales en donde tanto el nucleófilo como el electrófilo pueden activarse simultáneamente mediante dos unidades catalíticas, mejorando drásticamente la eficiencia de la reacción y / o la quimioselectividad, que incorporan un donante de enlace de hidrógeno. A continuación, se muestran algunos ejemplos de catalizadores bifuncionales quirales que contienen como esqueleto carbonado al ciclohexano-1,2-diamina o 1,2-difeniletano-1,2-diamina ambas conteniendo derivados de sulfonamida, tioureas o tiofosforamidas etc, y que se han utilizado en diferentes reacciones de formación de enlace C-C.[9-10] (Fig.1).



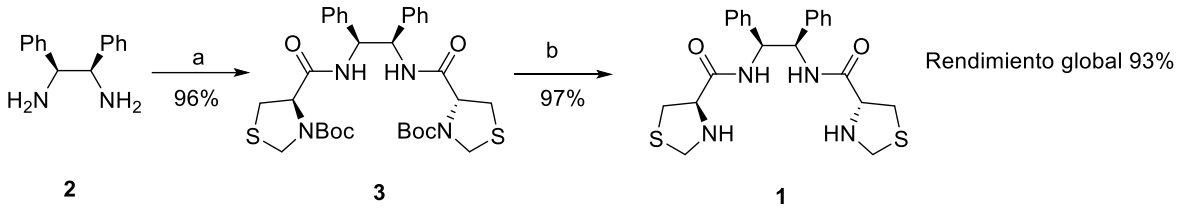
1 **2** **3**

Figura 1. Catalizadores utilizados en reacciones de formación de enlace C-C en síntesis asimétrica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el presente trabajo reportamos la síntesis de una bisprolinamida con estructura derivada de la *meso*-1,2-difeniletilendiamina, la cual es utilizada como organocatalizador en la reacción aldólica intermolecular asimétrica. La actividad catalítica de este catalizador puede aumentar mediante la introducción de aditivos ácidos, mientras que la enantioselectividad todavía se puede mantener o mejorar.

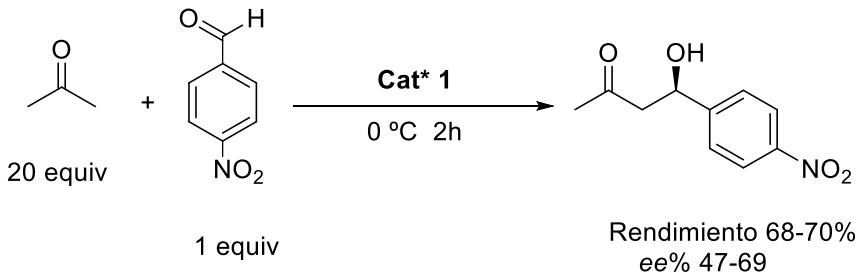
Dado que existen pocos informes en la literatura sobre el uso de diaminas en configuración *meso*, ésta fue utlizada como esqueleto carbonado para la sintesis del organocatalizador **1** con el fin de determinar tanto su eficiencia en el rendimiento como su enantioselectividad. Por otra parte, el análogo de azufre del ácido L-prolina (*R*)-tiazolidina-4-carboxílico ha sido poco utilizado poco en la síntesis asimétrica a pesar de su alta capacidad, se ha demostrado que el resto de tiazolidina tiene una actividad similar a la pirrolidina para catalizar reacciones aldólicas asimétricas, con base en lo anteriormente mencionado nos propusimos llevar a caba la sintesis del organocatalizador **1**.
El organocatalizador **1** fue sintetizado por una ruta simple y eficiente de tres pasos: a partir de la diamina *meso*-1,2-difeniletilendiamina **2** la cual se hizo reaccionar con la *N*-*tert*-butoxicarbonil-(*R*)-tiazolidina-3-carboxilato con cloroformiato de etilo en tetrahidrofurano anhidro (THF) a 0 °C, para producir la *N*-Boc-prolinamida **3**. Finalmente, la eliminación del grupo Boc, con ácido trifluoroacético (TFA) en cloruro de metileno a temperatura ambiente, proporcionó la desprotección del compuesto **3**, dando como resultado el producto **1** con un buen rendimiento global del 93% **Esquema 1**.



2 **3** **1**

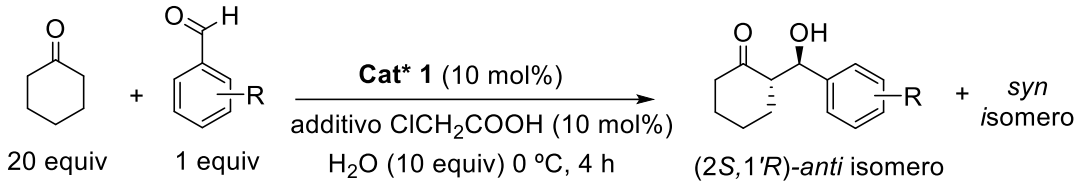
Esquema 1. a) *N*-*tert*-butoxicarbonil-(*R*)-tiazolidina-3-carboxilato, trietilamina, THF, etilcloroformiato, 0 ℃, 6 h, b) TFA, CH_2Cl_2, t.a., 24 h;

Una vez obtenido el organocatalizador **1** se procedió a su evaluación en la reacción aldólica asimétrica. Primeramente, se efectuó la reacción entre la acetona (20 equiv) y *p*-nitrobenzaldehído (1 equiv), a 0 ˚C, durante 2 h. Observamos moderados rendimientos (68%–70%) y enantioselectividades (47%–69%) **Esquema 2**.



Esquema 2. Reacción aldólica asimétrica entre acetona y *p*-nitrobenzaldehído catalizada por **1**.

Posteriormente, para determinar el alcance de la reacción se hizo reaccionar ciclohexanona y el *p*-nitrobenzaldehído. La ciclohexanona en comparación con la acetona da mejores rendimientos (72-92 %), enantioselectividades (32-95 %) y diastereoselectividades *anti*/*syn* que van desde (56:44 a 95:5), la adición de ácido cloroacético y agua como aditivos en la reacción mostró rendimientos superiores del 86 %, una enantioselectividad del 95 % y una diastereoselectividad *anti*/*syn* de 95:5.



86% Rendimiento
95% *ee*
anti/*syn* 95:5

Esquema 3. Reacción aldólica asimétrica entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído catalizada por **1**.

CONCLUSIONES

Se reporta la síntesis de L-bis-prolinamida **1**, este compuesto se preparó a partir de la *meso*-1,2-difeniletilendiamina **2**. La bisprolinamida se sintetizo fácilmente en solo dos pasos y con un buen rendimiento global del 93%. Las actividades catalíticas de este compuesto se evaluaron en la reacción aldólica asimétrica realizada en agua (10 equiv.) a 0 ˚C, con una carga de catalizador de 10 mol%, en presencia de ácido monocloroacético (10 mol%) durante 4 h. Finalmente, se obtuvieron buenos resultados con las condiciones de reacción optimizadas en presencia del organocatalizador **1**, ciclohexanona y 4-nitrobenzaldehído, dando rendimientos del 86%, y diastereoselectividad *anti*/*syn* 95:5 así como 95% *ee*.

REFERENCIAS

1. Qin, Y.; Zhu, L.; Luo, S. *Chemical Reviews* **2017,** *117* (13), 9433-9520.
2. Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chemical Reviews* **2007,** *107* (12), 5471-5569.
3. Mlynarski, J.; Baś, S. *Chemical Society Reviews* **2014,** *43* (2), 577-587.
4. Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Balaguer, A.-N.; Nájera, C. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009,** *351* (7-8), 1123-1131.
5. Hoang, M.-D.; Kumar, R. A.; Buisson, D. A.; Ling, W. L.; Gravel, E.; Doris, E. *ChemCatChem* **2020,** *12* (4), 1156-1160.
6. Huang, W.-P.; Chen, J.-R.; Li, X.-Y.; Cao, Y.-J.; Xiao, W.-J. *Canadian Journal of Chemistry* **2007,** *85* (3), 208-213.
7. Hong, L.; Sun, W.; Yang, D.; Li, G.; Wang, R. *Chemical Reviews* **2016,** *116* (6), 4006-4123.
8. Carmen, N.; José Miguel, S.; Enrique, G.-B. *Pure and Applied Chemistry* **2016,** *88* (6), 561-578.
9. Gimeno, M. C.; Herrera, R. P. *European Journal of Organic Chemistry* **2020,** *2020* (9), 1057-1068.
10. Moteki, S. A.; Maruyama, H.; Nakayama, K.; Li, H.-B.; Petrova, G.; Maeda, S.; Morokuma, K.; Maruoka, K. *Chemistry – An Asian Journal* **2015,** *10* (10), 2112-2116.

Diseño y Síntesis de Barbituratos e Hidantoínas con Afinidad Dual Sobre Blancos Terapéuticos Relacionados con Diabetes

L.F. Samantha Juárez Cruz, L.F.Martín Mundo Campuzano, Dr. Emanuel Hernández Nuñez[b], Dr. Rodrigo Aguayo Ortíz, Dr. Samuel Estrada Soto, Dr. Gabriel Navarrete Vázquez[a]

[a]Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Laboratorio 5 Química Farmacéutica y Laboratorio 10 de Farmacognosia.

[b]Dpto. de Recursos del Mar, Unidad CINVESTAV Mérida

gabriel_navarrete@uaem.mx samantha.juarezcru@uaem.edu.mx

Palabras clave: *Diabetes, Barbituratos, Hidantoínas*

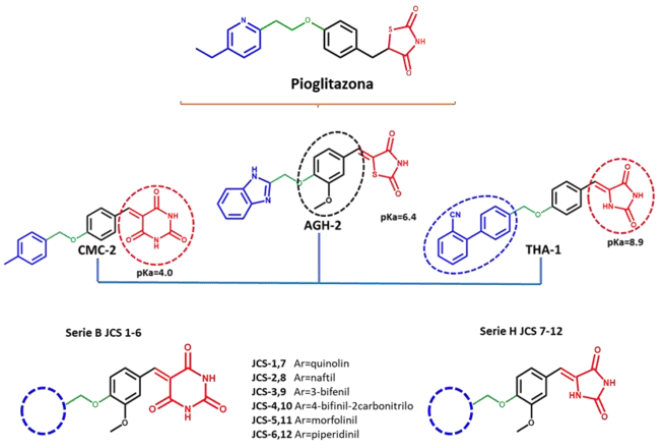
1. INTRODUCCIÓN

La Diabetes es definida como un conjunto de síndromes de tipo metabólico crónico y degenerativo. Esta es caracterizada principalmente por la elevación de los niveles de glucosa en sangre que a su vez deteriora no solamente el metabolismo de carbohidratos sino también de lípidos y proteínas, además de un daño vascular generalizado. La diabetes es considerada como un problema de salud pública a nivel mundial. La IDF estima más de 422 millones de personas en todo el mundo con diabetes, siendo México uno de los 10 países con mayor incidencia.[1-2]

Uno de los objetivos que la química farmacéutica se plantea para el tratamiento de la DT2 no solamente es disminuir los altos niveles de glucosa sino también abordar las dislipidemias y algunas otras enfermedades asociadas como la obesidad y la hipertensión. Investigaciones recientes buscan nuevos compuestos que posean actividad dual agonista tanto para PPARγ como para GPR40, receptores implicados en esta patología. Asimismo, la Química Farmacéutica busca tener en cuenta, consideraciones para llevar a cabo un diseño racional que permita combinar patrones farmacofóricos, hacer uso del bioisosterismo y el reemplazo biosinonímico, los cuales conducen esta búsqueda hacia nuevas moléculas multitarget.[3–5]

En este proyecto se propusieron dos series de compuestos: **JCS 1-6** de tipo barbiturato y **JCS 7-12** de tipo hidantoína (Esquema 1); conservando patrones farmacofóricos ácidos característicos de las moléculas **AGH-2, CMC-2** y **THA-1,** candidatos con potencial basados en agonistas duales.

Esquema 1. Consideraciones para el diseño Molecular



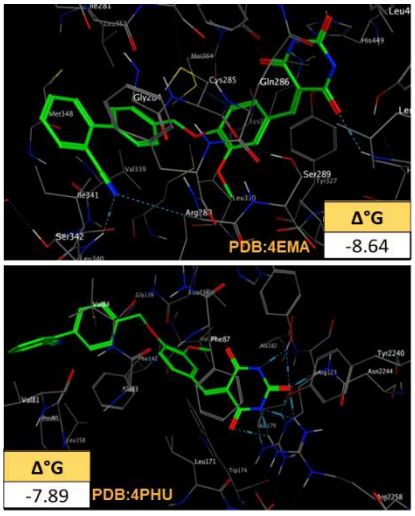
Hipótesis: La serie de barbituratos (**JCS 1-6)** y de hidantoínas (**JCS 7-12**) poseerán actividad antidiabética debido a sus características ácidas y a su afinidad dual sobre los blancos terapéuticos **PPARγ** y **GPR40**.

Objetivo: Diseñar dos series de compuestos de tipo barbiturato (**JCS 1-6**) y de tipo hidantoína (**JCS 7-12**), evaluar su perfil farmacológico *in silico* y analizar mediante un consenso farmacológico los resultados, para priorizar la síntesis de los mejores candidatos experimentales a pruebas tanto *in vitro* como *in vivo.*

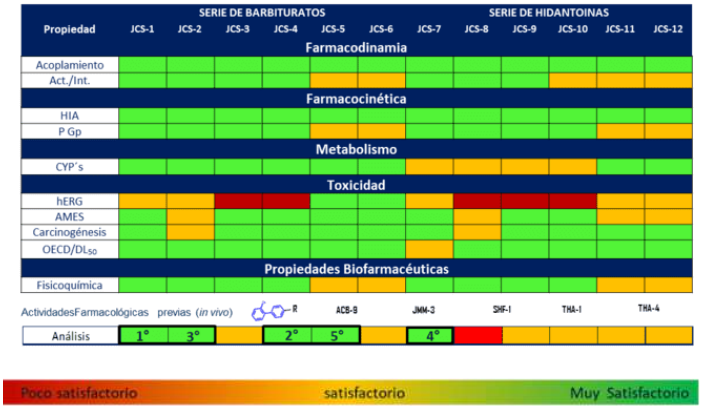
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó un análisis de consenso farmacológico que contempla la evaluación de propiedades farmacodinámicas (esquema 2), algunas propiedades farmacocinéticas.[6] Asimismo, se realizó la biosimulación predictiva de propiedades toxicológicas y fisicoquímicas relacionadas a los perfiles biofarmacéuticos. Para la elección o discriminación de los candidatos computacionales, se tomó en cuenta también, las actividades biológicas a nivel *in vivo* que han mostrado moléculas diseñadas en el grupo de investigación. Es así como a partir de dicho análisis de consenso (esquema 3) se seleccionaron como mejores candidatos computacionales a prioridad de síntesis y experimentación los compuestos **JCS1**, **JCS-4** y **JCS-2.**

Esquema 2. Acoplamiento molecular de **JCS-4**

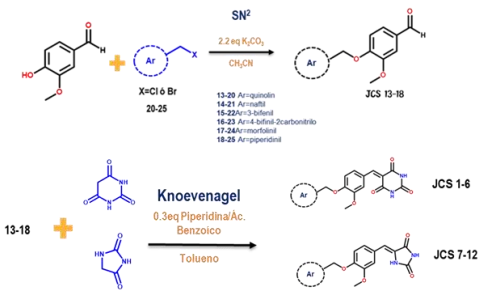


Esquema 3. Análisis de Consenso Farmacológico



Para la parte química, Se propuso una retrosíntesis y una síntesis de dos pasos para la obtención de los compuestos **JCS 1-12**. El primer paso para la obtención de los precursores es una reacción de sustitución nucleofílica molecular también conocida como síntesis de Williamson, seguido de una reacción de tipo Condensación de Knoevenagel (esquema 4).

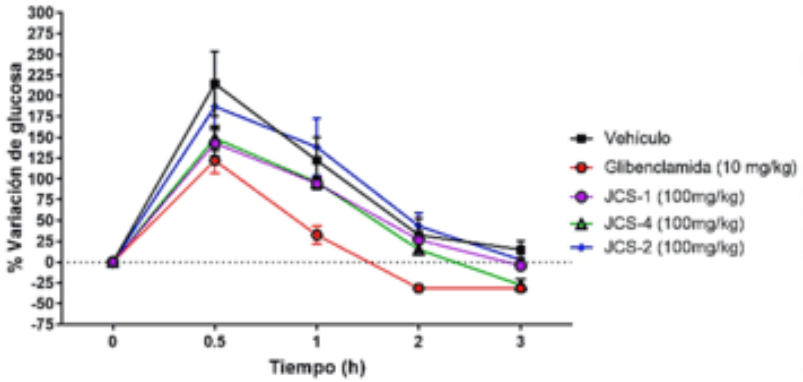
Esquema 4. Síntesis Química para la obtención de los compuestos **JCS1-12**



Una vez obtenidos los compuestos candidatos previamente purificados y caracterizados mediante técnicas espectroscópicas (RMN de ^{1}H y ^{13}C) y espectrométricas (EI-EM), se propuso su evaluación *in vivo*.

Tal y como se estableció en el Análisis del Consenso Farmacológico, los compuestos **JCS-1, JCS-4** y **JCS-2** se llevaron a pruebas experimentales donde se trabajó con ratones normoglucémicos evaluando una Curva de Tolerancia a la Glucosa. En la gráfica 1 se aprecian los resultados obtenidos donde destacó el compuesto **JCS-4** ya que se opone al pico hiperglucémico y demuestra entonces mantener la actividad biológica antihiperglucemiante que se buscaba obtener.

Gráfica 1. Curva de Tolerancia a la Glucosa



ANOVA dos vías, post hoc Dunnett (n=6±SEM, p>0.05)

3. CONCLUSIONES

Gracias al enfoque multidisciplinario que conlleva el uso de los programas computacionales y la evaluación del consenso farmacológico fue posible seleccionar con mayor probabilidad de éxito un compuesto, con propiedades farmacológicas adecuadas y que conserven la actividad terapéutica de interés tal y como se observó con el barbiturato **JCS-4** en el ensayo *in vivo* de la curva de tolerancia a la glucosa.

4. REFERENCIAS

1. Home; Resources; diabetes, L. with; Acknowledgement; FAQs; Contact; Policy, P. IDF Diabetes Atlas **2021** | IDF Diabetes Atlas.
2. Secretaria de Salud; Instituto Nacional de Salud Pública; Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud, **2021**.
3. Hidalgo-Figueroa S, Navarrete-Vázquez G, Estrada-Soto S, et al. Discovery of new dual PPARγ-GPR40 agonists with robust antidiabetic activity: Design, synthesis and in combo drug evaluation. Biomed Pharmacother Biomedecine, **2017**.
4. Martínez C. Síntesis y Evaluación In Silico de Benciloxibencilidenbarbituratos con afinidad a múltiples blancos (Multi Targets) para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo II. (Tesis de Maestría), Universidad Autónoma del Estado de Morelos, México, **2015**.
5. Delgado T., Síntesis y Evaluación Antidiabética de Hidantoínas Y Bioisósteros Ácidos (Tesis de Maestría), Universidad Autónoma del Estado de Morelos, México, **2018**
6. Domínguez-Mendoza, E.A.;Navarrete-Vazquez, G. Design, Synthesis, and In Silico Multitarget Pharmacological Simulations of Acid Bioisosteres with a Validated In Vivo Antihyperglycemic Effect. Molecules **2021**, 26, 799. https://doi.org/10.3390/molecules26040799

Síntesis, caracterización estructural y propiedades ópticas de benzotriazolil-vinil-anilinas D-π-A

Eugenio Hernández Fernández,[a] Miguel Ángel Aztatzi Mendoza,[a] Israel A. López Hernández,[a] Zuleyma Martínez Campos,[a] Susana Thelma López Cortina,[a] María Guadalupe Sánchez Anguiano,[a] José Luis Maldonado,[b] David J. Michaelis.[c]

[a]Universidad Autónoma de Nuevo León, UANL, Facultad de Ciencias Químicas, Av. Universidad S/N, Ciudad Universitaria, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, C. P. 66455, México. eugenio.hernandezfr@uanl.edu.mx.

[b]Grupo de Investigación de Propiedades Ópticas de Materiales (GPOM), Centro de Investigaciones en Óptica A.C., Loma del Bosque 115, Col. Lomas del Campestre, 37150 León Guanajuato, México.

[c]Department of Chemistry and Biochemistry, Brigham Young University, 84602, Provo, Utah, United States.

Palabras clave: *Anilinas, benzotriazol, luminiscencia, solvatocromismo.*

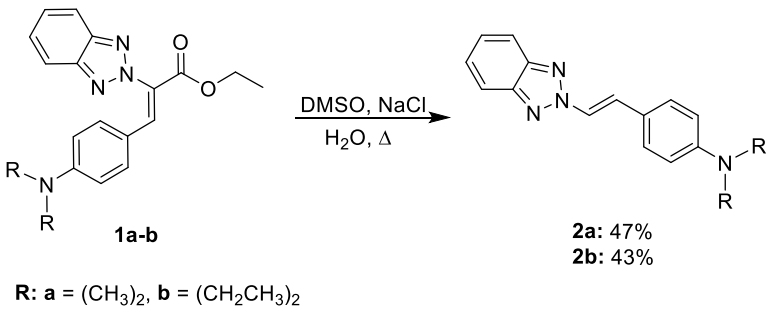
1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de compuestos luminiscentes es una actividad esencial que contribuye al avance en los campos de investigación tanto en química como en biología. En este sentido, la espectroscopía de fluorescencia es una técnica útil y altamente sensible empleada en el estudio de las propiedades fotofísicas de moléculas orgánicas luminiscentes.[1] Estos estudios han sido utilizados en el diseño de nuevas moléculas con diversas aplicaciones, incluyendo sensores fluorescentes para sistemas biológicos,[2] tintes celulares para la generación de bioimágenes,[3] como sensibilizadores utilizados en celdas solares,[4] como capa emisora en OLEDs,[5-7] entre otras.

Aquí reportamos la síntesis y caracterización estructural de dos derivados de benzotriazolil-vinil-anilinas, la influencia de diversos disolventes sobre sus propiedades fotofísicas y su capacidad para formar películas delgadas homogéneas para su potencial aplicación en la generación de dispositivos OLED.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

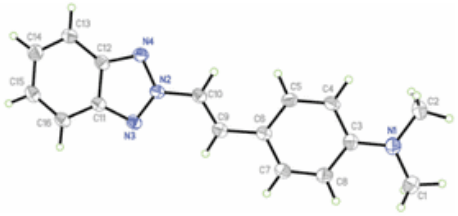
La síntesis de los derivados de 2H-benzotriazolil-vinil-anilina **2a** y **2b** se llevó a cabo a través de la reacción de descarboxilación de Krapcho a partir de los ésteres de 2H-benzotriazol **1a** y **1b** reportados previamente en nuestro grupo de investigación.[8] Bajo condiciones óptimas, usando NaCl H_2O y DMSO a reflujo, los compuestos **2a** y **2b** se obtuvieron como sólidos amarillos con rendimientos químicos del 47% y 43%, respectivamente (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de benzotriazolil-vinil-anilinas **2a** y **2b**.

Las estructuras químicas de los compuestos **2a-b** se confirmaron completamente mediante ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN, HRMS y difracción de rayos X de monocristal. El espectro de ^{1}H-RMN para **2a** mostró dos dobletes para los protones vinílicos, que aparecieron con desplazamientos químicos, δ, de 7.77 y 7.88 ppm. El valor de la constante de acoplamiento, *J*, de 14.3 Hz es consistente con una geometría trans en la formación del doble enlace. De manera similar, el espectro de ^{1}H-RMN para **2b** mostró dos dobletes a 7.76 y 7.86 ppm con una constante de acoplamiento de 14.4 Hz.

Se obtuvieron cristales adecuados de **2a** y **2b** para su difracción de rayos X de monocristal mediante evaporación lenta de una solución de acetato de etilo/hexano. Las estructuras cristalinas de **2a** y **2b** mostraron la geometría *trans* de los dobles enlaces (Figura 1), mostrando una distancia de enlace C=C de 1.33 Å para ambas moléculas.



2a

Figura 1. Estructura molecular para **2a** determinada por difracción de rayos-X.

Posteriormente, investigamos las propiedades fotofísicas de **2a** y **2b** en diferentes disolventes. Las soluciones de los compuestos **2a** y **2b**, a 8 μg/mL, se prepararon usando DMSO, DMF, ACN, EtOH, MeOH, acetona, dioxano, EtOAc, $CHCl_3$, THF, *i*-PrOH, DCM, tolueno y hexano como disolventes. La Figura 2 muestra los espectros de emisión y absorción normalizados del compuesto **2a**. Solo se seleccionaron siete disolventes para mostrar el cambio en los máximos de cada espectro.

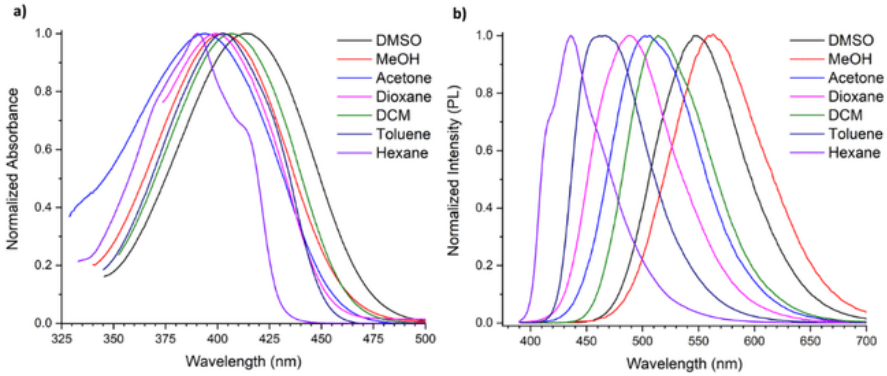


Figura 2. Espectros de absorción y emisión para el compuesto **2a**.

Las longitudes de onda de máxima absorción, λ_{Abs}, se localizan entre 390 y 413 nm, y esta banda puede ser atribuida a la transición n-π*. El λ_{Abs} se desplaza hacia el rojo (desplazamiento batocrómico) al aumentar la polaridad del disolvente, lo que se conoce como solvatocromismo positivo. Es importante mencionar que los espectros de absorción de los compuestos **2a** y **2b** en la película, muestran longitudes de onda de máxima absorción a 346 y 350 nm, respectivamente. Estos valores de absorción son similares debido a la relación estructural que existe entre ambos compuestos.

3. CONCLUSIONES

En resumen, se sintetizaron dos derivados de benzotriazol mediante la descarboxilación de Krapcho con rendimientos químicos moderados. La geometría (*E*) del doble enlace se determinó mediante ^{1}H-RMN y difracción de rayos X monocristal. Las propiedades fotofísicas se evaluaron con varios disolventes y los espectros de emisión mostraron un cambio batocrómico a medida que aumentaba la polaridad. Los espectros de absorción de los compuestos **2a** y **2b** en la película, mostraron longitudes de onda de máxima absorción similares.

4. REFERENCIAS

1. B. Valeur, *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim, Germany, **2001**.
2. X. Jiao, Y. Li, J. Niu, X. Xie, X. Wang and B. Tang, *Anal. Chem.*, **2018**, *90*, 533–555.
3. A. S. Klymchenko, *Acc. Chem. Res*., **2017**, *50*, 366–375.
4. A. Singh, G. Kociok-Köhn, M. Trivedi, R. Chauhan, A. Kumar, S. W. Gosavi, C. Terashima and A. Fujishima, *New J. Chem*., **2019**, *43*, 4745–4756.
5. H. Sasabe and J. Kido, *J. Mater. Chem. C*, **2013**, *1*, 1699–1707.
6. M. Fröbel, F. Fries, T. Schwab, S. Lenk, K. Leo, M. C. Gather and S. Reineke, *Sci. Rep*., **2018**, *8*, 9684.
7. R. Pode, *Renew. Sustain. Energy Rev*., **2020**, *133*, 110043.
8. A. S. Ortega-Villarreal, E. Hernández-Fernández, C. Jensen, G. A. Valdivia-Berroeta, S. Garrard, I. López, S. J. Smith, K. A. Christensen, M. A. Reyes-González and D. J. Michaelis, *RSC Adv*., **2019**, *9*, 8759.

Doble Funcionalización del Aminoácido Hidroxiprolina para la Síntesis de Aminas Enantiopuras, Derivados de Aminoácidos y Péptidos Modificados

Dácil Hernández[a], Marina Porras[a,b], Alicia Boto[a]

[a]*Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del CSIC, Avda. Astrofísico Fco. Sánchez, 3; 38206-La Laguna,Tenerife, Spain.* [b]*Programa de doctorado en Ciencias Médicas y Farmacéuticas, Desarrollo y Calidad de Vida. Universidad de La Laguna, La Laguna (Tenerife), España.*

E-mail: dacil@ipna.csic.es

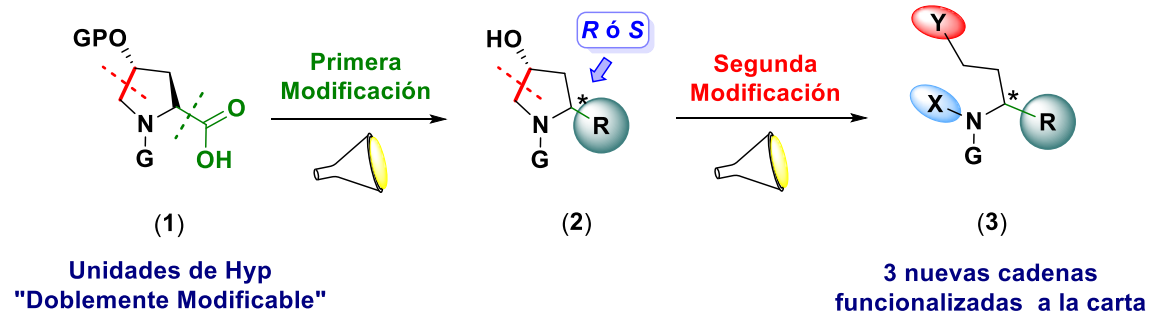
Palabras clave: *doble funcionalización, procesos radicalarios, productos enantiopuros, aminoácidos y péptidos modificados.*

1. INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años, nuestro grupo de investigación ha publicado varios trabajos que muestran la utilidad sintética del aminoácido, comercial y barato, 4-hidroxiprolina, en la modificación selectiva de péptidos y en la preparación de derivados de aminoácidos.[1] Concretamente hemos desarrollado metodologías que implican la transformación radicalaria del grupo hidroxilo en C4 o la descarboxilación del ácido en C2, para generar, en pocos pasos, quimiotecas variadas de compuestos de interés sintético y/o biológico[2].

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta comunicación se describe resultados recientes en los que se utiliza la hidroxiprolina como unidad "doblemente modificable" para la elaboración de quimiotecas de aminas, derivados de aminoácidos, e incluso péptidos modificados.[2] De hecho, esta unidad puede someterse a fragmentación radicalaria en dos posiciones (**1**, **Esquema 1**) e introducción de nuevas funcionalidades en ambas. Así, partiendo de derivados fácilmente accesibles de 4*R*-hidroxi-L-prolina (**1**), se generan tres nuevas cadenas, manipulables independientemente para acceder a diversidad de compuestos con sustituyentes a medida. Además, el proceso transcurre de forma estereocontrolada, de forma que pequeñas variaciones del proceso permiten obtener isómeros puros *R* ó *S*.



Esquema 1. Doble modificación de unidades de hidroxiprolina para la obtención de productos de interés.

3. CONCLUSIONES

Esta comunicación muestra otra aplicación sintética de la modificación del aminoácido comercial 4-hidroxiprolina, y su uso en la preparación de aminas, derivados de aminoácidos y péptidos modificados, con buenos rendimientos y alta pureza óptica. El proceso tiene lugar sin necesidad de utilizar auxiliares o catalizadores quirales caros, no emplea promotores metálicos, la toxicidad de los reactivos es baja y la purificación de los productos es sencilla.

4. REFERENCIAS

1. (a) Romero-Estudillo, I.; Boto, A., *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9379-9391. (b) Saavedra, C.J.; Carro, C.; Hernández, D.; Boto, A. *J. Org. Chem*. **2019**, *84*, 8392−8410. (c) Hernández, D.; Porras, M.; Boto, A. Amino Acids **2022**, *54*, 955−966.
2. Hernández, D.; Carro C.; Boto, A. *J. Org. Chem*., **2021**, 86, 2796−2809.

DISEÑO Y SÍNTESIS DE ÁCIDOS 3-(2-ARILOXIFENIL)PROPENÓICOS CON ACCIÓN ANTIHIPERGLUCÉMICA

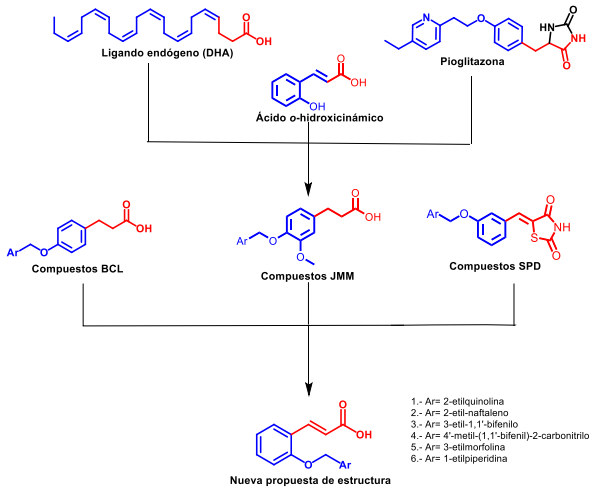
Norma Angélica Hernández Martínez[a], Samuel Enoch Estrada Soto[a], Julio César Almanza Pérez[b], Emanuel Hernández Núñez[c], Gloria Ivonne Hernández Bolio[c], Juan Gabriel Navarrete Vázquez[a*].

[a] Facultad de Farmacia, UAEM; [b] Laboratorio de farmacología, UAM-Unidad Iztapalapa; [c]Departamento de recursos del mar, CINVESTAV-Unidad Mérida.
[1]norma.hernandezma@uaem.edu.mx; [*]gabriel_navarrete@uaem.mx

Palabras clave: *Diabetes tipo 2, PPAR-γ, GPR40, Ácidos cinámicos*

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 (DT2) es una enfermedad crónica metabólica caracterizada por la hiperglucemia, causada por una secreción insuficiente de la insulina o una resistencia a la misma por parte de las células β del páncreas. México ocupa el 7° lugar a nivel mundial con 14.1 millones de personas diabéticas,[1] también es la tercera causa de muerte en nuestro país con 151,019 muertes registradas para el mes de octubre de 2021, siendo superada solamente por enfermedades del corazón y la reciente pandemia de covid-19.[2] A pesar de la existencia de diferentes medicamentos para controlar los niveles de glucosa en pacientes diabéticos, estos pueden generar tolerancia a ellos por lo que se han investigado distintos enfoques para tratar la enfermedad con diferentes blancos terapéuticos y de esta manera controlar la enfermedad. Uno de ellos es el receptor GPR40 expresado principalmente en las células β pancreáticas, este se encuentra fuertemente relacionado con la secreción de insulina [3] por medio de la activación de ácidos grasos endógenos. Otra diana terapéutica importante es el receptor activado por proliferadores de peroxisomas-γ (PPAR-γ) que al estimularse presenta efectos anti diabéticos mejorando la sensibilidad a la insulina y provocando la captación de glucosa.[4] Los ligandos relacionados en la activación de ambos receptores son ácidos grasos, tiazolidindionas como la Pioglitazona o compuestos naturales de tipo C_6-C_3, estos son compuestos derivados del ácido cinámico los cuales han demostrado tener efectos antidiabéticos.[5-6]



Esquema 1: *Consideraciones de diseño para la síntesis y obtención de los derivados del ácido-o-hidroxicinámico.*

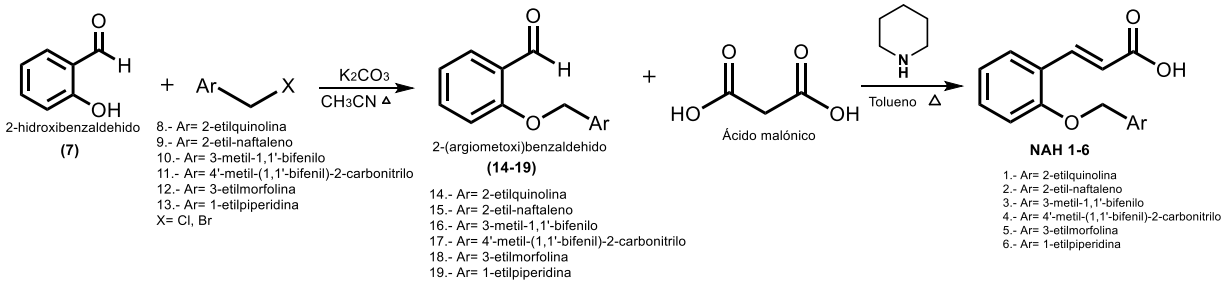
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla 1 se observa el análisis de consenso farmacológico en el cual se resumen los resultados realizados *in silico* obtenidos utilizando diferentes programas quimioinformáticos que arrojan el perfil farmacocinético, farmacodinámico y toxicológico de los compuestos analizados. El fundamento de este análisis es que cuando más parámetros predichos coinciden en que un compuesto es activo y tiene una baja toxicidad y un perfil farmacocinético adecuado, la selección de un compuesto con un comportamiento farmacológico adecuado para la síntesis es más fiable. Por lo tanto, es más probable que un compuesto que tenga una puntuación alta de una colección de predicciones múltiples presente un comportamiento aceptable en un ensayo biológico que un compuesto que tenga una puntuación alta de una sola predicción.[7]

Tabla 1: *Análisis de consenso farmacológico realizado sobre los compuestos (**NAH 1-6**) donde se determinó priorizar la síntesis de los compuestos **NAH-2**, **NAH-3** Y **NAH-4**.*

	Compuestos	NAH-1	NAH-2	NAH-3	NAH-4	NAH-5	NAH-6
FC	PM (g/mol)						
	TPSA (Å)						
	Swiss ADME						
	ADMETlab						
BF	Solubilidad						
	Log P	2.95	3.96	4.35	5.08	1.14	2.02
Tox	ACD/ToxSuite	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5
	OPE						
FD	PASSonline	PPAR-γ: 16% GPR40: -	PPAR-γ: 15% GPR40: 5%	PPAR-γ: 18% GPR40: 6%	PPAR-γ: 14% GPR40: 3%	PPAR-γ: 13% GPR40: -	PPAR-γ: 13% GPR40: 3%
	Docking						
	PPAR-γ	-7.32	-7.26	-7.46	-7.66	-6.82	-6.65
	GPR40	- 6.82	-6.90	-7.42	-7.84	-6.79	-6.61
Prioridad de síntesis y posterior evaluación *in vitro* e *in vivo*		6°	3°	2°	1°	4°	5°

La síntesis se realizó partiendo del salicilaldehído y diferentes halogenuros de arilo para realizar una sustitución nucleofílica bimolecular y obtener los compuestos precursores (**NAH 7-12**) debidamente sustituidos, posteriormente se realizó una condensación de Knoevenagel partiendo de los diferentes precursores y utilizando ácido malónico se obtuvieron los seis compuestos finales (**NAH 1-6**).

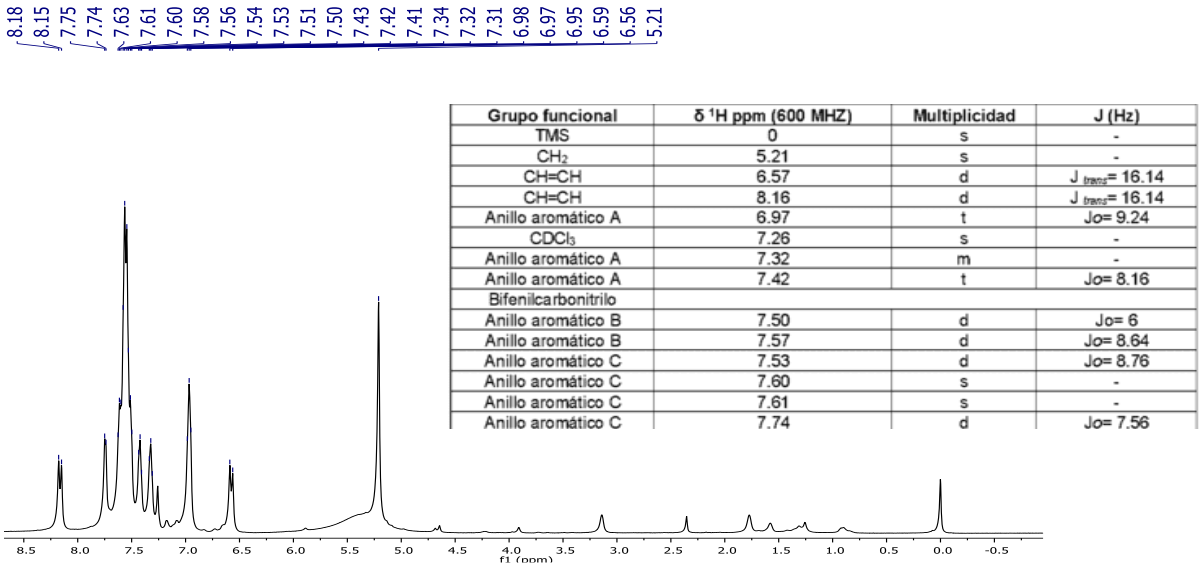


Esquema 2: *Ruta de síntesis para compuestos finales **NAH 1-6**.*

Siguiendo esta prioridad obtenida, se sintetizaron los seis compuestos finales, en la Tabla 2 se muestran sus características fisicoquímicas.

Tabla 2: *Características fisicoquímicas de los compuestos finales sintetizados (**NAH 1-6**).*

Compuesto	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)	Apariencia física
NAH-1	7	74.74	117.9-118.5	Polvo café
NAH-2	6	82.06	182.7-183.9	Polvo beige
NAH-3	5	81.81	129.1-132.8	Polvo color arena
NAH-4	10	80.53	180.5-181.7	Polvo color hueso
NAH-5	5	71.27	N/A	Resina amarilla
NAH-6	4	53.53	175.2-179.8	Polvo amarillo



Grupo funcional	δ ^{1}H ppm (600 MHZ)	Multiplicidad	J (Hz)
TMS	0	s	-
CH_2	5.21	s	-
CH=CH	6.57	d	J_{trans}= 16.14
CH=CH	8.16	d	J_{trans}= 16.14
Anillo aromático A	6.97	t	Jo= 9.24
$CDCl_3$	7.26	s	-
Anillo aromático A	7.32	m	-
Anillo aromático A	7.42	t	Jo= 8.16
Bifenilcarbonitrilo			
Anillo aromático B	7.50	d	Jo= 6
Anillo aromático B	7.57	d	Jo= 8.64
Anillo aromático C	7.53	d	Jo= 8.76
Anillo aromático C	7.60	s	-
Anillo aromático C	7.61	s	-
Anillo aromático C	7.74	d	Jo= 7.56

Figura 1: *Espectro de RMN ^{1}H del compuesto final **NAH-4**.*

3. CONCLUSIONES

De acuerdo con el análisis de consenso farmacológico, los compuestos a priorizar en su síntesis debido a sus características farmacocinéticas, farmacodinámicas, biofarmacéuticas y toxicológicas fueron **NAH-3**, **NAH-4** y **NAH-2** ya que se esperaría que presenten una mayor probabilidad de actividad antihiperglucémica en ensayos farmacológicos. Se lograron obtener todos los compuestos de la serie **NAH 1-6**, incluyendo los precursores correspondientes, de los cuales se tiene la certeza de su obtención gracias a los análisis espectroscópicos y espectrométricos realizados.

4. REFERENCIAS

1. - IDF_Atlas_10th edition_2021.pdf.
2.- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Disponible en internet: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020_Pnles.pdf. (Consultada 05-05-2022).
3.- Burant, C. F. Activation of GPR40 as a Therapeutic Target for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes care*. 2013, 36 (2), 175-179.
4.- Rangwala, S. M., Lazar, M. A. Peroxisome proliferator-activated receptor γ in diabetes and metabolism. Trends in Pharmacological Sciences, **2004**, 25(6), 331–336.
5.- Adisakwattana, S. Cinnamic Acid and Its Derivatives: Mechanisms for Prevention and Management of Diabetes and Its Complications. *Nutrients*. **2017**, 9, 163.
6.- Colín, L. B., Navarrete, V. G., Estrada, S. Design, Synthesis and in Combo Antidiabetic Bioevaluation of Multitarget Phenylpropanoic Acids. Molecules. 2018, vol. 23, p. 340.
7.- Domínguez-Mendoza, E.A.; Galván-Ciprés, Y.; Martínez-Miranda, J.; Miranda-González, C.; Colín-Lozano, B.; Hernández-Núñez, E.; Hernández-Bolio, G.I.; Palomino-Hernández, O.; Navarrete-Vazquez, G. Design, Synthesis, and In Silico Multitarget Pharmacological Simulations of Acid Bioisosteres with a Validated In Vivo Antihyperglycemic Effect. Molecules 2021, 26, 799.

Síntesis de α-metilen-γ-lactamas y estudios de actividad antiinflamatoria

M.C. Alexis Hernández Guadarrama, Dra. Irma Linzaga Elizalde, Dra. Angelica Berenice Aguilar Guadarrama, M.F. Mónica Aideé Díaz Román

Centro de Investigaciones Químicas-IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa, Cuernavaca Morelos, México, C.P 62209.

Correo: alexis.hernandezgua@uaem.edu.mx

Palabras clave: *nitroésteres, γ-lactamas, α-metilen-γ-lactamas.*

INTRODUCCIÓN

Las γ-lactamas **1** son consideradas como uno de los heterociclos más importantes en química medicinal, además de que poseen un amplio espectro de actividades biológicas.[1] Particularmente, las α-metilen-γ-lactamas **2**, también se encuentran formando parte de productos naturales biológicamente activos. Por otro lado, estos se encuentran incorporados a compuestos que presentan propiedades antiinflamatorias,[2] antianafilácticas,[3] anticancerígenas[4] y antifúngicas[5]. Es importante señalar que son menos tóxicas que sus isósteros las α-metilen-γ-lactonas **3**, las cuales, también se encuentran presentes en una amplia variedad de productos naturales. Por otra parte, la actividad que presentan las α-metilen-γ-lactamas se debe en gran parte al metileno exo-cíclico que se encuentra conjugado con el carbonilo de la γ-lactama.[6] Figura 1

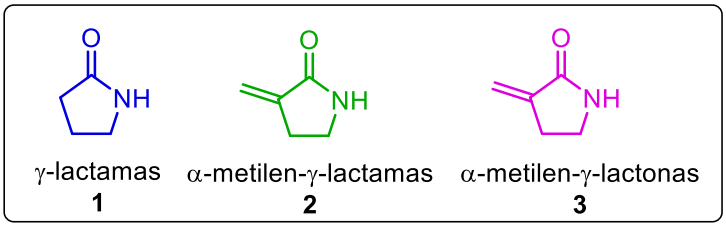


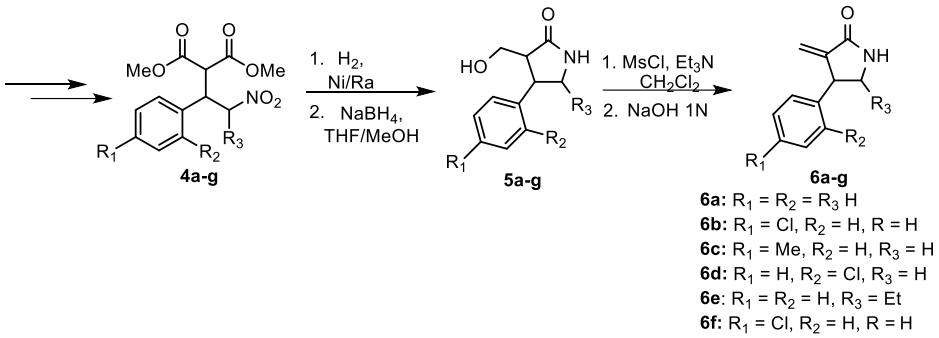
Figura 1.

En este sentido, es necesario desarrollar de nuevas metodologías para la obtención de α-metilen-γ-lactamas, así como también, llevar a cabo más estudios de interés biológico para conocer más acerca de su actividad biológica ya que la información es muy escasa.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

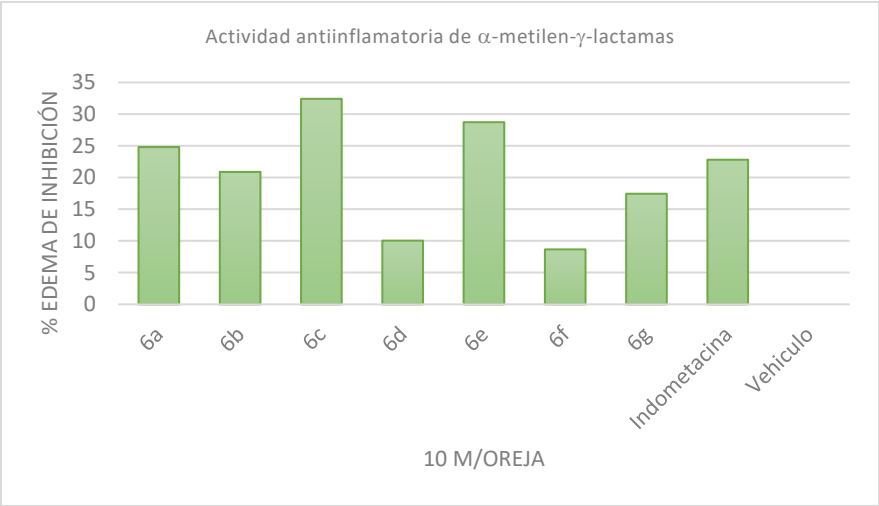
En este trabajo, se planteó una ruta de síntesis sencilla y de bajo costo para obtenerlas. Iniciando con la preparación de alquilidenmalonatos con diferentes patrones de sustitución y como materiales

de partida aldehídos aromáticos y malonato de dimetilo. Posteriormente, se realizaron adiciones-1,4 con nitrometano y 1-nitropropano para obtener una serie de nitroderivados. A continuación, la reducción del grupo nitro proporcionó las α-carboetoxi-γ-lactamas, de las cuales se obtuvieron los alcoholes correspondientes, para transformarlos en un buen grupo saliente con cloruro de mesilo y de esta manera, mediante su eliminación con NaOH 1 N para generar el enlace doble exocíclico. Esquema 1.



Esquema 1. Reacciones para la obtención de α-metilen-γ-lactamas.

Además, se llevaron a cabo estudios *in silico* con el fin de predecir alguna actividad biológica importante de las α-metilen-γ-lactamas con el programa PASSOnline y este programa nos proporcionó valores de Probabilidad de actividad (Pa) de diferentes actividades biológicas en comparación con su base de datos y similitud estructural con otros fármacos. Los resultados obtenidos mostraron que pueden tener actividad biológica como antibacterianos, antiinflamatorios, inhibición de enzimas α-glucosidasas y problemas con trastornos fóbicos entre otros. Debido a lo anterior, se decidió realizar la evaluación de la actividad antiinflamatoria mediante un modelo murino de inducción de edema auricular con TPA (acetato de 12-O-tetraecanoil-forbol) en oreja de ratón con las α-metilen-©-lactamas. Cabe mencionar que los resultados obtenidos fueron comparados con la indometacina, el cual es el fármaco de referencia. Grafica 1. En la tabla se puede observar que los mejores resultados fueron cuando se utilizaron las α-metilen-γ-lactamas con sustituyente metilo (**6c**) en el anillo aromático y la que posee un grupo etilo en posición gama y el grupo fenilo (**6e**).



Grafica 1. % de inhibición en edema **6a**(24.81 ± 1.11%), **6b** (20.89 ± 7.56), **6c**(32.42 ± 5.97%), **6d** (10.05 ± 1.06%), **6e** (28.73 ± 1.71%), **6f**(8.67 ± 0.79%), **6g** (17.45 ± 5.21%), **Indometacina** (22.81 ± 5.29%). Dosis: 10 mg/oreja. Cada grupo representa el promedio ± SEM de n=5, *p<0.05 vs vehiculo.

CONCLUSIONES

Se puede concluir de este trabajo, que se sintetizó una serie de α-metilen-γ-lactamas mediante una metodología sencilla que involucra reactivos accesibles y de bajo costo. Además, también se realizaron pruebas de evaluación de la actividad antiinflamatoria, observando que la mayoría tiene un porcentaje significativo de antiinflamación en comparación con la indometacina que es el fármaco de referencia.

REFERENCIAS

Felluga, F.; Pitacco, G.; Valentin, E.; Venneri, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 945-955.

Dema, H. K.; Foubelo, F.; Yus, M. *Heterocycles* **2010**, *80*, 125-131.

Adam, L.; Yu-Ting, C. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 3800-3802.

Kornet, M. J. *Journal of Pharmaceutical sciences* **1979**, *68*, 350-353.

Caruano, J.; Muccioli, G.G.; Robiette, R. *Org. Biomol. Chem*. **2016**, *14*, 10134-10156.

Janecki, T.; Błaszczyk, E.; Studzian, K.; Janecka, A.; Krajewska, U.; Ro´zù alski, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48,* 3516-3521

Síntesis de los ácidos *cis*- y *trans*-4-hidroxi-1,2,3,4-tretrahidroquinolin-2-fosfónicos y *cis*- y *trans*-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-fosfínicos

Rubén Oswaldo Argüello Velasco[a], Teodoro Miranda-Blancas[b], Mario Ordóñez[b].

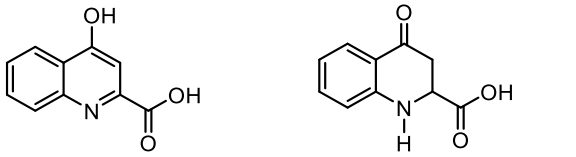
[a] Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería. Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, 62209, Cuernavaca, Morelos, México.

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

Palabras clave: *ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-fosfónicos, ácidos α-aminofosfónicos, ácidos α-aminofosfínicos,* reacción de *Mitsunobu.*

1. INTRODUCCIÓN

El ácido quinurénico es una estructura privilegiada, ya que presenta múltiples actividades biológicas; por ejemplo, es un producto del metabolismo del triptófano, el cual es responsable de la generación de la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD+) y fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido (NADP+).[1] Se ha demostrado que el ácido quinurénico presenta actividad como antagonista del receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA)[2] y debido a lo anterior, se ha utilizado como molécula modelo para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.[3] Adicionalmente, el ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinurénico presenta actividad como antagonista del receptor NMDA,[4] y se han realizado estudios para su aplicación como filtros UV en la córnea humana (Figura 1).[5]



Ác. quinurénico Ác. 1,2,3,4-tetrahidroquinurénico

Figura 1. Ácido quinurénico y ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinurénico

Por otra parte, los ácidos α-aminofosfónicos y α-aminofosfínicos son considerados como los análogos más importantes de los α-aminoácidos, donde el grupo carboxílico de geometría trigonal plana se sustituye por un grupo fosfónico o fosfínico (significativamente más ácido) y de geometría tetraédrica, dando como resultado la presencia del fragmento molecular característico N-C-P.[6] La actividad biológica que presentan los ácidos α-aminofosfónicos y α-aminofosfínicos se debe a que los sustituyentes alrededor del átomo de fósforo asemejan el estado de transición de alta energía en la hidrólisis de los enlaces peptídicos, confiriéndoles una gran capacidad para actuar en procesos fisiológicos y patológicos, con aplicaciones que van desde la agroquímica hasta la medicina. De hecho, el fragmento N-C-P y su química ofrecen una amplia variedad de nuevas modificaciones estructurales que conllevan al descubrimiento de nuevas moléculas con relevancia farmacológica.[7] Por lo anterior, es de llamar la atención que hasta el momento no existen reportes sobre la síntesis de los análogos fosfonícos y fosfinícos del ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinurénico, por lo que resulta conveniente explorar la síntesis de estos compuestos como potenciales moléculas con actividad biológica (Figura 2).

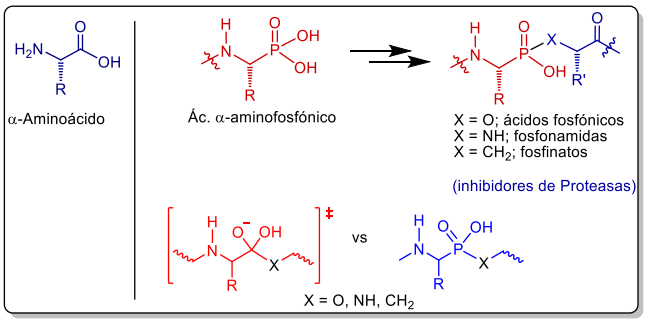
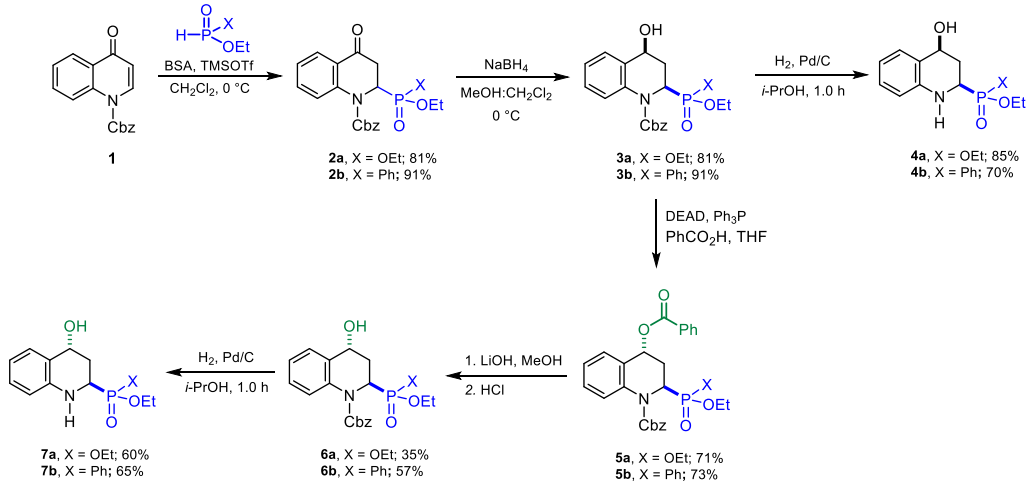


Figura 2. Ácidos α-aminofosfónicos, fosfonamidas y fosfinatos y su función como peptidomiméticos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la síntesis las *cis*- y *trans*-4-hidrox-1,2,3,4-fosfotetrahidroquinolinas, moléculas objetivo, inicialmente, se llevó a cabo la reacción de la quinolin-4-ona **1** con *N*,*O*-(bistrimetilsilil)acetamida (BSA) en presencia de cantidades catalíticas del triflato de trimetilsililo (TMSOTf) en diclorometano a 0 °C, seguido de la adición de fosfito de dietilo o fenilfosfinato de etilo y el posterior tratamiento con HCl 1.0 N, generando el 4-ceto-α-aminofosfonato **2a** y 4-ceto-α-aminofosfinato **2b** con rendimientos del 81 y 91%, respectivamente, los cuales al hacerse reaccionar con $NaBH_4$ en $MeOH:CH_2Cl_2$ (3:1) a 0 °C, proporcionó el *cis*-4-hidroxi-1,2,3,4-tretrahidroquinolin-2-fosfonato **3a** con un rendimiento del 81% y el *cis*-4-hidroxi-1,2,3,4-tretrahidroquinolin-2-fosfinato **3b** con un rendimiento del 91%. Posteriormente, los compuestos **3a,b** se hicieron reaccionar bajo condiciones de hidrogenólisis utilizando H_2 y Pd/C en *i*-PrOH, obteniendo los alcoholes *cis*-desprotegidos **4a,b** con rendimientos del 85 y 70%, respectivamente. Por otra parte, los alcoholes **3a,b** se hicieron reaccionar con trifenilfosfina y ácido benzoico en presencia de DEAD, obteniendo los productos *trans*-**5a,b** con rendimientos del 71 y 73%, respectivamente, los cuales por saponificación utilizando LiOH en MeOH y su posterior tratamiento con HCl, proporcionó el *trans*-4-hidrox-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-fosfonato **6a** con un rendimiento del 35% y el *trans*-4-hidrox-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-fosfinato **6b** con un rendimiento del 57%. Finalmente, la hidrogenólisis de los compuestos **6a,b** con H_2 y Pd/C en *i*-PrOH, generó el *trans*-4-hidrox-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-fosfonato **7a** con un rendimiento del 60% y el *trans*-4-hidrox-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-fosfinato **7b** con un rendimiento del 65% (Esquema1).



Esquema 1. Síntesis diastereoselectiva de los compuestos **4a,b** y **7a,b**.

Para justificar la alta diastereoselectividad en la reducción del 4-ceto-α-aminofosfonato **2a** y 4-ceto-α-aminofosfinato **2b** con $NaBH_4$, se realizaron cálculos teóricos de funcional de la densidad B3YLP y la base cc-pVTZ en vacío y en donde se puede observar que el 4-ceto-α-aminofosfonato **2a** adopta

una conformación casi plana, lo que provoca que el ataque nucleofílico del hidruro sea preferentemente por la cara *si*, opuesta a la posición del grupo fosfonato, y de esta forma favorece la formación del compuesto *cis*-**3a** (Figura 3).

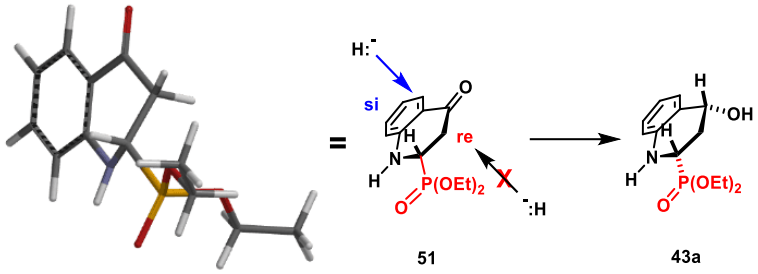


Figura 3. Reducción de grupo carbonilo en el 4-oxo-aminofosfonato **2a**.

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló un método eficiente y práctico para la síntesis de los *cis*- y *trans*-4-hidrox-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-fosfonatos y los *cis*- y *trans*-4-hidrox-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-fosfinatos a través de la reducción del 4-ceto-α-aminofosfonato **2a** y 4-ceto-α-aminofosfinato **2b** utilizando $NaBH_4$ como agente reductor y la inversión de la configuración las *cis*-4-hidrox-1,2,3,4-fosfotetrahidroquinolinas **3a,b** a través de una reacción de Mitsunobu.

4. REFERENCIAS

1. Rózsa, E.; Robotka, H.; Vécsei, L.; Toldi, J. *J. Neural Transm*. **2008**, *115*, 1087–1091.
2. Kessler, M.; Terramani, T.; Lynch, G.; Baudry, M. *J. Neurochem.* **1989**, *52*, 1319–1328.
3. Manfredini, S.; Vertuani, S.; Pavan, B.; Vitali, F.; Scaglianti, M.; Bortolotti, F.; Biondi, C.; Scatturin, A.; Prasad, P.; Dalpiaz, A. *Bioorg. Med. Chem*. **2004**, *12*, 5453–5463.
4. Carling, R. W.; Leeson, P. D.; Moseley, A. M.; Baker, R.; Foster, A. C.; Grimwood, S.; Kemp, J. A.; Marshall, G. R. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1942–1953.
5. Mizdrak, J.; Hains, P. G.; Kalinowski, D.; Truscott, R. J.; Davies, M.; Jaime, J. F. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4990–4999.
6. (a) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Synthesis* **2017**, *49*, 987–997; (b) Viveros-Ceballos, J. L.; Ordóñez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Molecules* **2016**, *21*, 1–31; (c) Viveros-Ceballos, J. L.; Ordoñez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Molecules* **2016**, *21*, 1141; (d) Ordoñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Sayago, F. J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1745–1784; (e) Ordoñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Arizpe, A. *Current Organic Synthesis* **2012**, *9*, 310–341; (f) Ordoñez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6369–6412; (g) Ordoñez, M.; Rojas-Cabrera, H.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 17–49.
7. (a) Lewkowski, J.; Morawska, M.; Kowalczky, A. *Chem. Pap*. **2019**, *73*, 365–374; (b) Ewis, E. F.; El-Hussieny, M.; El-Sayed, N. F.; Fouad, M. A. Eur. *J. Med. Chem*. **2019**, *180*, 310–320; (c) Poola, S.; Nadiveedhi, M. R.; Sarva, S.; Gundluru, M.; Nagaripati, S.; Shaik, M. S.; Kotha, P.; Chamarthi, N.; Cirandur, S. R. *Med. Chem. Res*. **2019**, *28*, 528–544.

Análisis predictivo y síntesis de nuevos α-aminofosfonatos conformacionalmente restringidos como potenciales inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV

Raúl Omar Salazar Martínez[a], Alicia Boto[b], Dacíl Hernández[b], Ivan Romero Estudillo[a,b]

[a]Centro de Investigaciones Químicas-IICBA de la UAEM, Av. Universidad 1001, Cuernavaca, Morelos, México, C.P. 62209
[b]Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del CSIC. Avda. Astrofísico Fco. Sánchez San Cristóbal de La Laguna, España, C.P. 38206
raul.salazarmar@uaem.edu.mx,

Palabras clave: *Diabetes, α-aminofosfonatos, Dipeptidil Peptidasa IV.*

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad de tipo crónica, en la que los pacientes presentan alteraciones en el metabolismo de las grasas, proteínas, azucares y carbohidratos. Este padecimiento se desencadena por un mal funcionamiento del páncreas en la secreción de insulina. La DM es una enfermedad de carácter degenerativa, sin cura, pero controlable, y es considerada un tema prioritario de salud nacional. De acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes (FID) se conoce que, en el 2020, fallecieron alrededor de 151 mil personas a causa de la DM, cerca de 47 mil más de lo reportado en el 2019, siendo la tercera causa de muerte en México. En la actualidad, existen 12 millones de mexicanos que viven con DM, en donde cerca del 30% no tiene conocimiento de este padecimiento y por ende no recibe una atención médica adecuada. La forma más común de la DM es la tipo 2, en donde para su tratamiento se incluyen fármacos que inhiben la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) tales como metformina, saxagliptina y alogliptina. Estos fármacos son eficaces, no obstante, en terapias prolongadas, provocan resistencia generando efectos secundarios severos e incluso la muerte. Con base a lo anterior, es evidente la necesidad del diseño y síntesis de nuevos agentes capaces de inhibir la enzima DPP IV.

Los ácidos α-aminofosfónicos y sus ésteres los α-aminofosfonatos son considerados los análogos estructurales más importantes de los α-aminoácidos, ya que les confieren interesantes propiedades biológicas. En nuestro reciente estudio utilizando el programa PASS online, se identificaron a los α-aminofosfonatos cíclicos **1** y **2** como potenciales inhibidores de la DPP IV (Figura 1). En esta comunicación se desarrolló un proceso secuencial que permitió la síntesis de una gran variedad de α-aminofosfonatos conformacionalmente restringidos.

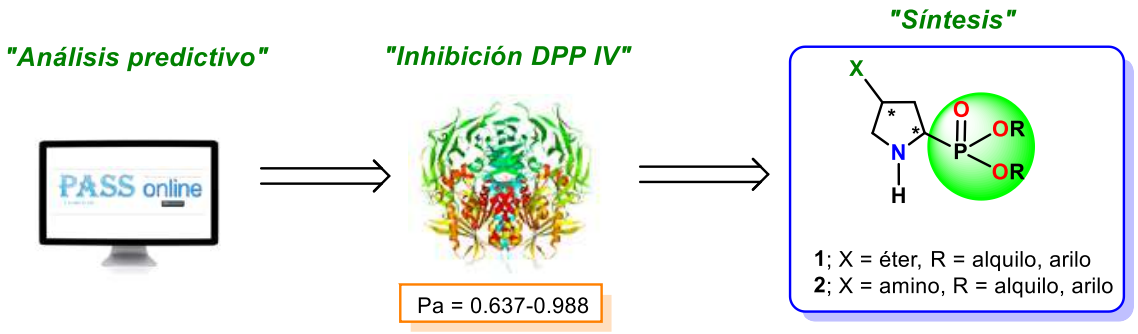
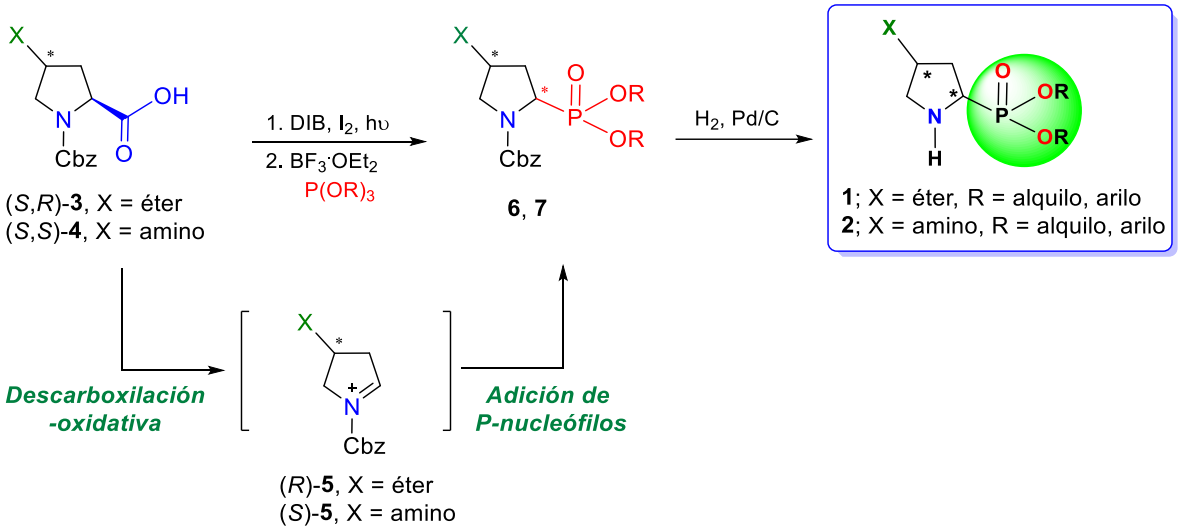


Figura 1.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los compuestos **1** y **2** fueron seleccionados de más de 50 moléculas con base en los valores predictivos de actividad inhibitoria de la DPP IV obtenidos a través de un análisis detallado utilizando el servidor PASS online. En el análisis predictivo se observó que los compuestos **1** y **2** tienen altas probabilidades de ser inhibidores de la enzima DPP IV con valores entre 0.637 a 0.988, y considerando que el valor máximo es 1, los compuestos propuestos tienen un alto potencial.
Una vez seleccionados los compuestos con mayor probabilidad de ser activos, se desarrolló un proceso secuencial de descarboxilación radicalaria-oxidativa-adición de fósforo partiendo de los derivados de la L-hidroxiprolina **3**-**4** que bajo de condiciones de descarboxilación oxidativa generaron los iones aciliminios **5,** que por tratamiento con distintos nucleófilos de fósforo dieron lugar a una gran variedad de α-aminofosfonatos **6**-**7**. Finalmente, la desprotección del grupo amino de los α-aminofosfonatos **6**-**7** al tratarlos con cantidades catalíticas de Pd/C bajo atmósfera de hidrógeno generó los α-aminofosfonatos conformacionalmente restringidos **1** y **2** (Esquema 1).



Esquema 1.

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló un proceso secuencial para la preparación de una serie de nuevos α-aminofosfonatos como potenciales inhibidores de la enzima DPP IV y aplicación para el desarrollo de antidiabéticos. Las reacciones parten de sustratos de fácil obtención y transcurren en condiciones suaves y libres de metales para generar α-aminofosfonatos conformacionalmente restringidos con buenos rendimientos y alta pureza óptica.

4. REFERENCIAS

1. Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Sayago, F. J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1745-1784.
2. Romero-Estudillo, I.; Saavedra, C.; Boto, A.; Álvarez, E. *Biopolymers*, **2015**, *104*, 650-662.
3. Saavedra, C.; Carro, C.; Hernández, D.; Boto, A. *J. Org. Chem.* **2019,** *84*, 8392-8410.
4. Porras, M.; Hernández, D.; González, C. C.; Boto, A. *Front. Chem*. **2022**, *10*, 884124.

SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE TRIACETIN COMO ADITIVO DE BIODIESEL OBTENIDO DE ACEITE RESIDUAL.

Beatriz A. Carrillo-Olivas, Karla A. Talamantes-García, Alejandro A. Camacho-Dávila, David Chávez-Flores

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito No. 1, Campus universitario, Chihuahua Arboledas, Chihuahua 31125, Apartado Postal 669, México. Correo: a311181@uach.mx, a308602@uach.mx.

Palabras clave: *biodiesel, triacetin, aceite residual.*

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la extracción de petróleo es una actividad con una gran demanda por el alto consumo de sus derivados, ya sea gasolina, gas natural, diésel, entre otros. Cuando estos llevan acabo su reacción liberan gases de efecto invernadero los cuales son depositados en la atmosfera crenado daños en esta, por lo que se buscan alternativas y teniendo el biodiesel siendo este un combustible proveniente de biomasa, generalmente de origen vegetal y tiene una nula emisión de azufre, siendo una alternativa factible[8].

En este trabajo se sintetizo biodiesel utilizando aceite residual de los comedores de la industria maquiladora chihuahuense, mezclándolo con 9 equivalentes de metóxido de potasio, con agitación durante 120 min a 55°C. El producto de reacción se transfirió a un embudo de separación y se dejó por 24 horas para lograr su total separación y así recuperar la glicerina subproducto de la reacción.

El biodiesel obtenido, se lavó la una solución de ácido fosfórico al 1% y finalmente con agua para llegar a un pH entre 6-8, obteniendo un rendimiento de conversión mayor al 99%[3].

En este procedimiento para la producción de biodiesel se genera aproximadamente una tercera parte en volumen de glicerina como subproducto, el cual normalmente se desecha generando un residuo que aunque tiene una amplia gama de usos potenciales, estas están limitadas ya que el grado de pureza afecta sus propiedades físico-químicas y biológicas, con lo cual se buscan alternativas, por lo cual en este proyecto de investigación se realizó la síntesis de triacetato de glicerilo para evaluar su uso como aditivo de biodiesel.

Utilizando diferentes solventes y catalizadores se obtuvo el mejor resultado con las siguientes condiciones: 1 equivalente de aceite por 6 equivalentes de anhidrido acético y 1% de catalizador de ácido sulfúrico, se colocó en agitación constante y una temperatura de 80°C por 2 horas y se concentró el producto en el rotavapor para obtener una mezcla de triacetato y diacetato. Finalmente, la mezcla se lavó con agua para retirar el ácido sulfurico residual, así como el diacetato de glicerilo obteniendo un triacetato que podría incorporarse de nuevo al biodiesel previamente sintetizado obteniendo un mayor poder calorífico, igualándolo al poder calorífico de un diésel comercial.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

SÍNTESIS DE BIODIESEL

Tabla 4. Condiciones de reacción para la síntesis de biodiesel

REACTIVO	TEMPERATURA	TIEMPO	CONVERSIÓN
KOH / CH3OH	55-60°C	120 minutos	>95 %
ADBS[1] / CH3OH	65-70°C	180 minutos	

[1] **Acido dodecilbencensulfónico**

SÍNTESIS DE TRIACETATO DE GLICERILO

Tabla 2. Condiciones de reacción para la síntesis de Triacetato de glicerilo

REACCIÓN	REACTIVO	SOLVENTE	CATALIZADOR	TEMPERATURA	TIEMPO	SOLUBILIDAD EN AGUA	SOLUBILIDAD EN BIODIESEL
1	Cloruro de acetilo	Tolueno	-	Reflujo	60 minutos	NO	NO
2	Cloruro de acetilo	Ciclohexano	-	Reflujo	60 minutos	NO	NO
3	Cloruro de acetilo	Tolueno	-	20°C	60 minutos	NO	NO
4	Cloruro de acetilo	Ciclohexano	-	20°C	60 minutos	NO	NO
5	Anhídrido acético	Tolueno	-	20°C	60 minutos	SI	NO
6	Anhídrido acético	Ciclohexano	-	20°C	60 minutos	SI	NO
7	Anhídrido acético	Tolueno	5% ácido acético	20°C	120 minutos	NO	NO
8	Anhídrido acético	Tolueno	5% ácido acético	70°C	120 minutos	NO	NO
9	Anhídrido acético	-	-	80°C	120 minutos	NO	NO
10	Anhídrido acético	-	1% ácido sulfúrico	80°C	120 minutos	NO	SI

ANÁLISIS POR 1H-NMR

El biodiesel y el triacetato de glicerilo fue identificado por medio de la resonancia magnética nuclear de protón (^{1}H-NMR) en presencia de $CDCl_3$ como solvente.

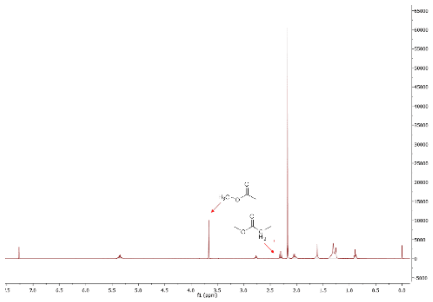


Figura 1. Espectro ^{1}H-NMR de biodiesel

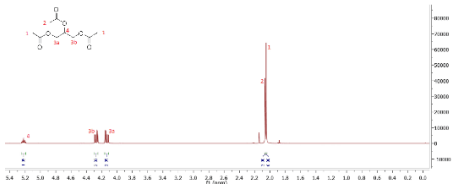


Figura 2. Espectro ^{1}H-NMR de triacetato de glicerilo.

ANÁLISIS POR FT-IR

Se analizaron muestras de glicerina, triacetato de glicerilo al 99% y el triacetato de glicerilo sintetizado por medio del espectrómetro de FT-IR Agilent Technologies Cary 600 series.

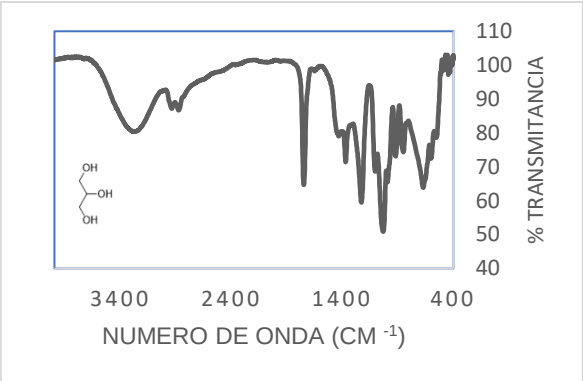


Figura 3. Espectro FT-IR de glicerina.

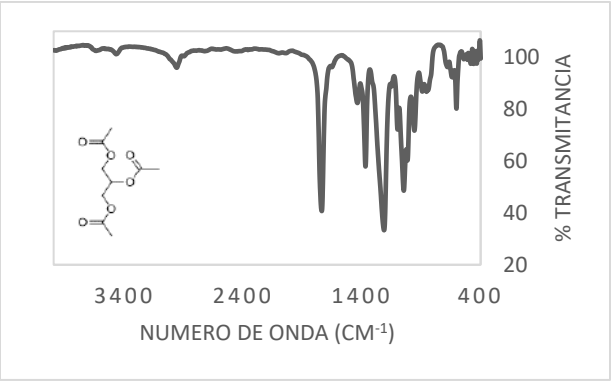


Figura 4. Espectro FT-IR de triacetato de glicerilo.

CALORIMETRÍA

Se evaluaron distintas mezclas de biodiesel-triacetato de glicerilo mediante la bomba calorimétrica PARR de chaqueta sencilla 1341 para obtener el poder calorífico resultante de la mezcla, al igual que se analizaron una muestra de biodiesel y una de diésel comercial.

Se comprueba que la mezcla de 94% biodiesel – 6% triacetato de glicerilo (124.7837 KJ/mL) y el diésel comercial (124.847738 KJ/mL) tienen un poder calorífico similar.

CONCLUSIONES

Se transformó la glicerina residual obtenida de la producción de biodiesel en triacetato de glicerilo, el cual fue mezclado con biodiesel en una proporción 94% biodiesel y 6% triacetato de glicerilo logrando un aumento en la capacidad calorífica similar a la de una muestra de diésel comercial (diésel de petróleo). Podemos afirmar que la transformación química de la glicerina residual a triacetato de glicerilo es una manera eficiente de aprovechar el residuo además de haber determinado que esta beneficia la capacidad calorífica del biodiesel.

REFERENCIAS

1. Alegría, A., & Alexandra. (2014). Biodiesel production using 4-dodecylbenzenesulfonic acid as catalyst. Applied Catalysis B: Environmental, 743–756.
2. Alvarez, J. (2013). Obtención de biodiesel a partir de aceites usados en casa habitación de la comunidad del Refugio. Trabajo de Grado). Universidad Técnologica de Tijuana, México.
3. J.M.a, & Avila, R. (2017). “Evaluación del proceso de obtención de biodiesel a partir de aceites vegetales. CONGRESO INTERNACIONAL ANUAL DE LA SOMIM.
4. José Adolfo Echeverría-Vizcaya. (2013). OBTENCIÓN DE BIODIESEL A PARTIR DE ACEITES VEGETALES USADOS Y. Guanajuato: Academia Mexicana de Investigación y Docencia en Ingeniería Química.
5. Johnson, DT y Taconi, KA (2007). El exceso de glicerina: opciones para la conversión de valor agregado de glicerol crudo resultante de la producción de biodiésel. Progreso ambiental , 26 (4), 338-348.
6. Knothe, G. (2006). Análisis de biodiésel: normas y otros métodos. Revista de la Sociedad Estadounidense de Químicos del Aceite , 83 (10), 823-833.
7. LIU X et al . (2008). Síntesis catalítica de triacetato de glicerilo con bisulfato de sodio. Industria e ingeniería química.
8. Martín, M., Fygueroa, S., & Villamar, C. (2008). Estudio de la combustión en un motor de gasolina. Ciencia e Ingeniería, 29(1), 55-63
9. Okoro, GO y Ezeakacha, SI (2021). Validación de las condiciones óptimas de las propiedades funcionales del biodiésel derivado del aceite de semilla de caucho. Revista Internacional de Investigación en Energía Renovable (IJRER) , 11 (1), 332-343.
10. Rodríguez-Olalde, NE, Mendoza-Chávez, EA, Castro-Montoya, AJ, Saucedo-Luna, J., Maya-Yescas, R., Rutiaga-Quiñones, JG y Ortega, JMP (2015). Simulación de la producción de gas de síntesis a partir de lignina utilizando guayacol como compuesto modelo. Energies , 8 (7), 6705-6714.
11. Silva et al. (2010). Catalytic acetylation of glycerol with acetic anhydride. Catalysis Communications, 1036–1039.
12. Sustaita-Rodríguez, A. (2018, 11 abril). Lipase catalyzed epoxidation of fatty acid methyl esters derived from unsaturated vegetable oils in absence of carboxylic acid. BMC Chemistry. https://bmcchem.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13065-018-0409-2
13. Wang, L., Liu, Q., Zhou, M., & Xiao, G. (2012). Synthesis of glycerin triacetate over molding zirconia-loaded sulfuric acid catalyst. Journal of natural gas chemistry, 21(1), 25-28.

Procesos secuenciales para la obtención de híbridos peptídicos como potenciales agentes antimicrobianos

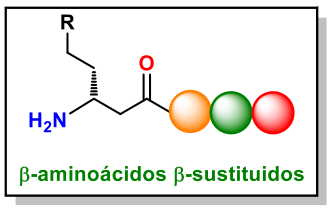
H. Casas Morales[a], A. Boto[b], D. Hernández[b], I. Romero Estudillo[a,c]

[a] Centro de Investigaciones Químicas-IICBA de la UAEM, Av. Universidad 1001, 62209-Cuernavaca, México. [b]Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del CSIC. Avda. Astrofísico Fco. Sánchez 3, 38206-San Cristóbal de La Laguna, España. [c]Catedrático CONACYT-CIQ UAEM; hugo.casasmor@uaem.edu.mx

Palabras clave: *dipéptidos, antimicrobianos, L-hidroxiprolina, β-aminoácidos, γ-aminoácidos, procesos secuenciales.*

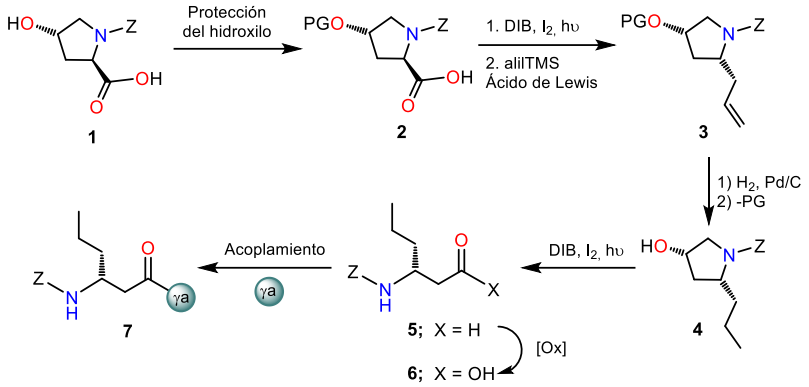
1. INTRODUCCIÓN

Los péptidos antimicrobianos (PAMs) sintéticos han surgido en respuesta a la resistencia a los antimicrobianos actuales.[1] Esta clase de compuestos han exhibido diferentes modos de acción, un amplio espectro de actividad y bajo potencial de resistencia. Se ha evidenciado que la carga neta catiónica y la hidrofobicidad[2] son características clave para unirse a las membranas celulares bacterianas cargadas negativamente y de esta manera, inducir su efecto antimicrobiano. Asimismo, se ha demostrado que péptidos cortos que contienen residuos de β-aminoácidos han mostrado potentes propiedades antimicrobianas.[2] En esta comunicación se describe el desarrollo de un método para la preparación de una serie de péptidos cortos que contienen un derivado de β-aminoácido β-sustituido que podría presentar cadenas laterales variadas, bien de carácter hidrofóbico o catiónico. Para ello, se procedió a la modificación de unidades "personalizables" de L-hidroxiprolina, y las unidades resultantes se unirán a γ-aminoácidos y péptidos.



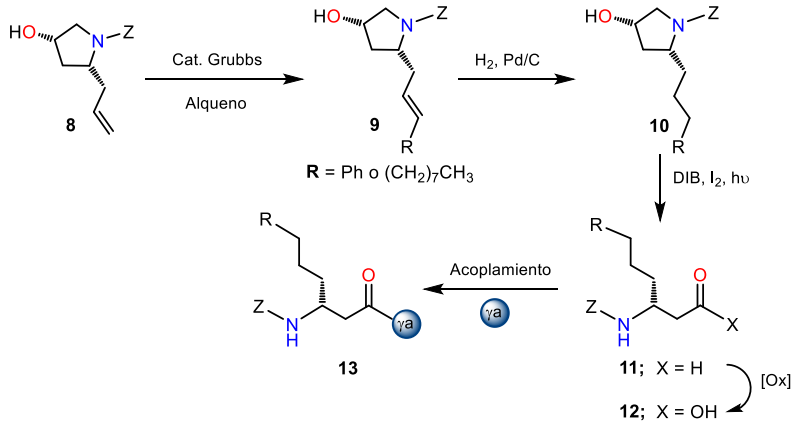
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Inicialmente, para la obtención de los β-aminoácidos β-sustituidos se partió del derivado de 4-*trans*-hidroxi-L-prolina *N*-protegido **1** que bajo condiciones de *O*-protección proporcionó al ácido carboxílico **2**. A continuación, el proceso secuencial de descarboxilación radicalaria-adición de aliltrimetilsilano condujo al derivado alilado **3**, con buen rendimiento y alta diasteroselectividad.[3] La posterior reducción del doble enlace del grupo alilo, seguida de la desprotección del hidroxilo, generó el alcohol **4**, que tratado con la mezcla de DIB/I_2 e irradiación con luz visible dio lugar al aldehído **5**. La subsecuente oxidación proporcionó al β-aminoácido β-sustituido **6**. Próximamente, el acoplamiento del ácido **6** con distintos γ-aminoácidos generará los β,γ-dipéptidos **7**. (**Esquema 1**).



Esquema 1.

Aprovechando la reactividad de la olefina en el compuesto **8**, se estudió la síntesis de una nueva serie de β,γ-dipéptidos **13** (**Esquema 2**). Inicialmente, el compuesto **8** se trató en condiciones de metátesis utilizando el catalizador de Grubbs y distintos alquenos, lo que permitió obtener una serie de alquenos **9**. Enseguida, **9** se trató bajo condiciones de hidrogenación generando el derivado **10**. A continuación, se llevó a cabo la reacción de escisión radicalaria oxidativa proporcionando el aldehído **11** que se oxidó al ácido carboxílico **12**. Finalmente, el acoplamiento con distintos γ-aminoácidos proporcionaría los dipéptidos deseados **13**. De esta forma se plantea generar una importante quimioteca de nuevos β,γ-péptidos para estudios de actividad antimicrobiana.



Esquema 2.

3. CONCLUSIONES

En esta comunicación se describe una metodología para la conversión de "unidades personalizables" de L-hidroxiprolina en nuevos β-aminoácidos β-sustituidos, que serán acoplados a α- y γ-aminoácidos para dar péptidos híbridos. El proceso parte de sustratos de fácil obtención y los productos se obtienen con buenos rendimientos globales y excelente diasteroselectividad. Este proceso permitirá la obtención de una gran variedad de péptidos híbridos con potencial actividad antimicrobiana.

4. REFERENCIAS

95. Lombardi, L.; Falanga, A.; Del Genio, V.; Galdiero, S. *Pharmaceutics*, **2019**, *11*, 1-17.
96. Wani, N. A.; Singh, G.; Shankar, S.; Sharma, A.; Katoch, M.; Rai, R. *Peptides*, **2017**, *97*, 46-53.
97. Hernández, D.; Porras, M.; Boto, A. *Amino Acids*, **2022**, *54*, 955-966.
98. Porras, M.; Hernández, D.; González, C. C.; Boto, A. *Front. Chem*. **2022**, *10*, 884124.
99. Ordóñez, M.; Cativiela, C.; Romero-Estudillo, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 999-1055.
100. Boto, A.; Pérez de la Lastra, J. M.; González, C. C. *Molecules* **2018**, *23*, 311.

5. AGRADECIMIENTOS

Se agradece la ayuda COOPA20502 (FORFARMA) de la convocatoria de cooperación internacional iCOOP del CSIC iCOOP2021-A para que Hugo Casas realizara una estancia de I+D en el IPNA-CSIC, así como el apoyo económico del proyecto RETOS PID2020-116688RB-C21 del Ministerio de Ciencia e Innovación y el Fondo Social Europeo (FSE). También se agradece al Consejo Nacional de Ciencias y Tecnologías (CONACYT) por la beca otorgada para los estudios de Doctorado de Hugo Casas en el Centro de Investigaciones Químicas con CVU: 962951. DH agradece su actual contrato (TRANSALUDAGRO) financiado por el Cabildo de Tenerife, Programa TF INNOVA 2016-2021 (con fondos MEDI y FDCAN).

Síntesis, caracterización estructural y propiedades fotofísicas de acrilonitrilos luminiscentes

Zuleyma Martínez-Campos, Luis Fernando Gámez-Bustos, Susana T. López-Cortina, Eugenio Hernández-Fernández

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Ave. Universidad s/n Cd. Universitaria, San Nicolas de los Garza, N. L. 66455. zuleyma.martinezc@uanl.edu.mx, eugenio.hernandezfr@uanl.edu.mx

Palabras clave: *Acrilonitrilos, luminiscencia, Horner-Wadsworth-Emmons.*

1. INTRODUCCIÓN.

La luminiscencia es un proceso en el que una sustancia emite energía en forma de fotones como resultado de la absorción de luz de una longitud de onda más corta. Cuando dicha sustancia absorbe luz en forma de fotones, un electrón cambia a un estado energético más alto e inestable (excitado) que al volver al estado fundamental libera energía en forma de fotones a una longitud de onda mayor durante el proceso. A esta diferencia de longitudes de onda de absorción y emisión de le llama desplazamiento Stokes (SS).[1]

En la actualidad, la propiedad de luminiscencia que presentan algunos compuestos orgánicos se emplea en técnicas de biodetección y de bioimagen, debido a que proporcionan información importante a nivel biomolecular.[2] Los compuestos orgánicos luminiscentes son un tipo de moléculas cuyas propiedades fotofísicas están determinadas por su estructura molecular, grupos funcionales y el tipo de interacciones moleculares que estos presentan.[3,4]

Los acrilonitrilos sustituidos con anillos aromáticos son compuestos que pueden presentar propiedades luminiscentes debido a su estructura química, que consta de un grupo nitrilo (-CN) atractor de electrones, un sistema pi conjugado que les confiere rigidez y un grupo donador de electrones (Figura 1). La presencia de grupos donadores y aceptores en su estructura los engloba dentro una clase de compuestos fluoróforos denominados “push-pull”.[2]

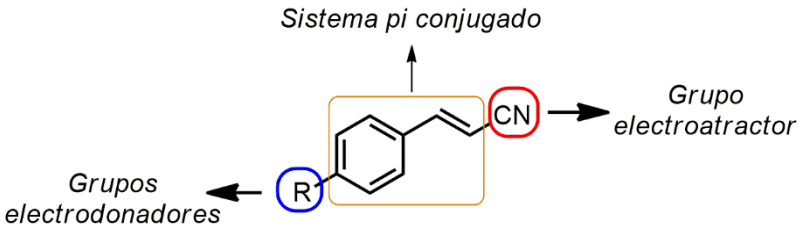
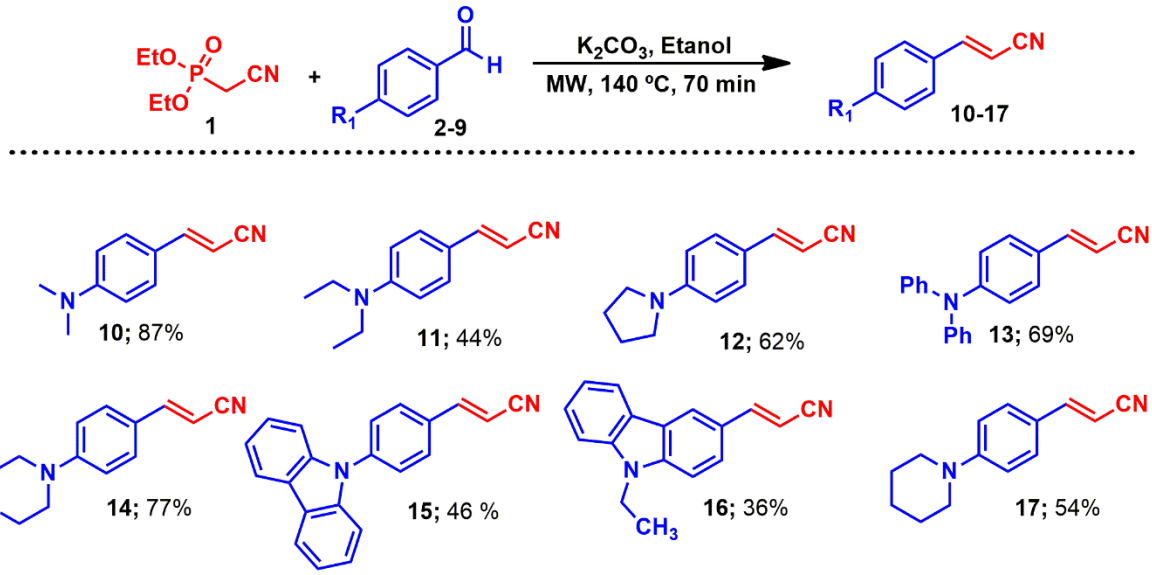


Figura 1. Acrilonitrilos sustituidos con anillos aromáticos.

En el presente trabajo, se presenta la síntesis de una serie de acrilonitrilos mediante la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), asistida por microondas, sustituidos en posición *para* del anillo aromático con diferentes grupos amino. Además de la determinación de las propiedades fotofísicas de cada uno de los acrilonitrilos sintetizados, para su posterior aplicación en la generación de bioimágenes.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Se llevó a cabo la síntesis de ocho acrilonitrilos **10-17** mediante la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons entre el cianometilfosfonato de dietilo **1**, los aldehídos correspondientes **2-9** y empleando carbonato de potasio como base. La reacción se efectuó mediante irradiación de microondas en un sistema cerrado, utilizando etanol como disolvente a 140 ºC por 70 min. Inicialmente, se intentó efectuar la reacción a 180 ºC, con el objetivo de favorecer la formación del isómero de geometría (*E*); sin embargo, a esta temperatura la presión del sistema incrementó demasiado, lo cual lo hacía un proceso peligroso. Por este motivo, fue necesario hacer experimentos a diferentes temperaturas, con el objetivo de disminuir la presión, pero conservando la preferencia en la formación del isómero con la geometría deseada. Con estos experimentos se concluyó que al efectuar la reacción a 140 ºC por 70 min, es posible obtener los acrilonitrilos **10-17** con rendimientos del 36% hasta el 87% (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de acrilonitrilos **10-17** mediante la reacción de HWE.

La estructura de cada uno de los acrilonitrilos **10-17** se determinó por resonancia magnética nuclear de ^{1}H y ^{13}C, así como masas de alta resolución. Además, mediante las constantes de acoplamiento de los protones vinílicos se corroboró la formación de los isómeros de geometría (*E*) (Tabla 1), las cuales fueron de aproximadamente 16 Hz, lo cual concuerda con las constantes de acoplamiento reportadas en la literatura.[5]

Tabla 1. Constantes de acoplamiento de los protones vinílicos de los compuestos **10-17**.

Compuesto	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**
J_{vin} **(Hz)**	16.4	16.2	16.3	16.5	16.5	16.5	16.6	16.5

Posteriormente, se determinaron las propiedades fotofísicas de los acrilonitrilos **10-16** en solución utilizando acetonitrilo (Tabla 2), concluyéndose que por lo menos tres de ellos presentaron desplazamiento Stokes >100 nm para ser empleados en estudios posteriores relacionados con la generación de bioimágenes.

Tabla 2. Propiedades fotofísicas de los acrilonitrilos **10-16**.

Compuesto	λ_{abs}(nm)	λ_{emi}(nm)	SS(nm)
10	360	435	75
11	370	435	65
12	369	436	67
13	371	526	155
14	368	436	68
15	342	503	161
16	303	429	126

3. CONCLUSIONES.

La reacción de HWE promovida por microondas procedió con rendimientos de moderados a buenos lográndose favorecer la formación de los acrilonitrilos de geometría (*E*), misma que se corroboró con las contantes de acoplamiento de los protones vinílicos en experimentos de resonancia magnética nuclear de ^{1}H.

Por sus propiedades fotofísicas, tres de los acrilonitrilos sintetizados son buenos candidatos para ser empleados en estudios posteriores relacionados con la generación de bioimágenes.

4. REFERENCIAS.

1. Lichtman, J. FEW.; Conchello, J. A. *Nat. Methods.* **2005**, *2*, 910-919.
2. Klymchenko, A. S. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 366-375.
3. Jun, J. V.; Chenoweth, D. M.; Petersson, E. J. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 5747-5763.
4. Che, W.; Xie, Y.; Li, Z. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1262-1276.
5. Santalova, E. A.; Denisenko, V. A. *Nat. Prod. Commun.* **2017**, *12*, 1913-1916.

Estudio mediante docking molecular del flavonoide de origen natural aliodorin vs medicamento imatinib sobre la oncoproteina BCR-ABL1

Fredy Geovannini Morales Palacios[a], Pedro Navarro Santos[a], Pablo López Albarrán[a], José Guadalupe Rutiaga Quiñones[a], Rafael Herrera Bucio[a]

[a] Instituto de Investigación Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria CP 58030, Morelia, Michoacán. fgmp08@hotmail.com

Palabras clave: *Docking, flavonoide, leucemia, simulación.*

1. INTRODUCCIÓN

La transcripción y la expresión resultante de la proteína BCR-ABL1, que tiene un dominio quinasa ABL1 constitutivamente activo, conduce a la activación aberrante de numerosas vías de señalización que dan como resultado la diferenciación, el crecimiento y la supervivencia desreguladora de las células leucémicas[1]. Sin embargo, el Imatinib sigue siendo el fármaco anticancerígeno más importante y estudiado para el tratamiento del cáncer[2]. Debido a su inhibición del dominio quinasa ABL1, el imatinib es sorprendentemente efectivo en la etapa inicial de la leucemia mieloide crónica con más del 90 % de los pacientes que muestran una remisión completa[3]. Sin embargo, la aparición de resistencia a los medicamentos es una preocupación grave, por lo que el desarrollo e investigación en nuevos fármacos es de vital importancia. En los últimos años y con el desarrollo de tecnologías en sistemas de cómputo, se ha empleado ampliamente en el campo de la investigación del diseño de fármacos, el acoplamiento molecular siendo este un método de diseño de fármacos basado en la estructura que simula la interacción molecular y predice el modo de unión y la afinidad entre los receptores y los ligandos[4]. El uso de la base de datos de compuestos para evaluar los farmacóforos potenciales no solo es conveniente para que los investigadores compren, sinteticen y completen las pruebas farmacológicas de seguimiento, sino que también mejora en gran medida la eficiencia y reduce el costo de la investigación[5]. Por lo tanto, en el presente trabajo se describe los resultados obtenidos de docking, como son energías e interacciones entre el imatinib vs el compuesto aliodorin (flavonoide aislado de origen natural), sobre el dominio ABL1.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como primer paso se realizó la construcción del aliodorin y el imatinib de manera virtual, empleando el software Molden y posteriormente se sometieron a optimización mediante la teoría de funciones de la densidad con el funcional de intercambio hibrido de tres parámetros de Becke y el funcional de correlación Lee-Yang-Parr (B3LYP) en el nivel 6-311G** usando Gaussian 16[6]. Y las coordenadas de la proteína BCR-ABL1 quinasa fueron obtenidos del Protein Data Bank con formato PDB y de código 6HD4[7]. Para realizar el docking molecular se empleó el software Autodock 4.2, el cual está disponible gratuitamente para fines académicos, con el cual se realizó los acoplamientos ligando-receptor[8].

El docking se realizó con 3 métodos los cuales fueron autodock4, vina y vina flex. Se inicio con un docking ciego empleando autodock4, en el cual el ligando se deja libre para interaccionar en toda la proteína, esto con el fin de detectar sitios de interés y cuantificar el favorecimiento sobre un sitio especifico. El procedimiento que se realizó inicialmente fue extraer la cadena B de la proteína de la estructura cristalina para trabajar solo con el dominio ABL1 o cadena A. Antes del acoplamiento, se agregaron átomos de hidrógeno polares y se asignarán cargas parciales a los átomos unidos de Kollman. Posteriormente, se acoplaron el aliodorin y el

imatinib respetivamente en el sitio activo de la cadena A. Durante el acoplamiento la proteína se mantuvo rígida, pero los enlaces de cada uno de los compuestos serán libres. En AutoDock4, se utilizó el algoritmo genético Lamarkian (LGA) para la búsqueda conformacional de la estructura de unión proteína-ligando con un tamaño de población de 1000 poses.

El dominio ABL1 presenta un sitio denominado cavidad o bolsillo meristatico el cual cumple una función de regulador de la proteína y en este sitio es en el cual el medicamento imatinib interacciona para inhibir el desarrollo de esta enzima. En el análisis con autodock4 realizado en este trabajo, el imatinib mostro una preferencia de anclaje por el sitio (cavidad meristatica) en un 30% en comparación con el aliodorin que presenta un 45% de preferencia por anclarse en este sitio (**Figura 1**), pero la energía de unión que presenta el imatinib en este sitio es menor que la obtenida con el aliodorin (**Tabla1**).

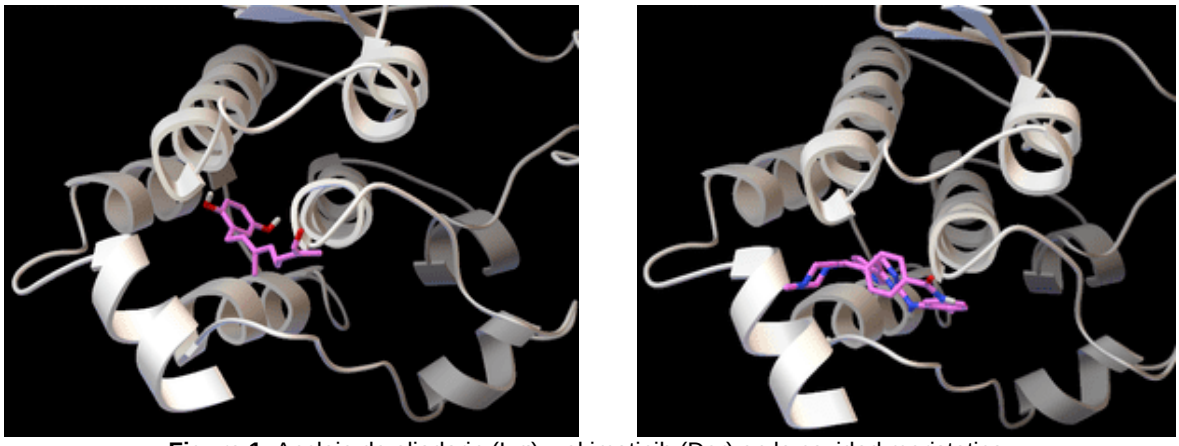


Figura 1. Anclaje de aliodorin (Izq) y el imatinib (Der) en la cavidad meristatica.

Con los resultados obtenidos de autodock4, fue posible llevar a cabo los docking con los métodos vina y vina flex, esto al identificar el sitio de unión, con lo cual se realizó un docking dirigido, el cual consiste en dirigir el grid (caja) a un sitio especifico de interés en este caso la cavidad meristatica. En el caso del docking con vina, este es un método que emplea características similares a autodock4, pero mejoradas debido a que es una metodología 100% basada en mecánica clásica, en comparación con autodock4 que emplea metodologías semi-empíricas y de mecánica clásica. Y para el docking vina flex, esta es una metodología en la que se permite a los aminoácidos dentro del grid tener cierta flexibilidad (movilidad) lo que representaría el cambio de interacciones y energía al unirse el ligando con la proteína.

De los resultados obtenidos con vina y vina flex, se demuestra que el imatinib presenta menores energías de unión que el aliodorin (**Tabla 1**), sin embargó la diferencia no es mucha y además se muestra una similar interacción con los mismos aminoácidos en la cavidad meristatica aun siendo mayor el número de aminoácidos con los que interacciona el imatinib se puede observar que presenta interacciones más fuertes el aliodorin además de formaciones de puente de hidrogeno (**Figura 2**).

Tabla 1. Energias de unión del aliodorin y el imatinib en la cavidad meristatica del dominio ABL1.

Ligando	Binding Energy (Kcal/mol)			
	AutoDock4	Dock Vina	Dock Vina-Flex	Vdw
Aliodorin	-7.76	-7.6	-9.4	-9.96
Imatinib	-9.65	-9.2	-11.7	-10.17

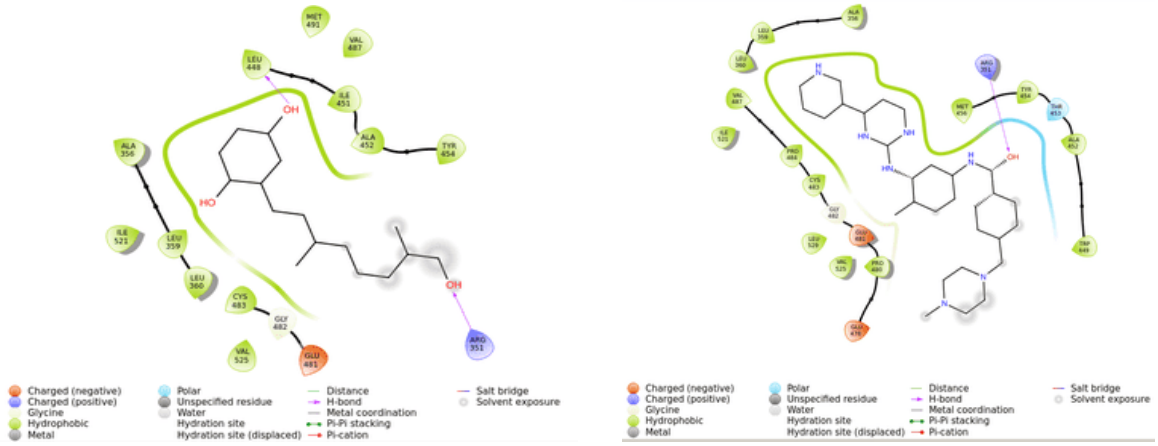


Figura 2. Interacciones del aliodorin (Izq) y el imatinib (Der) con los aminoácidos de la cavidad meristatica observadas con BIOVIA.

3. CONCLUSIONES

Los diferentes métodos de acoplamiento molecular, mostraron que el imatinib forma complejos de menor energía que el aliodorin, sin embargo, se muestra que el flavonoide favorece de una mejor manera la interacción en el sitio regulador de la proteína sitio en el que interactúa el imatinib. Además, se mostró la semejanza de los aminoácidos que interactúan con los dos compuestos, presentando mayor número de interacciones el imatinib, pero las interacciones son más fuertes con el aliodorin además de presentar un puente de hidrogeno más que el imatinib, por lo que no se descarta que este flavonoide pueda presentar algún tipo de actividad.

4. REFERENCIAS

1. Lovera S.;Morando M., PLOS Computational Biology **2015**. 11(11): e1004578. doi:10.1371/journal.pcbi.1004578
2. Capdeville R.; Buchdunger E.; Zimmermann J.; Matter A. G., (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. Nat Rev Drug Discov, **2002,** 1(7):493–502
3. Baccarani M.; Saglio G.; Goldman J.; Hochhaus A.; Simonsson B., The European LeukemiaNet. Blood, 2006 Sep; 108(6):1809–20. doi: 10.1182/blood-2006-02-005686
4. Morris, G. M.; Lim W. M., Molecular docking. Methods Mol. Biol., **2008**, 443, 365–382.
5. Jiyu F.; Ailing F.; Le Z., Quantitative Biology 2019, 7(2): 83–89
6. Gaussian 16, Revision B.01 Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Fox, D.J., Gaussian, Inc., Wallingford CT (2016).
7. Schoepfer, J.; Jahnke, W.; Berellini, G.; Buonamici, S.; Cotesta, S.; Cowan, J. S. W., *Journal of Medicinal Chemistry*, **2018**. doi:10.1021/acs.jmedchem.8b01040
8. Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J., Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexiblity. *J. Computational Chemistry* **2009**, 16: 2785-91.

Estrategias para la síntesis de oxazolinas fosforiladas 2-sustituidas

Elizabeth Anahí Rebolledo Salgado, Mario Ordóñez Palacios e Iván Omar Romero Estudillo
Centro de Investigaciones Químicas (CIQ), Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Avenida Universidad 2001, 62210 Cuernavaca, Mor; ivan.romeroest@uaem.mx

Palabras clave: *2-oxazolinas, α-aminofosfonatos*, *ácidos α-aminofosfónicos*

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años las oxazolinas y sus derivados han llamado mucho la atención por sus interesantes aplicaciones en la industria agrícola, farmacéutica, alimentaria, y en el desarrollo de polímeros. Compuestos heterocíclicos que contienen el anillo de la oxazolina en su estructura han mostrado tener diferentes actividades biologicas[1] y se han descrito compuestos con propiedades antibacterianas, antifúngicas, antimicrobianas, antioxidantes, antipiréticas, anti-VIH, antipalúdicas, antitumorales, antiinflamatoria, así como estimulantes del sistema nervioso central (SNC).
Por otra parte, uno de los análogos más importantes de los α-aminoácidos son los ácidos α-aminofosfónicos en donde el grupo carboxílico (CO_2H) es reemplazado por la función fosfónico (PO_3H_2). El arreglo tetraédrico y voluminoso del átomo de fósforo influye notablemente en su actividad biológica.[2] Tanto los ácidos α-aminofosfónicos como sus ésteres los α-aminofosfonatos han mostrado importantes propiedades como inhibidores enzimáticos, agentes antifúngicos, antiinflamatorios, reguladores del SNC, hipertensivos, antivirales, entre otros (**Figura 1**).

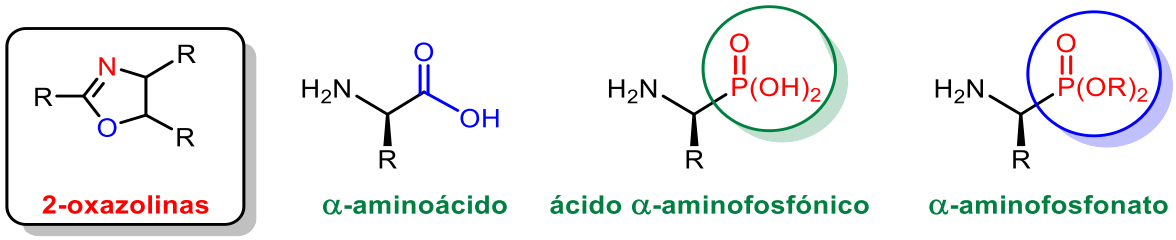
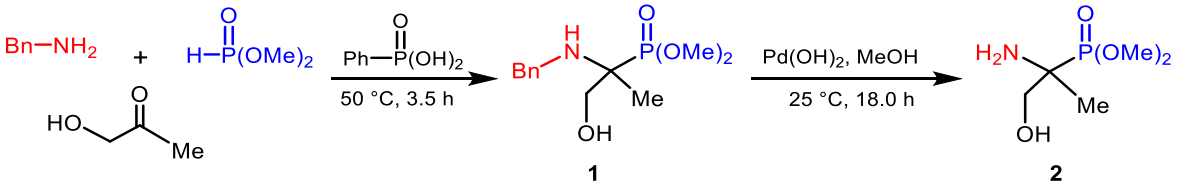


Figura 1.

Dada la importancia y amplio espectro de aplicaciones de las oxazolinas y de los α-aminofosfonatos en está comunicación se describen dos estrategias novedosas y eficientes para la síntesis de nuevas oxazolinas fosforiladas de alta importancia biológica y sintética.

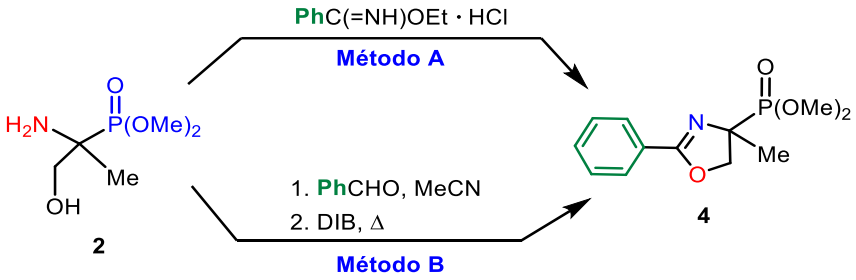
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El trabajo comienza a través de la preparación del fosfoserinato de dimetilo **2**. Para ello, la reacción "one-pot" de tres componentes entre la hidroxiacetona, bencilamina y fosfito de dimetilo en presencia de cantidades catalíticas de ácido fenil fosfónico generó el α-aminofosfonato *N*-bencilado **1**[3] que bajo condiciones de hidrogenólisis catalítica usando hidróxido de paladio ($Pd(OH)_2$) dio lugar al α-aminofosfonato **2** (**Esquema 1**).



Esquema 1.

Para la síntesis de las oxazolinas se desarrollaron dos estrategias. En la primera (Método A) el fosfoserinato de dimetilo **2** se trató con el clorhidrato de bencimidato de etilo generando así el fosfonato de la 2-fenil oxazolina **4**. Por otra parte, se desarrolló un proceso secuencial para la obtención **4** (Método B). En primero lugar, el α-aminofosfonato **2** se hizo reaccionar con benzaldehído, el subsecuente tratamiento con (diacetoxy)yodobenceno (DIB) proporcionó de manera satisfactoria la oxazolina fosforilada **4** (**Esquema 2**).



Esquema 2.

3. CONLUSIONES

A partir de un único sustrato se puede obtener una gran variedad de oxazolinas fosforiladas 2-sustituidas. El método A tiene la ventaja de ser en un solo paso de reacción mientras que el método B al llevarse a cabo a través de un proceso secuencial en dos pasos el tiempo de reacción aumenta.

4. REFERENCIAS

1. (a) Ordoñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Sayago, F. J.; *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1745-1784. (b) Ordoñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativela C.; Arizpe, A. *Curr. Org. Synth*. **2012**, *9*, 310-341. (c) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Romero-Estudillo, I. *Stereoselective Synthesis of α-Aminophosphonic Acids through Pudovik and Kabachnik Fields-Reaction*, In *Amino Acid New Insights and Roles in Plant and Animal*; Asao, T.; Asaduzzaman, Md., Eds.; In Tech: Rijeka (Croatia), **2017**, Chap. 3, 63.
2. Shivani,B; Halve, A.K. Oxazolines:Their synthesis and biological activity; International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research; India, **2014,** p. 4601
3. Romero-Estudillo, I.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cazares-Carreño, O.; González-Morelos. A.; Flores de Jésus. B.; López-Castillo, M.; Razo-Hernández, R. S.; Castañeda-Corral, G.; Ordoñez, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 2376-2386.

“SÍNTESIS DE NUEVOS ORGANOFOSFORADOS ANÁLOGOS DE LA N-ARILPIPERAZINA Y N-DOPAMINA COMO POSIBLES ANTINEOPLÁSICOS.”

Stephany Gonzalez Gonzalez[a]; Ángel Zamudio-Medina[a]; María Guadalupe Ramírez Sotelo[a]

Instituto Politécnico Nacional, Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología (UPIBI)
Av. Acueducto de Guadalupe S/N, Gustavo A Madero, Barrio La Laguna Ticomán, 07340, CDMX, México.

Palabras clave: *Antineoplásico, Análogo, Cáncer, Organofosforados*

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un término que usa para enfermedades en las que células anormales se dividen sin control y pueden invadir localmente y a distancia otros tejidos. En la actualidad el cáncer es la tercera causa de mortalidad en México, con el 14% de todas las defunciones, es decir, que 14 de cada 100 personas mueren por este tipo de enfermedades. Actualmente se conocen hasta 200 tipos de cáncer, los cuales se nombran generalmente por la localidad en donde se genera dentro del cuerpo humano.

La incidencia de tipos de cáncer en México, según la (INEGI 2020), el primer lugar lo ocupa el cáncer de mama con un 15.3%, seguido del cáncer de próstata con un 13.7%, colon con un 7.6%, tiroides con un 5.7% y por último el cáncer cervicouterino con un 4.8%, los restantes 52.3% está representado por los otros diferentes tipos de canceres (Figura 1).

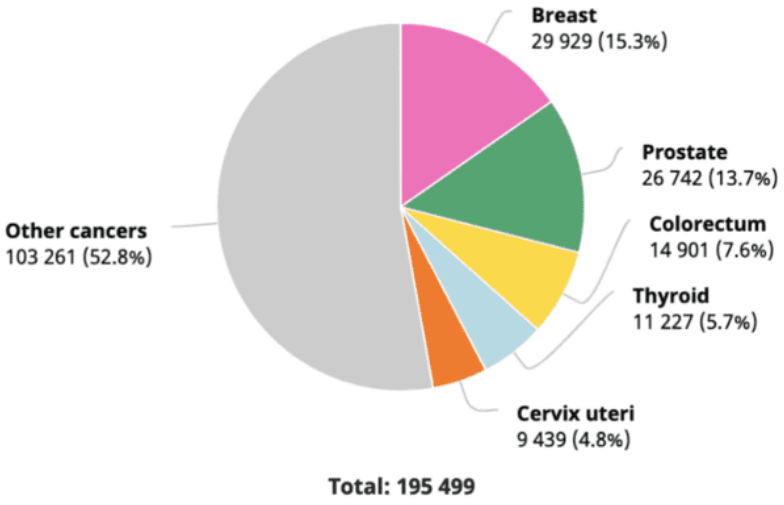


Figura 1. *Incidencia de tipos de cáncer en México (INEGI 2020)*

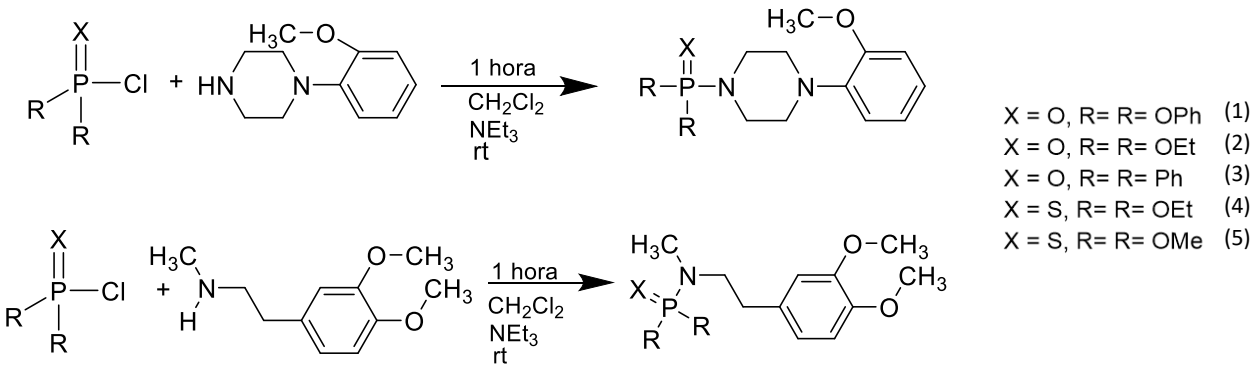
En la actualidad se ha tenido importantes avances en la búsqueda y creación de nuevos fármacos, sin embargo, no se cuenta con una alta eficacia. Los antineoplásicos, son sustancias que impiden el desarrollo, crecimiento o proliferación de células tumorales malignas. Se usan solas o en conjunto para el tratamiento curativo o paliativo de diferentes tipos de cáncer (Mejía V 2018).

Sin embargo, aunque ya se cuentan con muchos tratamientos para tratar diferentes tipos de canceres, estos suelen tener poca especificidad con las células cancerígenas ocasionando varios efectos secundarios, además de que resultan ser muy costosos. En este trabajo de investigación se desarrolló una síntesis de derivados de N-arilpiperazinas y N-dopaminas en un solo paso, sin el uso de catalizadores, sin uso de equipos sofisticados, en condiciones estándar y con alta eficiencia atómica.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la síntesis química se utilizaron dos diferentes aminas (N-dopamina y N-arilpiperazina) como nucleófilos, con 5 diferentes cloruros de fósforos como electrófilos, en presencia de una base NEt_3, y como disolvente diclorometano.

Se obtuvieron 10 nuevos derivados (5 derivados de arilpiperazina y 5 derivados de la dopamina), (ver Esquema 1).



***Esquema 1**. Síntesis general de las dos series de síntesis química.*

3. CONCLUSIONES

- Se lograron sintetizar 10 nuevos derivados organofosforados (5 de N-arilpiperazina y 5 de N-dopaminas), mediante una síntesis química nueva no reportada, la cual cuenta con diversas ventajas como eficiencia atómica, poco tiempo de reacción, fácil y que se consigue en un solo paso, además de que no genera agentes secundarios tóxicos al medio ambiente.

- Se predijo la posible actividad biológica como antineoplásicos de los compuestos sintetizados mediante el programa computacional Pass Online y las propiedades farmacológicas con el programa ADMET Lab 2.0.

4. REFERENCIAS

Arco, J. del. (2015). Farmacia Comunitaria. Farmacia Profesional, 29(1), 29–43. Recuperado de https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-X0213932416474630

Chen X-L, Li X-Y, Yuan J-W, Qu Z-B, Jiang Y-Q and Qu L-B (2010) Synthesis of New Types of N -Arylpiperazine Phosphoramide Analogues of Chrysin . Journal of the Chinese Chemical Society 57(2): 144–148.

Mejía Vázquez, R., & Tomás Delgado, F. (2018). MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS [Diapositivas]. Secretaria de Salud. https://www.salud.cdmx.gob.mx/storage/app/media/2018-2024/medicamentos/FICHAS%20TECNICAS/BOLETINES%20USO%20RACIONAL%20MEDICAMENTOS/2014/Boletin%201%202014.pdf.

Benedi, J. (2006). Fármacos antineoplásicos. ElSevier, 20(2).

Búsqueda de una nueva metodología para la reacción tipo “click”

Eduardo Jovany López Sarmiento, Alexis Rodríguez Reséndiz, Isaí López Márquez, Salvador Pérez Estrada, Susana Rojas Lima, Heraclio López Ruiz

Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Pachuca Tulancingo Km. 4.5, Mineral de La Reforma, Hidalgo, CP 42184, México.

heraclio@uaeh.edu.mx

Palabras clave: 1,2,3-triazol, benzoxazol, reacciones click, microondas.

INTRODUCCIÓN

La búsqueda y el desarrollo de nuevos métodos de síntesis de compuestos heterocíclicos es uno de los temas principales en química orgánica. Las reacciones de tipo “Click” son aquellas que ocurren en un solo paso, por lo que tienen distintas ventajas respecto a otros métodos, ya que en su mayoría se generan productos con altos rendimientos y con tiempos de reacción menores en comparación con reacciones comunes.[1] Tomando en consideración lo anterior, se han utilizado estas reacciones para la formación de estructuras complejas como son los 1,2,3-triazoles, los cuales en los últimos años han atraído un interés significativo debido a su capacidad para participar en interacciones de enlaces de hidrógeno y a su alta bio-estabilidad; esto les ha permitido tener distintas aplicaciones en ciencia de los polímeros, química supramolecular, en tintes sintéticos y en catálisis.[2] Adicionalmente, cuentan con aplicaciones biológicas, especialmente en química medicinal ya que se han sintetizado distintos medicamentos comercialmente disponibles con esta estructura,[2] como se pueden observar en la figura 1.

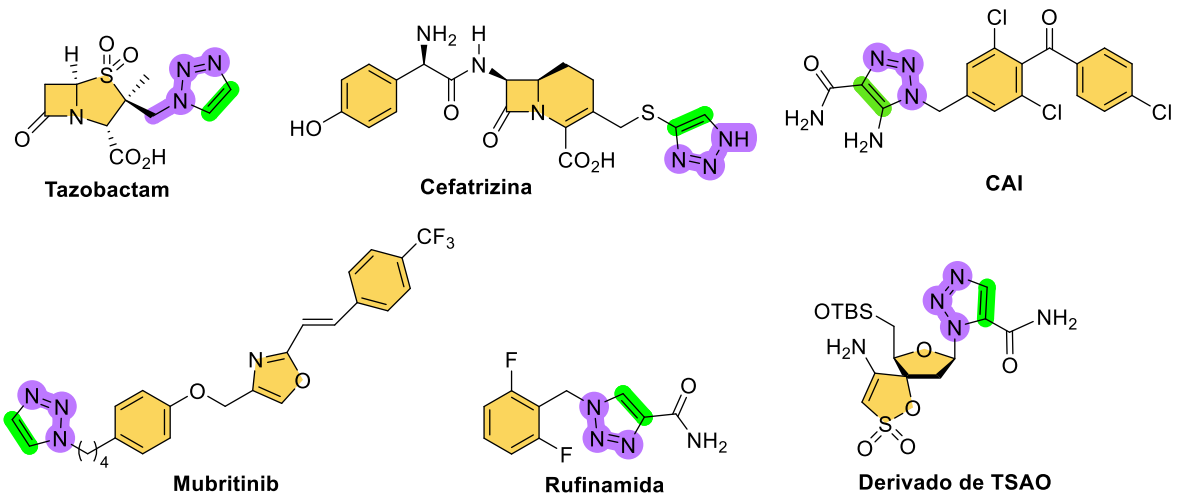
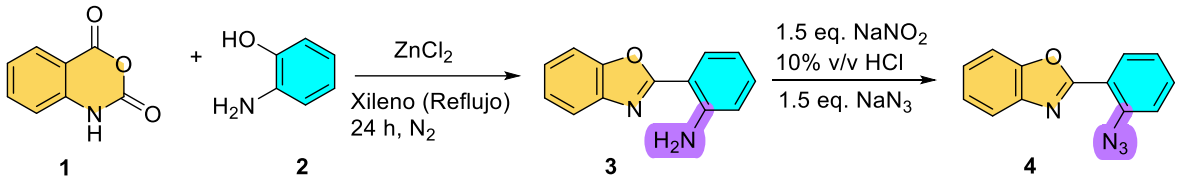


Figura 13 Medicamentos clínicamente disponibles a base de 1,2,3-triazol[3]

En el este trabajo se presentan los resultados de la búsqueda de una nueva metodología para la reacción de tipo clic en la funcionalización de benzoxazoles.

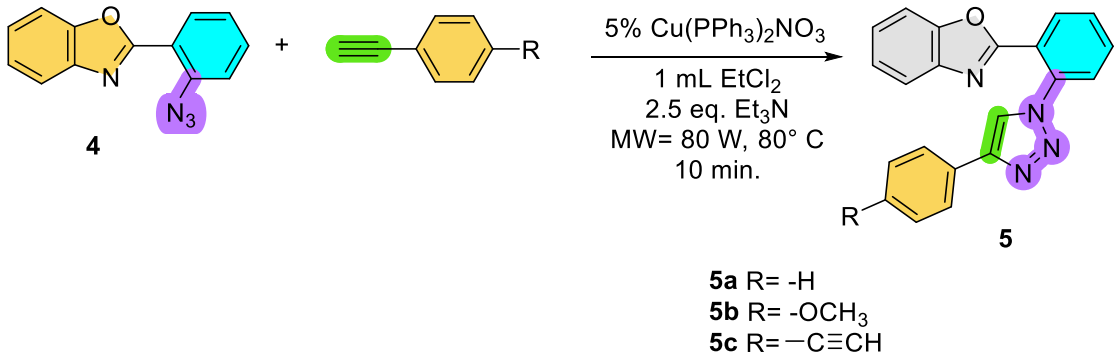
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La preparación del 2-(2´-aminofenil)benzoxazol (**3**) se llevó a cabo a partir del anhidrido isatoíco (**1**) y el 2-aminofenol (**2)** en presencia del 10 % mol de cloruro de zinc como catalizador a reflujo de xileno.[3] Posteriormente, el benzoxazol **3** se trató con nitrito de sodio para la formación de la sal de diazonio seguida del tratamiento con azida de sodio disuelta en agua para la obtención del 2-(2'-azidofenil)benzoxazol (**4**), como se muestra en el Esquema 1.[4]



Esquema 3 Síntesis de 2-(2'-azidofenil)benzoxazol

Con la finalidad de encontrar las mejores condiciones para lleva a cabo la reacción de tipo click, se decidió utilizar la fenilazida y el fenilacetileno en la formación de 1,4-difeniltriazol, utilizando diferentes condiciones para la generación *insitu* de Cu(I) en presencia de NaCN y Ph_3P como agentes reductores. Sin embargo, se encontró que al utilizar el $Cu(PPh_3)_2NO_3$ como catalizador, la reacción procedió a temperatura ambiente utilizando tiempos largos de reacción; además, la reacción también se llevó a cabo en minutos mediante irradiación de microondas. Una vez encontradas las condiciones de reacción, se utilizó la azida **4** con fenilacetileno, *p*-metoxifenilacetilieno y 1,4-bisfenilacetileno para la formación de los compuestos **5b**-**5c.** La caracterización de los compuestos se llevó a cabo mediante RMN de ^1H y ^{13}C. Adicionalmente, se obtuvieron los cristales adecuados para la difracción de rayos-X de monocristal del compuesto **5a**. En el esquema 2 se muestran las condiciones descritas para la preparación de los triazoles **5a-c** y en la figura 2 se observa la estructura del compuesto **5a**.



Esquema 4 Síntesis de 1,2,3-triazol

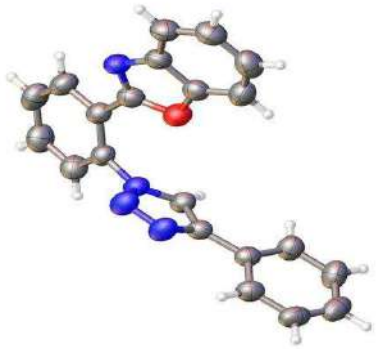


*Figura 14 Estructura del compuesto **5a***

CONCLUSIONES

Se establecieron las condiciones de una metodología novedosa de tipo Click para la síntesis 1,2,3-triazoles 1,4 disustituidos **5a-c** a partir del 2-aminofenilbenzoxazol **3** utilizando irradiación de microondas. Los resultados mostraron buenos rendimientos y tiempos cortos de reacción. Así mismo, se observó que las condiciones encontradas toleran diferentes grupos funcionales.

REFERENCIAS

1. Choomuenwai, V., Leechaisit, R., Pingaew, R., Prachayasittikul, V., Prachayasittikul, S., Prachayasittikul, V., *Heterocycles,* **2022***, 105*, 147-178
2. El Malah, T., Abdel Mageid, R. E., Awad,H. M., Nour, H. F., *New J. Chem*., **2020**, *44*, 18256—18263
3. Pérez-Pérez, I., Martínez-Otero, D., Rojas-Lima, S., López-Ruiz, H., *Acta Cryst.,* **2015**, *E71,* 188-191.
4. de la Cerda-Pedro, J. E., Amador-Sánchez, Y. A., Cortés-Hernández,M., Pérez-Pérez, Y., Rojas-Lima, S., López-Ruiz, H., *Heterocycles*, **2014**, *89*, 27-41.
5. Gujadhur, R., Ventkataraman, D., Kintigh, J. T., *Tetrahedron Lett.,* **2001**, *42,* 4791-4793.

Preparación y aplicaciones sintéticas de hidantoínas.

Edson Barrera Chavarria, Carlos H. Escalante Pérez, Brenda E. Reyes, Francisco Delgado y Joaquín Tamariz. *

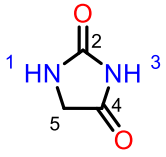
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN. Prol. Carpio y Plan de Ayala S/N, Santo Tomás, Miguel Hidalgo, 11340 Ciudad de México jtamarizm@yahoo.com.mx.

Palabras clave: Hidantoínas, oxoaplisinopsinas, ácidos parabánicos

1. Introducción

Dentro de los aza-heterociclos de importancia sobresalen las hidantoínas (Figura 1). Estas moléculas son de gran interés por estar presentes en la estructura de muchos productos naturales y sintéticos. Además, sus aplicaciones son amplias, destacando sus propiedades biológicas como anticonvulsivantes, neuroprotectores, anti-arrítmicos, anti-hipertensivos, antidiabéticos, antibacteriales, anti-inflamatorios, antivirales, moduladores de HDL y citotóxicos. Estas moléculas forman parte de diversos fármacos. [1-3]

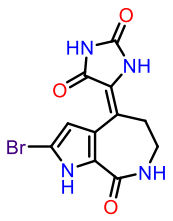
Figura 1. Estructura molecular de la hidantoína.



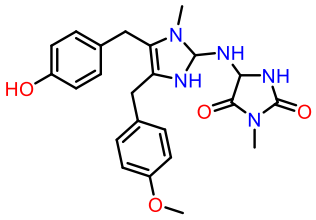
Hidantoína

Las hidantoínas se pueden aislar de una gran variedad de fuentes naturales, siendo quizá la de los organismos marinos, como las esponjas, la más extensa que se conoce hasta la fecha, pero también se han encontrado en algunas bacterias y especies de corales [2-3]. Entre algunos géneros de esponjas marinas de los que se han aislado hidantoínas, se cuentan: *Axinella*, *Hymeniacidon*, *Stuloella*, *Leucetta* y *Agelas*, entre otras (Figura 2) [2-3]. Entre las hidantoinas de origen natural destacan las aplisinopsinas, las cuales se han aislado principalmente de esponjas marinas (*Aplysinopsis reticulata*), y muestran propiedades citotóxicas [4].

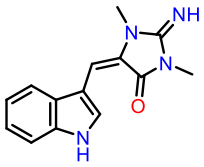
Figura 2. Hidantoínas de origen natural



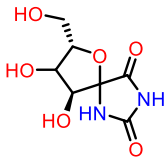
(*E*)-axinohidantoina



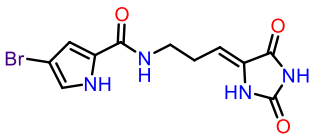
naamidina A



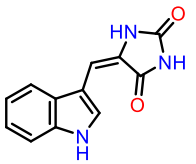
aplisinopsina



(+)-hidantocidina



mukanadina B

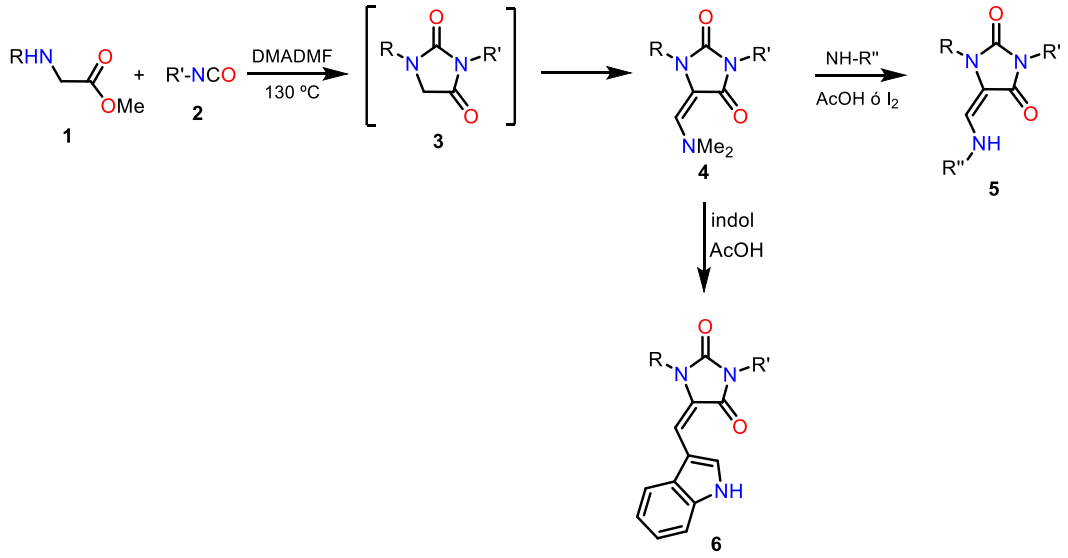


3'-deimino-3'-oxoaplisinopsina

En nuestro grupo de investigación hemos descrito la síntesis *one-pot* de 5-aminometiliden hidantoínas 1,3-disustituidas a través del uso de *N*-alquilglicinatos **1** e isocianatos **2** (Esquema 1) [5]. La reacción se llevó a cabo en presencia de la dimetilacetal de la dimetilformamida (DMADMF) para dar acceso a las hidantoínas **4**. En una reacción posterior bajo condiciones de mecanoquímica o de catálisis acida (AcOH), estas 5-aminometilidenhidantoínas reaccionaron con aminas y diferentes heterociclos activados (aminas, pirrol) como

nucleófilos, aislándose las hidantoínas novedosas **5**. En el presente trabajo se describe la metodología que permitió la síntesis de análogos de oxoaplisinopsinas (**6**), moléculas de gran valor sintético y biológico (Figura 2), así como el desarrollo de un nuevo método para la obtención de ácidos parabánicos (Esquemas 1 y 3) [6].

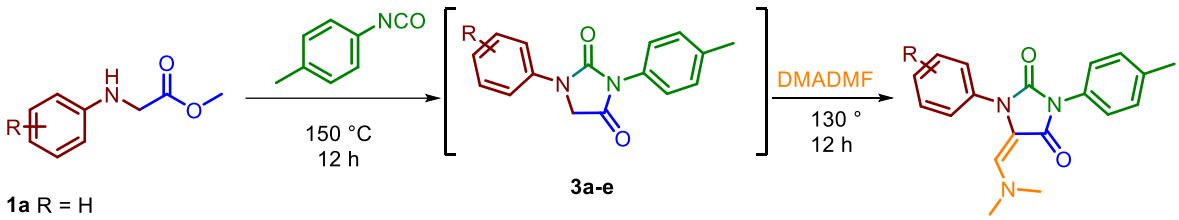
Esquema 1. Síntesis de hidantoínas 5-aminometiliden sustituidas



2. Resultados y discusión

Se sintetizaron las hidantoínas **4a-e** a partir de la reacción *one-pot* entre diferentes glicinatos y el 4-metilfenil isocianato en presencia de la DMADMF (Esquema 2). [5]

Esquema 2. Synthesis *one-pot de hidantoínas*



1a R = H
1b R = 4-OMe
1c R = 4-Me
1d R = 2-I
1e R = 2-Br-4-Me

4a R = H (82%)
4b R = 4-OMe (89%)
4c R = 4-Me (94%)
4d R = 2-I (75%)
4e R = 2-Br-4-Me (86%)

Al llevar a cabo la reacción de las hidantoinas **4a-e** en medio acido (AcOH) y en presencia de indol, los derivados de oxoaplisinopsinas **6a-e** se obtuvieron en muy buenos rendimientos (Esquema 3). Estas moléculas son derivados de las aplisinopsinas que son moléculas con una importante actividad citotóxica [4]. También se exploró la reactividad del metileno exocíclico de las hidantoínas **4a-c** frente a la reacción de fragmentación oxidativa empleando *m*CPBA como oxidante. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente por 6 h para generar los novedosos derivados de ácidos parabánicos en buenos rendimientos (Esquema 3). Los ácidos parabánicos son importantes moléculas con una amplia actividad biológica [6].

Esquema 3. Aplicaciones sintéticas de hidantoínas.

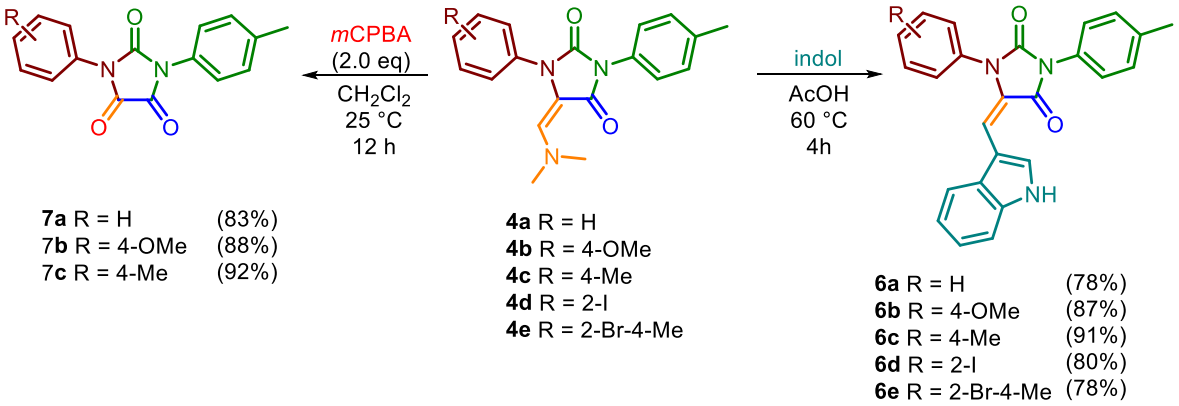
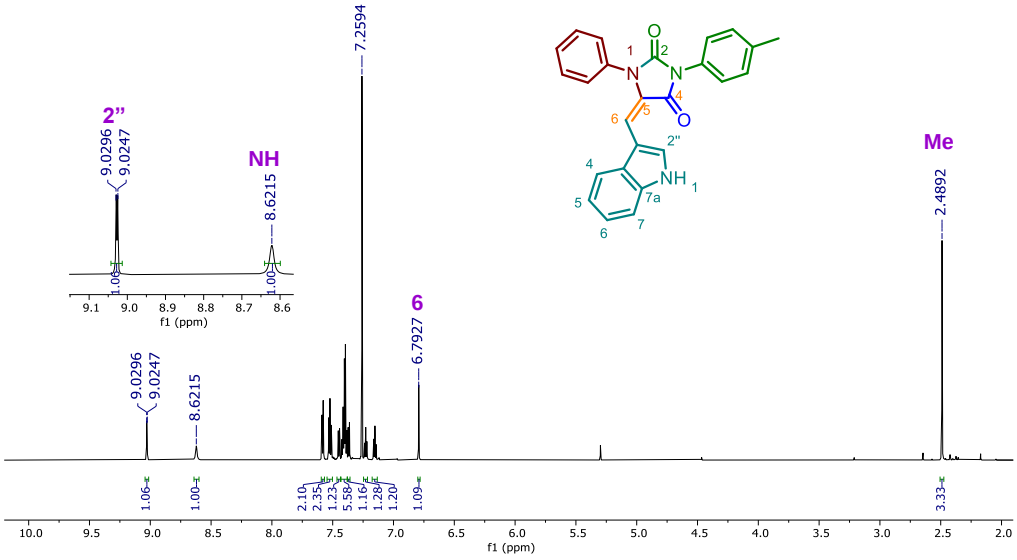


Figura 3. Espectro de RMN de **6a**



3. Conclusiones

Se sintetizaron eficientemente las hidantoínas **4a-e**, así como las *N,N'*-diaril hidantoínas. Por otro lado, se evaluó la reactividad del metileno exocíclico de las hidantoínas **4a-e** frente a reacciones de sustitución nucleofílica, lo que condujo a derivados de oxoaplisinopsinas **6a-e**, moléculas que son de gran interés sintético y biológico. También se evaluó la reacción de oxidación de las hidantoínas **6a-c** empleando *m*CPBA proporcionando los novedosos derivados de ácidos parabánicos **7a-c**, moléculas que poseen también importante actividad biológica.

4. Referencias

1. Ware, E. *Chem. Rev.* **1949**, *46*, 403-470.
2. Meusel, M.; Gûtschow, M. *Org.Prep. Preced. Int.* **2004**, *36*(5), 391-443.
3. Lamaty, F.; Martinez, J.; Konnert, L.; Colacino, E. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13757-13809.
4. a) Wang, Q.; Tang, X. L.; Luo, X. C.; Voog, N. J.; Li, P. L.; Li, G. Q. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 2248-2258. b) Guella, G.; Mancini, I.; Zibrowius, H.; Pietra, F. *Helv. Chim Acta.***1988**, *71*, 773-782.
5. a) Jerezano, A. V. *Preparación de Enaminonas y su Aplicación en la Síntesis de Heterociclos*. Tesis de Doctorado en Ciencias Quimicobiológicas, ENCB-IPN, **2013**. b) Barrera, E. *Preparación y Aplicaciones Sintéticas de Oxazolidinonas e Hidantoínas Quirales*. Tesis de Maestría en Ciencias Quimicobiológicas, ENCB, IPN (2018).
6. Choi, S. K.; Lee, S. G.; Hahn, J. T.; Jung, D. I. *Asian J. Chem.*, **2013**, *25,* 505-508.

Formil-enaminonas exocíclicas de 2-oxazolidinonas en la síntesis de indoles por anillación catalizada por paladio

Ailyn N. García González,[a] Carlos H. Escalante,[a] Elvia Becerra Martinez,[b] Edson Barrera Chavarría,[a] Francisco Delgado Reyes[a] y Joaquín Tamariz Mascarúa[a,*]

[a] Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN. Prol. Carpio y Plan de Ayala S/N, Santo Tomás, Miguel Hidalgo, 11340 Ciudad de México. [b] Centro de Nanociencias y Nanotecnología, IPN. Av. Luis Enrique Erro S/N, Zacatenco, Delegación Gustavo A. Madero, C.P. 07738, Ciudad de México. jtamarizm@ipn.mx

Palabras clave: 2-oxazolidinonas, indoles, activación C-H.

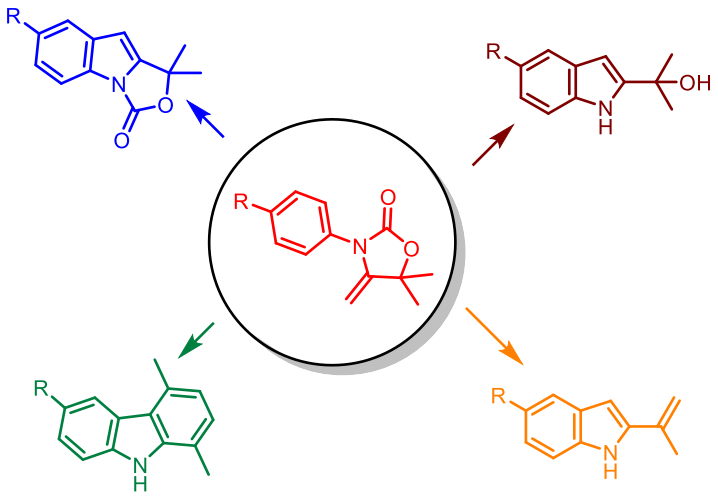
1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos aza-heterocíclicos contienen un átomo de nitrógeno en el anillo; éstos se distribuyen ampliamente en la naturaleza y son esenciales para la vida de diversas especies. Entre estos compuestos se encuentran alcaloides, antibióticos, aminoácidos esenciales, vitaminas, y una gran variedad de colorantes sintéticos [1].

Se ha observado que los heterociclos 4-alquiliden-2-oxazolidin-2-onas, tienen una amplia variedad de propiedades biológicas [2], además de su gran potencial como bloques de construcción [3].

En trabajos previos, se ha observado que a través del heterociclo de las oxazolidinonas se puede acceder a heterociclos más complejos como los indoles o los carbazoles [4] (Figura 1). En virtud de que estas moléculas tienen una gran importancia biológica, se siguen buscando diferentes metodologías de síntesis [5]. Recientemente, se ha descrito el uso de 1*H*-indol-3-carboxaldehido como bloque de construcción en la síntesis de alcaloides indólicos biológicamente activos [6]. Por lo tanto, en este trabajo se describen dos rutas sintéticas para la obtención de oxazoloindolonas formiladas que son precursores potenciales de 3-formilindoles.

Figura 1. 4-Metilen-2-oxazolidin-2-onas y su uso como bloque de construcción.



2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó la formilación de 4-metilen-2-oxazolidin-2-onas **1a-c** bajo condiciones de Vilsmeier-Haack, obteniendo la mezcla de las formil-enamidas isoméricas **2a-c**/**3a-c**, en buenos rendimientos (Esquema 1). Estas mezclas se hicieron reaccionar bajo condiciones de activación de CH, usando como catalizador $Pd(OAc)_2$, $Cu(OAc)_2$ en DMSO y calentando a 80 ºC durante 72 h, obteniendo las oxazoloindolonas **4a-c** en rendimientos moderados. La estructura de **2a** se caracterizó por difracción de rayos X (Figura 2).

Esquema 1. Síntesis de las oxazoloindolonas **4a-c** bajo condiciones de activación CH.

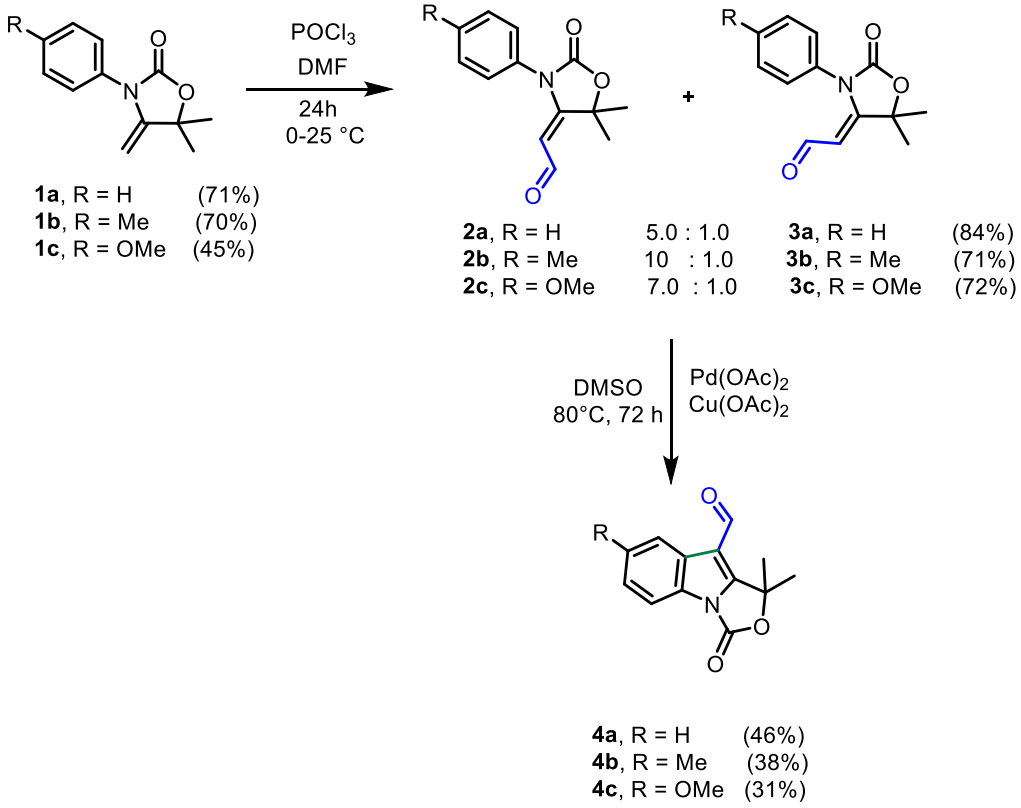
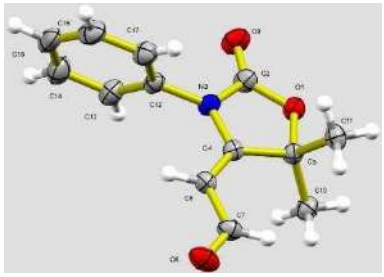
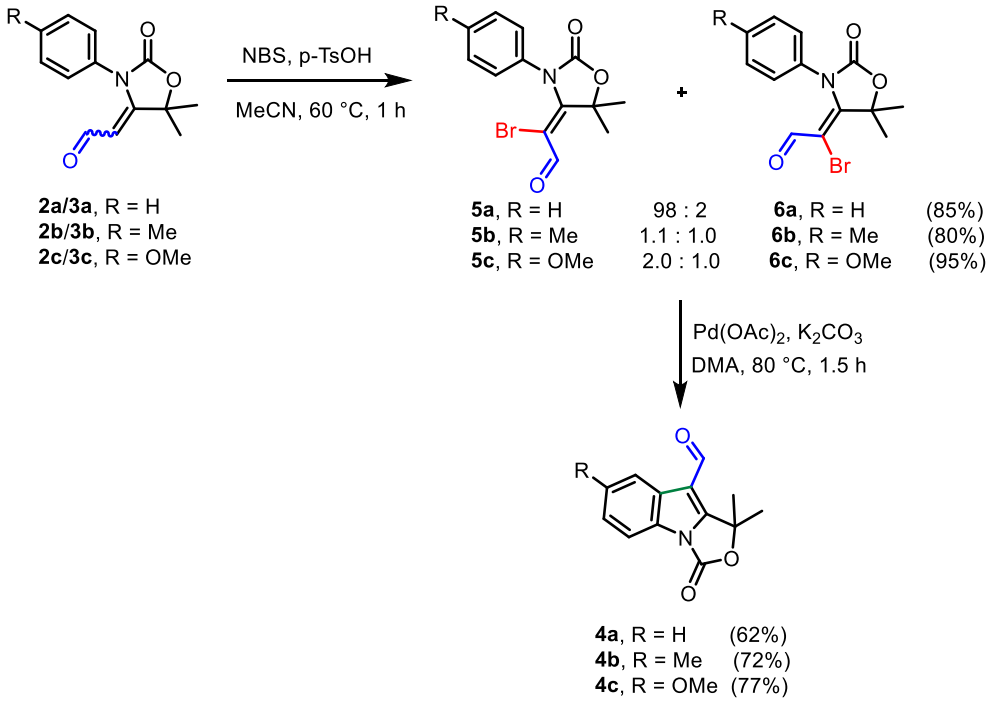


Figura 2. Estructura ORTEP (30% de probabilidad) del compuesto **2a** obtenida por difracción de rayos X.



Se exploró una vía alterna para mejorar los rendimientos de **4a-c**. Para esto, se realizó la bromación de las mezclas de acetaldehídos **2a-c**/**3a-c**, usando NBS, *p*-TsOH, en MeCN y calentando a 60 ºC durante 1 h, obteniendo los isómeros de las formil-enaminonas exocíclicas bromadas **5a-c**/**6a-c** en buenos rendimientos, los cuales fueron separados por cromatografía en columna (Esquema 2). Éstos se hicieron reaccionar bajo condiciones de Pd(0) [7], empleando $Pd(OAc)_2$, K_2CO_3 en DMA y calentando a 80 ºC durante 1.5 h, para generar las oxazoloindolonas formiladas **4a-c** en buenos rendimientos.

Esquema 2. Síntesis de las oxazoloindolonas **4a-c** bajo catálisis con Pd(0).



3. CONCLUSIONES

Se obtuvo una serie de oxazoloindolonas (**4a-c**) a partir de dos metodologías sintéticas, observando que, aunque para el cierre bajo condiciones de Pd(0) se requiere de una etapa extra para obtener las formil-enaminonas bromadas **5a-c**/**6a-c,** el rendimiento aumenta considerablemente. Estas oxazoloindolonas formiladas pueden ser empleadas en la síntesis de moléculas bioactivas.

4. REFERENCIAS

1. Kankhare, A. R.; Rajput, A. P. *Int J Pharm Sci Invent*, **2017**, 31, 19.
2. (a) Pandit, N.; Singla, R.; Shrivastava B.; *Int. Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**. (b) Shinabatger, D.; *Expert Opinion on investigational drugs*, **2005**, 8, 1195-1202.
3. (a) Santoyo, B. M.; González-Romero, C.; Merino, O.; Martínez-Palou, R.; Fuentes-Benites, A.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2505. (b) Santoyo, B. M.; González-Romero, C.; Zárate-Zárate, D.; Hernández-Benitez, R. I.; Pelayo, V.; Barrera, E.; Escalante, C. H.; Fuentes-Benites, A.; Martínez-Morales, G.; López, J.; Vázquez, M. A.; Delgado, F.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Tamariz, J. *Chirality* **2019**, *31*, 719.
4. Yescas Galicia, D. *Activación C-H de Oxazolidinonas en la Síntesis de Indoles Funcionalizados y Policíclicos*. Tesis de Maestría, QFI, ENCB-IPN, **2021**.
5. Hantosh, A.; Rajab, N.; Abachi, F. *Irq. J. Pharm.* **2022**, *19*.
6. El-Sawy, E. R.; Abdelwahab, A. B.; Kirsch, G. *Synthesis* **2018**, *50*, 4525-4538.
7. Jiajun, Z.; Ling, M.; Pinhua, L.; Wang, L. *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 6807-6812.

Síntesis, caracterización y estudios *In silico* de nuevas arilpiperazinas fosforilados como ansiolíticos.

Cariño Moreno Jorge Jairo[1], Maria Guadalupe Ramirez Sotelo[1], Ángel Zamudio-Medina[1]

[1] Instituto Politécnico Nacional, Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología (UPIBI) Av. Acueducto de Guadalupe S/N, Gustavo A Madero, Barrio La Laguna Ticomán, 07340, CDMX, México.

Palabras clave: *Piperazina, arilpiperazinas, ansiolítico, In silico, fosforilados.*

1. INTRODUCCIÓN

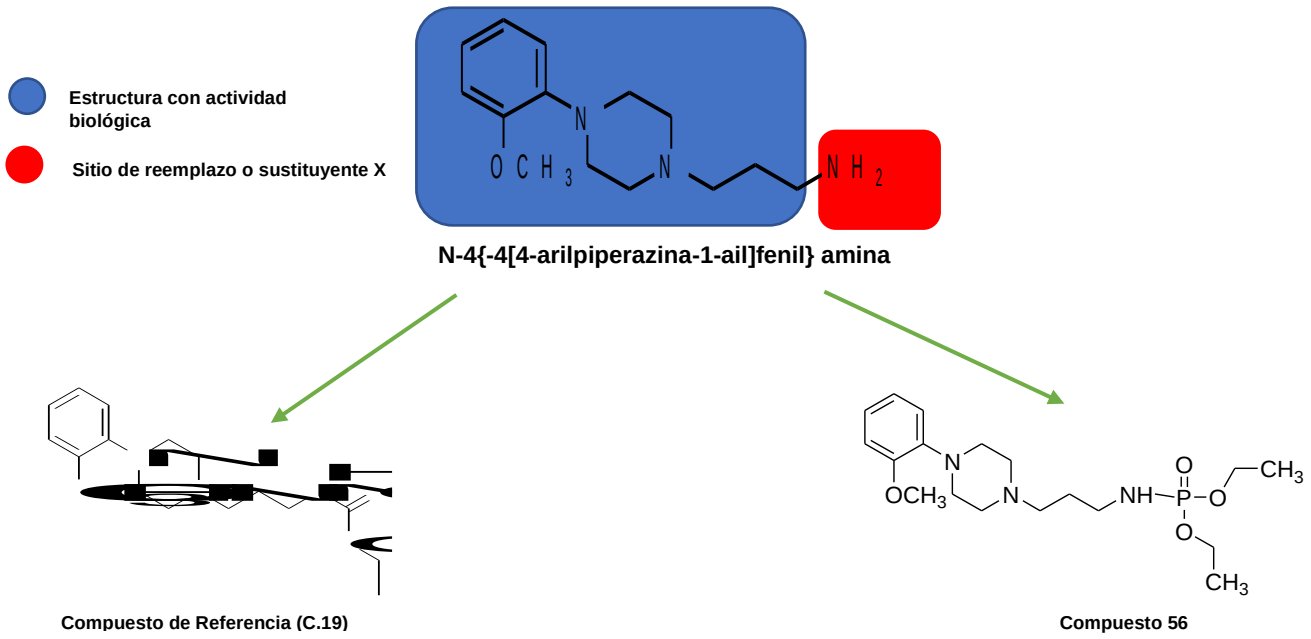
Los compuestos organofosforados (OPs), son una clase de compuestos químicos que contienen moléculas orgánicas generalmente unidas directamente al fósforo. o unidas a través de un heteroátomo, como el azufre, el oxígeno o el nitrógeno. Debido a sus propiedades únicas y a su elevada actividad biológica, se han utilizado en gran medida en todo el mundo con diferentes aplicaciones (Esquema 1).

La piperazina, es un compuesto heterocíclico con un anillo de seis miembros que contiene dos nitrógenos en las posiciones 1 y 4, es un miembro cíclico del grupo de moléculas de las etilenodiaminas.

Los derivados de las piperazinas sirven de precursores o intermediarios en la síntesis de numerosos compuestos farmacéuticamente activos, entre ellos la ciproflaxina, los antibióticos del grupo de las quinolonas, las fenotiazinas, el sildenafilo, el tadalafilo, los antihelmínticos y como estimulantes del sistema nervioso para combatir enfermedades como la depresión, ansiedad, etc.

Esquema 1. *Aplicaciones de organosforados*

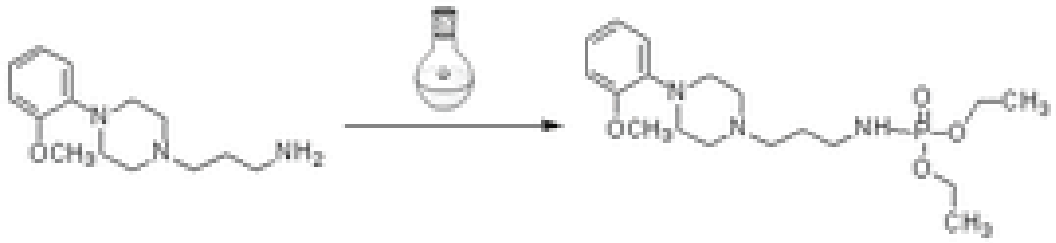
Los bioisosterio es una molécula resultante del intercambio de un átomo o de un grupo de átomos con un átomo o grupo de átomos alternativo, ampliamente similar. El objetivo de un reemplazo bioisotérico es crear una nueva molécula con propiedades biológicas similares a las del compuesto original. La sustitución bioisostérica puede tener una base fisicoquímica o topológica. El reemplazo puede atenuar la toxicidad, modificar la actividad del plomo y/o alterar la farmacocinética o la toxicidad, (Esquema 2).



***Esquema 2**. Estructura general del biosostere aplicado*

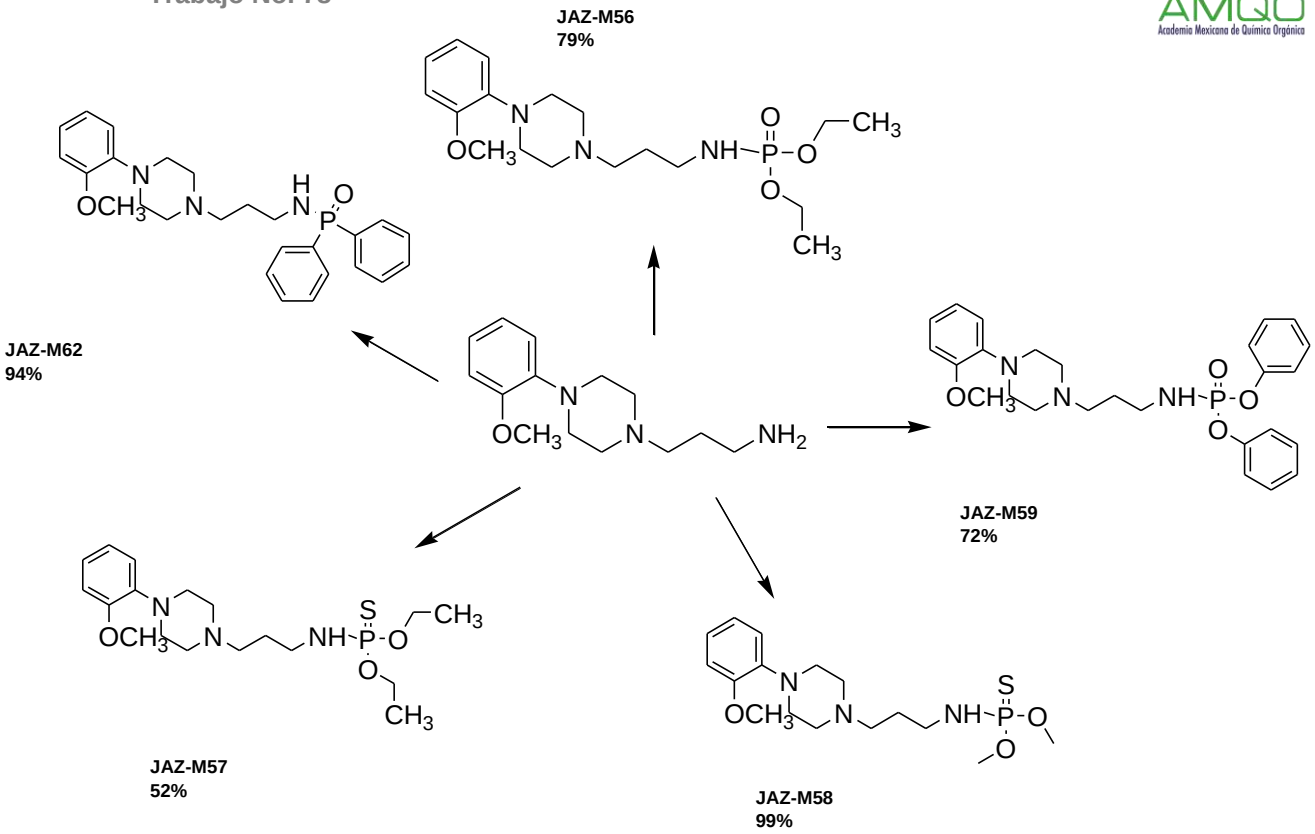
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó la síntesis química tomando como reactivo de partida al N-4{-4[4-arilpiperazina-1-ail]fenil} amina y el compuesto fosforado donde se hizo variar los grupos R, (Esquema 3).



***Esquema 3.** Síntesis de los diferentes compuestos derivados del N-4{-4[4-arilpiperazina-1-ail]fenil} amina*

Se lograron obtener rendimientos buenos entre de 50 hasta el 90%, estos se encuentran en los valores que aparecen en la literatura en donde se reportan rendimiento de 50 hasta un 85%, (Esquema 4).



Esquema 4. *Rendimientos de los diferentes compuestos derivados del N-4{-4[4-arilpiperazina-1-ail]fenil} amina*

3. CONCLUSIONES

Se logró sintetizar 5 organofosforados de la arilpiperazina con rendimientos del 50 al 99 %, con posibles actividades ansiolíticas, cuenta con diversa eficiencia atómica, poco tiempo de reacción y se consiguen en un solo paso, además de no generar agentes secundarios tóxicos al medio ambiente.

Se logro predecir la actividad ansiolítica con ayuda del programa PASSonline y se están realizando las pruebas *in silico* con ayuda de los programas Chimera y Autodock Tools.

4. REFERENCIAS

Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. [Updated 2020 Oct 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/

López F., Guerra J., (2020), Qué es el remdesivir, el primer fármaco autorizado contra la COVID-19 que Trump quiere acaparar, Madrid, España: , The Conversation US, Inc., recuperado el 25 de julio de 2020 de: https://theconversation.com/que-es-el-remdesivir-el-primer-farmaco-autorizado-contra-la-covid-19-que-trump-quiere-acaparar-141853

Murray, J. I., Woscholski, R., & Spivey, A. C. (2015). Organocatalytic phosphorylation of alcohols using pyridine- N -oxide. Synlett, 26(7), 985–990. https://doi.org/10.1055/s-0034-1379993

Uso del catalizador $PdCl_2$•Glicina$_2$ en la síntesis de nuevos antiinflamatorios no esteroideos y su estudio de acoplamiento molecular

Juan Carlos Jiménez-Cruz[a], Pedro Navarro-Santos[a], Ramón Guzmán-Mejía[a], Hugo Alejandro García-Gutiérrez[a], Janett Betzabé González Campos[a], y Judit A Aviña-Verduzco[a].

[a] Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Edificio B-1, planta baja Ciudad Universitaria, 58030 Morelia, Michoacán, México. e-mail. jaavina@umich.mx

Palabras clave: *Paladio, aminoácidos, AINEs, Heck, Cristalografía de rayos X, Docking.*

1. INTRODUCCIÓN

El Paladio es uno de los metales de mayor importancia en la síntesis orgánica utilizada en reacciones de hidrogenación catalítica y en acoplamientos cruzados;[1] de estos acoplamientos destacan la reacción de Heck[2] y Suzuki.[3] El acoplamiento de Heck es una reacción entre un halogenuro de arilo y un alqueno en presencia de base y paladio (Pd), útil en la preparación de moléculas como estireno[4] y el antiinflamatorio no esteroideo (AINE) naproxeno,[5] por otro lado a partir del acoplamiento de Suzuki se obtienen compuesto biarilicos de la reacción entre ácidos borbónicos y halogenuros de arilo, a través de esta reacción se han sintetizado AINEs como el difusinal y felbinac en excelentes rendimientos cuando se utiliza el complejo $PdCl_2$•Glicina.[6] Recientemente el complejo $PdCl_2(NH_2CH_2COOH)_2$ ha sido utilizado en la preparación eficiente de aril-γ-hidroxicetonas análogos directos de antiinflamatorios como fenbufen y naproxeno; hablando de estos últimos 2 AINEs es bien conocido sus efectos adversos; es por ello que actualmente se trabaja en la búsqueda de nuevos y mejores AINEs que producen menos efectos colaterales. Una estrategia para evitar esto es el acoplamiento entre AINEs de primera y segunda generación con aminoácidos, estos han mostrado además de buena actividad antiinflamatoria disminuir los efectos no deseados.[7] Finalmente es de destacar que algunos aminoácidos unido a sales como el clonixinato de lisina[8] y protegidos como la acetil cisteína han sido utilizados eficientemente como antiinflamatorios en patologías como COVID-19.[9] Por ello en el presente trabajo se describe la síntesis eficiente del cetoácido 4-(4-metoxifenil)-4-ácido oxobutanoico (**3**) a quien *posteriori* se acoplan los aminoácidos tirosina y fenilalanina; además se predice su actividad antiinflamatoria utilizando acoplamiento molecular. .

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El primer paso para la preparación de los AINEs propuestos fue la síntesis del cetoácido 4-(4-metoxifenil)-4-ácido oxobutanoico, este se inició a partir de un acoplamiento de Heck no convencional entre 2,3-dihidrofurano (2,3-DHF) y 4-yodoanisol, esta reacción fue llevada a cabo en un reactor de microondas en dimetilformamida (DMF) siendo catalizada por el complejo $PdCl_2$•Glicina$_2$ (**1**),[10] la estructura de este complejo se dilucido como parte de este proyecto a través de cristalografía de rayos X de monocristal dado al alto valor sintético que representa en la formación de enlaces C-C (No. CCDC 1874939) figura 1, como resultado de esta reacción se obtuvo la aril-γ-hidroxicetona **2** en un 89 % de rendimiento. Posteriormente la aril-γ-hidroxicetona **2** se sometió a una oxidación con reactivo de Jones en acetona donde se obtuvo el cetoácido **2** en un 61 % de rendimiento (Esquema 1).

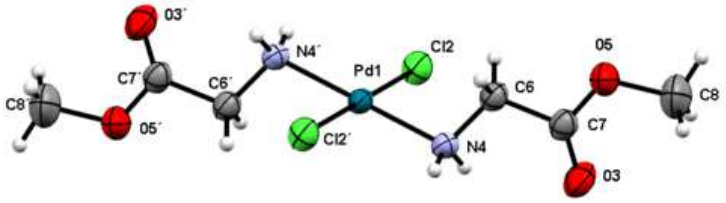
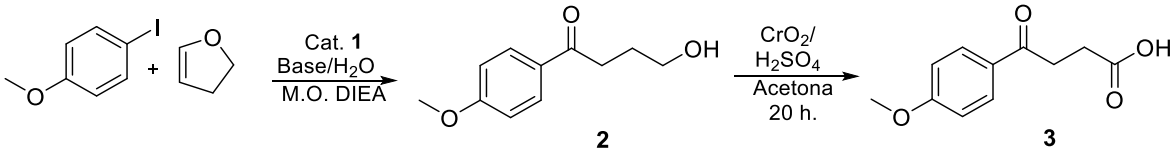
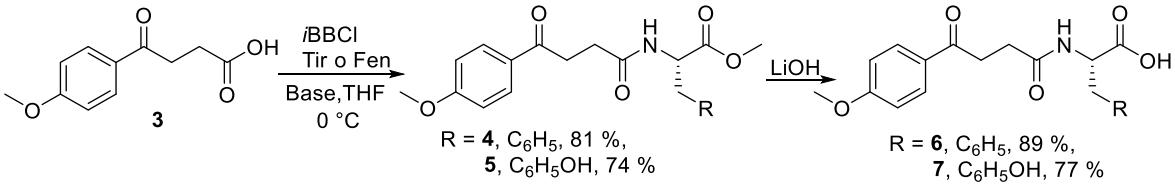


Figura 1. Diagrama ortep del complejo de coordinación **1**, con elipsoides al 50 % de probabilidad.



Esquema 1. Reacción general para la obtención del cetoácido **3**.

A continuación, se acoplaron a **3** mediante un enlace amida los fragmentos de los aminoácidos *O*-protegidos tirosina (Tir) y fenilalanina (Fen), utilizando isobutilcloroformiato como agente acoplante, de esta reacción se obtuvieron los compuestos **4** y **5** con un rendimiento del 81 y 74 % respectivamente, Finalmente para obtener los análogos de antiinflamatorios se elimino el grupo protector del carboxilo del aminoácido utilizando LiOH por un periodo de 4 horas, esquema 2.



Esquema 2. Ruta sintética para la obtención de los híbridos AINE-s aminoácido **6** y **7**.

Posterior a la reacción de hidrólisis se obtuvieron los compuestos desprotegidos **6** y **7**, en la figura 2 se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno (^{1}H), en el espectro derivado de fenilalanina **6** (figura 2a) se aprecian dos señales dobles en 7.93 ppm (*d,* J = 8.9 Hz, 2H) y 6.98 ppm (*d*, J = 8.9 Hz, 2H) asignada a los hidrógenos aromáticos 8, 8´, 9 y 9´ del anillo de anisol, en esta misma región se aprecia una señal múltiple correspondiente a los 5 hidrógenos aromáticos (*m*, 5H) del residuo de fenilalanina, posteriormente en 4,66 ppm se localiza una señal doble de dobles (*dd*, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H) característica del centro estereogénico 2, a continuación en 3.85 ppm se aprecia una señal simple con una integral que corresponde a los 3 hidrógenos del metilo 11, posteriormente en 3.16 ppm y 2.56 ppm se aprecia 2 juegos de señales doble de dobles (*dd*, J = 8.3, 5.8 Hz, 2H) asignadas a 3 y 4, finalmente le corresponden a 12 las señales del sistema ab localizadas en 3.18 ppm (*dd,* J = 14.2, 5.0 Hz, 1H) y 2.96 ppm (*dd*, J = 14.2, 5.0 Hz, 1H). por otro lado, el espectro del producto **7** derivado de tirosina muestra un desdoblamiento con algunas diferencias al del compuesto **6**, una de ellas y quizá la más característica el observado en sistema *p*-sustituido de la región aromática que corresponde al anillo fenólico de grupo R de la tirosina.

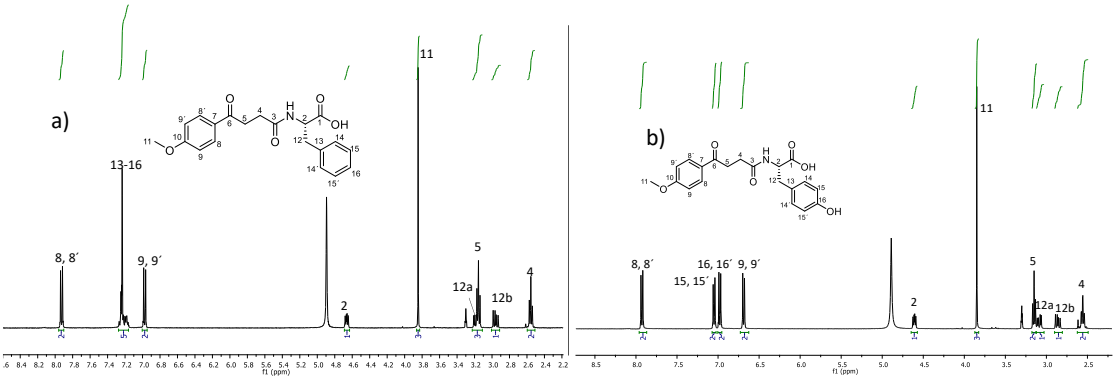


Figura 2. Espectros de RMN de ^{1}H obtenido en CD_3OD a 400 MHz de a) **6**, b) **7**.

Posteriormente, se continuo con el estudio de acoplamiento molecular utilizando el Software Autodock Vina, para ello se tomó como diana la proteína ciclooxigenasa 2 (COX-2) quien contiene en su sitio activo una molécula de diclofenaco (PDB ID: 1PXX). Para el compuesto **6** se obtuvo un score de -8.2 Kcal/mol siendo este valor superior al obtenido con el diclofenaco; en la mejor conformación obtenida es sobresaliente la presencia de interacciones de tipo puente de H con los aminoácidos ARG120, y TYR285 siendo descrita esta interacción como fundamental en la inhibición de COX con fármacos como aspirina,[11] también se obtuvieron interacciones de tipo pi-sigma con ALA527, LEU352 y ILE345 e interacciones pi-alquil con VAL349 y Leu531 siendo estas interacciones aromáticas esperadas para inhibidores de COX-2; en este mismo sentido el acoplamiento con **7** arrojo un valor de score de -8.1 kcal/mol, en este acoplamiento se observan dos puentes de H con ARG120 como donador de H y los grupos carbonilos como aceptores además de múltiples interacciones alquílicas siendo una de ellas la generada por TYR285 y el OCH_3, finalmente se destaca la presencia de múltiples interacciones de tipo pi-sigma y pi-alquilo con los anillos aromáticos presentes en la molécula con los residuos LEU352, VAL349 y LEU531. Finalmente, los resultados son correlacionados con el mapa de potencial electrostático de **6** y **7** donde los puentes de hidrogeno son formados en las zonas con mayor electronegatividad y con la nube electrónica de los anillos aromáticos.

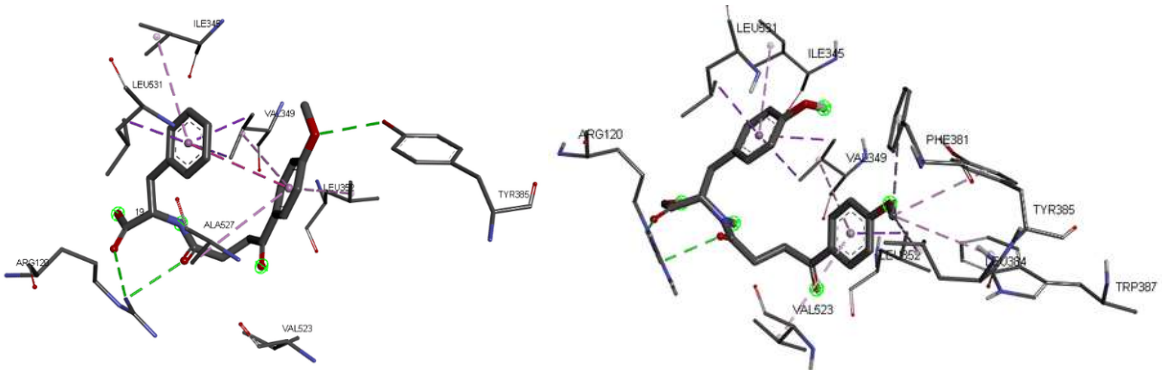


Figura 3. Acoplamiento de los ligandos **6** y **7** con la ciclooxigenasa II.

3. CONCLUSIONES

Se sintetizaron los compuestos AINEs-Aminoácidos a partir de una reacción Heck catalizada por el complejo PdCl2•Glicina y una posterior oxidación y acoplamiento que permitió la obtención de 2 nuevos compuestos con posible actividad antinflamatoria de acuerdo a su relación estructura-actividad. Por otra parte, las interacciones obtenidas de los acoplamientos moleculares de **6** y **7** ofrecen resultados prometedores debido a que presentan la interacción clave con TYR385 considerada como una de las principales interacciones responsables de la inhibición de COX-2.

4. REFERENCIAS

101. Tsuji, J., *Organic synthesis with palladium compounds*. Springer Science & Business Media: **2012**; Vol. 10.
102. Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146-151.
103. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440.
104. Okita, T.; Asahara, K. K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3205-3208.
105. Wu. C. U.S. Patent 5 315 026, **1994** and U.S. Patent 5 536 870, **1996**, both to Albemarle Corporation.
106. Liu, S., Lv, M.; Xiao, D.; Li, X.; Zhou, X.; Guo, M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4511-4516.
107. Li, J.; Kuang, Y.; Gao, Y.; Du, X.; Shi, J.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 542-545.
108. Franchi, A. M.; Di-Girolamo, G.; De los Santos, A. R.; Martí, M. L., Gimeno, M. A. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids*. **1998**, 58, 421-424.
109. Dominari, A.; Hathaway III, D.; Kapasi, A.; Paul, T.; Makkar, S. S.; Castaneda, V.; Gara, S.; Singh, B. M.; Agad,i K.; Butt, M.; Retnakumar, V.; Chittajallu ,S.; Taugir, R.; Sana, M. K.; KC M.; Razzack, S.; Moallem, N.; Alvarez, A.; Talalaev, M. J *Virol.* **2021**, 10, 34-52.
110. Jiménez-Cruz, J. C.; Guzmán-Mejía, R.; Juaristi, E.: Sánchez-Antonio, O.; García-Revilla, M. A.; González-Campos, J. B.; Aviña-Verduzco, J. *New J. Chemistry*, **2020**, *44*, 13382-13392.
111. Rowlinson, S. W.; Kiefer, J. R.; Prusakiewicz, J. J.; Pawlitz, J. L., Kozak, K. R.; Kalgutkar, A. S.; Marnett, L. J. *J. Biol. Chem. 278*, **2003**, 45763-45769.

Evaluación de especies químicas orgánicas e inorgánicas en material particulado: Distrito Uranífero Peña Blanca, Chihuahua

Vanessa Chávez Heredia, David Chávez Flores

Laboratorio de Química I, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito No. 1 Campus universitario, Chihuahua, Chihuahua, México 31125.

p301026@uach.mx

Palabras clave: *XRF, metales, contaminación de suelo, compuestos orgánicos*

INTRODUCCIÓN

El ser humano causa perturbaciones en el suelo, teniendo como consecuencia una degradación ambiental (Jaiswal, 2018). Actividades como la manufactura industrial, agroquímicos y operaciones de minería y fundición son principales fuentes antropogénicas de entrada de metales pesados al suelo. Los procesos naturales, como la meteorización del material parental y la liberación hidrotermal de metales, también contribuyen a la contaminación del suelo (Murtaza *et al*., 2014). Dicha perturbación también es causada por una gran cantidad de productos químicos orgánicos, la cual ha mostrado efectos adversos para la salud. La contaminación de los suelos con estos químicos orgánicos está vinculada a diversas actividades industriales. La presencia de contaminantes tóxicos representa un riesgo importante para los seres humanos. Los contaminantes que se presentan mayormente son los compuestos orgánicos persistentes, así como Cd, As, Ni, Pb, Cr, Co, Cu, Mn, Fe, Zn y Mo. Los elementos mayoritarios de la corteza terrestre representan el 98.5 % de dicha capa. Los elementos más abundantes en la corteza terrestre por masa son el oxígeno (46.6 %), silicio (27.7 %), aluminio (8.1 %), hierro (5.0 %), calcio (3.6 %), sodio (2.8 %), potasio (2.6 %) y magnesio (2.1 %) (Mahmood & Malik, 2014). Para disminuir o evitar los riesgos, la NOM-147-SEMARNAT/SSA1-2004 establece criterios para determinar las concentraciones de remediación de suelos contaminados por arsénico, bario, berilio, cadmio, cromo hexavalente, mercurio, níquel, plata, plomo, selenio, talio y vanadio (SEMARNAT, 2007). En la Tabla 1 se muestran los límites máximos permisibles de los elementos en suelos para uso industrial.

Tabla 1. Contenido de la corteza terrestre de algunos elementos y límites máximos permisibles para la remediación de suelo de la NOM-147-SEMARNAT/SSA1-2004

Elemento	LMP (mg/kg)[a]	Concentración corteza terrestre (mg/kg)[b]
Arsénico	260	1
Bario	67 000	250
Berilio	1900	1.5
Cadmio	450	0.09
Cromo	510	185
Mercurio	310	0.08
Níquel	20 000	105
Plata	5 100	0.08
Plomo	800	8
Selenio	5 100	0.05
Zinc	-	80
Calcio	-	3.6%
Hierro	-	5%
Magnesio	-	2.1%

Manganeso	-	1400
Talio	67	0.36
Titanio	-	0.62%
Vanadio	1000	230

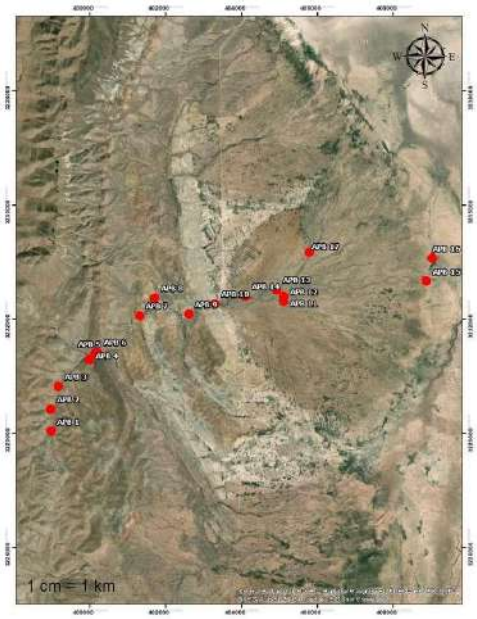
[a] SEMARNAT (2007).
[b] Consejería de Medio Ambiente (1999).

En la ciudad de Aldama, Chihuahua se encuentra el Distrito Uranífero Peña Blanca; donde en la década de los 80´s se instaló una planta de procesamiento de mineral y hasta el día de hoy es una comunidad agrícola y ganadera. Debido al cierre de operaciones, el mineral no procesado se confinó en apilamientos rocosos, expuestos a la meteorización, haciéndolo disponible al ambiente (Villalba *et al*., 2005; Rentería, 2003). El objetivo del presente trabajo es caracterizar y evaluar la correlación entre los compuestos orgánicos persistentes y los minerales presentes en los sedimentos de un arroyo y un abanico aluvial a través de técnicas de cromatografía fluorescencia de rayos x (XRF), así como comparar los resultados con los valores normales en la corteza terrestre y los LMP de la norma.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El distrito uranífero de Peña Blanca tiene una superficie de 1,125 ha y se encuentra un río que lleva el mismo nombre, el cual desemboca en un abanico aluvial. Se tomaron 17 muestras de sedimentos finos y arcillas con base en la NMX-AA-132-SCFI-2016 a lo largo del río y el abanico aluvial (Figura 1). En cada punto se obtuvo 1 kg de suelo a 5 cm de profundidad.

Figura 1. Puntos de muestreo en arroyo y abanico aluvial Peña Blanca



Se realizaron digestiones ácidas para la extracción de metales en los sedimentos. Para ello, a 5 g de muestra se le añadieron 3 mL de HNO_3, 3 mL de HCl y 1 mL de H_2O_2. Dicha solución se sometió a 145°C durante 20 min. Luego se filtró el líquido y se aforó a 50 mL con agua desionizada (González, 2014). Para el análisis en XRF (BRUKER, S2 PICOFOX), se tomaron 995 µl de la solución y se añadieron 5 µl de estándar de 1000 ppm de Se. De esta solución se tomó una alícuota de 10 µL para depositar en los discos de cuarzo y secar a 60°C. Finalmente se llevó a la medición de los elementos químicos (Na, Mg, S, Cl, Fe, Br, As, Pb, Sr y Zn) (Mendieta *et al*., 2020). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Concentraciones de elementos mayoritarios y elementos traza en el suelo analizado

	Elementos mayoritarios (%)			Elementos traza (mg/kg)											
	Ca	**Ti**	**Fe**	**Cl**	**K**	**Cr**	**Mn**	**Ni**	**Cu**	**Zn**	**As**[a]	**Br**	**Sr**	**Ba**	**Pb**[a]
Promedio	0.002	9.82E-06	0.0004	547.44	287.85	3.22	65.47	0.789	2.74	18.94	2.75	1.36	11.56	19.65	8.56
Valor máximo	0.012	6.20E-05	0.0024	1993.5	777.5	15.5	389.5	2.5	11.5	53	13	5.5	58	126	24.5
Valor mínimo	7E-04	2.00E-06	0.0002	74.5	141.5	0.5	19	0.25	1	7.5	0.25	0.2	2.5	6.5	>LD[b]

[a] Presenta valor que sobrepasa los datos reportados de abundancia en la corteza terrestre.
[b] Limite de detección del equipo.

El As sobrepasa los valores normales de la corteza terrestre con el valor máximo en la muestra ABP17; los valores medios los presentan las muestras APB4>APB13>APB16>APB10>APB3>APB11>APB12>APB6>APB9>APB14>APB1>APB2>APB7 y los valores mínimos fueron APB5>APB8>APB15. Esto debido a que los óxidos metálicos, como Fe y Mn, son medios de adsorción para As, es decir, hay una retención de dicho elemento (Pinter et al., 2018). Siendo el Fe y Mn elementos ricos en dichas muestras.
Otro elemento que sobrepasa los valores de la corteza terrestre es el Pb, con la muestra APB17. Los valores medios con las muestras APB2>APB6>APB14>APB9>APB11>APB12>APB4>APB16>APB15>APB3>APB10 y las muestras APB1, APB5, APB7, APB8 y APB13 con un valor menor al límite de detección del equipo. El contenido de Pb en el suelo se asocia principalmente con óxidos de Mn y Fe (López et al., 2017), los cuales son respectivamente elementos traza abundantes y elementos mayoritarios del suelo analizado. La muestra APB17 contiene las concentraciones más altas de As y Pb; así como APB2, APB6 y APB14.

CONCLUSIONES

Como resultados parciales se obtuvo una línea base sobre el comportamiento las concentraciones de especies químicas presentes en suelo. Se determinó que el As y Pb son elementos que se encuentran en concentraciones mayores a las normales en la corteza terrestre; esto debido a las asociaciones con otros elementos mayoritarios y traza. Las muestras con mayores concentraciones se encuentran en el abanico aluvial de la zona; lo cual se presenta por el escurrimiento del arroyo. Ningún valor sobrepasó los LMP de la NOM-147-SEMARNAT/SSA1-2004. Como continuación de este trabajo se determinarán los compuestos químicos orgánicos persistentes por técnicas de cromatografía y se correlacionarán los resultados.

REFERENCIAS

González, E. CIIEMAD-IPN: Método general por microondas de digestión ácida en matrices ambientales; **2014**, p. 1.

Jaiswal, A. MHRD: Anthropology Degradation of environment and role of society; **2018**, p. 1.

López, M., Del Rincón, M; Muñoz, C; Ruiz, G; Solís, S; Zanor, G. Acta Universitaria: Evaluación de la contaminación por elementos traza en suelos agrícolas del suroeste de Guanajuato, México; **2017**, p. 10.

Mahmood, A; Malik, R. Arabian Journal of Chemistry: Human health risk assessment of heavy metals via consumption of contaminated vegetables collected from different irrigation sources in Lahore, Pakistan; **2014**, p. 91.

Mendieta, A; Rentería, M; Chávez, D; Santellano, E; Pinedo, C; Ramos, V. Agricultural Water Management: Reconnesaince of chemically vulnerable areas of an aquifer under arid conditions with agricultural uses; **2020**, p. 233.

Murtaza, G; Murtaza, B; Khan, N; Sabir, M. Improvement of Crops in the Era of Climatic Changes: Soil Contaminants: Sources, Effects, and Approaches for Remediation; Springer, New York, **2014**, p. 171.

Pinter, I., Salomon, M; Gil, R; Mastrantonio, L; Bottini, R; Piccoli, P. Science of the Total Environment: Arsenic and trace elements in soil, water, grapevine and onion in Jáchal, Argentina; **2018**, p. 1485.

Síntesis de un pirazolo-oxazol vía una reacción de multicomponentes tipo Ugi-Zhu

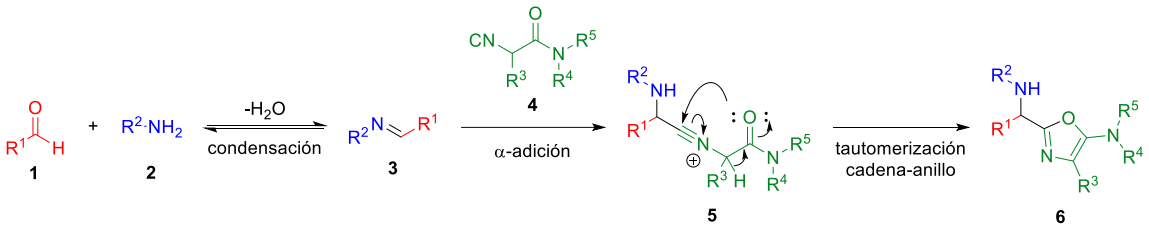
Julio César Flores Reyes, Bertha Daniela Barrios Campos, Eduardo González Zamora, Alejandro Islas Jácome

Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, Iztapalapa, C. P. 09340, Ciudad de México, México.
egz@xanum.uam.mx

Palabras clave: *Reacciones multicomponentes, proceso one-pot, fluorescencia.*

1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones multicomponentes (MCRs por sus siglas en inglés) son procesos convergentes que consisten en la combinación de tres o más reactivos en el mismo reactor para generar un único producto que incorpora todos o la mayoría de los átomos provenientes de los reactivos. Una de las clasificaciones principales de las MCRs es según utilicen o no isonitrilos. Dentro de las MCRs basadas en el uso de isonitrilos destaca la reacción de Ugi de cuatro componentes, la cual involucra el uso de una amina, un componente carbonílico (aldehído o cetona), un ácido carboxílico y un isonitrilo para la síntesis de *α*-amidoamidas.[1] En nuestro grupo de investigación se ha cultivado una variante de tres componentes de la reacción de Ugi, que permite acceder a 5-aminooxazoles mediante la combinación secuencial de aminas, aldehídos e isonitrilos tautomerizables, a la cual hemos nombrado como reacción de Ugi-Zhu (**Esquema 1**).[2]



Esquema 5. Mecanismo de la reacción de Ugi-Zhu para la síntesis de 5-aminooxazoles

Por otra parte, uno de los objetivos de este trabajo es estudiar las propiedades ópticas de estos compuestos dado que están funcionalizados con dos fragmentos fluorofóricos, en particular uno que lleva a cabo el proceso de transferencia intramolecular de protón en el estado excitado (ESIPT, por sus siglas en inglés). Este proceso es un mecanismo de fluorescencia que llevan a cabo algunas moléculas que cuentan con grupos donadores de protones (–NH, –OH) en estrecha proximidad de grupos aceptores de protones (–N=C–, =O) dentro de la molécula. En el estado fundamental, estas moléculas adoptan una configuración de enol, pero al ser foto-excitadas se tautomerizan a su forma ceto, la cual disipa su energía mediante la emisión de un fotón regresando así a la forma enol y completando un ciclo fotoquímico de cuatro niveles (**Figura 1**).[3-5]

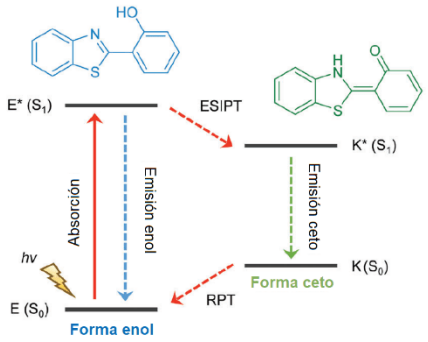
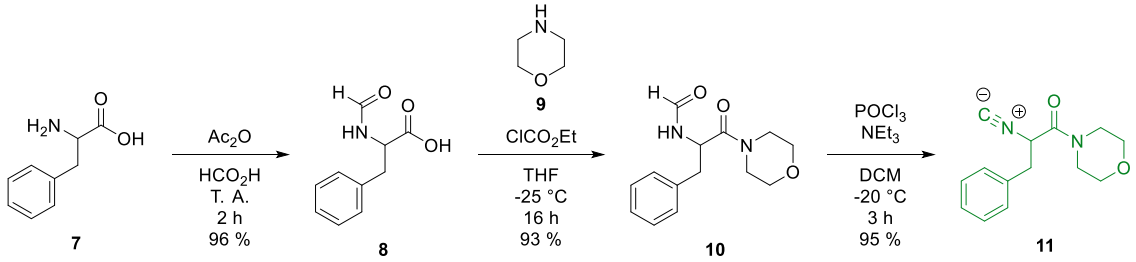


Figura 15. Diagrama del proceso ESIPT para el 2-(2'-hidroxifenil)benzotiazol

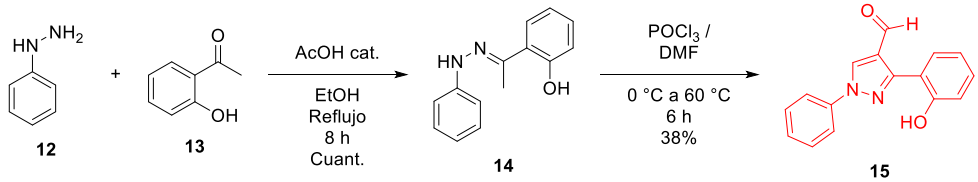
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la síntesis de la molécula objetivo se utilizó una amina comercial, mientras que los dos componentes restantes (isonitrilo tautomerizable y un aldehído que realiza el proceso ESIPT) fueron sintetizados en el laboratorio. La síntesis del isonitrilo se realizó en tres etapas a partir del aminoácido fenilalanina (**7**):[6] La primera etapa consistió en una formilación de **7** con una mezcla de ácido fórmico y anhídrido acético. En la segunda etapa se realizó un acoplamiento peptídico entre la *N*-formil-fenilalanina (**8**) y morfolina (**9**), utilizando cloroformiato de etilo como agente acoplante. Finalmente, la tercera etapa consistió en una deshidratación de Ugi del producto **10** obtenido en el paso anterior con oxicloruro de fósforo ($POCl_3$) para generar la *α*-isocianoacetamida **11** correspondiente, con un rendimiento global de 84%.



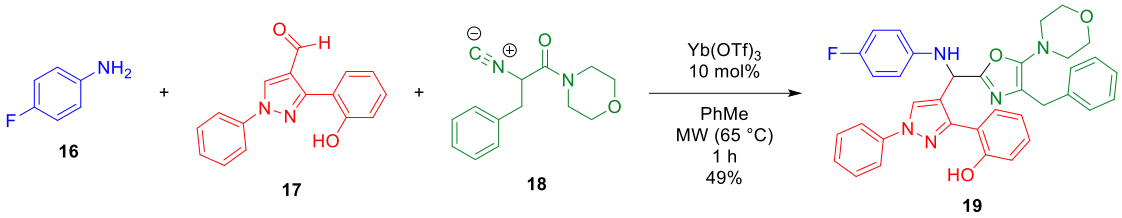
Esquema 6. Esquema de síntesis del isonitrilo tautomerizable

La síntesis del aldehído se realizó en dos pasos:[7] el primero consistió en una condensación entre la fenilhidrazina (**12**) y la 2'-hidroxiacetofenona (**13**) para generar la hidrazona correspondiente **14**. En el siguiente paso, la hidrazona obtenida se hizo reaccionar con una mezcla de DMF y $POCl_3$ para obtener el aldehído objetivo **15** mediante una formilación de Vilsmeier-Haack, con un rendimiento global de 38%.



Esquema 7. Esquema de síntesis del aldehído ESIPT

Una vez obtenidos los componentes necesarios se procedió con la síntesis vía multicomponentes del pirazolo-oxazol objetivo utilizando 4-fluoroanilina (**16**), triflato de yterbio ($Yb(OTf)_3$) como catalizador y microondas como fuente de calentamiento. El compuesto objetivo **19** se obtuvo bajo un proceso one-pot con un rendimiento de 49%.



Esquema 8. Síntesis del pirazolo-oxazol objetivo

3. CONCLUSIONES

Se sintetizaron dos de los precursores necesarios para la reacción multicomponentes con rendimientos de moderados a buenos. Estos se utilizaron junto con una amina comercial para la síntesis de la molécula objetivo. Es necesario optimizar las condiciones de la reacción de multicomponentes para mejorar el rendimiento, para esto se pueden utilizar otros ácidos de Lewis como $Sc(OTf)_3$[8] o ácidos de Brønsted débiles como NH_4Cl,[9] los cuales han sido reportados como catalizadores efectivos para este tipo de reacciones.

4. REFERENCIAS

112. Dömling, A., Ugi, I., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3168−3210.
113. Flores-Reyes, J. C., Islas-Jácome, A., González-Zamora, E. *Org. Chem. Front.*, **2021**, 8, 5460-5515.
114. Wu, J., Liu, W., Ge, J., Zhang, H., Wang, P., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 3483−3495.
115. Zhao, J., Ji, S., Chen, Y., Guo, H., Yang, P., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2012**, 14, 8803−8817.
116. Sedgwick, A. C., Wu, L., Han, H.-H., Bull, S. D., He, X.-P., James, T. D., Sessler, J. L., Tang, B. Z., Tian, H., Yoon, J., *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 8842−8880.
117. Fayol, A., Housseman, C., Sun, X., Janvier, P., Bienaymé, H., Zhu, J., *Synthesis*, **2005**,0161−0165.
118. Mondal, J., Sreejith, S., Borah, P., Zhao, Y. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2014**, 2, 934−941.
119. Segura-Olvera, D., García-González, A. N., Morales-Salazar, I., Islas-Jácome, A., Rojas-Aguirre, Y., Ibarra, I. A., Díaz-Cervantes, E., Alcaraz-Estrada, S. L., González-Zamora, E., *Molecules*, **2019**, 24, 2648.
120. Janvier, P., Sun, X., Bienaymé, H., Zhu, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 2560−2567.

Síntesis de una *bis*-tienil-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona vía Reacciones de Multicomponentes tipo Ugi-Zhu

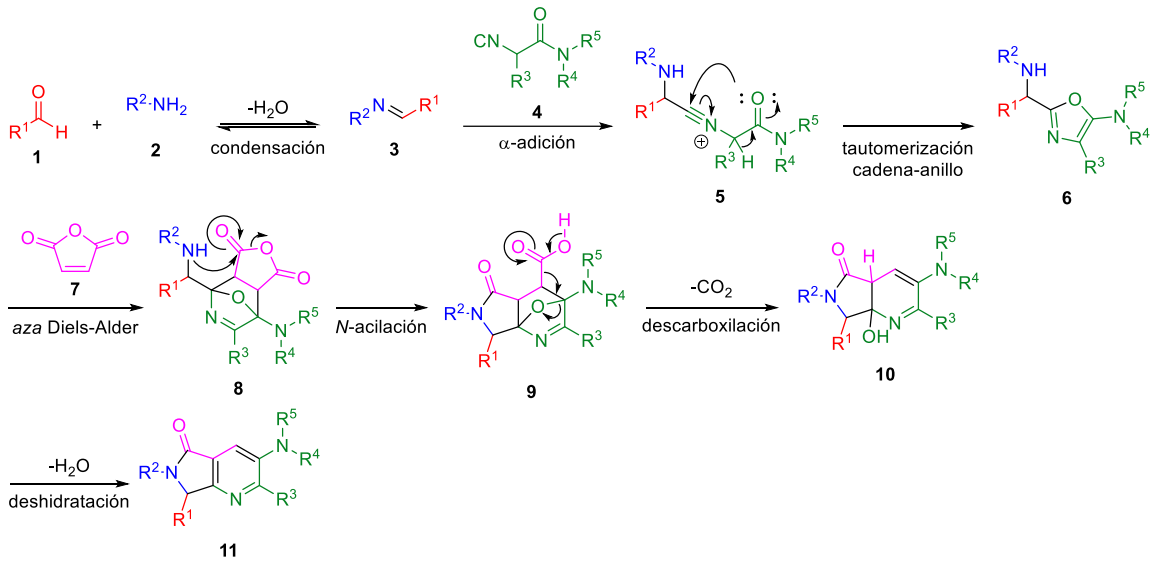
Ivette Morales Salazar, Flora P. Montes Enríquez, Carlos E. Garduño Albino, **Julio C. Flores Reyes**, Eduardo González Zamora, Alejandro Islas Jácome

Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Av. Ferrocarril San Rafael Atlixco No. 186 Col. Leyes de Reforma 1A Sección, Alcaldía Iztapalapa C.P. 09310, Ciudad de México. E-mail: flores.reyes.jc@gmail.com

Palabras clave: *pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas, poliheterociclos, MCRs*

1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones multicomponentes (MCRs) son procesos one-pot en los cuales se combinan secuencialmente al menos tres reactivos para generar selectivamente un producto complejo que incorpora la mayoría de los átomos presentes en los reactivos de partida. Las MCRs son procesos convergentes que destacan por su alta eficiencia y economía atómica para sintetizar poliheterociclos complejos, así como quimiotecas de compuestos, ya que el producto puede ser modificado al cambiar los sustituyentes de los reactivos.[1] Debido a lo anterior, las MCRs han sido ampliamente utilizadas para la síntesis de compuestos con actividad biológica. Uno de los sistemas poliheterocíclicos al que se puede acceder de forma eficiente vía MCR es la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, la cual está presente en una amplia gama de productos sintéticos con actividad biológica, que va desde agentes terapéuticos para el sistema nervioso central hasta antidiabéticos[2] y anticancerigénos.[3] La forma de acceder a estos poliheterociclos es mediante un proceso one-pot que comienza con una MCR tipo Ugi-Zhu para generar un 5-aminooxazol, el cual reacciona con anhídrido maleico para generar las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas después de una secuencia en cascada que involucra una reacción *aza* Diels-Alder, *N*-acilación y aromatización (**Esquema 1**).[4]

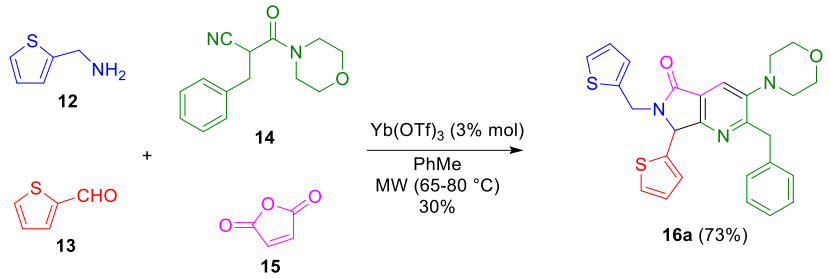


Esquema 9. Mecanismo de reacción para acceder a pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El producto **16a** se sintetizo vía una reacción de multicomponentes tipo Ugi-Zhu[4] acoplada a un proceso en cascada aza Diels-Alder / *N*-acilación / aromatización mediante la combinación secuencial de la amina (1**2**), el aldehído (**13**), el isonitrilo (**14**) y anhídrido maleico (**15**) en tolueno, catalizado por triflato de iterbio y usando microondas como fuente de calentamiento, obteniéndose un rendimiento global de 73% (Esquema 1). Cabe destacar que las condiciones de reacción para la síntesis de las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas han sido optimizadas previamente en el grupo de investigación.[5]

Además, el producto mencionado fue caracterizado por RMN de H^1, C^{13} y técnicas bidimensionales. Cabe destacar el uso de materiales de partida sustituidos con tiofeno para la decoración estructural del núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, que aún no se han reportado en la literatura.



Esquema 1. Síntesis de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona **16a**

Como perspectivas próximas a este trabajo, el compuesto **16a** será evaluado contra el virus de dengue, esperando una potencial actividad antiviral.

3. CONCLUSIONES

Se obtuvo una nueva pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona con un buen rendimiento (73%). Es de destacar la complejidad estructural del producto, así como la formación de nuevos enlaces C-C y C-N. Por otro lado, se obtienen como productos secundarios dos moléculas de agua y una de dióxido de carbono, lo que denota una alta economía atómica y un enfoque verde de este método sintético.

4. REFERENCIAS

121. Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Drug Discov. Today Technol.*, **2013**, *10*, e15−e20.
122. Zamudio-Medina, A.; García-González, M. C.; Gutierrez-Carrillo, A.; González-Zamora, E. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 627−629.
123. Segura-Olvera, D.; García-González, A. N.; Morales-Salazar, I.; Islas-Jácome, A.; Rojas-Aguirre, Y.; Ibarra, I. A.; Díaz-Cervantes, E.; Alcaraz-Estrada, S. L.; González-Zamora, E. *Molecules*, **2019**, *24*, 2648.
124. Flores-Reyes, J. C.; Islas-Jácome, A.; González-Zamora, E. *Org. Chem. Front.*, **2021**, *8*, 5460−5515.
125. (a) Islas-Jácome, A.; Cárdenas-Galindo, L. E.; Jerezano, A. V.; Tamariz, J.; González-Zamora, E.; Gámez-Montaño, R. *Synlett* **2012**, *23*, 2951–2956; (b) Islas-Jácome, A.; Gutiérrez-Carrillo, A.; García-Garibay, M. A.; González-Zamora, E. *Synlett* **2014**, *25*, 0403–0406.

Formación de puentes de hidrógeno entre derivados del ion guanidinio y el grupo fosfato. Estudio computacional

Rodrigo Eduardo Sequeda-Bravo[a]; Guillermo Ramírez-Galicia[b]

[a]Licenciatura en Ciencias Químicas, Universidad del Papaloapan Campus Tuxtepec. Circuito Central 200, Parque Industrial, 68301, Tuxtepec, Oaxaca, México.
[b]Instituto de Química Aplicada, Universidad del Papaloapan Campus Tuxtepec. Circuito Central 200, Parque Industrial, 68301, Tuxtepec, Oaxaca, México. memorgal@gmail.com, gramirez@unpa.edu.mx

Palabras clave: *PUENTES DE HIDRÓGENO, GUANIDINIO, DFT.*

1. INTRODUCCIÓN

En el universo pueden encontrarse estructuras moleculares con diversas formas y funciones que tienen gran importancia en las áreas de la física, la química y la biología, donde pueden interactuar en una amplia gama de posibilidades. El puente de hidrógeno es un enlace que resulta de una atracción electrostática entre un protón unido a un elemento más electronegativo que él con un átomo con alta electronegatividad y pares electrónicos libres.[1]

Los derivados de la guanidina, naturales o sintéticos, son una de las bases orgánicas más fuertes típicamente se encuentran en forma de sales como los derivados de formiato de guanidinio, estos derivados poseen propiedades funcionales químicas y biológicas interesantes como lo es en catálisis homogénea específicamente en la reacción de transesterificación y amidación de esteres. La estabilidad del ion guanidinio C(NH2)3+ fue atribuida a la deslocalización de los electrones libres de los nitrógenos a través de toda la molécula, posteriormente se demostró que la estabilidad de la base es conferida por los puentes de hidrógeno que el catión forma con el disolvente en el que se encuentra.[2,3]

Como ya se mencionó, la guanidina muestra una tendencia a encontrarse en forma de catión, y los derivados de este ion pueden tener la capacidad de funcionar como inhibidores de la proteína Glucógeno Cinasa Sintasa 3-β (GSK3-β), al formar enlaces de tipo puente de hidrógeno con los grupos fosfato del ATP, evitando que este llegue con posibilidades de interactuar con la proteína. Debido a que la interacción del ATP con la proteína está asociada a una hiperfosforilación que puede desencadenar diferentes enfermedades como el cáncer, inflamación, trastornos autoinmunes, entre otras patologías crónicas.[4]

Los puentes de hidrógeno tienen importancia en muchas áreas de la química, obtener valores precisos, relativos a los reportados experimentalmente de las energías de estas interacciones, permitirían obtener más información sobre procesos químicos fundamentales y como resultado mejorar el diseño de fármacos y materiales.[5] Medir la energía del puente de hidrógeno de forma directa no es posible, por lo que la contribución energética de esta interacción a la energía total del sistema molecular es solo estimada. Típicamente se toma en cuenta la geometría del sistema para detectar la presencia de los puentes de hidrógeno y cuantificar la energía de estos. Se ha demostrado que estimar la energía de los puentes de hidrógeno a partir de la geometría puede causar errores significativos en los valores de energía.[5]

Se han realizado estudios empleando la química computacional, precisamente los DFT's para comparar los criterios geométricos y los basados en la función de onda, incluyendo a los cúmulos de agua para valorar la cooperatividad y demostrar las limitaciones que la geometría tiene para predecir la energía de estas interacciones.[5] Otros estudios comparan resultados experimentales con

resultados de DFT´s y muestran la gran similitud al ver que los espectros Raman son muy similares con los cálculos de optimización al presentar los puentes de hidrógeno que se forma entre el guanidinio y el N-óxido de trimetilamina (TMAO) con el agua, para comparar la similitud del guanidinio con la urea y sus repercusiones en algunas proteínas, esto porque el camino de acción biológico de la urea, el guanidinio y el TMAO no ha sido completamente documentado.[6]

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Fueron seleccionados quince derivados de la guanidina más estables de acuerdo con lo reportado en la literatura[7], los cuales se optimizaron y se verificaron sus modos vibracionales por medio de cálculos DFT empleando el funcional B3LYP y la base 6-311++G** en el programa Gaussian03. Observando las energías con la corrección del punto cero, se determinó quien era el mínimo global en cada caso. Empleando la ley de distribución de Boltzmann se determinó la probabilidad mayor de los conformeros estudiados para cada molécula. Posteriormente se protonaron los nitrógenos de las moléculas de forma separada, para determinar al catión más estable en cada una de las estructuras derivadas de la guanidina. Estos cationes fueron optimizados y posteriormente verificados sus modos vibracionales con el mismo nivel de teoría que las estructuras iniciales. Y se dio el mismo tratamiento para determinar al mínimo global en cada caso como se realizó para las moléculas neutras.

Para reconocer que anión del ácido fosfórico tiene predominio a pH celular (7.6), se realizó el diagrama de zonas de predominio en medio acuoso, con la finalidad de determinar que especie tiene predominio pH requerido, una vez obtenido el diagrama se pudo determinar que el ion dihidrógeno fosfato es el que predomina en este valor de pH.

Con los cationes de los derivados del ion guanidinio y el ion dihidrógeno fosfato fueron generados los modelos de puentes de hidrógeno con quince moléculas seleccionadas. Se obtuvieron nueve modelos de puente de hidrógeno, uno de ellos se muestra de ejemplo en la figura 1, mientras que para los otros seis sistemas se observaron productos de una reacción de tipo ácido/base y uno de ellos se muestra en la figura 2 en donde la línea verde señala el enlace que existía en él catión. También se forma un puente de hidrógeno N---H-O pero a pesar de ello uno de los productos que es el ácido fosfórico no tiene predominio en a pH celular que es el valor en el que este estudio se contempla por lo tanto estos sistemas se descartan del estudio.

Por otra parte, los productos que solo mantuvieron al menos una interacción de tipo puente de hidrógeno sin reaccionar de forma ácido/base, se procedió a verificar sus modos vibracionales. Los códigos de colores son de acuerdo al programa GaussView siendo, blanco para los hidrógenos, azul para los nitrógenos, gris para los carbonos, rojo para los oxígenos y naranja para el fosforo.

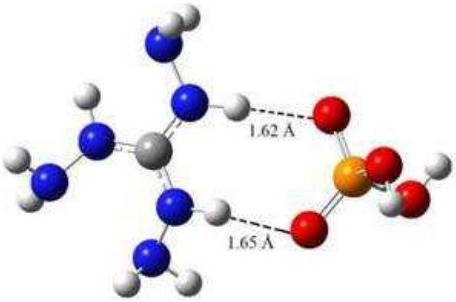


Figura 1. Puentes de hidrógeno formados entre la 1,2,3-triaminoguanidinio y el ion dihidrógeno fosfato.

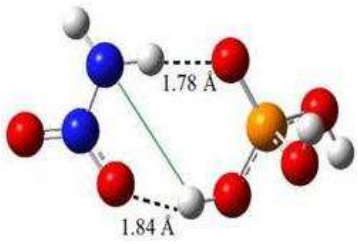


Figura 2. Productos de la reacción ácido-base del catión nitramida y el ion dihidrógeno fosfato.

La energía de la reacción de los sistemas moleculares calculados en este estudio que solo forman puentes de hidrógeno se muestra en la Tabla 1, estos resultados se obtuvieron a partir de la diferencia entre los productos y reactivos como lo menciona la ley de Hess, también se muestran las distancias de los puentes de hidrógeno intramoleculares formados en cada uno de los sistemas. La energía de reacción se hace más estable por la presencia de puentes de hidrógeno y de algunas interacciones moleculares aún no determinadas.

Tabla 1. Energía en kcal/mol de las reacciones de formación de los sistemas moleculares

Código	Nombre	Energía (kcal/mol)	Distancia (Å)
complex01	metanimina^{+}/$H_2PO_4^{-}$	-8.2	1.48; 1.83
complex02	2-aminoguanidina^{+}/$H_2PO_4^{-}$	-62.3	1.59; 1.62
complex03	1,2-diaminoguanidina^{+}/$H_2PO_4^{-}$	-158.3	1.90; 1.83; 1.98
complex04	1,2,3-triaminoguanidina^{+}/$H_2PO_4^{-}$	-154.6	1.62;1.65
complex05	2-nitroguanidina^{+}/$H_2PO_4^{-}$	-161.7	1.59; 1.89
complex06	1-metil-2-nitroguanidina^{+}/$H_2PO_4^{-}$	-180.5	1.41; 1.59
complex07	1-etil-2-nitroguanidina^{+}/$H_2PO_4^{-}$	-172.8	1.52; 1.82
complex08	1-metil-1,2-dinitroguanidina^{+}/$H_2PO_4^{-}$	-184.8	1.57; 1.57
complex09	2-(2,4,6-trinitrofenil)guanidina^{+}/$H_2PO_4^{-}$	-175.3	1.46; 1.61

3. CONCLUSIONES

Se calcularon las energías de reacción de los sistemas moleculares del ion guanidinio y el ion dihidrógeno fosfato, obteniendo solo nueve de quince sistemas propuestos. Ciertos sistemas, como el 1-metil-1,2-dinitroguanidina^{+}/$H_2PO_4^{-}$ mostraron una mayor estabilidad cuando presentan más de una interacción de este tipo, ya sea de forma intermolecular o intramolecular.

Por lo tanto, los compuestos nombrados complex01 al complex09 indicados en la Tabla 1 logran formar puentes de hidrógeno y tienen la capacidad de funcionar como estructuras molde para llevar a cabo estudios enfocados en el desarrollo de nuevos fármacos potenciales para inhibir la hiperfosforilación de la GSK3-β asociadas a diferentes patologías.

4. REFERENCIAS

126. Grabowski, S. Hydrogen bonding-New insights: Springer, Polonia, **2006**.
127. Margetic, D., Glasovac, Z., Bris, A. RSC, **2021**, 45, 2384-2392.
128. Todorova, T., Kröcher, O., Delley, B. ELSEVIER, **2009**, 907, 16-21.
129. Rozas, I., Previtali, V., Trujillo, C. Springer Verlag, **2016**,135, 260-271.
130. Wendler, K., Thar, J., Zahn, S., Kirchner, B. J. Phys. Chem., **2010**, 114, 9529-9536.
131. Verville, G., Bird, M.H., Kmischke, A., Smith, S.A., Magers, D.A., Hammer, N.I. J. Raman Spectrosc. **2021**, 52, 788-795.
132. Sinditskii, V., Ryzhova, O., Dorofeeva, O. Springer Science, **2015**, 26, 1629-1640.

Síntesis de 3-arilamino-2-estirilimidazo[1,2-*a*]pirimidinas con potencial actividad antimicrobiana.

Carlos D. García-Mejía, Ángel Ramírez-Trinidad, César E. Tovar-Román, José A. Rivera-Chávez, Eduardo Hernández-Vázquez*.

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, CDMX, México. * ehervaz@iquimica.unam.mx.

Palabras clave: *antimicrobianos, resistencia antimicrobiana, imidazo[1,2-a]pirimidinas, reacción Groebke-Blackburn-Bienaymé.*

1. INTRODUCCIÓN.

La incorporación de antimicrobianos en el tratamiento de enfermedades infecciosas significó uno de los avances médicos más importantes del siglo pasado. Aunado a lo anterior, el uso clínico de estos fármacos hizo posible la ejecución exitosa de procedimientos de la medicina moderna, como son: los trasplantes de órganos, los tratamientos contra el cáncer y las cirugías de alto riesgo.[1] No obstante, el uso desmedido e inadecuado de estos fármacos propició la reducción o eliminación de la sensibilidad a los antimicrobianos por parte de los microorganismos, mejor conocida como resistencia antimicrobiana (RAM).[2]

Debido a la creciente tasa de mortalidad de las infecciones causadas por bacterias resistentes a múltiples fármacos, la RAM es considerada como uno de los problemas de salud de mayor preocupación a nivel mundial.[3] Por lo anterior, en la actualidad se están llevando a cabo esfuerzos multidisciplinarios para la obtención de nuevos compuestos con potencial actividad antimicrobiana, los cuales presenten mecanismos de acción diferentes a los ya conocidos.[4,5]

Por otra parte, en años recientes las imidazo[1,2-*a*]pirimidinas han adquirido una mayor relevancia debido a sus diversas aplicaciones en compuestos con actividad antiproliferativa,[6,7] antiartrítica,[8] antimicrobiana,[4,9,10] citotóxica[10] y ansiolítica;[11] así mismo, por su fácil construcción mediante la reacción multicomponente de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB)[12-14] o mediante la síntesis de azoles de Hantzsch.[15] Previamente, nuestro grupo de investigación reportó la síntesis y evaluación biológica de una colección de imidazopirimidinas a través de una secuencia de 3 reacciones que involucraba una condensación aldólica, seguida de una bromación y finalizaba con la reacción tipo Hantzsch, en dicho trabajo se encontró que dos compuestos mostraron una interesante actividad citotóxica contra cáncer de colon y mama, además uno de los compuestos presentó un porcentaje de inhibición de crecimiento del 63% contra *K. pneumoniae*. Por lo que en este trabajo se decidió explorar el espacio químico y el panorama de actividad biológica al variar los sustituyentes R^1 y R^2 de **1** (Figura 1).

Las imidazopirimidinas aquí reportadas se obtuvieron mediante la reacción GBB en rendimientos moderados (22-61%); mientras que la evaluación de la actividad antimicrobiana se realizó contra 5 bacterias de las 6 listadas como prioridad por la OMS (ESKAPE). En la primera fase de este trabajo se demostró que los compuestos presentan una prometedora actividad antimicrobiana contra *S. aureus* resistente a la meticilina, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. Además, la actividad antimicrobiana aumenta cuando R^1 es un grupo poco voluminoso, siendo el compuesto **1e** el que presentó mayor porcentaje de inhibición contra dos cepas de *S. aureus* (Figura 1).

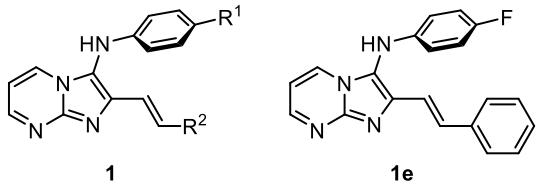
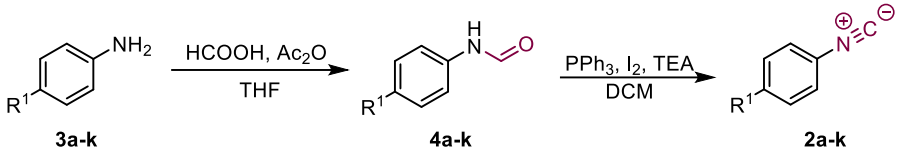


Figura 1. Estructura general de las imidazopirimidinas sintetizadas. Los resultados de las pruebas *in vitro* indican una mayor actividad antimicrobiana cuando R^1=F (**1e**).

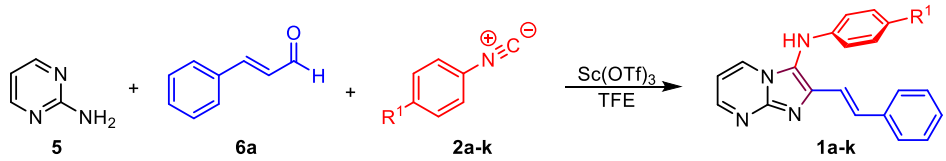
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En la primera fase de este proyecto se sintetizaron una serie de 11 imidazopirimidinas variando el sustituyente del componente isonitrilo (**2**). Para ello, se realizó la síntesis de diferentes isonitrilos mediante la formilación de las anilinas correspondientes (**3a-k**) y su posterior deshidratación con PPh_3, I_2 y TEA; dichos isonitrilos se obtuvieron en rendimientos moderados 30-40% (Esquema 1).



Esquema 1. Secuencia de reacciones para la obtención de los isonitrilos empleados.

Una vez obtenido una colección de isonitrilos con diferentes sustituyentes (electro-donadores, electro-atractores y voluminosos), se procedió a la construcción del biciclo mediante la reacción de GBB. Las imidazo[1,2-*a*]pirimidinas se obtuvieron en rendimientos moderados (22-61%), teniendo como materias primas a la 2-aminopirimidina (**5**), el cinamaldehído (**6a**) y los isonitrilos correspondientes (**2a-k**), empleando $Sc(OTf)_3$ como catalizador y trifluoroetanol (TFE) como disolvente (Esquema 2).

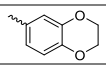
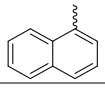


Esquema 2. Obtención de las imidazo[1,2-*a*]pirimidinas a través de la reacción multicomponente GBB.

En la Tabla 1 se presentan detalladamente los rendimientos de reacción de cada una de las imidazo[1,2-*a*]pirimidinas sintetizadas, así como los resultados obtenidos en los ensayos *in vitro* de actividad antimicrobiana. De acuerdo con los porcentajes de inhibición de crecimiento, los compuestos sintetizados presentan una buena actividad antimicrobiana contra *S. aureus*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. Lo anterior es de gran relevancia puesto que coloca a los derivados de imidazo[1,2-*a*]pirimidina (**1a-k**) como antimicrobianos de espectro reducido, lo cual forma parte de las estrategias para combatir la resistencia antimicrobiana al evitar su uso excesivo, a diferencia de lo que sucede con los antimicrobianos de amplio espectro.

Aunque se desconoce el mecanismo de acción, resulta claro que la actividad antimicrobiana contra *S. aureus* (tanto la cepa de aislados clínicos como ATCC) aumenta cuando los sustituyentes en R^1 son grupos poco voluminosos, siendo los compuestos **1b**, **1c**, **1e**, **1f** y **1i** aquellos que presentaron mayor porcentaje de inhibición. Con base en lo anterior y los resultados de citotoxicidad, se eligió al F como el mejor sustituyente para R^1. Se está trabajando en una segunda serie de compuestos para la segunda fase del proyecto donde se fijará el isonitrilo **2e** y se sintetizarán derivados de cinamaldehído con diferentes sustituyentes en R^2. Esto pretende explorar la importancia de los sustituyentes de esta posición en la actividad antimicrobiana de la imidazo[1,2-*a*]pirimidina **1e**.

Tabla 1. Resultados obtenidos en la parte sintética y ensayos biológicos.

Compuesto	R^1	% rend.	% inhibición de crecimiento[a,b]			
			S. aureus ATCC	*S. aureus* clínico	*K. pneumoniae*	*P. aeruginosa*
1a	H	53	23.42	59.85	46.40	53.76
1b	Me	27	22.21	**100**	27.20	29.78
1c	Et	28	22.96	**100**	41.04	66.38
1d	iPr	39	10.80	45.65	**100**	73.73
1e	F	22	**27.34**	**100**	28.99	62.59
1f	Cl	38	22.56	**100**	0	69.76
1g	CF_3	22	8.22	25.88	0	**75.20**
1h	NO_2	23	6.58	28.63	57.21	29.04
1i	OMe	61	26.97	**100**	0	56.19
1j		34	16.48	37.56	0	60.52
1k		50	18.06	23.12	14.52	39.83

[a] Los compuestos fueron evaluados a una concentración 50 µM.

[b] **1a-k** no mostraron actividad contra *E. faecium* ni *A. baumanni*.

3. CONCLUSIONES.

Se logró preparar una serie de nuevas imidazo[1,2-*a*]pirimidinas mediante la reacción multicomponente GBB, las cuales demostraron presentar una interesante actividad antimicrobiana contra 3 de los 6 patógenos listados como prioritarios por la OMS. Los resultados aquí expuestos reafirman la potencial aplicación biológica de compuestos que contengan el heterociclo en cuestión; en adición, las moléculas sientan las bases para el desarrollo de nuevos compuestos con potencial actividad antimicrobiana y la elucidación de su mecanismo de acción.

4. REFERENCIAS.

133. Aslam, B.; Wang, W. et al. *Infect. Drug Resist.* **2018**, *11*, 1645-1658.
134. Alanis, A. *Arch. Med. Res.* **2005**, *36*, 697-705.
135. Morehead, M. S.; Scarbrough, C. *Prim. Care* **2018**, *45,* 467-484.
136. Lakemeyer, M.; Zhao, W. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57,* 2-39.
137. Shukla, N.; Salunke, D. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5850-5863.
138. Patel, S.; Globish, C. et al. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2022**, *170*, 106112.
139. Kamal, A.; Khumar, G. et al. *Med. Chem. Comm.* **2015**, *6*, 606-612.
140. Rupert, K.; Henry, J. et al. *Bioorg. Ned. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 347-350.
141. Al-Tel, T.; Al-Qawasmeh, R. *Eur. J. Med. Chema.* **2010**, *45,* 5848-5855.
142. Abdel-Mohsen, H.; Abood, A. et al. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2020**, *353,* 1900271.
143. Feely, M.; Boyland, P. et al. *Eur. J. Pharmacol.* **1989**, *164,* 377-380.
144. Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett* **1998**, *6*, 661-663.
145. Blackburn, C.; Guan, C. et al. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635-3638.
146. Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37,* 2234-2237.
147. Ngo. H. X.; Garneau-Tsodikova. *Med. Chem. Comm.* **2018**, *9*, 757-758.

En ruta hacia flavoalcaloides vía de un arreglo de Claisen de arilvinileteres piperidínicos

Karen A. Guarneros Cruz, Julio Romero Ibañez**,** Silvano Cruz Gregorio, Leticia Quintero Cortes, Fernando Sartillo Piscil.

Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), Puebla 72570, México; karen_mexico55@hotmail.com

Palabras clave: *Arreglo de Claisen, Flavopiridol, C-arilación.*

1. INTRODUCCIÓN

Los flavoalcaloides derivados de piperidinas y pirrolidinas son alcaloides que contienen un anillo de cromona 2-aril sustituido (Figura 1A). Debido a su naturaleza anfótera y propiedades biológicas que algunos de sus derivados poseen, como es el caso del Flavopiridol y la Rohitukina, alcaloides que poseen propiedades antiinflamatorias e inhibitorias en una variedad de enzimas CDK (cyclin-dependent kinases), nuestro grupo de investigación ha iniciado un proyecto de investigación dirigido en establecer un rápido acceso a la estructura fundamental de estos alcaloides (Figura 1B).[1]

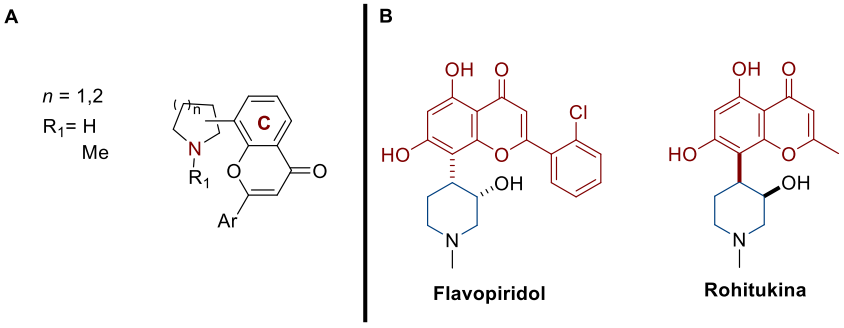
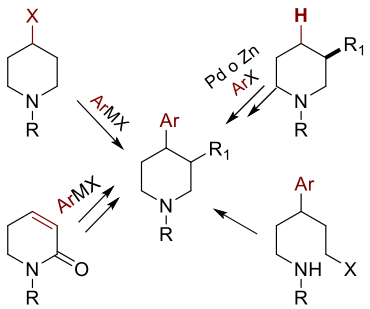


Figura 1. Estructura química de alcaloides de cromona de importancia biológica.

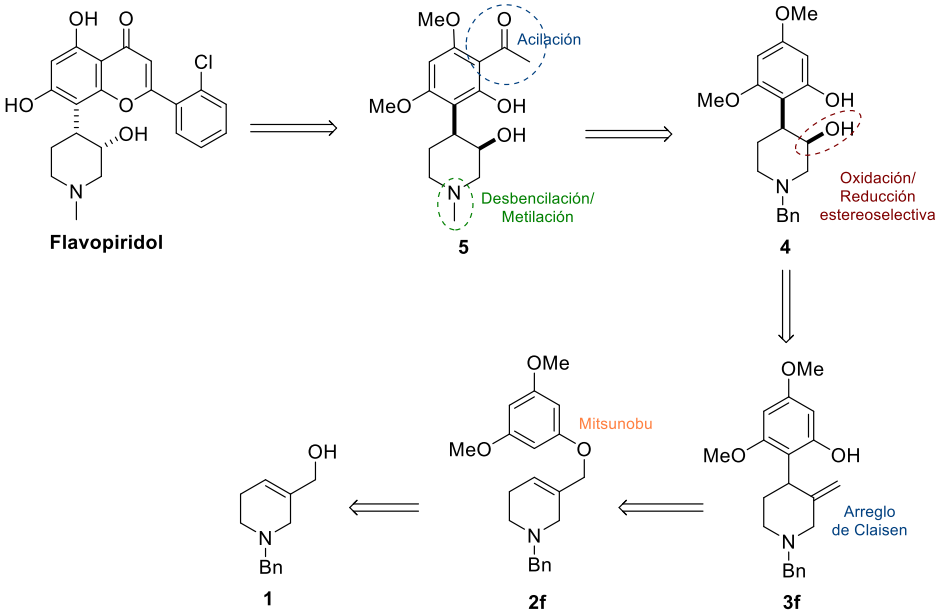
El paso clave en la síntesis de alcaloides como el flavopiridol o la rohitukina es la incorporación del grupo arilo en la posición C4 del ciclo piperidínico. En este sentido, la sustitución nucleofílica, la adición conjugada a lactamas α, β-insaturadas, la C-H arilación catalizada por metales de transición y la construcción de anillos piperidínicos que posean el grupo arilo incorporado a la cadena, son algunas de las estrategias reportadas para la construcción de aminas cíclicas 4-aril sustituidas (Esquema 1).[2]



Esquema 1. Estrategias empleadas para la síntesis de piperidinas 4-aril sustituidas.

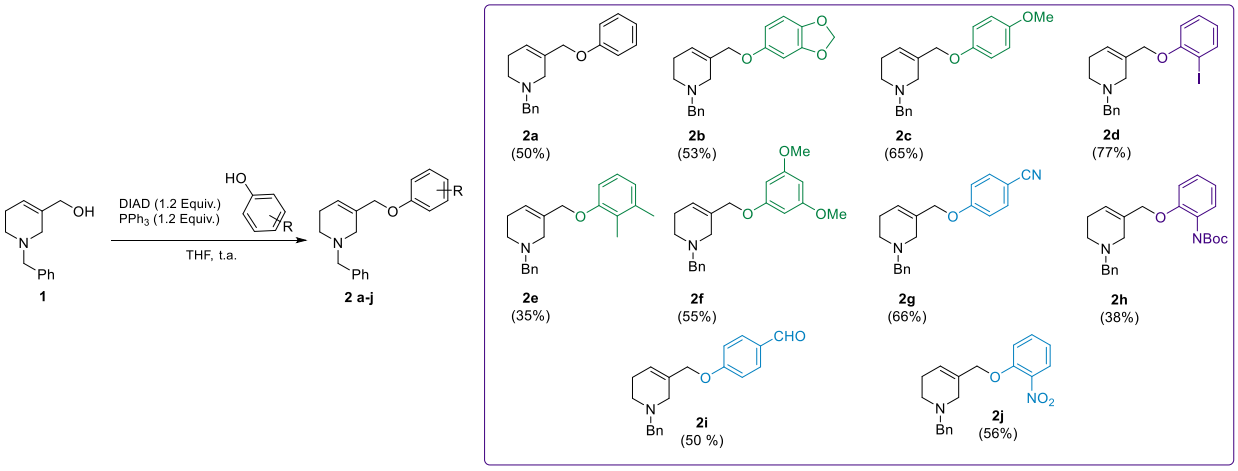
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Por tanto, en este trabajo se plantea la síntesis del flavopiridol a partir de la obtención del intermediario avanzado **5**,[3] el cual se sintetizaría mediante la acilación del anillo aromático y la posterior N-metilación de la piperidina **4**. A su vez **4** se obtendría al efectuar la ruptura oxidativa del doble enlace en **3f** y la posterior reducción estereocontrolada del carbonilo. La 4-arilpiperidina **3f** se lograría mediante un arreglo de Claisen del arilvinileter **2f** el cual se sintetizaría a partir de una reacción de Mitsunobu sobre la benciltetrahidropiridina **1** (Esquema 2).



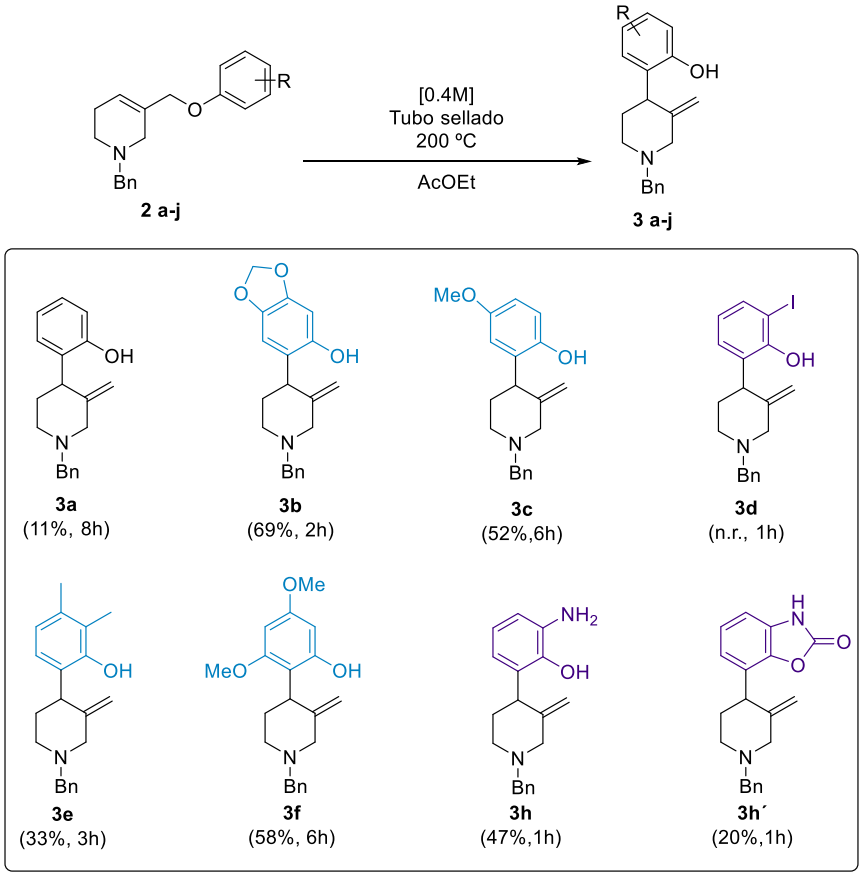
Esquema 2. Síntesis formal del Flavopiridol planteada.

La síntesis de diversos derivados arilvinil éter **2a-j** a partir de una reacción de Mitsunobu sobre la benciltetrahidropiridina **1** procedió en rendimientos moderados (Esquema 3). La incorporación de grupos fenólicos sustituidos en las diferentes posiciones del anillo aromático nos permitió analizar la influencia de grupos activadores en el arreglo de Claisen (OMe, alquilo) y grupos desactivadores (CHO, CN, NO_2), así como de sustituyentes halógenos (activadores por resonancia y desactivadores por efecto inductivo).



Esquema 3. Síntesis de arilvinileteres de estudio.

Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción para efectuar el arreglo de Claisen, se llevó a cabo las transformaciones de los diversos éteres **2a-h** (Esquema 4). Descubrimos que el arreglo se llevó a cabo en rendimiento bajo cuando no se tiene ningún sustituyente en el anillo aromático (**3a**), mientras que la presencia de grupos activadores en el arilo (**3b**, **3c**,**3e** y **3f**) favorece la reacción de Claisen. Asimismo, se observó que la presencia de grupos activadores en la posición *para* y *meta* del anillo (**3b**) favorece el rendimiento de la reacción de Claisen. Por otra parte, cuando se tiene la presencia de un átomo de halógeno (**2d**) no se observa el producto de arreglo, en su lugar solo se observa la degradación de la materia prima. Un caso interesante es el del éter **2h,** donde se logró aislar dos productos de reacción; el producto de arreglo **3h** proveniente de la remoción del grupo protector Boc a causa de la elevada temperatura y la formación de la oxazolidinona **3h´** la cual proviene de la ciclación intramolecular por parte del oxígeno una vez llevado a cabo el arreglo de Claisen sin haberse desprotegido.



Esquema 4. Arreglo de Claisen

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló una nueva estrategia de síntesis de 4-arilpiperidinas a través de un arreglo sigmatrópico de Claisen en derivados arilvinileteres piperidínicos para la síntesis de del alcaloide flavopiridol. Esta nueva estrategia sintética nos permitirá extender su uso a varios alcaloides derivados de cromonas.

4. REFERENCIAS

1,4-Fenilendialilcarbonato, posible precursor de policarbonatos de tipo lineal o tridimensional.

Irma Núñez Méndez[a], Delia López Velázquez [a], David Alejandro Flores Pérez[a]

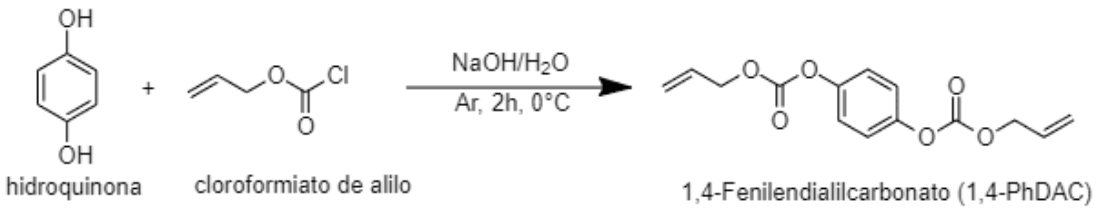
[a]Av. San Claudio S/N, Ciudad Universitaria, C.P. 72570, Puebla, Puebla.
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Facultad de Ciencias Químicas.
s132.irmit@gmail.com

Palabras clave: *Policarbonatos, monómero dialilcarbonato.*

1. INTRODUCCIÓN

Los policarbonatos son materiales que se encuentran en la vida cotidiana. Son una clase de polímeros termoplásticos que eran formalmente ésteres de ácido carbónico. Se caracterizan por numerosas ventajas como buena dureza, ductilidad, rigidez, transparencia y tenacidad y excelentes propiedades mecánicas [1]. En comparación con otros termoplásticos, las propiedades más ventajosas son las siguientes: alta resistencia al impacto, buenas propiedades dieléctricas, buena estabilidad dimensional, amplio rango de temperatura de funcionamiento. Además, la mayoría de los policarbonatos son materiales no tóxicos, muy duros, resistentes a la abrasión y resistentes a los productos químicos [2,3].

Uno de los monómeros más utilizados en la síntesis de policarbonatos son los alilcarbonatos que están formados por grupos carbonato, radicales alquílicos o arílicos con insaturaciones terminales de tipo alilo, a partir de estos monómeros se pueden obtener policarbonatos de tipo lineal o tridimensional [4]. En este trabajo se ha diseñado un monómero dialilcarbonato, haciendo reaccionar hidroquinona y clorofomiato de alilo en presencia de un medio básico. (Esquema 1)



Esquema 1. Reacción general del monómero 1,4-PhDAC

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Análisis FTIR del monómero 1,4-PhDAC.

La figura 1 muestra el espectro de IR del monómero donde se observan las siguientes bandas: m^{-1} (sp^2, C-H aromático), 2960 cm^{-1} (sp^3, C-H alifático), 1757 cm^{-1} (C=O, OCOO), 1649 cm^{-1} (C=C, alqueno), 1602 cm^{-1} (estiramiento de anillo C=C), 1430 cm^{-1} (-CH2- metileno), 770 cm^{-1} (anillo aromático para sustituido).

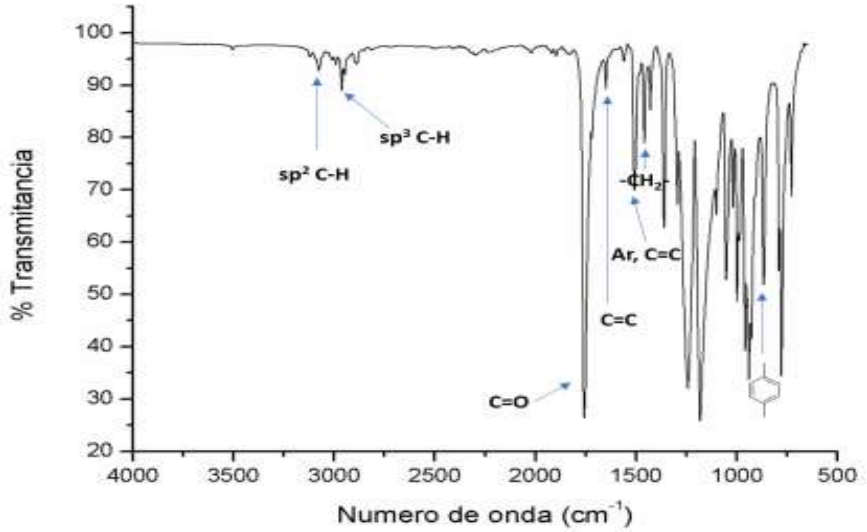


Figura 1. Espectro de FTIR del monómero 1,4-PhDAC (muestra solida).

Espectro de RMN ^{1}H de 1,4-PhDAC

RMN ^{1}H (500 MHz, CDCl3, δ = ppm): 7.20 (4H, s, H-1), 6.06 – 5.93 (2H, m, H-5), 5.43 (2H, d, J = 15.7 Hz, H-6), 5.34 (2H, d, J = 9.2 Hz, H-6´), 4.74 (4H, d, J = 5.9 Hz, H-4). (figura 2)

Dado que es una molécula simétrica en su estructura química, las señales son equivalentes e integran para el doble de protones.

Espectro de RMN ^{13}C de 1,4-PhDAC

RMN 13C (126 MHz, CDCl3, δ = ppm): 153.29 (C-3), 148.60 (C-2), 130.98 (C-5), 122.02 (C-1), 119.71 (C-6), 69.30 (C-4).

Se pueden ver las señales de todos los carbonos que componen la estructura química del 1,4-PhDAC. Una señal importante que nos muestra el espectro de ^{13}C, es la señal del carbono del grupo carbonato en 153.29 ppm (C-3).

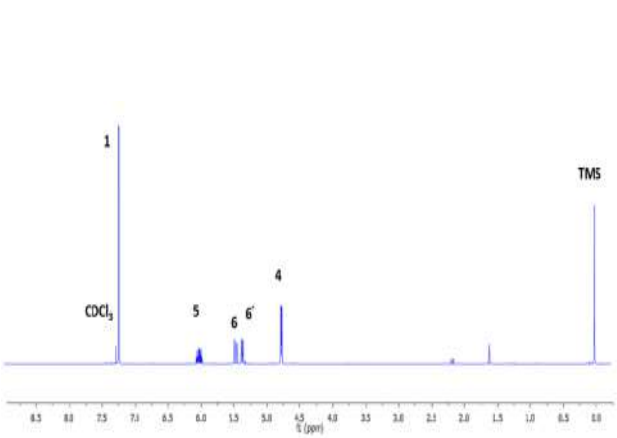


Figura 2. Espectro de RMN ^{1}H, (500 MHz, CDCl3) del monómero 1,4-PhDAC.

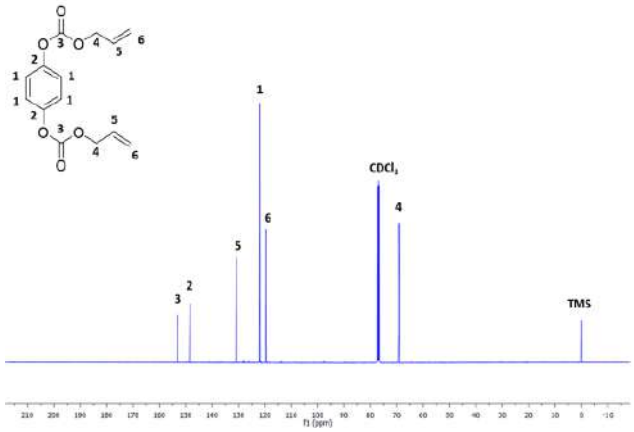


Figura 3. Espectro de RMN ^{13}C, (126 MHz, CDCl3) del monómero 1,4-PhDAC.

Análisis de DSC

Mediante un DSC (Figura 4), se obtuvo el punto de fusión del monómero 1,4-PhDAC, que es 53 °C, con una pureza de 99.98%.

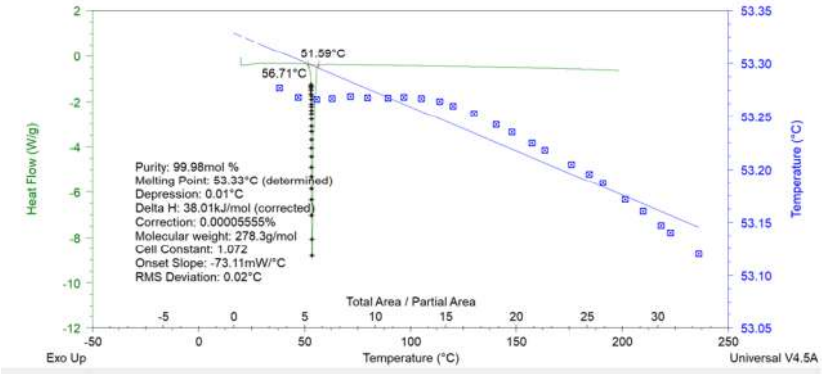


Figura 4. Curva DSC del monómero 1,4-PhDAC.

.

Difracción de Rayos X

Información de la estructura cristalina del monómero 1,4-PhDAC.

Código de identificación	1,4-PhDAC
Fórmula empírica	$C_{14}H_{14}O6$
Peso molecular	278.25
Sistema cristalino	Monocíclico
Grupo Espacial	$P2_1/n$
a(Å)	10.2008(13)
b(Å)	5.4764(6)
c(Å)	12.7396(15)
β (°)	104.070(9)
Volumen [Å^3]	695.74(14)
Z	2
ρ (cal.) [g/cm^3]	1.328
μ[mm^{-1}]	0.064

Tabla 1. Datos de la estructura cristalina del monómero 1,4-PhDAC.

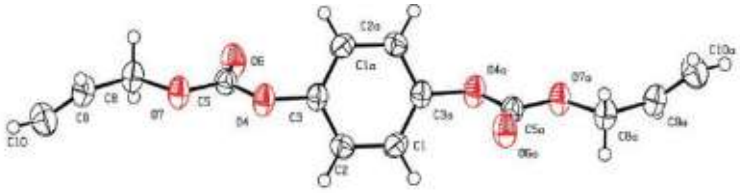


Figura 5. Estructura del monómero 1,4-PhDAC.

.

3. CONCLUSIONES

Se ha sintetizado un monómero dialilcarbonato y la estructura química fue confirmada por técnicas espectroscópicas RMN de ^{13} C, ^{1}H y FTIR, además se obtuvo el monocristal y se le hizo el análisis de difracción de rayos X, lo siguiente es empezar las pruebas de las polimerizaciones.

4. REFERENCIAS

1. Hammani S., Moulai-Mostefa N., Benyahia L., Tassin J.F. Effects of composition and extrusion parameters on the morphological development and rheological properties of PP/PC blends. Co-continuity investigation. *J. Polym. Res.* 2012;19:994.
2. 2. Fleck N.A., Stronge W.J., Liu J.H. High strain rate shear response of polycarbonate and polymethyl methacrylate. *Proc. R. Soc. Lond. A Math. Phys. Sci.* 1990;429:459–479.
3. Yan Y., Mao Y., Li B., Zhou P. Machinability of the Thermoplastic Polymers: PEEK, PI, and PMMA. *Polymers.* 2021;13:69.
4. Ramirez, M. M., síntesis de monómeros alilcarbonato para su posible aplicación en odontología, UAEH, 2012.

Síntesis, caracterización estructural y análisis de la estructura cristalina del ácido 3-(4-isobutil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)propanoico

Stephanie García Zavala, Ramón Guzmán Mejía, Hugo García Gutiérrez, J. Betzabé González Campos, Yliana López Castro, Judit A. Aviña Verduzco*

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Edif. B1, Ciudad Universitaria, Morelia, Michoacán. *jaavina@umich.mx

Palabras clave: *hidantoínas 3,5-sustituídas, α,β-ureas asimétricas, análisis de superficies de Hirshfeld*

1. INTRODUCCIÓN

La hidantoínas, o imidazolidin-2,4-dionas, son anillos conjugados ampliamente estudiados debido a su alto valor sintético y farmacéutico, promoviendo un gran número de publicaciones y patentes en los campos medicinales y metodológicos de la química. Es usual el empleo de las rutas de síntesis convencionales, tales como Read, Bucherer-Bergs, o Biltz, hasta aquellas más modernas como las reacciones de multicomponentes.[1] Sin embargo, a pesar del creciente número de metodologías, aquellas basadas en el cierre intramolecular del anillo imidazólico son utilizadas con derivados de aminoácidos o péptidos obtenidos a partir del uso de isocianatos en disolución, en fase sólida o por mecanoquímica con la intención de reducir el número de pasos en su síntesis así como para promover reacciones que involucren procedimientos sustentables y amables con el medio ambiente correlacionados a la Química Verde.[2]

Es por ello que el presente estudio muestra una ruta de síntesis del α,β-ureidopéptido α-Leucin-β-alanina, Fig. 1, el ácido 2-(3-(2-carboxietil)ureido)-4-metilpentanoico (**1**), conllevando al aislamiento, caracterización, y cristalización de una hidantoína 3,5-sustituída, el ácido (*S*)-3-(4-isobutil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)propanoico (**2**), derivada. Los parámetros estructurales y las características en la distribución electrónica de la hidantoína **2** fueron investigados por análisis de difracción de rayos X y métodos basados en química cuántica, como las descripciones de conexiones supramoleculares que permitieron una clara visualización de la red de enlaces no covalentes como los puentes de hidrógeno generados en el empaquetamiento cristalino. La estructura cristalina de la hidantoína **2** fue exitosamente resuelta por métodos directos de mínimos cuadrados y reportada aquí por primera vez, permitiendo la discusión de las interacciones intermoleculares dominantes en estructuras de éste tipo.

1 **2**

Figura 1. Estructuras privilegiadas con núcleo ureico.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La hidantoína **2** anteriormente mostrada fue derivada para el presente trabajo de acuerdo con la metodología empleada para la ciclación molecular hidantoínica reportada por Schlögl y col.,[3]

variando el procedimiento al ajustar la concentración de ácido para permitir que un medio suave que evite la descomposición del ureidopéptido **1**, a temperatura ambiente, monitoreando en tiempo real la formación de **2** por medio de cromatografía en capa fina (TLC). Su aislamiento se llevó a cabo por cromatografía en columna, mientras que su identificación y elucidación estructural se llevó a cabo por medio de las técnicas de RMN, espectrometría de masas y espectroscopia de infrarrojo.

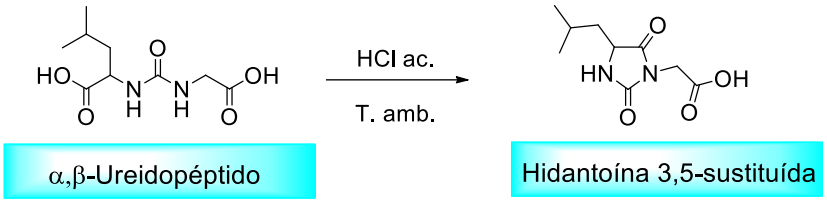


Figura 2. Ciclación intramolecular promovida por tratamiento ácido.

Las interacciones intermoleculares de la red cristalina de la molécula de $C_9H_{14}N_2O_4$, la hidantoína 3,5-sustituida **2**, fueron determinadas usando el análisis de superficies de Hirshfeld, el potencial electrostático y gráficos de la huella digital de dichas interacciones. La figura 3 presenta las superficies de Hirshfeld generadas para el dímero (**a**), denotándose como los contactos cercanos de mayor fuerza aquellos relacionados con las interacciones por puente de hidrógeno (**b**).

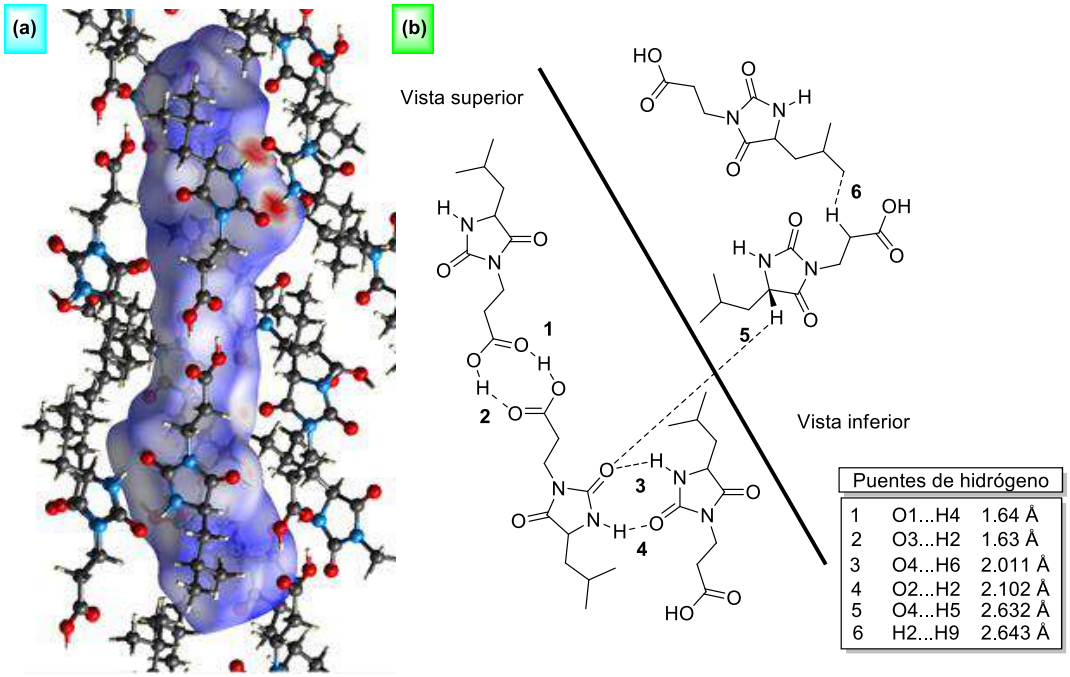


Figura 3. (**a**) d_{norm} mapeada sobre la superficie de Hirshfeld y (**b**) vista en 2D para la visualización de contactos intermoleculares para la hidantoína **2**.

Para cuantificar las interacciones por puente de hidrógeno se analizó la composición de la huella digital (figura 4) generada para el empaquetamiento cristalino de la hidantoína racémica, donde las interacciones H…H son indicadas como las de mayor contribución relativa (53.2%) representando por tanto poco más de la mitad de las interacciones totales, siendo un importante parámetro similar a observadas en otros estudios de la literatura para moléculas de importante actividad biológica dada la composición acuosa del sistema celular.[4]

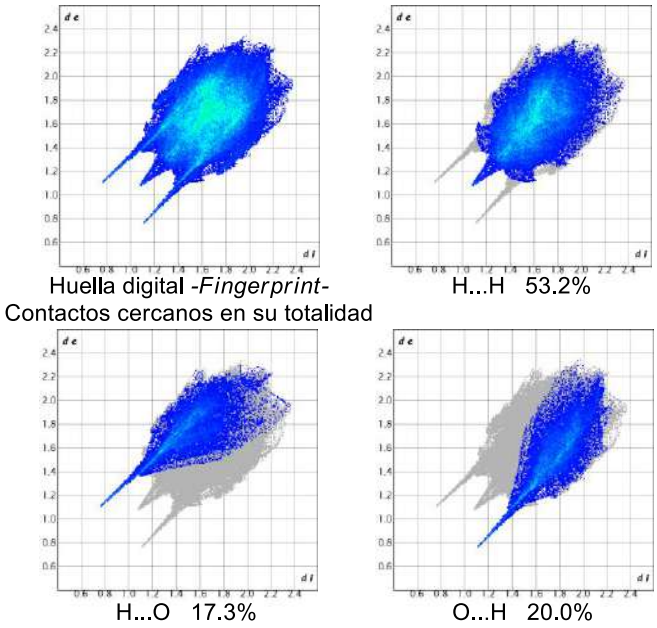


Figura 4. Huella digital de los contactos supramoleculares interatómicos del empaquetamiento cristalino de la hidantoína **2**.

Además en la fig. 4 es posible visualizar picos alargados profundamente marcados que indican contactos fuertes correlacionados tanto a la interacción H…H como a las N…H/H…O, O…H/H…O denominadas tanto para los puentes de hidrógeno cruzados que unen al dímero en los grupos ácido carboxílico terminales de cada estereoisómero *R* con el *S*; así mismo, éste puente de hidrógeno se extiende empleando los metilenos de la cadena de la β-alanina como donadores de protón entre las láminas posteriores e inferiores formadas por los isómeros del mismo tipo. Mientras que para la disposición esperada en la α-red, se observa el nitrógeno donador del grupo ureico y el oxígeno del núcleo ureico como aceptor de la molécula contigua, es decir, formando un puente de hidrógeno con el isómero contrario. Este puente de hidrógeno no se extiende únicamente de forma lineal en sentido de los dímeros racémicos, sino que también genera conexión actuando el protón metínico del centro quiral (C5) como donador, siendo mismo el oxígeno aceptor que para la α-red.

3. CONCLUSIONES

Fue posible el aislamiento e identificación de la hidantoína 3,5-sustituída, el ácido (S)-2-(4-isobutil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il) acético, por medio de técnicas por RMN, masas y espectroscopía infrarroja se demostrándose el cierre del anillo hidantoínico **2** a partir del ureidopéptido **1** en condiciones ácidas suaves a temperatura ambiente. Además la generación de un monocristal y su estudio por difracción de rayos X reveló tanto la confirmación estructural de conectividad, composición y configuración, así como la descripción detallada de las interacciones supramoleculares encontradas en el empaquetamiento cristalino.

4. REFERENCIAS

148. (**A**) Read, W. T. *J. Am. Chem. Soc*. **1922**, 44, 1746−1755. (**B**) Bucherer, H. T.; Lieb, V. A. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 141, 5−43. *Chemical Reviews Review*; (**C**) Biltz, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41, 1379−1393. (**D**) Hulme, C. *et al.*, *Methods Enzymol.* **2003**, 369, 469−496. (**E**) Hulme, C. *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1889−1893.
149. Meusel, M., Gütschow, **2004**, *Org. Prep. Proc. Int*., 36(5), 391-443
150. Schlögl, K.; Wessely, F.; Woidich, H. 1956, 87(6), 679-694
151. Konnert, L. [*et. al*.], **2017**, *Chem. Rev.*, p. 117, 13757−13809 13794.

Obtención de nuevos ligantes derivados de benzimidazol y su evaluación como agentes antimicrobianos.

Michelle Acosta[a], Mauricio Ayala[a], Maritza Álvarez[a], Josué Juárez [b], Karen Ochoa [c], Viviana Reyes[a]

[a] Departamento de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México. [b] Departamento de Física, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México. [C] Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México. viviana.reyes@unison

Palabras clave: *imina, benzimidazol, antibacteriano*

1. INTRODUCCIÓN

Las bases de Schiff representan un grupo importante de moléculas orgánicas, debido a su facilidad de preparación y la variabilidad estructural que poseen. En la química orgánica, así como en otras áreas, son consideradas de gran interés por la capacidad que presentan de generar sustituciones con gran variedad de estructuras, permitiendo así controlar y dirigir las propiedades de los compuestos por la introducción de grupos específicos [1]. Esto ha generado un área de gran interés para estos compuestos, puesto que se puede realizar búsqueda y desarrollo de ellos con selectividad sintética, que sean económicamente asequibles y que tengan algún tipo de actividad biológica. Uno de los intereses importantes es evaluar su actividad antimicrobiana para competir como agentes terapéuticos contra patógenos multidrogoresistentes causantes de múltiples enfermedades infecciosas[2] .El benzimidazol es una de las moléculas lideres para diseñar agentes bioactivos los cuales son reconocidos, por su actividad antibacteriana, dicha actividad se relaciona directamente con la capacidad que poseen de ser sustitutos bio estéricos de grupos funcionales éster o amida, facilitando de esta manera su interacción con enzimas y receptores de los sistemas biológicos [3]. Como se menciona anteriormente estos compuestos están involucrados en diferentes reacciones biológicas, como la antiinflamatoria, anticancerígena, bactericida, entre otras, lo que da pie para el estudio de nuevos ligantes de bases de Schiff y sus posibles aplicaciones [4].

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se obtuvieron cinco compuestos tipo Bases de Schiff (**L1-L7**). La obtención de los compuestos **L1-L3** se llevó a cabo en dos pasos sintéticos de los cuales el primero consistió en una reacción de adición nucleofílica del grupo carbonílico del aldehído y una diamina primaria, empleando metanol anhidro como medio de reacción. Siendo el salicilaldehído el compuesto carbonílico de elección para tres diferentes aminas, las cuales fueron 1,8 -diaminooctano para **L1,** 1,4- diaminobutano para **L2** y 4,4´(9- Fluoronilidina) para **L3.** El segundo paso sintético consistió en la incorporación del benzimidazol mediante una reacción de sustitución nucleofílica utilizando el 2-(clorometil) benzimidazol en presencia de medio básico, DMF como disolvente, bajo condiciones de reflujo y agitación contaste, durante 24 hrs. Obteniendo así los cinco compuestos mencionados anteriormente. Tomando en cuenta esto, los compuestos obtenidos después del segundo paso sintético fueron etiquetados como: **L1=C1, L2=C2, L3=C3, L4=C4, L5=C5, L6=C6 y L7=C7.**Para la obtención de **L6** se utilizó 3,4-dihidroxibenzaldehído y salicilaldehído como grupos carbonílicos y 4,4´(9- Fluoronilidina) como diamina primaria. Para la obtención de los compuestos **L4, L6 y L7** se cambió el compuesto carbonílico utilizando en los tres casos p-Hidroxi-m-metoxibenzaldehído, para **L4** se utilizó la 1,4-diaminobutano, como diamina primaria, 1,8-diaminooctano como diamina primaria para **L5** y 4,4´(9- Fluoronilidina) como diamina primaria para **L7.**En la figura 1 se muestran las estructuras químicas de los compuestos.

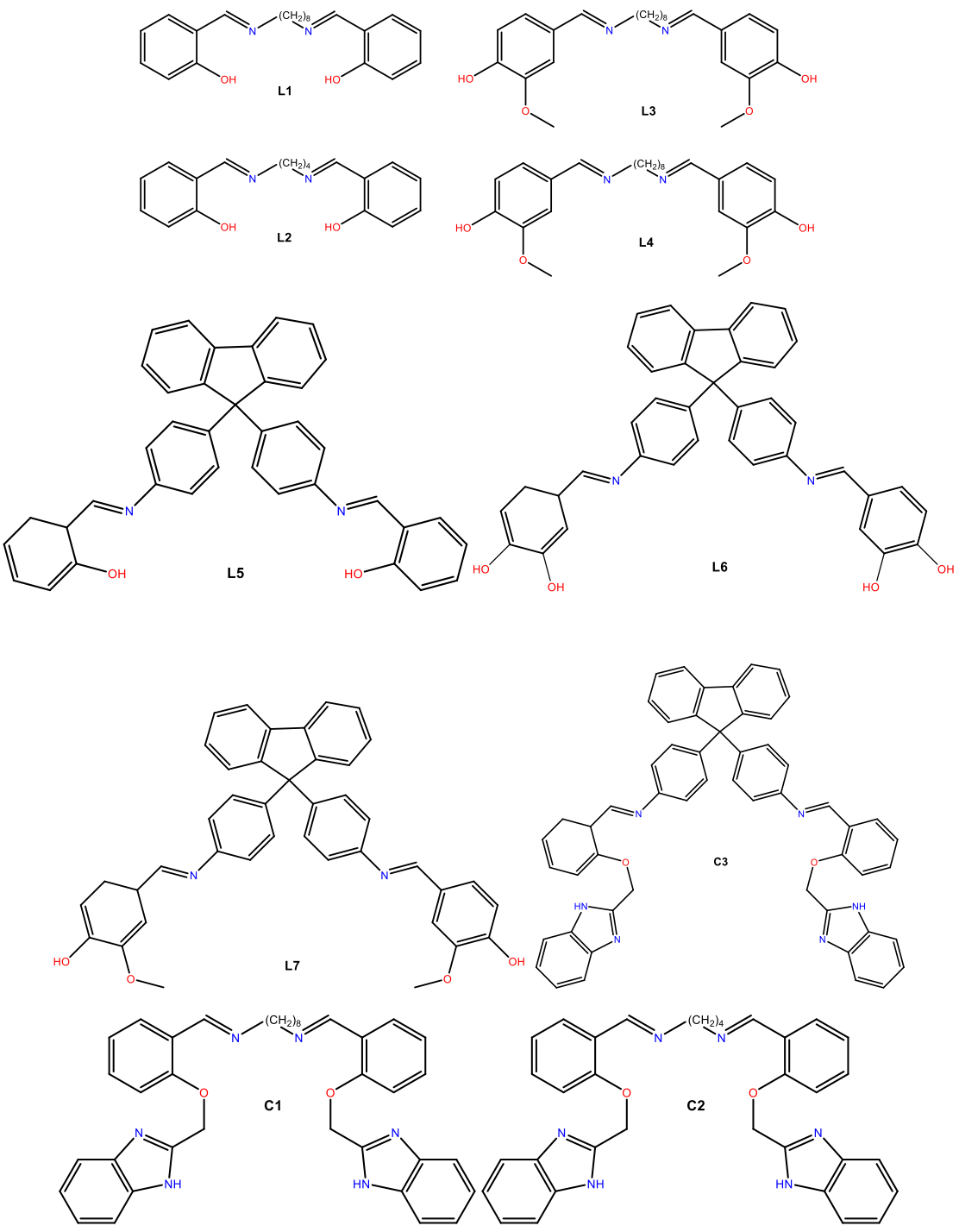


Figura 1. Estructuras químicas de los compuestos L1-L7 y C1-C3.

Los compuestos **L1-L5** han sido caracterizados mediante punto de fusión, IR y RMN ^{1}H y se obtuvieron con rendimientos del 70-96 %. Los compuestos **L1-L3**, también han sido caracterizados por UV/Vis el cual se obtuvieron sus coeficientes de extinción molar los cuales fueron de 9068, 7720 y 28550 $mol^{-1}L\ cm^{-1}$ respectivamente. Dichos experimentos se llevaron a cabo en DMSO usando

concentraciones entre $1x10^{-4}$ -$1x10^{-6}$ M. En el caso de los compuestos **C1-C3,** durante el curso de la reacción se evidenciaron los cambios característicos que indican que esta ha procedido como el cambio de color. Estos compuestos también han sido monitorizados y caracterizados parcialmente, con las técnicas mencionadas previamente. Actualmente se continúa trabajando en la purificación de los compuestos, así como en alternativas para obtener el compuesto sin contaminantes y aumentar el rendimiento de reacción. Esto último es de gran importancia ya que uno de los objetivos en la síntesis de esta serie de compuestos es evaluar su actividad antibacteriana. Esto experimentos microbiológicos se realizaron con los compuestos **L1-L3**, con el objetivo de conocer si los ligantes tipo bases de Schiff sin benzimidazol presentan actividad antimicrobiana. La evaluación se llevó a cabo usando el método de difusión en disco, en agar Muller Hilton, frente a cepas gram (+) *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis* y gram (-) *Escherichia coli,* usando Amikacina como control. Las placas se dejaron en incubación durante 24 h. Posteriormente se observó que **L1,** contaba con actividad antibacteriana de contacto frente a las tres cepas, mientras que **L2** y **L3,** no presentaron actividad en ninguna de las cepas probadas. Esto puede deberse al disolvente utilizado para preparar las muestras de los compuestos (DMSO) y su facilidad de difusión en el medio, por lo que posteriormente se llevaran a cabo los estudios microbiológicos con la técnica de microdilución en caldo.

3. CONCLUSIONES

Se obtuvieron y caracterizaron los compuestos **L1-L7** por las técnicas espectroscópicas convencionales, cuyos rendimientos son comparables con los que se reportan en la literatura. Posteriormente se llevaron a cabo experimentos microbiológicos para evaluar la actividad antibacteriana de **L1-L3** contra las bacterias *Escherichia coli, Staphylococcus aureus y Staphylococcus epidermidis* observando que **L1** presenta actividad antimicrobiana de contacto para las tres bacterias. Se espera que los compuestos que incluyen benzimidazol en su estructura **C1-C5** presenten una mayor actividad antimicrobiana, esto basado en las propiedades ya conocidas del benzimidazol, entre las cuales destaca su capacidad de ser agente bactericida basado en la literatura [5].

4. REFERENCIAS

[1] Reyes-Márquez V, Tiburcio J, Höpfl H, Sanchez-Vazquez M, Hernández-Ahuactzi IF, Moreno-Corral R, *et al.* [2pseudorotaxanes derived from 27- and 29-membered oxaazacyclophanes and 1,2-bis(benzimidazolium)ethane salts. Journal of Physical Organic Chemistry. 2012 Aug 9;25(11):1042–52.

[2] Kaur M, Raj P, Singh N, Kuwar A, Kaur N. Benzimidazole-Based Imine-Linked Copper Complexes in Food Safety: Selective Detection of Cyproheptadine and Thiabendazole. ACS Sustainable Chemistry & Engineering. 2018 Feb 15;6(3):3723–32.

[3] Manimohan M, Pugalmani S, Sithique MA. Synthesis, Spectral Characterisation and Biological Activities of Novel Biomaterial/N, N, O Donor Tridentate Co (II), Ni (II) and Zn (II) Complexes of Hydrazide Based Biopolymer Schiff Base Ligand. Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials. 2020 May 21;30(11):4481–95.

[4] Faridbod F, Ganjali M, Dinarvand R, Norouzi P. Ion Recognition: Application of Symmetric and Asymmetric Schiff Bases and Their Complexes for the Fabrication of Cationic and Anionic Membrane Sensors to Determine Ions in Real Samples. Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening. 2007 Aug 1;10(7):527–46.

[5] Shekhar S, Khan AM, Sharma S, Sharma B, Sarkar A. Schiff base metallodrugs in antimicrobial and anticancer chemotherapy applications: a comprehensive review. Emergent Materials. 2021 Jun 1;5(2):279–93.

Automatizando la síntesis de moléculas orgánicas implementando un microordenador

Miguel Alberto Flores Ortiz, Andrés Aguilar-Granda*

Departamento de Química Orgánica. Facultad de Química, UNAM. Circuito Exterior S/N, Coyoacán, Cd. Universitaria, 04510 Ciudad de México, CDMX.
andres.aguilar@quimica.unam.mx

Palabras clave: *síntesis automatizada, programación, microordenador*

1. INTRODUCCIÓN

La tecnología digital, la automatización y la inteligencia artificial, han experimentado una gran impacto y evolución en la ciencia, especialmente, estas tecnologías emergentes están revolucionando e innovando la manera de hacer química.[1] Así, la automatización en la síntesis orgánica ha surgido como una herramienta de gran utilidad,[2] ya que de manera general la síntesis orgánica suele ser un proceso manual, tedioso y lento.[3] En estos casos, la implementación de plataformas de síntesis automatizadas permitirá la estandarización, la reducción de costos; garantizando de esta manera la reproducibilidad de metodologías sintéticas, lo que puede optimizar y acelerar el ritmo de síntesis.[4,5]

Tomando en consideración las aportaciones de la automatización en la síntesis orgánica, este proyecto de investigación se describen los resultados iniciales obtenidos del desarrollo e implementación de un de sistema de síntesis automatizada el cual puede ser controlado a través de un microordenador. Esta plataforma será de gran utilidad para generar moléculas orgánicas que presenten absorción en la región del infrarrojo cercano, las cuales se caracterizan por su potencial aplicación en el desarrollo de dispositivos optoelectrónicos como materiales de energía limpia.

El protocolo de síntesis automatizado se centra en llevar a cabo reacciones de condensación y acoplamientos cruzados utilizando bloques de construcción comerciales, lo que proporcionará un enfoque más optimizable y como consecuencia, el uso de la automatización debe permitir la posibilidad de explorar áreas más extensas de la química, incluida la ciencia de datos, la programación, la robótica y la ingeniería.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El desarrollo y configuración de la plataforma de síntesis consistió en tres etapas: a) configuración los instrumentos automatizados, b) programación de los controles del instrumento y c) desarrollo de síntesis modular. La primera etapa consideró los instrumentos que brindan una capacidad versátil para síntesis de las moléculas objetivo (tubos, bombas, componentes electrónicos). En la segunda etapa se desarrolló una interfaz de programación de aplicaciones (API) de bajo nivel necesaria para controlar todos los instrumentos, utilizando Python como lenguaje de programación. Finalmente, en la última etapa, se combinaron estos componentes para demostrar la síntesis automatizada de la molécula objetivo como prueba del concepto, como se muestra en la Figura 1.

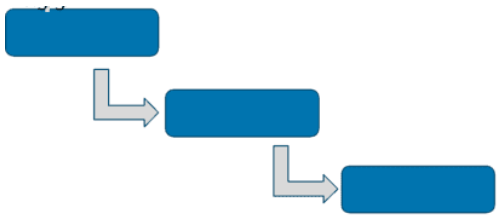


Figura 1. Esquema general de configuración y desarrollo de la plataforma de síntesis automatizada.

El sistema de síntesis automatizado (Figura 2b), consistente de bombas peristálticas y tubos funciona por medio de intervalos de tiempo, controlados a través de un microordenador (Raspberry Pi), en donde el flujo de las disoluciones varia considerando sus propiedades fisicoquímicas como lo son la densidad, viscosidad y tensión superficial. Fue necesario realizar pruebas con las disoluciones para establecer el flujo de trabajo de las bombas, a este punto la única variable a modificar fue el tiempo, permitiendo que la programación del dispositivo fuera sencilla.

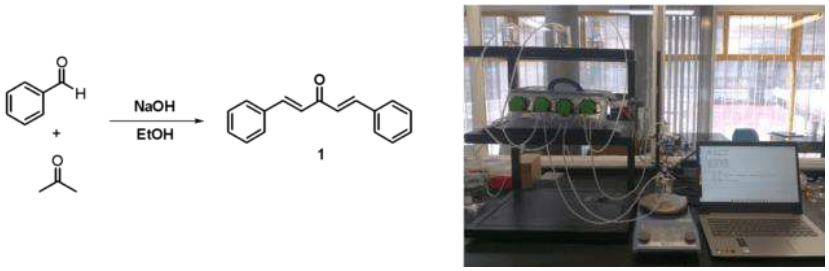


Figura 2. a) Estrategia sintética para la síntesis automatizada. b) Prototipo de la plataforma de síntesis automatizada.

Una vez calibrado y configurado todo el sistema, se procedió a realizar la síntesis automatizada. Como prueba del concepto, se decidió reproducir una metodología ya establecida, para garantizar el éxito del sistema. Así, la molécula 1, sintetizó a partir de reactivos comerciales. Como se ilustra en el Esquema 1, la síntesis consistió en una condensación aldólica cruzada. Las condiciones experimentales propuestas no requirieron condiciones especiales como atmosfera inerte o el uso de disolventes anhidros. A pesar de haber obtenido la molécula objetiva a través de la plataforma, aun se trabaja en la optimización de su eficiencia. Esta ruta se optimizará y se adaptará para obtener compuestos a través del sistema de síntesis automatizada contenido en el presente proyecto, permitiendo ejecutar experimentos con mayor precisión, rapidez y reproducibilidad, generando de esta manera moléculas de interés.

3. CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de dibenzalacetona a través de un sistema de síntesis automatizado el cual es controlado a través de un microordenador (Raspberry Pi). Las condiciones experimentales permitieron la reproducibilidad de una metodología ya establecida para asegurar el éxito del dispositivo, el cual puede ser adaptado para obtener compuestos de interés que absorban energía en la región del infrarrojo cercano.

4. REFERENCIAS

1. Davies, I. W. *Nature* **2019**, 570, 175–181.
2. Shen, Y.; Borowski, J. E.; Hardly, M. A.; Sarpong, R.; Doyle, A. G.; Cernak, T. *Nat. Rev. Methods Primers*, **2021**, *23*, 1-23.
3. Bergman, R. G.; Danheiser, R. L. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2016**, 12548–12549.
4. Trobe, M.; Burke, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2018**, *57*, 4192–4214.
5. Häse, F.; Roch, L. M.; Aspuru-Guzik, A. *Trends in Chemistry*, **2019**, *3*, 282-291.

Arreglo tipo Newman-Kwart en 1,3-*O*-aril tiocarbonatos cíclicos de seis miembros derivados de xilofuranosas.

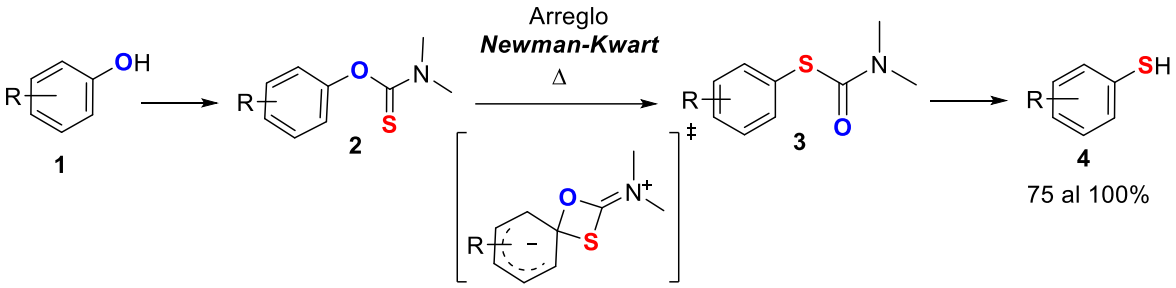
Victoria Rodríguez-Tzompantzi,[a] Silvano Cruz-Gregorio,[a] Fernando Sartillo-Piscil,[a] Rosa Luisa Meza León.[a]

[a] Facultad de Ciencias Químicas - BUAP, victoria.rodriguezt@alumno.buap.mx

Palabras clave: *Arreglo Newman-Kwart, tiocarbonatos cíclico, xilofuranosas.*

13. INTRODUCCIÓN

El arreglo, ordenamiento o intercambio *O→S* reportado desde 1927, es un método general para reemplazar un grupo hidroxilo **1** por un grupo tiol **4**; en donde un átomo de oxígeno y azufre se intercambian mutuamente.[1] Schönberg reportó la primera evidencia de este arreglo donde está involucrado un aril tiocarbonilo (*Esquema 1*).[2]

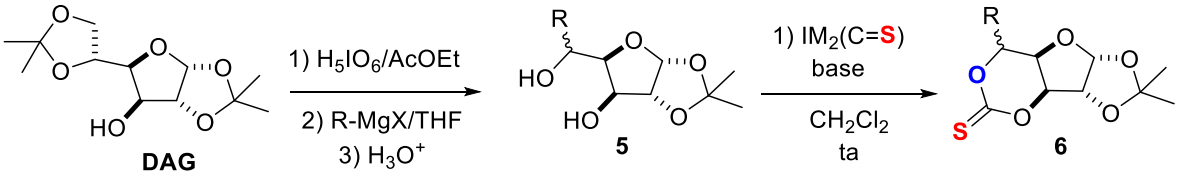


Esquema 1. Arreglo Newman-Kwart.

Sin embargo y dados los mayores aportes, hoy día el arreglo es ampliamente conocido como arreglo Newman-Kwart. Este tipo de arreglo consiste en el intercambio de un átomo de oxígeno, de un *O*-aril tiocarbamato **2** a un *S*-aril tiocarbamato **3** (*Esquema 1*). La explicación mecanística de este arreglo radica en la migración de un átomo de oxígeno, asistida por un átomo de nitrógeno, a través de un estado de transición cíclico de cuatro miembros bajo inducción térmica.[3-4]

14. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el objetivo de abordar este tipo de arreglo en tiocarbonatos cíclicos de seis miembros derivados de xilofuranosas 5-aril sustituidas, se sintetizó una serie de tiocarbonatos cíclicos de seis miembros **6** con grupos electro-donadores, partiendo de la diacetona D-glucosa (DAG) como materia prima, para evaluar el posible arreglo O-S (*Esquema 2*).

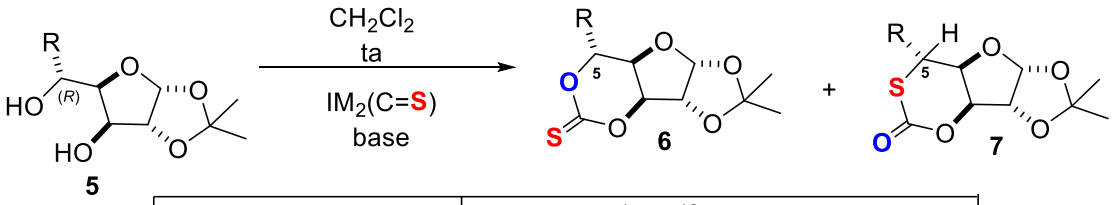


R = **a**: *p*-(CH_3)OPh **b**: *p*-(CH_3)$_2$NPh **c**: *p*-(CH_3)SPh

Esquema 2. Síntesis de los 3-aril tiocarbonatos **6**.

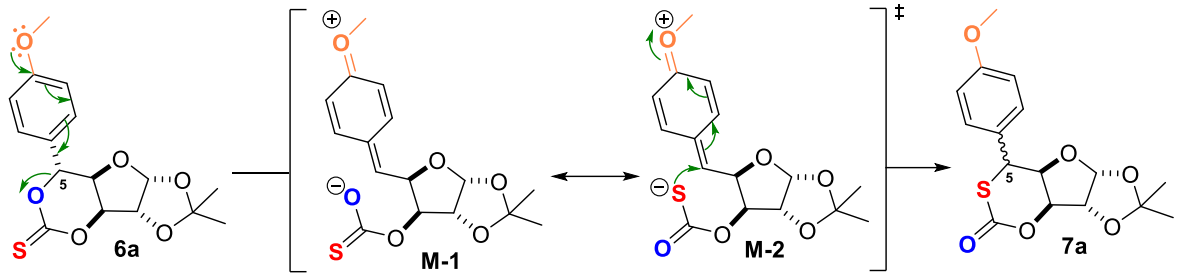
El análisis de ^{1}H RMN del tiocarbonato **6a** en comparación con el compuesto arreglado 5-*S*-tiocarbonato **7a** sugiere que el nuevo enlace σ formado entre C5 y el átomo de azufre (C5-S) provoca un marcado desplazamiento químico hacia campos altos de H5 (de 5.71 a 4.54 ppm) y C5 (de 73.1 a 48.8 ppm), así como del desplazamiento del carbono sp^2 C=S a C=O (de 187.0 a 166.6 ppm). Cuando está presente el grupo electro-donador *p*-$(CH_3)_2$NPh, los dos isómeros constitucionales **6b** y **7b** presentaron un desplazamiento químico para H5 como para C5 de 4.52 y 48.9 ppm respectivamente que sugiere la formación del enlace σ C5-S. De igual forma, cambios en el carbono sp^2 que nos confirman la presencia de un grupo carbonilo (C=O) tal como en el 1,3-*S*-bencil tiocarbonato **7a** (Tabla 1). Cabe destacar que no fue posible aislar a los compuestos **6a** y **6b**, se observaron solo en el espectro de ^{1}H y ^{13}C del crudo de reacción.

Al sintetizar los compuestos que presentan el grupo *p*-(CH_3)SPh, se logró purificar a los dos isómeros el *O*-benciltiocarbonato **6c** y el arreglado *S*-benciltiocarbonato **7c**. Los desplazamientos en ^{1}H RMN de H5 y de C5 en ^{13}C presentaron el mismo comportamiento (Tabla 1).



		RMN ^{1}H y ^{13}C (ppm)		
R	Compuesto	H5 $^{3}J_{H5-H4}$	C5	C=X X: S, O
p-MeOPh	**6a**	5.71 s	73.1	187.0
	7a	4.54 d, 6.0 Hz	48.8	166.6
p-$(CH_3)_2$NPh	**6b**	4.52 d, 6.0 Hz	48.9	167.1
	7b	4.80 d, 1.5 Hz	46.7	165.2
p-(CH_3)SPh	**6c**	5.73 s	74.1	186.9
	7c	4.55 d, 5.5 Hz	48.9	166.3

Estas observaciones nos permiten asegurar que la presencia del grupo activador metóxido en la posición *para* del anillo aromático propicia el intercambio *O*-*S* en el derivado del *O*-benciltiocarbonato cíclico **6a**. Este arreglo se puede explicar con base en las características electrónicas del sustituyente arilo de la posición C5 (*Esquema 3*).[5]



Esquema 3. Justificación a la transposición o intercambio *O-S* ocurrido en el 1,3-O-aril tiocarbonato **6a**.

La capacidad electro-donadora del grupo metóxido induce el rompimiento del enlace endocíclico C5-O en **6a**, generando el mesómero **M-1**, el cual se equilibra con la forma mesomérica **M-2**. La recombinación de **M-2** induce la formación del compuesto **7a** (*Esquema 3*). Este fenómeno también ocurre en el caso de los compuestos **6b** y **6c** que se arreglan a sus correspondientes isómeros **7b** y **7c**. La capacidad electro-donadora (por conjugación) de los átomos de O y N hacen que el arreglo de **6a** y **6b** a sus correspondientes isómeros **7a** y **7b** ocurra con relativa rapidez de tal forma que no es posible la recuperación de los compuestos iniciales **6a** y **6b**. Por el contrario, el átomo de azufre presente en *p*-MeSPh al ser de un mayor tamaño respecto al átomo de C sp^2 se ve disminuido el efecto de conjugación, razón por el cual la conversión de **6c** a su isómero **7c** es más lenta, este fenómeno permite la obtención del compuesto puro **6c**.

15. CONCLUSIONES

La presencia de grupos electro-donadores en la posición *para* del anillo aromático, en 1,3-*O*-aril tiocarbonatos cíclicos de seis miembros derivados de xilofuranosas, conlleva al arreglo *O-S* de tipo Newman-Kwart de manera regioselectiva, dando lugar a una serie 1,3-*S*-aril tiocarbonatos, cuya relación diastereoisómerica y conformacional están aún por determinarse.

16. REFERENCIAS

1. Schaumann (Ed.) (2007). Sulfur-Mediated. Berlin Heidelberg. Editorial Springer.
2. (a) Schonberg, A.; Vargha, L. *Ber*. Dtsch. Chem. Ges. B. **1930**, *63*, 178. (b) Schonberg, A.; Vargha L.; Paul, W. *Ann.* **1930**, *483,* 107.
3. Kwart, H.; Evans, E. R. *J. Org. Chem*. **1966**, *31*, 410.
4. Newman, M. S.; Karnes, H. A. *J. Org. Chem*. **1966**, *31*, 3980.
5. Cruz-Gregorio., *et al. J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 197.

Escuaraínas como plantillas para la generación de moléculas funcionales: síntesis y caracterización

Eliseo Rosalio López López, Andrés Aguilar-Granda*

Departamento de Química Orgánica. Facultad de Química, UNAM. Circuito Exterior S/N, Coyoacán, Cd. Universitaria, 04510 Ciudad de México, CDMX.
andres.aguilar@quimica.unam.mx

Palabras clave: *escuaraínas, materiales funcionales, NIR*

1. INTRODUCCIÓN

Las moléculas que absorben energía en la región del infrarrojo cercano (NIR por sus siglas en inglés) han atraído considerables interés[1,2] debido a su creciente número de aplicaciones como materiales funcionales en el desarrollo de sensores biológicos, dispositivos optoelectrónicos, incluidos los transistores orgánicos (OFETs),[3] y más recientemente, como celdas orgánicas fotovoltaicas semitransparente (OPVs).[4] Estos últimos deben satisfacer una serie de criterios, incluida una alta densidad óptica en las regiones espectrales solares visibles e infrarrojas cercanas, alta movilidad de carga y una gran longitud de difusión de excitones.[5]

Una de las mejores estrategias para obtener moléculas que presenten absorción de baja energía implica la extensión de su sistema π-conjugado (ya sea mediante grupos arilos o fragmentos donadores de electrones efectivo en heterociclos) con un *bandgap* óptico relativamente estrecho que combinado con su procesabilidad, ligereza y flexibilidad hacen de estas moléculas candidatas a utilizar en una amplia gama de nuevas tecnologías.[6]

En este contexto, las escuaraínas (SQs) se han identificado como plantillas adecuadas para la obtenciónde moléculas orgánicas que presenten absorción en la región del infrarrojo cercano (NIR).[7] La estructura de las escuaraínas contiene atípicamente un anillo central de cuatro miembros con deficiencia de electrones y dos grupos donantes de electrones en una arquitectura donante-aceptor-donante (D-A-D) estabilizada por una estructura zwiteriónica π-conjugada (Figura 1), lo que le confiere una alta estabilidad bajo condiciones ambientales.[8]

Inspirados en lo anterior, el presente proyecto aborda la síntesis y caracterización de escuaraínas simétricas, las cuales se caracterizan por exhibir propiedades fotoluminiscentes con una intensa absorción y emisión en un rango que va desde el visible hasta el infrarrojo cercano, adecuadas para la generación materiales funcionales.

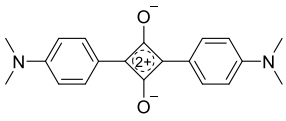
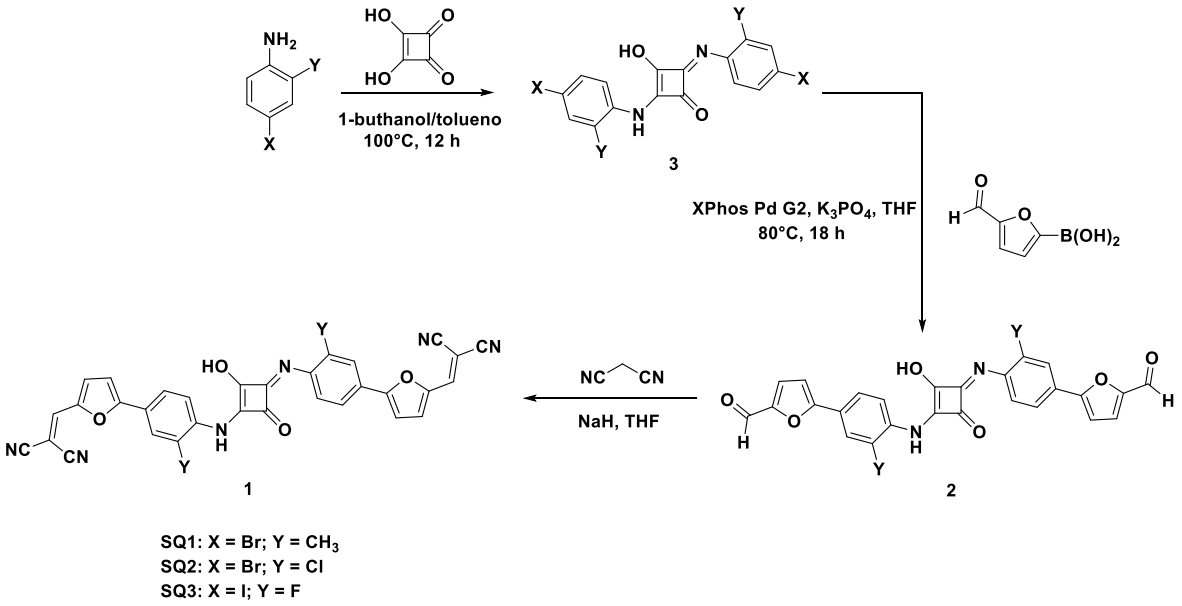


Figura 1. Estructura zwiteriónica general de las moléculas de escuaraína.[8]

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La estructura **1**, como prueba de concepto, se sintetizó a partir de reactivos comerciales a través de reacciones de condensaciones y de acoplamiento cruzado de Suzuki. Como se ilustra en el Esquema 1, el primer paso consistió en una condensación entre ácido escuárico con la 4-bromoanilina correspondiente para obtener el derivado de escuaraína **3** en buenos rendimientos (80-95 %). Con el propósito de extender la conjugación de las moléculas obtenidas, el intermediario **3**, se hizo

reaccionar con el ácido borónico correspondiente mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki generará el intermediario **2**. Como paso final, **1** se obtuvo como producto final mediante una condensación de Knoevenagel entre el intermediario **2** y el malononitrilo en presencia de una base.



Esquema 1. Estrategia de síntesis de tres escuaraínas simétricas.

Las moléculas objetivo se caracterizaron mediante técnicas de RMN ^{1}H, RMN ^{13}C y espectrometría de masas de alta resolución para determinar su identidad y su pureza. Los sólidos resultantes se caracterizarán por FT-IR y determinación de punto de fusión. Actualmente se está iniciado con el estudio de sus propiedades fotofísicas tanto de absorción en emisión tanto en disolución como en el estado sólido.

3. CONCLUSIONES

Mediante reacciones de acoplamiento y química de bloques fue posible la síntesis de derivados de escuaraínas simétricas basadas en un núcleo de escuarilio con potencial aplicación como plantillas para la generación de moléculas funcionales capaces de absorber energía en la región del infrarrojo cercano, las cuales se caracterizan por su potencial aplicación en el desarrollo de dispositivos optoelectrónicos.

4. REFERENCIAS

1. Zou, W.; Zhu, Y.; Gu, C.; Miao, Y.; Wang, S.; Yu, B.; Shen, Y.; Cong, H. *J. Mater.Sci.* **2020**, *55*, 9918–9947.
2. Li, L.; Dong, X.; Li, J.; Wei, J. *Dyes Pigm*. **2020**, *183*, 108756.
3. Ran, H.; Duan, X.; Zheng, R.; Xie, F.; Chen, L.; Zhao, Z.; Han, R.; Lei, Z.; Hu, J.-Y. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**,*12* , 23225–23235.
4. Yang, D.; Sano, T.; Sasabe, H.; Yang, L.; Ohisa, S.; Chen, Y.; Huang, Y.; Kido, J. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 26465–26472.
5. Chen, G.; Sasabe, H.; Wang, Z.; Wang, X.; Hong, Z.; Kido, J.; Yang, Y. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 14661-14666.
6. Bronstein, H.; Nielsen, C. B.; Schroeder, B. C.; McCulloch, I. *Nat. Rev. Chem*. **2020**, *4*, 66–77.
7. Shen, C.-A.; Würthner, F. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 9878-9881.
8. Sreejith, S.; Carol, P.; Chithra, P.; Ajayaghosh, A. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18,* 264–274.

Cribado virtual basado en el ligando de fármacos con potencial actividad giardicida

Jaime Pérez Villanueva[a], Lilián Yépez Mulia[b], Karen Rodríguez Villar[a], Francisco Cortés Benítez[a], Juan Francisco Palacios Espinosa[a], Olivia Soria Arteche[a].

[a]Departamento de Sistemas Biológicos, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco (UAM-X), Ciudad de México 04960, México. Email (J Pérez-Villanueva): jpvillanueva@correo.xoc.uam.mx

[b]Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México 06720, México.

Palabras clave: *Giardia intestinalis, cribado virtual, similitud molecular, huellas digitales moleculares, reposicionamiento de fármacos.*

1. INTRODUCCIÓN

La giardiasis es una enfermedad parasitaria causada por el protozoario *Giardia intestinalis*. Este parásito es el más común en el tracto gastrointestinal y su distribución es mundial. La enfermedad puede ser asintomática, sin embargo, suele presentarse con diarrea, dolor abdominal, fatiga y pérdida de peso. Aunque existen algunos agentes antiprotozoarios para tratar la giardiasis, los tratamientos suelen ser largos y emplean una alta cantidad de fármaco, lo que favorece la aparición de efectos secundarios, abandono del tratamiento y generación de cepas resistentes.[1] Uno de los enfoques actuales en la búsqueda de fármacos es el reposicionamiento. Este plantea la búsqueda de compuestos bioactivos a partir de fármacos ya conocidos con el fin de darles un nuevo uso.[2] Un ejemplo claro de la investigación dirigida al reposicionamiento han sido los inhibidores de la bomba de protones empleados para el tratamiento de úlcera péptica, pero que han sido estudiados como antiprotozoarios.[3] Los estudios enfocados al reposicionamiento se pueden abordar desde el punto de vista computacional, principalmente desde dos enfoques que dependerán de la información disponible. Si partimos de compuestos con actividad conocida se pueden emplear técnicas de similitud molecular, relaciones cuantitativas estructura actividad (QSAR), modelado de farmacóforo, máquinas de soporte de vectores (SVM), entre otros.[2] Estos métodos están relacionados con el principio de similitud-propiedad, que establece que compuestos similares tienen propiedades similares, por ejemplo, actividad biológica.[4] Por otro lado, cuando se cuenta con la estructura de un receptor, se pueden emplear las técnicas de acoplamiento y dinámica molecular.[5,6] En el presente trabajo se describe la búsqueda de compuestos con actividad contra *G. intestinalis* empleando la técnica de similitud molecular.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los compuestos con actividad contra *G. intestinalis* (*BD-Giardia*) y fármacos en distintas fases de desarrollo (*BD-Fármacos*) se obtuvieron de ChEMBL.[7] Las bases de datos fueron curadas empleando los siguientes criterios: a) se consideraron moléculas pequeñas con peso molecular entre 160 y 480 g/mol; b) se eliminaron los compuestos duplicados para conservar una estructura única; c) se eliminaron los contraiones de las sales y se neutralizaron las cargas; d) no se consideraron compuestos con actividades reportadas fuera del rango típico o valores indefinidos; e) para valores

de actividad repetidos se consideró el valor que corresponde a la moda o en su defecto el máximo. f) se descartaron los compuestos inorgánicos. Después del procesamiento de datos, *BD-Giardia* resultó con 286 compuestos con concentración inhibitoria 50 (CI_{50}) ≤ 300 µM contra *G. intestinalis,* mientras que para *BD-Fármacos* se obtuvieron 6551 compuestos. La ruta general de cribado virtual basado en el ligando se muestra en la Figura 1. Se eligieron las huellas digitales moleculares MACCS, PathLenght, TopPha4AtomTriplets de las once representaciones disponibles en MayaChemTools.[8] Para su selección se tomaron en cuenta representaciones con distinto diseño y la distribución de los valores de similitud para la base de datos *BD-Giardia* a través de funciones de distribución acumulada.[9] Además, se determinó la capacidad para sustraer compuestos bioactivos a partir de un conjunto de prueba empleando curvas ROC, resultando en valores de área bajo la curva de 0.89 para MACCS, 0.91 para PathLegth y 0.86 para TopPha4AtomTriplets, siendo valores cercanos a uno aquellos donde la tasa de verdaderos positivos es mayoritaria, mientras que cercanos a cero donde la tasa de falsos positivos es mayoritaria.[5]

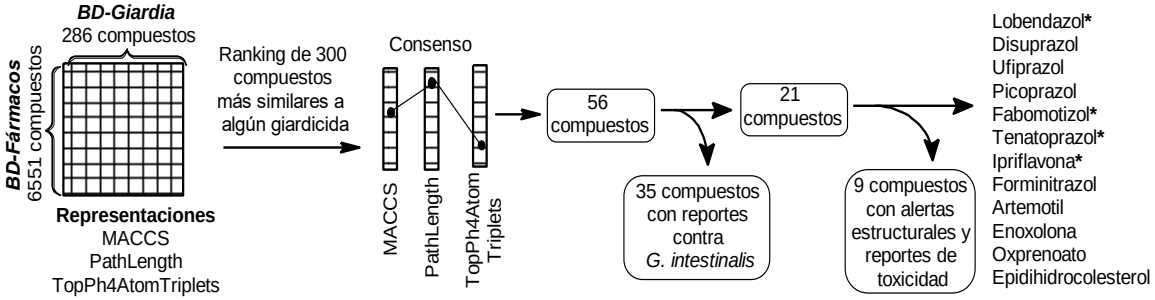


Figura 1. Diagrama general de cribado virtual basado en ligando.

Se construyeron las matrices de similitud con las tres representaciones moleculares y se seleccionaron los 300 fármacos con mayor similitud a algún compuesto giardicida. Posteriormente, los compuestos recuperados en consenso con las tres representaciones fueron seleccionados (56 moléculas) y se retiraron aquellos que se encontraron con algún reporte contra *G. intestinalis*. Finalmente, se retiraron compuestos con alertas estructurales o reportes como agentes citotóxicos. Como resultado se obtuvieron 12 compuestos, de los cuales se seleccionaron cuatro representativos, lobendazol, fabomotizol, tenatoprazol e ipriflavona. En la Figura 2 se muestran sus estructuras y su relación con otros compuestos activos reportados.

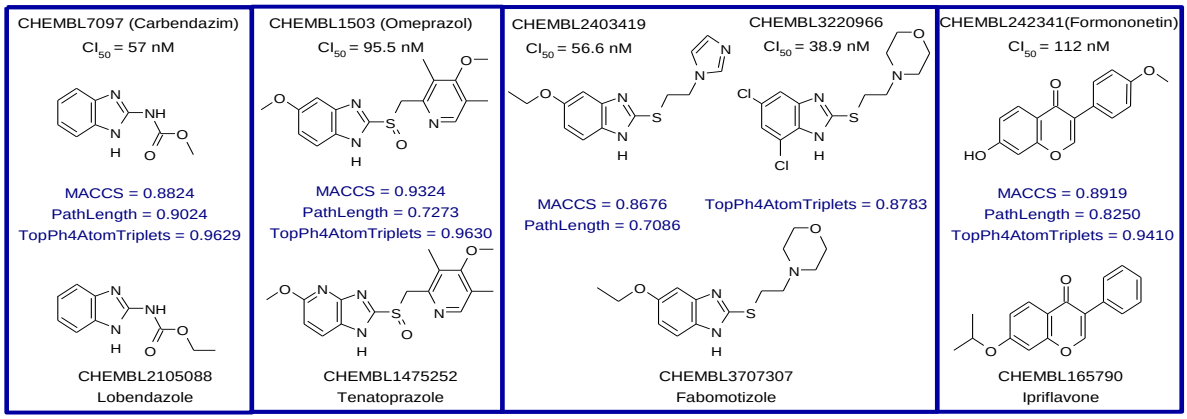
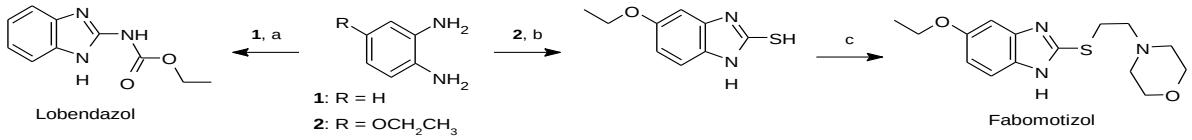


Figura 2. Comparación de fármacos seleccionados y compuestos activos similares.

Tenatoprazol e ipriflavona se adquirieron de Sigma-Aldrich, mientras que lobendazol y fabomotizol se sintetizaron en nuestro laboratorio de acuerdo con la ruta mostrada en el Esquema 1. Los compuestos se caracterizaron por métodos espectroscópicos y espectrométricos.



Esquema 1. Síntesis de lobendazol y fabomotizol: a) $CH_3CH_2OCON=C(SCH_3)NHCOOCH_2CH_3$, AcOH, EtOH, reflujo; b) CS_2, EtOH, H_2O, KOH, reflujo; c) NaOH, H_2O, EtOH, 4-(2-cloroetil)morfolina, reflujo.

Los ensayos sobre *G. intestinalis* revelaron que los compuestos tienen actividad *in vitro*, los compuestos más destacados fueron fabomotizol y tenatoprazol con resultados similares a albendazol y nitazoxanida contra las cepas WB y el aislado IMSS. Por otro lado, ambos compuestos tuvieron actividad similar a albendazol y mejor que metronidazol contra la cepa MTZr resistente a metronidazol. Contra la cepa ALBr resistente a albendazol, tenatoprazol mostró actividad similar a la nitazoxanida. Finalmente, contra la cepa NTZr resistente a nitrazoxanida, el mejor compuesto resulto la ipriflavona.

Tabla 1. Evaluación biológica (CI_{50} [µM] ± DE) de fármacos seleccionados contra cinco cepas de *G. intestinalis*.

Compuesto	WB	IMSS	MTZr	ALBr	NTZr
Lobendazol	0.085±0.010	0.037±0.010	0.200±0.014	0.916±0.028	0.061±0.003
Fabomotizol	0.031±0.002	0.029±0.005	0.050±0.002	0.050±0.007	0.065±0.005
Tenatoprazol	0.019±0.002	0.020±0.004	0.059±0.006	0.027±0.002	0.049±0.004
Ipriflavona	0.034±0.003	0.025±0.005	0.510±0.056	0.045±0.008	0.014±0.005
Metronidazol	1.300±0.023	1.226 ± 0.125	1.850±0.315	1.630±0.035	1.221±0.023
Albendazol	0.047±0.001	0.037±0.003	0.054±0.005	0.137±0.010	0.277±0.001
Nitazoxanida	0.018±0.005	0.015±0.002	0.017±0.006	0.021±0.007	1.973±0.200

* WB: ATCC 30957; IMSS: aislado clínico de paciente con giardiasis aguda; MTZr y ABZr: cepas con resistencia inducida a metronidazol y albendazol respectivamente; NTZr: aislado clínico resistente a nitazoxanida.

3. CONCLUSIONES

El cribado virtual basado en el ligando, a través de huellas digitales moleculares, permitió obtener candidatos para evaluaciones biológicas que mostraron actividad contra distintas cepas de *G. intestinalis*. Este estudio muestra un ejemplo de aplicación del cribado virtual y en particular de los métodos de similitud molecular en la búsqueda de compuestos bioactivos. Además, teniendo en cuenta que los compuestos encontrados son fármacos que tienen usos no relacionados con el efecto antiprotozoario, es muy interesante seguir explorando su potencial como giardicidas, ya que aún no se conoce su mecanismo o modo de acción y los resultados *in vitro* no garantizan eficacia en estudios *in vivo*.

4. REFERENCIAS

1. Leitsch, D. *Curr. Trop. Med. Rep*. **2015**, *2*, 128e135.
2. Olascoaga-Del Angel, K. S.; Konigsberg-Fainstein, M.; Pérez-Villanueva, J.; López Díaz-Guerrero, N. E. *TIP* **2022**, *25*, 1–17.
3. Pérez-Villanueva, J.; Romo-Mancillas, A.; Hernández-Campos, A.; Yépez-Mulia, L.; Hernández-Luis, F.; Castillo, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 7351–7354.
4. Maggiora, G.; Vogt, M.; Stumpfe, D.; Bajorath, J. *J. Med. Chem.* **2014**, 57 (8), 3186–3204.
5. Prieto-Martínez F. D.; Medina-Franco J. L. *TIP* **2018**, *21*, e201826.
6. Medina-Franco, J. L.; Fernández-de Gortari, E.; Naveja, J. J. Educación Química **2015**, *26*, 180–186.
7. Gaulton, A.; Bellis, L. J.; Bento, A. P.; Chambers, J.; Davies, M.; Hersey, A.; Light, Y.; McGlinchey, S.; Michalovich, D.; Al-Lazikani, B.; Overington, J. P. Nucleic Acids Res. **2011**, *40*, D1100-D1107.
8. Sud, M. *J. Chem. Inf. Model.* **2016**, *56*, 2292–2297.
9. Medina-Franco, J. L.; Martínez-Mayorga, K.; Bender, A.; Marín, R. M.; Giulianotti, M. A.; Pinilla, C.; Houghten, R. A. *J. Chem. Inf. Model.* **2009**, *49*, 477–491.

Escuaraínas como plantillas para la generación de moléculas funcionales: síntesis y caracterización

Eliseo Rosalio López López, Andrés Aguilar-Granda*

Departamento de Química Orgánica. Facultad de Química, UNAM. Circuito Exterior S/N, Coyoacán, Cd. Universitaria, 04510 Ciudad de México, CDMX.
andres.aguilar@quimica.unam.mx

Palabras clave: *escuaraínas, materiales funcionales, NIR*

1. INTRODUCCIÓN

Las moléculas que absorben energía en la región del infrarrojo cercano (NIR por sus siglas en inglés) han atraído considerables interés[1,2] debido a su creciente número de aplicaciones como materiales funcionales en el desarrollo de sensores biológicos, dispositivos optoelectrónicos, incluidos los transistores orgánicos (OFETs),[3] y más recientemente, como celdas orgánicas fotovoltaicas semitransparente (OPVs).[4] Estos últimos deben satisfacer una serie de criterios, incluida una alta densidad óptica en las regiones espectrales solares visibles e infrarrojas cercanas, alta movilidad de carga y una gran longitud de difusión de excitones.[5]

Una de las mejores estrategias para obtener moléculas que presenten absorción de baja energía implica la extensión de su sistema π-conjugado (ya sea mediante grupos arilos o fragmentos donadores de electrones efectivo en heterociclos) con un *bandgap* óptico relativamente estrecho que combinado con su procesabilidad, ligereza y flexibilidad hacen de estas moléculas candidatas a utilizar en una amplia gama de nuevas tecnologías.[6]

En este contexto, las escuaraínas (SQs) se han identificado como plantillas adecuadas para la obtenciónde moléculas orgánicas que presenten absorción en la región del infrarrojo cercano (NIR).[7] La estructura de las escuaraínas contiene atípicamente un anillo central de cuatro miembros con deficiencia de electrones y dos grupos donantes de electrones en una arquitectura donante-aceptor-donante (D-A-D) estabilizada por una estructura zwiteriónica π-conjugada (Figura 1), lo que le confiere una alta estabilidad bajo condiciones ambientales.[8]

Inspirados en lo anterior, el presente proyecto aborda la síntesis y caracterización de escuaraínas simétricas, las cuales se caracterizan por exhibir propiedades fotoluminiscentes con una intensa absorción y emisión en un rango que va desde el visible hasta el infrarrojo cercano, adecuadas para la generación materiales funcionales.

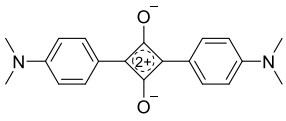
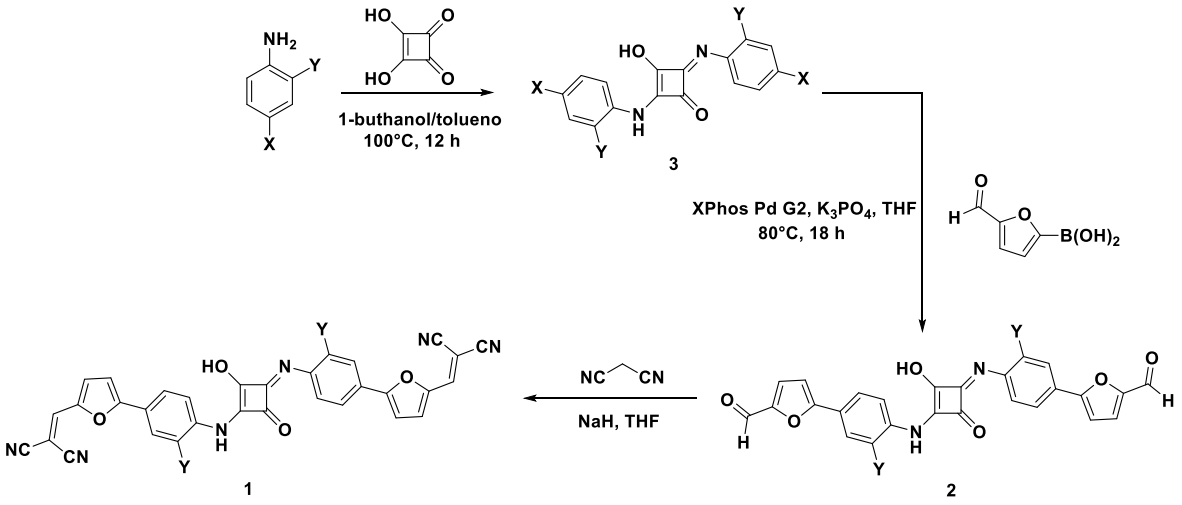


Figura 1. Estructura zwiteriónica general de las moléculas de escuaraína.[8]

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La estructura **1**, como prueba de concepto, se sintetizó a partir de reactivos comerciales a través de reacciones de condensaciones y de acoplamiento cruzado de Suzuki. Como se ilustra en el Esquema 1, el primer paso consistió en una condensación entre ácido escuárico con la 4-bromoanilina correspondiente para obtener el derivado de escuaraína **3** en buenos rendimientos (80-95 %). Con el propósito de extender la conjugación de las moléculas obtenidas, el intermediario **3**, se hizo

reaccionar con el ácido borónico correspondiente mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki generará el intermediario **2**. Como paso final, **1** se obtuvo como producto final mediante una condensación de Knoevenagel entre el intermediario **2** y el malononitrilo en presencia de una base.



Esquema 1. Estrategia de síntesis de tres escuaraínas simétricas.

Las moléculas objetivo se caracterizaron mediante técnicas de RMN ^{1}H, RMN ^{13}C y espectrometría de masas de alta resolución para determinar su identidad y su pureza. Los sólidos resultantes se caracterizarán por FT-IR y determinación de punto de fusión. Actualmente se está iniciado con el estudio de sus propiedades fotofísicas tanto de absorción en emisión tanto en disolución como en el estado sólido.

3. CONCLUSIONES

Mediante reacciones de acoplamiento y química de bloques fue posible la síntesis de derivados de escuaraínas simétricas basadas en un núcleo de escuarilio con potencial aplicación como plantillas para la generación de moléculas funcionales capaces de absorber energía en la región del infrarrojo cercano, las cuales se caracterizan por su potencial aplicación en el desarrollo de dispositivos optoelectrónicos.

4. REFERENCIAS

9. Zou, W.; Zhu, Y.; Gu, C.; Miao, Y.; Wang, S.; Yu, B.; Shen, Y.; Cong, H. *J. Mater.Sci.* **2020**, *55*, 9918–9947.
10. Li, L.; Dong, X.; Li, J.; Wei, J. *Dyes Pigm*. **2020**, *183*, 108756.
11. Ran, H.; Duan, X.; Zheng, R.; Xie, F.; Chen, L.; Zhao, Z.; Han, R.; Lei, Z.; Hu, J.-Y. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**,*12* , 23225–23235.
12. Yang, D.; Sano, T.; Sasabe, H.; Yang, L.; Ohisa, S.; Chen, Y.; Huang, Y.; Kido, J. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 26465–26472.
13. Chen, G.; Sasabe, H.; Wang, Z.; Wang, X.; Hong, Z.; Kido, J.; Yang, Y. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 14661-14666.
14. Bronstein, H.; Nielsen, C. B.; Schroeder, B. C.; McCulloch, I. *Nat. Rev. Chem*. **2020**, *4*, 66–77.
15. Shen, C.-A.; Würthner, F. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 9878-9881.
16. Sreejith, S.; Carol, P.; Chithra, P.; Ajayaghosh, A. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18,* 264–274.

Síntesis de una triazol-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona vía reacciones de multicomponentes tipo Ugi-Zhu

Perla Islas Jácome,[a] David Aguayo Tabares, Alejandro Islas Jácome, Eduardo González Zamora

Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa
[a] permau26@gmail.com

Palabras clave: *MCRs, isonitrilos, microondas, Ugi-Zhu.*

INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos son de gran importancia en farmacoquímica ya que son la base estructural de diversos productos naturales, por ejemplo, la isoindolin-1-ona, la cual es un sistema benzo[*b*]fusionado que se encuentra presente numerosos compuestos con actividad biológica. La pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona por su parte es un aza-análogo de la isoindolin-1-ona, ya que en su estructura se reemplaza el anillo de benceno por una piridina[2]. (**Figura 1**)

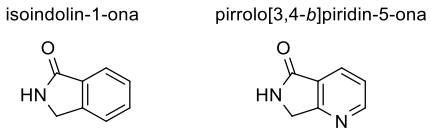


Figura 1. Núcleo de isoindolin-1-ona y pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

El núcleo de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona se encuentra presente en varios productos con propiedades biológicas importantes, por ejemplo, antiepilépticos (**2**)[2], antipsicóticos (**3**)[3], y antihipoglucémicos (**4**)[4], entre otros. (**Figura 2**)

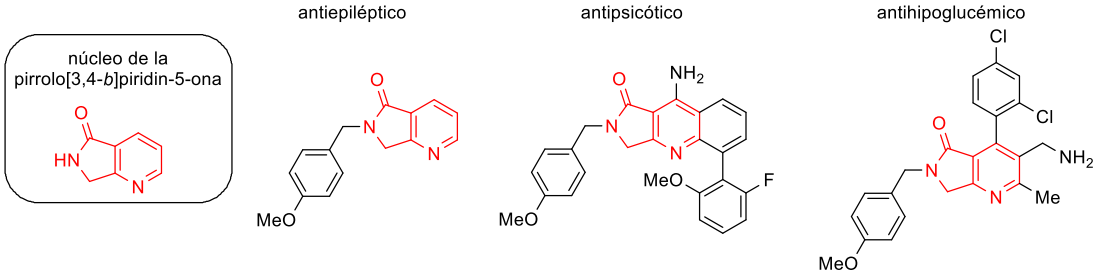


Figura 2. Pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas de interés biológico.

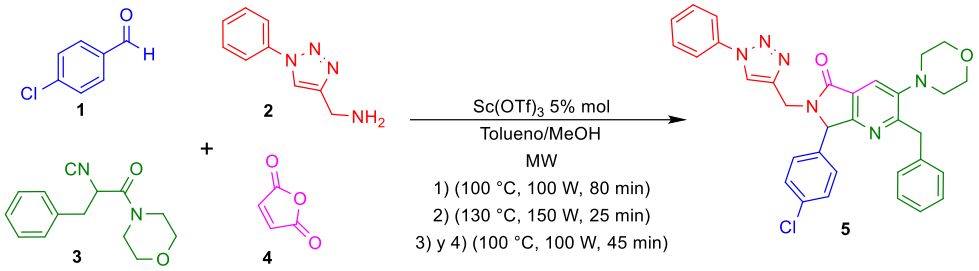
El 1*H*-1,2,3-triazol también es un heterociclo de alto interés en farmacoquímica. De hecho, se ha documentado que la incorporación de este sistema en varios compuestos bioactivos resultó en ventajas como la reducción de la toxicidad y en el aumento de su actividad antipalúdica. [5]

Las reacciones de multicomponentes (MCR, por las siglas en inglés de Multicomponent Reactions) se definen como procesos one-pot en los que tres o más reactivos se combinan de forma secuencial para ensamblar productos estructuralmente complejos que incorporan todos o la mayoría de los átomos presentes en los reactivos de partida.[6] Las MCR son fundamentalmente diferentes a las reacciones de uno y dos componentes; por ejemplo en que son procesos altamente convergentes y en que permiten acceder a una alta complejidad estructural bajo un solo procedimiento experimental. En los últimos años las MCR han demostrado ser de estrategias sintéticas con alto valor agregado debido a que mediante su uso se puede acceder a series de moléculas complejas útiles en varios campos del conocimiento, principalmente en farmacoquímica, ciencia de materiales, agroquímica y óptica.[7]

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis de una triazolo-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona vía Ugi-Zhu

El *p*-cloro benzaldehído (**1**) se hizo reaccionar de forma secuencial y en el mismo reactor con la triazolil-amina **2**, el isonitrilo derivado de la fenilalanina **3** y el anhídrido maleico (**4**) haciendo uso de triflato de escandio (III) como catalizador, microondas como fuente de calentamiento y una mezcla de tolueno y metanol como sistema de disolventes para acceder al compuesto poliheterocíclico híbrido **5** con un rendimiento de 28%. Cabe resaltar que el rendimiento puede parecer bajo, sin embargo, si se considera la complejidad molecular del producto, que solo se requirió de una etapa experimental para su ensamblaje y tan solo 2.5 horas de reacción, el rendimiento resulta ser bastante correcto. Por otro lado, aunque en 2020 Gámez-Montaño y colaboradores describieron la síntesis de moléculas similares vía un proceso de dos etapas MCR / click, el producto **5** fue sintetizado en una sola etapa siguiendo el segundo enfoque de las MCRs en química heterocíclica descrito por Orru y Ruijter,[8] es decir, que mediante una MCR se puede acceder de forma directa a una molécula poliheterocíclica.



Esquema 1. Metodología sintética para acceder al poliheterociclo objetivo **5**.

Para garantizar la identidad de este nuevo producto se caracterizó por sus propiedades fisicoquímicas (factor de retención por cromatografía en capa fina, m.p. y solubilidad), y por sus propiedades espectroscópicas mediante el uso de técnicas como espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) y de Resonancia Magnética Nuclear en una (^{1}H-NMR, ^{13}CNMR) y dos dimensiones (COSY, HSQC y HMBC).
A continuación, se muestran los espectros ^{1}H y ^{13}C RMN del poliheterociclo sintetizado.

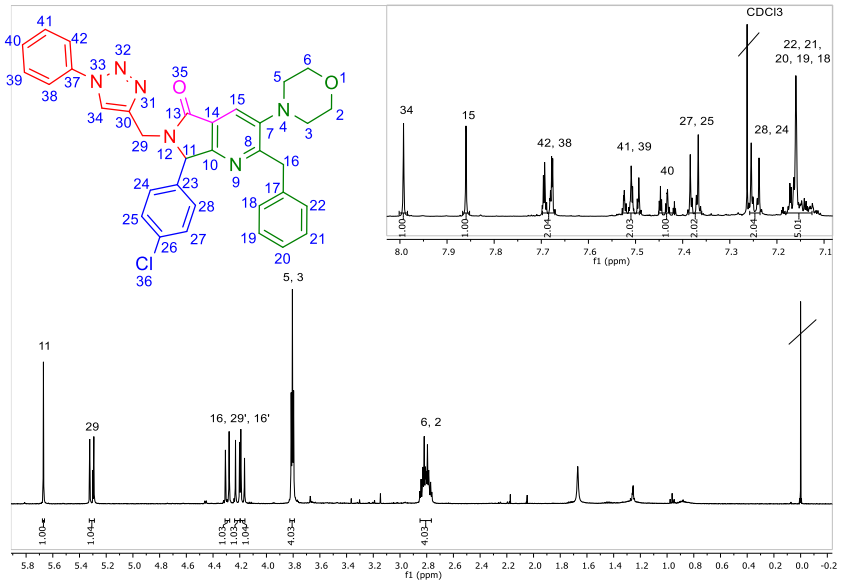


Figura 3. Espectro ^{1}H NMR del poliheterociclo

Producto **5**. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99 (s, 1H, H-34), 7.86 (s, 1H, H-15), 7.68 (m, 2H, H-42,38), 7.51 (m, 2H, H-41,39), 7.44 (m, 1H, H-40), 7.37 (m, 2H, H-27,25), 7.25 (m, 2H, H-28,24), 7.16 (m, 5H, H-22,21,20,19,18), 5.67 (s, 1H, H-11), 5.31 (d, *J* = 15.41 Hz, 1H, H-29), 4.29 (d, *J* = 13.89 Hz, 1H, H-16), 4.22 (d, *J* = 15.31 Hz, 1H, H-29), 4.18 (d, *J* = 13.82 Hz, 1H, H-16), 3.81 (t, *J* = 4.57 Hz, 4H, H-5,3), 2.81 (m, 4H, H-6,2)

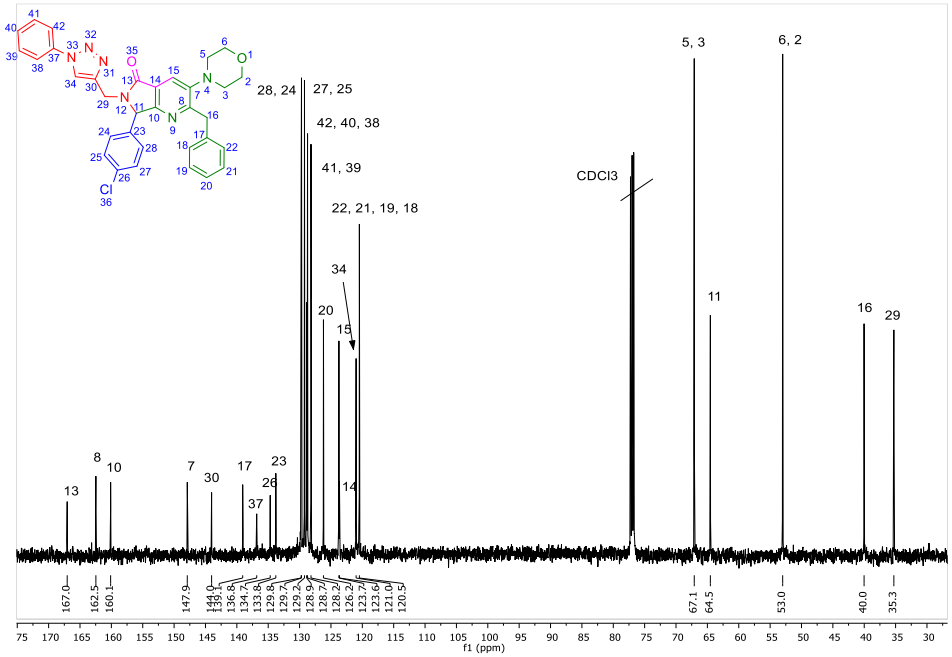


Figura 4. ^{13}C NMR del poliheterociclo objetivo

Producto **5**. ^{13}C-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): d 167.0 (C-13), 162.5 (C-8), 160.1 (C-10), 147.9 (C-7), 144.0 (C-30), 139.1 (C-17), 136.8 (C-37), 134.7 (C-26), 133.8 (C-23), 129.7 (C-28,24), 129.2 (C-27,25), 128.8 (C-42,40,38), 128.2 (C-41,39), 126.2 (C-20), 123.7 (C-15), 123.6 (C-14), 121.0 (C-34), 120.5 (C-22,21,19,18), 67.1 (C-5,3), 64.5 (C-11), 53.0 (C-6,2), 40.0 (C-16), 35.3 (C-29)

CONCLUSIONES

Los resultados preliminares muestran que la metodología de síntesis propuesta permite sintetizar el poliheterociclo objetivo, con rendimiento moderado. Será necesario optimizar las condiciones de reacción variando el sistema de disolventes, la fuente de calentamiento, la concentración, el catalizador, etc. para mejorar el tiempo de reacción, así como el rendimiento.

REFERENCIAS

1. Dömling A.; *Multicomponent Reactions* (J. Zhu, H. Bienayme) Wiley-VCH, Weinheim **2005**, p. 76.
2. Unverferth, K.; Arnold, T.; Lankau, H.-J.; Rostock, A.; Tober, C.; Dost, R.; Rundfeldt, C.; Gasparic, A. From PCT Int. *Appl*. **2002**.
3. Chang, H.-F.; Chapdelaine, M.; Dembofsky, B. T.; Herzog, K. J.; Horchler, C.; Schmiesing, R. J. From PCT Int. *Appl*. **2008**.
4. Devasthale, P.; Wang, Y.; Wang, W.; Fevig, J.; Feng, J.; Wang, A.; Harrity, T.; Egan, D.; Morgan, N.; Cap, M.; Fura, A.; Klei, H. E.; Kish, K.; Weigelt, C.; Sun, L.; Levesque, P.; Moulin, F.; Li, Y.; Zahler, R.; Kirby, M. S.; Hamman, L. G. J. *Med. Chem.* **2013**, 56, 7343–7357.
5. Shchepin, R., Navarathna, D. H., Dumitru, R., Lippold, S., Nickerson, K. W., and Dussaut, P. H. **2008**. *Bioorg. Med. Chem.* 16, 1842–1848
6. Anastas, P., Eghbali, N., *Chem Soc. Rev*. **2010**, 39, 301- 312.
7. Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem.* **2004**, 43(1), 46-58.
8. Rentería-Gómez, A.; Islas-Jácome, A.; ¨harande, S. G.; Vosburg, D.A.; Gámez-Montaño, R. *Front. Chem.* **2019**, *57(31)*, 3496–3500.

Síntesis de tetrazoil-pirrolo [3,4-*b*] piridin-5-onas vía reacciones multicomponentes

Roberto E. Blanco Carapia, Enrique A. Aguilar Rangel, **Perla Islas Jácome**, Alejandro Islas Jácome, Eduardo González Zamora

[a] permau26@gmail.com

[1] Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Av. Ferrocarril San Rafael Atlixco 186, Col. Leyes de Reforma 1A Sección, Iztapalapa, C.P. 09310, Ciudad de México.

Palabras clave: *reacciones multicomponentes, isoindolinona, farmacóforo, tetrazol, Ugi-Zhu, one-pot.*

1. INTRODUCCIÓN

En 1885 el químico sueco J.A. Blandin descubrió que la reacción entre la dicianofenilhidrazina y el ácido nítrico condujo a la formación de un compuesto heterocíclico doblemente insaturado, de cinco miembros, 4 átomos de nitrógeno y un átomo de carbono, tal heterociclo recibió el nombre de tetrazol por parte de su descubridor. [1] Los tetrazoles 1*H*-5-sustituidos (**figura 1a**), resultan muy atractivos en el campo de la medicina, ya que son considerados bioisósteros de los ácidos carboxílicos debido a que poseen un pKa similar (tetrazol 4.5 - 4.9, ácido carboxílico 4.2 - 4.4); además, los nitrógenos del heterociclo eventualmente pueden actuar como centros donadores/aceptores lineales o bifurcados (multicentros) de enlaces de hidrógeno. Finalmente, se ha demostrado que los tetrazoles son al menos 10 veces más lipofílicos en comparación con los ácidos carboxílicos, lo que tiene como consecuencia el que, fármacos que incorporan el farmacóforo de tetrazol se encuentren en mayor concentración en la circulación sistémica, cuando son administrados de manera oral. Datos del banco de fármacos de los Estados Unidos, menciona 43 medicamentos que contienen sistemas tetrazólicos, 23 de ellos han sido aprobados por la FDA, de los cuales se encuentran algunos antihipertensivos, antivirales, antialérgicos, analgésicos, antiinflamatorios, entre otros. [2] (**figura 1b**).

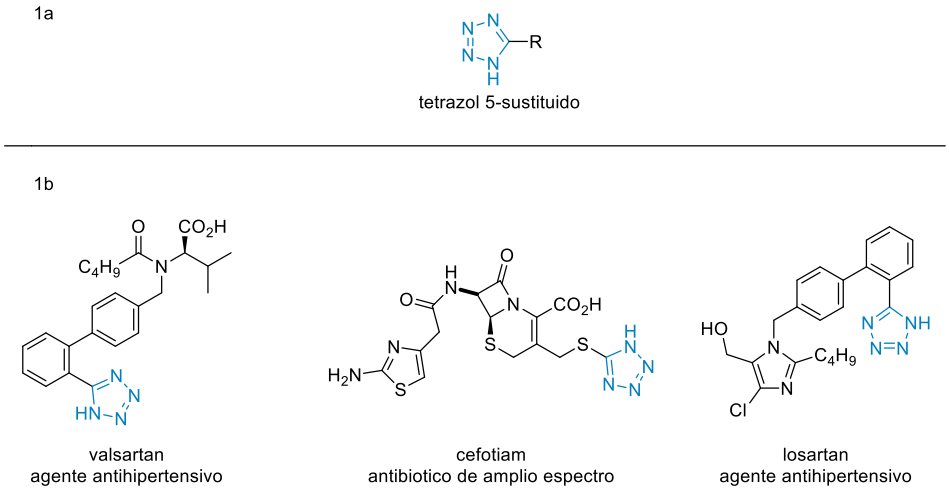
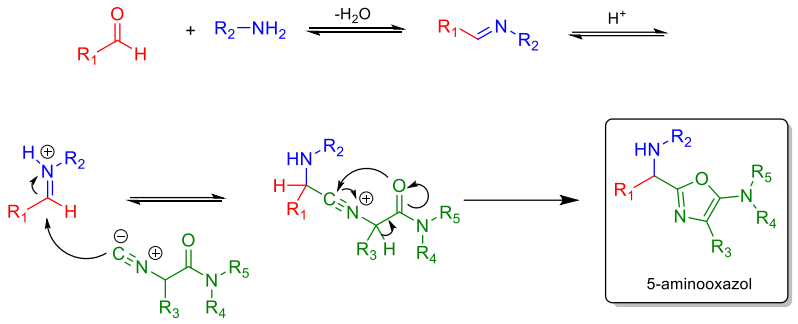


Figura 1. 1a) tetrazol 5-sustituido, 1b) fármacos comerciales.

Por otra parte, la síntesis de poliheterociclos vía reacciones multicomponentes resulta muy atractivo, dado que, debido a la naturaleza de las MCRs, se puede acceder de manera rápida en comparación a la síntesis lineal, a series de compuestos altamente funcionalizados y estructuralmente complejos,

todo esto a partir de tres o más componentes de partida que reaccionan de forma secuencial, resultando en una alta económica atómica, buenos rendimientos y en solo un proceso de purificación.

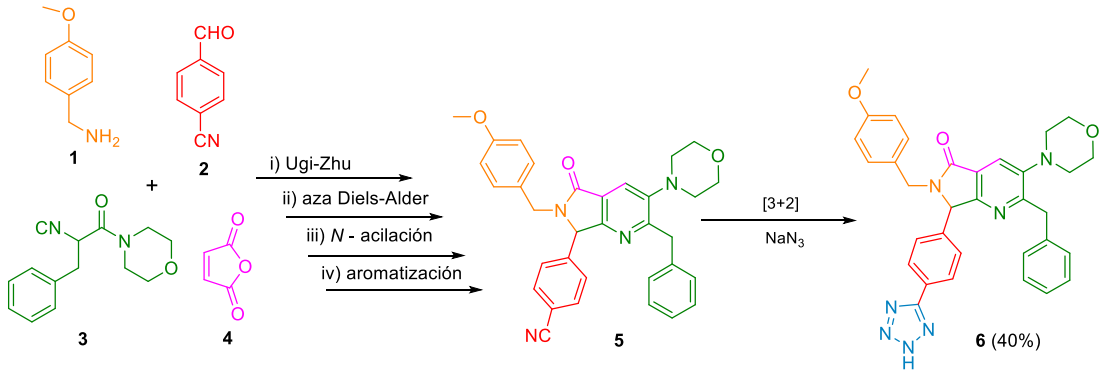
La reacción de Ugi, en su versión de tres componentes, haciendo uso de aldehídos, aminas y como componente isonitrilo, las isocianoacetamidas, es decir, la reacción de Ugi-Zhu,[3] resulta muy atractiva en farmacoquímica, debido a que permiten obtener 5-aminooxazoles polisustituidos en condiciones suaves de reacción, que eventualmente podrían exhibir propiedades farmacológicas contra ciertos agentes infecciosos (**Esquema 1**).



Esquema 1. Mecanismo de la reacción de Ugi-Zhu

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se sintetizó una tetrazoil-pirrolopiridinona, mediante un proceso *one pot*, el cual consistió en una reacción de multicomponentes tipo Ugi-Zhu seguida de un proceso en cascada que comprende una cicloadición *aza* Diels-Alder / *N*-acilación / aromatización, usando como componentes el 4-formilbenzonitrilo, 4-metoxibencilamina, isocianoacetamida sintetizada a partir de fenilalanina racémica en tres etapas: formilación, acoplamiento peptídico con morfolina y deshidratación de Ugi con base en la metodología descrita por Zhu y Bienaymé,[4] y finalmente una ciclo adición [3+2] con azida de sodio, para acceder al compuesto objetivo con un rendimiento global de 40% (**esquema 2**).



Esquema 2. Síntesis de la molécula objetivo **6**

El producto **6** fue caracterizado por sus propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas. La **figura 2** muestra el espectro de RMN de hidrógeno. **^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$)** δ: 8.11 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H-25, H-27), 7.92 (s, 1H, H-15), 7.20 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H-24, H-28), 7.15 - 7.09 (m, 7H, H-18 - H-22, H-31, H-35), 6.82 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-32, H-34), 5.38 (d, 1H, *J* = 14.7 Hz, H-29), 5.27 (s, 1H, H-11),

4.38 (d, 1H, *J* = 13.8 Hz, H-16), 4.13 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz, H-16´), 3.81 - 3.78 (m, 4H, H-2, H-6), 3.78 (s, 3H, H-40), 3.72 (d, 1H, *J* = 14.7 Hz, H-29´), 2.87 - 2.77 (m, 4H, H-3, H-5).

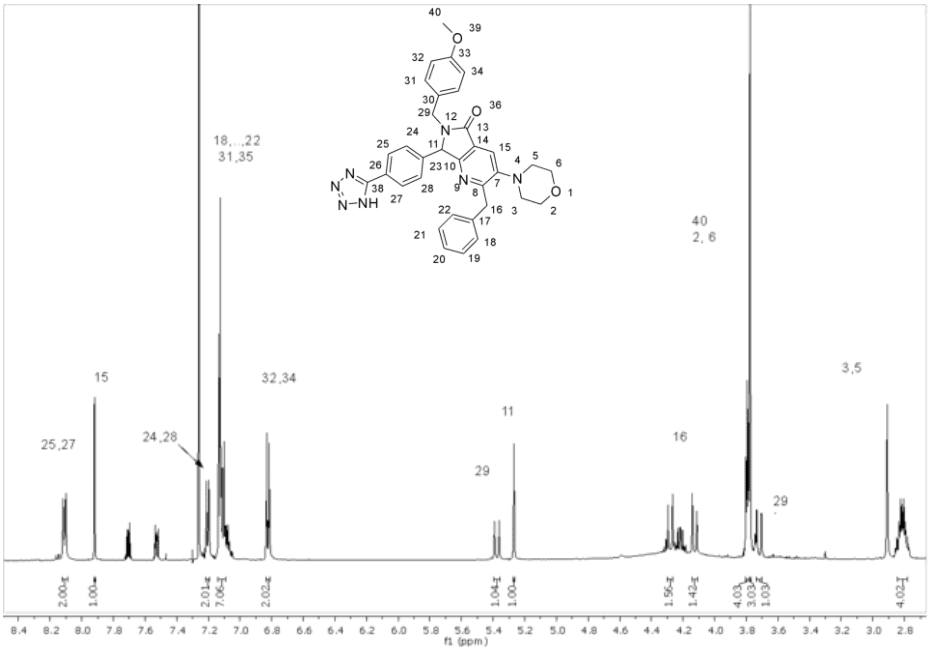


Figura 2. ^{1}H-RMN de tetrazoil-pirrolopiridinona.

3. CONCLUSIONES

De acuerdo con la literatura, se reporta que en el caso de nitrilo aromáticos con grupos electroatractores en la posición *para*, experimentan con mayor facilidad la cicloadición por parte de una fuente de azida para dar lugar al heterociclo de tetrazol 5 sustituido; en el caso de la molécula sintetizada, el grupo directamente unido a la posición *para* del fragmento de benzonitrilo, corresponde a un grupo metino que forma parte de la lactama fusionada con la piridina, por lo que la cicloadición no estuvo favorecida. Sin embargo, se logró sintetizar el compuesto objetivo con un rendimiento moderado, a pesar también del laborioso *work-up* para poder alisarlo. La molécula es considerada un híbrido farmacofórico que eventualmente podría ser utilizada para evaluar su potencial farmacológico contra algunas líneas celulares de cáncer y por sus propiedades antivirales contra Dengue.

4. REFERENCIAS

1. Bladin, J. A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1885**, *18*, 1544.

2. Wishart, D. S. DrugBank: A Comprehensive Resource for in Silico Drug Discovery and Exploration. *Nucleic Acids Res*. **2006**, *34*, D668–D672.

3. Sun X., Janvier P., Zhao G., Bienaymé H., Zhu J. *Org. Lett.* 2001, 3, 6, 877-880.

4. Fayol A., Housseman C., Xiaowen S., Janvier P., Bienaymé H., Zhu J. *Synthesis,* **2005**, *1*, 161-165.

Acoplamiento molecular, síntesis y evaluación citotóxica de aminas derivadas de combretastatina A-4

Diana Monserrat Roldán Marchán[a], Karen Rodríguez Villar[b], Francisco Cortes Benítez[b], Félix Matadamas Martínez[b], Juan Francisco Palacios Espinosa[b], Olivia Soria Arteche[b], Jaime Pérez-Villanueva[b]

[a]Maestría en Ciencias Farmacéuticas, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco (UAM-X). Email (Diana M. Roldán Marchán): dianarolmar@hotmail.com

[b]Departamento de Sistemas Biológicos, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM-X.

Palabras clave: *Combretastatina, acoplamiento molecular, actividad citótoxica.*

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un grave problema de salud pública, siendo la segunda causa de muerte en el mundo, con casi 10 millones de decesos en el 2020 y una de las principales casusas de muerte en México.[1,2,3] El cáncer engloba un grupo de enfermedades donde tienen en común un crecimiento y división incontrolada de las células, así como la capacidad de invadir otros tejidos, debido a una falla en el mecanismo de su proliferación y adhesión.[1] Los tratamientos más comunes contra el cáncer incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal y terapia dirigida; sin embargo, los fármacos quimioterapéuticos existentes generan efectos adversos como neurotoxicidad, emesis, nefrotoxicidad.[4] Es de gran importancia la búsqueda de nuevas moléculas con actividad anticancerosa con óptimas propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas, farmacodinámicas y con menos efectos adversos. Así como continuar con la búsqueda de agentes quimioterapéuticos que actúen sobre los microtúbulos formados por α y β tubulina (α/βT), uno de los blancos mayormente estudiados en las últimas décadas.[5] En el presente trabajo se diseñaron nuevos compuestos a partir características estructurales presentes en la combretastatina A-4 integradas sobre aminas terciarias. Los compuestos fueron evaluados *in silico* empleando métodos computacionales contra la tubulina como diana terapéutica. Además, se describe la síntesis, caracterización estructural y la evaluación biológica de una serie representativa de seis compuestos diseñados.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En nuestro grupo de trabajo se sintetizo recientemente el compuesto **JPINAPP09**, a partir de la estructura de la combretastatina A4 (**CA-4**), el cual presentó actividad citotóxica contra células de cáncer cervicouterino (HeLa), de pulmón (SK-LU-1) y leucemia (K562).[6] Tomado estos derivados como punto de partida, se propuso una nueva serie de aminas que simplifican la estructura del compuesto de referencia, pero conservan algunas de sus características estructurales. Los compuestos diseñados se sometieron a estudios de acoplamiento molecular empleando los programas *AutoDock Vina, AutoDock v4.2 y GOLD* sobre la interfaz de la α/β tubulina con la finalidad de predecir su afinidad e interacciones sobre el sitio de unión de **CA-4**. Algunos de los derivados propuestos se unieron en el sitio de interés con energías de unión similares o mejores que el compuesto de referencia **CA-4**. Los resultados de acoplamiento molecular para los mejores compuestos diseñados y sus estructuras se muestran en la Tabla 1 y en la Figura 1 respectivamente. Así mismo se hizo una comparación con las interacciones reportadas con la **CA-4**, para la que se han identificado 17 interacciones de importancia, en su mayoría se observan interacciones de tipo hidrofóbicas e interacciones de Van der Waals (Tabla 1).

Tabla 1. Energías de unión y número de interacciones para los compuestos.

Clave	Autodock Vina ΔG (kcal/mol)	Inter.*	Autodock 4.2 ΔG (kcal/mol)	Inter.	GOLD ChemPLP	Inter.
CA-4	-7.70 (RMSD = 0.949)	13	-8.02 (RMSD = 0.875)	12	70.45 (RMSD = 0.725)	13
DMR0	-8.50	6	-8.39	7	74.28	6
DMR1	-7.9	12	-8.70	10	72.32	11
DMR2	-8.8	11	-9.13	11	79.30	12
DMR8	-8.5	12	-9.25	12	79.57	12
DMR10	-8.2	13	-8.62	11	84.43	12
DMR12	-8.5	8	-8.42	8	77.52	9

*Interacciones comunes de **CA-4**.

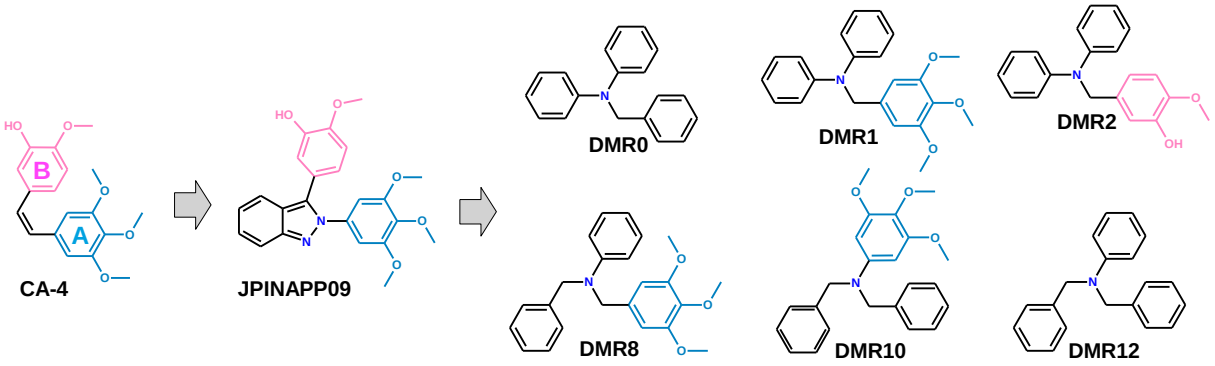
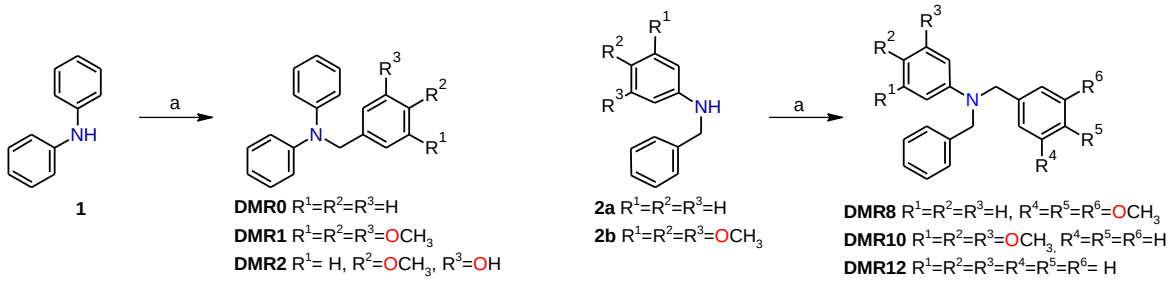


Figura 16. Estructura de aminas terciarias derivadas de **CA-4** y **JPINAPP09.**

Las aminas terciarias se obtuvieron mediante la formación del anión de la amina y posteriormente una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular con el correspondiente halogenuro de bencilo. Los procedimientos generales para la preparación de los productos se describen en el Esquema 1. Las seis aminas terciarias se prepararon por síntesis convencional con rendimientos que van de muy buenos a regulares, además todos los compuestos se lograron caracterizar mediante RMN de ^{1}H y ^{13}C.



Esquema 1. Síntesis de los compuestos **DMR0**–**2**, **DMR8, DMR10** y **DMR12**. Reactivos y condiciones: a) NaH, DMF, bromuro o cloruro de bencilo apropiadamente sustituido.

Para los compuestos **DMR0–2**, **DMR8**, **DMR10** y **DRM12**, se realizó la determinación de actividad citotóxica mediante el ensayo de sulforrodamina B empleando **CA-4** como referencia sobre la línea celular HeLa. Se determinó el porcentaje de inhibición de la proliferación celular, los resultados de las CI_{50} (μM) se expresan como el promedio de tres réplicas ± desviación estándar media y los datos se presentan en la Tabla 2. Los resultados obtenidos muestran que los compuestos tienen baja actividad, solo **DMR10** y **DMR12** mostraron actividad menor a 100 μM. Es importante mencionar que para los seis compuestos probados frente a la línea celular HeLa, se observó que el orden de mayor a menor citotoxicidad fue **DMR10** > **DMR12** > **DMR1** > **DMR8** > **DMR0** > **DMR2** con valor de CI_{50} de: 91, 92, 103, 109, 114 y 152 μM, respectivamente. En el análisis SAR se observó que es importante la presencia del grupo trimetoxifenil unido directamente al heteroátomo (N) como en los compuestos

DMR10 y **DMR12**, donde incrementa ligeramente la actividad citotóxica. Además, se observó que dos sustituyentes bencilo producen mejores resultados que uno solo.

Tabla 2. Datos de CI_{50} (µM±DE) para los compuestos **DMR0–2**, **DMR8**, **DMR10** y **DRM12**.

Compuesto	DMR0	DMR1	DMR2	DMR8	DMR10	DMR12	CA-4
HeLa	114±7.1	103±3.2	152±8.6	109±8.2	91±5.3	92±2.6	0.01±0.0013

El análisis al microscopio de **DMR0**, **DMR1**, **DMR10** y **DMR12** mostró la presencia de células ligeramente redondeadas, diferentes a las células poligonales características de las células HeLa sin tratamiento, además se observa la disminución de la monocapa de células, esto a una concentración de 100 µM, concentración cercana a su correspondiente CI_{50}. Para los compuestos **DMR2** y **DMR8**, los cuales no indujeron cambios morfológicos, se observan células poligonales en forma de monocapa.

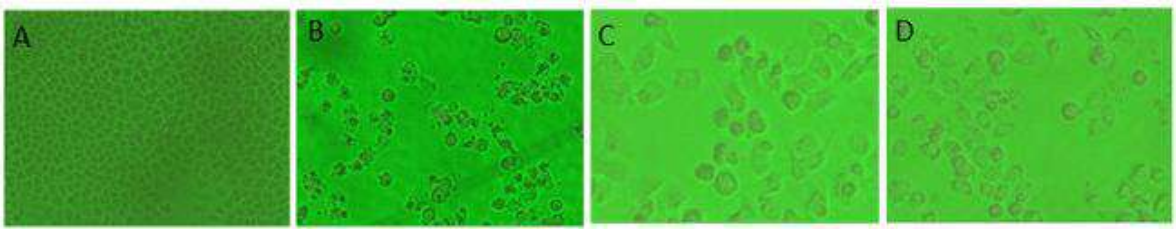


Figura 2. Microfotografias de células HeLa con y sin tratamiento: A) células sin tratamiento; B) células tratadas con CA-4 a 0.05 µM; C) células tratadas con **DMR10** a 100 µM; D) células tratadas con **DMR12** a 100 µM.

3. CONCLUSIONES

Se logró establecer una metodología eficiente para la síntesis de seis aminas terciarias derivadas de **CA-4**. Se evaluó la actividad citotóxica de los seis compuestos sobre la línea celular HeLa encontrado dos compuestos con actividad moderada (CI_{50}<100 µM), sin embargo, no se obtuvieron compuestos con una mayor potencia que la **CA-4**. Se observó que los compuestos **DMR0**, **DMR1**, **DMR10** y **DMR12** inducen cambios morfológicos en células HeLa. Los compuestos más interesantes fueron **DMR10** y **DMR12** y serán la base para el diseño y la síntesis de nuevos compuestos.

4. REFERENCIAS

1. WHO. Mexico: WHO statistical profile. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer (acceso Mar 27, **2022**).
2. INEGI. Estadísticas del día mundial contra el cáncer 4 febrero **2021**.
3. INEGI. Estadística de defunciones registradas de enero a junio **2021**. https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-cha-epidemiological-calendar.pdf (accessed Mar 27, **2022**).
4. Vanneman, M.; Dranoff, G. *Nat. Rev. Cancer* **2012**, *12* (4), 237–251.
5. Steinmetz, M. O.; Prota, A. E. *Trends Cell Biol.* **2018**, *28* (10), 776–792.
6. Pérez-Villanueva, J.; Matadamas-Martínez, F.; Yépez-Mulia, L.; Pérez-Koldenkova, V.; Leyte-Lugo, M.; Rodríguez-Villar, K.; Cortés-Benítez, F.; Macías-Jiménez, A. P.; González-Sánchez, I.; Romero-Velásquez, A.; Palacios-Espinosa, J. F.; Soria-Arteche, O. *Pharmaceuticals* **2021**, *14*, 815.

Estudio de la reacción entre *O*-acilcetoximas y compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos

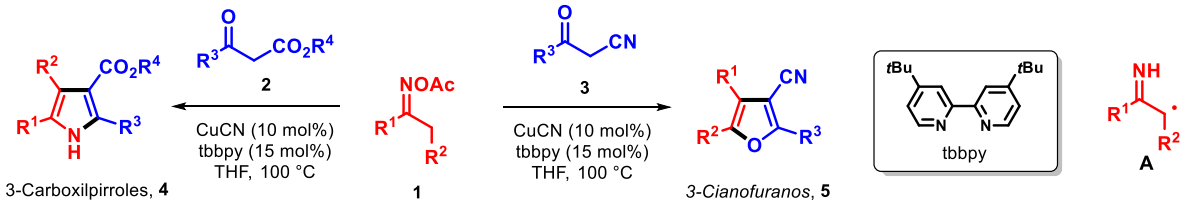
Arturo Mejía Galindo, Rubén O. Torres-Ochoa

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, CDMX, 05510, México. Correo: arturomgalindo@hotmail.com

Palabras clave: *ésteres de oximas, hidrobenzofuranonas, dicetonas, cobre, catálisis*

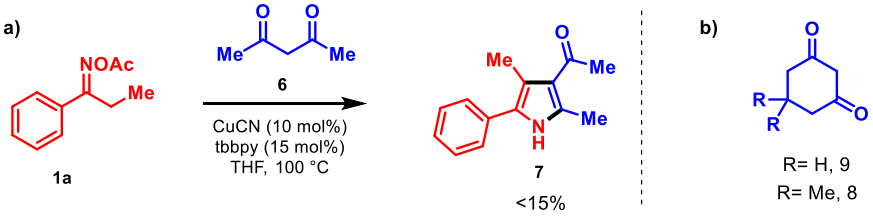
1. INTRODUCCIÓN

Los ésteres de oximas (**1**) son bloques de construcción versátiles empleados para una gran variedad de reacciones en síntesis orgánica.[1] Este grupo de sustratos puede activarse eficazmente por metales de transición en condiciones suaves con quimio- y regioselectividad, siendo uno de ellos el cobre,[2] quien ha dado lugar a la formación de distintas clases de heterociclos importantes en Química Medicinal.[3] Recientemente, nuestro grupo de trabajo ha estudiado la reacción entre este tipo de sustratos con β-cetoésteres **2** y β-cetonitrilos **3** (Esquema 1).[4] Dicho procedimiento, además de ser útil para preparar pirroles (**4**) y furanos (**5**), demostró que es factible acceder a otros heterociclos más allá de piridinas, quienes eran los productos que normalmente se generan de acuerdo con los reportes previos.[5] Se estableció que la divergencia de la reacción desarrollada depende del compuesto de metileno activo que se utilice, esto a pesar de que ambos procesos tienen como intermediario clave un radical α-iminilo (**A**).



Esquema 1 Síntesis divergente de pirroles y furanos a partir de ésteres de oxima y β-cetoésteres/nitrilos.

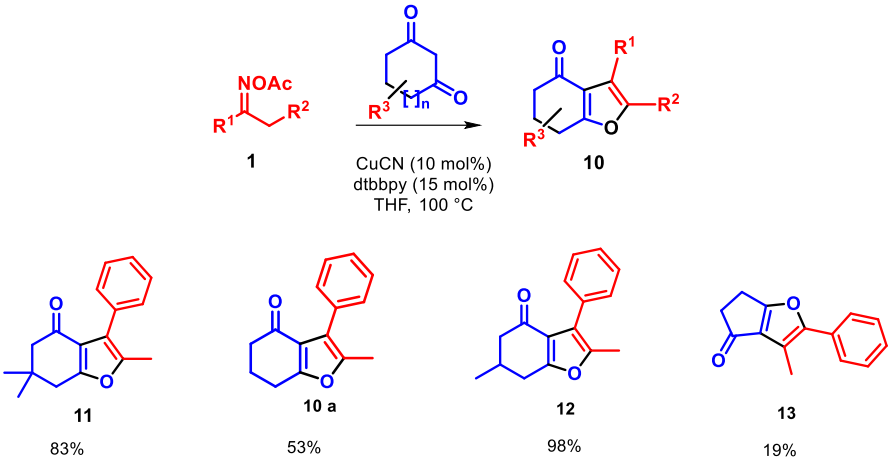
Durante el desarrollo de esa investigación, se observó que 1,3-dicetonas, como la acetilacetona (**6**), no son componentes útiles, ya que solo conducen al producto de interés **7** en rendimientos menores al 15% (Esquema 2a). Esta falta de reactividad puede ser debida a la capacidad que tiene este tipo las dicetonas de quelatar metales, lo cual podría afectar el desempeño del catalizador. Para corroborar dicha hipótesis, es necesario evaluar otros compuestos 1,3-dicarbonílicos que no quelaten al cobre, tal como ocurriría con la dimedona **8** o la ciclohexan-1,3-diona **9** (Esquema 2b).



Esquema 2 Reacción entre una 1,3-dicetona lineal con una *O*-acilcetoxima.

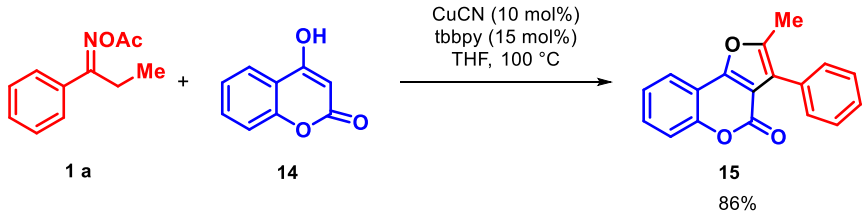
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se prepararon algunos ésteres de oxima **1** a partir de las respectivas cetonas. Estos sustratos se hicieron reaccionar con 1,3-dicetonas cíclicas en presencia de un catalizador metálico (CuCN) y un ligante bidentado (dtbbpy), logrando así la síntesis de furanos fusionados en rendimientos variados (Esquema 3).



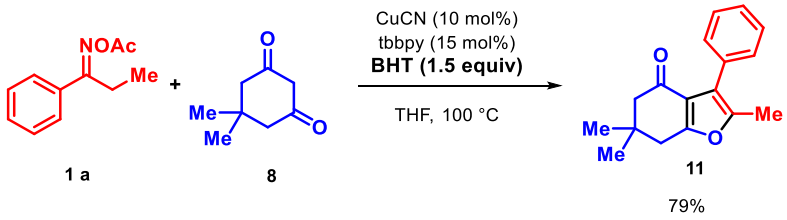
Esquema 3. Reacción general de síntesis de los furanos fusionados.

La misma reacción pudo ser aplicada a compuestos similares a las dicetonas, como lo es la 4-hidroxicumarina **14** , quien al reaccionar con **1a** generó el producto de interés en un rendimiento excelente (Esquema 4).



Esquema 4 Reacción entre una o-aciloxima y la hidroxilcumarina

Estudios mecanísticos demostraron que la reacción no es afectada por la adición de 1.5 equivalentes del atrapador de radicales butilhidroxitolueno (BHT), lo cual indica que el mecanismo procede por una ruta que no involucra este tipo de intermediarios, contrario a lo que se describió anteriormente en una reacción similar.[6]



Esquema 5 Estudio del efecto del BHT en la reacción.

3. CONCLUSIONES

Se logró sintetizar un grupo de furanos fusionados a partir de la reacción entre XXX y XXX mediada por un catalizador de cobre. Los productos fueron obtenidos en rendimientos variados, observándose que la presencia de grupos electroatractores en la posición “meta” o “para” del anillo aromático afecta de manera notable el resultado. Finalmente, se demostró que el mecanismo de reacción no se da por una vía radicalaria debido a que la transformación no se inhibió por la presencia de moléculas interceptoras de este tipo de especies.

4. REFERENCIAS

[1] a) Bolotin, D.; Bokach, N. A.; Demakova, M. Ya.; Kukushkin, V. Yu. Chem. Rev. **2017**, 117, 13039; b) Rykaczewski, K. A.; Wearing, E. R.; Blackmun, D. E.; Schindler, C. S. Nat. Synth. **2022**, 1, 24.
[2] (a) Zheng, Y.-N.; Zheng, H.; Li, T.; Wei, W.-T. ChemSusChem **2021**, 14, 534; (b) Lei, L.; Li, C.; Mo, D. Chin. J. Org. Chem. **2019**, 39, 2989.
[3] (a) C. Chen, J. Zhao, X. Shi, L. Liu, Y.-P. Zhu, W. Sun and B. Zhu, Org. Chem. Front., **2020**, 7, 1948; (b) N. A. Bokach, D. S. Bolotin and V. Y. Kukushkin, ed. A. M. M. M. F. Phillips, Wiley, Hoboken, 1st edn, **2020**, ch. 16, pp. 501-532; (c) J. C. Walton, , Molecules, **2016**, 21, 660
[4] W. E. Almaraz-Ortiz, A. Ramos Orea, O. F. Casadiego Díaz, A. Reyes-Salgado, A. Mejía Galindo, R. O. Torres-Ochoa, enviado
[5] (a) H. Jiang, J. Yang, X. Tang and W. Wu, , J. Org. Chem., **2016**, 81, 2053; (b) L. Zhang, J. Duan, G. Xu, X. Ding, Y. Mao, B. Rong, N. Zhu, Z. Fang, Z. Li and K. Guo, , J. Org. Chem., **2020**, 85, 2532; (c) B. Rong, G. Xu, H. Yan, S. Zhang, Q. Wu, N. Zhu, Z. Fang, J. Duan and K. Guo, , Org. Chem. Front., **2021**, 8, 2939.
[6] Org. Biomol. Chem., **2018**, 16, 5086-5089; (b) M. He, Z. Yan, W. Wang. F. Zhu and S. Li,, Tetrahedron Lett., **2018**, 59, 3706; (c) Q. T. Pham, P. Q. Le, H. V. Dang, H. Q. Ha, H. T. D. Nguyen, T. Truong and T. M. Le, , RSC Adv., **2020**, 10, 44332.

Furanoeremofilanos y su actividad nematicida en *Meloidogine icognita* y *Nacobbus aberrans*

Reyna Zeferino-Díaz[a], Raúl Velasco-Azorsa[a], Heraclio López-Ruiz[a], Susana Rojas-Lima[a], Ignacio Cid del Prado-Vera[b], Raquel Alatorre-Rosas[b], Eleuterio Burgueño-Tapia[c], J Martín Torres-Valencia[a]

[a] Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Mineral de la Reforma, México.
[b] Instituto de Fitosanidad, Colegio de Postgraduados, Texcoco, México.
[c] Departamento de Química Orgánica, ENCB, IPN, Ciudad de México, México
reyna_zeferino@uaeh.edu.mx; jmartin@uaeh.edu.mx

Palabras clave: *furanoeremofilanos, aislamiento, síntesis, actividad nematicida*

1. INTRODUCCIÓN

Meloidogyne incognita y *Nacobbus aberrans* son nematodos agalladores de raíz que afectan a diversos tipos de cultivos, éstas especies se encuentran distribuidas en gran parte de América y Europa ocasionando pérdidas económicas en diversos cultivos importantes como el tomate, frijol y papa.[1-3] Por lo tanto, se requieren nuevas estrategias para el control de nematodos que parasitan a varios cultivos. En este sentido, diversas investigaciones sugieren el uso de productos naturales y sus derivados como alternativa para el control de nematodos.[4-6] Algunas clases de metabolitos secundarios, particularmente aldehídos y cetonas como furfural, benzaldehído, *p*-anisaldehído, *trans*-cinamaldehído y el monoterpeno (*R*)-(+)-pulegona exhibieron alta actividad nematicida.[5] Además, ciertos ácidos benzoicos han mostrado importante actividad frente a *M. incognita*.[7–9] Especies de *Senecio* producen alcaloides de pirrolizidina y sesquiterpenos de tipo eremofilano. Estos eremofilanos tienen el potencial de producir químicos defensivos ya que los protegen contra insectos herbívoros, hongos fitopatógenos y tienen actividad citotóxica.[10] *Senecio sinuatus* Gilib es una especie nativa de México que produce de manera abundante 3*β*-angeloxi-6*β*-hidroxifuranoeremofil-1(10)-eno (**1**)[11] (Figura 1). Este metabolito secundario contiene el residuo de furano de furfural en su estructura y se sitúa principalmente en sus raíces donde pudiera tener efecto protector.

En este trabajo se reporta la actividad nematicida *in vitro* del extracto hexánico de la raíz de *Senecio sinuatos* y del producto natural **1** contra *M. incognita* y *N. aberrans*. Además se sintetizaron y caracterizaron los nuevos ésteres **3**–**9** formados por la esterificación del 3*β*,6*β*-dihidroxifuranoeremofil-1(10)-eno (**2**), obtenido por la hidrolisis alcalina de **1**, con anhídrido acético **(3a**), ácido benzoico (**4a**), ácido 2-nitrobenzoico (**5a**), ácido 2-bromobenzoico (**6a**), ácido 4-nitrobenzoico (**7a**), ácido 4-bromobenzoico (**8a**) y ácido 4-metoxibenzoico (**9a**) (Figura 1). La actividad nematicida de los compuestos **2**–**9** se evalúo en el mismo modelo biológico y se comparó contra los ácidos benzoicos libres.

1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La hidrólisis alcalina del producto natural **1**, aislado como se describe,[11] permitió la obtención del diol **2** en un 69% de rendimiento. El tratamiento de **2** con anhídrido acético produjo el derivado 3,6-diacetilado **3** con un rendimiento del 77%, mientras que la reacción de **2** con ácido benzoico (**4a**), ácido 2-nitrobenzoico (**5a**), ácido 2-bromobenzoico (**6a**), 4-nitrobenzoico (**7a**), ácido 4-bromobenzoico (**8a**) y ácido 4-metoxibenzoico (**9a**), bajo condiciones de esterificación Steglich[12] y usando un reactor de microondas, condujo a los ésteres de **4**–**9** (Figura 1) con rendimientos del 15–40%. Salvo en **3**, se formó el monoéster en C-3 pero no el C-6. Tampoco se observó la

formación de diésteres. Todos los compuestos se caracterizaron mediante sus datos físicos y espectroscópicos, incluyendo RMN de ^{1}H y de ^{13}C en 1D y 2D.

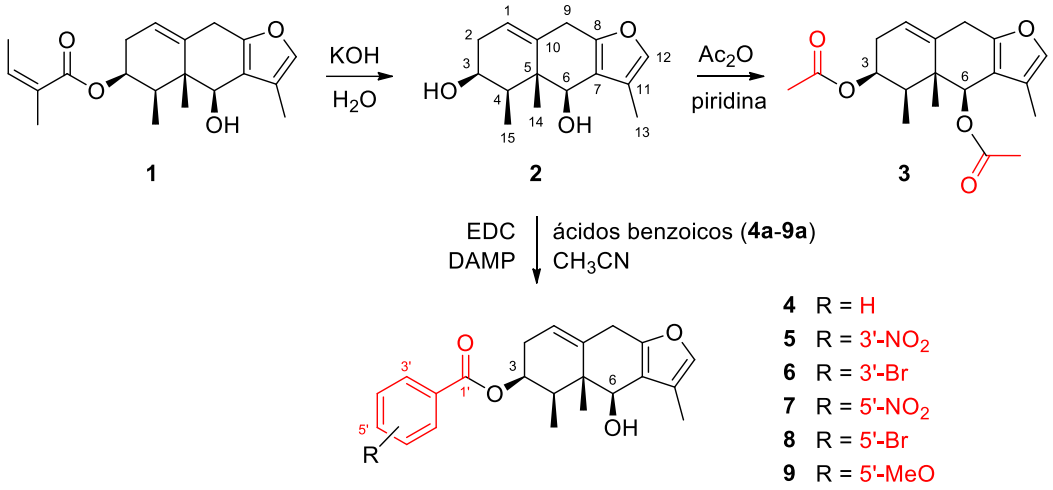


Figura 1. Estructura química del compuesto natural **1** y síntesis de los derivados **2**–**9**.

La actividad nematicida del extracto hexánico de las raíces de *S. sinuatos* y de los compuestos **1**–**9** se evaluó en ensayos *in vitro* contra juveniles de segundo estadio (J2) de *M. incognita* y *N. aberrans* y se comparó con la actividad mostrada por el ácidos benzoicos libres **4a**–**9a**, usando como control positivo el Fluopiram. En la Tabla 1 se muestra la actividad contra *N. aberrans*.

	Inmobilidad (%)			
Muestra	1 µg/mL	10 µg/mL	100 µg/mL	1000 µg/mL
extracto	*3.28 ± 1.60 yz	6.55 ± 3.52 wxy	26.78 ± 9.19 hij	36.33 ±13.67 def
1	*2.67 ± 2.06 yz	8.62 ± 0.87 uvw	25.01 ± 3.31 jkl	28.00 ± 3.77 hij
2	*0.67 ± 1.63 z	*8.00 ± 0.15 vwx	*15.24 ± 1.55 rst	*22.31 ± 5.15 nop
3	*2.67 ± 4.13 xyz	12.11 ± 13.36 vwx	18.98 ± 3.58 pqr	19.23 ± 4.84 qrs
4	*2.67 ± 2.06 xyz	14.56 ± 3.63 rst	26.12 ±2.66 ijk	29.08 ± 3.42 hij
5	9.80 ± 1.57 rst	22.67 ± 7.54 mno	32.19 ± 2.86 fgh	42.00 ± 0.94 cd
6	9.33 ± 2.06 tuv	19.21 ± 0.76 uvw	20.19 ± 10.25 qrs	40.38 ± 3.23 ghi
7	*2.67 ± 2.06 uwx	6.67 ± 9.43 opq	13.96 ± 11.87 hij	30.73± 3.41 cde
8	10.67 ± 3.26 rst	23.69 ± 0.44 jkl	34.20 ± 0.66 defg	44.67 ± 0.94 c
9	10.67 ± 4.84 stu	18.55 ± 0.56 qrs	26.14 ± 4.92 ijk	34.89 ± 2.20 efg
4a	—[a] z	4.06 ± 5.74 z	6.84 ± 7.79 xyz	12.67 ± 8.49 stu
5a	—[a] z	—[a] z	3.36 ± 0.98 z	5.39 ± 1.96 wxy
6a	—[a]	—[a] z	*1.39 ± 1.97 z	6.00 ± 2.83 uvw
7a	*0.67 ± 1.63 z	*0.67 ± 0.94 z	*2.67 ± 1.89 z	4.72 ± 0.86 wxy
8a	—[a] z	—[a] z	*2.00 ± 2.83 z	7.33 ± 4.71 wxy
9a	—[a] z	—[a] z	4.00 ± 1.89 z	10.67 ± 7.54 uvw
Control	—[a] z	—[a] z	—[a] z	0.67 ±0. 94 z
Fluopiram	23.33 ± 5.88 hij	80.66 ± 8.16 b	99.35 ± 1.57 a	100 ± 0.0 a
—[a] no observado (0.0 %). Letras distintas o grupos de letras diferentes significa diferencia significativa (intervalo de confianza = 95% y α= 0.05). *nematostático.				

Tabla 1. Porcentaje de inmovilidad del extracto hexánico y de los 1–9 y 4a–9a contra J2 de *N. aberrans* a las 72 h.

En general, los ésteres presentaron mejor actividad que los ácidos benzoicos y los compuestos tuvieron mejor actividad contra *N. aberrans* que *M. incognita*. El extracto y los compuestos **1**–**8**, así como los ácidos **4a**–**6a** mostraron actividad nematostática contra *M. incognita* a 10 mg/mL, y sólo **2** fue nematostático a todas las concentraciones ensayadas. La mejor actividad se observó con el

éster *p*-bromobenzoato (**8**), seguido por el éster *o*-nitrobenzoato (**5**). Al parecer, un grupo electroactractor incrementa la actividad, mientras que uno electrodonador (éster *p*-metoxibenzoico (**9**), disminuye el efecto.

2. CONCLUSIONES

Ésteres formados por 3*β*,6*β*-dihidroxifuranoeremofil-1(10)-eno y ácidos benzoicos *orto*- o *para*-sustituidos que contienen grupos aceptores de electrones presentaron, *in vitro*, importante actividad nematicida contra *N. aberrans* y menor contra *M. incognita*. Estos compuestos pueden potencialmente servir como un modelo para el desarrollo de nuevos agentes nematicidas orgánicos.

3. REFERENCIAS

152. Castagnone-Sereno, P.; Danchin, E. G.; Perfus-Barbeoch, L.; Abad, P. *Annu. Rev. Phytopathol* ***2013***, *51*, 203-220.
153. Jones, J. T.; Haegeman, A.; Danchin, E. G.; Gaur, H. S.; Helder, J.; Jones, M. G.; Perry, R. N. *Mol. Plant Pathol.* **2013**, 14(9), 946-961.
154. Manzanilla-López, R. H.; Costilla, M. A.; Doucet, M.; Franco, J.; Inserra, R. N.; Lehman, P. S.; Evans, K.. *Nematropica* **2002**, 149-228.
155. Singh, S. K.; Hodda, M.; Ash, G. J. *Eppo Bull.* **2013**, 43(2), 334-374.
156. Ntalli, N. G.; Caboni, P. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, 60(40), 9929-9940.
157. Cantrell, C. L.: Dayan, F. E.; Duke, S. O. (2012). *J. Nat. Prod.* **2012**, 75(6), 1231-1242.
158. Seo, D. J.; Kim, K. Y.; Park, R. D.; Kim, D. H.; Han, Y. S.; Kim, T. H.; Jung, W. J. *Microb. Pathog*. **2013**, 59, 52-59.
159. Maheshwari, D. K.; Anwar, M. *J Phytopathol* **1990**, 129(2), 159-164.
160. Mahajan, R.; Singh, P.; Bajaj, K. L. *J. Nematol.* **1985**, 8(2), 161-164.
161. Portero, A. G.; González-Coloma, A.; Reina, M.; Díaz, C. E. *Phytochem. Rev.* **2012**, 11(4), 391-403.
162. Burgueño-Tapia, E.; López-Escobedo, S.; González-Ledesma, M.; Joseph-Nathan, P. *Magn Reson Chem.* **2007**, 45(6), 457-462.
163. Lutjen, A. B.; Quirk, M. A.; Barbera, A. M.; Kolonko, E. M. *Bioorg Med Chem.* **2018**, 26(19), 5291-5298.

Evaluación *in silico* de la quimioteca N015 sobre la enzima PARP1 por acoplamiento molecular

Gabriela Karen Reyes Arteaga[a], **Karen Rodríguez Villar**[a], Francisco Cortés Benítez[a], Juan Francisco Palacios Espinosa[a], Olivia Soria Arteche[a], Jaime Pérez Villanueva[a].

[a]Departamento de Sistemas Biológicos, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco (UAM-X), Ciudad de México 04960, México.
Email: jpvillanueva@correo.xoc.uam.mx (JPV), krodriguezv@correo.xoc.uam.mx (KRV).

Palabras clave: *cáncer, PARP1, acoplamiento molecular, cribado virtual*

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud pública, siendo el cáncer de mama el más común en población femenina a nivel mundial. Este padecimiento se clasifica en tres subtipos principales según la presencia o ausencia de marcadores moleculares. Sin embargo, se estima que 5-10% de los casos se asocia con una predisposición hereditaria a las mutaciones de la línea germinal, de los cuales el 15% presentan mutaciones en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama BRCA.[1] Este tipo de cáncer requiere de tratamiento específico, siendo la enzima PARP1 la principal diana terapéutica por su rol en la supervivencia de células cancerosas y reparación del ADN.[2,3]

Actualmente, el tratamiento farmacológico es muy limitado, siendo una necesidad la búsqueda de nuevos agentes citotóxicos. Uno de los enfoques actuales en la búsqueda de fármacos es el cribado virtual de bases de datos de compuestos empleando acoplamiento molecular. Este plantea evaluar una gran cantidad de compuestos sobre una diana conocida para identificar compuestos con afinidad por el sitio activo.[4,5,6] En el presente trabajo se describe la búsqueda de compuestos con potencial actividad sobre PARP1 empleando acoplamiento molecular basado en el receptor.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La base de datos N015 se construyó con 208 moléculas pequeñas de estructura diversa obtenidas previamente en nuestro laboratorio por síntesis química. Los ligandos se prepararon a partir de los códigos SMILES en los programas *ChemSketch* y *Avogadro* en formato de salida *pdb. La estructura del receptor PARP1 se recuperó de *Protein Data Bank* como un complejo PARP1–Olaparib obtenido por rayos X (PDB: 7KK4). La proteína fue procesada en el programa *Chimera*, donde se removieron moléculas de agua, iones y el ligante co-cristalizado, para luego ser minimizada usando el campo de fuerza AMBERff14SB, el archivo se guardó en formato *pdb. El proceso general de cribado virtual contempla tres etapas ilustradas en la Figura 1.

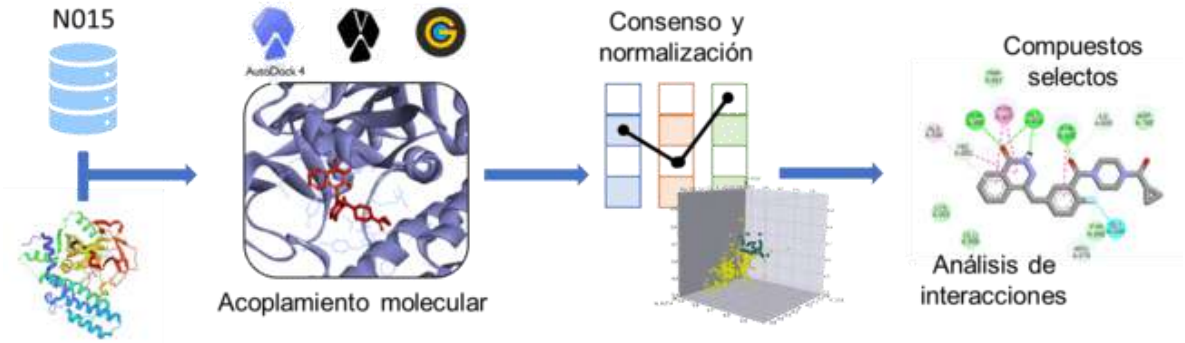
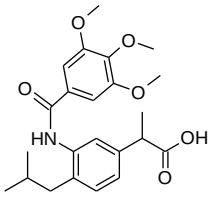


Figura 1. Diagrama general de cribado virtual basado en ligando.

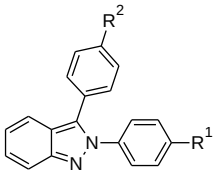
La primera etapa consistió en estudios de acoplamiento molecular usando tres programas *Autodock vina*, *Autodock* 4 y *GOLD,* identificando los modos de unión con mejores valores de energía de unión (ΔG o GOLD*score*) sobre el sitio de unión de olaparib. Cabe mencionar, que las condiciones de análisis para cada programa fueron evaluadas con el cálculo del RMSD entre la estructura de Olaparib co-cristalizada y el ligando acoplado: *vina* = 1.517Å, *AD4* =1.831Å, *GOLD* = 1.425 Å.

Posteriormente, se realizó una normalización de los datos para ajustar los valores entre 0 y 1, donde 1 es la máxima afinidad. Se realizo un consenso de los resultandos usando un valor de cohorte ≥0.70 para identificar las moléculas con mejores puntuaciones en los tres programas. Se identificaron 20 compuestos como potenciales inhibidores de PARP1 (Figura 2), estos presentaron valores de afinidad similares al compuesto de referencia Olaparib, pero no mejores que éste.

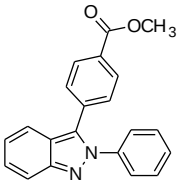
Adicionalmente, el análisis de las características estructurales de los compuestos selectos mostró que el núcleo más abundante fue el 2,3-difenil-2*H*-indazol y los sustituyentes más frecuentes fueron carboxamidas de distinto tamaño. Este grupo funcional resulta interesante puesto que el compuesto de referencia olaparib presenta un grupo piperazin carboxamida. Lo cual sugiere que los compuestos seleccionados tendrían un modo de unión e interacciones similares en el sitio de acción.



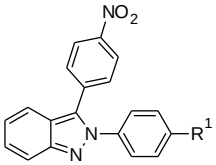
93



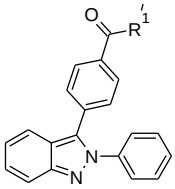
39 R^1 = $SOCH_3$, R^2 = H
48 R^1 = H, R^2 = $SOCH_3$



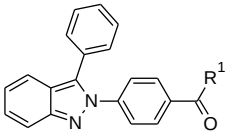
53



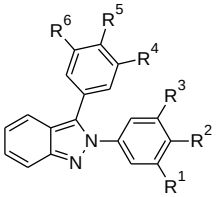
182 R^1 = H
185 R^1 = OH



56 R^1 = piperidina
57 R^1 = NEt_2
58 R^1 = pirrolidina
192 R^1 = NHMe
198 R^1 = NMe_2



60 R^1 = pirrolidina
61 R^1 = piperidina
62 R^1 = NEt_2
63 R^1 = morfolina
188 R^1 = NH_2
190 R^1 = NMe_2



139 R^1=R^2=R^3=R^5=OMe, R^4=OH, R^6=H
140 R^1=OH, R^2=R^4=R^5=R^6=OMe, R^3=H
149 R^1=R^6=OH, R^2=R^5=OMe, R^3=R^4=H

Figura 2. Compuestos seleccionados por cribado virtual como inhibidores de PARP1.

Finalmente, se llevó a cabo un análisis de las interacciones observadas en los complejos ligando-PARP1 de los compuestos selectos por comparación con Olaparib, usando la representación en 2D y 3D generadas en el programa *Discovery Studio*. Se evaluó el número y tipo de interacciones encontradas en los tres programas de acoplamiento molecular usados.

De manera general, los 20 compuestos analizados presentaron distintos tipos de interacciones, destacando las interacciones π-π, π-alquilo y puentes de hidrógeno (interacciones fuertes) y múltiples interacciones de van der Waals (interacción débil). Cabe destacar que el compuesto **63** presentó 13 de las 16 interacciones observadas para Olaparib (Figura 3), seguido del compuesto **58** (11 de 16 interacciones) y los compuestos **60**, **61** y **139** (10 de 16 interacciones). Lo anterior sugiere que estos compuestos son los mejores candidatos para evaluar como agentes citotóxicos. Es importante recalcar, la importancia de realizar ensayos *in vivo* que permitan validar el protocolo usado en el este trabajo, ya que los resultados experimentales permiten evaluar la eficiencia de los estudios *in silico*.

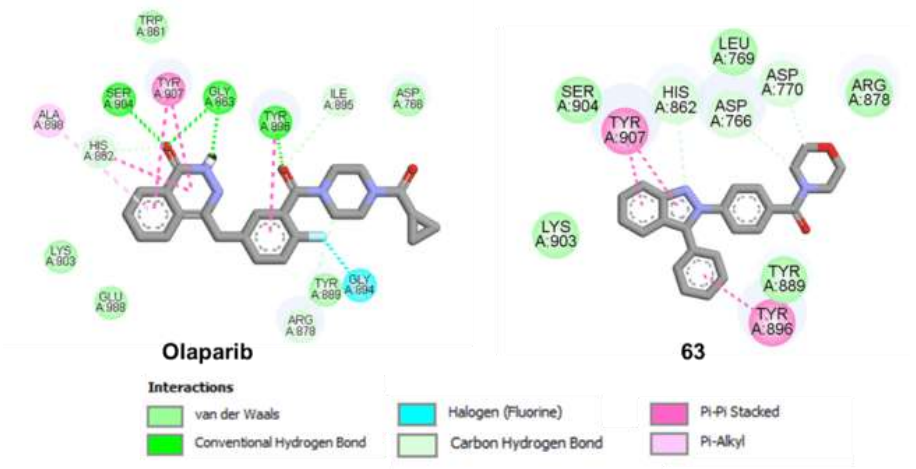


Figura 3. Diagrama en 2D de interacciones ligando- PARP1 para olaparib y el compuesto **63**.

3. CONCLUSIONES

Se logró establecer una metodología para analizar una serie extensa de compuestos por acoplamiento molecular basado en el receptor como potenciales inhibidores de PARP1, logrando identificar 20 compuestos por consenso como candidatos a agentes citotóxicos. Los compuestos **63** y **58** presentaron el mayor número de interacciones en el sitio activo, mostrando similitudes con el fármaco de referencia olaparib, aumentado sus probabilidades de mostrar actividad sobre el receptor PARP1, pese a no obtener valores de afinidad superiores a este.

Los ensayos *in silico* involucran distintas metodologías que permiten la optimización del proceso de búsqueda de nuevos compuestos bioactivos, sin embargo, la información recopilada requiere de evaluaciones *in vitro* e *in vivo* para validar dichos protocolos.

4. REFERENCIAS

164. Xie, F., & Wang, S. *Chin. Med. J.*, **2021**, 134(13), 1516.
165. Papadimitriou, M., Mountzios, G., & Papadimitriou, C. A. *Cancer Treat. Rev*., **2018**, 67, 34-44.
166. De Soto, J. A., Wang, X., Tominaga, Y., Wang, R. H., Cao, L. et al. *Int. J. Biol. Sci.,* **2006**, 2(4), 179.
167. Macalino, S. J. Y., Gosu, V., Hong, S., & Choi, S. *Arch. Pharm. Res.*, **2015**, 38(9), 1686-1701.
168. Prieto-Martínez F. D.; Medina-Franco J. L. *TIP* **2018**, *21*, e201826.
169. Medina-Franco, J. L.; Fernández-de Gortari, E.; Naveja, J. J. Educación Química **2015**, *26*, 180–186.

Síntesis de derivados de indazol diseñados a partir de celecoxib y combretastatina A4

Jovita Lucero Ruiz García, Jaime Pérez Villanueva[a*], Félix Matadamas Martínez[a], Juan Francisco Cortés Benítez[a], Juan Francisco Palacios Espinosa[a] y Olivia Soria Arteche[a]

[a]Departamento de Sistemas Biológicos, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco (UAM-X), Ciudad de México 04960, México. Email (JPV):jpvillanueva@correo.xoc.uam.mx

Palabras clave: *indazol, ciclooxigenasa, combretastatina, celecoxib, tubulina, cáncer.*

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es actualmente una de las enfermedades con mayor índice de mortalidad. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, es la segunda causa de muerte en el mundo y tan solo en 2015 ocasionó 8.8 millones de defunciones.[1]

En las últimas décadas, ha quedado de manifiesto la importancia de los fármacos que alteran la dinámica de los microtúbulos, debido a que detienen o "pausan" la mitosis, razón por lo cual se usan ampliamente en la quimioterapia contra el cáncer. Por otro lado, la COX-2, es una enzima que se encuentra sobreexpresada en algunas líneas celulares cancerosas y se ha reportado que sus inhibidores como el celecoxib presentan actividad antitumoral.[2]

La combretastatina A-4 (CA-4) es un inhibidor de la polimerización de la tubulina con acción sobre el sitio de la colchicina, además posee propiedades citotóxicas y la capacidad de inhibir la angiogénesis.[3] Por otra parte, los compuestos con el núcleo indazol reportan una gran variedad de actividades biológicas como antibacterianos, antiinflamatorios, anti-VIH, antiprotozoarios y antimaláricos, posicionándose como un núcleo prometedor para el desarrollo de nuevos compuestos bioactivos.[4] En nuestro grupo de investigación, se sintetizaron compuestos híbridos basados en la estructura de CA-4 y el 2,3-difenil-2*H*-indazol (Figura 1). Este último contiene el típico patrón estructural difenil heterocíclico encontrado en los agentes antiinflamatorios y además presenta actividad citotóxica sobre la línea celular de cáncer cervicouterino HeLa (CI_{50} = 125 µM).[5] Aunque, la potencia de este compuesto fue baja, generó un gran interés para desarrollar nuevos agentes citotóxicos derivados de este último.

En el presente trabajo, se muestra el diseño de tres derivados con el enfoque de hibridación molecular. Así como su síntesis, evaluación *in silico* por acoplamiento molecular y evaluación citotóxica *in vitro* sobre líneas celulares de cáncer y COX-2.

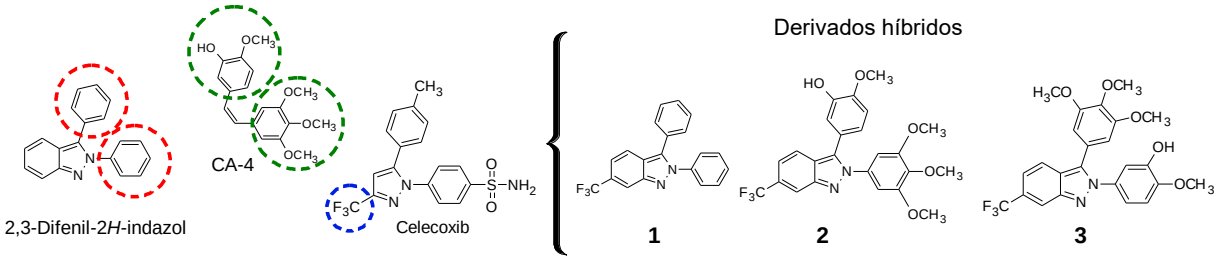
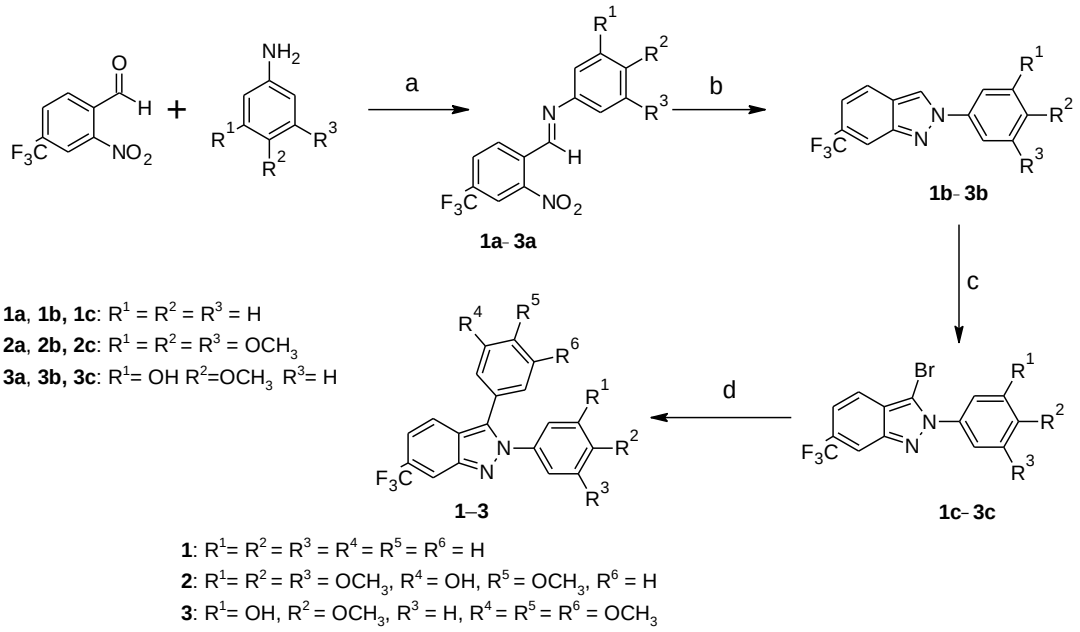


Figura 1. Compuestos híbridos basados en las estructuras de 2,3-difenil-2*H*-indazol y CA-4.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis general de los compuestos derivados de 2,3-difenil-2*H*-indazol **1**, **2** y **3** fue llevada a cabo empleando en primer lugar, el método de Cadogan con una ligera modificación. Posteriormente, se realizó una bromación sobre la posición 3 del núcleo de indazol, seguido de un acoplamiento de Suzuki-Miyaura para generar los compuestos finales. Los compuestos **1**–**3** se obtuvieron con rendimientos buenos del 70–80%. Se determinó su punto de fusión y fueron caracterizados por espectroscopia de infrarrojo y RMN de ^{1}H y ^{13}C.



Reactivos y condiciones: a) EtOH, MO a 160 °C, 10 min; b) $P(OEt)_3$, 150 °C, 2–3 h; c) Br_2, AcOH. 25°C, 12 h; d) Ácido o éster fenilborónico sustituido, $Pd(AcO)_2$, $(C_6H_5)_3P$, Na_2CO_3, *n*-propanol, agua, MO a 150 °C, 20 min.

Esquema 1. Síntesis de los compuestos híbridos basados en las estructuras de 2,3-difenil-2*H*-indazol y CA-4.

Para el estudio computacional se utilizó el programa software Autodoock 4.2 y la estructura de rayos X del complejo Tubulina-cis-CA-4 (PDB: 5LYJ), COX-1 (6Y3C) y COX-2 (5KIR). En la Tabla 1 se detallan los valores de ΔG para los tres compuestos evaluados, CA-4 y celecoxib sobre las tres proteínas. Los resultados obtenidos del acoplamiento con tubulina para los compuestos **2** y **3** muestran que estos fueron mejores que el compuesto de referencia CA-4, pero no así sobre COX-1 y COX-2. De manera general, los compuestos mostraron no ser tan buenos como el celecoxib, pero sus valores son interesantes, ya que superan la barrera de -10 kcal/mol contra COX-2.

Como primer paso en los ensayos *in vitro* se evaluaron los compuestos sobre dos líneas celulares (HeLa: cáncer cervicouterino y K562: leucemia) a una concentración de 50 µM empleando el método de sulforrodamida B con un tiempo de exposición de 48 horas, encontrándose que los compuestos **2** y **3** disminuyen la viabilidad celular a menos de 50% contra ambas líneas celulares. También se evaluó el compuesto **1** sobre COX-2 a una concentración de 10 µM, sin embargo, los resultados no fueron muy alentadores ya que solo se observó un 21.6% de inhibición (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados de los compuestos híbridos **1**–**3.**

Compuesto	Acoplamiento Molecular			Ensayos *in vitro*		
	Tubulina	COX-1	COX-2	HeLa [50 µM]	K562 [50 µM]	COX-2 [10 µM]
1	-	-10.1	-10.39	78.42 ± 6.76	54.70 ± 0.84	21.6%
2	-10.69	-9.51	-10.07	35.72 ± 11.85	32.82 ± 13.37	-
3	-9.96	-10.83	-10.24	23.23 ± 2.87	28.09 ± 5.64	-
Celecoxib	-	-9.02	-12.19	-	-	94.8%
CA-4	-7.45	-	-	-	-	-

Tomando en cuenta los resultados obtenidos, se expandió el estudio de actividad citotóxica mediante la determinación de la concentración citotóxica 50 (CC_{50}) sobre cinco líneas celulares PC3 (próstata), SK-LU-1 (pulmón), MCF-7 (mama), los resultados se muestran en la Tabla 2. El compuesto **3** resultó el más interesante, ya que sus valores contra las cinco líneas celulares van de 20.05 a 28.08 µM. No obstante, pese a no alcanzar los valores obtenidos para CA-4, se puede considerar que tienen buen efecto citotóxico.

Tabla 2. Evaluación citotóxica (CC_{50} [µM]) de los compuestos 2 y 3 sobre cinco líneas celulares de cáncer.

Compuesto	HeLa	K562	PC3	SK-LU-1	MCF-7
2	109.54 ± 9.8	21.84 ± 0.6	21.90 ± 0.1	105.76 ± 4.4	120.13 ± 2.3
3	25.31 ± 1.0	22.12 ± 1.3	22.97 ± 1.7	28.08 ± 1.8	20.05 ± 4.6
CA-4	0.026±0.002	0.008±0.0005	0.021±0.0008	0.011±0.004	0.011±0.0003

3. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se lograron sintetizar los tres compuestos propuestos derivados de 2,3-difenil-2*H*-indazol, combretastatina y celecoxib con buenos rendimientos en cantidad suficiente. La evaluación *in vitro* mostró que el compuesto **3** tiene la mejor actividad citotóxica sobre cinco líneas celulares de cáncer. Si bien no se determinó su actividad sobre COX-2, es importante complementar la determinación *in vitro*, pues las predicciones *in silico* indican que puede presentar efecto inhibitorio al menos moderado.

4. REFERENCIAS

170. OMS Nota descriptiva. Cáncer. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/ (acceso 10 de Diciembre 2019)
171. Grösch, S.; Tegeder, I.; Niederberger, E.; Bräutigam, L.; Geisslinger, G., COX-2 independent induction of cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells by the selective COX-2 inhibitor celecoxib. *FASEB J* ***2001*****,** *15* (14), 2742-
172. Lu, Y., Chen, J., Xiao, M., Li, W., & Miller, D. D. (2012). An overview of tubulin inhibitors that interact with the colchicine binding site. *Pharmaceutical research*, 29(11), 2943–2971
173. H. Cerecetto, A. Gerpe, M. González, VJ Arán, CO de Ocáriz. (2005). Pharmacological Properties of Indazole Derivatives: Recent Developments. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 5: 869.
174. Pérez-Villanueva, J., Yépez-Mulia, L., González-Sánchez, I., Palacios-Espinosa, J., Soria-Arteche, et al. (2017). Synthesis and biological evaluation of 2H-indazole derivatives: Towards antimicrobial and anti-inflammatory dual agents. *Molecules*, 22(11), 1864.

Síntesis verde de BOSCHIBA derivada de fenilalanina y el estudio de sus propiedades fotofísicas

Julio Alberto Almendarez Ovalle[1], Víctor M. Jiménez-Perez[1], Blanca M. Muñoz-Flores[1]*.

[1] Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Av. Pedro de Alba S/N Ciudad universitaria, C.P. 66451, Nuevo León, México.

*e-mail: blanca.munozfl@uanl.edu.mx

Palabras clave: *BOSCHIBA, Síntesis Verde, Fotofísicas, Aminoácidos*

1. INTRODUCCIÓN

La química verde ha resultado económicamente rentable reduciendo o eliminando sustancialmente los costes cuando se generan y manejan sustancias peligrosas o toxicas[1]. La química verde se ha implementado para eliminar los riesgos a la salud y al medio ambiente. En la actualidad se siguen realizando síntesis de organoboro por método convencional; que van de 12 a 72 horas aproximadamente con rendimientos químicos bajos[2-5]. En nuestro grupo de investigación se ha trabajado con la síntesis verde de complejos luminiscentes derivados de bases de Schiff mediante el uso de síntesis vía microondas[6-8], ultrasonido y mecano-síntesis[9], además el uso de disolventes verdes resulta ser una alternativa amigable con el medio ambiente. En este trabajo se realizó la síntesis de una molécula tipo BOSCHIBA (Boron Schiff Base) con fenilalanina llevada a cabo en dos pasos mediante el uso del baño de ultrasonido (ligante) y mediante agitación vigorosa (BOSCHIBA), se obtuvo una estructura cristalina para la BOSCHIBA y se valuaron las propiedades fotofísicas.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis del ligante se logró por ultrasonido con un rendimiento químico de 82.1%, para posteriormente obtener la BOSCHIBA mediante agitación vigorosa con un rendimiento químico de 82.1% (Figura 1). se obtuvo una estructura cristalina mediante evaporación lenta con sistema cristalino triclínico y un grupo espacial $P\bar{1}$ (Figura 2). La BOSCHIBA fue caracterizada químicamente y además mostró luminiscencia en una solución de diclorometano grado espectroscópico (*vide infra*).

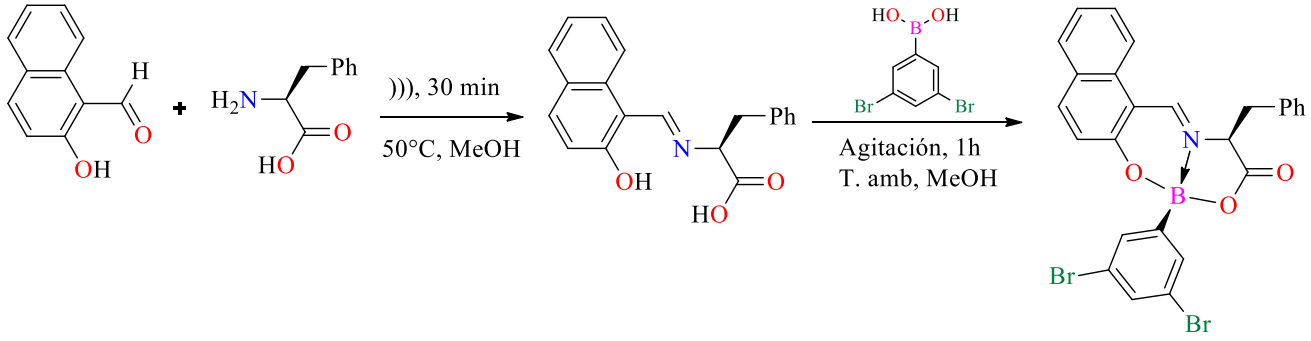


Figura 1. Esquema de reacción de la BOSCHIBA

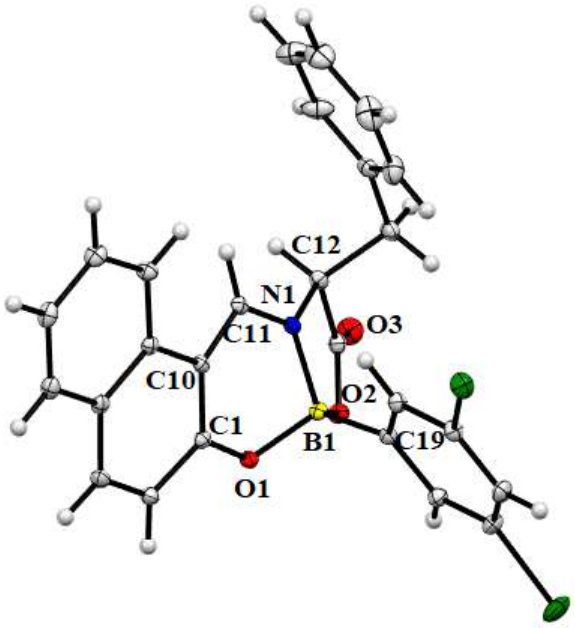


Figura 2. Estructura cristalina de la BOSCHIBA

Respecto a las propiedades fotofísicas del complejo, se obtuvieron en solución utilizando diclorometano grado espectroscópico realizando mediciones en un espectrofotómetro de UV-Vis y un espectrofluorímetro. El espectro de absorción muestra longitudes de absorción a 344 y 402 nm. El espectro de emisión muestra una sola banda de emisión a 468 nm. mostrando una coloración azulada al irradiar con una fuente de luz UV de 365 nm (Figura 3). Finalmente, a partir de los datos obtenidos de lo anterior mencionado, se calculó su rendimiento cuántico, el cual fue de 23.2%.

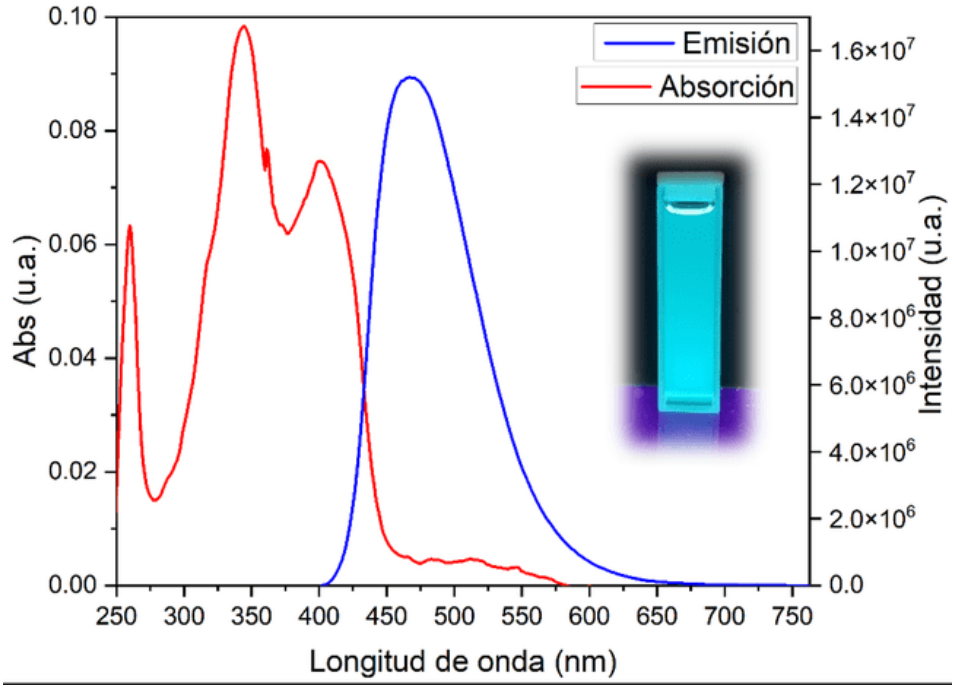


Figura 3. Espectros de absorción y emisión del BOSCHIBA

3. CONCLUSIONES

Se obtuvo la síntesis de la BOSCHIBA con fenilalanina por método verde en 2 pasos, así como también una estructura cristalina lo cual nos permitió reafirmar la obtención de la BOSCHIBA. La caracterización mediante propiedades fotofísicas arroja un rendimiento cuántico de fluorescencia de 23.2%. Actualmente estamos trabajando sobre la citotoxicidad y aplicación como tinte de biomateriales.

4. REFERENCIAS

[1] Bøtter-Jensen, L.; McKeever, S. W. S., & Wintle, A. G. *Elsevier B.V*. **2003**, *1*, 17-23.
[2] Ramkumar, V. & Kannan, P. *Optical Materials*, **2015**, *46*, 605–613.
[3] García-López, M. C.; Muñoz-Flores, B. M.; Jiménez-Pérez, V. M.; Moggio, I.; Arias, E.; Chan-Navarro, R. & Santillan, R. *Dyes and Pigments*, **2014,** *106*, 188–196.
[4] Jiménez-Pérez, V. M.; García-López, M. C.; Muñoz-Flores, B. M.; Chan-Navarro, R.; Berrones-Reyes, J. C.; Dias, H. V. R.; Moggio, I.; Arias, E.; Serrano-Mireles, J. A. & Chavez-Reyes, A. *J. Mater. Chem. B,* ***2015****,* ***3****, 5731-5745.*
[5] Sharma, S. K.; Gourier, D.; Teston, E.; Scherman, D.; Richard, C. & Viana, B. *Optical Materials*, **2017**, *63*, 51–58.
[6] Sánchez, M.; Ibarra-Rodríguez, M.; Saucedo-Yañez, A.; Chan-Navarro, R.; Jiménez-Pérez, V. M.; Muñoz-Flores, B. M. & Waksman, N. *Optical Materials*, **2019,** *89*, 123–131.
[7] Kelloff, G. J. & Sigman, C. C. *Eur. J. Cancer.* ***2015, 41,*** 491-501.
[8] López-Espejel, M.; Gómez-Treviño, A.; Muñoz-Flores, B. M.; Treto-Suarez, M. A.; Schott, E.; Paez, D.; Zarate, X. & Jiménez-Pérez, V. M. *Journal of Materials Chemistry B*. **2021**,***9***, 7698-7712.
[9] Xochicale-Santana, L.; López-Espejel, M.; Jiménez-Pérez, V. M.; Lara-Cerón, J.; Gómez-Treviño, A.; Waksman, N.; Dias, H. V. R. & Muñoz-Flores, B. M. *New Journal of Chemistry*, **2021,** ***45***, 17183-17189.

Síntesis de 2-fenil-4-dimetilfosfinoil-2-oxazolinas como potenciales agentes anti-inflamatorios

Estefany Bello Vargas.[a] Ivan Romero Estudillo.[b] Mario Ordóñez.[a]

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

e-mail: *estefany.bellovar@uaem.edu.mx, palacios@uaem.mx*

Palabras clave: *inflamación, artritis reumatoide, 2-oxazolinas, PTC.*

1. INTRODUCCIÓN

La inflamación es un mecanismo fisiológico de autodefensa asociada con el dolor y es activado por el sistema inmunológico en respuesta a estímulos sistemáticos o locales,[1] teniendo como propósito eliminar la causa inicial, reparar el tejido dañado y restaurar la función, y se clasifica como aguda o crónica. Además, se sabe que está presente en diversas patologías, tales como; la diabetes, cáncer, asma, ateroesclerosis y la artritis reumatoide.[2] En México durante las últimas décadas ocupa uno de los primeros lugares con altos índices poblacionales con problemas de salud relacionados con afecciones reumáticas y musculoesqueléticas; siendo la principal patología la artritis reumatoide (AR) con una incidencia del 1.6% en el año 2013. Estas patologías conllevan a los pacientes a condiciones incapacitantes, y para su tratamiento los montos son excesivamente costosos, tanto para el paciente como para el sector salud. Dentro de los tratamientos disponibles para estas afecciones se encuentran las familias de los corticoides, los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).[3] Por otra parte, los ácidos bisfosfónicos se caracterizan por tener una diversidad de aplicaciones farmacológicas.[4] Por ejemplo el zolendronato, ácido etidronico, risedronato son utilizados como anti-inflamatorios y anti-artríticos.[5]

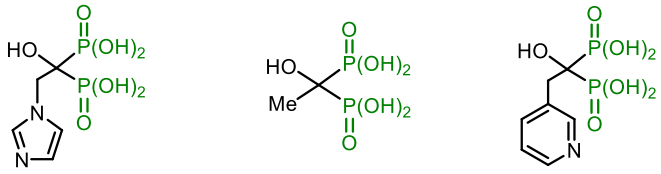


Figura 1. Ácidos bisfosfónicos empleados en el tratamiento de la AR.

Adicionalmente, las 2-oxazolinas son compuestos cíclicos derivados de la L-serina están presentes en un gran número de compuestos naturales y farmacéuticos.[6] Además, que, por sus características estructurales dependientes de los grupos funcionales y sustituyentes en el anillo, son moléculas que poseen una gran variedad de importantes propiedades biológicas. Por ejemplo, las 2-oxazolinas **1**-**3** presentan propiedades antimicrobianas, antineoplásicas y antiinflamatorias (Figura 2). [4]

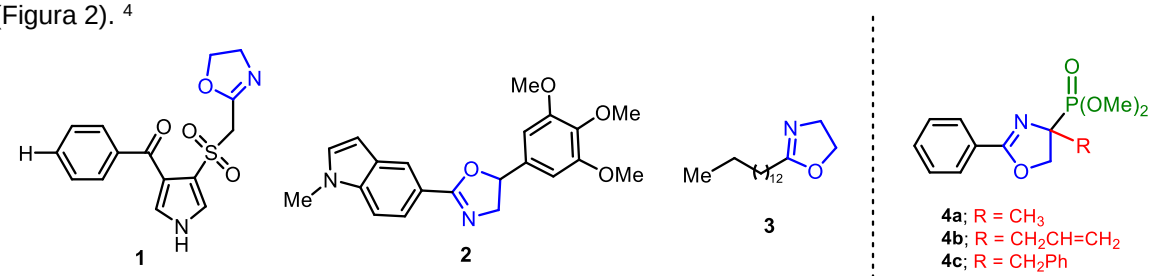
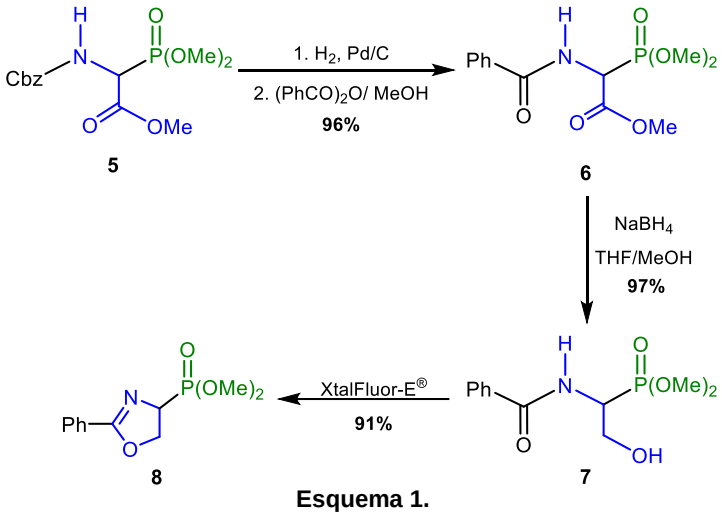


Figura 2.

Considerando la problemática de la inflamación en diversas patologías involucradas con la calidad de vida y la economía tanto de los pacientes como del sector salud, es de gran interés investigar de manera puntual el diseño de nuevas moléculas que incorporen en su estructura un grupo fosfonato[7] y el anillo de la 2-oxazolina[8] del tipo **4a**-**c**, y su evaluación como antiinflamatorios.

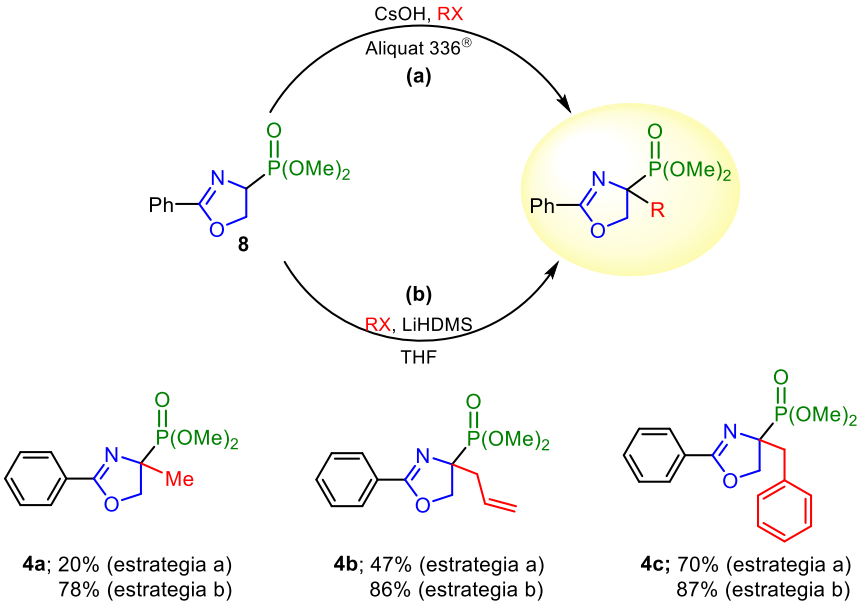
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la síntesis de las moléculas objetivo **4a-c**, inicialmente el *N*-Cbz-α-metilfosfoglicinato de dimetilo **5** comercialmente disponible, se hizo reaccionar bajo condiciones de hidrogenólisis, seguido de la reaccionar con anhídrido benzoico, proporcionando el compuesto *N*-benzoilado **6** con un rendimiento del 96%, el cual por reducción del éster carboxílico con $NaBH_4$ en una mezcla THF/MeOH, condujo al alcohol **7** con un rendimiento del 97%. Finalmente, la ciclodeshidratación de **7** con XtalFluor-E®, generó la 2-oxazolina fosforilada **8** con un rendimiento del 91% (Esquema 1).



Esquema 1.

Una vez obtenida la 2-oxazolina fosforilada **8**, se llevó a cabo la α-alquilación y así obtener las moléculas objetivo **4a-c**. Para lograr lo anterior, se realizó la alquilación empleando condiciones de catálisis de transferencia de fase (PTC, por sus siglas en inglés), usando hidróxido de cesio (CsOH) como base, yodo metano, bromuro de bencilo y bromuro de alilo como agentes alquilantes y Aliquat 336® como catalizador de transferencia de fase (Método A). Adicionalmente, para la alquilación de la 2-oxazolina fosforilada **9** se utilizó la bis(trimetilsilil) amida de litio (LiHMDS) como base, los mismos agentes alquilantes en THF a -78 ºC (Método B). Los resultados se muestran en el esquema 2.



Esquema 2. Obtención de los derivados de las 2-oxazolinas.

3. CONCLUSIONES

Se logró desarrollar un método práctico y eficiente para la síntesis de la 2-oxazolina fosforilada **8** y su alquilación, generando tres nuevas 2-oxazolinas fosforiladas **4a-c** con excelentes rendimientos químicos, las cuales se evaluarán como potenciales antiinflamatorios y antiartríticos.

4. REFERENCIAS

175. Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335.
176. (a) Lontchi-Yimagou, E.; Sobngwi, E.; Matsha, T. E.; Kengne, A. P. *Curr. Diab. Rep*. **2013**, *13*, 435-444; (b) Petrosino, S.; Campolo, M.; Impellizzeri, D.; Paterniti, I.; Allará, M.; Gugliandolo, E.; D'Amico, R.; Siracusa, R.; Cordado, M.; Esposito, E.; Di Marzo, V.; Cuzzocrea, S. *Front. Pharmacol.* **2017**, *8*, 1-16; (c) Adamopoulos, I. E. *Curr. Opin. Rheumatol.* **2017**, *29*, 1-6.
177. Kremer, J. M. *Ann.Intern. Med*. **2001**,*134*, 695-706.
178. (a) Sravya, G.; Suresh, G.; Zyryanov, G. V.; Balakrishna, A.; Reddy, N. B. *Asian J. Chem.* **2019**, *31*, 2383-2388; (b) Lewkowski, J.; Morawska, M.; Kowalczyk, A. *Chem. Pap.* **2019**, *73*, 365-374; (c) Ewies, F. E.; El-Hussieny, M.; El-Sayed, N. F.; Fouad, M. A. *Eur. J. Med. Chem*. **2019**, *180*, 310-320; (d) Maksymowych, W. P. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *1*, 15-28; (e) Khanum, S. A.; Khanum, N.F.; Shashikanth, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2008**, *18*, 4597-4601.
179. Reyes, M. I.; Troche, Y. *Rev. Cubana de Farm.* **2012**, *46*, 457-469.
180. (a) Kurhade, S. E.; Ravula, S.; Siddaiah, V.; Bhuniya, D.; Reddy, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4313-4315; (b) Moraski, G. C.; Chang, M.; Villegas-Estrada, A.; Franzblau, S. G.; Möllmann, U.; Miller, M. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1703-1716.
181. Romero-Estudillo, I.; Viveros-Ceballos, J.; Cazares-Carreño, O.; González-Morales, A.; Flores de Jesús, B.; López-Castillo, M.; Razo-Hernández, R.; Castañeda-Corral, G.; Ordóñez, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 2376-2386.
182. Padmavathi, V.; Mahesh, K.; Subbaiah, D. R. C. V.; Deepti, D.; Reddy, G. S. *ARKIVOC* **2009**(*X*), 195-208.

Síntesis de Flavaglinas/Oxazaborininas Fluorescentes

Ulises Reyes González,[a] **Leobardo Ibarra-Sánchez,[a]** Edgar A. Damián Ascencio,[a] Selene Lagunas Rivera,[b] Julio César López Martínez,[a] Yolanda Alcaraz Contreras,[c] Miguel A. Vazquez.[a]

mvazquez@ugto.mx

[a]Departamento de Química, DCNyE, Universidad de Guanajuato, Noria Alta s/n, 36050, Guanajuato, Gto., México.
[b]Cátedra-CONACyT, Departamento de Química, DCNyE, Universidad de Guanajuato, Noria Alta s/n, 36050, Guanajuato, Gto., México.
[a]Departamento de Farmacia, DCNyE, Universidad de Guanajuato, Noria Alta s/n, 36050, Guanajuato, Gto., México.

Palabras clave: *Cumarinas, Plataformas, Flavaglinas, Oxazaborinines, Fluorescentes.*

1) INTRODUCCIÓN

La fluorescencia es ampliamente utilizada en física, química, materiales, las ciencias biológicas y médicas como una herramienta de detección/análisis, visualización, investigación de propiedades locales, diagnósticos, etc. De hecho, los compuestos fluorescentes se pueden utilizar no solo para visualización, sino también como sondas, indicadores, sensores y trazadores para proporcionar información sobre parámetros químicos como: presión, temperatura, viscosidad, polaridad, pH, concentraciones de especies iónicas o neutras, entre otras.[4] Dentro de las áreas donde los fluoróforos son empleados destacan los OLED,[5] en química analítica esta la ninhidrina empleada para la visualización de huellas dactilares y cuantificación de aminoácidos,[6] en el campo de la bioquímica y la medicina se utilizan compuestos como el SYBR green,[7] y el bromuro de etidio para la detección de ADN,[8] y la proteína verde fluorescente (GFP) para el análisis de diversos procesos fisiológicos,[9] por mencionar algunos. Por otra parte, se han descubierto otro tipo de moléculas interesantes que coordinadas con un ácido de Lewis mejoran mucho sus propiedades luminiscentes como compuestos derivados de boro que, recientemente han sido explorados en diversas áreas de la ciencia desempeñándose como moléculas para el marcaje molecular[10] y terapia fotodinámica[11] entre otras aplicaciones interesantes (Figura 1).[12]

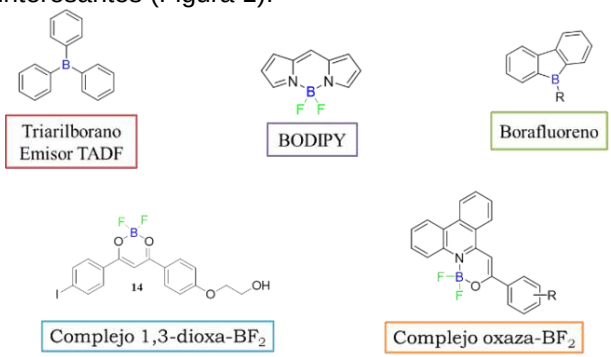
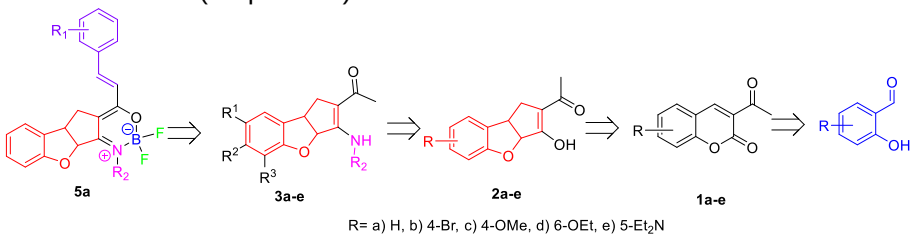


Figura 1. Moléculas fluorescentes con núcleo de boro.

Derivados fluorescentes de boro, con sistemas 1,3-oxa-BF_2 pueden ser sondas notablemente eficientes para la obtención de imágenes de hipoxia tumoral y como sondas de infrarrojo cercano para la detección *in vivo* de depósitos β-amiloide,[13] una de las primeras causas de la enfermedad de Alzheimer, además, poseen propiedades semiconductoras de tipo n.[14]

Por lo tanto, en este trabajo de investigación se muestra una nueva variedad de compuestos fluorescentes del tipo 1,3-oxaza-BF_2 estructuralmente rígidos y con grupos funcionales que permiten una post-funcionalización y mejorar sus propiedades fotofísicas. La estrategia empleada para construir estos sistemas fue el uso de cumarinas que generó los derivados de flavaglinas para

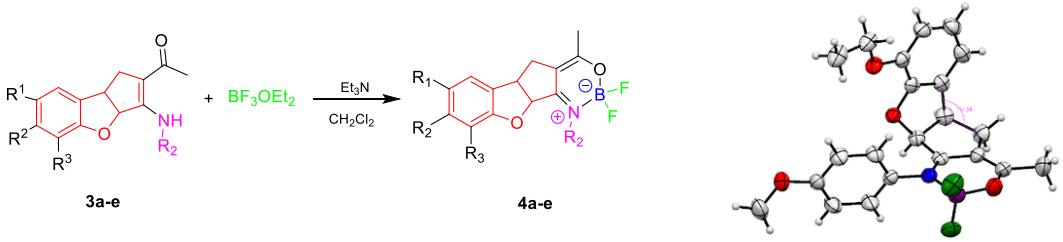
su posterior coordinación al átomo de boro, finalmente el grupo metilo permitió extender la conjugación para la generación de los nuevos compuestos flavaglina/oxazaborinina con propiedades fluorescentes (Esquema 1).



Esquema 1. Análisis retrosintético de los núcleos objetivo

2) RESULTADOS Y DISCUSIÓN

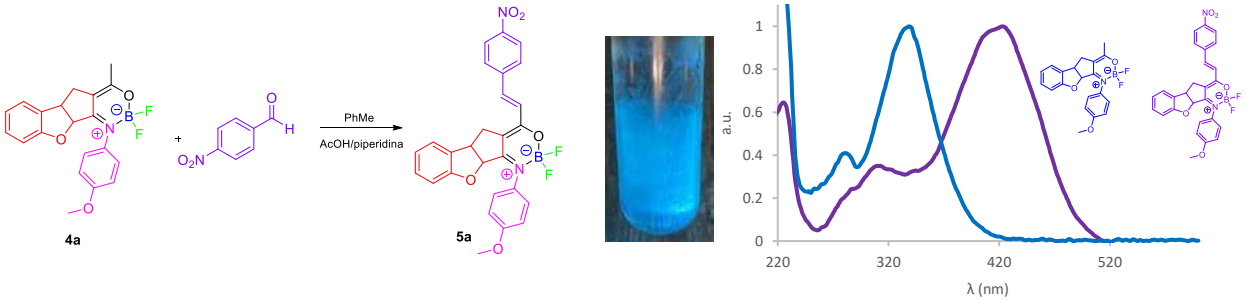
Se emplearon 6 diferentes derivados de salicilaldehído que se hicieron reaccionar con acetoacetato de etilo de tal manera que se produjeran diversas estructuras de 3-acetilcumarinas (**1a-f**).[15] Una vez obtenidos los derivados de 3-acetilcumarinas se procedió con la formación del núcleo de flavaglinas **2a-e**. Aplicando la metodología de Yamashida,[16] se empleó la sal de yoduro de trimetilsulfoxonio (TMSI) y diferentes bases (Et_3N, morfolina, *N,N*-diisopropiletilamina, NaH), resultando el NaH la mejor en dimetilformamida. Es importante mencionar que, a temperatura ambiente, según lo reportado, el rendimiento fue bajo (31%), en este trabajo se incrementó la temperatura a 50°C, observando que el rendimiento se incrementó (60%) además de emplear tiempos cortos de reacción (3 a 4 h). Con los derivados **2a-e** el siguiente objetivo fue el análisis de reactividad en la condensación entre el sistema carbonilo *exo*/*endo* de **2a-e** y dos derivados de aminas (aromáticas) con la finalidad de obtener los productos **3a-e**. Inicialmente, las condiciones de reacción se replicaron por experiencia del grupo de investigación empleando el compuesto **2a** y la *p*-metoxi anilina. Después de varios análisis al modificar disolventes, temperaturas y fuente de calentamiento, se observó que la reacción procedió eficientemente con etanol (EtOH) y 0.1 equivalentes de ácido acético glacial como catalizador a 90 °C empleando fuente de calentamiento convencional. Hasta este momento no se tenía conocimiento sobre la selectividad de la reacción. Analizando el compuesto obtenido (**3a**) por RMN-1H se aprecia las señales características del ciclopenta[*b*]benzofurano, además, se observa el desplazamiento químico correspondiente a la enamina a campo bajo (10.9 ppm), un dato que nos permitió proponer la quimioselectividad fue la desaparición de la señal del hidrógeno del grupo hidroxilo de la flavaglina, generando selectivamente la enamina endocíclica. Los rendimientos empleando derivados de anilinas estuvo entre 68-92%.



Esquema 2. Síntesis de los derivados flavaglina/oxazaborininas, rayos X de **4d.**

Para la síntesis de los **4a-e** derivados se hizo la coordinación del carbonilo y los derivados de enamina aromática (**3a-e**) previamente formados (Esquema 2). Para ello, se siguió la metodología previamente reportada para moléculas análogas,[17] donde se empleó el BF_3OEt_2 (16 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidro donde previamente a la adición del derivado de boro se dejó en agitación constante a las enaminas (1 equiv.) correspondientes hasta que la materia prima se haya consumido por completo, que finalmente resulta en rendimientos del 72-95% tras la purificación por columna cromatográfica en sistemas 8:2 (Hex:AcOEt), y confirmada por difracción de rayos X (Esquema 2). Finalmente, derivados de oxazaborininas se procedió a estudiar la reactividad del grupo metilo de estos nuevos derivados en la reacción de condensación aldólica. Para ello, se empleó como un primer acercamiento una metodología aplicando microondas como fuente de calentamiento a 120

ºC utilizando el derivado (**5a**) con un aldehído aromático con grupo atractor, se utilizó piperidina y ácido acético glacial como catalizadores, encontrándose que el tolueno fue el indicado para conservar el sistema BF_2 coordinado. Después se realizó un proceso de purificación por columna cromatográfica en un sistema 7:3 (Hex:AcOEt) donde se obtuvo un producto con 65% de rendimiento (Esquema 3a). La concentración para la obtención de los espectros de UV fue de 10^{-6} M, esta concentración fue seleccionada por las experiencias del grupo y no fueron evaluadas a diferentes concentraciones, se muestra los espectros de adsorción donde existe un desplazamiento batocrómico al ir funcionalizando la estructura (**1a** a **5a**). Cuando se compara el espectro de absorción y emisión del compuesto **5a** con el mismo disolvente y concentración con los que adquirieron los de adsorción, aquí se puede observar una banda a una longitud de onda cerca de los 600 nm (Esquema 3b).



Esquema 3. a) Funcionalización de los derivados flavaglina/oxazaborininas; b) Espectros absorción **4a** y **5a.**

3) CONCLUSIONES

Mediante la metodología descrita por el grupo de investigación, se sintetizaron con éxito las diferentes materias primas. Se optimizaron las condiciones de síntesis de los compuestos coordinados (**4a-e**). Los derivados aromáticos se obtuvieron en rendimientos del 80 al 95%. La evaluación de las propiedades fluorescentes mostró que los derivados aromáticos sí poseen esta característica, destacando que son las primeras estructuras de flavaglina coordinadas con boro que exhiben estas propiedades. Finalmente, se realizaron pruebas preliminares donde se activó el grupo metilo generando el producto de condensación permitiendo la extensión de la conjugación (**5a**).

4) REFERENCIAS

Síntesis *One-Pot* de una lactona bicíclica a partir de la D-glucosa

Elizabeth Aguirre Palacios,[a] Govanni Ramírez Aburto,[a] Fernando Sartillo Piscil [b] & Omar Cortezano Arellano[a]

[a] Instituto de Ciencias Básicas, Calle Castelazo Ayala s/n Industrial Animas 91190 Xalapa-Enríquez, Ver., México.

[b] Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), 14 Sur Esq. San Claudio, Col. San Manuel, 72570, Puebla, México

elizabeth19.eap@gmail.com

Palabras clave: *Lactona bicíclica, ácido de Meldrum, D-glucosa, Proceso One-Pot.*

1. INTRODUCCIÓN

La eficiencia y la sostenibilidad ambiental son temas centrales en la síntesis orgánica contemporánea para encontrar soluciones y generar la menor cantidad de residuos contaminantes. El proceso *one pot* puede aplicarse cuando se realiza en una sola reacción la síntesis de una molécula que por lo general requiere diferentes etapas para su elaboración y así evitar reactivos químicos, reducir tiempos de reacción y omitir los métodos de purificación.[18] La familia cefalosporolidas son productos naturales estructuralmente complejos con un núcleo espirocetálico fusionado con una furano-γ lactona (Figura 1).[19]

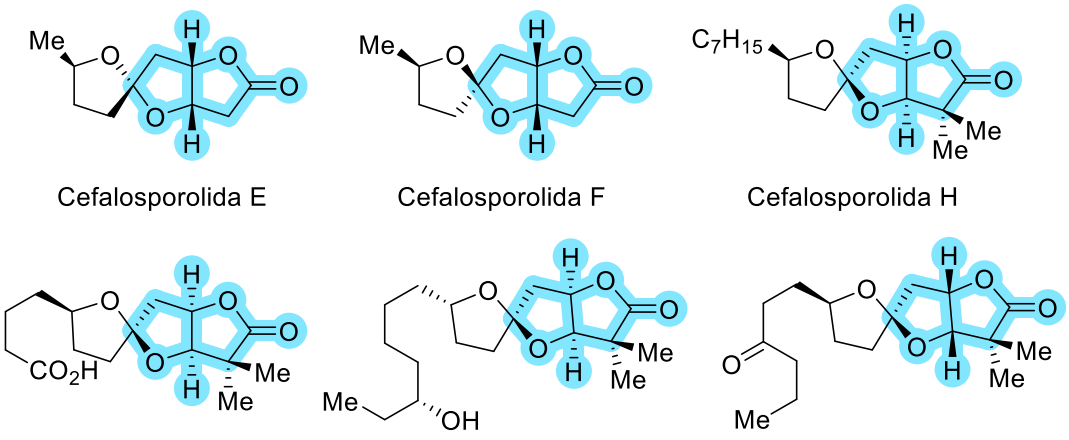
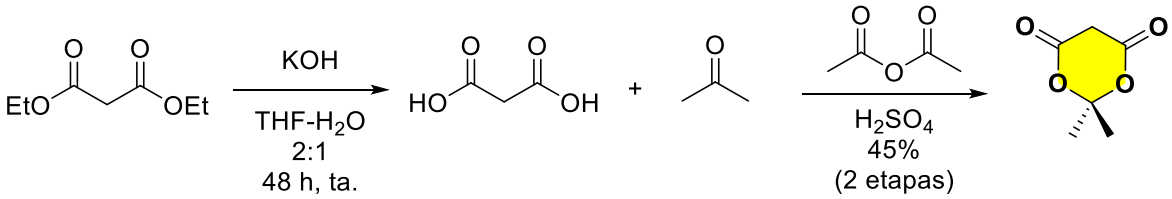


Figura 1

En el año 2015 reportamos la síntesis total de la cefalosporolide F en 20 etapas de reacción y a pesar de que nuestra estrategia demostró ser un proceso eficiente y altamente estereoselectivo para formar el núcleo espirocetálico, aún permanece como la ruta sintética mas larga a partir de un derivado acetónido de la D-glucosa.[20] Debido a lo anterior, nos propusimos reducir el número de etapas para preparar la lactona bicíclica mediante un proceso *one pot* directamente de la D-glucosa.

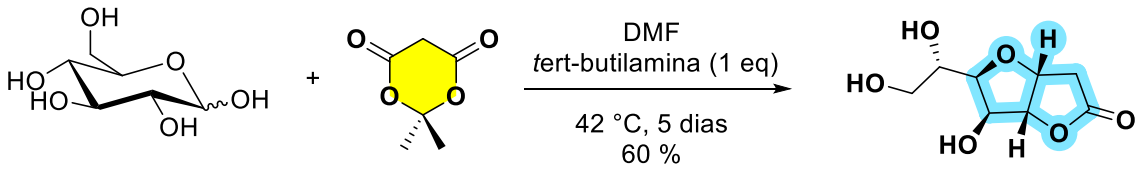
2. RESULTADOS

Nuestra síntesis comenzó con la preparación del ácido de Meldrum usando como producto de partida el éster malónico (Esquema 1).



Esquema 1

Para la formación de la lactona bicíclica se hizo reaccionar directamente la D-glucosa con el ácido de Meldrum previamente sintetizado, empleando como disolvente la DMF y como base la *t*ert-butilamina (Esquema 2).[21]



Esquema 2

3. CONCLUSIONES

Se logró sintetizar la furano-γ lactona en un rendimiento moderado mediante un proceso *one-pot* a partir de productos comerciales como el ácido de Meldrum y la glucosa libre. Esta estrategia permitió reducir considerablemente el número de etapas de reacción y a su vez el uso de reactivos, disolventes y purificaciones que suelen ocuparse para prepararla de manera secuencial.

4. REFERENCIAS

Síntesis y caracterización química de N- alquildicetopiperazinas

Shardey Mextlisol Cruz Valencia[a], Lemuel Pérez Picaso[b], Roxana Martínez Pascual[b], Omar Viñas Bravo[b].

[a]División de Estudios de Posgrado, Maestría en Ciencias Químicas, Universidad del Papaloapan, Circuito Central 200, Col. Parque Industrial, Tuxtepec, 68301, Oaxaca, México. [b]Centro de Investigaciones Científicas, Instituto de Química Aplicada, Universidad del Papaloapan, Circuito Central 200, Col. Parque Industrial, Tuxtepec, 68301, Oaxaca, México. e-mail: lemuelperpic@hotmail.com

Palabras clave: *α-bromoamida, ciclación, dicetopiperacina, N-alquildicetopiperazina.*

1. INTRODUCCIÓN

Los péptidos se encuentran presentes en la naturaleza desempeñando papeles vitales en el funcionamiento de casi todos los sistemas biológicos. Además, tienen una gran influencia sobre funciones como el metabolismo, la defensa inmunológica, la respiración y la reproducción. Los péptidos cíclicos son moléculas que presentan una gran variedad de actividades biológicas como, antimalárica,[1] antitumoral[2] y antimicrobiana.[3] Dentro de este tipo de compuestos se encuentran las dicetopiperazinas (por sus siglas en inglés DKPs), que son los péptidos más simples aislados en la naturaleza.[4] Estructuralmente está conformado por un anillo heterocíclico de piperazina y dos grupos carbonilos, presentando dos sitios aceptores (C=O) y dos sitios donadores de puentes de hidrógeno (NH).[5] Las DKPs presentan una amplia gama de actividades biológicas como antibacteriana, antifúngica,[6] antitumoral,[7] antiviral,[8] entre otras.[9,10]

La ciclación de un dipéptido lineal para generar una DKP implica una *trans-cis* isomerización del enlace amida, seguido por el ataque nucleofílico del grupo amino sobre el grupo carbonilo del dipéptido. Existen varias metodologías que favorecen la formación de las DKPs a partir de un precursor lineal y pueden efectuarse en condiciones ácidas y/o básicas (Figura **1**).[9,10] De igual forma se han obtenido DKPs a partir de ésteres dipeptidilalquílicos Boc protegidos en condiciones ácidas, y/o mediante el empleo de reacciones asistidas por microondas.[4]

Condiciones: **a**) HBr, fenol/Δ, **b**) *i*BuOH/AcOH/Δ, **c**) NH_3/MeOH. *Condiciones*: **a**) 1) H_2CO_2H, 2) $PhCH_3$/*i*BuOH/Δ, **b**) MW.

Figura 1. Rutas de síntesis para la formación de dipéptidos cíclicos.

Este trabajo plantea el desarrollo de un protocolo de síntesis para la formación de dipéptidos cíclicos *N*-alquilados a partir de ésteres *N*-alquildipeptidilmetílicos en condiciones suaves de reacción.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las *N*-alquildicetopiperazinas pueden prepararse a partir del éster dipeptídico lineal *N*-sustituido **2** (Figura **2**). El dipéptido lineal **2** puede provenir de la *N*-alquilación de una amina con la α-bromoamida **3**. El intermediario **3** puede prepararse por la reacción entre el bromuro de bromoacetilo con el éster metílico de la L-fenilalanina **4**.

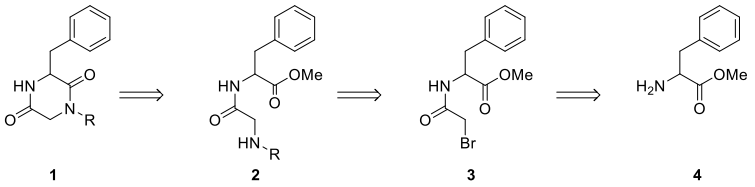
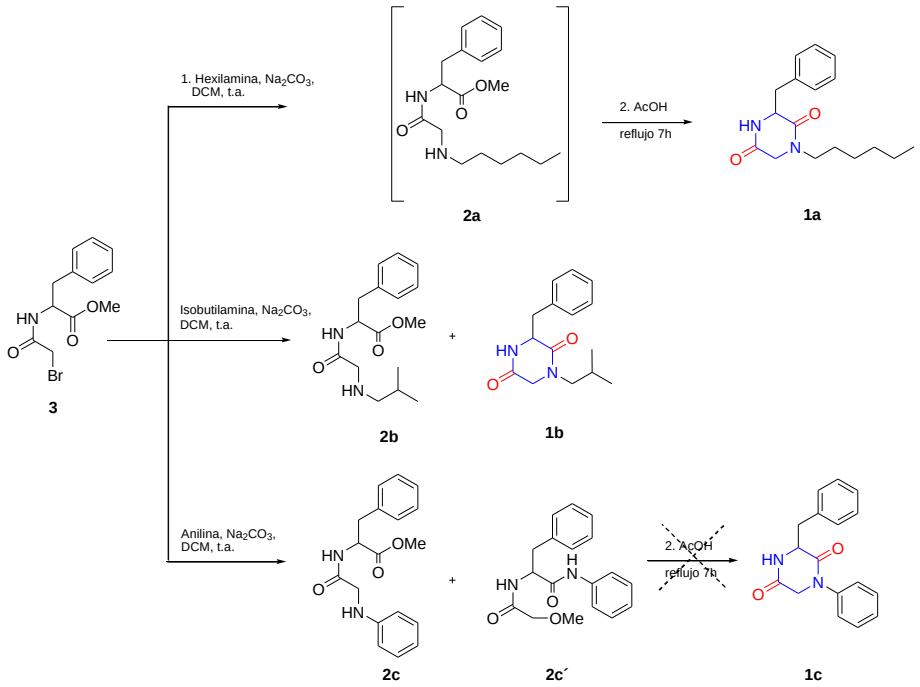


Figura 2. Retrosíntesis de *N*-alquildicetopiperazinas.

La reacción entre la α-bromoamida **3**, con tres diferentes aminas (hexilamina, isobutilamina y anilina), condujo la obtención de los dipéptidos *N*-alquilados **2a**, **2b** y **2c** (Esquema **1**). La formación de cada uno de estos compuestos se llevó a cabo en presencia de Na_2CO_3. El compuesto **2a** se obtuvo por reacción de la α-bromoamida **3** con hexilamina y se usó para la siguiente reacción sin posterior purificación. Mientras que la reacción de la α-bromoamida **3** con isobutilamina generó el dipéptido *N*-alquilado **2b**. El cual fue purificado con un sistema de disolventes: Hex/AcOEt 5:5 → AcOEt/Hex 80:20 → AcOEt/acetona 90:10. Para el dipéptido **2b** el rendimiento fue de 28.5%, este bajo rendimiento es debido a la formación de la DKPs **1b**, bajo las mismas condiciones de reacción. Una reacción inusual se presentó durante la *N*-alquilación de la anilina con la α-bromoamida **3**. La reacción condujo a la obtención del producto **2c** con un rendimiento de 72%**.** Aunado a esto, se aisló un producto con mayor polaridad el cual corresponde al isómero **2c´**, estos productos se purificaron con el sistema de disolventes: Hex/AcOEt 70:30 → Hex/AcOEt 5:5 → 100% de acetona.



Esquema 1. Ruta de síntesis para la obtención de las DKPs.

La síntesis de la DKPs **1a** se llevó a cabo por tratamiento en medio ácido del precursor generado *in situ* **2a**, obteniéndose con un rendimiento en dos pasos del 74%. Inesperadamente, la obtención de la DKPs **1b** se obtuvo durante la reacción de *N*-alquilación de la isobutilamina con la α-bromoamida **3** con un rendimiento del 38%. Por último, la reacción para la obtención de la DKPs **1c**, se realizó a partir del precursor lineal **2c**, sin embargo, la reacción de ciclación fue infructuosa, lo cual se debe posiblemente a la baja nucleofilicidad del nitrógeno del grupo amino debido a que el par de electrones de este se deslocaliza hacia el anillo aromático.

3. CONCLUSIONES

En este trabajo se sintetizaron dos *N*-alquildicetopiperazinas empleando dos diferentes aproximaciones; la ciclación del precursor lineal en medio ácido para la DKPs **2a** y mediante la ciclación directa a partir del producto dipeptídico formado *in situ* durante la *N*-alquilación de la α-bromoamida y posterior cierre del anillo para producir una DKPs (**2b**) en un solo paso de reacción. Posteriores experimentos hacia la obtención directa de DKPs serán ensayados.

4. REFERENCIAS

183. Bell, A. *Curr. Pharm. Des.* **2011**, *17*, 2719-2731.
184. Ramadhani, D.; Maharani, R.; Gazzali, A. M.; Muchtaridi, M. *Molecules* **2022**, *27*, 4428.
185. Huan, Y.; Kong, Q.; Mou, H.; Yi, H. *Front. Microbiol.* **2020**, *11*, 582779.
186. Pérez-Picaso, L.; Escalante, J.; Olivo, H. F.; Rios, M. Y. Molecules **2009**, *14*, 2836-2849. Pérez-Picaso, L.; Olivo, H. F.; Argotte-Ramos, R.; Rodríguez-Gutiérrez, M.; Yolanda-Rios, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7048-7051.
187. Wennemers, H.; Conza, M.; Nold, M.; Krattiger, P. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3342-3347.
188. Houston, D. R.; Synstad, B.; Eijsink, V. G.; Stark, M. J.; Eggleston, I. M.; van Aalten, D. M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5713-5720.
189. Nicholson, B.; Lloyd, G. K.; Miller, B. R.; Palladino, M. A.; Kiso, Y.; Hayashi, Y.; Neuteboom, S. T. *Anticancer Drugs* **2006**, *17*, 25.
190. Martins, M. B.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9923-9932.
191. Fischer, P. M. *J. Pept. Sci.* **2003**, *9*, 9-35.
192. Borthwick A. D. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3641-3716.

Síntesis asimétrica de derivados de tetrahidrocarbazol mediante reacciones en cascada y catálisis cooperativa Aminocatálisis/Au(I)

Alfonso Reyes Luna[a], José Luis Olivares Romero[b], Clarisa Villegas Gómez[a], David Cruz Cruz[a].

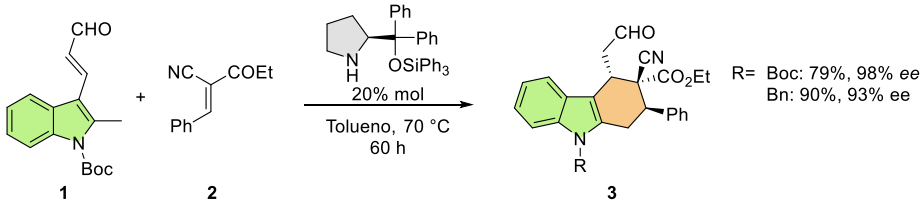
[a] Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato. Noria Alta S/N; C.P. 36050; Guanajuato, Gto.
[b] REMAV, Cluster Científico y Tecnológico BioMimic®, Campus III, Instituto de Ecología, A.C. Carretera Antigua a Coatepec 351; C.P. 91073; Xalapa, Ver.

Palabras clave: *Estructuras privilegiadas, Catálisis cooperativa, Aminocatálisis asimétrica, Catálisis con Oro.*

1. INTRODUCCIÓN

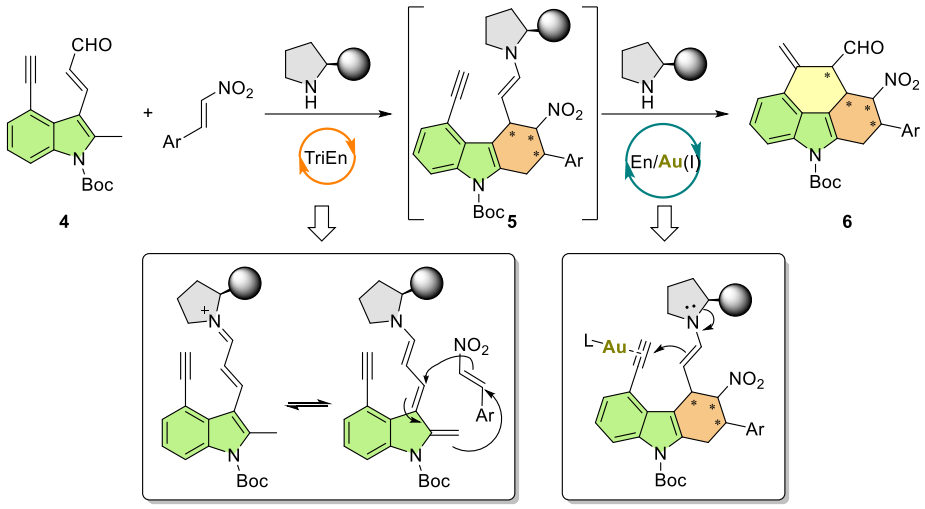
Al analizar la estructura química de diversos compuestos biológicamente activos podemos observar que ciertos núcleos estructurales aparecen con frecuencia, y no es de sorprenderse, pues estos núcleos son los responsables de su bioactividad debido a su gran afinidad con una o varias dianas biológicas. Es por lo anterior que dichos núcleos han sido denominados estructuras privilegiadas y en los últimos años se ha optado por dirigir la búsqueda de nuevos fármacos a aquellas moléculas que posean una o más de estas estructuras, pues sus propiedades brindarían un mayor grado de éxito para encontrar un compuesto líder. Aunado a esto, la presencia de grupos funcionales y centros estereogénicos permiten potenciar la bioactividad, así como brindar mayor especificidad en la interacción ligando-receptor.[1,2]

El núcleo de tetrahidrocarbazol (THC) es una de las estructuras privilegiadas más importantes debido a sus diversas aplicaciones. En 2020 Pawar y col. desarrollaron una metodología que permitió acceder de manera estereoselectiva a análogos de THC **3** mediante el empleo de **1** en presencia de un aminocatalizador a través del modo de activación trienamina, lo cual brindó excelentes resultados tanto en la síntesis como en su evaluación biológica como agentes ansiolíticos.[3] (Esquema 1)



Esquema 1. Síntesis estereoselectiva de derivados de THC descrita por Pawar y col. (2020)

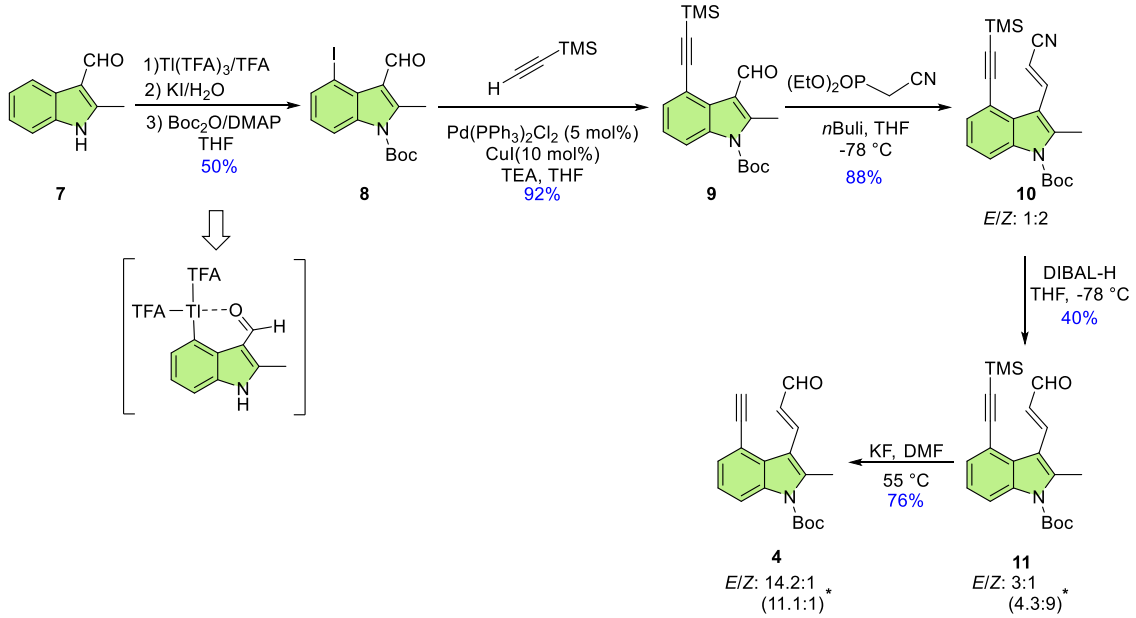
Con la intención de incrementar la complejidad estructural, se ha planteado recurrir a la catálisis cooperativa aminocatálisis/Au(I) haciendo reaccionar el aldehido **4** con un aminocatalizador, lo cual nos generaría un dieno activado que podría reaccionar con derivados de nitroestireno como dienófilos, formando así el núcleo de THC **5**. Con la enamina residual, y gracias a la presencia de una sal de Au(I) activando al alquino adyacente, se realizaría una ciclización nucleofílica permitiendo obtener así los cicloaductos **6**. (Esquema 2)



Esquema 2. Propuesta de síntesis de derivados de THC mediante catálisis cooperativa Aminocatálisis/Au(I)

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

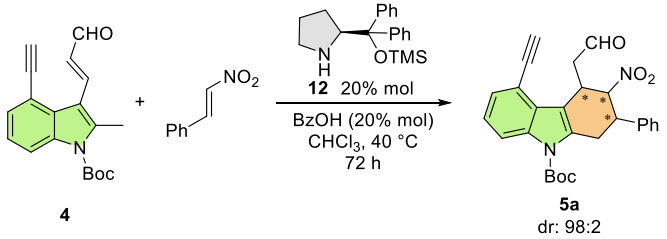
Nuestro trabajo comenzó con la síntesis del aldehido **4** de acuerdo con la metodología descrita en el esquema 3. A partir de **7** se obtuvo **8** mediante una halogenación selectiva de la posición 4 y la posterior protección del grupo amino. A continuación se realizó una reacción de Sonogashira sobre el anillo de indol permitiendo así la obtención de **9** y que sirvió como materia prima para la obtención de **10** a través de una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons. Posteriormente, el fragmento -CN fue reducido en presencia de DIBAL-H para la obtención de **11**, el cual finalmente sufrió una remoción del fragmento silano mediante el empleo de KF para la obtención de **4**.



Esquema 3. Ruta de síntesis empleada para la obtención de **4**. Relación *E*/*Z* determinada por RMN. *Determinado después de purificación por cromatografía en columna.

Aun cuando se pretende realizar un proceso en cascada para los derivados de THC, es importante optimizar las condiciones de cada etapa a modo de obtener los mejores resultados posibles. En este sentido, evaluamos las condiciones para la reacción de cicloadición tomando como referencia lo descrito por Melchiorre en 2011.[4] Esto consistió en hacer reaccionar **4** con nitroestireno en presencia del organocatalizador **12** tal como se representa en el esquema 4 y después de 72 horas

de reacción se observó conversión completa del material de partida con una relación diastereomérica de 98:2 y un rendimiento aún por determinar. Con estos resultados se pretende evaluar la segunda etapa de reacción, la cual consiste en el empleo de las sales de Au(I) para realizar la formación del último ciclo y finalmente realizar ambos procesos en una reacción *one-pot*.



Esquema 4. Reacción de cicloadición para la obtención de **5a**

3. CONCLUSIONES

A partir de una reacción de cicloadición [4+2], y mediante el modo de activación trienamina realizado sobre el aldehido **4** en presencia del aminocatalizador **12,** fue posible la evaluación de la primera etapa de esta reacción en cascada generando un nuevo derivado de THC con una buena estereoselectividad, lo cual nos permitirá estudiar la segunda etapa de reacción que consiste en el empleo de sales de Au(I) para realizar un proceso de catálisis cooperativa.

4. REFERENCIAS

193. Yet, L. *Privileged Structures in Drug Discovery: Medicinal Chemistry and Synthesis*. John Wiley & Sons, Inc., 2018, pp 1-2.
194. Kim, J.; Kim, H.; Park, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 42, 14629–14638.
195. Pawar, T. J.; Maqueda-Cabrera, E. E.; Alonso-Castro, A. J.; Olivares-Romero, J. L.; Cruz Cruz, D.; Villegas Gómez, C. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2020**, 30(9). 127063.
196. Liu, Y.; Nappi, M.; Arceo, E.; Vera, S.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, 133, 38, 15212–15218.

Síntesis divergente de 3-carboxilpirroles y 3-cianofuranos de *O*-acetil oximas y β-cetoésteres/nitrilos catalizada por cobre

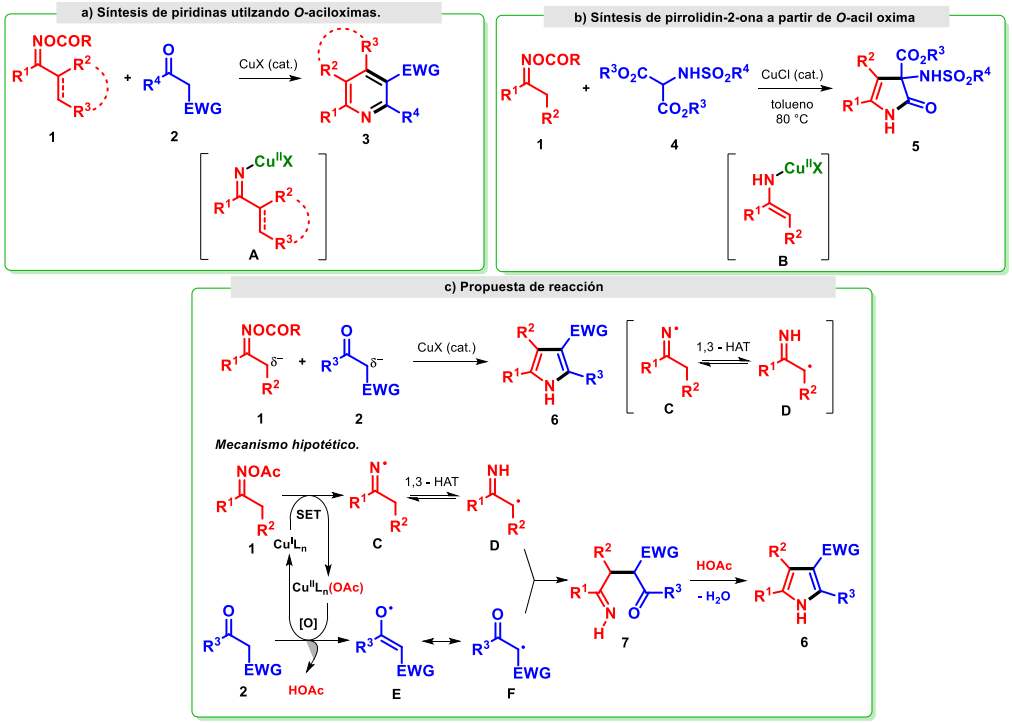
Aldahir Ramos Orea,[a] Wilfrido E. Almaraz Ortiz,[a] Oscar Casadiego Díaz,[a] Agustín Reyes Salgado,[a] Arturo Mejía Galindo,[a] Rubén O. Torres Ochoa[a]

[a.] *Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México, 04510, México. E-mail: aldahirramosorea@hotmail.com*

1. INTRODUCCIÓN

Investigaciones extensas se han desarrollado entorno a las *O*-acil oximas debido a que este tipo de sustratos pueden experimentar múltiples transformaciones sintéticas más allá de sus reacciones clásicas.[1] El estudio de la reactividad de las *O*-acil oximas con metales de transición como el cobre ha atraído cada vez más interés, ya que representa ser un mediador suave, económico y abundante en reacciones entre esos derivados de oximas y una amplia variedad de componentes.[2] Esto ha potenciado un progreso significativo en el desarrollo de nuevos métodos sintéticos catalizados por cobre.[2]

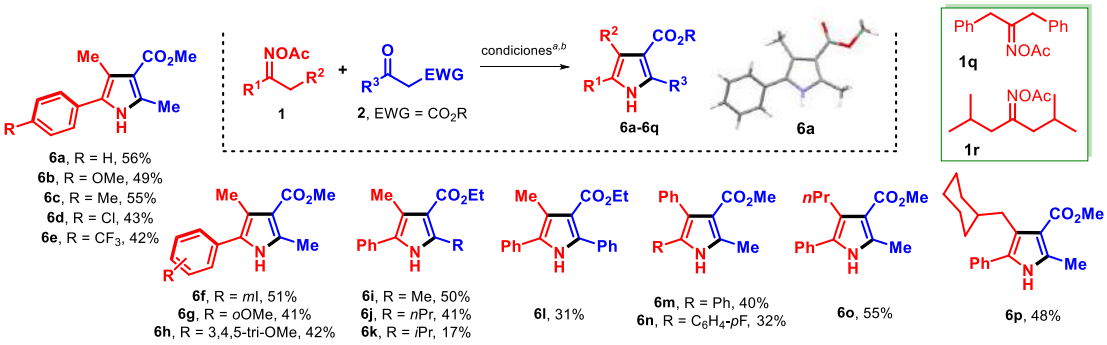
Por ejemplo, la reacción de la *O*-acil oxima **1** con el compuesto **2** que contiene un metileno activado en presencia de cobre condujo a piridinas estructuralmente diversas, mediante una ciclación [4 + 2] teniendo como intermediario clave la especie de organocobre **A** (Esq. 1a). También es posible preparar a partir del mismo grupo de sustratos, las pirrolinonas **5**, simplemente involucrando un intermediario distinto (**B**) (Esq. 1b). Esto demuestra que diferentes especies reactivas provenientes de un éster de oxima interactúan distintamente con un determinado sustrato, generando así diversas familias de productos. En este trabajo se planteó explotar un tercer intermediario derivado de una *O*-acil oxima, el radical iminilo **C**,[3] en un proceso junto con los compuestos de metileno activo con el fin de acceder a nuevas entidades químicas (Esq. 1c). En el plan diseñado se le ha asignado al catalizador de cobre un rol dual en la reacción (reductor-oxidante), lo cual conduciría a los radicales **D** y **F**, quienes en principio pueden experimentar un acoplamiento cruzado C-C para dar lugar a **7**, cuya ciclización podría generar los pirroles **6**.



Esquema 1 Reacciones entre *O*-acil oximas para la obtención de compuestos heterocíclicos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

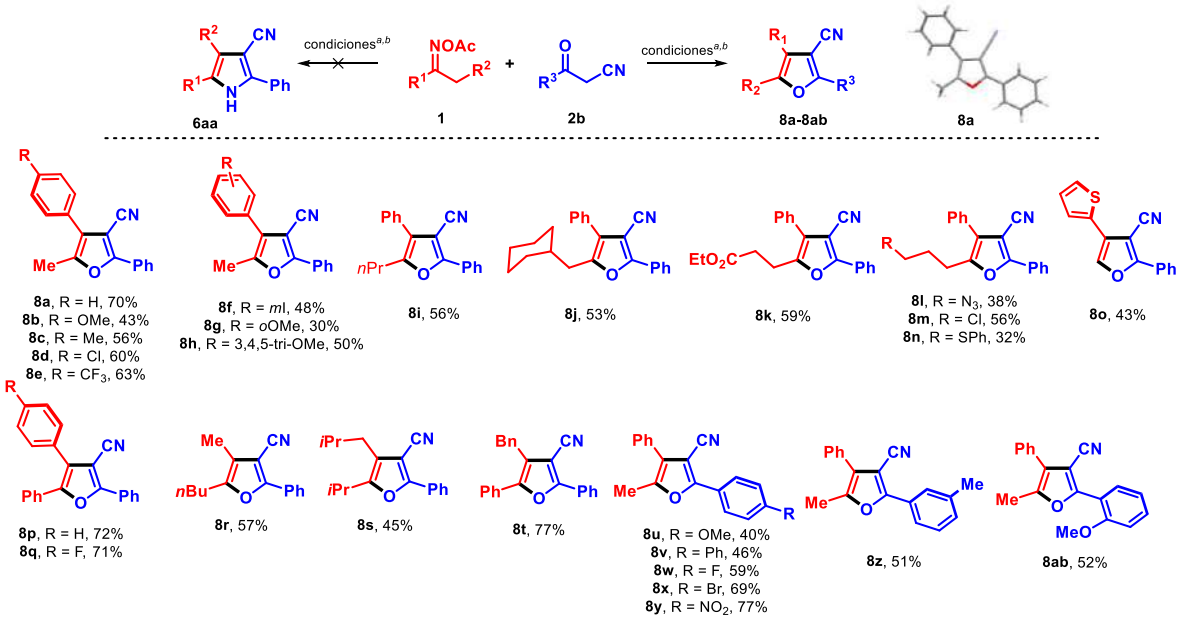
Para probar la hipótesis, fueron sintetizadas algunas *O*-acil oximas **1** y evaluadas en su reacción con β-cetoésteres **2** y cantidades catalíticas de cobre. La reacción planteada fue optimizada evaluando diferentes parámetros como: fuente de cobre, disolvente, temperatura, concentración, etc. Al final se establecieron las mejores condiciones de reacción que dieron lugar a una serie de pirroles en rendimientos moderados (Esq. 2). Bajo la reacción desarrollada se observó que las *O*-acil oximas dialquílicas como **1q** y **1r** no son sustratos adecuados para la reacción.



[a] **1** (0.15 mmol), **2** (0.3 mmol), CuCN (10 mol%), dtbbpy (15 mol%) en 2 mL THF (0.075 M), 100 °C, 36 h. [b]Rendimiento aislado.

Esquema 10 Alcance de la reacción de síntesis de pirroles.

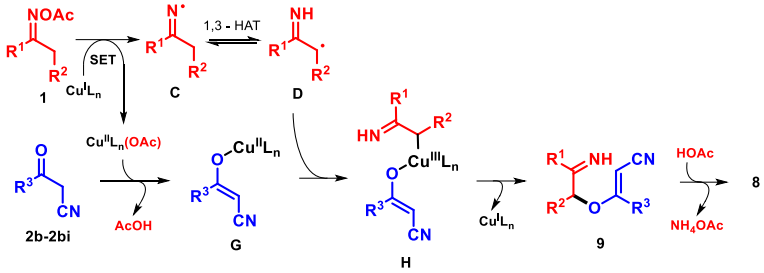
Por otra parte, la reacción con los β-cetonitrilos bajo las condiciones previamente establecidas no dio los cianopirroles esperados **6aa**, y en su lugar sorpresivamente se produjeron los 3-cianofuranos **8a-8ab**. Un aspecto importante es que la regioselectividad de **8a** cambia en comparación con los pirroles previamente descritos (**6a-6p**). El estudio de esta nueva reacción generó un gran número de furanos que fueron aislados en buenos rendimientos. El método demostró ser también aplicable sobre *O*-acetil oximas dialquílicas y acilacetonitrilos (**8r-8ab**).



[a]**1** (0.15 mmol), **2** (0.18 mmol), CuCN (10 mol%), dtbby (15 mol%), en 2 mL de THF (0.075 M), 100 °C, 36 h. [b]Rendimiento aislado

Esquema 11 Síntesis de furanos a partir de *O*-acil oximas y β-cetonitrilos

Por último, con base a experimentos control, se propuso que, si bien la formación de los pirroles **6** procede de acuerdo con lo descrito en el Esq. 1c, para el caso de los furanos **8a-8ab**, una ruta alternativa es la operativa (Esq. 4).



Esquema 4 Mecanismo de reacción para la formación de furanos

3. CONCLUSIONES

Se desarrollaron dos procedimientos sintéticos para acceder a alquil 3-carboxilpirroles y 3-cianofuranos a partir de β-cetoésteres y β-cetonitrilos mediados por cobre. Aunque los protocolos son técnicamente idénticos, operan mecanísticamente diferente. El catalizador de cobre funciona como reductor y activador de los compuestos que contienen metilenos activados.

4. REFERENCIAS

1. (a) P. W. Neber and A. Friedolsheim, Über eine neue Art der Umlagerung von Oximen, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1926, **449**, 109-134; (b) C. O'Brien, The Rearrangement of Ketoxime O-Sulfonates to Amino Ketones (The Neber Rearrangement), *Chem. Rev.*, 1964, **64**, 81-89; (c) W. F. Berkowitz, The Neber Rearrangement, *Org. React.* 2012, **78**, 321-410; (d) E. Beckmann, Zur Kenntniss der Isonitrosoverbindungen, *Chem. Ber.*, 1886, **19**, 988-993; (e) B. Jones, Kinetics and Mechanism of the Beckmann Rearrangement, *Chem. Rev.*, 1944, **35**, 335.
2. Y.-N. Zheng, H. Zheng, T. Li and W.-T. Wei, Recent Advances in Copper-Catalyzed C−N Bond Formation Involving N-Centered Radicals, *ChemSusChem*, 2021, **14**, 5340-5358; (b) L. Lei, C. Li and D. Mo, Recent Advances in Copper-Catalyzed N-O Cleavage Strategy, *Chin. J. Org. Chem.*, 2019, **39**, 2989-3012.
3. I. B. Krylov, O. O. Segida, A. S. Budnikov and A. O. Terent'ev, Oxime-Derived Iminyl Radicals in Selective Processes of Hydrogen Atom Transfer and Addition to Carbon-Carbon π-Bonds, *Adv. Synth. Catal.*, 2021, **363**, 2502-2528.

Acoplamiento molecular de nuevos análogos de brasinoesteroides con proteínas modificadas en cáncer

Nadia Ieney Olazo Márquez[a], Maura Cárdenas García[a], María Guadalupe Hernández Linares[b], Ivet Etchegaray Morales[a], Gabriel Guerrero Luna[b]

[a]Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, [b]Instituto de Ciencias ICUAP, nadia.olazo@alumno.buap.mx

Palabras clave: *brasinoesteroides, análogos, acoplamiento molecular, cáncer, proteínas*

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las primeras causas de mortalidad a nivel global[1]. Se siguen desarrollando nuevos tratamientos para esta enfermedad como los análogos de brasinoesteroides (BR), los cuales son hormonas vegetales que han demostrado tener efectos terapéuticos sobre cáncer ya que pueden interactuar con proteínas que formar parte de las vías de señalización que regulan el crecimiento, apoptosis y ciclo celular[2,3].

El mecanismo por el cual los BR inducen apoptosis en líneas celulares de cáncer, por ejemplo, en las células de cáncer de mama, es a través de la reducción de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y las proteínas proapoptóticas Bid[4]. Por lo tanto, el objetivo de esta investigación fue identificar mediante una revisión sistemática las proteínas modificadas en el cáncer que pueden ser blanco de BR para, posteriormente, analizar a través de acoplamiento molecular sus interacciones con nuevos análogos de BR.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó la búsqueda y recopilación de artículos científicos a través de las fuentes documentales electrónicas PubMed, Scopus y Web of Science con palabras clave referentes a brasinoesteroides y cáncer encontrando un total de 208 artículos, después de eliminar duplicados y descartar mediante la lectura del título, resumen y texto completo, se incluyeron doce artículos (Figura 1). Se encontró que los BR y algunos análogos generan cambios de la expresión de diferentes proteínas principalmente antiapoptóticas como los miembros de la familia de Bcl-2 (Bcl-X, Mcl-1), proteínas proapoptóticas como Bax, Bid, Puma, caspasas y se reportaron cambios en proteínas que participan en otras vías de señalización como la PI3K/AKT/mTOR y aquellas proteínas que regulan el ciclo celular, como las ciclinas A, E, B1, D1, CDK2, CDK4, CDK5 y CDK6[3,5,6]. Después de identificar las proteínas, se procedió a ingresar veinte nuevos análogos de BR en la plataforma de Swiss Target Prediction para conocer con qué proteínas tienen probabilidad de interacción, encontrando que 25 proteínas son las que presentan posibilidad de ser blanco de diez análogos de BR (Tabla 1). De acuerdo con los resultados obtenidos se realizaron 51 acoplamientos moleculares en el software AutoDock 4.2.6, de los cuales seis fueron los que mostraron mejores resultados de energía de libre unión: Caspasa 7-D10 (-10.32 kcal/mol), CDK5-D11 (-10.19 kcal/mol), MMP9-H1 (-10.88 kcal/mol), PARP1-D9 (-10.29 kcal/mol), PI3K alfa-D8 (-10.89 kcal/mol), PI3K delta-D12 (-10.25 kcal/mol) y Src-D17 (-10.17 kcal/mol). En la figura 2, se muestra el acoplamiento de PI3K alfa con D8 ya que fue el que presentó menor energía de libre unión, se puede observar que el análogo interactúa con ser-629, gln-630, phe-666, his-670, met-811, leu-814, gln-815, tyr-836, gly-837, cys-838 y leu-839.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos para la revisión sistemática

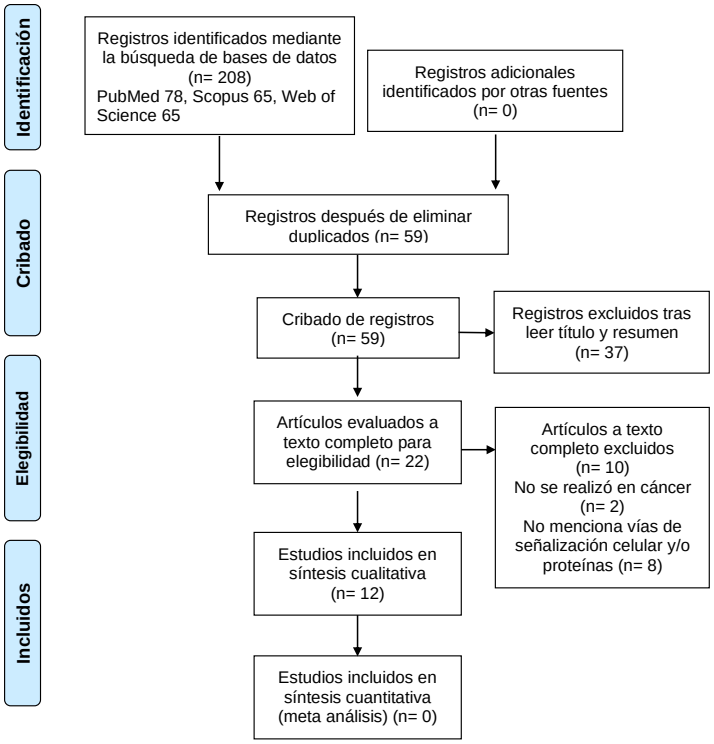
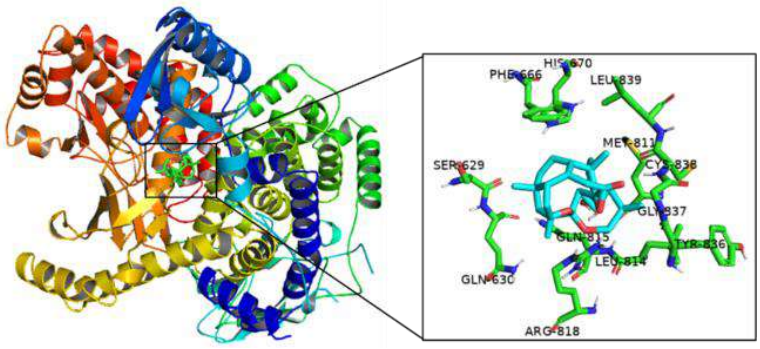


Tabla 1. Probabilidad de interacción de los nuevos análogos de BR con proteínas

Proteína	Análogo	Probabilidad (%)	Proteína	Análogo	Probabilidad (%)
AKT1	D7	11.06	Mcl-1	D8	10.65
	D12	10.65		D11	11.88
Bcl-2	D11	11.88	MMP7	D11	11.88
Bcl-X	D11	11.88	MMP9	H1	11.06
Caspasa 3	D10	11.06		D11	11.88
	D11	11.88	p53	D11	11.88
Caspasa 7	D10	11.06	PARP1	D5	10.61
Caspasa 9	D11	11.88		D9	12.02
CDK4	D7	11.06	PI3K alfa	D7	11.06
	D8	10.65		D8	10.65
	D12	10.65		D11	11.88
CDK5	D8	10.65		D12	10.65
	D11	11.88	PI3K beta	D8	10.65
	D14	10.65		D11	11.88
Ciclina A	D7	11.06		D12	10.65
	D8	10.65		D14	10.65
	D12	10.65	PI3K gamma	D10	11.06
Ciclina B1	D8	10.65		D12	10.65
Ciclina D1	D8	10.65	PI3K delta	D12	10.65
	D12	10.65	RE alfa	D7	11.06
Ciclina E	D7	11.06	Src	D7	11.06
	D8	10.65		D10	11.06
	D14	10.65		D11	11.88
Met	D8	10.65		D17	10.31
	D12	10.65	VEGFA	D12	10.65
	D14	10.65			

Figura 2. Acoplamiento molecular de PI3Kalfa con D8



3. CONCLUSIONES

A través de simulación *in silico*, se encontró que los nuevos análogos de BR tienen posible efecto sobre diferentes proteínas de las vías de señalización que resultan modificadas en el cáncer y que ya han sido estudiadas como potenciales blancos de otros BR y sus análogos, por lo que es importante plantear a futuro experimentación *in vitro* en diferentes líneas celulares de cáncer para que, de esta manera, se determine la dosis y se conozcan sus efectos reales.

4. REFERENCIAS

197. OMS. Cáncer [Internet]. Organización Mundial de La Salud: 2021 [Consultado 04-08-2022]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer
198. Rárová, L., Sedlák, D., Oklestkova, J., Steigerová, J., Liebl, J., & Zahler, S. The novel brassinosteroid analog BR4848 inhibits angiogenesis in human endothelial cells and induces apoptosis in human cancer cells in vitro. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2018, 178, 263–271.
199. Coskun, D., Obakan, P., Damla, E., Coker, A., & Palavan, N. Epibrassinolide alters PI3K/MAPK signaling axis via activating Foxo3a-induced mitochondria-mediated apoptosis in colon cancer cells. Exp. Cell Res. 2015, 338(1), 10–21.
200. Steigerová, J., Oklesková, J., Levková, M., Rarová, L., Kolar, Z., & Strnad, M. Brassinosteroids cause cell cycle arrest and apoptosis of human breast cancer cells. Chem.-Biol. Interac. 2010, 188(3), 487–496.
201. Huskova, Z., Steigerova, J., Oklestkova, J., Rarova, L., Kolar, Z., & Strnad, M. Molecular mechanisms of plant steroids and study of their interaction with nuclear receptors in prostate cancer cells. Food Chem. Toxicol. 2020, 137, 111164.
202. Obakan, P., Arisan, E. D., Calcabrini, A., Agostinelli, E., Bolkent, Ş., & Palavan-Unsal, N. Activation of polyamine catabolic enzymes involved in diverse responses against epibrassinolide-induced apoptosis in LNCaP and DU145 prostate cancer cell lines. Amino Acids. 2014, 46(3), 553–564.

APLICACIÓN DE LA ORGANOCATÁLISIS PARA LA ALQUILACIÓN DE COMPUESTOS FLUORESCENTES.

Carlos E. Castillo-Espinoza, Eduardo Peña Cabrera, Clarisa Villegas Gómez, David Cruz Cruz.

Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato. Departamento de Química, Sede Noria Alta, Colonia Noria Alta S/N, CP 36050, Guanajuato, Guanajuato. ce.castilloespinoza@ugto.mx

Palabras clave: *Aminocatálisis, BODIPY, activación enamina, posición meso.*

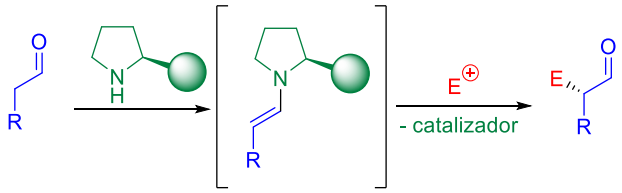
1. INTRODUCCIÓN

Uno de los avances más destacados e icono de la organocatálisis, es la aminocatálisis, la cual permite la funcionalización de aldehídos y cetonas en diferentes posiciones, dependiendo del tipo de activación, bajo condiciones suaves.[1]

La aminocatálisis, está fundamentada en el concepto de modo de activación, el cual puede considerarse como un proceso en el que una especie reactiva es capaz de participar en una variedad de reacciones, las cuales transcurren con alto grado de estereocontrol. Dichas especies reactivas, resultan de la interacción del correspondiente catalizador con un compuesto carbonílico, ya sea aldehído o cetona.

El modo de activación enamina, esta referenciado en el incremento del HOMO en compuestos carbonílicos enolizables, derivando en la formación de un intermediario enamina. Como resultado los átomos de carbono α presentan un alto grado nucleofílico.[2]

Esquema 1. Modo de activación enamina en aminocatálisis.

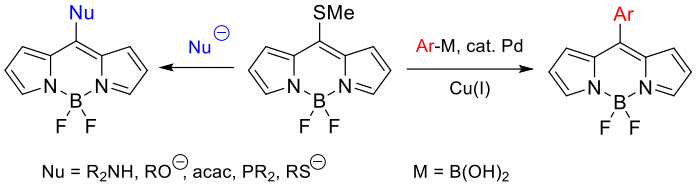


Activación enamina

Los indicadores fluorescentes basados en 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indeceno (mejor conocido como BODIPY, *difluoroboro dipirrometeno*), quizás muestran el potencial más alto entre los indicadores de este tipo, lo cual ha aumentado espectacularmente su popularidad.[3] Los usos que involucran al BODIPY, van desde quimio sensores, marcadores biológicos, láseres, agentes terapéuticos fotodinámicos, así como celdas solares.[4]

El metiltioBODIPY, considerado una de las insignias de la familia del BODIPY, participa eficientemente en reacciones de acoplamiento-cruzado Libeskind-Srogl con ácidos borónicos, también en reacciones similares a la sustitución nucleofílica, siendo desplazado el grupo tiometil, ya sea por aminas, tioles, alcoholes, fenoles, fosfinas, así como otros nucleófilos.[5]

Figura 1. Ejemplos de transformaciones del metiltioBODIPY.



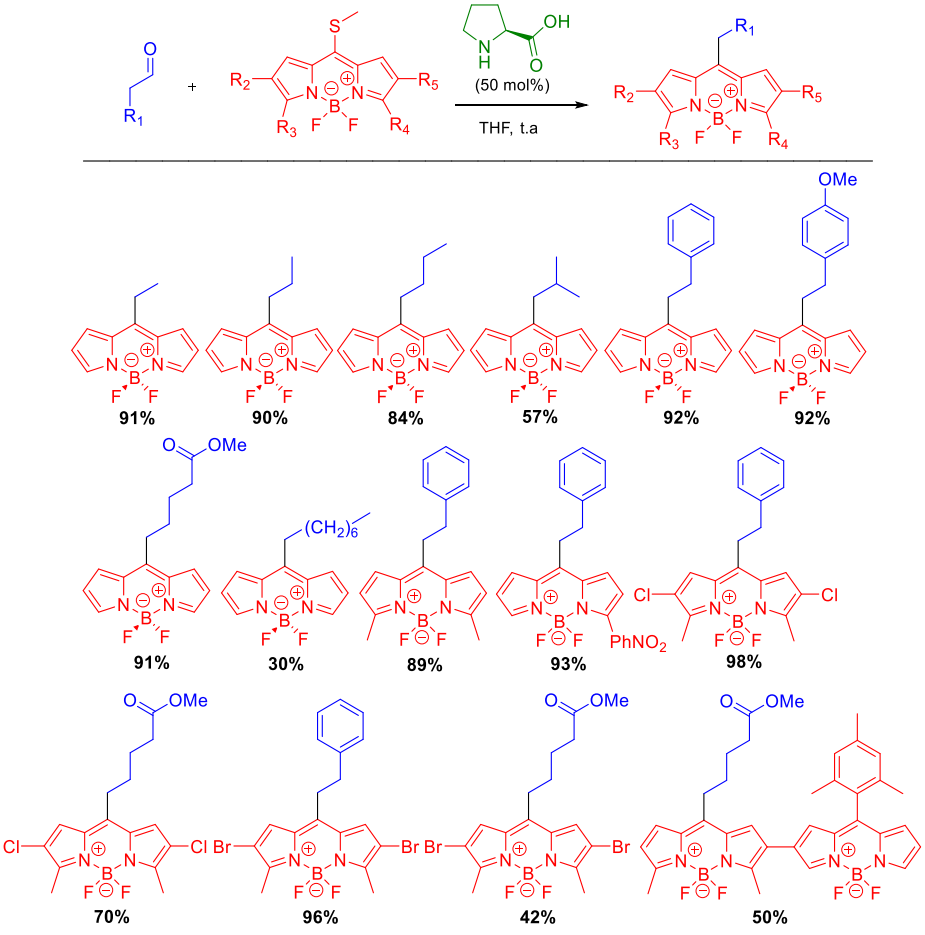
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como ya se ha mencionado, existe una gran importancia en desarrollar metodologías novedosas las cuales permitan la funcionalización de estructuras basadas en BODIPY, ampliando así, la posibilidad de obtener una gama más amplia de derivados.

En nuestro grupo de trabajo se tiene un amplio conocimiento en aminocatálisis, esto nos dirigió a utilizar esta herramienta para funcionalizar la posición *meso* de derivados del metiltioBODIPY, a través de una reacción organocatalítica vía enamina.

La estrategia planteada involucra la participación de aldehídos enolizables que al condensar con un adecuado organocatalizador generan la especie activa enamina, la cual es capaz de formar un nuevo enlace entre el carbono α del aldehído y el carbono de la posición *meso* del BODIPY mediante una reacción de sustitución. Finalmente, una deformilación conduce a la formación de los productos alquilados (Esquema 2).

Esquema 2. Metodología para la síntesis de 8-alquilBODIPY.



A través de esta metodología, actualmente ha sido posible la generación de una familia con diferentes aldehídos y BODIPYs.

3. CONCLUSIONES

Los productos alquilados se obtuvieron partiendo de una plataforma de metiltioBODIPY, el cual fue capaz de ser funcionalizado mediante organocatálisis a través de la activación enamina, lo que conlleva a ampliar la aplicación de la organocatálisis hacia la obtención de nuevos compuestos de interés.

Se establecieron las condiciones óptimas de la reacción de alquilación bajo condiciones suaves.

Se desarrolló una nueva metodología, la cual es uno de los primeros reportes de la funcionalización de BODIPY vía organocatálisis. Dicha metodología permite la alquilación de metiltioBODIPY en la posición *meso* con rendimientos que van de muy buenos a moderados. En este sentido, la presente metodología ha permitido usar diferentes aldehídos y otros metiltioBODIPY para así poder obtener un mayor número de derivados. Finalmente, esta nueva metodología contribuye a ampliar la gama de las reacciones reportadas hasta ahora en la literatura para la funcionalización de BODIPY.

REFERENCIAS

203. MacMillan, D. W. C. *Nature.* **2008**, *455(7211)*, 304-308.
204. Zhang, L.; Fu, N.; Luo, S. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 986-997.
205. Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012,** *41,*1130.
206. a) Ziessel, R.; Ulrich, G.; Haefele, A.; Harriman, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11330. b) Liftschitz, A. M.; Shade, C. M.; Spokoyny, A. M.; Méndez-Arroyo, J.; Stern, C. L.; Sarjeant, A. A.; Mirkin, C. A. *Inorg. Chem.* **2013**, *6*, 5484. c) Gartzia-Rivero, L.; Yu, H.; Bañuelos, J.; López Arbeloz, I.; Costela, A.; García-Moreno, I.; Xiao, Y. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 3133. d) Wang, T.; Douglas, E. F. Jr.; Fitzgerald, K. J.; Spiegel, D. A. *J. Am Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12429. e) Jiang, N.; Fan, J.; Liu, T; Cao, J.; Qiao, B.; Wang, J.; Gao, P.; Peng, X. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10620. f) Durán-Sampedro, G.; Agarrabeitia, A. R.; Cerdán, L.; Pérez-Ojeda, M. E.; Costela, A.; García-Moreno, I.; Esnal, I.; Bañuelos, J.; López Arbeola, I.; Ortiz, M. J. *Adv. Funct. Mater.* **2013**, *23*, 4195. g) Kamkaew, A.; Lim, S. H.; Lee, H. B.; Kiew, L. V.; Chung, L. Y.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 77.
207. a) Peña-Cabrera, E.; Aguilar-Aguilar, A.; González-Dominguez, M.; Lager, E.; Zamudio-Vázquez, R.; Godoy-Vargas, J.; Villanueva-García, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3985-3988. b) Gómez-Durán, C. F.A.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Martin, V.; Sastre, R.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, I.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5103-5105.

Síntesis de Derivados de Fenazina y Fenoxazina Catalizado por Cu(I).

Edgar Armando Damián Ascencio, [a] Milagros García Rincón,[a] Francisco Delgado,[b] Eduardo Peña-Cabrera,[a] Clarisa Villegas,[a] David Cruz-Cruz,[a] Miguel A. Vazquez[a]

[a]Departamento de Química, DCNyE, Universidad de Guanajuato, Noria Alta s/n, 36050, Guanajuato, Gto., México.
[b]Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prol. Carpio y Plan de Ayala S/N, 11340, Cd. de México, México.

ea.damian.ascencio@ugto.mx

Palabras clave: *Fenazinas, Fenoxazinas, Cu(I), Acoplamiento oxidativo.*

1. INTRODUCCIÓN

Las fenazinas y fenoxazinas son compuestos heterocíclicos con interés farmacéutico debido a sus propiedades como antioxidantes, antimicrobiales y anticancerígenas.[1,2,3] Asimismo, debido a sus propiedades ópticas tienen aplicaciones en el área de los sensores, síntesis de copolímeros fotoluminicentes, y en el desarrollo de materiales para celdas solares.[4,5]

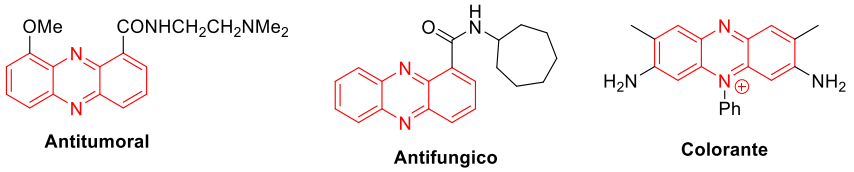


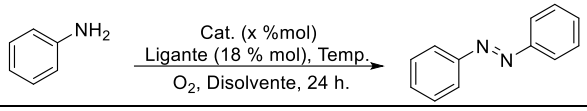
Figura 1. Ejemplos de fenazinas en diversas aplicaciones.

En este sentido, Vaccaro L. y col. reportaron el acoplamiento de *o*-fenilendiaminas utilizando $FeCl_3$ para la obtención de fenazinas, asimismo, en otro reporte emplean sistema catalítico heterogéneo de manganeso en un reactor de flujo continuo en combinación con oxígeno molecular para llevar a cabo el acoplamiento oxidativo C-H de sistemas como 2-aminofenol, benzotriazoles y *o*-fenilendiaminas,[6] por otro lado, Dhar B. y col. reportaron la obtención de fenazinas y fenozaxinas a través de un proceso redox fotocatalítico utilizando eosina Y,[7] asimismo, Sousa y colaboradores reportaron la síntesis de estos heterociclos de forma asimétrica mediante el uso de enzimas como biocatalizadores.[8] En el presente trabajo se reporta la obtención de moléculas de fenazina-2,3-diamina y 2-amino-3H-fenozaxin-3-ona a partir del uso de CuBr como catalizador y en presencia de O_2 como oxidante.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el objetivo de encontrar las mejores condiciones en las reacciones de acoplamiento oxidativo se inició aplicando el procedimiento descrito por Jiao, N. y col.,[9] quienes reportaron el uso de sales de cobre en el acoplamiento oxidativo de anilinas. Se comenzó probando el uso de distintas sales de Cu (Tabla 1, entrada 1-6), de los cuales, CuBr mostró el mejor desempeño como catalizador en la reacción de acoplamiento. Ya que se ha reportado el uso de sales de cobalto como catalizadores en reacciones de acoplamiento oxidativo, se probó el desempeño de especies como $CoCl_2$ y $CoBr_2$,[10,11] sin obtener buenos resultados (Tabla 1, entrada 7 y 8). De las especies utilizadas como catalizadores, se observó que el CuBr mostró el mejor desempeño (Tabla 1, entrada 6).

Tabla 1. Acoplamiento oxidativo de anilina utilizando distintas especies catalíticas.

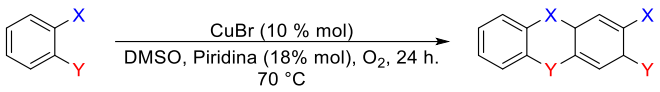


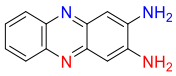
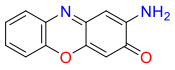
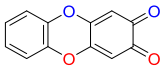
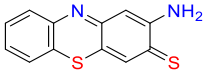
Entrada	Catalizador	Carga (% mol)	Disolvente	Conversión (%)[a]
1	CuI	15	Tolueno	Trazas
2	$CuBr_2$	6	Tolueno	42
3	$CuBr_2$	10	MeCN	Trazas
4	$CuBr_2$	10	THF	23
5	$CuBr_2$	10	MeOH	5
6	CuBr	10	Tolueno	94
7	$CoCl_2$	10	Tolueno	Trazas
8	$CoBr_2$	10	Tolueno	Trazas

[a] El porcentaje de conversión se determinó mediante análisis del crudo de reacción por HPLC.

Se exploró el comportamiento de CuBr como catalizador en el acoplamiento oxidativo de sistemas *o*-amino disustituidos utilizando DMSO como disolvente mostrando los siguientes resultados preliminares. Se comenzó llevando a cabo la reacción de homoacoplamiento de la *o*-fenilendiamina, obteniendo la fenazina correspondiente con un rendimiento del 68% (Tabla 2, entrada 1). Asimismo, se probó llevar a cabo la reacción de homoacoplamiento entre el *o*-aminofenol, obteniendo la molécula esperada con un 30% de rendimiento (Tabla 2, entrada 2). Se probó llevar a cabo la reacción de homoacoplamiento utilizando el catecol y 2-aminotiofenol, sin embargo, no se observó progreso de la reacción. Los compuestos obtenidos fueron caracterizados por RMN (Figura 4).

Tabla 2. Acoplamiento oxidativo de sistemas orto sustituidos.



Entrada	Sustrato	Producto	Rend. [%]
1			68
2			30
3			n.r.
4			n.r.

Tomando como referencia los reportes encontrados en la literatura sobre reacciones de homoacoplamiento de *o*-fenilendiaminas, se propone el siguiente mecanismo de reacción para la formación de las estructuras de fenazinas utilizando CuBr como catalizador y piridina como ligante, en donde se lleva a cabo la formación de un complejo (μ-η^2:η^2-peroxo)dicobre (II) generado por el oxigeno y el cobre, el cual podría llevar a cabo la oxidación de la amina para llegar a la especie electrofílica mencionada (**I**), la cual experimenta la adición subsecuente de un segundo equivalente de *o*-fenilendiamina formando la especie **II** que posteriormente pierde dos electrones y dos protones, dando agua como subproducto y formando el intermediario *p*-iminoquinona **III,** el cual ulteriormente

se cicliza mediante una adición 1,4 permitiendo la obtención de la fenazina **2b.** Un mecanismo alternativo podría plantearse a partir de la especie **III,** la cual podría sufrir un mecanismo de inserción C-H con la especie LnCu y posteriormente una eliminación reductora para proporcionar la especie **2b** (Figura 3).

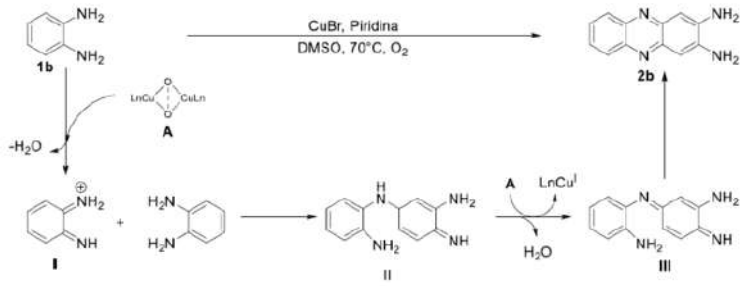


Figura 3. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de fenazinas a través del uso de CuBr y piridina.

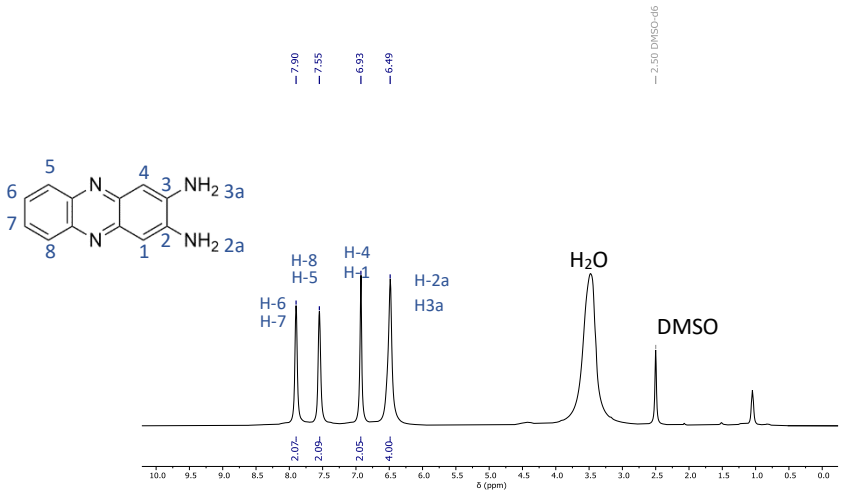


Figura 4. Espectro de RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) del compuesto **2b**.

3. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos hasta el momento de la presente investigación, se reporta el desarrollo de una nueva y sencilla metodología para la obtención de moléculas de fenazina-2,3-diaminas y 2-amino-3H-fenoxazin-3-ona a partir del uso de CuBr como catalizador y O2 como agente oxidante. A partir de esta metodología ha sido posible obtener estas dos estructuras con rendimientos del 68% y 30%, respectivamente.

4. REFERENCIAS

1. Guttenberger, N.; Blankenfeldt, W.; Breinbauer, R. *Bioorganic Med. Chem.* **2017**, *25*, 6149–6166.
2. Laursen, J. B.; Nielsen, J.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1663–1685.
3. Chaudhary, A.; Khurana, J. M. *Res. Chem. Intermed.* **2018**, *44*, 1045–1083.
4. Shi, H. X.; Li, W. T.; Li, Q.; Zhang, H. L.; Zhang Y. M.; Wei, T. B.; Lin, Q.; Yao, H. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 53439–53444.
5. Zhu, Y.; Gibbons, K. M.; Kulkarni, A. P.; Jenekhe, S. A. *Macromolecules* **2007**, *40*, 804–813.
6. Ferlin, F.; Luque Navarro, P. M.; Gu, Y.; Lanari, D.; Vaccaro, L. *Green Chem.* **2020**, *22*, 397–403.
7. Dhara, A. K.; Maity, S.; Dhar, B. B. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3269–3273.
8. Sousa, A. C.; Oliveira, M. C.; Martins, L. O.; Robalo, M. P. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4127–4136.
9. Zhang, C.; Jiao, N. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49*, 6174–6177.
10. Lv, N.; Chen, Z.; Liu, Y.; Liu, Z.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5845–5848.
11. Li, Y.; Qian, F.; Ge, X.; Liu, T.; Jalani, H. B.; Lu, H.; Li, G. *Green Chem.* **2019**, *21*, 5797–5802.

Búsqueda de compuestos bioactivos de Eucalyptus cinerea y evaluación toxicológica

Paulina Aranzazú Dávalos Cuevas.[a,b] Universidad Autónoma de Nayarit. Ciudad de la Cultura S/N, C.P. 63000, Tepic, Nayarit, México. Unidad Especializada en *I+ D+ i* en Calidad de Alimentos y Productos Naturales. Calle 3 esquina con Av. 9 S/N Col. Ciudad Industrial, CP: 63173, Tepic, Nayarit, México. Unidad Académica de Medicina. Ciudad de la Cultura S/N, C.P. 63000, Tepic, Nayarit, México. 16034911l@uan.edu.mx. Martha Cancino Marentes.[c] Rogelio Fernández Argüelles.[c] Javier Germán Rodríguez Carpena.[a,b] Gabriela María Ávila Villarreal.[a,b]

Palabras clave: Eucalyptus cinerea, maceración, precipitado, cromatografía en columna abierta, cromatografía en capa fina, UPLC.

1. INTRODUCCIÓN

Las plantas medicinales son el principal recurso terapéutico de la medicina tradicional mexicana. Se estima que en México se utilizan más de 4 mil especies de plantas con fines medicinales, las cuales representan el 17 % de la flora total y un 57 % de la flora útil del país (Granados-Sánchez y López-Ríos, 2007).

El eucalipto pertenece a la familia Myrtaceae y abarca aproximadamente 900 especies y subespecies, es originario de Australia y se utiliza principalmente como fuente proveedora de madera y celulosa, Además, el aceite esencial extraído de las hojas se emplea ampliamente en las industrias de la medicina debido a sus propiedades antimicrobianas, antifúngicas, antisépticas, astringentes, antiinflamatorias, cicatrizantes, desinfectantes y expectorantes (Silva, 2011).

En cuanto a su composición química, las hojas poseen como principal responsable de su actividad un aceite esencial (1-3,5 %) mayoritariamente constituido por 1,8-cineol o eucaliptol (70-85 %). Además, contiene terpineol, hidrocarburos monoterpénicos (α y β-pineno, p-cimeno, limoneno, entre otros), aldehídos (mirtenal) y cetonas (carvona) y pequeñas cantidades de sesquiterpenos. Unas 20 especies del género Eucalyptus contienen más de un 70 % de cineol. Se han identificado también en las hojas taninos (>11 %), flavonoides (derivados del quercetol, del kenferol), ácidos fenólicos (caféico, ferúlico, gálico), triterpenos y derivados del floroglucinol (euglobales y macrocarpales) (Carretero, M., Ortega, T., 2018.

Si bien, es sabido que los productos naturales (PN) constituyen una gran opción de terapia en el alivio de ciertas enfermedades, razón por la cual, dicha información debe ser sustentada bajo bases científicas (Sangacha Granja, 2018). Es aquí donde radica la importancia de la identificación de compuestos bioactivos, así como su evaluación toxicológica en modelos preclínicos para asegurar su eficiencia y seguridad en la población que hace uso de la medicina tradicional.

Para la obtención del extracto de *Eucalyptus cinerea* se realizó una colecta de aproximadamente 10 kg de material vegetal fresco (tallos y hojas), del cual fueron utilizadas únicamente las hojas. Se realizó una extracción piloto con diferentes solventes y se concluyó que, por maceración en frío con una solución de etanol y agua en proporción 85:15 se obtuvo un mayor rendimiento y una mejor visualización de compuestos por cromatografía en capa fina. Al filtrar el macerado se observó en la parte inferior del matraz un precipitado, éste se separó y posteriormente se llevó a cromatografía en columna abierta para su fraccionamiento. Al sobrenadante se le eliminó el solvente a presión y temperatura reducida con ayuda de un rotaevaporador marca BUCHI® R-114 hasta sequedad, una vez obtenido el extracto se realizó la prueba de toxicidad oral aguda en ratas de la cepa Wistar.

.

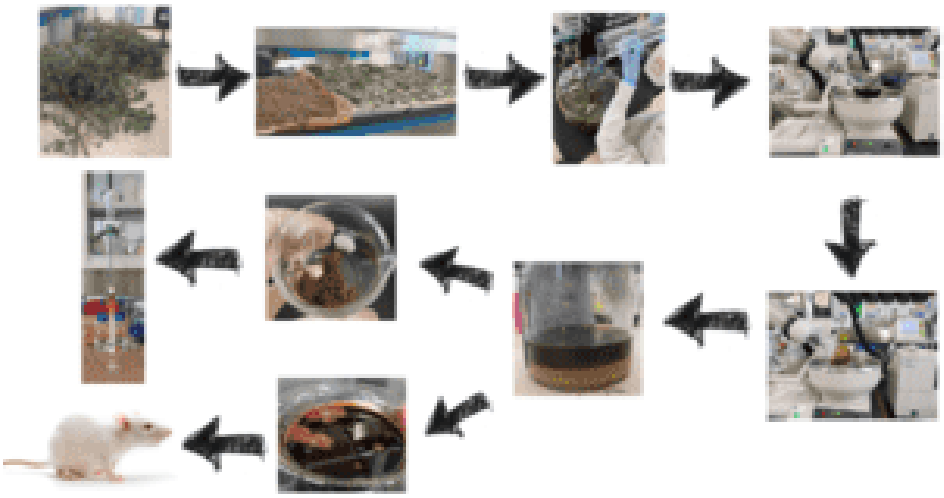


Figura 1. En el diagrama se muestra de forma gráfica la metodología empleada

Fracción	Fases móviles
1-13	100% Hexano
14-25	98:2 Hxn/ CH_2Cl_2
26-31	95:5 Hxn/ CH_2Cl_2
32-44	90:10 Hxn/ CH_2Cl_2
45-56	80:20 Hxn/ CH_2Cl_2
57-73	50:50 Hxn/ CH_2Cl_2
74-78	80:20 CH_2Cl_2/Hxn
79-84	100% CH_2Cl_2
85-94	80:20 CH_2Cl_2/AcoEt
95-105	50:50 CH_2Cl_2/AcoEt

Tabla 1. Fracciones colectadas

Se empacó una columna de vidrio con gel de sílice por vía húmeda utilizando algodón previamente lavado con n-Hexano, 18. 0312 gr de gel de sílice fina (0.063-200 mm), 0.5 g del precipitado seco pulverizado y homogenizado con la misma cantidad de sílice y un poco de algodón lavado con hexano. Las fracciones fueron colectadas de un volumen de 30 ml de la fracción 1 a la 44 y 50 ml de la fracción 45 a la 105, como se muestra en la tabla 1. A cada una de las fracciones se le eliminó el solvente a temperatura y presión reducidas y fueron monitoreadas mediante cromatografía en capa fina (CCF).

Para el estudio de toxicidad oral aguda (TOA) se siguió la metodología indicada por la guía 423 de la OECD con algunas modificaciones: administraron tres ratas hembra de la cepa Wistar con una dosis de 300 mg/kg del extracto y otras tres únicamente con vehículo, posteriormente se observaron durante 14 días.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el análisis en CCF se colectaron 109 fracciones y se agruparon por similitud cromatográfica. En las fracciones 13, 32, 33, 72, 73, 74, 84, 85, y 88 se observaron bandas más nítidas, y de éstas, en las fracciones 32, 73 y 88 se obtuvo cristalización. En las figuras 2, 3 y 4 respectivamente, se observan las fracciones en CCF con luz UV de longitud de onda corta (254 nm), onda larga (365 nm) y revelada con ácido sulfúrico al 10% y temperatura de 100 °C, las cuales presentan coloraciones características de ciertos metabolitos secundarios de tipo terpenos y flavonoides (Álvarez Zazueta, 2019). Es por ello, que se realiza la búsqueda e identificación de dichos metabolitos por medio de Cromatografía de Líquidos de Ultra-Alta Resolución.

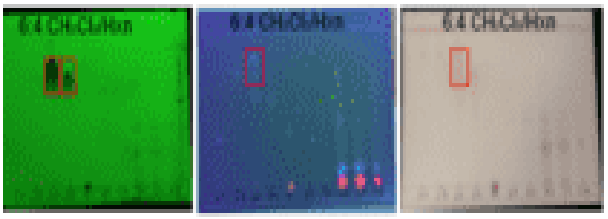


Figura 2. CCF de las fracciones 30-38

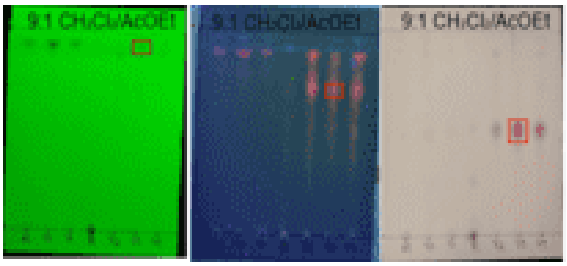


Figura 3. CCF de las fracciones 69-74

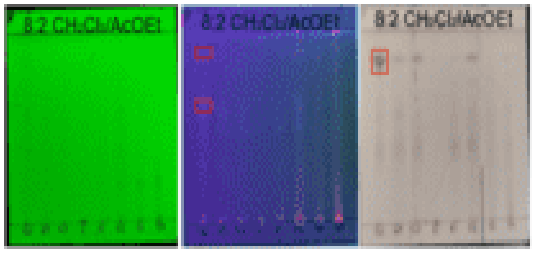


Figura 4. CCF de las fracciones 88-94

ıctural se obtuvieron masas rpenos
n con las bases de datos lib ificación
de un estigmastano identificado como Stigmasta-7,24(28)-dien-3-ol.

Además de esto, se realizó la evaluación de toxicidad oral aguda en ratas hembra de la cepa Wistar, siendo éstas monitoreadas durante 14 días, donde ne se eoncontró una diferencia significativa en las variaciones de peso entre los grupos ni presentaron signos evidentes de toxicidad.

3. CONCLUSIONES

Con los resultados parciales obtenidos podemos concluir lo siguiente:

- Una de las técnicas de extracción más apropiadas para el material vegetal es la maceración con etanol-agua en proporción 85/15.
- La técnica de cromatografía en capa fina resulta un método sencillo, rápido y relativamente económico, requiere de una pequeña cantidad de muestra y solvente por lo que resultó óptimo para la comparación y monitoreo de compuestos procedentes de la cromatografía en columna abierta (CCA)
- La CCA resulta un método bastante útil en la separación y purificación de compuestos.
- La cromatografía líquida de ultra-alta resolución (UPLC) nos permite caracterizar compuestos semi purificados, por su alto grado de sensibilidad.
- El ensayo de toxicidad oral aguda (TOA) realizado en roedores indicó que aparentemente no existe toxicidad en la dosis probada, sin embargo, se requiere continuar con las evaluaciones aumentando la dosis acorde a la guía 423 de la OECD.

4. REFERENCIAS

1. Granados-Sánchez, D., y López-Ríos, G. F. (2007). FITOGEOGRAFÍA Y ECOLOGÍA DEL GÉNERO Eucalyptus. *Revista Chapingo serie ciencias forestales y del ambiente, 13*(2), 143-156. Recuperado en 29 de septiembre de 2021, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-40182007000200143&lng=es&tlng=es.
2. Silva, SM, Abe, SY, Murakami, FS, Frensch, G., Marques, FA y Nakashima, T. (2011). Aceites esenciales de diferentes partes vegetales de *Eucalyptus cinerea* F. Muell. ex Benth. (Myrtaceae) como fuente de 1,8-cineol y sus bioactividades. *Productos farmacéuticos*, 4 (12), 1535-1550.
3. Carretero, M., & Ortega, T. (2018). Eucalipto en afecciones respiratorias. Dialnet plus, 42, 131-135.
4. Sangacha Granja, E. K. (2018). Control Post registro de formas farmacéuticas orales elaboradas en la empresa Biopronec Cía. Ltda. Laboratorios Pronavit. Trabajo de titulación previo a la obtención del Título de Químico Farmacéutico. Carrera de Química Farmacéutica. Quito: UCE. 107 p.
5. Álvarez Zazueta, G. I., Lozano Magdaleno, P. G., Muñoz Osuna, F. O., Rascón Valenzuela, L. A., y Pérez Gámez, K. (2019). Elaboración y caracterización parcial de metabolitos de formulación repelente con base de extractos de plantas. Memorias en extenso en *Congreso Estatal de Ciencias Exactas y Naturales*. Año 7, Volumen 1, p. 171-175.

Síntesis del compuesto N,N-bis((1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-(1,1-di(1*H*-pirrol-2-il)etil)anilina.

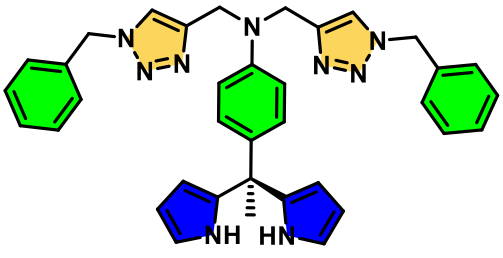
Mario Valle-Sánchez, Marco Antonio García-Eleno, Murali Venkata Basavanag-Unamatla, Erick Cuevas-Yáñez.

Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM, Toluca, Estado de México, México.
Email: mvs9018@gmail.com /ecuevasy@uaemex.mx*

Palabras clave: *Bis-triazol, dipirrometanos, pares salinos.*

1. INTRODUCCIÓN

Los iones son esenciales en el mantenimiento adecuado de las funciones biológicas, industriales y, por consecuencia, en el balance ambiental.[1] Podemos considerar sales remanentes de procesos industriales como parte de los causantes de eutrofización del suelo. Al ser capaces de llegar a mantos freáticos, contaminan reservas subterráneas de agua dulce, y como consecuencia de ello el consumo de agua potable contaminada o la escasez de ella. La creciente demanda de agua potable en nuestro país, así como la persistente escasez que se presenta actualmente nos exige la generación de soluciones prontas a esta problemática. Las especies con capacidad de reconocimiento de pares salinos, que puedan formar interacciones lo suficientemente fuertes para realizar la extracción de sales en fases acuosas pueden ayudar a mitigar la ausencia de agua potable. La síntesis de entidades químicas diseñadas para desempeñar actividades supramoleculares como dispositivos receptores y sensores provee recursos como bloques sintéticos para marcadores biológicos, fármacos, máquinas moleculares y polímeros inteligentes entre otros fines.[2–4] El reconocimiento de especies químicas es un área de rápido desarrollo en la química supramolecular debido a sus implicaciones en aspectos ambientales, fisiología animal, química farmacéutica, de alimentos y de materiales. Existen receptores que son capaces de interactuar con especies catiónicas y aniónicas de manera simultánea, este hecho ha causado gran interés debido a que la coordinación de un par salino disminuye la energía de formación del complejo y a su vez aumenta la probabilidad de remover dicha sal del sistema.[5] El presente trabajo aborda la síntesis de un compuesto que, a través de sus grupos funcionales, proyecta la capacidad de ser un reconocedor de pares salinos, partiendo de una estrategia sintética de condiciones suaves y eficientes.

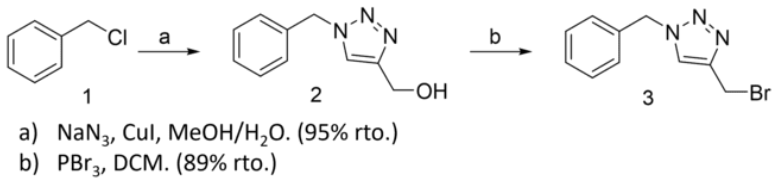


A

Figura 17. Compuesto **A**.

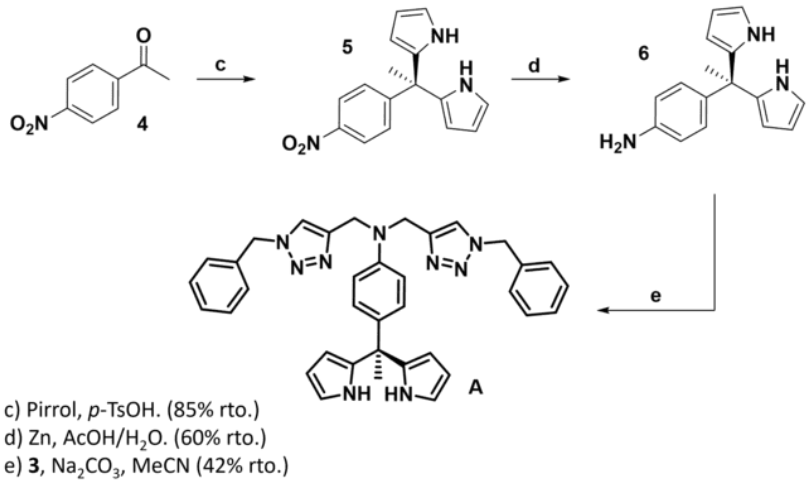
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La estrategia sintética planteada para la obtención de los compuestos propuestos comenzó con el fragmento de bromuro de bencil-triazolilmetano **3** (Esquema 1) partiendo de cloruro de bencilo **1**, empleando condiciones de Química Click (CuAAC) para la obtención del triazol **2** con rendimiento cercano a cuantitativo. Tras la obtención de **2** se realizó la modificación de grupo funcional en el fragmento del alcohol por un buen grupo saliente como lo es el bromuro de alquilo a través de PBr_3. Debido a la eficiencia y condiciones suaves de reacción, así como la facilidad de aislamiento de los productos, estos pasos han podido escalarse a la generación de más de 5 g. del compuesto **3**.



Esquema 12. Síntesis del fragmento (1-bencil,1,2,3-triazolil)-4-metanol.

La segunda etapa de síntesis describe la obtención de los derivados de dipirrometano partiendo de 4-nitroacetofenona **4**. Una vez obtenido el dipirrometano **5** se generó el compuesto **6** mediante reducción del grupo -NO_2. Teniendo como tercera etapa sintética la incorporación del bromuro de alquilo al fragmento amino generado en el compuesto **6** para la obtención del compuesto **A** (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis del compuesto **A**.

Si bien, la obtención del compuesto **4** también resulta en rendimientos altos (85%), la reducción del grupo -NO_2 cae drásticamente a 60%, comprometiendo un poco la estrategia. La dialquilación del compuesto **6** ha sido llevada a cabo mediante el uso de Na_2CO_3 obteniendo el compuesto esperado en un rendimiento moderado. La investigación acerca de este compuesto sigue en curso, comprendiendo las estrategias de optimización y propiedades supramoleculares como reconocedor de pares salinos.

3. CONCLUSIONES

La creciente demanda de agua potable en nuestro país, así como la persistente escasez que se presenta actualmente nos exige la generación de soluciones prontas a esta problemática. Las especies con capacidad de reconocimiento de pares salinos, que puedan formar interacciones lo suficientemente fuertes para realizar la extracción de sales en fases acuosas pueden ayudar a mitigar la ausencia de agua potable. En este trabajo se ha descrito una síntesis eficiente (aunque aún en fase de optimización) de una entidad que potencialmente tiene la capacidad de interactuar con pares salinos, sentando bases para la generación de series de compuestos con la capacidad de desarrollar desalinización de agua.

4. REFERENCIAS

1. Kim, S. K.; Sessler, J. L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (8), 2525–2536.
2. Erbas-Cakmak, S.; Leigh, D. A.; McTernan, C. T.; Nussbaumer, A. L. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (18), 10081–10206.
3. Kohnke, F. H. *European J. Org. Chem*. **2020**.
4. You, L.; Zha, D.; Anslyn, E. V. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (15), 7840–7892.
5. Valle-Sánchez, M.; Contreras-Celedón, C. A.; Ochoa-Terán, A.; Chacón-García, L. *ACS Omega* **2021**, *6* (25) 16419–16427.

DISEÑO, SÍNTESIS Y ACTIVIDAD GIARDICIDA DE BENCIMIDAZOLES AZUFRADOS

(**Carlos Martínez-Conde**[a1]; Blanca Colín-Lozano[b]; Jaime Escalante-García[c]; Emanuel Hernández-Núñez[d]; Jessica N. Sánchez-Carranza[a]; Lilián Yépez-Mulia[e]; Gabriel Navarrete-Vázqueza[2]).

[a]Facultad de Farmacia, UAEM; [b]Facultad de Ciencias Químicas-BUAP; [C]Centro de Investigaciones Químicas, UAEM; [d]Departamento de Recursos del Mar, CINVESTAV Mérida. [e]UIM en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. [1]mcc_ff@uaem.mx, [2]gabriel_navarrete@uaem.mx

Palabras clave: *Giardia lamblia,* antiparasitarios, Análisis de Consenso Farmacológico

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades tropicales desatendidas (ETD), son un conjunto de padecimientos que de acuerdo a estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) afectan a más de mil millones de personas en el mundo.[1,2] Los fármacos de elección para el tratamiento de las protozoosis son compuestos nitroderivados como: metronidazol, tinidazol, nitazoxanida y furazolidona.[3] Sin embargo, estos compuestos pueden estar asociados a efectos tóxicos como carcinogenicidad, hepatotoxicidad y mutagenicidad.[4] En el caso de las helmintiasis los fármacos de elección son albendazol y mebendazol (que a su vez poseen efecto antiprotozoario), este tipo de compuestos bencimidazólicos se caracterizan por su alto índice terapéutico y baja toxicidad.[3,5]

Debido a lo anterior en este proyecto químico-farmacéutico se propone el diseño, la síntesis y evaluación biológica de una serie de 15 compuestos de tipo bencimidazoles azufrados los cuales se basaron en el fármaco de albendazol (**ABZ**). En la **Figura 1** se observa la síntesis general de los compuestos diseñados.

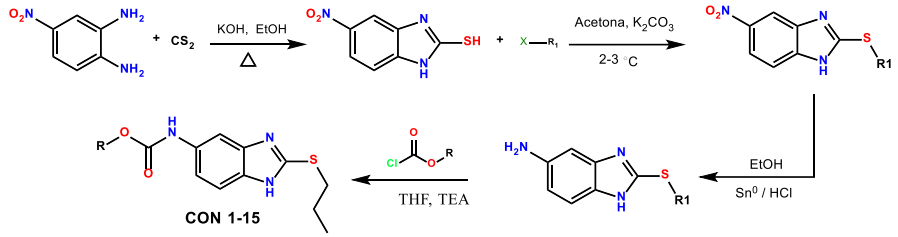


Figura 1. Síntesis general de los compuestos CON 1-15.

En la **Figura 2** se observa el diseño molecular donde se hizo un intercambio de posición de sus sustituyentes laterales para obtener al retroalbendazol**.** Esto se hizo para conocer su posible contribución en el efecto antiparasitario sobre *Giardia lamblia*, y mejorar la solubilidad del fármaco antiprotozoario ya que la giardiasis es una de las parasitosis más comunes a nivel mundial, debido que es de suma importancia contar con alternativas terapéuticas que pudiera contribuir al desarrollo de moléculas más eficientes y con efectos adversos menos agresivos.

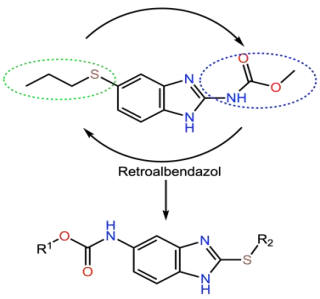


Figura 2. Diseño de los compuestos bencimidazoles azufrados

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cabe mencionar que, una vez sintetizados los compuestos se caracterizarán mediante técnicas espectrométricas y espectroscópicas, en la **Figura 3** se presenta un ejemplo del compuesto **22**.

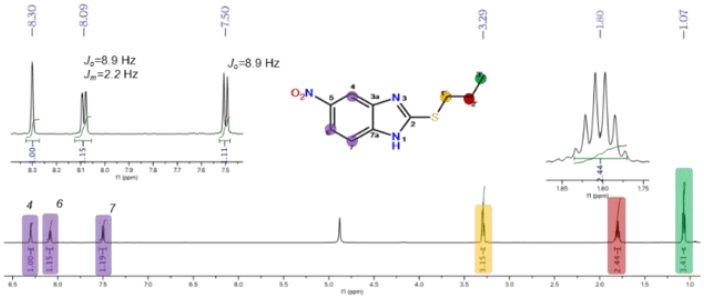


Figura 3. Espectro de RMN de ^{1}H del precursor CON-22.

En el presente trabajo se ha adoptado el uso de los métodos computacionales *in silico*, como parte de un enfoque multidisciplinario para acelerar el descubrimiento de moléculas bioactivas, la integración de estas herramientas pretende seleccionar candidatos para su evaluación experimental. Debido a lo anterior en nuestro grupo de investigación se implementó el **Análisis de Consenso Farmacológico** el cual combina los resultados *in silico* calculados por diferentes programas quimio-informáticos y el cual tiene como finalidad el discriminar y seleccionar a los mejores candidatos a partir de su evaluación de sus propiedades biofarmacéuticas, su perfil farmacodinámico, farmacocinético y toxicológico. El argumento de este análisis de consenso farmacológico estable que cuantos más cálculos coincidan en que un compuesto será activo, con un perfil farmacocinético adecuado y con baja toxicidad, más confiable es la discriminación o selección de un compuestos o serie de compuestos, y estos últimos tengan mayor probabilidad de presentar efecto biológico. Es importante mencionar que todos estos resultados están clasificados en un sistema de color tipo semáforo donde un color rojo representa resultados poco satisfactorios, un color amarillo satisfactorios y un color verde resultados muy satisfactorios.

En la **Tabla 1**, se puede observar de manera general que los compuestos con calificación global de resultados muy satisfactorios son los candidatos para su síntesis y sus estudios biológicos.

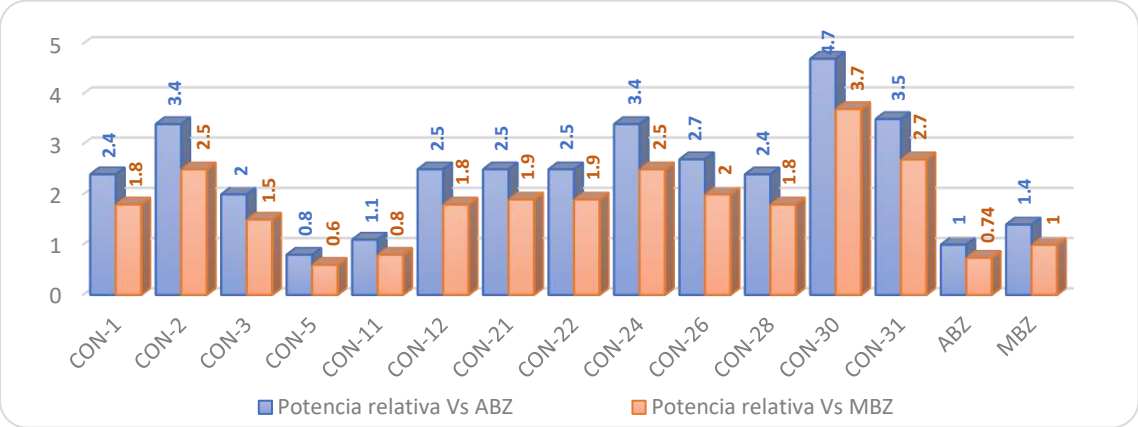
Tabla 1. Análisis de consenso farmacológico de la serie de compuestos de tipo bencimidazoles azufrados

CON	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	ABZ
Perfil Biofarmacéutico																
Perfil Farmacodinámico																
A. antip																
β-tubulina *G. i* (ΔG)																
Perfil Farmacocinético																
Absorción																
Sustrato de Ggp																
Inhibidor CYP 2C9																
Inhibidor CYP 2D6																
Inhibidor CYP 3A4																
Perfil Toxicológico																
Bloqueo de hERG																
Mutagenicidad																
Carcinogenicidad																
Calificación																

A. Antip: Actividad antiparasitaria
ABZ: Albendazol

Se decidió realizar los estudios de susceptibilidad *in vitro* sobre *Giardia lamblia* de los compuestos con las mejores características derivadas del análisis de consenso farmacológico, es importante indicar que algunos de ellos aún no se han sintetizado por lo que se omitieron en estos primeros ensayos. Además, se evaluaron sus respectivos precursores de tipo 5-nitro-2-tioalquilbencimidazoles.

Tabla 2. Potencia relativa de los compuestos sintetizados frente a los controles positivos.



De manera general se puede observar que los compuestos diseñados fueron más activos que los fármacos de referencia, a la excepción de los compuestos **CON-5** y **CON-11**, pudiendo destacar a los compuestos **CON-30**, **CON-2, CON-24** y **CON-31** los cuales fueron hasta 3 veces más activos que el **ABZ, mostrando potencias de orden nanomolar.**.

3. CONCLUSIONES.

-Se implementó el análisis de consenso farmacológico el cual combina los resultados *in silico* calculados por diferentes programas quimio-informáticos y el cual permitió seleccionar a los mejores candidatos para su síntesis y evaluación giardicida a partir de su evaluación de sus propiedades biofarmacéuticas, su perfil farmacodinámico, farmacocinético y toxicológico.

-Se evaluó el efecto antiprotozoario *in vitro* de una serie de compuestos de tipo bencimidazoles azufrados contra *G. lamblia*, se pudieron destacar a los compuestos **CON-2**, **CON-24**, **CON-30** y **CON-31** los cuales tuvieron potencias nanomolares y fueron hasta 3 veces más activos que albendazol, fármaco antiprotozoario de referencia e inhibidor de la polimerización de la tubulina.

4. REFERENCIAS

1.- Neglected tropical diseases. https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/ (Consultado 01 de mayo de 2020).

2.- Huppatz, C.; Durrheim, D. N. Control of Neglected Tropical Diseases [10]. N. Engl. J. Med. 2007, 357 (23), 2407–2408.

3.- Mahmud, R.; Lim, Y. A. L.; Amir, A. Medical parasitology: a textbook; Springer: Cham, Switzerland, 2017.

4.- Patterson, S.; Wyllie, S. Nitro Drugs for the Treatment of Trypanosomatid Diseases: Past, Present, and Future Prospects. Trends Parasitol. 2014, 30 (6), 289–298.

5.- Hernández-Luis, F.; Hernández-Campos, A.; Castillo, R.; Navarrete-Vázquez, G.; Soria-Arteche, O.; Hernández-Hernández, M.; Yépez-Mulia, L. Synthesis and Biological Activity of 2-(Trifluoromethyl)-1H-Benzimidazole Derivatives against Some Protozoa and Trichinella Spiralis. Eur. J. Med. Chem. 2010, 45 (7), 3135–3141.

Reposicionamiento y cribado virtual contra distintas proteínas de SARS-CoV-2 y proteínas involucradas en la cascada de coagulación

Ocampo-Néstor Ana Lilia[a], Perez-Navarro Monserrat[a] ; Medina-Hernandez Elba[a], Soriano-Ursúa Marvin A.[b], Valdez-Ortiz Rafael[a]*

[a]Departamento de Nefrología, Hospital General de México. Dr. Balmis No.148 Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc Ciudad de México C.P. 06720 ocamponestoral@hotmail.com, rafavaldez@gmail.com [a]; [b]Departamento de Fisiología, Escuela Superior de Medicina, IPN, Plan de San Luis y Diaz Mirón s/n, Col. Casco de Santo Tomás. C.P. 11340, Ciudad de México

Palabras clave: *SARS-CoV-2, Docking Molecular, Coagulación, Reposicionamiento de Fármacos*

1. INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus identificado del síndrome respiratorio agudo grave SARS-CoV-2 causante de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) ha ido en aumento y se ha convertido en un problema pandémico con alta carga global, con una curva que crece con el transcurrir de los días.

El reposicionamiento de fármacos antivirales ha sido una de las estrategias más buscadas, ya que el desarrollo de un nuevo fármaco por los métodos tradicionales, que pueda ser usado en humanos, implicaría una espera de muchos años de investigación. El empleo de herramientas computacionales reduce el tiempo y costos de un estudio convencional, ya que los estudios clínicos pueden dirigirse hacia los fármacos con un mayor potencial de ser efectivos contra la Diana evaluada.

Los factores de riesgo más importantes relacionados con mortalidad de la infección por coronavirus tipo COVID-19 son la edad y la presencia de comorbilidades. Los pacientes de edad avanzada que se encuentran hospitalizados con frecuencia están siendo ya tratados con múltiples fármacos a la vez, lo cual incrementa el riesgo de interacciones farmacológicas que pueden repercutir en la eficacia de los medicamentos. Se ha reportado interacción entre los fármacos que han sido empleados para tratar la enfermedad COVID-19 con algunos fármacos anticoagulantes, y dado que los pacientes con infección grave, especialmente los ingresados en unidades de cuidados críticos, presentan un riesgo particularmente elevado de desarrollo de complicaciones cardiovasculares, en particular enfermedad tromboembólica venosa es importante establecer la relación entre los fármacos potencialmente más activos contra las proteínas del virus SArs-CoV2 y las distintas proteínas involucradas en la cascada de coagulación.

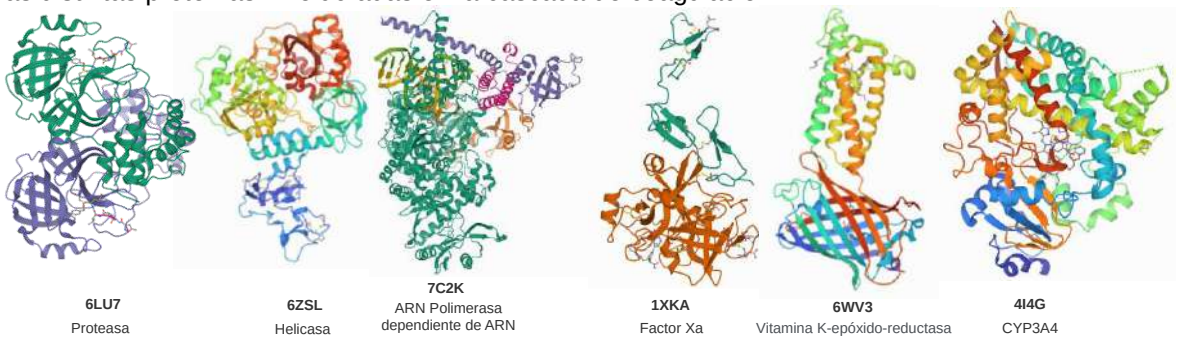


Figura 1. Cristales de las proteínas empleadas en el estudio

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De una biblioteca de 49,379 compuestos se seleccionaron a aquellos comercialmente disponibles, los que su rol en la reacción fuera como productos, a aquellos que tuvieran un uso terapéutico reportado y finalmente se filtraron a aquellos cuyo blanco terapéutico fueran las proteínas virales, con lo cual la biblioteca de compuestos se redujo a 350 compuestos. Se realizó el estudio de anclaje molecular de los 350 compuestos con las tres proteínas virales (1050 estudios docking) y de ellos se seleccionaron a los mejores 30 compuestos por proteína, los cuales fueron evaluados frente a las tres proteínas relacionadas con la cascada de coagulación (más de 250 estudios dockings), a los 30 compuestos con menor afinidad a estas proteínas se les predijo su toxicidad Oral y se seleccionaron los cinco compuestos con mayor factibilidad de adquisición.

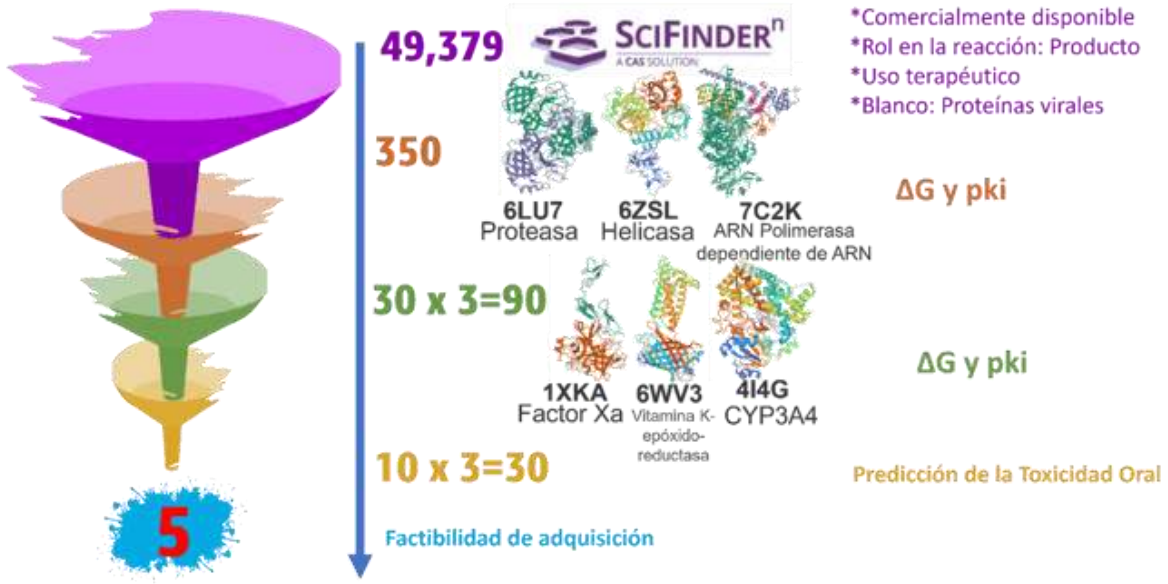


Figura 2. Estrategia de Cribado Virtual

Se reprodujo el modo de unión del compuesto co-cristalizado con el cristal 6LU7 de la proteasa principal del virus SARS-CoV2, obteniendo un RMSD= 0.688876.

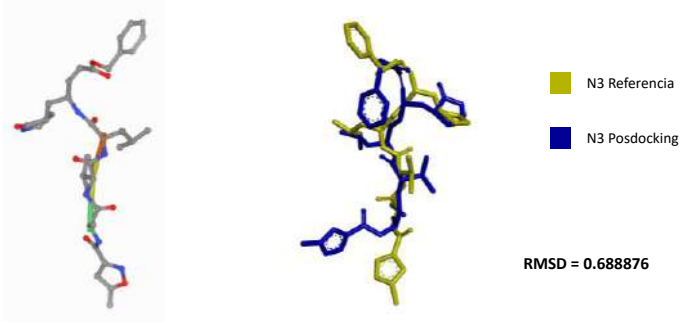


Figura 3. Reproducción del modo de unión con la metodología de Docking ciego empleada.

id		LD50 prevista	Clase de toxicidad prevista	Similitud promedio	Precisión de predicción	Hepatotoxicidad	Carcinogenicidad	Inmunotoxicidad	Mutagenicidad	Citotoxicidad
						Pred/Prob	Pred/Prob	Pred/Prob	Pred/Prob	Pred/Prob
AM		1000mg/kg	4	48.70%	54.26%	Active/0.73	Inactive/0.60	Inactive/0.99	Inactive/0.61	Inactive/0.61
R		5000mg/kg	5	100%	100%	Active/0.72	Inactive/0.63	Active /0.97	Inactive/0.75	Inactive/0.69
BH		1000mg/kg	4	55.32%	67.38%	Active/0.55	Inactive/0.66	Inactive/0.51	Inactive/0.58	Inactive/0.61
X		600mg/kg	4	49.30%	54.26%	Inactive/0.56	Inactive/0.62	Active/0.83	Inactive/0.76	Inactive/0.69
BN		200mg/kg	3	39.28%	23%	Inactive/0.69	Inactive/0.55	Inactive /0.58	Inactive/0.63	Active/0.52

Figura 4. Predicción de toxicidad Oral de los cinco compuestos finales seleccionados.

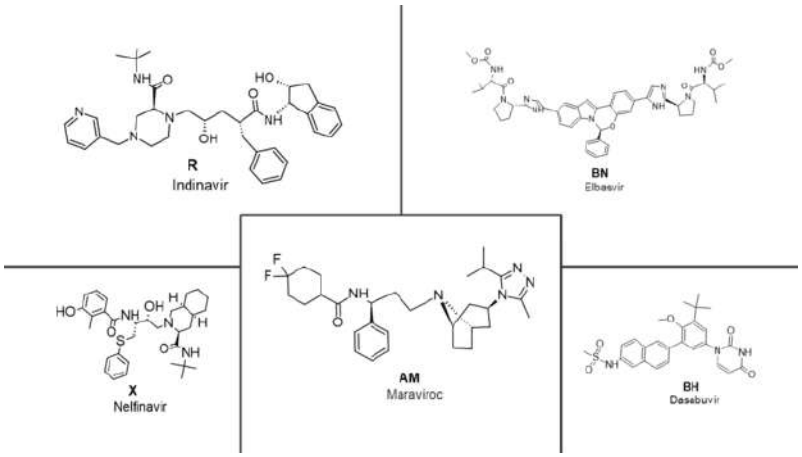


Figura 5. Estructura de los cinco compuestos seleccionados como posibles compuestos reposicionables

6LU7 (Proteasa)				
No	Id	Nombre	Energía de unión	pkI
1	AM	Maraviroc	-10.77	7.9
2	X	Nelfinavir	-10.73	7.86
3	BH	Dasabuvir	-10.58	7.75
4	R	Indinavir	-10.35	7.59
5	BN	Elbasvir	-10.35	7.59

1XKA (Factor Xa)				
No	Id	Nombre	Energía de unión	pkI
1	AM	Maraviroc	-10.35	7.59
2	R	Indinavir	-10.35	7.59
3	BH	Dasabuvir	-10.4	7.54
4	X	Nelfinavir	-11.15	8.18
5	BN	Elbasvir	-11.16	8.18

6ZSL (Helicasa)				
No	Id	Nombre	Energía de unión	pkI
1	BN	Elbasvir	-10.27	7.52
2	X	Nelfinavir	-9.55	7
3	AM	Maraviroc	-8.67	6.36
4	BH	Dasabuvir	-8.67	6.35
5	R	Indinavir	-7.11	5.21

6WV3 (Vitamina K-epóxido-reductasa)				
No	Id	Nombre	Energía de unión	pkI
1	R	Indinavir	-8.46	6.2
2	BN	Elbasvir	-10.33	7.57
3	AM	Maraviroc	-10.6	7.77
4	BH	Dasabuvir	-10.76	7.89
5	X	Nelfinavir	-11.23	8.23

7c2k (ARN Polimerasa dependiente de ARN)				
No	Id	Nombre	Energía de unión	pkI
1	R	Indinavir	-12.13	8.89
2	BN	Elbasvir	-10.68	7.83
3	AM	Maraviroc	-10.42	7.64
4	X	Nelfinavir	-9.41	6.89
5	BH	Dasabuvir	-9.16	6.71

4I4G (CYP3A4)				
No	Id	Nombre	Energía de unión	pkI
1	X	Nelfinavir	-9.04	6.63
2	R	Indinavir	-9.1	6.67
3	BH	Dasabuvir	-9.31	6.83
4	AM	Maraviroc	-9.36	6.86
5	BN	Elbasvir	-10.27	7.53

Figura 6. Energías de unión de los mejores cinco compuestos

3. CONCLUSIONES

- Los compuestos Maraviroc, Nelfinavir, Dasabuvir, Indinavir y Elbasvir mostraron resultados prometedores frente a las tres proteínas evaluadas del virus SARS-CoV2.
- El compuesto Indinavir presenta afinidad baja hacia la proteína helicasa, pero buena afinidad a las otras dos proteínas.
- Los compuestos con mayor afinidad a las proteínas del virus, también presentan buena afinidad sobre las proteínas relacionadas a la coagulación, por ello se sugiere prudencia al ser administrados y considerar posible interacciones con fármacos coagulantes y anticoagulantes.
- De acuerdo con la predicción de toxicidad, los compuestos Maraviroc, Dasabuvir, Indinavir podrían presentar hepatotoxicidad, por su analogía estructural con compuestos hepatotóxicos, sin embargo, se requiere correlacionar estos resultados con datos experimentales.

4. REFERENCIAS

1. Mahmood, M., & Lip, G. Y. H. Revista Espanola de Cardiología. **2018**, 71(10), 847-855.
2. Morris, G.M, Et. Al. J Comp Chem. **1998**, 19:1639-62.
3. Pruijssers, A. J., & Denison, M. R. Current opinion in virology. **2019**, 35, 57-62.

Evaluación toxicológica y huella cromatográfica preliminar de *Tagetes erecta* L.

Daniela Yusbizareth Rodríguez Jiménez [a,b], Irma Martha Medina Diaz [a], Aurora Elizabeth Rojas García [a], Martha Edith Cancino Marentes [a,c], Gabriela María Ávila Villarreal [a,b]

a. Universidad Autónoma de Nayarit, Avenida de la Cultura S/N, Colonia Centro, Tepic Nayarit; **b.** Unidad Especializada en I+D+i en Calidad de Alimentos y Productos Naturales, Centro Nayarita de Innovación y Transferencia de Tecnología, Calle 3 S/N, Colonia Cd Industrial, Tepic, Nayarit; **c.** Unidad Académica de Medicina Universidad Autónoma de Nayarit, Avenida de la Cultura S/N, Colonia Centro, Tepic Nayarit;

Palabras clave: Asteráceas*, Tagetes erecta*, Flores comestibles, TOA, UPLC-MS

1. INTRODUCCIÓN

El uso de plantas con fines gastronómicos y terapéuticos es una práctica común debido a su amplio uso tradicional. Las flores comestibles contribuyen a la mejora de la apariencia estética de los alimentos y aportan atributos nutricionales, por su alto contenido en sustancias biológicas activas como carotenoides, vitaminas, compuestos fenólicos, entre otros [1]. Debido a que el organismo no puede producir estos compuestos químicos, se deben obtener mediante la alimentación o en forma de suplementos alimenticios. Dentro de las flores comestibles utilizadas alrededor del mundo por su alto contenido en compuestos fenólicos se encuentra *Tagetes erecta* L. (cempasúchil), planta perteneciente a la familia de las asteráceas, esta se distingue por su uso ornamental, en la medicina tradicional **(MT)** como relajante muscular y en algunas culturas es usada como narcótico [2].A pesar de ser utilizadas ampliamente en diferentes culturas como parte de la dieta normal, no hay listas oficiales de flores comestibles y no comestibles emitidas por ningún organismo internacional [3]. Debido a la ausencia de datos en la literatura relacionados con la seguridad y perfil fitoquímico de esta planta, en este trabajo se realizó la huella cromatográfica preliminar mediante cromatografía en capa fina **(CCF)** y cromatografía líquida de ultra resolución acoplada a espectrometría de masas **(UPLC-MS)** en un equipo Acquity Waters ® Bio H Class con un método exploratorio de 4 minutos modo positivo (ESI+) con un escáner de masas (MASS-SCAN) de 50-1250 Da con las siguientes condiciones de corrida: se utilizó un sistema en gradiente de A) NH4OH al 0.05%, B) acetonitrilo, 0-1 min 90% de B, 1-3 50% de B y de 3-4 90% de B con un flujo de 0.3 mL/min, voltaje de cono 2V y una columna Waters ® ACQUITY HSS T3 1.8 µm (2.1x100 mm), y la determinación del rango de seguridad mediante la administración de una dosis inicial exploratoria del extracto hidroalcohólico de *Tagetes erecta* siguiendo lo establecido en la guía 423 de la OECD, los animales se observaron de manera individual después de la dosificación, por un periodo total de 14 días. Se registraron los pesos y cualquier signo de toxicidad en cada animal, después del periodo de exposición los animales se sacrificaron de acuerdo con lo establecido en los códigos de bioética.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las plantas son ampliamente utilizadas por la población en la medicina tradicional, para consumo y desarrollo de nuevos medicamentos. Por lo tanto, es imprescindible evaluar el potencial tóxico de los extractos de las plantas durante la evaluación preclínica y la seguridad de estas, así como realizar los perfiles fitoquímicos y el aislamiento de moléculas con posible actividad farmacológica.
Por otra parte, la cromatografía en capa fina es un excelente método de identificación cualitativo para grupos de compuestos de interés anudado al análisis con espectrometría liquida de ultra resolución acoplado a espectrometría de masas se permite identificar compuestos de interés y realizar así los

perfiles fitoquímicos de la planta con interés farmacológico [3]. La huella cromatográfica preliminar mediante CCF, figura 1. La fase móvil para el extracto fue diclorometano / acetato de etilo en proporción 9:1. En las placas se observan compuestos con posibles dobles enlaces conjugados por su coloración en la luz UV y debido a sus características cromatográficas se sugiere la presencia de compuestos fenólicos y compuestos tipo cumarina.

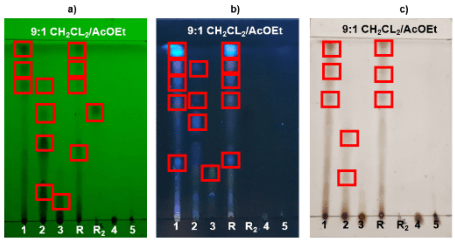


Figura 1. Placas cromatográficas a longitud de onda corta (a), onda larga (b) y revelada con ácido sulfúrico 10 % (c). Los números corresponden a las muestras de 1,2,3,) fracción de hexano, diclorometano y acetato de etilo respectivamente R) EH-*Te*, R2) acacetina, 4, 5) butanol y residuo acuoso.

Una vez analizados los resultados por CCF, se decidió iniciar el proceso de elucidación estructural, los resultados del UPLC-MS corroboran lo observado en cromatografía en capa fina. Los fragmentos observados en el cromatograma total de iones (TIC) (figura 2) corresponden a fragmentos de compuestos fenólicos, principalmente estructuras tipo flavonoide. Un peso molecular característico es el observado de 300.31 Da en el pico 5 del cromatograma, para este se obtuvo su espectro de masas para su análisis de fragmentos (figura 3).

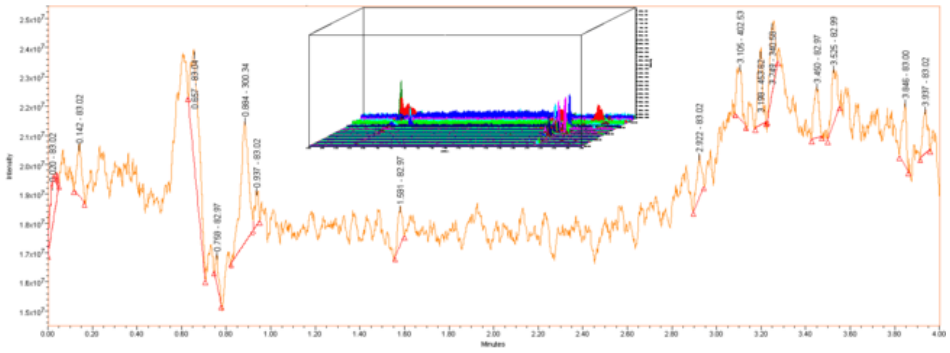


Figura 2. Cromatograma 3D del EHA-*Te* el cual muestra la relación de la intensidad (A), masa detectada (B) y tiempo de retención (C) integrado a un cromatograma total de iones (TIC) con al menos 15 picos de señal detectados.

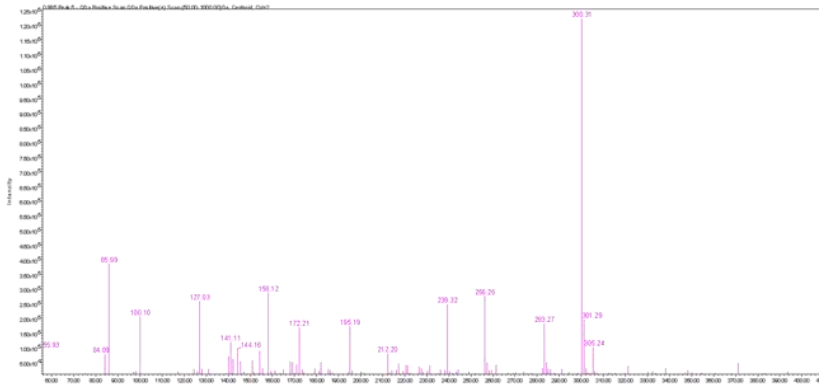


Figura 3. Espectro de masas señal detectada con Scan positivo con mayor intensidad a 300.31 m/z. Amplificación del pico 5 del Extracto hidroalcohólico. Análisis de los fragmentos en proceso.

El análisis del patrón de fragmentación está en proceso usando bases de datos, para encontrar una estructura de tipo flavonoide que corresponda con los datos obtenidos mediante UPLC-MS.
Respecto a la evaluación de toxicidad oral aguda los animales no presentaron signos aparentes de toxicidad, tampoco durante el periodo de observación de 14 días. Los signos que se tomaron en cuenta fueron cambios en la piel, ojos y membranas mucosas, así como cambios en el sistema respiratorio, circulatorio, nervioso central, actividad somato motora y patrón de comportamiento. De acuerdo con los resultados obtenidos hasta el momento, se sugiere subir en la escala de evaluación de acuerdo con lo establecido en la guía 423 de la OCDE. Los animales de experimentación fueron sacrificados mediante anestesia con pentobarbital sódico seguida de dislocación cervical, se realizó necropsia macroscópica en la cual no se encontraron alteraciones macroscópicas en los órganos examinados (corazón, hígado y riñón).

3. CONCLUSIONES

La huella cromatográfica preliminar en CCF y por UPLC-MS corrobora la presencia de compuestos fenólicos y fragmentos correspondientes a la ruta biosintética del ácido shikimico, debido a las características cromatográficas que se muestran en las placas y los antecedentes químicos, adicionalmente por lo observado se sugiere que compuestos tipo cumarina se encuentran presentes en la planta.

Con base en los resultados obtenidos en la evaluación de TOA y el nulo número de decesos en la administración del EHA-Te, se propone evaluar la siguiente dosis que marca la guía, y realizar el ensayo administrando 2,000 mg/Kg para poder clasificarlo de acuerdo con el Sistema Globalmente Armonizado (GSH).

4. REFERENCIAS

208. Takahashi, J. A., Rezende, F. A. G. G., Moura, M. A. F., Dominguete, L. C. B., & Sande, D. Food Research International: Edible flowers, Bioactive profile and its potential to be used in food development. **2020.**

209. Fernandes, L., Casal, S., Pereira, J. A., Saraiva, J. A., Ramalhosa, Journal of Food Composition and Analysis: E. Edible flowers: A review of the nutritional, antioxidant, antimicrobial properties, and effects on human health.**2017.**

210. Melo-Reis, P.R., Bezerra, L.S.A., Vale, M.A.A.B., Canhete, R.F.R., Chen-Chen, L. Assessment of the mutagenic and antimutagenic activity of Synadenium umbellatum Pax latex by micronucleus test in mice.2011

Análisis de los índices de reactividad química global de caespitato mediante DFT conceptual.

Andrea Moreno-Ceballos[1,2], María Eugenia Castro[2], Norma A. Caballero[3], Jose Manuel Perez-Aguilar[1], Liliana Mammino[4], Francisco J. Melendez[1]

[1]Lab. de Química Teórica, Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 72570, Puebla, México., andrea.morenoce@alumno.buap.mx, [2]Centro de Química, ICUAP, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 72570, Puebla, México., [3]Facultad de Ciencias Biológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 72570, Puebla, México., [4]Department of Chemistry, University of Venda, Private Bag X5050, Thohoyandou 0950, South Africa.

Palabras clave: *Caespitato, Reactividad global, Efecto del disolvente, DFT conceptual*

1. INTRODUCCIÓN

El caespitato es un floroglucinol aislado de la planta *Helycrisum Caespititium* que se caracteriza por tener en su estructura un grupo acilo (RCO), una cadena prenilada y grupos hidroxilo unidos al anillo de benceno (Figura 1). El isómero *Z* de este compuesto, previamente aislado y caracterizado mediante técnicas espectroscópicas y cristalografía de rayos X por Meyer et al. 2002., ha presentado actividad contra la tuberculosis [1], la enfermedad con más mortalidad en el mundo ocasionada por un solo agente biológico después del COVID-19 [2].

En este trabajo se realiza un análisis de los índices de reactividad química global de los confórmeros más estables y más poblados de caespitato en fase gas y en medio acuoso. La química computacional brinda la ventaja de estudiar las propiedades estructurales y de reactividad química de sistemas moleculares mediante diversos métodos, uno de ellos son los cálculos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT) y la interpretación de conceptos químicos sobre la reactividad basados en el modelo de DFT conceptual (C-DFT) [3].

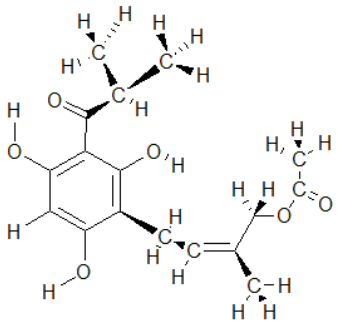


Figura 1. Estructura del isómero *Z* de caespitato

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se calcularon las energías libres relativas, ΔG, de los confórmeros optimizados de caespitato con el nivel de teoría APFD/6-311++G(2d,p) en fase gas y en fase acuosa con el método de solvatación SMD [4]. Se realizó el análisis poblacional utilizando la distribución de Boltzmann para predecir la distribución de los confórmeros más probables. Se realizó el análisis de los índices de reactividad global mediante los descriptores: potencial químico (μ), electronegatividad (χ), dureza (η), blandura (s) e índice de electrofilicidad (ω) usando el modelo de DFT conceptual a partir de las energías de los orbitales frontera HOMO y LUMO. Todos los cálculos se realizaron con el programa Gaussian09 [5] y los resultados fueron visualizados en GaussView 6.0 [6].

La Tabla 1 presenta las energías relativas de los confórmeros más estables y poblados en fase gas y en medio acuoso. En fase gas el confórmero VM9 es el más estable y poblado, mientras que en medio acuoso el más estable y poblado es el cónformero WM27 (ver Figura 2).

Tabla 1. Energía relativa y porcentaje de población de los confórmeros más estables de caespitato optimizados en el nivel de teoría APFD/6-311++G(2d,p) en fase gas y en agua.

Confórmero	Energía relativa (kcal/mol)	Población (%)
	Gas	
VM9	0.000	34.01
VM11	0.126	27.56
VM3	0.789	8.91
	Agua	
WM27	0.000	25.42
WM40	0.028	24.22
WM51	0.088	21.90

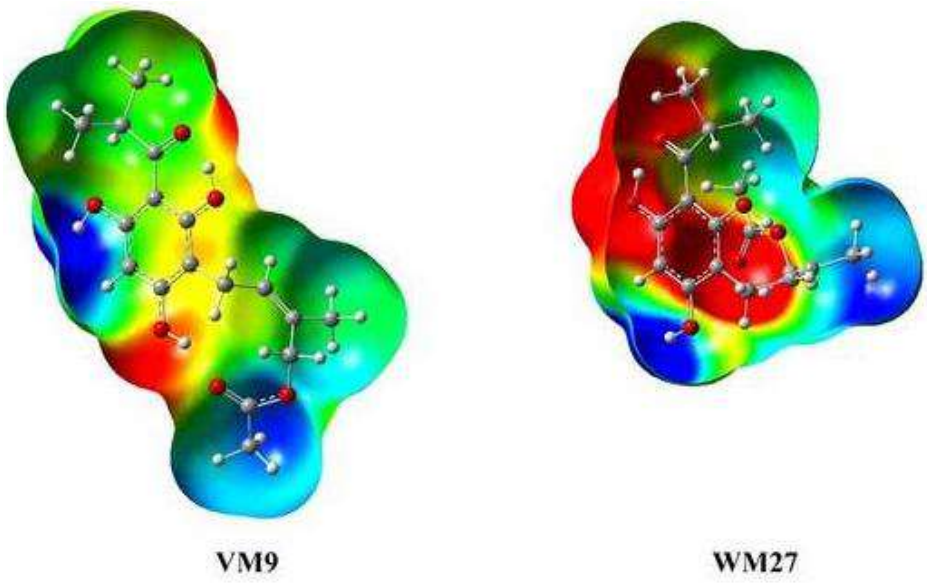
Por otro lado, en la Tabla 2 se muestran los índices de reactividad global de los confórmeros más estables y poblados tanto en fase gas como en fase acuosa. Estos valores son obtenidos a partir de energías las energías de los orbitales HOMO y LUMO, usando las siguientes ecuaciones: $\mu = (E_{HOMO}+E_{LUMO})/2$; $\chi = -(E_{HOMO}+E_{LUMO})/2$; $\eta = E_{LUMO}-E_{HOMO}$; $s = 1/\eta$, $\omega = \mu^2/2\eta$. Se observan ligeras diferencias entre los índices de reactividad de los confórmeros en fase acuosa respecto a los de fase gas. La dureza es ligeramente menor en fase acuosa, lo cual indica que los electrones de los confórmeros en fase acuosa oponen menos resistencia a ser transferidos. Por otro lado, el confórmero que presenta mayor electrofilicidad es el confórmero más estable y poblado en fase acuosa (5.34 eV), lo cual indica que este confórmero puede tener un comportamiento como un mejor electrófilo.

Tabla 2. Energías HOMO y LUMO, e índices de reactividad global (eV) de los confórmeros más estables de caespitato calculados en el nivel de teoría APFD/6-311++G(2d,p) en fase gas y en agua.

Confórmero	HOMO	LUMO	μ	χ	η	S	ω
			Gas				
VM9	-6.12	-1.28	-6.76	6.76	4.83	0.21	4.72
VM11	-6.12	-1.29	-6.76	6.76	4.83	0.21	4.73
VM3	-6.03	-1.24	-6.65	6.65	4.80	0.21	4.61
			Agua				
WM27	-6.26	-1.60	-7.06	7.06	4.66	0.22	5.34
WM40	-6.26	-1.61	-7.06	7.06	4.65	0.22	4.36
WM51	-6.26	-1.61	-7.05	7.05	4.65	0.22	4.36

Finalmente, en la Figura 2 se muestra el mapa de potencial electrostático molecular (MEP) en fase gas y en agua. Las isosuperficies fueron graficadas con un isovalor de $4.0x10^{-4}$ u.a. en un intervalo de $-3.0x10^{-2}$ e a.u.$^{-3}$ (regiones en color rojo) a $3.0x10^{-2}$ e a.u.$^{-3}$ (regiones en color azul). Se observa que la mayor densidad electrónica se concentra sobre el átomo de O del grupo acilo, en el átomo de O del grupo –OH en posición *para* y en el grupo éster de la cadena prenílica en el confómero

VM9 en fase gas, mientras que en fase acuosa se concentra en el átomo de O del grupo acilo y los átomos de O de los dos grupos –OH en posición *orto* en el confómero VM27. Las zonas deficientes de energía se concentran en las regiones del sustituyente metilo del grupo éster y sobre los átomos de H que no forman puentes de hidrógeno. Es importante observar que mientras el confórmero más estable en fase gas muestra una conformación extendida, el confórmero más estable en fase acuosa tiene una estructura en forma de horquilla (hairpin), lo cual puede favorecer la estabilidad de los puentes de hidrógeno intramoleculares y la disposición de los puentes de hidrógeno intermoleculares en el acoplamiento con las enzimas involucradas en el desarrollo de la TB.



3. **Figura 2.** Potencial electrostático molecular (MEP) de los confórmeros más estables de caespitato calculados en el nivel de teoría APFD/6-311++G(2d,p) en fase gas (VM9) y agua (WM27).

4. CONCLUSIONES

Las energías relativas (en kcal mol^{-1}) obtenidas con el funcional APFD/6-311++G(2d,p) en fase gas y en fase acuosa indicaron que los confórmeros VM9, VM11, VM13 son los confórmeros más estables y poblados en fase gas, mientras que en agua son los confórmeros WM27, WM40, WM51. El análisis de los índices de reactividad global muestra ligeras diferencias entre los valores de potencial químico (μ), electronegatividad (χ), dureza (η) y blandura (s). El índice de electrofilicidad (ω) indica que el confórmero más estable y poblado en fase acuosa presenta un comportamiento como el mejor electrófilo. Por otro lado, la identificación de patrones estructurales y aspectos conformacionales obtenidos en este trabajo proporcionan predicciones fiables de la molécula que pueden ser relevantes para nuevas metodologías sintéticas y la comprensión de su actividad biológica, contribuyendo así al desarrollo de potenciales estructuras para el diseño de fármacos.

5. REFERENCIAS

1. Meyer J. J. M.; Lall N., Mathegka A. D. M. S. *Afr. J. Bot.* **2002**, 68, 90-93
2. World Health Organization. Global tuberculosis report **2020**. WHO. 2020, 1, CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Domingo L. R.; Ríos-Gutiérrez M., Pérez Patricia. Molecules ***2016***, 21, 748.
4. Marenich A. V.; Cramer C. J.; Truhlar D. G. *Phys. Chem. B* **2009,** 113, 18, 6378–6396.
5. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., et al., Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.
6. Dennington R. et al. GaussView, Version 6.1. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, **2016**.

Revisión Bibliográfica de los Efectos Citotóxicos de los Brasinoesteroides sobre Células Cancerígenas

José María Carrasco Castañeda[c], Maura Cárdenas García[a], María Guadalupe Hernández Linares[b], Gabriel Guerrero Luna[b],

[a]Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, [b]Instituto de Ciencias ICUAP, [c]Facultad de Ciencias Biológicas jose.carrascoca@alumno.buap.mx

Palabras clave: Fitohormonas, citotoxicidad, brasinoesteroides, neoplasias, efectos antitumorales.

1. INTRODUCCIÓN

Los brasinoesteroides son una clase de fitohormonas vegetales involucradas en diversos procesos fisiológicos en las plantas, tales como la división, el crecimiento y la diferenciación celular; son sintetizados en diferentes estructuras vegetales de las plantas, pero principalmente este proceso ocurre en las semillas, en el polen y en las flores; por otra parte si hablamos de su estructura química, podemos definir a estas fitohormonas como polihidroxiesteroides vegetales cuya estructura es similar a la de las hormonas esteroideas de los animales derivadas del colesterol, de hecho los brasinoesteroides naturales sintetizados por las plantas provienen de fitoesteroles cuya estructura química es similar a la del colesterol, por ejemplo tenemos al campesterol, al sitosterol y al estigmasterol, a partir de estos las plantas obtienen brasinoesteroides naturales como la brassinolida. En 1970-1979 se descubrió a partir de un extracto disolvente orgánico de polen de la especie *Brassica napus L.*una serie de compuestos vegetales llamados brassins, nueve años después mediante cristalografía de rayos X se descubre la naturaleza química de uno de estos brassins al cual lo denominaron brassinolida (Hernández y García ., 2016; Kvasnica y cols., 2019); a partir de entonces y hasta nuestros días se han descubierto al menos 70 análogos de brassinolida, los cuales difieren principalmente por presentar distintas configuraciones de grupos hidroxilo en los carbonos C2 y C3 del anillo A y por la presencia de diferentes grupos funcionales ya sean alcohol, cetona o lactona en sus anillos B, de hecho este último anillo es capaz de soportar variaciones considerables en su estructura, lo cual permite que la capacidad de sintetizar diversos tipos de brasinoesteroides sintéticos en el laboratorio sea posible (Korikonva y cols., 2017; Khripach y cols., 2011).

Efectos de los brasinoesteroides

Los efectos que inducen los brasinoesteroides sobre la fisiología celular son variados esto es debido a múltiples factores como lo son, las modificaciones estructurales químicas de los mismos, en general se ha visto que en el reino vegetal se producen mecanismos que favorecen el desarrollo celular, así como resistencia a estrés biótico y abiótico, en el caso del reino animal, hablamos de mecanismos que promueven la citotoxicidad, la angiogénesis y la disminución de la adhesión celular. En otros estudios se ha encontrado que los brasinoesteroides exhiben propiedades anabólicas, adaptógenas e incluso neuroprotectoras así como también el hecho de que pueden regular el metabolismo de los lípidos en las células humanas (Huskova y cols., 2020; Sadava y Kane., 2017).

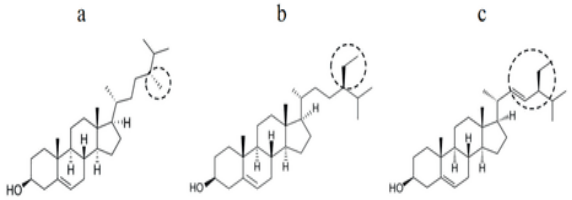


Figura 1. Fórmulas estructurales de esteroles vegetales. a) Campesterol, b) β-Sitosterol, c) Stigmasterol. Las regiones donde hay diferencias estructurales se indican mediante círculos discontinuos. (Valitova y cols., 2016). La síntesis de brasinoesteroides puede comenzar con alguno de estos tres esteroles vegetales, y sucede a través de dos vías paralelas: las vías de oxidación C6 temprana y tardía.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

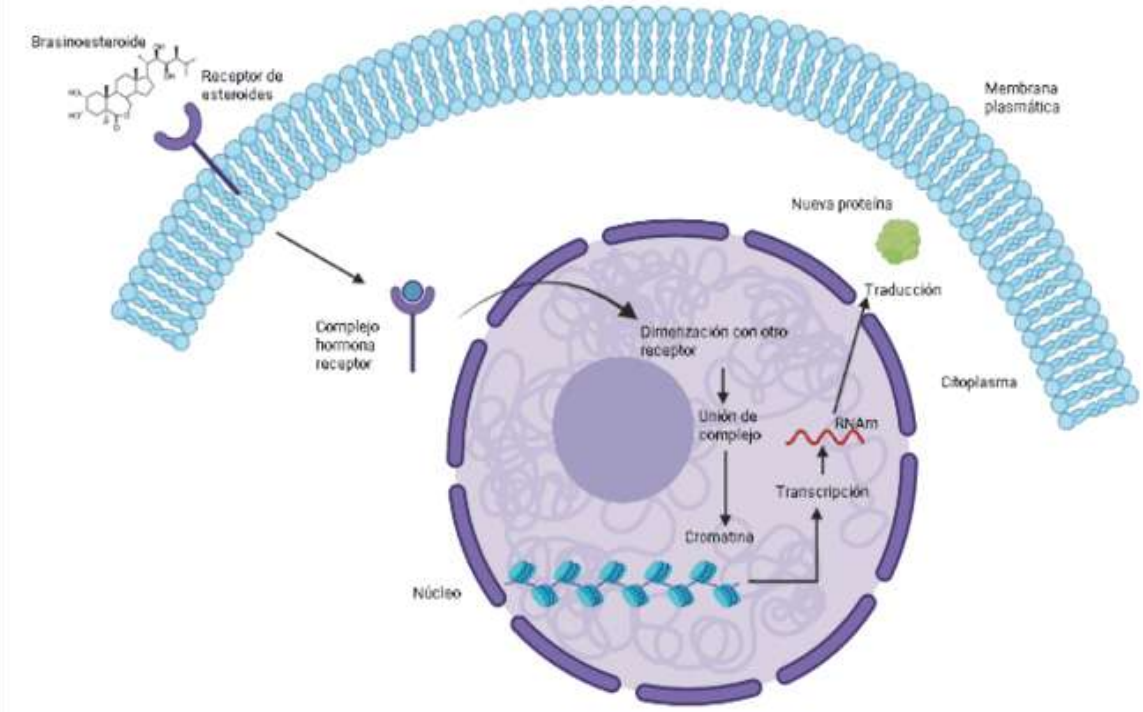


Figura 2. Modelo del mecanismo molecular de acción de los brasinoesteroides en la célula animal. Cuando el brasinoesteroide interacciona con su receptor, el cual debe ser un receptor a hormonas esteroideas, dicha interacción provoca que tanto el receptor como el brasinoesteroide se internalicen al citoplasma de la célula en forma de un complejo hormona-receptor, dicho complejo sufre dimerización con otro receptor y se internalizara en el núcleo en donde se produce una unión del complejo, este complejo va interactuar con la cromatina del núcleo celular y se producirá una transcripción de genes en forma de RNAm, estos RNAm saldrán del núcleo para ser traducidos en proteínas , por lo tanto los brasinoesteroides pueden expresar a la alta proteínas que tengan que ver con mecanismos proapoptóticos, como pueden ser Bax, Bak, Bad, Bid, Bim, NOXA y PUMA. (Basado en: Scherbakov y cols., 2019).

Actualmente en la literatura se han reportado diferentes tipos de mecanismos por los cuales los brasinoesteroides tienen la capacidad de inducir la muerte de células cancerígenas. Cada uno de los mecanismos que son desencadenados van a depender de la composición y de la concentración de los brasinoesteroides utilizados, sin embargo, también la línea de células cancerígenas va a representar una variable importante a la hora de usar brasinoesteroides (Esposito y cols., 2013; Kisseley y cols., 2017).

Los brasinoesteroides regulan la transcripción de genes, en este proceso molecular se puede promover la apoptosis, este consiste en que el brasinoesteroide tiene la capacidad de aumentar la transcripción de genes que codifican para proteínas pro apoptóticas, todas estas proteínas actúan en vías de señalización que activan la apoptosis (Steigerová y cols., 2012).

Otro mecanismo es la disminución de transcripción de genes que actúan como anti apoptóticos, por lo tanto, hablamos de genes como Bcl-2, Bcl-XL, MCL-1, Bcl-W; cuando estos genes son regulados a la baja se produce la perdida de la estabilidad de la membrana mitocondrial y ocurre la permeabilización de la misma mediante la formación de poros en la membrana, esto en consecuencia causa la liberación del citocromo C.

El aumento de la transcripción de genes que codifican para caspasas es otro efecto citotóxico sobre las líneas celulares de cáncer, para este escenario el aumento de la síntesis de proteínas caspasas iniciadoras y ejecutoras resulta de gran interés ya que están involucradas en la fragmentación de proteínas estructurales y de esa forma regulan procesos de inflamación y apoptosis (Quiñones y cols., 2019).

Otro evento es la acumulación de receptores a hormonas esteroideas, este mecanismo es sumamente importante para aquellas líneas celulares que sean sensibles a hormonas, esto es porque la expresión de receptores a hormonas sobre la superficie de estas células neoplásicas les brinda la capacidad de aumentar su supervivencia.

Se ha documentado que los brasinoesteroides provocan el aumento de poblaciones de células cancerígenas en fase G0/G1 y la disminución de células en fase S/G2/M, esto indica que hay regulación de los ciclos celulares; también se ha documentado el aumento de células en fase subG1 apoptóticas.

3. CONCLUSIONES

Los brasinoesteroides representan actualmente una línea de investigación contra el cáncer con carácter de importancia, los mecanismos aquí descritos son los más abordados y de mayor interés, sin embargo, hay y surgirán otros más, la intención de este trabajo fue dar a conocer lo más actual y relevante sobre los efectos citotóxicos que inducen estas fitohormonas sobre las diferentes líneas celulares de cáncer.

4. REFERENCIAS

5. Esposito D, Rathinasabapathy T, Schmidt B, Shakarjian MP, Komarnytsky S y Raskin I. (2013). Acceleration of cutaneous wound healing by brassinosteroids. Wound repair and regeneration: oficial publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society, 21(5), 688-696. DOI: 10.1111/wrr.12075.

   Hernández E y García I. (2016). Brasinoesteroides en la agricultura. I. Revista Mexicana de ciencias agrícolas, 7(2), 441-450. Recuperado en 06 de abril 2022, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-09342016000200441&ing=es&tlng=es.

6.

7. Huskova Z, Steigerova J, Oklestkova J, Rarova L, Kolar Z y Strnad M. (2020). Molecular mechanisms of plant steroids and study of their interaction with nuclear receptors in prostate cancer cells. Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 137, 111164. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111164.

8.

9. Khripach VA, Zhabinskii VN, Ermolovich YV, Gulyakevich OV, Mekhtiev AR, Karalkin PA. (2011). Synthesis and biological activity of the probable biosynthetic precursors of 24-Norbrassinolide. Russ J Bioorg Chem 38, 438-446. DOI: 10.1134/S1068162012040097.

10.

11. Kisseley PA, Panibrat OV, Sysa AR, Anisovich VN y Khripach VA. (2017). Flow-cytometric analysis of reactive oxygen species in cancer cells under treatment with brassinoesteroids. Steroids 117, 11-15. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.06.010.

12. Korinkova P, Bazgier V, Oklestkova J, Rárová L, Strnad M y Kvasnica M. (2017). Synthesis of novel aryl brassinoesteroids through alkene cross-metathesis and preliminary biological study. Steroids, 127, 46-55. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.08.010.

13.

14. Kvasnica M, Buchtova K, Budesinsky M, Beres T, Rárová L y Starnad M. (2019). Synthesis, characterization and antiproliferative activity of seco analogues of brassinosteroids. Steroids, 146, 1-13. DOI: 10.1016/j. steroids2019.03.004.

15.

16. Quiñones JP, Iturmendi A, Henke H, Roschger C, Zierar A y Brüggemann O. (2019). Polyphosphazene-based nanocarriers for the release of agrochemicals and potential anticancer drugs. Journal of materials chemistry. B, 7(48), 7783-7794. DOI: 10.1039/c9tb01985e.

17.

18. Rárová L, Zahler S, Liebl J, Krystof V, Sedlák D, Bartunek P, Kohout L y Strnad M. (2012). Brassinosteroids inhibit in vitro angiogenesis in human endothelial cells. Steroids, 77(13), 1502-1509. DOI: 10.1016/j.steroids.2012.08.011.

19.

20. Sadava D y Kane SE. (2017). The effect of brassinolide a plant steroid hormone, on drug resistant small-cell lung carcinoma cells. Biochemical and biophysical research communications, 493(1), 783-787. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.08.094.

21.

22. Scherbakov AM, Zhabinskii VN, Khripach VA, Shcherbinin DS, Mekhtiev AR, Shchegolev YY, Savochka AP y Andreeva OE. (2019). Biological evaluation of a new brassinosteroid: Antiproliferative effects and targeting estrogen receptor α pathways. Chemistry & biodiversity 16(9), e1900332. DOI: 10.1002/cbdv.201900332.

23.

24. Steigerová J, Rárová L, Oklestková J, Krízová K, Levková M, Sváchová M, Kolár Z y Strnad M. (2012). Mechanisms of natural brassinosteroid-induced apoptosis of prostate cancer cells. Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 50(11), 4068-4076. DOI: 10.1016/j.fct.2012.08.031.

25.

26. Valitova JN, Sulkarnayeva AG y Minibayeva FV. (2016). Plant Sterols: Diversity, Biosynthesis, and physiological functions. Biochemistry. Biokhimiia, 81(8), 819-834. DOI: 10.1134/S0006297916080046.

Efecto anabólico de análogos de brasinoesteroides en células de musculo esquelético: una aproximación *in silico*

Linda Fabiola Pérez Pérez[1], Maura Cárdenas García[1*], Ma. Guadalupe Hernández Linares[2], Pedro Pablo González Pérez[3], Gabriel Guerrero Luna[2].

[1]Laboratorio de Fisiología Celular, Facultad de Medicina. [2]Laboratorio de Investigación del Jardín Botánico. Centro de Química, Instituto de Ciencias ICUAP. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. [3]Departamento de Matemáticas Aplicadas y Sistemas, Universidad Autónoma Metropolitana. *e-mail: maura.cardenas@correo.buap.mx

Palabras clave: *Brasinoesteroides, atrofia muscular, hipertrofia muscular, anabólico.*

1. INTRODUCCIÓN

Los Brasinoesteroides (BR) son un grupo de compuestos esteroideos de origen vegetal, con estructura similar a hormonas esteroideas de origen animal[1,2], debido a la similitud entre los esteroides humanos y los BR, se ha desarrollado un amplio campo de investigación para estudiar los efectos de los BR fuera del reino vegetal; los recientes estudios relacionados con bioactividades de los BR en varios modelos animales, destacan por el potencial en aplicaciones terapéuticas[2]. Los análogos de BR han demostrado efecto anabólico en modelos murinos aumentando la síntesis de proteínas y la masa muscular con bajo efecto androgénico; se propone la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR como la reguladora de dicho efecto[3]. El objetivo de este estudio es explorar el efecto anabólico de los análogos de BR mediante experimentación in silico en células de músculo esquelético para ello se realizó una búsqueda sistemática de los factores implicados en la regulación muscular, se modelaron dos vías de señalización, por un lado la de miostatina para atrofia muscualar y por el otro, la vía de PI3K/AKT/mTOR para la hipertrfoia muscular; posteriormente se simularon las vías de señalización de la hipertrofia y la atrofia muscular utilizando la plataforma bioinformática Big-Data Cellulat. Para proponer el efecto de los BR obtuvimos códigos SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) basados en la estructura química de 20 análogos de BR, otorgados y sintetizados por investigadores del Laboratorio de Investigación del Jardín Botánico, Centro de Química-ICUAP de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, se utilizaron programas quimioinformáticos (Mollinspiration, SwissTarget Prediction y Passonline) para obtener las posibles proteínas blanco donde interactúen dichos análogos. Por último, se corrió nuevamente la simulación en la plataforma Big-Data Cellulat proponiendo las hipótesis de acción y variando la concentración inicial de los BR.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó la búsqueda de los factores implicados en la regulación muscular (miostatina-atrofia muscular, PI3K/AKT/mTOR-hipertrofia muscular), posteriormente se modelaron ambas vías y se conjuntaron para llevara a cabo su simulación y más tarde proponer la acción de los análogos de BR (Fig. 1). La vía de PI3K/AKT/mTOR es una des las principales vías relacionadas con el aumento de la masa muscular, Esposito y colaboradores han demostrado su activación (fosforilación de AKT) en células de músculo esquelético de ratón al ser estimuladas por diversos análogos de Brasinoesteroides[4].

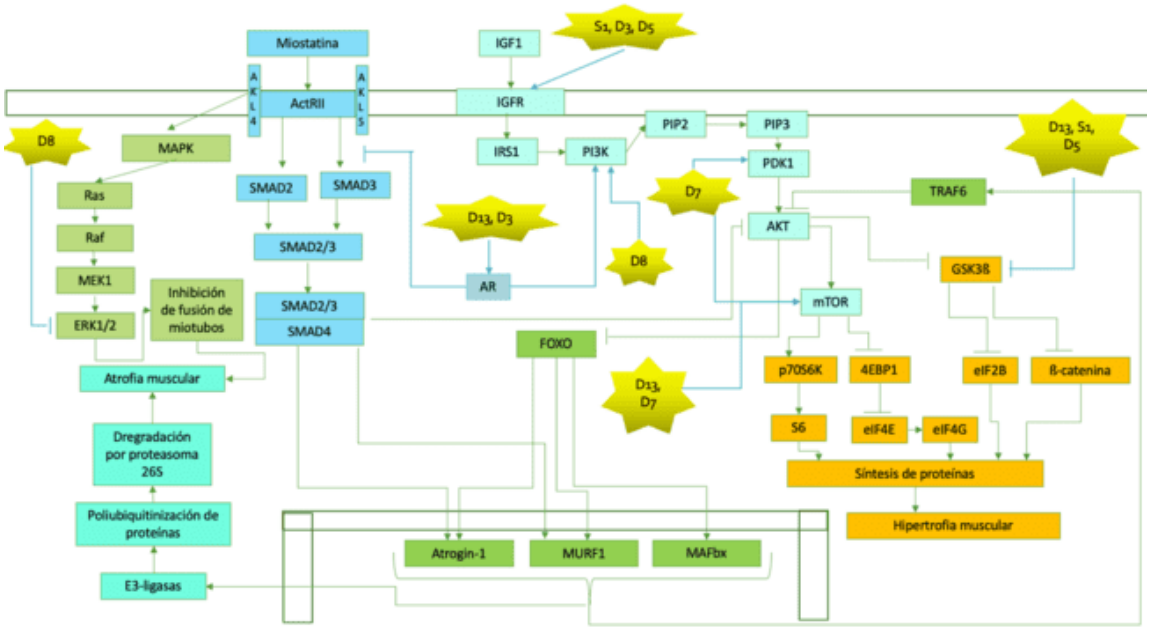


Figura 1. Modelado de la integración de las vías de atrofia e hipertrofia muscular con las propuestas de interacción de los análogos de BR (estrella) en dichas vías.

Una vez modeladas las vías de señalización, se procedió a su simulación utilizando la plataforma bioinformática BigData Cellulat donde se crean, registran y ejecutan los procesos implicados en las vías de señalización (Fig. 2). Ortíz-González y colaboradores han demostrado la utilidad de esta herramienta en el estudio de la vía PI3K/AKT/mTOR, al proponer los posibles objetivos en los que actúa el extracto de Opuntia joconostle el cual muestran tiene un efecto antiproliferativo en las células de cáncer de mama al inhibir la proliferación celular, regular el ciclo celular e inhibir la apoptosis a través de esta vía de señalización[5].

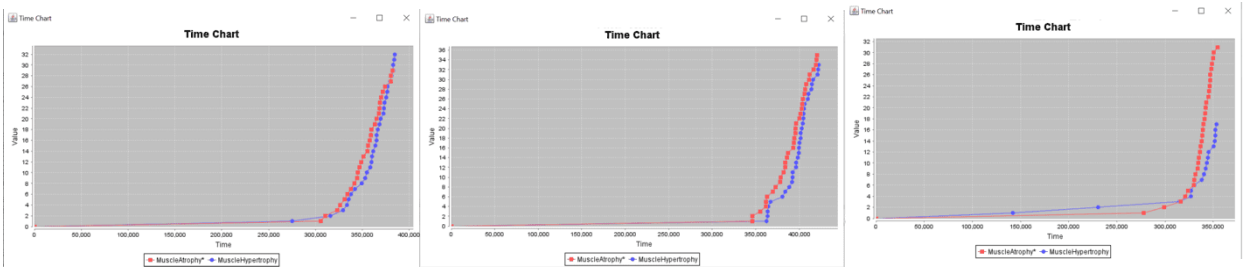


Figura 2. Ejemplo de la simulación de la propuesta del compuesto D7, variando la concentración inicial (de derecha a izquierda 0.1µM, 1µM y 10 µM).

Este sería el primer estudio que conjunta dos vías principales y antagónicas de la regulación muscular, con la finalidad de proponer posibles interacciones de los BR con los factores implicados en dichas vías utilizando para ello programas quiminformáticos (Tabla 1). En nuestro modelo inicial de interacción propuesto existe predominancia de la atrofia sobre la hipertrofia muscular y en los experimentos realizados in sílico se buscó invertir esta condición por lo que se modifican las concentraciones iniciales. Se hipotetizó diversos puntos de interacción y finalmente se proponen 6 análogos a utilizar en los experimentos in vitro (Tabla 2).

Tabla 1. Resumen de los principales análogos de BR con su probable interacción utilizando mollinspiration, SwissTarget Perdiction y Passonline.

BR	Interacción
S1	Receptor de IGF, GSK 3ß, inhibidor de la proteasa, agonista de testosterona, anabólico y estimulante de crecimiento
D3	Receptor androgénico, agonista de testosterona, anabólico y estimulante de crecimiento.
D5	Receptor de IGF, GSK 3ß, anabólico y estimulante de crecimiento.
D7	mTOR, PDK, proteína ribosomal S6, ligando de receptor nuclear, inhibidor de la proteasa, anabólico y estimulante de crecimiento.
D8	PI3K, MAPK ERK,ligando de receptor nuclear, inhibidor de la proteasa, agonista de testosterona, anabólico y estimulante de crecimiento.
D13	Receptor de IGF, mTOR, GSK 3ß, tratamiento distrofia muscular, agonista de testosterona, anabólico y estimulante de crecimiento.

Tabla 2. Propuesta de análogos de BR y dosis a utilizar en las investigaciones in vitro. De acuerdo a las propuestas y simulaciones realizadas.

Hipótesis	Dosis simulada con efecto deseado (µM)	Dosis propuesta a usar en experimentos in vitro (µM)	Compuesto a usar
1	0.1, 1, 10	0.1-1	D13, D3
2	Ninguno	Eliminar	D8
3	Se iguala con 10	1-10	D13, D7
4	0.1, 1, 10	0.1-1	D13, S1, D5
5	10	1-10	S1, D3, D5
6	10	1-10	D7
7	1, 10	1-10	D8

2. CONCLUSIONES

El modelado y simulación de las vías de señalización relacionados con atrofia e hipertrofia muscular son diseños factibles para utilizar en experimentación *in silico* y a la fecha no hay estudios reportados en la literatura. El uso de programas quimioinformáticos permite conocer las probables interacciones con los diferentes factores de la vía de señalización y así proponer elementos de la vía de señalización con las cuales pudieran estar relacionándose los BR. La conjunción de el modelado y simulación de las vías de señalización con los probables factores relacionados, permiten proponer el mecanismo de acción y las dosis a emplear en los experimentos in vitro lo que podría optimizar los recursos materiales y humanos permitiendo maximizar los recursos y disminuir tiempo y costos.

3. REFERENCIAS

1. Planas-Riverola, A., Gupta, A., Betegón-Putze, I., Bosch, N., Ibañes, M., & Caño-Delgado, A. I. (2019). Brassinosteroid signaling in plant development and adaptation to stress. Development (Cambridge, England), 146(5), dev151894.
2. Kaur Kohli, S., Bhardwaj, A., Bhardwaj, V., Sharma, A., Kalia, N., Landi, M., & Bhardwaj, R. (2020). Therapeutic Potential of Brassinosteroids in Biomedical and Clinical Research. Biomolecules, 10(4), 572.
3. Esposito, D., Komarnytsky, S., Shapses, S., & Raskin, I. (2011). Anabolic effect of plant brassinosteroid. FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 25(10), 3708–3719.
4. Esposito, D., Rathinasabapathy, T., Poulev, A., Komarnytsky, S., & Raskin, I. (2011). Akt-dependent anabolic activity of natural and synthetic brassinosteroids in rat skeletal muscle cells. Journal of Medicinal Chemistry, 54(12), 4057–4066.
5. Ortiz-González, A., González-Pérez, P. P., Cárdenas-García, M., & Hernández-Linares, M. G. (2022). In silico Prediction on the PI3K/AKT/mTOR Pathway of the Antiproliferative Effect of O. joconostle in Breast Cancer Models. Cancer informatics, 21, 11769351221087028.

Reacción de acoplamiento entre la *N*-hidroxiftalimida con el THF mediante la activación de un enlace C(sp^3)–H

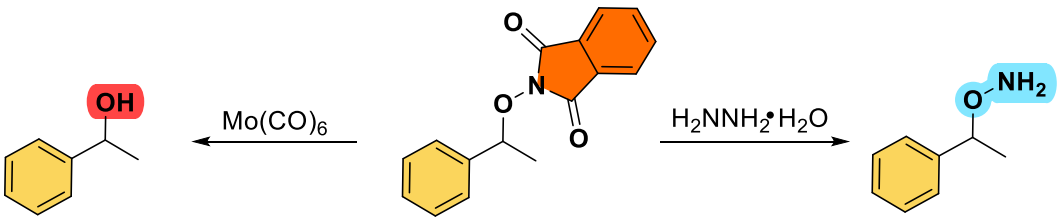
Fabiola Vázquez González, [a] Ricardo Tovar Miranda, [a] Fernando Sartillo-Piscil [b] & Omar Cortezano Arellano [a]

[a] Instituto de Ciencias Básicas, Universidad Veracruzana, Calle Castelazo Ayala s/n Industrial Animas 91190 Xalapa-Enríquez, Ver., México.
[b] Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), 14 Sur Esq. San Claudio, Col. San Manuel, 72570, Puebla, México
faby_28555@hotmail.com

Palabras clave: *Activación de enlace C-H, N-hidroxiftalimida, THF.*

1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones de acoplamiento proporcionan un método bastante atractivo para generar nuevas especies a través de la activación de enlaces C-H inertes y sin previa funcionalización. La gran mayoría de los métodos que suelen ocuparse para su funcionalización generalmente requieren de altas temperaturas, catalizadores con metales de transición o incluso de algún reactivo en exceso que por lo general son volátiles, tóxicos y explosivos. El tetrahidrofurano es un disolvente ampliamente utilizado tanto en síntesis orgánica como a nivel industrial para la preparación de resinas y plásticos en tintes, pinturas, barnices, pegamentos y recubrimientos. Por otro lado, se ha reportado que se puede propiciar un radical ftalamida *N*-oxil a partir de la *N*-hidroxiftalimida (NHPI), la cual es la especie responsable para llevar a cabo la reacción. Estos derivados pueden ser convertidos en los correspondientes alcoholes e hidroxilaminas, demostrando su utilidad sintética para obtener productos oxigenados. (Esquema 1)

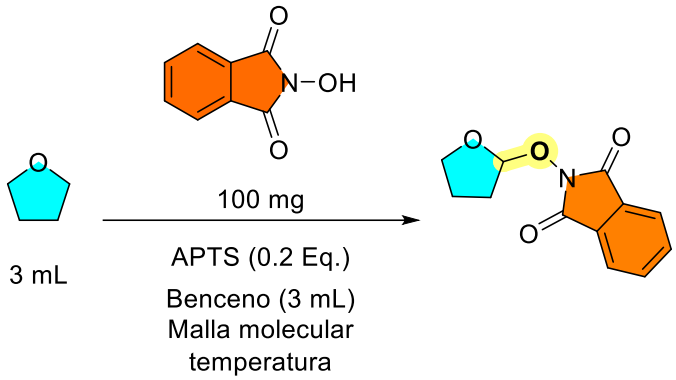


Esquema 1

En las últimas dos décadas se ha visto un rápido crecimiento en la activación de enlaces *C-H* como etapa clave para la síntesis de moléculas con actividad biológica relevante, de tal modo que se posiciona como una estrategia sintética novedosa e interesante. En el presente trabajo se reportan los ensayos iniciales que hizo nuestro grupo de investigación para activar un enlace *C-H* del THF y a su vez generar un aducto que posteriormente será funcionalizado mediante un proceso iónico.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el esquema 2, se muestra la reacción general y en la tabla 1 las condiciones de reacción que por ahora se utilizaron.



Esquema 2

Ensayo	Temperatura	tiempo de reacción (h)	Oxidante	Rendimiento %
1	t.a.	2	-	0
2	t.a.	8	-	0
3	t.a.	24	-	0
4	Reflujo	2	-	0
5	Reflujo	8	O_2	5%
6	Reflujo	16	O_2	7%
7	Reflujo	24	O_2	10%
8	t.a.	24	Peróxido de Benzoílo (0.2 eq)	0
9	Reflujo	2	Peróxido de Benzoílo (0.2 eq)	5%
10	Reflujo	8	Peróxido de Benzoílo (0.2 eq)	5%
11	Reflujo	8	Peróxido de Benzoílo (0.5 eq)	10%
12	**Reflujo**	**12**	**Peróxido de Benzoílo (1 eq)**	**20%**

Tabla 1

3. CONCLUSIONES

Se logró activar un enlace *C-H* del tetrahidrofurano en un rendimiento máximo del 20% y empleando al peróxido de benzoílo como agente oxidante en cantidades estequiométricas para poder acoplar la *N*-hidroxiftalimida en el que presumiblemente, sea por un proceso radicalario. Actualmente estamos optimizando la reacción para mejorar el rendimiento químico y establecer un posible mecanismo para su formación.

4. REFERENCIAS

211. Li, Jie Jack, ed. C-H bond activation in organic synthesis. CRC press, **2015**.
212. (a) Liu, C. et al. Oxidative coupling between two hydrocarbons: an update of recent C–H functionalizations. *Chem. Rev*. **2015**, *115*, 12138; (b) Yi, H. et al. Recent advances in radical C–H activation/radical cross-coupling. *Chem. Rev*. **2017**, *117*, 9016.
213. (a) Ishii, Y.; Nakayama, K.; Takeno, M.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T.; Nishiyama, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3934. (b) Saha, B.; Koshino, N.; Espenson, J. H. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 425. (c) Annunziatini, C.; Gerini, M. F.; Lanzalunga, O.; Lucarini, M. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 3431.
214. Takacs, J. M.; Schroeder, S. D.; Han, J.; Gifford, M.; Jiang, X.-t.; Saleh, T.; Vayalakkada, S.; Yap, A. H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3595.
215. Kumar, S.S.; Zanoni, G.; Maiti, D.; Natural Product Synthesis by C-H Activation. *Asian J. Org. Chem*. **2018,** *7*, 1178.

Estudio de la actividad biológica in silico inducida por heteroesteroides a través de métodos quimioinformáticos

Aram Jesús Gómez Nájera[a], Dra. María Guadalupe Hernández Linares[b] Dra. Maura Cárdenas García[a,] Dr. Gabriel Guerrero Luna.[b]

[a]Facultad de Medicina – BUAP, [b]Centro de Química, Instituto de Ciencias – BUAP

Dirección: Av. San Claudio s/n, Cd Universitaria, La Hacienda, 72592 Puebla, Pue.

aram.gomez@alumno.buap.mx[a] guadalupe.mghl@correo.buap.mx[b]

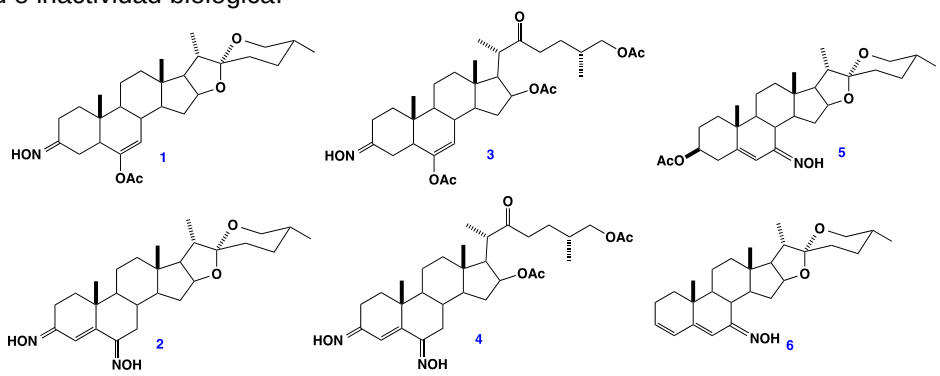
Palabras clave: *Diosgenina, heteroesteroides, cáncer.*

1. INTRODUCCIÓN

La disponibilidad de los datos farmacodinámicos, farmacocinéticos y toxicológicos, permiten mejorar sistemáticamente las propiedades de las moléculas en etapas tempranas del descubrimiento de moléculas bioactivas, para que estas tengan más probabilidad de éxito. Debido a lo anterior se han implementado el uso de los métodos computacionales in silico, como parte de un enfoque multidisciplinario para acelerar el descubrimiento de moléculas bioactivas y reducir los costos, la integración de estas herramientas pretende seleccionar candidatos para su evaluación experimental.

Se analizaron las moléculas con los números 1, 3, 4 y 6 del esquema 1, las cuáles son inéditas del grupo de investigación de la Dra. María Guadalupe Hernández-Linares, en donde la síntesis de las moléculas se generó a partir de la sapogenina esteroidal Diosgenina, la cual se oxidó con un reactivo de Jones, y posteriormente mediante una oximación en tratamiento con Hydroxylamine hydrochloride (NH_2OH HCl) se hizo la oxima en diferentes anillos de las moléculas, principalmente en los anillos A / B[1].

Se generó su notación SMILES con el programa ACD/ChemSketch, se predijo su actividad biológica con Molinspiration Cheminformatics para calcular sus propiedades y predecir su actividad biológica, evaluando si las moléculas cumplen con la regla de los 5 de Lipinski: coeficiente de partición (logP) ≤ 5, peso molecular (PM) ≤ 500 g/mol, número de aceptores de enlaces de hidrógeno (nOH) ≤ 10 y número de donantes de enlaces de hidrógeno (nOHNH) ≤ 5. Por último, se calcularon sus propiedades Farmacológicas con PASS server para predecir su probabilidad de actividad e inactividad biológica.



Esquema 1.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las 4 moléculas analizadas fueron sintetizadas a partir de la Diosgenina, la cual es usada como precursor principal en la síntesis de esteroides, además se le han descrito diversas actividades como antiproliferativa contra diversas líneas celulares de cáncer, inductor de la apoptosis y como agente quimiopreventivo. Algunos estudios han asociado que los derivados de oxima esteroidal muestran actividad como inductores de la apoptosis debido a que generan cambios morfológicos, y posteriormente muestran cuerpos apoptóticos, e incluso hay autores que han descrito la inducción de esta muerte celular programada a través de la vía de la caspasas[2].

La mitad de las moléculas estudiadas cumplieron con al menos 3 de los 4 criterios de las reglas de Lipinski, por lo que podemos inferir que las moléculas no tendrán problemas de solubilidad al momento de diseñar un fármaco por la vía oral, con excepción de las moléculas 3 y 4 del esquema 1, las cuales solo cumplen con 2 de los 4 criterios, pero al ser estos unos esteroides se les permite sobrepasar un peso mayor a 500 g/mol sin afectar sus propiedades, ya que las membranas biológicas permiten que los esteroides puedan pasar al medio intracelular, por lo que de manera teórica todas las moléculas cumplen con el mínimo de los criterios de Lipinski.

En el cálculo la actividad biológica con PASS se obtuvo el resultado de la predicción de la probabilidad de actividad e inactividad biológica de las 4 moléculas estudiadas, en donde dichas probabilidades presentaron actividad semejantes y similitudes muy altas a moléculas activas de distintos fármacos usados actualmente para tratar el cáncer, entre las que destacan: Antineoplásico, antineoplásico (cáncer de pulmón), agonista de la apoptosis, tratamiento de la poliposis adenomatosa y antimetastásico.

3. CONCLUSIONES

Según los resultados obtenidos, las oximas esteroidales estudiadas presentan resultados prometedores en la actividad antitumoral in silico, desde una actividad biológica antineoplásica de manera general, pero también de manera específica contra el cáncer de pulmón en la molécula 3, actividad antimetastásica que al ser esta una característica dominante de los cánceres sólidos pudiera ser relevante para el diseño de terapias traslacionales en estos tumores por ser un Hallmark del cáncer como lo definieron Weinberg y Hanahan[3], otra actividad que presentaron estas moléculas fue la de agonista de la apoptosis, mecanismo que se ve alterado en el cáncer, favoreciendo así la progresión tumoral y la resistencia a las terapias antitumorales, por lo que estas molécula podrían ser útiles en el desarrollo de nuevos fármacos proapoptóticos[4].

Toda esta variedad de actividades biológicas nos permite proponer que cada molécula pudiese tener un efecto sinérgico por sus diversas actividades biológicas que presentan, lo cual nos permitiría atacar desde diversas vías la progresión y actividad del cáncer. Derivado de esto, se plantea que estudiar los mecanismos moleculares de estas oximas esteroidales podría ser muy útil en el diseño de nuevas terapéuticas contra el cáncer.

4. REFERENCIAS

1. Sánchez-Sánchez, L., Hernández-Linares, M., Escobar, M., López-Muñoz, H., Zenteno, E., Fernández-Herrera, M., Guerrero-Luna, G., Carrasco-Carballo, A., & Sandoval-Ramírez, J. (2016). Antiproliferative, Cytotoxic, and Apoptotic Activity of Steroidal Oximes in Cervicouterine Cell Lines. Molecules, 21(11), 1533.

2. 70. Raju J., Rao C.V. In: Diosgenin, a Steroid Saponin Constituent of Yams and Fenugreek: Emerging Evidence for Applications in Medicine. Bioactive Compounds in Phytomedicine, Prof. Rasooli I., editor. InTech.; Rijeka, Croatia: 2012. pp. 125–142.

3. Gandalovičová, A., Rosel, D., Fernandes, M., Veselý, P., Heneberg, P., Čermák, V., Petruželka, L., Kumar, S., Sanz-Moreno, V., & Brábek, J. (2017). Migrastatics-Anti-metastatic and Anti-invasion Drugs: Promises and Challenges. Trends in cancer, 3(6), 391–406.

4. Pazo Cid, R. A., ÁLvarez Alejandro, M., Cebollero De Miguel, A., Agustínb, M. J., Martínez Lostao, L., Anel Bernal, A., Pérez Gracia, J. L., & Antón Torres, A. (2012). Apoptosis. cáncer & Co. Rev Int Grupos Invest Oncol., 1(1), 23–28.

Efecto in vitro de la 1,2-dipalmitoil-glicero-3-fosfoetanolamina obtenida por síntesis orgánica en combinación con un surfactante pulmonar porcino como antifibrosantes

[a] **M.C. Beatriz Tlatelpa Romero,** [b] D.C. David Atahualpa Contreras Cruz, [c] D.C. Guadalupe Hernández Linares, [c] Gabriel Guerrero Luna, [b] Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo, [d] D.C. Luis Guillermo Vázquez de Lara, [e] D.C. Criselda Mendoza Milla, [f] D.C. Yair Romero López,

[a] Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Escolar 411A, Copilco Universidad, Coyoacán, 04360 Ciudad de México, CDMX, beatlarom@outlook.com
[b] Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito exterior s/n Circuito de la, Investigación Científica, C.U., 04510 Ciudad de México, CDMX
[c] Instituto de Ciencias Biológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Blvd. Valsequillo y Av. San Claudio, Ed. BIO 1 CU, Col, Jardines de San Manuel, 72570 Puebla, Pue.
[d] Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, C. 13 Sur 2702, Los Volcanes, 72420 Puebla, Pue.
[e] Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Colosio Villegas, Calz. de Tlalpan 4502, Belisario Domínguez Secc 16, Tlalpan, 14080 Ciudad de México, CDMX
[F] Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, C.U., Coyoacán, 04510 Ciudad de México, CDMX

Palabras claves: *fosfatidiletanolamina, surfactante pulmonar, fibrosis pulmonar*

1. Introducción

La fosfatidiletanola (PE) es conocida químicamente como la 1,2-dipalmitoil-glicero-3-fosfoetanolamina, es un fosfolípido zwitteriónico con una parte polar en la que se sitúa el etanol y el grupo fosfato, en su parte no polar está formado por glicerol y dos cadenas de ácidos grasos como el ácido palmítico (1). La PE se encuentra presente en la membrana celular y en un 3% del surfactante pulmonar (SP) (2). El SP es una sustancia secretada y almacenada por los neumocitos tipo II, está compuesto por 10% de proteínas y 90% lípidos, es importante para que se lleve a cabo adecuadamente la respiración pulmonar y es vital para la vida (3). Además otra de las funciones del SP disminuye la expresión de colágena en fibroblastos de pulmón humano (4), esto tiene importancia porque algunas enfermedades con la fibrosis pulmonar idiopática la colágena se encuentra acumulada en el tejido parénquima que lo destruye, reduce la función pulmonar y esta enfermedad no tiene un tratamiento efectivo (5). En el laboratorio se ha probado el efecto antifibrosante del SP enriquecido con PE (6), este efecto se ha probado en modelos *in vivo* e *in vitro*, sin embargo, estas sustancias son de origen comercial por tal motivo el objetivo de este trabajo de investigación es realizar la síntesis orgánica de la 1,2-dipalmitoil-glicero-3-fosfoetanolamina y probar su efecto con el SP obtenido en el laboratorio en fibroblastos de pulmón humano normal y fibróticos.

2. Resultados y discusión

Se obtuvo la 1,2-dipalmitoil-glicero-3-fosfoetanolamina con una ruta de reacción de ocho pasos (6) (fig. 1).

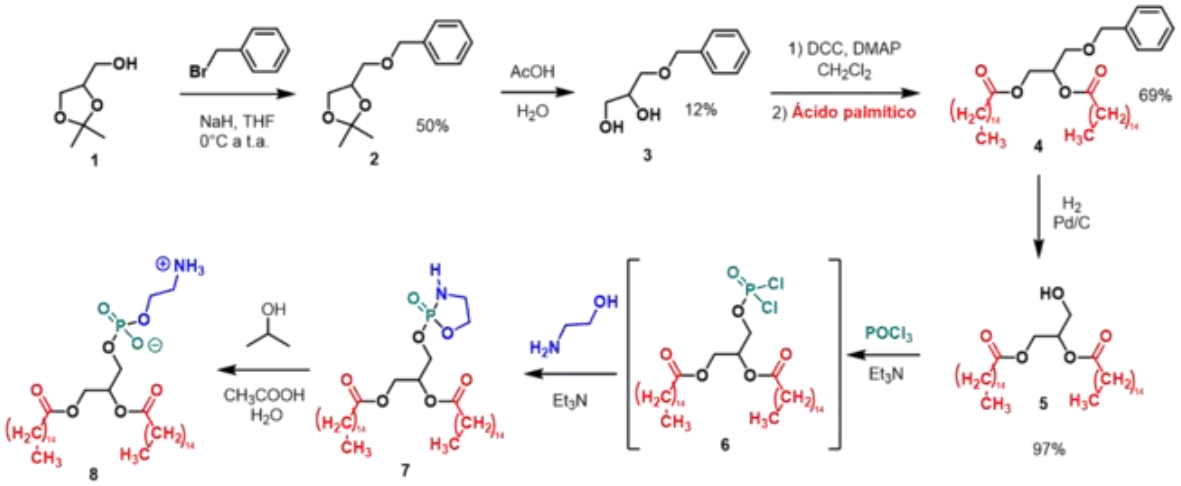


Figura 18. Ruta de síntesis de la 1,2-dipalmitoil-glicero-3-fosfoetanolamina.

Se probó el efecto de la PE que se utilizó para enriquecer el SP de origen porcino en distintas dosis en células normales y células fibróticas, los experimentos fueron realizados por triplicado. Se ha observado estos mismos resultados en experimentos previos (6) Fig.2., sin embargo, no se habían realizado experimentos en líneas celulares fibroticas estimuladas con TGF-β Fig.3.

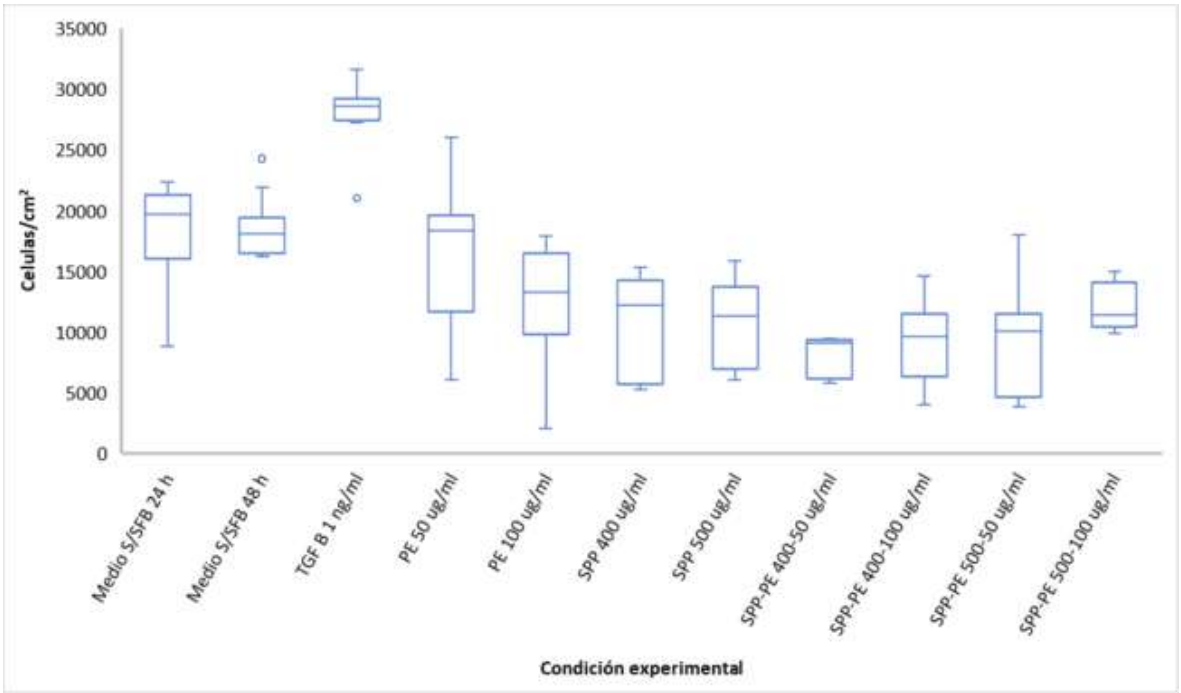


Figura 19. Efecto del surfactante enriquecido con fosfatidiletanolamina en fibroblastos de pulmón humano normal sobre la proliferación.

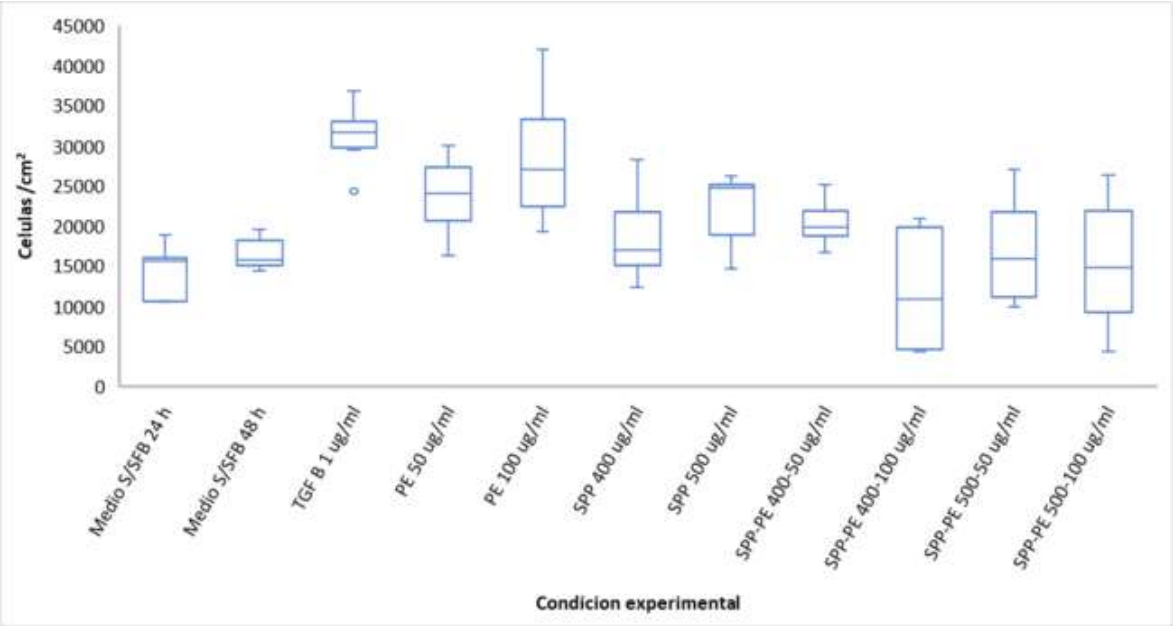


Figura 20. Efecto del surfactante enriquecido con fosfatidiletanolamina en fibroblastos de pulmón humano fibróticos sobre la proliferación celular.

3. Conclusión

El SPP tiene un efecto mínimo sobre la proliferación celular, sin embargo, cuando se enriquece con PE muestra un efecto sobre la proliferación, con esto determinamos que los cambios en la proliferación celular son por la PE.

Bibliografía

1. Calzada E, Onguka O, Claypool SM. Phosphatidylethanolamine Metabolism in Health and Disease. En: International Review of Cell and Molecular Biology [Internet]. Elsevier; 2016 [citado 20 de marzo de 2021]. p. 29-88. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1937644815000970

2. Perez-Gil J, Weaver TE. Pulmonary Surfactant Pathophysiology: Current Models and Open Questions. Physiology. junio de 2010;25(3):132-41.

3. Autilio C, Pérez-Gil J. Understanding the principle biophysics concepts of pulmonary surfactant in health and disease. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 14 de diciembre de 2018;fetalneonatal-2018-315413.

4. De Lara LV, Becerril C, Montaño M, Ramos C, Maldonado V, Meléndez J, et al. Surfactant components modulate fibroblast apoptosis and type I collagen and collagenase-1 expression. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 1 de noviembre de 2000;279(5):L950-7.

5. Selman M, Pardo A. The leading role of epithelial cells in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis - PubMed. Cellular Signalling [Internet]. 19 de noviembre de 2019 [citado 29 de julio de 2021];66(2020). Disponible en: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/31760172/

Caracterización de un nuevo monómero derivado del amino fenol.

María Isabel Martínez de la Luz [a], Delia López Velázquez [a]
[a] Av. San Claudio S/N, esquina con Avenida San Manuel, C.P. 72570, Puebla, Puebla.
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Facultad de Ciencias Químicas.
isa7luz@gmail.com

Palabras clave: monómero, uretano, carbonato, macromolécula.

1. INTRODUCCIÓN

Los materiales basados en polímeros se han multiplicado continuamente desde 1930 debido a la amplia diversidad de aplicaciones que tiene en diferentes campos y su amplio uso, como en el sector industrial, también están presentes en los alimentos que consumimos, en el sector textil, en la electricidad, en al ámbito farmacéutico y médico. De hecho, hoy en día el uso de polímeros no sólo requiere propiedades específicas como las mecánicas o las térmicas, también se requiere presentar propiedades funcionales, como materiales inteligentes, etc. Cuando se habla de polímeros, se trata de materiales cuyos pesos moleculares pueden llegar a cientos de miles o millones [1-3]. Para preparar estos polímeros con propiedades específicas, se deben diseñar y sintetizar nuevos monómeros con grupos funcionales sobresalientes como lo son: carbonatos, uretanos, éteres, entre otros, que permitirán obtener compuestos de bajo peso molecular y macromoléculas. En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización de un nuevo monómero (etano-1,2-diilbis (oxi)) bis (etano-2,1-diil) bis ((4-hidroxifenil) carbamato) que denominamos **mt.**

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Figura 1 se muestra la obtención de **mt**.

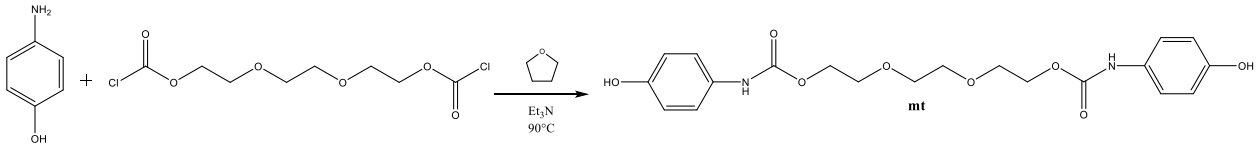


Figura 1. Reacción para la obtención del monómero mt

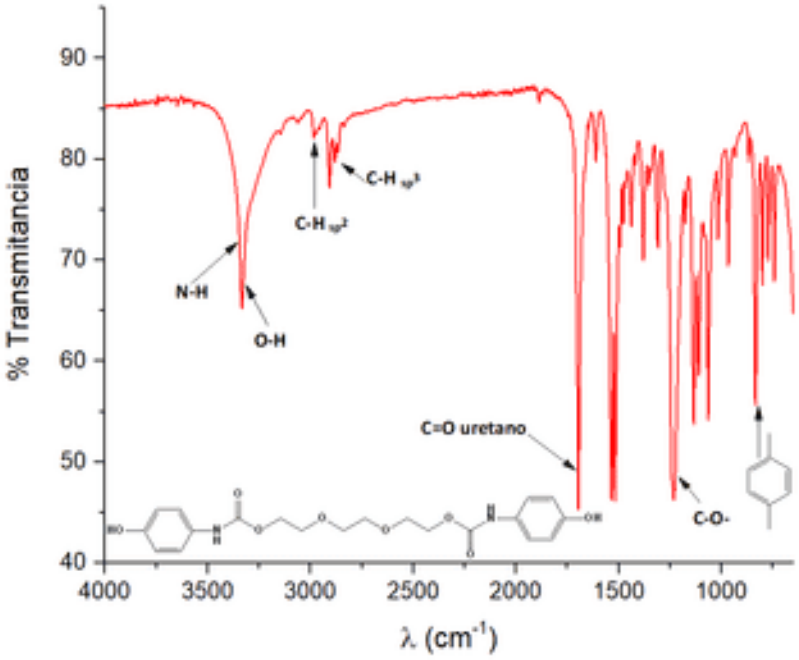
La estructuras química del monómero mt, se confirmó mediante los análisis de FTIR y RMN.

***Monómero mt*,** FTIR (ATR), Figura 2. υ3335 cm^{-1} (O-H estiramiento), υ3332 cm^{-1} (N-H grupo uretano, υ3080 cm^{-1} (aromático =C-H), υ2909 cm^{-1} (C-H sp^3), υ1940 cm^{-1} (C-H sobretonos), υ1697 cm^{-1} (grupo uretano C=O estiramiento), υ1602 cm^{-1} (C=C, aromático), υ1519 cm^{-1} (–O-C-O-), υ1007 cm^{-1} ($=CH_2$), υ743 cm^{-1} (anillo aromático para sustituido). Las absorciónes de OH y NH se traslapan, por lo que se observa solo una señal ancha. La estrutura de mt se confirma con la aparición del C=O a υ1697 cm^{-1} del grupo uretano.

Monómero mt, Figura 3. RMN ^1H (500 MHz, $DMSO_{d6}$, δ (ppm)): 3.56 (s, 4H, CH_{2a}-O-), 3.63 (ddd, J=5.0, 5.0, 3.0 Hz, 4H, CH_{2b}-O-), 4.15 (m, 4H, CH_{2c}-O-), 6.66 (d, J=8.5 Hz, 4H, H_{meta}), 7.25 (d, J=8.5

HZ, 4H, H_{orto}), 9.12 (s, 2H, -OH), 9.50 (s, 2H, -NH)

Monómero mt, Figura 4. RMN ^{13}C (125 MHz, $DMSO_{d6,}$ δ (ppm)): 63.69 (O-CH_2-CH_2, a), 69.17 (O-CH_2-CH_2,b), 71.59 (O-CH_2-CH_2, c), 115.30 (C aromático) 120.52 (C aromático), 131.04 (C aromático), 156.27 (O-CO-NH), 160.09 (C-COH=C).



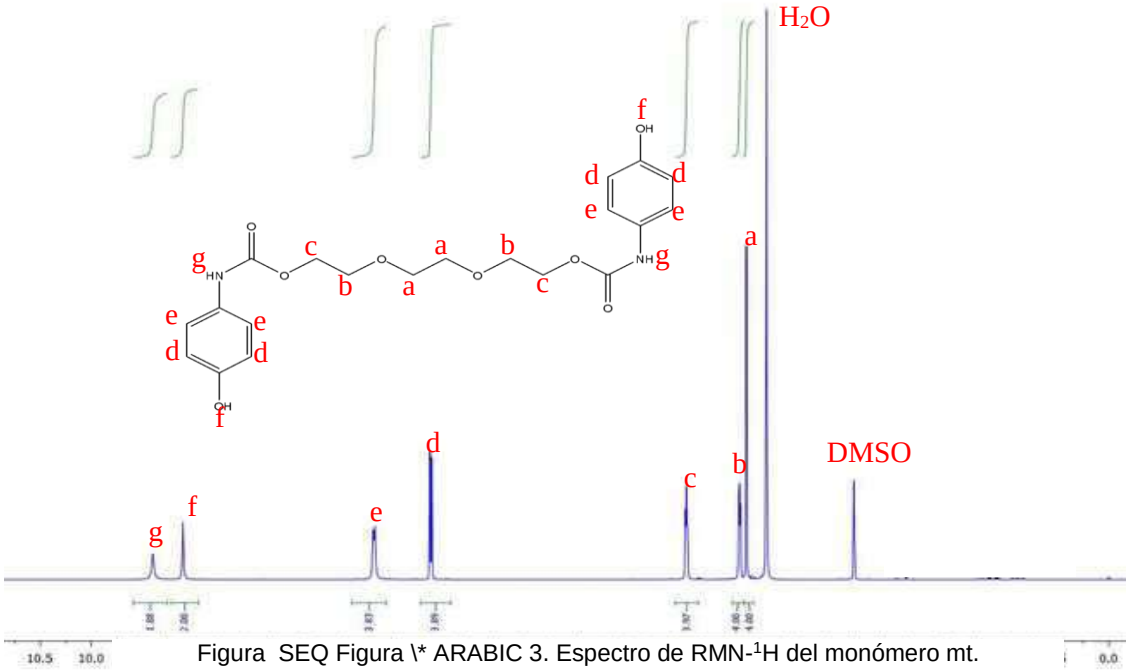
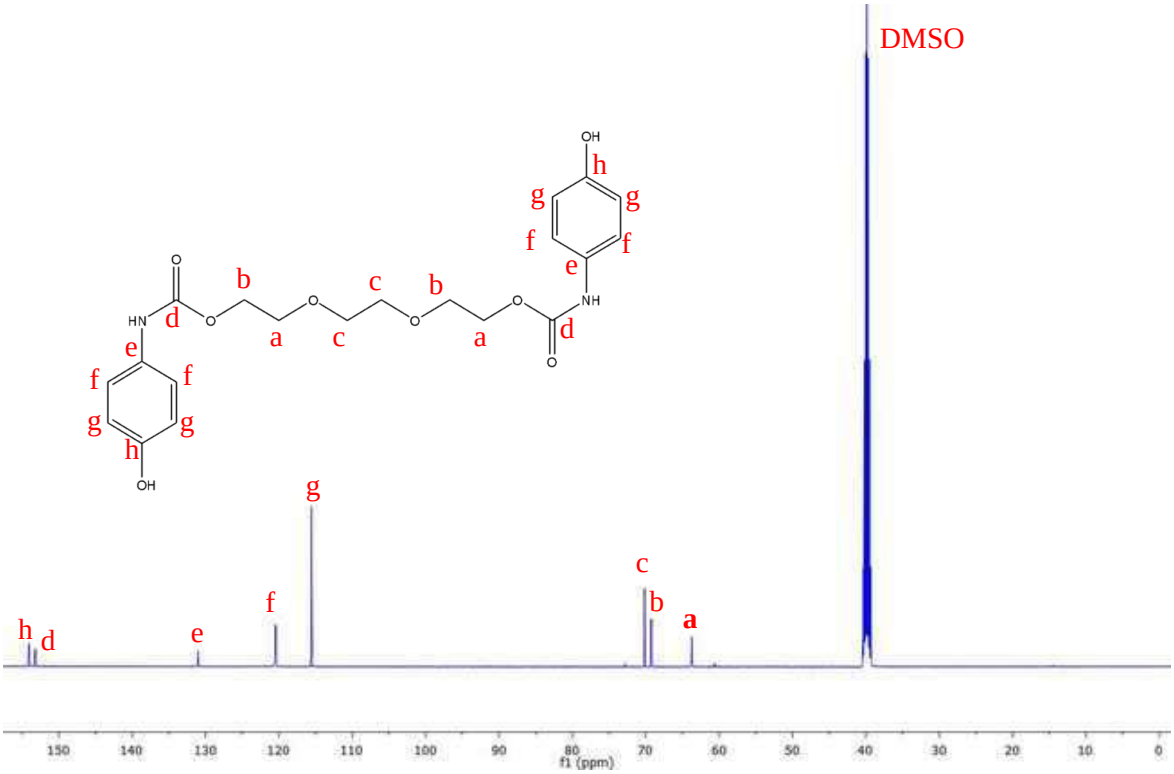


Figura SEQ Figura * ARABIC 3. Espectro de RMN-^{1}H del monómero mt.



3. CONCLUSIÓN

Se logró obtener el monómero mt y su estructura química se confirmó por FTIR y RMN

4. REFERENCIAS

1. Odian, G. *Principles of Polymerization*. **1981.** John Wiley & Sons: New York, 2nd Ed., 33.
2. IUPAC, Pure. *Appl. Chem*., **1996.** 68, 2287.
3. Odian, G. *Principles of Polymerization*. **2004.**4ta Edición. USA: Wiley-Interscience A John Wiley & Sons.
4. D.K. Chattopadhyay, K.V.S.N. Raju, *Structural engineering of polyurethane coatings for high performance applications,* **2007,** Prog. Polym. Sci. 32 (3) 352–418.
5. S. Schmidt, F.J. Gatti, M. Luitz, B.S. Ritter, B. Bruchmann, R. Mu¨lhaupt, *Erythritol dicarbonate as intermediate for solvent- and isocyanate-free tailoring of bio-based polyhydroxyurethane thermoplastics and thermoplastic elastomers*, **2017,** Macromolecules 50 (6) 2296–2303.
6. S.A. Madbouly, Y. Xia, M.R. Kessler, *Rheological behavior of environmentally friendly castor oil-based waterborne polyurethane dispersions,* **2013,** Macromolecules 46 (11) 4606–4616.
7. T. Gurunathan, J.S. Chung, *Synthesis of aminosilane crosslinked cationomeric waterborne polyurethane nanocomposites and its physicochemical properties, Colloids and Surfaces,* **2017,**A: Physicochemical and Engineering Aspects 522 124–132

Synthesis and Cytotoxic Activity of dihydropyridine carboxylic acids against HCT-15

Ricardo Ballinas-Indilí,[a] María Inés Nicolás Vázquez,[a] María Teresa Ramírez-Apán,[b] Joel Omar Martínez,[a] Cecilio Álvarez-Toledano,[b] René Miranda Ruvalcaba*[a]

[a]UNAM–FESC, Campus 1, Departamento en Ciencias Químicas, Cuautitlán Izcalli C. P. 54740, Mexico, mirruv@yahoo.com.mx (R.M.-R.).

[b]Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México, México.

Palabras clave: *Dihydropyridine, Carboxylic acids, Cytotoxic activity.*

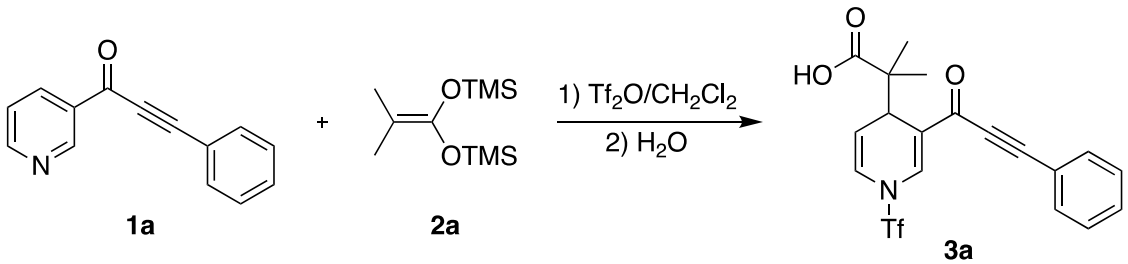
1. INTRODUCCIÓN

The pyridine nucleus is a versatile building block in Organic Synthesis [1,2]. It is intrinsically reactive and susceptible to activation by different agents. For example, the reaction of pyridines with triflic anhydride (Tf_2O) [3]. Bis(trimethylsilyl) ketene acetals are nucleophiles that react with pyridinium salts to generate functionalized dihydropyridines [4-6]. Derivatives of pyridine are of special interest in drug design as they have shown many applications, including anti-microbial, anti-viral, antioxidant, antidiabetic, and anti-cancer activities, among other applications [7]
On the other hand, Cancer is a serious health problem, placed as the second leading cause of death worldwide. It is most manifested in the prostate, lungs, bronchi, uterine corpus, breasts, colon, liver, stomach, and blood, according to a study in the United States in 2016 [8]. The most frequently used cancer treatments are surgery, radiation, chemotherapy, hormonal therapy, and targeted therapy. However, many treatments are expensive and generates many side effects, it is necessary to develop new molecules with a better pharmacological profile and lower toxicity for healthy cells.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.1 Synthesis

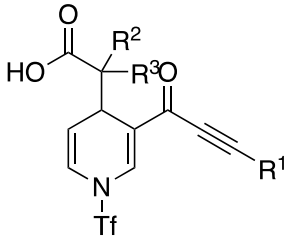
Dihydropyridine carboxylic acid 3a was synthesized by the activation of ynones **1a** with a slight excess (1.2 equiv) of triflic anhydride followed by the nucleophilic addition of 1.2 equiv of the corresponding bis(trimethylsilyl) ketene acetal of structure **2a**. With these conditions, bis(trimethylsilyl) ketene acetal 2a underwent nucleophilic addition to the C4 position of the pyridinium salt. The subsequent aqueous workup induced the hydration of the alkyne moiety to yield the final product **3a** (Scheme 1).



Scheme 1. Synthesis of dihydropyridine carboxylic acid **3a**.

In order to generalize the method, a series of acids was synthesized by using different bis(trimethylsilyl) ketene acetals and ynones, obtaining compounds 3a-p (Table 1).

Table 1. Synthesized dihydropyridine carboxylic acid **3a**.



Compound	R^1	R^2	R^3	Yield (%)
3a	Ph	CH_3	CH_3	91
3b	Ph	$-(CH_2)_3-$		82
3c	Ph	$-(CH_2)_5-$		93
3d	*p*-CF_3-Ph	CH_3	CH_3	82
3e	*p*-OCH_3-Ph	CH_3	CH_3	76
3f	$-(CH_2)_3-CH_3$	CH_3	CH_3	77
3g	$-(CH_2)_3-CH_3$	$-(CH_2)_3-$		72
3h	$-(CH_2)_3-CH_3$	$-(CH_2)_4-$		74
3i	$-(CH_2)_3-CH_3$	$-(CH_2)_5-$		87
3j	$-(CH_2)_5-CH_3$	CH_3	CH_3	68
3k	$-(CH_2)_5-CH_3$	$-(CH_2)_3-$		60
3l	$-(CH_2)_5-CH_3$	$-(CH_2)_4-$		65
3m	$-(CH_2)_5-CH_3$	$-(CH_2)_5-$		74
3n	$-CH-(CH_2)_5-$	CH_3	CH_3	66
3o	3-C_4H_3S	CH_3	CH_3	72
3p	Fc	CH_3	CH_3	48

Finally, the molecular structure of 3f was fully established through an X-ray diffraction analysis (Fig. 1).

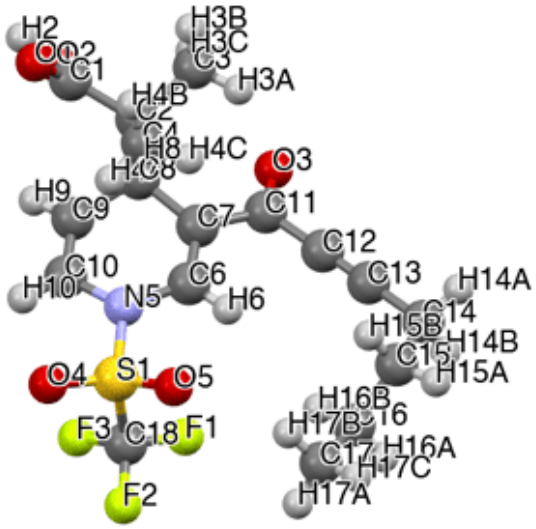
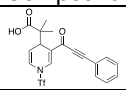
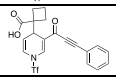
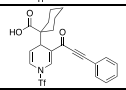
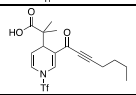
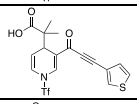
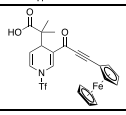


Figure 1. ORTEP view of compound 3f. Thermal ellipsoids are shown at the 50% probability level.

2.2 Cytotoxic Activity

The compounds were tested in vitro for cytotoxic activity, we carried out the determination at 25 μM for 3a-p in six tumor cells: U251 (human glioblastoma), PC-3 (human prostatic adenocarcinoma), K-562 (human chronic myelogenous leukemia), HCT- 15 (human colorectal adenocarcinoma), MCF-7 (human mammary adenocarcinoma), and SKLU-1 (human lung adenocarcinoma). However, only four compounds (3a, 3b, 3c and 3o) showed an inhibition percentage greater than 50% in the HCT-15 cell line. therefore, the inhibitory concentration 50 of these compounds was determined (Table 2).

Table 2. Cytotoxic activity against HCT-15.

Compound	IC_{50} (HCT-15)
	7.94±1.6
	9.24±0.9
	20.96±5.2
	15.47±0.72
	12.62±2.0
	22.86±3.5

3. CONCLUSIONES

A new series of dihydropyridine carboxylic acids were synthesized through a process involving the activation of pyridine derivatives ynones with triflic anhydride, followed by the nucleophilic addition of bis(trimethylsilyl) ketene acetals. The series of carboxylic acids are promising compounds for future research on the design and development of new molecules with activity against cancer.

4. REFERENCIAS

216. Schubert, U. S.; Eschbaumer, C. *Org. Lett*. **1999**, 1 1027-1029.
217. Gómez-García, O.; Gomez, E.; Toscano, R. A.; Salgado-Zamora, H.; Álvarez-Toledano, C. *Synthesis*, **2016**, 48 1371-1380.
218. Toscano, R. A.; Rosas, R.; Hernández-Galindo, M.; Alvarez-Toledano, C.; Garcia-Mellado, O. *Transit. Met. Chem*. **1988**, 23, 113-116.
219. Garduño-Alva A.; Xu, Y.; Gualo-Soberanes, N, *Eur J Org Chem*. **2008**, 3714-3727.
220. Gualo-Soberanes, N.; Ortega-Alfaro M. C.; López-Cortés J. G.; Toscano R. A.; Rudler, H.; Álvarez-Toledano, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3186-3194.
221. Rivera-Hernádez, A.; Chans, G. M.; Rudler, H.; López-Cortés J. G.; Toscano R. A.; Álvarez-Toledano C. *Tetrahedron*. **2014**, 70, 1861-1874.
222. May B. C. H.; Zorn J. A.; Witkop, J.; Sherrill, J.; Wallace, A. C.; Legname, G.; Prusiner, S. B.; Cohen, F. E. *J. Med. Chem*. **2007**, 50, 65–73.
223. Hassanpour, S. H.; Dehghani, M. *Review of cancer from perspective of molecular. J. Cancer Res. Pract*. **2017**, 4, 127-129.

Preparación de derivados de borneol a partir de p-cumarato de bornilo, componente mayoritario de *Eupatorium* aff *cardiophyllum*

Esaú N. Hernández Reynoso, Eva E. Soto-Guzmán, Laura Hernández-Padilla, Yliana López, Gabriela Rodríguez-García, Mario A. Gómez-Hurtado, Rosa E. del Río.

Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Edificio B-1, Francisco J. Múgica s/n, Ciudad Universitaria, Morelia, Michoacán, México, C.P. 58030. Correo-e: norma.del.rio@umich.mx.

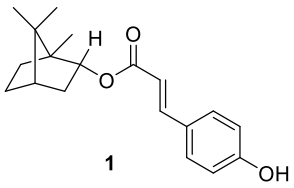
Palabras clave: *Eupatorium* aff *cardiophyllum*, monoterpenos, borneol, alcanfor.

1. INTRODUCCIÓN

Los monoterpenos son sustancias volátiles frecuentemente encontradas como componentes de los aceites esenciales de las plantas. Además de repeler a los insectos y/o herbívoros, estos compuestos también son capaces de atraer depredadores naturales para controlar o eliminar a la especie invasora.[1] Una importante variedad de monoterpenos son empleados en la industria cosmética, alimenticia, farmacéutica y de pigmentos, ya sea como aditivos, o bien, como componentes principales. Algunos otros son valorados por su demostrada toxicidad contra diversas plagas de insectos.[2] Varias especies del género *Eupatorium* presentan un interesante potencial por sus actividades antimicrobiana y antifúngica.[3] Tienen un amplio uso en la medicina tradicional en varias partes del mundo; por lo tanto, se han realizado trabajos de investigación y estudios para explorar los posibles usos terapéuticos de estas especies.[4]

Un estudio fitoquímico preliminar del extracto de diclorometano de tallos de *Eupatorium* aff *cardiophyllum* permitió el aislamiento e identificación del *p*-cumarato de bornilo (**1**) como componente mayoritario (**Figura 1**), que se caracterizó por sus datos de RMN de 1D.[5]

Figura 1. Fórmula química *del p*-cumarato de bornilo (**1**).



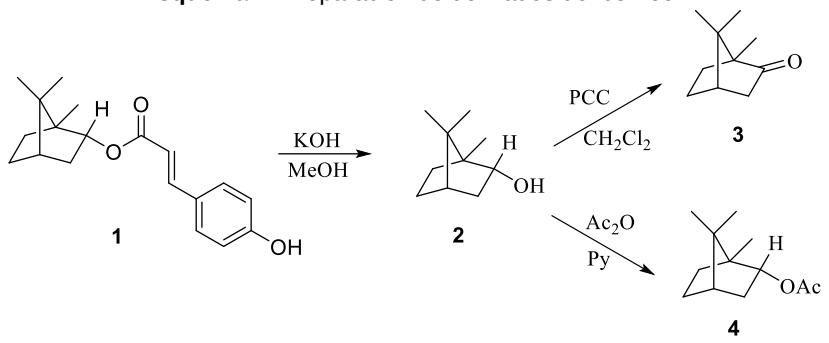
1

A partir de la hidrólisis básica del monoterpeno **1** fue posible la preparación del compuesto **2**, que posteriormente fue sometido a condiciones de oxidación con PCC y de acetilación de manera independiente, logrando obtener el alcanfor (**3**) y acetato de bornilo (**4**), respectivamente. La caracterización estructural de estos compuestos se realizó mediante el análisis de sus datos espectroscópicos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

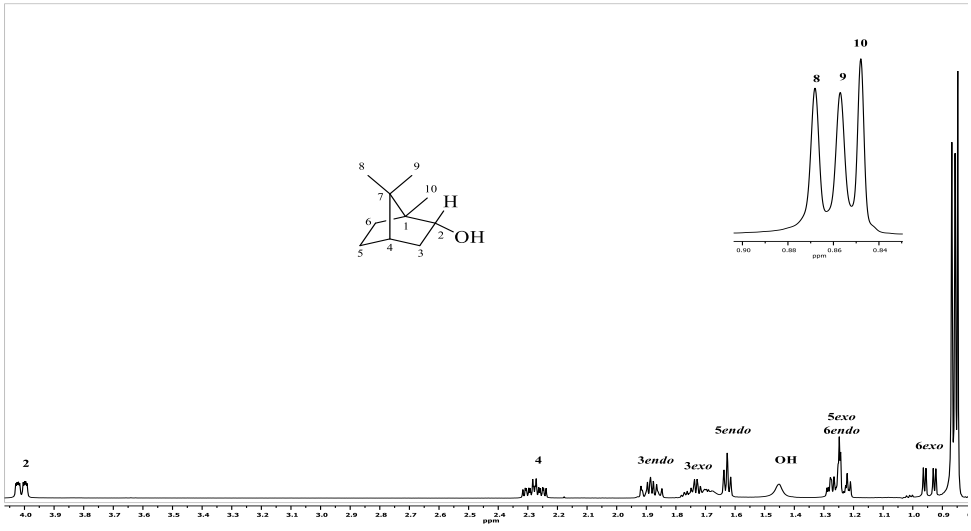
La especie *Eupatorium* aff *cardiophyllum* se colectó en el km 21 de la carretera Tiripetío-Villa Madero, en el Estado de Michoacán. Las raíces se maceraron con CH_2Cl_2 durante tres días, se filtró y se evaporó el disolvente en rotavapor para obtener el extracto total. Mediante cromatografía en columna se obtuvo un sólido amarillo con un pf. de 150-152 °C que se analizó por RMN de ^{1}H y ^{13}C. La comparación de estos datos con los de la literatura indicó que se trataba del *p*-cumarato de bornilo (**1**). Después de analizar la estructura de **1**, y su obtención en buenos rendimientos dio la pauta para llevar a cabo la obtención de derivados simplificados como los que se ilustran en el **Esquema 1**.

Esquema 1. Preparación de derivados del borneol.



La hidrólisis del *p*-cumarato de bornilo (**1**) usando KOH y metanol generó un sólido blanco con un punto de fusión de 205-207 °C, el cual se analizó mediante RMN de ^{1}H observándose señales entre 4.00-0.70 ppm, asignadas al esqueleto monoterpénico (**Figura 2**). Por su parte, el espectro de RMN de ^{13}C, mostró las 10 señales esperadas para el esqueleto de borneol (**2**).

Figura 2. Espectro de RMN de ^{1}H a 400 MHz del borneol (**2**).



El compuesto **2** se sometió a una reacción de oxidación usando PCC como agente oxidante. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna para obtener un sólido blanco con punto de fusión de 177-179 °C que fue analizado por RMN de ^{1}H, donde se observaron señales en el rango de 2.50 a 0.90 ppm. El espectro de RMN de ^{13}C mostró una señal en 219.6 ppm correspondiente a una señal de carbonilo de cetona sugiriendo la oxidación de la materia de partida. Los datos físicos y espectroscópicos fueron iguales a los reportados para el alcanfor (**3**).

Para la preparación del acetato de bornilo (**4**) a partir de **3** se realizó utilizando anhídrido acético y piridina a temperatura ambiente, con lo que se obtuvo un aceite volátil incoloro que se analizó por RMN de ^{1}H, en donde se observa una doble ancha en 4.88 ppm, asignada al protón base de acetato (H-2), así como la aparición de una señal simple en 2.06 ppm, lo que confirmó la formación del derivado esperado.

3. CONCLUSIONES

El borneol (**2**) y el alcanfor (**3**) son monoterpenos ampliamente utilizados en la industria de perfumería y la farmacéutica al presentar actividades analgésicas, antiinflamatorias y aromáticas, por lo que el hallazgo del *p*-cumarato de bornilo (**1**) en buenos rendimientos, hace a *Eupatprium* aff *cardhiophyllum* una interesante fuente natural para la obtención de estos metabolitos secundarios.

4. REFERENCIAS

1. Marín-Loaiza, J. C.; Céspedes, C. L. *Rev. Fitotec. Mex.* **2007,** *30* (4), 327-351.
2. Scalerandi, E.; Flores, G. A.; Palacio, M.; Defagó, M. T.; Carpinella, M. C.; Valladares, G.; Bertoni, A.; Palacios, S. M. *Front. Plant Sci.* **2018,** *9*, 1579.
3. Sobrinho, A.C. N.; de Morais, S.M.; de Souza, E.B.; dos Santos Fontenelle, R.O. *J. Med. Plants Res.* **2017,** *11* (3), 43-57.
4. García-Sánchez, E.; Ramírez-López, C. B.; del Río, R. E.; Martínez-Pacheco, M. M. *Phyton* **2011,** *80*, 139-146.
5. Soto-Guzmán, E. E. Tesis Liceciatura Químico Farmacobiología UMSNH, Morelia, Michoacán, México, **2017**.

Spectroscopic characterization (^{1}H,^{13}C NMRand IR) experimental-theoretical of dihydropyridin carboxylic acids promising antineoplasic agents

Ricardo Ballinas-Indilí,[a] María Inés Nicolás Vázquez,[a] **Joel Omar Martínez**,[a] María Teresa Ramírez-Apán,[b] Cecilio Álvarez-Toledano,[b] René Miranda Ruvalcaba*[a]

[a]UNAM–FESC, Campus 1, Departamento en Ciencias Químicas, Cuautitlán Izcalli 54740, Mexico, mirruv@yahoo.com.mx (R.M.-R.).

[b]Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México, México.

Palabras clave: *Dihydropyridine, DFT, ^{1}H and ^{13}C NMR, IR.*

1. INTRODUCCIÓN

Cancer is a serious health problem, placed as the second leading cause of death worldwide. It is most manifested in the prostate, lungs, bronchi, uterine corpus, breasts, colon, liver, stomach, and blood [1]. By the way, many pyridine derivatives are of special interest in drug design, due to the fact that this class of molecules show interesting activities: anti-microbial, anti-viral, antioxidant, antidiabetic, and antineoplasic among other [2]. On the other hand, the DFT calculations are the favored nowadays, for the replications of experimental facts such as molecular geometry, vibrational frequencies, chemical shifts, including other properties of organic molecules [3]. In this sense, calculated frequencies and chemical shifts are scaled to compensate the estimated handling of electron correlation, for basis set deficiencies and for the anharmonicity [4-5], creating good approximation for organic molecules [3,6].

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

As a part of our research work, we have recently synthesized various dihydropyridine carboxylic acids, Table 1; this molecules in our hands displayed important *in vitro* antineoplasic activity against six tumor cells: U251, PC-3, K-562, HCT-15, MCF-7 and SKLU-1; in this sense, the compounds **3a**, and **3b**, showed the best inhibitory concentration (IC50) against HCT-15 cell line, the IC50 values were 7.94±1.96, and 9.24±0.9 ⌈M for **3a**, and **3b**, respectively.

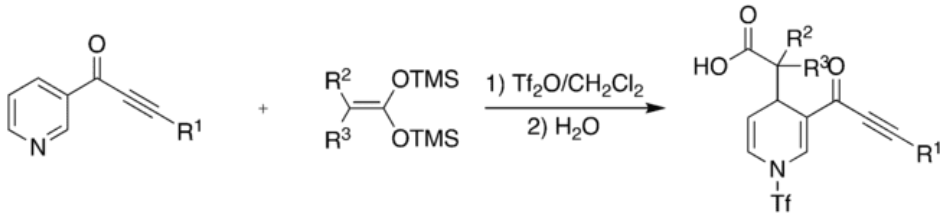


Table 1. Synthesized dihydropyridine carboxylic acid **3a-p**.

Compound	R^1	R^2	R^3	Yield (%)
3a	Ph	CH_3	CH_3	91
3b	Ph	-$(CH_2)_3$-		82
3c	Ph	-$(CH_2)_5$-		93
3d	*p*-CF_3-Ph	CH_3	CH_3	82
3e	*p*-OCH_3-Ph	CH_3	CH_3	76
3f	-$(CH_2)_3$-CH_3	CH_3	CH_3	77
3g	-$(CH_2)_3$-CH_3	-$(CH_2)_3$-		72

3h	$-(CH_2)_3-CH_3$	$-(CH_2)_4-$		74
3i	$-(CH_2)_3-CH_3$	$-(CH_2)_5-$		87
3j	$-(CH_2)_5-CH_3$	CH_3	CH_3	68
3k	$-(CH_2)_5-CH_3$	$-(CH_2)_3-$		60
3l	$-(CH_2)_5-CH_3$	$-(CH_2)_4-$		65
3m	$-(CH_2)_5-CH_3$	$-(CH_2)_5-$		74
3n	$-CH-(CH_2)_5-$	CH_3	CH_3	66
3o	$3-C_4H_3S$	CH_3	CH_3	72
3p	Fc	CH_3	CH_3	48

Taking into account the aforementioned comments, the experimental characterization of **3a**, and **3b** was contrasted with their corresponding theoretical data obtained from DFT calculations, using the B3LYP with 6-311++G(d,p) basis set. The theoretical calculations related to the chemical shifts, in ppm, in nuclear magnetic resonance (NMR), and for the vibrational modes, in cm^{1}, in infrared spectrophotometry, were performed for the most stable conformer of **3a** and **3b** molecules in gas phase.

NMR ^{1}H and ^{13}C spectra.

The NMR theoretical chemical shifts for ^{1}H and ^{13}C in the gas-phase for **3a** and **3b** were calculated using the GIAO method. Hence, Figure 1 and 2 display the correlation by means of linear regression, between both ^{1}H and ^{13}C NMR theoretical and experimental chemical shift values.

Related to the ^{1}H NMR spectra for both molecules (**3a, 3b), it** is important to mention, that the signal of OH influence the linearity, Figures 1a and 1d. Therefore, the theoretical values for this signal show a chemical shift of 5.77 ppm and the experimental presented a value of 11.28 ppm for **3a,** further, for **3b** the corresponding values were 5.73 and 9.87 ppm, these differences may be explained considering that in the experimental spectrum, the OH group displays common dissociation producing an intramolecular hydrogen bond with the oxygen of the carbonylic group, this fact could not succeed in gas phase. Thus, these hydrogen bond could modify the electron density; consequently, diminishing the regression coefficient value [7]. Additionally, the small discrepancy may be because the experimental NMR was developed in the liquid phase and theoretical calculation was conducted in the gas phase [8,9].

On the other hand, removing this signal from the correlation, Figure 1b and 1e, excellent regression coefficient values were obtained, $R^2 = 0.9984$, with a corresponding standard deviation of 2.520, and a typical error of 0.1138 ppm for **3a**. In this sense, the equation to describe the fit is ™Calc = 1.0357™experimental – 0.12026 ppm. The slope and intercept values are 1.04 and 0.10 ppm, respectively. For **3b** the value $R^2 = 0.9948$ with standard deviation of 2.379, and a typical error of 0.1852 ppm; the equation to describe the fit is ™Calc = 1.009™experimental + 0.0604 ppm. The slope and intercept values are 1.01 and 0.06 ppm, respectively.

On behalf of the ^{13}C NMR experiments, Figures 1c and 1f, the linear regression results show a regression coefficient of 0.9971 and 9.9980 with a standard deviations of 47.4737 and 482895, and with a typical errors of 2.66 and 2.20 ppm for **3a** and **3b**, respectively, where the equations to describe the fit is for **3a** ™Calc = 1.011™experimental + 4.7317 ppm, being 1.1 and 4.7 ppm the slope and intercept, respectively, for **3b** is ™Calc = 0.9788™experimental + 9.4655 ppm, being the slope 0.98 and the intercept 2.20 ppm.

Infrared spectra

The side chain at position 8, does not have any important contribution to the dihydropyridine ring; therefore, this work was focused on the ring, the carboxylic groups, and the alkyne substituents. In this sense, the analyses are focused on specific vibrational modes: C5=C8, C6=C7, C9-H, C3=O, C4=O, C4-OH, and C1αC2 for both molecules. The **3a** and **3b** molecules have 45 and 46 atoms, exhibited 129 and 132 normal active vibrational modes, respectively.

Experimental and theoretical vibrational spectra

The experimental spectrum of **3a** and **3b**, shown a weak broad band at 3086 and 3069 cm^{-1} assigned to the OH of the carboxylic group, generally found as a dimer. These values agree with the reported range 3300-2500 cm^{-1}, usually centered at 3000 cm^{-1} [10]. Finally, probably the weak band is due to an intramolecular hydrogen bond with the carbonyl group (ketone).

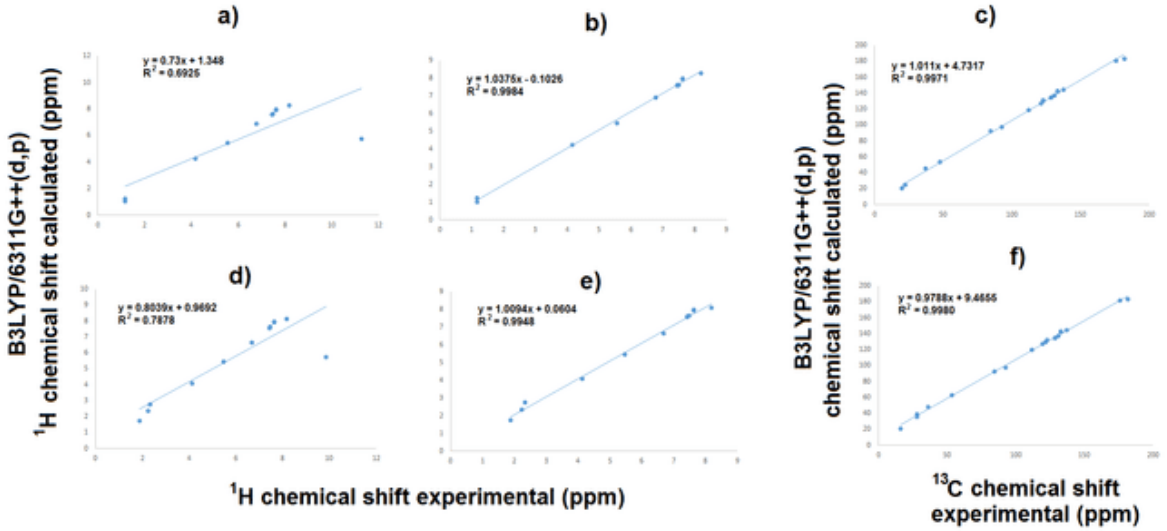


Figure 1. ^{1}H, and ^{13}C linear regression between experimental and calculated values with B3LYP/6-311++G(d,p) for **3a** (a-c), and for **3b** (d-f).

Additionally, the C=O stretching intense band appear at 1705 and 1611 cm^{-1} and 1703 and 1640 cm^{-1} assigned to the carboxylic acid and ketone groups for **3a** and **3b**, respectively, which is consistent with the literature value, 1870-1540 cm^{-1} [10,12]. At 2199 cm^{-1} value correspond to alkyne group as medium band, being congruent with the range previously reported, 2260-2100 cm^{-1} [10]. Regarding the 1,4-dihydropyridine system, two stretching medium band were found for C=C groups at 1671 and 1625 cm^{-1} and 1678 and 1640 cm^{-1} for **3a** and **3b**, respectively. These result are consistent to those reported by Soliman *et al*. [13] at 1600 cm^{-1} for dipyrazolopyrimidine-1,4-dihydropyridines. Finally, a weak stretching band at 2942.64 and 2935 cm^{-1} was observed for C9-H bond and is agreeing with the literature data [10,12].

3. CONCLUSIONES

These results showed a good prediction of the chemical shifts, considering the regression value, indicating a good agreement between theoretical and experimental values.

4. REFERENCIAS

1. Hassanpour, S. H.; Dehghani, M. *J. Cancer Res. Pract*. **2017**, *4*, 127-129.
2. May B. C. H.; Zorn J. A.; Witkop, J.; Sherrill, J.; Wallace, A. C.; Legname, G.; Prusiner, S. B.; Cohen, F. E. *J. Med. Chem*. **2007**, *50*, 65-73.
3. Martínez, J.; Hernández Rodríguez, M.; Miranda Ruvalcaba, R.; Escobedo-González, R.; Nicolás-Vázquez, M. I. *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 10974-10985.
4. Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem*. **1994**, *98*, 11623-11627.
5. Devlin, F. J.; Finley, J. W.; Stephens, P. J.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem*. **1995**, *99*, 16883-16902.
6. Martínez, J.; Hernández Rodríguez, M.; Escobedo-González, R.; Nicolás-Vázquez, M. I.; Saavedra-Leos, Z.; Miranda Ruvalcaba, R.; *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 13333-13346.
7. Barone, G.; Gomez-Paloma, L.; Duca, D.; Silvestri, A.; Riccio, R.; Bifulco, G. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3233-3239.
8. Radder, S.B.; Melavanki, R.; Hiremath, S.M.; Kusanur, R.; Khemalapure, S.S.; Jeyaseelan, S.C. *Heliyon* **2021**, *7*, e08429.
9. Khemalapure, S.S.; Katti, V.S.; Hiremath, C.S.; Hiremath, S.M.; Basanagouda, M.; Radder, S.B. *J. Mol. Struct*. **2019**, *1196*, 280-290.
10. Silverstein, R.M.; Webster, F.X.; Klemie, D.J.; Bryce, D.L.; In Spectrometric Identification of Organic Compounds, 7th Ed., Chapter 2, John Wiley & Sons: NJ, USA, pp. 72-110.
    Fekri, L.Z.; Nikpassand, M. *J. Chil. Chem. Soc*. **2012**, *57*, 1415-1421.
11. Ballinas-Indilí, R.; Gómez-García, O.; Treviño-Crespo, E.; Andrade-Pavón, D.; Villa-Tanaca, L.; Toscano, R.A.; Álvarez-Toledano, C. *Tetrahedron* **2021**, *86*, 132086.
12. Soliman, N.N.; Tag, Y.M.; Bayoumy, N.M. *J. Heterocyclic Chem*. **2021**, *58*, 1141-1153.
13. Yidirim, S.Ö.; Büyükmumcu, Z.; Butcher, R.J.; Çetin, G.; Şimşek, R. *J. Mol. Struct*. **2020**, *1200*, 127069.

FORMACIÓN DE BIS-OXAZOLIDINA FUNCIONALIZADAS CON PIRIDINA

Elias Castillo Fraijo[a], Paola Elizabeth Sánchez Portillo[a], Victor Barba López[a]
Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 2001, Cuernavaca Morelos, CP 62210

elias.fraijocas@uaem.edu.mx

INTRODUCCIÓN

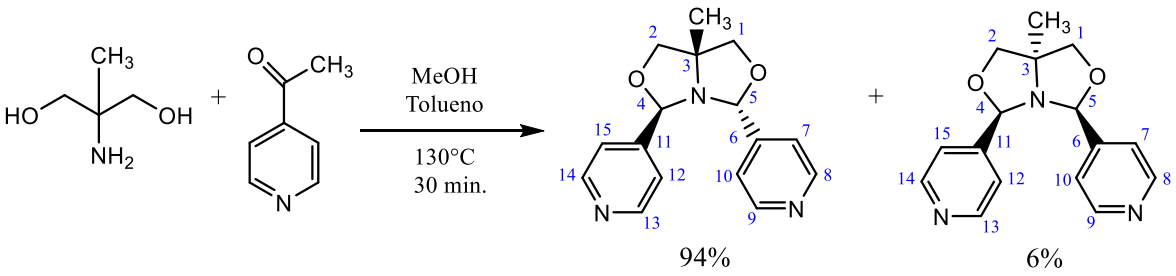
Se sabe que los aminoalcoholes que tienen un grupo amino y un grupo alcohol unido a átomos de carbono adyacentes reaccionan con aldehídos para formar oxazolidinas. Una oxazolidina es un compuesto cíclico de cinco miembros que consta de tres átomos de carbono, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno. En los derivados de oxazolidina, siempre hay un átomo de carbono entre los átomos de O y N.[1] La importancia de la oxazolidina ha incrementado gracias a los usos que tiene como material plastificante, biocida, fertilizantes y pesticidas, además el desarrollo de nuevos ligandos quirales de oxazolidina y compuestos de coordinación.[2]

Debido a lo anterior, en este trabajo se desarrolla la síntesis de bis-oxazolidinas funcionalizadas con piridina las cuales podrían ser utilizadas como ligantes para la formación de complejos metálicos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

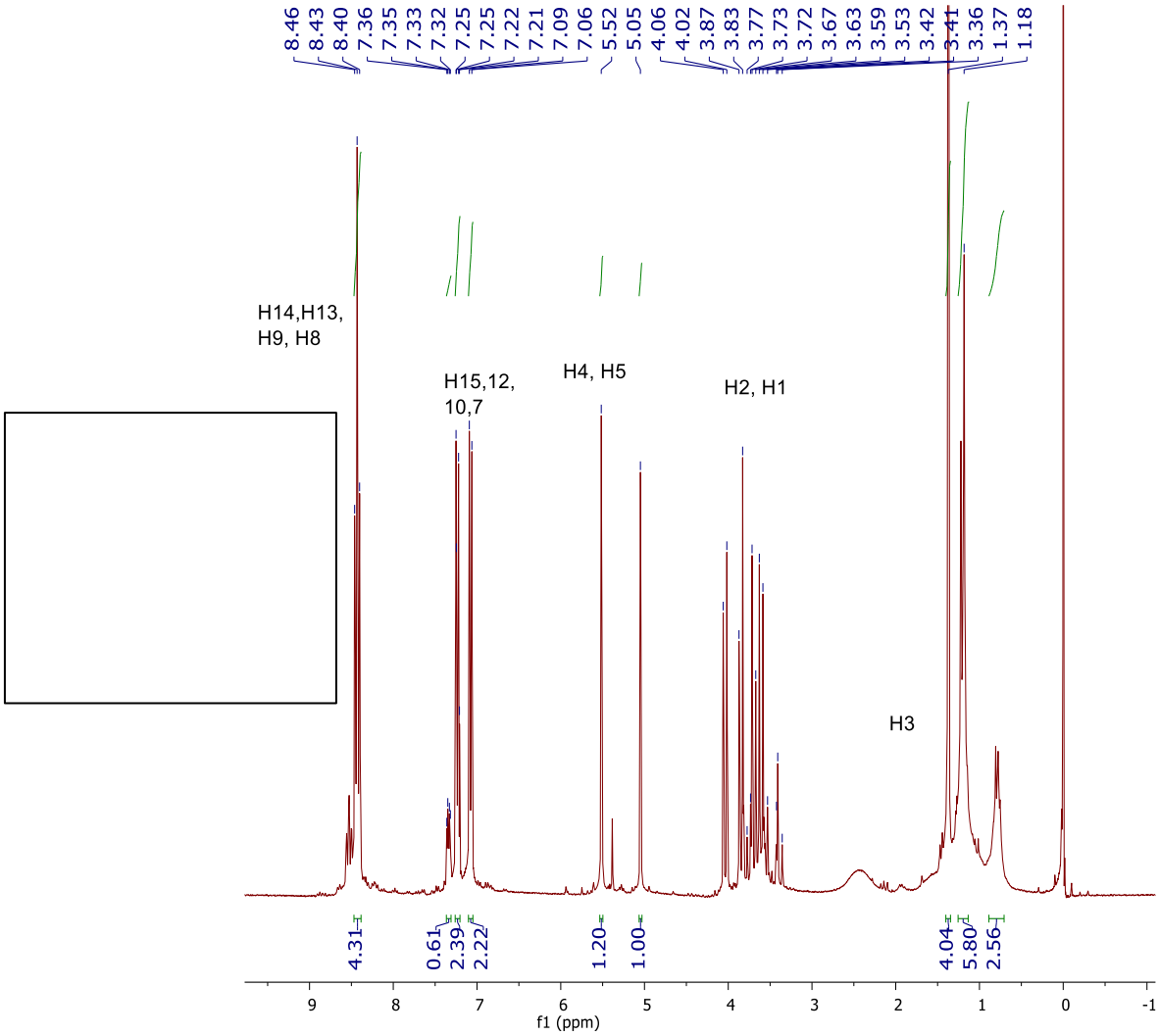
La síntesis de la bis-oxazolidina se llevó a cabo entre el 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol y el 4-piridincarboxaldehído en una estequiometria 1:2 (**Esquema 1**). La reacción de condensación se realizó en un reactor de síntesis monowave en una mezcla de disolventes MeOH/Tolueno con una rampa de temperatura de 5 minutos para alcanzar 130° C durante 30 minutos. Posteriormente se concentraron las aguas madres y se dejó reposar la solución durante 24horas, obteniéndose un producto cristalino con rendimiento de 90%, un punto de fusión de 132-136°C y soluble en disolventes orgánicos como cloroformo y metanol.

Esquema 1: Reacción general para la obtención de nuestra molécula, los rendimientos de nuestros isómeros se calcularon mediante las integrales de RMN^{1}H



El compuesto se analizó mediante RMN de ^{1}H (**Figura 1**) en donde se logró observar las señales correspondientes a los hidrógenos de la molécula. Las señales que se encuentran a una mayor frecuencia son la de los hidrógenos que se encuentran en los carbonos en posición alfa al nitrógeno imínico (™=8.46 ppm), los hidrógenos H-4 y H-5 correspondientes a los carbonos quirales presentan un desplazamiento similar (™=5.52 y 5.05 ppm), pero su diferencia indica la configuración trans, asi mismo las señales múltiples en (™=4.06 a 3.42 ppm) para H-2 y H-3 confirman el enantiómero ya mencionado ya que marca la diferencia de hidrógenos axiales y ecuatoriales por el doblamiento de la molécula.

Figura 1: Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Protón de la bis-oxazolidina en $CDCl_3$



CONCLUSIONES

La reacción entre el amino diol y el 4-piridincarbozaldehído condujo a la formación de una bisoxazolidina quiral, la cual se obtuvo como producto mayoritario el isómero trans (configuración *R,S*). Al utilizarse un reactor de síntesis, el tiempo de reacción, así como la cantidad de disolvente utilizados fueron menores, siendo así una nueva alternativa para la síntesis de oxazolidinas.

REFERENCIAS

1. Carmen Maiereanu, Eur. J. Org. Chem. 2004, 2644-2661.
2. Sheryl L. Wiskur , Marc S. Maynor , Mark D. Smith , Cody I. Sheppard , Ravish K. Akhani , Perry J. Pellechia , Shae A. Vaughn & Chengnien Shieh, Journal of Coordination Chemistry, 2013, 66:7, 1166-1177.

SÍNTESIS DE 2'-HIDROXICHALCONAS Y ANÁLOGOS

Jesús Manuel Arias Ramos, **Nancy Romero Ceronio**, Quirino Torres Sauret, Luis Fernando Roa de la Fuente, Carlos Ernesto Lobato García, y Cuauhtémoc Alvarado Sánchez.

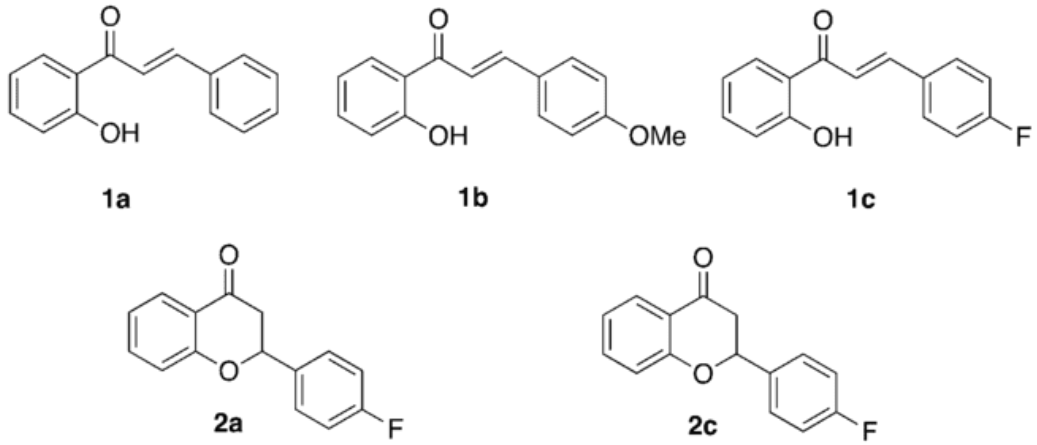
[a] Centro de Investigación de Ciencia y Tecnología Aplicada de Tabasco (CICTAT). División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Carretera Cunduacán - Jalpa de Méndez km 1, Cunduacán, Tabasco, México. A.P. 24, C.P. 86690. Tel (+52) (914) 3360928
nancy.romero@ujat.mx

Palabras clave: *Flavonoides, chalconas y flavanonas*

1. INTRODUCCIÓN

Las chalconas, son compuestos que despiertan el interés de la comunidad científica, debido a la diversidad de actividades biológicas y farmacéuticas que presentan, prueba de ello es el número creciente de reportes publicados.[1-8] Las chalconas forman parte de la familia de los flavonoides, se pueden obtener tanto a partir de los extractos de plantas, como metabolitos secundarios, o bien se pueden preparar en el laboratorio. La estructura molecular de las chalconas consta de dos anillos aromáticos unidos mediante un sistema conjugado tipo cetona α,β-insaturada, C_6-C_3-C_6, lo que le confiere un alto potencial como intermediario de síntesis.[9]

Se sabe que el origen de muchas de las enfermedades crónico-degenerativas es el stress oxidativo de las células.[10] Por lo que se requiere estudiar compuestos que presenten actividad antioxidante. Las chalconas y flavanonas presentan actividad antioxidante al actuar como inhibidores de los radicales libres lo que ha generado un gran interés para desarrollar métodos para su obtención. En este trabajo se presenta la síntesis de chalconas **1a-c** y flavanonas **2a y 2c**, derivadas de la condensación entre la 2-hidroxiacetofenona con benzaldehídos, mediante métodos alternativos de activación. Esquema 1



Esquema 1. Chalconas y Flavanonas sintetizadas.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de los compuestos deseado se realizo mediante una reacción clasica de Claisen-Schmidt. La reacción se probó tanto en medio básico (K_2CO_3 o KOH) como en medio ácido con *p*-TSOH.[11] Se mantuvo constante el tiempo de reacción, a exepción del experimento 7, debido a cabo con microondas, siguiendo la metodología propuesta por Antonio et. al en el 2018,[12] el disolvente empleado en todos los casos fue etanol, para el caso de los experimentos 4 y 5 se adicionó ciclohexano como co-disolvente. En las entrada 1-4 y 6 se obtuvo, además, el producto de ciclación intramolecular del tiplo flavanona, compuesto **2a**. Los rendimientos obtenidos en cada ensayo se muestran en la Tabla I.

Tabla I. Condiciones de reacción exploradas

Exp.	Tiempo (h)	Eq. (catalizador)	T (°C)	Medio/activación	Rendimiento 1a (%)	Rendimiento 2a(%)
1	4	(K_2CO_3) 0.6	60	EtOH/)))	43	6
2	4	(K_2CO_3) 1	25	EtOH/)))	40	32
3	4	(K_2CO_3) 1.2	60	EtOH /)))	56	34
4	4	(K_2CO_3) 1.2	60	EtOH/ciclohexano/)))	60	34
5	4	(K_2CO_3) 1.2	0	EtOH/ciclohexano /)))	61	-
6	4	(KOH) 1.2	0	EtOH/agitación	58	-
7	0.03	(*p*-TSOH) 0.5	70	EtOH/microondas	40	54

Posteriormente, se procedio a realizar la síntesis de los compuestos **2b** y **2c**, a partir de la condensación de 2-hidroxiacetofenona con 4-metoxibenzaldehído, 4-fluorobenzaldehído, con lo que se obtuvieron las chalconas deseadas. En particular cuando se utilizó 4-fluorobenzaldehído, se uso condiciones reacción para favorecer hacia la formación del producto tipo flavanona. Los resultados se muestran en la Tabla II.

Tabla II. Síntesis de compuestos 1b-c y 2c

Compuesto	Condiciones de reacción	Rendimiento (%)
1b	EtOH / KOH (1.2 eq) / 0°C	90
1c	EtOH / ciclohexano/))) / K_2CO_3 (1.2 eq)/ 60ºC	52
2c	*p*-TSOH (0.5 eq)/ m.o/ EtOH.	46

Todos los compuestos fueron caracterizados espectroscópicamente y se corroboró la estructura propuesta.

La formación de la flavanona se explica como una ciclación *in situ* de la chalcona correspondiente, esto se logró en condiciones suaves de reacción y con una reducción significativa en los tiempos de reacción, en comparación con lo reportado por Tajammal y colaboradores, quienes realizaron la síntesis de las flavanonas a partir de la condensación de 2-hidroxiacetofenona con 3-nitrobenzaldehído y 4-nitrobenzaldehído en benceno anhidro, *p*-TSOH, a reflujo por 48 horas.[11]

3. CONCLUSIONES

En las condiciones de reacción exploradas se presentó la competencia entre la formación de la chalcona, compuesto con el sistema α-β insaturado, con la flavanona, el compuesto ciclado, se encontró que en medio ácido se la incrementa la ciclación *in situ*.

4. REFERENCIAS

1. Abbas Bukhari, S. N., Jasamai, M., & Jantan, I. *Mini reviews in medicinal chemistry*. **2012**, *12*(13), 1394-1403.
2. Gomes, M. N., Muratov, E. N., Pereira, M., Peixoto, J. C., Rosseto, L. P., Cravo, P. V., ... & Neves, B. J. *Molecules*. **2017,** 22(8), 1210.
3. Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., & Miao, Z. *Chemical reviews*. **2017**, *117*(12), 7762-781
4. Uddin, M. N., Ahmed, S. S., Uzzaman, M., Knock, M. N. H., Shumi, W., Sanaullah, A. F. M., & Bhuyain, M. M. H. *Results in Chemistry*. **2022**, *4*, 100329.
5. Wang, Y. J., Zhou, D. G., He, F. C., Chen, J. X., Chen, Y. Z., Gan, X. H., ... & Song, B. A. *Chinese Chemical Letters*. **2018,** *29*(1), 127-130.

6. Thapa, P., Upadhyay, S. P., Suo, W. Z., Singh, V., Gurung, P., Lee, E. S., & Sharma, M. *Bioorganic chemistry*. **2021**, *108*, 104681.
7. Sivakumar, P., Prabhakar, P., Doble, M. Synthesis, antioxidant evaluation, and quantitative structure–activity relationship studies of chalcones. *Medicinal Chemistry Research.* **2011,** *20*, 482–492.
8. Padhye, S., Ahmad, A., Oswal, N., Dandawate, P., Rub, R., Deshpande, J., Swamy, K., Sarkar, F. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* **2010**, *20*, 5818–5821.
9. Insuasty-Obando, B. *Rev. Acad. Colomb. Cienc. Ex. Fis. Nat.* **2016**, *40*(155), 234-243.
10. Corrales, L. C., & Muñoz Ariza, M. M. *Nova.* **2012**,10(18), 213-225.
11. Tajammal, A., Batool, M., Ramzan, A., Samra M., M., Mahnoor, I., Verpoort, F., Irfan, A., Sehemi, A., Munawar, M., Basra, M. *Journal of Molecular Structure*. **2017**, *1148*, 512-520.
12. Antonio-Arias, J. E., Díaz-Oliva, V. C., Romero-Ceronio, N., Gómez-Rivera, A., Aguilar-Mariscal, H., Roa, L. F., Lobato-García, C. *American Journal of Organic Chemistry*. **2018**, *8*(1), 8-12.

Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335.
1. March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*; McGraw-Hill, New York, **1968**, p. 715.

Usando la activación por microondas y la catálisis fotoredox en la primera síntesis total estereocontrolada y libre de grupos protectores de la (+)-cefalosporolida F

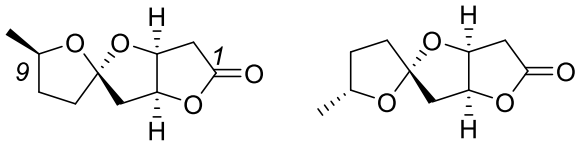
Leonardo Xochicale-Santana,[a,b] Víctor M. Jiménez-Pérez,[b] Bernardo A. Frontana-Uribe,[c] Omar Cortezano-Arellano,[d] Fernando Sartillo-Piscil[a*]

[a]Centro de Investigaciones de la Facultad de Ciencias Químicas, BUAP.14 Sur Esq. San Claudio, Col. San Manuel, 72570, Puebla. fernando.sartillo@correo.buap.mx
[b]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Pedro de Alba s/n, C. P. 66541, Nuevo León. lxochicalesn@uanl.edu.mx
[c]Centro Conjunto de Investigaciones en Química Sustentable UAEMéx-UNAM, Km 14.5 Carretera Toluca Atlacomulco San Cayetano-Toluca, 50200 Estado de México.
[d]Instituto de Ciencias Básicas, Universidad Veracruzana, Luis Castelazo Ayala, Col. Industrial Ánimas, 91190, Xalapa, Veracruz

Palabras clave: *Fotoredox, Chiron, estereocontrol, Microondas*

1. INTRODUCCIÓN

La cefalosporolida F,[1] pertenece a una selecta clase de productos naturales que contiene un núcleo 5,5-espirocetales fusionado *cis* con una γ-lactona (Figura 1), este compuesto ha recibido una atención especial tanto en su interés biológico como en su complejidad estructural debido a que, a diferencia de los compuestos 5,6- o 6,6-espirocetales, los 5,5-espirocetales no son estabilizados por el efecto anomérico. Por tanto, su síntesis estereoselectiva ha permanecido elusiva.[2] En consecuencia, la preparación de la cefalosporolida F en el laboratorio ha sido acompañada de su epímero, la cefalosporolida E.[3]



(+)-Cefalosporolida F (+)-Cefalosporolida E

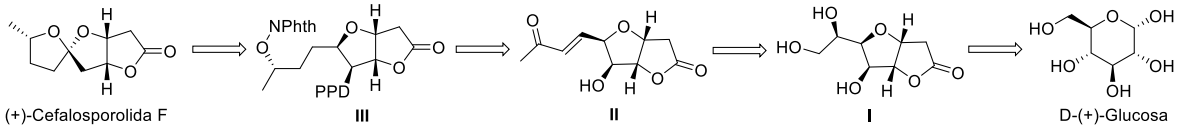
Figura 21. Estructura de la cephalosporolide E y F.

La complejidad estructural que representa este producto natural ha motivado al químico sintético a desarrollar nuevas metodologías sintéticas para la formación de 5,5-espirocetales de modo estereoselectivo.[4] Por tal motivo, nos propusimos el reto de llevar a cabo la primera síntesis total diastereoselectiva para la cefalosporolida F a través de una catálisis fotoredox y usando la aproximación del "Chiron" para proveer certidumbre en la quiralidad y pureza óptica absoluta del producto final.

2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

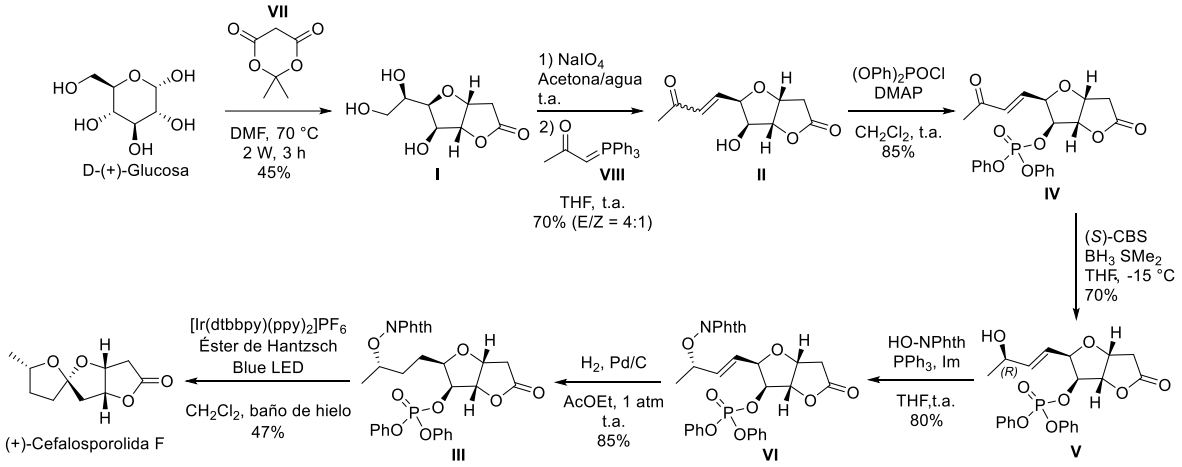
El plan retrosintético se enfoca en la preparación de precursor radicalario **III** a partir de la cetona α, β-insaturada **II** a través del plan retrosintético mostrado en el Esquema 1, el cual involucra una espirociclación de la aftalimida **III**, la cual sería preparada por la reducción estereoselctiva de Corey-Bakashi-Shibata (CBS) seguida de la introducción del grupo N-hidroxilamina en **II**. Por otra parte, la

cetona α, β-insaturada **II** obtendría empleando una ruptura oxidativa 1,2-diol y la subsecuente reacción de Wittig con el iluro correspondiente a partir de la γ-lactona/tetrahidrofurano **I** misma que sería obtenida a partir de la D-(+)-glucosa (Esquema 1).



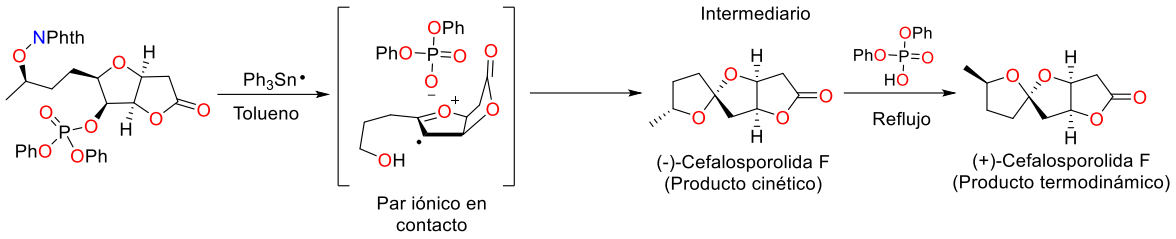
Esquema 13. Plan retrosintético para la obtención de la (+)-cefalosporolida F.

La síntesis comenzó con la preparación del biciclo γ-lactona/tetrahidrofurano **I** a partir de la reacción de condensación entre la D-(+)-glucosa y el ácido de Meldrum **VII** usando la activación por microondas (MW), obteniendo a **I** en un rendimiento del 48%. La posterior ruptura oxidativa del 1,2-diol **I** con peryodato de sodio seguido la reacción de Wittig con el iluro **VIII** se obtuvo la cetona α, β-insaturada **II** con un rendimiento del 70% en una relación isomérica E/Z 4:1. La fosforilación de **II** con cloruro de difenilfosfato dio como producto a **IV**. Seguido de esto se llevó a cabo la reducción estereoselectiva del grupo carbonilo de **IV** con el catalizador de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) produjo al alcohol alílico **V** con la estereoquímica deseada en el carbinol (*R*). Posteriormente la incorporación del fragmento N-ftalimídico se realizó utilizando las condiciones de Mitsunobu y seguido de la reducción del doble enlace con hidrogeno catalizada por Pd/C se obtuvo al precursor radicalario **III** en buenos rendimientos. Finalmente, el compuesto **III** fue sometido a catálisis fotoredox a baja temperatura obteniendo de esta manera la primera síntesis total estereocontrolada de la (+)-cefalosporolida F (Esquema 2).



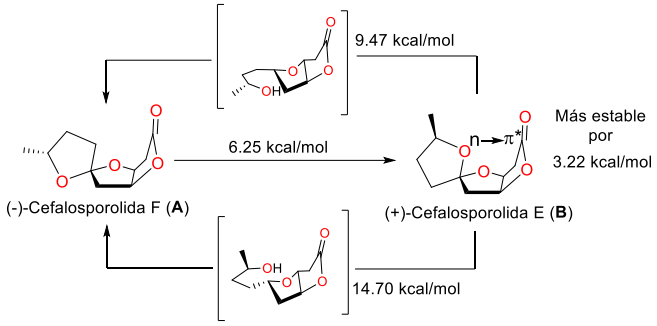
Esquema 14. Desarrollo sintético para la obtención de la (+)-cefalosporolida F.

En este trabajo cabe destacar la extraordinaria eficacia del control de la temperatura para promover de manera estereocontrolada la formación del núcleo 5,5-espirociclo de la (+)-cefalosporolida F. Esto corrobora la propuesta realizada por el grupo de Sartillo-Piscil en 2016[4] y sustentado teórcamente en el 2019[5] sobre el factor cinético predominante en la formación de la cefalosporolida F y el control termodinámico de la cefalosporolida E (Esquema 3).



Esquema 15. Reacción tándem radical/polar utilizada para obtener la cefalosporolida E.

La propuesta sobre la estabilidad termodinámica de la cefalosporolida E, basada en cáculos teóricos, se basa en una interacción de estabilización estereoelectrónica de $n_{(O)} \rightarrow \pi^*_{(C=O)}$ por 3.22 kcal/mol mayor que la cefalosporolida F y con una barrera energética de 6.25 kcal/mol (Esquema 4). Esta propuesta no se había sustentado con evidencia experimental, hasta ahora, con el desarrollo de este trabajo.



Esquema 16. La conformación **B** es más estable que la conformación **A** por 3.22 kcal/mol. Además, la barrera energética de **A** a **B** es de 6.25 kcal/mol y de **B** a **A** es de 9.47 o 14.70 kcal/mol (dependiendo de la dirección de rotación).

3. CONCLUSIÓN

Se realizó la primera síntesis total estereocontrolada de la (+)-cefalosporolida F en 7 pasos a partir de la D-(+)-glucosa como fuente natural de carbono y quiralidad, sin el empleo de grupos protectores, implementado tecnologías amigables con el medio ambiente como radiación por micoondas y la catálisis fotoredox para la construcción del núcleo 5,5-espirocetálico. Además, estos resultados confirman que la estabilidad termodinámica de la cefalosporolida E que es originada por una interacción $n \rightarrow \pi^*$, mientras que la cefalosporolida F es el producto cinético.

4. REFERENCIAS

(1) (a) Ackland, M. J.; Hanson, J. R.; Hitchcock, P. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 **1985**, 843−847. (b) Li, X.; Sattler, I.; Lin, W. *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 191−195.
(2) (a) Perron, F.; Albizati, K. F. *Chem. Rev*. **1989**, *89*, 1617−1661. (b) Phillips, S. T.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 6589− 6598. (c) Fortner, K. C.; Kato, D.; Tanaka, Y.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc*. **2010**, *132*, 275−280.
(3) (a) Ramana, C. V.; Suryawanshi, S. B.; Gonnade, R. G. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 2842−2845. (b) Fernandes, R. A.; Ingle, A. B. *Synlett* **2010**, 158−160. (c) Brimble, M. A.; Finch, O. C.; Heapy, A. M.; Fraser, J. D.; Furkert, D. P.; O'Connor, P. D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 995−1001. (d) Chang, S.; Britton, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5844−5847.
(4) Cortezano-Arellano, O.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 2601–2608.
(5) Sandoval-Lira, J.; Solano-Altamirano, J. M.; Cortezano-Arellano, O.; Cruz-Gregorio, S., Meza-León, R. L.; Hernández-Pérez, J. M.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem*. **2019**, 84, 2126−2132.

Síntesis y diseño *in silico* de derivados quirales de Mannich

Ma. Fernanda Martínez Hernández, Julia Lara Vázquez, Jacqueline Jiménez Hernández, Ailed Arenas González, Víctor Gómez Calvario, Joel Terán Vázquez, Jorge Juárez Posadas

[a]Facultad de Ciencias Biológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
[b]Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
[c]Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de las Américas Puebla
[d]Centro de Química, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

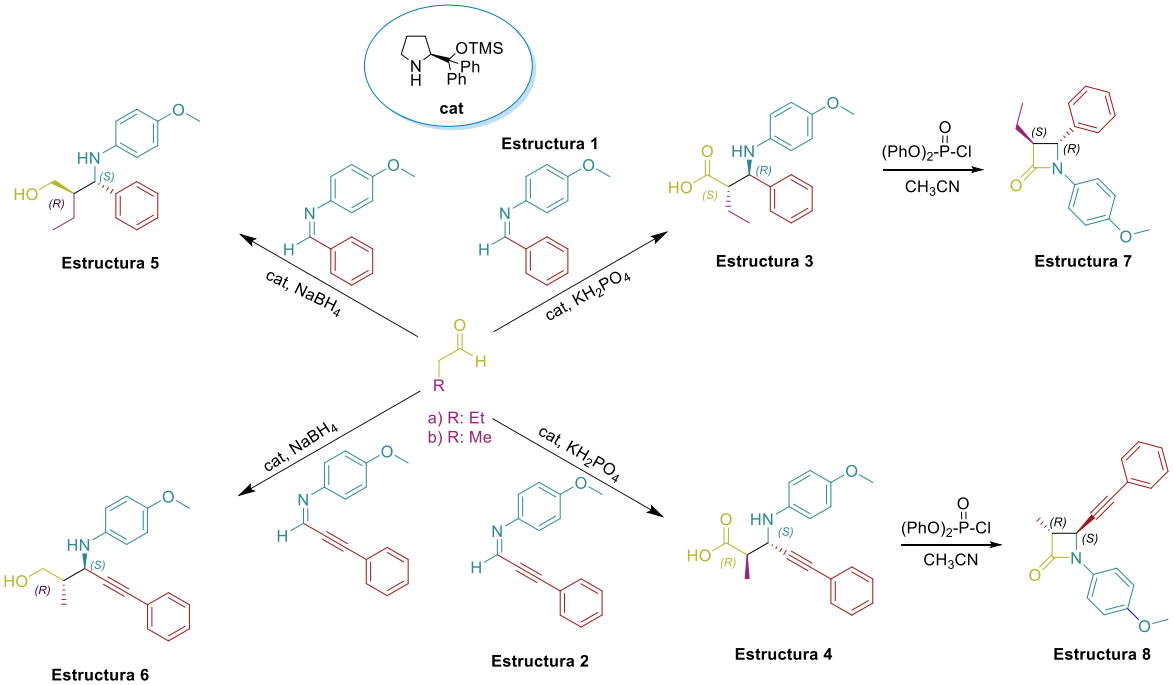
Email: maria.martinezher@alumno.buap.mx

Palabras clave: *Acoplamiento molecular, Mannich, síntesis asimétrica, aminoalcoholes*

1. INTRODUCCIÓN

La reacción de Mannich, es una de las metodologías más eficaces para la obtención de enlaces carbono-carbono en química orgánica. Básicamente, consiste en una reacción de un compuesto carbonílico enolizable (nucleófilo) y una imina (electrófilo), siendo sus productos compuestos β-aminocarbonílicos, los cuales constituyen importantes intermediarios sintéticos, como son α- y β-aminoácidos, 1,2-aminoalcoholes y β-lactamas, entre otros.[1] El docking o análisis de acoplamiento molecular, es una herramienta importante para predecir interacciones biológicas entre una proteína y un ligando, que ha sido una estrategia fundamental en el descubrimiento de nuevos fármacos.[2]

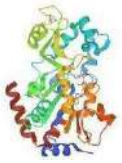
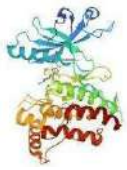
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Esquema 1. Síntesis principal partiendo de aldehídos y bases Schiff

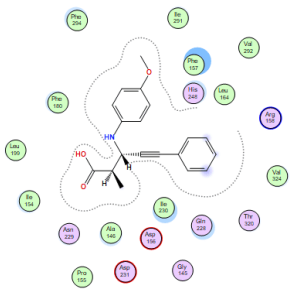
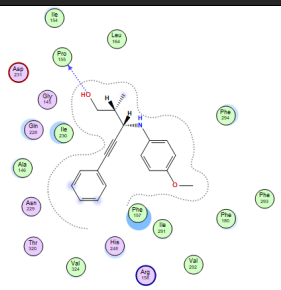
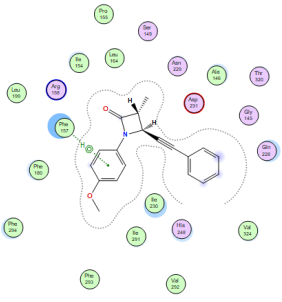
El análisis de acoplamiento molecular (docking) se inició con la búsqueda en *SciFinder* de las ocho estructuras objetivo (Esquema 1) para encontrar información sobre las actividades biológicas y los sitios de unión. Se evaluaron los intermediarios y los productos de reacción (Esquema 1) con las diferentes proteínas extraídas previamente de referencias y programas, que fungen como reservorios de información sobre la actividad biológica de los ligandos. Se probó la proteína encontrada con las ocho estructuras, si la proteína tenía valores buenos a excelentes dentro de sus energías, después se continuaba la búsqueda de sus homólogos mediante NCBI más específicamente con la herramienta *BLAST*. Otro programa que se utilizó para la búsqueda de proteínas fue *Pass Online*, donde se obtiene una tabla con nombres de proteínas que tienen una actividad biológica reportada en la literatura, básicamente el programa hace una recopilación de archivos donde esta proteína tenga actividad y de esta manera brinda una probabilidad de cuál es la proteína que coincide con estructuras similares a la que se está investigando. En *PDB* se buscaron las 20 mejores proteínas candidatas, considerando los valores de difracción de rayos X, con una resolución < 2.5 Å, en organismos *Homo sapiens*. Dichas proteínas tienen diversas funciones, entre las que destacan: neuroreceptores, antiproliferativos, desacetilasas, canales iónicos, receptores de estrógeno, entre otras. El docking se realizó en el programa *Molecular Operating Environment* (*MOE*) donde se visualizaron las interacciones de las estructuras con las proteínas. Posteriormente, se identificaron los valores de menor energía, siendo los que se acoplaron de la mejor manera con su respectiva proteína. Se obtuvieron nueve proteínas con visibles actividades y tres de ellas son excelentes candidatos a una actividad biológica (Tabla 1).

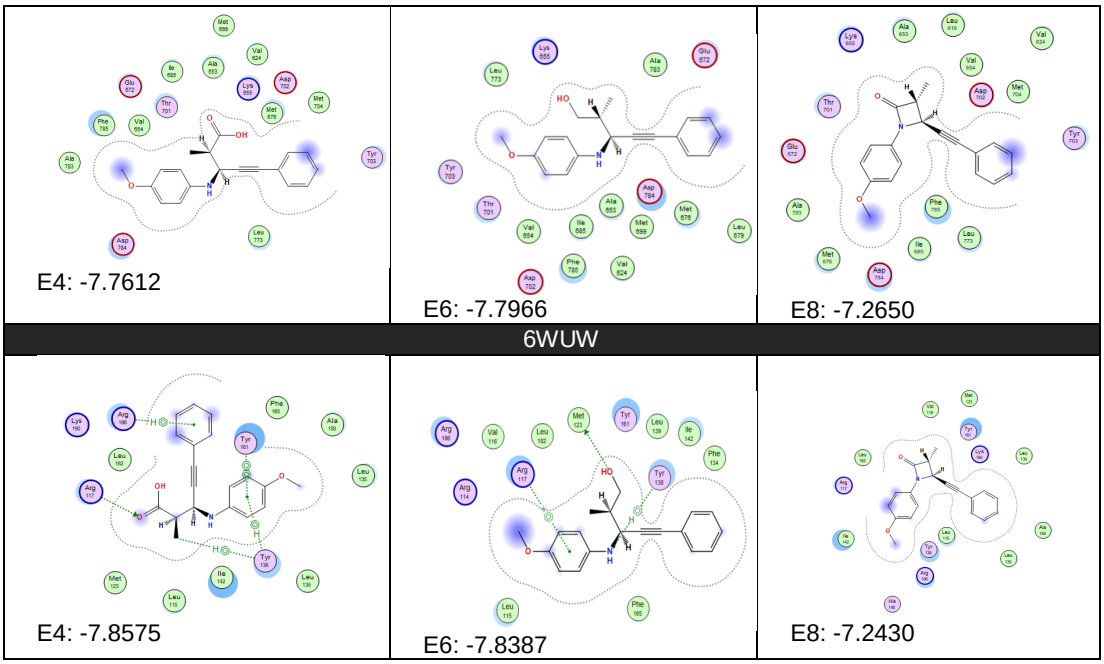
Tabla 1. Descripción de las proteínas con mejor actividad biológica según el programa MOE.

PDBcode	4BVB	4CKR	6WUW
Nombre	Estructura cristalina de SIRT3 humano en complejo con el inhibidor EX-527 y adp-ribose	Estructura cristalina del dominio de la quinasa DDR1 humana en complejo con DDR1-IN-1	Estructura cristalina del complejo de albúmina de suero humano con JMS-053
Ligando natural	AR6[3]	DI1[4]	UAY[5,6]
Clasificación	HIDROLASA	TRANSFERASA	TRANSPORTE DE PROTEÍNAS
Estructura	 A	 B	C

Las interacciones del acoplamiento se visualizan gracias al programa MOE, las estructuras con la mejor afinidad con las tres proteínas descritas en la tabla 1 fueron la 4, 6 y 8. (tabla 2)

Tabla 2. Interacciones de las proteínas 4BVB, 4CKR y 6WUW con las estructuras 4, 6 y 8 en MOE

4BVB		
 E4: -8.0597	 E6: -7.8785	 E8: -7.5227
4CKR		



3. CONCLUSIONES

En conclusión, de las ocho diferentes estructuras evaluadas por medio del análisis de acoplamiento molecular con diversas proteínas, se encontró que las estructuras quirales obtenidas por medio de la reacción de Mannich catalítica asimétrica, conteniendo en su estructura el grupo propargílico, mostraron los mejores valores en el acoplamiento molecular indicando una posible actividad biológica sobresaliente.

4. REFERENCIAS

1. Rostoll-Berenguer, J.; Blay, G., Pedro, J. R. i Vila, C. *Asymmetric Oxidative Mannich Reactions. Adv. Synth. Catal.* **2020**, *363*, 602-628.
2. Om, S.; Pankaj, K. S. *Concepts and Experimental Protocols of Modelling and Informatics in Drug Design;* Academic Press, **2021**, 25.
3. Gertz, M.; et. Al. *PNAS.* **2013,** *110*, E2772-E2781.
4. Hyung-Gu, K. et. Al. *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 2145–2150.
5. Czub, M.; et. Al. *Mol Pharmacol.* **2020**, *98*, 648-657
6. McTigue, M.; Murray, B. W., Chen, J. H.; Deng, Y.-L., Solowiej, J., & Kania, R. S. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **2012**, *109*, 18281–18289.

Síntesis de compuestos bicíclicos nitrogenados a partir de la L-prolina.

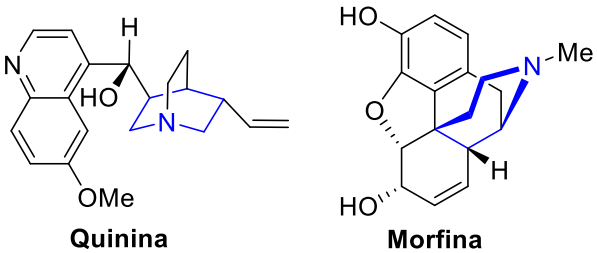
Alan Esau Aguilar Aguilar[a], David Miguel Aparicio Solano[b], Joel Luis Terán Vázquez[b], Dino H. Gnecco Medina[b], María Laura Orea Flores[b], Jorge R. Juárez Posadas[b]

Av. San Claudio s/n, Cd Universitaria, La hacienda, CP 72592 Puebla, Puebla
alanesauaguilar@gmail.com
[a]Doctorado en Ciencias Químicas, BUAP. Química Orgánica.
[b] Centro de Química, Instituto de Ciencias, BUAP

Palabras clave: *Síntesis asimétrica, L-prolina, Zwitterion, Heterociclos nitrogenados.*

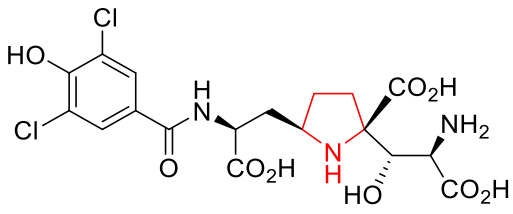
1. INTRODUCCIÓN

La importancia de los compuestos heterocíclicos nitrogenados radica en que la mayoría de estos presentan alguna actividad farmacológica útil para el hombre. Como ejemplo tenemos a los compuestos heterocíclicos de 6 y 5 miembros, por citar algunos de ellos tenemos; la quinina, que contiene cuatro centros estereogénicos y se encuentra de manera natural en sus diferentes estereoisómeros, por mencionar alguno de ellos, el diastereoisómero dextrorotatorio de quinina, llamado quinidina, es usado como un agente antiarrítmico en el tratamiento de la taquicardia. La morfina, es conocida como un potente analgésico contra el dolor y también en algunos casos es usado como un complemento en el tratamiento del cáncer en la aplicación de quimioterapia. [1] Por otra parte, un ejemplo interesante de un compuesto heterocíclico de 5 miembros es la (-)-kaitocefalina y derivados de esta, los cuales son utilizados en el tratamiento de afecciones neurológicas, como el Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica y el accidente cerebrovascular (figura 1). [2]



Quinina

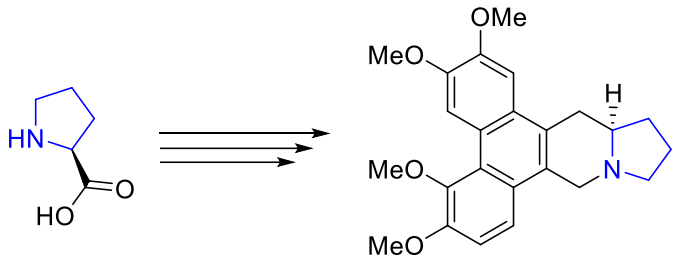
Morfina



(-)-Kaitocefalina (KCP:1)

Figura 1. Compuestos heterocíclicos de 5 y 6 miembros con actividad farmacológica.

La diversa actividad farmacológica de los compuestos heterocíclicos sustituidos de 6 y 5 miembros hacen de estos un excelente punto de partida para el desarrollo de nuevos métodos sintéticos, ya sea en sus síntesis racémicas o en sus formas enantiopuras. Un buen método sintético involucra partir de materias primas de fácil acceso y económicas, en este sentido, la l-prolina [3] ha demostrado su versatilidad en la síntesis de compuestos con actividad farmacológica (figura 2).



L-prolina **(*R*)-tilocrebrina**

Figura 2. Compuestos con actividad farmacológica sintetizados a partir de la L-prolina.

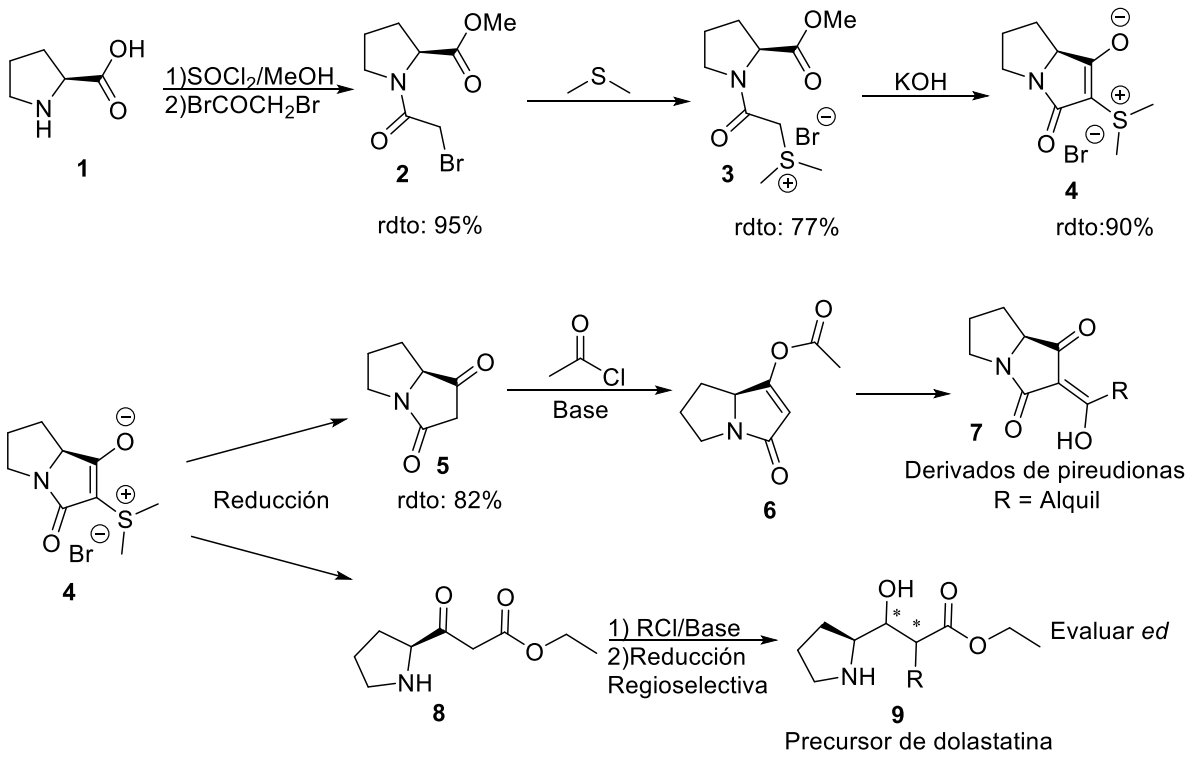
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se obtuvo el intermediario zwiterionico **4** a partir de la L-prolina el cual nos permitirá dirigir nuestra síntesis hacia la obtención de compuestos heterocíclicos nitrogenados de alto interés farmacológico como lo son los análogos de las pireudionas [**6**,**7**], las cuales poseen un alto poder antiparasitario, y a un precursor de la dolastatina [**9**] un potente anticancerígeno, siguiendo la ruta sintética descrita en el esquema 1.

La primera etapa de reacción consistió en esterificar a la L-prolina, para luego condensarla con bromuro de bromoacetilo para generar la haloamida **2**, ésta a su vez se condensó con sulfuro de dimetilo para acceder a la sal de sulfonio **3**, al someter la sal de sulfonio **3** a condiciones básicas se obtuvo el compuesto zwiterionico **4** en altos rendimientos químicos.

Continuando con nuestra ruta sintética, partiendo del compuesto **4**, se llevó a cabo una desulfuración para acceder al compuesto 1,3 dicarbonílico **5** con buenos rendimientos químicos. Ya con el compuesto **5** en mano, se hizo reaccionar con cloruro de acetilo y diferentes bases con la intención de acceder al derivado de las pireudionas correspondiente, sin embargo, se obtuvo en su lugar al ester **6,** observando estos resultados nos encontramos trabajando en el desarrollo de una metodología que nos permita acceder a los análogos de las pireudionas **7**.

Por otra parte, encontramos que durante la reducción del compuesto **4**, se obtiene como subproducto al compuesto **8**, este intermediario es interesante ya que se ha demostrado su utilidad en la síntesis de la dolastatina.



Esquema 1. Ruta sintética hacia la obtención de análogos de pireudionas **7** y precursor de la dolastatina **8**.

3. CONCLUSIONES

Se ha llevado a cabo la síntesis del intermediario clave **4** el cual nos permitirá acceder a compuestos heterocíclicos nitrogenados de gran importancia farmacológica **7** y **9**. Se han optimizado las condiciones de reacción en cada etapa sintética. Los productos obtenidos se han identificado por diversos métodos espectroscópicos.

4. REFERENCIAS

1. Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *Discovery. Nat. Prod. Rep.,* **2000,** *17*, 215.
2. Takahashi, K.; Yamaguchi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.,* **2012**, *6*, 1644.
3. Yongseok, K.; Jayoung, S.; Honggu, L.; Eun-Yeong, K.; Kiho, L.; Sang K.; Sanghee, K. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7749−7762.
4. Aillard, B.; Kilburn, J.; Blaydes, J.; Tizzard, G.; Findlow, S.; Wernerd, J.; Bloodworth, S. *Org. Biomol. Chem*., **2015**, *13*, 4562.
5. Klapper, M.; Gotze, S.; Barnett, R.; Willing, K.; Stallforth, P. *Angew. Chem. Int.*, **2016**, *55*, 8944
6. Kothapalli, Y.; Puthukanoori, R. K.; Alapati, S. R. *Tetrahedron Letters,* **2012,** 53**,** 1891.
7. Lavergne, D.; Mordant, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, P. *Org. Lett*., **2001,** *3*, 1909

Síntesis de ⟨-aminofosfonatos y ácidos ⟨-aminofosfónicos y evaluación de su actividad antifúngica contra el género *Scedosporium*

Anthonny Cordero Díaz, Mariana Elizondo Zertuche, Efrén Robledo Leal, Eugenio Hernández Fernández, Emanuel Hernández Nuñez, Perla Elizondo Martínez, **Susana López Cortina**

[a]Universidad Autónoma de Nuevo León, UANL, Av. Universidad S/N, Ciudad Universitaria, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, 66455, México. *susana.lopezcr@uanl.edu.mx
[b]Departamento de Recursos del Mar, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Unidad Mérida, Mérida 97310, Yucatán, Mexico

Palabras clave: *⟨-aminofosfonatos; Química verde; actividad antifúngica; género Scedosporium*

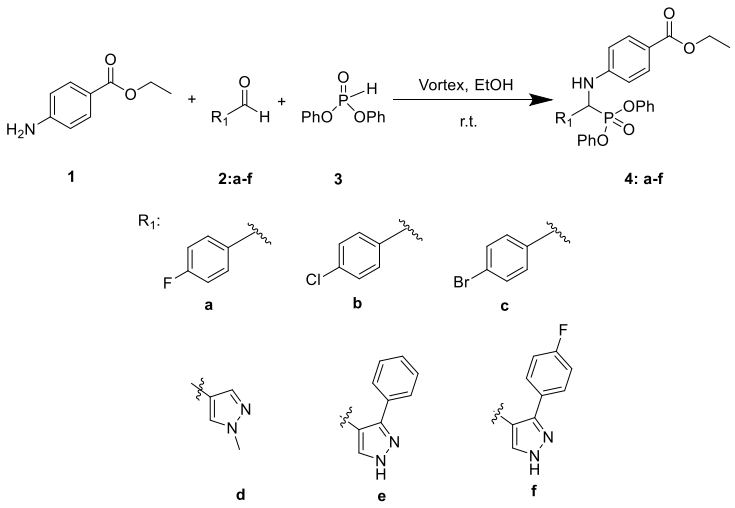
1. INTRODUCCIÓN

El género *Scedosporium* es un hongo patógeno del ser humano de prevalencia mundial que ha cobrado gran importancia médica debido a su alta patogenicidad, altas tasas de mortalidad y su multifarmacorresistencia a diversos antifúngicos, lo que hace necesaria la búsqueda de alternativas farmacológicas para el tratamiento de las enfermedades causadas por este género de hongos.[1-3] Los α-aminofosfonatos y los ácidos α-aminofosfónicos monohidrolizados se presentan como una alternativa debido a su amplia gama de actividad biológica la cual incluye actividad antifúngica.[4]

Es por esto, que los objetivos del presente trabajo están enfocados a la síntesis de 6 α-aminofosfonatos mediante la reacción de Kabachnik-Fields *via* agitación por vortex y de 6 ácidos α-aminofosfónicos monohidrolizados *via* microondas; la evaluación de su actividad antifúngica *in vitro* frente a cepas del género *Scedosporium* siguiendo el protocolo M38-A2 del CLSI y finalmente la realización de un estudio de docking molecular para sugerir el posible mecanismo de acción.

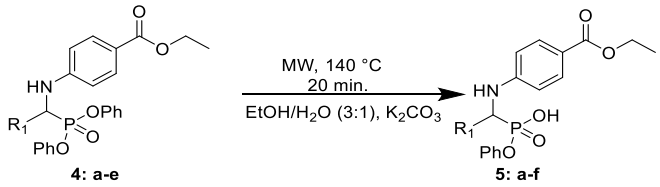
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de los α-aminofosfonatos se realizó de acuerdo con la reacción “one pot” de Kabachnik-Fields,[5] en la que se hace reaccionar el aldehído correspondiente, el 4-etilaminobenzoato de etilo y la difenilfosfita, en etanol y agitación por vórtex a temperatura ambiente (Esquema 1); para cada uno de los compuestos se observó un precipitado color blanco. No fue necesaria purificación por cromatografía en columna, ya que el precipitado blanco solo requirió lavados con etanol frio. Los porcentajes de rendimiento van de moderados a excelentes. Se observan diferencias entre los % de rendimientos de los compuestos **4a**, **4b** y **4c** (77, 65 y 50% respectivamente) debidas al efecto de la electronegatividad del halógeno sobre la formación del intermediario imina. En el caso de los compuestos **4d**, **4e** y **4f** no se observa dicha tendencia, sin embargo, los altos rendimientos (92, 98 y 95% respectivamente) sugieren la influencia del anillo de pirazol en el mecanismo de reacción.



Esquema 1. Reacción general para la obtención de α-aminofosfonatos

La síntesis de los ácidos α-aminofosfónicos monohidrolizados se llevó a cabo por una hidrólisis básica entre los α-aminofosfonatos (**4a-f**) y 1 equivalente de carbonato de potasio, por irradiación con microondas a una temperatura de 140 °C por 20 minutos (Esquema 2). Se obtuvieron rendimientos moderados.



Esquema 2. Reacción general para la obtención de ácidos α-aminofosfónicos monohidrolizados

La evaluación de los compuestos obtenidos se realizó contra 23 cepas del género *Scedosporium* mediante el protocolo M32-A2 del Clinical Laboratory Standar Institute (CLSI), para ello se realizó un tamizaje inicial de los 12 compuestos por medio de la metodología de difusión en agar en medio Müller por este método se determinó el compuesto más activo, el cuál fue evaluado por el método de macrodilución siguiendo la metodología marcada por el protocolo antes mencionado, la cual de manera general consiste en el raspado de la colonia del hongo de 7 días de crecimiento con solución salina estéril, se hace un ajuste de inóculo con ayuda de un espectrofotómetro a una longitud de onda de 530 nanómetros (nm) y una absorbancia de entre 0.15 y 0.17, para tener una concentración de 0.4- 5 $X10^6$ conidios/mL, se realiza una dilución 1:100 en medio RPMI para obtener una concentración final de 0.4- 5 $X10^4$ conidios/mL, se disponen 900 µL en tubos snap y se agregan 100 µL de medio RPMI en el cual está disuelto el compuesto a una concentración 10 veces mayor a la concentración final que se desea evaluar, se incuba por 72 horas y de manera visual se observa la inhibición del crecimiento del hongo, el compuesto activo se evaluó a concentraciones de 565-700 µg/mL, se usaron como controles de calidad *C. parapsilosis* ATCC 22019 y *P. variotii* ATCC MYA 3630, así como controles Voriconazol (0.125 -16 µg/mL), Anfotericina b (0.125 -16 µg/mL) y Fluconazol (0.5 – 64 µg/mL), los resultados obtenidos mostraron que este hongo presenta farmacorresistencia ante Anfotericina b y Fluconazol, siendo susceptible a voriconazol, tal como está reportado en la literatura.[6] Por otro lado, el compuesto activo tuvo una inhibición del 100 % en un rango de 650-700 µg/mL, a pesar de la alta concentración usada este compuesto representa una alternativa para el tratamiento de las infecciones causadas por este hongo ya que en un estudio complementario se determinó que su citotoxicidad en células de riñón de mono es menor en comparación al Voriconazol a la misma concentración (700 µg/mL para ambas moléculas).

Finalmente, los resultados obtenidos por docking molecular sugieren que el mecanismo de acción de los compuestos es por inhibición alostérica, ya que no hay interacción de las moléculas con el sitio activo de la molécula que podría estar asociado a una reducción de la toxicidad de las moléculas más activas, ya que el mecanismo de acción no está relacionado con la coordinación covalente del grupo hemo de la Lanosterol-14α-desmetilasa como es el caso de los antifúngicos azoles.[7]

3. CONCLUSIONES

Se sintetizaron 6 α-aminofosfonatos y 6 ácidos α-aminofosfónicos monohidrolizados mediante metodologías simples, de bajo costo, rápidas y no convencionales que cumplen con algunos principios de química verde. La hidrólisis parcial de α-aminofosfonatos usando carbonato de potasio merece una mención especial debido a las ventajas de usar una base débil como catalizador en lugar de las duras condiciones de reacción. Los compuestos sintetizados se evaluaron frente a 23 cepas diferentes de la especie Scedosporium. Siendo el primer reporte de derivados de aminofosfonatos probados contra el género Scedosporium, el compuesto más activo muestra actividad contra esta especie a concentraciones de 645–700 µm/mL. Además, este compuesto resultó menos tóxico que el voriconazol en células COS-7 a concentraciones equivalentes, por lo que se cuenta con una nueva molécula con propiedades atractivas que podría potenciarse con algunas modificaciones. Es un compuesto viable y prometedor para ser evaluado a través de estudios *in vitro* e *in vivo* frente a una amplia variedad de hongos filamentosos de importancia médica.

4. REFERENCIAS

1. Mello, T.; Bittencourt, V.; Liporagi-Lopes, L.; Aor, A.; Branquinha, M.; Santos, A. *Fungal Biol. Rev.* **2018**, *33*, 16–46.
2. Ramirez-Garcia, A.; Pellon, A.; Rementeria, A.; Buldain, I.; Barreto-Bergter, E.; Rollin-Pinheiro, R.; de Meirelles, J.V.; Xisto, M.I.D.S.; Ranque, S.; Havlicek, V.; et al. *Med. Mycol.* **2018**, *56* (Suppl. S1), S102–S125.
3. Liu, N.; Tu, J.; Dong, G.; Wang, Y.; Sheng, C. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5484–5511.
4. Sivala, M.R.; Devineni, S.R.; Golla, M.; Medarametla, V.; Pothuru, G.K.; Chamarthi, N.R. *J. Chem. Sci.* **2016**, *128*, 1303–1313.
5. Chukka, G.; Muppuru, K.M.; Banothu, V.; Battu, R.S.; Addepally, U.; Gandavaram, S.P.; Chamarthi, N.R.; Mandava, R.V.B. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 9778–9784.
6. Elizondo-Zertuche, M.; de Treviño-Rangel, R.J.; Robledo-Leal, E.; Luna-Rodríguez, C.E.; Martínez-Fierro, M.L.; Rodríguez-Sánchez, I.P.; González, G.M. *Mycologia* **2017**, *109*, 874–881.
7. Pricopie, A.-I.; Focșan, M.; Ionuț, I.; Marc, G.; Vlase, L.; Găină, L.-I.; Vodnar, D.C.; Simon, E.; Barta, G.; Pîrnău, A.; et al. *Molecules* **2020**, *25*, 1079.

Complejos de metales del grupo 10 con un ligante 2-(N-metilindolil)iminofosforano funcionalizado con metitioéter. (Arial 16)

Sergio Rabadán Rojas; Aurora Rodriguez Alvares; Carla Martinez de Leon; Aldair Francisco Hernandez Gonzalez; Grévy Jean-Michel.

Instituto de investigaciones en Ciencias Básicas y Aplicadas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Sergio.Rabadan@uaem.edu.mx.

1. INTRODUCCIÓN

El grupo iminofosforano se caracteriza por su efecto orto orientador, el cual permite un fácil acceso a complejos ortometalados CN. La funciacionalización de un iminofosforano con un grupo donador cualquiera en posición adecuada, permite después de la ortometalción acceder directamente a complejos tipo pinza no-simétrica con buenos rendimientos.[1]

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este trabajo se sintetizaron los precursores azidas (ER=SMe, SPh, SeMe, SePh) y la 2-(difenilfosfina)-1-metilindol siguiendo la metodología previamente reportada. [2,3 y 4] Por la reacción de Staudinger se sintetizaron 4 nuevos ligantes iminofosforano.[5] Mediante metalación directa se realizó el estudio de coordinación de los ligantes iminofosforano con Pd(II) y Pt(II) ver Esquema 1.

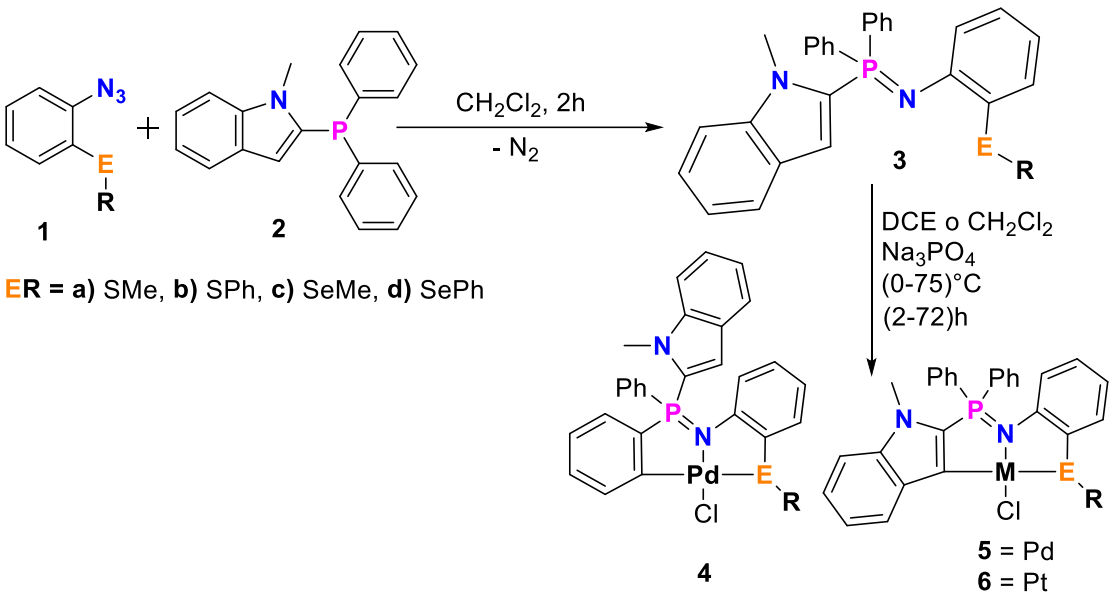
[1] R. Bielsa, A. Larrea. R. Navarro, T. Soler, E. P. Urriolabetia. *Eur. J. Inorg. Chem*, **2005,** 1724-1736.

[2] A. M. Deobald, L. R. S. de Camargo, G. Tabarelli, M. Hörner, O. E. D. Rodrigues, D. Alves, A. L. Braga, *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 3364-3367. c

[3] S. Chandrappa, K. Vinaya, T. Ramakrishnappa, K. S. Rangappa., *LETTER*, **2010,** 20, 3019-3022.

[4] M. N. Chevykalova, L. F. Manzhukova, N. V. Artemova, Y. N. Luzikov, I. E. Nifant´ev, E. E. Nifant´ev. *Russ. Chem. Bull.,* **2003,** 52, 78-84.

[5] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim*. Act 2, **1919**, 635.



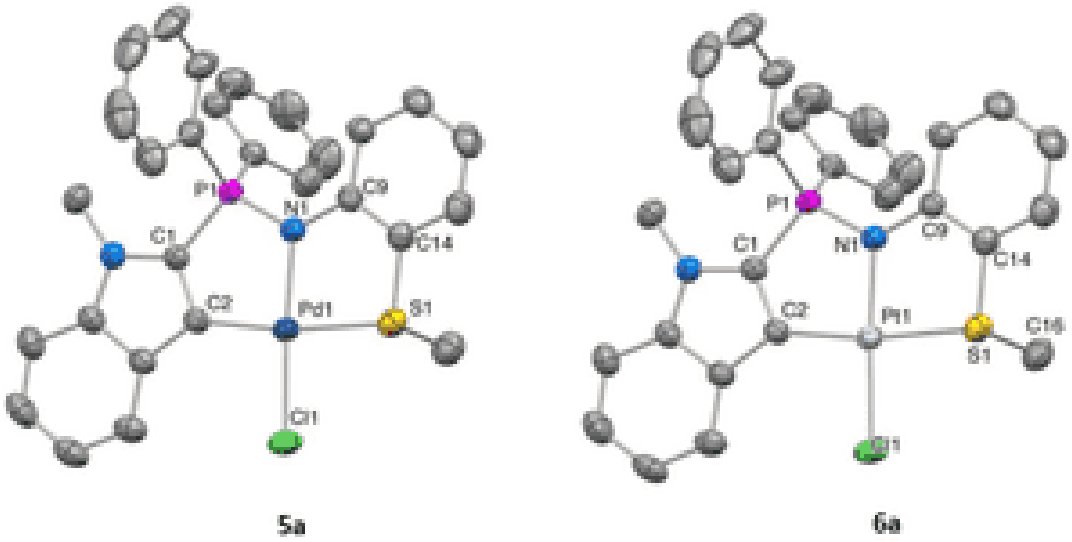
A. Esquema 1. Obtención de los ligantes iminofosforanos 3(a-d) por reacción de Staudinger y metalación con Pd(II) y Pt(II).

Por regio selectividad se coordinaron 8 complejos de Pd(II) con rendimientos aproximados del 75%. A baja temperatura (0-25)°C se favorece la metalación del N-metilindol mientras que a alta temperatura (65-75)°C se favorece la ortometalción del fenilo del fosforo. A diferencia el Pt(II), la coordinación solo ocurre en el sustituyente N-metilindol, sin importar la temperatura de reacción obteniendo 4 estructuras con rendimientos de 70% ver tabla 1.

B. Tabla 1. Desplazamientos RMN ^{31}P, 202.4 MHz, en $CDCl_3$ de ligantes y complejos de Pd(II) y Pt(II).

A si mismo a temperatura ambiente se obtuvieron cristales de buena calidad de los complejos 5a y 6a por evaporación lenta de la solución saturada en CH_2Cl_2. Los compuestos cristalizan con una molécula de CH_2Cl_2 en la unidad asimétrica.

		Pd(II)		Pt(II)
Brazo	**Ligantes 3(a-d)**	**Ortometalación Alta temp. 4(a-d)**	**Metalación (indol) Baja Temp. 5(a-d)**	**Metalación (Indol) 6(a-d)**
a)SMe	- 9.45 ppm	30.12 ppm	33.072 ppm	32.97ppm
b)SPh	- 9.04 ppm	29.82 ppm	33.78 ppm	33.38 ppm
c)SeMe	- 8.4 ppm	31.9 ppm	34.36 ppm	32.46 ppm
d)SePh	- 7.31 ppm	30.66 ppm	33.93 ppm	32.09 ppm



C. Figura 1. Representaciones tipo ORTEP de las estructuras moleculares de los complejos a) 5a b) 6a. Los protones se omiten por claridad.

3. CONCLUSION

Se obtuvieron 4 nuevos ligantes iminofosforano con rendimientos del 90% de los cuales se aprovechó la ortoorientación del grupo director (iminofosforano). En cada ligante se obtiene regioselectivamente dos complejos pinza CNS diferentes de Pd(II) variando la temperatura (0°C a 75°C). Y la obtención de uno solo complejo pinza de Pt(II) por ligante debido posiblemente a la cinética del Pt(II).

4. REFERENCIAS

Síntesis multicomponente de cumarin-3-carboxamidas

Diana Laura Bautista López, Cuauhtémoc Alvarado Sánchez, Nancy Romero Ceronio, Alam Yair Hidalgo de los Santos, Luis Fernando Roa de la Fuente, Manuel Velasco Ximello

División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Carretera Cunduacán-Jalpa Km 1, Col. La Esperanza, C.P. 86690 Cunduacán, Tabasco, México

Palabras clave: *reacción multicomponente, yodo molecular, cumarin-3-carboxamidas*

4. INTRODUCCIÓN

La cumarina y sus derivados han atraído la atención debido a su amplio espectro de aplicaciones en la química medicinal [1]. En particular, la cumarin-3-carboxamida ha demostrado ser un importante núcleo estructural que exhibe diversas actividades biológicas, como propiedades anticancerígenas [2], antioxidantes [3], antiinflamatorias [4] y anticoagulantes [5]. Además, estos compuestos han encontrado aplicaciones como sondas fluorescentes para detección de Cu^{2+} [6] y sensores moleculares para monitorizar los niveles de O_2 en células vivas [7]. En consecuencia, en la literatura se han descrito varias estrategias para la síntesis de esta importante clase de compuestos. El enfoque tradicional incluye reacciones elementales multietapas, incluidas las reacciones de condensación entre derivados de cumarina activados o cianocetato de metilo con aminas (figura 1a) [8,9]. Alternativamente, reacciones de tres componentes que utilizan nanopartículas magnéticas (NPs) como Ni-NiO y Fe_3O_4 también se han aplicado en la síntesis de una variedad de cumarin-3-carboxamidas (Figura 1b) [10,11].

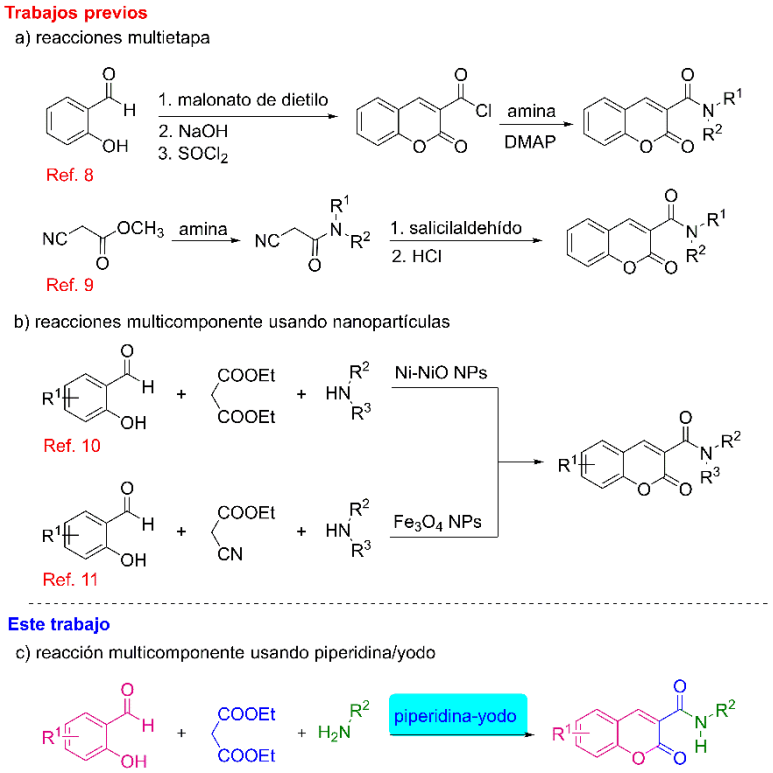
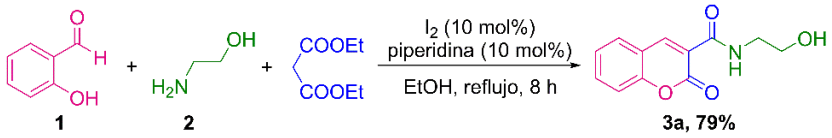


Figura 1. Métodos generales para la síntesis de cumarin-3-carboxamidas.

Por otro lado, las reacciones catalizadas por yodo han atraído un gran interés de investigación debido a su simplicidad en el funcionamiento, velocidades de reacción mejoradas y gran selectividad. El yodo también es un catalizador barato, no tóxico y tolerante al agua.
Basándonos en el uso de yodo y en el hecho de que, hasta donde sabemos, no se ha reportado una síntesis one pot libre de metal de cumarin-3-carboxamidas, presentamos aquí un método sintético simple y eficiente de tres componentes para la preparación de cumarin-3-carboxamidas utilizando piperidina y yodo molecular como sistema catalizador dual (Figura 1c).

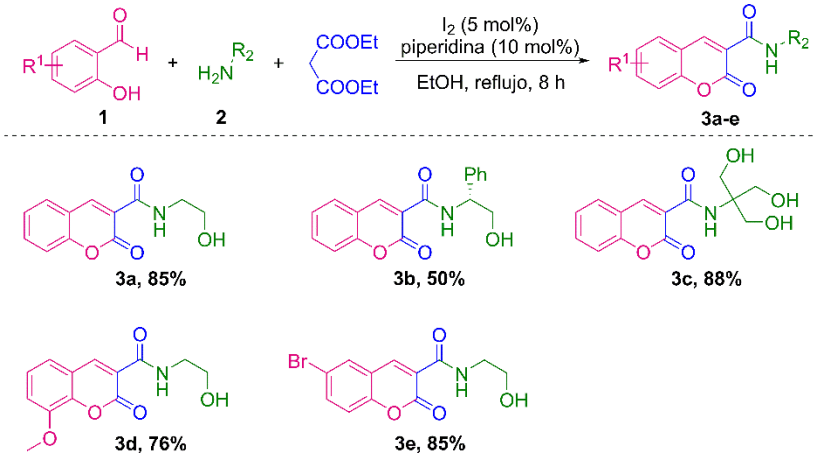
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Inicialmente, exploramos la reacción multicomponente que involucra 2-hidroxibenzaldehído (**1**), etanolamina (**2**) y malonato de dietilo (DEM). La reacción se llevó a cabo en etanol a reflujo en presencia de yodo (10%) y piperidina (10%) durante 8 h. Como resultado, la 3-amidocumarina **3a** se obtuvo con un rendimiento del 79% (Esquema 1).



Esquema 1. Reacción multicomponente de 2-hidroxibenzaldehído (**1**), etanolamina (**2**) y malonato de dietilo (DEM).

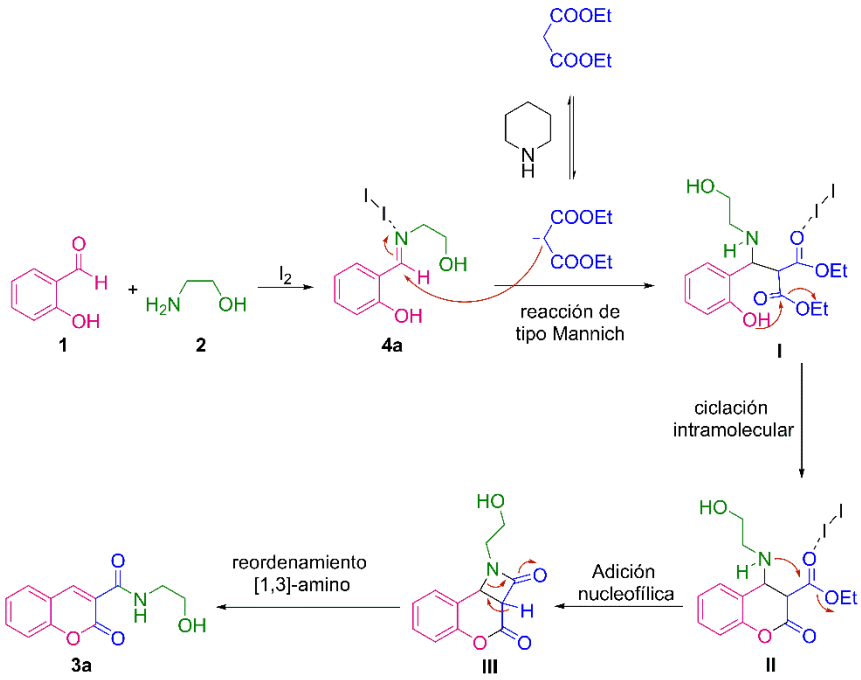
En vista del éxito, se realizó la optimización de la reacción. Así, se estudió el efecto del disolvente, la base y el catalizador (los resultados no se muestran). Las mejores condiciones encontradas fueron: yodo (5 mol%), piperidina (10 mol%) usando etanol a reflujo. Habiendo establecido las condiciones óptimas de reacción, 2-hidroxibenzaldehídos funcionalizados **1** fueron sometidos a la reacción multicomponente con diversos aminoalcoholes (Esquema 2). Los resultados mostraron buenos rendimientos de los productos **3a**, **3d** y **3e** (85%, 76%, 85%, respectivamente) cuando se utilizó etanolamina, una amina primaria no impedida. El rendimiento disminuyó (**3b**, 50%) cuando se utilizó (*R*)-(–)-2-fenilglicinol, una amina impedida, y sorprendentemente, el rendimiento obtenido mediante el uso de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol, una amina altamente impedida, fue muy bueno (**3c**, 88%).



Esquema 2. Reacción multicomponente de 2-hidroxibenzaldehído (**1**), aminoalcoholes (**2**) y malonato de dietilo (DEM).

De acuerdo con los resultados anteriores, se propone un mecanismo plausible (Esquema 3). En primer lugar, la condensación entre **1** y etanolamina **2**, en presencia de yodo conduce a la imina **4a**. En segundo lugar, la imina **4a** sufre una reacción de tipo Mannich con DEM en presencia de piperidina para formar el intermedio **I**. En tercer lugar, una ciclación intramolecular produce el intermediario croman-2-ona **II**, que sufre una segunda ciclación intramolecular para permitir el

intermediario β-lactama **III**. Por último, un reordenamiento [1,3]-amino que implica a la β-lactama da lugar a la formación de la molécula objetivo **3a** [12]. Durante el mecanismo de reacción, se propone que el yodo activa los grupos imina y carbonilo, ya que se comporta como un ácido de Lewis suave [13], facilitando así las transformaciones, mientras, la piperidina actua como una base permitiendo las transferencias protónicas [14].



Esquema 3. Vía de reacción plausible.

6. CONCLUSIONES

Hemos desarrollado una reacción de tres componentes promovida por el sistema catalítico dual piperidina/yodo para la síntesis de varias cumarin-3-carboxamidas. La simplicidad del protocolo sintético y la disponibilidad de las diversas materias primas hacen de ésta una estrategia atractiva para la síntesis de esta clase de compuestos.

7. REFERENCIAS

224. Murray, R.D.H. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 477–505.
225. Reddy, N.S.; Gumireddy, K.; Mallireddigari, M.R.; Cosenza, S.C.; Venkatapuram, P.; Bell, S.C.; Reddy, E.P.; Reddy, M.R. *Bioorg. Med. Chem*. **2005**, *13*, 3141–3147.
226. Melagraki, G.; Afantitis, A.; Igglessi-Markopoulou, O.; Detsi, A.; Koufaki, M.; Kontogiorgis, C.; Hadjipavlou-Litina, D.J. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3020–3026.
227. E Bylov, I.; Vasylyev, M.V.; Bilokin, Y.V. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 997–1001.
228. Robert, S.; Bertolla, C.; Masereel, B.; Dogné, J.-M.; Pochet, L. *J. Med. Chem*. **2008**, *51*, 3077–3080.
229. Qian, B.; Váradi, L.; Trinchi, A.; Reichman, S.M.; Bao, L.; Lan, M.; Wei, G.; Cole, I.S. *Molecules* **2019**, *24*, 3569.
230. Yoshihara, T.; Yamaguchi, Y.; Hosaka, M.; Takeuchi, T.; Tobita, S. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2012**, *51*, 4148–4151.
231. Chimenti, F.; Secci, D.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Bizzarri, B.; Granese, A.; Carradori, S.; Yáñez, M.; Orallo, F.; Ortuso, F. *J. Med. Chem*. **2009**, *52*, 1935–1942.
232. Proenca, F.; Costa, M. *Green Chem*. **2008**, *10*, 995–998.
233. Sepay, N.; Guha, C.; Kool, A.; Mallik, A.K. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 70718–70725.
234. Payra, S.; Saha, A.; Banerjee, S. *Chem. Sel.* **2018**, *3*, 7535–7540.
235. Hu, S.; Wang, J.; Huang, G.; Zhu, K.; Chen, F. *J. Org. Chem*. **2020**, *85*, 4011– 4018
236. Breugst, M.; von der Heiden, D. *Chem. Eur. J*. **2018**, *24*, 9187–9199
237. Alizadeh, A.; Ghanbaripour, R.; Zhu, L. G.. *Synlett*, **2014**, *25*, 1596–1600

Síntesis de nuevos organocatalizadores derivados del alcanfor y su empleo en reacciones de glicosilación

Mildred López, Gabriela Huelgas, Mario Sánchez, Cecilia Anaya

[a] Universidad de las Américas Puebla, Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Santa Catarina Mártir, 72820, Cholula, Puebla, México. Email: mildred.lopezvz@udlap.mx
[b] Centro de Investigación en Materiales Avanzados, S.C. Alianza Norte 202, PIIT, Apodaca NL, 66628, México.

Palabras clave: *glicosilación, organocatálisis, enlace glicosídico, oligosacárido*

1. INTRODUCCIÓN

Los carbohidratos son los compuestos orgánicos naturales más ampliamente distribuidos en la naturaleza, se pueden encontrar tanto en plantas como en animales, constituyendo las moléculas de energía que hacen posibles todas las manifestaciones de la vida en la Tierra. Casi todos los carbohidratos en la naturaleza se encuentran como glucósidos, polisacáridos o glicoconjugados. Son compuestos biológicamente versátiles implicados en una numerosa cantidad de procesos vitales, por ejemplo, la respuesta inmune, reconocimiento y señalización celular, entre otros. Por tanto, es importante la formación estereoselectiva de enlaces *O*-glicosídicos, los cuales son los enlaces esenciales en estas biomoléculas y mediante los cuales se pueden unir ya sea dos unidades de azúcar o una de azúcar con un aglicón, a través de una reacción de glicosidación, la cual involucra el desplazamiento de un grupo saliente de un donador de glicosilo por un receptor de glicosilo, en la presencia de un promotor o activador (Figura 1).[1, 2]

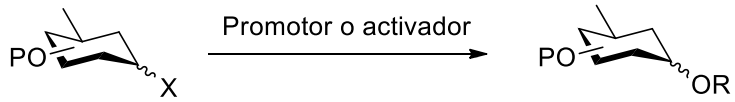


Figura 1. Reacción de glicosilación

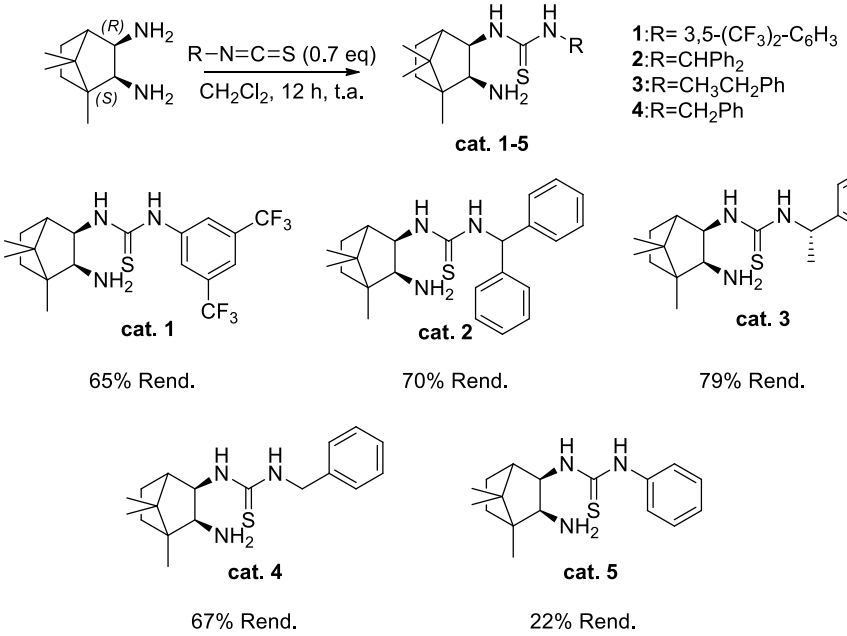
Debido a la diversidad estructural y complejidad de los carbohidratos, es fundamental tener acceso a una cantidad suficiente de moléculas estructuralmente bien definidas para investigar sus interacciones, así como sus funciones biológicas. Para ello, a lo largo de los últimos años se han desarrollado diferentes estrategias sintéticas para el control de la configuración anomérica α/β, a través del manejo de condiciones de la reacción de glicosidación y del uso de distintos activadores, sin embargo, la glicosilación se mantiene como una de las reacciones más críticas en la química de carbohidratos. A pesar de los numerosos avances a lo largo de los años, aun no hay un protocolo universal que permita la formación de todos los enlaces glicosídicos, siendo el mayor problema la estereoselectividad.

Por otro lado, se ha demostrado que el alcanfor es un bloque de construcción deseable para sintetizar novedosos compuestos que sirven como auxiliares quirales y ligandos quirales en síntesis asimétrica[3-5] por lo cual la propuesta de este trabajo es utilizar el alcanfor como esqueleto carbonado para la síntesis de moléculas que servirán como organocatalizadores en la formación de enlaces glicosídicos específicos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

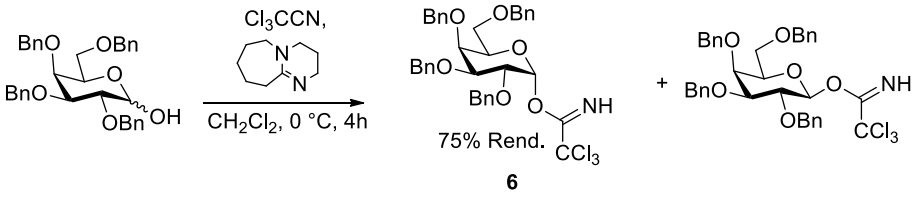
En este trabajo se presenta la síntesis de cinco nuevas moléculas derivadas del alcanfor y su uso como organocatalizadores en la reacción estereoselectiva de glicosilación entre un donador de glicosilo α-tricloroacetimidato y metanol como receptor de glicosilo. Siguiendo la metodología de

Periasamy[6], usando como materia prima (1*R*)-(-)-alcanforquinona se obtuvo la diamina quiral derivada del alcanfor **1**. Al hacer reaccionar la diamina **1** con diferentes isotiocianatos siguiendo la metodología desarrollada en nuestro grupo de trabajo[7] se obtuvieron las tioureas derivadas del alcanfor con rendimientos de 22 a 79%, tal como se muestra en el esquema 1.



Esquema 1. Síntesis de organocatalizadores **1 – 5.**

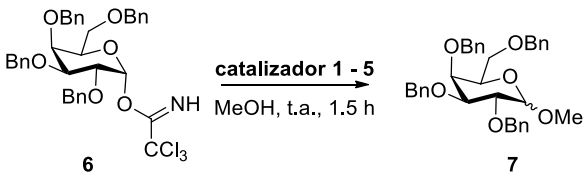
Una vez obtenidos los organocatalizadores se probaron en la reacción de glicosilación para lo cual se utilizó como donador de glicosilo el α-tricloroacetimidato **6**, dicho compuesto se sintetizó haciendo reaccionar 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-D-galactopiranosa con DBU y Cl_3CCN según la metodología de Fairbanks[8], sin embargo, las condiciones de reacción se modificaron para conseguir únicamente el α-tricloroacetimidato **6** en 75% de rendimiento como se muestra en el esquema 2.



Esquema 2. Síntesis de α-tricloroacetimidato **6.**

Las condiciones óptimas encontradas para llevar a cabo la reacción de glicosilación entre el compuesto **6** como donador de glicosilo y metanol como receptor de glicosilo, fueron a temperatura ambiente durante 1.5 h, obteniendo el producto glicosilado **7** en todas las reacciones con excelentes rendimientos y proporciones α:β que van desde 1:52 hasta 1:73, como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Reacción de glicosilación utilizando organocatalizadores **1 – 5.**



Catalizador	α:β[a]	Rend. (%)
1	1:55	99
2	1:68	95
3	1:73	99
4	1:56	99
5	1:52	93

[a]Proporción anomérica medida por ^{1}H RMN después de purificación por columna cromatográfica.

La tabla 1 muestra que el mejor resultado de la reacción de glicosilación se obtiene con el catalizador **3**, con una proporción anomérica de 73:1 en donde β es el producto mayoritario, esto puede deberse a la presencia de un centro quiral adicional en comparación con los otros catalizadores, excluyendo hasta el momento la influencia de grupos voluminosos (cat. **2**) o electroatractores (cat. **1**) en la estereoselectividad de la reacción. Lo anterior se mostrará por medio de cálculos computacionales.

3. CONCLUSIONES

Se reporta la síntesis de cinco nuevos compuestos quirales derivados del (*R*)-alcanfor **1 – 5** a través de una ruta simple y su posterior utilización como organocatalizadores en la reacción estereoselectiva de glicosilación entre un donador galactopiranosil-α-tricloroacetimidato y metanol como receptor de glicosilo, obteniendo los productos glicosilados en excelentes rendimientos y proporciones anoméricas que van de 1:52 hasta 1:73 α:β, siendo esta última la mejor obtenida a través del uso del organocatalizador **3**.

4. REFERENCIAS

1. Gouliaras, C.; Lee, D.; Chan, L.; Taylor, M. S.. *Journal of the American Chemical Society* **2011,** *133* (35), 13926-13929.
2. Williams, R.; Galan, M. C.*European Journal of Organic Chemistry* **2017,** *2017* (42), 6247-6264.
3. Ričko, S.; Svete, J.; Štefane, B.; Perdih, A.; Golobič, A.; Meden, A.; Grošelj, U. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2016,** *358* (23), 3786-3796.
4. Li, Y.; Feng, Z.; You, S.-L.. *Chemical Communications* **2008,** (19), 2263-2265.
5. Li, Y.; Wang, X.-Q.; Zheng, C.; You, S.-L. *Chemical Communications* **2009,** (39), 5823-5825.
6. Periasamy, M.; Sanjeevakumar, N.; Obula Reddy, P. *Synthesis* **2012,** *44* (20), 3185-3190.
7. Santacruz, E.; Huelgas, G.; Angulo, S. K.; Mastranzo, V. M.; Hernández-Ortega, S.; Aviña, J. A.; Juaristi, E.; Parrodi, C. A. d.; Walsh, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009,** *20* (24), 2788-2794.
8. Cox, D. J.; Smith, M. D.; Fairbanks, A. J. *Org Lett* **2010,** *12* (7), 1452-5.

Síntesis y estudio fotoelectrónico de isoindolin-1-onas luminiscentes

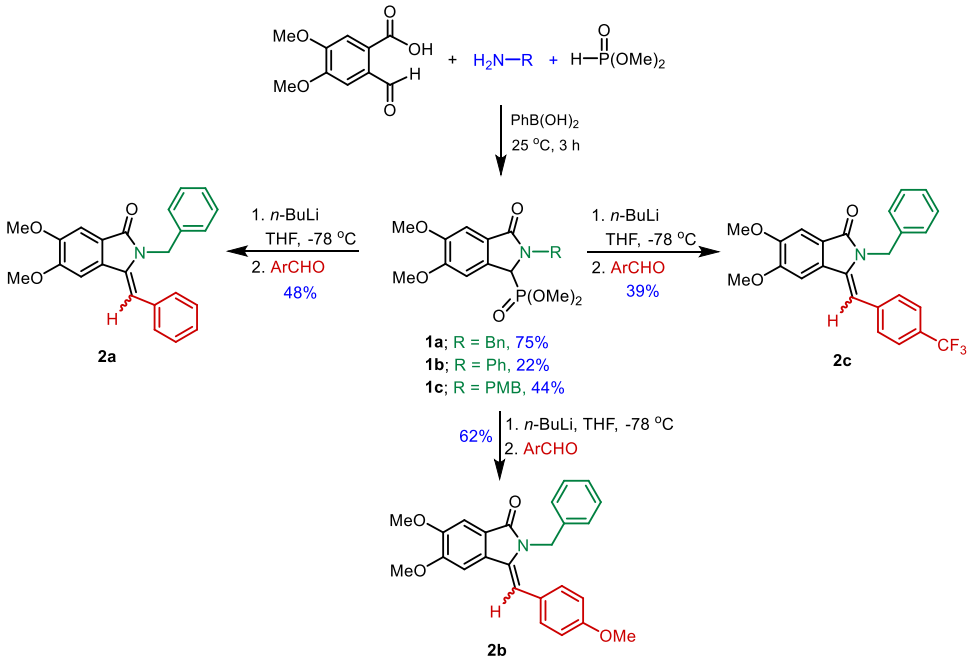
Villarreal-Miranda, Francisco Jahir; Murguía-Sánchez, Norman Ricardo; Castañeda-Arroyo, Jaime; Solis-Santos, Melchor; Ordóñez, Mario
Centro de Investigaciones Químicas–IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, 62209, Cuernavaca, Morelos, México.
francisco.villarrealmir@uaem.edu.mx, norman.murguiasan@uaem.edu.mx
palacios@uaem.mx*

Palabras clave: *Fluorescencia, isoindolin-1-onas, one-pot*

1. INTRODUCCIÓN

Las isoindolin-1-onas 3-alquiliden sustituidas son compuestos de gran interés en síntesis orgánica como intermediarios sintéticos y en farmacología por sus propiedades biológicas importantes, incluyendo la inhibición de vasoconstricción y como anestésicos locales.[2] Por lo tanto, el desarrollo de nuevos métodos de síntesis para su preparación es un campo de gran interés. Adicionalmente, las isoindolin-1-onas 3-alquiliden sustituidas también son moléculas de gran interés porque en su estructura contienen sistemas conjugados, así como grupos electroatractores y electrodonadores, los cuales favorecen la deslocalización electrónica, convirtiéndose en compuestos con propiedades fluorescentes, los cuales han cobrado una gran importancia en los últimos años debido a sus aplicaciones en química supramolecular, optoelectrónica, medicina y en otros campos de estudio.[1] En este trabajo se presenta la síntesis de isoindolin-1-onas 3-alquiliden sustituidas **2a-c** y la evaluación preliminar de sus propiedades fluorescentes. Las moléculas **2a-c** se obtuvieron a través de dos etapas: una reacción tricomponente en ausencia de disolvente para la obtención del isoindolin-1-ona-3-fosfonato de metilo **1a-c**, y la reacción Horner-Wadsworth-Emmons con aldehídos aromáticos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Esquema 1. Síntesis de las isoindolin-1-onas 3-alquiliden sustituidas **2a-c**.

La síntesis de las isoindolin-1-onas 3-alquiliden sustituidas **2a-c** inició con la reacción one-pot de tres componentes entre ácido 3,4-dimetoxicarboxibenzaldehído, fosfito de dimetilo y bencilamina, anilina o *p*-metoxibencilamina en presencia de cantidades catalíticas de $PhB(OH)_2$, obteniéndose la isoindolin-1-ona-3-fosfonato de metilo **1a-c,** con rendimientos del 75, 22 y 44%, respectivamente. En la segunda etapa la isoindolin-1-ona-3-fosfonato de metilo **1a** se hizo reaccionar con *n*-BuLi en THF a -78 ºC, seguido de la adición de benzaldehído, *p*-metoxi-benzaldehído y *p*-trifluorometilbenzaldehído, obteniendo las isoindolin-1-onas 3-alquiliden sustituidas **2a-c** con rendimientos del 48, 62 y 39%, respectivamente (Esquema 1).
Una vez obtenidas las isoindolin-1-onas 3-fosfonato de metilo **1a-c** e isoindolin-1-onas-3-alquiliden sustituidas **2a-c** se llevó a cabo la evaluación preliminar de sus propiedades fluorescentes, las cuales se presentan en la Figura 1, en donde se puede observar que **1b** presenta una mayor intensidad que **1a** y **1c**, esto puede ser un efecto generado por la presencia del anillo aromático en el nitrógeno 2. En la Figura 2 se puede observar que los compuestos **2a** y **2c** presentaron una desactivación de la fluorescencia debido posiblemente al efecto del disolvente, y efectivamente un estudio solvatocrómico proporcionó una mejor explicación de este comportamiento.

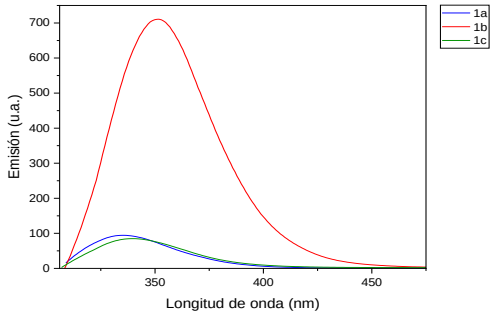


Figura 1. Espectros de emisión de fluorescencia para las isoindolin-1-onas-3-fosfonato de metilo **1a-c** en MeOH a una concentración de 5×10^{-5} M.

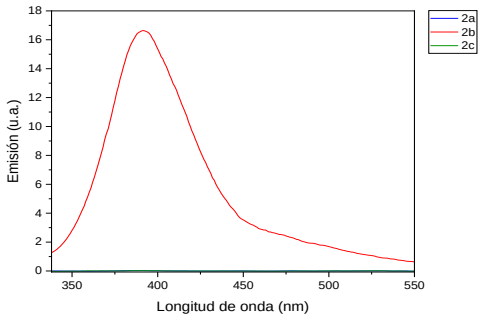


Figura 2. Espectros de emisión de fluorescencia para las isoindolin-1-onas **2a-c** en MeOH a una concentración de 5×10^{-5} M.

En la Figura 3 se muestra un análisis del efecto solvatocrómico para el compuesto **1a**, donde se observó que el MeOH desactiva a la molécula posiblemente por interacción a través de puentes de hidrógeno con los metóxilos en **1a**, observando una mejora de la intensidad al hacer la medición en disolventes polares apróticos, incluyendo MeCN y no polares como el diclorometano.

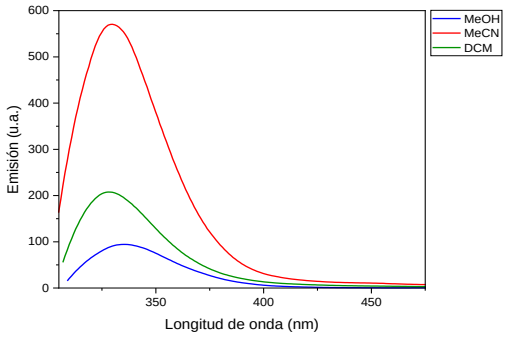


Figura 3. Espectros de emisión de fluorescencia para las isoindolin-1-ona **1a** en MeOH, MeCN y DCM a una concentración de 5×10^{-5} M.

En la Figura 4 se muestran los espectros de emisión de fluorescencia para el compuesto **2a**, en la cual se puede observar que en MeOH genera un efecto de apagamiento de la fluorescencia, por la posible interacción a través de puentes de hidrógeno con los metóxilos en **2a**, y observándose una mejora de la intensidad de la fluorescencia al hacer la medición en disolventes polares apróticos, incluyendo MeCN y no polares como el diclorometano.

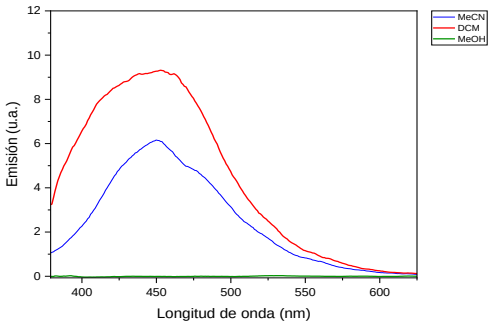


Figura 4. Espectros de emisión de fluorescencia para las isoindolin-1-ona **2a** en MeOH, MeCN y DCM a una concentración de 5×10^{-5} M.

3. CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de las isoindolin-1-onas 3-fosfonato de metilo **1a-c** e isoindolin-1-onas-3-alquiliden sustituidas **2a-c** con rendimientos aceptables. El análisis preliminar de las propiedades fluorescentes a través de sus espectros de absorción y emisión en MeOH, MeCN y CH_2Cl_2, muestra un gran efecto del disolvente, por lo que son compuestos que presentan un gran potencial para estudios más detallados, y que pueden tener alguna aplicación en diferentes áreas del conocimiento.

4. REFERENCIAS

1. Solis-Santos, M.; Ordóñez, M.; Ochoa-Teran, A.; Morales-Cueto, R.; Labastida-Galván, V. *J. Photochem. Photobiol. A*, **2021**, *413*, 113185. https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2021.113185
2. (a) Reyes-González, M. A.; Zamudio-Medina, A.; Ordóñez, M. *Tetrahedron Letters*, **2012**, *53*(43), 5756–5758. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.08.040 (b) Ordóñez, M.; Tibhe, G.; Zamudio-Medina, A.; Viveros-Ceballos, J. L. *Synthesis*, **2012**, *4*, 569–574. https://doi.org/10.1055/s-0031-1289680
3. Ordóñez, M.; Tibhe, G.; Bedolla-Medrano, M.; Cativiela, C. *Synlett*, **2012**, *23*(13), 1931–1936. https://doi.org/10.1055/s-0032-1316558

SÍNTESIS DE HÍBRIDOS BODIPY-FORMAZAN

Javier Abraham Pérez Gallegos, Eduardo Peña Cabrera, Alvaro Cañeta Molina, Margarita Aliaga Miranda

[A] = Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato, Col. Noria Alta S/N, Guanajuato, Gto. 36050, México.[B] = Facultad de Química, Departamento de Química y de Farmacia, Pontifica Universidad Católica de Chile, Campus San Joaquín, Avda. Vicuña Mackenna 4860, Casilla 306, Santiago-Chile.

[1] = j_abraham_pg@hotmail.com [2] = eduardop@ugto.mx [3] = acanetem@uc.cl [4] = mealiaga@uc.cl

Palabras clave: *BODIPY, Formazan, Formazanato, mecanoquímica.*

1. INTRODUCCIÓN

Los BODIPYs (por sus siglas en inglés difluoroBOronDIPYrromethene) son un tipo de colorantes fluorescentes que poseen propiedades muy interesantes (Figura 1), como buena fotoestabilidad, diferentes regiones de fluorescencia que van de la región visible a la del infrarrojo cercano dependientes de sus sustituyentes,[1] grandes coeficientes de absorción,[2] vidas largas del estado singulete,[3] buena estabilidad química, térmica y ambiental,[4] ajuste sintético y altos rendimientos cuánticos (Φ_f).[5]

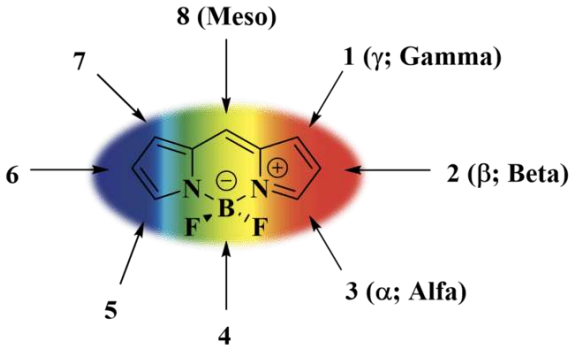


Figura 1. Posiciones del núcleo del BODIPY

Los formazanes son una clase de compuestos de alto contenido de nitrógeno (Figura 2), reportado por primera vez por Von Pechmann[6] y por Bamberger.[7] Varios estudios se han reportado relacionados con el establecimiento de su estructura, transiciones fotoquímicas, formación de tautómeros y propiedades redox interesantes. Los formazanos se caracterizan por sus prominentes transiciones $\pi - \pi^*$ que son sensibles a los sustituyentes presentes en el anillo de fenilo, como la naturaleza del disolvente siendo afectados por la acidez y basicidad del medio.[8–10]

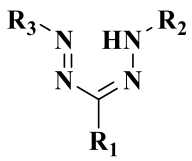
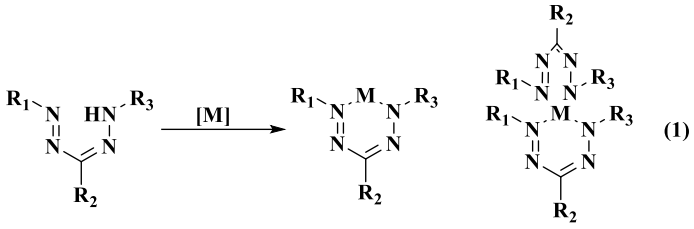
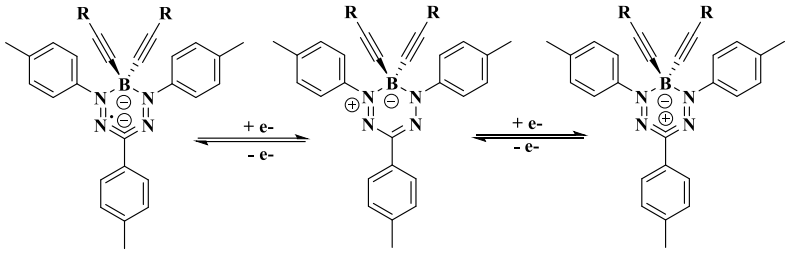


Figura 2.- Esqueleto del Formazan

El esqueleto del formazan posee átomos donadores, siendo buenos ligandos polidentados los cuales tienen la capacidad de formar complejos con metales, debido a las transiciones $\pi - \pi^*$ del esqueleto del formazan son ligandos que presentan cambios de color dependiendo de su estructura (ec. 1).[8-10]



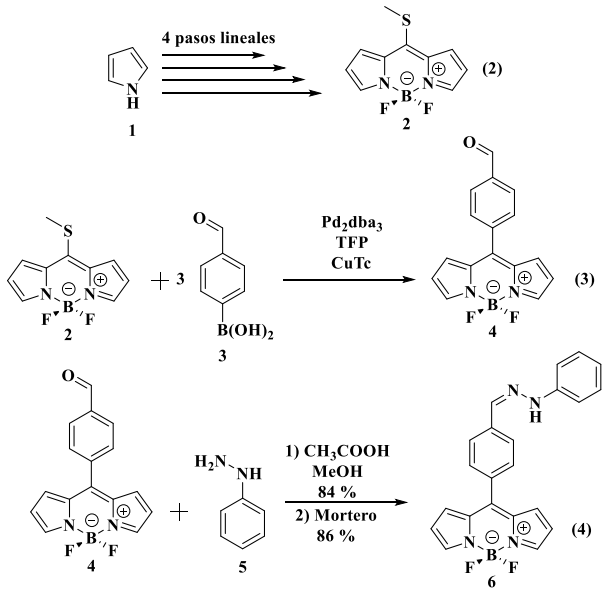
Los compuestos complejados del formazan ya se han reportados con una amplia variedad de metales unidos a ellos, sus propiedades también ya han sido descritas, destacando la formación de especies radicalarias, la energía de potencial redox y sus propiedades ópticas (Esquema 1).[11]



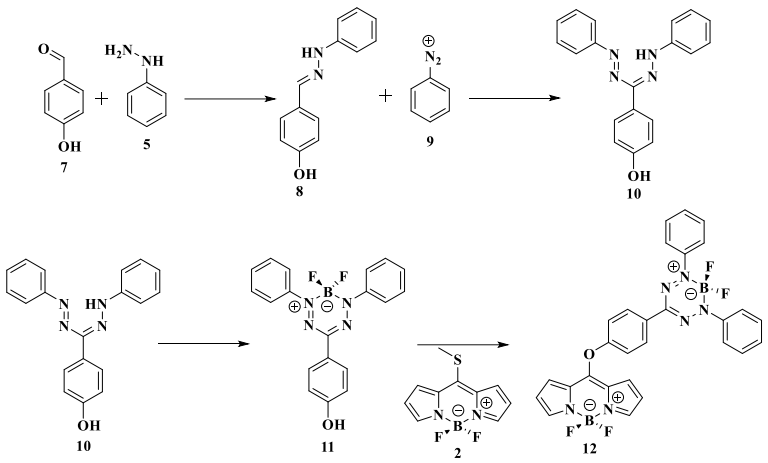
Esquema 1. Formas electroquímicamente relevantes de complejos de formazanato

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó la síntesis del 8-metiltioBODIPY (**2**) de la manera en que ya se tiene reportada[12] (ec. 2) Se llevo a cabo la reacción de Liebeskind-Srogl sobre el BODIPY **2** para la síntesis del BODIPY **4** con el ácido borónicos **3**, obteniendo un rendimiento del 89 % (ec. 3). Se sintetizo el BODIPY-hidrazona **6** mediante dos procedimientos, se probó la reacción con metanol y ácido acético glacial y se probó la metodología sin disolvente ni catalizadores con mortero obteniendo 95 % de rendimiento (ec. 4).



Se llevó en conjunto otra ruta de síntesis para la preparación de los compuestos híbridos BODIPY-formazanato **12,** por lo que se propuso partir del aldehído **7** y llevar a cabo la formación de la hidrazona **8**, esta se hará reaccionar con la sal de diazonio **9** para la obtención del formazan **10**, se llevara a cabo la complejación con BF_3Et_2O para la formación del complejo de boro formazanato **11**, finalizando con la unión al núcleo del 8-metiltioBODIPY **2** para la obtención del compuesto hibrido BODIPY-formazanato **12** (Esquema 2).



Esquema 2. Ruta de sintética para la formación de BODIPY-formazanato

3. CONCLUSIONES

Se logro la síntesis y caracterización por RMN de un derivado hibrido BODIPY-Formazanato **37**, mediante esta ruta se describe una manera sencilla y eficaz para la síntesis de los hibrido BODIPY-Formazanato.

Se reporta la reacción para la síntesis del compuesto **27** mediante mortero y obteniendo buenos rendimientos, esta reacción se escaló a 200 mg obteniendo el mismo rendimiento, por lo que es un método sencillo y eficaz para la síntesis de hidrazonas-BODIPY.

En la ruta de síntesis se lleva a cabo 2 reacciones por mortero, en ausencia de disolvente, siendo el 50 % de la ruta sintética, por lo que esta ruta adquiere un interés tanto de síntesis, económico y ambiental.

4. REFERENCIAS

1. Lu, H.; Mack, J.; Yanga, Y.; Shen, Z. *Chem Soc Rev*. **2014**, *13*, 4778.
2. A) Jiao, C.; Huang, K.; Wu, J. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 632. B) Thivierge, C.; Loudet, A.; Burgess, K. *Macromolecules*. **2011**, *44*, 4012.
3. Wang, H.; Wagner, G. W.; Lu, A. X.; Nguyen, D. L.; Buchanan, J. H.; McNutt, P. M.; Karwacki, C. J. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. **2018**, *10*, 22.
4. Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007***, 107*, 4891.
5. Slanina, T.; Shrestha, P.; Palao, E.; Kand, D.; Peterson, J. A.; Dutton, A. S.; Rubinstein, N.; Weinstain, R.; Winter, A. H.; Klán, P. *J. Am. Chem. Soc*. **2017**, *139*, 15168.
6. Pechmann, H. V. *Berichte*. **1892**, *25*, 3175.
7. Bamberger, E; Wheelwright, E. W. *Berichte.* **1892**, *25*, 3201.
8. Sanli, S.; Sanli, N.; Alsancak, G. *J. Braz. Chem. Soc*. **2009**, *20*, 939.
9. Beltran, J. L.; Sanli, N.; Fonrodona, G.; Barren, D.; ¨Ozkan, G.; Barbosa, J. *Anal. Chim. Acta*. **2003**, 484, 253.
10. Senoz, H.; *J. Biol. Chem*. **2012**, *40*, 293.
11. Belois, A. V.; Maar, R. R.; Workentin, M. S.; Gilroy, J. B. *Inorg. Chem*. **2019**, *58*, 834.
12. Goud, T.; Tutar, A.; Biellmann, J. F. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 5084.

Inhibición de la escualeno sintasa de hígado de rata por diterpenos derivados del abietano

Mariana Macías Alonso, Lucía San Andrés, Iván Córdova Guerrero y Joaquín González Marrero.

[a] Instituto Politécnico Nacional – UPIIG. Silao de la Victoria, Guanajuato. mmacias@ipn.mx. [b] Instituto Universitario de Bioorgánica "Antonio González", Depto. de Química Orgánica, Universidad de La Laguna, Tenerife, España. [c] Facultad de Ciencias Químicas e Ing, Universidad Autónoma de Baja California, Tijuana, B. C.

Palabras clave: *carnosol, hiperlipidemia, Salvia, Colesterol y Escualeno sintasa.*

1. INTRODUCCIÓN

La hiperlipidemia es un factor de riesgo bien identificado en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Por esta razón, la reducción de lípidos es uno de los principales factores para la prevención primaria de estos padecimientos. Una estrategia ampliamente utilizada para disminuir la concentración de colesterol plasmático es el uso de inhibidores de la HMG-CoA como las estatinas. Sin embargo, esta enzima juega un papel fundamental en la biosíntesis de muchas otras moléculas no esteroides, por lo que, las estatinas tienen potenciales efectos adversos (Balaz y Wolfrum 2019). La inhibición de la escualeno sintasa (SQS), una enzima esencial en la biosíntesis de los esteroides, puede prevenir la biosíntesis del colesterol sin alterar la ruta de los no esteroles. Se han desarrollado varios inhibidores de SQS, como el ácido zaragozico y la quinuclidina (Kourounakis et al. 2010).

El género *Salvia* consta de alrededor de 500 especies, algunas de las cuales han mostrado una actividad biológica interesante (Jakovljević et al. 2019). Estudios previos de la parte aérea de *Salvia canariensis L.*, endémica de las Islas Canarias, han mostrado el aislamiento del ácido carnósico **1** y el carnosol **2** como los principales diterpenos fenólicos (Marrero et al. 2009), con propiedades neuroprotectoras e hipolipemiantes (González 2015; Alonso et al. 2019).

El propósito de este trabajo fue proporcionar el perfil químico de *S. canariensis*, obtener derivados sintéticos de los productos aislados y evaluar su capacidad para inhibir SQS *in vitro*. Los resultados obtenidos plantean la posibilidad de que esta planta sea considerada como un cultivo con importancia comercial como ingrediente activo en suplemento alimenticio.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El extracto acetónico de *S. canariensis* fue fraccionado y purificado siguiendo el protocolo diseñado por Marrero et al. (2009). El análisis del extracto reveló carnosol **2** como producto principal. La concentración de rosmanol **3** también fue significativa, con 7α-metoxirosmanol **4**, 7α-etoxirosmanol **5** y galdosol **6** como constituyentes minoritarios. También se aislaron, por primera vez de esta especie, rosmadial **7**, epirosmanol **8**, isorosmanol **9**, isogaldosol **10** y demetilsalvicanol **11** y 7β-metoxirosmanol **12**. **(Figura 1, Tabla 1)** En el proceso no se detectó ácido carnósico **1**, probablemente debido a la época de cosecha de la planta (Luis y Johnson, 2005).

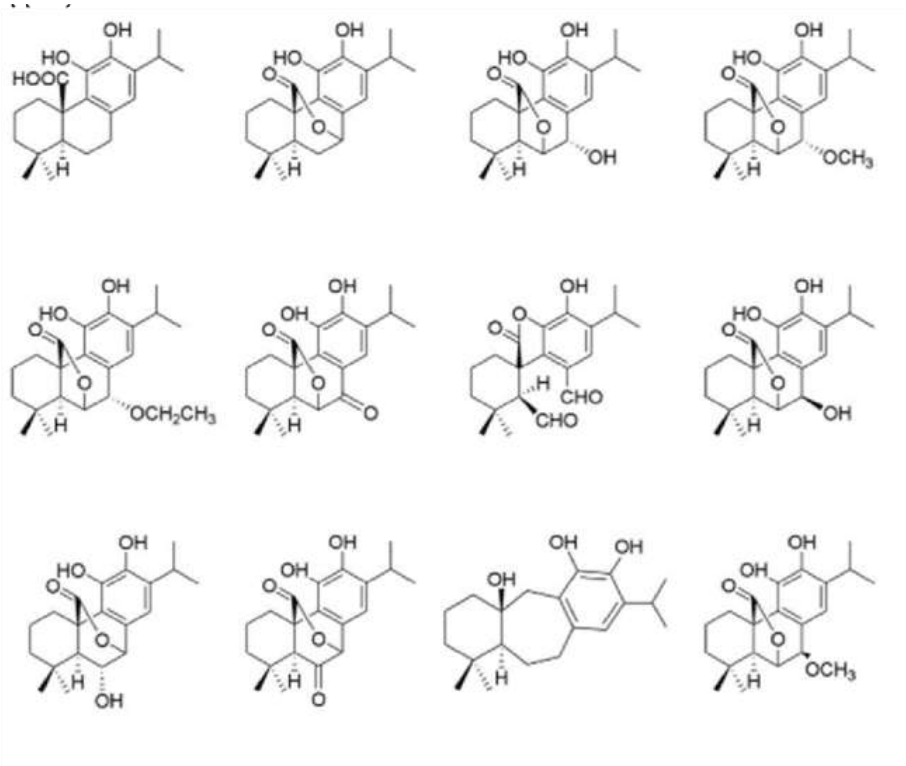


Figura 1. Diterpenos de abietano encontrados en *S. canariensis*.

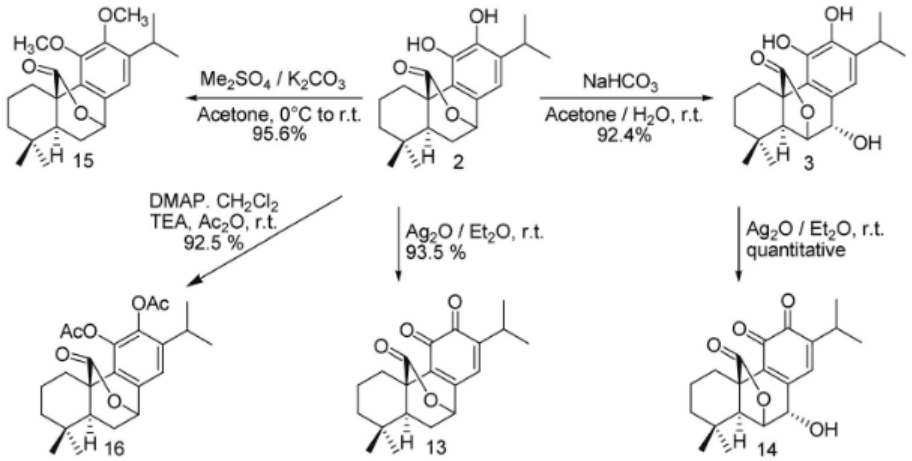
Tabla 1. Actividad inhibidora de SQS mostrada por diterpenos tipo abietano.

Compuesto	Concentración* (mg/100 g ES)	Actividad inhibitoria de SQS	
		% Inhibición	IC_{50} (µM)
Carnosol **2**	220.0	43	17.6
Rosmanol **3**	64.9	18	80.2
7α-metoxirosmanol **4**	22.0	2	542.8
7α-etoxirosmanol **5**	12.7	<1	1336.1
Galdosol **6**	24.5	21	69.2
Rosmadial **7**	6.8	15	96.9
Epirosmanol **8**	1.5	----	----
Isorosmanol **9**	9.4	16	90.3
Isogaldosol **10**	1.7	----	----
Demetilsalvicanol **11**	1.8	----	----
7β -metoxirosmanol **12**	1.6	----	----
Carnosol quinona **13**	----	<1	1523.6
Rosmaquinona **14**	----	54	26.9
11,12-di-*O*-metilcarnosol **15**	----	38	18.4
11,12-diacetil-carnosol **16**	----	3	377.8

*Expresada en miligramos de compuesto por 100 gramos de extracto seco (ES).

Se analizó la actividad inhibidora de SQS en todos los compuestos a una concentración de 10 µM (Amin et al, 1992). La mayoría de los compuestos mostraron una actividad de inhibición débil de SQS, excepto carnosol **2** (IC_{50}= 17.6 µM). Los compuestos 8, 10, 11 y 12 no se evaluaron debido a la pequeña cantidad aislada. (Tabla 1)

Se decidió preparar algunos derivados a partir del carnosol **2**, reemplazando los grupos hidroxilo por sustituyentes más lipofílicos **(Esquema 1).** La evaluación biológica de estos derivados mostró que el 11,12-di-*O*-metilcarnosol **15** es más débil que el carnosol 2. Sin embargo, la oxidación de rosmanol **3** a rosmaquinona 1**4** mejora la actividad biológica **(Tabla 1).**



Esquema 1. Síntesis de derivados de carnosol **2**.

3. CONCLUSIONES

Se aislaron once compuestos de tipo abietano a partir del extracto acetónico de *S. canariensis*, siendo el carnosol **2** el producto mayoritario. Además, se presenta el primer informe del aislamiento de seis de estos compuestos a partir de esta especie vegetal. Se sintetizaron derivados lipofílicos a partir de carnosol, y tanto los compuestos aislados como los sintéticos se evaluaron como inhibidores de SQS. Se observó que el carnosol **2**, la rosmaquinona **14** y el 11,12-di-*O*-metilcarnosol **15** mostraron un efecto inhibidor *in vitro* de SQS.

Los resultados obtenidos invitan a considerar que esta especie vegetal podría ser cultivada y utilizada como un nuevo ingrediente útil en suplementos alimenticios con función antioxidante y antiaterosclerótica.

4. REFERENCIAS

1. Balaz, M.; Wolfrum, C. *Aging.* **2019**, *11(13)*, 4300–4302.
2. Kourounakis, A.P.; Matralis, A.N.; Nikitakis, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18(21)*, 7402–7412.
3. Jakovljević, M.; Jokić, S.; Molnar, M.; Jašić, M.; Babić, J.; Jukić, H.; Banjari, I. *Plants (Basel)*. **2019**, *8(3)*, 55.
4. González, M.A. *Nat. Prod. Rep*. **2015**, *32(5)*, 684–704.
5. Alonso, M.M.; Sancén, S.R.; Marrero, J.G. *Biomed. J. Sci. & Tech. Res*. **2019**, *16(4)*, 12172–12174.
6. Marrero, J.G.; Moujir, L.; Andrés, L.S.; Montaño, N.P.; Araujo, L.; Luis, J.G. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72(8)*, 1385–1389.
7. Luis, J.C.; Johnson, C.B. *Span. J. Agric. Res.* **2005**, *3(1)*, 106–112.

Oxoesteroides: reposicionamiento en la síntesis de nuevas opciones de anabólicos

Edgar A. Limón García, María Fernanda Rodríguez Gamboa, María Guadalupe Hernández Linares, Sylvain Bernès, Maura Cárdenas García, Gabriel Guerrero Luna.

[a] Facultad de Ciencias Químicas, [b] Biotecnología, Facultad de Ciencias Biológicas. [c]Centro de Química, Instituto de Ciencias.[d]Laboratorio de Investigación del Jardín Botánico. [f]Facultad de Medicina. e Instituto de Física "Luis Rivera Terrazas". Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Dirección: Av. San Claudio s/n, Cd Universitaria, San Manuel, 72592 Puebla, Pue.

guadalupe.mghl@correo.buap.mx[b]

Palabras clave: *sapogeninas, oxoesteroides, anabólicos.*

1. INTRODUCCIÓN

Los brasinoesteroides (BS) son hormonas de crecimiento vegetal involucradas en el crecimiento, división y diferenciación celular, estructuralmente similares a hormonas esteroidales animales derivadas del colesterol; son capaces de regular de manera predominante los fenómenos fisiológicos de crecimiento y cambios en los potenciales de las membranas. Sus efectos en animales han sido poco estudiados, aunque reportes recientes mostraron que las propiedades anabólicas de los brasinoesteroides posiblemente estén mediadas por la vía de señalización fosfoinositido 3-quinasa / proteína quinasa B [1]. Nuevos derivados obtenidos en nuestro laboratorio son modificados mediante oxidaciones controladas para obtener grupos oxiganados en sitios que promuevan el reconocimiento molecular y desencadenen la activación de las vías de señalización adecuadas.

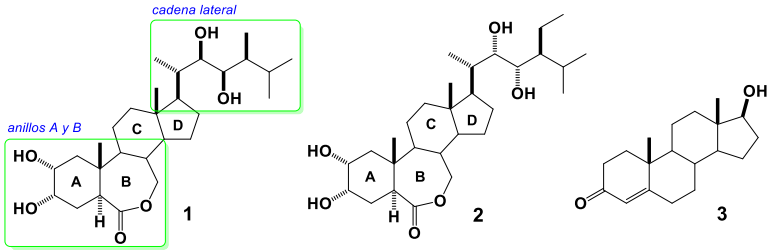
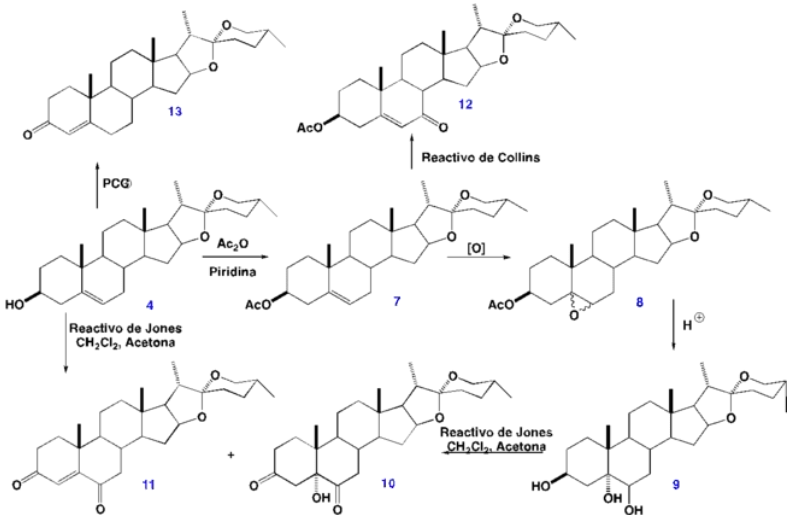


Figura 1. Comparativa de estructuras de brasinoesteroides naturales (**1-2**) y testosterona (**3**).

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En nuestro grupo de investigación se ha reportado la obtención de nuevos promotores de crecimiento vegetal (NPCV) análogos de BS a partir de diosgenina y otras sapogeninas [2]. Se conoce muy poco de los efectos de los BS y análogos en animales; sin embargo, se han encontrado que algunos BS naturales tienen actividad antiviral [3] y anticancerígena [4] relevante. De manera semejante a la actividad biológica que muestran los BS en las plantas, hay reportes de que se han encontrado efectos significativamente similares en animales en pruebas *in vivo,* en el aumento de la masa muscular [5]. Al respecto, se sabe que el efecto promotor del crecimiento en la planta por la 28-homobrasinólida (**2**), se asocia con el aumento de la síntesis de péptidos de ácidos nucleicos y proteínas. Además, **2** activa la síntesis total de proteínas, inducida por la polisíntesis de nuevos ácidos nucleicos, y el aumento de la termotolerancia de la síntesis total de proteínas en plantas sometidas a choque térmico. Cabe destacar que todos los esteroides anabólicos conocidos también son androgénicos, ya que estimulan el crecimiento y la función del sistema reproductivo, éstos varían en su balance de la actividad anabólica/androgénica, pero ninguno de los fármacos

actualmente disponibles es puramente anabólico [6]. Nuestro trabajo se ha enfocado en la identificación de nuevos derivados esteroidales que promuevan el crecimiento muscular, así como el desarrollo y/o regeneración celular con posible aplicación terapéutica. Para tal fin, estamos explorando los efectos de los nuevos análogos de BS en la síntesis y la degradación de proteínas en animales.



Esquema 1. Esquema de síntesis de esteroides espirostánicos por oxidaciones selectivas.

Los nuevos NPCV -que han sido activos en el aumento de biomasa en cultivos vegetales evaluados por nuestro grupo de investigación- son evaluados *in vitro* para medir su actividad en líneas celulares de músculo esquelético. Los resultados que se han obtenido son prometedores, y a largo plazo buscamos dirigir las modificaciones estructurales en nuestras materias primas, para observar efectos similares de aumento de biomasa en animales sin efecto virilizante, para lograr el aumento de masa muscular sin respuesta androgénica. Estos nuevos derivados anabólicos podrán ser una alternativa en la regeneración muscular relacionada con la edad, atrofia del músculo esquelético en diversas patologías y deficiencias metabólicas.

3. CONCLUSIONES

Las oxidaciones dirigidas y selectivas nos han permitido obtener diversos compuestos esteroidales que serán, además, precursores de derivados esteroidales heterocíclicos, y que están siendo evaluados *in vitro* para identificar nuevos agentes que influyan en el desarrollo y/o regeneración muscular, lo que nos conducirá a determinar los efectos de los NPCV en la síntesis y degradación de proteínas en tejidos animales (anabólicos).

4. REFERENCIAS

[1] Esposito, D.; Rathinasabapathy, T.; Schmidt, B.; Shakarjian, M.P.; Komarnytsky, S.; Ilya Raskin, I. *Wound Rep Reg* **2013**, **2***1* 688-696.

[2] a) Gómez-Calvario, V.; Arenas-González, A.; Meza-Reyes, S.; Montiel-Smith, S.; Vega-Báez, J.L.; Sandoval-Ramírez, J.; Hernández-Linares, M.G. *Steroids* **2013,** *78,* 902. b) Zeferino-Díaz, R.; Hilario-Martínez, J.C.; Rodríguez-Acosta, M.; Carrasco-Carballo, A.; Hernández-Linares, M.G.; Sandoval-Ramírez, J.; Fernández-Herrera, María A. *Steroids*, **2017**, *125,* 20-26.

[3] Michelini, F. M., Ramirez, J. A., Berra, A., Galagovsky, L. R., Alche, L. E. *Steroids* **2004***, 69,* 713.

[4] Malikova, J., Swaczynova, J., Kolar, Z., and Strnad, M. *Phytochemistry* **2008***, 69***,** 418.

[5] Esposito, D.; Komarnytsky, S.; Shapses, S.; Raskin, I. *FASEB J.* **2011**, *25*, 3708.

[6] Kuhn, C. M. *Recent Prog. Horm. Res.* **2002**, *57*, 411.

[7] 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),* 1

Autoensamblaje a mesoescala: biogeles por irradiación de microondas

Gabriel Guerrero Luna,[a,b] Sylvain Bernès,[c] Rodrigo Reyes Hernández,[d] Ma. Guadalupe Hernández Linares*[a,b]

[a]Centro de Química, Instituto de Ciencias. [b]Laboratorio de Investigación del Jardín Botánico. [c]Instituto de Física, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. [d]Biotecnología, Facultad de Ciencias Biológicas.

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, C.U., Col. San Manuel, Puebla, Pue., C.P. 72570. México *gabrielgluna@hotmail.com*

Palabras clave: *esteroides, autoensamble, microondas, disolvente.*

1. INTRODUCCIÓN

La química supramolecular ha apostado a la construcción de materiales funcionales utilizando moléculas biológicas como los esteroides. Los biesteroides son un grupo particular bien conocidos por su rigidez y arquitectura asimétrica inherente [1]. Recientemente, ha aumentado el interés en la construcción y el diseño de nuevos objetos de nanoarquitectura con formas bien definidas (nanocintas [2], nanofibras [3], nano-cinturones [4], tubos [5] y varillas [6]), en tamaños predecibles bien ordenados. Los nucleos esteroidales asumen una conformación de silla fruncida o *cuasitrans* más estable, lo que hace conduce a una mayor planaridad y rígidez, ideal para presentar la formación de agregados tan presentes en la arquitectura molecular. El autoensamblaje de entidades moleculares y peso molecular significativo con propiedades anfifílicas es una estrategia útil para la formación de materiales bien controlados [7].

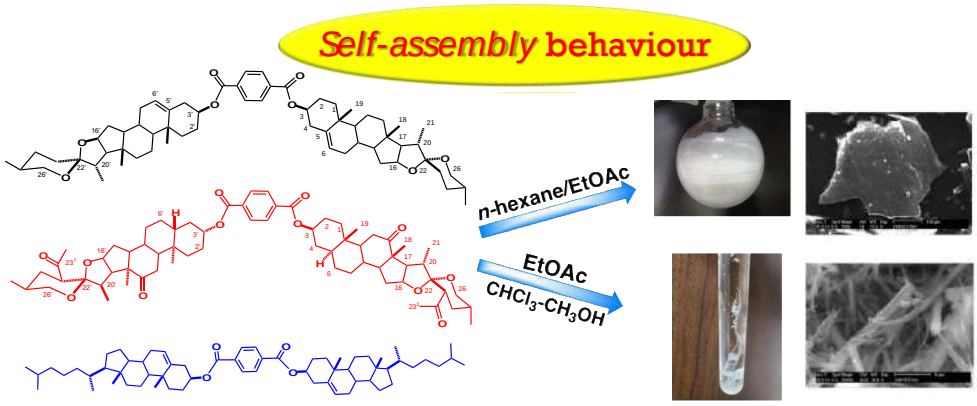
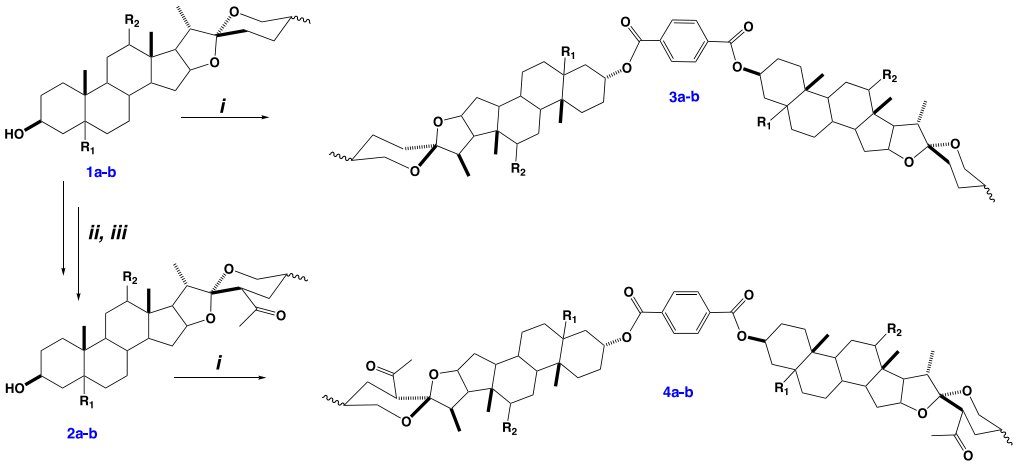


Figura 1. Representación de los agregados supramoleculares de los biesteroides [9].

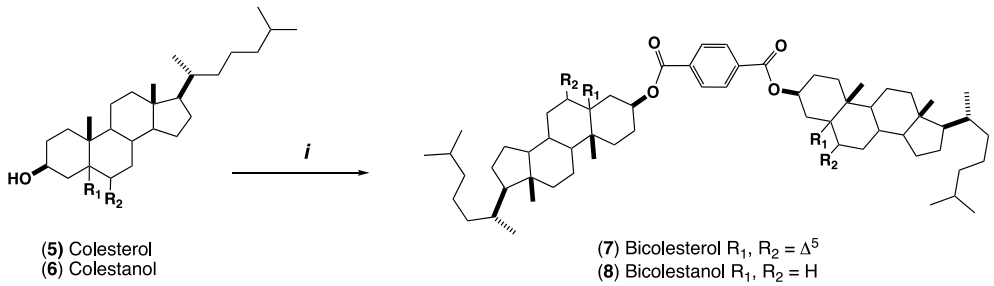
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En nuestro grupo de investigación hemos optimizado las condiciones de reacción para obtener los derivados biesteroidales mediante metodología convencional

(reflujo) y metodología empleando microondas focalizadas (FMW), utilizando las sapogeninas como material de partida, de las series 25*R* (diosgenina **1a** y hecogenina **1b**) y 25*S* (sarsasapogenina **1c**, esquema 1), así como colesterol y colestanol (esquema 2). La metodología para obtener dímeros esteroidales con un grupo espaciador con una unión tipo *tail-tail* [8] mediante un enlace tipo éster, se ha desarrollado exitosamente en buenos rendimientos.



Esquema 1. Ruta de síntesis de biesteroides espirostánicos por irradiación de MW.



Esquema 2. Ruta de síntesis de biesteroides colestánicos por irradiación de MW.

En la obtención biesteroides mediante la metodología de microondas focalizadas (FMW) bajo presión en viales sellados condujo a la obtención de arreglos supramoleculares provocados por el disolvente, responsable de este estímulo[9]. El esqueleto de los esteroides le confiere rigidez a la estructura y, en el caso de los isómeros *trans*, adoptan conformaciones planares, lo que provoca que algunos derivados del colesterol y diosgenina (*cuasitrans*) tiendan a formar mesofases en las que la interacción esteroide-esteroide, determinada principalmente por interacciones de tipo Van der Waals, dan como resultado la formación de ensamblajes macroscópicos con una alta capacidad gelante [10].

Figura 2. Viales de 10mL de microondas en la obtención de Bi-colesterol: Mezcla de reacción antes de irradiar (izquierda), mezcla de reacción después de irradiar (derecha).

3. CONCLUSIONES

Los compuestos biesteroidales obtenidos aquí descritos han resultado sumamente interesantes, sus patrones en RMN por la simetría de las moléculas, su comportamiento y capacidad gelificante, y todas las características que los hacen tan peculiares. Estos resultados nos motivan a estudiarlos y caracterizar sus propiedades de nuevos materiales, como su resistencia a ácidos y álcalis. Es necesario ampliar el estudio de sus propiedades en solución, en gel y en estado sólido, que parecen tan diferentes en su acomodo e interacción intermolecular y muestran una relación consistente con los valores de la constante dieléctrica de los sistemas disolventes [9-11].

4. REFERENCIAS

[1] Gawande, M.; Shelke, S.; Zboril, R.; Varma, R.S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1338−1348
[2] Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 2−25
[3] Gawande, M.; Shelke, S.; Zboril, R.; Varma, R.S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1338−1348
[4] Huang, J.L.; Wang, S.; Wu, G.L.; Yan, L.; Dong, L.; Lai, X. P.; Yin, S.C.; Song, B. *Soft Matter* **2014**, *10*, 1018-1023.
[5] Dhinakaran, M.K.; Soundarajan, K.; Das, T.M. *New J. Chem*. **2014**, *38*, 4371–4379.
[6] Zhao, H. Y.; Chen, H.B.; Gao, Y.; Li, H.M. *Cryst. Eng. Commun.* **2014**, *16*, 7507–7514.
[7] Tambara, K.; Olsen, J.C.; Hansen, D. E.; Dan Panto, G. *Org. Biomol. Chem*. **2014**, *12*, 607–614.
[8] Dai, J.D.; Wei, X.; Cao, Z.J.; Zhou, Z.P.; Yu, P.; Pan, J.M.; Zou, T.B.; Li, C.X.; Yan, Y.S. *RSC Adv.,* **2014**, *4*, 7967-7978.
[9] Guerrero-Luna, G.; Hernández-Linares, M.G.; Bernès, S.; Carrasco-Carballo, A.; Montalvo-Guerrero, D.; Fernández-Herrera, M.A.; Sandoval-Ramírez, J. *Molecules* **2020**, *25*, 1213.
[10] Wang, J.; W.; Qi, W.; Lei, N.; Chen, X. *Colloids Surf. A* **2019** *570*, 462-470
[11] Yang, H. K. *RSC Adv*. **2016**, *6*, 66431-66437.

Obtención de 22-oxoesteroides por química de flujo continuo

Abraham Canella Zaleta, Adrián Mendoza Montalvo, Gabriel Guerrero Luna. María Guadalupe Hernández Linares

[a]Biotecnología, Facultad de Ciencias Biológicas. [b]Centro de Química, Instituto de Ciencias.[c]Laboratorio de Investigación del Jardín Botánico. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Dirección: Av. San Claudio s/n, Cd Universitaria, San Manuel, 72592 Puebla, Pue.

guadalupe.mghl@correo.buap.mx

Palabras clave: *flujo continuo, 22-oxocolestanos, química verde.*

1. INTRODUCCIÓN

La química verde se ha constituido como una poderosa orientación que contribuye a reducir el impacto ambiental causado por ciertos productos químicos y a minimizar el flujo de materia (economía química) desde los recursos naturales no renovables hasta los procesos productivos[1]. La química de flujo a veces denominada "plug flow" o "química de flujo continuo", consiste en realizar reacciones químicas en un tubo, capilar o dispositivo microestructurado (un reactor de flujo). La química del flujo es mucho más que la adaptación de los procesos por lotes a los sistemas de flujo; es posible tener selectividad, cantidad reducida de subproductos, uso de condiciones de reacción críticas (presión y temparatura), fácil control de la reacción, optimización y escalado[2,3]. Estos factores se pueden manejar rápidamente cambiando el volumen del reactor o haciendo funcionar varios reactores de flujo en paralelo, siempre que los flujos se vuelvan a calcular para lograr los mismos tiempos de residencia, como se aprecia en la Figura 1:

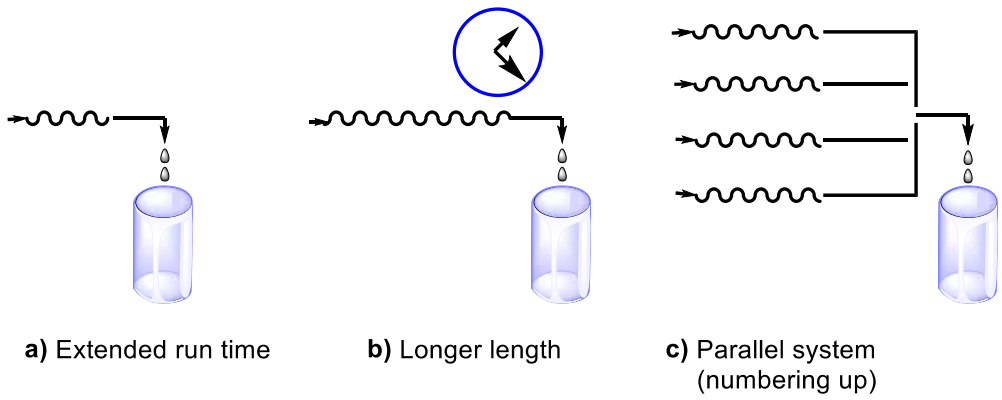
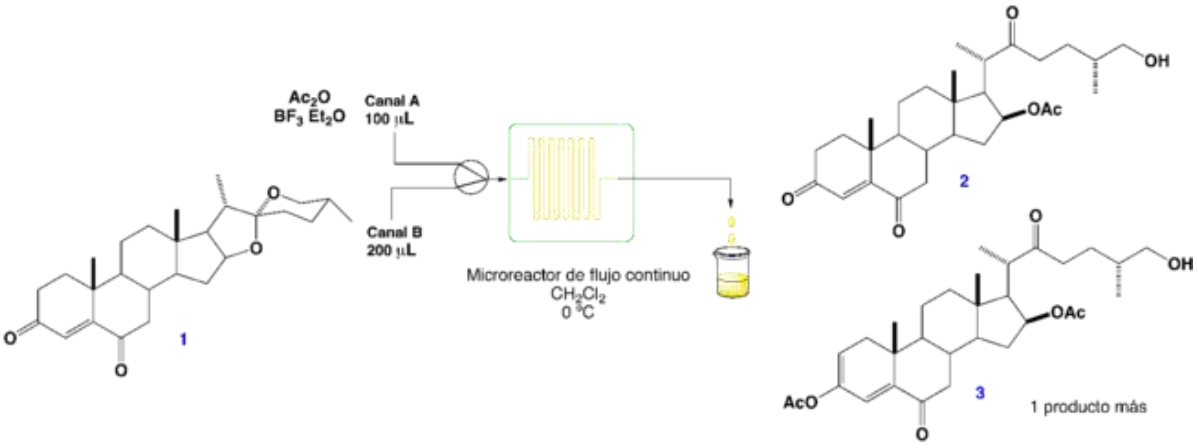


Figura 1. Secuencia de reacción en flujo continuo puede ser conducida en forma muy diferente a un proceso por lotes: a) extendiendo el tiempo de residencia, b) alargando la tubería, c) sistemas paralelos.

La química de flujo continuo (QFC) es una química limpia, que genera menos residuos. Una ventaja clave de la química de flujo es que es más fácil acceder a otros métodos de activación, menos utilizados, como la electroquímica y la fotoquímica [3,4].

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En nuestro laboratorio llevamos a cabo la obtención de los derivados epoxicolestánicos, 23-acetilsapogenínicos y 22-oxocolesténicos, donde en esta última apertura de la cadena lateral de la diosgenin-3,6-diona, la metodología de la QFC proporcionó mayor selectividad en la reacción, como se muestra en la Figura 2 de la CCF del crudo. La reacción llevada a cabo fue la apertura regioselectiva de la cadena lateral de la 3,6-diosgenindiona **1**, la cual procedio bajo las condiciones de reacción que se muestran en el Esquema 1:



Esquema 1. Secuencia de reacción en flujo continuo de la diona **1**.

Esta metodología nos permitió obtener derivados 22-oxocolesténicos **2** y **3** como productos, siendo los dos mostrados en el Esquema 1 los mayoritarios; sin embargo, al comparar la CCF de la reacción por el método convencional, y la realizada en flujo continuo, es posible notar la reducción de formación de subproductos, y que, como consecuencia, aumentó el rendimiento de los productos mayoritarios, optimizando la reacción. Los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C de los compuestos **2** y **3** se describirán a detalle en el cartel.

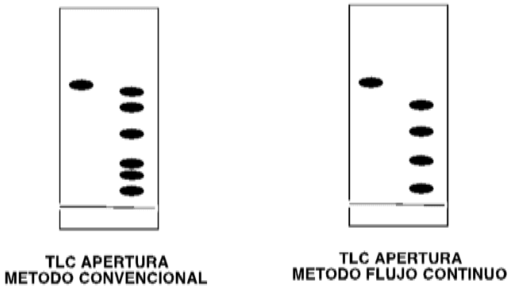


Figura 2. Comparación del crudo de reacción en método convencional y flujo continuo

3. CONCLUSIONES

La química sustentable se basa en minimizar el uso y generación de sustancias peligrosas. La química combinatoria mostró la importancia de la automatización y las tecnologías mejoradas que han influido en la síntesis orgánica a larga escala, esto proporciona algunas ventajas importantes, como reacciones más rápidas, productos más limpios, reacciones más seguras y fácil escalado. Llevamos a cabo la obtención de los derivados 22-oxocolesténicos por apertura de la cadena lateral

de la diosgenin-3,6-diona, la metodología de QFC condujo a reacciones más selectivas con la formación de menos subproductos, en menor tiempo y menor consumo de reactivos.

4. REFERENCIAS

[1] Varma, R. S. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4, 11*, 5866-5878
[2] Sheldon, R. A. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 32-48
[3] Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 2-25
[4] Hernández-Linares, M.G.; Guerrero-Luna, G.; Pérez-Estrada, S.; Ellison, M.; Ortin-Avilés, M.M.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137 (4*), 1679-1684.

Obtención de biodiesel mediante un proceso enzimático en dos pasos. Análisis económico.

Mariana Macías Alonso, Rosa Hernández Soto, Marcelino Carrera Rodríguez, **Joaquín González Marrero**

Instituto Politécnico Nacional – UPIIG. Av. Mineral de Valenciana No. 200 Fracc. Industrial Puerto Interior Silao de la Victoria, Guanajuato. C.P. 36275. jgonzalezm@ipn.mx

Palabras clave: *biodiesel, lipasas, análisis económico.*

1. INTRODUCCIÓN

La demanda mundial de energía y el consumo excesivo de combustibles fósiles están aumentando rápidamente. Por esta razón, y debido a que las reservas de petróleo son limitadas, se buscan alternativas a este tipo de combustible que permitan el suministro futuro.

De acuerdo con la *American Society of Testing and Materials*, el biodiesel está compuesto por ésteres de ácidos grasos, denominado B100. El uso del biodiesel ha ganado popularidad como una alternativa del consumo del diesel. Sin embargo, tiene desventajas como: la corrosión de los metales y el ablandamiento de los materiales de caucho en el motor; lo que representa una pérdida en la compresión y un mayor gasto de conversión. En el caso de la mezcla de biodiesel B2 (2% biodiesel, 98% diesel), estos efectos son prácticamente inexistentes. Algunas de las cualidades de esta mezcla son la baja emisión de contaminantes, la compatibilidad con la mayoría de los accesorios internos del motor, la similitud en el calor de combustión y el bajo costo de implementación debido a las pocas modificaciones que sufre el motor.

México tiene un enorme potencial para producir biocombustibles, ya que cuenta con una gran biodiversidad, actividad agrícola intensa y biomasa residual que no se utiliza productivamente. Además, la Ley de Promoción y Desarrollo de Biocombustibles promueve la producción y uso de biocombustibles.
El aceite de cocina usado (ACU) se vierte en los desagües, provocando graves problemas ambientales y de salud, por lo que es candidato ideal para ser utilizado como materia prima en la producción de biodiesel. Sin embargo, la alta concentración de ácidos grasos libres (AGL), hace necesario un paso adicional para disminuir la cantidad de AGL por debajo de 1.0 %.

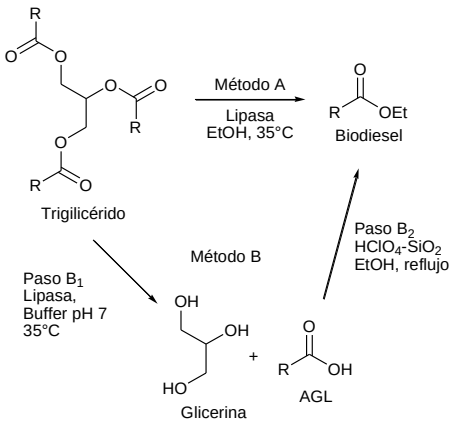
El uso de lipasas es una alternativa cuando la materia prima contiene una alta cantidad de AGL porque permite obtener un producto más puro sin producción de jabón. Sin embargo, la biocatálisis tiene limitaciones, principalmente el alto costo de las enzimas y la inhibición de la actividad de la lipasa por parte de los alcoholes de cadena corta.

Este proyecto propone un proceso de producción de biodiesel a partir del ACU, mediante catálisis enzimática a un costo asequible.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se evaluaron tres enzimas comerciales para comparar su capacidad como biocatalizadores. Habiendo seleccionado una de ellos, se comparó la reacción de transesterificación en un solo paso (Método A) versus un proceso de dos pasos (Método B), como se muestra en el **Esquema 1**. Una vez elegido el mejor proceso, se probaron mezclas de biodiesel/diésel de concentración creciente

hasta el 20%, en un motor diesel a escala de laboratorio completamente cargado a diferentes velocidades. Se evaluó el rendimiento del motor, las emisiones y las características de combustión de las mezclas de biodiesel en comparación con el diesel crudo para obtener la mezcla óptima.



Selección de Lipasa

Los resultados obtenidos mostraron que las tres enzimas evaluadas hidrolizaron el ACU. Siendo Lipex® 100L, la más efectiva, con un rendimiento de AGL del 99 %, seguida de la Lipozyme TL IM y por último la Novozyme 435. **(Figura 1)**

Producción de Biodiesel utilizando Lipex® 100L inmovilizada como biocatalizador.

Una estrategia para reducir el alto costo de las lipasas, es aumentar su vida útil a través de su inmovilización en diferentes vehículos. El Lipex® 100L se inmovilizó mediante adsorción sobre Lewatit® VP OC 1600, un adsorbente macroporoso especialmente descrito para la inmovilización de lipasas. La **Figura 2** muestra el efecto de la concentración de las enzimas en el rendimiento de los AGL. El rendimiento de los AGL aumentó del 79.3 al 95.6 % cuando la concentración de enzima inmovilizada osciló entre el 1 y el 3 % (p/p). Posteriormente, el rendimiento de AGL no mostró ningún aumento significativo al agregar más biocatalizador. Por lo tanto, se eligió el 3% de lipasa inmovilizada como la mejor cantidad por economía.

Después de cinco ciclos, la lipasa inmovilizada mantuvo una actividad relativamente buena con un rendimiento superior al 60 % de AGL, mostrando una excelente reutilización en las condiciones experimentales elegidas.

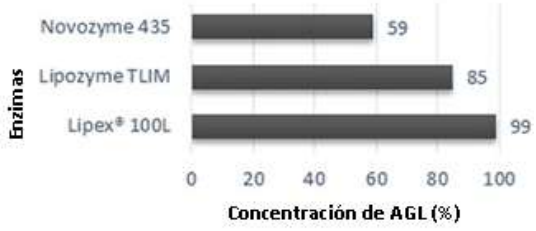


Figura 1. Rendimiento de ACU en AGL con diferentes enzimas. Condiciones de reacción: 2 g de ACU; 2 mL de buffer de fosfatos 50 mM pH 7; 2% (p/p) de lipasa; 36 h, 35°C y 250 rpm.

Figura 2. Efecto del número de ciclos en la obtención de AGL por lipasa inmovilizada 10%; 36 h, 35°C y 250 rpm.

Finalmente, tras obtener los AGL de ACU por hidrólisis con la lipasa Lipex®, soportada en Lewatit® VP OC 1600 y utilizando agua como disolvente, se procedió a la esterificación de los AGL, obteniendo rendimiento global de obtención de biodiesel del 96.3%.

Cuando se realizó la reacción en un solo paso, usando la enzima inmovilizada, el rendimiento fue del 70.2%.

La estructura del biodiesel se verificó mediante RMN de ^{1}H y ^{13}C y se realizaron las pruebas de determinación de las propiedades físicas que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Principales propiedades combustibles del diésel comercial y del biodiésel a partir del ACU.

Propiedades del combustible	Diesel	Biodiesel
Fórmula molecular	C_{12}-C_{25}	C_{12}-C_{22}
Relación estequiométrica aire/combustible	14.7	12.5
Poder calorífico inferior (MJ kg^{-1})	45.0	40.3
Densidad a 40°C (g mL^{-1})	0.803	0.878
Viscocidad cinemática a 40°C (mm^2 s^{-1})	2.40	4.29
número de cetano	52	54.9
Contenido de oxigeno (%)	0	11

La densidad del biodiesel 0.878 g/mL a 40 °C, es un valor adecuado de acuerdo con las especificaciones estándar de biodiesel ASTM D6751. El valor de viscosidad a 20°C es de 6.87 mm^2/s^{-1} y disminuye al aumentar la temperatura; y aunque el poder calorífico inferior se encuentra un 10.4% por debajo del gasóleo, el valor es superior al de otros biodiesel cuyo valor promedio es de 38 MJ/kg.

Análisis económico de la producción de biodiesel

Se realizó el estimado de costo de producción de un litro de biodiesel, a escala de laboratorio para cada enzima, con base en los costos de la materia prima y los reactivos. Considerando un rendimiento global de obtención de biodiesel del 56.8 a 95.3%, dependiendo de la enzima.

El costo estimado de producción de biodiesel en las condiciones descritas es de 7.76-51.2 USD·L^{-1}, dependiendo de la enzima. Si bien este precio es superior a los reportados por otros autores. Sin embargo, Lipex® 100L soportado sobre Lewatit® VP OC 1600 puede reciclarse cinco veces en la producción de biodiesel. Por lo tanto, el costo de producción de biodiesel podría disminuir a 3.51 USD·L^{-1}.

Los resultados son prometedores. Estudios previos muestran que una escala demasiado pequeña a menudo hace que el costo de producción de biodiesel sea demasiado alto para que las producciones sean viables. Por esta razón, será necesario el proceso y buscar un soporte más que incremente aún más la vida útil de la enzima y convertir este proceso enzimático de biodiesel en un proyecto industrial realmente viable.

3. CONCLUSIONES

Se propone una síntesis enzimática de biodiesel en un proceso de dos pasos, económicamente viable ya que el costo de producción a escala de laboratorio es de aproximadamente 3.51 USD·L^{-1}.

Lipex® 100L mostró la mayor actividad en la hidrólisis de ACU para obtener AGL. Esta enzima fue soportada sobre Lewatit® VP OC 1600, obteniendo un rendimiento de biodiesel del 96.3 % (m/m).

Las características físicas del biodiesel obtenido no tienen diferencias significativas con el diésel, lo que significa que tiene las propiedades combustibles adecuadas.

En resumen, este estudio documenta la posibilidad de utilizar Lipex® 100L para una producción industrial viable de biodiesel.

4. REFERENCIAS

238. Macías-Alonso, M.; Hernández-Soto, R.; Carrera-Rodríguez, M.; Salazar-Hernández, C.; Mendoza-Miranda, J.M.; Villegas-Alcaraz, J.F.; González-Marrero, J. *RSC Adv*., **2022**, x, 1-7. DOI: 10.1039/x0xx00000x

Adiciones de Michael de cetoamidas mediante organocatálisis

Karla D. Torres Muñoz, Marcos Hernández Rodríguez

Circuito exterior s/n Circuito de la Investigación Científica, C.U., 04510 Ciudad de México, CDMX, denissetm@comunidad.unam.mx, marcoshr@unam.mx

Palabras clave: *organocatálisis, adiciones de Michael, lactama*

1. INTRODUCCIÓN

La organocatálisis es el uso de moléculas orgánicas pequeñas para incrementar la rapidez de las transformaciones orgánicas. Esta área es relativamente nueva y popular dentro de la síntesis de moléculas quirales.[1] Una clase de organocatalizadores que han resultado muy versátiles son los organocatalizadores bifuncionales. Estos sistemas activan de manera simultánea al nucleófilo y al electrófilo, lo cual genera una mayor reactividad y selectividad en la reacción promovida.[2] En ellos se activa un electrófilo por enlace de hidrógeno, el cual disminuye el LUMO, mientras que el nucleófilo se desprotona por la acción de una base de Brønsted (Figura 1).

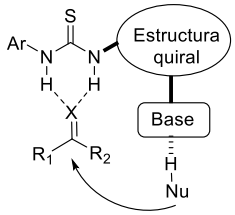


Figura 1. Activación dual del electrófilo y del nucleófilo.

Takemoto publicó los primeros organocatalizadores bifuncionales basados en tiourea para promover reacciones de adición nucleofílica.[3] Los catalizadores incorporan otro donador de enlace de hidrógeno que se conoce como escuaramida. los primeros dos desarrollados por Rawal donde incorpora alcaloides derivados de la *Cinchona*[4] y el último propuesto por nuestro grupo de investigación. Las escuaramidas difieren de las tioureas en que sus valores de pK_a son menores, lo que les confiere una mayor acidez y a su vez su capacidad para donar enlaces de hidrógeno.[5] En nuestro grupo de investigación se han realizado adiciones de Michael promovidas por organocatalizadores, como ejemplo se observa en la Figura 2a la adición del cetoéster **1** al nitroestireno **2** para obtener el compuesto **3** con buen rendimiento y estereoselectvidiad,[6] o mediante catálisis enamina-enlace de hidrógeno la adición de isobutiraldehído **5** a la maleimida **6** para obtener el compuesto **7**, la cual ocurre con alto rendimiento y enantioselectividad (Figura 2b).[7]

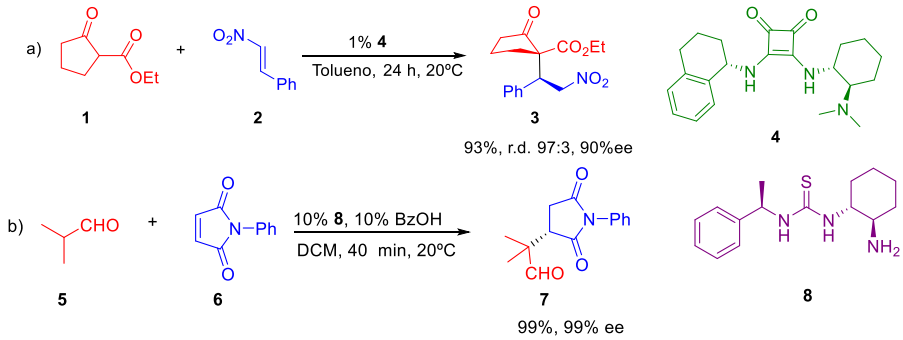


Figura 2. Adiciones de Michael catalizadas por organocatalizadores bifuncionales.

En este trabajo de investigación se pretende sintetizar lactamas espirocíclicas, como se observa en el esquema general de la Figura 3, donde se muestra que se utilizarán cetoamidas como dinucleófilos por carbono y nitrógeno, las cuales reaccionarán promovidas por organocatálisis con diversos dielectrófilos.

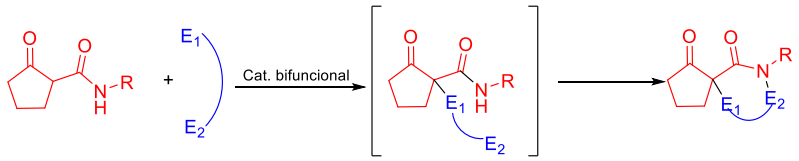


Figura 3. Esquema general de la síntesis de espirolactamas a partir de cetoamidas y diferentes dielectrófilos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se sintetizó la tiourea de Takemoto de manera racémica (**11a**) y el enantiómero *R,R* (**11b**) mediante la adición del isotiocianato **10** a la diamina **9a** y **9b** respectivamente como se observa en la Figura 4.

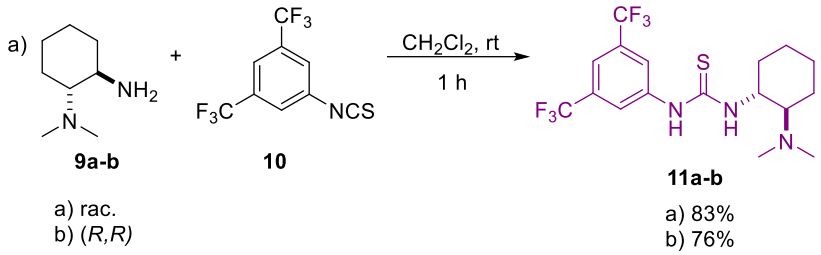


Figura 4. a) Reacción para obtención de tioureas.

Síntesis de nucleófilos

Los nucleófilos que se utilizaron para las adiciones Michael se realizaron mediante una amonólisis de ésteres (Figura 5), utilizando el cetoester **12** y diferentes aminas primarias (**13a-c**). Se obtuvieron las cetoamidas **14a-c**.

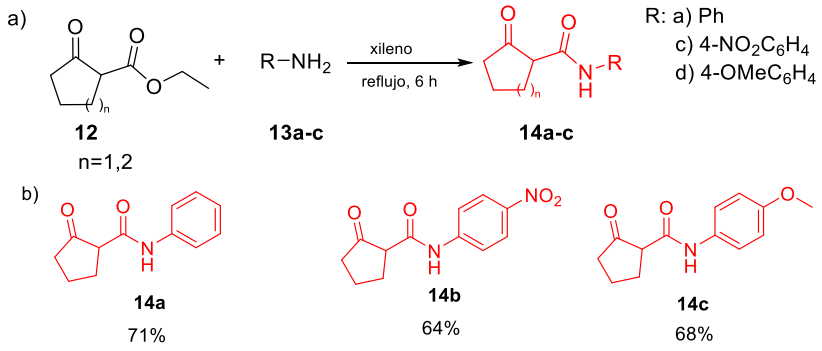


Figura 5. a) Amonólisis del cetoester **17** para la obtención de las cetoamidas **19**. **b)** Cetoamidas obtenidas.

Síntesis de electrófilos

Para las reacciones de adición se utilizaron como electrófilos derivados del nitroestireno **15**. El nitroalqueno halogenado **16** se generó mediante una halogenación del alqueno **15**, como se observa en la Figura 6.

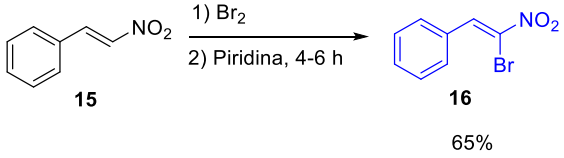


Figura 6. a) Halogenación del nitroalqueno para la generación de **21**.

El electrófilo **18** se sintetizó a partir de una reacción de Baylis-Hillman y posterior a esto, una acetilación (Figura 7).

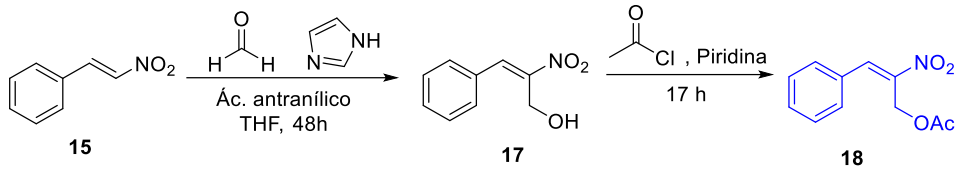


Figura 7. a) Síntesis y acetilación del aducto de Baylis-Hillman.

Adiciones Michael

En la Figura 8 se muestra la reacción entre el dinucleófilo **14a** y el nitroalqueno halogenado **16,** en donde se pretende formar una lactama espirocíclica por medio de una cascada organocatalítica. Sin embargo, sólo se llegó a la adición de Michael, la cual es la primera reacción de la cascada.

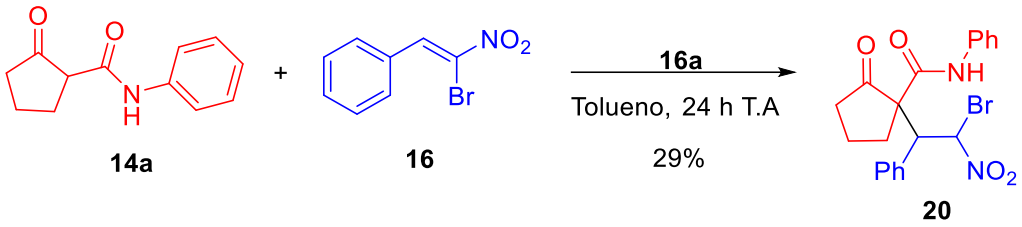


Figura 8. Reacción de la cetoamida **14a** con el nitroalqueno halogenado **16**.

En la Figura 9 se observa la reacción entre el dinucleófilo **14a** y el electrófilo **18**, en donde, como en la reacción anterior, se pretendía formar una lactama espirocíclica por medio de una cascada organocatalítica. Sin embargo, en este caso también únicamente se llegó a la adición de Michael.

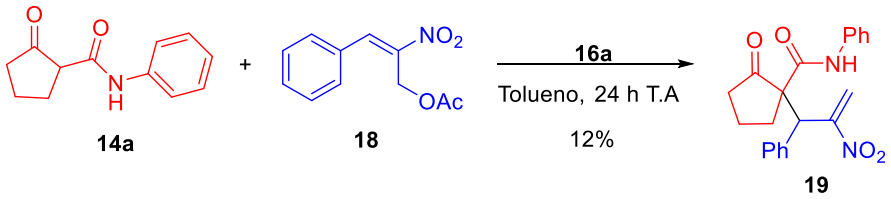


Figura 9. Reacción de la cetoamida **14a** con el aducto de Baylis-Hillman acetilado **18**.

3. CONCLUSIONES

En este proyecto se pretende sintetizar compuestos espirocíclicos utilizando organocatalizadores, y aunque hasta ahorita únicamente se han obtenido las adiciones de Michael, son las primeras reacciones que se llevan a cabo. Posterior a esto se realizarán las reacciones con diversos organocatalizadores bifuncionales (tioureas y escuaramidas) para lograr sintetizar los compuestos espirocíclicos objetivo.

4. REFERENCIAS

239. MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455* (7211), 304–308.
240. Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (21), 6766–6769.
241. Takemoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58* (5), 593–601.
242. Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (44), 14416–14417.
243. Chauhan, P.; Mahajan, S.; Kaya, U.; Hack, D.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (2–3), 253–281.
244. Vazquez-Chavez, J.; Luna-Morales, S.; Cruz-Aguilar, D. A.; Díaz-Salazar, H.; Vallejo Narváez, W. E.; Silva-Gutiérrez, R. S.; Hernández-Ortega, S.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (47), 10045–10051.
245. Díaz-Salazar, H.; Jiménez, E. I.; Vallejo Narváez, W. E.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8* (13), 3217–3227.

Reacción en cascada Michael/Conia-eno/SN2 para la obtención de indenos fusionados a dihidrofuranos con presencia de diversos sustituyentes aromáticos.

Juan Carlos Rodríguez-Colín, Marcos Hernández-Rodríguez

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, Coyoacán C.P. 04510, Cd. Mx. México.
juancarlosrodriguezcolin@gmail.com

Palabras clave: *Reacción en cascada, reacción Michael/Conia-eno/S_N2, indenos, dihidrofuranos, heterociclos.*

1. INTRODUCCIÓN

Los furanos son anillos incorporados en muchos productos naturales[1]. Los análogos saturados tetrahidrofuranos y dihidrofuranos también tienen muchas propiedades biológicas. En particular hidrofuranos como la hiperlactona sí tienen efectos anti-VIH[2]. Otro tipo de estructura común en en moléculas biológicamente activas son los indenos como el Sulindac que ha mostrado actividad antitumoral y antiinflamatoria[3]. la combinación de ambas estructuras estaba también presente en la Strigolactona GR_{24}, una fitohormona involucrada en muchos aspectos en el crecimiento de plantas y su interacción con organismos simbióticos o parasitarios[4]. (**Figura 1.)**

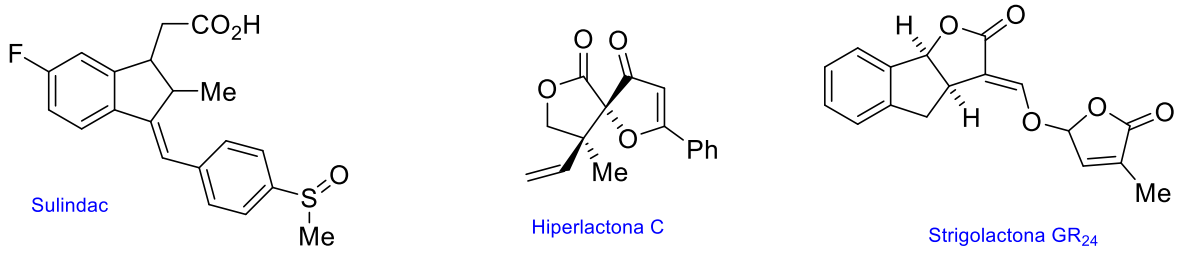
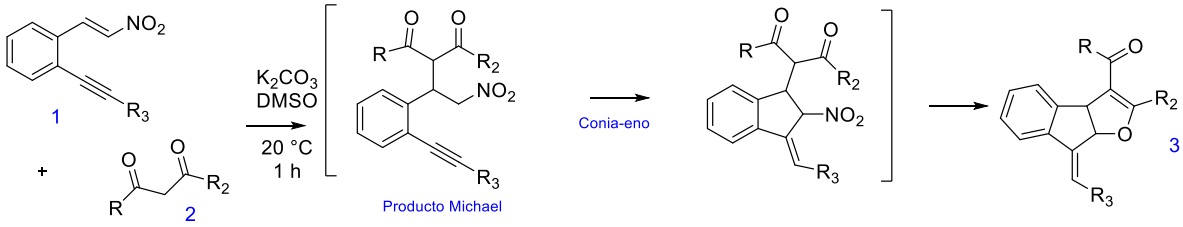


Figura 1. Indeno, dihidrofurano e indenos fusionados a dihidrofuranos con actividad biológica.

Recientemente, en el grupo de Hernández-Rodríguez se desarrolló una nueva metodología para obtener indenos fusionados a dihidrofuranos mediante una reacción en cascada Michael/Conia-eno/S_N2[5]. En esta reacción se aprovecha la naturaleza química del grupo nitro, primero como un grupo electroatractor para el alqueno en la adición de Michael, luego como nucleófilo en la reacción conia-eno para formar el indeno y por último como grupo saliente en una S_N2 intramolecular para formar la parte del dihidrofurano. (**Esquema 1**).

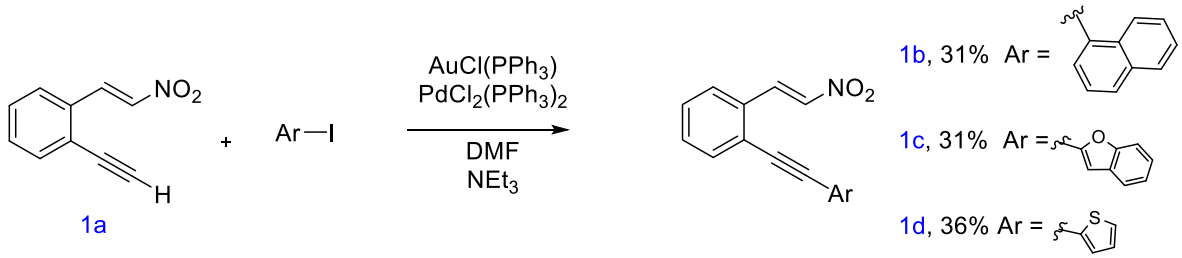


Esquema 1. Reacción en cascada Michael/Conia-eno/S_N2 para la obtención de indenos fusionados a dihidrofuranos

En el presente trabajo se amplió el alcance de esta metodología al obtener una serie de compuesto que incluyen algunos heterociclos como sustituyentes sobre la estructura **3**.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para incorporar heterociclos y anillos aromáticos sobre la estructura del compuesto **3** se optó por modificar la materia prima **1** mediante el acoplamiento de yoduros de estos ciclos con el alquino terminal **1a** catalizado por $AuCl(PPh_3)$ y $PdCl_2(PPh_3)_2$ en DMF (**Esquema 2**).



Esquema 2. Obtención de materia prima con un sustituyente aromático para la reacción en cascada

El uso de estos aceptores de Michael con acetoacetato de metilo (**2a**) y K_2CO_3 como base en DMSO para llevar a cabo la reacción en cascada descrita en el **Esquema 1.** dio como resultado la serie de compuestos mostrados en la **Figura 2** con rendimientos de buenos a moderados.

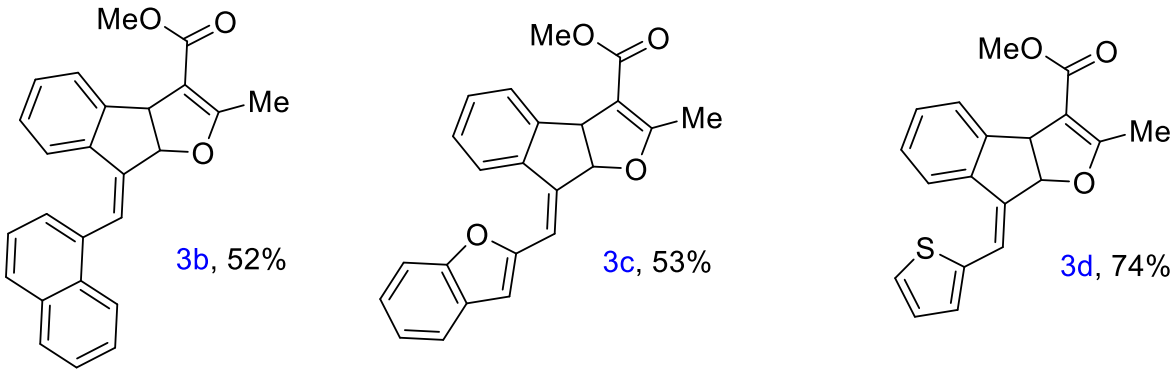
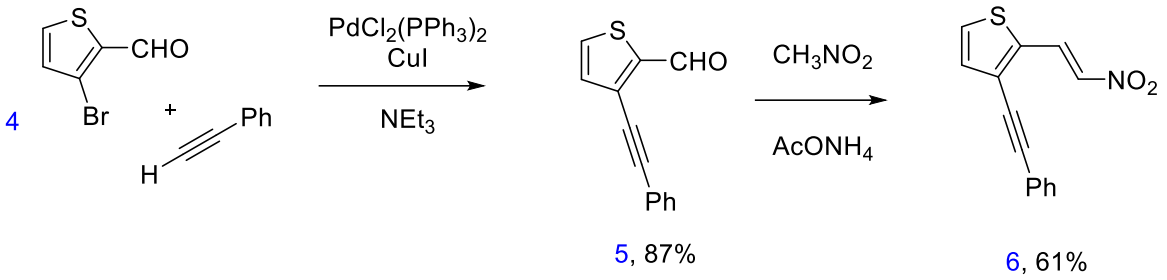


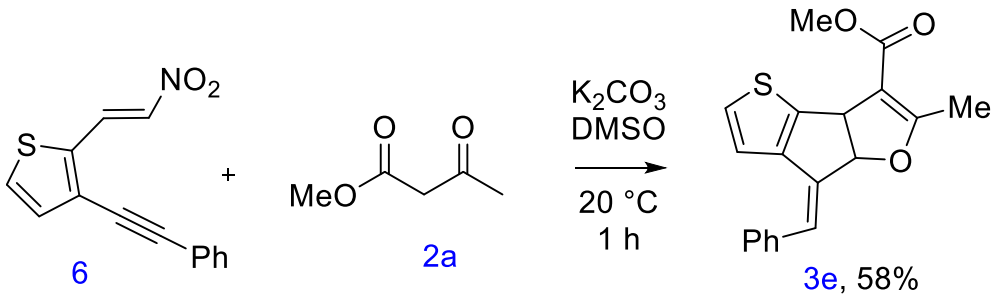
Figura 2. Nuevos compuestos obtenidos mediante la reacción en cascada y sus respectivos rendimientos.

Con el fin de dar diversidad a los anillos fusionados que se presentan en los compuestos productos de la reacción en cascada se decidió utilizar una variante de la materia prima **1** sustituyendo el anillo de benceno por uno de tiofeno en **6**. Para preparar esta materia prima se partió del 3-bromotiofeno-2-carbaldehído (**4**)**,** primero con un acoplamiento tipo Sonogashira para introducir la parte del alqueno sobre el bromo y dar el compuesto **5;** para después con una reacción de Henry formar la parte del nitroalqueno (**Esquema 3**).



Esquema 3. Obtención del electrófilo 6

Las condiciones para la reacción en cascada mostraron nuevamente buenos resultados para este electrófilo (**Esquema 4**).



Esquema 3. Producto de la reacción en cascada partiendo de un núcleo de tiofeno.

3. CONCLUSIONES

La metodología de la reacción en cascada Michael/Conia-eno/S_N2 desarrollada probó ser altamente eficiente a la hora de obtener compuestos que contengan anillos aromáticos en su estructura ya sea dentro del sistema de anillos fusionados o de manera exocíclica a éste; por lo que es una herramienta valiosa en la obtención de compuestos con posible actividad biológica.

4. REFERENCIAS

246. Boto, A.; Alvarez, L. *Furan and Its derivatives. In Heterocycles in Natural Product Synthesis;* Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, S. K. Eds.; **2011**, John Wiley & Sons. p. 97-152
247. Koike, T.; Takai, T.; Hoashi, Y.; Nakayama, M.; Kosugi, Y.; Nakashima, M.; Yoshikubo, S.; Hirai, K.; Uchikawa, O. *J. Med. Chem.* **2011**, 54 (12), 4207–4218.
248. Prasher, P.; Sharma*, M. Medicinal Chemistry of Indane and Its Analogues: A Mini Review. ChemistrySelect* **2021**, 6 (11), 2658–2677.
249. Ge, Y.; Chen, X.; Dong, Y.; Wang, H. N.; Li, Y.; Chen, G. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19 (33), 7141–7146.
250. Díaz-Salazar, H. *Estudio de organocatalizadores bifuncionales con grupos bencílicos y su aplicación en la síntesis de carbociclos de 5 miembros por reacciones secuenciales.* UNAM, Ciudad de México, **2021** p.72-135

Síntesis de quinolinas como posibles agentes inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa

Julia D. Lara Vázquez, Pablo C. Silva Palacios, Víctor Gómez Calvario, Jacqueline Jiménez Hernández, Ailed V. Arenas González, David M. Aparicio Solano Jorge R. Juárez Posadas

[a]Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 72570.
[b]Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de las Américas Puebla.
[c]Centro de Química, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 72570 Puebla, Pue., México.

Email: julia.lara@alumno.buap.mx

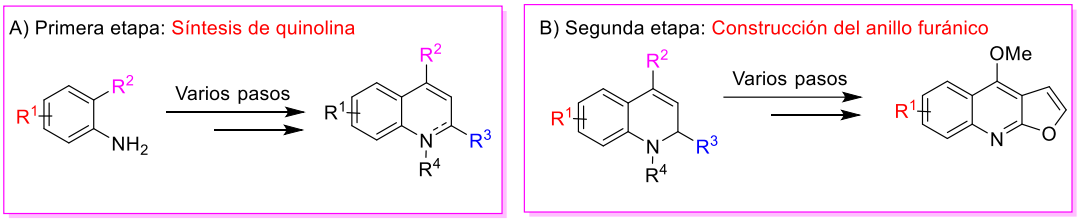
Palabras clave: *Alzheimer, alcaloides, inhibidores de acetilcolinesterasa*

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad del Alzheimer es un desorden neurodegenerativo que provoca pérdida de memoria y trastornos en los procesos cognitivos.[1] Esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1906 por el psiquiatra y neurólogo alemán Alois Alzheimer, observando que las personas que la padecían mostraban deterioro progresivo de la memoria, alucinaciones, delirios, trastornos sociales y de comportamiento, entre otras afecciones.[2] Se ha asociado como principales causas de esta enfermedad un decremento en los niveles del neurotransmisor acetilcolina (ACh), la aparición de NFTs (*NeuroFibrillary Tangles*) en la proteína tau y la acumulación y precipitación extracelular del péptido β-amiloide en las placas seniles. Compuestos que inhiben a la enzima acetilcolinesterasa (AChEI) han mostrado relevancia médica, existiendo una gran diversidad estructural química. Sin embargo, destacan por su importancia aquellos de tipo alcaloide.[3] Por lo anterior, Es necesario seguir desarrollando nuevas rutas sintéticas que conduzcan a la obtención de nuevos AChEI.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

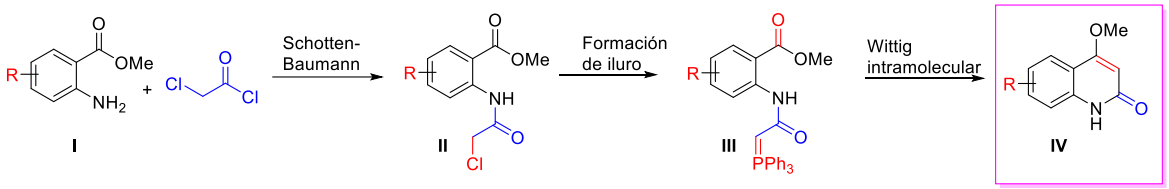
Los alcaloides de tipo furoquinolina y quinolina juegan un papel importante en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer, ya que estos actúan como agentes inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (AChEIs). Por lo tanto, es necesario seguir desarrollando estrategias sintéticas para su obtención. En este trabajo se presenta una estrategia de síntesis en dos etapas: A) la construcción del núcleo quinolina diversamente funcionalizado. B) la construcción del anillo furánico sobre el núcleo de quinolina (Esquema 1).



Esquema 1. A) la construcción del núcleo quinolina diversamente funcionalizado. B) la construcción del anillo furánico sobre el núcleo de quinolina.

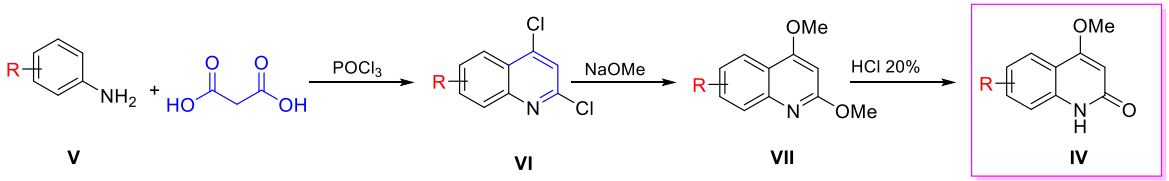
De acuerdo con la metodología planteada, un intermediario clave en la síntesis de los diversos alcaloides funcionalizados que actúen como AChEIs, es aquel que contienen los sistemas 4-metoxiquinolin-2-ona (**IV**, Esquema 2). Por lo tanto, se llevaron a cabo dos estrategias sintéticas, que condujeron a este importante intermediario.

La primera estrategia (Esquema 2) se inició al hacer reaccionar derivados aminobenzoatos diversamente funcionalizados (**I**) con cloruro de cloroacetilo a través de una reacción tipo Schotten-Baumann, obteniéndose la acetamida (**II**). Posteriormente, a partir de la acetamida **II** se generó el iluro de fósforo **III,** como intermediario clave para llevar a cabo la formación de la 4-metoxiquinolin-2-ona (**IV**) a través de una reacción de Wittig intramolecular.



Esquema 2. Obtención del intermediario 4-metoxiquinolin-2-ona (**IV**) a partir de derivados aminobenzoatos.

De la misma manera que en el esquema 2, se desarrolló la segunda estrategia de síntesis para la obtención del intermediario **IV** (Esquema 3). Inicialmente, se hicieron reaccionar los derivados de anilina (**V**) con ácido malónico en presencia de $POCl_3$, obteniéndose el intermediario 2,4-dicloroquinolina (**VI**), el cual al ser tratado con metóxido de sodio en metanol generó la 2,4-dimetoxiquinolina (**VII**). Finalmente, el tratamiento de **VII** con una solución de HCl al 20% a reflujo generó el intermediario 4-metoxiquinolin-2-ona (**IV**).



Esquema 3. Obtención del intermediario 4-metoxiquinolin-2-ona (**IV**) a partir de derivados de anilina.

2. CONCLUSIONES

En conclusión, en este trabajo se presenta un avance importante de la síntesis de la 4-metoxiquinolin-2-ona, intermediario clave en la síntesis de alcaloides diversamente funcionalizados con potencial efecto inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa, que podrían ser utilizados en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer.

3. REFERENCIAS

1. Adewusi, E. A.; Steenkamp, V. *Asian Pac. J. Trop. Med.* **2011**, *4*, 829–835.
2. Jellinger, K. A. *J. Neural Transm.* **2006**, *113*, 1603–1623.
3. Gozes, I. *Trends Neurosci.* **2001**, *24*, 700–705.

Evaluación *in silico* de morfolinas derivadas de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol como potenciales agentes antiproliferativos

Pablo Silva Palacios, Ma. Fernanda Martínez Hernández, Ailed Arenas, González, Víctor Gómez Calvario, Jacqueline Jiménez Hernández, Laura Orea Flores, Jorge Juárez Posadas

[a]Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
[b]Facultad de Ciencias Biológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
[c]Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de las Américas Puebla
[d]Centro de Química, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Email: pablo.silvap@alumno.buap.mx

Palabras clave: *Docking molecular, morfolinas*

1. INTRODUCCIÓN

Las morfolinas C2-sustituidas son núcleos estructurales importantes, presentes en muchos compuestos naturales o sintéticos que exhiben interesantes actividades biológicas.[1] Por ejemplo, la (*R*)-2-bencilmorfolina, es un potente fármaco supresor del apetito, demostrando también ser útil en el tratamiento de la diabetes y los trastornos cognitivos.[2] Por otro lado, la ML398 es un potente y selectivo receptor de antagonista de dopamina (D4R), mostrando actividad (*in vivo*) para revertir la hiperlocomoción inducida por la cocaína (Figura 1).[3] Curiosamente, los estudios en las actividades biológicas de la (*R*)-2-bencilmorfolina y la ML398 han demostrado que los (*R*)-enantiómeros son los isómeros más activos.

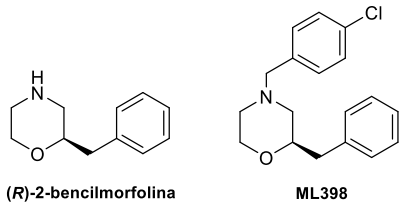
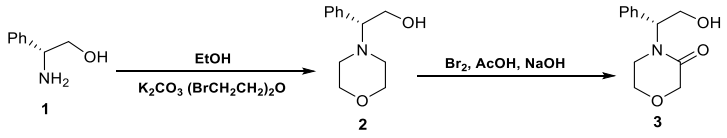


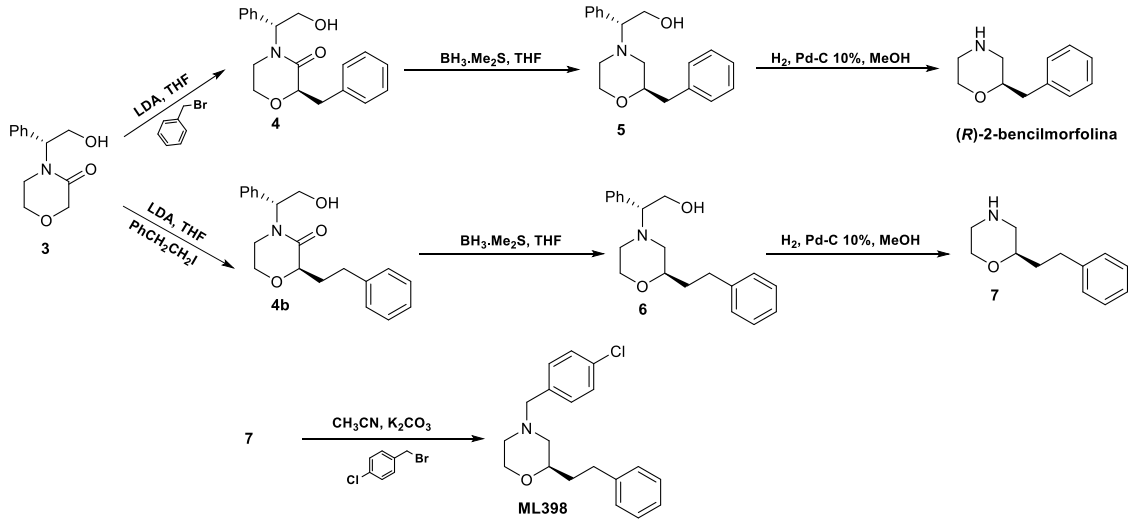
Figura 1. Estructuras de la (*R*)-2-bencilmorfolina y la ML398.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se muestra en el esquema 1, el compuesto **3** se preparó a partir del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol en dos etapas. El primer paso, es la reacción de ciclocondensación de **1** con 2-bromo etil éter en etanol a 80 ºC, para generar a la morfolina **2**. Posteriormente, se lleva a cabo la oxidación endocíclica de **2** en presencia de bromo y ácido acético para obtener a la morfolin-3-ona **3**. Siendo esta ultima el intermediario clave para obtener los fármacos (*R*)-2-Bencilmorfolina y ML398 (Esquema 2).[4]



Esquema 1. Síntesis del compuesto **3**.



Esquema 2. Síntesis de la (*R*)-2-bencilmorfolina y de la ML398.

Con la finalidad de predecir las posibles actividades de los compuestos que se muestran en el esquema 2, se realizó el estudio de su actividad biológica utilizando el programa computacional PASS. A continuación, se muestran las probabilidades de actividad biológica obtenidas por medio de PASS, en las cuales se observa la probabilidad de actividad (Pa) e inactividad (Pi). Valores de Pa>0.7 indican buena probabilidad de mostrar actividad biológica experimental, valores de Pa en un rango de 0.5 - 0.7 indican una mediana probabilidad, por lo tanto, valores de Pa<0.5 indican baja probabilidad (Tabla 1).

Tabla 1. Predicción de la actividad biológica utilizando el programa PASS

Ligando	**Actividad Biológica**							
	Tratamiento de trastornos fóbicos		Inhibidor de la manotetraosa		Inhibidor de carboxipeptidasa		Inhibidor del glioxilato reductasa	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
3	0.882	0.009	0.640	0.036	0.904	0.003	0.706	0.005
4	0.726	0.064	0.769	0.018	0.871	0.004	0.512	0.025
4b	0.688	0.081	0.757	0.020	0.515	0.038	0.574	0.016
5	0.764	0.048	0.779	0.017	0.755	0.020		
(*R*)-2-bencilmorfolina	0.815	0.028	0.755	0.02	0.875	0.04	0.804	0.003
6	0.731	0.062	0.767	0.018	0.565	0.030	0.706	0.005
7	0.790	0.037	0.739	0.022	0.739	0.022		
ML398	0.846	0.018	0.540	0.057			0.537	0.021

Pa: probabilidad de actividad, Pi: probabilidad de inactividad

Los resultados presentados únicamente son predictivos, por lo que pueden llegar a variar en diferentes modelos *in vitro* e *in vivo*.

A continuación, a manera de ejemplo, se muestran los diagramas de interacción 2D de los compuestos **(*R*)-2-bencilmorfolina** y **ML398** en donde se predijeron sus valores de energía de acoplamiento (ΔG) en Kcal/mol. Para lo cual, se usó la proteína **5WIV** descargada del *Protein Data Bank*. El software MOE, proporcionó valores de acoplamiento de energía de cada compuesto que es una manera de predecir qué tan favorable es la interacción entre la enzima y el ligando. Por lo tanto, a menores valores de acoplamiento (menor energía) indicando una mejor interacción, (Figura 2 y 3).

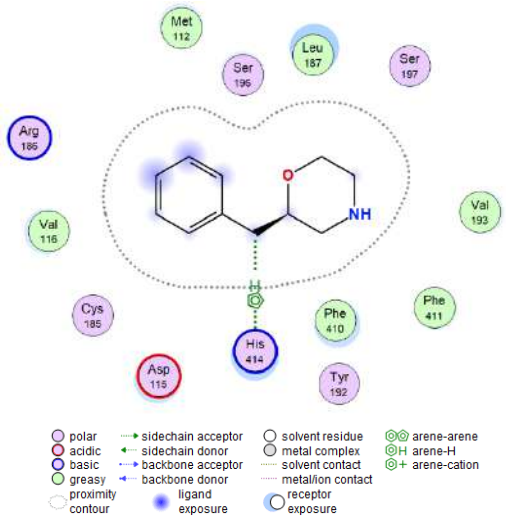


Figura 2. Visualización de dos dimensiones de diferentes conformaciones espaciales del compuesto **(*R*)-2-bencilmorfolina** en el sitio activo.

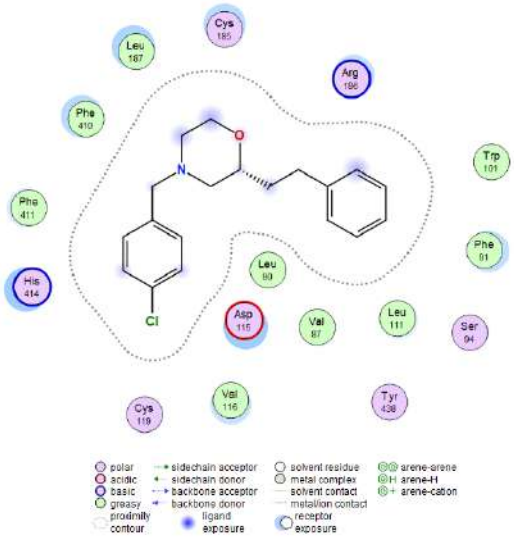


Figura 3. Visualización de dos dimensiones de diferentes conformaciones espaciales del compuesto **ML398** en el sitio activo.

3. CONCLUSIONES

Las predicciones de actividad biológica *in silico* de los compuestos del esquema 2, evaluados por medio del software MOE revelaron posibles actividades relacionadas a cáncer. El ensayo de acoplamiento molecular mostró que los compuestos **(*R*)-2-bencilmorfolina** y **ML398** son los que obtienen mejores valores de acoplamiento de energía.

4. REFERENCIAS

1. Wijtmans, R.; Vink, M. K. S.; Schoemaker, H. E.; van Delft, F. L.; Blaauw, R. H. *Synthesis.* **2004**, 641.
2. Brown, G.R.; Forster, G.; Foubister, A.J.; Stribling, D. *J Pharm Pharmacol* **1990**, *42*, 797-799.
3. Berry, C.B.; Bubser, M.; Jones, C.K.; Hayes, J.P.; Wepy, J.A.; Locuson, C.; Daniels, J.S.; Lindsley, C.W.; Hopkins, C.R. *ACS Med Chem Lett* **2014**, *5*, 1060-1064.
4. Torres, S.; Velasco, M.; Gallegos-Rojas, J.A.; Bernès, S.; Orea, M.L.; Terán, J.L.; Huelgas, G.; Gómez-Calvario, V.; Juárez, J.R. *J. Heterocyclic Chem.* **2019**, *56*, 2677-2682.

Síntesis de derivados de piranocumarinas y piranoquinolonas por cascada Michael-ciclación

Dr. Marcos Hernández Rodríguez

Q. Carlos Miguel Contreras Hernández

Instituto de Química, UNAM
Circuito exterior s/n Circuito de la, Investigación Científica, C.U., 04510 Ciudad de México, CDMX
marcoshr@unam.mx
cmcontreras97@gmail.com

Palabras clave: *PTC, piranocumarinas, piranoquinolonas, química verde*

1. INTRODUCCIÓN

Los sistemas de piranocumarinas y piranoquinolonas son abundantes en la naturaleza y constituyen bloques de construcción en múltiples productos naturales presentes en el reino vegetal.[1]

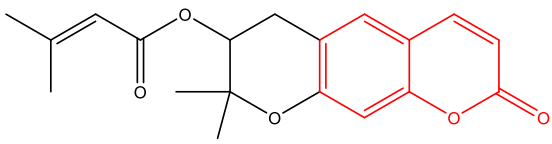


Figura 1. Estructura del Moxifloxacino

Poseen múltiples e importantes propiedades biológicas tales como antimalárica, antisépticas, antihipertensivas y antivirales **(Figura 1 y 2)**. De igual manera, su uso en la química sintética es ampliamente reconocido y abordado para el desarrollo de diversos sistemas policíclicos. [2]

Por otro lado, el uso de medios de reacción acuosos como alternativa a disolventes perjudiciales para la salud y el medio ambiente junto con catalizadores de transferencia de fase (PTC) permite ampliar el repertorio de rutas sintéticas, así como facilitar los work-ups ya que regularmente filtraciones y recristalizaciones son las rutas de purificación necesarias para este tipo de reacciones.

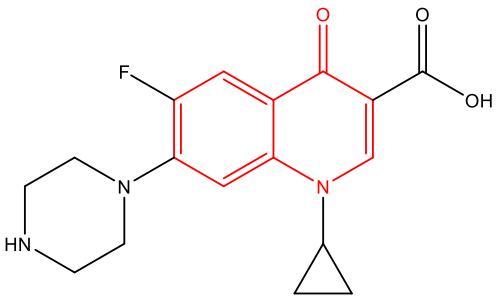
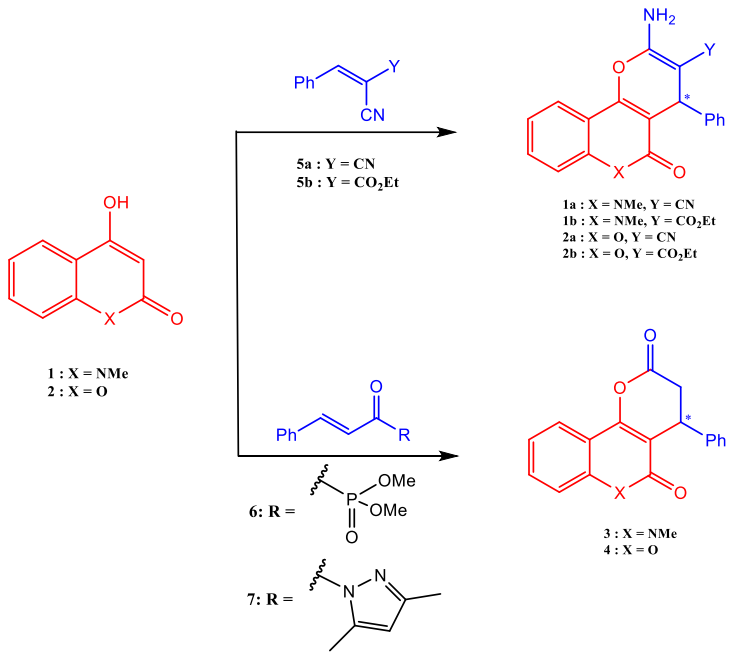


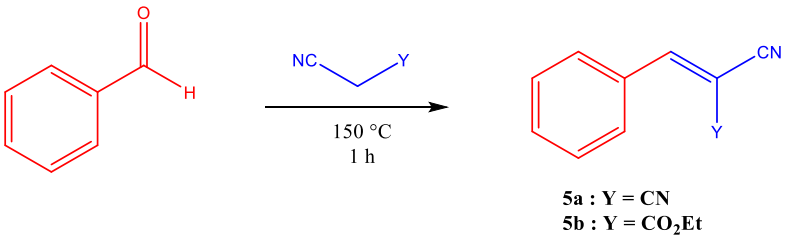
Figura 2. Estructura del Moxifloxacino

En este trabajo, se realizó la síntesis de los compuestos **1a, 1b, 2a, 2b, 3 y 4** a través de una secuencia Michael-ciclación utilizando como nucleófilos a **1** y **2** frente a los electrófilos **5a, 5b, 6 y 7** ilustrados en el Esquema.



Esquema 1. Productos de la cascada Michael-ciclación

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

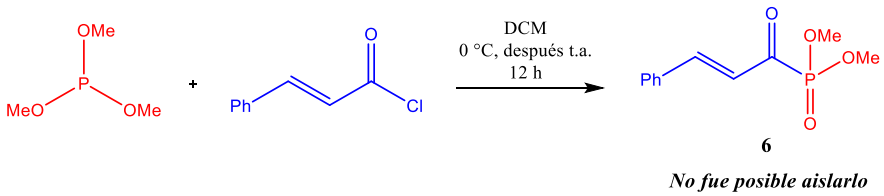


Esquema 2. Obtención de las materias primas mediante la reacción de Knoevenagel

Compuesto	Rendimiento %
5a	50 - 55
5b	60 - 70

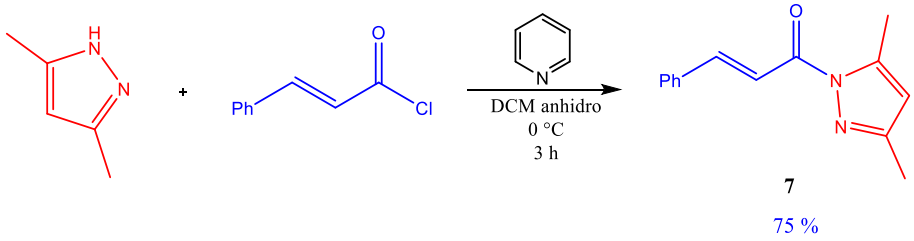
Tabla 1. Rendimientos para la condensación de Knoevenagel sin disolvente

La condensación de Knoevenagel procedió sin problemas y las purificaciones resultaron sencillas. El producto **5a** se obtuvo al precipitarlo sobre hexano y el **5b** se purificó por cromatografía en columna flash con una mezcla de Hex/AcOEt 80:20. El espectro de RMN de hidrógeno muestra un solo protón vinílico en el aducto **3b**, descartando la formación del producto Z.



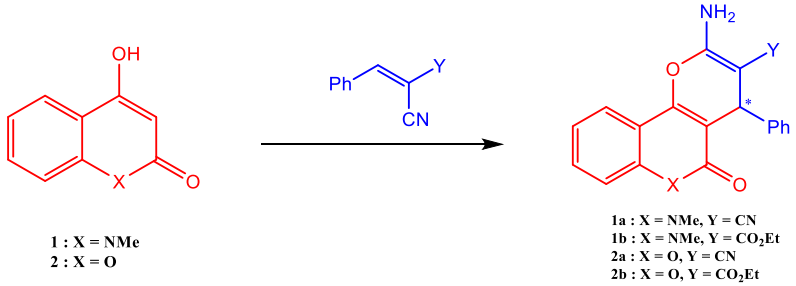
Esquema 3. Obtención del electrófilo derivado del pirazol

Se intentó preparar el cetofosfonato **6** sin éxito, ya que en el par de ocasiones que se trabajó no pudo aislarse. Se cree que se descompone fácilmente a la hora de intentar purificarlo por cromatografía y que es menester utilizar el disolvente seco.



Esquema 4. Obtención del electrófilo derivado del pirazol

Debido a los problemas presentados con el cetofosfonato se procedió a encontrar un nuevo electrófilo, por lo que se propuso y se llevó a cabo la síntesis del derivado de pirazol **7** que aún será probado en la Michael-ciclación.



Esquema 1. Obtención de las piranocumarinas y piranoquinolonas

	Rendimiento para las diferentes condiciones (%)		
Compuesto	**A**	**B**	**C**
1a	48	49	-
1b	40	43	-
2a	0	0	58
2b	-	-	43

Tabla 2. ***A)*** *DCE (0.3 M), NEt_3 (0.1 eq), $NaBF_4$ (3 eq), 25 °C, 1 h;* ***B)*** *DMSO (0.3 M), K_2CO_3 (3 eq), 25 °C, 1 h;* ***C)*** *H_2O (0.2 M), TBAB (0.1 eq), 80 °C, 2.5 h*

Los productos **1a** y **1b** fueron complicados de purificar por cromatografía a pesar de que poseían factores de retención muy distintos a los heterocíclicos precursores. Es probable que exista alguna interacción que promueva que eluyeran de manera muy similar. Debido a esta situación, los productos **2a** y **2b** se sintetizaron mediante otra metodología basada en un catalizador de transferencia de fase, en este caso el bromuro de tetrabutilamonio (TBAB). Su purificación requirió una filtración, seguido de una recristalización y en algún caso requirió cromatografía sin presentar las complicaciones de la metodología anterior.

3. CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de la mayoría de los derivados de piranocumarinas y piranoquinolonas esperados, así como la aplicación de una metodología basada en un medio de reacción acuoso. El estudio de la síntesis asimétrica de estos compuestos es el siguiente paso para la continuación de este trabajo así como la obtención de los derivados de pirazol y cetofosfonato.

4. REFERENCIAS

251. Sarma, R., Sarmah, M. M., Lekhok, K. C., & Prajapati, D. *Synlett*, **2010,** *19*, 2847-2852
252. Asghari, S., Ramezani, S., & Mohseni, M. *Chinese Chemical Letters*, **2014**, *25*(3), 431-434.

Síntesis de 1,2-dihidronaftalenos quirales por una secuencia Michael-hidroarilación

Alan Zoe Rodríguez Medina, Ismael J. Arroyo-Córdoba, Marcos Hernández Rodríguez*

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México
Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, C. P. 04510, Cd. Mx., México.
Tel.+52(55)56224402, e-mail

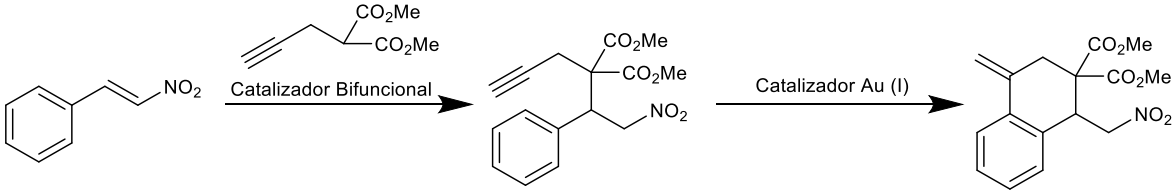
Palabras clave: *Catálisis bifuncional, reacción Michael, hidroarilación.*

1. INTRODUCCIÓN

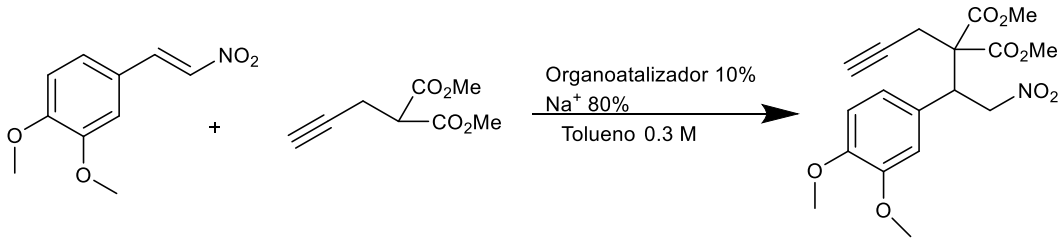
La adición Michael de varios nucleófilos a nitroalquenos ha probado ser una conveniente fuente de bloques de construcción y sintones valiosos, los cuales pueden derivar de compuestos de interés sintéticos en el área farmaceútico, como la síntesis de la pregabalina.[1]
Los alquinos son iinertes a catalizadores bifuncionales, pero se pueden activar con oro para que actúen como electrófilos y formen ciclos en presencia de nucleófilos.[2]
Utilizando un organocatalizador bifuncional previamente sintetizado por el equipo de trabajo se propuso realizar un nuevo protocolo para obtener 1-2-dihidronaftalenos quirales mediante la adición de propargil malonato a β-nitroestirenos, para posteriormente activar al alquino con un catalizador de oro para realizar la hidroarilación del triple enlace y obtener el producto biciclo deseado.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se planteó un proceso de dos pasos para obtener anillos quirales de seis miembros. En un primer paso realizó la adición Michael de malonatos a β-nitroestirenos promovidas por un organocatalizador bifuncional, seguido de una hidroarilación intramolecular promovida por la activación del alquino con un catalizador de oro, **Esquema 1.** Además, se evaluó el uso sales de sodio como aditivo en la adición de Michael, **Esquema 2.** Presentándose los resultados en la **Tabla 1,** en donde se puede observar que el acetato de sodio funciona mejor como aditivo al obtenerse el máximo rendimiento y mejor exceso enantiomérico.



Esquema 1. Síntesis de 1,2-dihidronaftalenos quirales, mediante una secuencia Michael-hidroarilación intramolecular de un alquino activado por oro.

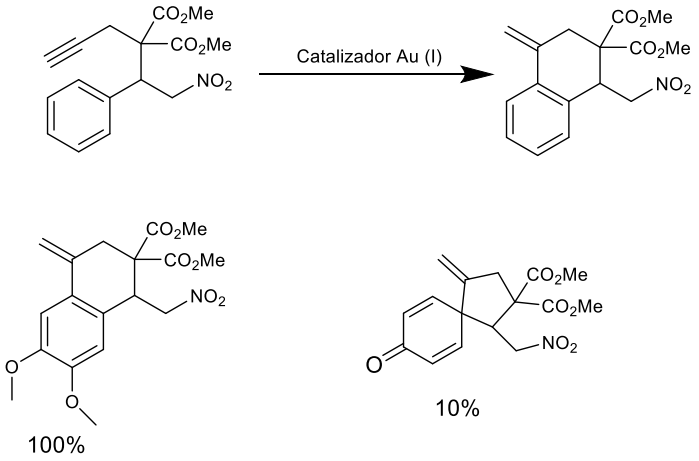


Esquema 2. Adición de Michael de propargilmalonato a 3,4-dimetoxi-β-nitroestireno, donde se evaluó la adición de diferentes sales de sodio como aditivos

Tabla 1. Resultados de la adición Michael usando diferentes sales de sodio como aditivos.

Sal	Rendimiento	ee
AcONa	100	90
$NaBF_4$	91.8	93
Estearato de sodio	97.6	40
Pivalato de sodio	96.9	78
Na_2CO_3	85	73
$NaHCO_3$	93.7	92
Cloroacetato de sodio	100	92
Dicloro acetato de sodio	97.4	66
Tricloro acetato de sodio	97.7	0
AcOLi	56	81
AcOK	79	85

Para la reacción de hidroarilación se planteó el uso de catalizadores de Oro (I), $[AuPPh_3]Cl/AgSbF_6$ y el JohnPhos, para la activación del alquino, **Esquema 3.** Hasta por el momento se ha logrado la síntesis de una dialina, a partir del anillo activado del 3,4-dimetoxi, y un compuesto espiro, el cual se produjo a partir del aducto Michael obtenido del 4-hidroxi-β-nitroestireno.



Esquema 3. Reacción de hidroarlación intramolecular. El producto espiro se obtuvo a partir del aducto obtenido del 4-hidroxi-β-nitroestireno.

3. CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de los aductos de Michael quirales, así como se evaluó el efecto de diferentes sales de sodio como aditivos en la adición de Michael.

En cuanto a la segunda parte del proyecto, por el momento solo se ha conseguido realizar la hidroarilación intramolecular de dos aductos de Michael.

4. REFERENCIAS

253. Liu, J. M., Wang, X., Ge, Z. M., Sun, Q., Cheng, T. M., & Li, R. T. (2011). Solvent-free organocatalytic Michael addition of diethyl malonate to nitroalkenes: the practical synthesis of Pregabalin and γ-nitrobutyric acid derivatives. Tetrahedron, 67(3), 636–640

254. Dorel, R., & Echavarren, A. M. (2015). Gold(I)-Catalyzed Activation of Alkynes for the Construction of Molecular Complexity. Chemical Reviews, 115(17), 9028–9072. https://doi.org/10.1021/cr500691k

Síntesis de S-alquil ditiocarbonatos terciarios y su utilidad en reacciones de transferencia de grupo (Arial 16)

David A. Contreras-Cruz,[a] Enrique Becerril Rodriguez,[b] Mario Castañón García,[b] Luis D. Miranda.[b]

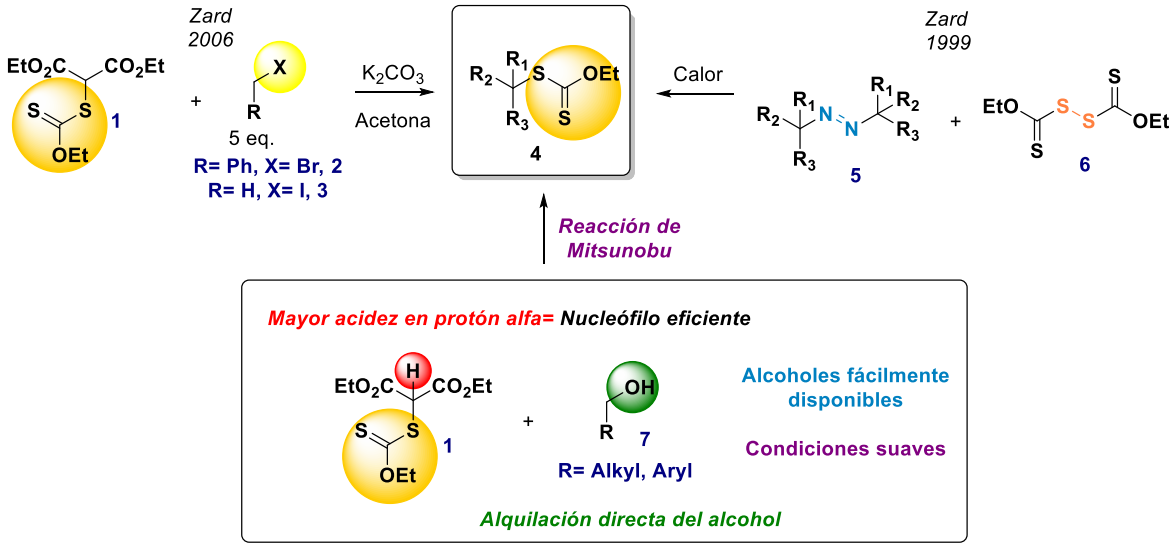
[a]FES Zaragoza, UNAM, Batalla 5 de mayo S/N, Colonia Ejército de Oriente, Iztapalapa, CDMX, 09230, México.
[b]Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, CDMX. 04510, México.

Palabras clave: *xantatos, Mitsunobu, luz visible, catálisis fotoredox*

1. INTRODUCCIÓN

A) Los ***xantatos*** también llamados ***S-alquilditiocarbonatos*** son compuestos muy importantes en la química de radicales libres, con aplicaciones interesantes en síntesis de productos naturales.[1,2] Pese a que la preparación de xantatos primarios y secundarios está bien documentada, sólo se pueden encontrar en la literatura un par de síntesis de ***S-alquilditiocarbonatos terciarios***,[3,4] utilizando como agente alquilante algunos haluros de alquilo **2-3**, o bien mediante el uso de azocompuestos **5** y bis(ditiocarbonatos) **6**. La aplicación sintética de los xantatos terciarios ha estado limitada por la poca diversidad estructural de los mismos.[5] Es por eso que es deseable desarrollar una metodología eficiente para sintetizar dichos compuestos.

B) **Esquema 1.** Síntesis de xantatos terciarios.



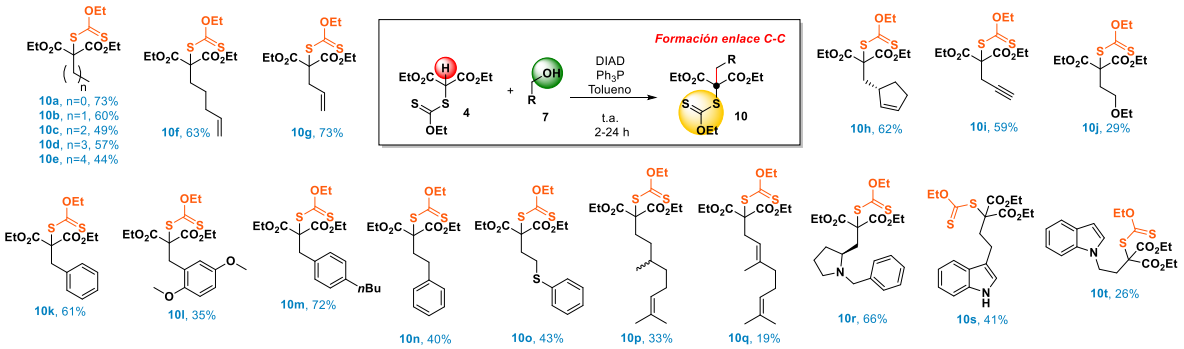
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A) La **reacción de Mitsunobu** es una herramienta sintética poderosa para unir alcoholes primarios ó secundarios **8** con un pronucleófilo **9**. Los pronucleófilos tienen que ser relativamente ácidos para reaccionar. Desafortunadamente, el malonato de dietilo no es un nucleófilo eficiente para la condensación de Mitsunobu bajo las condiciones originales de reacción.[6] La pobre

reactividad de los malonatos de dialquilo se atribuye a su **relativa baja acidez**; por ejemplo, el malonato de dietilo muestra un valor de p*K*a en agua de 13.3.

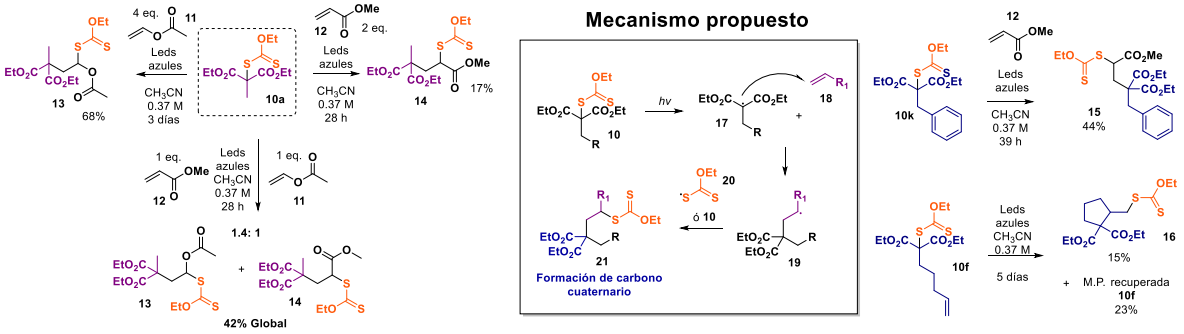
B) Para superar esa limitación, se han preparado derivados de dialquilmalonatos más ácidos.[7] Inspirados en esos reportes, propusimos utilizar el xantato **1** como pronucleófilo. Bajo la suposición de que el átomo de azufre adyacente al hidrógeno alfa **disminuiría el valor de p*K*a** del xantato, **lo suficiente para que actúe como nucleófilo en la reacción de Mitsunobu**.

Esquema 2. Xantatos preparados mediante nuestra metodología.



Los ***xantatos primarios*** pueden llevar a cabo reacciones de transferencia de grupo cuando son irradiados con fuentes de luz de alta potencia en la presencia de una doble ligadura aceptora, mediante la homólisis del enlace sencillo C-S promovida por luz.[8] **Dado que los radicales libres terciarios se forman más fácilmente que los secundarios y primarios**, consideramos prometedor ensayar las reacciones de transferencia de los xantatos **10** con dobles ligaduras activadas, utilizando un **reactor de luz LED azul de 5 W** (475 nm) ensamblado por nosotros.

Esquema 3. Reacciones de transferencia de grupo.



3. CONCLUSIONES

Se desarrolló una **metodología novedosa para sintetizar xantatos terciarios**. Se demostró su utilidad en reacciones de transferencia de grupo promovidas por luz, que proceden **sin un iniciador radicalario**.

4. REFERENCIAS

1) S.Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed*. 36 (1997) 672–685.

2) B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, *Synlett* .27 (2016) 680–701.

3) a)S.H. Thang, B.Y.K. Chong, R.T.A. Mayadunne, G. Moad, E. Rizzardo, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999) 2435–2438. b) G. Bouhadir, N. Legrand, B. Quiclet-Sire, S.Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999) 277–280.

4) S. Fabre, X. Vila, S.Z. Zard, *Chem. Commun*. (2006) 4964.

5) P.E. Reyes-Gutiérrez, R.O. Torres-Ochoa, R. Martínez, L.D. Miranda*, Org. Biomol. Chem*. 7 (2009) 1388.

6) a) M. Wada, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett*. 13 (1972) 1279–1282. b) R.G. Pearson, R.L. Dillon*, J. Am. Chem. Soc*. 75 (1953) 2439–2443.

7) a) J.M. Takacs, Z. Xu, X.T. Jiang, A.P. Leonov, G.C. Theriot, Org. Lett. 4 (2002) 3843–3845. b) G. Cravotto, G.B. Giovenzana, M. Sisti, G. Palmisano, Tetrahedron 52 (1996) 13007–13016.

8) A.T. Veetil, T. Solomek, B.P. Ngoy, N. Pavlikova, D. Heger, P. Klan. *J. Org. Chem*. 76 (2011), 8232–8242

Síntesis y caracterización de derivados de curcumina funcionalizados con éteres aza-corona

Antonino Arenaza Corona, Raúl G. Enríquez y David Morales Morales.

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Ciudad de México CP 04510, México. antonino.arenaza@iquimica.unam.mx

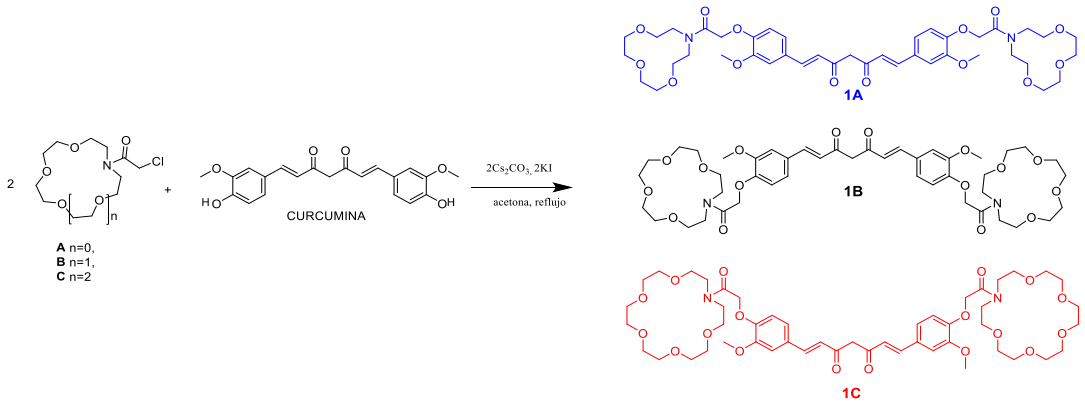
Palabras clave: *curcumina, éteres corona, anticáncer, macrociclo.*

1. INTRODUCCIÓN

La curcumina es un polifenol natural derivado de los rizomas de la cúrcuma (*Curcuma longa*).[1] Algunas investigaciones sugieren que la curcumina puede ayudar a prevenir o tratar el cáncer.[2] Sin embargo, a pesar de sus prometedores efectos biológicos, sus aplicaciones terapéuticas se ve limitada debida a su baja solubilidad y un metabolismo rápido, lo que trae consigo, una baja biodisponibilidad mediante una administración oral.[3]

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se sintetizaron una serie de compuestos que incluyen macrociclos derivados de éteres corona de cuatro, cinco y seis heteroátomos en buenos rendimientos a partir de la funcionalización de la estructura de la curcumina (compuestos **1A-C**), mostrados en el Esquema 1. En un primer paso, se obtuvo un sintón molecular del aza-éter corona (**A-C**), con la finalidad de que tuviera un grupo funcional apto para llevar a cabo un acoplamiento C-O, en este caso fue un grupo halogenado (cloruro). Para cada uno de los compuestos se caracterizaron por DART y ESI^+, técnicas espectroscópicas como RMN de ^1H, ^{13}C y bidimensionales como COSY ^1H-^1H, HSQC ^1H-^{13}C y HMBC para la asignación completa de las señales.



Esquema 1. Ruta de síntesis empleado para funcionalización de curcumina.

3. CONCLUSIONES

Se obtuvieron tres compuestos derivados de curcumina conteniendo macrociclos de éteres de aza-corona, estos compuestos lograron abatir la insolubilidad en agua de la curcumina, lo que nos abre una posibilidad para llevar a cabo pruebas biológicas en este disolvente.

4. REFERENCIAS

1. Aggarwal, B. B.; Sundaram, C.; Malani, N.; Ichikawa, H. *Springer*, **2007**, 1-75.
2. Renfrew, A. K.; Bryce, N. S.; Hambley, T. W. *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 3731-3739.
3. Anand, P.; Kunnumakkara, A. B; Newman, R. A.; Aggarwal, B. B. *Mol. Pharm.*, **2007**, *4*, 807-818.

Estudio teórico-experimental en la formación del modo de activación dienamina del 2-metilindol-3-carboxaldehído *N*-protegido.

QFB. Daniel García Arce[a], Dr. José Oscar C. Jiménez Halla[a], Dr. David Cruz Cruz*[a], Dra. Clarisa Villegas Gómez *[a]

[a.] División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química, Universidad de Guanajuato. Noria Alta S/N, 36050 Guanajuato, Gto. México
Correo electrónico: d.garciaarce@ugto.mx

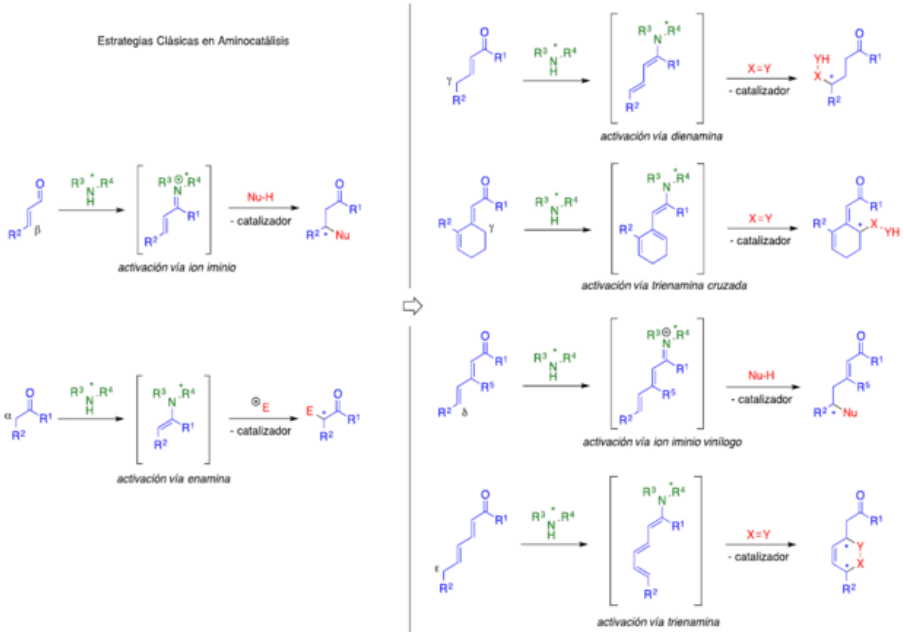
Palabras clave: *Organocatálisis, modo de activación dienamina, química computacional.*

1. INTRODUCCIÓN

La literatura nos muestra que compuestos del tipo heterocíclico, poseen una atractiva actividad biológica, tal es el caso del grupo de los alcaloides, los cuales son compuestos nitrogenados con carácter básico provenientes principalmente de aminoácidos, en su mayoría son de origen vegetal y proceden del metabolismo secundario donde las plantas los sintetizan con la finalidad de defensa frente a parásitos o insectos.[1] Dentro de este grupo de compuestos podemos encontrar, entre otros, al indol, los cuales debido a estudios previos, se ha demostrado que poseen importantes actividades biológicas tales como; citotóxicos, amebicidas, antidepresivos, antihipertensivos, analgésicos, relajantes musculares o estimulantes del sistema nervioso central. Debido al atractivo estructural y a su importancia biológica, estos compuestos han sido de gran interés para los químicos orgánicos para desarrollar nuevas metodologías o diversas estrategias para su síntesis.

Actualmente, la organocatálisis ha adquirido gran importancia debido a la forma sencilla y eficiente en la cual transcurren las reacciones, facilitando la síntesis de un sinnúmero de compuestos con alto grado de estereocontrol. Dentro de la organocatálisis, la aminocatálisis ha sido de las áreas más estudiadas, su origen se fundamenta en la capacidad que presentan aminas quirales primarias o secundarias, para condensarse eficientemente con aldehídos y cetonas. Así mismo, la hidrólisis para la regeneración del compuesto carbonilo inicial es igualmente efectivo. Desde el descubrimiento de la aminocatálisis se han desarrollado diferentes modos de activación, los cuales han conducido al desarrollo de una gran variedad de estrategias sintéticas eficientes. En este sentido, el modo de activación enamina representa un proceso de gran importancia. Dicha activación se racionaliza mediante la condensación de una amina primaria o secundaria quiral con aldehídos o cetonas enolizables, de tal manera que se genera una especie activa enamina,[2] por lo tanto, el átomo de carbono α del correspondiente compuesto carbonílico adquiere un carácter nucleofílico permitiendo la funcionalización en dicha posición. Desde los primeros trabajos en el campo de la aminocatálisis, la activación vía ion iminio y enamina han alcanzado un alto grado de madurez, debido a ello, actualmente son consideradas como las metodologías más utilizadas para la funcionalización enantioselectiva de compuestos carbonílicos en las posiciones β y α, respectivamente. A través de estos dos métodos clásicos de activación la aminocatálisis ha encontrado una nueva dirección en los nuevos modos de activación denominados dienamina,[3] trienamina líneal[4], trienamina cruzada[5] y el ion iminio vinílogo[6] (Esquema 1).

Por otro lado, la química computacional es una herramienta muy importante para los científicos en la actualidad, nos permite investigar problemas químicos en una computadora. Dichos problemas pueden ser relativos a cuestiones de geometría molecular, como lo son las formas de las moléculas, longitudes de enlace, ángulos y diedros; o las energías de las moléculas y estados de transición, para saber, por ejemplo, qué isómero se ve favorecido en el equilibrio y (a partir del estado de transición y las energías de los reactivos) qué tan rápido debe ser una reacción.



Esquema 1. Modos de activación en aminocatálisis.

Para esto, se cuenta con una gran disposición de métodos. Uno de los principales y muy utilizado en la actualidad, son los cálculos del funcional de la densidad (cálculos DFT, teoría del funcional de la densidad) que se basan en la ecuación de Schrödinger. Sin embargo, a diferencia de los otros métodos, DFT no calcula una función de onda convencional, sino que deriva la distribución de electrones (función de densidad de electrones) directamente. Un funcional es una entidad matemática relacionada con una función[7].

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se planteó el mecanismo involucrado para la formación de la especie activa dienamina (figura 1) a partir del esquema general de reacción (figura 2). Cabe señalar que la idea principal para la obtención de este modo de activación es para participar en reacciones de cicloadición con diversos dienófilos en la síntesis de derivados alcaloideos de importancia biológica. De manera experimental, se han llevado a cabo diversas reacciones para la formación del modo de activación y así realizar la comparación con los resultados teóricos.

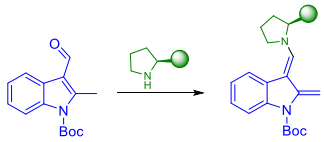


Figura 1. Formación de la especie *activa dienamina.*

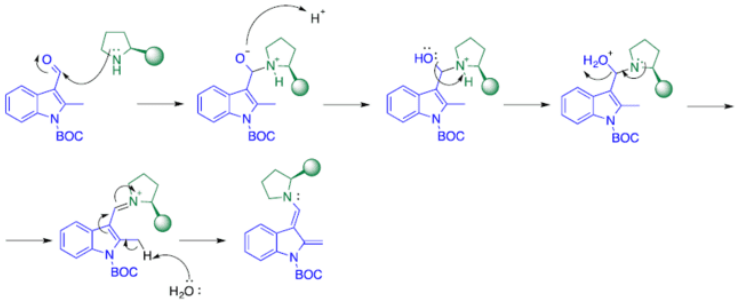


Figura 2. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de la especie *activa dienamina.*

Posteriormente, se hizo el análisis teórico-computacional, mediante el software Gaussian 09 ®, usando el nivel de teoría, ωB97XD y el conjunto base, DEF2SVPP. Obteniendo una serie de diversos gráficos de energías libres de Gibbs, variando disolventes, organocatalizadores y aditivos. En la figura 3, se muestra uno de diversos estudios realizados.

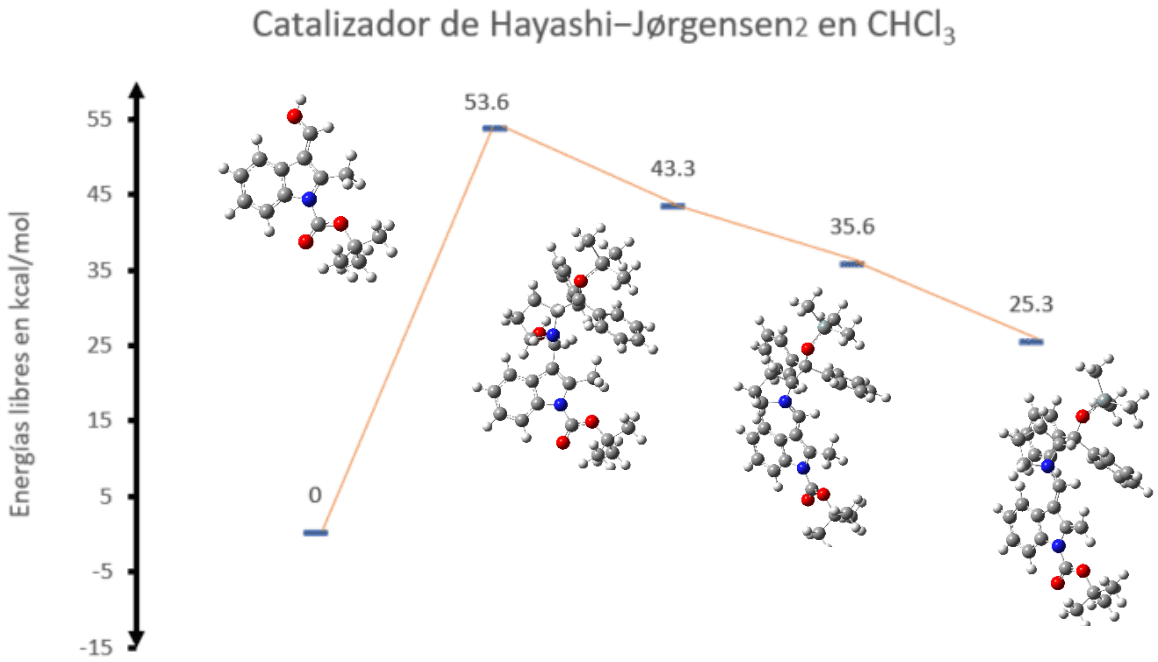


Figura 3. Gráfico de energías libres de Gibbs relativas en $CHCl_3$ utilizando el catalizador de Hayashi–Jørgensen[2].

3. CONCLUSIONES

De manera preliminar, el presente trabajo nos ha otorgado más y mejores herramientas para poder comprender de una manera más clara la forma y el método en la formación del modo activación *dienamina.* Los cálculos computacionales arrojaron energías relativas considerablemente altas, siendo sumamente más estables los materiales de partidas que los intermediarios y productos, con esta información y con resultados observados de manera experimental, se demostró que no se obtiene la activación vía *dienamina* para este compuesto derivado de indol. Se continúa trabajando para elucidar completamente el mecanismo detrás de estos resultados.

4. REFERENCIAS

1. Cordell, G. A.; Quinn-Beattie, M. L.; Farnsworth, N. R. Phytother. Res. **2001**, 15, 183-205.
2. List, B.; Lerner, R.A.; Barbas, C.F. III. J. Am. Chem. Soc. **2000**, 122, 2395-2396.
3. Ramachary, D.B.; Reddy, Y.V. Eur. J. Org. Chem. 2012, **2012**, 865-887.
4. Albrecht, L.; Cruz-Acosta, F.; Fraile, A.; Christensen, J.; Jørgensen, K.A. Angew. Chem. Int. Ed. **2012**, 51, 9088-9092.
5. Halskov, K.S.; Johansen, T.K.; Davis, R.L.; Steurer, M.; Jensen, F.; Jørgensen. K.A. J. Am. Chem. Soc**. 2012**, 134, 12943-12946.
6. Hayashi, Y.; Okumara, D.; Umemiya, S.; Uchimaru, T. Chem. Cat. Chem. **2012**, 4, 959-962.
7. Lewars, E.G. *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics;* Springer, Dordrecht, **2011**, p. 4.

Reacciones Organocatalíticas en Cascada para la Síntesis de Estructuras Privilegiadas

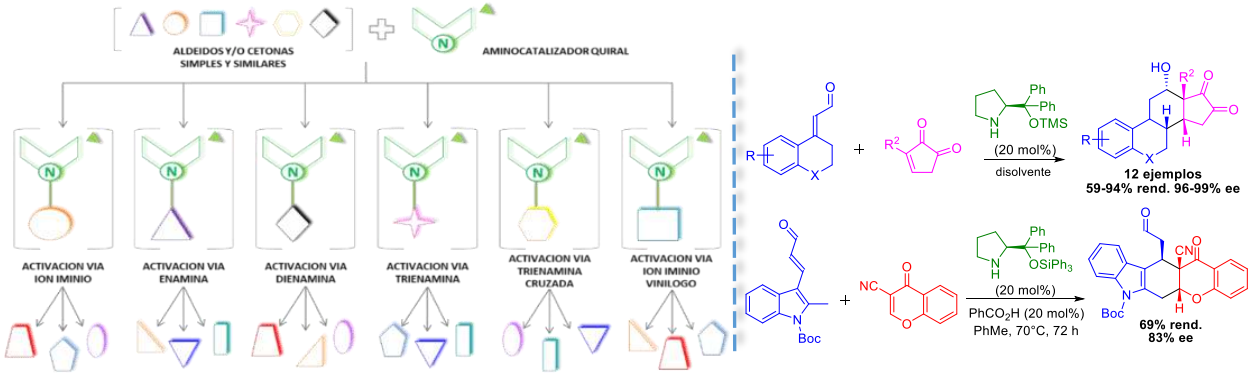
Alberto Medina Ortíz, Clarisa Villegas Gómez, David Cruz Cruz

Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato. Noria Alta S/N, CP 36050. Guanajuato, Gto., México
e-mail: a.medinaortiz@ugto.mx

Síntesis dirigida a la diversidad, estructuras privilegiadas, organocatálisis.

1. INTRODUCCIÓN

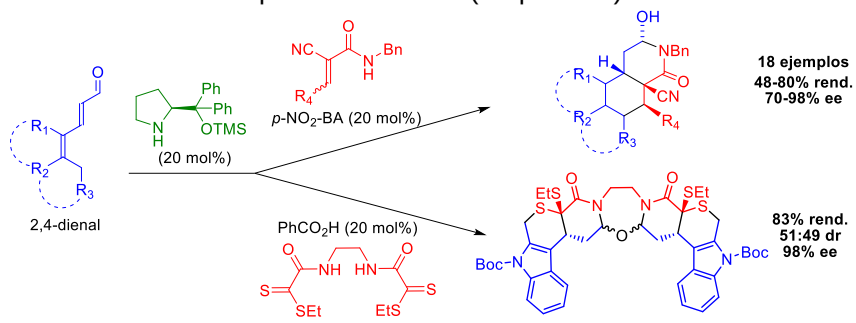
Día a día, la búsqueda de nuevos y mejores medicamentos aumenta con rapidez, provocando una mayor demanda de compuestos enantiomericamente enriquecidos por su utilidad para la construcción de estructuras privilegiadas, pequeñas moléculas base de arquitecturas naturales complejas que usualmente presentan actividad biológica importante. Para ello, el desarrollo de nuevas estrategias de síntesis asimétrica ha llegado a ser un gran desafío para los químicos sintéticos, los cuales han encontrado en la organocatálisis asimétrica una nueva e ingeniosa herramienta para la construcción de moléculas de manera enantiopura o enantioenriquecida. Recientemente se ha conceptualizado la estrategia de *Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras Privilegiadas mediante Aminocatálisis* (ApDOS),[1] la cual permite poblar diversas regiones dentro del espacio químico y generar bibliotecas de compuestos con un amplio espectro de propiedades físicas y biológicas, incluyendo fármacos, candidatos a fármacos y bloques de construcción para estructuras más complejas (Esquema 1).



Esquema 1. Conceptualización y ejemplos de la estrategia de síntesis ApDOS.

En 2014, Jørgensen *et al*. reportaron la síntesis enantioselectiva mediante el modo de activación dienamina para una serie de 12 estructuras esteroideas a partir de aldehídos α,β-insaturados y dienófilos cíclicos de cinco miembros. [2] Recientemente se publicó un trabajo, en donde a través de la estrategia ApDOS y el modo de activación trienamina fue posible sintetizar enantioselectivamente un derivado de tetrahidrocromeno[2,3-b]carbazol. Esta molécula tuvo un efecto ansiolítico en ratones. Caso contrario, su enantiómero mostró una menor actividad, demostrando que la estereoquímica de los compuestos quirales biológicamente activos es de suma importancia.[3]

La primera reacción organocatalítica en cascada por el modo de activación trienamina se llevo a cabo entre 2,4-dienales y cianoacrilamidas, dando lugar a una pequeña biblioteca de estructuras ópticamente activas tipo hidroisoquinolina (Esquema 2). Mas recientemente, en nuestro grupo de investigación se demostró que al utilizar una bis-ditioamida como dienófilo, las especies trienamina eran capaces de participar en una cascada doble-(tio-Diels-Alder/ adición nucleofílica)/ eliminación/ adición nucleofílica. Lo que llevó a un nuevo tipo de derivado con nueve anillos fusionados y seis nuevos estereocentros en un solo paso de reacción (Esquema 2). [5]

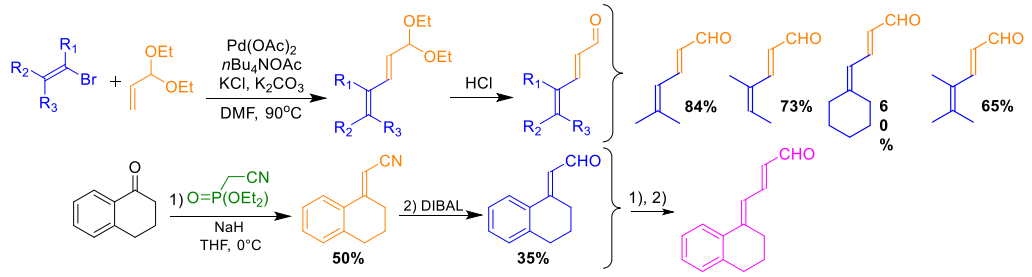


Esquema 2. Reacciones organocatalíticas en cascada por el modo de activación trienamina.

En el presente proyecto se investigó la reacción organocatalítica en cascada entre 2,4-dienales y dienófilos dobles activados. La investigación abre nuevos caminos hacia la obtención de anillos fusionados con diversidad y complejidad estructural a través de un proceso de doble cicloadición/ adición nucleofílica.

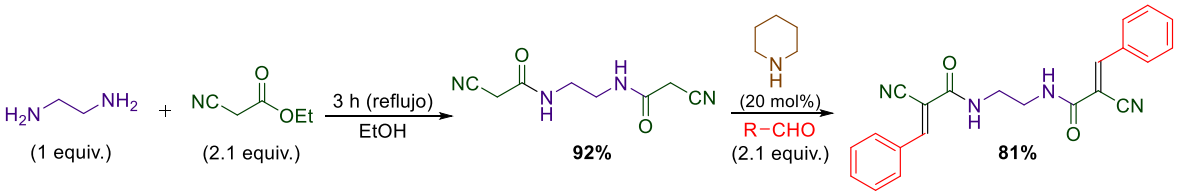
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Inicialmente, se llevó a cabo la síntesis de ciertos materiales de partida para después utilizarse en las reacciones organocatalíticas, entre ellos, una serie de aldehídos con distintos patrones de sustitución, así como grados de conjugación que permiten utilizar otros modos de activación y funcionalización remota.[6]



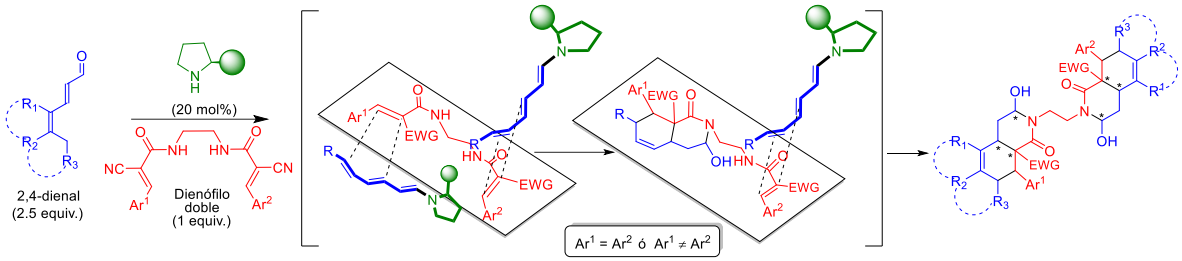
Esquema 3. Síntesis de aldehídos.

El bis-dienófilo se obtuvo con excelentes rendimientos al hacer reaccionar etilendiamina y 2 equivalentes de cianoacetato de etilo en un reflujo de etanol y posteriormente someter el crudo a una reacción de Knoevenagel con benzaldehído utilizando piperidina como catalizador.



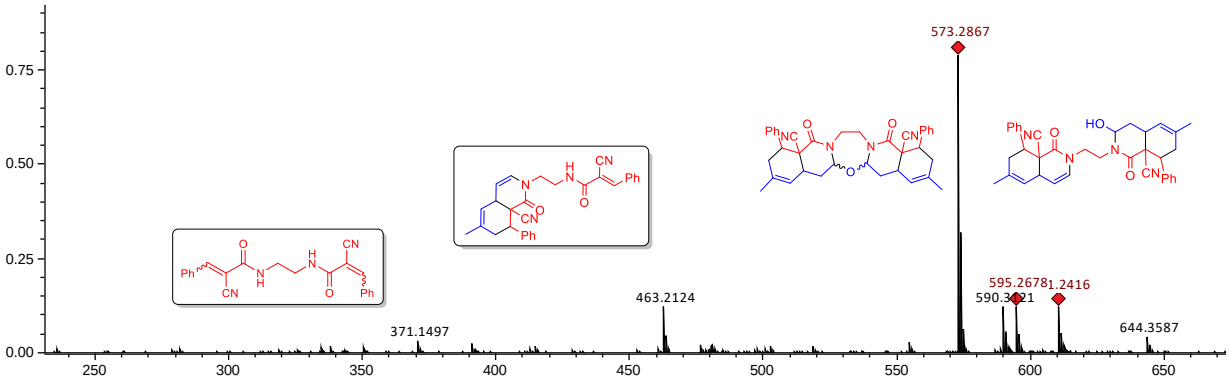
Esquema 4. Rutas sintéticas para la obtención de dienófilos dobles.

Una vez sintetizados los materiales de partida se llevó a cabo una serie de ensayos para la reacción organocatalítica de doble cascada (Diels-Alder/ Adición nucleofílica) para la formación de estructuras ópticamente activas que incorporen un sistema de anillos fusionados ciclohexeno-piperidona.



Esquema 5. Metodología general de la reacción organocatalítica en cascada.

Tras haber realizado una cromatografía por columna, un análisis de masas al producto obtenido mostró un pico base y sus ionizaciones correspondientes con K^+, Na^+ y $[NH4]^+$ las cuales coinciden con dos de los compuestos de misma masa que se pueden formar. Así mismo se aprecia una señal para material de partida, y el pico de masa exacta del producto de monoadición.



Esquema 6. Espectrometría de masas ESI (+) TOF.

3. CONCLUSIONES

En conclusión, ha sido posible la síntesis de aldehídos con distintos grados de conjugación y se desarrollaron las primeras metodologías para la síntesis de dienófilos dobles. Estas metodologías de doble cascada aminocatalítica, abren nuevas perspectivas para la síntesis de otras clases de estructuras privilegiadas policíclicas con diversidad estructural, funcional y estereoquímica a partir de materiales de partida simples y contribuyen a poblar nuevas regiones del espacio químico.

4. REFERENCIAS

255. Pawar, T. J., Jiang, H., Vázquez-Guevara, M. A., Villegas-Gómez, C., Cruz-Cruz, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *16,* 1835.
256. Halskov, K. S., Donslund, B. S., Barfüsser, S., Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4137.
257. Castillo-Espinoza C. E., Pawar T. J., Alonso-Castro A. J., Olivares-Romero J. L., Vázquez-Guevara, M. A., Cruz-Cruz D., Villegas-Gómez C. *Chem. Heterocycl. Compd*. (*N Y)*, **2022**, *58*, 358.
258. Gómez, C. V., Cruz, D. C., Mose, R., Jørgensen, K. A. Chem. Commun., 2014, 50, 6035.
259. Mitkari, S. B., Medina-Ortíz, A., Olivares-Romero, J., Vázquez-Guevara, M. A., Peña-Cabrera, E., Villegas-Gómez, C., Cruz-Cruz, D. *Chem. Eur. J.* **2020**, *27*, 618.
260. Battistuzzi, G., Cacchi, S., Fabrizi, G. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 777.

Hacia la síntesis de los antagonistas CP-99,994 y L-733,060

Rodrigo Chico Merino, Joel Luis Terán Vázquez
Av. San Claudio s/n, Cd Universitaria, La Hacienda, 72592 Puebla, Pue.
Doctorado en Ciencias Químicas, BUAP. Química Orgánica. *rodrigo.chicom@alumno.buap.mx*
Centro de química ICUAP.

Palabras clave: piperidinas, auxiliar quiral, estereocontrolada, Aza-Michael

1. INTRODUCCIÓN

Los alcaloides piperidínicos son importantes farmacóforos ya que muchos compuestos de este tipo son empleados en tratamientos clínicos y preclínicos. En particular las piperidinas 2-aril-3-(amino/hidroxi) sustituidas están presentes en una gran cantidad de moléculas bioactivas. Es por ello los esfuerzos sintéticos se han dirigido hacia la obtención de receptores antagonistas neurokinin tales como el (+)-L-733,060, el (+)-CP-99,994 y el (+)-(2*S*,3*S*)-CP-122,721, conocidos por ser antagonistas no peptídicos (NK-1) (Fig 1) [1]

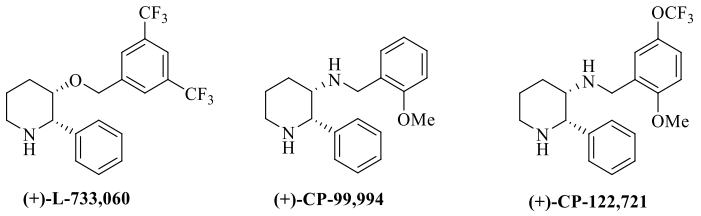


Figura 1. Piperidinas 2,3-disubstituidas con actividad farmacológica.

Debido a su importancia, muchos esfuerzos han sido dirigidos hacia la síntesis estereocontrolada de este tipo de piperidinas.

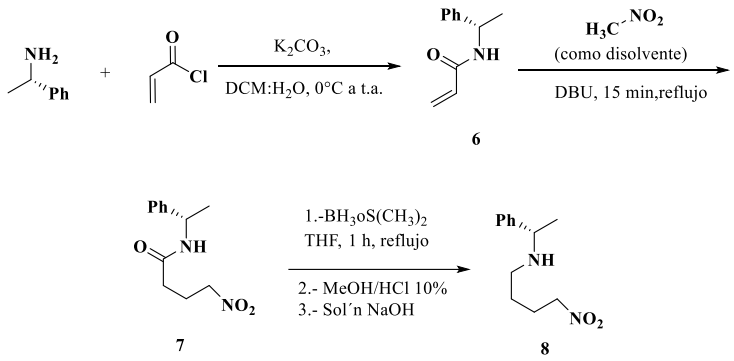
La mayoría de las síntesis estereocontroladas tienen como principal desventaja el uso de auxiliares quirales que requieren ser previamente sintetizados, por consiguiente, aumento en el número de etapas de reacción dando como consecuencia rendimientos globales de reacción muy pobres.

Es por eso que en este proyecto pretendemos desarrollar una estrategia sintética empleando a la (*S*)-metilbencilamina como auxiliar quiral, en una ruta sintética corta y eficiente.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

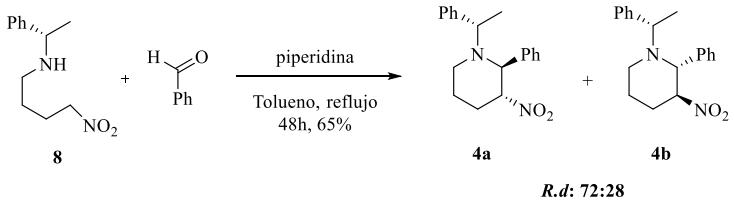
A continuación, se describen los resultados obtenidos más sobresalientes:

Primero se hizo reaccionar la (*S*)-metilbencilamina con cloruro de acriloilo a temperatura ambiente. La acriloilamida **6** se obtuvo en un rendimiento cuantitativo. Una vez obtenida la acriloilamida **6**, se hizo reacionar con DBU como base y nitrometano como reactivo y disolvente. El compuesto **7** se obtuvo en un rendimiento del 80 %. Una vez obtenida la nitroamida **7** y continuando con nuestro plan sintético llevamos a cabo la reducción de la función amídica del compuesto **7** para acceder a la nitroamina **8** en un rendimiento del 98%. (Esquema 1).



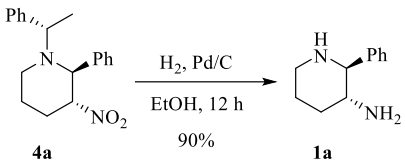
*Esquema 1. Síntesis de los compuestos **6, 7** y **8.***

Una vez obtenido el compuesto **8**, se procedió a formar el nitroalqueno haciendo reaccionar la nitroamina **8** con benzaldehído. Para nuestra fortuna, nunca observamos la formación del nitroalqueno **5** sino el producto de ciclación intramolecular **4**, es decir, se formó el nitroalqueno e *in situ* se llevó a cabo la reacción de ciclación intramolecular tipo aza-Michael, que es el paso clave de la síntesis. (Esquema 4).



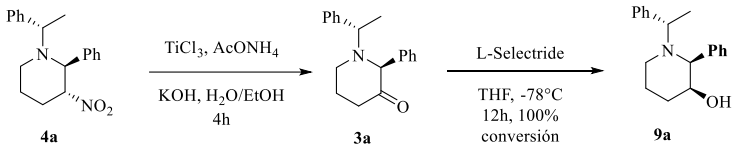
*Esquema 2. Pruebas realizadas para la obtención de las piperidinas **4a** y **4b**.*

El diastereoisómero mayoritario **4a** se colocó bajo condiciones de hidrogenación catalítica empleando Pd/C en etanol como disolvente. Obtuvimos el producto derivado de la *N*-desbencilación y de reducción del grupo nitro a amino **1a** en un rendimiento del 90% (Esquema 5).



Esquema 3. Reacción de desbencilación—reducción del grupo nitro.

Por otra parte, para la obtención de la 2-aril-3-hidroxipiperidina **2,** se partió nuevamente del compuesto **4** el cual se sometió a condiciones de oxidación (reacción de Nef) para acceder a la cetona **3a** en un 100% de conversión (Esquema 9) [2]. Una vez obtenido el compuesto **3a** procedimos a reducir el carbonilo de cetona a un alcohol de con una relación *cis* con el grupo fenilo, ya que esta configuración es la que poseen los compuestos biológicamente activos. Para esto se utilizamos L-Selectride como agente reductor (Esquema 6).



*Esquema 4. Obtención de los compuestos **3a** y **9a.***

En estos momentos el trabajo se encuentra hasta este punto en el cual se pretenden continuar las pruebas para la obtención de las *cis* 2-aril-3-amino/hidroxi piperidinas.

3. CONCLUSIONES

Hemos obtenido las piperidinas-*trans*-2,3-disustituidas **4a** y **4b** con buenas relaciones diastereoméricas, los cuales nos sirven como precursores para la obtención de receptores antagonistas tipo CP, ademas estamos trabajando en estos momentos en la obtención de las piperidinas *cis*-2-aril-3-hidroxi piperidinas **9a** y **9b**, intermediarios que nos servirán como precursores de los fármacos de tipo L.

4. REFERENCIAS

[1] Robinson T. 1981. *The biochemistry of alkaloids*. 2ª ed. Springer, Nueva York
[2] Rosen, T.; Seeger, T. F.; McLean, S.; Desai, M. C..; B; Pratt, K.; Heym, J. *J. Med. Chem.***1993**, *36*, 3197.

COMPARACIÓN DE MÉTODOS DE SÍNTESIS DE BI-,1,2,3-TRIAZOLES

José David Gómez Colín, Nelly González Rivas, Erick Cuevas Yáñez, David Corona Becerril, Marco Antonio García Eleno, Murali Venkata Basavanag & Eder Yair Nolasco Terrón.

Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM, Km14.5 carretera Atlacomulco, Toluca, Estado de México. C. P. 50200. ecuevasy@uaemex.mx

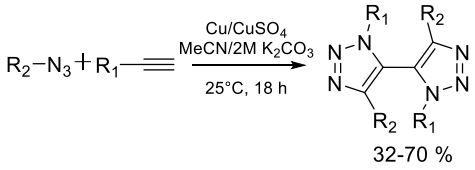
Palabras clave: *Cicloadición alquino-azida, bi-1,2,3-triazoles, síntesis*.

1. INTRODUCCIÓN

Los bi-triazoles, son moléculas interesantes derivadas de sus aplicaciones que poseen como bactericidas, fungicidas y ligantes. Por ellos, es importante contar con métodos para su obtención. Por lo que, la cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (CuAAC) en condiciones oxidativas es una herramienta practica para su síntesis.

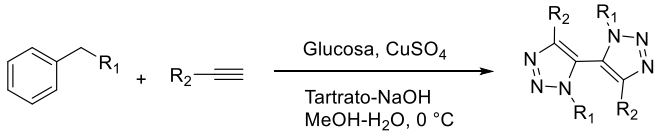
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Burgess y Angell, encontraron que la presencia de una sal cuprosa en un disolvente orgánico puede llevar a cabo el acoplamiento oxidativo y formar los bi-1,2,3,- triazoles, siendo el carbonato de potasio el aditivo que favorece la reacción.



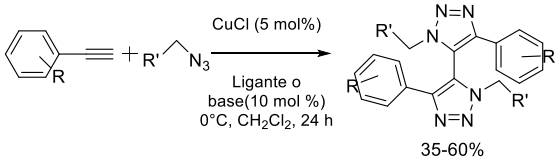
Esquema 1. Síntesis de bi-1,2,3-triazoles en disolvente orgánico

Por su parte, González y colaboradores realizaron la cicloadición usando una cantidad catalítica de yoduro de cobre (I) en presencia de NaOH puede obtenerse el derivado bi-1,2,3-triazol.



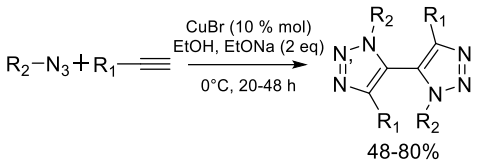
Esquema 2. Síntesis de bi-1,2,3-triazoles con azúcares reductores y baja temperatura

Zheng y colaboradores encontraron que cuando se hacen reaccionar un alquino terminal y la azida con una base orgánica (o ligante) en lugar de una base inorgánica en bajas temperaturas.



Esquema 3. Síntesis de bi-1,2,3-triazoles a baja temperatura.

Li y sus colabores encontraron que el uso de etóxido de sodio utilizado como base y un catalizador de cobre (I) en la reacción del alquino terminal y la azida correspondiente favorece la reacción de bi-1,2,3-triazoles.



Esquema 4. Síntesis de bi-1,2,3-triazoles en ambiente fuertemente básico.

3. CONCLUSIONES

Existe una gran variedad de métodos de síntesis para los bi-1,2,3-triazoles, de los cuales, los presentados en este trabajo puede que sean los más accesibles y mejores rendimientos

Se observa que dentro de los factores principales que afectan el acoplamiento oxidativo en la cicloadición alquino-azida catalizada por cobre es la temperatura y la base utilizada en la reacción

4. REFERENCIAS

1. Angel, Y.; Burguess. K. *Angew. Chem*. **2007**, 46, 3649 –3651.
2. González, J.; Pérez, V. M; Jiménez, D. O.; López, G.; Corona, D.; Cuevas-Yáñez, E. *Tetrahedron Lett*. **2011**, 52, 3514-3517.
3. Zheng, Z.J.; Zheng, L.S. K.; Yang, F.; Lai, G.Q.; Xu. L. W. *Chem. Eur J*. **2012**,18, 14094.
4. Li, L.; Fan, X.; Zhang, Y.; Zhu, A.; Zhang, G. *Tetrahedron.* **2013**, 69, 9939.

[1] Khadem, S.; Marles R. J. *Molecules* **2012**, *17*, 191-206.
[2] Nisar, U.; Shaheri, A.; Qaid, A.A. *Zeitschrift für Naturforschung* B, **2012**, *67*, 253-262.
[3] Naik, R. G.; Kattige, S. L.; Bhat, S. V.; Alreja, B.; de Souza, N. J.; Rupp, R. H. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2081.
[4] Valeur, B. Molecular fluorescence*. Digital Encyclopedia of Applied Physics* **2009**, 477–531.
[5] Domercq, B., Grasso, C., Marder, S. R., Kippelen, B. *J. Phy. Chem. B*. **2004,** 108 (25), 8647-8651.
[6] Malaver Ortega, L. F., Barrera Avellaneda, L. A. *Acta Bioquim. Clin. Latinoam.*, **2009**, 43(4), 647-661.
[7] Peinnequin, A., Mouret, C., Birot, O., Alonso, A., Mathieu, J., Clarençon, D., Multon, E. *BMC immunology*, **2004**, *5*(1), 1-10.
[8] Heller, Dennis P., and Clive L. Greenstock. *Biophysical chemistry* 1994, 50, 3, 305-312.
[9] Takanishi, C. L., Cheng, W., Zheng, J. *Brain research*, **2006**, *1091*(1), 132-139.
[10] Das, B. C., Thapa, P., Karki, R., Das, S., Kambhampati, S., Evans, T. *Future medicinal chemistry*, 2013, *5*(6), 653-676.
[11] Kamkaew, A.; Lim, S. H.; Lee, H. B.; Kiew, L. V.; Chungc, L. Y.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev*., **2013**, 1, 77-88.
[12] Massue, J., Jacquemin, D., Ulrich, G. *Organics*, **2021**, *2*(4), 365-375.
[13] Baldwin, A. G., Tapia, V. S., Swanton, Beswick, J. A., Brough, D., Freeman, S., *ChemMedChem* **2018**, *13*, 312.
[14] Stefane, B. *Org. Lett.* **2010**, 12(13), 2900-2903.
[15] García, S.; Armendariz, K.; Robles, J.; Alcaraz y Vazquez, M. A.*; J. Mex. Chem. Soc*. **2019**, 63, 102–118
[16] Yamashita, M., Okuyama, K., Kawasaki, I., Ohta, S. *Tetrahedron Lett*. **1995**, 36(31), 5603-5606
[17] Zhang, P.; Liu, W.; Niu, G.; Xiao, H.; Li, Y.; Wang, P. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 3456-3462
[18] Hayashi, Y. *Chem. Sci*. **2016**, *7,* 866
[19] Yao, H., Wang, J., & Tong, R. *Chem. Rec.*, **2017**,*17*, 1109.
[20] Cortezano-Arellano, O.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem*. **2015**, *80*, 2601.
[21] Köll, P., Wernicke, A., Kovács, J., & Lützen, A. *J. Carbohrydr. Chem*. **2000**, *19*, 1019.