18ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica

9 al 13 de octubre 2023
Monterrey, Nuevo León

MEMORIAS

BÜCHI
Merck
ABATEC
Rodval
CTR SCIENTIFIC
Distribuidora Química FENIX
Sigma-Aldrich
ISASA
Instrumentación y Servicios Analíticos, S.A. de C.V.
EQUIPAR
Desarrollo de Especialidades Químicas

XVIII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica

Universidad Autónoma de Nuevo León – 9 al 13 de octubre 2023

BIENVENIDAS Y BIENVENIDOS

La Academia Mexicana de Química Orgánica (AMQO) y el comité organizador de la XVIII Reunión de la AMQO tuvo el agrado de recibir a toda la comunidad de Químicos Orgánicos y áreas afines al evento llevado a cabo del 9 al 13 de octubre de 2023 en las instalaciones de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Este evento ha sido una gran oportunidad para la difusión del conocimiento, el intercambio científico y la actualización en las últimas tendencias de la Química Orgánica. Lo anterior, a través de una serie de cursos precongreso presenciales y virtuales, la participación de conferencistas de alto prestigio, cátedras juveniles y la exposición de trabajos de investigación en la modalidad cartel.

Estamos seguros de que esta Reunión de la AMQO, ha promovido nuevas vocaciones científico-técnicas, permitió la discusión entre investigadores y estudiantes, fortaleció el intercambio académico y se establecieron nuevos vínculos con instituciones y grupos de investigación nacionales y del extranjero.

Esperamos que este evento haya sido para ustedes una experiencia memorable y enriquecedora y que hayan podido conocer un poco de la belleza de Nuevo León.

Dr. Ivan Omar Romero Estudillo

Presidente de la AMQO

COMITÉ ORGANIZADOR NACIONAL

Dr. Ivan Omar Romero Estudillo CIQ – UAEM
Dr. David Chávez Flores – UACh
Dra. Mercedes Bedolla Medrano – UDLAP
Dr. Melchor Solis Santos – UAEM
Dr. José Mario Ordoñez Palacios – UAEM

COMITÉ ORGANIZADOR LOCAL

Dr. Eugenio Hernández Fernández
Dra. Susana Thelma López Cortina
Dra. Zuleyma Martínez Campos
Dra. Ma. Concepción García López
Dra. Ma. Guadalupe Sánchez Anguiano
Dr. Luis Arturo Obregón Zúñiga
Dra. Argelia Vargas Moreno
Dr. Israel A. López Hernández
Dr. Miguel Angel Reyes González
Dr. José Luis Hernández García

COMITÉ ESTUDIANTIL FCQ-UANL

Abraham Samael López Medellín
Brenda Cantú Ramos
Camila Teresa Quezada Cervantes
David Israel Castillo Atayde
Diana Maricarmen González Cedillo
Dulce Sofía García Moreno
Esmeralda Salazar Ruiz
Gerardo Ismael Regalado Ávila
Guillermo de Jesús Granados Baez
Jair Saul Martínez Alvarez
José de Jesús Rodríguez Torres
José de Jesús Serrato Bolaños
José Eugenio Anaya Tamez
Jovana Xcaret Martínez Jaramillo
Karina Isamar Rodríguez Pérez
Katia Guadalupe García Alvarez
Luis Fernando Gámez Bustos
Martín Martínez Salazar
Mauricio Lorenzo Oliva de Dios
Merari Abigail Salazar González
Miguel Aztatzi Mendoza
Orlando Israel Sosa Cruz
Paola Alejandra García López
Reynold Maldonado Ovalle
Veronika Konoshenko

XVIII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica

Universidad Autónoma de Nuevo León – 9 al 13 de octubre 2023

Lugar: Auditorio Mario A. González- Facultad de Ciencias Químicas, UANL
Fecha: 12 y 13 de octubre de 2023

JUEVES 12 DE OCTUBRE

7:45 - 8:30	Registro / Acceso
8:30 – 9:00	Inauguración
9:00 – 9:40	**Dra. Susana Thelma López Cortina** Síntesis de alfa-aminofosfonatos y derivados con aplicación potencial como antifúngicos y anticancerígenos
9:40 – 10:30	**Dr. Luis Chacón García** Quinonas "vintage"
10:30 – 11:10	**Dr. Daniel Mendoza Espinosa** Diseño y síntesis de triazol-5-ilidenos: Ligandos versátiles para metales de transición y catálisis homogénea
11:10 – 11:20	Fotografía conmemorativa XVIII Reunión AMQO
11:30 – 11:40	Coffee break
11:40 – 11:55	**Mónica Martínez Montiel - Cátedra Juvenil AMQO** Síntesis de nuevos derivados mitocondriotrópicos del ácido oleanólico como potenciales agentes antitumorales.
11:55 – 12:10	**Juan Carlos Morales Solís - Cátedra Juvenil AMQO** Primera síntesis estereoselectiva de 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo
12:10 – 13:00	**Dr. José Mario Ordóñez Palacios** Iones N-aciliminio: Intermediarios clave en la síntesis de ácidos α-aminofosfónicos heterocíclicos
13:00 – 13:40	**Dra. Gabriela María Ávila Villarreal** Estudios químico-farmacológico de plantas medicinales de uso popular en México
13:40 – 14:40	**Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa - CONFERENCIA PLENARIA** Disrupción y forma: Sustento del diseño sintético
14:40 – 16:30	Comida
16:30 – 18:30	Sesión de carteles 1
18:30 – 19:30	Reunión del pleno de la AMQO

VIERNES 13 DE OCTUBRE

8:30 – 9:00	Registro
8:30 – 9:10	**Dr. Eugenio Hernández Fernández** Diseño y síntesis de compuestos luminiscentes como nuevos materiales de interés
9:10 – 10:00	**Dra. María del Rocío Gámez Montaño** Síntesis verde de moléculas heterocíclicas de interés en química medicinal mediante estrategias basadas en reacciones multicomponentes
10:00 – 10:40	**Dr. Luis Ernesto Elizalde Herrera** La química orgánica en la síntesis precisa de polímeros
10:40 – 11:30	**Dr. Erick Cuevas Yáñez** (Síntesis) ...Con un poco de ayuda de nuestra amiga... la química "Click"
11:30 – 11:50	Coffee break
11:50 – 12:05	**Abraham Alberto Gutiérrez Hernández - Cátedra Juvenil AMQO** Diseño, síntesis, biosimulación y bioevaluación de derivados benzimidazólicos con efecto antihipertensivo
12:05 – 12:20	**Armando Navarro Huerta - Cátedra Juvenil AMQO** Influencia de la dinámica molecular en la conversión fototérmica en cocristales de transferencia de carga
12:20 – 13:00	**Dr. Rubén Omar Torres Ochoa** Síntesis divergentes de heterociclos catalizadas por cobre a partir de cetoximas
13:00 – 13:40	**Dr. Alejandro Alberto Camacho Dávila** Síntesis orgánica y química medicinal. Un enfoque Sostenible
13:40 – 14:40	**Prof. David J. Michaelis - CONFERENCIA PLENARIA** Development of bimetallic and monometallic transition metal catalysts that enable pharmaceutical synthesis
14:40 – 16:30	Comida
16:30 – 18:30	Sesión de carteles 2
18:30 – 19:30	Premiación de concurso de carteles y clausura

*Sesiones de carteles: CELAES - Patio central
*Registro/comida: Forum (edificio de laboratorios)
*Stands de proveedores: Frontispicio (edificio de laboratorios

XVIII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica

Universidad Autónoma de Nuevo León – 9 al 13 de octubre 2023

CURSO VIRTUAL

Acoplamiento molecular (docking) usando Autodock y Vina

Profesorado: Dr. Juan Francisco Cortés Benítez y Dra. Karen Rodríguez Villar
Modalidad: en línea vía Zoom
Fechas: 2 al 4 de octubre de 2023

OBJETIVO GENERAL

Mediante el uso de los softwares Autodock y VINA, predecir el modo de unión de un ligando en un receptor.

OBJETIVOS PARTICULARES

1) Conocer los conceptos teóricos del modelado molecular y el acoplamiento molecular.
2) Manejar adecuadamente el uso de herramientas computacionales para modelar un ligando, así como la preparación de una macromolécula o diana farmacológica de interés.
3) Realizar el acoplamiento molecular de un ligando o ligandos en una macromolécula (enzima, receptor, DNA y/o RNA) utilizando el software Vina.
4) Interpretar los resultados obtenidos del acoplamiento molecular (pose de unión y energía unión o puntuación del ligando dentro de la macromolécula).
5) Conocer la forma en que se reportan los resultados obtenidos en un medio de divulgación.

REQUISITOS Y ANTECEDENTES REQUERIDOS PARA LOS PARTICIPANTES

Alumnos de las licenciaturas de Química, Q.F.B., biología, bioquímica, biotecnología, farmacología o afín que hayan cursado asignaturas o que tengan conocimientos de química orgánica y bioquímica. Estudiantes de posgrado y profesores que tengan conocimiento en las mismas áreas de la ciencia.
Los requerimientos mínimos de cómputo son:

- Computadora laptop o PC

- Sistema operativo Windows 10 o 11 (No MAC)
- Procesador "Intel Core i3", "AMD A4" o superior
- Memoria RAM de 4 GB
- 15 GB de espacio en disco duro

CONTENIDO TEMÁTICO

2 de octubre	Presentación (14:00 – 14:30 h)
	Bases teóricas del modelado molecular y acoplamiento molecular, así como sus aplicaciones (14:30 – 15:30 h)
	Bases de datos para la obtención de la estructura de los ligandos (15:30 – 16:00 h)
	Bases de datos para obtención de la estructura de macromoléculas (16:00 – 16:30 h)
	Preparación de un ligando utilizando Avogadro (16:30 – 17:00 h)
	Descanso (17:00 – 17:30 h)
	Visualización y preparación de una proteína utilizando PyMOL (17:30– 18:30 h)
	Minimización de una proteína usando YASARA (18:30 – 19:00 h)
	Preparación del ligando en MGL Tools (18:30 – 19:00 – 19:30 h)
	Dudas generales (19:30 – 20:00 h)
3 de octubre	Procesamiento de la proteína minimizada en YASARA (14:00 – 14:30 h)
	Preparación de la proteína utilizando MGL Tools (14:30 a 15:00 h)
	Búsqueda y generación de un grid (15:00 a 17:00 h)
	Descanso (17:00 – 17:30 h)
	Generación de los archivos necesarios para docking en Autodock mediante MGL Tools (17:30 – 18:00 h)
	Docking con Autodock (18:00 – 19:00 h)
	Análisis de los resultados obtenidos por Autodock (19:00 – 21:00 h)
4 de octubre	Uso de Discovery Studio para generar un mapa de interacciones en 2D (14:00 – 14:30)
	Uso de PyMOL y Discovery Studio para generar imágenes de los docking realizados (14:30 – 15:30)
	Docking con VINA (15:30 – 17:00)
	Descanso (17:00 – 17:30 hrs)
	Análisis de los resultados obtenidos por VINA (17:30 – 18:30 h)
	Validación del docking (18:30 – 19:30)
	Cómo reportar los resultados en un medio de divulgación (19:30 – 20:30 h)
	Dudas generales y clausura (19:30 – 20:00 h)

XVIII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica

Universidad Autónoma de Nuevo León – 9 al 13 de octubre 2023

CURSO VIRTUAL

Síntesis orgánica avanzada

Profesorado: Dr. José Mario Ordoñez Palacios (UAEM), Dr. José Carlos Espinoza Hicks (UACh) y Dr. Fernando Sartillo-Piscil (BUAP)
Modalidad: en línea vía Zoom
Duración: 24 horas (18 horas en salón virtual (8 sesiones) y 6 horas asíncronas)
Fechas: del 26 de septiembre al 11 de octubre de 2023

OBJETIVO GENERAL

Profundizar en las metodologías de síntesis orgánica desde el análisis sintético y retrosintético básico hasta las ramas de mayor trascendencia en la síntesis moderna.

OBJETIVOS PARTICULARES

Aprende y diseña rutas de síntesis a través de análisis retrosintético. Desarrolla estrategias y metodologías para la síntesis de compuestos de interés químico y biológico. Aplica diferentes metodologías en la síntesis total de compuestos naturales.

REQUISITOS Y ANTECEDENTES REQUERIDOS PARA LOS PARTICIPANTES

Alumnos de las licenciaturas de Química, Q.F.B., biología, bioquímica, biotecnología, farmacología o afín que hayan cursado asignaturas o que tengan conocimientos de química orgánica y bioquímica. Estudiantes de posgrado y profesores que tengan conocimiento en las mismas áreas de la ciencia.

CONTENIDO TEMÁTICO

Fecha	Horario Zoom	Profesor	Contenidos
25 de septiembre 26 de septiembre	8:00 – 11:00 h	Dr. José Mario Ordoñez Palacios	Análisis retrosintético
27 de septiembre 28 de septiembre 29 de septiembre	18:00 – 20:00 h	Dr. José Carlos Espinoza Hicks	Estratégias y metodologías sintéticas
9 de octubre 10 de octubre 11 de octubre	10:00 – 12:00 h	Dr. Fernando Sartillo-Piscil	Análisis retrosintético

XVIII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica

Universidad Autónoma de Nuevo León – 9 al 13 de octubre 2023

CURSO PRESENCIAL

Uso de sofware especializado para el tratamiento, análisis y presentación de datos (MestRenova, Origin, Imagej, GIMP, Olex2)

Profesorado: Dr. Luis Arturo Obregón Zúñiga, Dr. Israel Alejandro López Hernández y Dr. Eugenio Hernández Fernández (FCQ-UANL)
Modalidad: Presencial
Fechas: 9 al 11 de octubre de 2023

OBJETIVO GENERAL

-Generar gráficos y figuras para la presentación de resultados científicos que cumplan con los estándares de calidad para su publicación en revistas científicas de alto impacto.
-Llevar a cabo la resolución, refinamiento y terminación de estructuras de rayos x de monocristal mediante el uso del software Olex2.

OBJETIVOS PARTICULARES

1) Utilizar MestReNova para el análisis, interpretación y presentación de espectros de RMN de 1H y 13C.
2) Utilizar OriginPro para graficar espectros dos y tres ejes, gráficos de barras y curvas de calibración.
3) Utilizar ImageJ para la medición de elementos (partículas, células, fibras, etc.), identificación de proporciones, medición de ángulos en micrografías; además del proceso de reescaldo y su etiquetado.
4) Utilizar GIMP para la estructuración, etiquetado y redimensionamiento de figuras que incluyen más de un elemento (graficas, micrografías, esquemas, etc.).
5) Utilizar Olex2 para la resolución, refinamiento, análisis e interpretación de estructuras de rayos X.

REQUISITOS Y ANTECEDENTES REQUERIDOS PARA LOS PARTICIPANTES

Estudiantes egresados y profesores de programas de Química y áreas afines.
Los requerimientos mínimos de cómputo son:

- Computadora portátil que cumpla con los requisitos de las últimas versiones de los siguientes programas MestReNova, OriginPro, ImageJ, GIMP, Olex2.
- Se recomienda descargar la versión de Windows.

CONSIDERACIONES IMPORTANTES

En las siguientes ligas encontraran los sitios para descargar los programas a utilizar:
https://imagej.nih.gov/ij/download.html
https://www.originlab.com/try
https://www.gimp.org/downloads/
https://mestrelab.com/download/mnova/
https://www.olexsys.org/olex2/docs/getting-started/installing-olex2/
Antes de inscribirse se les recomienda revisar la compatibilidad de estos programas con su computadora.

CONTENIDO TEMÁTICO

9 de octubre	Presentación del curso
	Introducción al software MestReNova
	Conceptos generales sobre la RMN y manejo de comandos clave
	Predicción de espectros de RMN de 1H y 13C
	Cómo referenciar de acuerdo con el disolvente utilizado
	Cómo eliminar y editar las escalas
	Cómo mostrar los desplazamientos químicos, integrar las diferentes señales y generar constantes de acoplamiento
	Cómo generar ampliaciones en un mismo espectro
	Cómo reportar los resultados para su divulgación
	Dudas generales
10 de octubre	Cómo generar graficas de dos ejes en OriginPro
	Cómo generar graficas en tres ejes en OriginPro
	Cómo generar graficas de barras en OriginPro
	Cómo representar una curva de calibración en OriginPro
	Cómo editar ejes en OriginPro
	Cómo editar líneas de trazado y puntos en OriginPro
	Cómo editar una acotación en OriginPro
	Cómo exportar una figura en OriginPro
	Cómo medir un elemento en ImageJ
	Cómo medir ángulos en ImageJ
	Cómo medir múltiples elementos en ImageJ
	Cómo fijar una escala en ImageJ
	Cómo reetiquetar una escala en ImageJ
	Cómo exportar una figura en ImageJ
	Cómo dimensionar un lienzo en GIMP
	Cómo recortar, redimensionar y posicionar un elemento de una figura en GIMP
	Cómo agregar etiquetas y ordenar capas en GIMP

	Cómo exportar en diferentes formatos, tamaños y resoluciones en GIMP.
11 de octubre	Introducción al software Olex2
	Conceptos clave
	Preparación de archivos de estructuras de monocristal para su resolución en Olex2
	Comandos básicos
	Refinamiento de estructuras
	Terminación de estructuras
	Cómo reportar los resultados para su divulgación
	Dudas generales y clausura

XVIII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica

Universidad Autónoma de Nuevo León – 9 al 13 de octubre 2023

CURSO PRESENCIAL

Técnicas de microscopía electrónica y espectroscopia para la caracterización de materiales

Profesorado: Dr. Marco Antonio Garza Navarro y Dr. Alejandro Vázquez Dimas (UANL)
Modalidad: Presencial
Fechas: 9 al 11 de octubre de 2023

OBJETIVO GENERAL

Identificar las técnicas de microscopia electrónica y espectroscopia comúnmente utilizadas para la caracterización de materiales convencionales y avanzados, a partir de la descripción de los fundamentos científicos básicos relacionados con su funcionamiento, a fin de comprender sus alcances y limitaciones para la obtención de datos asociados con su morfología, cristalinidad y composición química.

OBJETIVOS PARTICULARES

1) Identificar las técnicas de espectroscopia de energía dispersiva de rayos X y fotoelectrónica de rayos X, a partir de la descripción de los fundamentos científicos básicos relacionados con su funcionamiento, a fin de comprender sus alcances y limitaciones para la adquisición de datos asociados con la composición química y estado químico de los elementos presentes en materiales convencionales y avanzados.
2) Identificar la técnica de microscopia electrónica de barrido, a partir de la descripción de los fundamentos científicos básicos relacionados con su funcionamiento, a fin de comprender sus alcances y limitaciones para la adquisición de datos asociados con la morfología de materiales convencionales y avanzados.
3) Identificar la técnica de microscopia electrónica de transmisión, a partir de la descripción de los fundamentos científicos básicos relacionados con su funcionamiento, a fin de comprender sus alcances y limitaciones para la obtención de datos asociados con la morfología y cristalinidad de materiales convencionales y avanzados.

REQUISITOS Y ANTECEDENTES REQUERIDOS PARA LOS PARTICIPANTES

Estudiantes de las licenciaturas de ingeniería de materiales, química, biología o afín que hayan cursado asignaturas o que tengan conocimientos de ciencia de materiales, química orgánica e inorgánica y física moderna. Estudiantes de posgrado y profesores que tengan conocimientos de estas áreas de ciencias exactas.
Los requerimientos mínimos de cómputo son:

- Computadora portátil que cumpla con los requisitos de las versiones de los siguientes programas OriginPro 8.5.0 en adelante, Peakfit 4.12 en adelante, ImageJ, Digital Micrograph de Gatan.

CONSIDERACIONES IMPORTANTES

En las siguientes ligas encontraran los sitios para descargar los programas a utilizar:
https://imagej.net/downloads
https://www.originlab.com/try
https://www.gatan.com/installation-instructions
Antes de inscribirse se les recomienda revisar la compatibilidad de estos programas con su computadora.

CONTENIDO TEMÁTICO

9 de octubre	Presentación del curso
	Conceptos científicos básicos de la espectroscopia fotoelectrónica de rayos X
	Conceptos científicos básicos de la espectroscopia de energía dispersiva de rayos X
	Aplicación de las técnicas espectroscópicas para la caracterización de materiales
	Dudas generales
10 de octubre	Conceptos científicos básicos de la microscopia electrónica de barrido
	El microscopio electrónico de barrido
	Aplicación de la microscopia electrónica de barrido para la caracterización de materiales
11 de octubre	Conceptos científicos básicos de la microscopia electrónica de transmisión
	El microscopio electrónico de transmisión
	Aplicación de la microscopia electrónica de transmisión para la caracterización de materiales

CONFERENCIAS

12 de octubre

Horario	Autor	Nombre de la conferencia
9:00 – 9:40	Dra. Susana Thelma López Cortina	Síntesis de alfa-aminofosfonatos y derivados con aplicación potencial como antifúngicos y anticancerígenos
9:40 – 10:30	Dr. Luis Chacón García	Quinonas "vintage"
10:30 – 11:10	Dr. Daniel Mendoza Espinosa	Diseño y síntesis de triazol-5-ilidenos: Ligandos versátiles para metales de transición y catálisis homogénea
12:10 – 13:00	Dr. José Mario Ordóñez Palacios	Iones *N*-aciliminio: Intermediarios clave en la síntesis de ácidos α-aminofosfónicos heterocíclicos
13:00 – 13:40	Dra. Gabriela María Ávila Villarreal	Estudios químico-farmacológico de plantas medicinales de uso popular en México
13:40 – 14:40	Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa	Disrupción y forma: Sustento del diseño sintético

13 de octubre

Horario	Autor	Nombre de la conferenciia
8:30 – 9:10	Dr. Eugenio Hernández Fernández	Diseño y síntesis de compuestos luminiscentes como nuevos materiales de interés
9:10 – 10:00	Dra. María del Rocío Gámez Montaño	Síntesis verde de moléculas heterocíclicas de interés en química medicinal mediante estrategias basadas en reacciones multicomponentes
10:00 – 10:40	Dr. Luis Ernesto Elizalde Herrera	La química orgánica en la síntesis precisa de polímeros
10:40 – 11:30	Dr. Erick Cuevas Yáñez	(Síntesis) ...Con un poco de ayuda de nuestra amiga... la química "Click"

12:20 – 13:00	**Dr. Rubén Omar Torres Ochoa**	Síntesis divergentes de heterociclos catalizadas por cobre a partir de cetoximas
13:00 – 13:40	**Dr. Alejandro Alberto Camacho Dávila**	Síntesis orgánica y química medicinal. Un enfoque Sostenible
13:40 – 14:40	**Prof. David J. Michaelis**	Development of bimetallic and monometallic transition metal catalysts that enable pharmaceutical synthesis

CATEDRAS JUVENILES

Horario	**12 de octubre** **Autor**	**Nombre de la conferencia**
11:40 – 11:55	**Mónica Martínez Montiel**	Síntesis de nuevos derivados mitocondriotrópicos del ácido oleanólico como potenciales agentes antitumorales.
11:55 – 12:10	**Juan Carlos Morales Solís**	Primera síntesis estereoselectiva de 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo
	13 de octubre	
11:50 – 12:05	**Abraham Alberto Gutiérrez Hernández**	Diseño, síntesis, biosimulación y bioevaluación de derivados benzimidazólicos con efecto antihipertensivo
12:05 – 12:20	**Armando Navarro Huerta**	Influencia de la dinámica molecular en la conversión fototérmica en cocristales de transferencia de carga

S E M B L A N Z A S

Síntesis de alfa-aminofosfonatos y derivados con aplicación potencial como antifúngicos y anticancerígenos.

Dra. Susana Thelma López Cortina
Facultad de Ciencias Químicas- Universidad Autónoma de Nuevo León

La Dra. López está adscrita a la subdirección de Química Industrial de la Facultad de Ciencias Químicas de la UANL desde 2005 y actualmente es Profesor de tiempo completo Titular B. Obtuvo el grado de Doctora en Ciencias (Química) por la Universidad Autónoma del Estado de Morelos en 2005. Es miembro del SNI Nivel I, cuenta con el reconocimiento a PTC con perfil deseable (PRODEP), es miembro del Cuerpo Académico consolidado "Diseño y síntesis de materiales con aplicaciones ambiental y biológica". Su línea de investigación está relacionada con el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas para la obtención de compuestos orgánicos de estructura novedosa, con actividad biológica potencial como anticancerígenos y antifúngicos, así como compuestos orgánicos con aplicaciones en Química de los Materiales. Ha publicado 18 artículos en revistas del Citation Index y 9 artículos en revistas arbitradas y de divulgación. Ha sido directora de 21 tesis de Licenciatura y 8 tesis de posgrado. Se hizo acreedora al Premio UANL a la invención- Reconocimiento a la propiedad industrial, edición 2021. Por el título de patente No. 372468. Y al Premio a la mejor tesis de maestría UANL 2012 como asesora. Ha participado como responsable de proyectos financiados por diversas instancias tales como PAICYT, CONACYT, PAPIIT (UNAM) y actualmente funge como responsable técnico de un proyecto de grupo dentro de la convocatoria CONACYT Ciencia de Frontera 2019. Es miembro de la Comisión Académica de la FCQ-UANL, Coordinadora de la Academia de Química y Microbiología de la subdirección de Química Industrial. Además, forma parte del Posgrado en Ciencias con orientación en Farmacia de la FCQ que está dentro del Sistema Nacional de Posgrados.

Quinonas “vintage”

Dr. Luis Chacón García
Instituto de Investigaciones Químico Biológicas - Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

El Dr. Luis Chacón García, Profesor Investigador, es QFB por la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Maestría en Ciencias en Química Bioorgánica, por el Instituto Politécnico Nacional y Doctorado en Ciencias Químicas por la Universidad Nacional Autónoma de México.

Su producción científica consta de 50 artículos, 4 capítulos de libro, varios artículos de divulgación. Ha dirigido y co-dirigido 5 tesis de doctorado, 20 tesis de maestría y 20 de licenciatura. Entre sus reconocimientos destacan el haber sido sido director del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, miembro por invitacion de la American Chemical Society, participadfo como conferenciasta en diversas universidades nacionales y del extranjero, recibido mas de 1000 citas según Google Scholar y contar con el reconocimiento de investigador nacional SNI nivel 2.

Actualmente desarrolla, en el Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, la línea de investigación dedicada al Diseño de Fármacos anticancerígenos y química supramolecular y reacciones químicas catalizadas con Oro. Lo apoyan para su investigación CONACHYT y la Coordinación de la Investigación Científica.

Diseño y síntesis de triazol-5-ilidenos: Ligandos versátiles para metales de transición y catálisis homogénea

Dr. Daniel Mendoza Espinosa
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Licenciado en Química con honores por la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo y Doctor en Ciencias Químicas por la Texas Christian University (TCU). Durante el doctorado recibió los premios departamentales de mejor investigación de doctorado y mención honorífica. Realizó una estancia posdoctoral en el departamento de Química y Biología de la Universidad de California, San Diego (UCSD) y una estancia de investigación en el departamento de Química de la Universidad de California, Berkeley (2010-2011). Fue líder del departamento de investigación y desarrollo TEVA Pharmaceuticals con el proyecto: "desarrollo y optimización de complejos de platino con actividad oncológica" en 2012. De 2013 a 2016 desempeñó actividades como profesor invitado en el laboratorio de química de materiales de la UAM Azcapotzalco y actualmente es profesor "Titular C" de tiempo completo en el Área Académica de Química de la UAEH.

En 2013 representó a México en la reunión de jóvenes investigadores con premios Nobel de Química en Lindau Alemania, y en 2015 y 2021 recibió el "Early Chemist Award" otorgado por las Pacific Basin Societies a jóvenes investigadores con alta producción científica. Hasta la fecha ha publicado 55 artículos científicos (incluyendo revistas de alto impacto como el *J. Am. Chem. Soc., Angew. Chem. Int. Ed., Chem. Commun*) y a formado a 15 estudiantes de Licenciatura, 4 de maestría y tres de Doctorado. A partir de enero 2022 cuenta con el nivel 2 del SNI.

Iones N-aciliminio: Intermediarios clave en la síntesis de ácidos α-aminofosfónicos heterocíclicos

Dr. José Mario Ordóñez Palacios
Centro de Investigaciones Químicas - Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Químico Industrial por la Universidad Autónoma de Tlaxcala, Maestro en Ciencias por el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN y Doctor en Ciencias por la Universidad de Sevilla. Desde enero de 1998 a la fecha, es Profesor Investigador en el Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

El Dr. Ordóñez es un referente internacional en la síntesis de ácidos α-aminofosfónicos a través de reacciones multicomponentes y a partir de iones *N*-aciliminio con aplicación en el descubrimiento de nuevos agentes antivirales, antihipertensivos, antiartríticos, daños cerebrales, anticancerígenos y actualmente en el desarrollo de nuevos compuestos con propiedades fluorescentes, aplicando los principios de "Química Verde". El Dr. Ordóñez es nivel III del SIN. Y, en el 2011 fue distinguido con el Reconocimiento al Mérito Estatal de Investigación, en 2021 con la Venera "José María Morelos y Pavón, Morelense de Excelencia" y en 2023 con la "Medalla de Honor en el área de Tecnología".

El Dr. Ordóñez ha dirigido 16 tesis doctorales, 22 de maestría y 20 de licenciatura, así como 15 estancias posdoctorales. Ha publicado más de 100 artículos, 3 capítulos en libros y una patente. Ha presentado más de 170 trabajos en congresos e impartido más de 100 conferencias.

El Dr. Ordóñez, es uno de los fundadores y principales promotores de la AMQO, y actualmente es Secretario Académico de la UAEM, donde se ha destacado por su participación en la consolidación de la investigación y el reconocimiento de la calidad de los programas educativos que se ofrecen en la UAEM.

Estudios químico-farmacológico de plantas medicinales de uso popular en México

Dra. Gabriela María Ávila Villarreal
Unidad Académica de Ciencias Químico Biológicas y Farmacéuticas (UACQByF).-Universidad Autónoma de Nayarit

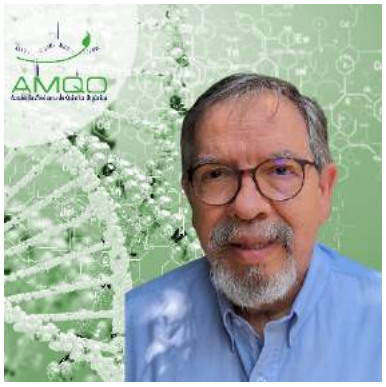
La Dra. Gabriela María Ávila Villarreal es Químico Farmacobiologo por la Universidad de Guadalajara (UDG), Maestra en Farmacia y Doctora en Farmacia por la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM).

Es profesora tiempo completo de la Universidad Autónoma de Nayarit, adscrita a la Unidad Académica de Ciencias Químico Biológicas y Farmacéuticas (UACQByF). Cuenta con el reconocimiento de profesor de tiempo completo con perfil deseable por el Programa para el Desarrollo Profesional Docente, para el tipo superior (PRODEP) desde el año 2017 y cuenta con la distinción de candidata a investigadora nacional por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) desde el año 2019. Es coordinadora del Cuerpo Académico en formación con registro ante el PRODEP, UAN-CA-302, "Productos Naturales, Medicamento y Salud".

Actualmente colabora en la Maestría en Salud Pública y en el Posgrado en Ciencias Biológico Agropecuarias. Es miembro del comité de diseño curricular y del Núcleo Académico Básico (NAB) para la creación de la Maestría en Ciencias Biomédicas en la Unidad Académica de Ciencias Químico Biológicas y Farmacéuticas (UACQByF). Ha dirigido 7 tesis de licenciatura y asesorado 2 de posgrado

Disrupción y forma: Sustento del diseño sintético

Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa



Originario de la Ciudad de México, el Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa estuvo adscrito durante 40 años (1982-2022) a la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB), del Instituto Politécnico Nacional (IPN), donde tuvo la categoría de Profesor Titular C. Realizó estudios profesionales de Químico en la Facultad de Química de la UNAM (1969-1973); así como sus estudios de Maestría en Química Orgánica con el Prof. Gustavo García de la Mora, en la División de Estudios de Posgrado de la misma Facultad (1974-1977). Después de llevar a cabo una estancia de investigación con el Profesor Pierre Crabbé en el CERMO en la Universidad Científica y Médica, Grenoble, Francia (1977), realizó un diplomado en química orgánica en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Lausana (Suiza) (1977-1978). Los estudios de doctorado en química orgánica los llevó a cabo bajo la asesoría del Profesor Pierre Vogel en la misma universidad (1978-1983).

Ya como profesor en la ENCB-IPN, realizó una estancia posdoctoral en química organometálica aplicada a síntesis orgánica con el Profesor Louis S. Hegedus en Colorado State University (Fort Collins, CO., U.S.A.) (1989-1990). Más tarde, llevó a cabo una estancia de investigación como Profesor Visitante en el Departamento de Química en West Virginia University (Morgantown, WV, U.S.A.) (1997-1998). Como investigador en la ENCB-IPN dirigió y codirigió numerosas tesis de licenciatura (25), maestría (47) y doctorado (30); asimismo, publicó su investigación en artículos de revistas indizadas (JCR) (172) y en revistas con arbitraje (4), así como un libro y capítulos en libros (2) en editorial internacional prestigiada. Escribió ensayos sobre el vínculo entre la química y el lenguaje, así como la relación entre la síntesis orgánica y el arte, al igual que sobre aspectos históricos de la química en México. Los temas de interés que cultiva se enfocan a disciplinas tales como la síntesis orgánica, el estudio de reacciones pericíclicas y mecanismos de reacción, el empleo de catálisis organometálica en síntesis y el diseño de fármacos en química medicinal.

Ha recibido diversas distinciones entre las cuales se cuentan el nombramiento de Investigador Nacional, del Sistema Nacional de Investigadores (desde 1984), actualmente en el Nivel III Emérito; ser Miembro de la Academia Mexicana de Ciencias (desde 1989), y Editor del Journal of the Mexican Chemical Society (2007-2011). También ha recibido

numerosos premios entre los cuales destacan el Diploma a la Investigación otorgado por el IPN (2001), el Premio Nacional de Química Andrés Manuel del Río 2007 en Investigación, de la Sociedad Química de México (2007), el Premio a la Investigación en el IPN 2007 (2007), y la Presea Lázaro Cárdenas, máxima distinción del IPN (2008).

Sus pasatiempos se concentran en la literatura, la música, el arte y su vida familiar. En la primera como ávido lector de narrativa y poesía, incursionando como escritor en estos géneros. La música clásica constituye la atmósfera en que trabaja y encuentra estímulo para reflexionar en su escritura y desarrollar sus proyectos científicos. Como hijo de padre escultor (Ernesto E. Tamariz), el arte ha sido una constante en su vida y fuente inigualable de creatividad y motivación frente a sus aspiraciones personales y profesionales, así como aliento para dedicar parte de su tiempo libre a la pintura. Pieza esencial de su vida ha sido su familia, Iris, su esposa, y Marcos y Sebastián, sus dos hijos, con quienes ha compartido esta pasión por el arte en la cotidianidad y en los innumerables recorridos por museos y ciudades del mundo, donde ha cultivado también el gusto por los buenos vinos.

Diseño y síntesis de compuestos luminiscentes como nuevos materiales de interés

Dr. Eugenio Hernández Fernández
Facultad de Ciencias Químicas – Universidad Autónoma de Nuevo León

Dr. Eugenio Hernández es originario del estado de Tlaxcala, estudió la Licenciatura en Química Industrial en la Universidad Autónoma de Tlaxcala. En el 2002 ingresó al programa del Doctorado en Ciencias (Química) del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, bajo la dirección del Dr. Mario Ordóñez, obteniendo el grado de Doctor en Ciencias en el 2007. En 2008 se incorporó a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León como Profesor-Investigador. Posteriormente, en 2017 y 2018 realizó una sabático en el Departamento de Química y Bioquímica de la Universidad de Brigham Young, Estados Unidos, bajo la dirección del Dr. David J. Michaelis. Actualmente el Dr. Eugenio Hernández es miembro del SNI Nivel II y cuenta con el reconocimiento del perfil deseable del PRODEP. Sus líneas de investigación están enfocadas en la síntesis de compuestos luminiscentes y compuestos heterocíclicos, síntesis asistida por microondas y la evaluación de compuestos con actividad antimicrobiana y citotóxica. A la fecha, el Dr. Hernández ha publicado 35 artículos de investigación, 1 capítulo de libro, ha dirigido y co-dirigido 64 tesis de licenciatura, 12 tesis de maestría, 3 tesis de doctorado y actualmente se encuentra dirigiendo 3 tesis de doctorado, 6 de maestría y 5 tesis de licenciatura. Además, ha dirigido 24 proyectos de investigación desde el 2009 a la fecha, financiados por **PAICYT-UANL**, **SEP-PRODEP**, **PROINNOVA-CONACYT**, **CIENCIA BÁSICA-CONACYT Y CIENCIA DE FRONTERAS-CONAHCYT**.

Síntesis verde de moléculas heterocíclicas de interés en química medicinal mediante estrategias basadas en reacciones multicomponentes

Dra. María del Rocío Gámez Montaño
Universidad de Guanajuato

La Dra. María del Rocío Gámez Montaño realizo la Licenciatura en Q.F.B. en la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (U.M.S.N.H), el posgrado en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) donde obtuvo el grado de Doctor en Ciencias Químicas (2001) con la especialidad en el área de Química Orgánica. En 2001-2002 realizo una estancia Posdoctoral en el Institut de Chimie des Substances Naturelles en Francia bajo la dirección del Dr. Jieping Zhu (Líder mundial en el área de multicomponentes). Desde julio de 2002 hasta la fecha se incorporó a la Universidad de Guanajuato.

Ha dirigido 15 tesis de licenciatura, 6 de maestría y 11 de doctorado. La Dra. Gámez he sido responsable de 17 proyectos de investigación. Su proyecto titulado "Síntesis de Heterociclos de interés en química medicinal vía un proceso RMC/Post-condensación" proyecto de continuación fue reconocido en 2018 por CONACYT como CASO DE ÉXITO en el área de Química.

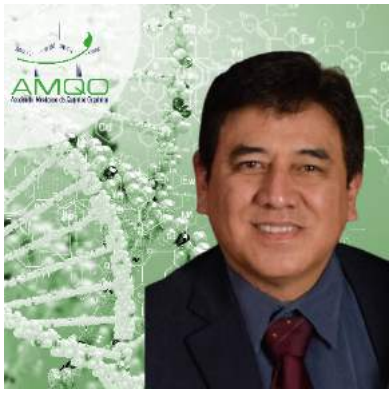
Como líder de grupo de investigación ha publicado 55 artículos: 38 en revistas indexadas y 17 arbitradas, 9 en revistas de divulgación, 3 artículos de divulgación

La Dra. Gámez ha sido árbitro de prestigiosas editoriales como Royal Chemistry Society, Chem Rev, Green Chemistry, Organic Biomolecular Chemistry, Royal Society Advances, New Journal Chemistry, American Chemical Society, Journal Organic Chemistry, entre otras.

Sus investigaciones le han permitido crear 3 Redes Internacionales de colaboración en el área de: Reacciones de multicomponentes: México-Francia a partir de 2007-presente (Dr. Laurent El Kaim) Mexico-España 2014-presente (Dr. Rodolfo Lavilla Universitat de Barcelona) México-USA 2018 presente (Dr. Dave Vosrburg Harvey Mudd College).

La química orgánica en la síntesis precisa de polímeros

Dr. Luis Ernesto Elizalde Herrera
Centro de Investigación en Química Aplicada - Departamento de Química Macromolecular y Nanomateriales



El Dr. Luis Ernesto Elizalde estudio Licenciatura en Ciencias Químicas con Especialidad Química Orgánica por la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Coahuila, Maestro en Ciencias Químicas con Especialidad en Química Orgánica por la Universidad Autónoma de Nuevo León, Doctor en Química por el ITESM. Desde hace 35 años labora en el Centro de Investigación en Química Aplicada en el departamento de Química Macromolecular y Nanomateriales. Sus líneas de investigación son: síntesis de macromoléculas de arquitecturas bien definidas, basadas en poliésteres, poliacrílatos, poliacrilamidas, poliestireno. Síntesis de copolímeros en bloque y materiales termosensibles con aplicación en la liberación controlada de fármacos. Funcionalización y polimerización iniciada en la superficie de nanomateriales de carbono. Diseño, síntesis y caracterización de materiales poliméricos con porosidad controlada. Síntesis de polímeros mediante polimerización radicálica controlada, apertura de anillo o policondensación. Adicionalmente, su interés está en técnicas de caracterización de materiales poliméricos como MALDI, resonancia magnética nuclear (líquidos, geles y solidos). Derivado de su trabajo académico actualmente tiene el reconocimiento de Investigador Nacional Nivel III.

(Síntesis) ...Con un poco de ayuda de nuestra amiga... la química "Click"

Dr. Erick Cuevas Yáñez
Facultad de Química - Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM.

Erick Cuevas Yañez es Químico egresado de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México (1997) y obtuvo el grado de Doctor en Ciencias en la Universidad Nacional Autónoma de México en el área de Química Orgánica (2004) bajo la dirección del Dr. Raymundo Cruz Almanza y la asesoría del Dr. Joseph M. Muchowski. Realizó una estancia posdoctoral en la Universidad de Regensburg, Alemania, bajo la supervisión del Prof. Oliver Reiser (2005-2006). Ha sido profesor de asignatura en la UNAM (2000-2005), profesor de tiempo completo en la UAEM desde 2007 y de forma simultánea, académico de investigación en el CCIQS UAEM-UNAM (2008). Ha graduado 7 estudiantes de doctorado, 22 de maestría y 36 de licenciatura, y ha publicado 77 artículos de investigación, 1 libro, 6 capítulos de libro; es miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel I (2008-2014) y Nivel II (2015-2023), además de ser editor de Revisiones (Review Editor) de la Revista "Frontiers in Chemistry, Section: Catalytic Reactions and Chemistry," y miembro del Consejo Editorial (2019-2023) de la Revista "American Journal of Heterocyclic Chemistry."

Síntesis divergentes de heterociclos catalizadas por cobre a partir de cetoximas

Dr. Rubén Omar Torres Ochoa
Departamento de Química Orgánica - Instituto de Química

Estudió la carrera de Químico Farmacobiología en la Universidad Michoacana y posteriormente realizó estudios de posgrado en la UNAM, graduándose de Doctor en Ciencias Químicas en el año 2014 con un trabajo de tesis centrado en la síntesis total de ciertos alcaloides indólicos. En 2015, inició una estancia posdoctoral en el Laboratorio de Síntesis de Productos Naturales de la Escuela Politécnica Federal de Lausana en Suiza bajo la conducción del Prof. Jieping Zhu, en donde realizó proyectos en el campo de la síntesis total y en la invención de metodologías sintéticas medadas por metales de transición. A partir del año 2019, se integró a la plantilla de investigadores en el Departamento de Química Orgánica del Instituto de Química. Actualmente, sus esfuerzos en investigación están centrados en el desarrollo de nuevas síntesis de heterociclos a través de secuencias tándem partiendo de derivados de oximas, así como la aplicación de estos nuevos métodos en la síntesis total de moléculas naturales o fármacos. Es miembro vigente del Sistema Nacional de Investigadores con el Nivel 1.

Síntesis orgánica y química medicinal. Un enfoque Sostenible

Dr. Alejandro Alberto Camacho Dávila
Facultad de Ciencias Químicas - Universidad Autónoma de Chihuahua

El Dr. Camacho realizó sus estudios de Ingeniería Química en la Universidad Autónoma de Chihuahua. Posteriormente obtuvo el grado de Maestría en Ciencias en Química en el ITESM Monterrey. Llevó a cabo sus estudios de Doctorado en la New Mexico State University trabajando en síntesis de compuestos utilizando carbenos de Fisher, bajo la dirección del Dr. James W. Herndon. El Dr. Camacho es profesor de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Chihuahua desde 1991 cuando inició como técnico académico. En 2000 obtuvo el nombramiento como académico titular y desde entonces ha sido profesor de las asignaturas de Síntesis Orgánica, Química de Procesos y Síntesis Orgánica Avanzada en el Posgrado de la FCQ. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores desde 2010 y es nivel II desde el año 2020. Ha sido autor y coautor en 40 artículos publicados en revistas indizadas. Ha dirigido 12 tesis de licenciatura, 4 de maestría y 3 de doctorado. Sus líneas de investigación se enfocan en las áreas de síntesis orgánica, química sostenible y química medicinal.

Development of bimetallic and monometallic transition metal catalysts that enable pharmaceutical synthesis

Prof. David J. Michaelis
Brigham Young University

The Michaelis research group focuses on the development of new transition metal catalysts for organic synthesis, including bimetallic complexes. We recently discovered that the same 2-phosphinoimidazole ligand can facilitate formation of metal monosubstituted N-H N-heterocyclic carbene (NHC) complexes and bimetallic complexes based on the reaction conditions employed. Bimetallic complexes of rhodium and palladium have been reported, and each complex enables unique reactivity in hydrofunctionalization and arylation reactions, respectively. In addition, the N-H NHC complexes are exceptional catalysts for a range of pharmaceutically relevant cross coupling reactions, including Suzuki, Heck, and sonogashira reactions. This presentation will describe the recent progress toward new catalytic methods with these monometallic and bimetallic catalysts. David Michaelis was born and raised in Salt Lake City, Utah. He was an undergraduate student at Brigham Young University in Provo, Utah and received a BS in chemistry in 2005. David also took a break during his undergraduate studies at BYU and spent 2 years as a missionary for the Church of Jesus Christ of Latter-Day Saints in Costa Rica speaking Spanish. He attended graduate school in chemistry at the University of Wisconsin–Madison where he worked under the supervision of Tehshik P. Yoon. David's graduate research focused on the development of novel oxidation reactions with oxaziridines. Much of these studies focused on the development of a copper-catalyzed oxyamination reaction of olefins, including the development of an asymmetric variant of this reaction. While at Wisconsin, David also participated in and was supported by the Chemistry–Biology Interface Training Program (NIH Sponsored), and as part of this program performed a 3-month internship at Amgen, Inc. in 2008. David was also the recipient of the ACS Division of Organic Chemistry graduate fellowship in 2008–2009. After completing his PhD in December of 2009, David started a postdoctoral position with Barry M. Trost at Stanford University, where he was supported by an NIH NRSA Postdoctoral Fellowship. At Stanford, David worked on the development of several metal-catalyzed asymmetric methodologies, and on the synthesis of cytotoxic agent peloruside A. David started his independent career at BYU in April of 2013. His research program focuses on the development of new catalysts for organic synthesis. David is the father of seven children and currently resides in Orem, Utah with his wife and family.

XVIII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica
Universidad Autónoma de Nuevo León – 9 al 13 de Octubre 2023

CATEDRAS JUVENILES

Síntesis de nuevos derivados mitocondriotrópicos del ácido oleanólico como potenciales agentes antitumorales

Mónica Martínez-Montiel[1,2], Inmaculada Aguilar-Dominguez[2], Adrián Puerta[3], José M. Padron[3], José G. Fernandez-Bolaños[2], Óscar López,[2] Penélope Merino-Montiel[1], Sara Montiel-Smith[1].
[1]Benemerita Universidad Autónoma de Puebla, Av. San Claudio Edif FCQ108, Puebla, Puebla, [2] Universidad de Sevilla, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química. Calle Profesor García González, 1, Sevilla, España. [3]BioLab, Instituto Universitario de Bio-Orgánica "Antonio González" (IUBO-AG), Universidad de La Laguna, c/Astrofísico Francisco Sánchez 2, E-38206 La Laguna, España
monica.martinezmon@alumno.buap.mx

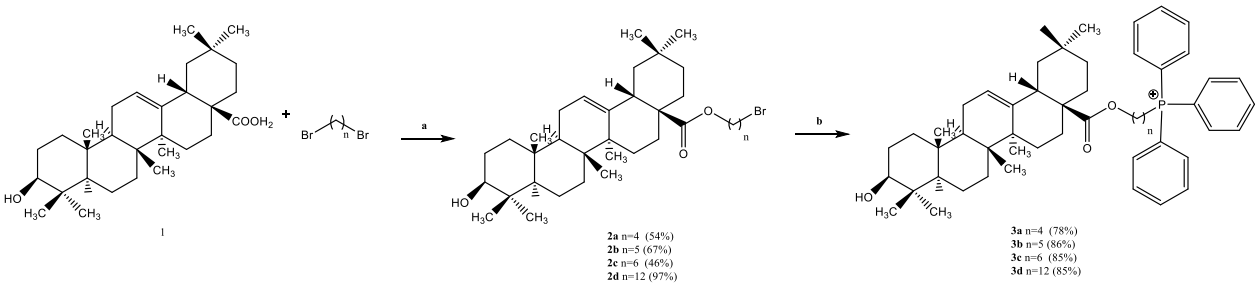
Introducción

El ácido oleanólico (OA, ácido 3β-hidroxiolean-12-en-28-oico) es un triterpenoide pentacíclico biológicamente activo y bastante común en la naturaleza**.** Entre la gran variedad de actividades biológicas que se han encontrado para OA y sus derivados, es de resaltar su actividad antitumoral.[1] En este contexto, se ha demostrado que el OA tiene efectos antitumorales frente a diferentes líneas celulares cancerosas de cáncer de mama (MCF-7 y MDA-MB-453), astrocitoma (321N1), carcinoma hepatocelular y colorrectal (HCT-116), entre otras;[2] en cuanto a su modo de acción, el OA y sus derivados tienen capacidad de modular varios procesos de señalización en células cancerosas.

Por otra parte, los fármacos que se dirigen de forma selectiva hacia la mitocondria se denominan agentes mitocondriotrópicos, y cuando particularmente poseen actividad antitumoral reciben el nombre de mitocans (contracción de mitocondria + cáncer).[3] El potencial de transmembrana es relativamente mayor en las células cancerosas que en las células normales debido a alteraciones bioenergéticas en la mitocondria; esto permite que algunos cationes lipofílicos, como las sales de trifenilfosfonio se dirijan de manera selectiva hacia las células cancerosas.

Parte experimental

Aquí describimos la preparación y evaluación de una serie de agentes mitocondriotópicos derivados de OA y trifenilfosfina. Se llevó a cabo la conexión entre el OA y el catión trifenilfosfonio a través de un espaciador hidrocarbonado, caracterizado por una alta flexibilidad. Para ello se efectuó la esterificación del OA (1) con un exceso de α,ω-dibromoalcanos comerciales en medio básico para originar los derivados (**2**) (Esquema 1). A continuación, una segunda reacción de tipo S_N2 con PPh_3 originó los derivados (**3a-d**) con rendimientos excelentes tras purificación cromatográfica.



Esquema 1. Síntesis de las sales de trifenilfosfonio derivadas del OA (**3a-d**). Reactivos y condiciones: a) K_2CO_3, DMF, t.a., 12 h; b) PPh_3, MeCN, 115 ˚C, 24 h

Resultados

Los compuestos preparados fueron evaluados *in vitro* como agentes antiproliferativos frente a un panel de seis lineas celulares de tumores sólidos humanos: A549 (células de pulmón no pequeñas), HBL-100 (mama), HeLA (cérvix), SW1573 (células de pulmón no pequeñas), como ejemplos de líneas sensibles a fármacos, así como T-47D (mama) y WiDr (colon), como líneas resistentes a multifármaco. El OA presentó actividades de moderadas a buenas (GI_{50}= 7.2–36 μM); la incorporación de la sal de trifenilfosfonio con espaciadores de 4–6 carbonos (compuestos **3a-c**) permitió un aumento espectacular de la actividad biológica, conduciendo a valores de GI_{50} en el rango nM para estos tres compuestos en todas las líneas celulares (13-88 nM). De esta forma, se ha conseguido un incremento de actividad con respecto al CDDP y 5-FU de hasta 2000 y 3769 veces (compuesto **3b**, línea WiDr). Adicionalmente, estos compuestos no mostraron actividad relevante frente a células no tumorales (BJ-hTert, GI_{50} > 100 μM); como consecuencia, los índices de selectividad estuvieron comprendidos entre > 1136 a > 7692.

Referencias

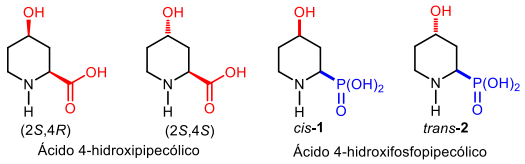
1. Liu, J. Oleanolic acid and ursolic acid: Research perspectives. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *100*, 92–94.
2. Shanmugama, M. K.; Dai, X.; Kumar, A. P.; Tan, B. K. H.; Sethi, G.; Bishayee, A. Oleanolic acid and its synthetic derivatives for the prevention and therapy of cancer: Preclinical and clinical evidence. *Cancer Lett.* **2014**, *346*, 206–216.
3. Dong, L.; Gopalan, V.; Holland, O.; Neuzil. Mitocans revisited: Mitochondrial targeting as efficient anti-cancer therapy. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 7941

Primera síntesis estereoselectiva de 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo

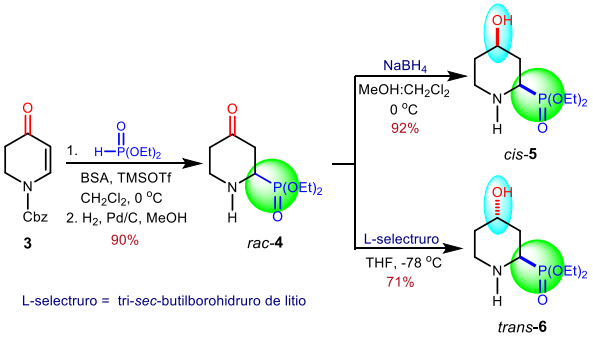
Juan Carlos Morales Solís y Mario Ordoñez Palacios

Centro de Investigaciones Químicas-IICBA. Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
e-mail: juan.moralessol@uaem.edu.mx, palacios@uaem.mx

El ácido 4-hidroxipipecólico es un α-aminoácido heterocíclico no proteinogénico que tiene un gran interés por ser un compuesto con alto potencial farmacológico; por ejemplo, el ácido *cis*-4-hidroxipipecólico es constituyente de fármacos conocidos como el Palinavir, un potente inhibidor de la proteasa del VIH,[1] y el ácido *trans*-4-hidroxipipecólico es constituyente del antibiótico Virginiamicina S_2,[2] lo que ha llevado al desarrollo de diversas rutas sintéticas para la obtención de este α-aminoácido heterocíclico.[3] Por otra parte, y a pesar de la gran importancia química y farmacológica de los ácidos α-aminofosfónicos y sus derivados, aún no se ha descrito la síntesis estereoselectiva de los ácidos 4-hidroxifosfopipecólicos *cis*-**1** y *trans*-**2**.[4]



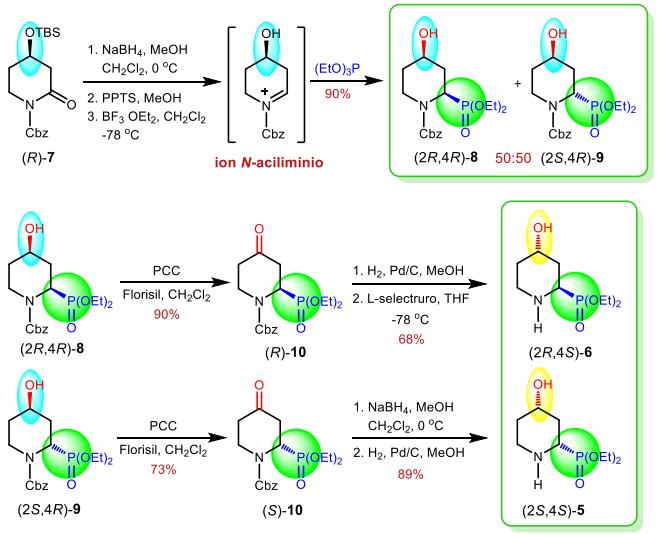
Con base a lo anterior, recientemente Ordoñez y Morales-Solis[5] describimos la primera síntesis estereodivergente de los ácidos *cis*- y *trans*-4-hidroxifosfopipecólicos **5** y **6**. El método consiste en la adición 1,4 de fosfito de dietilo a la enaminona heterocíclica **3** seguido de la hidrogenólisis para el rompimiento del enlace *N*-Cbz, obteniendo el 4-oxofosfonato de dietilo *rac*-**4**, el cual por reducción con $NaBH_4$ produce el *cis*-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **5** como único diastereoisómero con un rendimiento del 92%, mientras que la reducción de *rac*-**4** con L-selectruro proporcionó el *trans*-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **6**, también como único diastereoisómero con un rendimiento del 71% (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis estereodivergente de *cis*- y *trans*-4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo **5** y **6**.

Sin embargo, debido a que la actividad biológica de las moléculas con centros estereogénicos está directamente relacionada con su configuración absoluta, en este trabajo se describe la primera síntesis estereoselectiva de los cuatro diastereoisómeros del 4-hidroxifosfopipecolato de dietilo. La síntesis inicia con la conversión de la amida (*R*)-**7** al ion *N*-aciliminio, el cual al hacerse reaccionar con fosfito de trietilo, proporcionó los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo (2*R*,4*R*)-**8** y (2*S*,4*R*)-**9** con un rendimiento del 90% y una relación diastereoisomérica 50:50, los cuales, por oxidación en forma independiente, proporcionaron los 4-oxofosfonatos de dietilo (*R*)- y (*S*)-**10**. El rompimiento del enlace *N*-Cbz en (*R*)-**10** seguido de la reducción con L-selectruro, proporcionó el (2*R*,4*S*)-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **6** como único diastereoisómero con un rendimiento del 68%,

mientras que la reducción de (*S*)-**10** con $NaBH_4$ seguido por la hidrogenólisis, produce el 4-hidroxifosfopipecolato de dietilo (2*S*,4*S*)-**5** también como único diastereoisómero con un rendimiento del 89% (Esquema 2).



Esquema 3. Síntesis estereoselectiva de los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo.

Referencias

1. (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.
2. Vanderhaeghe, H.; Jansen, G.; Compernolle, F. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2687-2688.
3. (a) Prandi, C.; Occhiato, E. G. *Pest. Manag. Sci.* **2019**, *75*, 2385-2402; (b) Merino, P.; Mannucci, V.; Tejero, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3943-3959; (c) Kadouri-Puchot, C.; Comesse, S. *Amino Acids* **2005**, *29*, 101-130.
4. (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. *Curr. Org. Synth.* **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.
5. (a) Argüello-Velasco, R. O.; Morales-Solís, J. C.; Muñoz-Vidales, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Romero-Estudillo, I.; Ordoñez, M. *Amino Acids* **2022**, *54*, 299-310; (b) Morales-Solís, J. C.; Ordoñez, M. **2023** (manuscrito enviado).

Diseño, síntesis, biosimulación y bioevaluación de derivados benzimidazólicos con efecto antihipertensivo

Abraham Alberto Gutiérrez-Hernández[a*]. José Luis Medina-Franco; Emanuel Hernández-Núñez; Gloria Ivonne Hernández-Bolio ; Maximiliano Ibarra-Barajas; Patricia Castro-Moreno; Emmanuel Gaona-Tovar; Samuel Estrada-Soto; Gabriel Navarrete-Vázquez [a,*]

En el presente trabajo se diseñaron, sintetizaron y evaluaron *in combo* compuestos con efecto antihipertensivo mediante el antagonismo del receptor AT_1 de angII, con la finalidad de abordar clínicamente una de las enfermedades de mayor incidencia en la población moderna. La ruta de síntesis consistió en reacciones de cuatro pasos mediante técnicas convencionales y novedosas en química orgánica (Reactor de presión y temperatura controladas *MONOWAVE® Anton-Paar*), principalmente se efectuaron esterificaciones, ciclocondensaciones para la formación de 2-mercaptobencimidazoles, reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular (SN^2), formación de tetrazoles a partir de nitrilos sustituidos y recristalizaciones para la purificación de los productos de síntesis. Los rendimientos obtenidos fueron de moderados a buenos (60-70 %). Se determinó que el reactor de presión y temperatura controladas es útil en etapas tempranas de investigación y después complementarse mediante las técnicas convencionales en síntesis orgánica. [1, 2]

Se caracterizaron químicamente los compuestos sintetizados mediante técnicas espectoscópicas (RMN ^1H, ^{13}C) y espectrométricas (EM-IE) y se calcularon los perfiles farmacocinéticos, biofarmacéuticos, farmacodinámicos y toxicológicos mediante biosimulación, para efectuar un análisis de consenso farmacológico con la finalidad de seleccionar a los mejores candidatos (*hits* computacionales seguros) para su evaluación farmacológica. Se determinó el efecto vasorrelajante *ex vivo* del compuesto **GAA-1** (1 mM) en aorta aislada de rata, teniendo un comportamiento similar a verapamilo (control positivo), un bloqueador de los canales de Ca^{++} usado ampliamente en la terapéutica para tratar la hipertensión arterial. Adicionalmente, el compuesto **GAA-1** (1 mM) demostró tener efecto antagonista del receptor AT_1 de angII *ex vivo* en un ensayo de perfusión renal de rata, incluso más potente que telmisartán (control positivo). Los modelos de acoplamiento molecular sugieren el posible modo de unión de **GAA-1** en cada uno de los sitios de reconocimiento de las dianas moleculares de interés. Derivado de un segundo análisis de consenso farmacológico con los resultados *ex vivo* obtenidos, se realizó la evaluación farmacológica *in vivo* de **GAA-1** (20 mg/kg, I.P.) en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) y se demostró el efecto antihipertensivo al disminuir casi el 20% de la presión arterial sistólica en comparación con el vehículo. [3, 4, 5, 6]

El compuesto **GAA-1** es una agente polifarmacológico que presentó un satisfactorio perfil *in silico* y que *ex vivo* demostró tener antagonismo sobre el receptor AT_1 de angII y bloqueador de los canales de Ca^{++}, además de mostrar efecto *in vivo* en ratas espontáneamente hipertensas.

El ácido 4-hidroxipipecólico es un α-aminoácido heterocíclico no proteinogénico que tiene un gran interés por ser un compuesto con alto potencial farmacológico; por ejemplo, el ácido *cis*-4-hidroxi-pipecólico es constituyente de fármacos conocidos como el Palinavir, un potente inhibidor de la proteasa del VIH,[1] y el ácido *trans*-4-hidroxipipecólico es constituyente del antibiótico Virginiamicina S_2,[2] lo que ha llevado al desarrollo de diversas rutas sintéticas para la obtención de este α-aminoácido heterocíclico.[3] Por otra parte, y a pesar de la gran importancia química y farmacológica de los ácidos α-aminofosfónicos y sus derivados, aún no se ha descrito la síntesis estereoselectiva de los ácidos 4-hidroxifosfopipecólicos *cis*-**1** y *trans*-**2**.[4]

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud, 2023.
2. Asociación Mexicana del Corazón, 2023.
3. Navarrete-Vázquez Gabriel, Hidalgo-Figueroa Sergio *et al*... Synthesis, vasorelaxant activity and antihypertensive effect of benzo[d]imidazole derivatives. *Bioorg Med. Chem*. **2010**, *18*, 3985-3991.
4. 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. "Design, Synthesis, and In Silico Multitarget Pharmacological Simulations of Acid Bioisosteres with a Validated In Vivo Antihyperglycemic Effect" *Molecules* **2021**, *26*, 799.
5. 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**, *43*, 540–546.
6. Castro-Moreno, P. Hernández-Muñoz, R. López-Guerrero, J.J. Del Valle-Mondragón, L. G. Pastelín-Hernández, G. Ibarra-Barajas, M. Villalobos-Molina, R. Captopril avoids hypertension, the increase in plasma angiotensin II but increases angiotensin 1–7 and angiotensin II-induced perfusion pressure in isolated kidney in SHR. *Autonomic and Autocoid Pharmacology* **2012**, *32*, 61–69.

Influencia de la dinámica molecular en la conversión fototérmica en cocristales de transferencia de carga

Armando Navarro-Huerta, David A. Hall, Jan Blahut, Virginia Gómez-Vidales, Simon J. Teat, Juan M. Marmolejo-Tejada, Martin Dračínský, Martín A. Mosquera and **Braulio Rodríguez-Molina***

Introducción

En la actualidad, los compuestos orgánicos han tenido un papel fundamental en el desarrollo de materiales versátiles. Especialmente, los cocristales orgánicos que presentan transferencia de carga (Charge-Transfer, CT) se han usado en el desarrollo de varios dispositivos optoelectrónicos.1 La conversión fototérmica consiste en la conversión de luz en calor y es una propiedad exhibida por estos cocristales orgánicos.2 La regulación de dicha propiedad amplía el campo de aplicación de estos materiales por lo que este estudio se enfoca en la síntesis y cocristalización del donador CP con los aceptores TCNQ (7,7,8,8-tetracianoquinodimetano) y TFBQ (tetrafluoro-1,4-benzoquinona) para crear cocristales con CT, y de esta manera, estudiar la correlación de la conversión fototérmica y la dinámica intramolecular.

Resultados

Se sintetizó la molécula donadora CP mediante una síntesis de dos pasos. Después de caracterizarla se realizaron pruebas de cocristalización en diferentes disolventes para obtener los cocristales **CP-TCNQ** y **CP-TFBQ**. Los experimentos con rayos X de monocristal revelaron que **CP-TCNQ** cocristaliza con estequiometría 1:2 de donador-aceptor (*Figura 1a*), mientras que el cocristal **CP-TFBQ** tiene una proporción 1:1 (*Figura 1b*). Los estudios de calorimetría indicaron una buena estabilidad térmica de los materiales.

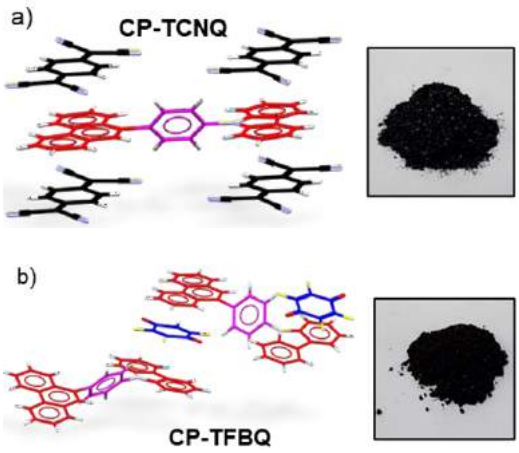


Figura 1. Empaquetamientos cristalinos de cada uno de los cocristales involucrados. Se muestran fotografías de cada sólido policristalino.

Las espectroscopías UV-visible y de fluorescencia de los cocristales mostraron una alta absorbancia en el espectro visible (*Figura 2a*) y la supresión completa de la fluorescencia con respecto de la materia prima **CP**. La resonancia paramagnética electrónica reveló la presencia especies paramagnéticas en los cocristales, lo que indica una fuerte transferencia de carga intermolecular entre las especies involucradas.

Dada su amplia absorbancia y estabilidad térmica, se cuantificó la conversión fototérmica con un láser de 808 nm. Los cocristales **CP-TCNQ** y **CP-TFBQ** mostraron eficiencias de conversión fototérmica del 11% y 17%, respectivamente (*Figura 2b*). Posteriormente, los estudios de relajación de *T1* de ^{19}F en el cocristal **CP-TFBQ** (*Figura 2c*) revelaron la presencia de oscilaciones en el plano, un mecanismo al cual se atribuye la mejoría en la eficiencia de conversión fototérmica en estos cocristales.

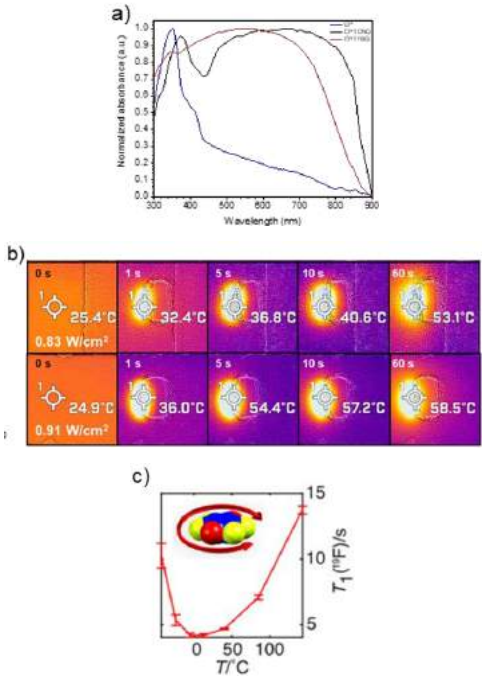


Figura 2. a) Espectro UV-Visible comparativo de los cocristales involucrados; b) Imágenes obtenidas mediante cámara térmica que exhiben el comportamiento fototérmico; c) Gráfica de tiempos de relajación de T1 de ^{19}F del cocristal **CP-TFBQ**.

Conclusiones

En conjunto, las mediciones de conversión fototérmica y los experimentos de RMN en sólidos apuntan a que la presencia de dinámica del TFBQ en el cocristal **CP-TFBQ** causa que la relajación energética sea más eficiente y, por lo tanto, contribuye a la mejora en la eficiencia de conversión fototérmica.

Referencias

1. (a) Sun, L.; Zhu, W.; Yang, F.; Li, B.; Ren, X.; Zhang, X.; Hu, W., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2018**, *20*, 6009–6023; (b) Iijima, K.; Sanada, R.; Yoo, D.; Sato, R.; Kawamoto, T.; Mori, T., *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 10262–10269.
2. (a) Chen, Y.-T.; Zhuo, M.-P.; Wen, X.; Chen, W.; Zhang, K.-Q.; Li, M.-D. *Adv. Sci.* **2023**, *10*, 2206830; (b) An, L.; Zheng, L.; Xu, C.; Zhao, Z.; Gao, F.; Wang, W.; Ou, C.; Dong, X., *Small Struct.*, **2023**, *4*, 2200220.

C A R T E L E S

CARTEL	AUTORES	TRABAJO
1H-A	**Alberto Tadeo Rodríguez González,** Gregorio Humberto Villarreal Quiroga, Zuleyma Martínez Campos, Israel Alejandro López Hernández, Susana Thelma López Cortina, Eugenio Hernández Fernández.	Detección de Cr (III) por espectroscopía de fluorescencia utilizando un derivado de benzotriazolil-oxadiazol
2He-A	**María Fernanda Ramírez Ranfla,** Emanuel Hernández-Nuñez, Gabriel Navarrete-Vázquez	Preparación de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-alquilbenzamidas como ligandos virtuales del receptor s_1 para el tratamiento del Dolor Neuropático
3Li-A	**Diego Iván Aguilar Vázquez**, Irma Idalia Rangel Salas, Ana María Puebla Pérez	Síntesis, caracterización y evaluación citotóxica de 2-imidazol-4-fenilquinazolinas
4Be-A	**Wendy Yasmin Arratia-Damian**, Myrna Déciga-Campos, Bernard Wünsch, Blanca Colín-Lozano, Gabriel Navarrete-Vázquez	Diseño, síntesis y bioevaluación de *N*-acilpiperidinas como ligandos del receptor sigma-1
5B-A	**Jorge Barajas Villanueva,** Viridiana Alejandre Castañeda, Camila Garibay Manríquez, Luis Chacón García, Víctor Meza Carmen, Carlos Jesús Cortés García	Síntesis y estudio de actividad biológica *in-vitro* hacia el hongo *Mucor lusitanicus* de moléculas híbridas con base al núcleo del benzofurano
6C-A	**Mitzi Nohemi Piña Gordillo,** Guadalupe Jiménez Reyes, Tannya Rocío Ibarra Rivera, Luis Chacón García, Carlos Jesús Cortés García	Síntesis de un nuevo sistema *bis*-tetrazol-benzofurano vía Re-dox/RMC Ugi-Azida
7N-A	**Juan Carlos Morales Solís,** Rubén Oswaldo Argüello Velasco**,** Mario Ordoñez	Síntesis estereoselectiva de los análogos fosfónicos del ácido 4-hidroxipipecólico
8O-A	**Roberto E. Fontanini-Martínez**, Roberto Flores-Moreno	Aproximación semiempírica para el análisis de la función de Fukui en el ácido úrico a diferentes condiciones de pH

9F-A	**Julio César Flores Reyes**, María Fernanda Trejo Velasco, Karla Ivonne Jaramillo Márquez, Alejandro Islas Jácome, Eduardo González Zamora	Síntesis de nuevas cumarin-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas *vía* reacciones de multicomponentes
10Ne-A	**Abraham Alberto Gutiérrez-Hernández,** José Luis Medina-Franco, Emanuel Hernández-Núñez, Gloria Ivonne Hernández-Bolio, Maximiliano Ibarra-Barajas, Patricia Castro-Moreno, Emmanuel Gaona-Tovar, Samuel Estrada-Soto, Gabriel Navarrete-Vázquez	Diseño, síntesis, biosimulación y ioevaluación de derivados enzimidazólicos con efecto antihipertensivo
11Na-A	**Sebastian Vázquez-Aguirre**, **José Luis Patiño-Carbajal**, Mario Ordóñez, Rubén Oswaldo Argüello-Velasco	Síntesis del *cis*-(4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il) fosfonato de dietilo y su resolución con ácido (*R*)-*O*-metilmandélico
12Mg-A	Rubén Omar Torres Ochoa, **Oscar Felipe Casadiego Díaz**	Exploración sintética del producto natural nostodiona A
13Al-A	**Luis Felipe Gómez Valdez**, Alejandro Alberto Camacho Dávila, José Carlos Espinoza Hicks	Síntesis de (S)-5-hidroxi-4-oxo norvalina y sin-4-hidroxi norvalina utilizando catálisis de transferencia de fase quiral
14Si-A	**Ledy C. De la Cruz-Martínez**, Martín González Andrade, Julio Cesar Almanza Pérez, Jaime Pérez Villanueva, Francisco Cortés-Benítez	Impacto de la epimerización de dos heterotriterpenos con actividad antidiabética sobre las enzimas PTP1B y α-glucosidasa. Síntesis y acoplamiento molecular
16S-A	**Ahilyn Yael Luna-Jaime,** Emanuel Hernández-Núñez, Gabriel Navarrete-Vázquez	Síntesis y biosimulación predictiva de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)naftamidas para el tratamiento experimental del dolor neuropático
17Cl-A	**Adilene López Arredondo**, Adrián Ochoa Terán	Síntesis de análogos de linezólida aminoalquilados con actividad biológica potencial
18Ar-A	**Gerardo Sánchez Sánchez**, Haziel H. Herrera Hernández, César Garcias Morales, Eder I. Martínez Mora	**Síntesis y estudio UV-Vis de Heterochalconas**
19K-A	Nohelia Lizbeth Pérez Chino, **Karen Rodríguez Villar**, Juan Francisco Cortés Benítez, Juan Francisco Palacios Espinosa, Jaime Pérez Villanueva	Síntesis y evaluación de la actividad candicida de derivados de 3-fenil-1*H*-indazol
20Ca-A	**Darvin Jesús Torres Ribón**, Luis Fernando Roa de la Fuente, Luis Alberto de la O López, Nancy Romero Ceronio, Cuauhtémoc Alvarado Sánchez	Avances en la síntesis one-pot de flavonas
21Sc-A	**Gabriela Servín García**, Mario A. Gómez-Hurtado, Gabriela Rodríguez-	Semisíntesis de imidazo vouacapanos a través de la reacción de Groebke-

	García, Luis Chacón-García, Rosa E. del Río, Carlos Jesús Cortés García	Blackburn-Bienaymé
22Ti-A	**Héctor M. Heras-Martínez**, Blanca E. Sánchez-Ramírez, Linda Landeros-Martínez, Víctor H. Ramos-Sánchez, David Chávez-Flores	Diseño, síntesis verde y evaluación de derivados de ftalimida como agentes antiinflamatorios
23V-A	**Luis Alberto de la O López**, Nancy Romero Ceronio, Darvin Jesús Torres Ribón, Oswaldo Ignacio Hernández Abreu, Cuauhtémoc Alvarado Sánchez	Síntesis Verde de 3-acetil-2*H*-cromen-2-ona
24Cr-A	**Francisca Johana Aguilar Costilla**, Elisa Leyva Ramos, Luis Gustavo Rubio López, Silvia E. Loredo-Carrillo	Síntesis de triazoles fluorados mediante química "click"
25Mn-A	**Carlos D. García-Mejía**, Eduardo Hernández-Vázquez	Síntesis regioselectiva de 3,4-diaril-1*H*-pirazoles mediante una cicloadición [3+2]
26Fe-A	**Dalia I. Díaz-Arellano**, Armando Talavera-Alemán, Gabriela Rodríguez-García, Yliana López, Mario A. Gómez-Hurtado, Rosa E. del Río	Aislamiento y determinación estructural de Difisina de *Diphysa minutifolia*
27Co-A	**Saul Esteban Eloisa Pizaña,** Juan Carlos Morales Solís, Victoria Labastida-Galván, Mario Ordoñez	Síntesis de *cis*- y *trans*-4-hidroxifosfonatos y 4-hidroxifosfinatos derivados de cromona
28Ni-A	**Alejandro Eliud Ríos-Ramírez**; Melchor Solis-Santos; Mario Ordóñez	Síntesis de ftalimidas e isoindolín-1-onas y la evaluación preliminar de sus propiedades fluorescentes
29Cu-A	**Denisse Benavides Segura,** Reyna Reyes-Martínez; Karla Fabiola Chacón-Vargas, Alejandro Alberto Camacho-Dávila, José Carlos Espinoza-Hicks	Síntesis de nuevos complejos metalicos de Cu (ii) y Zn (ii) derivados de ligantes bencensulfonilo y cinamoil-piperazin ditiocarbamatos y su evaluación biologica
30Zn-A	**Eva E. Soto-Guzmán**, Armando Talavera-Alemán, Laura Hernández-Padilla, Mario A. Gómez-Hurtado, Gabriela Rodríguez-García, Rosa E. del Río	Preparación de bases de Schiff a partir del 2,3,3-trimetil-6-oxociclohexa-1,4-dien-1-carbaldehído
31Ga-A	**Anuar Enrique Hernández-Pérez**, Baldomero Esquivel-Rodríguez, Celia Bustos-Brito, Leovigildo Quijano	Obtención de diterpenos con capacidad antiproliferativa a partir de productos naturales aislados de salvias mexicanas
32Ge-A	**Sabino de Jesús García Barajas,** David Cruz Cruz, Clarisa Villegas Gómez	Síntesis y diversificación de tetrahidroquinolinas a través de reacciones organocatalíticas en cascada Povarov/Adición Nucleofílica
33As-A	Zuleyma Martínez Campos, **Brenda Cantú Ramos**, Mariana Elizondo Zertuche, Efrén Robledo Leal, Eugenio Hernández Fernández, Susana T. López Cortina	Síntesis de a-aminofosfonatos asistida por microondas y vórtex y evaluación de su actividad antifúngica *in vitro* frente a *L. prolificans*

34Se-A	**Rocío Gámez-Montaño**, Fidel Rodriguez-Lopez, Edgar Giovanni Rodríguez-García, Bhavna Kaveti	Síntesis *one-pot* de *bis*-heterociclos 2,5-dicetopiperazina/1,2,3-triazol vía la estrategia RMC-I/Post transformación
35Br-A	**Alberto Medina Ortíz**, Clarisa Villegas Gómez, David Cruz Cruz	Aminocatálisis Asimétrica en la Síntesis y Diversificación de Estructuras Privilegiadas
36Kr-A	**José Salvador Hernández Navarro,** Javier Abraham Pérez Gallegos, José Guadalupe Becerra González, Eduardo Peña Cabrera	Marcaje fluorescente de Fármacos Antinflamatorios no esteroidales
37Rb-A	**América Anahí Frías López,** Paris Garibay Tolento, Abel Suárez Castro, Luis Chacón García, Camila Garibay Manriquez, Carlos Jesús Cortés García	Síntesis y predicción de actividad biológica *in silico* de un nuevo sistema heterocíclico benzofurano-tetrazol 1,5-disustituido vía reacciones one-pot
39Y-A	Zuleyma Martínez Campos, **Guillermo de Jesús Granados Báez** , Mariana Elizondo Zertuche, Efrén Robledo Leal, Eugenio Hernández Fernández, Susana T. López Cortina	Síntesis asistida por microondas de derivados alfa-aminofosfónicos y evaluación biológica frente a *L. prolificans*
40Zr-A	**Lucero Díaz-Peralta**, Arturo Galván-Hernández, Lourdes Rodríguez-Fragoso, Iván Ortega-Blake	Estudios de dimerización y actividad antimicótica de derivados heterocíclicos de Anfotericina B
41Nb-A	**Mauricio Lorenzo Oliva de Dios**, María Concepción García López, Rodrigo Alonso Chan Navarro, Margarita Loredo Cancino, Rosa Martha Jiménez Barrera	Preparación sustentable de una macromolécula metalórganica a partir de residuos de poli(etilentereftatalo) para la remoción de diésel en agua
42Mo-A	**Katia Guadalupe García Alvarez**, Estefany Melgoza Sánchez, Diana Maricarmen González Cedillo, Asael Abisai Rivera Maldonado, Camila Teresa Quezada Cervantes, Gregorio Humberto Villarreal Quiroga, Susana Thelma López Cortina, Eugenio Hernández Fernández	Síntesis y caracterización fotofísica de ácidos cinámicos y oxadiazoles luminiscentes
43Tc-A	**Hugo Pilotzi Xahuentitla**, Gabriela del Carmen Canche Naal, Rolffy Rubén Ortiz Andrade, Gabriel Navarrete Vázquez, Emanuel Hernández Nuñez	Evaluación de la actividad inhibitoria de la enzima α-glucosidasa de benzotiazoles mediante métodos *in silico*
44Ru-A	**Vanessa Georgina Pelayo González**; Alejandro Alberto Camacho Dávila; José Carlos Espinoza Hicks y Karla Fabiola Chacón Vargas	Síntesis y evaluación antibacteriana de derivados de 2-aminotiazoles
45Rh-A	**Carrizales Castillo Juan J. J**., Lagunas Rivera Selene, Arredondo Espinoza Eder Ubaldo, Avalos Alanís Francisco Guadalupe	Síntesis y evaluación citotóxica *in vitro* de hidroxamatos de oxazolinas y sus precursores

46Pd-A	Diana G. García-García, Manuel A. Rentería-Gómez, **Rocío Gámez-Montaño**	Síntesis *one-pot* de *bis*-amidas vía la reacción de Ugi-4CR
47Ag-A	**Mónica Gabriela Flores Amaro,** Rodrigo Alonso Chan Navarro, María Concepción García López	Síntesis por multicomponente y estudio de la fotoestabilidad de nuevos materiales de boro con potencial utilidad como sensor molecular fluorescente
48Cd-A	**Alexis Hernández Guadarrama**, Irma Linzaga Elizalde, Elisabeth Flores Martínez	Síntesis de α-metilen-γ-lactamas β-mono- y β,γ-disustituidas, y su resolución con (*S*)-Naproxeno
49In-A	**Carlos A. Ríos Au**, **Hugo Ortega Mendoza**, Alejandro A. Camacho-Dávila, José C. Espinoza-Hicks	Estudio de la transposición de Claisen en benzaldehídos y acetofenonas sustituidas
50Sn-A	**Sarahi Parra Rodríguez**, Eduardo Hernández Vázquez	Síntesis de amidas basadas en la triptamina como potenciales inhibidores de fabi
51Sb-A	**Antonio de J. Oliveros-Ortiz**, Héctor M. Arreaga-González, Gabriela Rodríguez-García, Rosa E. del Río, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Mario A. Gómez-Hurtado	Determinación de la configuración absoluta de un epoxitimol aislado de *Ageratina glabrata*
52Te-A	José Carlos Espinoza Hicks, Alejandro Alberto Camacho Dávila**, Alondra M. Sánchez Romero**	Síntesis de nuevas *C-prenil* chalconas con potencial actividad biológica
53I-A	**Beatriz A. Carrillo-Olivas,** David Chávez-Flores, María del Rosario Peralta-Pérez, Raúl Eduardo Orozco-Mena, Gerardo Zaragoza-Galán	Obtención de (*s*)-propranolol por resolución cinética enzimática de propranolol racémico asistida por lipasas
54Xe-A	**Jean Axel Castañeda Gutiérrez**, Erika Cano Tapia, Mario Ordóñez, José Luis Viveros-Ceballos	Síntesis de nuevos alfa-aminofosfonatos derivados del ácido cinámico
56Ba-A	**Mario Zendejas-Ruiz,** Cristhian O. Pérez-Gómez, J. Pablo García-Merinos, Yliana López	Síntesis de una lactama a partir del Acetato de botogenina
57La-A	**Gissel Anneliz Sotelo-Villanueva**; Karla Denisse Torres-Muñoz; David Chávez-Flores	Síntesis biocatalizada de (*S*)-Ibuprofenato de Prenilo para su aplicación como inhibidor selectivo de la enzima COX2
58Ce-A	**Aldahir Ramos Orea**, Rubén O. Torres Ochoa	Síntesis total de productos naturales mediante la heterociclación entre *O*-acetil oximas y compuestos 1,3-dicarbonilicos cíclicos catalizada por cobre
59Pr-A	Karla Gómez-Martínez, Rodrigo Morales-Cueto, Mariana Cuadros-Castelo, Rubén Oswaldo Argüello-Velasco, Mario Ordóñez	Estructura electrónica de 4-oxo-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)fosfonato: un bioisóstero fluorescente
60Nd-A	Karla J. Germán-Núñez, César Vega-Veytia, Samuel Ayón-López, Luis J. Salazar-Gastélum, Mara Beltrán-	Síntesis de polisulfona aminocuaternizada para la preparación de membranas de intercambio aniónico

	Gastélum, Balter Trujillo-Navarrete, Moisés I. Salazar Gastélum, **Sergio Pérez-Sicairos**	
61Pm-A	**Luis Arturo Flores Galaviz**, Elisa Leyva Ramos, Silvia Elena Loredo Carrillo, Francisca Johana Aguilar Costilla	Síntesis de derivados de naftoquinonas con diferentes aminoácidos y ácidos aminobenzoicos por microondas y ultrasonido
62Sm-A	**Héctor Gustavo Ruiz-Ponce**, Mario Ordóñez, José Luis Viveros-Ceballos	Síntesis de ácidos α-aminofosfínicos bicíclicos como potenciales agentes antihipertensivos
65Tb-A	**Rocío Gámez-Montaño**, Diana García-García, Fidel Rodríguez-López, Alejandro Corona Díaz, David Calderón-Rangel	Síntesis verde de 1*H*-1,2,3,4-Tetrazoles monosustituidos mediante reacciones de multicomponente basadas en isonitrilos
66Dy-A	**Leonardo Villa Neri,** Gerardo Zaragoza Galán, Reyna Reyes Martínez	Síntesis y caracterización de iminas derivadas de dimetilbiguanida para coordinar Zn(II) y Cd(II)
1H-B	**Karen Rodríguez Villar**, Mitzi López Sánchez, Juan Francisco Palacios Espinosa, Jaime Pérez Villanueva y Francisco Cortés Benítez	Diseño, síntesis y evaluación *in silico* de derivados del ácido 3-(2-fenil-1*H*-bencimidazolil)propiónico como agonistas de GPR40
2He-B	**Valeria Muñoz Gutiérrez,** Daniela Jose Alcantar Zavala, Alejandro Islas Jácome, Luis Chacón García, Carlos Jesús Cortés García	Síntesis de compuestos híbridos farmacofóricos con base al núcleo del 1,3,4 oxadiazol
3Li-B	**Hugo Cervantes Valencia**, Ma. Guadalupe Villa López, América Anahí Frías López**,** Jaime David Vieyra Velázquez, Luis Chacón García, Carlos Jesús Cortés García	Síntesis de un nuevo sistema tetrazol-1,5 disustituido *bis*-1,2,3-triazol 1,4-disustituido vía una doble secuencia: reacción de multicomponentes de alto orden/(CuAAC)
4Be-B	**Carlos Eduardo Aldape Galván**, María Guadalupe Sánchez Anguiano, Luis Arturo Obregón Zúñiga, Eugenio Hernández Fernández, Susana Thelma López Cortina	Degradación de PET mediante aminólisis para la obtención BHETA con potencial aplicación en resinas estiren acrílicas
5B-B	**Marco A. Obregón-Mendoza,** Leidys L. Pérez González, Rubén Sánchez-Obregón, Raúl G. Enríquez	Síntesis de Curcumina y Curcuminoides Simétricos de Alto Rendimiento; un Enfoque de "Química Click y Unclick"
6C-B	**Paris Garibay Tolento**, Eduardo González Zamora, Alejandro Islas Jácome, Sofía Lizeth Alcaraz Estrada, Erik Díaz Cervantes, Luis Chacón García, Ana Karen García Dueñas, Carlos Jesús Cortes García	Síntesis y evapuación biológica *in vitro* contra el dengue de un nuevo sistema heterocíclico del tipo bi-pirrol

7N-B	**Jisell Guadalupe Mejía Reyes**, Melissa Tapia Juárez, Carlos Jesús Cortés García, Luis Chacón García	Síntesis de compuestos derivados de la Pirrolilquinona por Mecanoquímica
8O-B	**Carlos Martínez-Conde**; Blanca Colín-Lozano; Emanuel Hernández-Núñez; Samuel Estrada-Soto; Gabriel Navarrete-Vázquez	Preparación y evaluación antidiabetica *in silico e in vivo* de análogos de fenformina
9F-B	**Ulises Felipe Reyes González**, Daniela Martínez López, Edson Barrera Chavarria, Omar Gómez García, Francisco Delgado y Joaquín Tamariz	Síntesis, transformación y evaluación *in silico* de tiohidantoínas
10Ne-B	**Víctor Manuel Ceballos Urtuzuástegui**	Síntesis de nuevas *O*-triazolilchalconas y cromenchalconas con potencial aplicación biológica
11Na-B	**Sinuhé Galván-Gómez**, Jessica M. Lorenzo-García, Gabriela Rodríguez-García, Luis F. Ortega-Varela, Rosa E. del Río, Mario A. Gómez-Hurtado	Optimización metodológica para la obtención del 3α,6α-dihidroxi-1-menteno de *Ageratina glabrata*
12Mg-B	**Martín Martínez Salazar**, Eugenio Hernández Fernández, Norma Tiempos Flores, Luis Arturo Obregón Zúñiga, Susana Thelma López Cortina, María Guadalupe Sánchez Anguiano	Síntesis y caracterización de estructuras zeolíticas de imidazol para su aplicación en la remoción de azul de metileno
13Al-B	Esmeralda A. Aguilar-González, Beatriz Franco-Chávez, **Luis A. Urdez-Rojas**, Saúl Martínez-Rubio, Alejandro Núñez-Vilchis	Optimización de la síntesis de fluoresceína asistida por microondas empleando una resina de intercambio iónico como catalizador
14Si-B	**Juan Carlos Rodríguez-Colín**, Marcos Hernández-Rodríguez	Síntesis estereoselectiva de γ-lactamas fusionadas a indanos
15P-B	**Alberto Marbán-González**, Eduardo Hernández-Vázquez	Síntesis de diaril éteres como potenciales antimicrobianos
16S-B	**Gilberto Cabrera Loza**, Tomasa Rodríguez Tzompantzi, Rosa Luisa Meza León	Síntesis del derivado alilado (5) de la 9-deoxigoniopipirona y estudio citotóxico
17Cl-B	**Luz Esther Tierrablanca Arias,** Abel Suárez Castro, Mario Armando Gómez Hurtado, Gabriela Rodríguez García, Luis Chacón García, Carlos Jesús Cortés García	Síntesis de análogos estructurales del fármaco imatinib
18Ar-B	**Luis Emilio Baltazar-Corrales**, Brenda Joseline Alonso-Uribe, Jose Luis Maya-García, Mario Ordóñez, Rubén Oswaldo Argüello-Velasco	Síntesis diástereoselectiva del *trans*-4-aminofosfopipecolato de dietilo
19K-B	**Contreras Hernández Carlos Miguel**, Hernández Rodríguez Marcos	Organocatálisis bifuncional aplicada a la síntesis de 2-quinolonas fusionadas a

		heterociclos de oxígeno de 5 y 6 miembros quirales
20Ca-B	**Elvia Estrella Cabrera Castro**, Penélope Merino Montiel, Mónica Martínez Montiel, José Luis Vega Báez, Sara Montiel Smith	Síntesis de compuestos 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos de origen esteroidal
22Ti-B	**José García-Elías**, Adrián Ochoa-Terán, Arturo Zizumbo-López, Sergio Pérez-Sicairos, Eduardo Alberto López-Maldonado, Marisela Martínez-Quiroz	Síntesis de resinas quelantes funcionalizadas con ácidos carbamoilcarboxílicos para la remoción de contaminantes metálicos en sistemas acuosos
23V-B	**Elsy Rubisela López-Vargas**; Gregorio Cadenas-Pliego; Marissa Pérez Álvarez; Alma Delia Hernández-Fuentes; Elvia Becerra-Martínez	Efecto de nanofertilizantes y biofertilizantes en plántulas de frijol: un enfoque metabolómico basado en RMN de ^{1}H
24Cr-B	**Diana Clara Martínez López**, Mónica Martínez Montiel, José Luis Vega Baez, Penélope Merino Montiel, Sara Montiel Smith	Síntesis de derivados esteroidales de interés biológico a partir de estrona
25Mn-B	Alam Yair Hidalgo de los Santos, Carlos Ernesto Lobato García, **Nancy Romero Ceronio**, Abraham Gómez Rivera, Miguel Ángel Vilchis Reyes, Oswaldo Ignacio Hernández Abreu, Roberto Martínez Hernández	Síntesis de Fluoronitrochalconas
26Fe-B	**Ana Cecilia Muñoz-Estrada**, César Eduardo Tovar-Roman, Eduardo Hernández-Vázquez	Síntesis orientada a la diversidad de furano-2-carboxamidas y su aplicación como potenciales antimicrobianos
27Co-B	**Adan Sanchez Vasquez**, Ramón Guzmán Mejía, Stephanie García Zavala, Hugo A. García Gutiérrez, Yliana López Castro, Judit A. Aviña Verduzco	Evaluación catalítica de ureidopéptidos asimétricos en reacciones MBH
28Ni-B	**Camila Teresa Quezada Cervantes**, Katia Guadalupe García Álvarez, Gregorio Humberto Villarreal Quiroga, Zuleyma Martínez Campos, Susana Thelma López Cortina, Israel Alejandro López Hernández, Eugenio Hernández Fernández	Síntesis de derivados de ácido benzotriazolil-acrílico asistida por microondas con posible aplicación en la generación de bioimágenes
29Cu-B	**Angel G. Espino-Avila**, **Yusseli Rivera-García**, Héctor M. Heras-Martínez, Andrea M. Martínez-Corral, David Chávez-Flores	Síntesis de óxido de estireno a partir de estireno, bio-catalizada por lipasas
30Zn-B	**Rubén Jesús Carballo Tarango**, Reyna Reyes Martínez, Karla Fabiola Chacón	Diseño, síntesis y evaluación biológica de nuevos complejos metálicos de Cu(II) y

	Vargas, Alejando Alberto Camacho Dávila, José Carlos Espinoza Hicks	Zn(II) con ligantes ditiocarbamato sustituidos con cinamoilpiperazina
31Ga-B	**Cesar E. Tovar Roman**, Eduardo Hernández Vázquez	Síntesis de 2-arilquinoxalinas como potenciales agentes anti-estafilocócicos.
33As-B	**Ana Carolina Plaza Martínez,** José Carlos Espinoza Hicks, Alejandro Alberto Camacho Dávil	Análisis metabolómico por 1h-rmn de *laguncularia racemosa* manglar localizado en la región de la paz baja california sur
34Se-B	Víctor Manuel Niño Mendiola, Verónica Mayela Rivas Galindo, **Tannya Rocío Ibarra Rivera**	Síntesis de tetrahidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-2,5(3H)-diona mediante reacción de Ugi
35Br-B	**Cecilia García Aguirre,** Hugo Cervantes Valencia, Mitzi Nohemi Piña Gordillo, América Anahí Frías, Luis Chacón García, Carlos Jesús Cortés García	1,4-diaminobenceno como bloque de construcción en la síntesis de poliheterociclos nitrogenados
36Kr-B	**Hugo Pilotzi Xahuentitla**, Gabriela del Carmen Canche Naal, Rolffy Rubén Ortiz Andrade, Gabriel Navarrete Vázquez, Emanuel Hernández Nuñez	Reacción multicomponente de Biginelli, en la síntesis de análogos de los alcaloides caluersina y caulerpina
37Rb-B	**Erika Cano-Tapia**, Mario Ordóñez, José Luis Viveros-Ceballos	Síntesis de α-aminofosfonatos que incorporan el fragmento del ácido cinámico
38Sr-B	**Andrea Hernández Azúa,** Karla Denisse Torres Muñoz, David Chávez Flores	Síntesis enantioselectiva de ésteres terpénicos de (*S*)-ibuprofeno para su posible aplicación como anticancerígenos y antiinflamatorios
39Y-B	**Jessica Montserrat Lorenzo-García**, Julio C. Pardo-Novoa, Gabriela Rodríguez-García, Rosa E. del Río, Mario A. Gómez Hurtado	Modificaciones biomiméticas de *p*-mentenos glucosilados hacia derivados de *p*-cimeno
40Zr-B	**Jessica Navarro Vega**, David Cruz Cruz, Clarisa Villegas Gómez	Reacciones organocatalíticas en cascada para la síntesis y diversificación de espirooxindoles quirales
41Nb-B	**Alejandra Pérez-Nava**, David García-Bassoco, Erick Cuevas-Yáñez, Bernardo A. Frontana Uribe, Luis Chacón-García, Mario Valle-Sánchez and J. Betzabe González-Campos	Generación de membranas funcionalizadas con dipirrometanos para la remoción de pares salinos
42Mo-B	**Esmeralda León López,** Luis Fernando Roa de la Fuente, Cuauhtémoc Alvarado Sánchez	Síntesis de *(E)*-2-(3-cloro-2-nitroprop-1-en-1-il)furano
43Tc-B	**Luis Adrián Martínez Payán**, Oskar Alejandro Palacios López, José Carlos Espinoza Hicks	Perfil metabólico extracelular de la microalga *Chlorella sorokiniana* bajo estrés de nitrógeno
44Ru-B	**Abel Suárez-Castro**[a], Alejandro Islas-Jácome[b] Luis Chacón-García[a] Carlos J. Cortés-García[a]	Estudios de actividad antifúngica y de acoplamiento molecular de nuevos azoles contra *Candida albicans*

45Rh-B	**Blanca Colín-Lozano**, Samuel Estrada-Soto, Fabiola Chávez-Silva, Abraham Gutiérrez-Hernández, Litzia Cerón-Romero, Julio Cesar Almanza-Pérez, Emanuel Hernández-Núñez, Umberto Mura, Gabriel Navarrete-Vázquez	Diseño, síntesis y bioevaluación antidiabética *in combo* de benciliden-1,3-tiazolidin-2,4-dionas con acción polifarmacológica
46Pd-B	**Evelyn Lilian Romero Soto,** Miguel Angel Reyes González	Síntesis de nuevos Biopolímeros a base de Lignina, para la generación de membranas con capacidad para absorber metales
47Ag-B	**Javier Ulises Sánchez-Morales**, Mario Ordóñez, José Luis Viveros-Ceballos	Síntesis de análogos de gaba conformacionalmente restringidos
48Cd-B	**Azul Valeria Chacón Hernández**, José Carlos Espinoza Hicks, Francisco Javier Choix Ley, Oskar Alejandro Palacios López	Perfil metabolómico intracelular de la microalga *Scenedesmus sp*. bajo una atmósfera de biogás
49In-B	**Juan Marcos Guillen Hernández**, Pablo Fco. Martínez Ortiz, Ma. Idalia Gómez de la Fuente	Síntesis del terpolímero AA-AMPS-HPA mediante polimerización RAFT con potencial aplicación antiincrustante en sistemas de tratamiento de agua
50Sn-B	**Aztatzi Mendoza Miguel**, Bernal Wilson, Maldonado José Luis, López Hernández Israel, Hernández-Fernández Eugenio	Síntesis de ésteres y ácidos carboxílicos a,b-insaturados y su aplicación en OLED
51Sb-B	**Adrián Mendoza Montalvo,** Gabriel Guerrero Luna, Raisa Oves García, Amairani Dominguez Bahena, Nadia Ieney Olazo Marquez, Sylvain Bernès, Maura Cárdenas García, María Guadalupe Hernández Linares	Acoplamiento molecular de nuevas sapogeninas espirostánicas con potencial anabólico
52Te-B	**Angel Fabian Pérez Grimaldo**, Luis Arturo Obregón Zúñiga	Síntesis de un compuesto dicatiónico hidrofóbico para la remoción eficiente de cristal violeta en medio acuoso
53I-B	**Carlos E. Castillo-Espinoza**, Clarisa Villegas Gómez, David Cruz Cruz	Adición de 2-metoxifurano a compuestos tiocarbonilos activados
54Xe-B	**Jesus Enrique Cortes Cruz,** Juan Pablo Merinos, Yliana López Castro	Apertura espirocetálica del acetato de diosgenina
55Cs-B	**María Aracely Monzón Bedoy**, Alejandro Alberto Camacho Dávila, José Carlos Espinoza Hicks	Síntesis de la (*E*)-1-(4-hidroxi-2-metoxi-5-(2-metilbut-3-en-2-il)fenil)-3-(4-hidroxifenil) prop-2-en-1-ona
56Ba-B	**Priscila Vazquez Garcia**, Héctor Arturo Peniche Pavia, Hugo Pilotzi Xahuentitla, Gloria Ivonne Hernández Bolio, José Quinatzin García Maldonado, Luis Alberto Rosado Espinoza, Rolffy Ruben Ortiz	Uso de espectroscopía infrarroja para la diferenciación química de extractos de *Caulerpa*

	Andrade, Gabriel Navarrete Vazquez, Emanuel Hernández Núñez	
57La-B	**Romario Vázquez-Cancino**, Cuauhtémoc Alvarado-Sánchez, Quirino Torres-Sauret, Miguel A. Vilchis-Reyes, Oswaldo Ignacio Hernández-Abreu	Evaluación sobre músculo liso vascular de una serie de flavanonas
58Ce-B	**María Fernanda Rodríguez Gamboa,** María Guadalupe Hernández Linares, Edgar A. Limón García, Abraham Canella Zaleta, Gabriel Guerrero Luna, Maura Cárdenas García, Sylvain Bernès	Heteroesteroides con potencial anabólico obtenidos a partir de hecogenina
59Pr-B	**Luis Fernando Gámez Bustos**, Edgar González Juárez , Eugenio Hernández Fernández, Susana Thelma López Cortina, Zuleyma Martínez Campos	Síntesis, caracterización y determinación de propiedades fotofísicas de acrilonitrilos con potencial aplicación en OLED
61Pm-B	**Misael Lopez-Castillo**, Martha V. Gutiérrez-Baños, Ivan Romero-Estudillo, Mario Ordoñez Palacios, Gabriela Castañeda-Corral	Evaluación antiinflamatoria y antinociceptiva de nuevos α-aminofosfonatos cuaternarios
63Eu-B	**Luis-Francisco Pineda-Vega**, Gladis-Judith Labrada-Delgado, Héctor-Gabriel Silva-Pereyra, Hugo-Albeiro Saldarriaga-Noreña, María-Luisa García-Betancourt	Óxido de grafeno y óxido de grafeno reducido sobre roca volcánica y estudio de su eficiencia en la remoción de aceite
64Gd-	**Luis Abraham Charcas Lara**, Irving Rubén Rodríguez Gutiérrez, Saraí Vega Rodríguez	Síntesis de azidas aromáticas y análisis teórico de su estructura electrónica
65Tb-B	**Jesús Ramón Alor García,** Gabriel Guerrero Luna, Fermín Flores Manuel, María Guadalupe Hernández Linares, Edgar A. Limón García, Maura Cárdenas García, Sylvain Bernès	Síntesis y potencial anabólico de heteroesteroides 23-sustiuídos obtenidos a partir de diosgenina
66Dy-B	**Karla D. Torres Muñoz**, Marcos Hernández Rodríguez	Síntesis de γ-lactamas espirocíclicas

Detección de Cr (III) por espectroscopía de fluorescencia utilizando un derivado de benzotriazolil-oxadiazol

Alberto Tadeo Rodríguez González[a], Gregorio Humberto Villarreal Quiroga*[a], Zuleyma Martínez Campos [a], Israel Alejandro López Hernández[b], Susana Thelma López Cortina [a], Eugenio Hernández Fernández** [a].

[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.
[b]Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Facultad de Ciencias Químicas, Centro de Investigación en Biotecnología y Nanotecnología, Laboratorio de Nanociencias y Nanotecnología, Autopista al Aeropuerto Internacional Mariano Escobedo Km. 10, Parque de Investigación e Innovación Tecnológica, 66629 Apodaca, Nuevo León, México.

*humberto.villarrealqrg@uanl.edu.mx **eugenio.hernandezfr@uanl.edu.mx

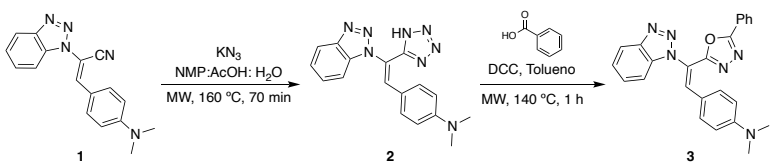
Palabras clave: Cromo, detección, fluorescencia, microondas, benzotriazol, oxadiazol

1. INTRODUCCIÓN

El cromo es utilizado ampliamente en las industrias del acero inoxidable, automotriz y pigmentos, por su gran uso, su toxicidad y su no biodegradabilidad es considerado como un contaminante en el ambiente. El cromo se encuentra mayormente en dos estados de oxidación, el trivalente y el hexavalente, que poseen distintas propiedades químicas y toxicidades. El Cromo trivalente puede interferir con los procesos metabólicos gracias a la formación de aductos con biomoléculas. Por otro lado, puede ser oxidado a la forma hexavalente que es más tóxica y cancerígena[1]. Por estos motivos es importante determinar la presencia de este ion metálico en el ambiente.

En este sentido, la espectroscopía de fluorescencia es una herramienta apropiada para esta determinación, puesto que es una técnica sencilla y menos costosa que absorción atómica. Para esta técnica se necesita sintetizar una molécula orgánica que sea capaz de formar un enlace de coordinación de manera selectiva con el ion metálico. Esta coordinación propiciará un cambio en las propiedades luminiscentes del compuesto que pueden ser correlacionadas con la concentración del ion metálico[2,3].

En el presente trabajo se planteó la síntesis vía microondas de un nuevo derivado de benzotriazolil-oxadiazol (**Esquema 1**), su caracterización estructural y su evaluación como sensor selectivo de iones cromo (III) por espectroscopía de fluorescencia.



Esquema 1. Síntesis del derivado de benzotriazolil-oxadiazol.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la síntesis del compuesto **2** se siguió el método propuesto por Gutmann, B. y colaboradores en 2010[4]. En esta reacción, el compuesto **1** se hizo 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 utilizando irradiación de microondas. Se obtuvo un sólido de color amarillo con rendimiento químico de 35%. El compuesto se caracterizó por RMN-^{1}H (**Figura 1**), FT-IR y EMAR para confirmar su estructura.

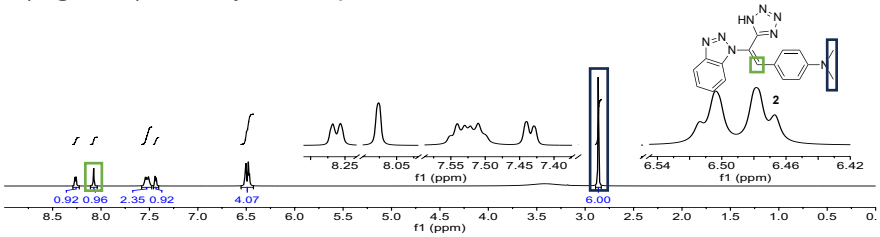


Figura 1. Espectro de RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 700 MHz) del compuesto **2**.

Para el último paso de la síntesis, se hizo reaccionar el tetrazol **2** con ácido benzoico, DCC y tolueno como disolvente. La reacción se llevó a cabo a 140 ºC por 1 h utilizando irradiación de microondas. El compuesto **3** se obtuvo como un sólido amarillo con rendimiento químico de 59%. El compuesto se caracterizó por RMN-^{1}H (**Figura 2**), FT-IR y EMAR para confirmar su estructura.

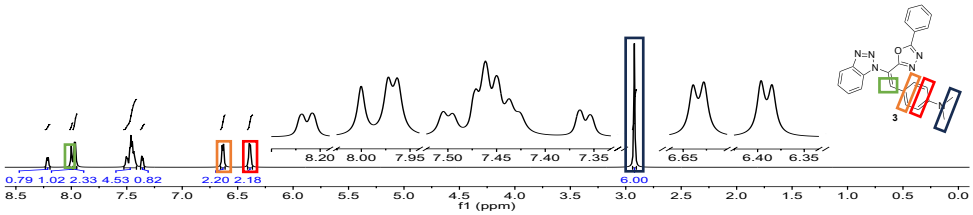


Figura 2. Espectro de RMN-^{1}H ($CDCl_3$, 700 MHz) del compuesto **3**.

Para evaluar el compuesto **3** como un sensor fluorescente, en diferentes tubos de ensayo se agregaron 4 mL de una solución 10 μM en acetonitrilo del sensor y 100 μL de una solución acuosa 2mM de diferentes iones metálicos. Las mezclas se analizaron por espectroscopía de fluorescencia con una longitud de onda de excitación de 413 nm, para evaluar el cambio de la luminiscencia del sensor en presencia de diferentes iones metálicos. Como se puede observar en la **Figura 3a**, al agregar Cr (III) en la solución del sensor, la fluorescencia aumentó 1.5 veces, mientras que otros iones metálicos no presentaron cambio en el espectro de emisión, por este motivo se seleccionó el Cr (III) como el ion a sensar. Se evaluaron las interferencias del Cr (III); por lo tanto, en diferentes tubos de ensayo se agregaron 4 mL de una solución 10 μM en acetonitrilo del sensor y 100 μL de una solución acuosa 2mM de Cr (III) y distintos iones metálicos. Como se puede observar en la **Figura 3b**, únicamente la presencia de Cu y Pb aumenta la fluorescencia del sensor, por lo que se pueden considerar interferentes para la medición de Cr en muestras reales.

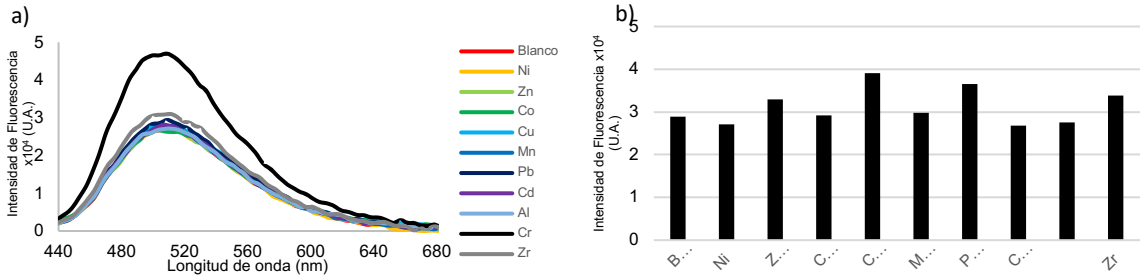


Figura 3. a) Espectro de fluorescencia del compuesto **3** (10 μM) en presencia de diferentes iones metálicos (5 eq). b) Intensidad de fluorescencia a 505 nm del compuesto **3** (10μM) + Cr^{3+} (5 eq) en presencia de diferentes iones metálicos (5 eq).

Por último, se estudió la relación estequiométrica entre el sensor y el Cr utilizando el método de variaciones continuas, también conocido como curva de Job. El análisis de la **Figura 4** sugiere que a una relación molar del metal de 0.5 se encuentra la fluorescencia máxima, lo que indica una relación 1:1 entre el sensor y el metal.

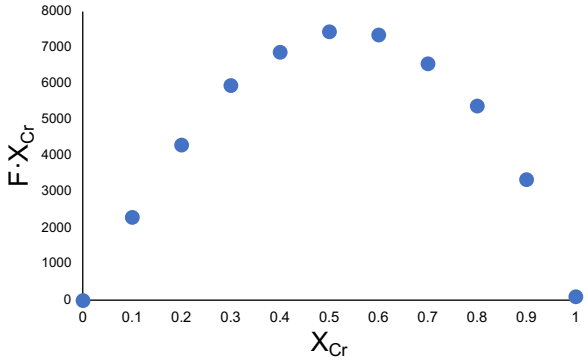


Figura 4. Curva de Job para determinar la estequiometría entre el compuesto **3** y Cr (III). La concentración total fue 10 μM, λ_{ex}=413 nm y λ_{em}=505 nm.

3. CONCLUSIONES

La síntesis del compuesto **3** se llevó a cabo vía microondas y su estructura fue confirmada por FT-IR, RMN-^{1}H y ^{13}C y EMAR. El compuesto **3** mostró ser un buen candidato para detectar Cr (III) por espectroscopía de fluorescencia, mostrando una estequiometría de 1:1 entre el compuesto y el Cr. Por otro lado, se determinó que la presencia de Cu y/o Pb en muestras reales puede interferir en la determinación del Cr (III).

4. REFERENCIAS

1. Barnhart, J. *RTP.* **1997**, 26, 3-7.
2. Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Pallavicini, P.; Sacchi, D.; Taglietti, A. *The Analyst.* **1996**, 121, 1763- 1768.
3. Liu, Z.; He, W.; Guo, Z. *Chem Soc Rev*. **2013**, 42, 1568–1600.
4. Gutmann, B.; Roduit, J. P.; Roberge, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, 49, 7101–7105.

Preparación de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-alquilbenzamidas como ligandos virtuales del receptor σ_1 para el tratamiento del Dolor Neuropático.

María Fernanda Ramírez Ranfla (L)[1, a], Emanuel Hernández-Nuñez [2], Gabriel Navarrete-Vázquez[1, *], [1]Laboratorio 5, Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. [2]Departamento de recursos del mar, CINVESTAV-Unidad Mérida. [a]maria.ramirezran@uaem.edu.mx, gabriel_navarrete@uaem.mx

Palabras clave: *Dolor neuropático, Receptores σ_1, S1RA.*

1. NTRODUCCIÓN

El dolor neuropático es definido por la IASP (2007) como "el dolor que se origina como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial". [1]Este tipo de dolor es muy complejo, y a pesar de los avances farmacológicos de los últimos años continúan siendo una causa de sufrimiento importante en pacientes con dolor crónico. Ya que no responde a los analgésicos convencionales.[1] En América Latina se estima que el dolor neuropático afecta al 2% de la población. En el 15% de los pacientes que consulta por dolor, suelen ser de origen neuropático. La mayoría de estos pacientes presentan síntomas de dolor neuropático son manejados en la atención primaria y sólo la minoría, generalmente los cuadros refractarios, son transferidos a especialistas del dolor.[1] Ningún fármaco ha demostrado beneficio total y exclusivo para el tratamiento del dolor neuropático, ya que los fármacos no convencionales que son utilizados en la actualidad sólo proporcionan beneficio parcial (pregabalina, gabapentina, lidocaína, carbamazepina, etc.). El tratamiento debe ser individualizado, seleccionado el fármaco más adecuado para el paciente dependiendo de la edad, comorbilidades asociadas, etc.

Dada esta problemática, es importante diseñar y desarrollar nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de esta enfermedad, que sean más eficaces, de baja toxicidad, así como explorar nuevos blancos terapéuticos para el tratamiento del dolor neuropático. Por tal motivo en este proyecto químico-farmacéutico se propuso diseñar y sintetizar compuestos bioactivos de tipo alquilbenzamidas los cuales se espera que sean afines al receptor σ_1 como una alternativa para el tratamiento del dolor neuropático.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Parte Química

Se sintetizaron dos compuestos de tipo alquilbenzamidas (**FRR-1, FRR-2**)

Síntesis de *N*- (1-bencilpiperidin-4-il)-4-alquilbenzamidas

La reacción consistió en adicionar la 4-amino-1-bencilpiperidina con el cloruro de ácido en medio básico con atmósfera de nitrógeno sobre condiciones de Schotten-Baumann a temperatura ambiente para generar la amida final **FRR-1** y **FRR-2** con rendimiento moderado (**Figura 1**).

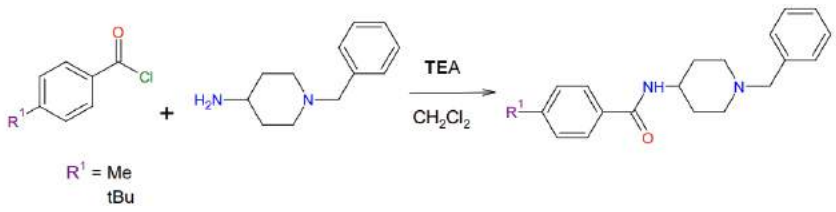


Figura 1. *Síntesis de los compuestos **FRR-1** y **FRR-2***

Para la caracterización de los compuestos se realizaron ensayos de RMN de ^{1}H y ^{13}C. A continuación, en la **Figura 2** se muestran los espectros de RMN de **FRR-1**.

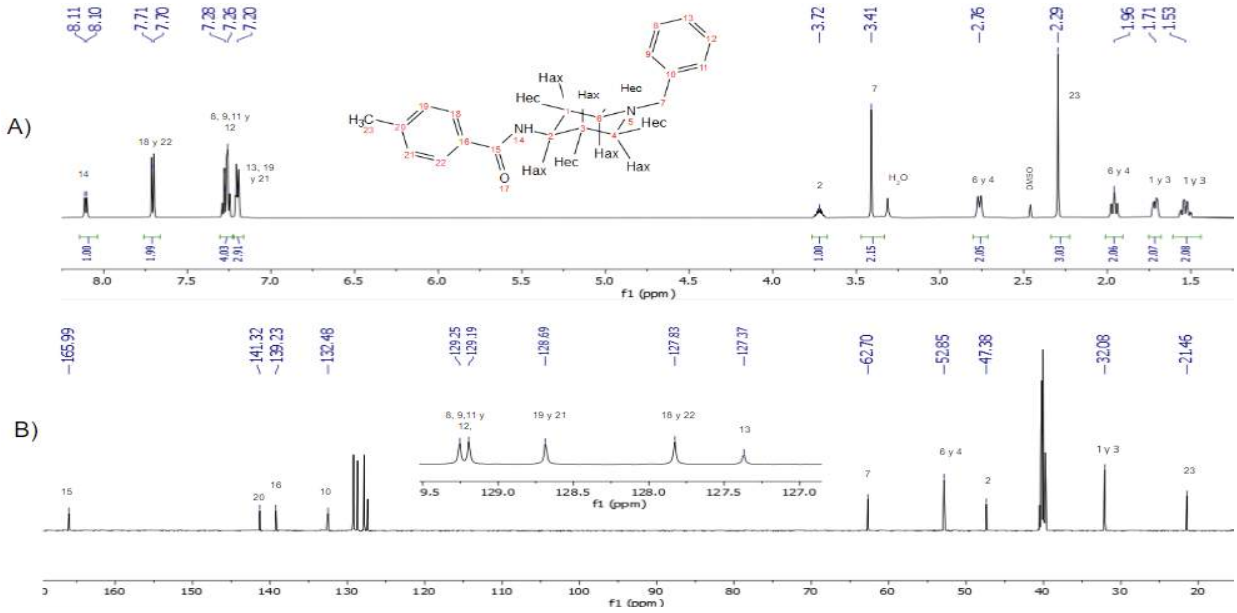


Figura 2**. A) Espectro de ^{1}H del compuesto **FRR-1** y B) Espectro de ^{13}C del compuesto **FRR-1.

Propiedades Fisicoquímicas de los compuestos finales

En la **Tabla 1** se observan las propiedades fisicoquímicas de los compuestos finales **FRR-1** y **FRR-2**.

***Tabla 1**. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos finales.*

Compuesto	PM (g/mol)	Tiempo de Rxn (h)	Condiciones de Rxn	Rendimiento (%)	Estado	Punto de fusión (°C)
FRR-1	308.47	48	5±2 °C	53.47	Cristales	163.8-165.7
FRR-2	350.50	96	5±2 °C	59.25	Cristales	147.3-150.4

Parte Computacional (*In silico*)

Se realizó un análisis *in silico* de consenso farmacológico sobre los compuestos finales y los compuestos de referencia utilizando diferentes programas computacionales como Pass Online, AdmetSAR, SwissTargetPrediction utilizando un Código de colores (Verde: Muy satisfactorio, Amarillo: satisfactorio, Rojo: Poco satisfactorio). En la **Tabla 2** se muestras los resultados obtenidos, donde se observa que ambos compuestos presentan un comportamiento de tipo cuasifarmaco (Drug-like) similar a los fármacos de referencia haloperidol y al S1RA, ambos antagonistas de los receptores σ_1.

Tabla 2. Análisis de consenso farmacológico sobre los compuestos finales.

Compuestos	FRR-1	FRR-2	Haloperidol	S1RA
PM (g/mol)	308.47	350.50	375	337
Afinidad receptor σ1	28.48%	12.55%	52.41%	100%
Pa: Probabilidad de actividad	32.5 %	24.7%	38.1%	21.3%
Absorción , Metabolismo Toxicología				
Absorción intestinal				
Barrera Hematoencefálica				
Sustrato de PGp				
Metabolismo				
Toxicidad				
Canales hERG				

Docking molecular

Se realizó un estudio de anclaje molecular de los compuestos **FRR-1** y **FRR-2** sobre el sitio de unión del receptor σ_1 con el Código PDB: **5HK2,** utilizando el programa MOE. En la **Tabla 3** se pueden observar los resultados de la energía de unión del receptor $\boldsymbol{\sigma_1}$, tomando al compuesto **FRR-2** como mejor candidato computacional.

Tabla 3. Energía de unión de los compuestos finales sobre el receptor σ_1.

COMPUESTO	SCORE	RMSD
Validación	-10.26	0.0264
FRR-1	-10.52	0.0821
FRR-2	-11.84	0.0319

En la **Figura 3** se muestra la visualización del mapa 2D del acoplamiento molecular de los compuestos **FRR-1** y **FRR-2** en el programa MOE, donde se muestra las interacciones con los aminoácidos **Glu172** y **Asp126**, contactos característicos de los ligandos del receptor σ_1**.**

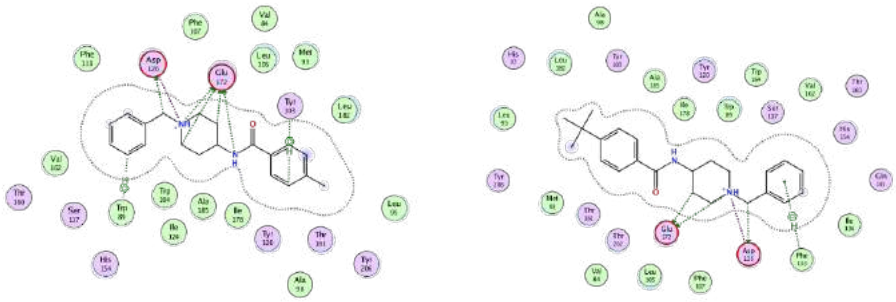


Figura 3. Mapa 2D de las Interacciones de los ligandos de los compuestos FRR-1 y FRR-2.

8. CONCLUSIONES

Se sintetizaron y caracterizaron los compuestos **FRR-1** y **FRR-2** con rendimientos moderados.

Los resultados de los estudios *in silico* muestran buenas propiedades farmacocinéticas, metabólicas y toxicológicas de **FRR-1** y **FRR-2**, demostrando una baja toxicidad calculada, con absorción, distribución, excreción y metabolismo aceptable.

El estudio de anclaje molecular de los compuestos **FRR-1** y **FRR-2** sobre el receptor σ_1, se observan interacciones similares presentes en S1RA (fármaco en fase clínica III, para el tratamiento del dolor neuropático) con el sitio de unión, ambos compuestos presentan interacciones con los aminoácidos

Glu172 y **Asp126**, por lo que podrían comportarse como antagonistas del receptor σ_1 en ensayos *in vitro e in vivo*, los cuales están en proceso.

9. REFERENCIAS

1. Velasco, M., V. (2014b, julio 1). Dolor neuropático | Revista Médica Clínica Las Condes. *https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-dolor-neuropatico-S0716864014700835.*
2. Curso básico sobre dolor. Tema 1. Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico. (s. f.). *https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-X0213932415727485*
3. Muriel, C., & D, G. (s. f.). Tema 1.- CONCEPTOS GENERALES DEL DOLOR. Máster del Dolor. *http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%201.pdf*
4. 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. https://doi.org/10.3390/molecules26040799
5. Bank, R. P. D. (s. f.). RCSB PDB - 5HK2: Human Sigma-1 Receptor bound to 4-IBP. *https://www.rcsb.org/structure/5hk2*

Síntesis, caracterización y evaluación citotóxica de 2-imidazol-4-fenilquinazolinas.

Diego Iván Aguilar Vázquez, Irma Idalia Rangel Salas, Ana María Puebla Pérez

Universidad de Guadalajara - CUCEI - Blvd. Marcelino García Barragán #1421, esq Calzada Olímpica, C.P. 44430, Guadalajara, Jalisco. Responsable: idalia.rangel@academicos.udg.mx

Palabras clave: síntesis, caracterización, citotoxicidad, quinazolina, imidazol.

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, los compuestos de tipo quinazolina son considerados como una pieza importante en diversas áreas de las ciencias químicas y de las ciencias biomédicas. Dicha importancia radica en la facilidad con la cual se puede incorporar diferentes sustituyentes en su estructura de anillo, lo cual, además, es capaz de cambiar radicalmente sus propiedades fisicoquímicas y su reactividad química. Este comportamiento ha permitido vislumbrar un espectro de actividades biológicas muy amplio en estos compuestos incluso con modificaciones estructurales menores. Por lo tanto, no es sorpresa que se encuentran ampliamente reportadas diversas propiedades farmacológicas, tales como, antiinflamatoria, analgésica, anticonvulsiva, antiviral, antimicrobiana, antimalárica, antihistamínica, anti-colinesterasa, antidiabética y anticáncer.[1]

Particularmente para las quinazolinas su capacidad de actuar sobre diversas proteínas tirosina quinasa como mecanismo de acción,[2] las hacen un candidato deseable, cuando se plantea el diseño de compuestos citotóxicos o con actividad anticancerígena.

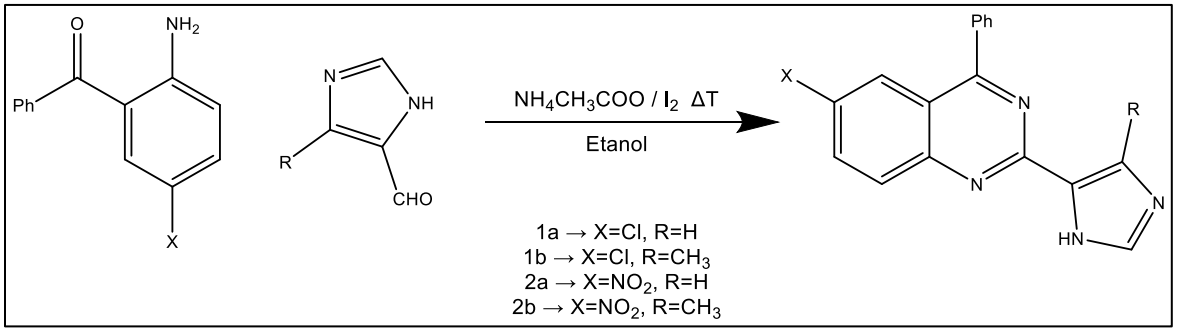
En cuanto a la obtención de fenilquinazolinas, diversos métodos de síntesis han sido reportados, como el uso de reacciones “one-pot” que utilizan como materia prima amino benzofenonas y aldehídos aromáticos,[3] sin embargo, estos aldehídos aromáticos se limitan a derivados del benceno, por lo cual en este proyecto, además de la obtención de compuestos con actividad citotóxica, se plantea la adaptación de estos procedimientos mencionados para ser utilizados con aldehídos de imidazol con la finalidad de diseñar un modelo de síntesis para la obtención de 2-imidazol-4-fenilquinazolinas.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

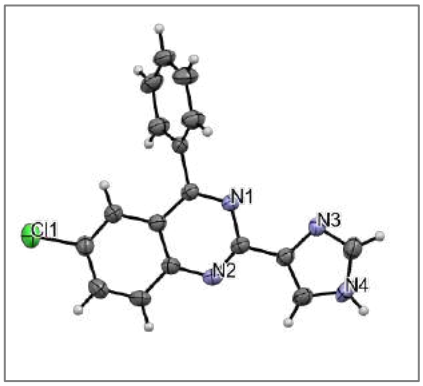
La síntesis de los compuestos **1a,b** y **2a,b** fue llevada a cabo en un solo paso mediante el modelo de síntesis mostrado en el **Esquema 1.** La reacción se realizó en protocolo “one-pot” sin variaciones metodológicas importantes para cada variedad del compuesto. Al terminar, se retiró el solvente del crudo para obtener un sólido. El sólido fue lavado con una solución diclorometano:hexano, posteriormente, se lavó con agua. El sólido resultante de los lavados fue recristalizado. El rendimiento promedio obtenido fue del 68%.

La caracterización de los compuestos fue llevada a cabo mediante RMN de ^{1}H y ^{13}C**,** espectrometría de masas, espectroscopia infrarroja y DRX de monocristal. Para fines ilustrativos se anexa la estructura cristalina del compuesto **1a** en la **Figura 1.**

Las pruebas de evaluación citotóxica se están llevando a cabo mediante un modelo de dosis respuesta utilizando el ensayo colorimétrico de viabilidad celular denominado MTT.



A) Esquema 1 – Síntesis de 2-imidazol-4-fenilquinazolinas



B) Figura 1 – Estructura cristalina de rayos X del compuesto **1a**

3. CONCLUSIONES

Una serie de 4 compuestos 2-imidazol-4-fenilquinazolina fueron sintetizados y caracterizados de manera exitosa. Las propiedades fisicoquímicas de los productos permitieron la purificación de estos mediante métodos convencionales, evitando así el uso de columnas cromatográficas. Las características estructurales muestran un alto potencial de actividad biológica adicional a la evaluada en este trabajo, debido a sus grupos funcionales y sus índices "druglikeness" globales. Adicionalmente, la presencia de átomos sigma donadores en cercanía 1-4 los hace buenos candidatos para su uso como ligantes NN-bidentados.

4. REFERENCIAS

(1) Bansal, R.; Malhotra, A. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2021**, 211, 113016.
(2) Li, Y.; Xiao, J.; Zhang, Q.; Yu, W.; Liu, M.; Guo, Y.; He, J.; Liu, Y. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2019**, 568–577.
(3) Saad, S. M.; Khan, K. M.; Perveen, S.; Voelter, W.; Taha, M. *Monatsh Chem.* **2015**, *146* (11), 1877–1880.

Diseño, síntesis y bioevaluación de *N*-acilpiperidinas como ligandos del receptor sigma-1

Wendy Yasmin Arratia-Damian[a], Myrna Déciga-Campos[b], Bernard Wünsch[c], Blanca Colín-Lozano[a], Gabriel Navarrete-Vázquez[a,*]

[a]Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Chamilpa, Cuernavaca, Morelos 62209. wendy.arratia@uaem.edu.mx, gabriel_navarrete@uaem.mx

[b]Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Díaz Mirón s/n Col. Casco de Santo Tomás, Ciudad de México 11340.

[c]Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, D-48149 Münster, Germany

Palabras clave: *dolor neuropático, receptor sigma, N-acilpiperidinas, consenso farmacológico*

1.INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático es un "dolor causado por una lesión o enfermedad en el sistema nervioso somatosensorial" que afecta y reduce drásticamente la calidad de vida de millones de personas a nivel mundial. Actualmente no hay un tratamiento específico para esta enfermedad, los fármacos que se emplean para el tratamiento del dolor neuropático son de tipo gabapentinoide, anestésico, antidepresivo y opioide, sin embargo, estos presentan poca eficacia y alto riesgo de efectos adversos. Además, los fármacos de tipo opioide tienden a generar farmacodependencia y esto pone en riesgo a los pacientes.[1] Por lo tanto, sigue siendo un reto la búsqueda de fármacos para el tratamiento de este padecimiento. Recientemente, los receptores σ_1 se han convertido en una diana terapéutica de amplio interés para el tratamiento del dolor neuropático. El antagonismo de este receptor ha mostrado efecto antialodínico y antihiperalgésico. El fármaco haloperidol es un agente antipsicótico (antagonista de los receptores de dopamina D_2), que ha mostrado actividad como antagonista de los receptores σ_1 por lo que también se ha relacionado con el tratamiento del dolor neuropático.[2-4] Debido a lo anteriormente mencionado, en este proyecto se proponen compuestos análogos modificados del haloperidol que actúen como agentes antialodínicos y antihiperalgésicos, con menos efectos adversos, que no generen farmacodependencia y que pudieran emplearse para el tratamiento experimental del dolor neuropático. El proyecto se divide en 3 partes: 1) Diseño de los compuestos y evaluación *in silico* de las propiedades farmacológicas mediante herramientas quimioinformáticas, 2) Síntesis y caracterización química, y 3) Evaluación biológica *in vitro e in vivo* de los compuestos que presenten las mejores propiedades en la evaluación *in silico* (*Hits* computacionales seguros).

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para el diseño de los compuestos **WAD 1-13**, se tomó como referencia el patrón farmacofórico de los ligandos del receptor σ_1 que consta de una amina terciaria ionizable a pH fisiológico que es importante para la interacción con el residuo de aminoácido Glu-172, una región aromática del lado derecho con un espaciador de 2.5-3.9 Å y una región aromática del lado izquierdo con un espaciador de 6-10 Å que son relevantes para reforzar las interacciones con el receptor (**Figura 1**). Así mismo, se han considerado compuestos previamente reportados que muestran afinidad por el receptor σ_1, tales como el fármaco haloperidol, el compuesto **LMH-2**, el compuesto **S1RA** y el compuesto **AAO-1**.[3-5]

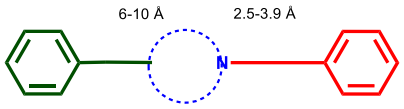


Figura 1. Patrón farmacofórico de los ligandos de σ1 propuesto por Glennon.

El propósito del análisis *in silico* de consenso farmacológico[6] es la selección de *hits* computacionales seguros para priorizar su síntesis y bioevaluación con base en el análisis de los resultados obtenidos en cada una de las categorías. Los resultados se muestran en la **Tabla 1** representados con un código de colores tipo semáforo que indica lo siguiente: **Color verde: resultado muy satisfactorio**; **Color amarillo: resultado satisfactorio**; **y Color rojo: resultado poco satisfactorio.**[6] Con base en todos los datos recabados, se optó por seleccionar a los compuestos **WAD-8**, **WAD-6, WAD-1** y **WAD-10** como *hits* computacionales seguros.

Tabla 1. Análisis de consenso farmacológico para los compuestos **WAD 1-13**

Propiedad	WAD 1	WAD 2	WAD 3	WAD 4	WAD 5	WAD 6	WAD 7	WAD 8	WAD 9	WAD 10	WAD 11	WAD 12	WAD 13
PM (g/mol)	328.8	362.4	330.3	330.3	363.2	377.4	343.8	327.4	411.8	309.1	315.2	310.4	324.4
TPSA	32.34	32.34	32.34	32.34	32.34	44.37	44.37	44.37	44.37	44.37	44.37	41.57	41.57
$LogD_{7.4}$	3.61	3.85	3.20	3.35	3.77	4.01	3.83	3.44	4.14	3.78	3.28	3.21	4.03
Solubilidad	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod	Buena	Mod	Buena	Buena	Mod	Mod
Absorción													
Ingreso al SNC (BHE)													
Sustrato. gp P													
Biodisponibilidad													
Inhibidor CYP_{450}													
% Actividad PASS	14.7	11.4	13	13.7	19.9	6.9	9.6	11.4	4.6	11.5	17.8	8.4	8.9
% Unión σ_1	42.65	18.23	12.08	13.69	18.54	46.53	29.84	38.73	13.21	70.9	12.6	10.16	10.46
Docking vs σ_1	-7.41	-9.01	-8.02	-8.13	-8.75	-8.87	-8.56	-8.43	-9.37	-7.88	-8.24	-7.94	-8.43
% Bloqueo hERG	85	91	68	71	90	93	90	80	91	36	68	68	79
Mutagenicidad													
Carcinogenicidad													
Ranking	IV					III		II		I			

Las evaluaciones *in silico* de las propiedades ADMETox y farmacodinámicas de los compuestos se llevaron a cabo empleando herramientas químico-informáticas. El acoplamiento molecular se realizó con el programa MOE. A continuación, se muestran las interacciones de **WAD-8** con σ_1. En la **figura 2** se puede observar la interacción clave con Glu-172 y algunas interacciones con las regiones aromáticas.

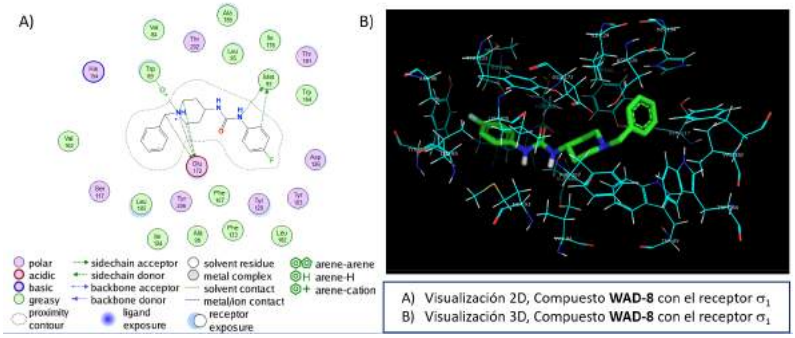
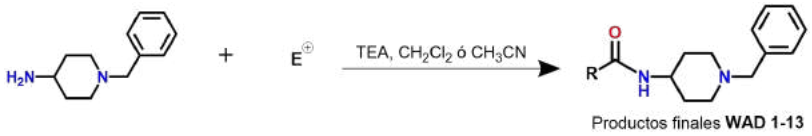


Figura 2. Docking molecular del compuesto **WAD-8** con σ_1.

Para la síntesis de los compuestos de tipo amida, el electrófilo es un halogenuro de ácido, en el caso de las ureas es un isocianato, y en los carbamatos es un cloroformiato. Se sintetizaron los compuestos **WAD 1-2**, **WAD 5-8**, y el compuesto **WAD-10** con tiempos de reacción que van desde las 5 h hasta las 50 h. En el caso de los compuestos de tipo amida se obtuvieron cristales, mientras que en el caso de los compuestos de tipo urea se obtuvieron sólidos blancos (**Tabla 2**).

Tabla 2. Síntesis y propiedades fisicoquímicas de los compuestos **WAD 1-13.**



Compuesto	WAD-1	WAD-2	WAD-5	WAD-6	WAD-7	WAD-8	WAD-10
Tiempo de reacción (h)	21	5	20	29	25	24	50
Rendimiento crudo (%)	81.15 %	92.03%	84.76%	94.99%	93.01%	88.68%	85.05%
Punto de fusión (°C)	195.8 – 197.9	165.1-166.8	179.2 – 182.0	163.4-165.5	Por determinar	62.9 – 165.8	Por determinar
Aspecto físico	Cristales con forma de hojuelas.	Cristales con forma de aguja.	Cristales con forma de aguja.	Sólido blanco.	Sólido blanco.	Sólido blanco.	Sólido blanco

Para la caracterización de los compuestos se realizaron ensayos de RMN de ^{1}H y ^{13}C . En la **Figura 3** se muestran los espectros de RMN de **WAD-1.**

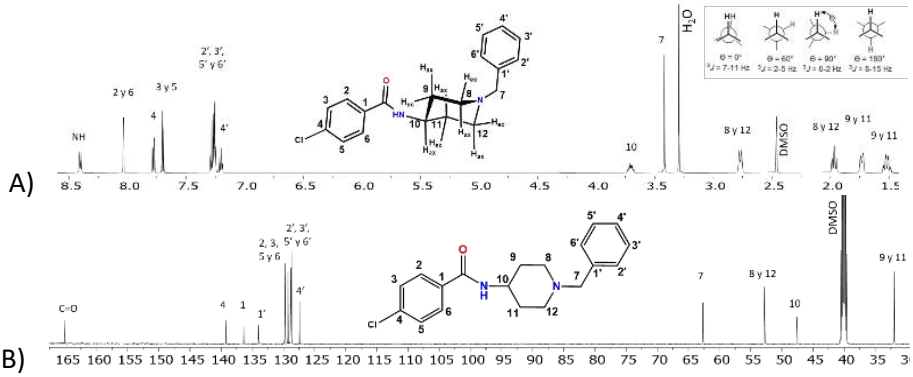


Figura 3. A) Espectro de ^{1}H del compuesto **WAD-1** y B) Espectro de ^{13}C del compuesto **WAD-1**

3. CONCLUSIONES

Los compuestos **WAD 1-13** presentaron propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas apropiadas de tipo cuasifarmaco (drug-like) en la evaluación *in silico*, así mismo, mostraron buenas energías de unión con el receptor σ_1. De acuerdo con el análisis de consenso farmacológico, se seleccionaron a los compuestos **WAD 10**, **WAD-8**, **WAD-6** y **WAD-1** como hits computacionales seguros para priorizar su síntesis y su bioevaluación. Se han sintetizado los compuestos **WAD 1-2**, **WAD 5-8** y **WAD-10** con rendimientos discretos y su evaluación *in vitro* e *in vivo* se encuentra en proceso.

4. REFERENCIAS

1. Finnerup, N.; Kuner, R.; Jensen T. *Physiol Rev*. **2021**, 101(1), 259-301.
2. Ruiz, M.; González, R.; Tejada, M.; Santos, M.; Perazzoli, G.; Nieto, F.; Cobos, E. *Pharmacol Res*. **2021**, 163, 105339
3. Espinosa-Juárez J. V.; Jaramillo-Morales O. A.; López-Muñoz F. J. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. **2017**, 121(6), 471-479.
4. Déciga-Campos, M.; Melo-Hernández, L.; Torres-Gómez, H.; Wünsch, B.; Schepmann, D.; González, M.; Espinosa, J.; López, F.; Navarrete-Vázquez, G. *Life Sci.* **2020**, 245.
5. Navarrete-Vázquez, G.; Austrich-Olivares, A.; Godínez-Chaparro, B.; Hidalgo-Figueroa, S.; Estrada-Soto, S.; Hernández-Núñez, E.; Torres-Gómez, H.; Schepmann, D.; Wünsch, B. *Biomed Pharmacother*. **2016**, 79, 284-293.
6. Domínguez-Mendoza, E.A.; Galván-Ciprés, Y.; Martínez-Miranda, J.; Miranda-González, C.; Colín-Lozano, B.; Hernández-Núñez, E.; Hernández-Bolio, G.; Palomino-Hernández, O.; Navarrete-Vázquez, G. *Molecules.* **2021**, 26, 799.

Síntesis y estudio de actividad biológica *in-vitro* hacia el hongo *Mucor lusitanicus* de moléculas híbridas con base al núcleo del benzofurano

Jorge Barajas Villanueva[a], Viridiana Alejandre Castañeda[b], Camila Garibay Manríquez[c], Luis Chacón García[a], Víctor Meza Carmen[b], Carlos Jesús Cortés García[a]

[a]Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Ciudad Universitaria, Morelia 58033, México. Correo: ccortes@umich.mx

[b]Laboratorio de Diferenciación Celular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Ciudad Universitaria, Morelia 58033, México.

[c]Laboratorio de Mecanismos de Control de la Inflamación, Centro Multidisciplinario de Estudios en Biotecnología. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Unidad Posta Zootecnia, Tarimbaro, 58880, México.

Palabras clave: *Benzofuranos, N-acilhidrazonas, Isatinas, Mucor lusitanicus, Mucormicosis.*

1.INTRODUCCIÓN

La OMS afirma que la farmacorresistencia bacteriana podría alcanzar una cifra de 10 millones de muertes para el año 2050.[1] La síntesis de los benzofuranos, isatinas y *N*-acilhidrazonas son de gran relevancia en química medicinal debido a la plétora de bioactividades que se les ha atribuido, así como su presencia en varios fármacos, siendo actualmente considerados núcleos privilegiados.[3] Por lo que es de gran interés desarrollar estrategias sintéticas que permitan acceder a quimiotecas de estos bis-heterociclos de manera eficiente. El desarrollo de este trabajo propone una estrategia de síntesis novedosa para la obtención de bis o tris heterociclos con base al núcleo del benzofurano, en tres etapas de reacción: (a) aminación reductiva, donde el componente éster amino-benzofurano reaccionó con derivados de benzaldehídos para obtener las aminas secundarias (b) hidrazinólisis, para la obtención de las hidrazidas (c) condensación de Schiff, para así obtener las nuevas series de las moléculas objetivo. Por otra parte, Mucor lusitanicus es un hongo dimórfico perteneciente al orden de los Mucorales, el micelio generado durante el crecimiento aeróbico presenta un metabolismo oxidativo y virulento. Algunos Mucorales son causantes de mucormicosis, una infección con alta tasa de mortalidad (en ciertos casos hasta del 90%). La OMS con fecha 11 de junio del año 2021 emitió una alerta epidemiológica dirigida fundamentalmente a médicos especialistas en medicina interna, infectología y medicina general, sobre esta enfermedad infecciosa causada por hongos ambientales.[4] El actual tratamiento farmacológico presenta menos del 50% de eficacia, por lo que indagar el efecto de estos compuestos bis-heterociclos sobre el crecimiento micelial del hongo Mucor lusitanicus puede brindar conocimiento para controlar dicha infección.

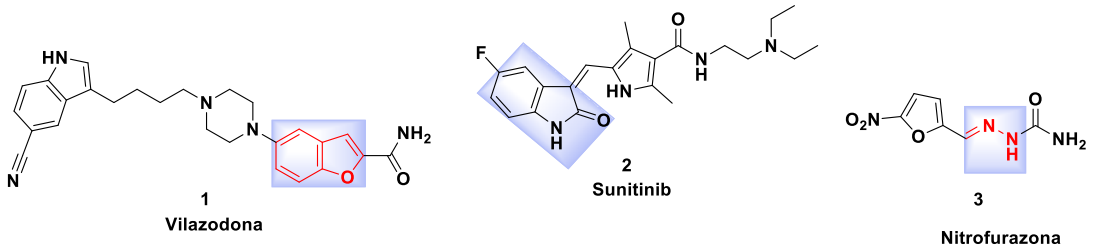
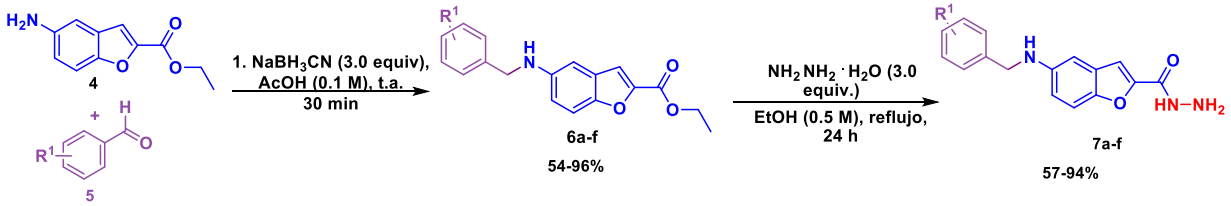


Figura 1. Ejemplos de Fármacos que contienen el núcleo de los benzofuranos, isatinas y *N*-acilhidrazonas**.**

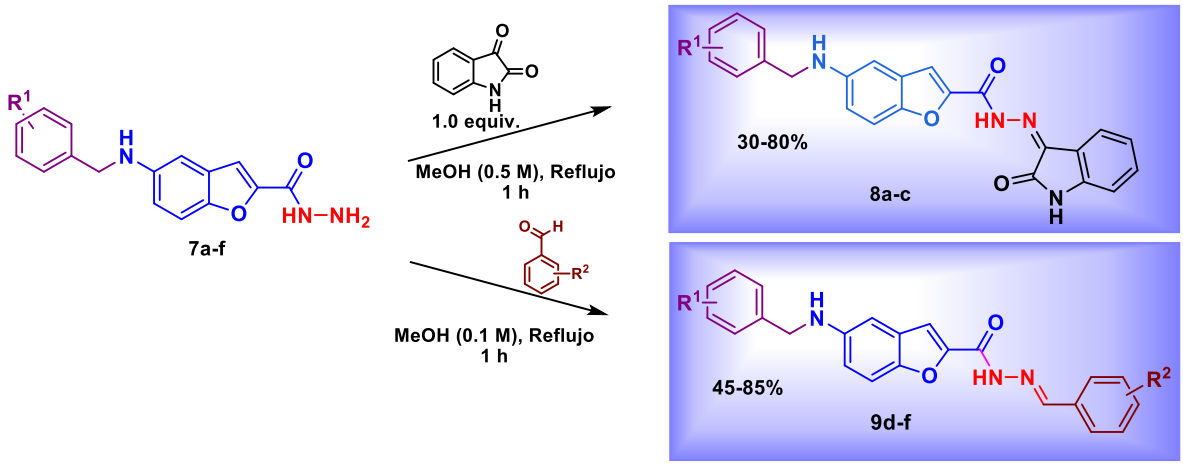
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de las moléculas híbridas benzofurano-isatinas **8a-c** y benzofurano-*N*-acilhidrazonas **9d-f** se llevó a cabo mediante reacción de tres etapas. La primera y segunda etapa de la reacción se describen en el esquema 1, que consiste en la síntesis del precursor clave, las hidrazidas **7a-f**. La primera etapa de reacción consistió en una reacción de aminación reductiva donde el componente éster amino-benzofurano **4** reaccionó con derivados de benzaldehídos **5** para obtener las aminas secundarias **6a-f** en buenos rendimientos. La segunda etapa es una reacción de hidrazinólisis con monohidrato de hidrazina para la obtención de las hidrazidas **7a-f**, que se obtuvieron en rendimientos de moderados a buenos.



Esquema 1. Síntesis del precursor hidrazida **7a-f** vía una reacción de aminación reductiva e hidrazinólisis.

La tercera etapa de la reacción consistió en una reacción de condensación de Schiff, la cual, al utilizar como componente carbonilo la isatina se obtuvieron las benzofurano-isatinas **8a-c** en rendimientos de moderados a buenos. Al utilizar derivados de benzaldehído de diferente naturaleza estereoelectrónica se obtuvieron las benzofurano-*N*-acilhidrazonas **9d-f** en rendimientos de moderados a buenos. Las condiciones de reacción para estos compuestos híbridos se describen en el esquema 2.



R^1= (b) H, (a)4-MeO, (c)3-F, (d)2-F, (e)2-Br, (f)4-F; R^2= 4-MeO

Esquema 2. Síntesis de los compuestos híbridos benzofurano-isatinas **8a-c** y benzofurano-*N*-acilhidrazonas **9d-f**.

La evaluación biológica de los compuestos sintetizados se realizó mediante la evaluación de su efecto en el crecimiento de la cepa MU636 de *M. lusitanicus* en medios YPG al 2% de glucosa y YNB al 0.1% de glucosa. Para lo cual, las esporas se incubaron 8h a 28°C y 150 rpm en presencia de oxígeno, tomando una muestra cada dos horas. Las figuras 2 a la 5 muestran el efecto de los

compuestos con mayor actividad sobre la inhibición de la germinación de las esporas y la longitud de las hifas.

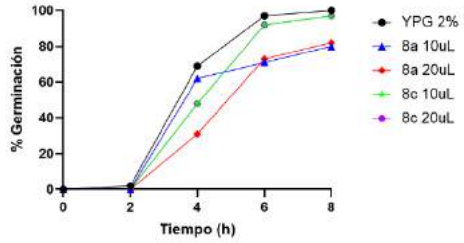


Figura 2. Efecto de los compuestos con mayor actividad (8a y 8c) sobre la germinación de esporas en medio YPG 2%.

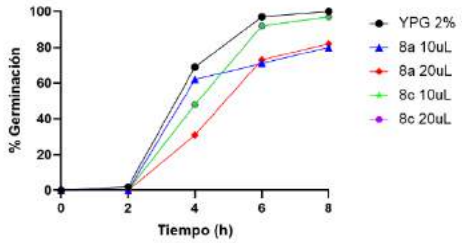


Figura 3. Efecto de los compuestos con mayor actividad (8a y 8c) sobre la germinación de esporas en medio YNB 0.1%.

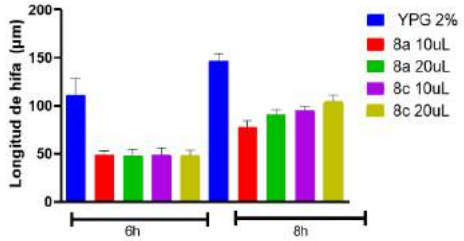


Figura 4. Efecto de los compuestos con mayor actividad (8a y 8c) sobre longitud de hifa en medio YPG 2%. Barra= 20mm

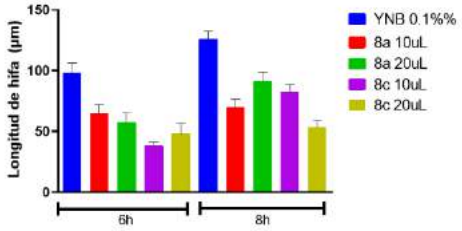


Figura 5. Efecto de los compuestos con mayor actividad (8a y 8c) sobre longitud de hifa en medio YNB 0.1%. Barra= 20mm

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló una estrategia de síntesis novedosa en tres etapas de reacción para la obtención de nuevas moléculas híbridas benzofurano-isatina **8a-c** y *N*-acilhidrazona benzofurano **9d-f** en rendimientos de moderados a buenos. Esta estrategia presenta simplicidad operacional y se lleva a cabo bajo condiciones suaves y sin el uso de cromatografía en columna. Asimismo, 4-Meo-Isatina (**8a**), 3-F Isatina (**8c**) presentaron el mayor porcentaje de inhibición del crecimiento de una cepa silvestre del hongo *M. lusitanicus* (MU636), mostrando capacidad de inhibir, la germinación de las esporas del hongo en un 20%-40% y la longitud de hifa en un 30%-60%.

4. REFERENCIAS

1. World Health Organization [en línea], 18 de agosto, 2023. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance (b) World Health Organization [en linea], 18 de agosto, 2023. https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019
2. Zhang, J.; Wang, S.; Ba, Y.; Xu, Z. Eur. J. Med. Chem. **2019**, 174, 1. (b) Kerru, N.; Singh, P.; Koorbanally, N.; Raj, R.; Kumar, V. Eur. J. Med. Chem. **2017**, 142, 179. (c) Sahil, S.; Mishra, S.; Singh, P. Eur. J. Med. Chem. **2016**, 124, 500
3. Varun.; Sonam.; Kakkar, R. Med. Chem. Comm. **2019**, 10, 351-368. (b) Yadav, P.; Singh, P.; Tewari, A. K. Bioorg. Med. Chem. Lett. **2014**, 24, 2251-2255. (c) Dascalu, A. E.; Ghinet, A.; Lipka, E.; Furman, C.; Rigo, B.; Faveulle, A.; Billamboz, M. Bioorg. Med. Chem. Lett. **2020**, 30, 127220-127224.
4. Sierra-Valdéz, M. 2021. Habanera de Ciencias Médicas. 20. [en línea], 18 de agosto, 2023. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2021000500001.

Síntesis de un nuevo sistema *bis*-tetrazol-benzofurano vía Re-dox/RMC Ugi-Azida.

Mitzi Nohemi Piña Gordillo[a], Guadalupe Jiménez Reyes[a], Tannya Rocío Ibarra Rivera[b], Luis Chacón García[a], Carlos Jesús Cortés García[a]

[a]Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo. Ciudad Universitaria, Morelia 58033, México. Correos: 1800784x@umich.mx; ccortes@umich.mx

[b]Facultad de Medicina, Departamento de Química Analítica, Universidad Autónoma de Nuevo León, 66455 Monterrey, Nuevo León, México.

Palabras clave: Reacción de multicomponentes, Ugi-azida, Benzofuranos, Isonitrilos.

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos, principalmente los que contienen en su estructura átomos de oxígeno o nitrógeno han sido de gran importancia en la química medicinal ya que se encuentran en productos naturales, compuestos bioactivos y fármacos lo que los convierte en objetivos sintéticos muy atractivos para el desarrollo de nuevas moléculas candidatas a fármacos.[1] Por lo tanto, una de las herramientas de síntesis para la obtención de estas moléculas híbridas son las reacciones de multicomponentes (RMC) que son definidas, como reacciones en las que tres o más reactantes se combinan en una sola etapa, para formar un producto que contiene de manera proporcional todos los componentes en un mismo matraz de reacción, también conocidas como reacciones "one-pot" [2] (Figura 1).

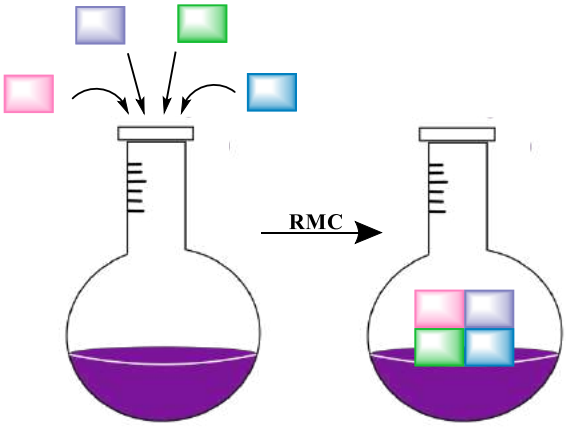
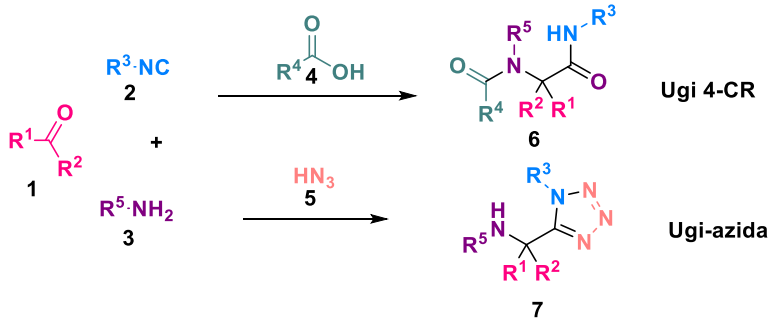


Figura 1.- Esquema general de una RMC.

Dentro de las reacciones de multicomponentes se encuentran las que hacen uso de isonitrilos (RMC-I) y las que no hacen uso de isonitrilos (RMC), las reacciones de multicomponentes que utilizan isonitrilos son las de mayor interés para los químicos sintéticos.[3] Hoy en día la RMC-I más explorada y utilizada es la reacción de Ugi de cuatro componentes (U-4CR), mediante la reacción entre un compuesto carbonílico de aldehído o cetona **1**, un isonitrilo **2**, una amina (primaria o secundaria) **3** y un ácido carboxílico **4**.[4] Una de las ventajas de esta reacción clásica de U-4CR **6**, es que permite

variar el componente ácido carboxílico por ácido hidrazoico **5** para obtener tetrazoles 1,5-disustituidos (T-1,5-DS) **7** altamente funcionalizados[5] (Esquema 1).



Esquema 1.- Reacciones de multicomponentes con isonitrilos (RMC-I).

Por otro lado, los T-1,5-DS y los benzofuranos son de gran relevancia en la química medicinal debido a la gran cantidad de bioactividades que se les ha estudiado, así como su presencia en diferentes fármacos aprobados por la FDA[6,7] y algunos ejemplos de estos fármacos se encuentran en la (Figura 2).

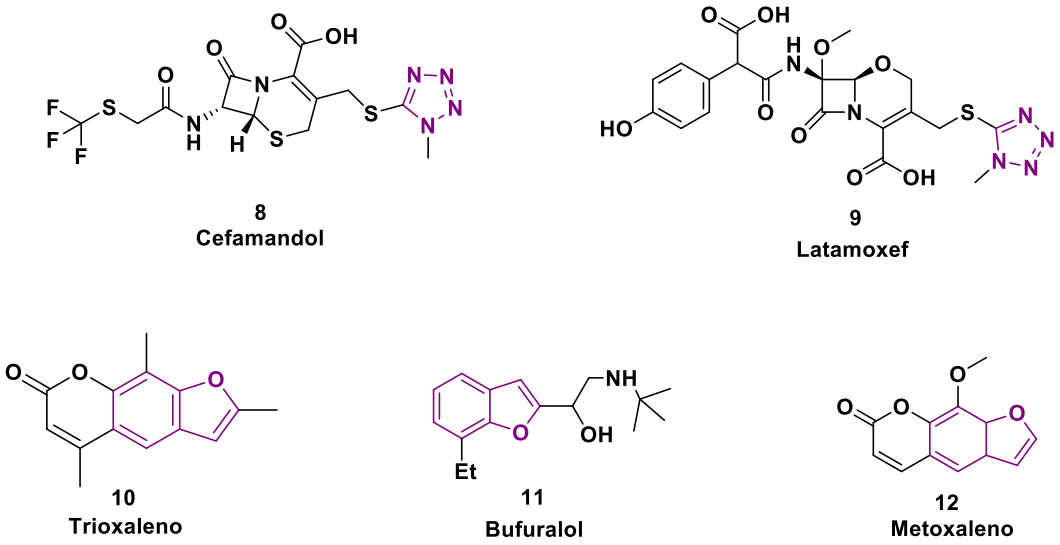
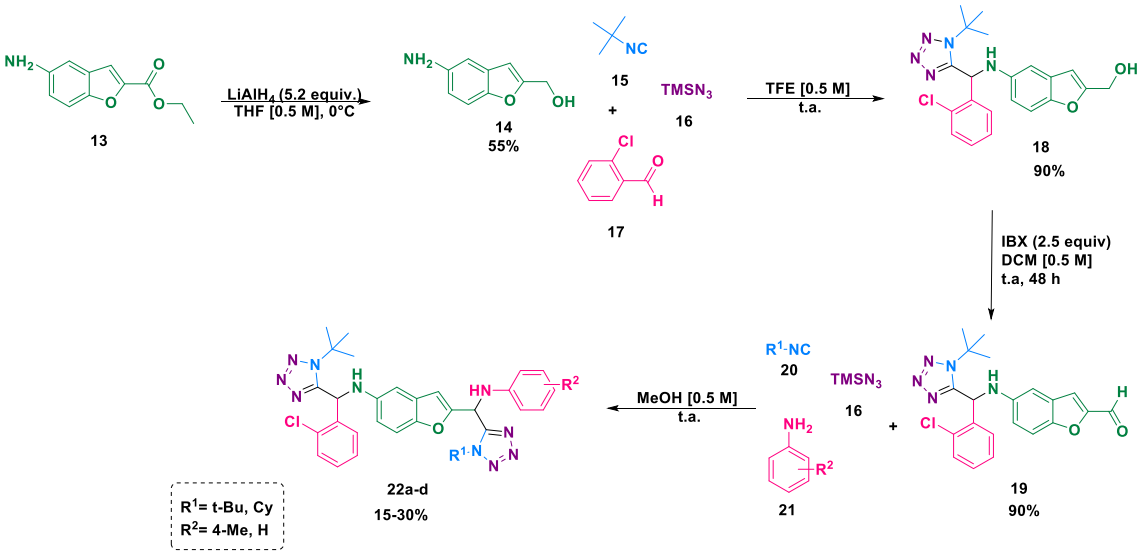


Figura 2.- Ejemplos de fármacos que presentan el núcleo del Tetrazol 1,5-DS y Benzofurano.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de las moléculas objetivo se llevó a cabo en cuatro etapas de reacción y se describe en el esquema 2. La primera etapa consistió en una reacción de reducción del éster amino-benzofurano **13** con $LiAlH_4$ para obtener el amino-alcohol **14** en rendimiento del 55%. La segunda etapa de reacción consistió en una RMC de Ugi-azida para obtener el alcohol-tetrazol-benzofurano **18** en rendimiento del 70%. Como tercera etapa, se realizó una reacción de oxidación del alcohol primario para obtener el aldehído **19** en rendimiento del 90%. Así, de manera preliminar se evaluó el uso de este aldehído en una segunda RMC de Ugi-azida utilizando como anilinas la 4-metilanilina y anilina, así como el *ter*-butil y ciclohexilisonitrilos, obteniendo los *bis*-tetrazol-benzofurano **22a-d** en rendimientos del 15-30%.



13 → 14 (55%) → 18 (90%) → 19 (90%) → 22a-d (15-30%)

Esquema 2.- Esquema general de síntesis para la obtención de los *bis*-tetrazol-benzofurano **22a-d**.

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló una estrategia de síntesis para la obtención de un nuevo sistema bis-tetrazol-benzofurano **22a-d** en cuatro etapas de reacción, bajo un protocolo operacionalmente simple y condiciones suaves de reacción. A la fecha este es el primer trabajo descrito donde dos anillos de tetrazoles 1,5-disustituidos se encuentran unido a un anillo de benzofurano, por lo que a manera de perspectivas se tiene el terminar una serie de estas moléculas para explorar su potencial biológico a partir de estudios de actividad biológica *in-vitro* con las colaboraciones que nuestro grupo de investigación ha realizado, como el Dr. Jesús Adrían López de la Universidad Autónoma de Zacatecas.

4. REFERENCIAS

1.- Pearce, S. *Drug. Discov. World Summer* **2017**, 66-70.
2.- (a) Rocha, R. O.; Rodrigues, M. O.; Neto, B. A. *ACS. Omega.* **2020**, *5*, 972-979. (b) Bhat, S. I. *Chemistry Select* 2020, *5*, 8040-8061. (c) Ganem, B. *Acc Chem Res*. **2009**, *42*, 463-472.
3.- Reymond, J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 722.
4.- Zhu. J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*. First Edition. Editorial Wiley-VCH. **2005**, France.
5.- Neochoritis, C. G.; Zhao, T.; Dömling, A. *Chem. Rev*. **2019**, *119*, 1970-2042.
6.- González, J.; Rivera, D.; Méndez, Y.; De Armas, G.; Pérez, I.; Rojas, T.; Valdés, M.; Izquierdo, M.; Alonso del Rivero, M.; Alvárez, Y.; Valiente, P.; Soto, C.; De León, L. Vasco, A.; Scott, W.; Westermann, B. *Eur. J. Med. Chem*. **2019**, *163*, 481-499.
7.- Wishart, D.S.; Feunang, Y.D.; Guo, A.C.; Lo, E.J.; Marcu, A.; Grant, J.R.; Sajed, T.; Johnson, D.; Li, C.; Sayeeda, Z.; Assempour, N.; Iynkkaron,L.; Liu, Y.; Maciejewski, A.; Gale, N.; Wilson, A.; Chin, L.; Cummings, R.; Le, D.; Pon, A.; Knox, C.; Wilson, M. *Nucleic Acids Res.* **2018**, *46*, D1074.

Síntesis estereoselectiva de los análogos fosfónicos del ácido 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.

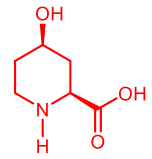
[b]Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería. Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, 62209, Cuernavaca, Morelos, México.

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

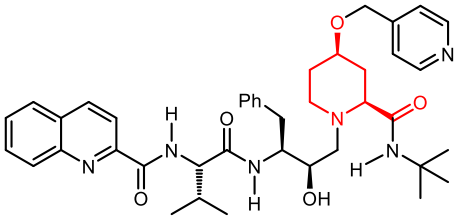
Palabras clave: *ácido 4-hidroxipipecólico, α-aminofosfonatos heterocíclicos, reducción diastereoselectiva, iones N-aciliminio.*

1.INTRODUCCIÓN

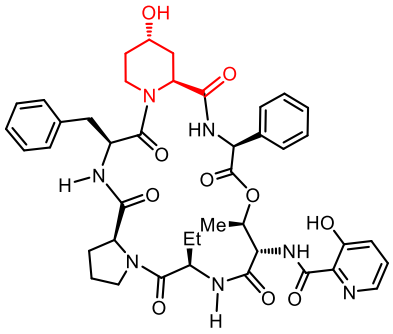
El ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxipipecólico**,** es un α-aminoácido no proteinogénico que se aisló de las hojas de *Calliandra pittieri* y *Strophantus scandeus*.[1] Este α-aminoácido heterocíclico ha atraído el interés por ser un compuesto con alto potencial farmacológico; por ejemplo, es constituyente 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]



Ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxipipecólico



Palinavir



Virginiamicina S_2

Figura 1. Uso más importante de algunos derivados 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 del grupo carboxílico,[4] así como en la síntesis de fosfonoamidas utilizadas como inhibidores de 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 incluyendo la hipertensión,[8] insuficiencia cardiaca[9] y renal.[10]

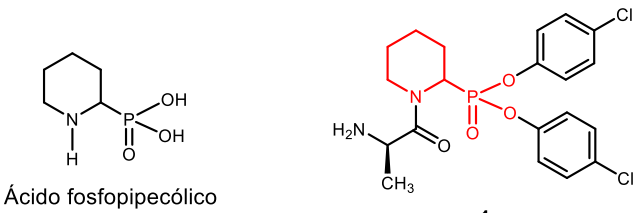
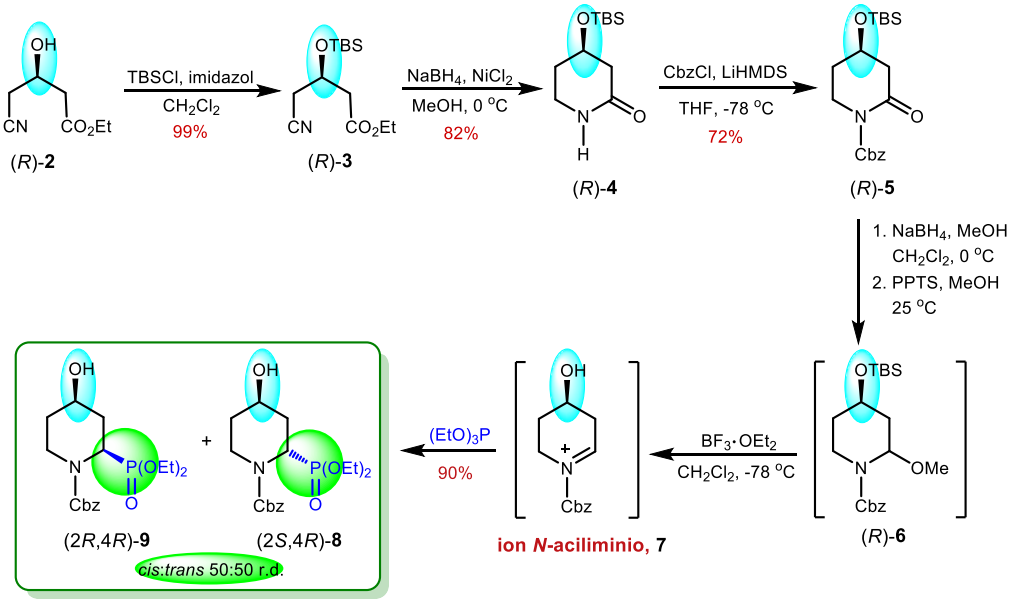


Figura 2. Ácido fosfopipecólico y fosfonopéptido **1** inhibidor de la ECE.

Con base en lo anterior, se ha observado que el ácido 4-hidroxipipecólico es una estructura con alto potencial en el desarrollo de nuevas moléculas bioactivas, por lo cual aquí se describe la primera síntesis diastereoselectiva de sus análogos fosfónicos, los (2*S*,4*R*)-, (2*R*,4*R*)-, (2*S*,4*S*)- y (2*R*,4*S*)-4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo.

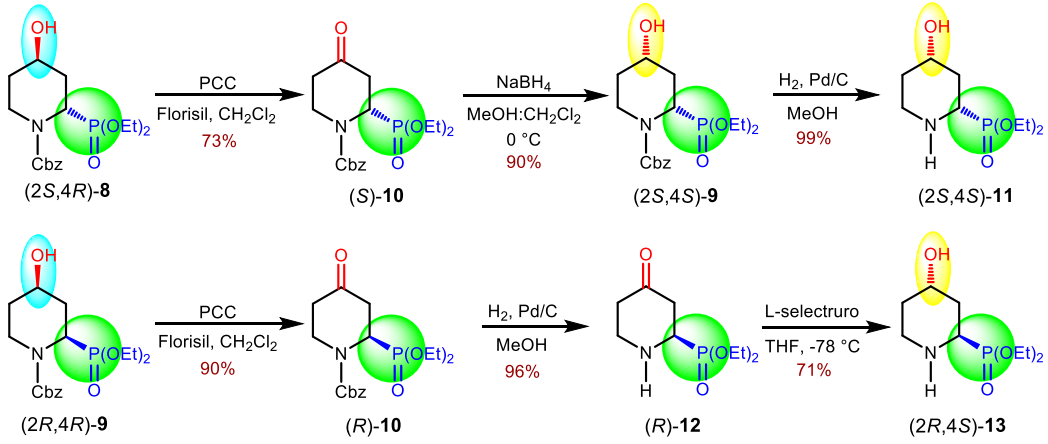
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la síntesis de los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo (2*S*,4*R*)-**8** y (2*R*,4*R*)-**9**, inicialmente el 3-hidroxibutirato de etilo **2** se hizo reaccionar con cloruro de *t*-butildimetilsilano (TBSCl) e imidazol en diclorometano, obteniendo el (*R*)-(*t*-butildimetilsililoxi)butirato de etilo **3** con un rendimiento del 99%, el cual se hizo reaccionar con $NaBH_4$ y $NiCl_2$ en MeOH a 0 °C, generando la (*R*)-4-(*t*-butildimetilsililoxi)piperidin-2-ona **4** con un rendimiento del 82%. Posteriormente, se llevó a cabo la protección de la (*R*)-4-(*t*-butildimetilsililoxi)piperidin-2-ona **4** con cloroformiato de bencilo (CbzCl) utilizando hexametildisilasuro de Litio (LiHMDS) como base en THF a -78 °C, obteniendo la (*R*)-4-(*t*-butildimetilsililoxi)piperidin-2-ona *N*-Cbz protegida **5** con un rendimiento del 72%, la cual a través de una reducción quimioselectiva con $NaBH_4$ en MeOH:CH_2Cl_2 (3:1) a 0 °C, seguido del tratamiento con *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTS) en MeOH a 25 °C, generó el metoxiaminal (*R*)-**6**, que al ser tratado con $BF_3{\cdot}OEt_2$ en CH_2Cl_2 a -78 °C, proporcionó al ion *N*-aciliminio **7**, intermediario clave que al hacerse reaccionar con $(EtO)_3P$, proporcionó los 4-hidroxifosfopipecolatos de dietilo (2*S*,4*R*)-**8** y (2*R*,4*R*)-**9** desprotegidos con un rendimiento del 90% y una relación diastereoisomérica *cis:trans* 50:50 (confirmada por ^{31}P RMN), los cuales fueron separados (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de los 4-hidroxifosfopipecolatosde dietilo (2*S*,4*R*)-**8** y (2*R*,4*R*)-**9**.

En el siguiente paso se llevó a cabo la oxidación del grupo hidroxilo en la posición 4 de los 4-hidroxifosfopipecolatos (2*S*,4*R*)-**8** y (2*R*,4*R*)-**9** con clorocromato de piridinio (PCC) y florisil en CH_2Cl_2, generando los 4-oxofosfopipecolatos de dietilo (*S*)-**10** y (*R*)-**10** con rendimientos de 73% y 90%, respectivamente. Posteriormente, la reducción del (*S*)-4-oxofosfopipecolato **10** con $NaBH_4$ en MeOH:CH_2Cl_2 (3:1) a 0 °C, proporcionó el (2*S*,4*S*)-hidroxifosfopipecolato de dietilo **9** como único diastereoisómero con un rendimiento del 90%, que al hacerse reaccionar bajo condiciones de hidrogenólisis utilizando H_2 y Pd/C en MeOH, generó el (2*S*,4*S*)-hidroxifosfopipecolato de dietilo **11** con un rendimiento del 99%. Por otra parte, la reacción del (*R*)-4-oxofosfopipecolato de dietilo **10** bajo condiciones de hidrogenólisis utilizando H_2 y Pd/C en MeOH, proporcionó el (*R*)-4-oxofosfopipecolato de dietilo **12** con un rendimiento del 96%, el cual, por reducción del grupo carbonilo con L-selectruro en THF a -78 °C, proporcionó el (2*R*,4*S*)-hidroxifosfopipecolato de dietilo **13** como único diastereoisómero con un rendimiento del 71% (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis diastereoselectiva de los 4-hidroxifosfopipecolatos (2*S*,4*S*)-**11** y (2*R*,4*S*)-**13**.

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló un método eficiente y práctico para la síntesis diastereoselectiva de los 4-hidroxifosfopipecolatos (2*S*,4*R*)-**8**, (2*R*,4*R*)-**9**, (2*S*,4*S*)-**11** y (2*R*,4*S*)-**13** a través de la reducción diastereoselectiva con $NaBH_4$ y L-selectruro de los 4-oxofosfopipecolatos (*S*)-**10** y (*R*)-**12**, obtenidos a partir del ion *N*-aciliminio **7**.

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. *Curr. Org. Synth.* **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.

Aproximación semiempírica para el análisis de la función de Fukui en el ácido úrico a diferentes condiciones de pH

Roberto E. Fontanini-Martínez, Roberto Flores-Moreno.

Departamento de Química, Universidad de Guadalajara. Blvd. Marcelino García Barragán 1421, Guadalajara Jal. C. P. 44430, México. Correo electrónico: refom96.rf@gmail.com

Palabras clave: *ácido úrico, función de Fukui, tautómero, regioselectividad, distribución de Boltzmann, desprotonación*

1.INTRODUCCIÓN

El ácido úrico (**Figura 1**) es un ácido diprótico que es relativamente soluble en agua; su solubilidad varía con el pH.[1,2] Está presente en la sangre humana y debido a las propiedades electrónicas de algunas proteínas plasmáticas como la albúmina, se disuelve cuando se une a éstas.[3] Fisiológicamente, sólo el 10% del ácido úrico es excretado en la orina, por lo que no es considerado totalmente como un producto metabólico de desecho.[4] Clínicamente, el ácido úrico está asociado a un sinnúmero de patologías. Es visto como un antioxidante fisiológico en el ambiente extracelular, mientras que en el ambiente intracelular siempre actúa como un oxidante.[5]

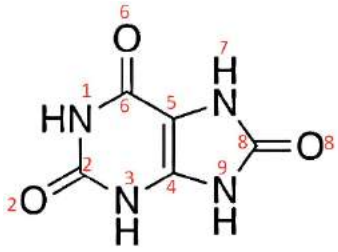


Figura 1. Estructura molecular del ácido úrico.

Desafortunadamente, algunos fenómenos como el tautomerismo son difíciles de analizar experimentalmente.[6,7] Asumiendo que el equilibrio es alcanzado, la abundancia de cada estructura tautomérica, depende de su estabilidad termodinámica, determinada por su energía relativa de estabilidad.[8] Diferentes condiciones de temperatura y pH desplazarán el equilibrio. Por ende, el comportamiento del ácido úrico depende fuertemente de estas variables.
Algunos estudios teóricos previos han sido reportados.[9,10] Sin embargo, el ácido úrico presenta un gran número de formas tautoméricas, las cuales deben ser consideradas todas para poder entender adecuadamente su reactividad. En este trabajo, un estudio sistemático de la regioselectividad de transferencia de carga es hecho usando cálculos de funciones de Fukui analíticas.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Todos los tautómeros encontrados (**Figura 2)** fueron optimizados localmente. A temperatura fisiológica de 310.15 K encontramos que la única estructura dominante es la 1379. Para la especie monoaniónica los tautómeros relevantes fueron el 179 y el 137. La energía relativa entre estas dos estructuras es de 2.3 kJ/mol. Para las especies dianiónicas, las únicas estructuras relevantes

fueron la 17 y la 19. La **Figura 3** muestra las fracciones de predominio de estos tautómeros en función del pH.

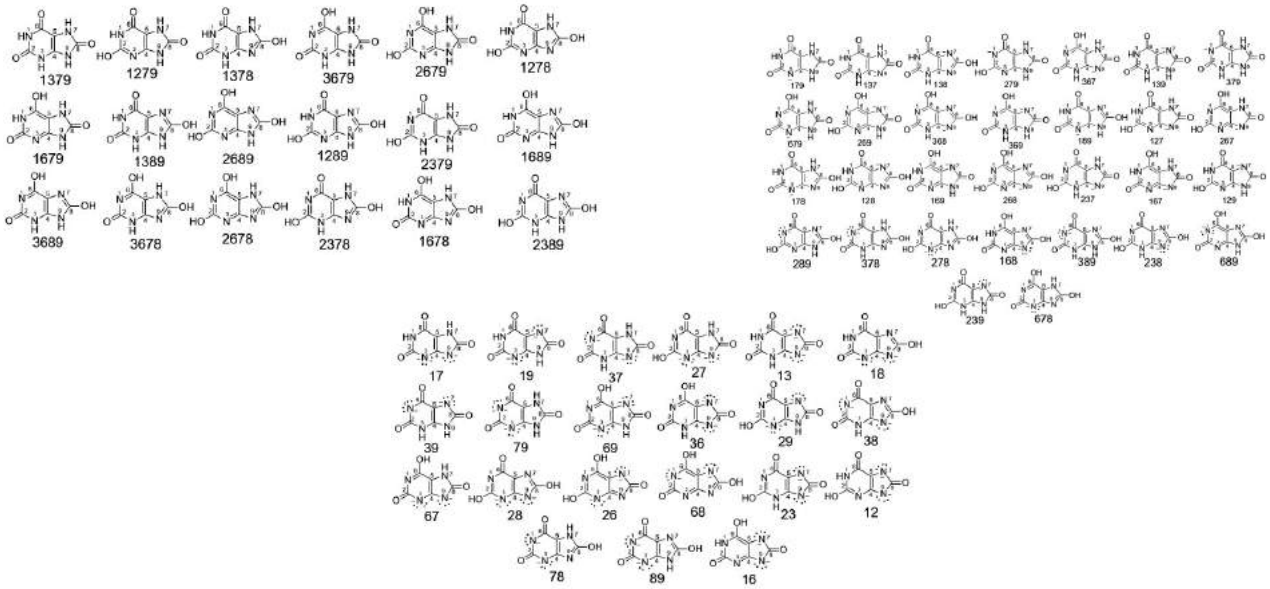


Figura 2. Estructuras moleculares de todos los tautómeros del ácido úrico.

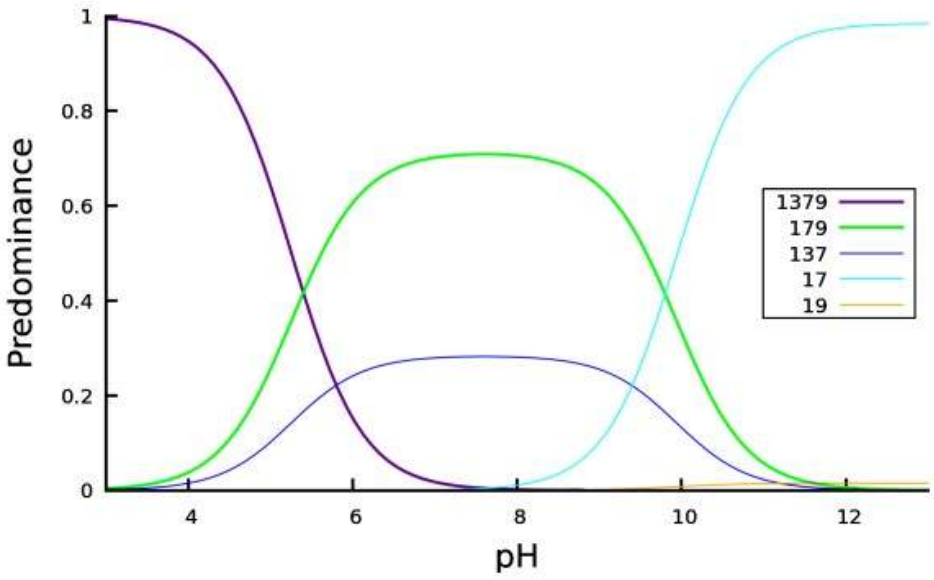


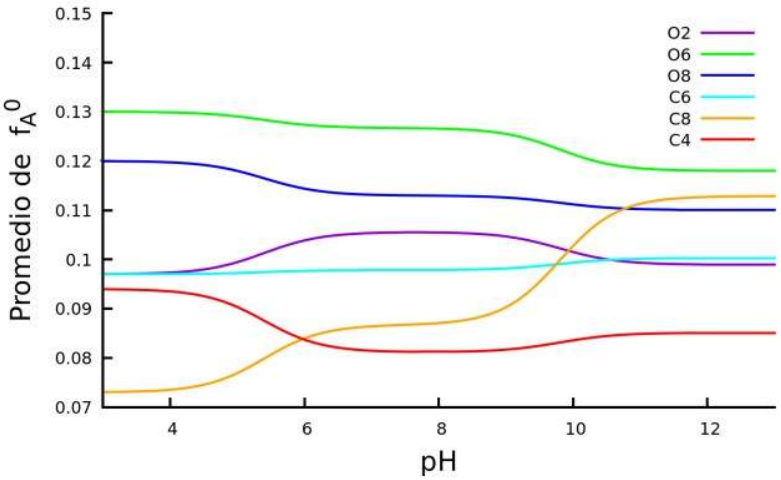
Figura 3. Predominio de los tautómeros más importantes del ácido úrico, en función del pH.

La gráfica anterior fue obtenida considerando el equilibrio químico del ácido úrico, y la distribución de Boltzmann de todos los tautómeros. Los resultados coincidieron con lo publicado en la literatura científica actualmente.[9,8,7] Utilizando los resultados de la función de Fukui, realizamos el siguiente modelo físico que nos permitió ver cómo cambia la regioselectividad del ácido úrico en función del pH:

$$\bar{f}_A^{\pm} = \sum_q \sum_j y_j^q f_{Aj}^{\pm}$$

Donde la variable con la letra “y” es la fracción molar térmica de cada j-ésimo tautómero, y la variable con la letra f sin la línea horizontal superior es la función de Fukui condensada para cada átomo A de cada tautómero j.

Utilizando la última ecuación, obtuvimos la siguiente **Figura 4**:



La cual nos permite observar cómo varía la regioselectividad del ácido úrico en función del pH, en una sola imagen. De esta gráfica podemos observar que la regioselectividad en los oxígenos se mantiene fundamentalmente constante. La susceptibilidad de los centros C8 y C4 por ser atacados por un radical se ve afectada por el pH.El patrón de regioselectividad a pH de 5.0 es C6 >C4>C8. A pH de 7.4 es C6>C8>C4.

3. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados de esta contribución, es encontrado que un único tautómero neutro es relevante en el ácido úrico. Así mismo, en la situación dianiónica consiste en su mayoría en un sólo tautómero, el 17. Las especies monoaniónicas más abundantes son la 179 y la 137. La regioselectividad a pH fisiológico está centrada en el átomo O2. Sin embargo, a un pH muy ácido o muy básico, la regioselectividad domina en el átomo O8. La regioselectividad hacia la adición electrónica está dominada por el carbonilo compuesto por los átomos C6 y O6, ayudados por el átomo C4.

4. REFERENCIAS

1. Wilcox, W. R.; Khalaf, A.; Weinberger, A.; Kippen, I.; Klinenberg, J. R. Solubility of uric acid and monosodium urate. Medical and biological engineering **1972**, 10, 522–531.
2. Finlayson, B.; Smith, A. Stability of first dissociable proton of uric acid. Journal of Chemical and Engineering Data **1974**, 19, 94–97.
3. de Oliveira, E. P.; Burini, R. C. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. Diabetology & metabolic syndrome **2012**, 4, 1–7.
4. Becker, B. F. Towards the physiological function of uric acid. Free Radical Biology and Medicine **1993**, 14, 615–631.
5. Sautin, Y. Y.; Johnson, R. J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids **2008**, 27, 608–619.
6. Chen, W.; Lu, C.; Xu, J.; Yang, Y.; Li, J. A theoretical study on the tautomers of uric acid molecule. Chinese Journal of Structural Chemistry **2002**, 21, 186–190.
7. Raczynska, E.; Makowski, M.; Szelkag, M.; Kaminska, B.; Zientara, K. Importance of CH tautomers in the tautomeric mixture of uric acid. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM **2010**, 947, 83–91.
8. Altarsha, M.; Monard, G.; Castro, B. Quantum computations of the UV–visible spectra of uric acid and its anions. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM **2006**, 761, 203–207.
9. Chong, D. Theoretical study of uric acid and its ions in aqueous solution. J Theor Comput Sci **2013**, 1, 10–4172.
10. Jiménez, V.; Alderete, J. B. Theoretical calculations on the tautomerism of uric acid in gas phase and aqueous solution. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM **2005**, 755, 209–214.

Síntesis de nuevas cumarin-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas *vía* reacciones de multicomponentes

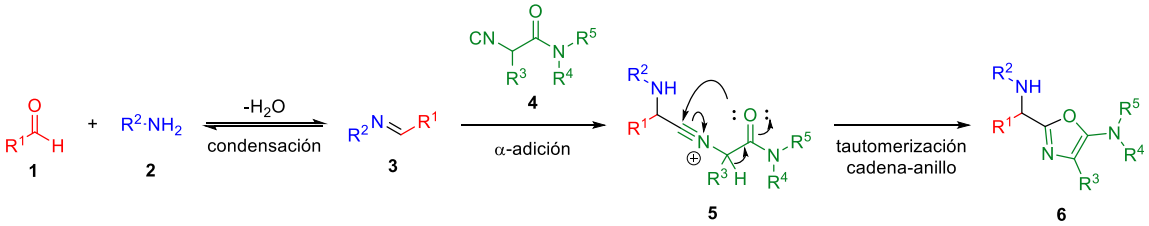
Julio César Flores Reyes, María Fernanda Trejo Velasco, Karla Ivonne Jaramillo Márquez, Alejandro Islas Jácome, Eduardo González Zamora.

Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Av. Ferrocarril San Rafael Atlixco 186, Col. Leyes de Reforma 1A Sección, Iztapalapa, C.P. 09340, Ciudad de México.flores.reyes.jc@gmail.com

Palabras clave: *poliheterociclos, cumarinas, reacción de multicomponentes de Ugi-Zhu.*

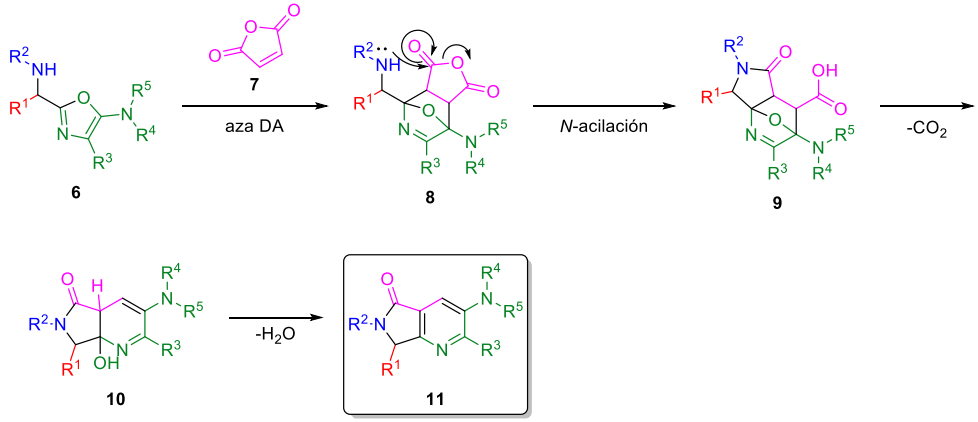
1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones de multicomponentes (MCRs) son procesos one-pot que consisten en el acoplamiento de más de dos reactivos, bajo las mismas condiciones de reacción, para generar un único producto.[1] En general, las MCRs pueden clasificarse de acuerdo con el número de reactivos que participan y si utilizan isonitrilos o no. Una de las MCRs más representativas es la reacción de Ugi de cuatro componentes, que utiliza un componente carbonílico (aldehído o cetona), una amina, un ácido carboxílico y un isonitrilo para formar *α*-amidoamidas.[2] En nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una variante de tres componentes de la reacción de Ugi que utiliza aminas, aldehídos y *α*-isocianoacetamidas para sintetizar 5-aminooxazoles, a la que se le ha llamado reacción de Ugi-Zhu.[3]



Esquema 1. Mecanismo de la reacción de Ugi-Zhu para la síntesis de 5-aminooxazoles.

Los 5-aminooxazoles son una plataforma sintética importante ya que son *aza*-dienos, y mediante su reacción con un dienófilo adecuado permiten acceder a sistemas poliheterocíclicos complejos como las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas. Este compuesto es un análogo cíclico de la nicotinamida y un *aza* análogo de la isoindolin-1-ona, la cual está presente en un gran número de productos naturales con actividad biológica, por ejemplo, en agentes antiangiogénicos, ansiolíticos, anticonvulsivos, antidepresivos y antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT.[4]

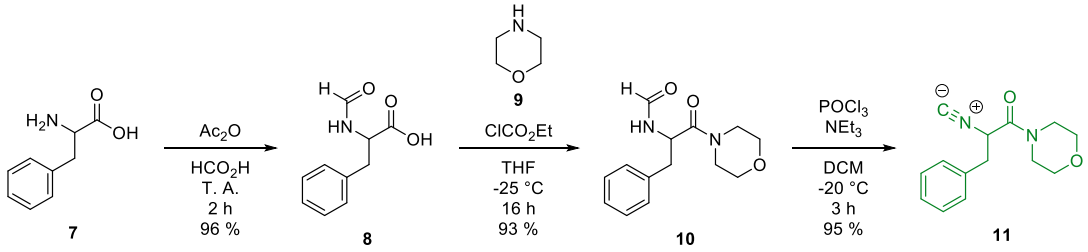


Esquema 2. Secuencia en cascada de la transformación de 5-aminooxazoles a pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas.

Por otra parte, las cumarinas son compuestos heterocíclicos con actividad biológica de amplio espectro, incluyendo actividad antibacterial, antifúngica, antioxidante, antiinflamatoria, anticáncer, anticoagulante y antidiabética, entre otras.[5] Estos compuestos también presentan propiedades ópticas importantes como rendimientos cuánticos altos y desplazamientos de Stokes grandes, lo que los ha llevado a ser utilizados como tintes fluorescentes.[6] El objetivo de este trabajo es sintetizar y caracterizar una serie de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas funcionalizadas con un fragmento de cumarina y posteriormente estudiar sus propiedades fotofísicas.

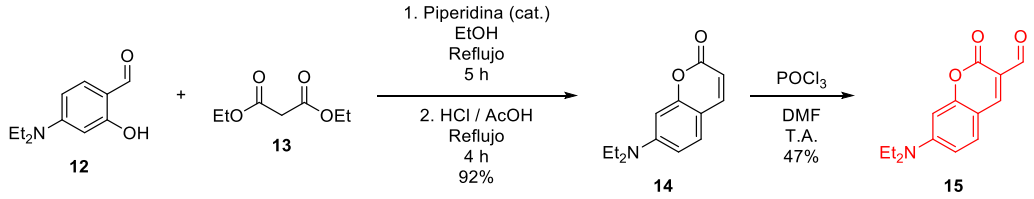
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la síntesis de las moléculas objetivo se utilizaron diferentes aminas alifáticas comerciales, mientras que el aldehído y el isonitrilo fueron sintetizados. La síntesis del isonitrilo se realizó en tres pasos partiendo del aminoácido fenilalanina, de acuerdo con lo reportado por Zhu y colaboradores.[7]



Esquema 3. Ruta sintética para obtener el isonitrilo **11**.

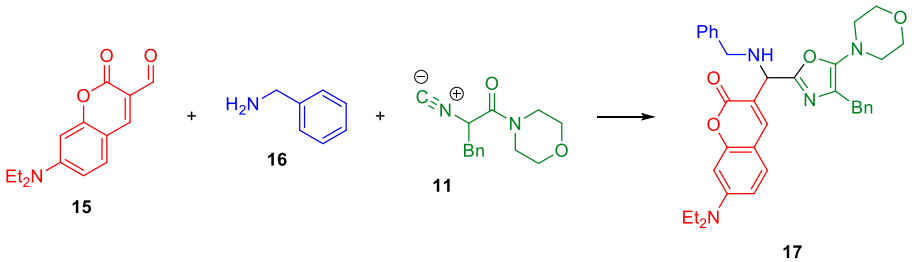
La síntesis del aldehído se realizó en dos pasos: el primero consistió en una condensación tipo Knoevenagel catalizada por piperidina entre el 4-(dietilamino)-2-hidroxibenzaldehído (**12**) y dietilmalonato (**13**), seguida de una hidrólisis ácida para obtener **14** con un rendimiento de 92%. El segundo paso fue una formilación tipo Vilsmeier-Haack para obtener **15** con un rendimiento de 47%.



Esquema 4. Ruta sintética para obtener el aldehído **15**.

Una vez que se contó con los precursores necesarios, se procedió a hacer una optimización de las condiciones de la reacción de multicomponentes utilizando bencilamina como sustrato modelo y microondas como fuente de calentamiento. Se exploró el uso de disolventes de diferente naturaleza polar y cargas de diferentes ácidos de Lewis. Se encontró que el mejor rendimiento se obtuvo con tolueno, 10 mol% de $Sc(OTf)_3$ y 2.0 equivalentes de amina.

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción.



Entrada [a]	Disolvente	Catalizador	Rendimiento (%)
1	PhMe	$Sc(Otf)_3$ (5 mol%)	38

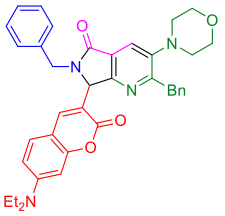
2	PhMe	$Sc(Otf)_3$ (10 mol%)	45
3	PhMe	$Sc(Otf)_3$ (15 mol%)	28
4	EtOH	$Sc(Otf)_3$ (15 mol%)	15
5	PhMe	$Yb(Otf)_3$ (10 mol%)	33
6	PhMe	$InCl_3$ (10 mol%)	48
7	PhMe	$Yb(Otf)_3$ (10 mol%)	57 [b]
8	PhMe	$Sc(Otf)_3$ (10 mol%)	70 [c]
9	PhH	$Sc(Otf)_3$ (10 mol%)	62 [c]
10	PhMe	$InCl_3$ (10 mol%)	34 [c]
11	PhMe	$Sc(Otf)_3$ (10 mol%)	46 [b,c]
12	$CHCl_3$	$Sc(Otf)_3$ (10 mol%)	40 [c]
13	THF	$Sc(Otf)_3$ (10 mol%)	31 [c]

[a] Los experimentos se realizaron con 1.2 equiv. de amina e isonitrilo, a menos que se especifiquen otras proporciones

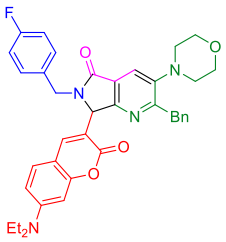
[b] La reacción se realizó por pasos

[c] Se utilizaron 2.0 equiv. de amina

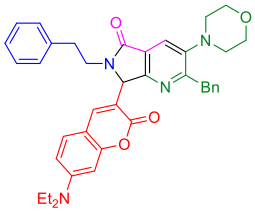
Con las condiciones de reacción óptimas se procedió a la síntesis de diversos 5-aminooxazoles y su posterior conversión a 4 nuevas pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas mediante la reacción con anhídrido maleico bajo un proceso one-pot:



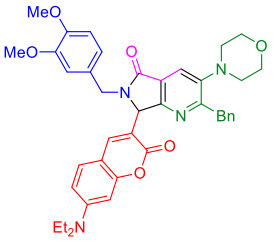
22 (38%)



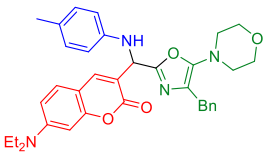
23 (27%)



24 (17%)



25 (29%)



26 (59%)

ç

3. CONCLUSIONES

Se obtuvieron cuatro nuevas pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas con rendimientos aceptables (17-59%) considerando su complejidad estructural. También se obtuvo un 5-aminooxazol cuando se utilizó una anilina para la reacción de multicomponentes. Este último no pudo ser convertido a la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona correspondiente posiblemente debido a la nucleofilicidad reducida de las anilinas. Se continuará con el estudio de las propiedades fotofísicas de los compuestos sintetizados.

4. REFERENCIAS

1. Dömling, A., Ugi, I., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3168−3210
2. El Kaïm, L., Grimaud, L., *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, *35*, 7749-7762.
3. Flores-Reyes, J. C., Islas-Jácome, A., González-Zamora, E. *Org. Chem. Front.*, **2021**, 8, 5460-5515.
4. Upadhyay, S.P., Thapa, P., Sharma, R., Sharma, M., *Fitoterapia*, **2020**, 146, 104722.
5. Medina, F., Marrero, J., Macías-Alonso, M., González, M., Córdova-Guerrero, I., Teissier, A., Osegueda-Robles, S., *Nat. Prod. Rep.*, **2015**, *32*, 1472-1507.
6. Bouhaoui, A., Eddahmi, M., Dib, M., Khouili, M., Aires, A., Catto, M., & Bouissane, L. *ChemistrySelect*, **2021**, *6*, 5848-5870.
7. Fayol, A., Housseman, C., Sun, X., Janvier, P., Bienaymé, H., Zhu, J., *Synthesis*, **2005**,0161−0165

Diseño, síntesis, biosimulación y bioevaluación de derivados benzimidazólicos con efecto antihipertensivo

Abraham Alberto Gutiérrez-Hernández[a*]. José Luis Medina-Franco [b]; Emanuel Hernández-Núñez [c]; Gloria Ivonne Hernández-Bolio [c]; Maximiliano Ibarra-Barajas [d]; Patricia Castro-Moreno [d]; Emmanuel Gaona-Tovar [a] ; Samuel Estrada-Soto [a]; Gabriel Navarrete-Vázquez [a,*]

[a] Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos; Av. Universidad No. 1001, Col Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, México. C.P. 62209
[b] Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México; Cto. Escolar S/N, C.U., Coyoacán, 04510 Ciudad de México, CDMX
[c] CINVESTAV Mérida; Carr. Mérida - Progreso, Loma Bonita, 97205 Mérida, Yuc.
[d] UBIMED, FES-Iztacala; Av. de los Barrios 1, Hab Los Reyes Ixtacala Barrio de los Árboles/Barrio de los Héroes, 54090 Tlalnepantla de Baz, Méx.

Palabras clave: *Bencimidazoles, Angiotensina II, Hipertensión, Telmisartán, Análisis de Consenso Farmacológico*

1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es una enfermedad multifactorial y de riesgo cardiovascular más prevalente en la sociedad moderna; se encuentra caracterizada por la elevación sostenida de la presión arterial sistólica, diastólica, o ambas con valores ≥ 130-139 / 80-89 mm de Hg.[1,2] A pesar de contar con una diversidad de agentes terapéuticos muchos carecen de eficacia y presentan efectos adversos que ponen en riesgo el apego al tratamiento.[3] En este proyecto se diseñaron compuestos con probable efecto antihipertensivo que mantuvieran afinidad con el receptor AT_1 de angiotensina II (angII), un blanco terapéutico que al ser antagonizado promueve la disminución de la presión arterial. Dentro de los antagonistas más representativos se encuentran el Losartán y Telmisartán (**Figura 1**), profármacos que tienen dentro de su farmacofóro un fragmento ácido (generalmente un tetrazol; al metabolizarse en un segundo sitio se genera otro fragmento ácido), una estructura privilegiada (imidazol, bencimidazol), un vinculador, y una región bifenílica.[4, 5, 6]

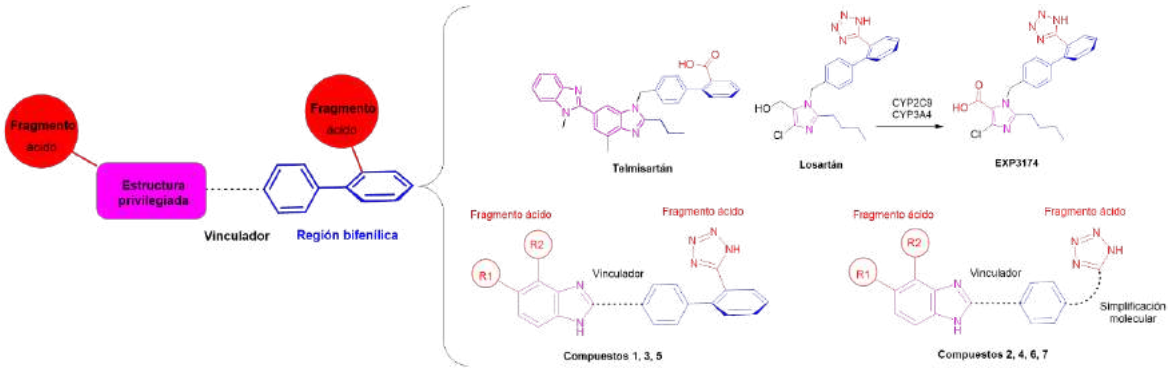


Figura 1. Estructuras químicas y farmacóforo de los antagonistas del receptor AT_1 de angII.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La ruta de síntesis química (**Figura 2**) consistió en metodologías convencionales y novedosas en química orgánica (reactor de presión y temperatura controladas *MONOWAVE® Anton-Paar*).

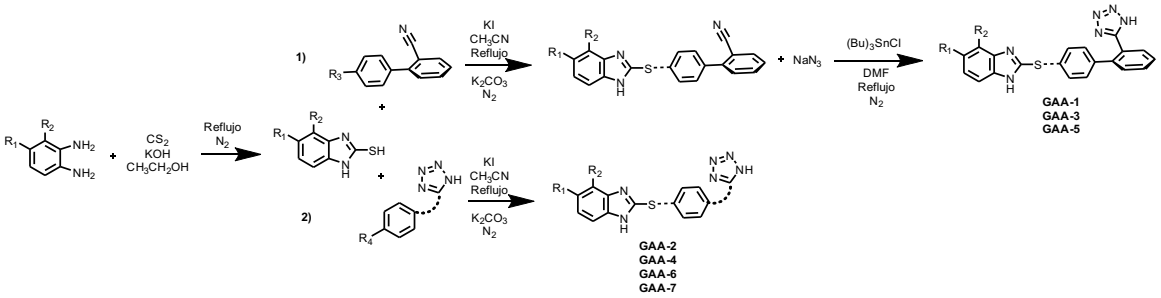
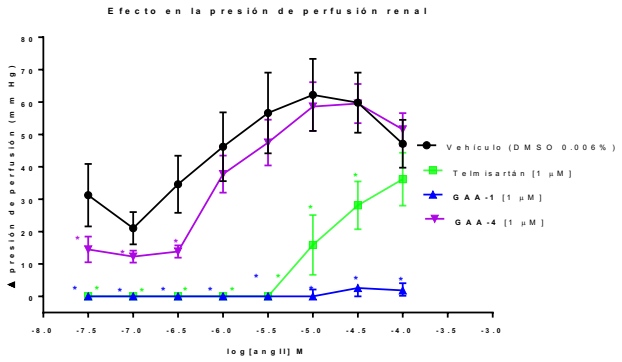


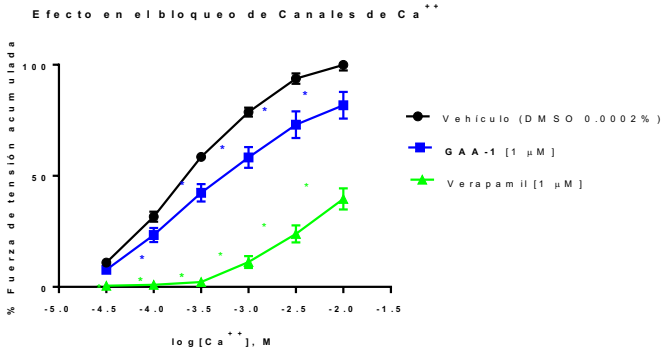
Figura 2. Ruta de síntesis química para los compuestos propuestos.

La biosimulación predictiva se realizó empleando distintos servidores y programas quimioinformáticos que permitieron conocer los perfiles BP, PK, PD y Tox de cada uno de los compuestos propuestos con la finalidad de obtener *hits* computacionales seguros a través de un análisis de consenso farmacológico, el cual consiste en conjuntar los resultados obtenidos por códigos de colores de acuerdo a la clasificación de sus perfiles (rojo = perfil poco satisfactorio; amarillo = perfil satisfactorio; y verde = perfil muy satisfactorio).[7] La evaluación farmacológica del efecto vasorrelajante se efectuó en anillos de aorta aislada de rata para los compuestos a una concentración única de 1 μM utilizando $CaCl_2$ como agente vasoconstrictor. La evaluación farmacológica para conocer la afinidad de los compuestos sobre el receptor AT_1 de angII se realizó en riñones aislados de rata al perfundir cada uno de los compuestos (1 μM) y observar la oposición a la contracción con angII. Todos los ensayos se realizaron con una n=8 empleando Telmisartán y Verapamilo como controles positivos.[8, 9] Mediante biosimulación predictiva los compuestos **GAA 1-7** presentaron un adecuado perfil BP, PK, Tox y PD, principalmente con actividad antihipertensiva mediante la afinidad *in silico* con el receptor AT_1 de angII. La evaluación farmacológica *ex vivo* mostró que el compuesto **GAA-1** [1 μM] se opuso a la contracción inducida por angII **(Gráfica 1A)**; asimismo, este compuesto presentó actividad vasorrelajante parcial a [1 μM] después de la contracción con $CaCl_2$ **(Gráfica 1B)**.

A



B



Gráfica 1. A) Efecto de la presión de perfusión renal . **B)** Efecto vasorrelajante en aorta aislada de rata. Los resultados son la media ± SEM. *ANOVA* de dos vías, Dunnet p< 0.0001

Los modelos de acoplamiento molecular (MOE y AutoDock) sugieren el posible modo de unión de los compuestos en cada sitio de reconocimiento. Para el receptor AT_1 de angII, los compuestos

mantuvieron interacciones con Arg-167. Para el canal de calcio, existe una disposición espacial similar con Verapamilo, un bloqueador de canales de Ca^{++}.

3. CONCLUSIONES

Se diseñó, sintetizó y evaluó un *lead* experimental seguro (**GAA-1**) que presentó afinidad sobre el receptor AT_1 de angII y efecto vasorrelajante *ex vivo* a una concentración de 1 μM, mostrando un mecanismo antihipertensivo *multitarget*. Este compuesto es candidato a evaluarse *in vivo* en ratas SHR.

4. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud, 2022.
2. Asociación Mexicana del Corazón, 2022.
3. PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-030-SSA2-2017, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica.
4. 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.
5. Dhanachandra Singh, Khuraijam, Angiotensin Receptors: Structure, Function, Signaling and Clinical Applications. J Cell Signal. 2016 Jun; 1(2): 111.
6. Huttunen, Kristiina. Raunio, Hannu. Rautio, Jarkko. (2011). Prodrugs--from Serendipity to Rational Design. Pharmacological reviews 63(3):750-71.
7. 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.
8. 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.
9. Castro-Moreno, P. Hernández-Muñoz, R. López-Guerrero, J.J. Del Valle-Mondragón, L. G. Pastelín-Hernández, G. Ibarra-Barajas, M. Villalobos-Molina, R. Captopril avoids hypertension, the increase in plasma angiotensin II but increases angiotensin 1–7 and angiotensin II-induced perfusion pressure in isolated kidney in SHR. *Autonomic and Autocoid Pharmacology* ***2012****, 32, 61–69*.

Síntesis del *cis*-(4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il) fosfonato de dietilo y su resolución con ácido (*R*)-*O*-metilmandélico

Sebastian Vázquez-Aguirre[a], **José Luis Patiño-Carbajal**[a], Mario Ordóñez[b], Rubén Oswaldo Argüello-Velasco[a].

[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
ruben.arguellovel@uaem.edu.mx

Palabras clave: *Ácido quinurénico, Ácidos α-aminofosfónicos, Reducción diastereoselectiva, Resolución de α-aminofosfonatos.*

1. INTRODUCCIÓN

El ácido quinurénico es una estructura privilegiada, ya que presenta múltiples actividades biológicas; por ejemplo, es un producto del metabolismo del aminoácido 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 esto, se ha utilizado como molécula modelo para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.[3] Por otro lado, algunos derivados del ácido quinurénico también presentan actividades biológicas importantes, por ejemplo, el ácido 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico presenta actividad como antagonista del receptor NMDA,[4] además, se han realizado estudios para su aplicación como filtros UV en la córnea humana[5] y el ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carboxílico es un constituyente de la Helquinolina, un alcaloide aislado de la bacteria Janibacter limosus, el cual ha demostrado moderada actividad antimicrobiana (Figura 1).[6]

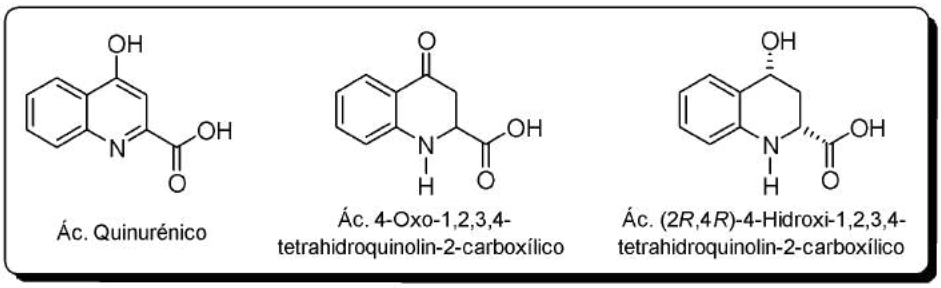


Figura 1. Ácido quinurénico y sus derivados.

Por otro lado, los ácidos α-aminofosfónicos son considerados los análogos más importantes de los α-aminoácidos, donde el grupo carboxílico de geometría trigonal plana se sustituye por un grupo fosfónico (significativamente más ácido), dando como resultado la presencia del fragmento molecular característico N-C-P.[7] La actividad biológica que presentan los ácidos α-aminofosfónicos 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.[8] Por lo anterior, es de llamar la atención que hasta el momento no existen reportes sobre la síntesis de los análogos fosfonícos del ácido quinurénico y sus derivados. Es importante mencionar que la obtención de compuestos enantioméricamente puros es crucial para el estudio de sus propiedades biológicas, por esta razón en este trabajo se propone

la síntesis del *cis*-(4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il) fosfonato de dietilo y su resolución con ácido (*R*)-mandélico (Figura 2).

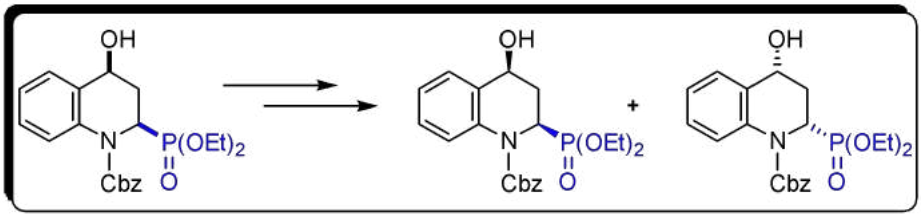
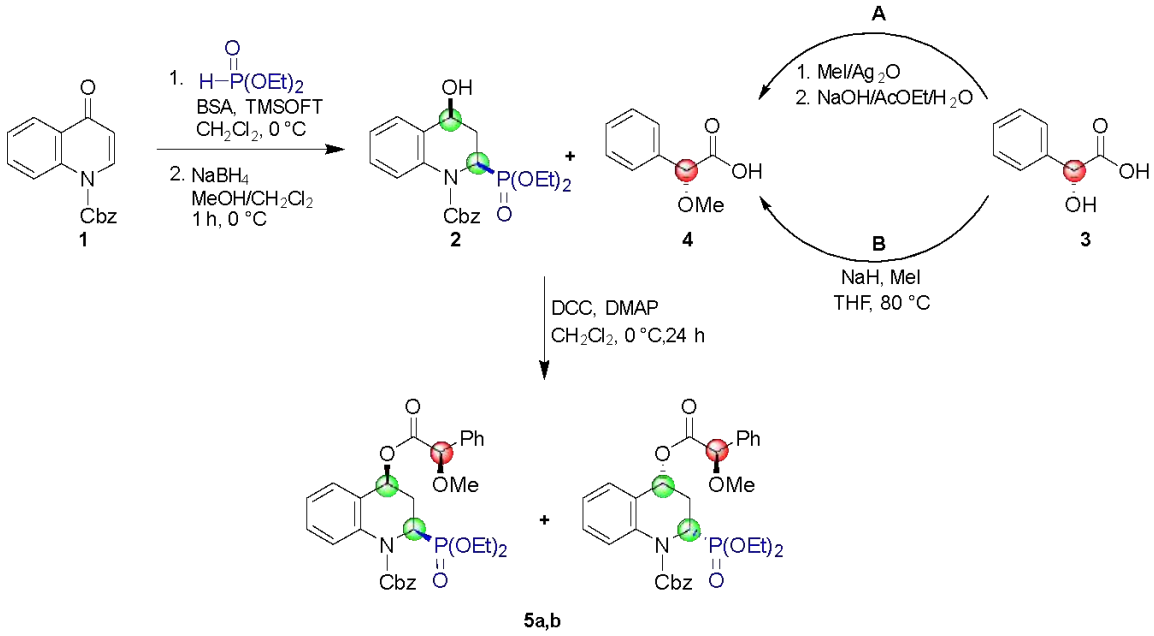


Figura 2. Resolución del *cis*-(4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il) fosfonato de dietilo.

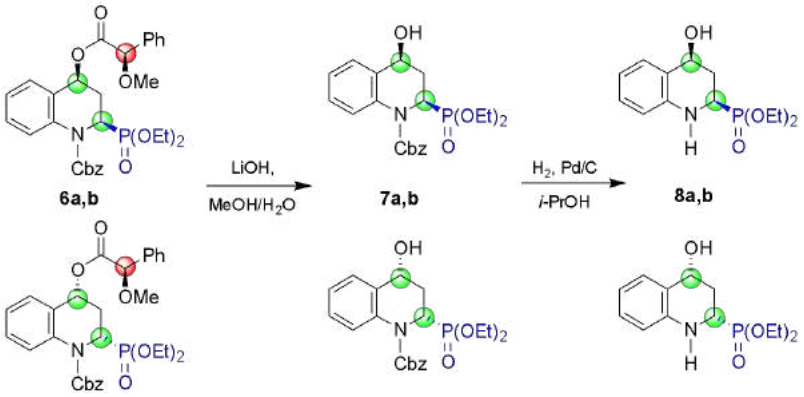
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para iniciar la propuesta de síntesis, se hizo reaccionar la *N*-Cbz quinolin-4-ona **1** con *N*,*O*-(bistrimetilsilil)acetamida (BSA) en presencia catalítica del triflato de trimetilsilano (TMSOTf) en diclorometano a 0 °C, continuando con la adición de fosfito de dietilo y el posterior tratamiento con HCl 1N,[9] obteniendo el producto de adición [1,4], el cual se hizo reaccionar con $NaBH_4$ en MeOH:CH_2Cl_2 (3:1) a 0 °C, obteniendo el *cis*-4-hidroxi-1,2,3,4-tretrahidroquinolin-2-fosfonato de dietilo **2**. Por otro lado, se hizo reaccionar el ácido (*R*)-mandélico **3** con óxido de plata y yoduro de metilo (CH_3I) durante 4 h a temperatura ambiente, obteniendo el (*R*)-*O*-metilmandelato de metilo, el cual se hizo reaccionar con una disolución de NaOH 2N a 80 °C durante 30 minutos, generando el ácido (*R*)-*O*-metilmandélico **4** (Método A).[10] Para reducir los pasos de reacción en la obtención del ácido (*R*)-*O*-metilmandélico **4**, se hizo reaccionar el ácido (*R*)-mandélico **3** con NaH en THF a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, generando el ácido (*R*)-*O*-metilmandélico **4** (Método B).[11] Con el *cis*-4-hidroxi-1,2,3,4-tretrahidroquinolin-2-fosfonato de dietilo **2** y el ácido (*R*)-*O*-metilmandélico **4** en mano, se hicieron reaccionar con diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en diclorometano seco durante 24 horas a temperatura ambiente, obteniendo la mezcla de diastereoisómeros **5a,b**, los cuales fueron identificados como apolar **5a** y polar **5b** (Esquema 1). Cabe señalar que después de realizar varios intentos en la purificación de la mezcla de diaestereoisómeros, se logró aislar el compuesto apolar **5a** y **5b**, demostrando su obtención mediante el análisis de RMN de ^{1}H, ^{13}C y ^{31}P.



Esquema 1. Síntesis de los α-aminofosfonatos heterocíclicos **5a,b.**

Finalmente, se llevó a cabo la saponificación de los α-aminofosfonatos **6a,b** utilizando LiOH en una mezcla MeOH/H_2O, obteniendo los alcoholes **7a,b**, los cuales al ser tratados bajo condiciones de hidrogenación utilizando H_2 y cantidades catalíticas de Pd/C en *i*-PrOH generó los *cis*-(4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il) fosfonato de dietilo **8a,b** (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de los α-aminofosfonatos heterocíclicos **8a,b.**

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló un método eficiente para la resolución del *cis*-4-hidroxi-1,2,3,4-tretrahidroquinolin-2-fosfonato de dietilo **2** utilizando el ácido (*R*)-*O*-metilmandélico **4**, obteniendo de forma enantiomericamente pura los α-aminofosfonatos **8a**,**b**. Por otra parte, se estudiaron dos métodos para la obtención del ácido (*R*)-*O*-metilmandélico.

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) Stevenson, P. J.; He, P.; Daly, B. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7350–7357; (b) Asolkar, R. N.; Schroder, D.; Heckmann, R.; Lang, S.; Wanger-Dobler, I.; Laatsch, *H. J. Antibiot*. **2004**, *57*, 17–23.
7. (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) Galeazzi, R.; Mobbili, G.; Orena, M. *Curr. Org. Chem*. **2004**, *8*, 1799-1829.
8. (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.
9. Argüello-Velasco R. O.; Morales-Solís J. C.; Muñoz-Vidales M.; Viveros-Ceballos J. L.; Romero-Estudillo I.; Ordóñez M. *Amino Acids* **2022**, *2*, 299-310.
10. (a) Bonner, W. A. *J.* Am. *Chem. Soc*. **1951**, *73*, 3126-3132. (b)Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Gilardi, A. *J. Chem.Soc., Perkin Trans.* **1985**, 255-259.
11. Mihali, V.; Foschi, F.; Penso, M.; Pozzi, G. *Eur. J. Org. Chem*. **2014**, *2014,* 5351-5355.

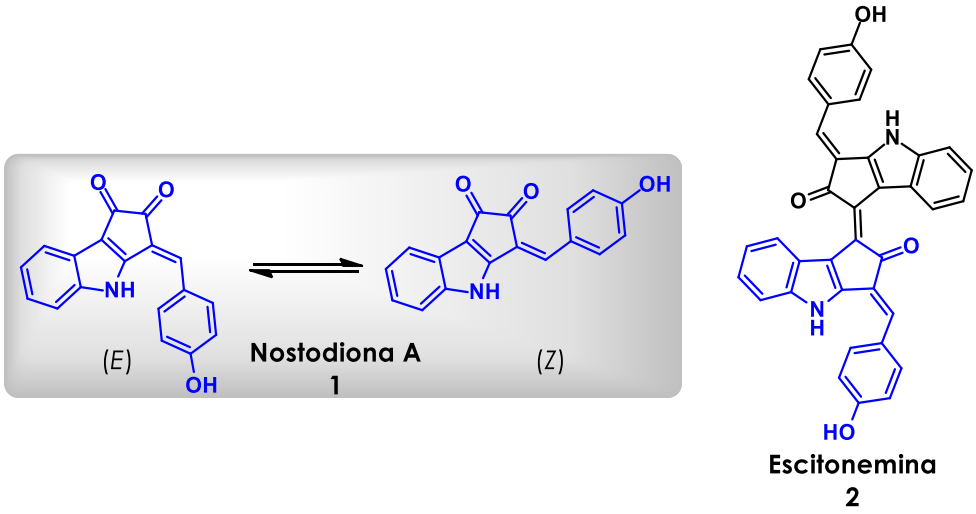
Exploración sintética del producto natural nostodiona A

Rubén Omar Torres Ochoa, **Oscar Felipe Casadiego Díaz**

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México, 04510, México. E-mail: ofcasadiego@utp.edu.co

1. INTRODUCCIÓN

Las cianobacterias (algas verde-azuladas) representan a organismos primitivos de gran interés, ya que a partir de ellos se han aislado muchas entidades químicas bioactivas.[1] Dado que las cianobacterias datan su origen desde épocas donde la capa de ozono no estaba presente, estas solían estar completamente expuestas a la radiación visible y UV, por lo que fueron desarrollando mecanismos eficientes de protección, principalmente contra el segundo tipo de radiación. Uno de estos mecanismos es la biosíntesis de compuestos con propiedades de protección/absorción. Ejemplos destacados de estas moléculas son los alcaloides indólicos nostodiona A (**1**) y la escitonemina (**2**) (Esquema 1).[2]

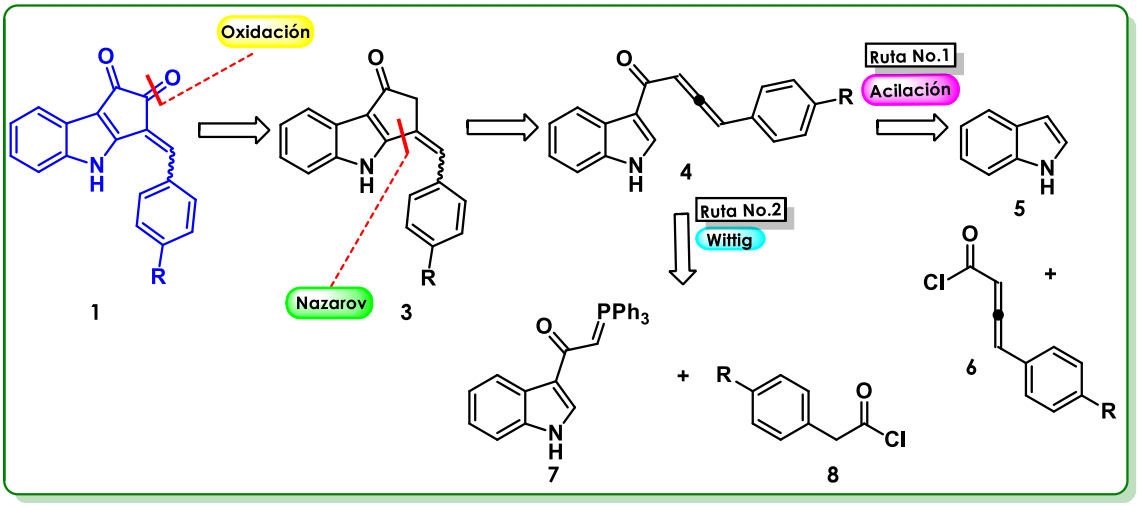


Esquema 1. Estructuras de moléculas fotoprotectoras producidas por cianobacterias.

Debido a la absorbancia destacada en la región UV que exhiben los compuestos **1** y **2**, en principio, estos podrían ser utilizados como ingredientes activos de protectores solares, o bien algún análogo de estas moléculas.[3,4] Es así que se hace necesario desarrollar metodologías de síntesis que permitan proveer tanto la nostodiona A (**1**) como la escitonemina (**2**), teniendo en cuenta los bajos porcentajes en que han sido aislados a partir de fuentes naturales.[5,6] Desde el punto de vista sintético, solo se han reportado dos rutas para la nostodiona A (**1**) y una para la escitonemina (**2**), las cuales requieren de múltiples etapas y presentan bajos rendimientos globales.[7,8,9] Lo anterior hace imperativo el desarrollar alternativas sintéticas más cortas y eficientes.

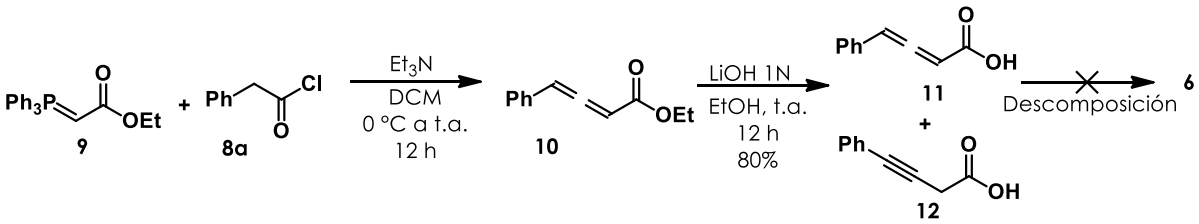
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Inicialmente se propuso el análisis retrosintético representado en el Esquema 2, en el cual se plantea una reacción de Nazarov sobre la alenil heteroarilcetona **4** como etapa clave de la síntesis. Para este compuesto, se concibieron dos posibles rutas de formación; la primera de ellas a través de la acilación en C_3 del indol **5** con el cloruro de ácido **6**; y la segunda, mediante la olefinación de Wittig entre el indol acilfosforano **7** y el cloruro de fenilacetilo **8**.



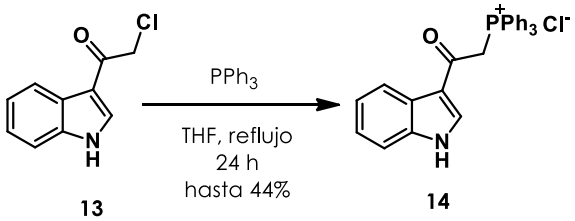
Esquema 2. Análisis retrosintético para la obtención de la nostodiona A (**1**), ruta No. 1 y 2.

La ruta No.1 se inició con la preparación del aleonato **10**, al reaccionar el cloruro de fenilacetilo **8a** con el iluro **9** en presencia de base. A continuación, se llevó a cabo la reacción de hidrólisis del éster de alenilo, lo cual dio origen a la mezcla de ácidos **11** y **12**. Estos últimos compuestos mostraron ser bastante inestables, lo que imposibilitó explorar las condiciones para obtener el cloruro de ácido **6** y por ende se abandonó la ruta No.1 (Esquema 3).



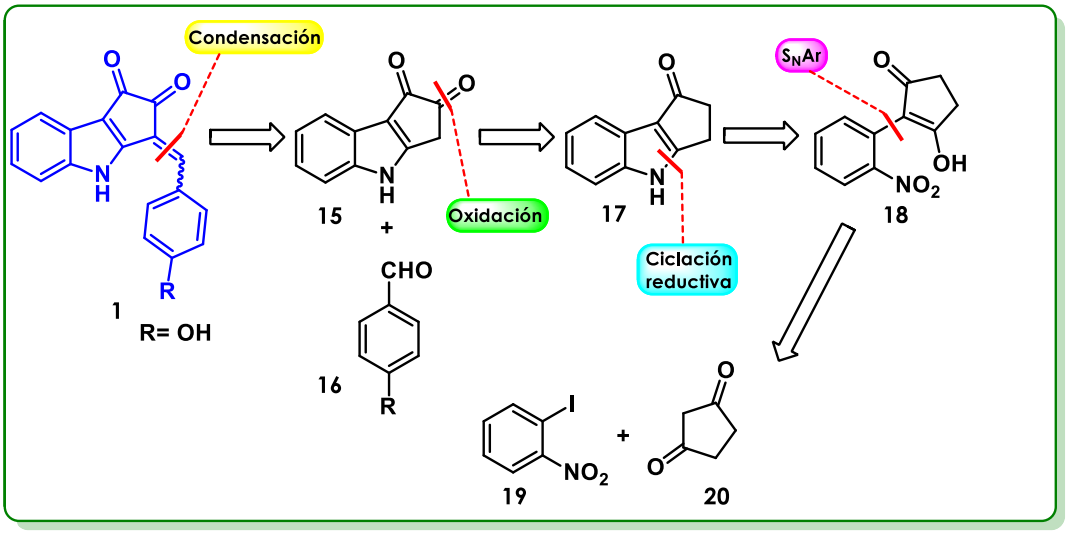
Esquema 3. Intento de síntesis de la materia prima **6**.

Para la ruta No.2 era determinante contar con el iluro **7**, el cual se intentó preparar a partir de las *α*-clorocetona **13**. Sin embargo, al explorar diversas condiciones para la reacción tipo S_N2 con la trifenilfosfina para obtener la sal de cetofosfonio **14**, se observó que este proceso era poco eficiente y de reproducibilidad limitada. Debido a estos inconvenientes, se optó también por desertar el desarrollo de la ruta No.2.



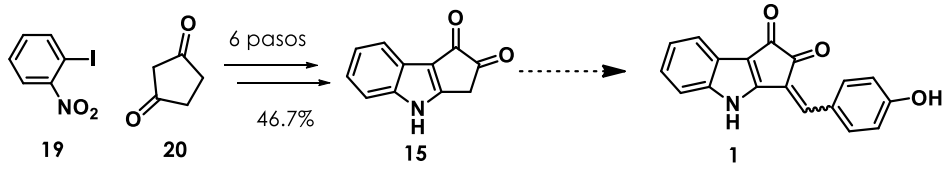
Esquema 4. Formación de la sal de fosfonio **14**.

Un replanteamiento de la estrategia sintética derivó en una ruta completamente diferente, la cual mantiene el objetivo de preparar la molécula deseada en pocos pasos y con el rendimiento más alto posible (ruta No.3, Esquema 5).



Esquema 5. Análisis retrosintético para la obtención de la nostodiona A (**1**), ruta No.3.

Hoy día, con esta nueva ruta ha sido posible sintetizar el intermediario avanzado **15**, en un total de 6 pasos y con un rendimiento global de 46.7%, faltando únicamente la reacción de condensación de Knoevenagel, proceso que se encuentra actualmente bajo estudio (Esquema 6).



Esquema 6. Nueva ruta de síntesis propuesta para la obtención de la nostodiona A (**1**).

3. CONCLUSIONES

Se estudiaron 3 propuestas de síntesis para obtener la nostodiona A. La ruta No.1 y ruta No.2 no fueron culminadas debido a la inestabilidad de los intermediarios y a los bajos rendimientos, respectivamente.

Con el rediseño de la ruta de síntesis, se logró preparar al intermediario avanzado **15** a partir de los reactivos comerciales *o*-iodonitrobenceno (**19**) y 1,3-ciclopentanodiona (**20**), desarrollándose actualmente la última etapa de la síntesis.

4. REFERENCIAS

1. Burja, A. M.; Banaigs, B.; Abou-Mansour, E.; Grant Burgess, J.; Wright, P. C. *Tetrahedron* **2001**, *57* 9347–9377.
2. Sinha, R. P.; Häder, D. P. *Plant Sci.* **2008**, *174*, 278–289.
3. Gao, X.; Jing, X.; Liu, X.; Lindblad, P. *Mar. Drugs*. **2021**, *19*, 1–16.
4. Nowruzi, B.; Sarvari, G.; Blanco, S.; *Algal Res.* **2020**, *49*, 1–13.
5. Proteau, P. J.; Gerwick, W. H.; Garcia-Pichel, F.; Castenholz, R. *Experientia*. **1993**, *49*, 825–829.
6. Kobayashi, A.; Kajiyama, S-I.; Inawaka, K.; Kanzaki, H.; Kawazu, K. *Zeitschrift für Naturforschung C*. **1994**, *49*, 464–470.
7. Ekebergh, A.; Börje, A.; Martensson, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6274–6277.
8. McNulty, J.; Keskar, K.; Bordón, C.; Yolken, R.; Jones-Brando, L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8904–8907.
9. Ekebergh, A.; Karlsson, I.; Mete, R.; Pan, Y.; Börje, A.; Martensson, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4458-4461.

Síntesis de (S)-5-hidroxi-4-oxo norvalina y sin-4-hidroxi norvalina utilizando catálisis de transferencia de fase quiral

Luis Felipe Gómez Valdez [a], Alejandro Alberto Camacho Dávila[a], José Carlos Espinoza Hicks[a]

[a]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Chihuahua, Chihuahua, México CP. 31125 Circuito Universitario S/N, Campus UACH II.
p320960@uach.mx

Palabras clave: *Aminoácidos, Norvalina, catálisis, enantioselectividad, quiral.*

1. INTRODUCCIÓN

Los aminoácidos naturales y no naturales presentan una gran importancia como bloques de construcción para la obtención de numerosos compuestos como, por ejemplo, péptidos y proteínas que a su vez forman estructuras más complejas de alta importancia biológica como son las enzimas que catalizan las reacciones en los organismos. Además, los aminoácidos tanto naturales como no naturales destacan en el ámbito químico-sintético al tener una amplia gama de aplicaciones en el campo al poder utilizarse, por ejemplo, para sintetizar productos naturales, fármacos, detergentes, polímeros, entre otros.[1]

Anteriormente se ha reportado en la bibliografía que aminoácidos derivados de la norvalina presentan diversas aplicaciones como, por ejemplo, inhibir la resistencia del Glutatión a fármacos anticancerígenos [2], el uso como suplemento de Valina (encargado de aumentar la síntesis de proteínas calostrales) [3] y su uso como bloques de construcción para la síntesis de derivados de ciclosporina como inmunosupresores [4].

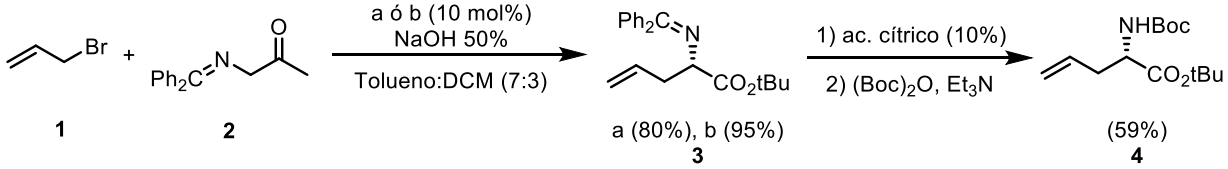
Debido a la importancia biológica de los aminoácidos derivados de la norvalina, es importante el desarrollo de nuevas metodologías para obtener de manera enantioselectiva estos aminopacidos, así como otros análogos potenciales de estos.

Uno de los métodos para la síntesis asimétrica de aminoácidos más estudiados en los últimos años es la catálisis de transferencia de fase quiral, la cual, aplicada exitosamente, permite la obtención de aminoácidos naturales y no naturales enantioméricamente puros o enriquecidos con altos rendimientos de reacción.[5] La catálisis de transferencia de fase quiral, además, se lleva a cabo con operaciones experimentales relativamente simples, condiciones de reacción suaves y procesos amigables con el medio ambiente.[6]

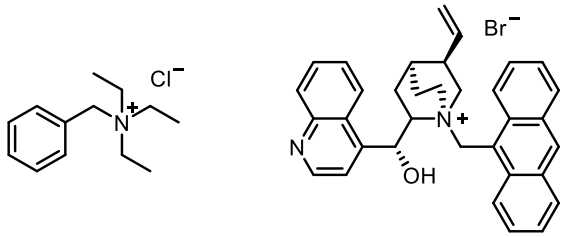
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El esquema 1 muestra la ruta de síntesis para la obtención del precursor **4** que fue utilizado para la síntesis de los dos aminoácidos objetivo del proyecto. Como primer paso se llevó a cabo la alquilación de la base de Schiff de benzofenona derivada de la glicina **2** utilizando bromuro de alilo **1**, un catalizador de transferencia de fase y NaOH (50%) como base. Se realizaron dos ensayos con el fin de comparar la enantioselectividad de dos catalizadores de transferencia de fase. En la primera prueba se utilizó cloruro de benciltrietilamonio **a** obteniendo el producto de alquilación **3** con un rendimiento del 80%. En la segunda prueba se utilizó bromuro de *N*-metilantracenil cinchonidinio **b** obteniendo el producto **3** con un rendimiento del 95%. Luego se realizó una hidrólisis ácida de la base de Schiff **3** seguida de una protección con grupo Boc para obtener el precursor **4** con un rendimiento del 59%.

Esquema 1. Ruta de síntesis para la obtención del precursor **4**



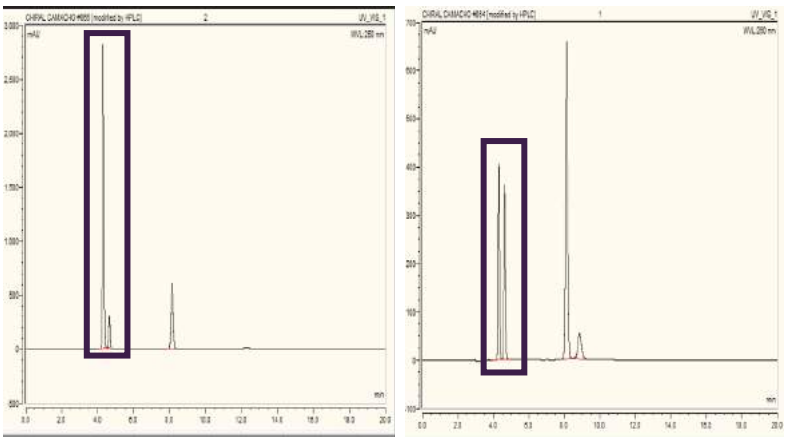
1 **2** a (80%), b (95%) **3** (59%) **4**



a **b**

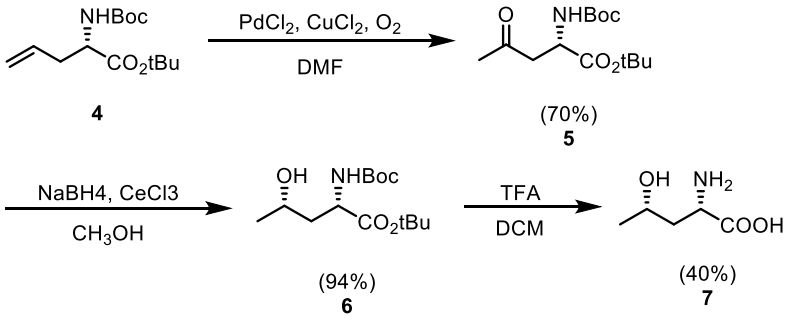
Al conseguir los productos de alquilación, se llevó a cabo un análisis de HPLC de columna quiral para determinar tanto el tiempo de retención como el exceso enantiomérico de cada reacción. Como era de esperarse, el producto de alquilación en el cual se utilizó el catalizador no quiral (**a**) mostró una mezcla racémica **(Figura 1. Derecha)**. En el caso de la reacción donde se utilizó el catalizador quiral (**b**) se observó un exceso enantiomérico del 83 % con respecto al enantiómero (*S*) **(Figura 1. Izquierda)**

Figura 1. Cromatogramas de HPLC para las reacciones de alquilación de **2**, empleando el catalizador no quiral **a** (derecha) y el catalizador quiral **b** (izquierda).



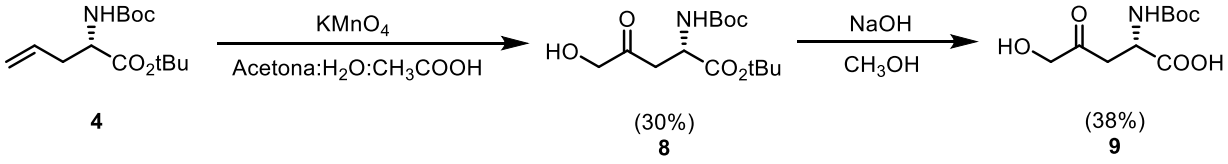
Una vez obtenido el precursor **4** se procedió a la síntesis de los dos aminoácidos objetivo del proyecto, la ruta de síntesis utilizada para la obtención de la *sin*-4-hidroxi norvalina **7** se muestra en el esquema 2 donde como primer paso se lleva a cabo una oxidación de Wacker del producto **4** para obtener **5** con un rendimiento del 70%, posteriormente se realizó una reducción estereoselectiva de **5** utilizando $NaBH_4$ y $CeCl_3$ para obtener el producto **6** con un rendimiento del 94%. Finalmente se llevó a cabo una desprotección simultánea de los grupos éster de **6** utilizando TFA para así obtener el aminoácido **7** con un 40% de rendimiento.

Esquema 2. Ruta de síntesis para la obtención de *sin*-4-hidroxi norvalina **7**



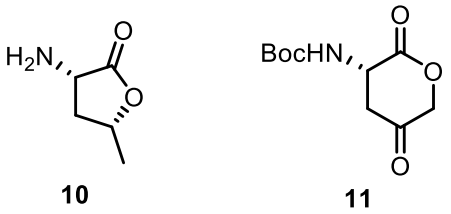
La ruta de síntesis para la obtención de la (*S*)-5-hidroxi-4-oxo norvalina se muestra en el esquema 3. Como primer pasó se realizó una oxidación del alqueno terminal de **4** con $KMnO_4$ para obtener la *α*-hidroxicetona **8**. Finalmente, se llevó a cabo una hidrólisis básica para liberar únicamente el ácido carboxílico y así obtener el compuesto **9** con un rendimiento del 38%.

Esquema 3. Ruta de síntesis parcial para la obtención de (*S*)-5-hidroxi-4-oxo norvalina **9**.



Una vez finalizadas las síntesis de los compuestos **7** y **9** se procedió a realizar experimentos de ^{1}H-RMN de los productos obtenidos. Al analizar los espectros se determinó que se logró la síntesis de los aminoácidos objetivo, pero éstos rápidamente sufren una reacción de ciclación intramolecular. Como se puede apreciar en la figura 2 en el caso del aminoácido **7** se observó la formación de la lactona de 5 miembros **10** y en el caso del compuesto **9** se observó la formación de la lactona de 6 miembros **11**.

Figura 2. Estructuras de las lactonas **10** y **11** derivadas de los compuestos sintetizados **7** y **9**



3. CONCLUSIONES

Las reacciones de alquilación de la base de Schiff derivada de la glicina utilizando catálisis de transferencia de fase quiral se llevaron a cabo exitosamente con buenos rendimientos de hasta 95%, consiguiente productos enantioméricamente enriquecidos con excesos enantioméricos de hasta el 83%. Se confirmó la síntesis de los aminoácidos **7** y **9** al observar los productos de ciclación intramolecular más estables **10** y **11**.

4. REFERENCIAS

1. O'Donnell, M. J. *Tetrahedron*, **2019**, *75*(27), 3667-3696.
2. Tagashira, M. *Bioscience, biotechnology and biochemistry*, **1999**, 63(11), 1952-1958.
3. Che, L. *Amino acids*, **2019**, 51(10), 1547-1559.
4. Mikol, V. *A Journal of medicinal chemistry*, **1995**, 38(17), 3361-3367.
5. Hashimoto, T., & Maruoka, K. *Chemical Reviews*, **2007**, *107*(12), 5656-5682.
6. Halpern, M. E. *Academic Press: New York.* **2001**. p. 565.

Impacto de la epimerización de dos heterotriterpenos con actividad antidiabética sobre las enzimas PTP1B y α-glucosidasa. Síntesis y acoplamiento molecular

Ledy C. De la Cruz-Martínez[a], Martín González Andrade[b], Julio Cesar Almanza Pérez[c], Jaime Pérez Villanueva[a], Francisco Cortés-Benítez[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.
[b] Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México 04510, México.
[c] Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa (UAM-I), Ciudad de México 09340, México.
2223801789@alumnos.xoc.uam.mx, jcortesb@correo.xoc.uam.mx

Palabras clave: *Ácido glicirretínico, estereoisómeros, PTP1B, α-glucosidasa, diabetes tipo 2*

1. INTRODUCCIÓN

El ácido glicirretínico (AG) es un triterpeno de origen natural que se encuentra como glicirricina en la raíz del regaliz (*Glycyrrhiza glabra)*.[1] El AG existe en dos formas estereoisoméricas: ácido 18α- y el ácido 18β-glicirretínico (18α-AG y 18β-AG, respectivamente) (Figura 1).[2] Ambos estereoisómeros son inhibidores competitivos débiles de la enzima proteína Tirosina Fosfatasa 1B (PTP1B) siendo el epímero 18–alfa el más potente, así como de la α-glucosidasa, otra diana farmacológica validada para el tratamiento de la diabetes tipo 2.[2]

ácido 18α-glicirretínico
PTP1B IC_{50}: **10.4 ± 0.75 μM**
α-glucosidasa IC_{50}: **113.30 ± 0.75 μM**

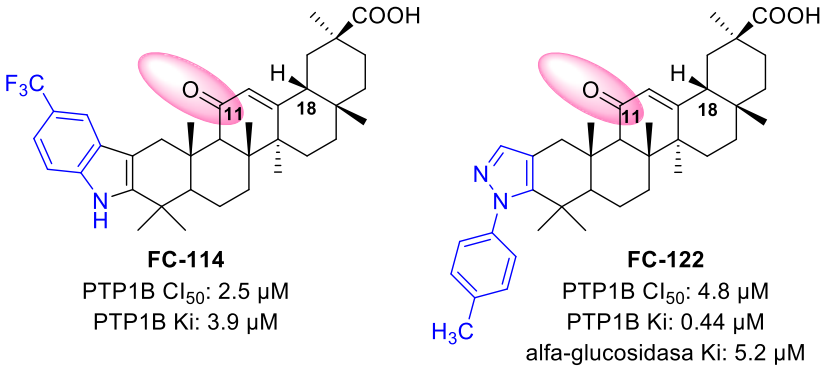
ácido 18β-glicirretínico
PTP1B IC_{50}: 26.07 ± 0.59 μM
α-glucosidasa IC_{50}: 128.72 ± 3.88 μM

Figura 1. Estereoisómeros del ácido glicirretínico (AG)

Recientemente, nuestro grupo de investigación reportó la síntesis dos series de compuestos del ácido 18β-glicirretínico fusionados a un anillo de *N*-fenilpirazol o de indol, encontrándose que estos heterocíclicos le confirieron una mayor actividad inhibitoria al AG sobre PTP1B y α-glucosidasa. De las dos series de derivados del AG (indólicos y *N*- fenilpirazólicos), los compuestos con un grupo trifluorometilo sobre el anillo heterocíclico resultaron ser los más potentes, siendo el compuesto FC-114 el más potente de las dos series con una CI_{50} de 2.5 μM (Ki = 3.9 μM) contra PTP1B y solo el derivado FC-122 (Ki = 5.2 μM) demostró ser un inhibidor hasta 5 veces más potente que la acarbosa contra α-glucosidasa (Figura 2).[3,4] Además de que ambos compuestos (FC-114 y FC-122) poseen

actividad antidiabética al reducir los niveles de glucosa en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina.[5]

Por lo antes mencionado, en este trabajo se describe la síntesis de derivados de los epímeros del AG considerando la presencia del grupo carbonilo α,β-insaturado en C11, así como el acoplamiento molecular (*docking*) de los compuestos sintetizados sobre la PTP1B y α-glucosidasa.



FC-114
PTP1B CI_{50}: 2.5 μM
PTP1B Ki: 3.9 μM

FC-122
PTP1B CI_{50}: 4.8 μM
PTP1B Ki: 0.44 μM
alfa-glucosidasa Ki: 5.2 μM

Figura 2. Derivados del AG con mayor actividad inhibitoria y con actividad antidiabética *in vivo*.[5]

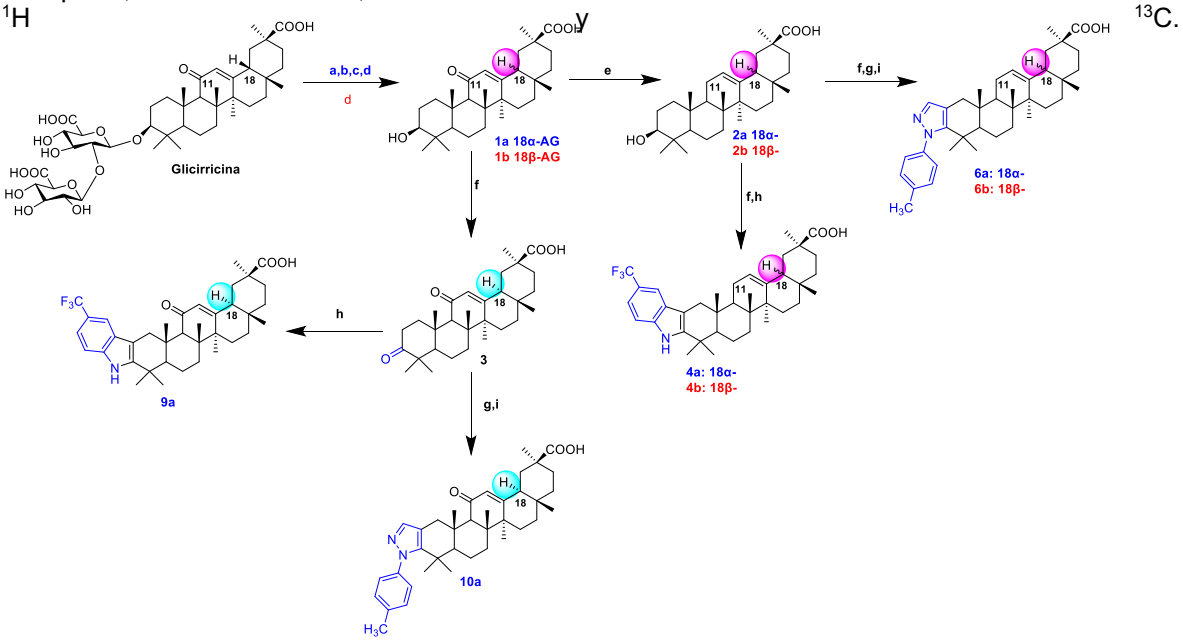
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Acoplamiento molecular: Se realizó el acoplamiento molecular dirigido con las enzimas PTP1B y alfa-glucosidasa (1T49 y 6c9z, ID PDB) en Vina, Autodock 4.2(AD4) y GOLD. En donde, todos los derivados del AG propuestos presentan mejores energías, así como mejores scores comparados con su producto natural de partida (18α-AG y 18β-AG). Además, no se observa una diferencia mayor en la energía de afinidad y los scores entre los derivados del 18α-AG (4a ,6a, 9a y 10a) y del 18β-AG (4b, 6b, FC-114 y FC-122) con ninguna de las dos enzimas. Por último, se observan mejores energías de afinidad y puntuación en los epímeros que contienen el grupo carbonilo (FC-114, 9a, 10a y FC-122) comparados con los que no lo tienen (4b, 4a, 6a y 6b) en ambas enzimas, Tabla 1 y 2.

RMSD	Vina (1.27)	AD4 (0.75)	GOLD (0.34)	
Ligando	Energía de afinidad (Kcal/mol)	Energía de afinidad (Kcal/mol)	PLP fitness	Goldscore
4a	-8.7	-8.8	56.1	34.1
4b	-8.3	-8.7	51.8	45.7
6a	-6.9	-8.7	67.7	17.3
6b	-7	-8.8	47.7	19.7
9a	-8.7	-8.9	54.3	40.2
10a	-8.9	-8.8	69.1	2.2
18α-AG	-6.4	-7.7	45.2	30.3
18β-AG	-8	-8	40.4	32.7
892	-9.3	-12.1	107.7	67.8
FC-114[3]	-8.8	-9.9	59.5	40.6
FC-122[3]	-8.7	-9.2	42.7	10.5

RMSD	Vina (0.89)	AD4 (0.89)	GOLD (0.75)	
Ligando	Energía de afinidad (Kcal/mol)	Energía de afinidad (Kcal/mol)	PLP fitness	Goldscore
4a	-9.9	-7.5	42.1	26.8
4b	-9.9	-7.9	51.3	36.6
6a	-10.2	-8.6	43.4	26.1
6b	-8.7	-8.9	45.3	25.4
9a	-10.2	-7.5	63.1	29.1
10a	-10.2	-8.5	40.8	25.8
18α-AG	-8.8	-7.3	31.6	24.1
18β-AG	-8.7	-7.0	35.2	20.3
voglibosa	-7.4	-8.6	65.9	34.8
FC-122[5]	-8.9	-8.7	54.2	34.8

Síntesis Orgánica: A partir de la glicirricina se obtuvieron los epímeros del AG. Se realizó una reacción de epimerización seguido de una esterificación para realizar una separación eficiente del triéster metílico del ácido 18α-glicirretínico que, seguido de una hidrólisis se obtuvo el 18α-AG, materia de partida para los compuestos **9a** y **10a**. Por otro lado, el 18β-AG se obtuvo a partir de una reacción de hidrolisis ácida de la glicirricina. Para la obtención de los compuestos **4a**, **4b**, **6a** y **6b** se realizó como paso clave una reducción de Clemmensen para la remoción de la cetona en C11, seguido de las reacciones de oxidación y condensación correspondientes (Esquema 1). El 18α-AG, el 18β-AG, sus intermediarios, así como los derivados finales se caracterizaron mediante RMN de ^{1}H y ^{13}C.



Esquema 1. Reactivos y condiciones para la obtención de los derivados de los epímeros del AG: a) NaOH, 90°C, 24 h; b) Me_2SO_4/ K_2CO_3, DMSO, 24 h; c) KOH/H_2O, 100 °C, 3 h; d) HCl/H_2O, reflujo, 8 h; e) Zn/HCl, THF, 30 h; f) CrO_3, THF, H_2SO_4, 0°C; g) formiato de etilo, NaH, dioxano, THF 8 h; h) *p*-triflurometilfenilhidrazina, AcOH, reflujo, 2h i) *p*-metilfenilhidrazina, EtOH, 80 °C, 5 h.

3. CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados del acoplamiento molecular, los derivados del AG presentan mejores energías de unión y puntuaciones comparados con sus productos naturales de partida. Se sintetizó y se caracterizó el ácido 18α-glicirretínico a partir de la glicirricina con un rendimiento bajo (20%). A partir de este intermediario, se obtuvieron cuatro compuestos finales (**4a, 6a, 9a y 10a**) con rendimientos bajos a moderados (20 a 80%). Además, se sintetizaron los compuestos **4b** y **6b**, con la característica principal de no contener el grupo carbonilo en posición 11.

4. REFERENCIAS

1. Pastorino, G., Cornara, L., Soares, S., Rodrigues, F., & Oliveira, M. B. P. *Phytotherapy research*. **2018**, 32(12), 2323-2339.
2. Seong, S. H., Nguyen, D. H., Wagle, A., Woo, M. H., Jung, H. A., & Choi, J. S. *Marine drugs*. **2019**, 17(5), 302.
3. De-la-Cruz-Martínez, L., Duran-Becerra, C., González-Andrade, M., Páez-Franco, J. C., Germán-Acacio, J. M., Espinosa-Chávez, J., ... & Cortés-Benítez, F. *Molecules*. **2021**, 26(14), 4375.
4. UAM (solicitud de patente MX/E/2022/027746). *Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial*. **2022**
5. Álvarez-Almazán, S., Solís-Domínguez, L. C., Duperou-Luna, P., Fuerte-Gómez, T., González-Andrade, M., Aranda-Barradas, M. E., ... & Cortés-Benítez, F. *International Journal of Molecular Sciences*. **2023**, 24(16), 12812.

Síntesis y biosimulación predictiva de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)naftamidas para el tratamiento experimental del dolor neuropático

Ahilyn Yael Luna-Jaime (LF)[a*], Emanuel Hernández-Núñez[b], Gabriel Navarrete-Vázquez[a**]

[a]Laboratorio 5, Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. [b]Departamento de recursos del mar, CINVESTAV-Unidad Mérida.

[*] ahilyn.luna@uaem.edu.mx, ** gabriel_navarrete@uaem.mx

Palabras clave: *N-(1-bencilpiperidin-4-il)naftamidas, Dolor neuropático, Receptor sigma 1, alodinia, hiperalgesia.*

1. INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático es definido de acuerdo a la Asociación Mundial para el Estudio del Dolor (IASP) como un dolor por consecuencia directa ante una lesión o enfermedad que altera y afecta al sistema somatosensorial, se caracteriza por ser constante, punzante, quemante y continuo, además de clasificarse principalmente en dos: alodinia e hiperalgesia.[1] Se estima que del 24 al 30% de la población mundial lo padece a causa de diferentes factores o enfermedades que lo desencadenan: Infecciones de VIH, enfermedades metabólicas, COVID, entre otras. Sin embargo, el tratamiento empleado en la actualidad no ha demostrado una eficacia completa ante el dolor neuropático.[1] En la actualidad, un blanco terapéutico interesante para tratar este tipo de dolor es el antagonismo del receptor σ_1, una proteína chaperona con actividad regulada por unión a ligando, encontrada principalmente en el SNC.[2] Por lo cual, este proyecto tiene como finalidad diseñar, sintetizar, caracterizar y evaluar *in sillico* el efecto antialodínico y antihiperalgésico de dos compuestos análogos del haloperidol y del compuesto S1RA, ambos antagonistas del receptor σ_1 y usados experimentalmente para el tratamiento del dolor neuropático. También se consideró a dos compuestos bioactivos diseñados y sintetizados en nuestro grupo de trabajo.[3] Para el diseño molecular de los compuestos ***ALJ 1-2*** se tomaron en cuenta las reglas de Lipinski y Veber (*Figura 1*).

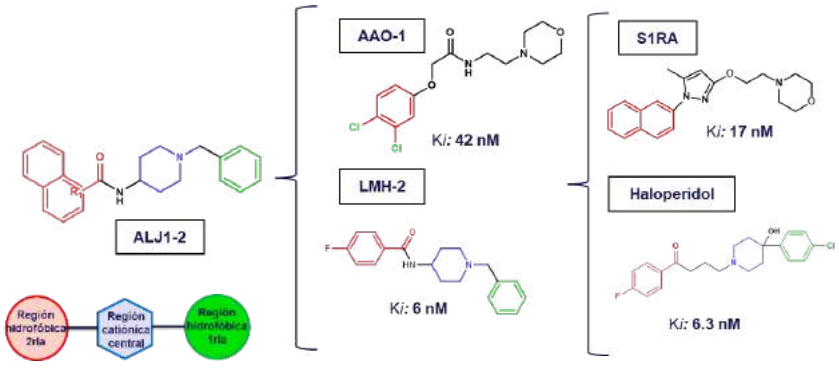
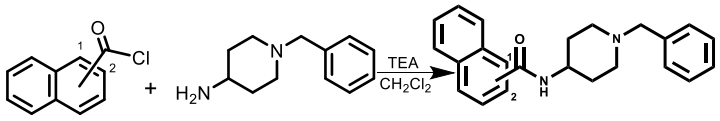


Figura 1. Consideraciones de diseño molecular de los antagonistas σ_1.

El objetivo de realizar una modificación estructural en el diseño químico farmacéutico es lograr mantener la actividad biológica, mejorar sus características fisicoquímicas, biofarmacéuticas, farmacocinéticas y reducir la toxicidad de las moléculas propuestas.

Metodología experimental

1. Parte química: El diseño y la síntesis de los compuestos *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-1-naftamida ***(ALJ-1)*** y *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-naftamida ***(ALJ-2)*** se realizaron en el Laboratorio de Química Farmacéutica (L-5) de la Facultad de Farmacia (FF-UAEM), utilizando la ***Reacción de Schotten-Baumann*** *(Esquema 1)*. Mientras que las técnicas espectrométricas (EM) y espectroscópicas (RMN) se realizaron en colaboración con el Dr. Emanuel Hernández Núñez en el Departamento de Recursos del Mar CINVESTAV unidad Mérida.



Esquema 1. Reacción de Schotten-Baumann para la obtención de ***ALJ-1 y ALJ-2***.

2. Parte computacional (*in-silico*): Se realizó un análisis quimioinformático con ayuda de diversos programas computacionales para la determinación de las propiedades biofarmacéuticas, farmacocinéticas, toxicológicas y farmacodinámicas de los compuestos propuestos. Con estos resultados, se realizó un análisis de consenso farmacológico para priorizar la síntesis de los compuestos que arrojan mejores resultados.[4] El acoplamiento molecular (*docking*) se realizó sobre el blanco terapéutico del receptor σ_1, utilizando la proteína con código PDB 5HK2 y el programa MOE.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El análisis *in silico* de consenso farmacológico presenta valores numéricos y códigos de colores para los diferentes criterios, que se indican en **rojo** advertencia de peligro; **amarillo** para intermedio; y **verde** para un resultado optimo. Los resultados para los compuestos finales **ALJ 1-2**, haloperidol y S1RA se muestran en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Análisis de consenso farmacológico y acoplamiento molecular realizado sobre los compuestos *(***ALJ 1-2***)*.

Comp	ABS	BHE(+)	Sustrato PGp	Solubilidad	Log P	Log D	TPSA A°²	AMES	Carcinogénesis	Bloqueo hERG	%Act	% Unión σ_1
ALJ-1					4.11	3.81	32.34				12.5	27.9
ALJ-2					4.13	3.82	32.34				12.5	32.8
S1RA					3.68	3.30	39.52				22	100

Acoplamiento molecular MOE		
Ligando	**Energía de unión (*Score*)**	**RMSD**
Validación 4-IBP	**-8.786 +/- 0.011**	**0.318 +/- 0.003**
ALJ-1	**-8.275 +/- 0.241**	**1.573 +/- 0.313**
ALJ-2	**-8.659 +/- 0.056**	**1.427 +/- 0.193**

Los compuestos **ALJ 1-2** tendrán una buena absorción intestinal en humanos y podrán atravesar la barrera hematoencefálica, lo cual es de gran importancia porque en este proyecto se busca que los compuestos lleguen al SNC. Sin embargo, de acuerdo con los resultados, estos compuestos podrían ser sustratos de la glicoproteína P, algo desfavorable ya que esta proteína es la encargada de expulsar hacia la luz intestinal los xenobióticos previamente absorbidos. Además, los compuestos **ALJ 1-2** no presentaron propiedades mutagénicas (AMES) como el compuesto S1RA, pero si presentaron probabilidades de ser bloqueadores de canales hERG, dándoles características de ser potencialmente cardiotóxicos, al igual que el control positivo: la clorfenamina, un antihistamínico encontrado en el mercado y empleado a pesar ocasionar esta condición (*Tabla 1*). En el acoplamiento molecular se seleccionó el complejo con la energía de enlace más baja con respecto a cada ligando,

destacando la interacción entre la amina protonada del heterociclo y Glu172 del receptor σ_1, de acuerdo con la validación *(Figura 2)*.

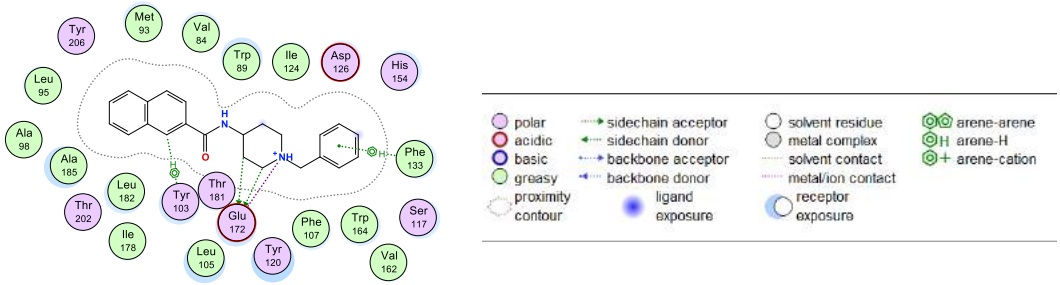


Figura 2. Acoplamiento del compuesto **ALJ-2.**

Las propiedades fisicoquímicas nos ayudan para determinar ciertos aspectos de comportamiento, condiciones de almacenamiento y manipulación de los compuestos ante distintos estadios ambientales, a continuación, se presentan los resultados obtenidos para los compuestos propuestos (*Tabla 2*), donde se obtuvieron buenos porcentajes de rendimiento de los compuestos purificados.

Tabla 2. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos sintetizados **ALJ-1 y ALJ-2**.

Comp.	PM (g/mol)	Estado físico	Tiempo de reacción	Temperatura de reacción	Rendimiento %	Punto de fusión (°C)
ALJ-1	344.15	Cristales blancos	2 h	5 +/- 2 °C	51.9%	164.9-165.5
ALJ-2	344.15	Cristales blancos	192 h	5 +/- 2 °C	35%	166.8-166.9

Se ha caracterizado por técnicas espectroscópicas de RMN de *^1H* y espectrometría de masas al compuesto **ALJ-1**, como se puede apreciar en la *Figura 3*.

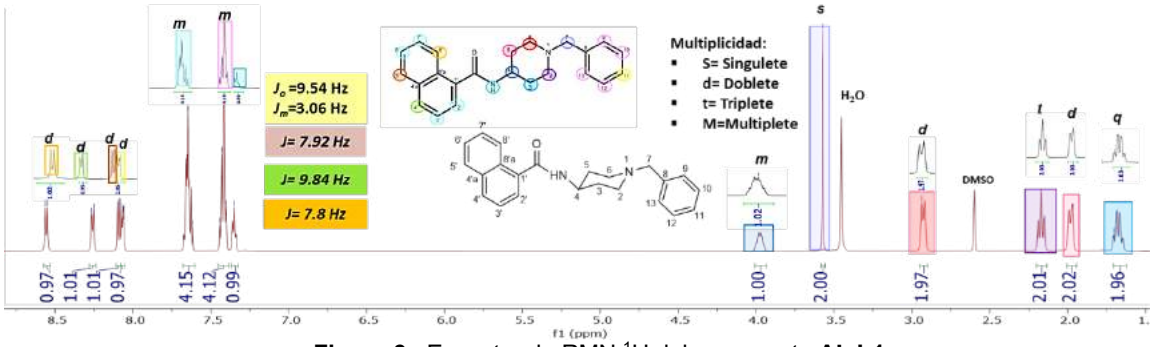


Figura 3. Espectro de RMN ^{1}H del compuesto **ALJ-1.**

3. CONCLUSIONES

Dentro del análisis computacional podemos dilucidar que el compuesto **ALJ-2** presentó mejores resultados priorizándolo para su síntesis y catalogándolo como hit computacional seguro. Ambos compuestos mantuvieron su interacción iónica con el aminoácido Glu-172, enlace clave en los antagonistas σ_1. Asimismo, se logró obtener y caracterizar el compuesto **ALJ-1** por métodos espectroscópicos de RMN ^{1}H y espectrometría de masas.

4. REFERENCIAS

1. Pérez, F. J. *Soc. Española del Dolor Rev.* **2020**, *27*, 232-233.
2. Schmidt, H. R.; Zheng, S.; Gurpinar, E.; Koehl, A.; Manglik, A.; Kruse, A. C. *Nature* **2016**, *532*, 527–530.
3. Déciga, C. M.; Melo, H. L.; Torres, G. H.; Wünsch, B.; Schepmann, D.; González, M.; Espinosa, J.; López, F.; Navarrete, V. G. *Life Sci.* **2020**, *245*, 117348.
4. Domínguez, E.A.; Galván, C. Y.; Martínez, M. J.; Miranda, G.C.; Colín, L. B.; Hernández, N. E.; Hernández, B. G.; Palomino. H. O.; Navarrete, V. G. *Molecules* **2021**, 26, 799.

Síntesis de análogos de linezólida aminoalquilados con actividad biológica potencial

Adilene López Arredondo, Adrián Ochoa Terán*

Centro de Graduados e Investigación en Química, Tecnológico Nacional de México-IT de Tijuana. Av. ITR de Tijuana S/N, Otay Tecnológico, CP 22510, Tijuana, Baja California, México. *adrian.ochoa@tectijuana.edu.mx.

Palabras clave: *oxazolidinonas, linezólida, antibacterianos*

1. INTRODUCCIÓN

Uno de los grandes problemas que enfrentamos en la actualidad es la emergencia que han generado las enfermedades nosocomiales bacterianas (ENB) infecciones o enfermedades intrahospitalarias (IAH), este tipo de bacterias han mostrado resistencia a los antibióticos convencionales.[1,2] Las enfermedades infecciosas representan la primera causa de morbimortalidad a nivel mundial, en especial en países en vías de desarrollo como el nuestro, es por eso que su tratamiento adecuado y oportuno, tiene un impacto importante en los índices de salud.[3] Antibióticos como la linezólida fue sintetizada por primera vez en 1990 en los laboratorios Pharmacia-Upjohn (ahora Pfizer) y aprobado por la FDA en el 2000 y mostró actividad contra cepas resistentes como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (SAVR), *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), entre otros.[4,5] Desde que se descubrió la penicilina en 1929, el desarrollo de los antibióticos para tratar enfermedades infecciosas tuvo un crecimiento exponencial. Sin embargo, el uso indiscriminado e inadecuado a promovido la resistencia bacteriana causando que el antimicrobiano ya no tenga el mismo efecto en el microorganismo. En un estudio realizado en el 2019 se informó que las enfermedades bacterianas relacionadas con bacterias resistentes causaron más de 1.7 millones de muertes a nivel mundial, la urgencia de este tema se analizó en la reunión sobre resistencia a los microorganismos y se pronostican al menos 10 millones de muertes para el 2050.[6]

Linezólida actúa inhibiendo las fases de iniciación y traducción en la síntesis de proteínas bacterianas por intercalación entre las subunidades ribosómicas 30S y 50S.[7] La molécula de linezólida se caracteriza por tener un anillo de axazolidinona con una configuración *S* en el carbono cinco (C_5), que es indispensable para inducir una influencia positiva en la actividad antibacteriana, así como un grupo acetamidometilo responsable de su interacción con el sitio receptor. Este grupo se puede funcionalizar en busca de mejorar la actividad biológica por un grupo que pueda formar enlaces de hidrógeno intermoleculares. En este trabajo se plantea la síntesis de cuatro análogos de linezólida modificados en el C_5 con cadenas aminoalquiladas de 2, 4, 5 y 6 metilenos.

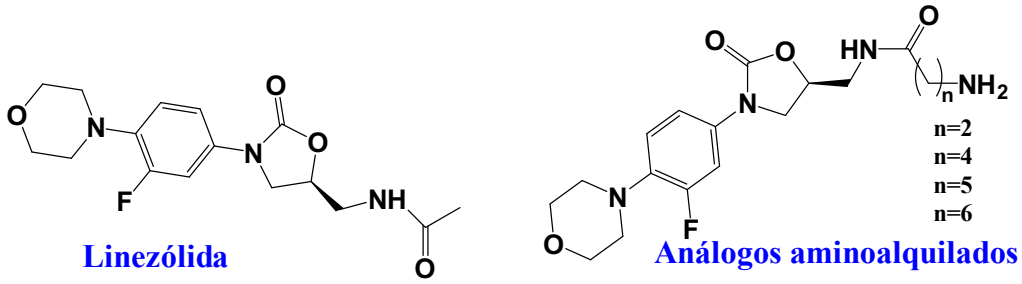
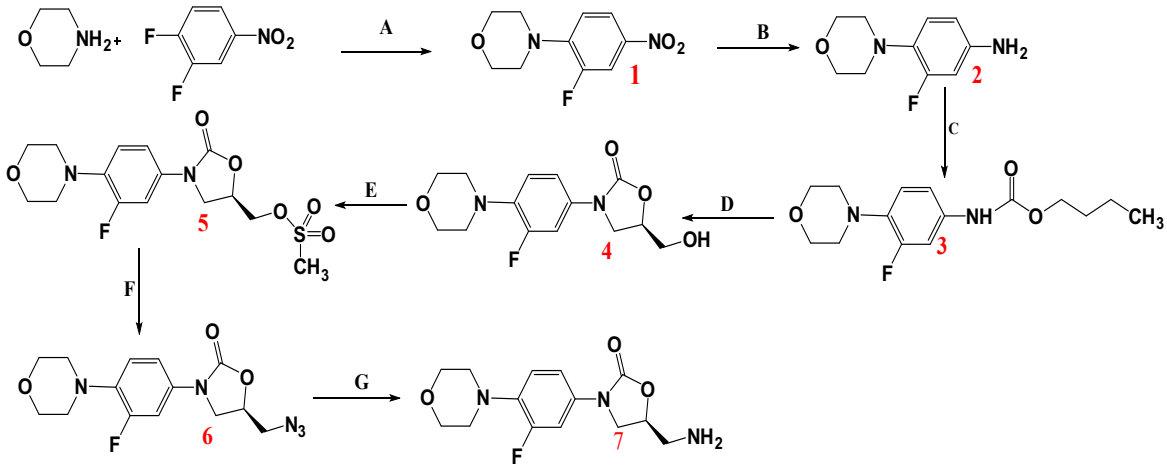


Figura 1. Molécula de linezólida y análogos aminoalquilados de interés para este trabajo.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la obtención de los precursores se empleó la ruta de síntesis que se muestra en el Esquema 1. La primera reacción de la ruta para la síntesis del precursor 4-(2-flúor-4-nitrofenil)morfolina (**1**) se llevó a cabo empleando morfolina con diflouronitrobenceno en AcOEt y TEA. El producto fue un

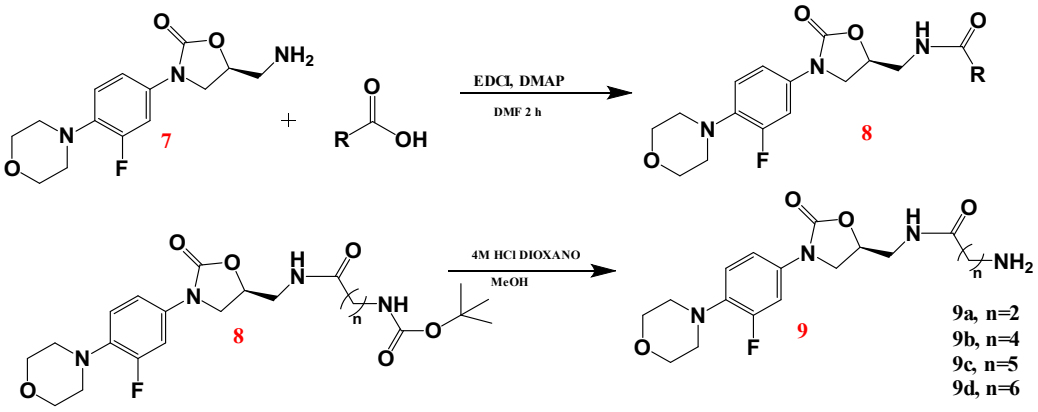
sólido amarillo fotosensible, con un rendimiento 87% y el producto presentó un punto de fusión de 110 °C. La síntesis del compuesto 3-fluoro-4-morfolinanilina (**2**) se realizó mediante una reducción de 1 empleando Pd/C 10% en MeOH seco, atmósfera de hidrógeno durante 24 h, se obtuvo un sólido cristalino de tonalidad oscura con un rendimiento del 86% y presentó un punto de fusión de 108 °C. En la síntesis del compuesto (3-fluoro-4-morfolinfenil)-butilcarbamato (**3**), se empleó TEA, cloroformiato de butilo y THF seco. Está reacción se llevó a cabo durante 48 h, el producto que se obtuvo fue un sólido cristalino morado con un rendimiento del 98%, este compuesto presentó un punto de fusión en 109 °C. La síntesis del compuesto **4** se llevó a cabo empleando MeLi, THF y el epóxido quiral butirato de glicidilo, la reacción se agitó durante 24 horas, al finalizar la reacción se le hizo un placa de TLC (cromatografía en capa fina) donde se observó que el producto tenía impurezas, por lo que se purificó empleando cromatografía en columna con una fase móvil éter de petróleo/acetato de etilo, obteniendo el compuesto (*R*)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-5-(hidroximetil)oxazolidin-2-ona (**4**) puro, de aspecto sólido beige con un punto de fusión fue 106 °C. El producto se obtuvo con un rendimiento de 28%. La síntesis del compuesto (*R*)-[*N*-3-(3-fluoro-4-morfolinilfenil)-2-oxo-5 oxazolidinil] metanosulfonato de metilo (**5**) se llevó a cabo empleado cloruro de metanosulfonilo y DCM, la reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón por tres horas obteniendo un producto sólido blanco, con un rendimiento de 92%. La reacción para obtener el compuesto (*R*)-[*N*-3-(3-flúor-4-morfolinilfenil)]-5-azidometiloxazolidin-2-ona (**6**) se llevó a cabo empleando azida de sodio en DMF durante 16 horas, el producto se obtuvo con un rendimiento de 34%. En la obtención del compuesto (*R*)-[*N*-3-(3-flúor-4-morfolinilfenil)]-5-aminometil-oxazolidin-2-ona (**7**) se redujo el grupo azida para llegar al amino, este compuesto tenía un aspecto de sólido color blanco, se obtuvo con un rendimiento de 28% y presentó un punto de fusión entre 112 °C.



Esquema 1. Ruta de síntesis de amino linezólida, (A) TEA, AcOEt (B) H_2, Pd/C, MeOH (C) $ClCO_2Et$, TEA, THF (D) n-BuLi, THF -78 °C, (R)-butirato de glicidilo (E) MsCl, DCM, Cl_2, (F) NaN_3, DMF, 75 °C (G) Pd/C, H_2.

Todos los productos sintetizados fueron caracterizados mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) en un equipo RMN BRUKER AVANCE III HD 400 MHz, espectroscopia infrarroja (IR) en un espectrofotómetro de Infrarrojo Perkin Elmer FT-IR Spectrum 400 equipado con el aditamento de ATR, La detección del peso molecular y patrón de fragmentación del compuesto se realizaron en un espectrómetro de masas Agilent Technologies 5975C (EM-IE) y Thermo Scientific, Modelo LTQ-XL equipado con trampa de iones, los sólidos cristalinos se caracterizaron por difracción de rayos X de monocristal.

El proyecto aún se encuentra en curso y actualmente se está trabajando en terminar la última etapa de la síntesis que corresponde al acoplamiento de la cadena aminoalquilada al precursor amino-linezólida **(7)**.



Esquema 2. Ruta de síntesis para la obtención de los análogos aminoalquilados.

3. CONCLUSIONES

Las condiciones experimentales empleadas permitieron la síntesis de la amino-linezólida **7** con rendimientos que van del 28 a 99%, el precursor para la síntesis de los análogos de linezólida aminoalquilados. Se hicieron variaciones significativas a la metodología reportada en la literatura, específicamente en el paso 2 para la síntesis de del compuesto **3**, con lo cual se logró obtener un producto cristalino puro con un rendimiento considerablemente mayor.

4. REFERENCIAS

1. Alatorre-Barajas, J. A.; Alcántar-Zavala, E.; Gil-Rivas, M. G.; Estrada-Zavala, E.; Ochoa-Terán, A.; Gochi-Ponce, Y.; Montes-Ávila, J.; Cabrera, A.; Trujillo-Navarrete, B.; Rivera-Lugo, Y. Y.; Alonso-Núñez, G.; Reynoso-Soto, E. A.; Medina-Franco, J. L. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 28912– 28924.
2. Alcántar-Zavala, E.; Hernández-Guevara, E.; Ochoa-Terán, A.; Montes-Ávila, J.; Estrada-Zavala, E. A.; Salazar-Medina, A. J.; Alday, E.; Cabrera, A.; Aguirre, G.; Miranda-Soto, V.; Velazquez, C.; Díaz-Camacho, S. P.; Medina-Franco, J. L. *Bioorg Chem.* **2020**, *105*:104359.
3. Khan, H. A.; Ahmad, A.; Mehboob, R. *J. Trop. Biomed.* **2015**, 509–514.
4. Leach, K. L.; Swaney, S. M.; Colca, J. R.; McDonald, W. G.; Blinn, J. R.; Thomasco, L. M. M.; Gadwood, R. C.; Shinabarger, D.; Xiong, L.; Mankin, A. S. *Mol. Cell* **2007**, *26*, 393–402.
5. Saager, B.; Rohde, H.; Timmerbeil, B. S.; Franke, G.; Pothmann, W.; Dahlke, J.; Scherpe, S.; Sobottka, I.; Heisig, P.; Horstkotte, M. A. *J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2008**, *27*, 873–878.
6. Giono-Cerezo, S.; Santos-Preciado, J. I.; Morfín-Otero, M. D. L.; Torres-López, F. J.; Alcántar-Curiel, M. D. Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. *Gac. Med. Mex*. **2020** *156*, 172-180.
7. Zarate, J.; Quilca, D. I. *Rev. Med. Hered.* **2003**, *14*, 4-195.

Síntesis y estudio UV-Vis de Heterochalconas

Gerardo Sánchez Sánchez[1], Haziel H. Herrera Hernández[2], César Garcias Morales[3], Eder I. Martínez Mora[4]

Universidad Autónoma de Coahuila, Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Química Orgánica, Blvd. V. Carranza s/n esq. con Ing. José Cárdenas Valdés, Col. Republica te., C.P. 25280. Saltillo, Coahuila, México, responsable del trabajo: edermartinez@uadec.edu.mx

Palabras clave: α,β-insaturados, heterociclos, UV-Vis, chalconas.

1. INTRODUCCIÓN

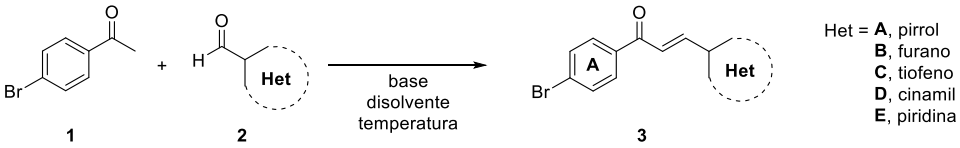
Las reacciones de condensación, son un tipo de reacción química en donde participan dos compuestos que se combinan para dar paso a uno solo, liberando en el proceso una molécula pequeña, que por lo general es de agua[1]. Este trabajo se basa en la condensación de Clasien-Schmidt, esta reacción es muy útil dentro de la síntesis orgánica para la formación de enlaces C-C. Participan como sustratos aldehídos aromáticos y metilcetonas, esto se lleva a cabo gracias a los hidrógenos ácidos en el carbono α a la función carbonilo de la cetona, la cual genera el nucleófilo en forma de ion enolato[2], con este tipo de condensación se generan los compuestos denominados como chalconas. Una chalcona es una molécula caracterizada por tener dobles enlaces conjugados y dos anillos aromáticos que poseen un sistema de electrones π[3].

Mediante esta reacción se sintetizaron los compuestos denominados como Heterochalconas, para su caracterización química, estudio por espectroscopia UV-Vis, estudio comparativo sobre el cambio de heterociclo, así como para su futura implementación como sustratos en reacciones de acoplamiento cruzado al contener un Br en posición *para-.*

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

a) Síntesis química de los compuestos

Tabla 1. Condiciones de reacción para la síntesis de Heterochalconas 3.



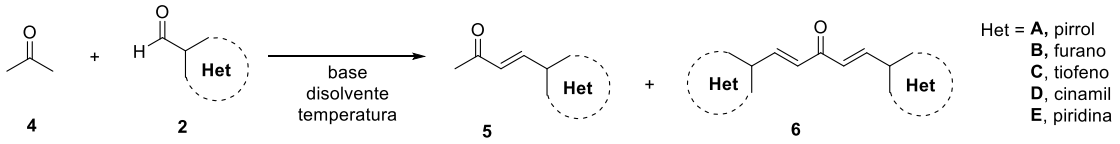
Ensayo	1 (1.0eq)	2 (1.05eq)	Base	Disolvente	Producto (%)
1	0.3g	0.15g	KOH (0.2eq)	EtOH (9mL)	**3A** (44%)[b]
2	0.3g	0.15g	KOH (0.2eq)	EtOH (9mL)	**3A** (45%)[b]
3	0.3g	0.15g	K_2CO_3 (0.5eq)	EtOH (9mL)	**3A** (59%)[b]
4	0.3g	0.15g	KOH (0.2eq)	EtOH (9mL)	**3B** (---)[d]
5	0.2g	0.10g	K_2CO_3 (0.5eq)	EtOH (6mL)	**3B** (---)[d]
6	0.5g	0.25g	K_2CO_3 (0.5eq)	EtOH (15mL)	**3B** (---)[d]
7	0.2g	0.18g	K_2CO_3 (0.5eq)	EtOH (6mL)	**3C** (83%)[c]
8	0.3g	0.21g	KOH (0.2eq)	EtOH (9mL)	**3D** (87%)[b]
9	0.3g	0.21g	KOH (0.4eq)	EtOH (9mL)	**3D** (80%)[b]
10	0.2g	0.17g	K_2CO_3 (0.5eq)	ACN (6mL)	**3E** (74%)[c]

[b] = Fueron obtenidos por filtración al vacío, con lavados de etanol o isopropanol fríos.
[c] = Fueron obtenidos por extracción liquido-liquido con diclorometano/agua o acetato de etilo/agua.
[d] = Se colectaron los tres ensayos y fueron purificados por columna cromatográfica, obteniendo así un porcentaje de rendimiento global de **73%**.

En la Tabla 1, se presentan las condiciones de reacción empleadas en cada ensayo, es notorio que el uso de la base afecta el rendimiento, K_2CO_3 resultó ser el más efectivo, así como el empleo de

etanol como disolvente (ensayos 3 y 7). Por el contrario, en otros ensayos la base que mejor funcionó fue KOH (ensayo 8). En general, los rendimientos de las reacciones de condensación son de regulares a buenos dependiendo del heteroaril aldehído empleado, siendo el aldehído **3D** el que mejor rendimiento generó.

En la Tabla 2 se incluyen los ensayos para la síntesis de la mono-heterochalcona (**5**) y bis-heterochalcona (**6**), donde podemos notar que los mayores rendimientos corresponden al compuesto **6**, lo cual puede favorecerse debido a que la doble conjugación del producto.



4 2 5 6

Tabla 2. Condiciones de reacción para la mono-heterochalcona (5) y bis-heterochalcona (6).

Ensayo	4 (1.0eq)	2C	Base	Disolvente	Producto (%)
1	0.20mL	1.0eq (0.3g)	NaOH (0.5eq)	H_2O (9mL)	**5** (62%)[b]
2	0.20mL	1.0eq (0.3g)	KOH (0.5eq)	H_2O (9mL)	**5** (69%)[c]
3	0.20mL	2.0eq (0.6g)	NaOH (0.5eq)	H_2O (9mL)	**6** (90%)[b]
4	0.20mL	2.0eq (0.6g)	KOH(0.5eq)	H_2O (9mL)	**6** (79%)[c]

[a]HC= Heterochalcona
b= Fueron tratadas por extracciones liq-liq con una mezcla de diclorometano/agua
c= Fueron tratadas por extracciones liq-liq con una mezcla de acetato de etilo/agua

b) Caracterización de los compuestos

Los compuestos obtenidos fueron caracterizados mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN-^{1}H), a continuación, se presentan los espectros de un compuesto representativo. El espectro de RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) para el compuesto **3A**, muestra las siguientes señales: en 6.22, 6.64 y 7.03 ppm se aprecian tres señales múltiples anchas que corresponden para los hidrógenos H-4', H-3' y H-5' del pirrol; la señal ancha de 7.03 ppm es asignado para el H del pirrol. En 7.47 y 7.63 ppm existen dos señales dobles con una *J*=15 Hz que indica que el doble enlace tiene una configuración *trans* y corresponden para H-2 y H-3, respectivamente. Mientras que en 7.66 y 7.94 ppm se encuentran dos conjuntos de señales característicos de un anillo aromático *para*-disustituido asignados a los H-3'' y H-2''.

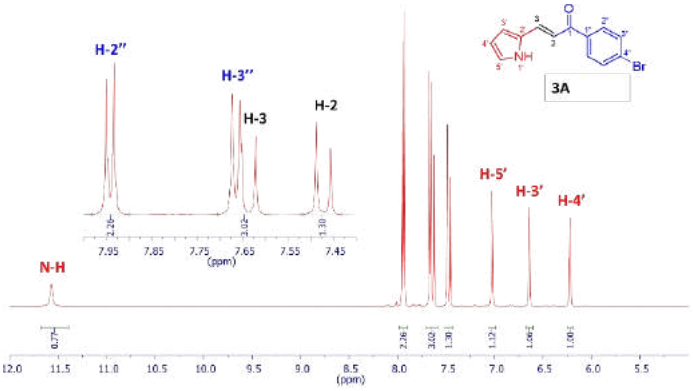


Figura 1. Especto RMN-^{1}H del compuesto **3A**.

c) Estudio UV-Vis

Los compuestos sintetizados fueron analizados por espectroscopia UV-Vis, para lo cual se analizaron a una concentración de $1x10^{-4}$ M empleando THF como disolvente. Se observa en el espectro normalizado que el compuesto **3D** presenta una absorbancia mayor comparado con los otros compuestos, posiblemente debido a la conjugacion de sus dobles enlaces, lo que favorece un efecto hipercromico (Figura 2a). El compuesto que presenta un mayor desplazamiento hacia el rojo (efecto batocromico) es el **3A** con una longitud de onda de 384nm y el que presenta un desplazamiento

hacia el azul (efecto hipsocromico) es el **3E** con una longitud de onda de 308nm (Figura 2b). Los compuestos sintetizados presentaron absorción entre 308-384nm y esta banda es atrabuida a transiciones electronicas n-π*.

Tabla 3. Longitud de onda máxima de heterochalconas 3.

	Pico 1	
Compuesto	**ABS**	**λ**
3A	0.577	384
3B	0.326	342
3C	0.568	346
3D	1.214	344
3E	0.541	308

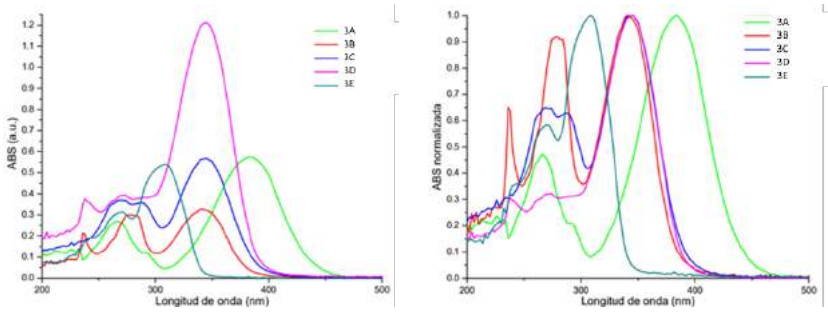


Figura 2. Espectros UV-Vis de Heterochalconas 3 (a) izquierda sin normalizar y (b) derecha normalizada.

3. CONCLUSIONES

Se logró aplicar la reacción de condensación Claisen-Schmidt para la obtención de compuestos α,β-insaturados como heterochalconas. Se encontraron las condiciones óptimas para cada reacción, lo que involucró desde el cambio de los equivalentes utilizados de reactivos, para lo cual se probaron diferentes bases y disolventes. Por otra parte, se caracterizaron los compuestos por RMN, confirmando que los compuestos obtenidos corresponden con la estructura esperada. Al utilizar como reactivo la 4-bromoacetofenona, contamos con el bromo en posición *para*- en las heterochalconas abriéndonos la posibilidad de utilizar los compuestos como sustratos en reacciones de acoplamiento cruzado para la funcionalización y obtención de compuestos de mayor complejidad.

4. REFERENCIAS

1. Feduchi, C., Blasco, C., Romero, S. M., & Yáñez, C. (2011). Bioquímica: Conceptos esenciales (1a ed.). Editorial medica panamericana, 17.
2. Calles Primera, O. E. (2012). Síntesis de derivados de piperidona análogos a la curcumina con actividad antineoplásica mediante catálisis heterogénea [Trabajo fin de máster]. Universidad Politécnica de Valencia Departamento de Química Instituto mixto de tecnología química (UPV-CSIC).
3. Gaonkar, S. L., & Vignesh, U. N. (2017). Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. Research on Chemical Intermediates, 43(11), 6043–6077. doi:10.1007/s11164-017-2977-5

Síntesis y evaluación de la actividad candicida de derivados de 3-fenil-1*H*-indazol

Nohelia Lizbeth Pérez Chino[a], **Karen Rodríguez Villar**[b], Juan Francisco Cortés Benítez[b], Juan Francisco Palacios Espinosa[b], Jaime Pérez Villanueva[b]

[a]Maestría en Ciencias Farmacéuticas, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco (UAM-X).
[b]Departamento de Sistemas Biológicos, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM-X. Email (Jaime Pérez Villanueva): jpvillanueva@correo.xoc.uam.mx

Palabras clave: *Indazol, Candida, Antifúngicos.*

1. INTRODUCCIÓN

La candidiasis es una infección provocada principalmente por *Candida albicans*, no obstante, la incidencia de otras cepas como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata* ha aumentado en las últimas décadas. Aunque las infecciones por *Candida* afectan distintas partes del cuerpo, estas representan la segunda causa de infecciones vaginales y son la principal causa de infecciones intrahospitalarias.[1,2]

El tratamiento de estas infecciones se basa principalmente en el uso de antimicóticos azólicos, sin embargo, estos han mostrado eficacia solamente en el 80–90% de los casos, siendo frecuentes las reinfecciones y la aparición de resistencia. Además, es importante mencionar que dichas infecciones son aún más frecuentes y difíciles de tratar en personas inmunocomprometidas.[3]

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se encontró que el 3-fenil-1*H*-indazol presenta actividad biológica contra distintas cepas de *Candida* en el rango micromolar.[4] Con el objetivo de optimizar la actividad del 3-fenil-1*H*-indazol y conocer más sobre las relaciones estructura-actividad, en el presente trabajo se sintetizaron y evaluaron nueve compuestos que incluyen ocho derivados de indazol y un derivado simplificado no heterocíclico, **Figura 1**. La estructura de los compuestos propuestos en este trabajo fue planteada para investigar los efectos de 1) la sustitución del fenilo de la posición 3 por heterociclos (compuestos **1** y **2**); 2) la sustitución del fenilo con distintos grupos electrodonadores y electroatractores (compuestos **3**-**5**); 3) la posición del sustituyente (compuestos **6** y **7**); 4) la polisustitución sobre el fenilo en 3 (compuesto **8**); y la eliminación del indazol (compuesto **9**).

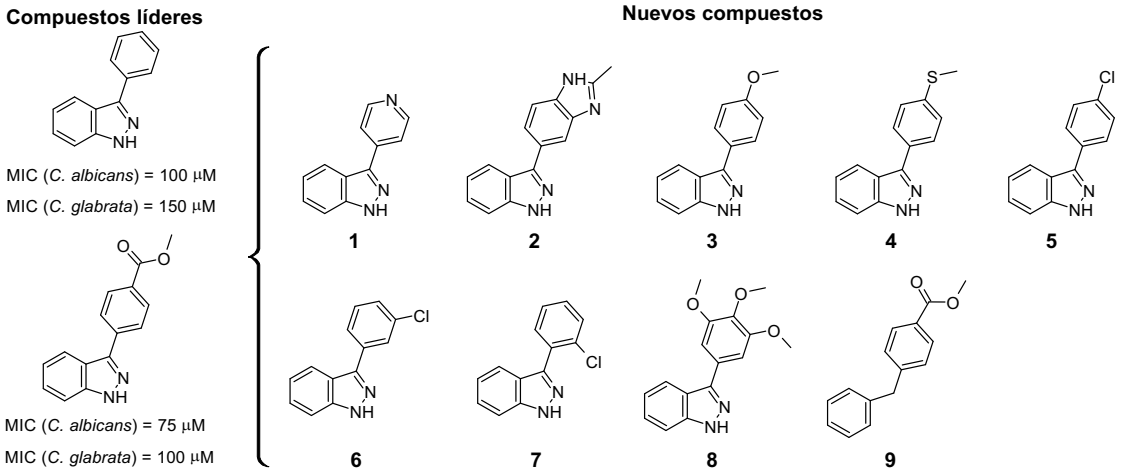
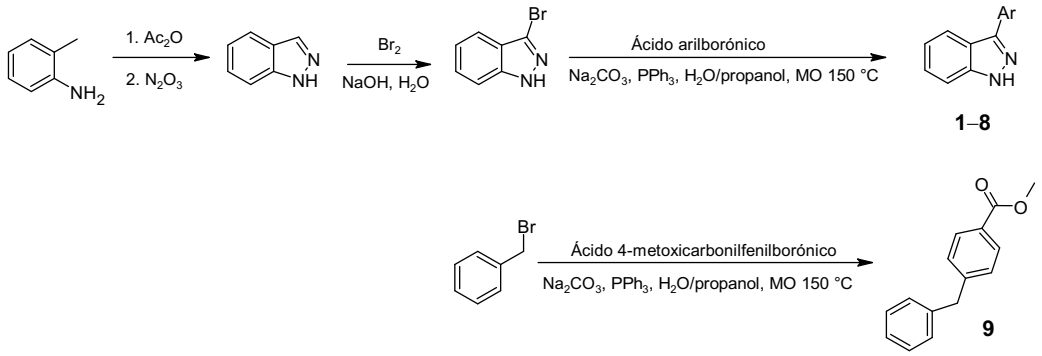


Figura 1. Estructura de los compuestos líderes y de los compuestos diseñados para este trabajo.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Partiendo de la *o*-toluidina se obtuvo el indazol empleando la metodología descrita por Huisgen y Bas.[5] Posteriormente, se realizó una bromación selectiva sobre la posición 3 para obtener el 3-bromoindazol,[6] mismo que es el intermediario común para la mayoría de los compuestos (**1**–**8**). Los compuestos finales se obtuvieron a través de un acoplamiento de Suzuki-Miyaura asistido por microondas con el ácido o el éster pinacólico arilborónico adecuadamente sustituido, **Esquema 1**.[7,8]



Esquema 1. Síntesis de los compuestos **1**–**9**.

Los compuestos fueron sintetizados en cantidad suficiente para llevar a cabo ensayos sobre *C. albicans* y *C. glabrata*. Estos fueron evaluados por el método de difusión en agar empleando 1 mg por disco y comparados contra el antimicótico fluconazol.[3] Los rendimientos, punto de fusión y los resultados de evaluación de la actividad biológica (halos de inhibición expresados en mm y MIC en µg/disco) se muestran en la **Tabla 1**. Los compuestos con mejor actividad contra *C. albicans* fueron **3** y **5**, sugiriendo que es importante el fenilo *p*-sustituido sobre la posición 3, no obstante, el compuesto **4** fue inactivo a pesar de cumplir con la característica de sustitución mencionada. Para la evaluación sobre *C. glabrata*, los compuestos más activos fueron **1** y **3**. Considerando estos resultados, se realizaron diluciones de los compuestos **1**, **3** y **5** para determinar la concentración inhibitoria mínima (MIC), resultando el compuesto **5** el mejor contra *C. albicans* (MIC = 1 µg/d), mientras que **3** fue el mejor contra *C. glabrata* (MIC = 2.5 µg/d).

Tabla 1. Resultados de síntesis y evaluación biológica de los compuestos **1**–**9**.

Compuesto	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)	*C. albicans*	*C. glabrata*
1	25	161–164	-[a]	14[b] (MIC = 5 µg/d)[c]
2	59	178–180	6	6
3	61	103–105	12 (MIC= 500 µg/d)	10 (MIC= 2.5 µg/d)
4	52	135–137	-	6
5	33	151–153	12 (MIC= 1 µg/d)	6 (MIC= 250 µg/d)
6	67	80–83	6	6
7	53	120–122	-	6
8	91	112–113	6	-
9	22	líquido	-	-
Fluconazol			30	30
Vehículo			-	-

[a]Inactivo; [b]halo de inhibición en mm evaluado a 1 mg/disco; [c]MIC µg por disco (µg/d)

3. CONCLUSIONES

Se lograron sintetizar 9 compuestos derivados del 3-fenil-1*H*-indazol a través de un acoplamiento de Suzuki-Miyaura en cantidad suficiente para su evaluación biológica. El compuesto **3** resultó con buena actividad contra ambas cepas de *Candida*, mostrando además actividad contra *C. glabrata* a 2.5 µg por disco. Por su parte el compuesto **5** resulto con muy buena actividad contra *C. albicans* inhibiendo el crecimiento hasta 1 µg por disco. Estos resultados dan pauta a la síntesis de compuestos relacionados con el fin de encontrar nuevos compuestos con mayor potencia.

4. REFERENCIAS

1. Du, H.; Bing, J.; Hu, T.; Ennis, C. L.; Nobile, C. J.; Huang, G. *PLoS pathog.* **2020**, *16*, e1008921.
2. Mashburn, J. *J. Midwifery Women's Health*. **2006**, *51*, 423-430.
3. Segal, E.; Frenkel, M. *J. fungi*. **2018**, *4*, 21.
4. Rodríguez-Villar, K.; Hernández-Campos, A.; Yépez-Mulia, L.; Sainz-Espuñes, T.d.R.; Soria-Arteche, O.; Palacios-Espinosa, J.F.; Cortés-Benítez, F.; Leyte-Lugo, M.; Varela-Petrissans, B.; Quintana-Salazar, E.A.; Pérez-Villanueva, J. *Pharmaceuticals* **2021**, *14*, 176.
5. Huisgen, R.; Bas, K. *Org. Synth.* **1973**, *5*, 650.
6. Boulton, B. E.; Coller, B. A. W.; *Aust. J. Chem.* **1974**, 27, 2343-2347.
7. Huff, B. E.; Koenig, T. M.; Mitchell, D.; Staszak, M. A. *Org. Synth.* **2004**, *10*, 102.
8. 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.

Avances en la síntesis one-pot de flavonas

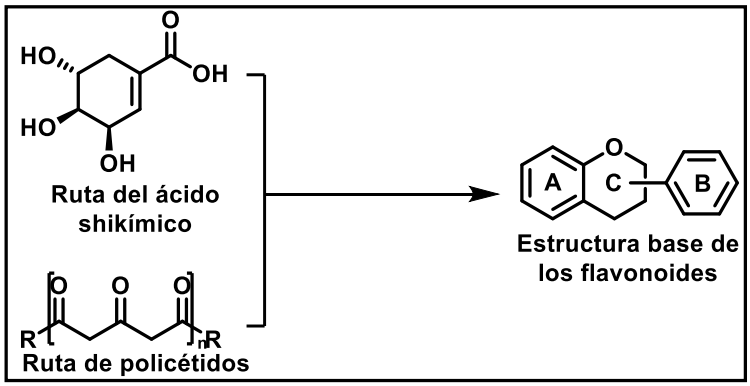
Darvin Jesús Torres Ribón, Luis Fernando Roa de la Fuente, Luis Alberto de la O López, Nancy Romero Ceronio, Cuauhtémoc Alvarado Sánchez.

Carretera Cunduacán-Jalpa KM. 1 Col. La Esmeralda CP. 86690, Cunduacán Tabasco, México. darvinjt_ribon@hotmail.com

Palabras clave: *Flavonas, one-pot, condensación de Claysen, ciclación oxidativa.*

1. INTRODUCCIÓN

Los flavonoides son estructuras que se encuentran de manera natural en la materia vegetal como parte importante de los metabolitos que estos biosintetizan. La familia de los flavonoides contiene diversos derivados como lo son las flavonas, flavonoles, flavanonas, heterósidos, entre otros. Esta familia de metabolitos proviene de una ruta biosintética mixta donde el anillo A es aportado por la ruta de los policétidos, en tanto que los anillos B y C por la ruta del ácido shikímico[1] (Esquema 5).



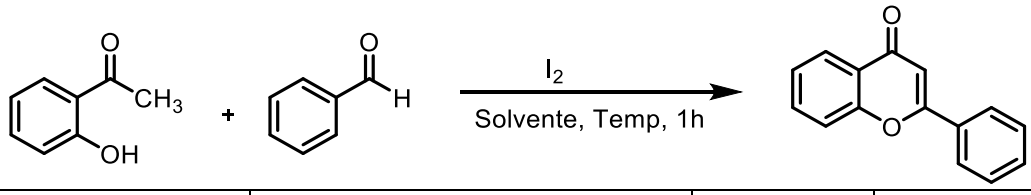
Esquema 5. Representación global de la biosíntesis de flavonoides.[1]

El estudio de los flavonoides es relevante debido a la amplia gama de actividades biológicas que presentan, entre las cuales se pueden mencionar: la antioxidante,[2] antibiótica,[3] anticancerígena,[4,5] en el Sistema Nervioso Central (SNC), etc.[6] En 2019 Boniface P. y Elizabeth F.,[7] describieron ampliamente las múltiples cualidades terapéuticas que se atribuyen a las flavonas.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este trabajo se muestran los avances en el desarrollo de una nueva metodología para la síntesis de flavonas, utilizando las condiciones exigidas por la química verde. Durante el desarrollo de la metodología, se utilizaron como materia prima la 2-hidroxiacetofenona y el benzaldehído. Se investigó además, la influencia de solventes (tipo y cantidad) y la temperatura.

Tabla 2. Resumen de la optimización de la reacción para 0.45 mmol tanto de 2´-hidroxiacetofenona y benzaldehído para la obtención de flavona.



Solvente y volumen (mL)	Forma de adición del yodo	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
Etanol 1 mL	Adición única	78	MP
Butanol 1 mL	Adición única	118	53
Butanol 0.5 mL	Adición única	118	52
Butanol 1 mL	Adición fraccionada	118	58
Butanol 0.5 mL	Adición fraccionada	118	57
Pentanol 1 mL	Adición única	138	67
Pentanol 0.5 mL	Adición única	138	68

Del proceso de optimización, se puede observar que los solventes con puntos de ebullición superiores, permitieron aumentar el rendimiento de la reacción. Por otro lado, también se puede observar una diferencia en el rendimiento de la reacción al variar la técnica de adición del yodo donde se aprecia un aumento del rendimiento, si la adición del halógeno es realizada en porciones. Como resultado, en cada uno de los experimentos mostrados en la Tabla 1, se aisló por cromatografía en columna un único producto con punto de fusión de 96 °C.

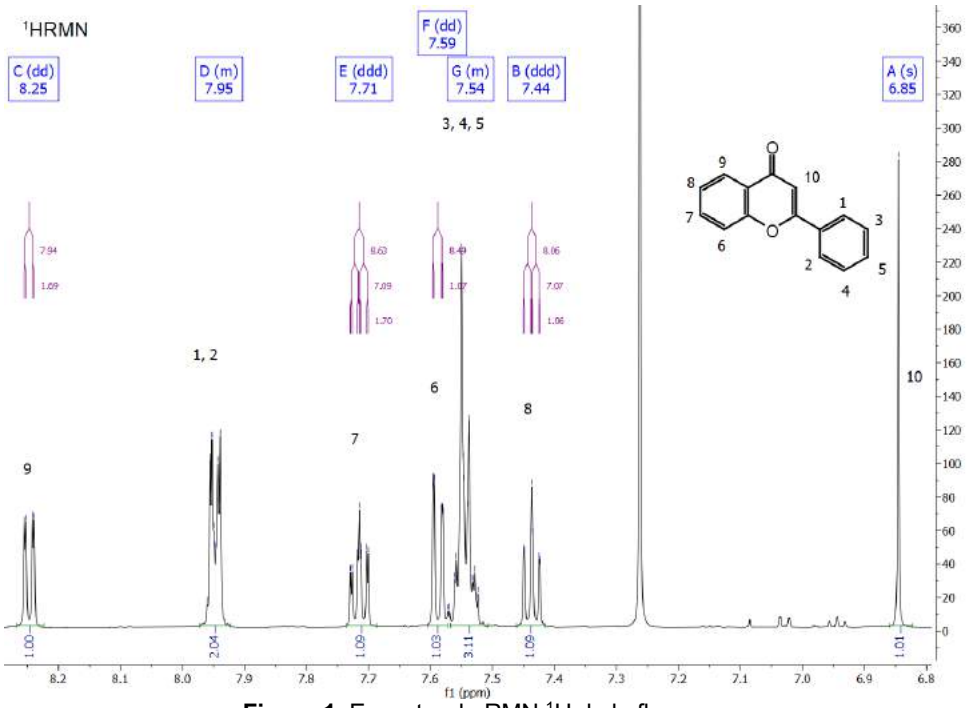


Figura 1. Espectro de RMN ^{1}H de la flavona

La caracterización del producto por RMN ^{1}H de 600 MHz, muestra que la sumatoria de la integración de las señales coincide para el total de hidrógenos en la molécula de flavona. Así mismo, en 6.85 ppm destaca un singulete que integra para un hidrogeno, el cual fue identificado con el número 10, que es una de las señales esperadas del espectro de flavona. Este espectro coincide con el reportado en la bibliografía.[8]

3. CONCLUSIONES

La síntesis de flavonoides es relevante por sus propiedades bioactivas. Encontrar nuevas estrategias para la síntesis de estas moléculas permite su disponibilidad para poder ampliar el estudio de sus propiedades biológicas. Dentro de lo planteado en los resultados de esta serie de experimentos podemos destacar que la síntesis de flavonas en métodos one-pot a partir de materias primas relativamente económicas y poco toxicas como lo son los derivados de 2´-hidroxiacetofenonas y benzaldehídos es viable, así como su relevancia al ser obtenidas con solventes verdes en tiempos relativamente cortos.

4. REFERENCIAS

1. López Luengo, M. T. Flavonoides. *Offarm* **2002**, *21* (4), 108–113.
2. Heim, K. E.; Tagliaferro, A. R.; Bobilya, D. J. *J Nutr Biochem* **2002**, *13* (10), 572–584.
3. Xie, Y.; Yang, W.; Tang, F.; Chen, X.; Ren, L. *Curr Med Chem* **2014**, *22* (1), 132–149.
4. Knekt, P.; Järvinen, R.; Seppänen, R.; Heliövaara, M.; Teppo, L.; Pukkala, E.; Aromaa, A. *Am J Epidemiol* **1997**, *146* (3), 223–230.
5. So, F. v.; Guthrie, N.; Chambers, A. F.; Moussa, M.; Carroll, K. K. *Nutr Cancer* **1996**, *26* (2), 167–181.
6. Estrada-Reyes, R.; Ubaldo-Suárez, D.; Araujo-Escalona, A. G. *Salud Mental* **2012**, *35* (5), 375–384.
7. Boniface, P. K.; Elizabeth, F. I. *Curr Org Synth* **2019**, *16* (7), 968–1001.
8. Lee, J., Yu, J., Son, S. H., Heo, J., Kim, T., An, J. Y., Inn, K. S., & Kim, N. J. (**2015**). Org. Biomol. Chem., **2016**, 14(2), 777-784.

Semisíntesis de imidazo-vouacapanos a través de la reacción de Groebke-Blackburn-Bienaymé

Gabriela Servín García, Mario A. Gómez-Hurtado, Gabriela Rodríguez-García, Luis Chacón-García, Rosa E. del Río, Carlos Jesús Cortés García.*

Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán 58030. *jesus.cortes@umich.mx

Palabras clave: *Imidazoles, Caesalpinia, multicomponentes, vouacapano.*

1. INTRODUCCIÓN

Los productos naturales forman parte de más de la mitad de los fármacos aprobados por la FDA, por lo que ha sido relevante la síntesis de químiotecas basadas en productos naturales o en sus derivados.[1] Los compuestos de tipo vouacapano; son metabolitos secundarios que son aislados principalmente del género *Caesalpinia*; han sido estudiados por las diversas actividades biológicas que presentan y por su reactividad química a través de la síntesis de múltiples derivados.[2] Por otro lado, es importante desarrollar estrategias sintéticas que sean operacionalmente simples, por ejemplo, las reacciones de multicomponentes (RMC) que se definen como procesos en los que se hacen reaccionar tres o más materiales de partida bajo un proceso "one pot" para formar un producto que contenga de manera proporcional todos los elementos de la reacción (Figura 1).[3] Entre las RMC más estudiadas, se encuentra la reacción de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB), que consiste en hacer reaccionar amidinas heterocíclicas con aldehídos e isonitrilos para dar lugar a imidazoles fusionados con un nitrógeno cabeza de puente.[4]

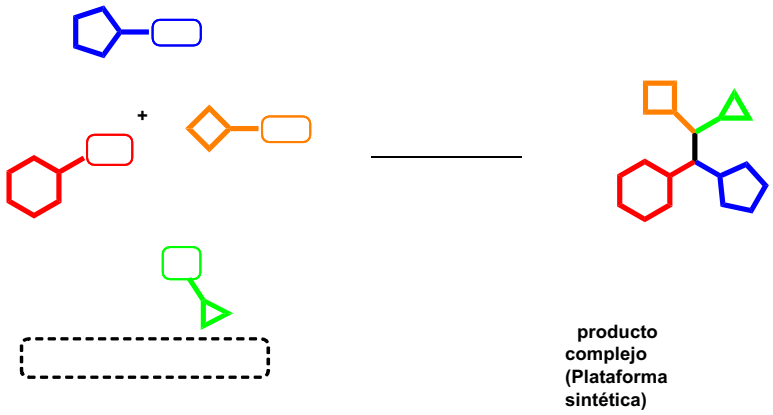
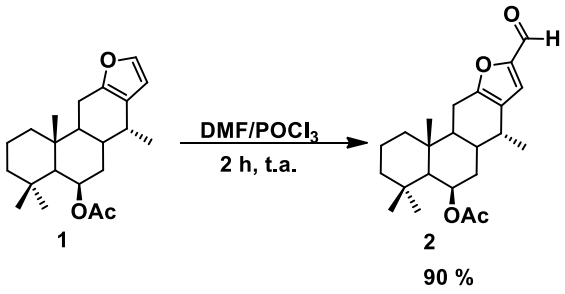


Figura 1. Reacción de multicomponentes.

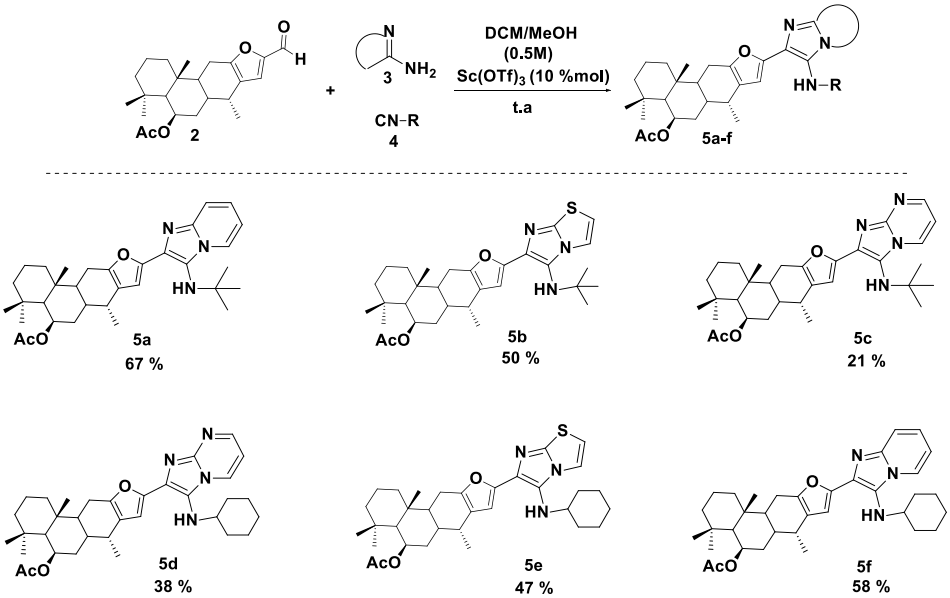
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Lo primero que se realizó fue la colecta de la especie vegetal *Caesalpinia platyloba* en la Localidad de Los Charcos, municipio de Buenavista Tomatlán, Michoacán. La planta fue secada a la sombra y posteriormente se llevó a cabo su maceración en diclorometano para obtener el extracto correspondiente. La purificación del producto natural **1** se realizó con base a lo reportado.[5] Una vez obtenido el vouacapano **1**, se continuó con la primera etapa de la síntesis que implicó incorporar al compuesto **1** en la reacción de Vilsmeier-Haack, con lo que se obtuvo el derivado formilado **2** que es el compuesto clave que permitió proceder a la segunda etapa de la síntesis.



Esquema 1. Síntesis del formilvouacapano **2**

La segunda etapa implicó utilizar como estrategia sintética a la reacción de multicomponentes de GBB, por lo que se utilizó como materias de partida el formilvouacapano **2**, así como amidinas e isonitrilos de variada naturaleza estereoelectrónica bajo las condiciones descritas en el esquema 2.



Esquema 2. Síntesis de las moléculas imidazoles fusionados-vouacapano **5a-f** vía reacción de multicomponentes GBB.

3. CONCLUSIONES

En la literatura, únicamente se pueden encontrar dos reportes en los que se utiliza como materia de partida a un producto natural en la reacción de GBB, por lo tanto, este trabajo aporta al área de los productos naturales como a las reacciones de muticomponentes. Adicionalmente, los derivados imidazovouacapanos **5a-f** son de relevancia biológica al unir núcleos que se encuentran presentes en diversos fármacos.

4. REFERENCIAS

1. Newman, D. J., Cragg, G. M. *J. Nat. Prod*. **2020**, 83, 770-802
2. Maurya, R., Ravi, M., Singh, S., Yadav, P. P. *Fitoterapia*. **2012**, 83, 272-280.
3. Berkel, S. S. V., Bogels, B. G. M., Wijdeven, M. A., Westermann, B., Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem*. **2012**, 19, 3543- 3559.
4. Devy, N., Rawal, R. K., Singh, V. *Tetrahedron*, **2015**, 71, 183-232.
5. Gómez-Hurtado, M. A., Álvarez-Esquivel, F. E., Rodríguez-García, G., Martínez-Pacheco, M. M., Espinoza-Madrigal, R. M., Pamatz-Bolaños, T., Salvador-Hernández, J. L., García-Gutiérrez, H. A., Cerda-García-Rojas, C. M., Joseph-Nathan, P., del Río, R. E. *Phytochemistry*. **2013**, 96, 397-403.

Diseño, síntesis verde y evaluación de derivados de ftalimida como agentes antiinflamatorios

Héctor M. Heras-Martínez[1], Blanca E. Sánchez-Ramírez[1], Linda Landeros-Martínez[1], Víctor H. Ramos-Sánchez[2], David Chávez-Flores[1]*

[1.] 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

[2.] Department of Chemistry and Biochemistry. Northern Arizona University.1900 S Knoles Dr. Flagstaff AZ. 86011, USA. Victor.ramos-sanchez@nau.edu

Palabras clave: *Ftalimida, COX-2, HPLC, Autodock, antiinflamatorio.*

1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE´s) son la clase más importante de medicamentos ampliamente utilizados para el tratamiento de la inflamación y el dolor[1, 2]. El uso clínico de los AINE´s tradicionales suele ir acompañado de efectos gastrointestinales adversos[3]. Los efectos farmacológicos de los AINE´s se deben a la inhibición de una enzima de membrana llamada ciclooxigenasa (COX) que participa en la biosíntesis de prostaglandinas. Se conocen dos isoformas la COX-1 y COX-2, el isoforma COX-1 tiene principalmente un papel fisiológico en los riñones y el estómago y es responsable de mantener la homeostasis (integridad gástrica y renal). Mientras que la COX-2 induce condiciones inflamatorias y participa en la producción de prostaglandinas que median el dolor[4]. La inhibición de la COX-1 es responsable de los efectos adversos gastrointestinales y renales de los AINE, mientras que la inhibición de la COX-2 representa los efectos terapéuticos de los AINE. Todos los AINE clásicos como por ejemplo aspirina e indometacina son inhibidores no selectivos tanto de la COX-1 como de la COX-2, pero se unen más estrechamente a la COX-1. Para prevenir o disminuir estos efectos secundarios, una estrategia actual consiste en diseñar inhibidores selectivos de la COX-2 con un perfil de seguridad gástrico mejorado. En la literatura se han informado varias clases de compuestos que poseen actividad inhibidora selectiva de la COX-2, como Celecoxib, Rofecoxib que pertenecen a la familia COXIB. Actualmente se conocen diferentes estructuras privilegiadas que ayudan a aumentar la selectividad de moléculas en respectivas dianas, por ejemplo, las imidas cíclicas como las ftalimidas poseen características estructurales que les confieren potencial actividad biológica y uso farmacéutico. En este trabajo se llevó a cabo el diseño de estructuras químicas utilizando ftalimida como estructura principal y estructuras privilegiadas 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 con una alta selectividad hacia la COX-2, 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[5].

ANALISIS DE ORBITALES MOLECULARES

Figura 2. Análisis de orbitales moleculares de N-(4-(1,3-dioxoisoindoline-2-carbonyl)phenyl)-3,4,5-trimethoxybenzamide.

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.

ACOPLAMIENTO MOLECULAR (DOCKING)

Utilizado el software Autodock 4.2, la proteína de Ciclooxigenasa 1 y 2 PDB: (6Y3C y 5IKR), en relación a los trabajos realizador por J. Scott Sawyer en 2004 y Shivanand y colaboradores en 2017, en relación directa entre el efecto antiinflamatorio y selectividad entre cada una de las enzimas, específicamente en los aminoácidos de la producción de prostaglandina PGE-2, ARG120 TTYR355 y SER530 (Figura 2).

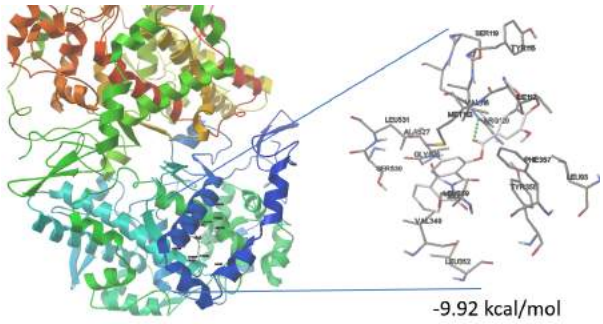
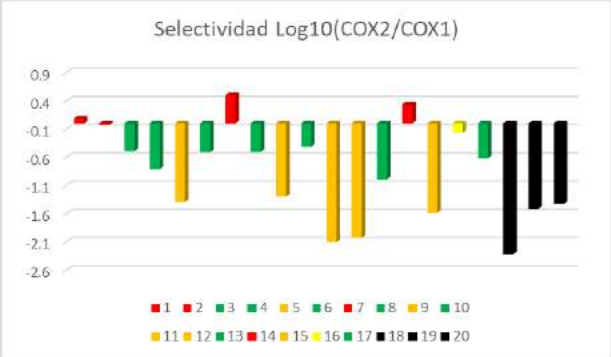


Figura 3 . Interacción del compuesto 15 con una energía de enlace -9.92 kcal/mol, con la proteína de ciclooxigenasa 2.

N-(4-(1,3-dioxoisoindoline-2-carbonyl)phenyl)-3,4,5-trimethoxybenzamide	-7.53	-9.92	SER530, VAL349, ALA527, LEU359, VAL116, LEU351, VAL349, LEU352, SER353, TYR355, LEU93, ARG120	TYR348, TYR385, SER530, ALA527, LEU359, VAL116, ARG120*, VAL89, LEU93, ,TYR355, LEU352, LEU384
2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)acetamide	-8.06	-8.29	VAL116, LEU359, VAL349, TYR355, SER353, LEU352, LEU351, SER530, ALA527, GLY526, TRP387, MRT522, PHE518, LEU384, TYR385	GLY526, VAL523, HIS90*, SER353, ALA516, GLN192, PHE518, VAL349, TRP387, TYR385
2-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)isoindoline-1,3-dione	-6.05	-6.84	VAL116, LEU123, ARG120, TYR355, LEU93, THR89, PHE470, GLY471, GLU524	VAL116, LEU123, SER119, TYR115, ARG120, GLU524, VAL89, PRO86, PRO84, LYS83, MET471
Celecoxib	-6	-9.16	LEU359, LEU357, LEU93, THR89, GLU524, ARG120*, TYR355, VAL116	VAL116, TYR355, SER353, VAL349, LEU352, TRP387, ALA516, VAL523, HIS90, ARG513*, ALA527, SER530, ARG120

Figura 3. Tabla de energías de enlace y su interacción con los aminoácidos de COX-1 vs COX-2.

Para la predicción de la selectividad COX-1 y COX-2 se empleó la ecuación *Log10 (KiCOX2/KiCOX1)* y se obtiene una correlación lineal, entre más negativo sea el resultado, mayor selectividad COX-2 se tiene, a su vez, se toma como referencia el valor obtenido de Celecoxib.



SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN

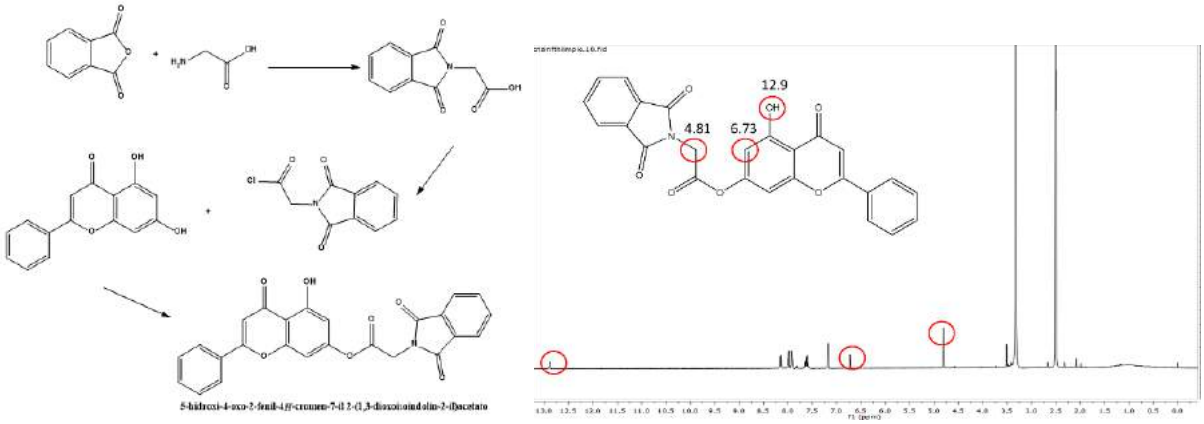


Figura 4. Monitoreo de la reacción del derivado 6 con su espectro de RMN H^1 y síntesis del derivado 6.

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 fueron los derivados 11 y 12, con una selectividad de -2.10 y -2.02 respectivamente y con interacciones en las tríadas catalíticas del sitio activo COX-2, relacionado al proceso de inflamación. Los productos fueron monitoreados mediante cromatografía líquida de alta resolución obteniendo 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 Verde de 3-acetil-2*H*-cromen-2-ona

Q.F.B. **Luis Alberto de la O López**[a], Dra. Nancy Romero Ceronio[a], Q.F.B. Darvin Jesús Torres Ribón[a], Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu[a], Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez[a]

[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
luisqfb94@hotmail.com

Palabras clave: *Knoevenagel, cumarinas y química verde.*

1. INTRODUCCIÓN

Las cumarinas son heterociclos bicíclicos, pertenecientes a la familia de las benzopironas, su estructura se compone de un anillo de benceno unido a un anillo de δ lactona[1,2]. Se han obtenido diversos derivados tanto de origen natural como sintético. Algunas propiedades terapéuticas que se han reportado para las cumarinas son: anticancerígeas[3], antialzhéimer[4], antinflamatorias[5], antiHIV[6], antimicrobianas[2] y antidiabéticas[1].

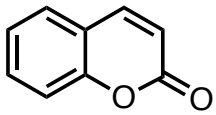


Figura 1. Estructura base de las cumarinas.

Por otro lado, se conoce como condensación de Knoevenagel a la reacción entre aldehídos o cetonas, sin hidrógenos alfa ácidos, con compuestos del tipo Z-CH_2-Z´, con metilenos activos, donde Z y Z´ son grupos electroatractores como: CHO, COR, COOH, CN, NO_2, entre otros[7]. Esta reacción presenta una gran versatilidad, además, se ha convertido en una estrategia clásica para la obtención de diversos tipos de compuestos como chalconas[8], derivados de flavonoides[7], entre otros intermediarios de interés. En particular, se ha reportado la síntesis de cumarinas vía condensación de Knoevenagel a partir de salicilaldehídos sustituidos y compuestos con metilenos activos del tipo malonatos, ácidos de Meldrum y cianoacetato de etilo[9].

Actualmente nuestro grupo de trabajo busca condiciones de reacción que sean amigables con el medio ambiente, en sintonía con los principios de la química verde, usar disolventes y condiciones de reacción más seguras. En este trabajo se presenta dos métodos de síntesis de 3-acetil-2*H*-cromen-2-ona. Así se exploraron dos condiciones de reacción amigables con el medio ambiente, el primer método, A, se llevó a cabo en medio acuoso mientras que el método B se realizó en condiciones libres de disolvente.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis del compuesto deseado, 3-acetil-2*H*-cromen-2-ona [**3**] fue mediante la una condensación de Knoevenagel entre el *o*-hidroxibenzaldehído [**1**] y el acetoacetato de etilo [**2**], Figura 2. El producto [**3**] fue obtenido por los métodos, A y B. El método A consistió en hacer reaccionar una mezcla equimolar de [**1**] y [**2**] en 10 mL de agua y como catalizador se agregó

piperidina al 10% mol, el sistema se mantuvo en agitación por 4 horas. El sólido obtenido se filtró y se recristalizó de etanol/agua.[10]

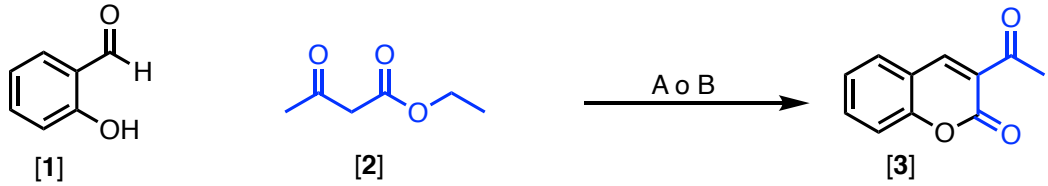


Figura 2. Síntesis del compuesto [**3**]

Tabla 1. Resultados de la síntesis del compuesto [**3**]

Método	Tiempo	Rendimiento (%)	EA	E*f*A	Ecoescale
A	4 h	90	74.6	67.1	79 (excelente)
B	40 min	96	74.6	71.6	78 (excelente)

Para el método B, se realizó una mezcla 1:1 de los compuestos [**1**] y [**2**]. Para catalizar la reacción se agregó 20% de acetato de piperidonio en presencia de sulfato de magnesio. La reacción se irradió en baño ultrasónico durante 40 min hasta formar un sólido. El compuesto se recristalizó en una mezcla de etanol y agua.[3] El producto [**3**] se caracterizó por ^{1}H RMN, figura 3 y se determinó el punto de fusión. Las señales observadas concuerdan con las reportadas en la bibliografía, así como el punto de fusión experimental que se indica en la Tabla 1, que es cercano al reportado de 119-120°C.[10]

3-acetil-2*H*-cromen-2-ona [3]
Sólido blanco (90-96% rendimiento) p.f. 116 °C. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 8.54 (*s*, 1H, H-4), 7.68 (*m*, 2H, H-5, H-7, *J*= 6, 12Hz), 7.40 (*d*, 1H, H-8, *J*= 6Hz), 7.37 (*td,* 1H, H-6, *J*=12Hz), 2.76 (*s*, 3H, H-1'). Los espectros de RMN se realizaron en un equipo Bruker Ascend® 600 MHz. Los puntos de fusión de los compuestos obtenidos se determinaron en un equipo Stuart SMP10 y no están corregidos.

3. CONCLUSIONES

En general, los resultados obtenidos por ambos métodos son muy buenos, las condiciones de reacción son amigables y los rendimientos son excelentes, tal como se muestra al realizar los cálculos correspondientes a parámetros verdes: economía atómica, eficiencia atómica y ecoescala.

El método A, al requerir agua como medio de dispersión, solo se filtra para eliminar la mayoría de las impurezas, por lo que la etapa de purificación es simple y rápida. El método B tiene la ventaja de ser *solvent free* y con tiempos de reacción más cortos que en el método A, pero con la desventaja de requerir varias purificaciones debido a que los subproductos se mezclan con el producto deseado en una pasta sólida, por lo que obtener el producto puro requiere un poco más de tiempo que en el método A. Ambos métodos son excelentes estrategias para ser utilizados como punto de partida para formar otros heterociclos.

4. REFERENCIAS

1. Zeydi, M. M.; Kalantarian, S. J.; Kazeminejad, Z. *Journal of the Iranian Chemical Society*. **2020**, pp 3031–3094.
2. Khan, M. S.; Agrawal, R.; Ubaidullah, M.; Hassan, M. I.; Tarannum, N. *Heliyon* **2019**, *5*, 1-10.

3. Emami, S.; Dadashpour, S. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2015**, pp 611–630.

4. Tehrani, M. B.; Rezaei, Z.; Asadi, M.; Behnammanesh, H.; Nadri, H.; Afsharirad, F.; Moradi, A.; Larijani, B.; Mohammadi-Khanaposhtani, M.; Mahdavi, M. *Chem Biodivers* **2019**, *16* (7).

5. Bansal, Y.; Sethi, P.; Bansal, G. *Medicinal Chemistry Research*. **2013**, pp 3049–3060.

6. Xu, Z.; Chen, Q.; Zhang, Y.; Liang, C. *Fitoterapia*. **2021**. *150*.

7. Appaturi, J. N.; Ratti, R.; Phoon, B. L.; Batagarawa, S. M.; Din, I. U.; Selvaraj, M.; Ramalingam, R. J. *Dalton Transactions* **2021**, *50* (13), 4445–4469.

8. Gomes, M. N.; Muratov, E. N.; Pereira, M.; Peixoto, J. C.; Rosseto, L. P.; Cravo, P. V. L.; Andrade, C. H.; Neves, B. J. *Molecules*. **2017,** 1-25

9. Lončarić, M.; Sokač, D. G.; Jokić, S.; Molnar, M. *Biomolecules*. **2020**, *10*.

10. Abdel-Latif, N. A. *Sci. Pharm.* **2005**, *73*, 193-216.

Síntesis de triazoles fluorados mediante química "click"

Francisca Johana Aguilar Costilla, Elisa Leyva Ramos, Luis Gustavo Rubio López, Silvia E. Loredo-Carrillo.

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Manuel Nava No.6, San Luis Potosí, S.L.P., CP 78210.
johana.aguilar@uaslp.mx

Palabras clave: *triazoles fluorados, química "click", antifúngicos.*

1. INTRODUCCIÓN

Los triazoles son compuestos heterocíclicos formados por dos átomos de carbono y tres átomos de nitrógeno como parte del anillo aromático de cinco miembros. Estos compuestos son de gran interés debido al gran número de aplicaciones que presentan. Se ha reportado que los derivados de 1,2,3-triazol presentan actividad biológica, ya que pueden actuar como anti-VIH, antimicrobianos, antivirales, antituberculosos, anticancerígenos, anticonvulsivos, antiinflamatorios y analgésicos. Por otro lado, también se emplean como insecticidas, fungicidas y reguladores del crecimiento de las plantas.[1-4]

Los triazoles se pueden sintetizar a partir de una cicloadición 1,3-dipolar por medio de una azida y un alquino terminal. Esta síntesis fue descrita por Huisgen, sin embargo, presenta algunas desventajas, ya que requiere largos periodos de calentamiento, además, conduce a la formación de dos isómeros (1,4 y 1,5 triazol).[5-6]

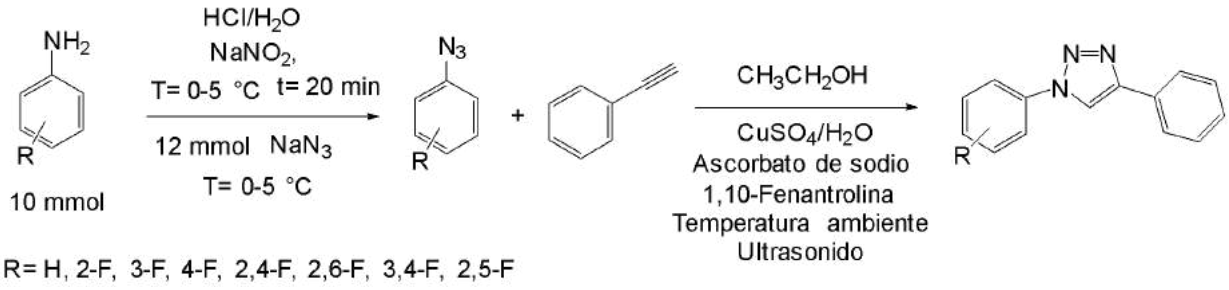
Debido al gran número de aplicaciones que presentan los triazoles, es importante el desarrollo de nuevas metodologías que resulten más convenientes. En el año 2001 K.B Sharpless y colaboradores, introdujeron el concepto de química "click", una reacción se considera de tipo "click" si cumple con las siguientes características: debe de ser modular, de amplio alcance, generar solo subproductos inofensivos que puedan eliminarse mediante métodos no cromatográficos, ser estereoespecífica, tolerante al oxígeno y al agua, materias primas fácilmente disponibles y un aislamiento simple del producto.[7] Meldal y col. descubrieron que el Cu(I) cataliza la reacción entre una azida y un alquino terminal, aumentando la velocidad de reacción hasta 107 veces, además, es regioselectiva, generando únicamente el isómero 1,2,3-triazol-1,4-disustituido.[1,8] El mayor desafío en esta síntesis es mantener al Cu(I). Existen varias metodologías para mantener al cobre en su estado +1, una de ellas es la reducción *in situ* de sales de Cu(II), tradicionalmente sulfato de cobre pentahidratado como fuente de cobre y ascorbato sódico como agente reductor.[9] Esta metodología entra en el concepto de química "Click", ya que no requiere atmosferas inertes a pesar de la inestabilidad que presenta el Cu(I) en presencia del oxígeno, es fácil de llevar a cabo desde el punto de vista experimental y únicamente conduce a la formación de un solo producto. En el presente trabajo se realizó la síntesis de nuevos 1,2,3-triazoles fluorados, empleando el concepto de química "click". La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y en ultrasonido.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se preparó una solución de ácido clorhídrico (HCl) al 50%. Posteriormente se colocaron 10 mL de esta solución en un matraz balón y se agregaron 10 mmol de la anilina correspondiente (Figura 1). El matraz se colocó en un baño de hielo hasta lograr una temperatura de 0-5 °C y manteniendo agitación constante. Se disolvieron 10 mmol de nitrito de sodio ($NaNO_2$) en 1 mL de agua destilada y se adicionó a la mezcla de reacción. Después de 20 min de agitación a una temperatura de 0-5 °C, se disolvieron 12 mmol de azida de sodio (NaN_3) en 1 mL de agua destilada y se incorporó a la mezcla de reacción. Posteriormente, se dejó en agitación durante una hora y enseguida se neutralizó con carbonato de potasio (K_2CO_3). Finalmente, cuando se obtuvieron azidas líquidos únicamente se procedió a retirar la fase acuosa y las azidas sólidas se filtraron.

La azida obtenida (5 mmol) se disolvió en 10 mL de etanol y se agregaron 5 mmol de fenilacetileno (Figura 1). En un vaso de precipitado se colocaron 0.4 mL de una solución saturada de $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.21 g/mL), 0.25 mmol de 1,10-fenantrolina y 2 mL de agua destilada. Posteriormente, en otro vaso se disolvieron 0.5 mmol de ascorbato de sodio en 1 mL de agua. Ambas soluciones se agregaron a la mezcla de reacción. Esta se llevó a cabo a temperatura ambiente con agitación y en ultrasonido. La reacción fue monitoreada mediante cromatografía en capa fina, el producto final se purificó por recristalización y se caracterizó por espectroscopía de infrarrojo (IR), ultravioleta visible (UV-Vis), resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas (EM).

Figura 1. Síntesis de azidas aromáticas mediante sales de diazonio y síntesis de 1,2,3-triazoles mediante química "click"



En la tabla 1 se muestran los resultados obtenidos en la síntesis de azidas aromáticas y en la síntesis de 1,2,3-triazoles fluorados. Realizando la síntesis en condiciones de temperatura ambiente, los triazoles fluorados se obtuvieron en un tiempo de 20 a 132 min (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados obtenidos en la síntesis de azidas aromáticas y de 1,2,3-triazoles fluorados.

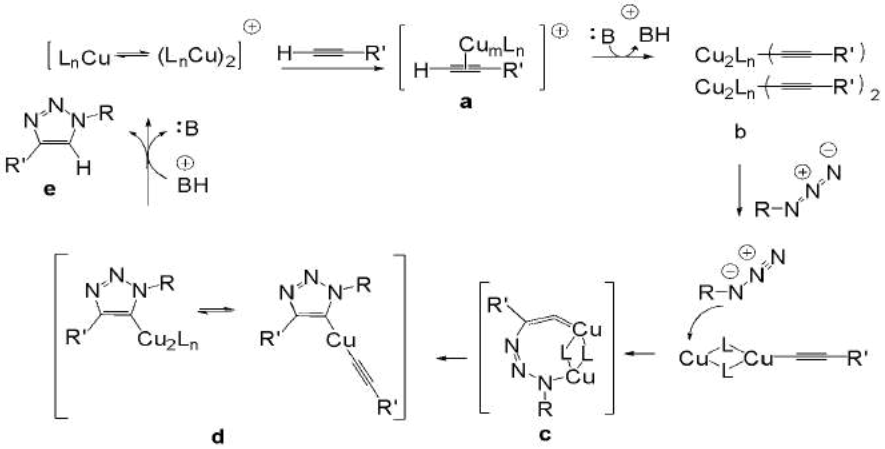
R=	Azida		Triazol			
			Temperatura ambiente		Ultrasonido	
	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	Tiempo (min)	Rendimiento (%)	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
H	1	80.01	40	93.5	1	96.3
2-F	1	99.61	25	96.6	1	98.7
3-F	1	99.01	72	98.9	3	98.9
4-F	1	93.09	27	84.9	2	97.5
2,4-F	1	93.72	20	98.7	1	96.7
2,6-F	1	86.00	132	90.0	2	87.4
3,4-F	1	96.78	46	95.3	3	97.4
2,5-F	1	68.20	24	98.8	1	91.1

El estudio del mecanismo de la cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre es de gran interés. En el primer paso, se genera un complejo π-Cu-alquino (Figura 2, a), luego se forma un intermediario de tipo acetiluro de cobre (Figura 2, b). La formación de esta especie se lleva a cabo por la presencia de una base en el medio de reacción, la cual desprotona al alquino. Es posible que, en ausencia de la base, el intermediario de tipo acetiluro se genere por la coordinación π del fragmento

C≡C con el cobre. La ciclación posterior a través de la azida activada (N3) genera un metalociclo (Figura 2, c), lo que posiciona a la azida apropiadamente para la contracción del anillo a través de una asociación transanular del par solitario de electrones N1 con el orbital π C5, dando lugar a un complejo de 3-triazolil cobre (Figura 2, d). Finalmente, en una etapa de protonación se forma el triazol (Figura 2, e) y se regenera el catalizador.

El átomo de flúor es altamente electronegativo, elimina la densidad de electrones por efectos inductivos y de resonancia del nitrógeno cargado negativamente en las azidas, haciéndolas menos reactivas al ataque nucleofílico para generar el metalociclo correspondiente (Figura 2, c). Las reacciones con *m*-fluorofenil azidas dieron rendimientos más bajos y/o requirieron mayor tiempo de reacción. Por lo tanto, se debe ejercer un efecto inductivo más fuerte en el caso de azidas aromáticas con un sustituyente fluor en posición *meta*. Por el contrario, teniendo los sustituyentes en posición *orto* o *para*, se ejerce un efecto de resonancia más débil, por lo que se obtienen mayores rendimientos y la reacción requiere un menor tiempo. La síntesis de triazoles también se llevó a cabo mediante ultrasonido. En todos los casos, la reacción fue más rápida, obteniéndose productos cristalinos en minutos (1 a 3 min).

Figura 2. Cicloadición de azidas y alquinos terminales catalizada por Cu(I).



3. CONCLUSIONES

La síntesis de triazoles a partir de azidas obtenidas por sales de diazonio y la posterior reacción con fenilacetileno catalizada por cobre (I), es una metodología conveniente. Los rendimientos se encuentran entre 84.9-98.9% llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente y 87.4-98.7% empleando ultrasonido. Sin embargo, el uso de ultrasonido disminuyó significativamente el tiempo de reacción. La metodología utilizada se encuentra dentro del concepto de química “click”, ya que la síntesis es sencilla, generalmente se requieren tiempos de reacción cortos y condiciones suaves, además es regioselectiva y la purificación del producto final es simple y rápida, requiriendo poca cantidad de solventes.

4. REFERENCIAS

1. Hajipour, A.R.; Karimzadeh, M.; Fakhari, F.; Karimi, H. *Appl. Organomet. Chem*. **2016**, 30, 946-948.
2. Mani, G.S.; Donthiboina, K.; Shaik, S.P.; Shankaraiah, N.; Kamal, A. *RSC Adv*. **2019**, 9, 27021-27031.
3. Sharghi, H.; Ebrahimpourmoghaddam, S.; Doroodmand, M.M.; Purkhosrow, A. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, 1, 377-388.
4. Chavan, P.V.; Pandit, K.S.; Desai, U.V.; Wadgaonkar, P.P.; Nawale, L.; Bhansali, S.; Sarkar, D. *Res. Chem. Intermed*. **2017**, 43, 5675-5690.
5. Kategaonkar, A. H.; Shinde, P.V.;.Kategaonkar, A.H.; Pasale, S,K.; Shingate, B,B.; Shingarea, M.S.. *Eur. J. Med. Chem*. **2010**, 45, 3142–3146.
6. Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V.V.; Van der Eycken, E. *Org. Lett*. **2004**, 6, 4223-4225.
7. Díaz, D. D.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; Fokin, V.; & Hawker, J. *An. R. Soc. Esp. Quím*. **2008**, 104, 173–180.
8. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem*. **2002**, 67, 3057–3064.

9. Fu, N.; Wang, S.; Zhang, Y.; Zhang, C.; Yang, D.; Weng, L.; Zhao, B.; Wang, L. *Eur. J. Med. Chem*. **2017**, 136, 596-602
10. Suárez, A. An. Quím. 2012, 108, 306–313.
11. Bock, V.D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J.H.. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1, 51-6.

Síntesis regioselectiva de 3,4-diaril-1*H*-pirazoles mediante una cicloadición [3+2].

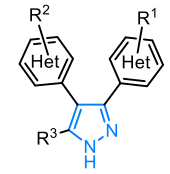
Carlos D. García-Mejía, Eduardo Hernández-Vázquez*.

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, CDMX, México. * ehervaz@iquimica.unam.mx.

Palabras clave: *3,4-diarilpirazoles, síntesis regioselectiva, cicloadición 1,3-dipolar.*

1. INTRODUCCIÓN

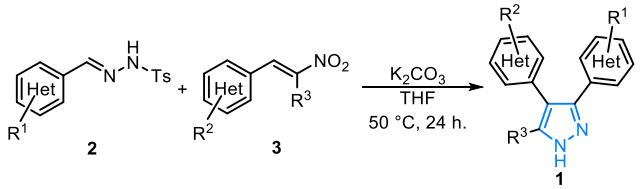
Los pirazoles se consideran estructuras privilegiadas en Química Farmacéutica debido a su fácil construcción, propiedades químicas y plétora de aplicaciones biológicas.[1,2] De la cantidad de productos derivados de este aza-heterociclo, los compuestos 3,4 disustituidos poseen interesantes actividades biológicas como antidepresivos[3] y antiinflamatorios,[4] entre otros (Figura. 1).



3,4-diaril-1H-pirazol
1

Figura 1. Estructura general de los 3,4-diaril-1*H*-pirazoles reportados.

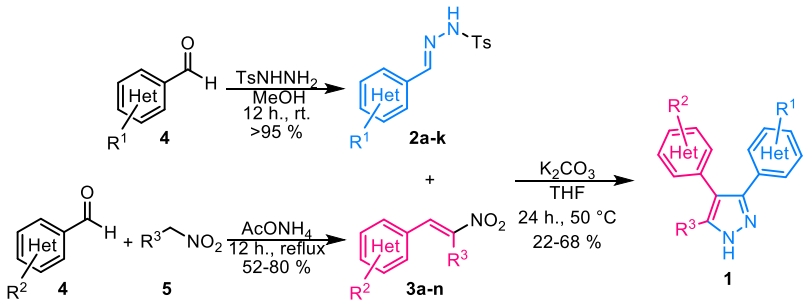
Previamente, se han reportado diversos métodos para la obtención de pirazoles, desde los métodos clásicos que abarcan la condensación de hidrazinas con compuestos 1,3-dicarbonílicos,[5] la reacción entre compuestos carbonílicos α,β-insaturados con hidrazinas,[6] y la cicloadición 1,3-dipolar entre alquinos y diazo compuestos;[7] hasta las posteriores modificaciones que emplean nitroalquenos y diazoalcanos o hidrazonas para efectuar la cicloadición [3+2].[8-11] Inspirados en el trabajo de Tang y colaboradores,[12] nuestro grupo decidió explorar las mejores condiciones de reacción para construir preferentemente, el anillo de 3,4-diarilpirazol en lugar del clásico 3,5-regioisomero. En este sentido, el presente trabajo reporta la síntesis de una vasta colección de 3,4-diarilpirazoles, en rendimientos moderados (22-68 %), con la finalidad de comprobar la robustez y viabilidad del protocolo descrito en el Esquema 1. Para ello, se emplearon materias primas que contenían anillos aromáticos sustituidos en posiciones *orto*-, *meta*- y *para*-, además se analizó la influencia que tenían los sustituyentes del anillo aromático (grupos electro-donadores, electro-atractores y voluminosos) en el rendimiento de la reacción. Finalmente, se lograron incorporar heterociclos aromáticos como sustituyentes del núcleo de pirazol, con lo cual se sintetizaron, por primera vez, sistemas triheterocíclicos mediante una cicloadición 1,3-dipolar.[13]



Esquema 1. Condiciones optimizadas para la obtención de 3,4-diarilpirazoles (**1**).

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

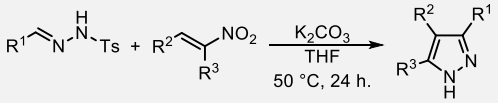
Para la construcción de los 3,4-diarilpirazoles, primero se sintetizó una serie de *N*-tosilhidrazonas (**2**) y de nitroalquenos (**3**) a partir de aldehídos aromáticos (**4**) que contenían una gran diversidad de sustituyentes en posiciones *orto*-, *meta*- y *para*-, que evaluaron la influencia de la naturaleza electrónica y estérica. Las tosilhidrazonas **2a-k** se obtuvieron en rendimientos cuantitativos, a través de la condensación entre *N*-tosilhidrazida y los correspondientes aldehídos (**4**), mientras que la preparación de los nitroalquenos (**3a-n**) se realizó mediante la reacción de Henry (52-80 % de rendimiento), partiendo de los respectivos aldehídos aromáticos y empleando acetato de amonio como base y el nitroalcano correspondiente (**5**) como reactivo y disolvente (Esquema 2).



Esquema 2. Condiciones optimizadas para la obtención de 3,4-diarilpirazoles.

Después de preparar las materias primas **2** y **4**, se procedió a buscar las condiciones idóneas para la obtención de los pirazoles deseados. Se usaron diferentes disolventes, bases y aditivos, así como el efecto de diferentes temperaturas en la transformación. Después de una exhaustiva búsqueda, se determinó que las mejores condiciones eran el uso de un disolvente no polar como el THF, K_2CO_3 como base y 50 °C como la temperatura ideal para obtener el 3,4-diarilpirazol en un rendimiento aceptable (por fines prácticos, no se incluye una tabla con las condiciones de optimización). A partir de estas condiciones, se exploró la influencia de los sustituyentes en el rendimiento de la transformación, primero variando las tosilhidrazonas (**1a-g**) y, posteriormente, los sustituyentes de los nitroalquenos (**1h-l**). Además, se comprobó la robustez del protocolo al variar los sustituyentes de ambas materias primas, obteniendo los compuestos **1m-t**. Finalmente, se decidió incorporar sustituyentes heterocíclicos al núcleo del pirazol, logrando construir valiosos sistemas triheterocíclicos. En la Tabla 1 se resumen los resultados obtenidos con la metodología sintética.

Tabla 1. 3,4-diarilpirazoles sintetizados.



Compuesto	R^1	R^2	R^3	Rendimiento (%)
1a	Ph	Ph	Me	56
1b	4-MePh	Ph	Me	44
1c	4-*i*PrPh	Ph	Me	60
1d	4-MeOPh	Ph	Me	22
1e	4-PhPh	Ph	Me	38
1f	4-ClPh	Ph	Me	68
1g	4-FPh	Ph	Me	42
1h	Ph	4-MePh	Me	50
1i	Ph	4-*i*PrPh	Me	49
1j	Ph	4-MeOPh	Me	49
1k	Ph	4-ClPh	Me	38
1l	Ph	4-FPh	Me	55
1m	2-FPh	Ph	Me	45
1n	3-FPh	Ph	Me	40
1o	4-MePh	4-ClPh	Me	41
1p	4-FPh	4-ClPh	Me	44
1q	4-ClPh	4-FPh	Me	44

1r	4-CF_3Ph	4-FPh	Me	67
1s	4-ClPh	Ph	Et	59
1t	Ph	Ph	Ph	24
1u	Ph	Furan-2-ilo	Me	67
1v	Ph	1-metilpirrol-2-ilo	Me	46
1w	Ph	Tiofen-2-ilo	Me	45
1x	Ph	1-metilindol-3-ilo	Me	47
1y	Ph	Piridin-3-ilo	Me	53
1z	Piridin-3-ilo	Ph	Me	57
1aa	Piridin-3-ilo	4-ClPh	Me	47
1ab	Piridin-3-ilo	Furan-2-ilo	Me	65
1ac	Piridin-3-ilo	Tiofen-2-ilo	Me	31

Es importante señalar que para la determinación correcta del patrón de sustitución de los pirazoles sintetizados, se realizaron experimentos bidimensionales de RMN (2D-NOESY y HMBC) de ciertos ejemplos que permitieron la identificación inequívoca de la distribución de sus sustituyentes (Figura 2A). Así mismo, se logró la obtención del monocristal del compuesto **1aa**, con lo cual fue posible confirmar, indudablemente, que esta metodología permite la construcción regioselectiva de los 3,4-diaril-1*H*-pirazoles (Figura 2B).

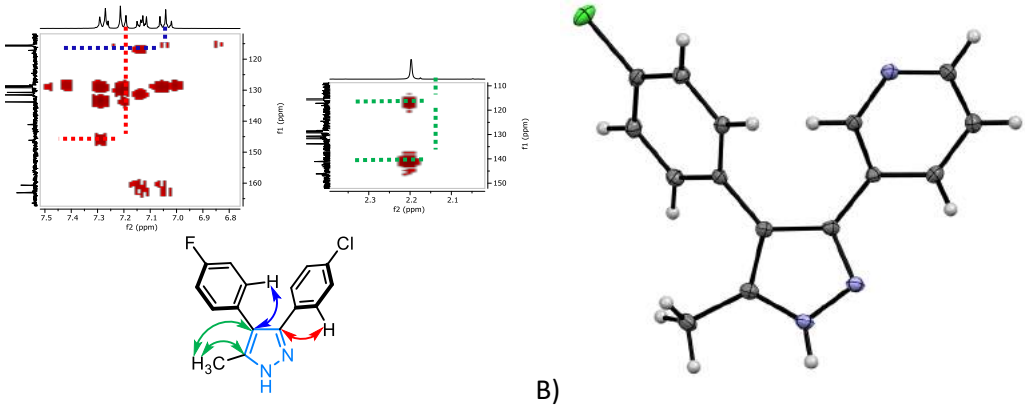


Figura 2. A) Correlaciones importantes en el espectro HMBC de **1q**; B) Análisis de rayos X de monocristal de **1aa** (CCDC 2267235).

3. CONCLUSION

En este trabajo se logró la preparación regioselectiva de un amplio repertorio de 3,4-diaril-1*H*-pirazoles a través de una cicloadición 1,3-dipolar, partiendo de materias primas asequibles. La transformación se efectúa en condiciones suaves y con robustez, lo que permitió la obtención de sistemas triheterocíclicos. Lo anterior, abre las puertas al desarrollo de nuevos proyectos encaminados a la diversidad estructural de tan valioso aza-heterociclo.

4. REFERENCIAS

1. Küçükgüzel, Ş. G.; Şenkardeş, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 786-815.
2. Faria, J. V.; Vegi, P. F.; Bernardino, M. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 5891-5903.
3. Bailey, D. M.; Hansen, P. E.; Hlavac, A. G.; Baizman, E. R.; Pearl, J.; DeFelice A. F.; Feigenson, M. E. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 256-260.
4. Cullen, E. *J. Pharm. Sci.* **1984**, *73*, 579-589.
5. Knorr, L.; Laubmann, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 1205-1212.
6. Zhang, H.; Wei, Q.; Zhu, G.; Qu, J.; Wang, B. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2633-2637.
7. Pechmann, H. V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2950-2951.
8. Kodukulla, R. P. K.; Hariharan, S.; Trivedi, G. K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4623-4634.
9. Deng, X.; Mani, N. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3505-3508.
10. Deng, X.; Mani, N. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2412-2415.
11. Deng, X.; Mani, N. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1307-1310.
12. Tang, M.; Zhang, W.; Kong, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6250-6254.
13. García-Mejía, C. D.; Hernández-Vázquez, E.; Ibarra-Hernández, J. A.; Tarbuck-Valle, A.; Ramírez-Apán, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 6205-6217.

Aislamiento y determinación estructural de Difisina de *Diphysa minutifolia*

Dalia I. Díaz-Arellano,[a] Armando Talavera-Alemán,[a] Gabriela Rodríguez-García,[a] Yliana López,[a] Mario A. Gómez-Hurtado,[a] Rosa E. del Río.[a]

[a] Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Edificio B1, Ciudad Universitaria, Morelia, Michoacán. dalia.diaz@umich.mx.

Palabras clave: *difisina, dicoumarina, Diphysa minutifolia, Fabaceae*

1. INTRODUCCIÓN

La investigación de los productos naturales involucra diversas áreas de estudio de la química y biología, destacando la fitoquímica, que se enfoca en el aislamiento y caracterización de los metabolitos secundarios de las plantas, los cuales posteriormente pueden ser aprovechados por su actividad biológica en la terapia de diversas enfermedades, o bien, como modelo para la síntesis de moléculas de importancia industrial.[1] Por ejemplo, el estudio racionalizado de *Salix alba* fue crucial para el aislamiento y caracterización de la salicina, la cual inspiró a la síntesis de lo que ahora conocemos como ácido acetilsalicílico.[2]

En la región de Tierra Caliente del Estado de Michoacán se localiza *Diphysa minutifolia*, planta conocida comúnmente como ‘*’Shuré”*; su corteza es de utilidad para tratar la diarrea y enfermedades crónicas como la hipertensión arterial y el cáncer.[3,4] Esta especie pertenece a la Familia *Fabaceae* de la que se ha sugerido de manera cualitativa la presencia de alcaloides, flavonoides, triterpenoides, fenoles y estilbenos, con importancia biológica y farmacológica.[5] Por lo anterior, es de importancia identificar los metabolitos secundarios mayoritarios de la corteza de *D. minutifolia* mediante técnicas físicas, químicas y espectroscópicas para contribuir con el análisis fitoquímico de la planta y posteriormente llegar a validar su uso en la medicina tradicional.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Un lote de 9 g de extracto de AcOEt de corteza de *D. minutifolia* se sometió a separación en columna cromatográfica utilizando como fase móvil mezclas de hexanos-AcOEt en polaridad ascendente. En las fracciones obtenidas de la polaridad 3:7, 1:4 y 1:9 (hexanos-AcOEt) se obtuvieron 4 g (44%) de cristales naranjas con un punto de fusión mayor a 300 °C, solubles en acetona, metanol, DMSO y agua. Una muestra de estos se analizó por RMN de 1D. En el espectro de RMN de ^{1}H (Figura 1a) se apreciaron dos señales dobles en 7.09 y 6.63 ppm con J = 8.6 Hz, correspondientes a los protones aromáticos H-2’,6’ y H-3’,5’, respectivamente; en 6.05 ppm se ubicó una señal doble (J = 1.8 Hz) que integró para dos protones asignada a los hidrógenos H-6 y H-8; por último, en 4.70 y 2.82 ppm se observaron dos señales simples anchas asignadas a H-4 y H-3, respectivamente. El espectro de RMN de ^{13}C (Figura 1b) mostró en 171.7 ppm la señal del carbonilo C-2, así mismo entre 159.2-95.8 ppm se observaron las señales de los carbonos sp^2 de la estructura, y en 44.4 y 37.2 ppm los carbonos metínicos C-4 y C-3 del anillo de piranona. Los datos espectroscópicos se compararon con la literatura,[6] y coincidieron para el compuesto difisina (**1**), una dicoumarina que ha demostrado actividad antibacteriana[7] y también al ser de naturaleza fenólica, puede tener propiedades antioxidantes, lo cual puede relacionarse con el uso que se le da a la corteza de *Diphysa minutifolia*.

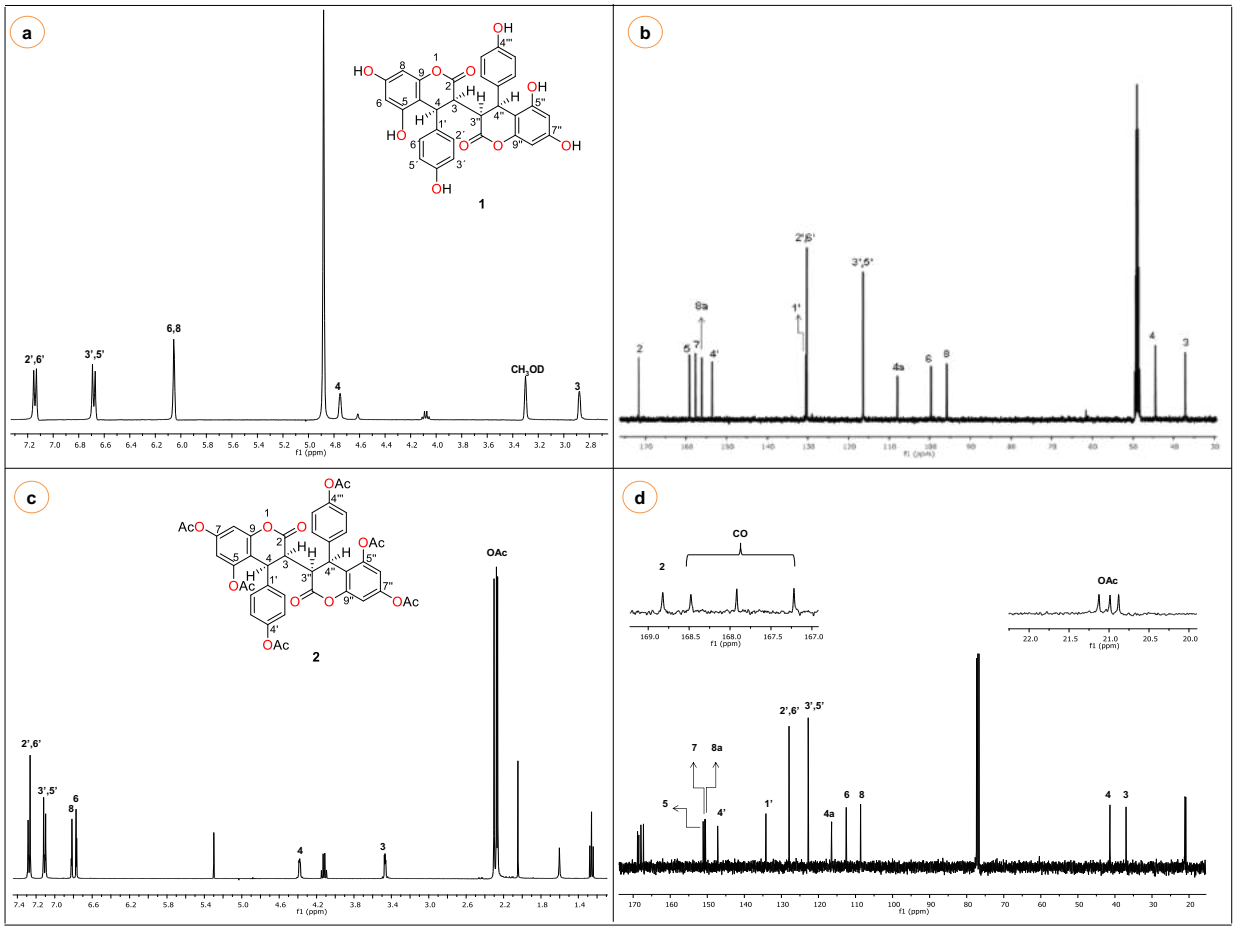
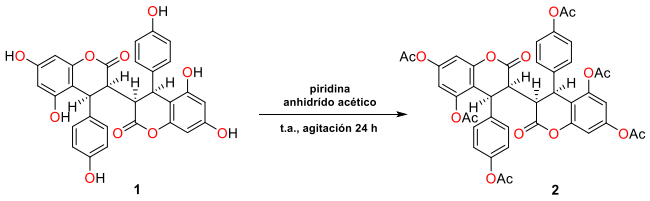


Figura 1. a) Espectro de RMN de ^{1}H a 400 MHz y **b)** RMN de ^{13}C a 100 MHz en CD_3OD de difisina (**1**); **c)** RMN de ^{1}H a 400 MHz y **d)** RMN de ^{13}C a 100 MHz en $CDCl_3$ del hexaacetato **2**.

Para corroborar la presencia de los hidroxilos en el compuesto **1**, se llevó a cabo una reacción de per-acetilación (Esquema 1).



Esquema 1. Reacción de per-acetilación para la obtención del derivado **2** a partir de difisina (**1**).

Del crudo de la reacción, se obtuvieron cristales incoloros (pf = 170-172 ºC) solubles en diclorometano, cloroformo y acetonitrilo, que se analizaron por RMN. En el espectro de RMN de ^{1}H (Figura 1c) se ubicaron en 2.30, 2.28 y 2.26 ppm señales simples intensas de los metilos de acetilo, lo que indicó que se llevó a cabo la acetilación de los grupos OH. Por su parte, en el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 1d) se apreció en 168.5, 167.9 y 167.2 ppm las señales de los carbonilos de los acetatos y en 21.1, 21.0 y 20.8 ppm las señales de los carbonos metílicos de los grupos acetilo. Los datos experimentales de ^{1}H y ^{13}C fueron comparados con la literatura[6] y concordaron para el hexaacetato de difisina (**2**).

Adicionalmente, los cristales de **2** fueron aptos para su análisis por difracción de rayos X de monocristal, lo que permitió validar la naturaleza dimérica del producto natural **1**(Figura 2).

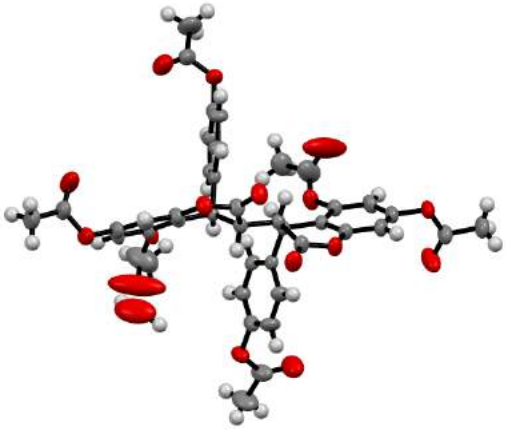


Figura 2. Estructura de rayos X de monocristal del hexaacetato de difisina (**2**).

3. CONCLUSIONES

A partir del extracto de AcOEt de corteza de *Diphysa minutifolia* se obtuvo como metabolito mayoritario a difisina (**1**), compuesto fenólico que ya ha sido reportado previamente de otras fuentes vegetales del mismo género y ha mostrado actividades biológicas interesantes como agente antibacteriano, anticanceroso y antioxidante, lo que puede relacionarse con el uso que se da a esta planta en la medicina tradicional. La derivatización de **1** permitió la obtención del hexaacetato **2**, que a su vez corroboró la presencia de los grupos fenólicos. La presencia de la estructura dimérica se confirmó por la comparación de los datos espectroscópicos con lo reportado en la literatura y el análisis por difracción de rayos X del compuesto **2**.

4. REFERENCIAS

1. Pabón, L. & Hernández-Rodríguez P. *Rev. Cubana de plantas medicinales*, **2012**, *17*, 194-209.
2. Weissmann, G. *Scientific American*, **1991**, *264*, 84-90.
3. Rojas, H.N., Avellaneda, S.S. & Cuéllar, C.A. *Rev. Colombiana de Ciencia Animal*, **2010**, *2*, 1-13.
4. Díaz-Arellano, D.I. Tesis de Maestría en Ciencias Químicas. Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas UMSNH, Morelia, Michoacán, **2021**.
5. Singh, B., Singh, J. & Singh, V.M. *Journal of Medicinal Pharmaceutical and Allied Sciences*, **2014**, *02*, 24-28.
6. Stermitz, R.F., Mead, W.E., Foderaro, A.T. & Castro, C.O. *Phytochemistry*, **1993**, *34*, 287-289.
7. Chukwujekwu, J.C., de Kock, C.A., Smith, P.J., van Heerden F.R. & van Staden J. *Planta Medica*, **2012**, *78*, 1857-1860.

Síntesis de *cis*- y *trans*-4-hidroxifosfonatos y 4-hidroxifosfinatos derivados de cromona

Saul Esteban Eloisa Pizaña, Juan Carlos Morales Solís, Victoria Labastida-Galván y Mario Ordoñez

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

e-mail: saul.eloisapiz@uaem.edu.mx, palacios@uaem.mx

Palabras clave: *cromona, fosfonatos hetereocíclicos, fosfinatos hetereocíclicos reducción diastereoselectiva, reacción de Mitsunobu.*

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la cromona **1** y el ácido 4-oxo-4*H*-cromene-2-carboxílico **2** se han clasificado como estructuras privilegiadas, ya que son utilizadas como compuestos clave en el desarrollo de nuevos compuestos bioactivos debido a la actividad biológica que han presentado, incluyendo su aplicación como agentes anti-cancerígenos,[1] anti-VIH, anti-bacterianos, anti-oxidantes, anti-inflamatorios y anti-asmáticos.[2] Por ejemplo, el Lomudal **3**, es un medicamento que se utiliza como estabilizador de mastocitos para tratar la rinitis alérgica, el asma y la conjutivitis alérgica,[3] y también se ha evaluado como candidato para el tratamiento del Alzheimer.[4] Adicionalmente, la amida **4** se ha evaluado también para el tratamiento del Alzheimer;[5] de igual forma y debido a la capacidad antioxidante, la carboxamida **5** ha mostrado ser un buen inhibidor de la μ-calpaína y de la peroxidación de lípidos, así como antioxidante en la eliminación de DPPH.[6]

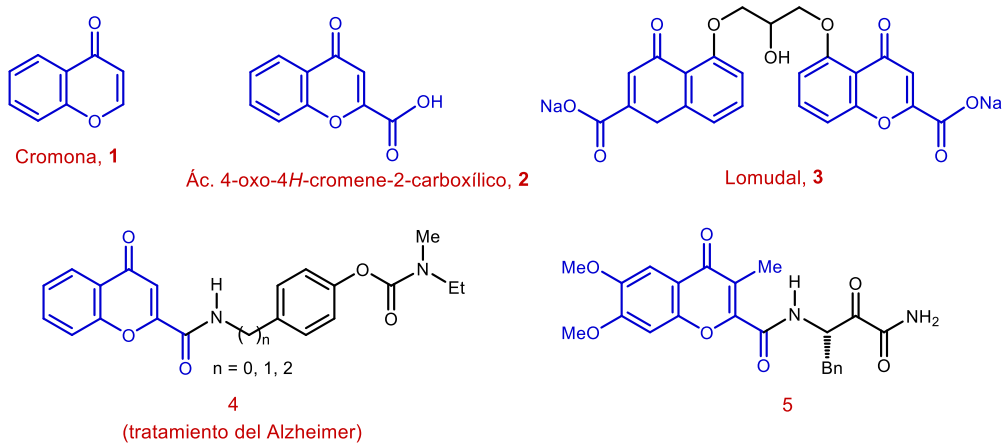


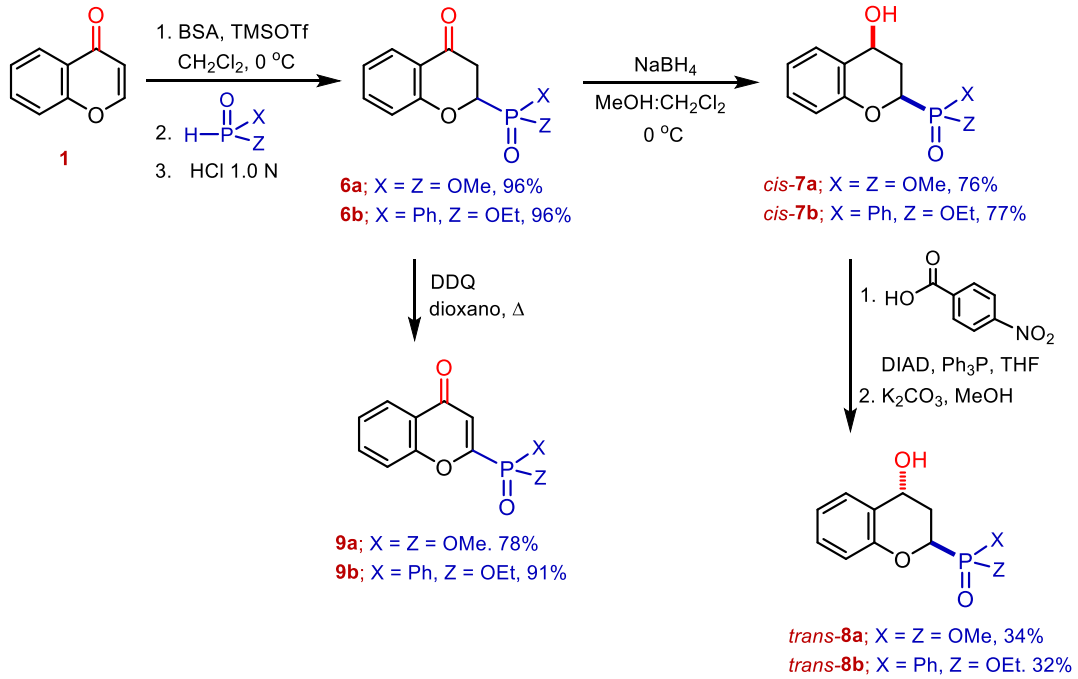
Figura 1. Aplicación de la cromona **1** y del ácido 4-oxo-4*H*-cromene-2-carboxílico **2** en la síntesis de compuestos con propiedades biológicas.

Como se ha observado que la cromona **1** y el ácido 4-oxo-4*H*-cromene-2-carboxílico **2** son estructuras con alto potencial en el desarrollo de nuevas moléculas bioactivas, y conociendo que el grupo fosfónico y fosfínico son unos de los bioisósteros más importantes del grupo caboxílico,[7] aquí se describe la primer síntesis del *cis*- y *trans*-(4-hidroxicroman-2-il)fosfonatos **7a** y **8a**, así como del *cis*- y *trans*-(4-hidroxicroman-2-il)fosfinatos **7b** y **8b** y de los (4-oxo-4*H*-cromen-2-il)fosfonato y fosfinato **9a** y **9b**. El método se basa en una reacción de adición 1,4 de fosfito de

dimetilo o fenilfosfinato de etilo a la cromona,[8] seguido de la reducción diastereoselectiva con $NaBH_4$ y una reacción de Mitsunobu para la inversión de la configuración del carbono del hidroxilo, así como la oxidación del (4-oxocroman-2-il) **6a** y **6b**.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la síntesis del *cis*- y *trans*-4-hidroxifosfonatos de dietilo **7a**, **8a**; inicialmente, la cromona **1** se hizo reaccionar con fosfito de dimetilo, *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) y triflato de trimetilsililo (TMSOTf) en CH_2Cl_2 a 0 °C,[8] obteniendo el (4-oxocroman-2-il)fosfonato de dimetilo **6a** con un rendimiento del 96%, el cual al hacerse reaccionar con $NaBH_4$ en una mezcla de MeOH:CH_2Cl_2 a 0 °C, proporcionó el *cis*-(4-hidroxicroman-2-il)fosfonato de dimetilo **7a** como único diastereoisómero y con un rendimiento del 76%. Adicionalmente, la reacción del *cis*-(4-hidroxicroman-2-il)fosfonato de dimetilo **7a** bajo condiciones de Mitsunobu[9] con ácido *p*-nitrobenzoico, azodicarboxilato de di-*iso*-propilo (DIAD) y trifenilfosfina en THF a temperatura ambiente, seguido del tratamiento con K_2CO_3 en MeOH, generó el *trans*-(4-hidroxicroman-2-il)fosfonato de dimetilo **8a** con un rendimiento del 34%. Bajo condiciones idénticas de reacción de la cromona **1** con fenilfosfinato de etilo, seguido de la reducción generó el *cis*-4-hidroxifosfinato **7b** con un rendimiento del 77%, el cual por inversión de la configuración proporcionó el *trans*-4-hidroxifosfinato de etilo **8b** con un rendimiento del 32%. Por otra parte, la reacción de oxidación del (4-oxocroman-2-il)fosfonato **6a** y (4-oxocroman-2-il)fosfinato **6b** con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) en dioxano a reflujo, proporcionó el (4-oxo-4*H*-cromen-2-il)fosfonato de dimetilo **9a** con un rendimiento del 78% y el (4-oxo-4*H*-cromen-2-il)fosfinato de etilo **9b** con un rendimiento del 91% (Esquema 1).



Esquema 1.

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló un método eficiente y práctico para la síntesis del *cis*- y *trans*-(4-hidroxicroman-2-il)fosfonato de dimetilo **7a** y **8a** así como del *cis*- y *trans*-(4-hidroxicroman-2-il)fosfinato de etilo **7b** y **8b** a través de la adición 1,4 de fosfito de dimetilo o fenilfosfinato de etilo a la cromona **1**, seguido de la reducción diastereoselectiva, los cuales mediante la reacción de Mitsunobu y la posterior saponificación, se obtuvo el *trans*-(4-hidroxicroman-2-il)fosfonato de dimetilo **8a** y *trans*-(4-hidroxicroman-2-il)fosfinato de etilo **8b**. También se logró la conversión del (4-oxocroman-2-il)fosfonato de dimetilo **6a** y (4-oxocroman-2-il)fosfinato de etilo **6b** al (4-oxo-4*H*-cromen-2-il)fosfonato de dimetilo **9a** y (4-oxo-4*H*-cromen-2-il)fosfinato de etilo **9b**. Todos los compuestos obtenidos en este trabajo presentan un alto potencial químico y farmacológico.

4. REFERENCIAS

1. Middleton, E.; Kandaswami, C. and Theoharides, T. C. *Pharmacol Rev.* **2000**, *52*, 673–751.
2. Nowakowska, Z. *Eur J Med Chem.* **2007**, *42*, 125–137; (b) Ferrali, M.; Donati, D.; Bambagioni, S.; Fontani, M.; Giorgi, G.; Pietrangelo, A. *Bioorg Med Chem.* **2001**, *9*, 3041–3047; (c) Burda, S.; Oleszek, W. *J Agric Food Chem*. **2001**, *49*, 2774–2779.
3. González-González, O.; Leal, E.; Martín-Martínez, M.; Bautista, L.; Ballesteros, M. P.; Torrado, J. J.; Serrano, D. R. *Pharmaceutics* **2023**, *15*, 1609–1620.
4. Shoup, T. M.; Griciuc, A.; Normandin, M. D.; Quinti, L.; Walsh, L. V.; Dhaynaut, M.; Moon, S.-H.; Guehl, N. J.; Brugarolas, P.; Elmaleh, D. R.; Fakhri, G. E.; Tanzi, R. E. *J. Alzheimer's Disease* **2021**, *80*, 775–786
5. Nesi, G.; Chen, Q.; Sestito, S.; Digiacomo, M.; Yang, X.; Wang, S.; Pi, R.; Rapposelli, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *141*, 232–239
6. Kim, S. H.; Lee, Y. H.; Jung, S. Y.; Kim, H. J.; Jin, C.; Lee, Y. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1721–1728.
7. (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. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 310–341; (d) Ordoñez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6369–6412. (e) Ordoñez, M.; Rojas-Cabrera, H.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 17–49.
8. La metodología se basa en nuestros recientes resultados, ver: Argüello-Velasco, R. O.; Morales-Solís, J. C.; Muñoz-Vidales, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Romero-Estudillo, I.; Ordoñez, M. *Amino Acids* **2022**, *54*, 299–310.
9. (a) Zheng, H.; Zhao, C.; Fang, B.; Jing, P.; Yang, J.; Xie, X.; She, X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5656-5673; (b) Wang, G.; Ella-Menye, J. R.; St. Martin, M.; Yang, H.; Williams, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4203–4206.

Síntesis de ftalimidas e isoindolín-1-onas y la evaluación preliminar de sus propiedades fluorescentes.

Alejandro Eliud Ríos-Ramírez; Melchor Solis-Santos; Mario Ordóñez*

Centro de Investigaciones Químicas–IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, 62209, Cuernavaca, Morelos, México.
alejandro.riosram@uaem.edu.mx; palacios@uaem.mx*.

Palabras clave: *ftalimidas, isoindolin-1-onas, fluorescencia.*

1. INTRODUCCIÓN.

Las ftalimidas forman parte de un grupo de compuestos heterocíclicos formados a partir de la fusión de un anillo aromático con una succinimida, en donde tanto el nitrógeno, así como el anillo aromático, pueden estar sustituidos. Sus derivados tienen un uso potencial como fármacos, permitiendo que sean utilizados en tratamientos para la lepra y para el VIH,[1] antiproliferativos,[2] en tratamientos de artritis psoriásica,[3] y antipalúdicos,[4] entre otras.

Por otro lado, las isoindolin-1-onas están constituidas por la fusión de un anillo aromático con una γ-lactama y de la misma forma que las ftalimidas, tanto el nitrógeno, así como la posición bencílica y el anillo aromático pueden estar sustituidos. Sus derivados han generado un considerable interés, ya que son responsables de distintas propiedades biológicas, tales como inhibidores de la síntesis del ADN,[5] antimicrobianos,[6] anticancerígenos,[7] y antifúngicos,[8] entre otras.

Otra de las características importantes de las isoindolin-1-onas y las ftalimidas, son sus propiedades fluorescentes, un tipo de fotoluminiscencia característico de sustancias llamadas fluoróforos. Estas sustancias son capaces de absorber energía, y posteriormente parte de esa energía se emite en forma de luz a una longitud de onda diferente.[9]

En su gran mayoría, los compuestos con propiedades fluorescentes presentan un sistema electrónico π, además de un grupo electroatractor y un grupo electrodonador que permiten el desplazamiento de la densidad electrónica presente en el sistema. Debido al sistema aromático y a los grupos cromóforos y auxocromos presentes en la estructura de las isoindolin-1-onas y las ftalimidas, son compuestos que logran tener propiedades fluorecentes interesantes.

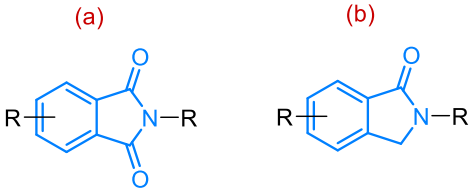
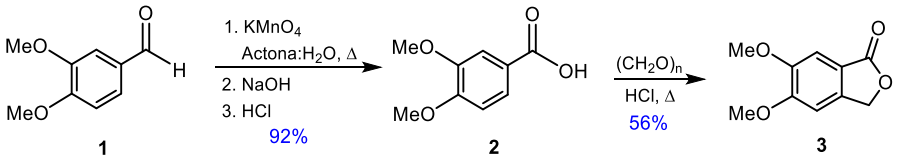


Figura 1. Estructura general de la ftalimida (a) y de la isoindolin-1-ona (b).

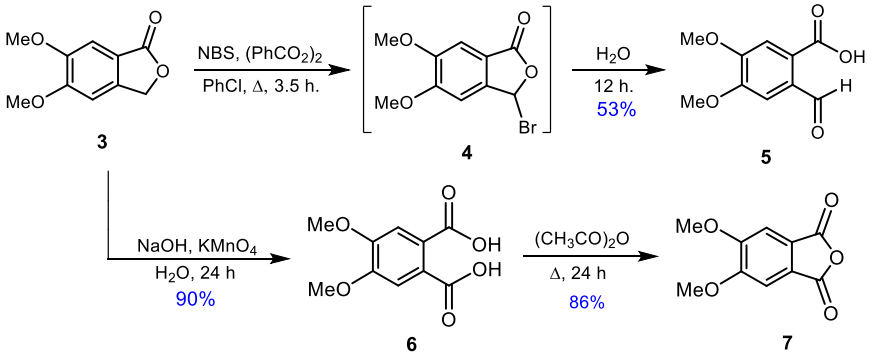
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Para la síntesis del ácido 4,5-dimetoxi-2-formilbenzoico **5**, inicialmente el 3,4-dimetoxibenzaldehído **1** se hizo reaccionar con $KMnO_4$, NaOH y HCl en una mezcla de acetona:agua, obteniendo así el ácido 3,4-dimetoxibenzoico **2** con un rendimiento del 92%. Posteriormente este se hizo reaccionar con paraformaldehído y HCl a reflujo para la síntesis de la benzolactona **3** con un rendimiento del 56% (Esquema 1).



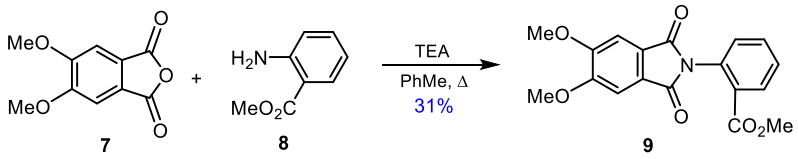
Esquema 1. Síntesis de la benzolactona **3**.

Una vez obtenida la benzolactona **3**, esta se hizo reaccionar con *N*-bromosuccinimida y peróxido de benzoilo en clorobenceno, proporcionando la bromolactona **4**, la cual al tratarse con agua, generó el ácido 4,5-dimetoxi-2-formilbenzoico **5** con un rendimiento del 53%. Por otro lado, la benzolactona **3** se hizo reaccionar con una disolución de NaOH, seguido de la oxidación con $KMnO_4$, obteniendo el ácido 4,5-dimetoxiftálico **6** con un rendimiento del 90%, el cual al hacerse reaccionar con anhídrido acético, generó así el anhídrido 4,5-dimetoxiftálico **7** con un rendimiento del 86% (Esquema 2).



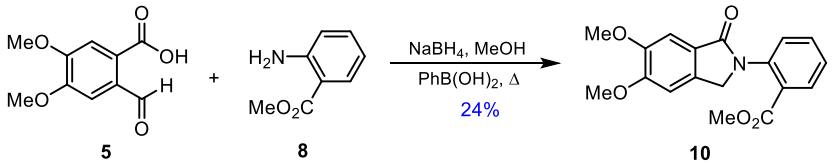
Esquema 2. Síntesis del ácido 4,5-dimetoxiformilbenzoico **5** y del anhídrido 4,5-dimetoxiftálico **7.**

Por otra parte, la reacción del anhídrido 4,5-dimetoxiftálico **7** con antranilato de metilo **8** y trietilamina en tolueno, proporcionó la ftalimida *N*-sustituidas **9** con un rendimiento del 31% (Esquema 3).



Esquema 3. Sintesis de la ftalimida *N*-sustituida **9**.

Después de haber logrado la obtención del ácido 4,5-dimetoxi-2-formilbenzoico **5**, este se hizo reaccionar con antranilato de metilo **8**, $NaBH_4$ y cantidades catalíticas de $PhB(OH)_2$ (10%) en metanol a reflujo durante 24 horas, obteniendo la isoindolin-1-ona *N*-sustituida **10** con un rendimiento del 24% (Esquema 4)**.**



Esquema 4. Síntesis de la isoindolin-1-ona *N*-sustituida **10**.

Espectros de absorción y emisión.

El espectro de absorción de la ftalimida **9** muestra una banda definida entre 250 y 330 nm, mientras que el espectro de emisión muestra una banda entre 490 y 530 nm, por lo que presentan un

desplazamiento de Stokes muy grande. Además, en comparación con otras ftalimidas en la literatura que no tienen grupos electrodonadores la intensidad de fluorescencia es notoria.

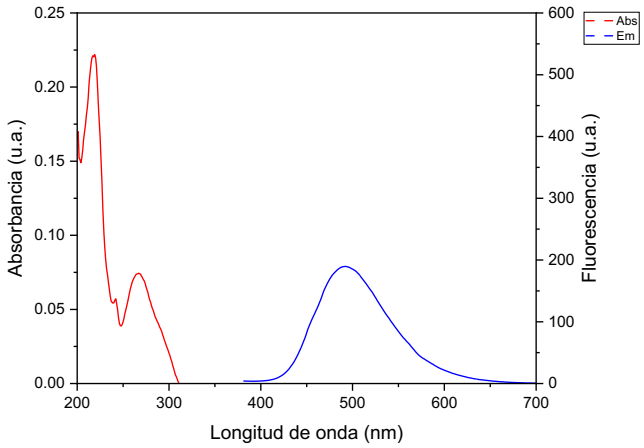


Figura 2. Espectro de absorción y emisión de la ftalimida **9** en MeOH a $1x10^{-5}$ M.

3. CONCLUSIONES

Se ha desarrollado un método práctico para la síntesis de la ftalimida **9** y la isoindolin-1-ona **10** a través de procesos simples con los que se obtuvieron rendimientos de regulares a buenos, los cuales permitieron la evaluación preliminar de las propiedades fluorescentes de la ftalimida **9** mediante sus propiedades de absorción y emisión.

4. REFERENCIAS

1. Wu, J. J.; Huang, D. B.; Pang, K. R.; Hsu, S.; Tyring, S. K. *British J. Dermatology*, **2005**, *153*, 254–273.
2. Sierra-Rivera, C. A.; Kashif, M.; Vázquez-Jiménez, L. K.; Zugasti-Cruz, A.; Juárez-Saldivar, A.; Paz-González, A. D.; Rivera, G. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, **2021**, *24*, 1–18.
3. Schafer, P. *Biochem. Pharmacol.*, **2012**, *83*, 1583–1590.
4. González, M. A.; Clark, J.; Connelly, M.; Rivas, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014,** *24*, 5234–5237
5. Moon, E.-Y.; OH, J.-M.; KIM, Y.-H.; Ryoo, I.-J.; Yoo, I.-D. *Biol. Pharm. Bull.* **2009**, *32*, 1689–1694.
6. Narmani, A.; Teponno, R. B.; Helaly, S. E.; Arzanlou, M., Stadler, M. *Fitoterapia*, **2019**, 104390.
7. Li, W.; Zhou, W.; Kim, E.-J.; Shim, S. H.; Kang, H. K.; Kim, Y. H. *Food Chemistry*, **2015,** *170*, 336–342.
8. Li, E.; Jiang, L.; Guo, L.; Zhang, H.; Che, Y. *Bioorg. Med. Chem*, **2008,** *16*, 7894–7899.
9. Solís-Santos, M.; Ordóñez, M.; Ochoa-Terán, A.; Morales-Cueto, R.; Labastida-Galván, V. *J. Photochemistry Photobiology A: Chemistry*, **2021**, *413*, 113185.

Síntesis de nuevos complejos metalicos de cu (ii) y zn (ii) derivados de ligantes bencensulfonilo y cinamoil-piperazin ditiocarbamatos y su evaluación biologica.

Denisse Benavides Segura [a] ; Reyna Reyes-Martínez [a]; Karla Fabiola Chacón-Vargas [a] ; Alejandro Alberto Camacho-Dávila [a]; José Carlos Espinoza-Hicks [a]

[a] Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito Universitario S/N, Campus UACH II, Chihuahua, Chihuahua, CP.31125, México.
p311433@uach.mx

Palabras clave: *ditiocarbamatos, antibacterianos, complejos metálicos.*

1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas la resistencia a los fármacos se ha convertido en una gran amenaza a la salud pública y un problema de relevancia global por su gran aumento, esto implica que el área farmacéutica y química tengan como compromiso prioritario el diseño, síntesis y desarrollo de nuevos principios activos para lograr contrarrestar la resistencia hacia los medicamentos convencionales y probar la eficacia de tratamientos alternativos[1].

En México la tasa de resistencia a los antibióticos es más alta que en otros países desarrollados e incluso que la observada en países de Latinoamérica, esta resistencia a los antimicrobianos específicamente en cepas de *Escherichia coli* es una preocupación creciente en el país debido a la resistencia específica a: ampicilina; cotrimoxazol y ciprofloxacina[2]. Los compuestos de ditiocarbamato poseen ciertas características biológicas por lo que se han examinado como una alternativa de los antibióticos habituales para limitar la propagación de la resistencia a los antimicrobianos. Esto ha despertado un reciente interés en la investigación de los diferentes derivados de ditiocarbamato. Estos compuestos tienen gran afinidad sobre los metales de transición con un amplio rango de estados de oxidación para formar compuestos de coordinación[3]. En este trabajo se sintetizaron nuevos derivados de ditiocarbamato (DTC) cuyos centros metálicos son Cu(II) y Zn(II). Utilizando como ligantes orgánicos al ácido cinámico y cloruro de bencensulfonilo cuya actividad biológica ya es conocida.

Los derivados cinamoil-piperacin-ditiocarbamatos y bencensulfonil-piperacin-ditiocarbamatos, así como los complejos correspondientes de Cu(II) y Zn(II) fueron evaluados en cepas de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus.* Cabe mencionar que estas especies bacterianas están catalogadas por la Organización Mundial de la Salud como patógenos prioritarios por su elevada resistencia antimicrobiana[4].

2. RESULTADOS Y DISCUSION

Se obtuvieron dos series de compuestos, la primera partiendo de los compuestos derivados de cloruro de bencensulfonilo (**1a-h)** para obtener los complejos metálicos de Cu(II) **7 a-h** y los complejos metálicos de Zn (II) **8 a-h** como se observa en la Figura 1, por otra parte, se obtuvieron los complejos metálicos de Cu(II) y Zn(II) **16 a-b** y **17 a-b** respectivamente, mediante la serie 2 que se observa en la Figura 2.

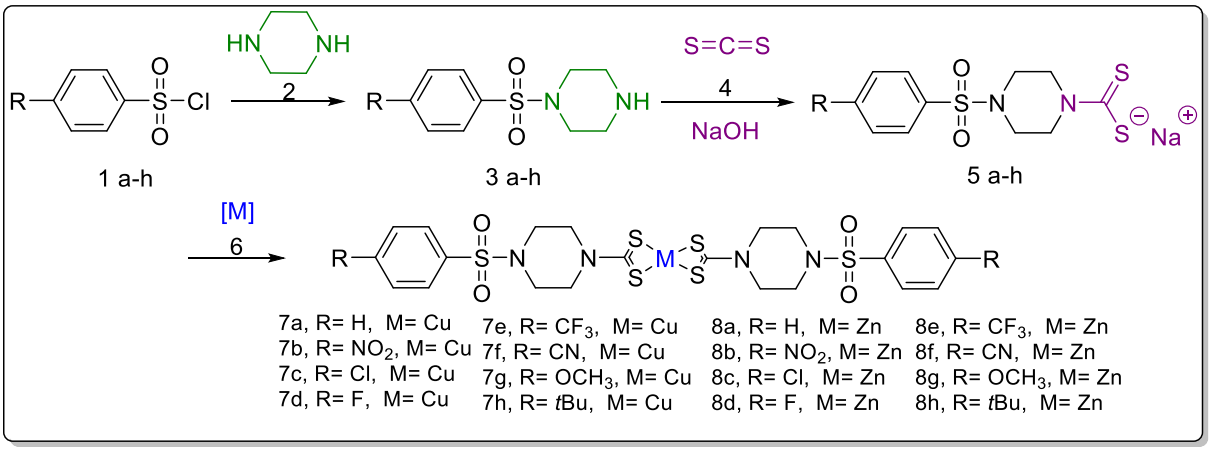


Figura 1. Esquema de síntesis de los compuestos metálicos de Cu(II) **7 a-h** y Zn(II) **8 a-h**.

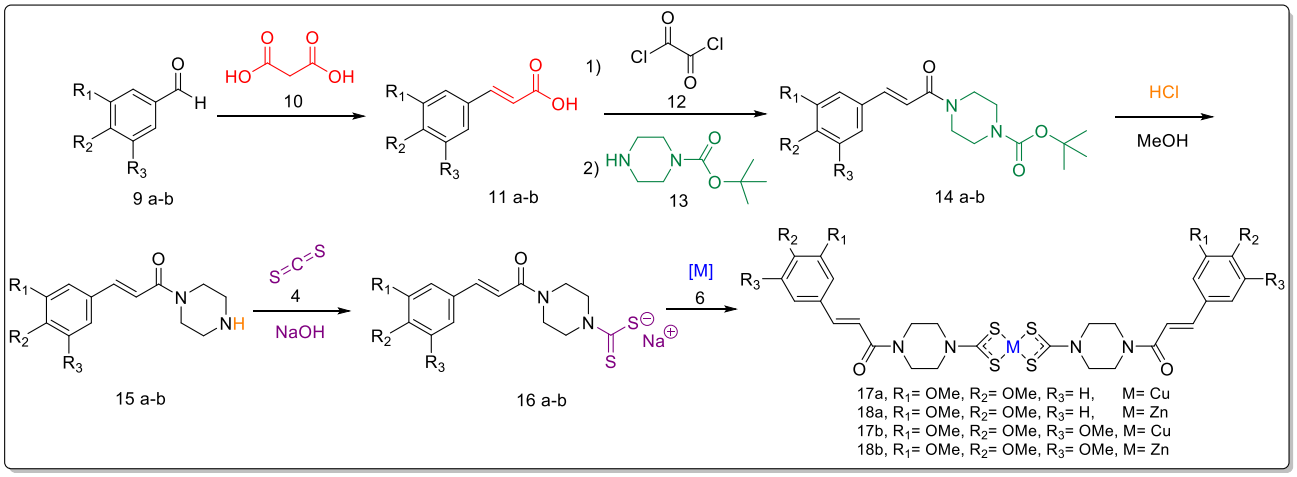


Figura 2. Esquema de síntesis de los compuestos metálicos de Cu(II) **17 a-b** y Zn(II) **18 a-b**.

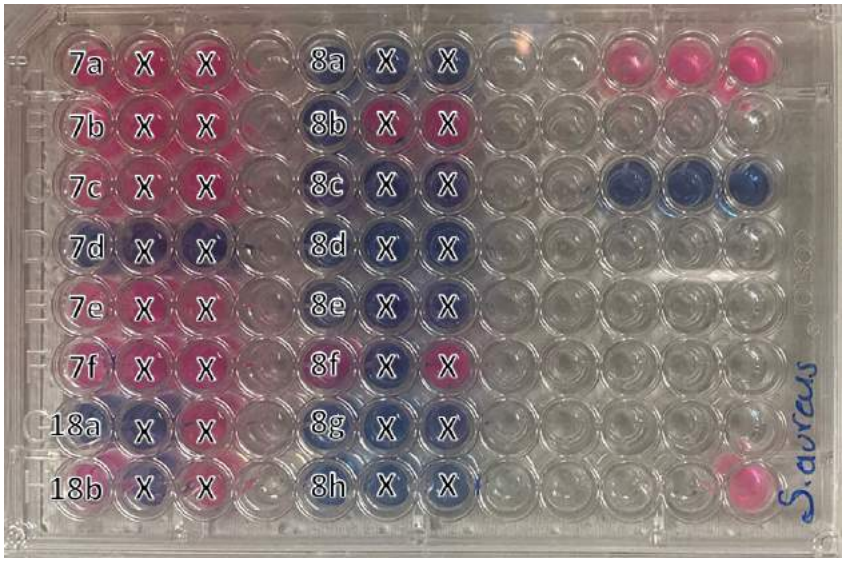


Figura 3. Imagen de microplaca para la evaluación antibacteriana de la cepa de *S.aureus*.

Los complejos de ambas series, así como sus sales de ditiocarbamato fueron evaluadas contra las cepas bacterianas de *E. coli* y *S. aureus* por el método de oxidación de resazurina en microplaca (figura 3), de los cuales los compuestos: **7d, 8a, 8c-e, 8g** y **8h** mostraron una inhibición positiva únicamente contra la sepa de *S. aureus*, a una concentración de 100 ppm.

A partir de esto se puede observar que los complejos de Zinc mostraron una mejor actividad sobre los complejos de cobre.

El que solo hayan hecho efecto contra la cepa de *S. aureus*, puede atribuírsele al tipo de pared de la bacteria. Por otro lado, los complejos derivados de ácido cinámico de la serie 2 no presentaron inhibición antibacteriana a la concentración de 100 ppm.

3. CONCLUSIONES

Se realizó la síntesis de compuestos derivados de ligantes cinamoli-piperazin-ditiocarbamatos y ligantes de bencen-sulfonil-piperazin-ditiocarbamatos, así como la síntesis de los nuevos complejos de Zn(II) y Cu(II), los cuales fueron analizados por la técnica espectroscópica de RMN de ^{1}H y ^{13}C, así como IR.

Todos los compuestos preparados fueron evaluados contra *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* para determinar su potencial actividad. La evaluación mostró que únicamente los compuestos: **7d, 8a, 8c-e, 8g** y **8h** presentaron una inhibición positiva contra la cepa de *S. aureus* a 100 ppm.

4. REFERENCIAS

1. Garza-González, E.; Morfín-Otero, R.; Mendoza-Olazarán, S.; Bocanegra-Ibarias, P.; Flores-Treviño, S.; Rodríguez-Noriega, E.; … & Camacho-Ortiz. *PLOS ONE.* **2019**, 14 (3).
2. Molina-López, J.; Aparicio-Ozores, G.; Ribas-Aparicio, R. M.; Gavilanes-Parra, S.; Chávez-Berrocal, M. E.; Hernández-Castro, R.; Manjarrez-Hernández, H. Á. *Journal of Infection in Developing Countries.* **2011**, 5 (12).
3. Ramos-Espinosa, Á.; Valdés, H.; Ramírez-Apan, M. T.; Hernández-Ortega, S.; Aguilar-Castillo, B. A.; Reyes-Martínez, R.; Germán-Acacio, J. M.; Morales-Morales. *Inorganica Chimica Acta.* **2017**, 466, 584–590.
4. Organización Mundial de la Salud. **2016**. https://apps.who.int/iris/handle/10665/255204

Preparación de bases de Schiff a partir del 2,3,3-trimetil-6-oxociclohexa-1,4-dien-1-carbaldehído

Eva E. Soto-Guzmán, Armando Talavera-Alemán, Laura Hernández-Padilla, Mario A. Gómez-Hurtado, Gabriela Rodríguez-García, Rosa E. del Río

Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo; norma.del.rio@umich.mx

Palabras clave: *base de Schiff, aminas, Piqueria triflora, monoterpenos*

1. INTRODUCCIÓN

Las plantas generan una gran diversidad de productos naturales con alto potencial bioactivo y una gran diversidad estructural; debido a ello, sirven como precursores o prototipos para la generación de nuevos compuestos o derivados, con diferentes estructuras y frecuentemente con un gran número de centros estereogénicos, lo cual es desafiante en síntesis orgánica. Esto ha llevado a los químicos a explorar la química de diversos productos naturales para generar bibliotecas de nuevos derivados.[1] Las bases de Schiff son uno de los compuestos orgánicos más utilizados, ya sea como pigmentos, colorantes, catalizadores, intermediarios en síntesis orgánica, así como estabilizadores de polímeros.[2] También, este tipo de compuesto suelen presentar una amplia gama de actividades biológicas, como: antifúngica, antibacterial, antimalaria, antiproliferativa, anti-inflamatoria, antiviral y propiedades antipiréticas; siendo crítica la presencia del grupo imino o azometino en dichas actividades biológicas.[3,4] Las bases de Schiff son formadas al reaccionar una amina primaria con un aldehído o una cetona bajo condiciones específicas, estructuralmente son un análogo con nitrógeno de un aldehído o de una cetona, en el cual el grupo carbonilo ha sido reemplazado por una imina o un grupo azometino.[5] Actualmente, las principales vías para obtener fármacos son la extracción de fuentes naturales, la síntesis química y la biotecnología. Aunque la mayoría de los medicamentos son obtenidos por síntesis química, muchos precursores proceden de la naturaleza. Las plantas del género *Piqueria* son ampliamente utilizadas para el tratamiento de diversas enfermedades y se ha descrito la presencia de aldehídos, cetonas y alcoholes con importancia biológica en ellas.[6] En el presente trabajo se llevó a cabo la obtención de dos bases de Schiff a partir del 2,3,3-trimetil-6-oxociclohexa-1,4-dien-1-carbaldehído (**3**) obtenido de la especie vegetal *Piqueria triflora*.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El extracto hexánico de las partes aéreas de *Piqueria triflora* se fraccionó mediante cromatografía en columna, de la cual se obtuvieron mezclas que presentaban mayoritariamente aldehídos. La purificación de esta mezcla presentó dificultad, por lo cual se decidió obtener una base de Schiff para aislar un derivado del producto natural y favorecer su separación e identificación. Una fracción enriquecida se hizo reaccionar con *p*-metoxianilina en metanol. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna, obteniéndose en la polaridad 9:1 de Hexanos/AcOEt 11 mg de una mezcla de dos compuestos mayoritarios, los cuales se purificaron mediante recromatografía en columna empleando gel de sílice impregnada con $AgNO_3$ y una mezcla de Hexanos/AcOEt polaridad 4:1 como eluente.

El primer compuesto se obtuvo en forma de miel amarilla, y su análisis de RMN de ^{1}H (**Figura 1**) mostró las siguientes señales, en 8.75 ppm una señal simple del H-10 base de la imina. En 7.20 y 6.94 ppm se observaron dos señales dobles que integraron para dos hidrógenos cada una, con una constante de acoplamiento de J = 8.7 Hz, lo que indicó la presencia de un anillo de benceno *p*-disustituido correspondiente a una de las iminas. En 6.89 y 6.76 ppm se encontraron las dos

señales dobles con *J* = 8.6 Hz correspondientes a la otra imina. En 6.29 y 6.19 ppm se visualizaron dos señales dobles con una *J* = 10.2 Hz de los H vinílicos H-3 y H-4, respectivamente. Se observaron dos señales simples intensas en 3.84 y 3.82 ppm que integraron para tres hidrógenos cada una, correspondientes a los metoxilos de las iminas. En 2.37 ppm se apreció otra señal simple que integró para tres hidrógenos, característica de un metilo vinílico. Y por último, en 1.54 ppm hay un desplazamiento de una señal simple que integró para seis hidrógenos indicando la presencia de dos metilos traslapados. Estos datos, los de ^{13}C, los experimentos bidimensionales y la cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masa permitió proponer que la estructura corresponde al monoterpeno difuncionalizado **1**.

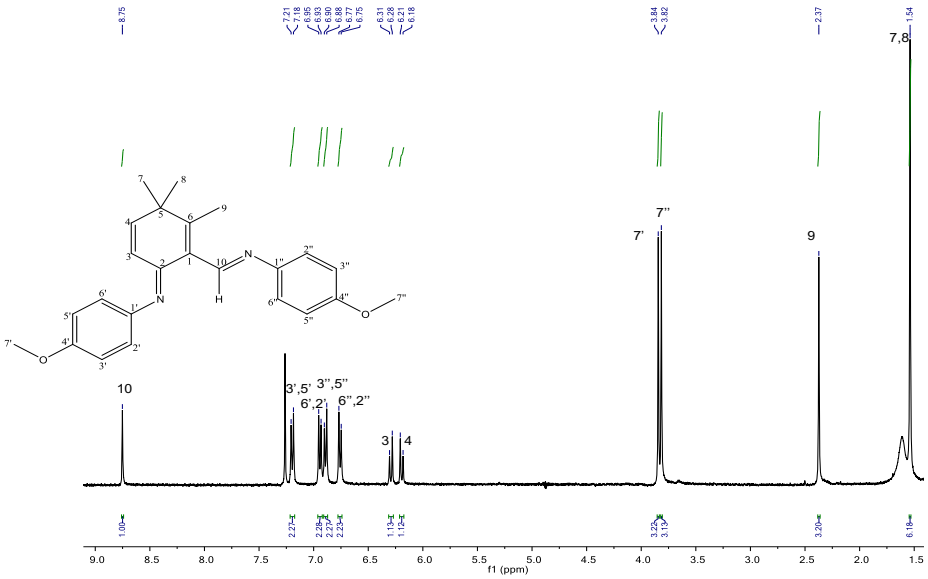


Figura 1. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en $CDCl_3$ de N-(4-metoxifenil)-2-(-(4-metoxifenilimino)metil)-3,4,4-trimetilciclohexa-2,5-dien-1-imina (**1**).

El espectro de RMN de ^1H del segundo derivado mostró patrones similares a los del compuesto descrito anteriormente (**Figura 2**). En 10.49 ppm se apreció una señal simple del H-10 correspondiente a un aldehído. En 6.90 y 6.76 ppm se observaron dos señales dobles que integraron para dos hidrógenos cada una, con una constante de acoplamiento de *J* = 8.8 Hz, lo que indicó la presencia de un anillo de benceno *p*-disustituido correspondiente a la imina. En 6.32 y 6.15 ppm se visualizaron dos señales dobles con una *J* = 10.2 Hz de los H vinílicos H-3 y H-4, respectivamente. Se observó una señal simple intensa en 3.82 ppm que integra para tres hidrógenos correspondiente al metoxilo de la imina. En 2.50 ppm se apreció otra señal simple que integró para tres hidrógenos, característica de un metilo vinílico. Y por último, en 1.38 ppm hay un desplazamiento de una señal simple que integró para seis hidrógenos por la presencia de dos metilos traslapados. De acuerdo con estos datos, se propone la estructura del compuesto **2** que presenta el mismo esqueleto que **1** y en el cual el aldehído se encuentra libre. Al realizar un estudio en la literatura no se han encontrado datos sobre este compuesto por lo que se trataría de una estructura nueva.

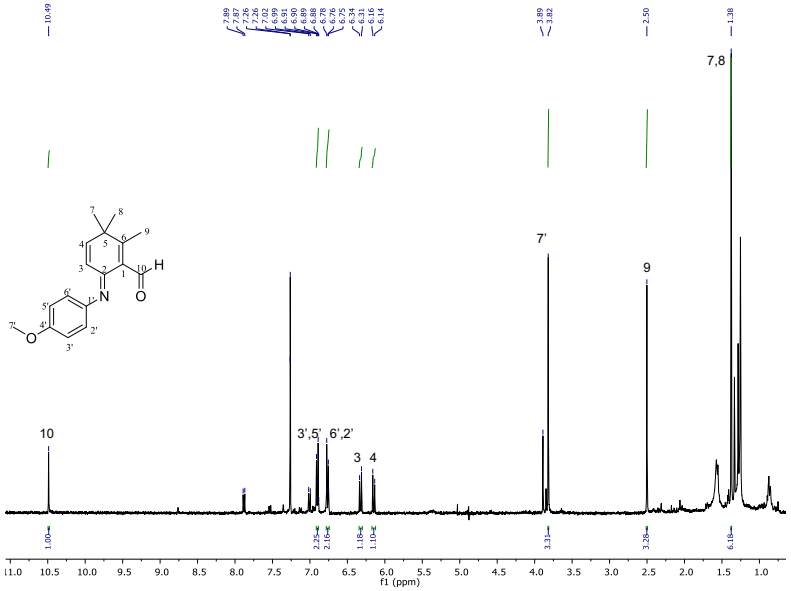


Figura 2. Espectro de RMN de ^{1}H a 400 MHz en $CDCl_3$ de 6-((4-metoxifenil)imino)-2,3,3-trimetilciclohexa,4-dien-1-carbaldehido (**2**).

El análisis de los datos obtenidos para los dos compuestos **1** y **2**, permitió proponer que el producto natural precursor de dichos derivados corresponde al 2,3,3-trimetil-6-oxociclohexa-1,4-dien-1-carbaldehído (**3**), que comprende un esqueleto de isoferulol oxidado a la cetona correspondiente, el cual ha sido reportado mediante síntesis total[7] y no se han encontrado reportes para su aislamiento de fuentes naturales. Sin embargo, debido a la baja cantidad que se aísla de los derivados no fue posible obtener el producto natural sin modificaciones.

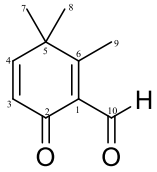


Figura 3. Estructura química del 2,3,3-trimetil-6-oxociclohexa-1,4-dien-1-carbaldehído (**3**).

3. CONCLUSIONES

La obtención de los compuestos N-(4-metoxifenil)-2-(-(4-metoxifenilimino)metil)-3,4,4-trimetilciclohexa-2,5-dien-1-imina (**1**) y 6-((4-metoxifenil)imino)-2,3,3-trimetilciclohexa,4-dien-1-carbaldehido (**2**) a través de la reacción de *p*-metoxianilina con mezclas de aldehídos del extracto hexánico de *P. triflora* permitió la identificación del producto natural 2,3,3-trimetil-6-oxociclohexa-1,4-dien-1-carbaldehído (**3**).

4. REFERENCIAS

1. Ezzat, S. M.; Jeevanandam, J.; Egbuna, C.; Shashank Kumar, S.; Ifemeje, J. C. *Phytochemistry: An in-silico and in-vitro Update*. Springer Nature, Singapore, **2019**, p. 5.
2. Dhar; D. N.; Taploo, C. L. *J. Sci. Ind. Res.* **1982**, *41*, 501.
3. Przybylski, P.; Huczynski, A.; Pyta, K.; Brzezinski, B.; Bartl, F. *Current Organic Chemistry*. **2009**, *13*, 124–148.
4. Bringmann, G.; Dreyer, M.; Faber, J. H.; Dalsgaard, P. W.; Staerk, D.; Jaroszewski, J. W. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 743–748.
5. da Silva, C. M.; da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; de Resende; M. A., Cleide V. B.; Martins, C. V. B.; de Fátima, A. *Journal of Advanced Research.* **2011**, *2*, 1-8.
6. Cruz-Reyes, A.; Chavarin, C.; Campos, M. P.; Taboada, J.; Jiménez, M. (1989). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. **1989**, *84*, 35-40.
7. Anhalt, K..; Sprung, I.; Schulze, K. *Monatshefte für Chemie.* **2003**, *134*, 1593-1606.

Obtención de diterpenos con capacidad antiproliferativa a partir de productos naturales aislados de salvias mexicanas

Anuar Enrique Hernández-Pérez, Baldomero Esquivel-Rodríguez, Celia Bustos-Brito, Leovigildo Quijano.

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito exterior, Ciudad universitaria, CDMX, México.

Palabras clave: *Diterpeno, abietano, salvia, antiproliferativo*

1. INTRODUCCIÓN

Salvia (tribu Menthae) es el género más diverso de la familia Lamiaceae con 980 especies distribuidas alrededor del mundo.[1] México es catalogado como una de las áreas de mayor diversidad del género en el mundo con aproximadamente 300 especies, de las cuales un porcentaje importante (85 – 88%) son endémicas.[2]

Los principales metabolitos secundarios de las especies de *Salvia* son los terpenoides y los flavonoides.[3] Entre los terpenoides, los diterpenos son el grupo más grande clasificado, el cual se divide en subgrupos como los abietanos, clerodanos, pimaranos y labdanos. De la misma forma, los abietanos y abietanos reordenados comprenden el grupo más grande de diterpenoides conocido para el género *Salvia*.[4] Se sabe que los abietanos de las especies de *Salvia* poseen diversas actividades biológicas, como propiedades antibacterianas, antiprotozoarias, antioxidantes, antiinflamatorias, antitumorales o antihipertensivas.[4-6] Asimismo, los icetexanos (una subclase de abietanos), ha mostrado actividades antimicrobianas, insecticidas, antiparasitarias y anticancerígenas.[7-8]

Por otro lado, aunado a la más reciente emergencia sanitaria el cáncer sigue siendo la principal causa de muerte en todo el mundo: en 2020 se atribuyeron cerca de 10 millones de muertes a esta enfermedad; siendo las más comunes, en cuanto a casos nuevos, los de mama, pulmón, colorrectal, próstata, piel y gástrico. Para el número de muertes los tipos con mayor contribución son los de pulmón, colorrectal, hepático, gástrico y de mama.[9] Ante esta problemática y considerando la calidad actual de vida es necesario crear terapias las cuales permitan dar seguimiento al tratamiento tras el diagnóstico de la enfermedad. Es por ello por lo que el área de los productos naturales ha tomado una gran relevancia en el diseño de los mismo, ya que a finales del año 2019 se realizó un análisis estadístico en el cual se observó que de las 185 moléculas aprobadas para el cáncer 120 son productos naturales o derivados de ellos.[10] Aunado a esto, se tiene como precedente que entre los años 2017-2022, de las 110 moléculas que presentaron una actividad antiproliferativa mayor en comparación con el control el 16% son abietanos.[11]

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como resultado del trabajo se han obtenido de sus fuentes naturales (*S. candicans* y *S. ballotiflora*) los diterpenos de interés (anastomosina **(I)**, conacytona **(II)** e icetexona **(III)**) mediante los procesos experimentales propios de la investigación fitoquímica. Con los productos aislados y tomando como punto de partida los grupos funcionales presentes en cada compuesto se plantearon y comenzaron a realizar transformaciones químicas utilizando los protocolos más adecuados. Asimismo, se realizó la determinación de los mapas de potencial electrostático para determinar la distribución de densidad electrónica en las moléculas de partida.

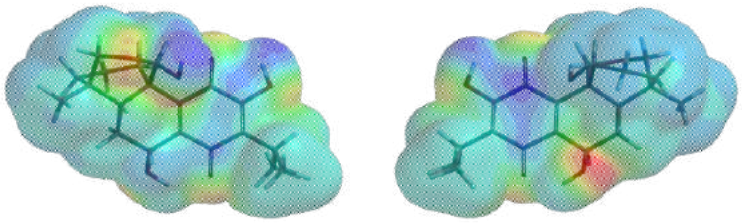


Figura 1. Mapa de potencial electrostático de la conacytona.

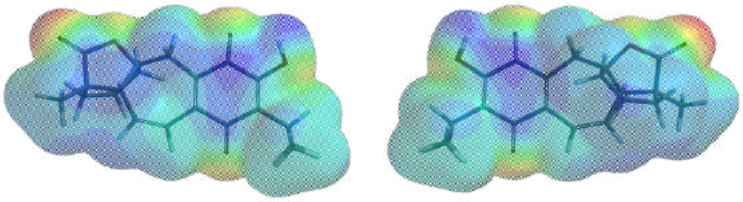


Figura 2. Mapa de potencial electrostático de la icetexona.

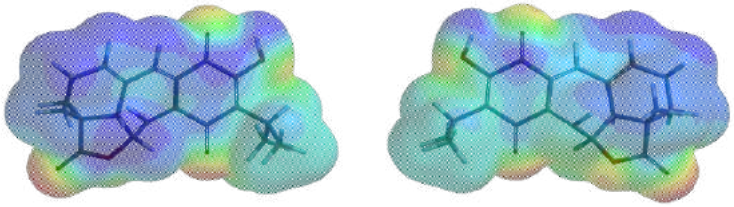


Figura 3. Mapa de potencial electrostático de la anstomosina.

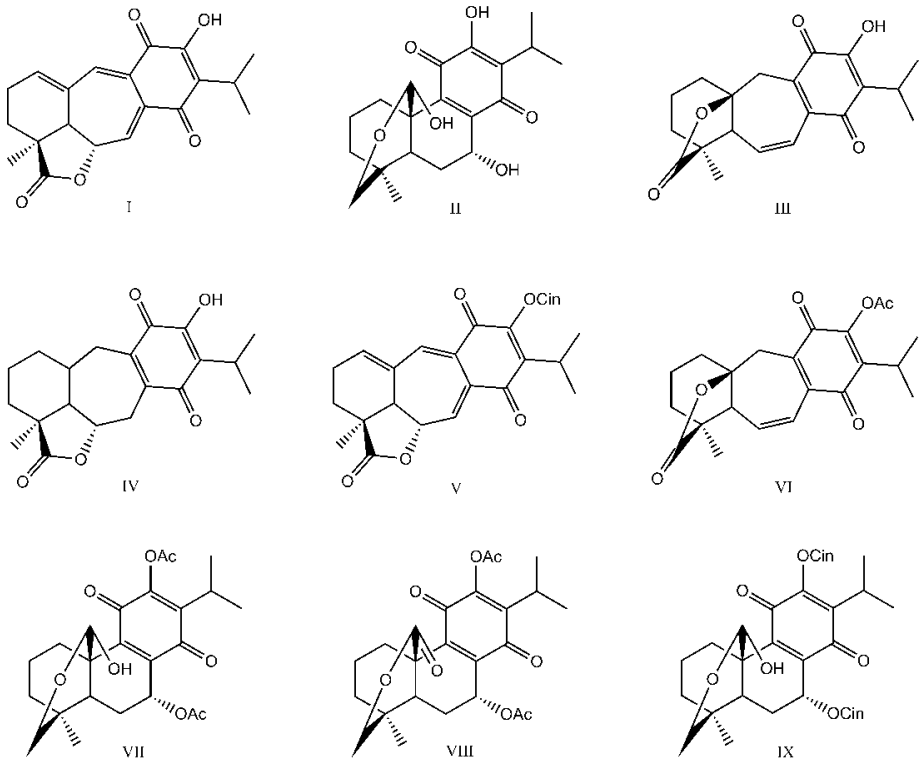


Figura 4. Diterpenos y derivados semisintéticos aislados.

Al realizar un análisis estructural, con ayuda de los mapas de potencial electrostático, se puede notar que la reactividad de los diterpenos recae en el alcohol vinílico del anillo C correspondiente al sistema quinoideo, la presencia de dicho sistema hace que la reactividad de dicho alcohol sea menor debido a la formación de un ciclo de 5 miembros mediante el enlace de hidrogeno entre el alcohol y el grupo carbonilo de la quinona. Para el caso particular de la conacytona se tienen como sitios activos el alcohol antes mencionado, el alcohol presente en el anillo B y el hemiacetal del anillo A.

Tabla 1. Screening primario de los compuestos aislados.

Compuesto	% de inhibición						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
I	100	100	100	100	100	100	100
II	6.2	12.3	36.0	7.0	7.1	18.2	12.6
III	50.8	20.2	50.8	66.0	71.8	57.4	46.7
IV	8.8	4.7	84.0	14.5	31.0	16.7	10.7
VI	100	100	100	100	93.5	100	100
VII	100	96.4	72.2	96.2	52.3	87.9	90.0
VIII	100	51.4	76.6	70.2	70.7	73.5	71.4

Para el análisis de la reactividad en cuanto a la evaluación de su actividad biológica se tiene que para la anastomosina el dieno presente en el anillo B tiene gran relevancia ya que el producto de hidrogenación muestra una actividad ínfima en comparación del compuesto de partida. En la conacytona se puede observar que la actividad de partida es nula en comparación con cualquiera de sus derivados, lo cual indica que la presencia del grupo hidroxilo es relevante para la no reactividad de la molécula.

3. CONCLUSIONES

- Se aislaron los diterpenos I, II y III, así como 6 derivados de ellos (IV- IX) a los cuales se les realizó la evaluación de su actividad biológica (actividad antiproliferativa).
- Al analizar los mapas de potencial electrostático se observa que los sitios reactivos de las moléculas son los alcoholes (secundarios y vinílicos según sea el caso) y el hemiacetal para el caso de la conacytona.
- Para la anastomosina: la presencia del dieno en el anillo B es de relevancia en cuanto a su actividad biológica dado que el derivado de hidrogenación presenta porcentajes de inhibición mínimos en comparación con el compuesto de partida.
- En la conacytona: la presencia de los grupos hidroxilo es de importancia para la no reactividad de la molécula debido a que los derivados aislados presentan una actividad superior al producto de partida.

4. REFERENCIAS

1. Bisio, A., Pedrelli, F., D'Ambola, M., Labanca, F., Schito, A. M., Govaerts, R., De Tommasi, N., & Milella, L. Phytochem Rev **2019**, 18, 665–842
2. Ramamoorthy, T. P., *J. Arnold Arboretum.* **1984**, *65*(1), 135–143.
3. Topçu, G., J. Nat. Prod., **2006**, 69(3), 482–487.
4. Wu, Y.-B., Ni, Z.-Y., Shi, Q.-W., Dong, M., Kiyota, H., Gu, Y.-C., Cong, B., *Chem. Rev.*, **2012**, 112, 5967–6026.
5. Wu, Y.-B., Ni, Z.-Y., Shi, Q.-W., Dong, M., Kiyota, H., Gu, Y.-C., & Cong, B., *Chem. Rev.*, **2012**, 112(11), 5967–6026.
6. O'Neill, E. J., Den Hartogh, D. J., Azizi, K., & Tsiani, E., *Antioxidants*, **2020**, 9(10), 961.
7. El-Lakany, A.M., Abdel-Kader, M.S., Sabri, N.N., Stermitz, F.R., *Planta Med.*, **1995**, 61, 559– 560.
8. Fronza, M., Murillo, R., S´lusarczyk, S., Adams, M., Hamburger, M., Heinzmann, B., Laufer, S., Merfort, I., *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 4876–4881.

9. *Cancer*. (s.f.). World Health Organization (WHO). who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer
10. Newman, D. J., & Cragg, G. M., *J. Nat. Prod.*, **2020**, *83*(3), 770–803.
11. Forzato, C., & Nitti, P., *Plants*, **2022**, *11*(17), 2240.

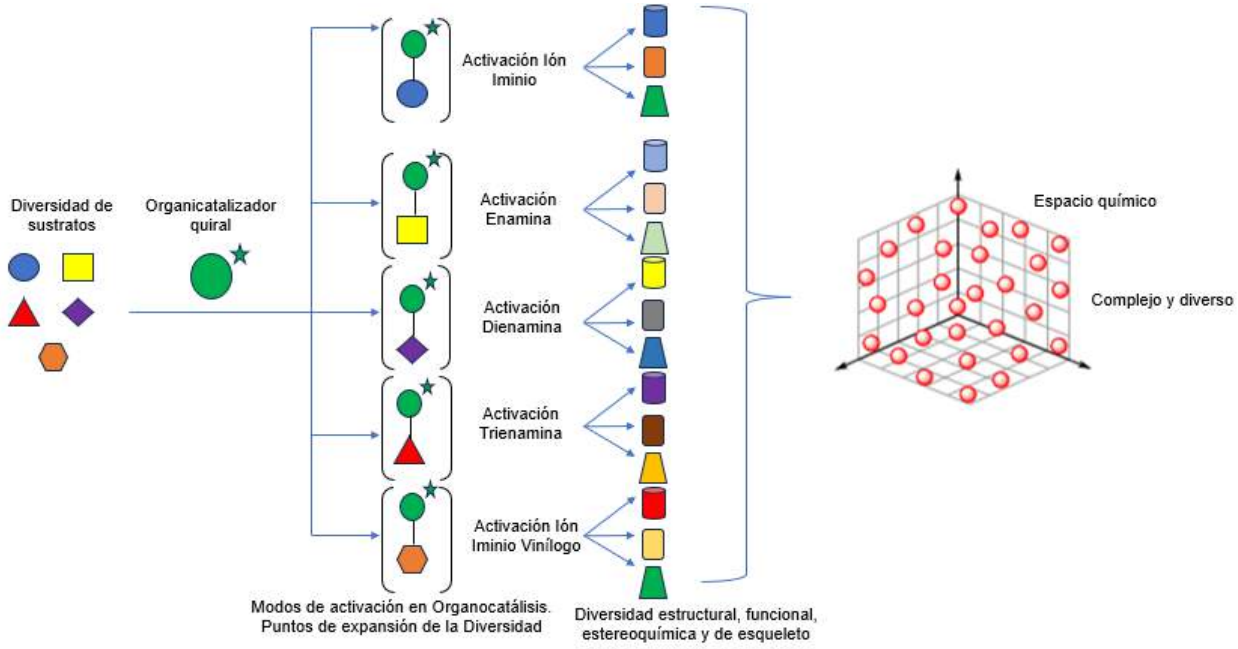
Síntesis y diversificación de tetrahidroquinolinas a través de reacciones organocatalíticas en cascada Povarov/Adición Nucleofílica

Sabino de Jesús García Barajas, David Cruz Cruz, Clarisa Villegas Gómez
Departamento de Química, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato (Noria Alta S/N C.P 36050), Gto. México; sdj.garciabarajas@ugto.mx

Palabras clave: *ApDOS, Povarov, Tetrahidroquinolinas, Estructura privilegiada*

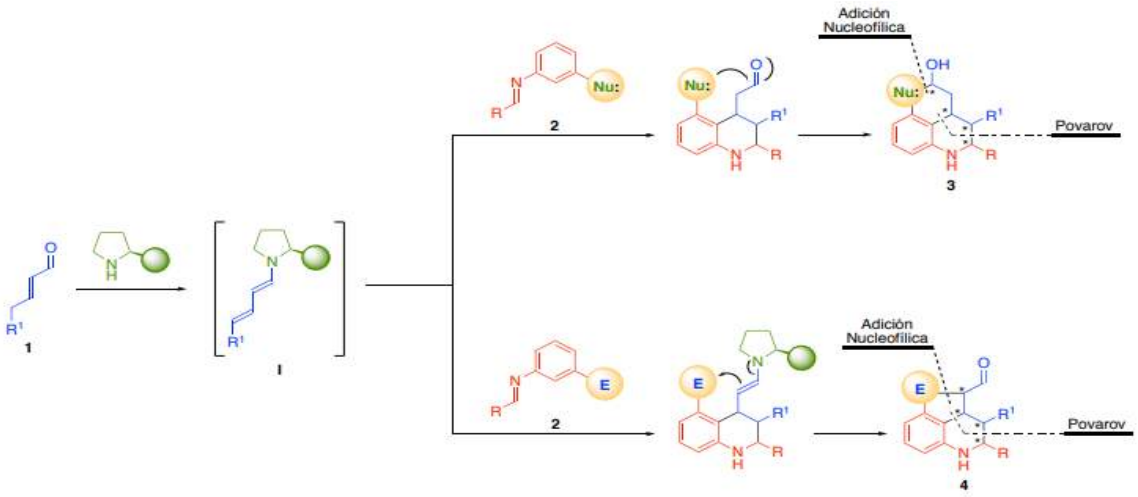
1. INTRODUCCIÓN

La Síntesis Dirigida a la Diversidad y la aminocatálisis, constituyen dos importantes herramientas para acceder a nuevos compuestos de interés. El extraordinario desarrollo de estas dos áreas ha permitido a los químicos poblar nuevas regiones dentro del espacio químico[1]. Como consecuencia, nuevas bibliotecas de estructuras diversas y complejas están disponibles para el desarrollo de nuevos fármacos. En años recientes, se ha conceptualizado el término Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras privilegiadas mediante Aminocatálisis (ApDOS)[2], que muestra el alcance de la aminocatálisis hacia la síntesis y diversificación de estructuras privilegiadas (Figura 1).



Esquema 1. Conceptualización de ApDOS

En el presente proyecto, se plantea el desarrollo de una nueva estrategia organocatalítica en cascada, empleando como estrategia clave la reacción de Povarov, a través del modo de activación dienamina para la síntesis y diversificación de tetrahidroquinolinas quirales (Esquema 1).



Esquema 1. Planteamiento general del proyecto

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó la síntesis de los materiales de partida necesarios para las pruebas de reacción organocatalíticas, los cuales se dividen en derivados de *N*-ariliminas (obtenidos mediante la reacción de anilina con benzaldehído, e isatina) mediante reacciones de condensación y aldehídos insaturados mediante reacciones de Wittig (iluro de fósforo con valeraldehído, hidrocinamaldehído y 2-metilndol-3-carboxaldehído) (Figura 1). Los rendimientos van de moderados a buenos, sin embargo, han dado buenos resultados para las primeras reacciones organocatalíticas.

a) Síntesis de *N*-ariliminas y aldehídos

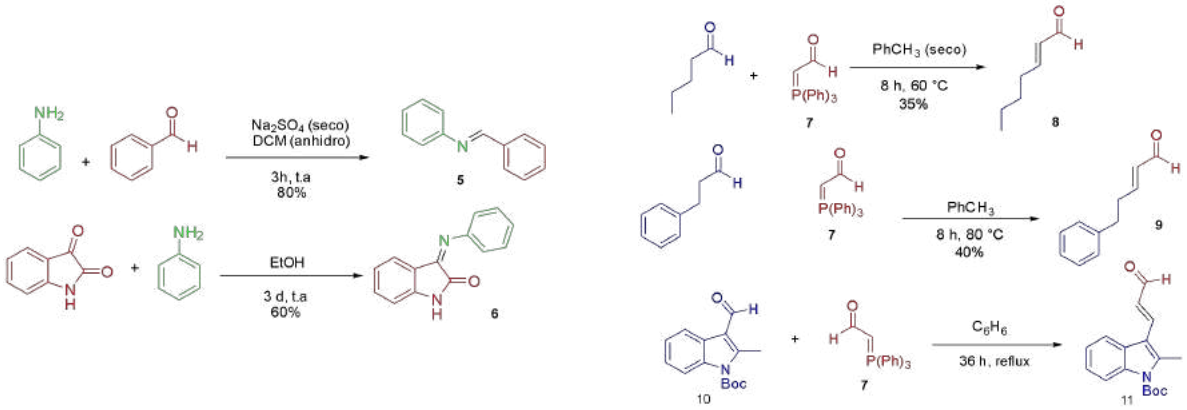


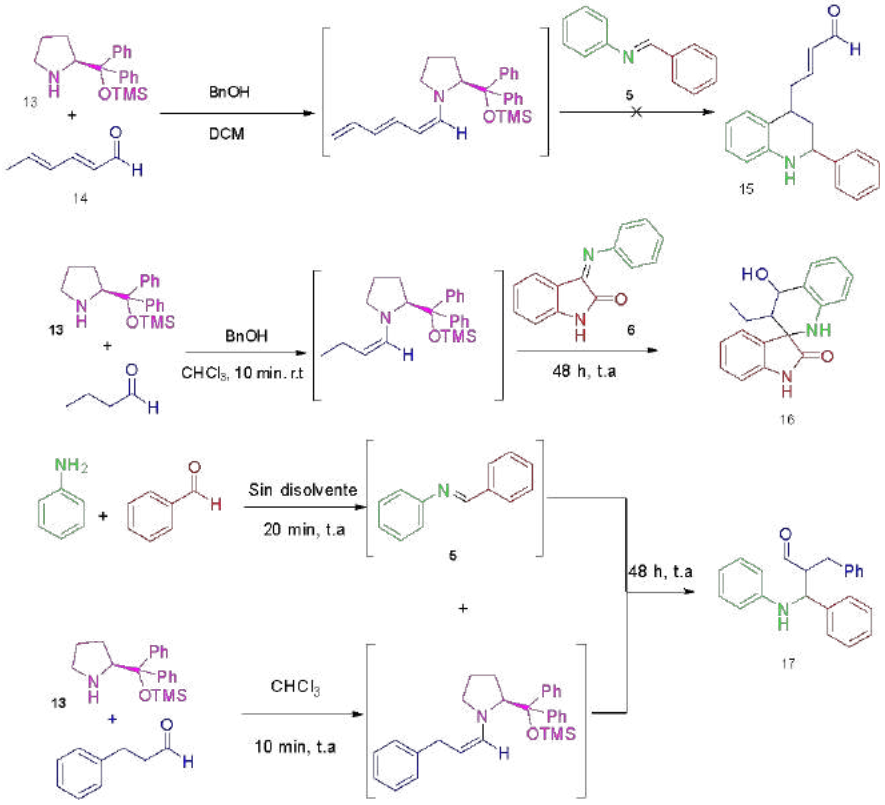
Figura 1. Síntesis de los materiales de partida

b) Reacciones organocatalíticas Povarov

Una vez sintetizados algunos materiales de partida, se realizaron reacciones de Povarov organocatalíticas para la síntesis de tetrahidroquinolinas mediante la activación trienamina (2,4-hexadienal) y enamina (hidrocinamaldehído y butiraldehído) (Esquema 2). La activación aminocatalítica se considera clave durante el proceso de reacción, ya que aumenta la capacidad nucleofílica del sitio reactivo del aldehído en la reacción de Povarov.

Es importante recalcar que la reacción puede optimizarse mediante el uso de ácidos de Lewis o Brönsted, esto debido a que aumentan la capacidad electrofílica de las N-ariliminas, ya que el nitrógeno se protona o coordina al ácido de Lewis, generando una carga positiva.

Es importante mencionar que la reacción de Povarov se ha trabajado utilizando como catalizadores ácidos de Lewis o Brönsted. Por lo tanto, este proyecto aporta una importante novedad, que es la síntesis de tetrahidroquinolinas mediante activación con aminocatálisis, donde la gama de trabajos en este espacio va de escaso a moderado. Es así que se ha seguido explorando el estudio de la aminocatálisis en la síntesis de tetrahidroquinolinas.



Esquema 3. Reacciones Organocatalíticas de Povarov para síntesis de tetrahidroquinolinas

3. CONCLUSIÓN:

La reacción de Povarov mediante el uso de aminocatalizadores quirales se ha presentado como una atractiva y estratégica metodología para la síntesis de tetrahidroquinolinas. Los materiales de partida son accesibles a sintetizar, además de una alta economía atómica. Es importante mencionar que falta mucho espectro por cubrir en el estudio de las reacciones de Povarov, sin embargo, se considera factible darle continuidad al estudio y comenzar con las reacciones organocatalíticas en cascada Povarov/Adición nucleofílica para sintetizar tetrahidroquinolinas más complejas.

4. REFERENCIAS

1. M. E. Welsch, S. A. Snyder and B. R. Stockwell, *Curr. Opin. Chem. Biol*. **2010**, 14, 347-361.
2. T. J. Pawar, H. Jiang, M. A. Vázquez, C. Villegas Gómez, D. Cruz Cruz, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1835-1851.

Síntesis de α-aminofosfonatos asistida por microondas y vórtex y evaluación de su actividad antifúngica *in vitro* frente a *L. prolificans*

Zuleyma Martínez Campos [a], **Brenda Cantú Ramos** [a], Mariana Elizondo Zertuche[b], Efrén Robledo Leal [c], Eugenio Hernández Fernández [a], Susana T. López Cortina [a].

[a]Laboratorio de Química Industrial, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Av. Universidad s/n Cd. Universitaria, San Nicolás de los Garza 66455, Nuevo León, México. susana.lopezcr@uanl.edu.mx
[b]Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Madero y Dr. Aguirre Pequeño, Col. Mitras Centro, Monterrey 64460, Nuevo León, México
[c]Laboratorio de Micología y Fitopatología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Av. Universidad s/n Cd. Universitaria, San Nicolás de los Garza 66455, Nuevo León, México.

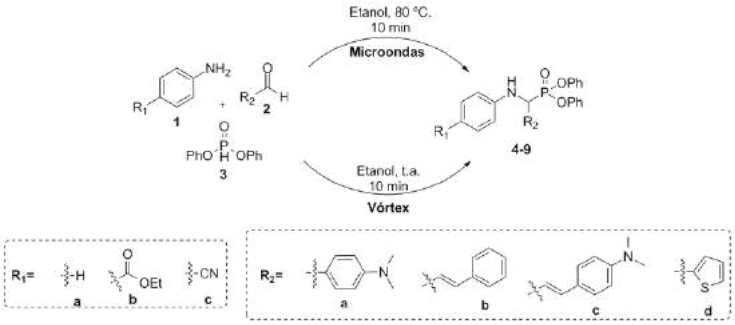
Palabras clave: *α-aminofosfonatos, Lomentospora prolificans, actividad antifúngica*

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas constituyen un problema de salud pública mundial ya que en los últimos años se ha observado un incremento en el número de muertes asociadas a estas enfermedades. Dos de las principales causas de esto son la resistencia que presentan la mayoría de las especies fúngicas a los antibióticos disponibles,[1] y la aparición de nuevos patógenos emergentes.[2] Recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó la primera lista de los 19 patógenos con mayor prioridad para la salud pública, entre los que destaca *Lomentospora prolificans*,[3] un hongo filamentoso patógeno oportunista que puede causar diversas manifestaciones clínicas, capaz de infectar tanto a pecientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos, siendo estos últimos los más susceptibles, causándoles infecciones diseminadas con tasas de mortalidad superiores al 80%.[4]

Los α-aminofosfonatos constituyen una clase importante de compuestos con un amplio espectro farmacológico, incluyendo derivados con actividad antifúngica.[5] Debido a esto, hay un gran interés en su obtención y la metodología más empleada es la reacción de Kabachnik-Fields (KF) entre un aldehído, una amina y una fosfita. Esta reacción se ha reportado por calentamiento convencional y empleando diferentes catalizadores[6] por lo que resultan relevantes nuevas metodologías amigables con el medio ambiente, como lo son las que proceden sin el uso de catalizadores tóxicos, en disolventes que pueden ser reciclados y mediante técnicas de síntesis no convencionales como la irradiación por microondas y vía vórtex, que favorecen tiempos de reacción cortos, mejores rendimientos y la formación de menos subproductos.

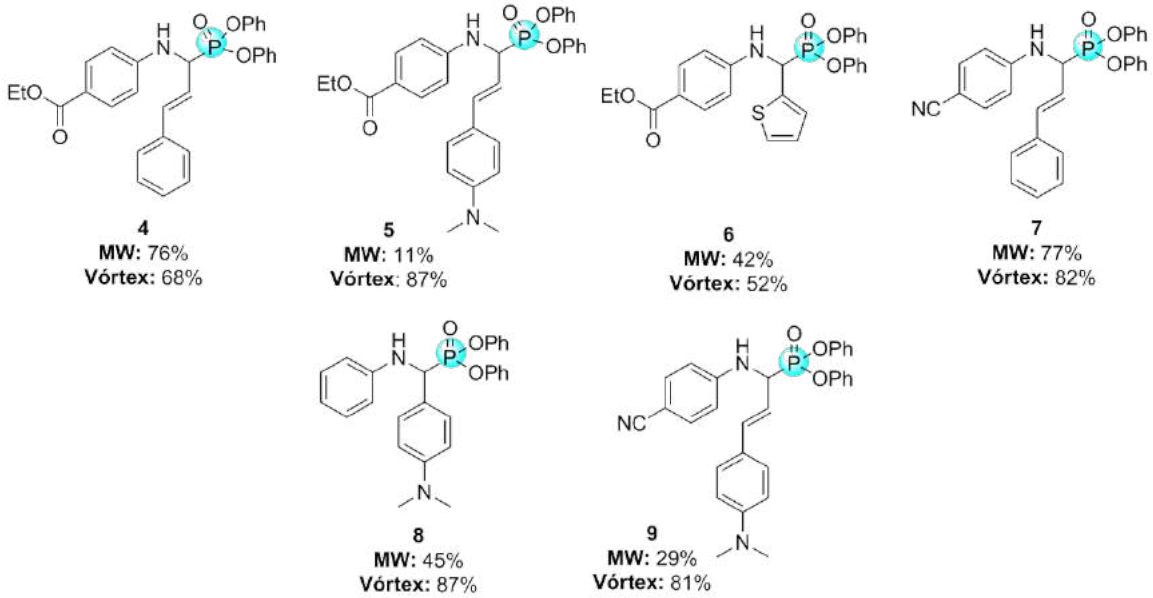
En este trabajo se llevó a cabo la síntesis de seis α-aminofosfonatos (**4**-**9**) mediante la reacción de KF asistida por microondas y vía vórtex con el objetivo de comparar los rendimientos químicos de ambas técnicas de síntesis, utilizando un disolvente reciclable como el etanol (Esquema 1) y además, se determinó la potencial actividad antifúngica *in vitro* de los compuestos frente a *Lomentospora prolificans*, empleando como fármaco de referencia voriconazol (VCR).



Esquema 1. Síntesis de α-aminofosfonatos **4-9** mediante la reacción de KF asistida por microondas y vórtex.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En el Esquema 2, se presentan los rendimientos químicos de los α-aminofosfonatos **4-9** obtenidos mediante la reacción de KF asistida por dos metodologías de síntesis no convencionales: microondas y vórtex. En ambas técnicas de síntesis, los α-aminofosfonatos **4-9** se aislaron mediante filtración y no fue necesario ninguna purificación adicional. El incremento más notable en el rendimiento se observó para los compuestos **5** y **9** mediante agitación por vórtex, con un 76% y 52%, respectivamente. Esto se debe a que el 4-dimetilaminocinamaldehído **2c** resultó ser un compuesto inestable a la temperatura de reacción, lo cual favoreció la formación de subproductos no deseados en calentamiento por microondas, provocando que el rendimiento disminuyera considerablemente. El compuesto **8** presentó un incremento en el rendimiento del 42% mediante agitación por vórtex y esto probablemente se debió a que el producto podría ser inestable a altas temperaturas cuando la reacción se lleva a cabo en microondas. Finalmente, los compuestos **6** y **7**, presentaron un pequeño incremento en el rendimiento, del 10% y 5% respectivamente, mediante agitación por vórtex, mientras que el compuesto **4**, se obtuvo con un mejor rendimiento (diferencia de 8%) mediante la reacción promovida por microondas.



Esquema 2. Rendimientos químicos de los α-aminofosfonatos **4-9** sintetizados mediante irradiación de microondas (MW) y vía vórtex.

En los estudios preliminares de susceptibilidad antifúngica *in vitro* de los compuestos **4**-**9** mediante el método de difusión en disco, se observó que únicamente los compuestos **7** y **8** exhibían halos de inhibición frente a las cepas de prueba, por lo cual, se sometieron a una evaluación más exhaustiva mediante el protocolo M38-A2. En la Tabla 1 se presentan los valores de concentración a la cual los compuestos **7**, **8** y **VRC** presentaron actividad antifúngica *in vitro* frente a 5 cepas de *L. prolificans*. Se puede observar que los compuestos **7** y **8** inhibieron el crecimiento del hongo a una CIM de 900 µg/mL, lo cual indica que son menos activos que el voriconazol, cuya actividad antifúngica frente a *L. prolificans* fue a una CIM de 16 µg/mL.

Tabla 1. Susceptibilidades *in vitro* de cinco cepas de *L. prolificans* frente a los compuestos **7**, **8** y **VRC**

Cepa	CIM100 Rango (µg/mL) **7**	CIM100 Rango (µg/mL) **8**	CIM100 Rango (µg/mL) **VRC**
L. prolificans	900->900	900->900	16->16

En el estudio de citotoxicidad se observó que los compuestos **7** y **8** presentan un 41.85% y 38.72% de viabilidad en células COS-7, respectivamente, mientras que el fármaco de referencia VRC presentó un 68.55% de viabilidad celular (Tabla 2). Esto indica que el compuesto **7** es menos citotóxico que el compuesto **8**; sin embargo, ninguno de los dos es menos citotóxico que VRC.

Tabla 2. Perfil de citotoxicidad de los compuestos **7**, **8** y **VRC**

Citotoxicidad	Compuesto **7**	Compuesto **8**	**VRC**
Viability (%)	41.85 ± 3.13	38.72 ± 1.31	68.55 ± 2.05

3. CONCLUSIONES

Se confirma que la reacción de KF procede adecuadamente formando los α-aminofosfonatos deseados mediante ambas técnicas de síntesis no convencional; sin embargo, cuando las materias primas son inestables a altas temperaturas, la agitación por vórtex a temperatura ambiente es una mejor alternativa ya que favorece mejores rendimientos químicos. La única posible desventaja de la agitación por vórtex podría presentarse en caso de que las materias primas no sean solubles en etanol a temperatura ambiente, ya que esto dificulta que las materias primas reaccionen. En esos casos, la reacción de KF asistida por microondas podría ser una mejor alternativa, ya que a 80 °C se favorece la solubilidad de las materias primas y por ende la homogeneidad de la reacción.
A pesar de que los α-aminofosfonatos **7** y **8** son activos a altas concentraciones, no presentaron un mejor perfil antifúngico que el fármaco de referencia (VRC); sin embargo, son estructuras prometedoras como punto de partida en el diseño y síntesis de futuros derivados con potencial actividad antifúngica.

4. REFERENCIAS

1. Bongomin, F.; Gago, S.; Oladele, R. O.; Denning, D. w. *J. Fungi.* **2017**, *3*, 57-85.
2. Rodriguez-Tudela, J. L.; Berenguer, J.; Guarro, J.; Kantarcioglu, A. S.; Horre, R.; de Hoog, G. S.; Cuenca-Estrella, M. *Med. Mycol.* **2009**, *47*, 359-370
3. World Health Organization. WHO Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action; WHO: Geneva, Switzerland, **2022**. Available online: https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241
4. Elizondo-Zertuche, M.; Montoya, A.M.; Robledo-Leal, E.; Garza-Veloz, I.; Sánchez-Nuñez, A.L.; Ballesteron-Elizondo, R.; González, G.M. *Mycopathologia.* **2017**, *182*, 681–689
5. Cordero-Díaz, A.; Robledo-Leal, E.; Hernández-Fernández, E.; Hernández-Núñez, E.; Elizondo-Zertuche, M.; López-Cortina, S.T. *Molecules.* **2022**, *27*, 3886
6. Manjula, A.; Rao, B.; Neelakantan, P. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2963–2969.

Síntesis *one-pot* de *bis*-heterociclos 2,5-dicetopiperazina/1,2,3-triazol vía la estrategia RMC-I/Post transformación

Rocío Gámez-Montaño,[a] Fidel Rodriguez-Lopez,[b] Edgar Giovanni Rodríguez-García,[a] Bhavna Kaveti,[a]

[a]Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, Col. Noria Alta, 36050, Guanajuato, México. [b]Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Edificio B-1, Cd. Universitaria, 58030, Morelia, México;
*rociogm@ugto.mx

Palabras clave: *Ugi-4CR, 2,5-dicetopiperazina, 1,2,3-triazol, bis-heterociclo, peptidomimético*

1. INTRODUCCIÓN

Las 2,5-dicetopiperazinas (2,5-DKPs) son moléculas privilegiadas, las cuales son los únicos péptidos cíclicos encontrados en la naturaleza.[2] Estas moléculas juegan un papel importante en la química medicinal, donde han mostrado propiedades anti-inflamatorias, antitumorales, ansiolíticas y antivirales.

Los métodos convencionales para la síntesis de 2,5-DKPs involucra la ciclación del éster de un dipéptido, ciclación intermolecular de derivados α-haloacilo de aminoácidos, etc. Estos métodos típicamente utilizan condiciones de reacción que no son amigables con el medio ambiente tales como temperaturas altas y reactivos tóxicos.[3] La estrategia Ugi/Post-Transformación es la alternativa más eficiente para la formación de 2,5-DKPs. Los reportes previos utilizan dipéptidos protegidos como precursores, necesitando posteriores reacciones de desprotección que utilizan condiciones ácidas o básicas drásticas, así como solventes tóxicos.[4] Por otro lado, la estrategia Ugi/aza-Michael evita las reacciones de desprotección, sin embargo, emplea temperaturas de hasta 200 °C.[5] Destaca que la síntesis de 2,5-DKPs con otro heterociclo peptidomimético con una conectividad tipo linked, ha sido poco reportada. Los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos (1,4-DS-1,2,3-Ts) son considerados bioisósteros del enlace *trans*-amida,[6] y las moléculas que los contienen muestran actividad anti-inflamatoria, antituberculosa, y actividad inhibitoria de la proteasa del VIH.[7] The cicloadición alquino-azida catalizada con cobre (CuAAC) es la reacción más relevante para la síntesis de 1,4DS-1,2,3-Ts.[9]

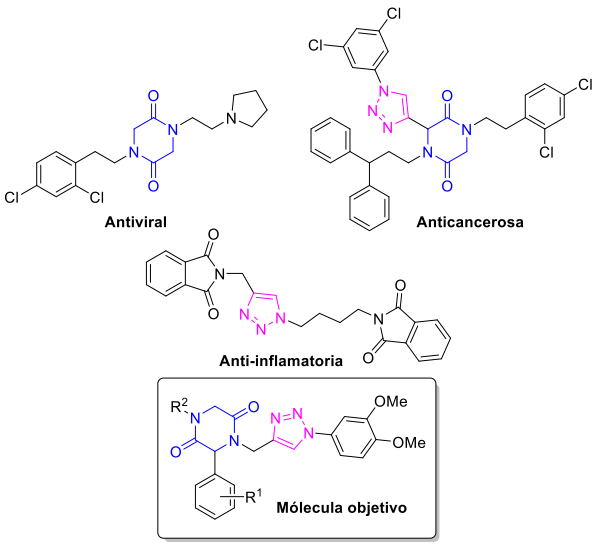
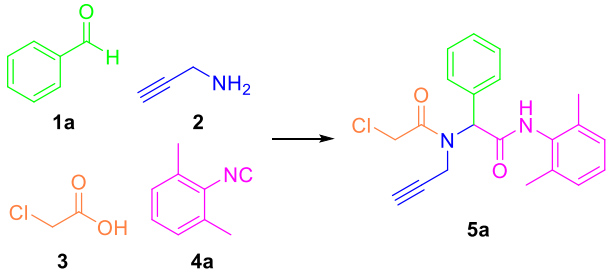


Figura 1. Moléculas bioactivas que contienen los núcleos de 2,5-DKP y/o 1,4-DS-1,2,3-T.

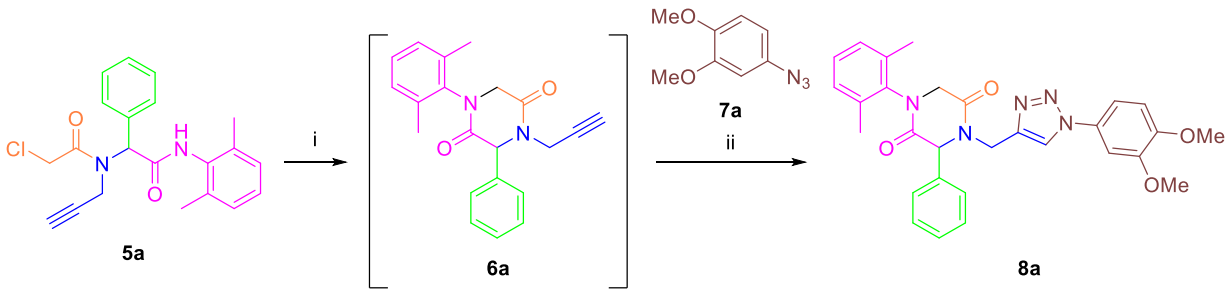
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El presente trabajo comenzó con la optimización de las reacciones de Ugi, lactamización y click. Primeramente, la formación del producto de Ugi **5a** se logró utilizando benzaldehído (**1a**), propargilamina (**2**), ácido cloroacético (**3**) ciclohexil isonitrilo (**4a**) y cloruro de indio III como catalizador, a temperatura ambiente, evaluando el efecto de solventes como metanol, etanol y agua. El experimento con metanol fue el que proporcionó el producto deseado en un mayor rendimiento del 80%, con un tiempo más corto de reacción de 8 h.



Esquema 1. Esquema de reacción para la síntesis de la *bis*-amida **5a**.

Para la reacción de lactamizacion, se probaron etanol y acetonitrilo como disolventes, asi como diversas bases como DIPEA, KOH y $CsCO_3$, obteniendo los mejores resultados en el experimento con etanol y $CsCO_3$, a temperatura ambiente por 5 h, observándose la conversión completa de la *bis*-amida **5a** para dar lugar a la 2,5-DKP **6a**, la cual se utilizó sin una posterior purificación para la reacción de CuAAC. Para esta última etapa, se empleó la 3,4-dimetoxifenilazida (**7**) y se evaluaron diversas sales de cobre II como catalizadores, con ascorbato de sodio como agente reductor, en disolventes como *tert*-butanol y agua. Se obtuvieron los mejores resultados empleando $CuSO_4$ en *tert*-butanol:agua en proporción 1:1, a temperatura ambiente, proporcionando el producto **8a** con un rendimiento del 85%.



Esquema 2. Esquema de síntesis del compuesto **8a** que contiene el núcleo de 2,5-DKP y 1,4-DS-1,2,3-T.

Con las condiciones optimizadas se sintetizó una serie de compuestos **8a-k** donde se evaluó el alcance de la reacción, variando los componentes aldehído e isonitrilo.

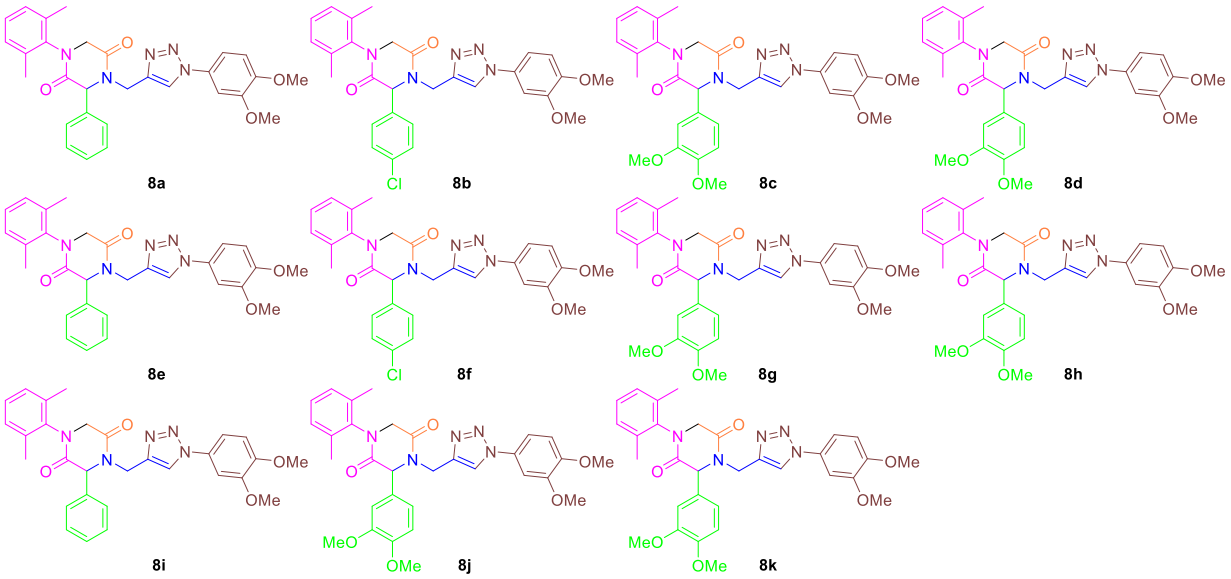


Figura 2. Serie de moléculas sintetizadas mediante la estrategia Ugi/Lactamización/Click.

3. CONCLUSIONES

Se lograron sintetizar las 2,5,-dicetopiperazinas unidas a los 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos mediante la estrategia *one-pot* Ugi-4CR/lactamización/click en condiciones suaves, amigables con el medio ambiente, y a partir de reactivos comercialmente disponibles. Se demuestra la importancia del uso de reactivos ortogonales como parte de una estrategia de síntesis *one-pot* para la obtención de novedosos compuestos peptidomiméticos.

4. REFERENCIAS

1. Horton, D.A.; Bourne, G.T.; Smythe, M.L. *Mol. Diversity*. **2000**, 10, 289–304.
2. Borthwick, A.D. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3641–3716.
3. Rhoden, C.R.; Rivera, D.G.; Kreye, O.; Bauer, A.K.; Westermann, B.; Wessjohann, L.A. *J. Comb. Chem.* 2009, 11, 1078–1082; (b) Habashita, H.; Kokubo, M.; Hamano, S.I.; Hamanaka, N.; Toda, M.; Shibayama, S.; Tada, H.; Sagwa, K.; Fukushima, D.; Maeda, K.; Mitsuya, H., *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4140–4152; (c) Hulme, C.; Cherrier M.P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5295–15229; (d) Cho, S.; Keum, G.; Kang, S.B.; Han, S.Y.; Kim, Y. *Mol. Diversity*. **2003**, 6, 283–286.
4. Santra S.; Andreana, P.R. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5035–5038.
5. Angell, Y.L.; K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1674–1689.
6. Agalave, S.G.; Maujan, S.R.; V.S. Pore, *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2696–2718.
7. Meldal, M.; Tornøe, C.W.; *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2952–3015

Aminocatálisis Asimétrica en la Síntesis y Diversificación de Estructuras Privilegiadas

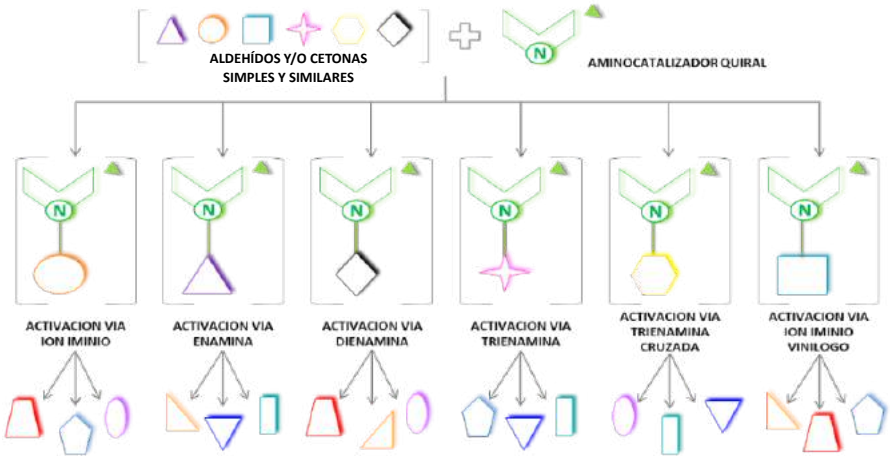
Alberto Medina Ortíz, Clarisa Villegas Gómez, David Cruz Cruz

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

Palabras clave: *Síntesis dirigida a la diversidad, estructuras privilegiadas, organocatálisis.*

1. INTRODUCCIÓN

La Síntesis Dirigida a la Diversidad y la aminocatálisis, constituyen dos importantes herramientas para acceder a nuevos compuestos de interés. El extraordinario desarrollo de estas dos áreas ha permitido a los químicos poblar nuevas regiones dentro del espacio químico. Como consecuencia, nuevas bibliotecas de estructuras diversas están disponibles para el desarrollo de nuevos fármacos. En años recientes, se ha conceptualizado el término Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras privilegiadas mediante Aminocatálisis (ApDOS)[1], resaltando el potencial de ésta hacia la síntesis asimétrica y la diversificación de estructuras privilegiadas, pequeñas moléculas base de arquitecturas naturales complejas que usualmente presentan una actividad biológica importante (Esquema 1).



Esquema 1. Estrategia de síntesis dirigida a la diversificación ApDOS.

El proyecto en curso tiene como objetivo general el desarrollo de nuevas metodologías organocatalíticas en cascada a través de distintos modos de activación en aminocatálisis para la síntesis y diversificación de compuestos policíclicos[2]. Con base en nuestro objetivo y debido a importantes actividades biológicas, las cumarinas fueron electas para el diseño de moléculas en donde incorporen estructuralmente una especie dienófila activada, así como grupos

nucleofílicos capaces de llevar a cabo reacciones en cascada de Diels–Alder/Adición nucleofílica (Figura 1).

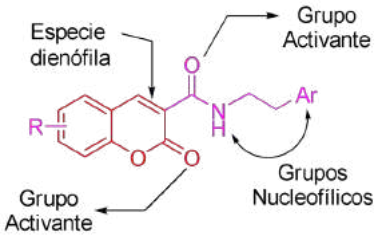
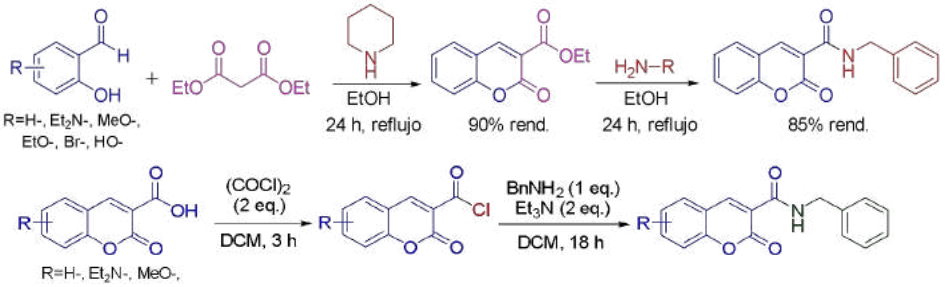


Figura 1. Características estructurales y electrónicas del dienófilo cumarina.

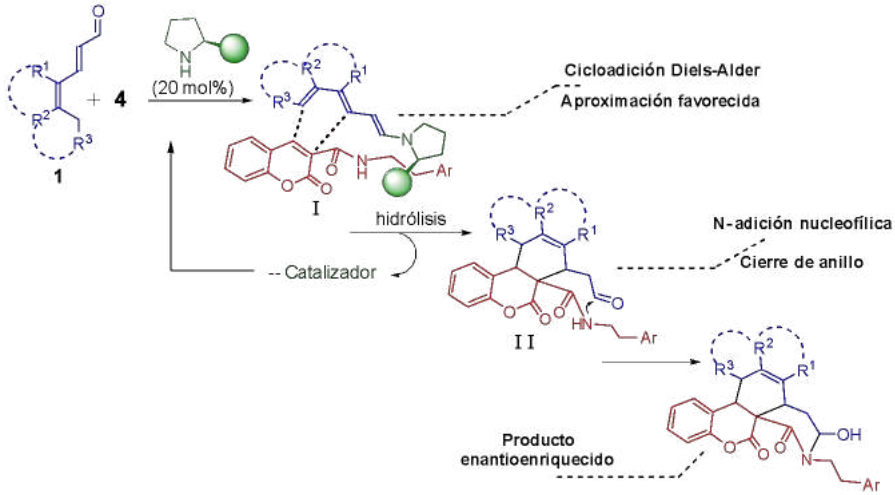
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Inicialmente, se llevó a cabo la síntesis de ciertos materiales de partida, entre ellos, una serie de cumarinas con distintos patrones de sustitución para después transformarlas en sus correspondientes amidas y utilizarlas como dienófilos activados en las reacciones organocatalíticas en cascada a través del modo de activación trienamina (Esquema 2).



Esquema 2. Estrategias sintéticas para la obtención de amidas de cumarina.

Una vez sintetizados los materiales de partida, se llevó a cabo una serie de ensayos para determinar las mejores condiciones de reacción organocatalíticas. La estrategia se compone de reacciones en secuencia (Diels-Alder/ Adición nucleofílica), que permiten a través del modo de activación trienamina, la formación de estructuras ópticamente activas con un sistema de anillos fusionados cumarina-ciclohexeno-piperidona con alto grado de estereocontrol (Esquema 3).



Esquema 3. Metodología general de la reacción organocatalítica en cascada con cumarinas.

Tras haber realizado una cromatografía por columna, el producto que fue aislado de la reacción organocatalítica en cascada se caracterizó mediante experimentos RMN de ^{1}H y ^{13}C, así como análisis bidimensionales corroborando que era el cicloaducto esperado (Figura 2).

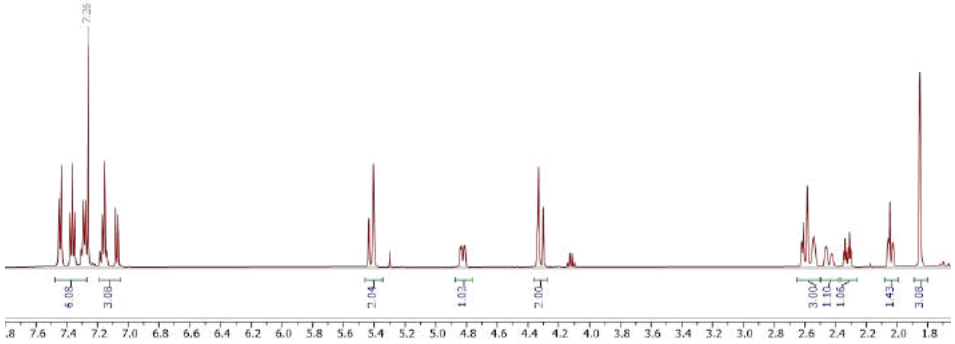


Figura 2. Espectro de RMN de ^{1}H para el cicloaducto de la reacción organocatalítica.

Posteriormente se estudió la estereoselectividad de la reacción organocatalítica por HPLC utilizando una columna quiral, donde a partir de la reacción racémica en $CHCl_3$ fue posible determinar los tiempos de retención para cada enantiómero del cicloaducto (Figura 3-a).). Sin embargo, se demostró que el catalizador de Hayashi-Jorgensen no fue selectivo para la reacción en cascada obteniéndose proporciones enantioméricas equitativas (Figura 3-b). Con el fin de mejorar la estereoselectividad se probó un aminocatalizador de mayor impedimento estérico ($OSiPh_3$), con el cual se obtuvo 76% *ee* (Figura 3-c). Finalmente, utilizando tolueno como disolvente y el aminocatalizador más voluminoso ($OSiPh_3$) fue posible incrementar hasta un 96.5% de exceso enantiomérico (Figura 3-d).

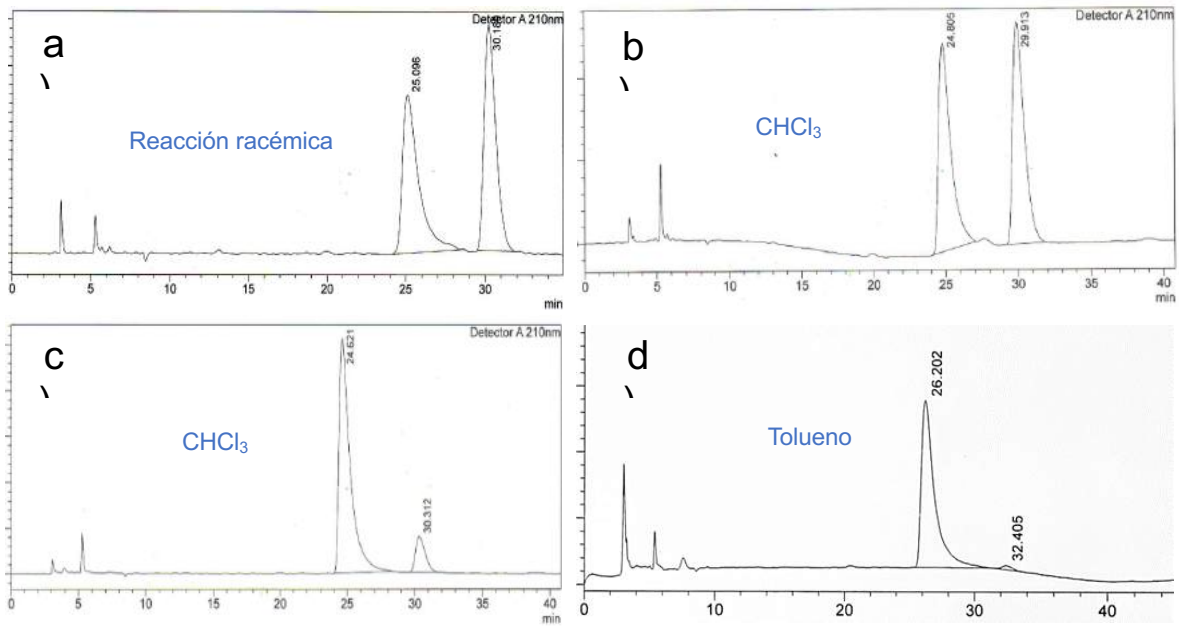


Figura 3. Cromatogramas HPLC con columna quiral. **a)** reacción racémica cat. Hayashi-Jorgensen (OTMS). **b)** reacción cat. (OTMS) en $CHCl_3$. **c)** reacción cat. ($OSiPh_3$) en $CHCl_3$. **d)** reacción cat. ($OSiPh_3$) en tolueno.

3. CONCLUSIONES

En conclusión, ha sido posible la síntesis de cumarinas con distintos patrones de sustitución y se realizaron los primeros ensayos de las reacciones organocatalíticas entre 2,4-dienales y estructuras de cumarina como dienófilos. Estas metodologías de reacciones en cascada aminocatalíticas, 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 biológicamente relevantes del espacio químico.

4. REFERENCIAS

1. Pawar, T. J., Jiang, H., Vázquez-Guevara, M. A., Villegas-Gómez, C., Cruz-Cruz, D. Eur. *J. Org. Chem*. 2018, 16, 1835.
2. Gómez, C. V., Cruz, D. C., Mose, R., Jørgensen, K. A. *Chem. Commun*., 2014, 50, 6035.

Marcaje fluorescente de Fármacos Antinflamatorios no esteroidales

José Salvador Hernández Navarro[1], Javier Abraham Pérez Gallegos[2], José Guadalupe Becerra González[3], Eduardo Peña Cabrera[4].

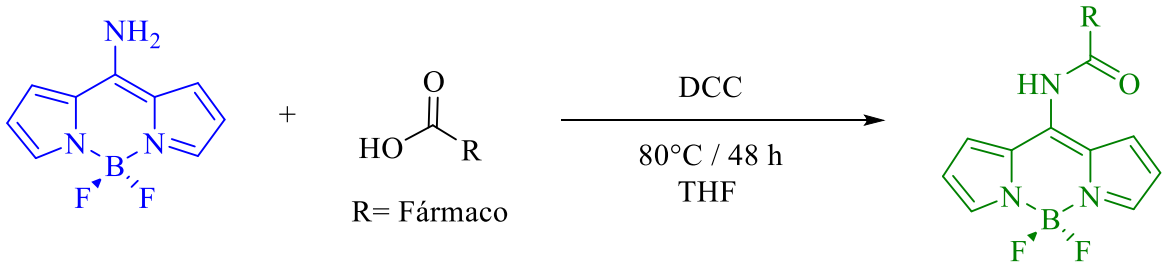
Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato, Col. Noria Alta S/N, Guanajuato, Gto. 36050, México.
js.hernandeznavarro@ugto.mx

Palabras clave: *BODIPY, Fármaco, Amidas, Marcaje, AINEs.*

1. INTRODUCCIÓN

Los fármacos “Antiinflamatorios No Esteroideos” (AINEs) son una clase de medicamentos que son ampliamente usados por el público, debido a su bajo costo, su amplio uso médico endiferentes padecimientos y su posibilidad de adquirirlos sin receta médica. Los AINEs generan un alivio en el dolor, reducen la inflamación y disminuyen la fiebre ya que son analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos.

La ingesta de estos conlleva una ruta de acción al interior de las células, la cual, si bien no es conocida, es complicado monitorear con exactitud el movimiento o la interacción biológica que tienen dichos medicamentos dentro del cuerpo humano, ya que no presentan algún distintivo visible al tener dichas interacciones. Por lo que el marcaje de diversos fármacos con interés de estudio por medio de una técnica de contraste al acoplar un compuesto fluorescente nos permitirá conocer la ruta que genera el respectivo fármaco.

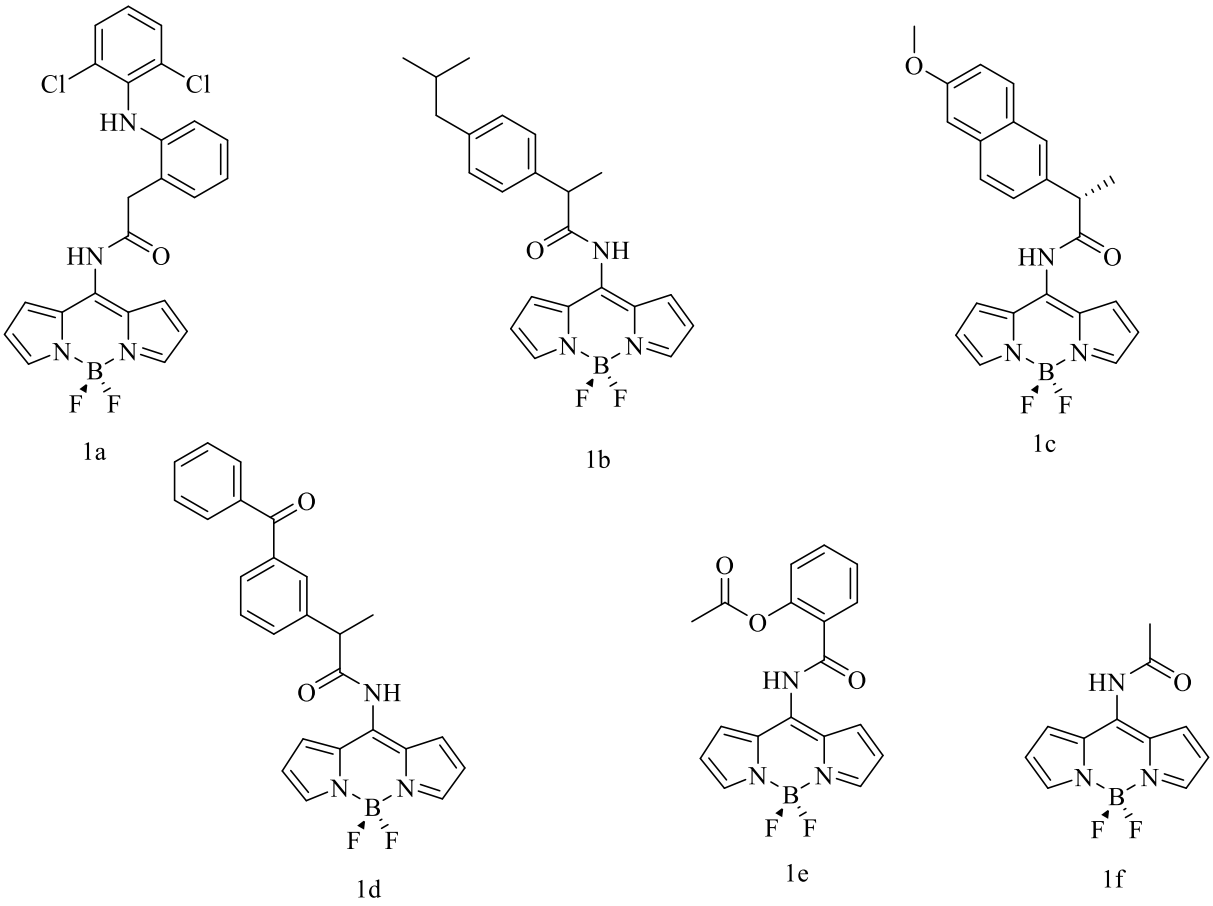


Esquema 1. Modelo general de la reacción

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se logró el marcaje de 3 diferentes fármacos, siendo las amidas derivadas con el Ketoprofeno (1d), Naproxeno (1c) e Ibuprofeno (1b) los fármacos con el acoplamiento fluorescente logrado y obteniendo las amidas correspondientes. Por otra parte, se realizó la reacción del 8-amino BODIPY con el ácido acetilsalicílico para obtener la respectiva amida (1e), se generó un producto diferente al esperado, siendo la mono-acetilamida (1f) el producto obtenido, el cual fue confirmado por medio de RMN.

La reacción para generar la amida acoplada al Diclofenaco (1a) proporcionó un producto mayoritario que debido a su baja estabilidad y rápida descomposición no fue posible aislar, ni caracterizar, mostrando.



Esquema 2. Derivados planteados de Fármaco amidas-BODIPY.

3. CONCLUSIONES

Se ha llevado exitosamente la síntesis de tres nuevas amidas-BODIPY a partir del marcaje de diversos AINEs con un fragmento fluorescente como es el BODIPY, se analizaron los productos por medio de RMN y se continuará con el estudio y síntesis de amidas provenientes de fármacos con el grupo ácido carboxílico.

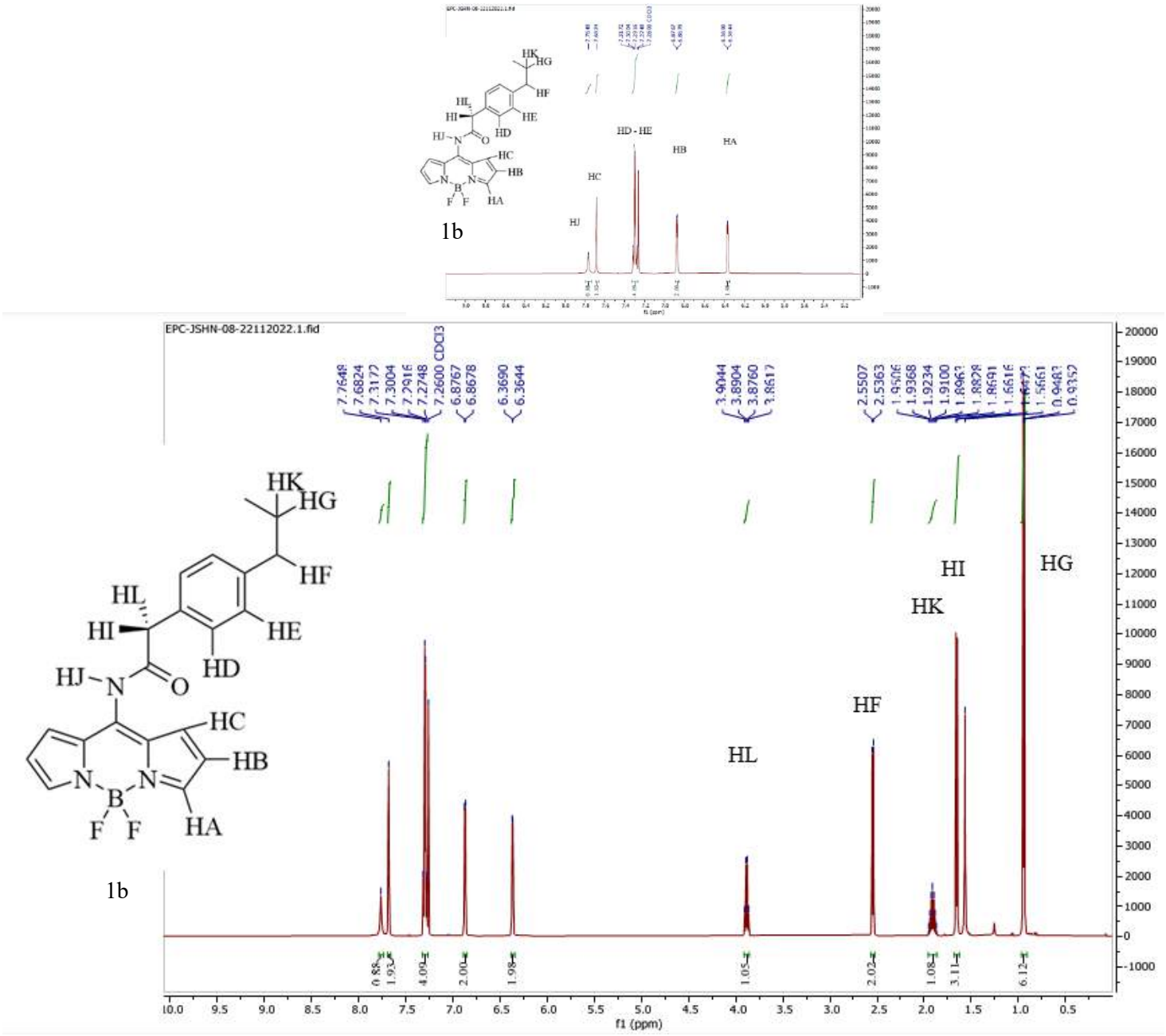


Imagen 1. Espectro de RMN ^{1}H Amida Ibuprofeno-BODIPY.

4. REFERENCIAS

1. Bañuelos, J., Martín, M., Gómez-Durán, C. F. A., Arroyo-Córdoba, I. J., Peña- Cabrera, E., García-Moreno, I., Costela, A., Pérez-Ojeda, M. E., Arbeloa, T., & López-Arbeloa, I. (2011). New 8-Amino-BODIPY derivatives: surpassing laser dyes at Blue-Edge wavelengths. Chemistry: A European Journal, 17(26), 7261- 7270
2. Divins,Maria-Josep. (2014) Antiinflamatorios. Farmacia Profesional. Elsevier. Vol.28, Núm. 5

Síntesis y predicción de actividad biológica *in silico* de un nuevo sistema heterocíclico benzofurano-tetrazol 1,5-disustituido vía reacciones one-pot

América Anahí Frías López[a], Paris Garibay Tolento[a], Abel Suárez Castro[a], Luis Chacón García[a], Camila Garibay Manriquez[b] , Carlos Jesús Cortés García[a].

[a]Laboratorio de diseño molecular, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Ciudad Universitaria, Morelia 58033, México. ccortes@umich.mx

[b]Laboratorio de Mecanismos de Control de la Inflamación, Centro Multidisciplinario de Estudios en Biotecnología. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México 58893, Tarímbaro Michoacán.

Palabras clave: *Benzofurano, Tetrazoles 1,5-disustituidos, Ugi-azida.*

1. INTRODUCCIÓN.

La síntesis de quimiotecas moleculares de importancia biológica y farmacológica que presenten en su estructura al menos dos núcleos privilegiados de interés en química medicinal y con capacidad de llevar a cabo reacciones de *post*-funcionalización o *post*-transformación es un reto actual de los Químicos sintéticos. Para lograrlo, se hace uso de herramientas sintéticas como las reacciones de multicomponentes con isonitrilos (RMC-I), que permite incorporar dos o más heterociclos de interés en química medicinal en un mínimo de etapas a partir de materiales de partida simples y accesibles, además de presentar cierto grado de funcionalización para que el producto de una reacción sea materia prima para la siguiente reacción y así poder obtener moléculas con cierto grado de diversidad y complejidad estructural.[1] Dentro de las RMC-I sintéticamente más importantes se encuentra la reacción clásica de Ugi de cuatro componentes (Ugi-4C), ya que ha permitido la síntesis de una variedad de compuestos con amplia diversidad y complejidad estructural y con actividades biológicas relevantes. Una de las ventajas de la reacción de Ugi-4C es que al modificar su componente ácido se han podido acceder a compuestos de variada funcionalidad química, como lo es la reacción de Ugi-azida, ya que al intercambiar el componente ácido carboxílico por el ácido hidrazoico se obtienen tetrazoles 1,5-disustituidos (T-1,5-DS).[2,3]

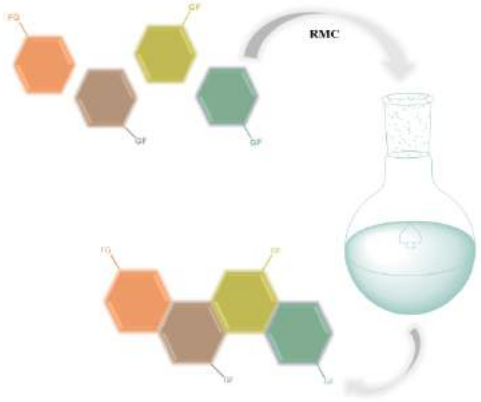
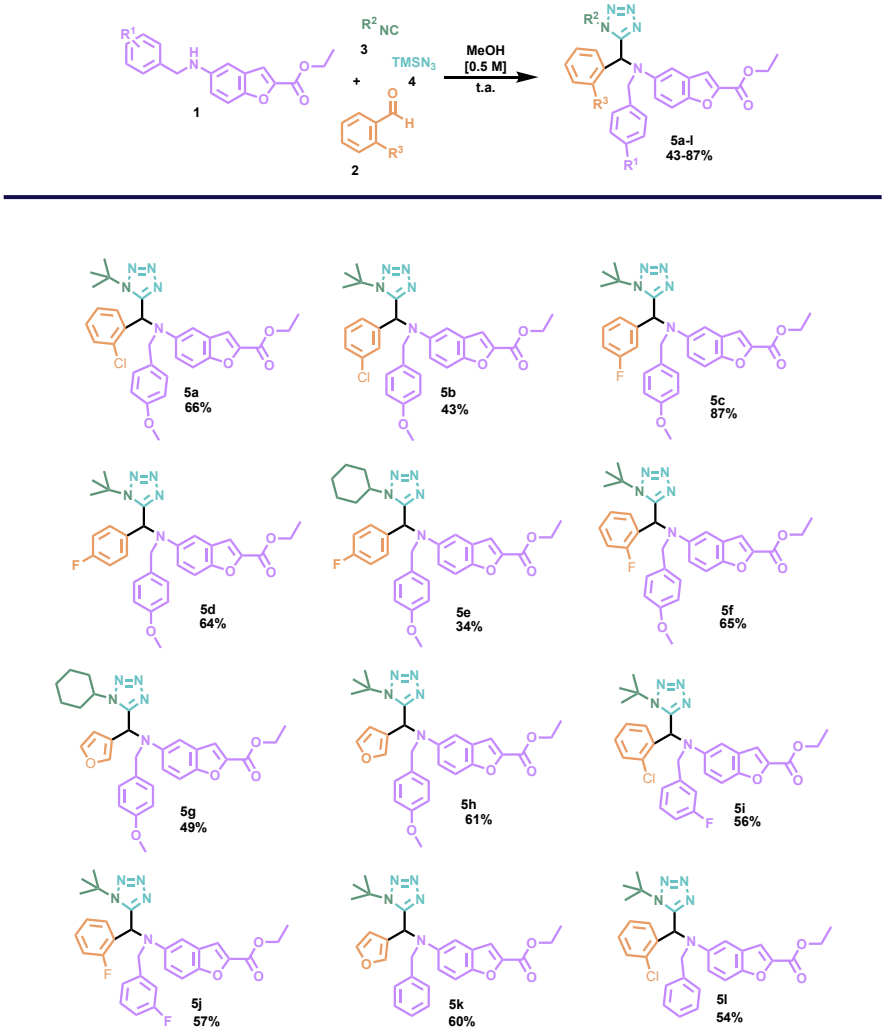


Figura 1. Reacciones de multicomponentes.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

La síntesis de las moléculas benzofurano-tetrazol 1,5-disustituido **40a-l** se describe en el esquema 1 y que involucra una reacción de multicomponentes de Ugi-azida, el cual se obtuvieron en rendimientos de moderados a buenos. Las moléculas objetivo se caracterizaron por RMN de ^{1}H y ^{13}C.



Esquema 1. Esquema general de síntesis para la obtención de las moléculas híbridas benzofurano-tetrazol **40a-l**.

Para conocer el potencial biológico de las moléculas híbridas benzofurano-tetrazol **40a-l**, se les realizó un estudio de predicción de actividades *in-sílico*, también conocida como biosimulación predictiva (BIOPRED) utilizando el programa de libre acceso PassOnline.[4] Primeramente se obtuvo, para las moléculas a evaluar, su código SMILES utilizando el programa ChemDraw que es un programa de visualización y dibujo de estructuras químicas. Con los códigos SMILES asignados para cada molécula se llevó a cabo la predicción de las bioactividades inicialmente con el programa PassOnline que involucra en sus predicciones alrededor de 3678 tipos de posibilidades de actividad sobre diferentes dianas con una precisión de casi el 95%. El resultado de este programa da una probabilidad de ser activo (pa) y una probabilidad de inactividad (pi). Las dos mayores probabilidades que se observó para estas moléculas fue para antagonista del receptor

anafilatoxina que está relacionada a procesos de antiinflamatorios y la segunda mayor actividad fue como inhibidor de la liberación de histamina, que funcionaria como un agente antiácido.

3. CONCLUSIONES.

Se desarrolló una estrategia de síntesis novedosa y eficiente para la obtención de un nuevo sistema heterocíclico **40a-l** en rendimientos de moderados a buenos. Las moléculas presentan cierta complejidad estructural ya que son aminas terciarias altamente sustituidas, siendo este tipo de sistemas muy escasos en la literatura. Por último, el análisis *in-silico* mostró que la actividad con mayor probabilidad de predicción con base al programa PASSonline fue como antiinflamatorio y antiácido, donde las moléculas que presentarían mayor actividad son el **5l** y **5i**. Por lo que, a manera de perspectiva, se espera llevar a cabo estudios de actividad biológica *in-vitro* y así poder conocer su potencial biológico.

4. REFERENCIAS.

1. (a) Slobbe, P., Ruijter, E., & Orru, R. V. **2012**. Recent applications of multicomponent reactions in medicinal chemistry. *MedChemComm*, *3*(10), 1189-1218. (b) Ruijter, E., Scheffelaar, R., & Orru, R. V. **2011**. Multicomponent reaction design in the quest for molecular complexity and diversity. *Angewandte Chemie International Edition*, *50*(28), 6234-6246.
2. (a) Dömling, A., & Ugi, I. **2000**. Multicomponent reactions with isocyanides. *Angewandte Chemie International Edition*, *39*(18), 3168-3210. (b) Dömling, A. **2006**. Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry. *Chemical reviews*, *106*(1), 17-89.
3. (a) Reymond, *J. Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 722. (b) Slobbe, P.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. Med. *Chem. Commun*. **2012**, 3, 1189. (c) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6234. (d) Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1300.
4. Filimonov, D. A.; Lagunin, A. A.; Gloriozova, T. A.; Rudik, A. V.; Druzhilovskii, D. S.; Pogodin, P. V.; Poroikov, V. V. (**2014**). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50 (3), 444.

Síntesis asistida por microondas de derivados alfa-aminofosfónicos y evaluación biológica frente a *L. prolificans*

Zuleyma Martínez Campos [a], **Guillermo de Jesús Granados Báez** [a], Mariana Elizondo Zertuche [b], Efrén Robledo Leal [c], Eugenio Hernández Fernández [a], Susana T. López Cortina [a].

[a]Laboratorio de Química Industrial, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Av. Universidad s/n Cd. Universitaria, San Nicolás de los Garza 66455, Nuevo León, México. susana.lopezcr@uanl.edu.mx

[b]Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Madero y Dr. Aguirre Pequeño, Col. Mitras Centro, Monterrey 64460, Nuevo León, México

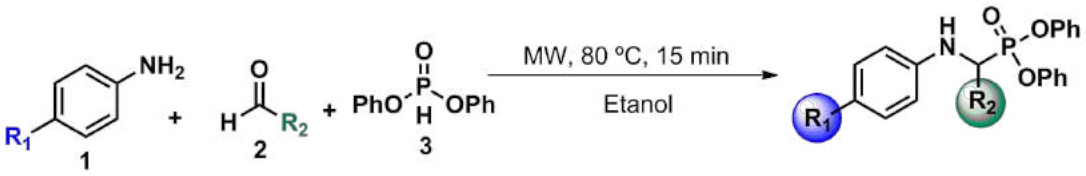
[c]Laboratorio de Micología y Fitopatología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Av. Universidad s/n Cd. Universitaria, San Nicolás de los Garza 66455, Nuevo León, México

Palabras clave: *Derivados alfa-aminofosfónicos, Antifúngicos, Lomentospora prolificans*

1. INTRODUCCIÓN

Lomentospora prolificans es un hongo filamentoso patógeno oportunista capaz de infectar a pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos y cuya infección se asocia a un amplio espectro de manifestaciones clínicas, incluyendo diseminación de la enfermedad con tasas de mortalidad mayores al 80% en pacientes inmunocomprometidos. Estas especies están presentes en todo el mundo, incluyendo México. Recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) la incluyó en la primera lista de patógenos fúngicos prioritarios para la salud pública.[1-3]

Los alfa-aminofosfonatos, análogos estructurales de los alfa-aminoácidos naturales, son compuestos orgánicos que contienen uno o más grupos C-P(O)$(OR)_2$ o C-P(O)$(OH)_2$ (R = alquilo o arilo) y presentan un amplio espectro farmacológico, incluida una potente actividad antifúngica, entre otras.[4-6] 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).[7] Sin embargo, la mayoría de los protocolos reportados en la literatura, emplean catalizadores y disolventes costosos y tóxicos en cantidades estequimétricas.[8] Actualmente, la reacción promovida por microondas (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.[9]

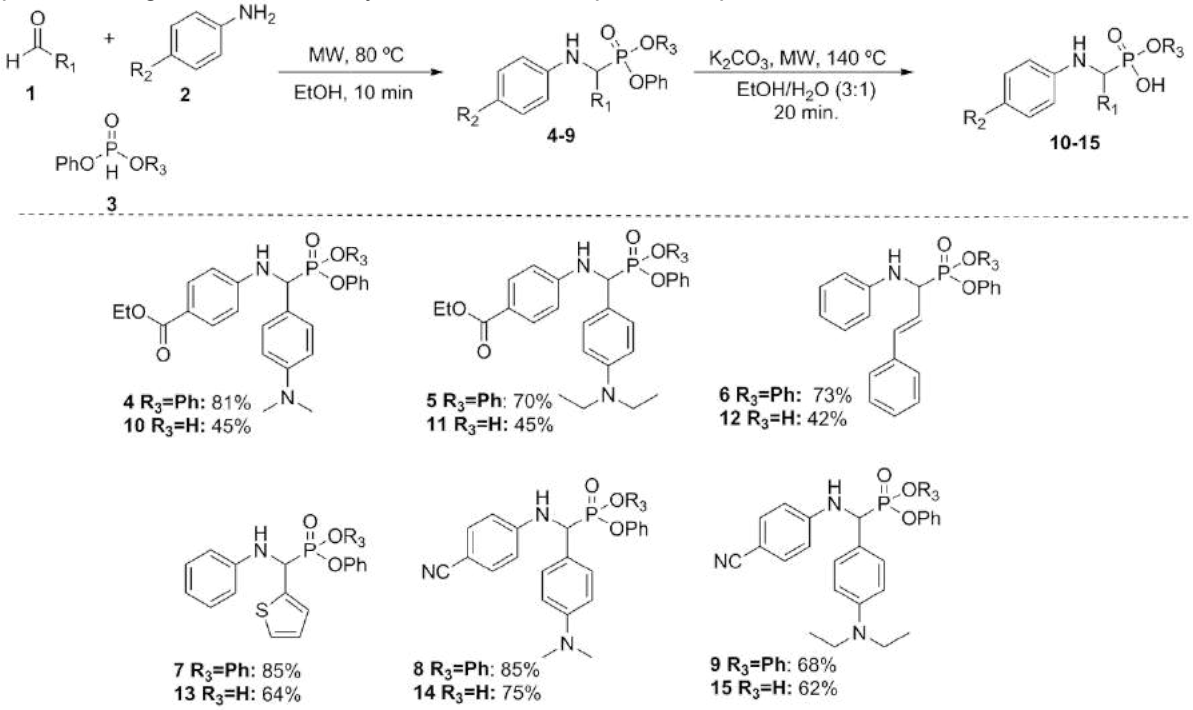


Esquema 1. Síntesis de α-aminofosfonatos mediante la reacción de K-F promovida por microondas.

El presente trabajo, tuvo como objetivo sintetizar, mediante la reacción de KF promovida por microondas, una serie de alfa-aminofosfonatos y ácidos alfa-aminofosfónicos monohidrolizados, haciendo modificaciones estructurales en las posiciones R_1 y R_2 de la molécula (Esquema 1) con la finalidad de establecer si alguna de estas modificaciones favorece la actividad antifúngica frente a hongos del género *Lomentospora*. Aunado a esto, se determinó el perfil de citotoxicidad de los compuestos que presentaron actividad antifúngica *in vitro*, en comparación con el fármaco de referencia voriconazol (VCR).

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de los compuestos **4-9** se llevó a cabo mediante la reacción de K-F promovida por microondas en etanol a 80 ºC 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 **10-15** se purificaron por cromatografía en columna y se obtuvieron los productos puros con rendimientos moderados.



Esquema 2. Síntesis de α-aminofosfonatos y ácidos α-aminofosfónicos monohidrolizados

En los estudios preliminares de susceptibilidad antifúngica *in vitro* de los compuestos **4**-**15** mediante el método de difusión en disco, se observó que únicamente los compuestos **4**, **12**, y **15** exhibían halos de inhibición frente a las cepas de prueba, por lo cual, se sometieron a una evaluación más exhaustiva mediante el protocolo M38-A2. En la Tabla 1 se presentan los valores de concentración a la cual los compuestos **4**, **12**, **15** y **VRC** presentaron actividad antifúngica *in vitro* frente a 5 cepas de *L. prolificans*. Se puede observar que los compuestos **4**, **12** y **15** inhibieron el crecimiento del hongo a una CIM de 900 µg/mL, lo cual indica que son menos activos que el voriconazol, cuya actividad antifúngica frente a *L. prolificans* fue a una CIM de 16 µg/mL.

Tabla 1. Susceptibilidades *in vitro* de cinco cepas de *L. prolificans* frente a los compuestos **4**, **12**, **15** y **VCR**

Cepa	CIM_{100} Rango (µg/mL) Compuesto 4	CIM_{100} Rango (µg/mL) Compuesto 12	CIM_{100} Rango (µg/mL) Compuesto 15	CIM_{100} Rango (µg/mL) VRC
L. prolificans (5)	900->900	900->900	900->900	16->16

En el estudio de citotoxicidad se observó que los compuestos **4**, **12** y **15** presentan un 39.01%, 67.91% y 60.26% de viabilidad en células COS-7, respectivamente, mientras que el fármaco de referencia VRC presentó un 68.55% de viabilidad (Tabla 2).

Tabla 2. Perfil de citotoxicidad de los compuestos **4**, **12**, **15** y **VRC**

Compuesto (1000 µM)	Viabilidad (%)
4	39.01 ± 2.45
12	67.91 ± 4.85
15	60.26 ± 3.15
Voriconazol	68.55 ± 2.05
Etoposide *	40.79 ± 2.56

3. CONCLUSIONES

La reacción de KF asistida por microondas se llevó a cabo en 10 minutos con rendimientos de moderados a buenos y sin emplear catalizadores. Por otro lado, fue posible monohidrolizar los α-aminofosfonatos **4-9**, con K_2CO_3 llevando a cabo la reacción mediante irradiación por microondas. Al evaluar la actividad antifúngica de los compuestos sintetizados frente a *L. prolificans* mediante el protocolo M38-A2 del CLSI, los compuestos **4**, **12**, y **15** mostraron actividad antifúngica *in vitro* frente a cinco cepas de *L. prolificans*. A partir estos estudios, se concluyó que, en el diseño de nuevos α-aminofosfonatos y ácidos α-aminofosfónicos con posible actividad antifúngica, se recomienda considerar la inclusión de ciertas características estructurales como el grupo fosfato, anillos aromáticos sustituidos con grupos donadores de electrones y voluminosos en la posición R_1 y grupos electrodonadores en la posición R_2.

A pesar de que los compuestos **4**, **12**, y **15** son activos a concentraciones superiores a la de voriconazol, se concluye que son estructuras prometedoras como andamios de partida en el diseño de futuros derivados con potencial actividad antifúngica.

4. REFERENCIAS

1. Rodriguez-Tudela, J.L.; Berenguer, J.; Guarro, J.; Kantarcioglu, A.S.; Horre, R.; de Hoog, G.S.; Cuenca-Estrella, M. *Med. Mycol.* **2009**, *47*, 359–370.
2. Konsoula, A.; Agouridis, A.P.; Markaki, L.; Tsioutis, C.; Spernovasilis, N. *Pathogens* **2023**, *12*, 67.
3. World Health Organization. WHO Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action; WHO: Geneva, Switzerland, 2022. Available online: https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241
4. Tan, Y.; Wang, Z.; Wei, C.; Liu, Z.; Bian, Z.; Huang, C. *Org. Electron*. **2019**, *69* (February), 77–84.
5. Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, Ł. *J. Med. Chem*. **2011**, *54*, 5955–5980.
6. Kafarski, P.; Lejczak, B. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem*. **1991**, *63*, 193–215.
7. Keglevich, G.; Bálint, E. *Molecules.* **2012**, 17, 12821-12835.
8. Mu, X. J.; Lei, M. Y.; Zou, J. P.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1125-1127.
9. Shilpa, T.; Harry, N. A.; Ujwaldev, S. M.; Anilkumar, G. *ChemistrySelect*. **2020**. 5, 4422-4436.

Estudios de dimerización y actividad antimicótica de derivados heterocíclicos de Anfotericina B

Lucero Díaz-Peralta[a], Arturo Galván-Hernández[a], Lourdes Rodríguez-Fragoso[b], Iván Ortega-Blake[a].

[a] Instituto de Ciencias Físicas, Universidad Nacional Autónoma de México; Av. Universidad s/n, Col. Chamilpa; C. P. 62210, Cuernavaca, Morelos. *lucero@icf.unam.mx.
[b] Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos; Av. Universidad s/n, Col. Chamilpa; C. P. 62210, Cuernavaca, Morelos.

Palabras clave: *Dimerización, derivados, anfotericina B, citotoxicidad, heterociclos.*

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas sistémicas (IFS) constituyen una amenaza muy seria de salud ya que afectan a más de 1 billón de personas y representan más de 1.5 millones de muertes anualmente[1]. La Anfotericina B (AmB) (Figura 1) es considerada el estándar de oro para el tratamiento de infecciones por hongos graves, ya que tiene un amplio espectro de actividad y la resistencia al fármaco es muy rara[2]. Sin embargo, el problema principal de la administración de AmB son los efectos adversos graves que puede ocasionar como toxicidad hemolítica, nefrotoxicidad, anemia, arritmia cardiaca e incluso la muerte del paciente[3]. Por esta razón la semi-síntesis de nuevos derivados de AmB ha interesado a la comunidad científica en los últimos años, al buscar moléculas con un mejor perfil farmacológico.

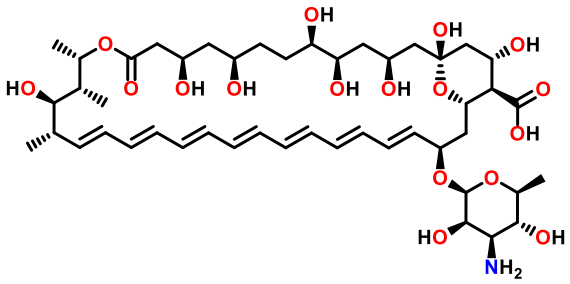


Figura 1. Estructura química de AmB.

La hipótesis de que existe la necesidad de dimerización para la aparición de canales en membranas que contienen colesterol[4], ha dado pie al diseño de nuevos derivados donde la disminución de las propiedades de dimerización pueda conducir a moléculas más selectivas y menos tóxicas. Los canales son la forma más aceptada de acción biológica pero no la única. Esto se lograría al dirigir la mirada sobre el estado iónico (carga eléctrica neta) de las estructuras químicas de los antibióticos poliénicos ya que este determina las propiedades de agregación y solubilidad[5].

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de las aminas heterocíclicas derivadas del aminoácido *L*-serina y la semi-síntesis de los derivados de AmB ya ha sido reportado anteriormente[6]. En la Figura 2 se muestran las estructuras de **AL1**, **AL2** y **AL3,** así como de **A21**[6] y **anfamida**[2], los mejores derivados tipo amida sintetizados en la actualidad y que son potenciales candidatos para su uso en tratamientos de infecciones fúngicas sistémicas.

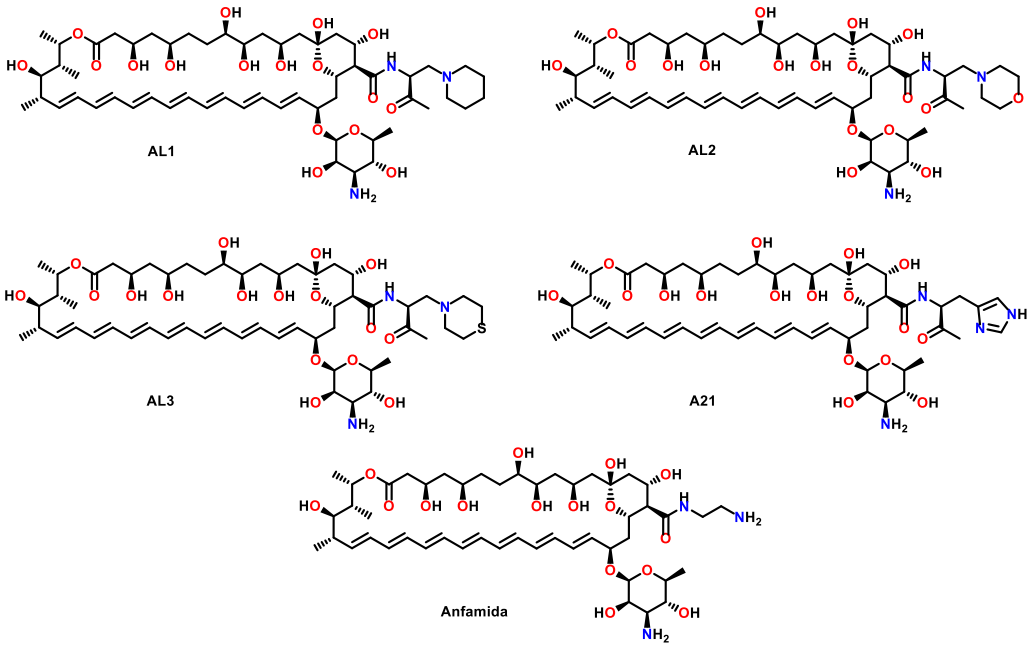


Figura 2. Estructuras de los derivados tipo amida de AmB,

Determinación del umbral de dimerización de los derivados.

Una estimación de la agregación del compuesto poliénico puede obtenerse a partir de la razón entre la absorbancia en espectroscopía UV/Vis a una longitud de onda de 347 nm y a 409 nm, la primera longitud de onda está relacionada con la agregación y la segunda con el estado monomérico[7]. Cuando la razón es constante refleja la presencia de un solo perfil, en la gráfica se presenta como una pendiente; a cierta concentración esta comienza a subir y es indicativo que la agregación comienza a aparecer. Cuando se grafica en función de la concentración es posible determinar el umbral de dimerización; si el derivado dimeriza a mayor concentración esto se relaciona con una menor toxicidad (Figura 3).

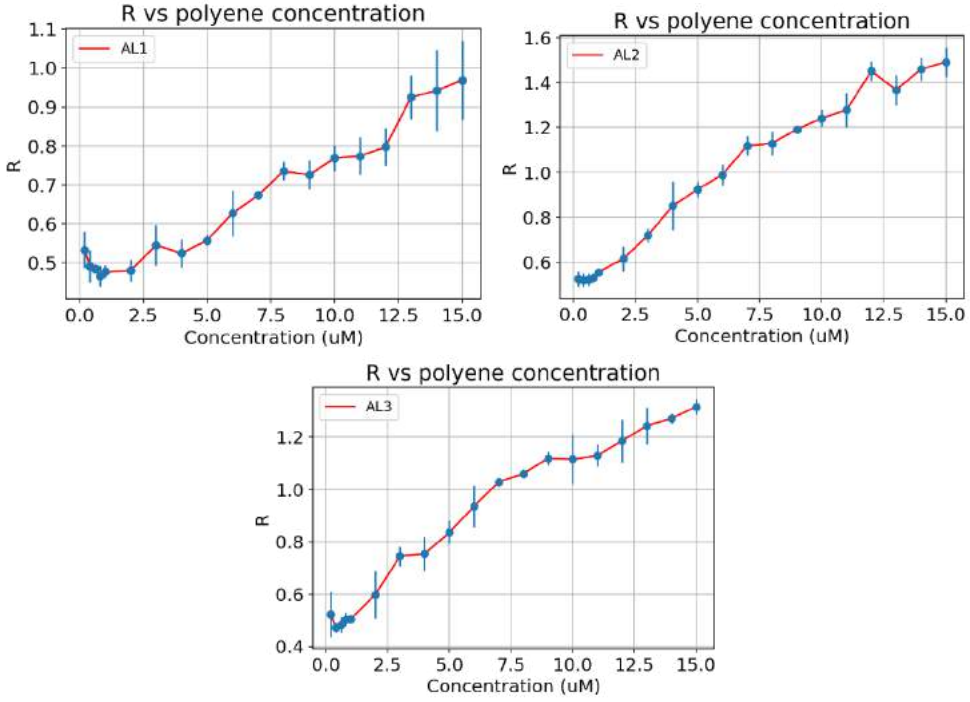


Figura 3. Razón entre 347 y 409 nm en función de la concentración de los derivados **AL1, AL2** y **AL3.**

Esta determinación se llevó a cabo en una solución de PBS (phosphate buffer saline) para simular condiciones fisiológicas (pH 7.4).

En la tabla 1 se muestran las concentraciones de dimerización de los tres derivados heterocíclicos, de **A21** y de **anfamida**.

Tabla 1. Umbral de dimerización de los derivados de AmB.

Derivado	Umbral de dimerización (μM)
AmB	**0.2**
A21	**8**
Anfamida	**6.3**
AL1	**2**
AL2	**0.5**
AL3	**1**

Evaluación de la actividad antimicótica de los derivados de AmB en *Candida albicans*.
Para la actividad antimicótica el control utilizado fueron levaduras sin fármaco y se hicieron a 4 diferentes concentraciones, como puede observarse aún no se ha alcanzado el efecto máximo (Figura 4).

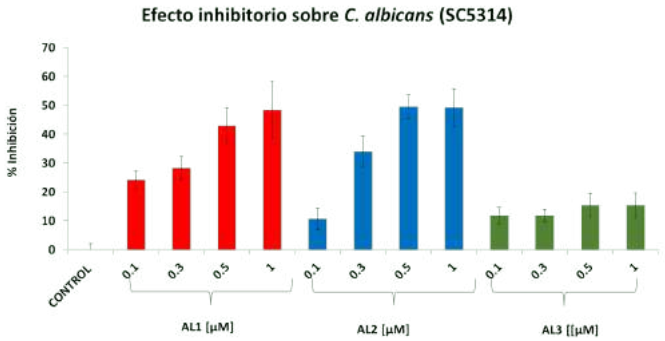


Figura 4. Actividad antimicótica de **AL1-3** en *Candida albicans***.**

3. CONCLUSIONES

El umbral de dimerización de los derivados **AL1-3**, fue mayor que el fármaco de referencia (AmB), es decir, disminuyó la toxicidad de las moléculas, aumentando la solubilidad y siendo más selectivas, la actividad antimicótica se conservó a excepción de **AL3**; cabe señalar que ninguno de los compuestos superó a los derivados promisorios **A21** y **anfamida**.

4. REFERENCIAS

1. Tudela, J. L. R., and Denning, D. W. *Lancet Infect. Dis.* **2017**, *17,* 1111−1113.
2. Anna N. Tevyashova, Elena N. Bychkova, Svetlana E. Solovieva, George V. Zatonsky, Natalia E. Grammatikova, Elena B. Isakova, Elena P. Mirchink, Ivan D. Treshchalin, Eleonora R. Pereverzeva, Evgeny E. Bykov, Svetlana S. Efimova, Olga S. Ostroumova, and Andrey E. Shchekotikhin. *ACS Infect. Dis.* **2020**, *6*, 2029−2044.
3. Hamill, R. J. *Drugs*, **2013**, *73*, 919−934.
4. Huang, W., Zhang, Z., Han, X., Tang, J., Wang, J., Dong, S., and Wang, E. *Biophys. J.* **2002**, *83*, 3245−3255.
5. Mazerski, J., Grzybowska, J., and Borowski, E. *Eur. Biophys. J.* **1990**, *18*, 159−164.
6. Antillón, A. et al. *PLoS One* **2016**, *11(9),* 1-38.
7. Starzyk J, Gruszecki M, Tutaj K, Luchowski R, Szlazak R, Wasko P. *J Phys Chem B.* **2014**; *118*: 13821-13832

Preparación sustentable de una macromolécula metalórganica a partir de residuos de poli(etilentereftatalo) para la remoción de diésel en agua

Mauricio Lorenzo Oliva de Dios[a], María Concepción García López[a], Rodrigo Alonso Chan Navarro[a], Margarita Loredo Cancino[a], Rosa Martha Jiménez Barrera[b].

[a]Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Facultad de Ciencias Químicas, Cd. Universitaria. Monterrey Nuevo León, México. [b]CONACYT-Centro de Investigación en Química Aplicada, Departamento de Materiales Avanzados, Saltillo, Coahuila.
correo: mauricio_lorenzo_oliva@hotmail.com

Palabras clave: *Reciclaje químico, hidracina, adsorción, diésel.*

1. INTRODUCCIÓN

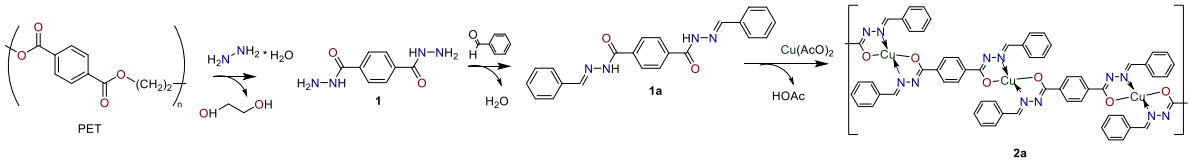
La contaminación del mar, lagunas y ríos ocasionada por los cada vez más frecuentes derrames de hidrocarburos de petróleo es una amenaza grave para el medio ambiente. Adicionalmente, los productos derivados del petróleo que son vertidos por las industrias en cuerpos de agua generan un riesgo importante para los ecosistemas debido a la naturaleza tóxica y no-biodegradable de estos contaminantes[1]. Una de estas fracciones ligeras derivada de la destilación del petróleo, que se suele ser liberada de forma accidental en el ambiente es el diésel, lo anterior debido a su amplia comercialización ligada a su alta densidad energética dentro de la industria eléctrica. Ante esta problemática de carácter ambiental se han establecido protocolos de contención y mitigación (barreras físicas, taponamiento de superficies, contención hidráulica, dispersantes) pero no han resultado del todo eficaces, por lo que surge la necesidad de desarrollar nuevos materiales adsorbentes que puedan completar a los métodos tradicionales de remoción.

Por otra parte, la elevada producción de plásticos ha generado de forma progresiva un volumen alarmante de residuos, siendo el poli(etilentereftalato) (PET) uno de los más utilizados en el mundo para la fabricación de botellas en la industria alimenticia, su consumo global asciende alrededor de 13 millones de toneladas métricas al año[2]. Debido a lo anterior, en la literatura se han descrito diferentes metodologías clásicas (incineración, los vertederos, reciclaje mecánico) para la disposición plásticos; no obstante, en los últimos años, ante el planteamiento de una economía circular, se ha observado con creciente interés el reúso de estos residuos como una fuente de precursores mediante el reciclaje químico, permitiendo la obtención de nuevos materiales con propiedades modulables de valor agregado en áreas como la química supramolecular, la biomedicina o la química de los materiales.

Dentro del grupo de adsorbentes cuyos precursores pueden obtenerse mediante el reciclaje químico del PET se encuentran los polímeros de coordinación, estos materiales son macromoléculas sintetizadas a partir de iones metálicos y ligandos orgánicos auto ensamblados en una, dos o tres dimensiones[3]. En particular, estos materiales mesoporosos exhiben características novedosas para recuperar los derrames de petróleo en agua contaminada, ya que poseen propiedades únicas que los convierten en adsorbentes con propiedades superficiales modulables, flotabilidad, recuperación simple, reutilizables y elevada capacidad de adsorción. Debido a lo anterior, en este trabajo de investigación se realizó la síntesis y caracterización estructural-morfológica de un nuevo polímero de coordinación de Cu(II) a base de residuos de poli(etilentereftalato) el cual tiene como objetivo final utilizarse como material adsorbente en la remoción de diésel en agua.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La hidracina precursora (**1**) se obtuvo por la reacción de despolimerización del PET grado botella mediante una aminólisis asistida por ultrasonido con un rendimiento cuantitativo del 85%, posteriormente se realizó una reacción de condensación para formar el bloque de construcción (**1a**), siendo un precipitado blanco con un rendimiento químico del 90%. En el caso del polímero de coordinación (**2a**) se obtuvo un precipitado de color verde claro con un rendimiento químico del 80% bajo condiciones de síntesis solvotermal y utilizando una sal de cobre como fuente del ion metálico con tiempos de reacción muy cortos (**Esquema 1**).



Esquema 1. Reacción general para la síntesis del polímero de coordinación.

Para asegurar que la síntesis del precursor y el bloque de construcción ocurrieron correctamente, estos materiales se caracterizaron mediante experimentos de espectroscopia de absorción infrarroja (IR), resonancia magnética nuclear (^{1}H, ^{13}C) y espectrometría de masas de alta resolución. Se corroboró que el proceso de degradación del PET y su posterior funcionalización fue exitoso mediante el espectro de ^{1}H-RMN del bloque de construcción (**Figura 1**).

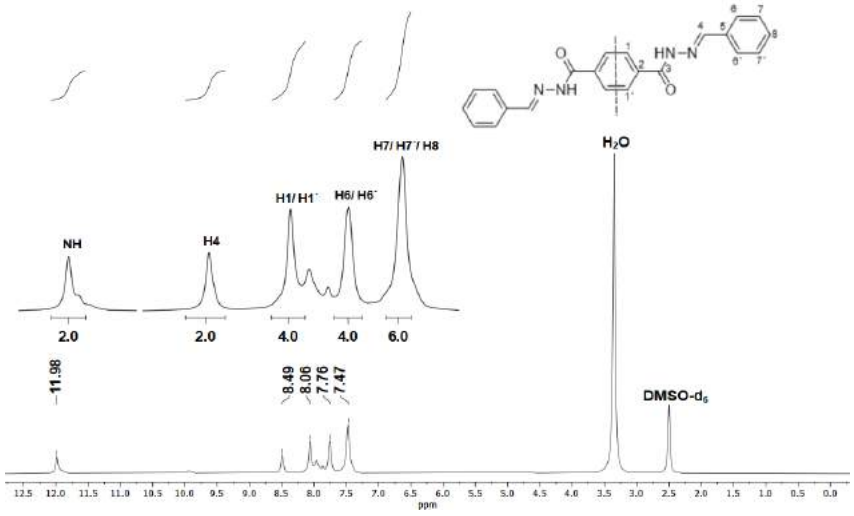


Figura 1. Espectro de RMN ^{1}H de **1a** en DMSO como disolvente a 400 MHz.

Mediante espectroscopia de fotoelectrones excitados por rayos (XPS) (**Figura 2**) se evidenció la presencia del cobre (II) así como los componentes elementales del bloque de construcción (C,N,O). De igual manera, los cambios en los estados de oxidación en los espectros de XPS permitió observar los cambios generados en el ambiente químico por el efecto de la policoordinación, proporcionando así una sólida evidencia de la formación del polímero de coordinación. Finalmente se evaluó la capacidad de adsorción del material haciéndolo interactuar con la emulsión de diésel-agua bajo condiciones de agitación reciproca (150 rpm) durante 40 minutos a 30°C, la isoterma de adsorción obtenida se muestra en la **Figura 3**.

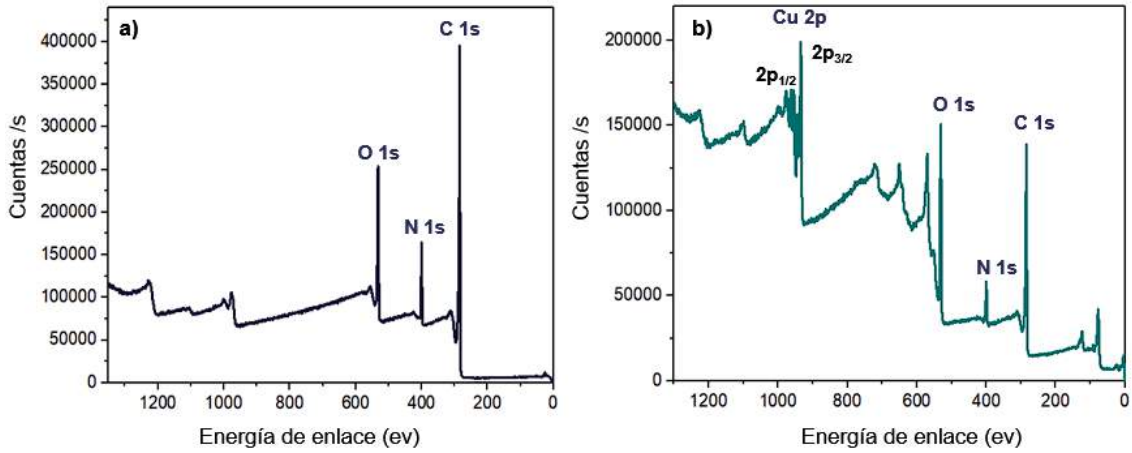


Figura 2. a) Espectro XPS del bloque de construcción, b) Espectro XPS del polímero de coordinación.

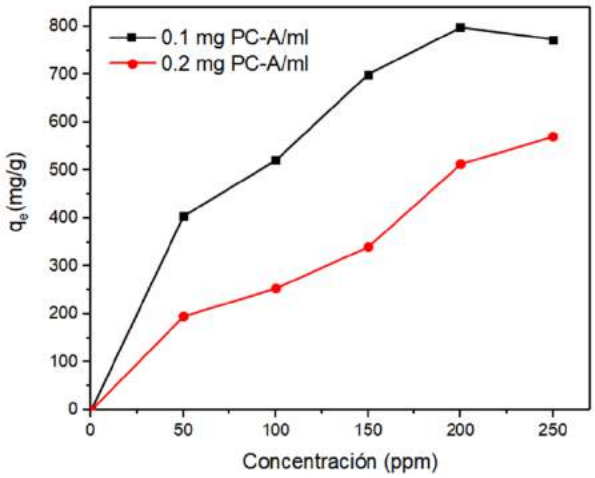


Figura 3. Isoterma de adsorción a dos concentraciones de adsorbente.

3. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos revelaron que la ruta solvotermal es una estrategia sintética que permite la síntesis fácil del polímero de coordinación de valor agregado en tiempos de reacción relativamente cortos. Los estudios de adsorción revelan que el cobre a base de polímeros de coordinación exhibe una capacidad máxima de adsorción de 798 mg/g con una eficiencia de remoción competente en un tiempo de 40 minutos.

4. REFERENCIAS

1. Worthington, M. J. H.; Shearer, C. J.; Esdaile, L. J.; Campbell, J. A.; Gibson, C. T.; Legg, S. K.; Yin, Y.; Lundquist, N. A.; Gascooke, J. R.; Albuquerque, I. S.; Shapter, J. G.; Andersson, G. G.; Lewis, D. A.; Bernardes, G. J. L.; Chalker, J. M. *Adv Sustain Syst*. **2018**, *12*, 1–7.
2. Neo, E. R. K.; Soo, G. C. Y.; Tan, D. Z. L.; Cady, K.; Tong, K. T. *Resour Conserv Recycl*. **2021**, *174*, 13-17.
3. Bandura, L.; Woszuk, A.; Kołodyńska, D.; Franus, W. *Minerals*. **2017**, *7*, 37.

Síntesis y caracterización fotofísica de ácidos cinámicos y oxadiazoles luminiscentes

Katia Guadalupe García Alvarez, Estefany Melgoza Sánchez, Diana Maricarmen González Cedillo, Asael Abisai Rivera Maldonado, Camila Teresa Quezada Cervantes, Gregorio Humberto Villarreal Quiroga, Susana Thelma López Cortina, Eugenio Hernández Fernández*.

Laboratorio de Química Industrial, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Ciudad Universitaria, San Nicolás de los Garza, N.L., México.
Correo: katia.garciaaz@uanl.edu.mx, eugenio.hernandezfr@uanl.edu.mx

Palabras clave: *ácido cinámico, oxadiazoles, microondas, luminiscencia.*

1. INTRODUCCIÓN

El diseño, síntesis y estudio de los materiales fluorescentes es un área de interés actual debido a las numerosas aplicaciones que estos presentan en diversos campos, tales como la química, biología y medicina. Una amplia gama de compuestos orgánicos fluorescentes se ha utilizado en la producción de celdas solares,[1] concentradores solares luminiscentes (LSC),[2] diodos orgánicos emisores de luz (OLED),[3] bioimagénes,[4] sensores de iones metálicos y de especies biológicas,[5,6] entre otros.

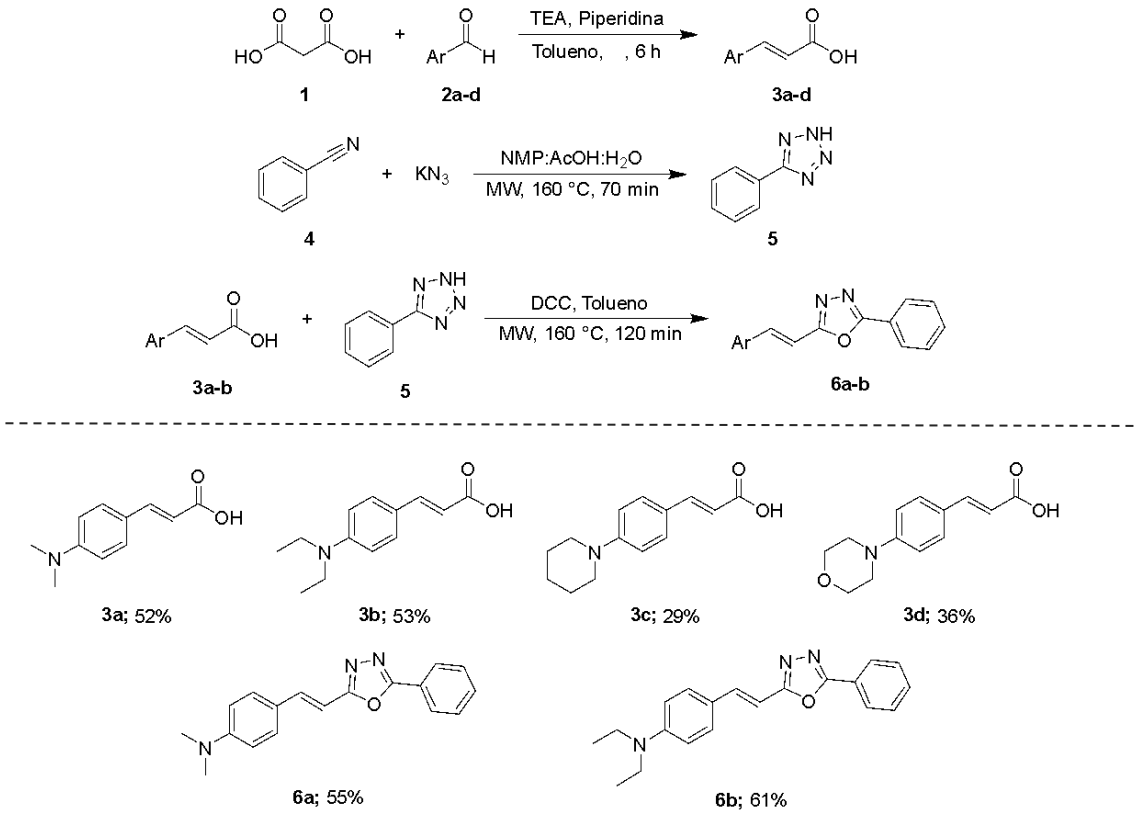
Un compuesto fluorescente debe poseer ciertas propiedades químicas (solubilidad, reactividad y lipofilicidad) y fotofísicas [coeficiente de absorción molar (ε), desplazamiento de Stokes (SS), rendimiento cuántico de fluorescencia (ϕ) y fotoestabilidad] para que este sea utilizado en una determinada aplicación.[7] En este sentido, el diseño de las moléculas es clave para obtener dichas propiedades. Entre las estrategias actuales como la modificación estructural de fluoróforos, ha contribuido en gran medida al desarrollo de compuestos luminiscentes con propiedades mejoradas. Esto se ha logrado, por ejemplo, mediante la extensión del sistema conjugado y la incorporación de heterociclos aromáticos como el oxadiazol.[8]

En el presente trabajo se llevó a cabo la síntesis y evaluación de las propiedades fotofísicas de cuatro derivados de ácido cinámico y dos oxadiazoles α,β-insaturados.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los derivados de ácido cinámico **3a-d** fueron sintetizados mediante condensación de Knoevenagel haciendo reaccionar ácido malónico **1** con su aldehído aromático correspondiente, obteniendo rendimientos químicos entre 29% - 53%. La reacción se llevó a cabo bajo condiciones de reflujo utilizando trietilamina (TEA) y piperidina como bases, y tolueno como disolvente (**Esquema 1**). Asimismo, TEA actuó como catalizador de transferencia de fase, ayudando en la disolución del ácido malónico en el medio de reacción.

Los compuestos **3a** y **3b** fueron utilizados para la síntesis vía microondas de los oxadiazoles α,β-insaturados **6a-b**, obteniendo rendimientos químicos de 55% y 61%, respectivamente. Para lo cual, los ácidos cinámicos correspondientes se hicieron reaccionar con DCC y 5-fenil-tetrazol **5**, previamente preparado a partir del benzonitrilo **4**, en tolueno a 160 °C por 120 minutos bajo irradiación de microondas (**Esquema 1**).



Esquema 1. Síntesis de derivados de ácido cinámico **3a-d** y oxadiazoles α,β-insaturados **6a-b**.

Las propiedades fotofísicas de los compuestos **3a-d** y **6a-b** fueron evaluadas por las espectroscopías de UV-Vis y fotoluminiscencia. Los resultados se encuentran resumidos en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Propiedades fotofísicas de los compuestos **3a-d** y **6a-b**.

Compuesto	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	SS (nm)	ε ($M^{-1}cm^{-1}$)
3a	357	457	100	23,292
3b	363	461	98	24,910
3c	351	464	113	18,353
3d	328	455	127	12,114
6a	386	502	115	5,516
6b	395	501	106	3,869

Tal como se puede observar en sus espectros de absorción y emisión (**Figura 1**), los compuestos muestran una fuerte banda de absorción y emisión entre 328 nm – 395 nm y 455 nm – 502 nm, respectivamente. Cabe mencionar que las longitudes de onda de máxima absorción de los oxadiazoles α,β-insaturados **6a** y **6b** muestran un desplazamiento batocrómico con respecto a sus precursores, debido a la incorporación del feniloxadiazol que permite extender el sistema conjugado en su estructura.

Los compuestos mostraron desplazamientos de Stokes altos (SS ≥ 98 nm), valores calculados por la diferencia entre las longitudes de onda máxima de absorción y emisión, y coeficientes de extinción molar moderados (ε ≥ 3,869 $M^{-1}cm^{-1}$).

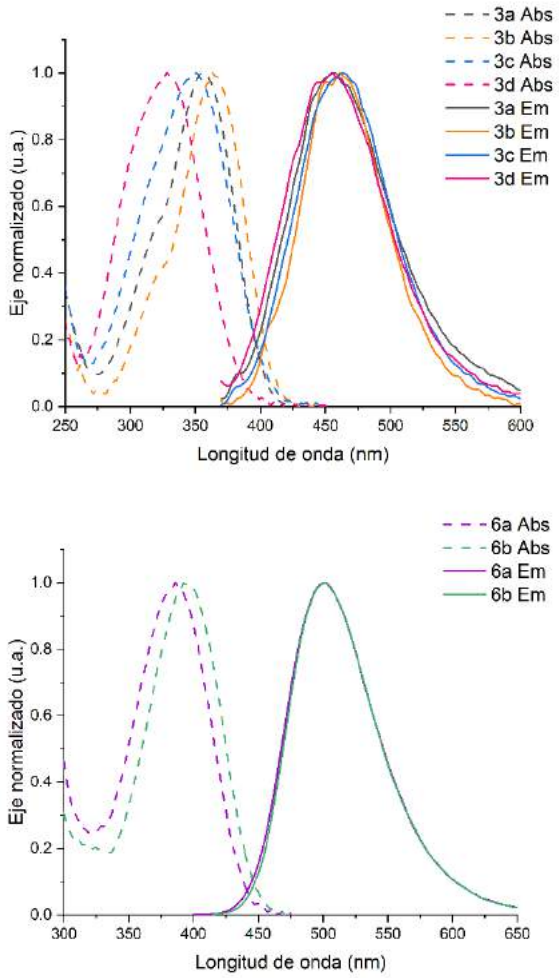


Figura 1. Espectros de absorción y emisión de los compuestos **3a-d** y **6a-b**.

3. CONCLUSIONES

La síntesis de los derivados de ácido cinámico y oxadiazoles α,β-insaturados bajo condiciones de reflujo y vía microondas fue llevada a cabo con éxito. En adición, la evaluación de sus propiedades fotofísicas mediante las espectroscopías de UV-Vis y fluorescencia demostró que los derivados de ácidos cinámicos presentan propiedades fotofísicas interesantes, lo que los convierte en candidatos óptimos para una variedad de aplicaciones. No obstante, un estudio más extenso de sus propiedades tales como solubilidad, estabilidad térmica, rendimiento cuántico y fotoestabilidad es esencial para determinar de manera más precisa las potenciales aplicaciones en los que estos compuestos podrían ser idóneos.

4. REFERENCIAS

1. Srinivas, K.; Sivakumar, G.; Kumar, C. R.; Reddy, M. A.; Bhanuprakash, K.; Rao, V. J.; Chen, C. W.; Hsu, Y. C.; Lin, J. T. *Synth. Met.* **2011**, *161*, 1671—1681.
2. Papucci, C.; Geervliet, T. A.; Franchi, D.; Bettucci, O.; Mordini, A.; Reginato, G.; Picchioni, F.; Pucci, A.; Calamante, M.; Zani, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 2657–2666.
3. Paun, A.; Hadade, N. D.; Paraschivescu, C. C.; Matache, M. *J. Mater. Chem. C.* **2016**, *4*, 8596.

4. Udhayakumari, D.; Inbaraj, V. *J. Fluoresc.* **2020**, *30*, 1203–1223.
5. Nagarajan, R.; Varadaraju, C.; Lee, K. H. *Dyes. Pigm.* **2021**, *191*, 109331.
6. Zhu, H.; Fan, J.; Du, J.; Peng, X. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2115–2126.
7. Ortega-Villareal, A. S.; Hernández-Fernández, E.; Jensen, C.; Valdivia-Berroeta, G. A.; Garrard, S.; López, I.; Smith, S. J.; Christensen, K. A.; Reyes-González, M. A.; Michaelis, D. J. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 87589.
8. Chen, C. H.; Cao, Y. T.; Wang, T. S.; Luo, Z. H. *J. Fluoresc.* **2018**, *196*, 69–75.

Evaluación de la actividad inhibitoria de la enzima α-glucosidasa de benzotiazoles mediante métodos *in silico*

Hugo Pilotzi Xahuentitla[a], Gabriela del Carmen Canche Naal[b], Rolffy Rubén Ortiz Andrade[b], Gabriel Navarrete Vázquez[c], Emanuel Hernández Nuñez[a]

[a]Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN, Recursos del Mar Mérida, Carr. Mérida – Progreso Km 6, 92705, Mérida, Yucatán, México. [b]Facultad de Química Universidad Autónoma de Yucatán. Calle 43 Calle 90 613 x, Inalámbrica, 97069 Mérida, Yuc. [c]Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Av. Universidad 1001, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Mor.
***Correo**: hugo.pilotzi@cinvestav.mx

Palabras clave: *diabetes mellitus, enzima inhibitoria α-glucosidasa, benzotiazol*

1. INTRODUCCIÓN

La Diabetes mellitus es una enfermedad metabólica que se caracteriza por hiperglucemia ocasionada por factores genéticos y ambientales, dando como resultados distintos tipos de diabetes en la población.
Existen una gran variedad de fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus, sin embargo, se considera a la metformina como la primera línea de tratamiento, por su eficacia hipoglucemiante en dosis de 1 a 2 g/día, el bajo riesgo a producir hipoglucemia y promover la pérdida de peso. Este fármaco se puede combinar con otros, como es el caso de los inhibidores de la enzima α-glucosidasa, ya que su asociación es segura.[1, 2]

Los fármacos inhibidores de la enzima α-glucosidasa bloquean la enzima del intestino que se encarga de la hidrolisis de los oligosacáridos, trisacáridos y disacáridos a glucosa para disminuir la absorción intestinal y su concentración postprandial.[3]

Los benzotiazoles son biciclos organosulfurados que están conformados por un anillo tiazol unido con un anillo de benceno. Estas moléculas han demostrado tener un efecto inhibidor de la enzima α-glucosidasa, por lo que este proyecto se centra en el diseño de benzotiazoles así como su evaluación *in silico* para predecir cuales de las moléculas diseñadas tienen mayor probabilidad de tener la actividad biológica mencionada.[4, 5, 6]

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para el diseño de los benzotiazoles se tomó en cuenta moléculas (A y B) que han demostrado tener actividad inhibitoria α-glucosidasa, posteriormente se realizaron cambios bioisostéricos (regiones coloreadas de verde, rojo y gris), se unieron los dos heterociclos presentes en la molécula B (marcadas en amarillo), finalmente se realizó una hibridación molecular de las partes modificadas de las dos moléculas. Figura 1.

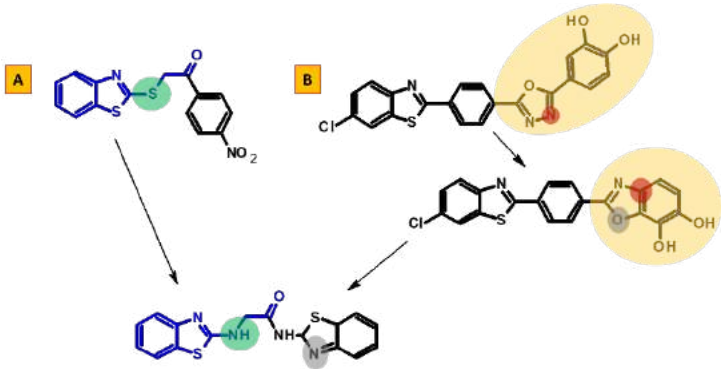
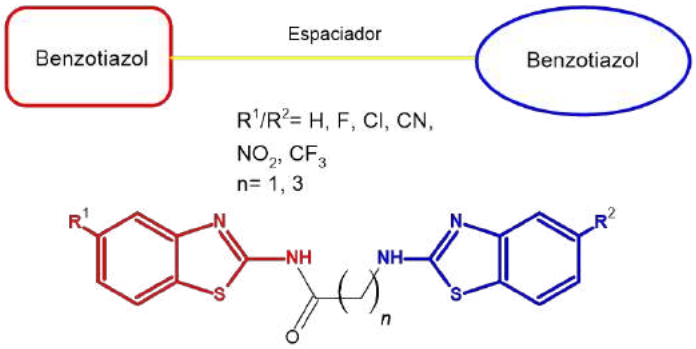


Figura 1. Estrategia para el diseño molecular.

Obteniendo así el diseño presente en la figura 2, en donde se modificó el tamaño de la cadena espaciadora y el grupo R presente en el C-5 del benzotiazol. Se realizaron un total de 60 moléculas diferentes, en donde el primer grupo consta de una cadena espaciadora con n=1, mientras que el segundo grupo de n=3. Figura 2.



Primer grupo

1 R^1=H R^2=F	**6** R^1=F R^2=F	**11** R^1=Cl R^2=F	**16** R^1=CN R^2=F	**21** R^1=NO_2 R^2=F
2 R^1=H R^2=Cl	**7** R^1=F R^2=Cl	**12** R^1=Cl R^2=Cl	**17** R^1=CN R^2=Cl	**22** R^1=NO_2 R^2=Cl
3 R^1=H R^2=CN	**8** R^1=F R^2=CN	**13** R^1=Cl R^2=CN	**18** R^1=CN R^2=CN	**23** R^1=NO_2 R^2=CN
4 R^1=H R^2=NO_2	**9** R^1=F R^2=NO_2	**14** R^1=Cl R^2=NO_2	**19** R^1=CN R^2=NO_2	**24** R^1=NO_2 R^2=NO_2
5 R^1=H R^2=CF_3	**10** R^1=F R^2=CF_3	**15** R^1=Cl R^2=CF_3	**20** R^1=CN R^2=CF_3	**35** R^1=NO_2 R^2=CF_3

26 R^1=CF_3 R^2=F	**31** R^1=H R^2=F	**36** R^1=F R^2=F	**41** R^1=Cl R^2=F	**46** R^1=CN R^2=F
27 R^1=CF_3 R^2=Cl	**32** R^1=H R^2=Cl	**37** R^1=F R^2=Cl	**42** R^1=Cl R^2=Cl	**47** R^1=CN R^2=Cl
28 R^1=CF_3 R^2=CN	**33** R^1=H R^2=CN	**38** R^1=F R^2=CN	**43** R^1=Cl R^2=CN	**48** R^1=CN R^2=CN
29 R^1=CF_3 R^2=NO_2	**34** R^1=H R^2=NO_2	**39** R^1=F R^2=NO_2	**44** R^1=Cl R^2=NO_2	**49** R^1=CN R^2=NO_2
30 R^1=CF_3 R^2=CF_3	**35** R^1=H R^2=CF_3	**40** R^1=F R^2=CF_3	**45** R^1=Cl R^2=CF_3	**50** R^1=CN R^2=CF_3

Segundo grupo

51 R^1=NO_2 R^2=F	**56** R^1=CF_3 R^2=F			
52 R^1=NO_2 R^2=Cl	**57** R^1=CF_3 R^2=Cl			
53 R^1=NO_2 R^2=CN	**58** R^1=CF_3 R^2=CN			
54 R^1=NO_2 R^2=NO_2	**59** R^1=CF_3 R^2=NO_2			
55 R^1=NO_2 R^2=CF_3	**60** R^1=CF_3 R^2=CF_3			

Figura 2. Diseño molecular.

Se realizaron análisis de los parámetros fisicoquímicos, farmacocinéticos, predicción de actividad biológica y acoplamiento molecular con la enzima 3-TOP. Para el análisis farmacocinético se analizó su actividad inhibitoria de los CYP450 más relevantes para los fármacos, teniendo en cuenta que, aunque el mecanismo de acción de los compuestos inhibidores de la enzima α-glucosidasa se encuentra en el intestino delgado y no necesita ingresar al torrente sanguíneo para tener su efecto, las moléculas pueden ingresar al torrente sanguíneo y realizar un efecto negativo,

De acuerdo con los resultados obtenidos, se excluyen las moléculas **4**, **22**, **23**, **24**, **34**, **52**, **53** y **54**, porque no presentan probabilidad de tener actividad antidiabética y/o antidiabético sintomático al igual que son inhibidores del CYP2C9 y en algunos casos también del CY2C19. Mientras que las moléculas **9**, **14**, **19**, **25**, **29**, **39**, **51** y **55** se descartan por ser inhibidores del citocromo CYP2C9 y CYP2C19. De las moléculas restantes se realizó el descarte de acuerdo con los valores obtenidos en el acoplamiento molecular, siendo las moléculas selectas las que se encuentran del rango de -9.5 a -9.7 kcal/mol.

3. CONCLUSIONES

A través del uso de los programas computacionales que se usaron para predecir las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y la actividad biológica de las moléculas ayudaron a simplificar la cantidad de moléculas para la síntesis orgánica y estudio biológico, comenzado en este caso con 60 moléculas y obteniendo al final 3 moléculas óptimas para su evaluación biológica. Actualmente estamos realizando la síntesis orgánica para su posterior evaluación de actividad biológica.

4. REFERENCIAS

1. Loscalzo, J.; Fauci, A.; Kasper, D.; Hauser, S.; Longo, D.; Jameson, J. *Harrison. Principios de medicina interna*; M.-H. Intermericana **2016**.
2. Aldirra, M.; Sagalés, M.; Planas-Giner, A.; Cárdaba, M.; Pérez, M.; Rudi, N. (**2020**). *Ajuste de fármacos en pacientes con insuficiencia hepática. El Farmacéutico Hospitales*, **2020**, p. 217
3. Mellado, R.; Salinas, E.; Sánchez, D.; Guajardo, J.; Díaz, E. J.; Rodríguez, F. L. *Medicina Interna de México,* **2019**, *35*, 525-536.
4. Mariappan, G.; Prabhat, P.; Sutharson, L.; Banerjee, J.; Patangia, U. Nath, S. *J. of the Korean Chem. Soc.* **2012***, 56*, 251-256.
5. Ullah, S.; Mirza, S.; Salar, U.; Hussain, S.; Javaid, K.; Khan, K.; Choudhary, M. (2019).. *Med. Chem.* **2019**, *15.*
6. Gollapalli, M.; Taha, M.; Javid, M. T.; Almandil, N. B.; Rahim, F.; Wadood, A.; Bamarouf, Y. A. *Bioorg Chem.* **2019**, *5*, 33-48.

Síntesis y evaluación antibacteriana de derivados de 2-aminotiazoles

Vanessa Georgina Pelayo González; Alejandro Alberto Camacho Dávila; José Carlos Espinoza Hicks y Karla Fabiola Chacón Vargas.

Circuito Universitario S/N, Campus UACH II, Facultad de ciencias químicas, 31125 Chihuahua, Chihuahua.
acamach@uach.mx

Palabras clave: *2-aminotiazoles, E.coli, S. aureus, actividad antibacteriana.*

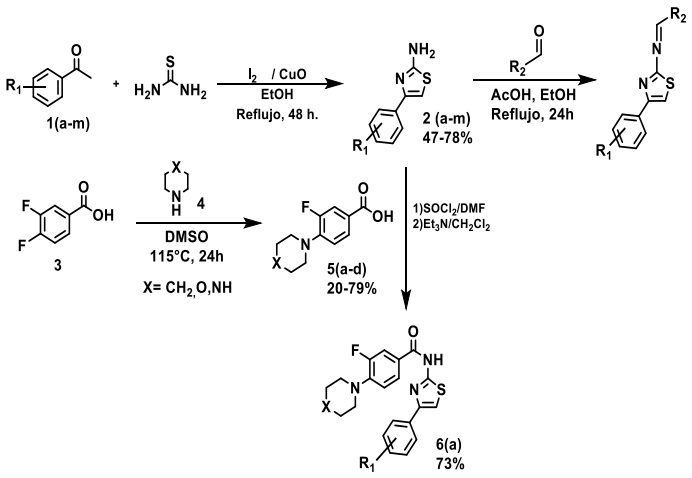
1. INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es la capacidad adquirida por parte de los microorganismos de sobrevivir a la exposición de sustancias que anteriormente inhibía su crecimiento bajo condiciones normales[1]. Debido a lo anterior, la RAM es considerada una de las principales amenazas de la salud pública a nivel mundial, cuyas consecuencias engloban un aumento del gasto público (adquisición de medicamentos más costosos y estadías hospitalarias prolongadas), incapacidad laboral y muerte[2]. En 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó la primera lista de patógenos prioritarios cuya investigación de nuevos tratamientos es imperativa[3]. Los organismos clasificados como críticos que encabezan la lista son: *Enteroccocus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* y especies de la familia *Enterobacteraceae* como *Escherichia coli.* Para referirnos a estas especies se acuñó el acrónimo *ESKAPE* cuyas cepas se ha comprobado resistencia a antimicrobianos como meticilina, vancomicina, fluoroquinolonas, cefalosporinas y claritromicina[3, 4]. Así mismo, la OMS indicó que la investigación y desarrollo de nuevos antimicrobianos actualmente es insuficiente para contrarrestar la demanda de tratamientos debido a la RAM[3]. Recientemente, se utiliza el concepto de *estructura privilegiada*, la cual define las subunidades estructurales simples que están presentes en las moléculas de diversos fármacos, cuyos usos terapéuticos son distintivos y tiene afinidades hacia varios receptores[5, 6]. La combinación de dos o más estructuras privilegiadas (moléculas híbridas) tienen efectos fisicoquímicos y biológicos sinérgicos que se utilizan para el diseño y optimización de compuestos exitosos[7]. Una amplia variedad de literatura indica que el anillo heterocíclico de 1,3-tiazol es parte de numerosos productos naturales y fármacos comerciales[8]. El tiazol se encuentra entre los principales 25 heterociclos nitrogenados como componentes farmacológicos aprobados por la FDA[9]. Específicamente, el tiazol es una molécula que tiene cinco miembros con dos heteroátomos (azufre y nitrógeno) en las posiciones 1 y 3, que, al ser donador y aceptor de electrones, respectivamente, le dan estabilidad estructural a la molécula[10]. El C-5 es el sitio donde tiene lugar la sustitución electrofílica, mientras que la posición C-2 sigue siendo el sitio para la sustitución nucleófila[8]. Sus derivados sintéticos exhiben importantes actividades biológicas antimicrobianas. El 2-aminotiazol es un derivado conocido por ser un farmacóforo activo ampliamente utilizado en la investigación de química medicinal y en la industria farmacéutica. Este núcleo ha demostrado ser un potente agente antibacteriano, antifúngico y antituberculoso[11].

Con base en lo anterior, el objetivo de este proyecto es sintetizar derivados de 2-aminotiazoles partiendo de benzofenonas con diferentes sustituyentes en el anillo de benceno. Posteriormente, alquilar la amina con aldehídos y ácidos carboxílicos para obtener las bases de Schiff y amidas correspondientes. Es importante mencionar que estas moléculas híbridas finales pretenden incorporar estructuras privilegiadas además del tiazol (como por ejemplo morfolina, piperidina y sustituyentes halogenados) para ser evaluadas como antibacterianos contra cepas de *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* mediante la técnica de microdilución en caldo a una sola concentración (100 μg/ml) y por el método de reducción de la resazurina.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el esquema 1 se muestra la síntesis total de los derivados de 2-aminotiazoles, bases de Schiff y amidas, de cuyos productos intermediarios y finales se evaluará su actividad antibacteriana. Hasta el momento se han sintetizado 13 derivados de 2-aminotiazoles (**2a-s**) bajo la metodología de Zhu et. al. obteniendo rendimientos moderados[12]. Los ácidos carboxílicos se obtuvieron por S_NA partiendo del ácido 3,4-difluorobenzoico y de aminas como morfolina, piperidina y BOC-piperazina en condiciones básicas y temperaturas entre 115-120°C por 24 horas[13,14,15]. Finalmente, la formación de la amida se realizó en dos pasos, obteniendo rendimientos mayores al 70%[16]. Los 2-aminotiazoles, los ácidos carboxílicos intermediarios y la amida obtenidos hasta el momento se sometieron a pruebas de evaluación antibacteriana (microdilución en caldo a 100 μg/ml, revelando la inhibición por el método de la resazurina) en cepas no resistentes de *E. coli* y *S. aureus*[17].



Clave	Tipo	Derivado
2a	2-Aminotiazoles	2-Cl-C_6H_5
2b	2-Aminotiazoles	2-F-C_6H_5
2c	2-Aminotiazoles	C_6H_5
2d	2-Aminotiazoles	3-F-C_6H_5
2e	2-Aminotiazoles	3,4,5-OMe-C_6H_5
2f	2-Aminotiazoles	2-CF_3-C_6H_5
2g	2-Aminotiazoles	4-F-C_6H_5
2h	2-Aminotiazoles	3,4-F-C_6H_5
2i	2-Aminotiazoles	4-CF_3-C_6H_5
2j	2-Aminotiazoles	3-CF_3-C_6H_5
2k	2-Aminotiazoles	3-Cl-C_6H_5
2l	2-Aminotiazoles	4-Cl-C_6H_5
2m	2-Aminotiazoles	3,4-OMe-C_6H_5
5a	Ácido	3, 4-F
5b	Ácido	Morfolina
5c	Ácido	Piperidina
5d	Ácido	BOC-Piperazina
6a	Amida	3 + 2a

Esquema 1. Síntesis de 2-aminotiazoles (**2**), derivados de ácidos carboxílicos (**5**) y amidas finales (**6**).

Los compuestos que tuvieron actividad inhibitoria fueron los derivados de 2-aminotizoles **2a**, **2d**, **2j** y **2l**. El compuesto **2s** fue activo contra ambas especies, mientras que el resto sólo mostró actividad inhibitoria contra *S. aureus.* Cabe resaltar que, los compuestos activos contienen en su estructura átomos pertenecientes a los halógenos (específicamente Cl y F). En estudios previos se ha observado que la estructura de 2-aminotiazol es sinergizante para β-lactmámicos (evaluado en *S. aureus*), así como, en estructuras similares se observó que los derivados con halógenos en su estructura tienen interacción en el mecanismo de formación de biopelículas[18,19]. La evaluación tanto de intermediarios como de productos finales pretende evaluar la actividad antibacteriana por separado y en conjunto para brindar una mayor información acerca del efecto de cada estructura.

3. CONCLUSIONES

La síntesis de 2-aminotiazoles como los derivados de ácidos carboxílicos y amidas involucran condiciones de reacción simples mostrando rendimientos moderados. Los compuestos de 2-aminotiazoles que incorporan en su estructura átomos de F y Cl son estructuras potenciales para el diseño y la síntesis de nuevas moléculas antibacterianas. Cabe recalcar que este es un proyecto en desarrollo en el cual la síntesis y evaluación antibacteriana continúan en proceso. La evaluación antibacteriana de compuestos activos concluirá hasta los análisis de Concentración Mínima Inhibitoria y Bactericida, así como, estudios de estructura actividad por *docking*.

4. REFERENCIAS

1. O'Neill, J. *Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations*, **2016**.
2. World Health Organization. **2021**. Antimicrobial resistance. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance

3. World Health Organization. **2017**. Global priority list of antibiotic resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed.
4. Rice, L. B. *J. Infect. Dis.* **2008**, *197 (8),* 1079-1081.
5. Evans, B.; Ritlle K. E.; Bock M. G… &Hirshfield J. *J. Med. Chem*. **1988**, *31 (12)*, 2235-2246.
6. Bräse, S. *Privileged scaffolds in medicinal chemistry: design, synthesis, evaluation*; Royal Society of Chemistry, **2015**.
7. Gümüş M.; Mehmet Y. & İfan K. *Future Med. Chem.* **2019**, *11(16)*,1979-1998.
8. Kumar, S.; Patil, M. T.; Kataria, R. & Salunke, D. B. *Chem. Drug Des*. **2016**, 243-282.
9. Vitaku, E.; Smith D. & Njardarson J. *J. Med. Chem.* **2014**, *57(24),* 10257-10274.
10. Thakur S.; Sharma R.; Yadav R. & Sardana S. *Chem. Proc*. **2022**, *12(1)*, 36.
11. Wu W.; Chen M.; Fei Q.; Ge Y.; Zhu Y.; Chen, H.; ... & Ouyang G. *Front. Chem*. **2020**, *8*, 522.
12. Zhu Y.; Yuan J.; Zhao Q.; Lian M.; Gao, Q.; Liu M.; ... & Wu A. *Tetrahedron*, **2012**, *68(1)*, 173-178.
13. Fujisaki F.; Abe N. & Sumoto K. *Heterocycles,* **2008**, *75(7)*, 1681-1694.
14. McCarthy, J. *Tetrahedron Lett*. **2015**, *56(49)*, 6846-6847.
15. Crosignani S. *Pat. Appl. Publ.*, *20200102319*, 02 Apr **2020**.
16. Sena K.; Mendes R.; Bôtelho E.; Araújo-Melo R.; Silva C.; Costa Júnior H.; ... & Ximenes R. *J. Appl. Microbiol*. **2022**, *133(6)*, 3558-3572.
17. Wiegand & Hancock. Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana,**2008**.
18. da Silva I.; da Silva Filho J.; Santiago P.; do Egito M.; de Souza C.; Gouveia F.; ... & de Albuquerque *J. Biomed Res. Int*. **2014**.
19. Das D.; Sikdar P. & Bairagi M. *Eur. J. Med. Chem*. **2016**, 109, 89-98.

Síntesis y evaluación citotóxica *in vitro* de hidroxamatos de oxazolinas y sus precursores

Carrizales Castillo Juan J. J. [a], Lagunas Rivera Selene [b], Arredondo Espinoza Eder Ubaldo [a]*, Avalos Alanís Francisco Guadalupe [a]**

[a] Universidad Autónoma de Nuevo León, Pedro de Alba S/N, Ciudad Universitaria, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

[b] Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, Guanajuato, Guanajuato.

*eder.arredondosp@uanl.edu.mx; **franciscoavalosal@uanl.edu.mx

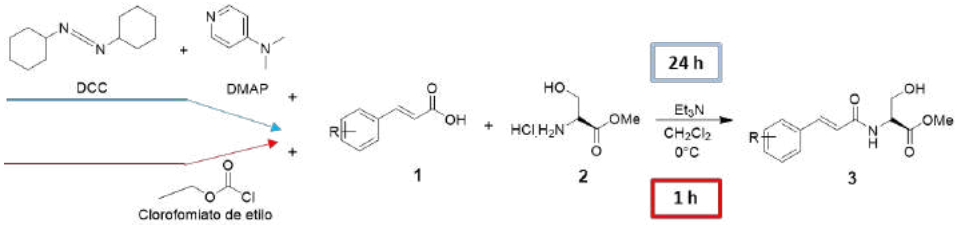
Palabras clave: *hidroxamatos, oxazolinas, citotoxicidad, cáncer, histona deacetilasa.*

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer sigue siendo un importante problema de salud pública, ya que, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta enfermedad causó la muerte de alrededor de 10 millones de personas en el año 2020 a nivel mundial[1], donde el tratamiento más recurrente actualmente es la quimioterapia, la cual utiliza fármacos para destruir las células cancerosas[3]. En este sentido, los fármacos que actúan sobre la expresión de genes están en una clase emergente de terapia, ya que las irregularidades en el patrón de dicha expresión son una característica clave en el desarrollo del cáncer, donde las principales variaciones son las alteraciones en la estructura de proteínas histonas[4]. Un grupo de enzimas que modifican a las histonas son las enzimas histonas desacetilasas (HDAC) que controlan la acetilación de los residuos de lisina de la proteína, haciéndolas una diana farmacológica de interés. Es así, que se han desarrollado diversos inhibidores de HDAC, siendo los hidroxamatos y las benzamidas los grupos funcionales más destacados debido a su potencial inhibidor.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Primeramente, las acrilamidas fueron obtenidas mediante dos metodologías como se muestra en el esquema 1; en la primera, se utilizó el acoplamiento con DCC/DMAP, con un tiempo de reacción de 24 h. En la segunda, se empleó el reactivo cloroformiato de etilo reduciendo a tan solo una hora el tiempo de reacción. En la tabla 1 se muestran los resultados correspondientes para cada metodología.



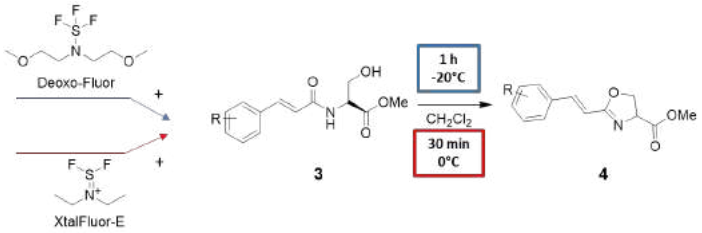
Esquema 1. Obtención de las acrilamidas **3** mediante dos vías; cloroformiato de etilo y DCC/DMAP.

Tabla 1. Porcentajes de rendimiento de las acrilamidas **3** mediante las dos rutas de síntesis.

	Rendimiento (%)									
R-	H	4-OMe	3-OMe	2-OMe	4-Me	4-Cl	4-NO_2	4-Br	4-F	4-CF_3
DCC/DMAP	**30**	**82**	-	-	**85**	-	-	-	**82**	-
Cloroformiato	**23**	**48**	**40**	**33**	**75**	**52**	**60**	**68**	**81**	**62**

Posteriormente, se procedió a realizar la ciclación de las acrilamidas para sintetizar las respectivas oxazolinas **4**, en este caso, se utilizó Deoxo-fluor y XtalFluor-E como agentes ciclantes (Esquema 2). La

reacción procedió de manera correcta en ambos casos, donde los resultados de rendimiento de muestran en la tabla 2.

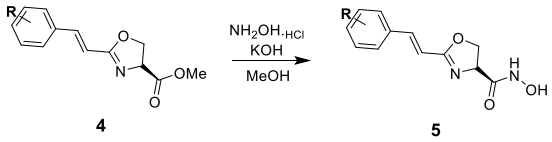


Esquema 2. Utilización de Deoxo-fluor y XtalFluor-E para la obtención de las oxazolinas **4**.

Tabla 2. Rendimientos obtenidos para las oxazolinas **4** usando Deoxo-Fluor y XtalFluor-E

	Rendimiento (%)									
R-	H	4-OMe	3-OMe	2-OMe	4-Me	4-Cl	4-NO_2	4-Br	4-F	4-CF_3
Deoxo-Fluor	**14**	**43**	-	-	**60**	-	-	-	**94**	-
XtalFluor-E	**73**	**88**	**67**	**63**	**62**	**66**	**64**	**49**	**53**	**75**

Por último, la síntesis de hidroxamatos **5** se llevó a cabo de manera sencilla y eficiente, haciendo reaccionar las correspondientes oxazolinas esterificadas **4** con el clorhidrato de hidroxilamina e KOH, como se muestra en el esquema 3. Como se puede observar en la tabla 3, los rendimientos para esta reacción son bajos, sin embargo, es un gran aporte a la información sobre la síntesis de hidroxamatos a partir de oxazolinas, del cual se encuentro solo un reporte[5].



Esquema 3. Obtención de los hidroxamatos **5** a partir de las oxazolinas esterificadas **4**

Tabla 3. Porcentajes de rendimiento de las hidroxamatos de oxazolinas

	Rendimiento (%)									
R-	H	4-OMe	3-OMe	2-OMe	4-Me	4-Cl	4-NO_2	4-Br	4-F	4-CF_3
	18	**7**	**40**	**37**	**60**	**39**	**12**	**28**	**12**	**35**

Una vez obtenidos los compuestos anteriormente descritos, se procedió a evaluarlos en tres líneas celulares cancerígenas: MCF-7 (Adenocarcinoma humano de mama), PC-3 (Adenocarcinoma prostático) y NCI-H460 (Carcinoma pulmonar); así como en la línea celular de crecimiento normal Vero (Células epiteliales de riñón de mono verde). Se inició haciendo un *screening* con las concentraciones de 25 y 12.5 µg/mL de los compuestos sintetizados. Posteriormente, los que resultaron con una actividad promisoria, se les determinó la concentración inhibitoria media (IC_{50}). Para efectos prácticos, la tabla 4 muestra solo aquellos compuestos a los que se les calculó el IC_{50}.

Tabla 1. Resumen de las IC_{50} de los compuestos sintetizados, utilizando la metodología de WST-1, con 48 horas de exposición.

	IC_{50} (µg/mL - µM)				
Compuesto (-R)	**Vero**	**MCF-7**	**PC-3**	**NCI-H460**	**HT-29**

4e (4-Me)	-	-	34.13 – **139.15**	-	67.87 – **276.71**
4f (4-Cl)	21.58 – **81.22**	19.51 – **73.43**	13.37 – **50.32**	22.45- **84.50**	36.83 – **138.62**
4g (4-NO_2)	41.73 – **151.06**	-	15.68 – **56.76**	-	-
4h (4-Br)	14.16 – **45.66**	22.98 – **74.09**	7.65 – **24.67**	22.15 - **71.42**	19.44 – **62.68**
4i (4-F)	34.41 – **138.06**	45.45 – **182.35**	15.68 – **62.91**	-	-
4j (4-CF_3)	17.44 – **58.28**	18.57 – **62.05**	9.85 – **32.92**	26.44 – **88.35**	18.55 – **61.99**
5a (4-H)	-	-	30.03 – **129.86**	-	10.31 – **44.39**
5e (4-Me)	-	-	-	-	15.4 – **62.53**
5f (4-Cl)	-	-	15.63 – **68.89**	28.02 – **105.07**	17.38 – **65.17**
5h (4-Br)	-	-	-	-	25.63 – **82.37**
5i (4-F)	-	-	41.73 – **186.97**	-	16.71 – **66.78**
5j (4-CF_3)	-	-	25.70 – **145.52**	-	17.25 – **57.45**
Vorinostat	1.38 - **5.2**[6]	2.5 - **9.5**[7]	0.30 - **1.49**[8]	1.08 - **4.07**[9]	0.41 - **1.56**[10]

Es evidente que las acrilamidas **4** no presentaron alguna actividad a las concentraciones y en las células empleadas en este proyecto. La mayoría de las oxazolinas esterificadas **5** tuvieron una actividad destacada en todas las líneas cancerígenas, donde los sustituyentes halogenados son importantes para la aumentar la actividad. Sin embargo, estas mismas oxazolinas tienen prácticamente la misma IC_{50} en las líneas cancerígenas que en la línea celular de crecimiento normal Vero, lo cual se interpreta como una citotoxicidad considerable por parte de estos compuestos. Por otro lado, solo los hidroxamatos **6f**, **6i** y **6j** solo mostraron actividad en la línea PC-3, no obstante, es importante destacar la baja citotoxicidad de estos compuestos al estar por encima de la concentración más alta probada en las células Vero. En todos los casos, la IC_{50} del Vorinostat, fármaco aprobado del tipo hidroxamato, fueron menores que los compuestos aquí presentados, no obstante, teniendo una considerable citotoxicidad en las células Vero.

3. CONCLUSIONES

Se llevo a cabo de manera exitosa la síntesis de hidroxamatos de oxazolina mediante una ruta alternativa a la que se había publicado por parte del grupo de investigación. Esto involucró la utilización del reactivo cloroformiato de etilo para el acoplamiento entre los diferentes ácidos cinámicos y el clorhidrato del éster metílico de *L*-serina, con lo cual se obtuvieron rendimientos comparables, así como menores tiempos de reacción. De manera similar, menores tiempos de reacción y mejores rendimientos se obtuvieron al usar el reactivo Xtal-Fluor E para la obtención de las oxazolinas. Además, se empleó una metodología sencilla y eficiente para la obtención de los hidroxamatos. Las oxazolinas, en específico las que contaban con un halógeno y nitro, resultaron ser los compuestos activos prácticamente en todas las líneas celulares. Por su parte, los hidroxamatos, nuevamente con las características de los sustituyentes antes mencionados, resultaron activos solo en las células PC-3, que fue la línea celular más sensible ante estos compuestos. Los hidroxamatos no tuvieron una relevante actividad a las concentraciones de evaluación. Aunque el fármaco de referencia Vorinostat resultó más activo que los compuestos sintetizados, los resultados nos motivan a seguir con la exploración en cuanto al mecanismo de acción, así como a posibles modificaciones estructurales que se le puedan realizar a los compuestos.

4. REFERENCIAS

1. Cancer. *The Lancet Global Health* (2018). https://www.who.int/new-room/fact-sheets/detail/cancer. (Accesado: 21/07/2023)
2. Chemotherapy. https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/chemotherapy/about/pac-20385033. (Accesado: 21/07/2023)
3. Zhang, L., *et al.* Zinc binding groups for histone deacetylase inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **33**, 714–721 (2018).
4. Pirrung, M. C. *et al*. High-throughput catch-and-release synthesis of oxazoline hydroxamates. Structure-activity relationships in novel inhibitors of Escherichia coli LpxC: In vitro enzyme inhibition and antibacterial properties. *J. AM. CHEM. SOC.,* 125, 1575-1586 (**2003**).
5. Mwakwari, S. C. *et al*. Non-peptide macrocyclic histone deacetylase inhibitors derived from tricyclic ketolide skeleton. *J. Med. Chem.* 53, 6100-6111 (**2010**)
6. Uehara, N. *et al.* Vorinostat enhaces protein stability of of p27 and p21 through negative regulation of Skp2 and Cks1 in human breast cancer cells. *Oncology Reports*, 28, 105-110 (**2012**).
7. Sharma, P. *et al*. Imidazoles as potencial anticancer agents: An update on recent studies. *Molecules*. 26, 4213 (**2021**).
8. Zhao, Y., *et al.* Anticancer activity of SAHA in human large-cell lung. *International Journal of Oncology*. 44, 451-458 (**2014**).
9. LaBonte, M. *et al*. DNA microarray profiling of genes differentially regulated by the histone deacetylase inhibitors Vorinostat and LBH589 in colon cancer cell lines. *BMC Medical Genomics.* 2, 67 (**2009**).

Síntesis *one-pot* de *bis*-amidas vía la reacción de Ugi-4CR

Diana G. García-García [a], Manuel A. Rentería-Gómez [a], **Rocío Gámez-Montaño** [a,*]

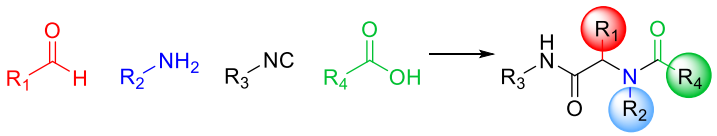
[a] Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, Col. Noria Alta, Guanajuato, 36050, México. *email: rociogm@ugto.mx

Palabras clave: *Ugi-4CR, bis-amidas, RMC-I, ácido carboxílico*

1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones de multicomponentes (RMC) son procesos en los que se combinan al menos tres reactivos para generar un producto en el que se incorporan las porciones sustanciales de todos los componentes; se destacan por sus ventajas sobre la síntesis multipasos tradicional, como la convergencia, alto grado de economía atómica, eficiencia en formación de enlaces, materiales de partida disponibles comercialmente o preparación sencilla, la estructura del producto se diversifica fácilmente y tiempos de reacción cortos.[1,2] Por lo que se han empleado en química combinatoria para producir bibliotecas de plataformas sintéticas para el descubrimiento de compuestos con aplicaciones en los campos de química medicinal, farmacéutica, agroquímica, entre otras.[3]

En 1959, Ivar Ugi descubrió una variante importante de reacción de multicomponentes basada en isonitrilos (RMC-I) de cuatro componentes (Ugi-4CR): compuesto carbonilo, amina primaria, ácido carboxílico e isonitrilo, para acceder a estructuras tipo péptidos conocidas como *bis*-amidas (**Esquema 1**).[4]

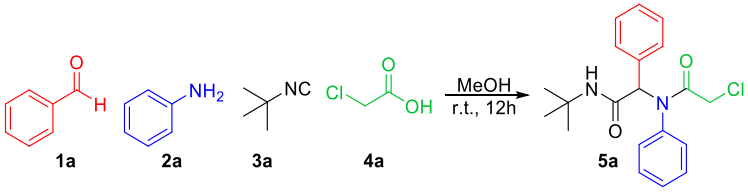


Esquema 1. Reacción de Ugi-4CR

En Ugi-4CR, el ácido carboxílico tiene funciones estructurales importantes: activar la imina intermedia, adición reversible al ion nitrilio y participación en la transposición de Mumm irreversible para formar la bis-amida como producto de reacción.[5] En 2022, nuestro grupo de investigación reporto la síntesis de bis-amidas lineales a través de la reacción de Ugi-4CR en la que se evaluó la versatilidad del ácido carboxílico con diferente naturaleza estereoelectrónica.[6]

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó el estudio experimental de la reacción de Ugi-4CR utilizando las condiciones previamente reportadas por nuestro grupo de investigación, para obtener el producto de Ugi (**5a**) en el que se colocó benzaldehído (**1a**), anilina (**2a**), ter-butil isonitrilo (**3a**) y ácido monocloroacético (**4a**) en MeOH (1.0 M) con agitación convencional a temperatura ambiente durante 12 hr (**Esquema 2**).



Esquema 2. Condiciones de reacción de Ugi-4CR.

Para explorar la versatilidad de Ugi-4CR se probaron varios componentes de aldehídos, aminas, isonitrilos y ácidos carboxílicos, algunos de estos últimos tienen la particularidad de ser reactivos ortogonales.

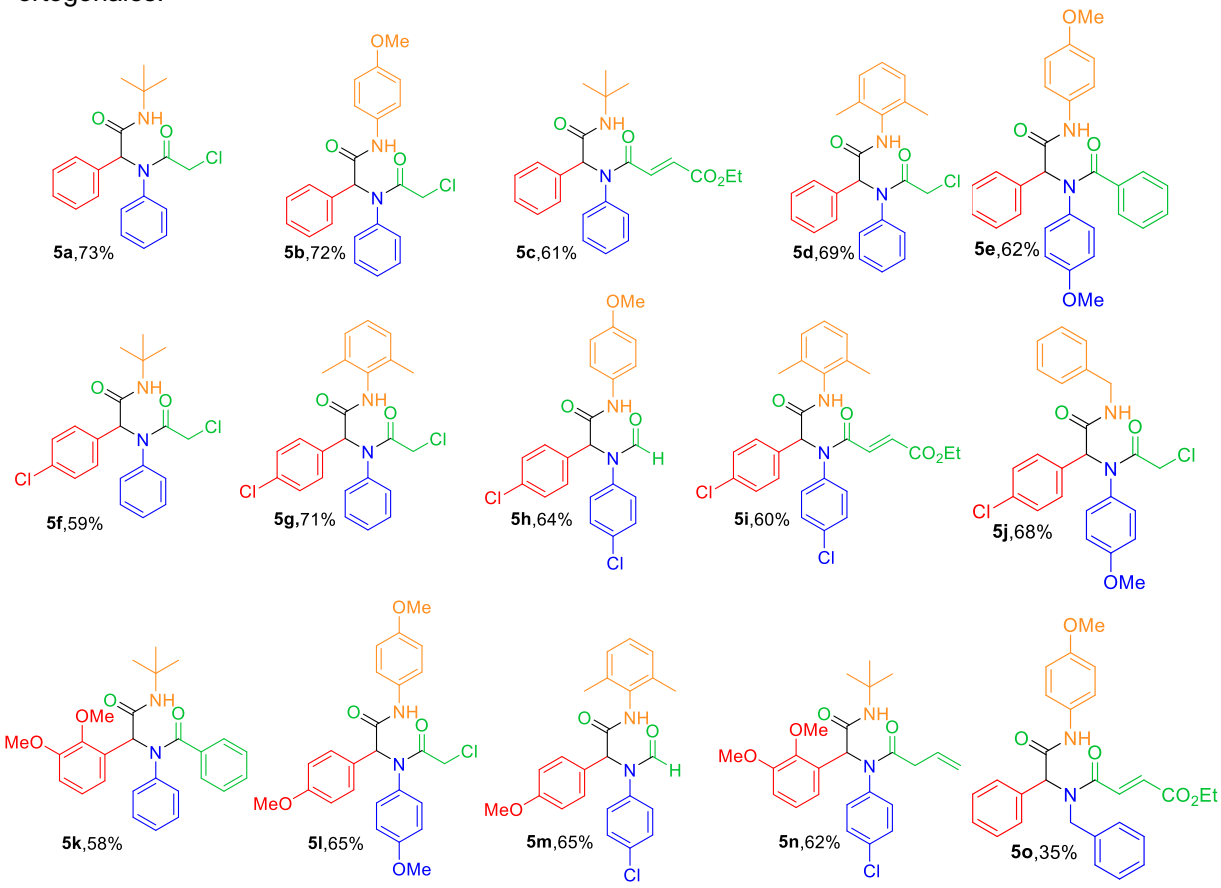


Tabla 1. Scope de la reacción de Ugi-4CR.

3. CONCLUSIONES

Se sintetizó una serie de *bis*-amidas lineales a partir de la reacción de Ugi-4CR en condiciones amigables con el medio ambiente, evaluando la versatilidad de la reacción mediante el uso de ácidos carboxílicos con diferente naturaleza estereoelectrónica.

4. REFERENCIAS

1. Tietze, L.F., Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131-163.
2. Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17, 89.
3. Dömling, A.; Wang W.; Wang K. *Chem. Rev*. **2012**, 112, 308.
4. a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem*. **1959**, *71*, 386; b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267.
5. a) Hosshmand, S.E.; Zhang, W. *Molecules*, **2023**, 28, 4, 1642. b) Pharande, S.G.; Corrales Escobosa, A.R.; Gámez-Montaño, R. *Green Chem.* **2017**, 19, 1259-1262.
6. Pharande, S.G.; Rentería-Gómez, M.A.; Gámez-Montaño, R. *New J. Chem.* **2022**, 46, 9298-9303.

Síntesis por multicomponente y estudio de la fotoestabilidad de nuevos materiales de boro con potencial utilidad como sensor molecular fluorescente.

Mónica Gabriela Flores Amaro, Rodrigo Alonso Chan Navarro y María Concepción García López.

Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas, Cd. Universitaria, Av. Universidad s/n. C. P. 66451, Nuevo León, México. gabyamaro2264@gmail.com

Palabras Clave: *organoboro, multicomponente, fotoestabilidad*

1. INTRODUCCIÓN

El dióxido de carbono (CO_2) es un gas de efecto invernadero clave que contribuye al calentamiento global y al cambio climático. La detección de los niveles de CO_2 en la atmósfera y en diversos entornos es importante para comprender sus fuentes, sumideros y efectos en el sistema de la Tierra.[1] Los métodos científicos para la detección de CO_2 incluyen espectrometrías, cromatografía de gases, espectrometría de masas, sensores moleculares y electroquímicos.[2] Estos métodos pueden proporcionar mediciones precisas y confiables de las concentraciones de CO_2 y las relaciones isotópicas, lo que puede ayudar a identificar el origen y el destino del CO_2 en diferentes contextos.[3] Los sensores moleculares de CO_2 basados en fluorescencia son potencialmente atractivos con elevada sensibilidad y estabilidad química.[4] Entre los materiales fluorescentes, los materiales orgánicos de boro son considerados una clase prometedora de moléculas que sobresalen por sus propiedades intrínsecas tales como: baja toxicidad, capacidad hidrolítica, fotoestabilidad, biocompatibilidad y emisión modulable en todo el rango del visible e inclusive en el infrarrojo cercano.[5,6] En este trabajo de investigación, informamos sobre la síntesis por multicomponente de un solo paso de cinco nuevos ésteres de organoboro fluorescentes derivados de bases de Schiff con utilidad potencial como sensores moleculares de CO_2.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para mejorar las propiedades de fotoestabilidad, que es clave en el diseño de sensores moleculares, se introdujeron grupos voluminosos en las moléculas y se moduló la estabilidad química del átomo de boro mediante la inclusión de sustituyentes donantes y aceptadores de electrones en el anillo de arilo como se observa en la figura 1.

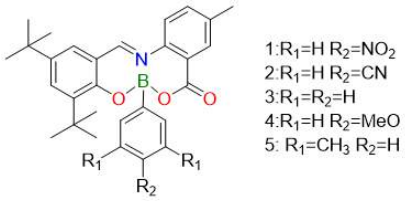


Figura 1. Molécula sintetizada y sus diferentes sustituyentes.

Los materiales resultantes se caracterizaron mediante espectroscopia de absorción infrarroja, experimentos de resonancia magnética nuclear (^{1}H, ^{13}C, ^{11}B), espectrometría de masas de alta resolución, espectroscopia ultravioleta visible y espectroscopia fluorescente. En la tabla 1 se observa el rendimiento cuántico fluorescente de los cinco nuevos materiales luminiscentes donde muestra valores moderados en el rango de 2.57-4.80%.

Compuesto	MGFA 01	MGFA 02	MGFA 03	MGFA 04	MGFA 05
ϕ_{fl} (%)	2.67	3.13	2.57	3.52	4.80

Tabla 1. Rendimiento cuántico fluorescente de los cinco nuevos materiales.

En la figura 2 se observa el estudio molecular de fluorescencia, donde revela que las moléculas presentan el fenómeno de la dualidad en la emisión cuando son excitadas a longitudes de onda baja (420 nm) y alta (320 nm). Además, el análisis efectuado en solvente prótico presenta solvatocromismo, el cual deberá ser corroborado en un solvente aprótico.

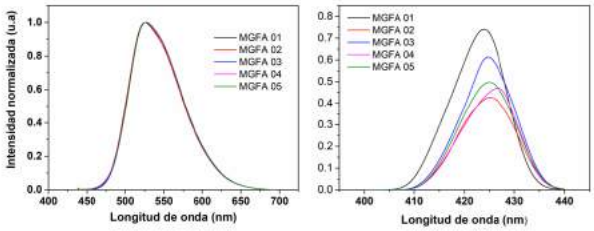


Figura 2. Estudio molecular de fluorescencia, se observa dualidad en la emisión, verde (500-565 nm) y violeta (380-450 nm)

3. CONCLUSIONES

Los datos resultantes demostraron que la ruta de síntesis multicomponente permite la formación de nuevos materiales de organoboro en un solo paso con rendimientos químicos superiores al 90% con tiempos de reacción inferiores a los reportados en la literatura. El análisis por espectrometría de masas en tiempo real corrobora la obtención de los ésteres de organoboro, así como la presencia de una especie dimérica. El análisis del patrón isotópico ^{11}B y ^{10}B concuerda con el análisis isotópico teórico.

4. REFERENCIAS

1. Zhao, D.; Miller, D.; Xian, X.; Tsow, F.; Forzani, E. S. **2014** *Sens and Actuat. 195*, 171–176.
2. Beuermann, T.; Egly, D.; Geoerg, D.; Klug, K. I.; Storhas, W.; Methner, F. J. **2012**. *J. Biosci. Bioengine*. *113*, 399–405.
3. Dai, Z.; Viswanathan, H.; Fessenden-Rahn, J.; Middleton, R.; Pan, F.; Jia, W.; Lee, S. Y.; Mcpherson, B.; Ampomah, W.; Grigg, R. **2014** *En. Proc. 63*, 7685–7693.
4. Wetchakun, K.; Samerjai, T.; Tamaekong, N.; Liewhiran, C.; Siriwong, C.; Kruefu, V.; Wisitsoraat, A.; Tuantranont, A.; Phanichphant, S. **2011**. *Sens. and Actuat. 160*, 580–591.
5. Pirzada, M., & Altintas, Z. **2020** *Micromachines*, *11*, 356.
6. Xu, D.; Jia, H.; Niu., Y; Yin, S. **2022** *Dyes and Pig.* 110185

Síntesis de α-metilen-γ-lactamas β-mono- y β,γ-disustituidas, y su resolución con (*S*)-Naproxeno

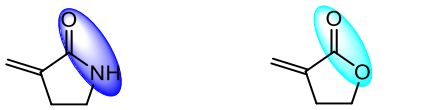
Alexis Hernández Guadarrama, Irma Linzaga Elizalde, Elisabeth Flores Martínez

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: *nitroesteres, γ-lactamas, α-metilen-γ-lactamas, resolución.*

1. INTRODUCCIÓN

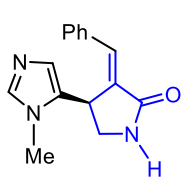
Recientemente las α-metilen-γ-lactamas **1**, han tomado una considerable atención en la Química Orgánica, debido a las propiedades farmacológicas que presentan y su poca abundancia en la naturaleza, sin embargo, algunos de estos compuestos encuentran incorporados en productos naturales biológicamente activos, además las α-metilen-γ-lactamas son menos tóxicas que sus isósteros las α-metilen-γ-lactonas **2**[1] las cuales, también se encuentran presentes en una amplia variedad de productos naturales con actividad biológica (Figura 1).



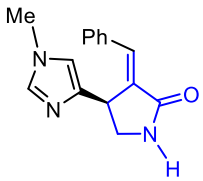
α-metilen-γ-lactama, **1** α-metilen-γ-lactona, **2**

Figura 1. Isósteros de las α-metilen-γ-lactonas.

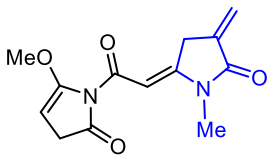
En este contexto, las α-metilen-γ-lactamas se han encontrado incorporadas en compuestos de origen natural como la Anantina **3** e Isoanantina **4** las cuales han sido aisladas de una planta llamada *Cynometra*, y ha sido utilizada en medicina tradicional africana como remedio para el dolor.[2] La Pukeleimida E **5** ha sido aislada de un alga marina llamada *Lyngbya Majuscula,* mostrando propiedades citotóxicas y además actividad contra *Mycobacterium Smegmatis* y *Streptococcus Pyogenes*[3] Figura 3. Adicionalmente, estos compuestos también han mostrado tener actividades antitumorales,[4,5] antiinflamatorias[6] y antifúngicas.[7] Por otra parte, la Heliotropamida A **6**[8] presenta actividad como inhibidor de la acetilcolinesterasa y Bisavenantramida B-6[9] es utilizada para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos esta 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[10] (Figura 2).



Anantina, **3**



Isoanantina, **4**



Pukelimida E, **5**

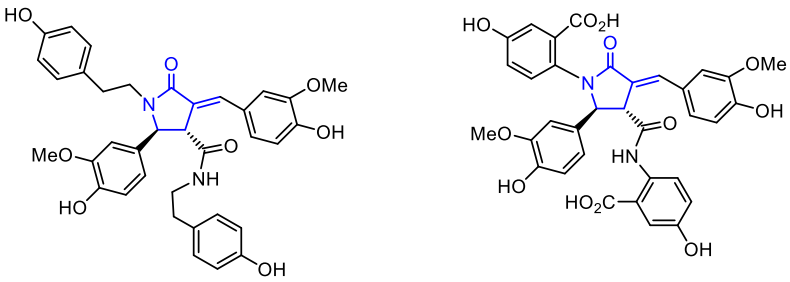
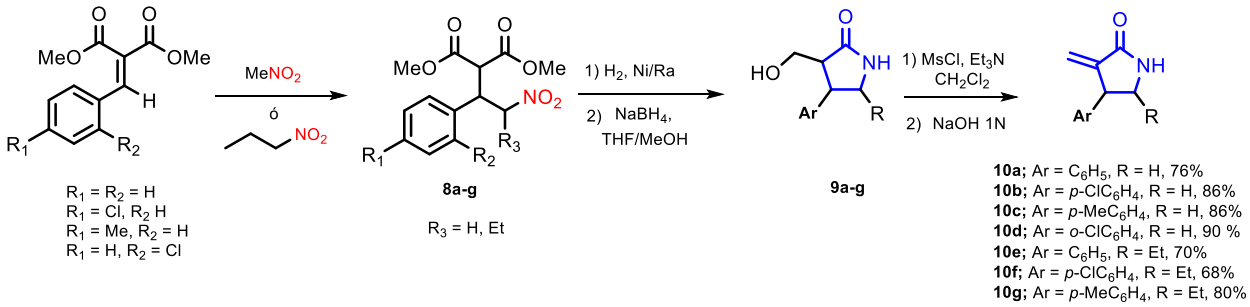


Figura 2. α-metilen-γ-lactamas aisladas de productos naturales.

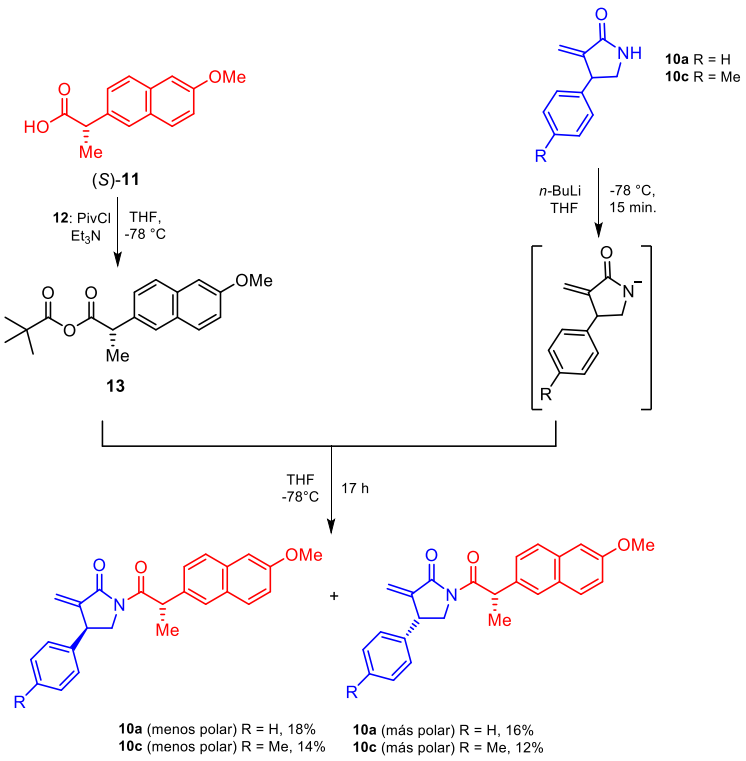
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la síntesis de las α-metilen-γ-lactamas, el método involucra la adición-1,4 de nitroalcanos a alquilidenmalonatos. Posteriormente, la reducción del grupo nitro proporcionó la α-carbometoxi-γ-lactama, una molécula muy versátil que se utilizó para obtener el alcohol. Después, a partir del alcohol se obtuvo el mesilato, el cual se eliminó para proporcionar las β-mono y β-γ-disustituidas α-metilen-γ-lactamas (Esquema 1).



Esquema 1. Ruta de síntesis para obtención de las α-metilen-γ-lactamas.

Una vez obtenidas las β-mono-α-metilen-γ-lactamas racémicas, se estableció una metodología para llevar a cabo la resolución diasteroisomérica. Para llevar a cabo lo anterior, se utilizó como agente de resolución, el ácido (*S*)-(+)-2-(6-metoxi-2-naftil) propiónico [(*S*)-Naproxeno] (*S*)-**11** a través de un anhídrido. Por un lado, se preparó el anhídrido mixto con el (*S*)-Naproxeno **13**, utilizando cloruro de trimetilacetilo **12** (PivCl) y trietilamina (Et_3N) obteniendo el anhídrido deseado. Alternativamente se preparó el anión de la α-metilen-γ-lactamas correspondiente con *n*-BuLi. Posteriormente, ambos se hicieron reaccionar obteniendo los productos deseados, enseguida se realizó una separación mediante cromatografía en columna, Esquema 2. Finalmente, se realizaron estudios de NOESY para asignar la configuración de las nuevas lactamas sintetizadas.



Esquema 2. Separación diasteroisomérica de las α-metilen-γ-lactamas.

3. CONCLUSIONES

Se logró obtener los nitroderivados **8a-g** mediante una adición 1,4 a arilidenmalonatos. Además, se logró sintetizar los alcoholes de las α-carbometoxi-γ-lactamas β-aril y β-γ-disustituidas **9a-g** mediante la reducción con borohidruro de sodio, se sintetizaron las α-metilen-γ-lactamas β-aril y β-γ-disustituidas **10a-g**, mediante la reducción del grupo carbometoxi y la posterior activación del alcohol correspondiente y su reacción de eliminación. Se logró la separación diastereoisomérica de dos α-metilen-γ-lactamas **10a** y **10c** utilizando el (*S*)-(+)-2-(6-metoxi-2-naftil) propiónico [(*S*)-naproxeno], como agente de resolución y su caracterización se realizó por RMN 1H y 13C y RMN bidimensional.

4. REFERENCIAS

[1] Janecki, T.; Błaszczyk, E.; Studzian, K.; Janecka, A.; Krajewska, U.; Ro´zù alski, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48,* 3516-3521.
[2] Naito, T.; Honda, Y.; Miyata, O.; Ninomiya, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 217-219.
[3] Cadellina, J. H.; Moore, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2007-2010.
[4] Kornet, M. J. *J. Pharm. Sci.* **1979**, *68*, 350-353.
[5] Krawczyk, H.; Albrecht, L.; Wojciechowski, J.; Wolf, W. M.; Krajewska, U.; Rózalski, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6307-6363.
[6] Ikuta, H.; Shirota, H.; Kobayashi, S.; Yamagishi, Y.; Yamada, K.; Yamatsu, I.; Katayama, K. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1995-1998.
[7] Delong, W.; Lanying, W.; Yongling, W.; Shuang, S.; Juntao, F.; Xing, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *130*, 286-307.
[8] Guntern, A.; Loset, J.R.; Queiroz, E.F.; Sándor, P.; Foggin, C. M.; Hostettmann, K. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1550-1553.
[9] Di maso, M. j.; Nepomuceno, M. G.; St. Peter, M. A.; Gitre, H. H, Martin, K. S.; Shaw, J. T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1740-1743.
[10] Albrecht, A.; Albrecht, L.; Janecki, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2747-2766.

Estudio de la transposición de Claisen en benzaldehídos y acetofenonas sustituidas

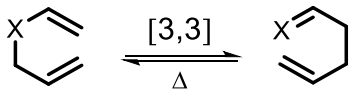
Carlos A. Ríos Au[a], **Hugo Ortega Mendoza** [a], Alejandro A. Camacho-Dávila[a], José C. Espinoza-Hicks[a].

[a] Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito Universitario S/N, Campus Universitario II, C.P. 31125. Chihuahua, Chihuahua, México. Correo: a339346@uach.mx, a339206@uach.mx.

Palabras clave: *O-propargilo, transposición de claisen, benzofuranos.*

1. INTRODUCCIÓN

Desde su descubrimiento en 1912 [1], el rearreglo de Claisen se ha convertido en uno de los métodos de síntesis mas utilizados en la química orgánica, de manera clásica el rearreglo Claisen es definido como una reacción de migración sigmatrópica [3,3] de un alil vinil éter para producir un compuesto carbonílico γ,δ-insaturado vía un proceso intramolecular concertado. Posteriormente la definición de esta reacción se extendió a cualquier tipo de reorganización en donde también se involucra el *N* o *S* en el proceso (Figura 1) [2].



X= O, N, S

Figura 1. Rearreglo [3,3] hetero sigmatrópico (Reacción de Claisen).

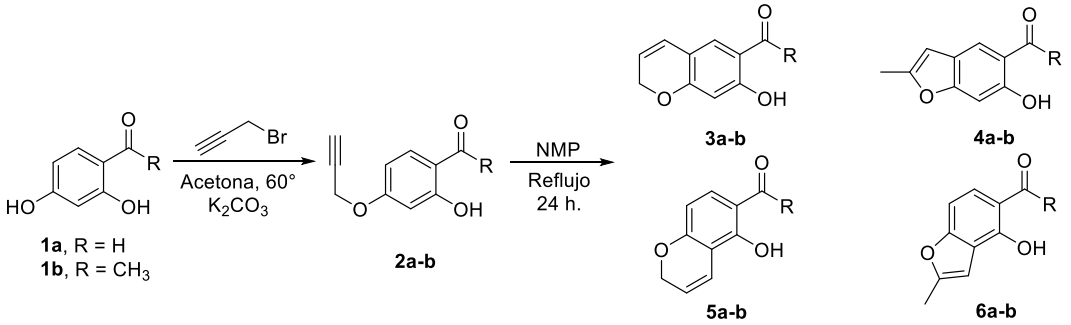
La transposición de Claisen es una reacción química esencial en la síntesis total, ya que permite la construcción controlada de enlaces C-C y la formación de estructuras moleculares complejas. Su versatilidad y capacidad para controlar la estereoquímica la convierten en una herramienta valiosa en la química sintética para la preparación de compuestos orgánicos con aplicaciones en una variedad de campos, incluyendo la química farmacéutica y la química de productos naturales [4a-f].

Debido a la amplia aplicación de la transposición tipo Claisen, la mayoría de las metodologías actuales se han enfocado en el uso de catalizadores metálicos como el aluminio, cromo, manganeso, fierro, cobre, plata, oro, paladio, rodio, platino y bismuto. También se ha reportado el uso de catálisis mediante ácidos de bronsted, bases, zeolitas y algunos por procesos enzimáticos [2]. Debido a las actuales tendencias en la química verde el uso de catalizadores metálicos está siendo remplazado por metodologías más amigables con el medio ambiente, debido a lo anterior el objetivo principal de este trabajo es analizar los procesos de migración Claisen en acetofenonas y benzaldehídos utilizando procesos térmicos para obtener intermediarios sintéticos clave en la construcción de estructuras de mayor complejidad y de interés farmacéutico.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

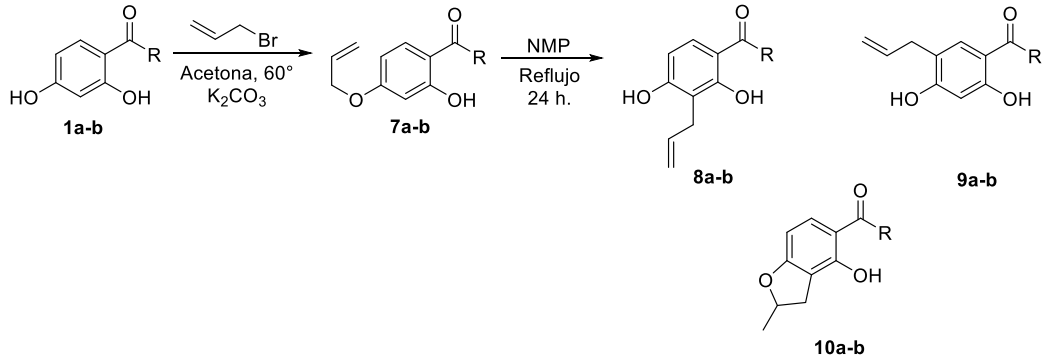
Partiendo de la 2,4-dihidroxiacetofenona (**1a**) y 2,4-dihidroxibenzaldehído (**2a**) se realizó la mono propargilación en posición 4 para obtener los compuestos **2a** y **2b** con rendimientos de moderados a buenos, en el caso del compuesto 1a la monopropargilación se logró utilizando alta dilución de la reacción ya que a bajas diluciones el producto principal era la dipropargilación. Una vez sintetizados los compuestos **2a** y **2b**, se procedió a realizar el análisis de la transposición Claisen utilizando NMP a reflujo por 24 horas, en ambas pruebas los productos **3a-b** y **4a-b** se observan en ^{1}H-RMN a muy bajos

rendimientos, siendo los productos con mayor rendimiento **5a-b** y el producto principal de la reacción **6a-b**. En el caso de la transposición de **2b** el rendimiento de **5b** fue mayor, lo que permitió su aislamiento por columna (Esquema 1).



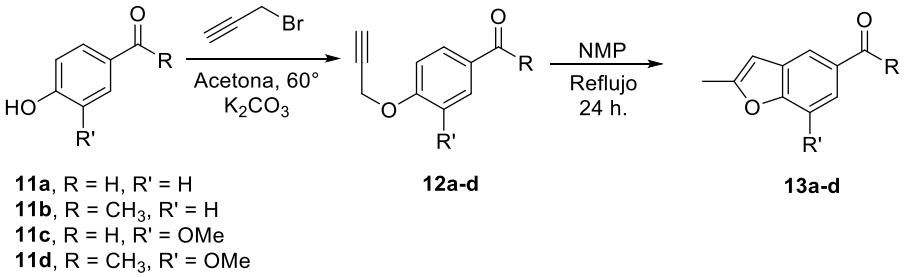
Esquema 1. Análisis de la transposición de **2a** y **2b** utilizando *N*-metilpirrolidona a reflujo.

Posteriormente se obtuvieron los productos **7a-b** derivados de la monoalilación de **1a-b** en donde también se utilizó alta dilución en el caso del producto **1a** para obtener **7a** con rendimientos moderados. El análisis de la transposición de los productos **7a-b** mostró la formación de los productos **9a-b** en bajos rendimientos siendo el producto principal de la reacción el compuesto **8a-b**, cuando la reacción se realizó con **7b** se logró aislar el producto de ciclación intramolecular **10b** en rendimientos bajos, mientas que para **7a** no se observó la formación de este (Esquema 2).



Esquema 2. Análisis de la transposición térmica de **7a-b** utilizando NMP a reflujo.

Finalmente se realizó un estudio con las acetofenonas **11b** y **11d** y los benzaldehídos **11a** y **11c**, la propargilación de todos los reactivos procedió con rendimientos mayores al 90 %. La transposición de los productos **12a-d**, produjo de manera mayoritaria los benzofuranos sustituidos **13a-d** con rendimientos moderados (del 40 al 60 %) y se observó la presencia de materia prima. Los espectros de crudo de reacción de los compuestos muestran la presencia de cromenos en muy bajos rendimientos (Esquema 3).



Esquema 3. Análisis de la transposición térmica de **12a-d** utilizando NMP a reflujo.

3. CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de benzofuranos y cromenos sustituidos utilizando la reacción de transposición sigmatrópica [3,3] de Claisen partiendo de productos *O*-propargilados y *O*-alilados. El uso de los compuestos **1a-b** mostró la preferencia por el cierre a los productos **4a-b** y **6a-b**. Al utilizar los compuestos *O*-alilados el producto principal fue **8a-b**, sin embargo, se logró aislar el producto de ciclación intramolecular **10b** en rendimientos bajos (6%). Utilizando los benzaldehídos y acetofenonas sustituidas **11a-d** se observó como producto principal la formación de los benzofuranos **13a-d** en rendimientos moderados. La transposición térmica de *O*-alil y *O*-propargil benzaldehídos y acetofenonas permiten la síntesis de cromenos y benzofuranos sustituidos los cuales pueden ser utilizados como sintones versátiles en la síntesis de compuestos de interés industrial y farmacéutico.

4. REFERENCIAS

1. Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157.
2. Majumdar, K. C., Alam, S., Chattopadhyay, B. *Tetrahedron*, **2008,** *64*, 597.
3. Lutz, R. P. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 205.
4. (a) Ziegler, F. E. *Chem. Rev*. **1988**, *88*, 1423; (b) Enders, D.; Knopp, M.; Schiffers, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1847; (c) Ito, H.; Taguchi, T. *Chem. Soc. Rev*. **1999**, *28*, 43; (d) Nubbemeyer, U. *Synthesis* **2003**, 961; (e) Majumdar, K. C.; Ghosh, S.; Ghosh, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7251; (f) Castro, A. M. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939.

Síntesis de amidas basadas en la triptamina como potenciales inhibidores de fabi

Sarahi Parra Rodríguez, Eduardo Hernández Vázquez

Instituto de Química, UNAM, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán C.P. 04510, Cd de Mx. ehervaz@iquimica.unam.mx

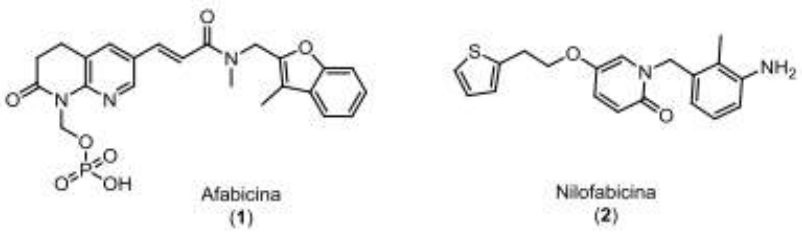
Palabras clave: RAM, amidas, triptamina, enzima, FABI

1. INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana implica un riesgo significativo a la salud y economías mundiales, que, de no tenderse en los próximos años, generará millones de defunciones anuales para el año 2050. Diversos factores pueden conllevar a la ineficacia de los antimicrobianos, destacándose el uso incorrecto de los mismos y la automedicación. Esto conlleva a mutaciones puntuales y la adquisición de genes de resistencia complicando de esta manera el tratamiento de infecciones y convirtiéndose en una amenaza para la salud.[1]

Esta problemática hace pertinente la búsqueda constante de nuevos fármacos que ataquen a blancos terapéuticos nuevos para evadir los mecanismos de resistencia existentes. Uno de esos blancos es la enzima FabI (enoil-ACP reductasa dependiente de NADH) que participa en la vía de biosíntesis de ácidos grasos bacterianos de tipo II (FAS-II), esencial para la viabilidad bacteriana. Además, se sabe que la inhibición de ENR/FabI conduce a una actividad antimicrobiana de amplio espectro. La enzima FabI ha cobrado relevancia en los últimos años y diversas compañías farmacéuticas y grupos de investigación han adoptado a este receptor como blanco de control para las infecciones causadas por bacterias.[2]

La afabicina (Figura 1) es un fármaco inhibidor de FabI, situándose como el primer antibiótico en su clase y se emplea principalmente en el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel. Dicho fármaco se encuentra en Fase 3. Otro caso destacable es el de la nilofabicina, que se encuentra en fase clínica 2, usado para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.[3]

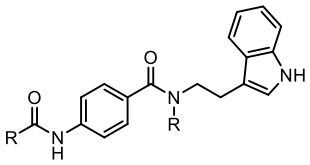


Esquema 1. Estructura de inhibidores de FabI en estudios clínicos.

La ruta de biosíntesis de ácidos grasos bacterianos (FAS-II), es altamente conservada, y presenta un objetivo validado y, de la misma manera, poco explotado para el descubrimiento de fármacos. Es un hecho que un acto para contribuir a la contención de la resistencia a los antimicrobianos son la prescripción adecuada por especialistas, la vigilancia de la resistencia antimicótica y las infecciones asociadas, y, aún más importante, la síntesis y optimización de la metodología para nuevos núcleos. Por ende, el presente proyecto planea la síntesis de potenciales inhibidores de la enzima FabI.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

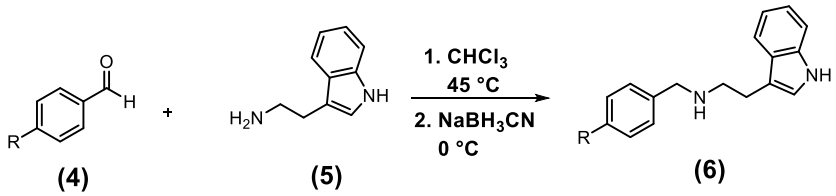
Inicialmente se establecieron las condiciones óptimas para preparar las amidas de tipo **3**, los cuales poseen las porciones farmacofóricas reportadas para los inhibidores de esta enzima (Figura 1).



(**3**)

Figura 1. Estructura general de amidas preparadas.

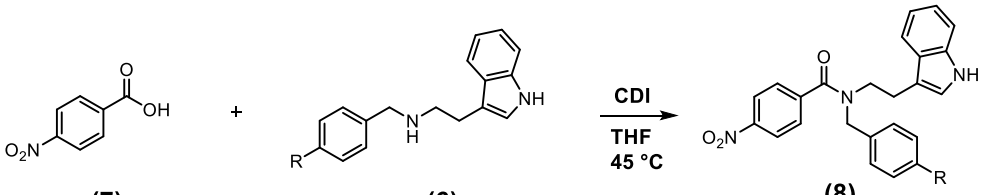
La ruta de síntesis empleada fue del tipo convergente, cuya primera etapa consistió en la preparación de aminas secundarias mediante aminación reductiva para obtener núcleos del tipo **6**, obteniéndose un rendimiento de 57% y 80% con el benzaldehído y el 4-fluorobenzaldehído, respectivamente. (Esquema 2).



(**4**) (**5**) (**6**)

Esquema 2. Esquema general de aminación reductiva

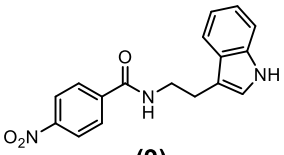
Posteriormente, se realizó la amida correspondiente (**8**) al tratar el ácido 4-nitrobenzoico (**7**) con las aminas secundarias **6** (Esquema 3) en rendimiento del 36%-44%; para ello, se utilizó como agente acoplante al CDI**.**



(**7**) (**6**) (**8**)

Esquema 3. Esquema general de aminación reductiva

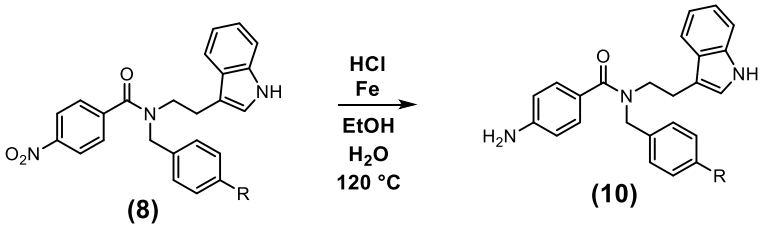
Aunado a lo anterior, se prepararon amidas secundarias del tipo **9,** una segunda serie análoga a las amidas secundarias del tipo **8**, a través de una activación con CDI y el posterior ataque de triptamina como agente nucleofílico. Planeando evaluar acetilación y acilaciones en el siguiente paso de síntesis. El rendimiento obtenido fue del 83% (Figura 9).



(**9**)

Figura 9. Estructura de amidas secundarias (Segunda serie)

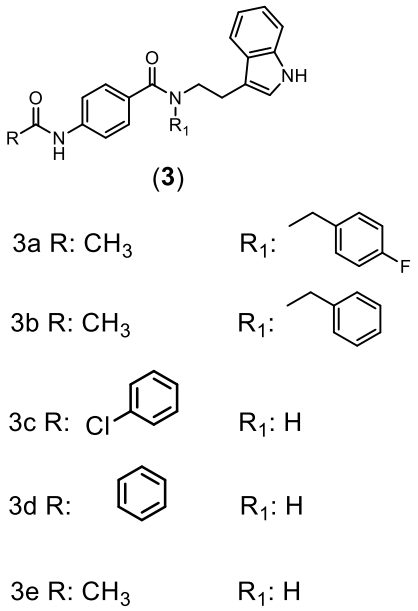
La siguiente etapa consistió en la reducción del grupo nitro, la cual se efectuó en condiciones ácidas catalizadas por hierro, dando como resultado el grupo amino correspondiente en un rendimiento 71-84%. (Esquema 4).



Esquema 4. Reducción de grupo nitro

,

Finalmente se realizó una acetilación o una acilación según la estructura de la amida para dar como resultado estructuras del tipo **3**. La acetilación se con cloruro de acetilo, obteniendo rendimientos del 53% para la derivada del 4-Fluorbenzaldehído **3a** y 38% para la amida derivada del benzaldehído **3b**. En el caso de la acilación, se activó un ácido carboxílico con el agente acoplante TCT para el ácido 4-clorobenzoíco **3c**, dando un rendimiento del 19% y con cloruro de benzoilo con un rendimiento del 23% **3d,** aunado a estos, por último, una acetilación con un rendimiento del 84% para el compuesto **3e** (Esquema 5).



Esquema 5. Amidas sintetizadas

3. CONCLUSIONES

Se logró establecer una ruta de síntesis de potenciales inhibidores de la enzima FabI cimentado en la síntesis de amidas basadas en la triptamina para estudiar el efecto antimicrobiano. Además, se estandarizó una ruta de síntesis de aminas secundarias mediante aminación reductiva y se optimizaron las reacciones de activación a partir del ácido 4-nitrobenzoico para la síntesis de amidas.

4. REFERENCIAS

1. Naghavi, M. *The Lancet* **2022**, *399,* 629–655.
2. Ranna, P.; Ghouse S. M.; Akunuri R.; Madhavi-Y. V.; Chopra S.; Nanduri S. *Eur. J. Med. Chem.* **2020,** *208*, 112757.
3. Park H.S.; Yoon Y.M.; Jung S. J.; Kim C. M.; Kim J. M.; Jin-Hwan K. *J Antimicrob Chemother* **2007**, *60*, 568-574.

Determinación de la configuración absoluta de un epoxitimol aislado de *Ageratina glabrata*

Antonio de J. Oliveros-Ortiz[a], Héctor M. Arreaga-González[b], Gabriela Rodríguez-García[a], Rosa E. del Río[a], Carlos M. Cerda-García-Rojas[c], Mario A. Gómez-Hurtado[a,*]

[a]Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, 58030 Morelia, Michoacán, México.
[b]Instituto de Agroindustrias de la Universidad Tecnológica de la Mixteca, Huajuapan de Léon, Oaxaca, Oaxaca 69000, México.
[c]Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apartado 14-740, Ciudad de México 07000, México.
*Correo: mario.gomez@umich.mx

Palabras clave: *Epoxitimol, configuración absoluta, DCV*

1. INTRODUCCIÓN

El timol es una molécula aromática biosintetizada a través de la vía de los terpenos.[1] Los epoxitimoles constituyen un amplio grupo de derivados de timol funcionalizados con un anillo de oxirano en C-8/C-9 y que pueden presentar simultáneamente grupos funcionales en C-3, C-6, C-7 y C-10. Algunos de ellos han mostrado actividades biológicas relevantes.[2] Entre estos compuestos se encuentra el (+)-10-benzoiloxi-6-hidroxi-8,9-epoxitimol isobutirato (**1**), que ha sido aislado como el componente mayoritario del extracto CH_2Cl_2 de hojas de *Ageratina glabrata*[3] y *A. cylindrica*, de la cual se ha descrito la actividad antiprotozoaria.[4] Con base en lo anterior, es pertinente establecer la configuración absoluta (CA) de **1**, lo cual puede ser útil para establecer la CA de múltiples análogos de epoxitimol aislados en especies de la familia Asteraceae,[2] ya que pocos reportes sobre esta propiedad han sido descritos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La obtención de **1** se realizó mediante cromatografía a partir del extracto CH_2Cl_2 de hojas de *Ageratina glabrata* colectada en la región de Pátzcuaro, Michoacán, México. El extracto seco se sometió a cromatografías sucesivas usando mezclas de hexanos-CH_2Cl_2 en polaridad ascendente como fase móvil y gel de sílice como fase estacionaria. Después de una cromatografía de columna en la polaridad hexanos-CH_2Cl_2 (4:1) se obtuvo al compuesto mayoritario como cristales en forma de agujas con punto de fusión 111-113 °C. Los datos físicos y espectroscópicos concordaron con los reportados para el (+)-10-benzoiloxi-6-hidroxi-8,9-epoxitimol isobutirato (**1**) (Figura 1). La pureza enantiomérica de **1** se valoró mediante el RMN-BINOL La CA se determinó mediante DCV y su comparación estadística (CompareVoa) con el espectro calculado mediante DFT.

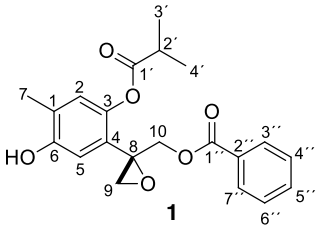


Figura 1. Fórmula del (+)-(8*S*)-10-benzoiloxi-6-hidroxi-8,9-epoxitimol isobutirato (**1**)

Posteriormente se determinó la configuración absoluta de **1** mediante DCV. Para este propósito, se llevó a cabo una búsqueda conformacional sistemática empleando MMFF y DFT,[5] obteniendo 31 confórmeros en el rango de 0-2 kcal/mol. Estos confórmeros fueron empleados para establecer el espectro DCV teórico. El análisis estadístico proporcionó una similitud espectral de IR (S_{IR}) = 90.9, similitud espectral de DCV (S_E) = 70.9 y una similitud enantiomérica calculada (ESI) = 53.5 permitiendo un nivel de confianza del 100%, por lo tanto se establece a **1** como (+)-(8*S*)-10-benzoiloxi-6-hidroxi-8,9-epoxitimol isobutirato (Figura 2).

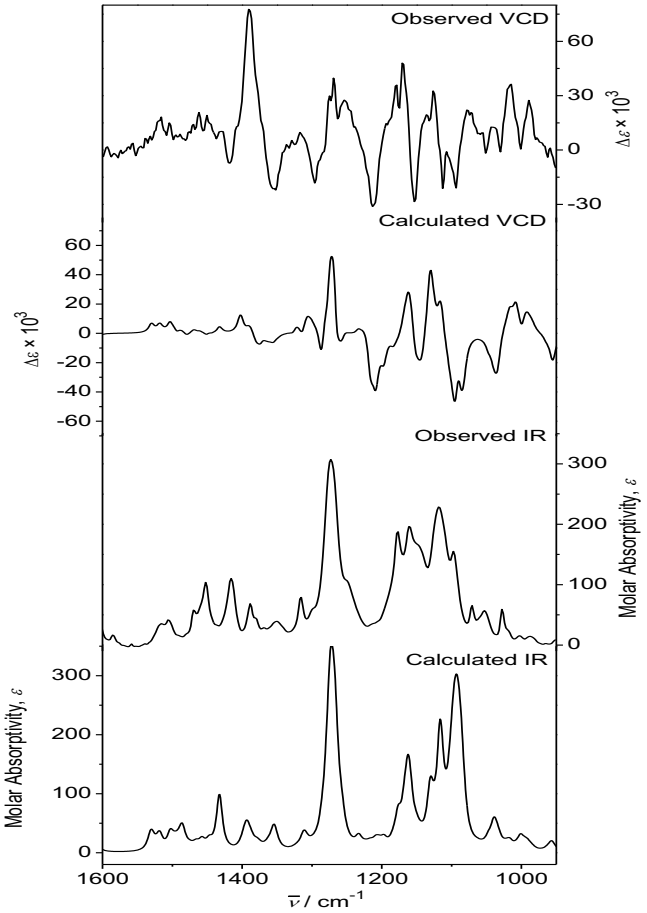


Figura 2. Comparación de los espectros experimentales y calculados de DCV e IR del compuesto **1**

3. CONCLUSIONES

El aislamiento del derivado de epoxitimol **1** permitió realizar su estudio configuracional por DCV estableciendo su configuración absoluta como (8*S*)-**1**.

4. REFERENCIAS

1. Escobar, A, et al. *Arab. J. Chem*. **2020**, 13 (12), 9243-9269
2. Talavera-Alemán, A, et al. *Phytochem. Rev.* **2016**, 15 (2), 251-277
3. Bustos-Brito, C, et al. *Mol.* **2016**, 21 (9), 1132
4. Bustos-Brito, C, et al. *J. Nat. Prod.* **2014**, 77 (2), 358-363
5. del Río, R, Joseph-Nathan, P. *Nat. Prod. Commun.* **2021**, 16 (3)

Síntesis de nuevas *C-prenil* chalconas con potencial actividad biológica

José Carlos Espinoza Hicks, Alejandro Alberto Camacho Dávila, **Alondra M. Sánchez Romero**

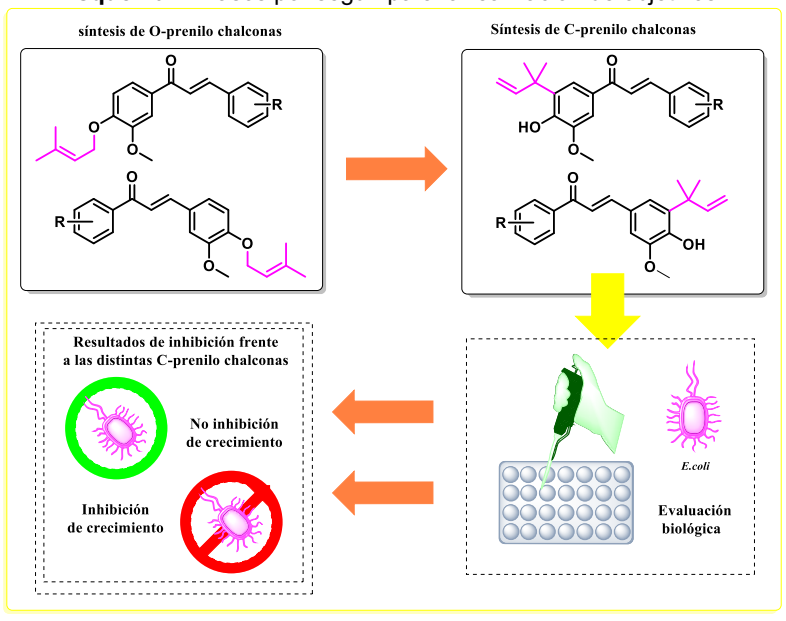
Universidad Autónoma de Chihuahua, Facultad de Ciencias Químicas, circuito universitario Campus UACh II, 31125, Chihuahua, Chih. México. p311195@uach.mx

Palabras clave: *C-prenil chalconas, isoprenoide, resistencia antibiótica.*

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevos fármacos es una necesidad frente al creciente fenómeno de resistencia a antibióticos, definido como el fenómeno de crecimiento de bacterias aún en presencia de los mismos, generando problemáticas en tema de salud y economía debido al incremento en el costo de tratamientos y mayores tiempos de estancias hospitalarias[1, 2]. Las licochalconas, extraídas de la raíz del regaliz se postulan como una molécula líder debido a la múltiple actividad biológica antes reportada (como antiparasitario, antiinflamatorio, hepatoprotector, antidiabético, entre otras)[3, 4, 5, 6]. Además de la facilidad de síntesis de estas moléculas, la variación de la estructura por modificación es sencilla. Por lo tanto, en el presente trabajo se sintetizarán nuevos análogos de Licochalcona a partir de benzaldehídos y acetofenonas variando los sustituyentes en los anillos aromáticos y la presencia del sustituyente isoprenoide, característica compartida entre todas las licochalconas extraídas del regaliz (*G. inflata* y en general especies de *Glycyrrhiza*). Los isoprenoides son cadenas hidrofóbicas encontradas en las plantas. Estas cadenas han demostrado incrementar la capacidad de la molécula de penetrar la membrana celular de la bacteria, así como incrementar la capacidad antiinflamatoria[7, 8]. Para llevar a cabo la síntesis de nuevas *C-prenil* chalconas, primero se realizará la síntesis de *O-prenil* chalconas previamente probadas por Espinoza et al en el 2019, donde se muestra actividad antiparasitaria[9]. Una vez sintetizadas las *O-prenil* chalconas, se realizará una trasposición Claisen para la obtención de las nuevas *C-prenil* chalconas, moléculas a las que se les realizarán pruebas de actividad antimicrobiana por difusión de agar contra *E. coli (Esquema 1)*.

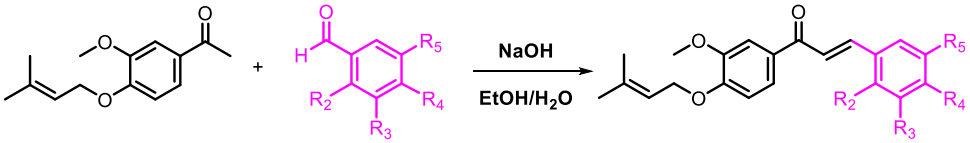
Esquema 1. Pasos por seguir para la realización de objetivos.



2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A partir de acetofenonas y benzaldehídos con distintos sustituyentes a través de una condensación Claisen-Schmidt se sintetizaron la siguiente serie de compuestos (Tabla 1). Una vez obtenidos los compuestos, fueron llevados a un rearreglo tipo Claisen para producir los nuevos *C-prenil* chalconas con potencial actividad biológica (Tabla 2).

Tabla 1. Síntesis de chalconas por condensación Claisen-Schmidt.

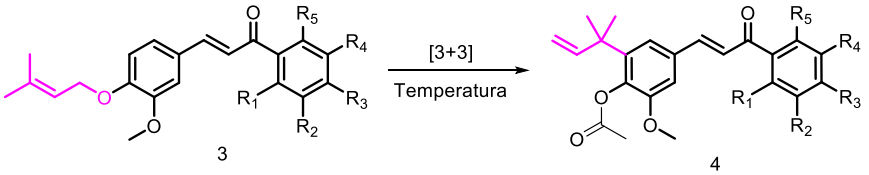


1 + 2a-q → 3a-q

Compuesto	R_2	R_3	R_4	R_5	Rendimiento (%)
3a	NO_2	H	H	H	70
3b	H	NO_2	H	H	50
3c	H	H	NO_2	H	66
3d	H	H	O-Me	H	95
3e	H	O-Me	O-Me	H	63
3f	H	O-Me	O-Me	O-Me	77
3g	Cl	H	H	H	82
3h	H	Cl	H	H	96
3i	H	H	Cl	H	74
3j	F	H	H	H	87
3k	H	F	H	H	74
3l	H	H	F	H	88
3m	H	F	F	H	83
3o	H	CF_3	H	H	78
3p	H	H	CF_3	H	73
3q	H	H	NH_2	H	90

Condiciones: EtOH/Agua (1:1), 1 eq de **1**, 17 eq de NaOH.

Tabla 2. Trasposición de Chalconas por método de Karanewsky, 1976 [10].



3 → 4

Compuesto	R2	R3	R4	R5	Rendimiento (%)
4d	H	H	O-Me	H	65

4f	H	O-Me	O-Me	O-Me	31
4l	H	H	F	H	35
4g	Cl	H	H	H	64

Condiciones: NaOAc 1 eq., 1 eq. de **3** en 10 mL de Ac_2O por 24 h

3. CONCLUSIONES

De acuerdo con los objetivos planteados, se sintetizaron nuevas *C-prenil* chalconas con potencial actividad biológica con rendimientos regulares pero satisfactorios, por lo que se planea continuar con el proyecto para la evaluación biológica de los mismos.

4. REFERENCIAS

1. Aslam, B., Wang, W., Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H., Nisar, M. A., Alvi, R. F., Aslam, M. A., Qamar, M. U., Salamat, M. K. F., Baloch, Z. *Infect. Drug Resist*, **2018**,11, 1645.
2. Organización Mundial de la Salud. *Who Document Production services*, **2016**, pp. 1-5.
3. Bartmańska, A., Tronina, T., Popłoński, J., Milczarek, M., Filip-Psurska, B., Wietrzyk, J. *Molecules*, **2018**, 23, 2922.
4. Guo, I. M. W., Liu, B., Yin, Y., Kan, X., Gong, Q., Li, Y., Cao, Y., Wang, J., Xu, D., Ma, H., Fu, S., Liu, J. *Front. Immunol*, **2019**, 10(02), 287.
5. Passalacqua, T. G., Dutra, L. A., De Almeida, L., Velásquez, A. M. A., Torres Esteves, F. A., Yamasaki, P. R., Dos Santos Bastos, M., Regasini, L. O., Michels, P. A. M., Da Silva Bolzani, V., Graminha, M. A. S. *Bioorganic Med. Chem. Lett*, **2015**, 25(16), 3342–3345.
6. Xu, M., Wu, P., Shen, F., Ji, J., Rakesh, K. P. *Bioorg. Chem,* **2019**, 91, 103-133.
7. Chokshi, A., Sifri, Z., Cennimo, D., Horng, H. J. *Glob. Infect. Dis*, **2019**, 11(1), 36.
8. Mouchlis, V. D., Afantitis, A., Serra, A., Fratello, M., Papadiamantis, A. G., Aidinis, V., Lynch, I., Greco, D., Melagraki, G. *Int. J. Mol. Sci*, **2021**, 22, 1676.
9. Hernández, J. L., Espinoza, J. C., Chacón, K. F., Carrillo, J., Sánchez, L. E., Camacho, A. A. *Mol. Divers*, **2022**, 1-20.
10. Karanewsky, D. S., Kishi, Y. *J. Org. Chem*, **1976**, 41(18), 3026-3027.

Obtención de (*s*)-propranolol por resolución cinética enzimática de propranolol racémico asistida por lipasas

Beatriz A. Carrillo-Olivas, David Chávez-Flores*, María del Rosario Peralta-Pérez, Raúl Eduardo Orozco-Mena, Gerardo Zaragoza-Galán.

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito No.1 Campus Universitario, Chihuahua, Arboledas, Chihuahua 31125, Apartado Postal 669, México. Correo: p311181@uach.mx

Palabras clave: *Propranolol, lipasas, regioselectividad, enantiómeros.*

1. INTRODUCCIÓN

Un amplio grupo de fármacos comercialmente disponible son moléculas quirales y son administrados en mezcla racémica. Estos enantiómeros a pesar de tener propiedades físicas y químicas idénticas, en ocasiones exhiben diferencias terapéuticas al momento de ser administrados, por ejemplo, diferente afinidad en los sitios receptores del fármaco, diferente afinidad por tejidos y sitios de unión a proteínas, y diferente velocidad de biotransformación[1].

El propanolol es un amino alcohol utilizado para el tratamiento de la hipertensión y trastornos cardiovasculares, comercialmente está disponible bajo una mezcla racémica. Se le atribuyen algunos efectos secundarios al enantiómero (*R)*-Propanolol, algunos como broncoconstricción en pacientes asmáticos y diabetes en los hipertensos. Por ello la búsqueda de estrategias para obtener *(S)*-Propanolol enatioméricamente puro es de gran interés para la comunidad científica[2].

El uso de enzimas como biocatalizadores en química orgánica es una herramienta moderna que regularmente ofrece quiralidad durante su acción como catalizador. Las lipasas han demostrado ser una estrategia efectiva para obtener enantiómeros puros con actividades biológicas superiores a las convencionales por métodos químicos[3].

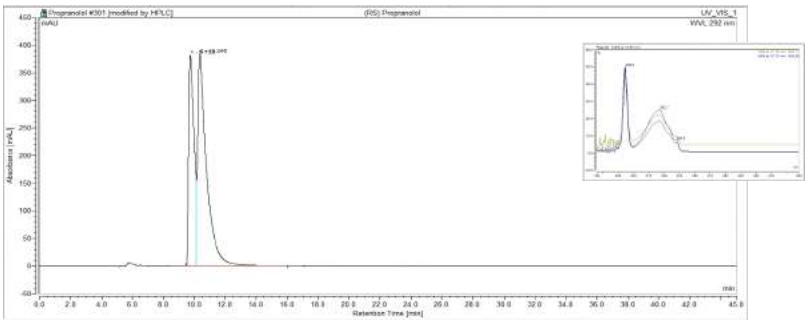
En este sentido, la cromatografía líquida de alta resolución quiral (HPLC) se ha convertido en la herramienta más importante para determinar la pureza óptica de las moléculas orgánicas y ahora es una técnica bien establecida[4].

El objetivo de este trabajo de investigación es desarrollar una metodología ambientalmente amigable para llevar a cabo una resolución cinética enzimática de Propranolol racémico catalizado enantioselectivamente por lipasas, teniendo como resultado final la obtención del (*S*)-Propranolol, siendo esta metodología monitoreada por HPLC quiral.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Extracción de Propranolol a partir de tabletas

Se llevó a cabo la extracción con solvente orgánico del (*R/S*)-Propranolol a partir de tabletas comerciales (APOTEX ®) obteniendo rendimientos de extracción del 95.6% en base a la información de la etiqueta del producto. El compuesto se caracterizó determinando el punto de fusión (163°C) y su estructura química se confirmó por RMN-H[1], FTIR y HPLC



Selección de disolvente

Se llevó a cabo una reacción piloto de transesterificación del *(R/S)*-Propranolol utilizando *Cándida Rugosa* Lipasa, Ácido láurico y distintos solventes (Ciclohexano, Tolueno, Heptano, Isooctano, Diclorometano) la cual fue monitoreada por HPLC quiral, obteniendo como mejor solvente el Isooctano.

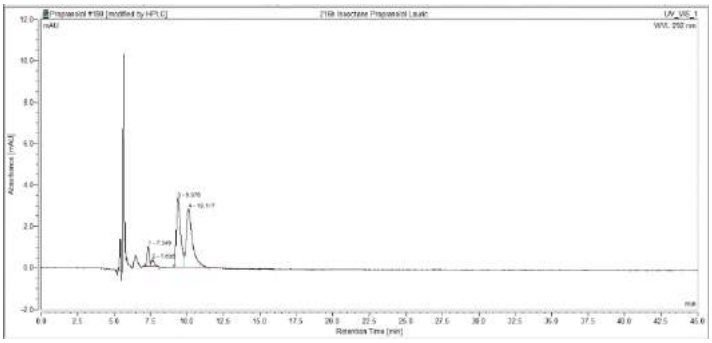


Figura 2. Cromatograma de la reacción entre Propranolol racémico y Ácido láurico en Isooctano, biocatalizada por Cándida Rugosa Lipasa

Reacciones de esterificación de *(R/S)*-Propranolol catalizada por Lipasas

Se desarrolló un diseño experimental para determinar las condiciones óptimas de reacción. Para ello, se llevaron a cabo una serie de reacciones de esterificación del (*R/S*)-Propranolol utilizando *Cándida Rugosa* Lipasa, Lipasa de *Cándida Antártica* tipo B (CAL-B), ácido hexanoico, ácido butanoico, acetato de vinilo e isooctano como solvente, las cuales fueron monitoreadas por HPLC. Se obtuvieron conversiones de hasta el 48% con excesos enantioméricos bajos de hasta 7%.

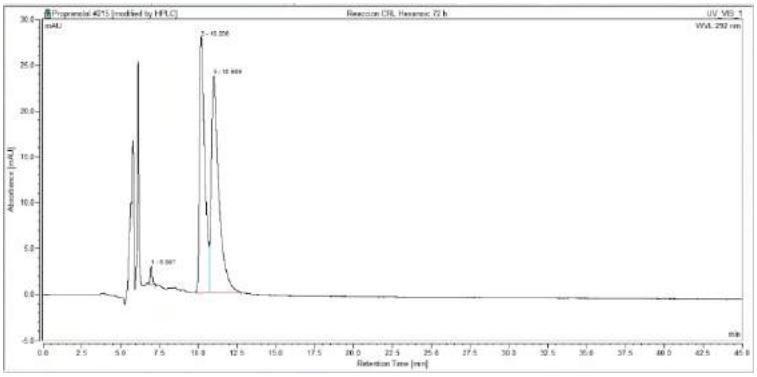


Figura 3. Cromatograma de la reacción entre Propranolol racémico y Ácido hexanoico en Isooctano, biocatalizada por Cándida Rugosa Lipasa

Reacciones quimio enzimáticas

Como alternativa a las esterificaciones biocatalizadas, se llevaron a cabo una reacción de acilación con cloruro de etanoilo y otra reacción con cloruro de lauroilo, ambas en diclorometano como solvente en un sistema de reflujo, para desarrollar posteriormente reacciones de hidrolisis catalizadas con lipasas.

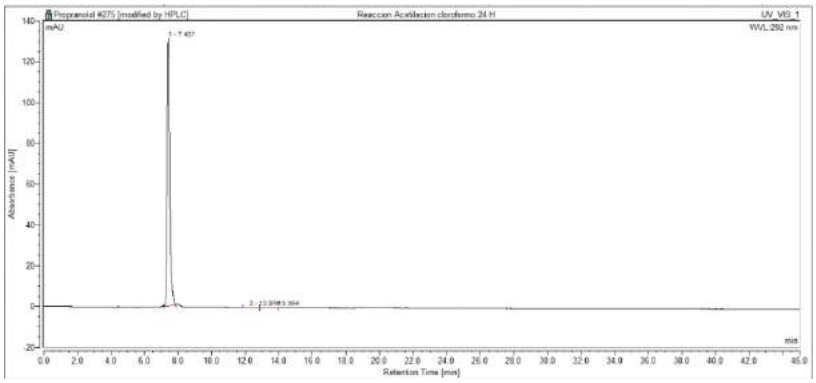


Figura 4. Cromatograma de la reacción entre Propranolol racémico y Cloruro de etanoilo a 24 H.

Reacciones de hidrolisis enzimática

Se llevó a cabo una reacción piloto de hidrólisis utilizando Lipasa de *Aspergillus Níger* con la mezcla racémica del Acetato de propranoilo.

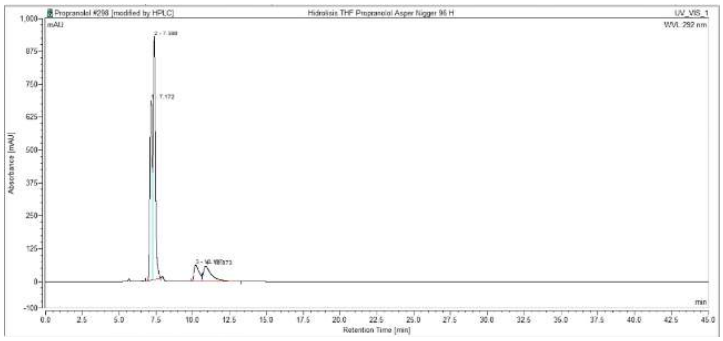


Figura 5. Cromatograma de la reacción de hidrólisis de la mezcla racémica de Acetato de Propranoilo catalizada por Lipasa de Aspergillus Níger.

3. CONCLUSIONES

En conclusión, el Propranolol y sus esteres mostraron ser sustratos no adecuado para aprovechar la posible enenatioselectividad de las lipasas utilizadas en este trabajo (CAL-b, CRL, LPs y LAN) ya que los valores de exceso enantiomérico no superaron el 5%. De cualquier manera, las enzimas mostraron ser un excelente catalizador para la síntesis de Propranolol ya que tienen buenas conversiones y sus reacciones se desarrollan en condiciones suaves de presión, temperatura y agitación, además de que sus separaciones resultan ser muy simples (filtración y evaporación de solventes), criterios que clasifican a estas reacciones como reacciones ambientalmente amigables o de la química verde.

4. REFERENCIAS

1. Batra, S.; Bhushan, R. Methods and Approaches for Determination and Enantioseparation of (*RS*)-Propranolol. *Biomed. Chromatogr.* **2019**, *33* (1), e4370.
2. Ávila-González, R.; Pérez-Gilabert, M.; García-Carmona, F. *J. Biosci. Bioeng.* **2005**, *100* (4), 423–428.
3. Ghanem, A. *Tetrahedron* **2007**, *63* (8), 1721–1754
4. Francotte, E. R. *Enantioselective Chromatography as a Powerful Alternative for the Preparation of Drug Enantiomers*; 2001; Vol. 906, pp 379–397.

Síntesis de nuevos alfa-aminofosfonatos derivados del ácido cinámico

Jean Axel Castañeda Gutiérrez, Erika Cano Tapia, Mario Ordóñez, José Luis Viveros-Ceballos*

Centro de Investigaciones Químicas − IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, 62209 Cuernavaca, Morelos, México.
jean.castaneda@uaem.edu.mx; jlvc@uaem.mx

Palabras clave: *ácidos alfa-aminofosfónicos, reacción de tres componentes.*

1. INTRODUCCIÓN

Los ácidos α-aminofosfónicos son análogos estructurales de los α-aminoácidos, en donde el grupo fosfónico [$PO(OH)_2$] sustituye al grupo carboxílico (CO_2H). A pesar de tener diferente geometría, acidez y volumen estérico, frecuentemente exhiben propiedades similares[1]. La actividad biológica de estos compuestos se ha atribuido a su capacidad para mimetizar el estado de transición tetraédrico formado durante la hidrólisis peptídica en diversos procesos fisiológicos[2]. Por otra parte, el ácido cinámico **1** y sus derivados **2** y **3** tipo amida también muestran un amplio potencial farmacológico[3,4], por lo que la incorporación de ambas funcionalidades en una sola entidad química podría generar nuevas moléculas con alto potencial farmacológico. Considerando la importancia química y biológica de los derivados de los ácidos α-aminofosfónicos, en este trabajo se propone llevar a cabo la síntesis de una serie de nuevos α-aminofosfonatos que incorporan el fragmento del ácido cinámico, como potenciales agentes antineoplásicos (Figura 1).

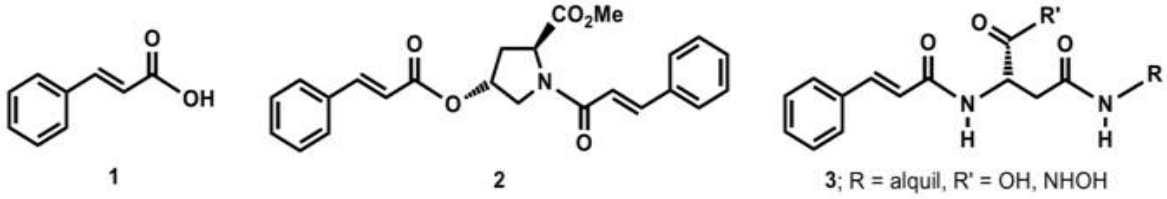


Figura 1. Ácido cinámico **1** y amidas biológicamente activas que incorporan el fragmento del ácido cinámico **2** y **3**.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Inicialmente, se eligieron una serie de análogos del ácido cinámico (**4a-c**) de acuerdo con sus propiedades estereoelectrónicas (Figura 2).

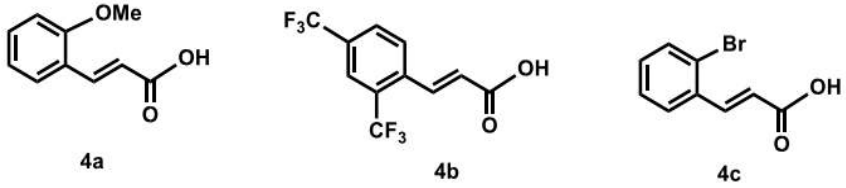
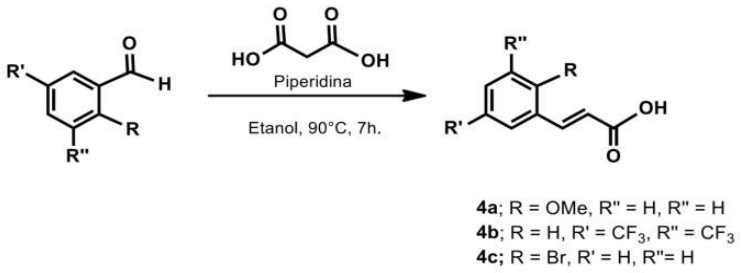


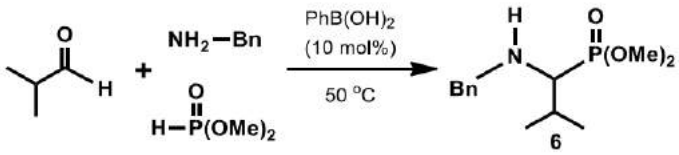
Figura 2. Derivados del ácido cinámico **4a-c**.

La síntesis de los compuestos **4a-c** se realizó a través de una reacción de condensación de Knoevenagel entre el ácido malónico y el aldehído correspondiente, obteniendo los productos esperados con rendimientos químicos aceptables (Esquema 1).



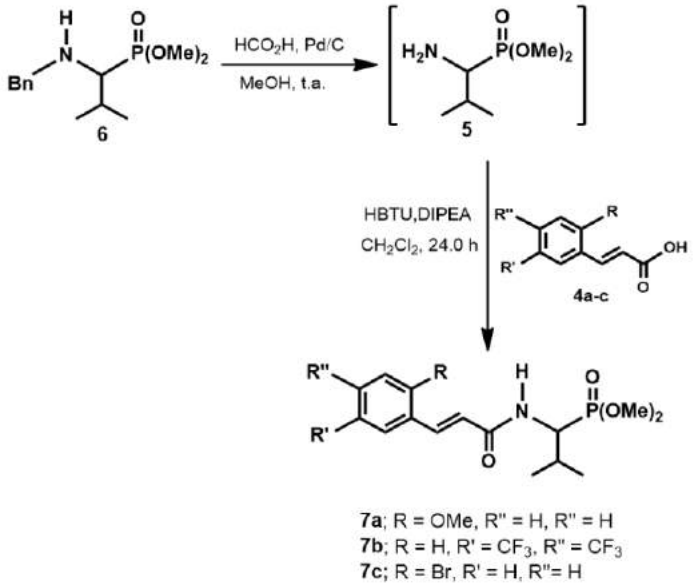
Esquema 1. Síntesis de los derivados del ácido cinámico **4a-c**.

Con respecto al fragmento del α-aminofosfonato, se llevó a cabo una reacción de tres componentes (Kabachnik-Fields), entre isobutiraldehído, bencilamina y fosfito de dimetilo, utilizando cantidades catalíticas de ácido fenil borónico, a 50 °C durante 24 horas, obteniendo el α-aminofosfonato *N*-bencilado **6** con un rendimiento químico del 81% (Esquema 2).



Esquema 2. Reacción tricomponente para la síntesis del α-aminofosfonato *N*-bencilado **6**.

Posteriormente, el α-aminofosfonato *N*-bencilado **6**, se sometió a una reacción de hidrogenólisis catalítica (Pd/C) utilizando ácido fórmico, en metanol a temperatura ambiente, generando el análogo fosfónico de la valina con el grupo amino libre **5**. A continuación, la reacción entre el α-aminofosfonato **5** y los ácidos **4a-c**, en presencia de un agente de acoplamiento (HBTU), *N*,*N*-diisopropiletilamina (DIPEA) en diclorometano seco durante 24 h, generó los productos esperados **7a-c** (Esquema 3).



Esquema 3. Reacción de acoplamiento entre el α-aminofosfonato **5** y los ácidos **4a-c**.

3. CONCLUSIONES

- Se logró la síntesis del α-aminofosfonato *N*-bencilado **6** a través de la reacción "one-pot" de tres componentes entre isobutiraldehído, bencilamina y fosfito de dimetilo.
- Se realizó la hidrogenólisis del α-aminofosfonato *N*-bencilado **6**.
- Se logró la optimización de las condiciones de reacción para el acoplamiento entre el α-aminofosfonato **5** y los ácidos **4a-c**, obteniendo los nuevos derivados del ácido cinámico **7a-c.**

4. REFERENCIAS

1 (a) Rozenfeld, R.; Iturrioz, X.; Okada, M.; Maigret, B.; Llorents-Cortes, C. *Biochemistry* **2003**, *42*, 14785-14793; (b) Hirschmann, R.; Yager, K. M.; Taylor, C. M.; Witherington, J.; Sprengler, P. A.; Phillips, B. W.; Moore, W.; Smith, III, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8177-8190.

2 Ahn, B. Z.; Sok, D. E. *Curr. Pharm. Design* **1996**, *2*, 247-262.

3 Letizia, C. S. *Food Chem. Toxicol.* **2005**, *43*, 925-943.

4 Zhang, L.; Zhang, J.; Fang, H.; Wang, Q.; Xu, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8286-8294.

Síntesis de una lactama a partir del Acetato de botogenina

Mario Zendejas-Ruiz,[1] Cristhian O. Pérez-Gómez,[1] J. Pablo García-Merinos,[1] Yliana López.[1]

[1] Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas,
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
Edificio B-1, Ciudad Universitaria, Morelia, Mich. C.P. 58030, México
e-mail: pablo.merinos@umich.mx, yliana.lopez@umich.mx

Palabras clave: *esteroides, bioactivos, lactamas, azaesteroides.*

1. INTRODUCCIÓN

El gran número de aplicaciones y actividad biológica de los esteroides ha originado el desarrollo de nuevas metodologías que implican la funcionalización del núcleo esteroideo con otras moléculas bioactivas[1, 2], o la modificación de este mediante la inserción o sustitución de heteroátomos en el núcleo tetracíclico esteroidal. En este sentido, la síntesis de azaesteroides y su actividad biológica ha sido bien documentada y actualmente continúa siendo objetivo de estudio[3-4]. Una clase de azaesteroides de gran importancia son las lactamas, las cuales pueden ser obtenidas a partir de oximas en medio ácido[5].
En los últimos años se han descrito diversas metodologías para la síntesis de compuestos aza-homoesteroides[6-7]. Los compuestos que se muestran en la (figura 1) exhibieron actividades citotóxicas, antibacterianas, antileucémicas y antiandrogénicas. Los esteroides y sus derivados han despertado el interés científico en las últimas décadas, debido a su amplia gama de propiedades farmacológicas[8], por lo que el presente trabajo consiste en llevar a cabo la síntesis de una lactama esteroidal a partir del acetato de botogenina.

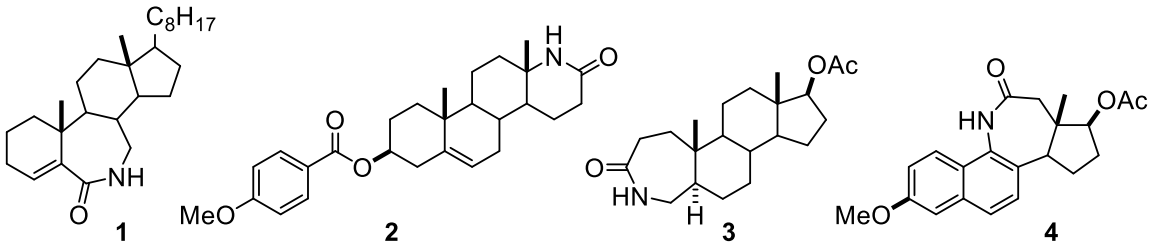
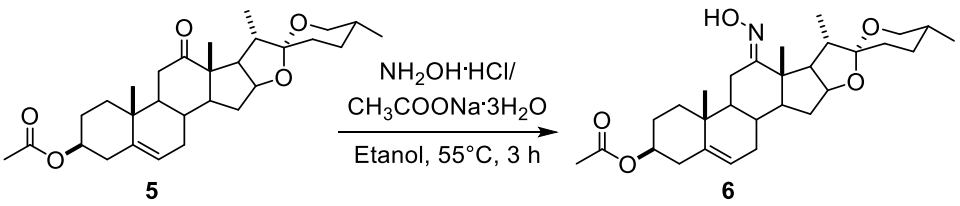


Figura 1. Ejemplos de aza-homoesteroides con actividad biológica.

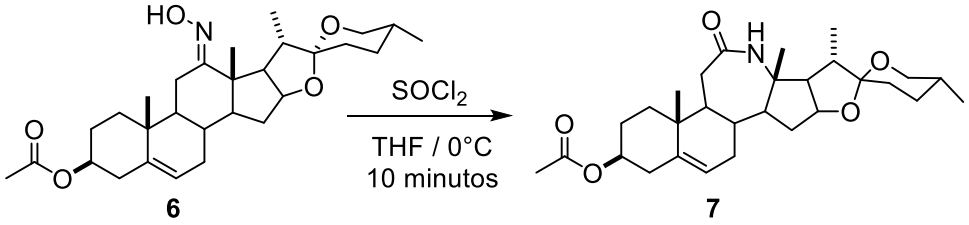
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de la lactama **7** comenzó con la obtención de la C12-oxima **6**, esto mediante el tratamiento del acetato de botogenina **5** con $NH_2OH{\cdot}HCl$ y $CH_3COONa{\cdot}3H_2O$ en etanol (Esquema 1). El producto **6** se obtuvo como un sólido blanco en un 82% de rendimiento después de su purificación por cromatografía en columna[9].



Esquema 1. Condiciones para la obtención de la C12-oxima espirostánica **6**.

Posteriormente la oxima **6** se hizo reaccionar con cloruro de tionilo y tetrahidrofurano como disolvente. La reacción procede después de 10 minutos y el producto deseado se obtuvo como un sólido blanco en 55% de rendimiento después de su purificación en columna cromatográfica[9] (Esquema 2).



Esquema 2. Condiciones de reacción para obtener la C12-lactama **7**.

En las figuras 2 y 3 se muestran los espectros de RMN de los compuestos **6** y 7 los cuales fueron comparados con los datos descritos para otros derivados análogos, confirmando su estructura.

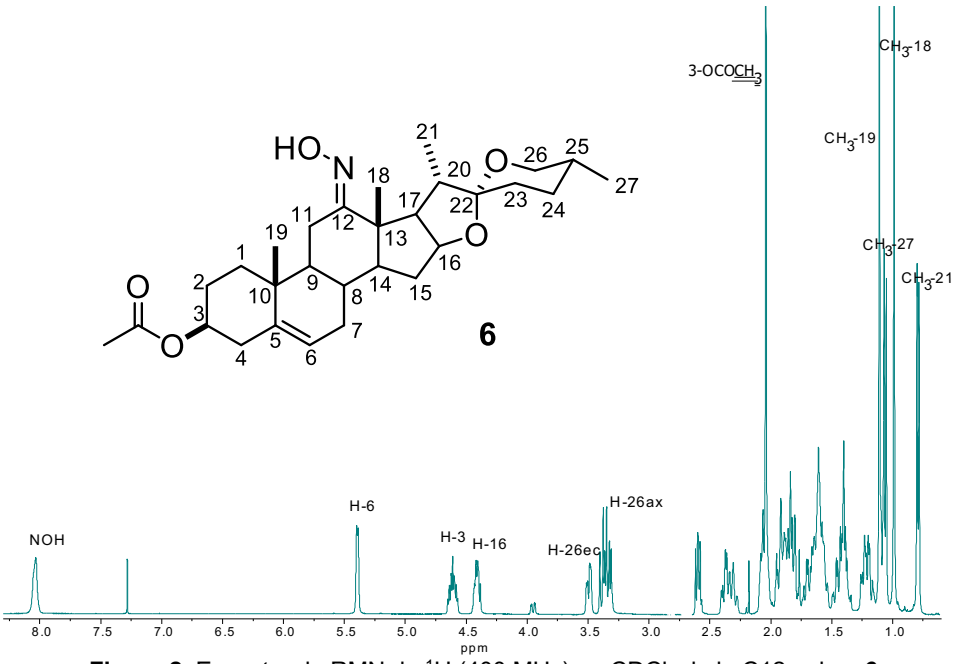


Figura 2. Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz) en $CDCl_3$ de la C12-oxima **6**.

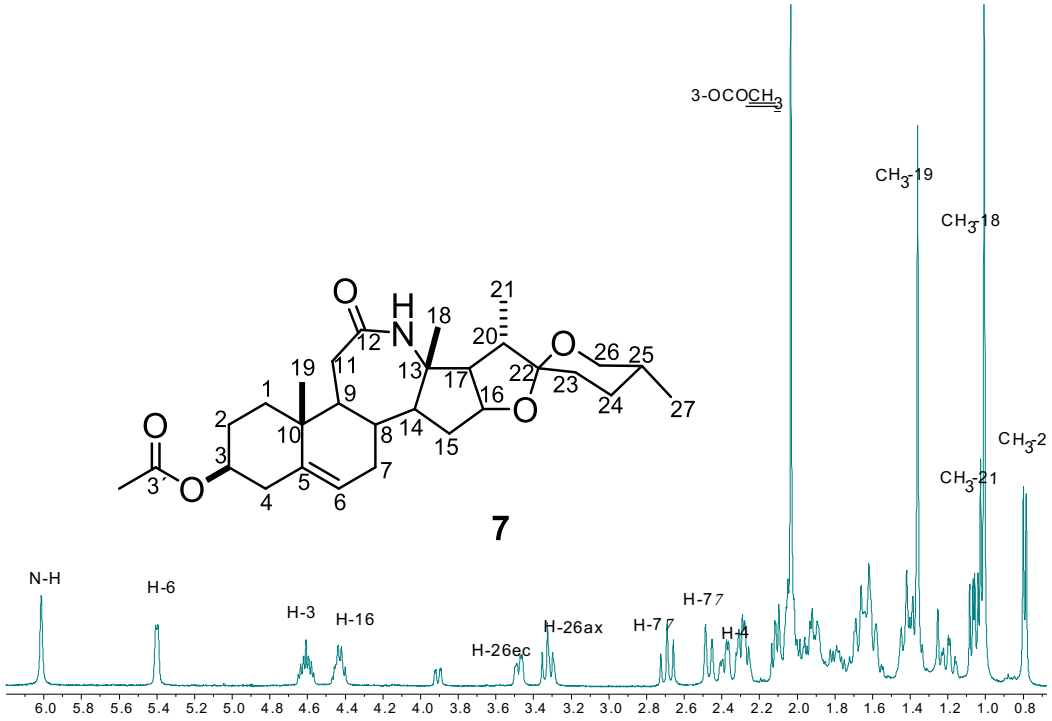


Figura 3. Espectro de RMN de ^{1}H (400 MHz) en $CDCl_3$ de la lactama **7**.

3. CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la síntesis de la lactama **7** vía reordenamiento de Beckmann de la oxima **6** en un rendimiento global de 45 %. La estructura de los nuevos compuestos **6** y **7** se realizó mediante el análisis de la RMN de ^{1}H y ^{13}C. Con estos resultados se contribuye con una nueva metodología de síntesis para la modificación del anillo C a partir del acetato de botogenina 4.

4. REFERENCIAS

1. Liu, C.; Strobl, J.S.; Bane, S.; Schilling, J.K.; McCracken, M.; Chatterjee, S.K.; Rahim-Bata, R.; Kingston, D.G.I.; *J. Nat. Prod* (2), 67. **2004,** p152–159.
2. Sadler, S.; Persons, K.S.; Jones, G.B.; Ray, R.; *Med. Chem. Lett. (*21) 15, **2011**, p4638–4641.
3. Ibrahim-Ouali, M.; *Steroids* (98), **2015**, p9-28.
4. Burbiel, J.; Bracher, F.; *Steroids (*68), **2003**, p587–594.
5. Saha, P.; Debnath, C.; Bérubé, G.; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* (137), **2013**, p271– 300.
6. Trafalis, D.; Geromichalou, E.; Dalezis, P.; Nikoleousakos, N.; Sarli, V.; *Steroids* (115), **2016**, p1–8.
7. Ibrahim-Ouali, M; Rocheblave, L.; *Steroids* (73), **2008**, p375–407.
8. Gupta, A.; Sathish Kumar, B.; Negi, A.S.; *J Steroid Biochem Mol Biol. (*137), **2013**, p242–270.
9. Pérez-Gómez, C.O.; Vazquez-Chavez, J.; Yepéz, R.; García-Merinos, J.P.; Ramírez-Díaz, M.I.; del Río, R.E.; Santillan, R.; López, Y.; *J. Mol. Struct*. (1255), **2022**, p132386.

Síntesis biocatalizada de (*S*)-Ibuprofenato de Prenilo para su aplicación como inhibidor selectivo de la enzima COX2

Gissel Anneliz Sotelo-Villanueva; Karla Denisse Torres-Muñoz; David Chávez-Flores*
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito Universitario, Chihuahua 31125, México.
* a330142@uach.mx

Palabras clave: *Ibuprofeno, química verde, biocatálisis, COX2*

1. INTRODUCCIÓN

Dado que el desarrollo sostenible es prácticamente una necesidad para el bienestar de nuestro planeta y nuestra sociedad, la generación de procesos ambientalmente amigables es cada día un requisito para el desarrollo de nuevos procesos. La "química verde" se refiere a esta nueva forma de pensar que ayuda a disminuir los efectos ambientales de la actividad química. Se trata de una fuerte premisa ética y política que opera bajo la presunción de que existen opciones menos contaminantes o no contaminantes[1]. Los procesos de química verde se pueden clasificar en tres categorías principales[1]: **A.-** Uso de materias primas renovables o recicladas, **B.-** Aumento de la eficiencia energética, o el uso de menos energía para producir la misma o mayor cantidad de producto y **C.-** Disminución del uso de sustancias persistentes, bioacumulativas y tóxicas. En comparación con la química sintética convencional, la biocatálisis es más eficiente y sostenible, por ser procesos regios y estereoselectivos con menores costos económicos. Estos procesos se realizan mediante reacciones en medios más amigables con el medio ambiente, con condiciones suaves de pH y temperatura, obteniendo mayores rendimientos[2]. Para todo esto se necesitan enzimas, y su uso en las industrias química y farmacéutica está aumentando debido a su facultad de reconocer centros quirales y su estabilidad en disolventes orgánicos[2;3]. Por otro lado él (S)-ibuprofeno y sus ésteres terpénicos a través de su modelado en AutoDok demuestran tener una buena selectividad enfocada a la enzima COX2 y una disminución a la COX1 beneficiando así la actividad antiinflamatoria y disminuyendo los efectos secundarios de daño gastrointestinal causados principalmente por la inhibición de la COX1.
Las lipasas comerciales más populares se enumeran en la Figura 1.

Lipasa de...	Peso (kDa)	Código en PDB[a]	Especificidad	Laboratorio suministrador
Rhizomucor miehei	30	3TGL	*sn*-1,3	Amano, Novo Nordisk
Geotrichum candidum	60	1THG	cis-Δ^9	Sigma, Novo Nordisk
Candida rugosa[b]	60	1CRL	No específica	Sigma, Amano, Fluka
Pseudomonas glumae[c]	33	1TAH	No específica	Amano, Fluka
Humicola lanuginosa[d]	30	1TIB	No específica	Amano, Novo Nordisk
Burkholderia cepacia[e]	33	3LIP	No específica	Amano, Fluka
Candida antarctica (B)	60	1TCA	*sn*-1,3	Novo Nordisk, Fluka
Rhizopus delemar[f]	41	1TIC	*sn*-1,3	Sigma, Roche, Fluka

[a] Código de la estructura en el Protein Data Bank, Brookhaven National Laboratory, Upton, Nueva York.
[b] Microorganismo denominado anteriormente como *Candida cylindracea*, capaz de producir al menos 5 isoformas de la enzima.
[c] Microorganismo denominado actualmente como *Burkholderia glumae*; la lipasa que produce es idéntica a la lipasa de *Chromobacterium viscosum*.
[d] Denominado actualmente como *Thermomyces lanuginosus*.
[e] Denominado anteriormente como *Pseudomonas cepacia*.
[f] Las lipasas producidas por *R. delemar*, *R. arrhizus*, *R. oryzae* y *R. niveus* son estructuralmente idénticas.

Figura 1. Ejemplos de algunas de las lipasas más utilizadas en biotecnología[3].

El ibuprofeno es un fármaco ampliamente utilizado como analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Se puede presentar como el isómero (+) o (-), ya que posee un átomo de carbono asimétrico, pero su actividad farmacológica esta principalmente en el enantiómero (*S*), el cual es 100 veces más activo que su antípoda. Además, para reducir la toxicidad gastrointestinal provocada por los AINE; un método eficiente para hacerlo es la esterificación de los profenos (Figura 2)[4].

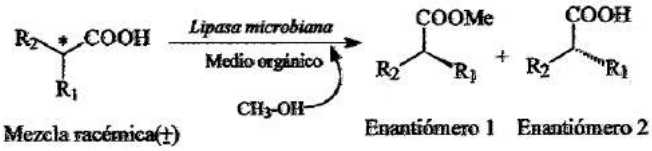


Figura 2. Esterificación enantioselectiva de ácidos carboxílicos racémicos[3].

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se extrajo ibuprofeno racémico a partir de pastillas comerciales obteniendo rendimientos de hasta 97% con base en la etiqueta de las pastillas y con una buena pureza, como se observa en el cromatograma de la Figura 3, siendo el (*S*)-ibuprofeno el que presenta un tiempo de retención de 7 minutos.

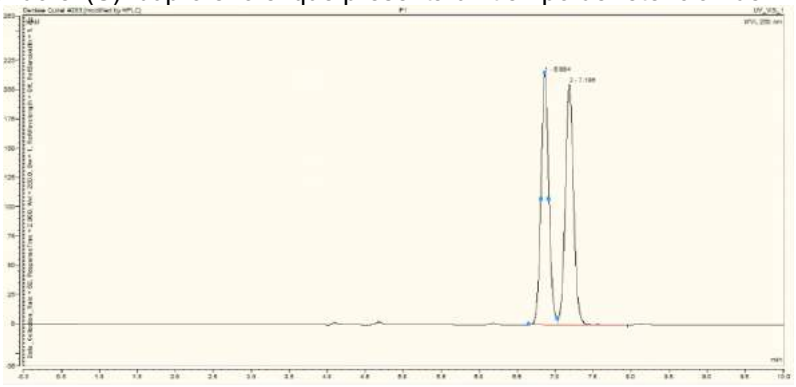


Figura 3. Cromatograma del ibuprofeno racémico obtenido con HPLC.

Posteriormente se esterificó el (*S*)-ibuprofeno utilizando la lipasa *Cándida Rugosa* como biocatalizador y prenol como alcohol (Figura 4).

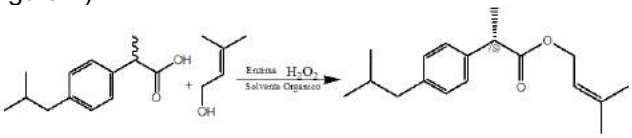


Figura 4. Esterificación enantioselectiva de ibuprofeno.

Se utilizó cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para monitorear la reacción, como se muestra en la Figura 5. La reacción se observó a las 2, 24 y 48 horas, con una disminución en la señal correspondiente al (*S*)-ibuprofeno y un aumento en la señal para el ibuprofeno de prenilo.

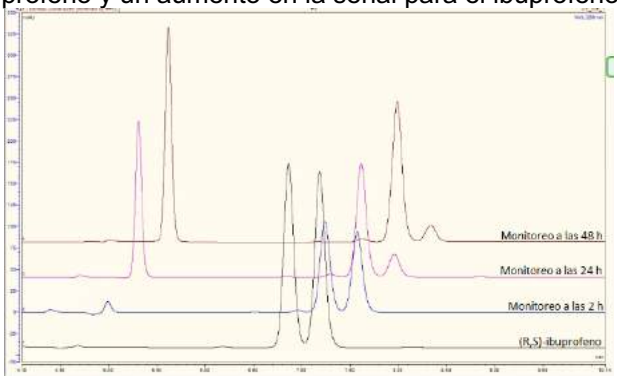


Figura 5. Monitoreo por HPLC de la esterificación.

Utilizando los valores de las áreas de los enantiómeros residuales fue posible calcular el exceso enantiómerico calculando un valor de ***ee*** = 92% y alcanzando conversiones de hasta ***c*** = 44.5%. Después se realizó una epoxidación del (*S*)-ibuprofeno de prenilo como se muestra en la Figura 6.

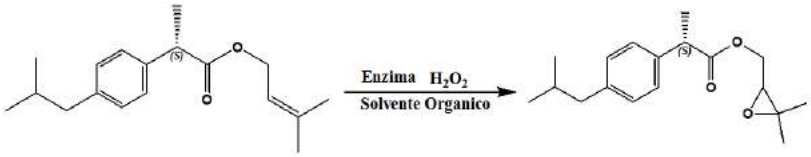


Figura 6. Epoxidación del (S)-ibuprofeno de prenilo.

La epoxidación se confirmó por medio de espectros de ^{1}H-NMR, en la Figura 7a se puede observar el doble enlace en ~5 ppm, el cual desaparece en el inciso b, lo que significa que la epoxidación se llevó a cabo. Esto se puede confirmar con la aparición de una nueva señal a ~2.9 ppm en la Figura 7b que corresponde al protón -CH- del anillo epoxi.

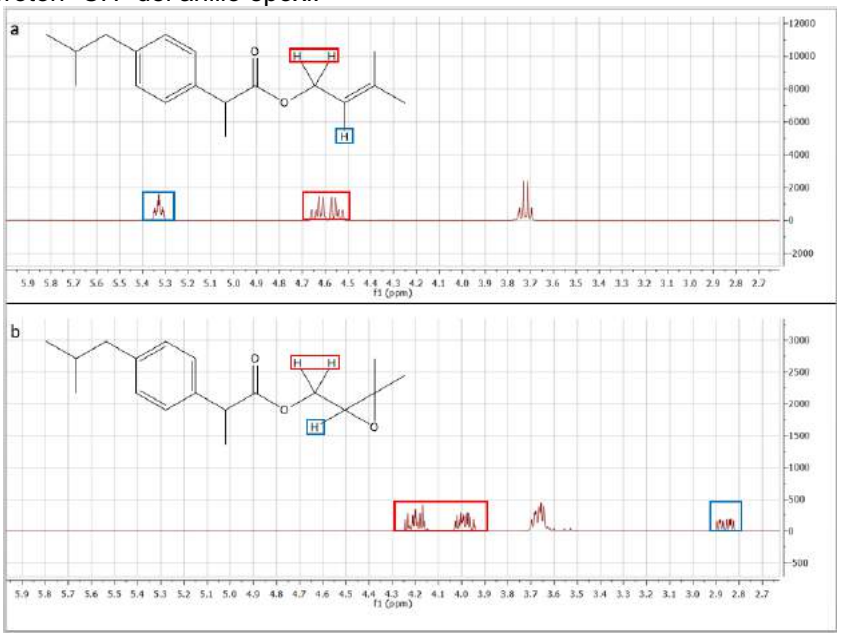


Figura 7. Espectros ^{1}H-NMR de a) el éster y b) el epóxido.

3. CONCLUSIONES

En conclusión, la síntesis enantioselectiva asistida por lipasa ofrece una vía eficiente y sostenible para obtener el enantiómero activo del fármaco a partir de una mezcla racémica comercial.

La enantioselectividad de la esterificación del (*R,S*)-ibuprofeno se reafirmó con el cromatograma de HPLC, para poder proseguir con la epoxidación de manera exitosa, siendo esta comprobada por el espectro de ^{1}H-RMN.

Para que estas reacciones sean posibles, se llevan a cabo por reacción enzimática en condiciones suaves de temperatura y presión (40°C, 1 atm, 250 rpm), lo cual les confiere una alta enantioselectividad.

4. REFERENCIAS

1. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. d. C. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 123–129.
2. De la Mata, I.; Arroyo, M.; Acebal, C. *Arbor.* **2014**, *190*, a156.
3. Arroyo Ramos, V. M. *An. Química. RSEQ.* **2000**, *1*,19–24.
4. Tsai, S. W.; Lin, J. J.; Chang, C. S.; Chen, J. P. *Biotechnol. Prog.* **1997**, *13*, 82–88.

Síntesis total de productos naturales mediante la heterociclación entre *O*-acetil oximas y compuestos 1,3-dicarbonilicos cíclicos catalizada por cobre

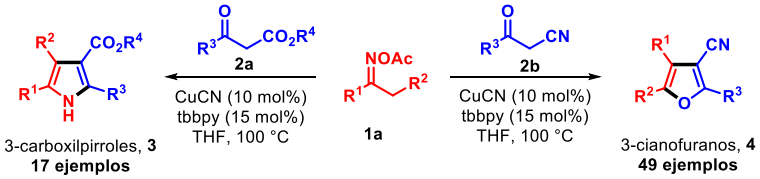
Aldahir Ramos Orea,[a], Rubén O. Torres Ochoa[a]
[a.] *Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México, 04510, México. E-mail: aldahirramosorea@hotmail.com*

Palabras clave: *O-acil oximas,* β-cetoésteres, β-cetonitrilos, benzofuranona y fitoestrógenos.

1. INTRODUCCIÓN

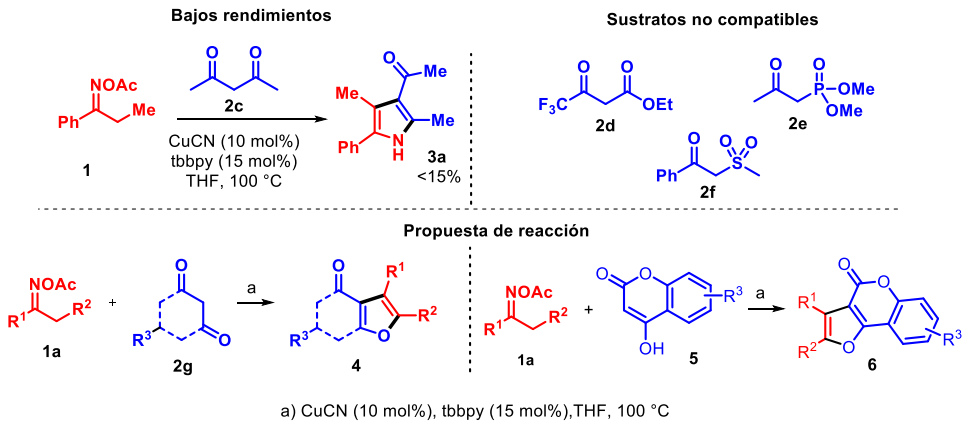
Las *O*-acil oximas han sido utilizadas como una plataforma versátil para la preparación de heterociclos estructuralmente diversos[1a,1b,1c]. La reactividad única de este tipo de sustratos promovida por metales de transición como el cobre ha atraído cada vez más interés, ya que este catalizador representa ser un mediador suave, económico y abundante.[2a,2b] Esto ha potenciado un progreso significativo en el desarrollo de nuevas síntesis catalizadas por cobre entre derivados de oximas y una amplia variedad de componentes, muchas de ellas dando lugar a distintos heterociclos de importancia biológica.[2]

En este sentido, nuestro grupo de investigación reportó recientemente la síntesis divergente de 3-carboxilpirroles y 3-cianofuranos de *O*-acetil oximas y β-cetoésteres/nitrilos catalizada por cobre (Esq. 1).[3] Con este protocolo se logró generar diferentes heterociclos polisustituidos a partir de la apropiada elección del compuesto de metileno activo.



Esquema 6 Síntesis de pirroles y furanos polisustituidos

Mientras se investigaba el alcance de la reacción, se probaron otros compuestos con metilenos activos; por ejemplo, la reacción entre la *O*-acetil oxima **1** y acetilacetona **2c** proporcionó el pirrol **3a** con muy bajo rendimiento, mientras que al llevar a cabo la transformación con **2d**, **2e** o **2f**, esta se vio inhibida (Esq. 2). La falta de reactividad puede ser debida a la capacidad que tienen estos sustratos de quelatar al cobre, alterando su rol como catalizador. Esta hipótesis se validó evaluando otros compuestos 1,3-dicarbonílicos que no pueden quelatar el cobre, como lo son las 1,3-dicetonas cíclicas **2g** y 4-hidroxicumarinas **5**, las cuales condujeron eficientemente a 6,7-dihidrobenzofuran-4(5*H*)-onas **4** y a 4*H*-furo[3,2-*c*]cromen-4-onas **6**.



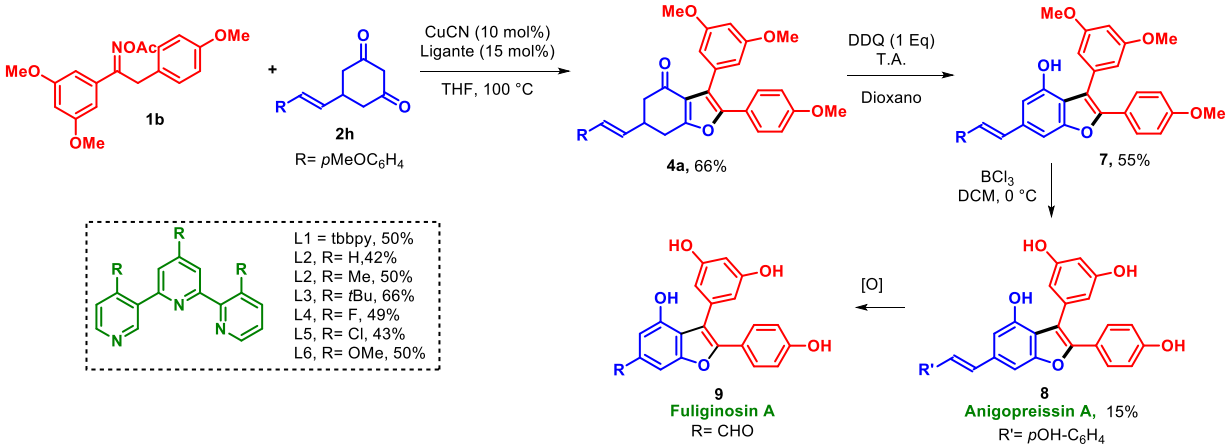
a) CuCN (10 mol%), tbbpy (15 mol%),THF, 100 °C

Esquema 7 Compuestos con metilenos activos previamente estudiados y propuestas

Hasta el momento, el protocoló de síntesis entre *O*-acetil oximas y compuestos 1,3-dicarbonilicos cíclicos catalizados por cobre no ha sido evaluado en síntesis total. Lo cual abre una puerta de oportunidades hacía la síntesis de distintos productos naturales.

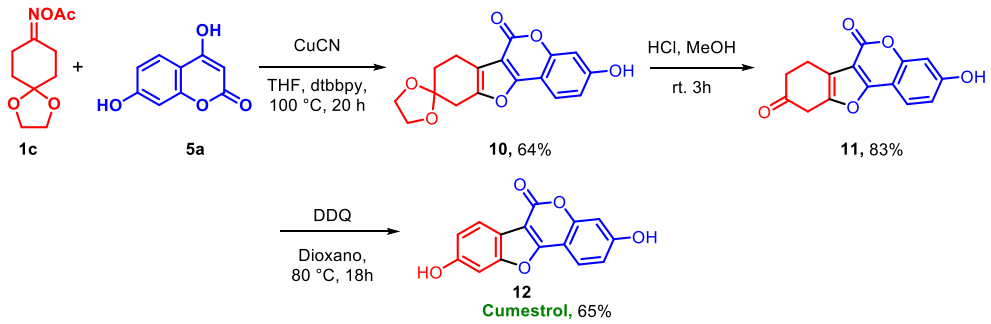
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para demostrar el método sintético en síntesis total, se optó por preparar primero el esqueleto de algunos benzofuranos naturales, como **8** y **9**. Para ello se llevó a reacción la *O*-acetil oxima **1b** con la 1,3-ciclohexadienona **2h** en presencia de cantidades catalíticas de cobre y un ligante, lo cual dio como producto la benzofuranona **4a**. Manipulaciones posteriores del compuesto **4a** condujeron al primero de los productos objetivos (**8**), aunque la última etapa continúa siendo optimizada (Esq. 3).



Esquema 8 Evaluación del método sintético

De manera paralela, también fue abordada la preparación del cumestrol **12**, un potente fitoestrégeno presente en legumbres, soja y espinacas.[4a,4b] Para ello se prepararon primero los sustratos **1c** y **5a**, quienes al ser sometidos a la reacción de heterociclación en presencia de cobre condujeron al tetraciclo clave **10** en un rendimiento del 64%. Sobre esta molécula se realizó la hidrólisis del cetal seguida de una oxidación con DDQ, logrando con ello obtener el compuesto de interés en buen rendimiento global.



Esquema 9 Síntesis total del cumestol 12

3. CONCLUSIONES

Hoy día, ha sido posible la construcción de 2 productos naturales empleando un proceso de heterociclación entre *O*-acetil oximas y compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos, lo cual demuestra la utilidad sintética que tiene dicho método.

4. REFERENCIAS

1. a) Huang, H.; Cai, J.; Deng, G. J. *Org. Biomol. Chem*. **2016**, *14*, 1519–1530. b) Xu, Z.; Chen, H.; Deng, G. J.; Huang, H. *Org. Biomol. Chem*. **2021**, *19*, 8706–8710. c) Ramaraju, A.; Chouhan, N. K.; Ravi, O.; Sridhar, B.; Bathula, S. R. *EurJOC* **2018**, *23*, 2963–2971.
2. a) Y.-N. Zheng, H. Zheng, T. Li and W.-T. Wei. *ChemSusChem*, 2021, **14**, 5340-5358; b) L. Lei, C. Li and D. Mo. *Chin. J. Org. Chem.*, **2019**, *39*, 2989-3012.
3. a) Almaraz-Ortiz, W. E., Ramos Orea, A., Casadiego-Díaz, O., Reyes-Salgado, A., Mejía-Galindo, A., Torres-Ochoa,R. O. *RSC Advances.,* **2022**, *12*, 26673–26679.
4. a) Blomquist, C. H., Lima, H. P., Hotchkiss, R.J. *Steroids.* **2005**, *70*, 507-504. b) Amin A., Buratovich M. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery* **2017,** *2,* 109-117

Estructura electrónica de 4-oxo-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)fosfonato: un bioisóstero fluorescente

Karla Gómez-Martínez[a], Rodrigo Morales-Cueto[a], Mariana Cuadros-Castelo[a], Rubén Oswaldo Argüello-Velasco[a], 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: *bioisosterismo, fluorescencia, fosfonato, estructura electrónica, TDDFT*

1. INTRODUCCIÓN

El bioisosterismo surge de la observación hecha por James Moir [1] en donde la sustitución de un átomo en una misma estructura por otro con la misma capa de valencia presenta propiedades biológicas similares. Un ejemplo de ello es la sustitución de fósforo en moléculas biológicas como los aminoácidos. Ello permite conseguir una molécula que sin perder actividad biológica tiene características fisicoquímicas diferentes. La fluorescencia no es un fenómeno tan común y es deseable contar con un bioisóstero fluorescente para ser usado como sonda en estudios fisiológicos.

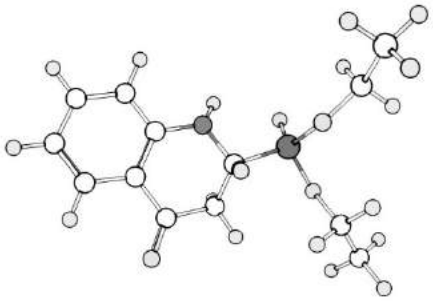


Figura 1 Estructura del 4-oxo-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)fosfonato de dietilo

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó la síntesis del α-aminofosfonato y se evaluaron sus propiedades ópticas [2]. Adicionalmente se realizaron cálculos de estructura electrónica con el método DFT y TDDFT para explorar los orbitales involucrados en la formación del estado S1 y su desactivación por fluorescencia.

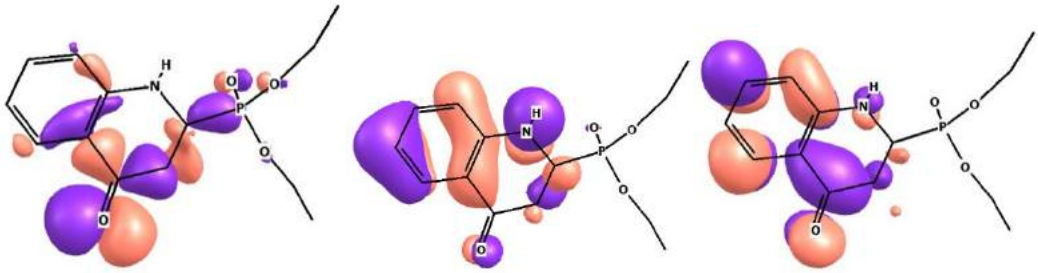


Figura 1 Orbitales 74, 75 y 76 La visualización de los orbitales involucrados en la transición vibroelectrónica S1 son del tipo n,π - π*.

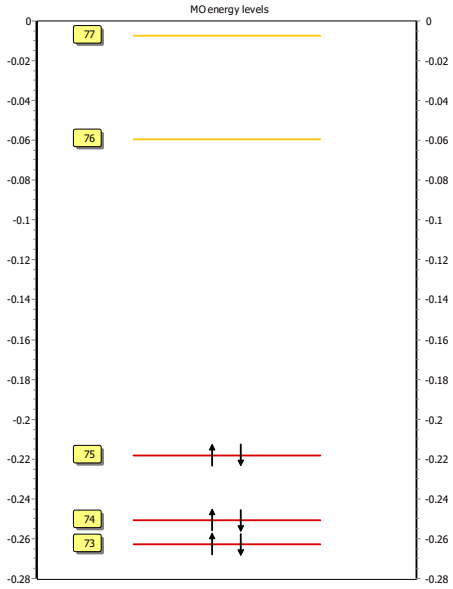


Figura 2 Esquema energético Las transiciones vibroelectrónicas involucradas en la absorción son HOMO-LUMO (4.32 eV) y HOMO -1 – LUMO (5.2 ev) La transición es una combinación lineal de dos contribuciones.

3. CONCLUSIONES

Se observó que los orbitales involucrados en la excitación del **4-oxo-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)fosfonato de etilo** pertenecen al anillo aromático y al carbonilo. El grupo fosfonato del bioisóstero no está involucrado en la excitación de la molécula, pero su papel en el decaimiento por fluorescencia debe explorarse más.

4. REFERENCIAS

1. Modern Physical Organic Chemistry Anslyn E. V., Dougherty D. A. University Science Books 2006
2. Ordónez M, Argüello-Velasco R, Romero-Estudillo I et al. First stereoselective synthesis of diethyl cis- and trans-(4-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-yl) phosphonates and ethyl phenylphosphinates from quinolin-4(1H)-one. Synthesis 2023.

Síntesis de polisulfona aminocuaternizada para la preparación de membranas de intercambio aniónico

Karla J. Germán-Núñez[a], César Vega-Veytia[b], Samuel Ayón-López[b], Luis J. Salazar-Gastélum[b], Mara Beltrán-Gastélum[b], Balter Trujillo-Navarrete[a], Moisés I. Salazar Gastélum[a], Sergio Pérez-Sicairos[b*].

[a]Tecnológico Nacional de México/IT de Tijuana/Posgrado en Ciencias de la Ingeniería, Tijuana, Baja California, 22510, México.
[b]Tecnológico Nacional de México/IT de Tijuana/Centro de Graduados e Investigación en Química, Tijuana, Baja California, 22510, México.
Correo electrónico: *sergio.perez@tectijuana.edu.mx

Palabras clave: *polisulfona, aminocuaternización, DABCO, trietilamina, intercambio aniónico, membrana polimérica.*

1. INTRODUCCIÓN

Las principales fuentes de energía renovables incluyen la energía solar, hidráulica y eólica; no obstante, su disponibilidad es variable dependiendo de factores como la posición geográfica. Actualmente se desarrollan nuevos dispositivos capaces de aprovechar la energía química almacenada en ciertos reactivos para la generación de corriente eléctrica, tales como los capacitores y celdas de combustible (CC), que son más compatibles con el medio ambiente y que no generan gases o emisiones[1].

Las CC consisten básicamente de una celda electroquímica con dos electrodos, separados por un electrolito polimérico sólido (en forma de membrana) que interviene en la transferencia iónica. Estas CC se clasifican como de intercambio protónico (PEMFC, por sus siglas en inglés) y de intercambio aniónico (AEMFC, por sus siglas en inglés). Aunque las PEMFC presentan mayores densidades de potencia, tienen la desventaja que requieren catalizadores de Pt, lo cual incrementa su costo. Este aspecto, entre otros, ha sido el principal factor para impulsar el desarrollo de las AEMFC, la cuales utilizan metales más económicos como Ni, Fe, etc[2].

En una CC de hidrógeno, el electrolito juega un papel muy importante ya que, al intervenir en la conductividad iónica entre los compartimentos, también afecta la eficiencia del proceso electroquímico y, por ende, la capacidad de la CC para producir energía, de aquí se justifica la importancia de estudiar el efecto que pueda tener la composición de la membrana polimérica de intercambio iónico, su espesor, grado de funcionalización, entre otros, sobre el desempeño de una celda de combustible de hidrógeno. En una AEMFC el ion que se intercambia es el OH- y el electrolito es una membrana polimérica de intercambio aniónico, la cual contiene en su estructura grupos amino cuaternarios, responsables del intercambio de iones OH-. Esta membrana selectiva de intercambio aniónico mantiene separadas las especies químicas de cada compartimiento (Figura 1).

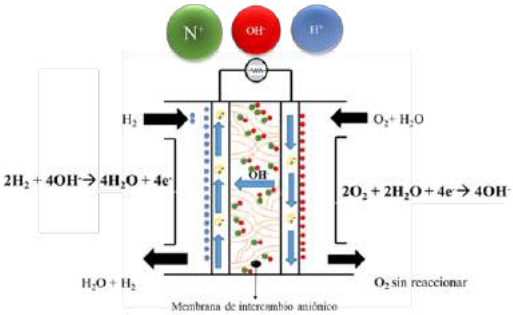


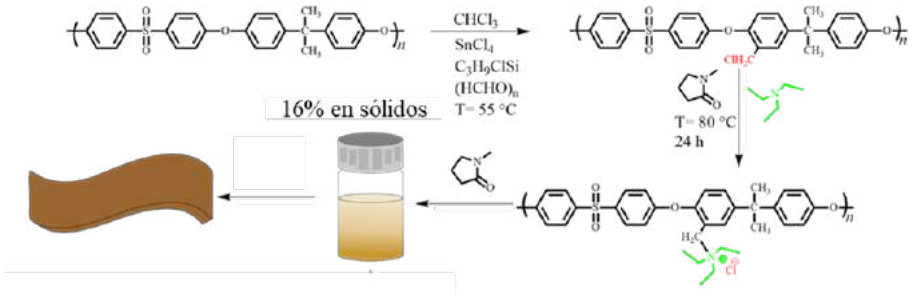
Figura 1. Celda de combustible alcalina y sus componentes.

Estas membranas se pueden producir mediante diferentes rutas como: mezcla de polímeros alcalinos, polímeros tipo piridina, injertos vía radiación y cuaternización posterior del polímero y la clorometilación del polímero. Siendo esta última la que presenta ventajas sobre las demás, ya que presentan estabilidad física alta y relativa estabilidad química[3].

En este trabajo se sintetizó polisulfona amino cuarternizada, a partir de polisulfona (PSf) y diferentes aminas, para evaluar el efecto del tipo de amina (trietilamina; TEA y trietilendiamina; DABCO) utilizada en la cuaternización, sobre las propiedades de las membranas de intercambio aniónico preparadas.

La modificación de PSf con grupos clorometilo (PSf-Cl) se llevó a cabo de acuerdo con lo reportado por Pérez-Prior y colaboradores[4], modificando PSf comercial, mediante una sustitución electrofílica aromática, en la cual se llevó a cabo una clorometilación utilizando (HCHO)n, $(CH_3)_3SiCl$ y $SnCl_4$, como catalizador, y $CHCl_3$ como solvente. Debido a la reactividad del catalizador se preparó una solución 0.05 mL de $SnCl_4$/mL de $CHCl_3$ anhidro. En un matraz bola de tres bocas se disolvió 1.0 g de PSf en 34 mL de $CHCl_3$ en atmósfera inerte, se añadió a la solución polimérica 700 mg de (HCHO)n, se formó una suspensión; posteriormente se añadió gota a gota 0.7 mL de la solución con el catalizador, se dejó reaccionar durante 20 min a T_{amb}. Después se añadieron gota a gota 3 mL de $(CH_3)_3SiCl$ en un intervalo de tiempo de 30 min, se incrementó la temperatura a 55 °C y se dejó a reflujo durante 24 h. La adición de los grupos amino cuaternarios se realizó mediante una sustitución nucleofílica utilizando TEA y DABCO. Primero se disolvió en un matraz bola de 50 mL, 200 mg de PSf-Cl en 9.8 g de *N*-metil pirrolidona (NMP) como disolvente, formando una solución al 2% en relación masa. A continuación, se añadió paulatinamente cada amina con un exceso del 20 %, en relación molar, y se incrementó la temperatura a 80 °C, dejándose reaccionar durante 24 h (Esquema 1).

Para fabricar la membrana se preparó una solución al 16% del polímero cuaternizado, posteriormente se calentó a 50 °C, para mejorar su homogeneidad y facilitar su manejo en el equipo de fabricación. Se utilizó el método de doctor blade, con una abertura de la navaja de moldeo de 500 µm.



Esquema 1. Ruta de síntesis de PS clorometilada y posterior aminocuaternización con diferentes aminas.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se llevó a cabo la síntesis de la PSf-Cl, así como su posterior aminación, el producto de la reacción se verificó mediante resonancia magnética nuclear RMN-^{1}H, cuyos espectros se muestran en la Figura 2.

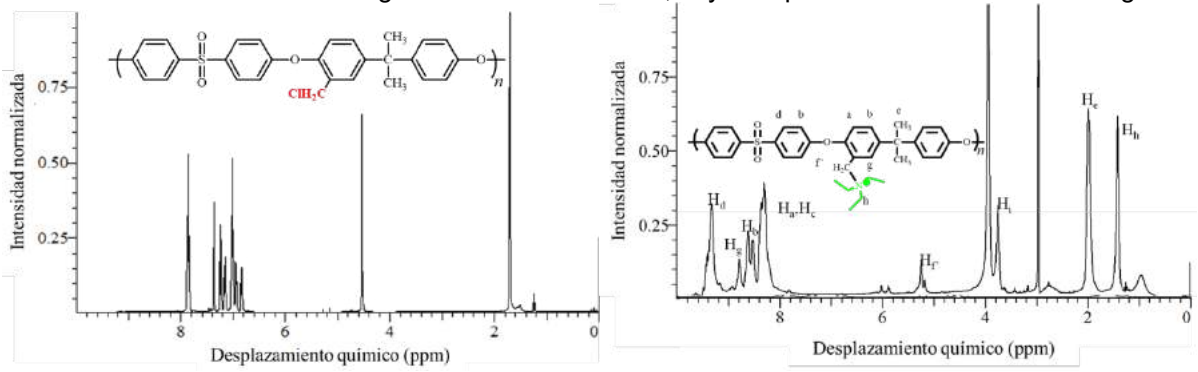


Figura 2. Espectro de RMN-^{1}H para la PSf: (a) clorometilada, en $CDCl_3$, y (b) aminada (TEA), en DMSO-d_6.

En 2a), la señal que aparece a 4.5 ppm corresponde a los hidrógenos del C enlazado al Cl, debido a la modificación de la cadena principal de PSf. Esta señal aparece a un valor de desplazamiento químico mayor debido al efecto electronegativo del cloro presente en el polímero. En 2b), la señal que aparece en 3.2 ppm corresponde a los metilenos de la TEA que se incorporó a los grupos colgantes durante la reacción de sustitución. Además, aparece la señal de los metilos del compuesto de la TEA, con un desplazamiento químico de 1 ppm. El espectro se obtuvo en DMSO-d_6, por lo que en 3.4 ppm aparece la señal de H_2O del solvente y en 2.54 ppm se observa el cuarteto del DMSO-d_6 residual.
Una vez obtenida la PSf amino cuaternizada, se prepararon membranas de intercambio iónico y se caracterizaron. Se denominaron como PSf-T y PSf-D, para la membrana preparada a partir de PSf funcionalizada con TEA y DABCO, respectivamente. Los valores obtenidos para las membranas, como el espesor, capacidad de intercambio iónico (CII), conductividad aniónica (σ), absorción de agua e hinchamiento se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Valores de diferentes parámetros de las membranas preparadas con la PSf funcionalizada.

Membrana	Espesor (μm)	CII (meq m^{-2})	σ (mS cm^{-1})	Absorción de agua (%)	Hinchamiento (%)
PSf-T	57	4750	0.7365	30.0	2.3
PSf-D	45	6250	9.6028	39.8	4.2

De acuerdo con los valores de la Tabla 1, la membrana preparada con PSf-D presenta valores más altos de capacidad de intercambio iónico, lo cual se relaciona con el tipo de amina utilizada, este resultado sugiere mayor cuaternización en el polímero funcionalizado con DABCO y su disponiblidad en la superficie de la membrana. Por otra parte, esta membrana también exhibe una mayor conductividad aniónica, asociada con un fenómeno semejante como en el caso de la CII; no obstante, también implica una estructura interna con mayor cantidad de grupos cuaternizados disponibles para la conducción de los grupos OH-. La absorción de agua y el hinchamiento son propiedades requeridas en este tipo de membranas, considerando que la conducción de especies iónicas es a través de la estructura de la membrana; por lo tanto, la presencia de grupos funcionales capaces de disociarse en medio acuoso, favorecen un aumento en la capacidad de absorber agua en la estructura porosa y, a la vez, incrementan ligeramente la separación entre cadenas del polímero, sin llegar a comprometer la estabilidad mecánica del material.

3. CONCLUSIONES

La funcionalización de polisulfona con cloro, que se llevó a cabo mediante clorometilación, obteniendo grados de funcionalización hasta del 130% en 48 h de reacción, y la posterior adición de grupos amino cuaternizados, se verificaron mediante resonancia magnética nuclear de protón, donde se muestran las señales características de la incorporación de los diferentes grupos a la estructura del polímero PSf. Se desarrollaron diferentes membranas a partir de PSf-Cl modificada con TEA y DABCO, exhibiendo diferentes propiedades.
Con respecto al tipo de amina utilizada, las membranas preparadas con polisulfona cuaternizada con DABCO presentaron valores mayores de conductividad iónica y de CII, esto se debe a que este compuesto es una diamina y es capaz de formar entrecruzamiento y con eso aumentar los grupos del tipo amonio cuaternarios en su estructura.
Se agradece al TecNM el apoyo a través del Proyecto 18326.23-P.

4. REFERENCIAS

1. Merle, G.; Wessling, M.; Nijmeijer, K. *J. Memb. Sci.* **2011**, *377*, 1–35.
2. Cano Castillo, U. *Las celdas combustible: verdades sobre la generación de electriclimpia y eficiente vía electroquímica.* México boletín Septiembre/Octubre de 1999. Disponible www.iie.org.mx/reno99/apli.pdf.
3. Vinodh, R.; Purushothaman, M.; Sangeetha, D. *Int. J. Hydrogen Energ* **2011**, *36*, 7291–7302.
4. Pérez-Prior, M. T.; Várez, A.; Levenfeld, B. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem*. **2015**, *53*, 2363–2373.

Síntesis de derivados de naftoquinonas con diferentes aminoácidos y ácidos aminobenzoicos por microondas y ultrasonido

Luis Arturo Flores Galaviz, Elisa Leyva Ramos, Silvia Elena Loredo Carrillo, Francisca Johana Aguilar Costilla
Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México
a272421@alumnos.uaslp.mx

Palabras clave: *Naftoquinonas, aminoácidos, ácidos aminobenzoicos, pH.*

1. INTRODUCCIÓN

Las naftoquinonas son compuestos orgánicos derivados del naftaleno que se caracterizan por poseer un sistema de carbonilos conjugados. Por su capacidad de inducir la generación de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) en organismos vivos[1], estos compuestos han mostrado propiedades anticancerígenas y antibacterianas. Por otra parte, los aminoácidos son compuestos que contienen un grupo amino en un extremo y un grupo carboxilo en otro. Esta estructura permite que, análogos de aminoácidos intermediarios de mecanismos de biosíntesis, puedan inhibir ciertas enzimas[2] importantes para los organismos microbianos.

Siguiendo esta línea, se han estudiado derivados del tipo 1,4-(naftoquinon-2-il)-α-aminoácidos, 2-*N*, *N*-dialquilamino-1,4-naftoquinonas y 2-hidroxi-3(2'-mercaptoimidazolil)-1,4-naftoquinonas como agentes antifúngicos y antimicrobianos. En esta investigación, algunos compuestos demostraron actividad biológica contra hongos como *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans y Sporothrix schenckii*. Mientras que otros demostraron actividad contra bacterias como *Streptococcus faecalis*, *K. pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*[3].

La síntesis de derivados aminados de naftoquinonas se puede realizar mediante la adición de Michael (un nucleófilo se une a un sitio deficiente en electrones). Sin embargo, se suelen producir subproductos de la adición 1,2 (iminonaftoquinonas), además de la adición 1,4 esperada. Para evitar esto, se puede utilizar una naftoquinona halogenada con Cl o Br en las posiciones 2 y 3, llevándose a cabo una reacción S_N2, donde un átomo de halógeno es remplazado por el grupo amino[4].

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Considerando que los aminoácidos y ácidos aminobenzoicos son especies zwitteriónicas (que pueden formar iones dipolares), el pH es un factor determinante en el rendimiento de estas reacciones. Debido a que se busca que el grupo amino de estas especies sustituya a un átomo de cloro de la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona, se debe trabajar en un pH en el cuál dicho grupo amino no esté protonado. En este sentido, se construyeron los diagramas de distribución de especies para cada aminoácido y ácido aminobenzoico, a partir de sus constantes de disociación, expresadas a continuación:

Tabla 3. Constantes de disociación de aminoácidos[5].

Especie	pKa_1 (-COOH)	pKa_2(-NH_3^+)	pKa_3(-R)
Alanina	2.33	9.71	-
Asparagina	2.16	8.73	-
Glicina	2.34	9.58	-
Histidina	1.70	6.06(-R)	9.09 (-NH_3^+)
Fenilalanina	2.18	9.09	-
Tirosina	2.24	9.04	10.10

(-COOH): desprotonación del grupo carboxilo. (-NH_3^+): desprotonación del ion amonio. (-R): desprotonación del grupo R.

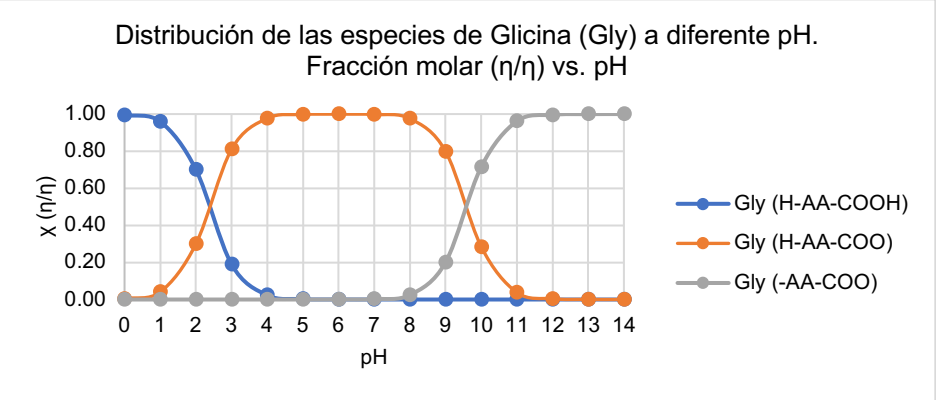
Tabla 4. Constantes de disociación de ácidos aminobenzoicos[5].

Especie	pKa_1	pKa_2
Ácido *o*-aminobenzoico	2.17 ($-NH_3^+$)	4.85 (-COOH)
Ácido *m*-aminobenzoico	3.07 (-COOH)	4.79 ($-NH_3^+$)
Ácido *p*-aminobenzoico	2.50 ($-NH_3^+$)	4.87 (-COOH)

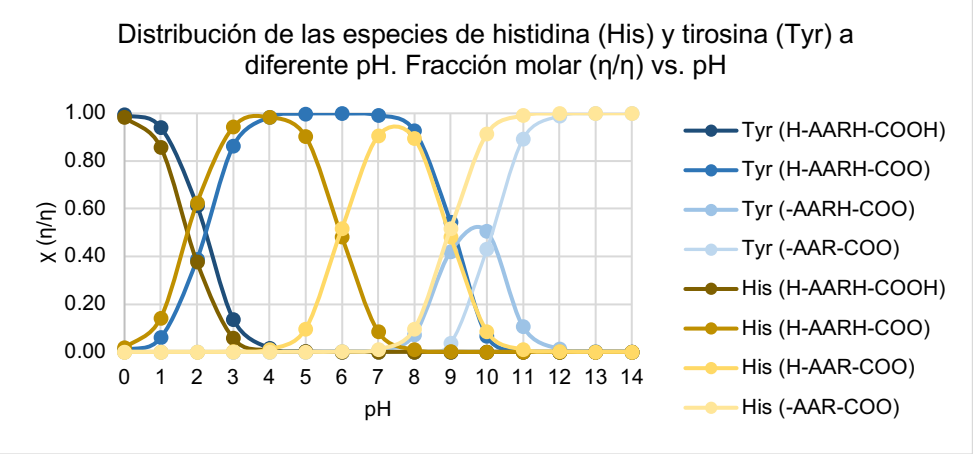
(-COOH): desprotonación del grupo carboxilo. ($-NH_3^+$): desprotonación del ion amino.

La mayoría de estos aminoácidos siguen un comportamiento similar al observado en la Gráfica 1, en el que la desprotonación del ion amonio se da a partir de pH 10. Sin embargo, en el caso de la histidina y la tirosina, su comportamiento es diferente (Gráfica 2), en el caso de la histidina, la especie con el ion amonio desprotonado empieza a predominar a partir de pH 10, pero para la tirosina, el valor límite en el que se encuentra la especie del ion amonio desprotonado es pH 10. Por otro lado, los ácidos aminobenzoicos no requieren un medio tan básico, pues a partir de pH 4 surge la especie con el ion amonio desprotonado. Este comportamiento se puede observar en la Grafica 3.

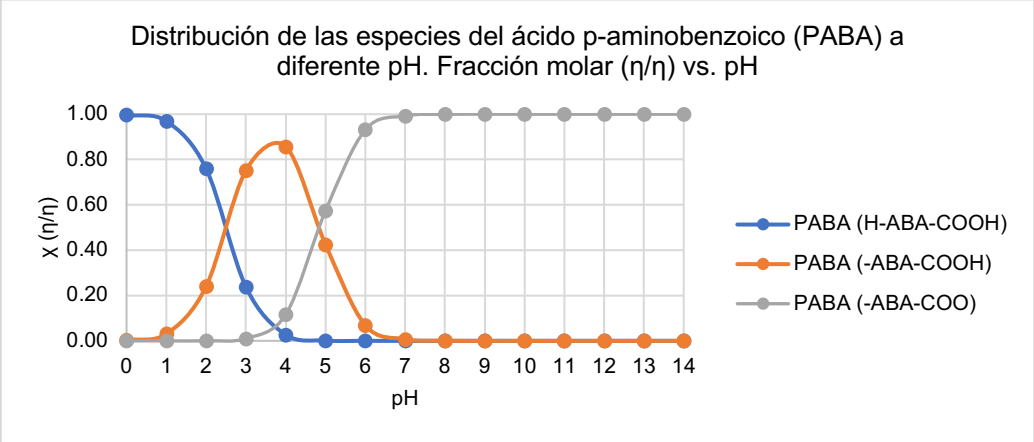
En la Tabla 3, se resumen los resultados obtenidos siguiendo las metodologías anteriores. Dichos resultados muestran rendimientos moderados, siendo ligeramente mejores los obtenidos mediante el calentamiento por ultrasonido. Respecto a los rendimientos obtenidos usando aminoácidos como nucleófilos, se puede observar que la mayoría se encuentra entre el 45 y 55 %. Tomando en cuenta que la mayoría de los diagramas de distribución de especies de los aminoácidos indican que la especie con ion amonio desprotonado predomina entre un 70 y 95 %, se podría deducir que existe la formación de subproductos que disminuyan los rendimientos de las reacciones. Por otra parte, los derivados obtenidos usando ácidos aminobenzoicos como nucleófilos mostraron mayores rendimientos, aunque se observa que el derivado del ácido *o*-aminobenzoico tuvo menor rendimiento en comparación a sus isómeros, lo que podría deberse a un ligero impedimento estérico por la cercanía entre el grupo carboxilo y el grupo amino.



Gráfica 1. Diagrama de distribución de especies de la glicina.



Gráfica 2. Diagrama de distribución de especies de la histidina y la tirosina.



Gráfica 3. Diagrama de distribución de especies del ácido *p*-aminobenzoico.

Tabla 5 Rendimientos de los derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona y 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona.

Sustituyente	**Método de calentamiento**	
	Ultrasonido (%)	Microondas (%)
Glicina	53	50
Alanina	44	49
Asparagina	48	46
Histidina	52	48
Fenilalanina	75	52
Tirosina	55	52
Ácido *o*-aminobenzoico	63	61
Ácido *m*-aminobenzoico	72	70
Ácido *p*-aminobenzoico	71	68

3. CONCLUSIONES

Las naftoquinonas, en especial la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona, se pueden someter fácilmente a una sustitución nucleofílica, por lo que son muy versátiles como sustratos para la síntesis de sus derivados. Sin embargo, se deben de tomar en cuenta las condiciones en las que se llevan a cabo las síntesis. En el caso de este trabajo se debe de considerar el pH del medio, además de la solubilidad del sustrato y de los reactivos, ya que, a pesar de que la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona es soluble en solventes no polares e insoluble en agua, puede formar una suspensión en etanol que facilita su interacción con los reactivos (los aminoácidos), que son mayormente solubles en agua.

Finalmente, se logró la síntesis de los 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona y 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona derivados, obteniendo rendimientos moderados.

4. REFERENCIAS

1. Inbaraj, J.J.; Gandhidasan, R.; Murugesan, R. *Free Radic. Biol. Med*. **1999**, 26, 9-10.
2. Nowak, M. G.; Skwarecki, A. S.; Milewska, M. J. *ChemMedChem.* **2021**, 16, 23.
3. Tandon, V. K.; Yadav, D. B.; Singh, R. V.; Chaturvedi, A. K.; Shukla, P. K. *Bioorg Med Chem lett.* **2005**, 15, 23.
4. Leyva, E.; López, L.I.; de la Cruz, R.F.G.; Espinosa-González, C.G. *Res Chem Intermed.* **2017**, 43, 1813–1827.
5. Haynes, W. *CRC Handbook of Chemistry and Physiscs;* CRC Press, Florida, **2015**, 7-1,7-2.

Síntesis de ácidos α-aminofosfínicos bicíclicos como potenciales agentes antihipertensivos

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-Aminofosfinatos, iones *N*-aciliminio, ácidos α-aminofosfínicos.

1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial es una enfermedad crónica caracterizada por el aumento anormal persistente de la presión sanguínea en las arterias.[1] Lamentablemente, en las dos décadas pasadas, se ha mantenido entre las primeras nueve causas de muerte en México, y en los últimos seis años, la tasa de mortalidad por esta causa ha incrementado 29.9%.[2]

En la actualidad el arsenal terapéutico de agentes antihipertensivos es muy amplio y comprende diferentes familias de fármacos con diversos mecanismos de acción. Las seis familias de fármacos que la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión consideran como de primera línea son: los diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, antagonistas del calcio, bloqueadores alfa, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA);[3] siendo los IECA la familia más empleada en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Por otra parte, los ácidos α-aminofosfínicos son los análogos más importantes de los α-aminoácidos y representan una clase importante de compuestos con gran interés biológico ya que han sido utilizados ampliamente como inhibidores o falsos sustratos de proteasas terapéuticamente valiosas.[4a-c] Dicha actividad biológica se atribuye a la capacidad del grupo ácido fosfínico para simular el estado de transición tetraédrico formado durante la hidrólisis de enlaces peptídicos.[5] Dadas estas características, actualmente se cuenta con reportes sintéticos de péptidos que al incorporar el grupo ácido fosfínico en su estructura presentan actividad inhibitoria de la ECA como lo son el fosinopril,[6] RXPA380[7] y RXP407.[8]

Dado al gran problema de salud pública que representa la hipertensión arterial,[1-2] los reportes del uso de ácidos α-aminofosfínicos como inhibidores de la ECA[9a-c] y la importancia de la quiralidad en la interacción fármaco-receptor,[10] en el presente trabajo se plantea la síntesis de todos los posibles estereoisómeros *cis*-fusionados de los ácidos octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-fosfínico (**1** y **2**) y octahidroindol-2- fosfínico (**3**), análogos de los α-aminoácidos bicíclicos incorporados en el Ramipril y el Perindopril, respectivamente, dos de los fármacos antihipertensivos más prescritos actualmente (Figura 1). Estudios preliminares *in silico* en el servidor Pass Online para estas moléculas orgánicas pequeñas, muestran una predicción biológica alentadora, obteniendo probabilidades de actividad antihipertensiva (Pa= 0.79), superiores a las asociadas a algunos fármacos comercialmente disponibles como el Ramipril (Pa=0.56).

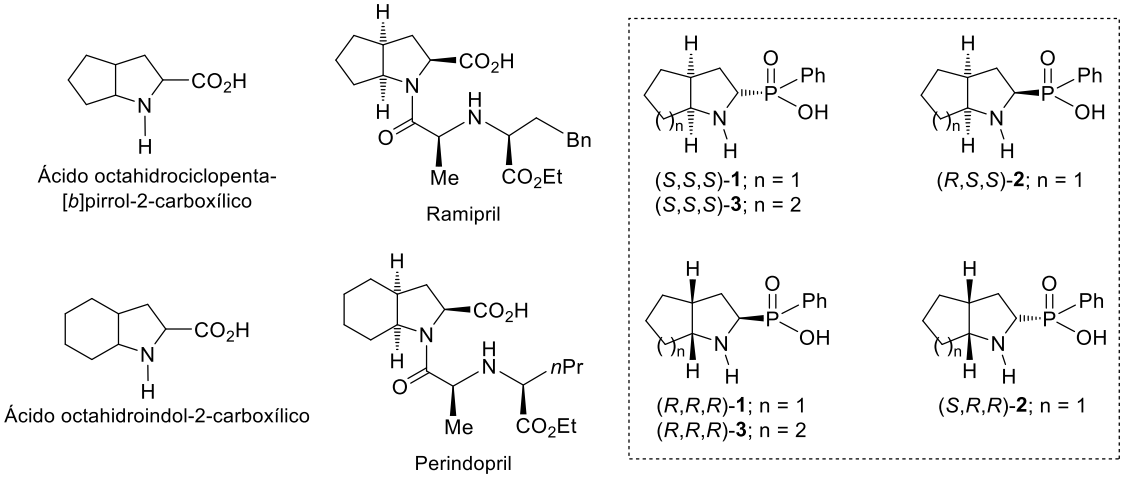
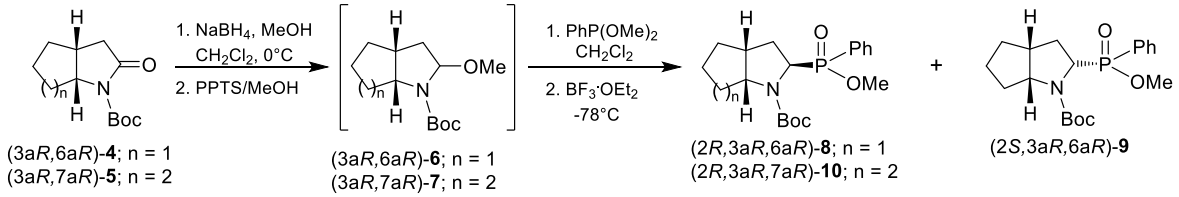


Figura 1. Análogos fosfínicos de los α-aminoácidos bicíclicos incorporados en el Ramipril y el Perindopril

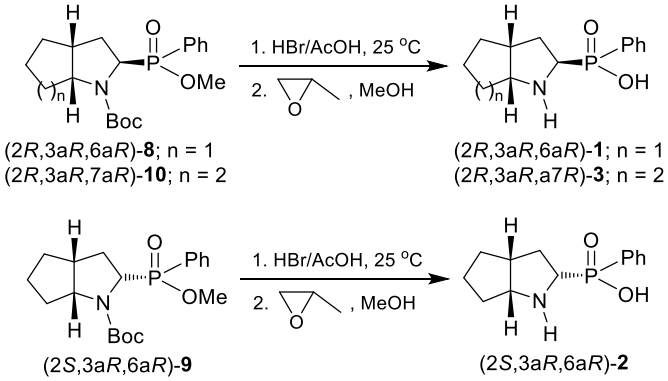
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Siguiendo nuestra experiencia,[11a-c] se sintetizaron los ácidos octahidrociclopenta[*b*]pirrol-2-fosfínico (**1** y **2**) y octahidroindol-2- fosfínico (**3**) mediante la transformación de las amidas *N*-Boc protegidas (3a*R*,6a*R*)-**4** y (3a*R*,7a*R*)-**5** respectivamente 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 **6** o **7**, que al reaccionar con fenilfosfonito de dimetilo en diclorometano a -78 °C en presencia de cantidades catalíticas de $BF_3{\cdot}OEt_2$, proporcionó la mezcla de los α-aminofosfinatos (2*R*,3a*R*,6a*R*)-**8** y (2*S*,3a*R*,6a*R*)-**9** con un rendimiento químico del 48% y una relación diastereoisomérica de 76:24 o el α-aminofosfinato (2*R*,3a*R*,7a*R*)-**10** como único diasteroisomero con un rendimiento químico del 59% (Esquema 1).



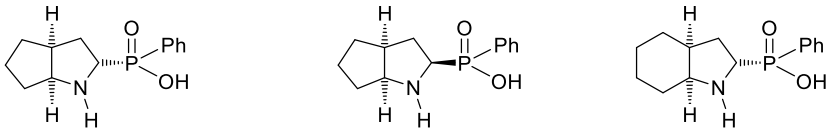
Esquema 1. Síntesis los α-aminofosfinatos (2*R*,3a*R*,6a*R*)-**8**, (2*S*,3a*R*,6a*R*)-**9** y(2*R*,3a*R*,7a*R*)-**10**.

Finalmente, el tratamiento de los α-aminofosfinatos (2*R*,3a*R*,6a*R*)-**8**, (2*S*,3a*R*,6a*R*)-**9** y (2*R*,3a*R*,7a*R*)-**10** de manera independiente, con una disolución de HBr al 33% en AcOH, permitió obtener los ácidos α-aminofosfínicos (2*R*,3a*R*,6a*R*)-**1**, (2*S*,3a*R*,6a*R*)-**2** y (2*R*,3a*R*,7a*R*)-**3** con rendimientos químicos entre 56-96% (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis los ácidos α-aminofosfínicos (2*R*,3a*R*,6a*R*)-**1**, (2*S*,3a*R*,6a*R*)-**2** y (2*R*,3a*R*,7a*R*)-**3**.

Una vez optimizada la ruta de síntesis de los ácidos α-aminofosfínicos (2*R*,3a*R*,6a*R*)-**1**, (2*S*,3a*R*,6a*R*)-**2** y (2*R*,3a*R*,7a*R*)-**3**, se procedió a seguir la misma estrategia sintética, pero en esta ocasión haciendo uso del (*S*)-fenilglicinol como reactivo quiral dando como resultado los respectivos ácidos α-aminofosfínicos (Figura 2).



(2*S*,3a*S*,6a*S*)-**1** (2*R*,3a*S*,6a*S*)-**2** (2*S*,3a*S*,7a*S*)-**3**

Figura 2. Ácidos α-aminofosfínicos cíclicos (2*S*,3a*S*,6a*S*)-**1**, (2*R*,3a*S*,6a*S*)-**2** y(2*R*,3a*R*,7a*R*)-**3**.

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló un método práctico y eficiente para la síntesis estereoselectiva de los ácidos α-aminofosfínicos (2*R*,3a*R*,6a*R*)-**1,** (2*S*,3a*R*,6a*R*)-**2** y (2*R*,3a*R*,7a*R*)-**3** y sus correspondientes enantiómeros.

4. REFERENCIAS

[1]. Sánchez, R. A.; Ayala, M.; Baglivo, H.; Velázquez, C.; Burlando, G.; Kohlmann, O.; Jiménez, J.; López-Jaramillo, P.; Brandao, A.; Valdés, G.; Alcocer, L.; Mario, M.; Ramírez, A. J.; Zanchett, A. *Rev. Chil. Cardiol.* **2010**, *29*, 117–144.
2. Campos-Nonato, I.; Hernández-Barrera, L.; Pedroza-Tobías, A.; Medina, C.; Barquera, S. *Salud Pública de México* **2018**, *60*, 3, 233–243.
3. Bragulat, E.; Antonio, M. T. *Med. Integral* **2001**, *37*, 5, 215–221.
4. (a) Lejczak, B.; Kafarski, P. *Top. Heterocycl. Chem.* **2009**, *20*, 31–63; (b) Yiotakis, A.; Georgiadis, D.; Matziari, M.; Makaritis, A.; Dive, V. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1135–1158; (c) Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5955–5980.
5. Gluza, K.; Kafarski, P. in *Drug Discovery* (Ed.: H. El-Shemy), InTech, Rijeka, Croatia, **2013**, pp. 325–372.
6. Wagstaff, A. J.; Davis, R.; McTavish, D. *Drugs*, **1996**, *51*, 777–791.
7. Hazel, R.; Corradi, I. C.; Trevor, S. B.; Georgiadis, D.; Vincent, D.; Edward, D.; Ravi, K. A. *Biochemistry*, **2007**, *46*, 5473–5478.
[8]. Dive, V.; Cotton, J.; Yiotakis, A.; Michaud, A.; Vassiliou, S.; Jiracek, J.; Vazeux, G.; Chauvets, M.; Cuniasse, P.; Corvo, L. P. *Biochemistry,* **1999**, *96*, 4330–4335.
[9]. (a) Wagstaff, A. J.; Davis, R.; McTavish, D. *Drugs*, **1996**, *51*, 777–791; (b) Hazel, R.; Corradi, I. C.; Trevor, S. B.; Georgiadis, D.; Vincent, D.; Edward, D.; Ravi, K. A. *Biochemistry*, **2007**, *46*, 5473–5478; (c) Dive, V.; Cotton, J.; Yiotakis, A.; Michaud, A.; Vassiliou, S.; Jiracek, J.; Vazeux, G.; Chauvets, M.; Cuniasse, P.; Corvo, L. P. *Biochemistry,* **1999**, *96*, 4330–4335.
10. Sekhon, B. S. *J. Mod. Med. Chem.* **2013**, *1*, 10–36.
11. (a) Viveros-Ceballos, J. L.; Martínez-Toto, E. I.; Eustaquio-Armenta, C.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6781–6787; (b)Ordóñez, M.; Torres-Hernández, F.; Viveros-Ceballos, J.L. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 7378–7383. (c)Ordóñez, M.; Arguello-Velasco, R. O.; Morales-Solis, J. C.; Munoz-Vidales, M.; Viveros-Ceballos, J.L.; Romero-Estudillo, I. *Amino Acids* **2022** *54*, 299–310.

Síntesis verde de 1*H*-1,2,3,4-Tetrazoles monosustituidos mediante reacciones de multicomponente basadas en isonitrilos

Rocío Gámez-Montaño,[a] Diana García-García,[a] Fidel Rodríguez-López,[a] Alejandro Corona Díaz,[a] David Calderón-Rangel[a]

[a]Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, Col. Noria Alta, Guanajuato 36050, México.

rociogm@ugto.mx

Palabras clave: *Tetrazol, multicomponente, química verde, química click.*

1. INTRODUCCIÓN

La química verde se basa en el diseño de procesos químicos para reducir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas, que permitan sintetizar moléculas complejas con el mínimo impacto al medio ambiente.[1]

Por otro lado, las reacciones de multicomponente basadas en isonitrilo (RMC-I) permiten realizar síntesis química de una manera más eficiente y sustentable, generando diversidad estructural con variar alguno de los componentes o incluso los productos de las reacciones de multicomponente pueden servir como plataformas sintéticas para generar síntesis orientada a la diversidad estructural.[2,3]

Las RMC se definen como un proceso one-pot que involucra la reacción de al menos tres componentes para formar un solo producto que incorpora esencialmente todos los átomos de los materiales de partida (Figura 1).[4]

Figura 1. Reacciones de multicomponente. (Arial 9).

La Química Click es un término que se utiliza para describir reacciones que implican altos rendimientos, amplio alcance, los subproductos formados pueden ser eliminados sin necesidad de purificación mediante cromatografía y además son reacciones fáciles de realizar.[5]

Por otro lado, el núcleo de tetrazol es una clase muy importante de heterociclos que se encuentra presente en diversos campos como la medicina, bioquímica, farmacología, militar y en la industria como materiales en fotografía (Figura 2).[6–8]

En química medicinal tiene gran relevancia debido a su bioisosterismo con el grupo carboxilo y amida, también a su estabilidad metabólica y otras propiedades fisicoquímicas beneficiosas como el incremento en formación de productos liposolubles que incrementa la penetración celular.[9]

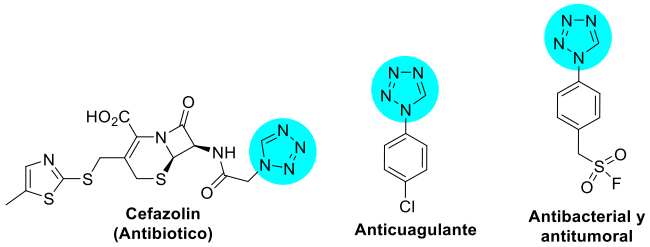


Figura 2. Tetrazoles monosustituidos con actividad farmacológica.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo con la búsqueda de estrategias amigables con el medio ambiente, las RMC-I no se han reportado para la síntesis de tetrazoles monosustituidos (1-TS), debido a esto realizamos la primer reacción one-pot en condiciones libres de catalizador, columna y solvente (LCCS) que implica RMC-I y química click mediante sonicación como energía alterna. Con esta metodología se sintetizaron 5 compuestos, haciendo variaciones en las características estructurales del isonitrilo para estudiar el alcance de la reacción (Figura 3).

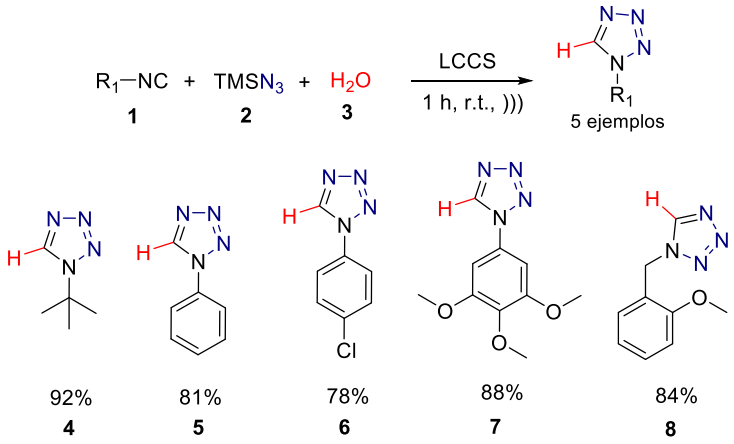


Figura 3. Condiciones de reacción para la síntesis de 1-TS.

El agua rara vez se ha utilizado como componente para sintetizar heterociclos, debido esto se decidió emplear el agua como fuente de protón para generar HN_3 a partir del $TMSN_3$ vía cicloadición [3+2] (Figura 4).[10]

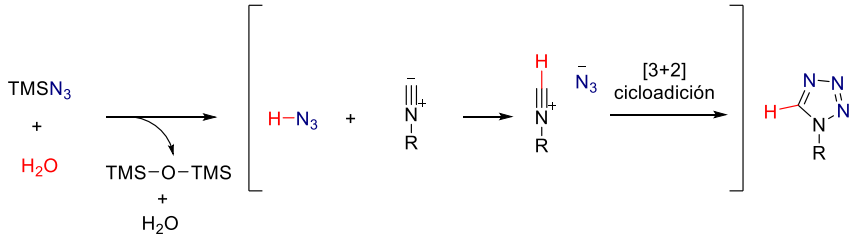


Figura 4. Mecanismo propuesto para la síntesis de 1-TS.

3. CONCLUSIONES

Se desarrollo la primer estrategia de síntesis de tetrazoles monosustituidos basada en reacciones de multicomponente con isonitrilos (RMC-I) asistidos por ultrasonido libre de solvente, catalizador y columna, empleando agua como reactivo a través de una cicloadición [3+2] en tiempos cortos de reacción, buenos rendimientos y principalmente amigable con el medio ambiente. Esta metodología puede ser extrapolada para la síntesis de tetrazoles monosustituidos a escala industrial.

4. REFERENCIAS

10. Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem Soc Rev* **2010**, *39*, 301–312.
11. Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234–6246.
12. Zarganes-Tzitzikas, T.; Chandgude, A. L.; Dömling, A. *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 981–996.
13. Slobbe, P.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1189–1218.
14. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
15. Curran, W. V.; Tomcufcik A. S.; Ross, A. S. US Patent, 4010179, **1977**.
16. Howard, N.; Abell, C.; Blakemore, W.; Chessari, G.; Congreve, M.; Howard, S.; Jhoti, H.; Murray, C. W.; Seavers, L. C. A.; Van Montfort, R. L. M.; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1346–1355.
17. Neochoritis, C. G.; Zhao, T.; Dömling, A. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 1970–2042.
18. Kumari, S.; Carmona, A. V.; Tiwari, A. K.; Trippier, P. C. *J Med Chem.* **2020**, *12*, 12290–12358.
19. Pharande, S. G.; Rentería-Gómez, M. A.; Gámez-Montaño, R. *New. J. Chem.* **2018**, *42*, 11294–11298.

Síntesis y caracterización de iminas derivadas de dimetilbiguanida para coordinar Zn(II) y Cd(II)

Leonardo Villa Neri*, Gerardo Zaragoza Galán, Reyna Reyes Martínez

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua. Circuito Universitario Campus 2. S/N C.P.31125
Correo: * a339400@huach.mx

Palabras clave: *Sensores fluorescentes, zinc, cadmio, metformina, biguanida.*

1. INTRODUCCIÓN

La creación e interés por quimiosensores novedosos han adquirido una relevancia fundamental, debido a su función como identificadores de cationes, aspecto crucial en contextos como el medio ambiental, y procesos biológicos. Un tipo de quimiosensores que han captado la atención son las bases de Schiff que utilizan métodos de detección basados en colorimetría y fluorescencia. Además, uno de los objetivos en el desarrollo de quimiosensores es diseñar moléculas que funcionen como quimiosensor para diversos analitos, y mejorar la practicidad de estos.

El zinc y el cadmio son metales de transición que han sido objeto de estudio en cuanto a su detección e identificación como contaminantes en cuerpos de agua debido a su impacto medio ambiental y en la salud humana. El zinc desempeña un papel crucial en numerosos procesos biológicos, como la transcripción de genes, el funcionamiento del sistema inmunológico y el mantenimiento de la función cerebral. Además, se ha relacionado el ion Zn^{2+} con enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson y varios tipos de cáncer [1]. El cadmio, si bien no cumple ninguna función biológica la presencia de este metal en el organismo implica potencial riesgo a la salud relacionado con diferentes tipos de cáncer como de pulmón, próstata, páncreas, entre otros [2].

En México ya se han registrado niveles altos de cadmio y zinc en cuerpos de agua que distribuyen ese recurso a diversas zonas en el centro del país [3]. Estudios en otras partes del mundo han confirmado que la presencia de cadmio, particularmente, está principalmente relacionada con la actividad minera y metalúrgica, como refinamiento de zinc [4], y que cultivos como el arroz, que han sido tratados con aguas contaminadas por cadmio presentan altas concentraciones del metal y su consumo es causa de la presencia del contaminante en el organismo de las personas afectadas [5]. Debido a esto es de importancia desarrollar métodos de detección eficaces y eficientes que ayuden a garantizar la salubridad del agua.

Las pruebas de detección fluorescentes han tomado relevancia como método analítico dado su bajo costo, facilidad de operación y alta capacidad de selectividad y sensibilidad en comparación con los métodos analíticos convencionales como espectrometría de absorción atómica entre otros.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este trabajo se presentan la síntesis de dos moléculas funcionalizadas para actuar como sensores de zinc y cadmio. Se seleccionaron dos derivados de dimetil biguanida (figura 1). El primero con un sustituyente de pireno (figura 2), que ha sido reportada como componente en diversas moléculas con finalidad de sensores fluorescentes [6], el segundo derivado de dimetil biguanida presenta el grupo 4-nitrobenceno (figura 3).

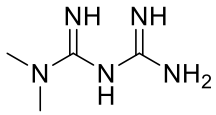


Figura 1. Dimetil biguanida

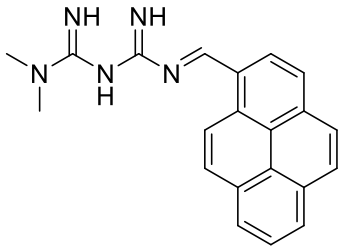


Figura 2. Dimetil biguanida funcionalizada con pireno

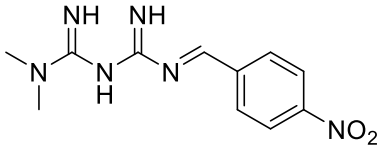


Figura 3. Dimetil biguanida funcionalizada con 4-nitrofenilo

La síntesis de las iminas fue realizada de acuerdo con reportes previos[7] (figura 4 y figura 5), la cual consiste en reaccionar la dimetilbiguanida con el aldehído correspondiente. El producto obtenido precipita del medio de reacción y recristaliza en solución alcohólica. En el caso del compuesto derivado de pirenaldehído (figura 2) el producto obtenido fue caracterizado por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{1}H. Por RMN se observa el pico característico de la imina en 8.4 ppm, lo que nos indicó la presencia del producto esperado (figura 6). Se espera realizar una purificación subsecuente de esta molécula para la obtención de un mejor espectro de resonancia, así mismo como de la molécula derivada de nitrobenceno (figura 3). En esta contribución presentamos la caracterización de las iminas objetivo de este proyecto.

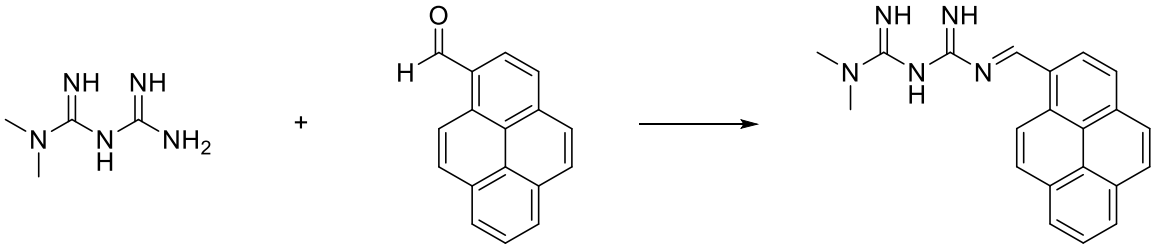


FIgura 4. Diagrama de reacción para derivado de pireno

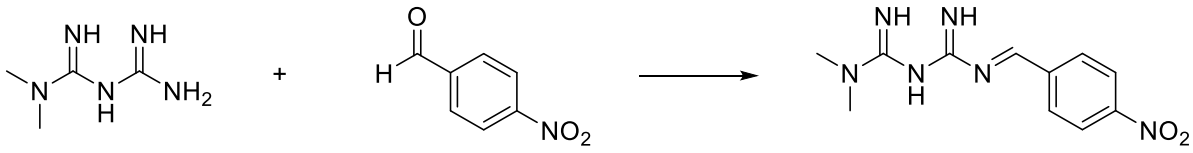


FIgura 5. Diagrama de reacción para derivado de nitrobenceno

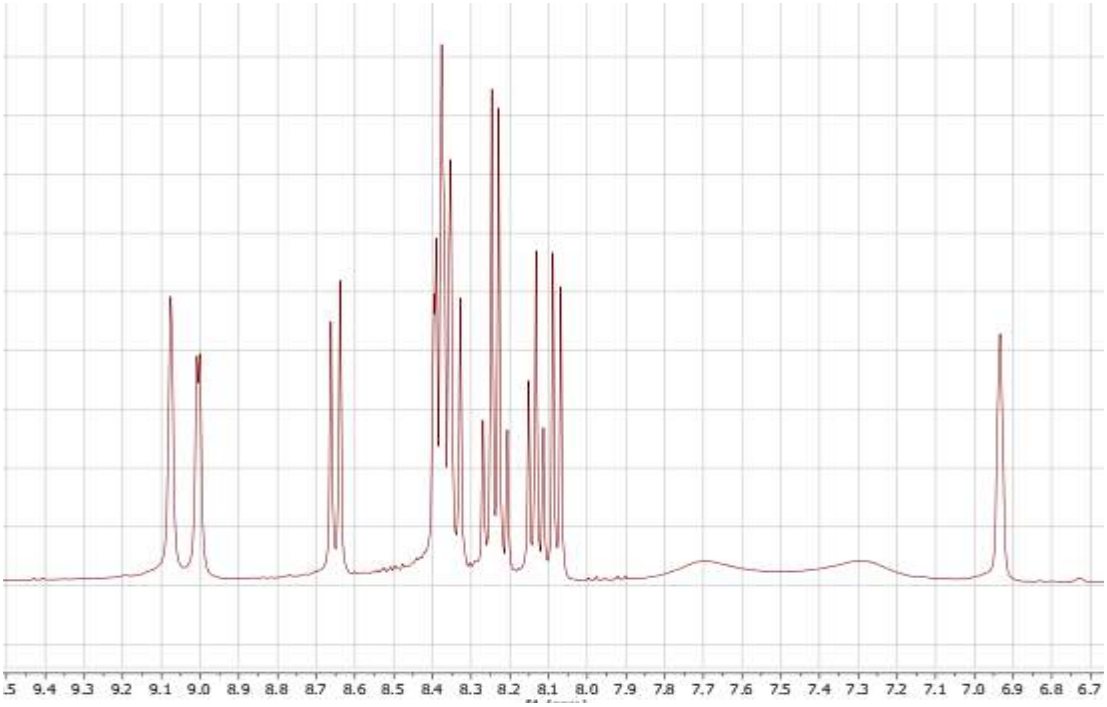


Figura 6. Espectro de RMN para derivado de pireno (figura 2).

3. CONCLUSIONES

Se lograron sintetizar las iminas por condensación de la amina secundaria y del aldehído, se espera realizar un proceso de purificación exitoso que permita una caracterización de mejor resolución. Dado que moléculas que presentan el grupo pireno han sido empleadas como sensores fluorescentes[8], el derivado de pireno estudiado se usará para realizar estudios de fluorescencia con el objetivo de utilizarla como quimiosensor de los metales propuestos en esta contribución. Además, se pretende hacer estudios con la molécula de nitrobenceno de manera complementaria a nuestra investigación.

4. REFERENCIAS

1. Plum, L. M.; Rink, L.; Haase, H. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* **2010**, 7, 1342–1365.
2. Genchi, G.; Sinicropi, M. S.; Lauria, G.; Carocci, A.; Catalano, A. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. **2020**, 17, 3782.
3. Mora, A.; García-Gamboa, M.; Sánchez-Luna, M. S.; Gloria-García, L.; Cervantes-Avilés, P.; Mahlknecht, J. *Sci. Total Environ.* **2021**, *782*, 146788.
4. Pinot, F.; Kreps, S. E.; Bachelet, M.; Hainaut, P.; Bakonyi, M.; Polla, B. *Rev. Environ. Health*. **2000**, 15, 299–323.
5. Suhani, I.; Sahab, S.; Srivastava, V.; Singh, R. P. *Curr. Opin. Toxicol.* **2021**, *27*, 1–7.
6. Yoon, S. A.; Lee, J.; Lee, M. H. *Sens. Actuators B.* **2018**, *258*, 50–55
7. Al-Qadsy, I.; Saeed, W. S.; Al-Odayni, A. B.; Al-Faqeeh, L. A. S.; Alghamdi, A. A.; Farooqui, M. *Materials*. **2020**, *13*, 514.
8. Tang, Y.; Huang, Y.; Lu, L.; Wang, C.; Sun, T.; Zhu, J.; Zhu, G.; Pan, J.; Jin, Y.; Liu, A. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3916–3922.

Diseño, síntesis y evaluación *in silico* de derivados del ácido 3-(2-fenil-1*H*-bencimidazolil)propiónico como agonistas de GPR40

Karen Rodríguez Villar, Mitzi López Sánchez, Juan Francisco Palacios Espinosa, Jaime Pérez Villanueva y Francisco Cortés Benítez

Departamento de Sistemas Biológicos, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Calz. del Hueso 1100, Coyoacán, 04960, CDMX, México. Email (Karen Rodríguez Villar): krodriguezv@correo.xoc.uam.mx

Palabras clave: *diabetes, GPR40, bencimidazoles, acoplamiento molecular*

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo II (DT2) es una enfermedad crónica que afecta la forma en que el cuerpo regula los niveles de glucosa en la sangre, ya sea porque la insulina no ejerce su función adecuadamente o no se produce suficiente[1,2]. En México se estima que 82 millones de personas viven con diabetes, afectando a hombres y mujeres de todas las edades, causando 140 729 muertes anuales de las cuales, el 74.9% son por DT2. Además, esta enfermedad ocasiona complicaciones graves como la pérdida de la visión, hipertensión, accidentes cerebrovasculares, cardiopatías e insuficiencia renal[3].

Actualmente, existe una amplia variedad de tratamientos farmacológicos con distintos mecanismos de acción como las biguanidas (metformina), sulfonilureas (glibenclamida), tiazolidinedionas (pioglitazona) e inhibidores de α-glucosidasa (acarbosa) [4]. No obstante, el estudio de la enfermedad y desarrollo de nuevos tratamientos sigue evolucionando para encontrar fármacos más seguros, eficaces y con nuevos mecanismos de acción. Tal es el caso del receptor GPR40, el cual se ha posicionado como un blanco terapéutico prometedor, dado su papel regulador en la secreción de insulina estimulada por glucosa de las células β pancreáticas [5].

Recientemente, se desarrollaron derivados del ácido 3-(2-aril-1*H*-indol-5-1l)propiónico como potentes agonistas de GPR40 y con mejor perfil ADMET.[5] Por lo anterior, en el presente trabajo se propone el diseño, síntesis y evaluación *in silico* de nuevos derivados de bencimidazol como agonistas de GPR40, inspirados en el reemplazo bioisostérico del núcleo indol y el análisis estructural de compuestos bioactivos sobre GPR40 reportados en ChEMBL (Figura 1).

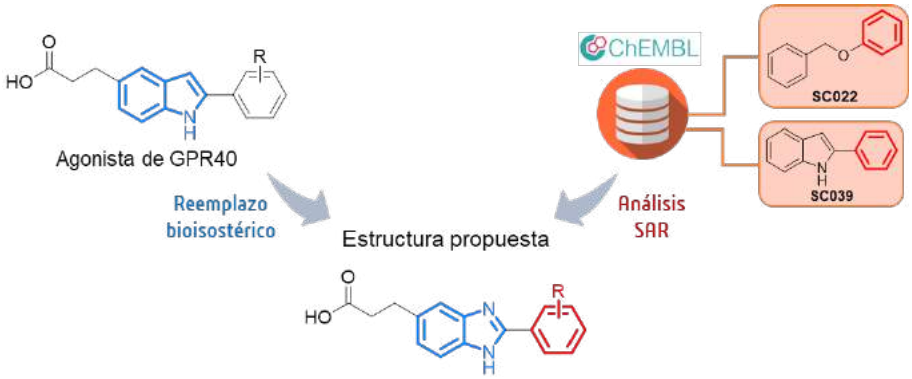


Figura 1. Diseño de nuevos agonistas de GPR40

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Diseño de nuevos derivados de bencimidazol

Se construyó una base de datos con 1415 compuestos activos sobre GPR40 a partir de la información reportada en ChEMBL (v33), la cual se analizó para identificar sustituyentes con mejores valores de actividad (EC_{50}<10 nM) y con ello proponer 76 nuevos derivados, los cuales se evaluaron *in silico* sobre GPR40. De los compuestos con mejores puntaciones en el acoplamiento molecular se seleccionarían algunos de ellos para su preparación por síntesis química (Figura 2).

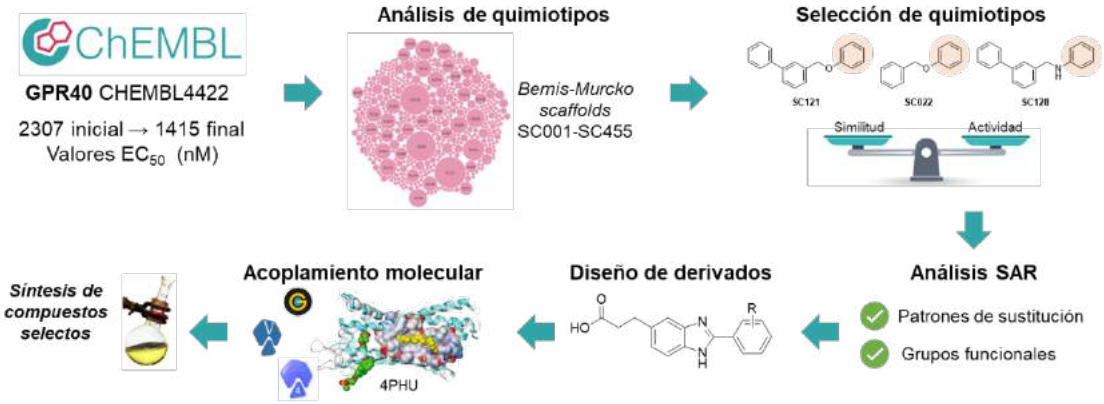
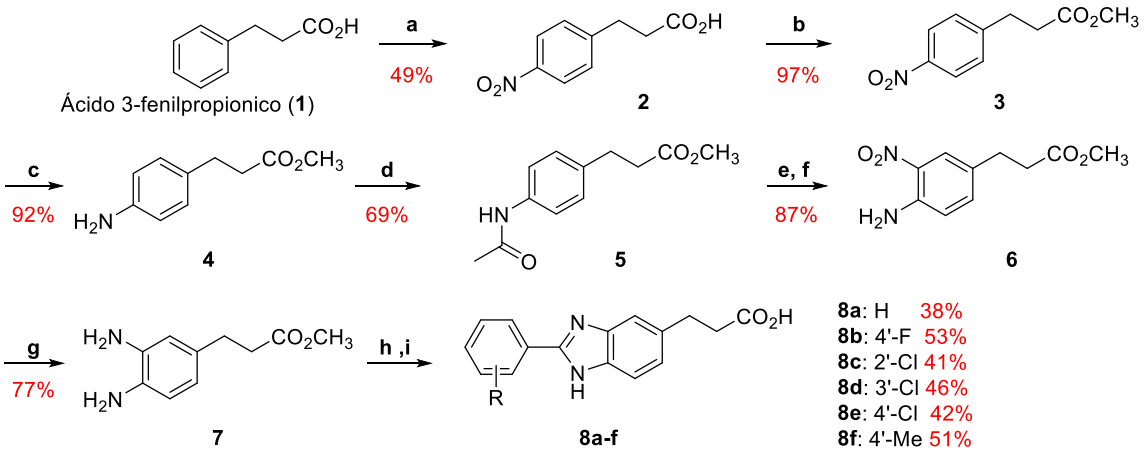


Figura 2. Diagrama metodológico general sobre el diseño de nuevos agonistas de GPR40.

Síntesis de derivados de bencimidazol

De los derivados diseñados que presentaron mejores resultados en acoplamiento molecular, se prepararon seis derivados de bencimidazol empleando una ruta de síntesis de siete etapas a partir del ácido 3-fenilpropionico (**1**), descrita en el Esquema 1. Los compuestos finales **8a–f** se obtuvieron con rendimientos globales de 8–10%, siendo la primera nitración y formación del bencimidazol los pasos limitantes. En la primera nitración el rendimiento es resultado de la formación del isómero sustituido en la posición 2; mientras que durante la formación del anillo de bencimidazol se forma un subproducto que podría corresponder a la condensación del diamino **7** con dos moléculas del aldehído.



Reactivos y condiciones: **a)** $AcOH/HNO_3$ 5-10°C, 3h; **b)** $SOCl_2$ en MeOH, 5°C a t.a., 2h; **c)** Zn, AcOH/EtOH, t.a., 21h, **d)** Ac_2O, piridina en DCM, t.a., 1h; **e)** HNO_3/H_2SO_4, 5°C, 1h; **f)** HCl en MeOH, 70°C, 16h; **g)** Zn, AcOH/EtOH, t.a., 21h; **h)** benzaldehído sustituido, $NaHSO_3$, EtOH, 100°C en MO o reflujo; **i)** KOH en MeOH, 60°C, 4h.

Esquema 1. Ruta general de síntesis de bencimidazoles **8a–f**.

Las propiedades fisicoquímicas y *scores* obtenidos para los compuestos finales se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Caracterización fisicoquímica y *scores* en acoplamiento molecular de los compuestos **8a–f**

ID	Punto de fusión	R_f †	Apariencia física	*Score* Vina	*Score* AD4	*Score* GOLD
8a	165-166 °C	0.40	Sólido crema	10.674	10.68	99.8458
8b	203-205 °C	0.42	Sólido blanco	10.763	10.72	100.1509
8c	240-244 °C	0.60	Sólido blanco	10.478	11.29	92.4715
8d	204-206 °C	0.47	Sólido blanco	10.974	11.34	92.8962
8e	230-233 °C	0.45	Sólido crema	10.855	11.02	101.6553
8f	215-217°C	0.37	Sólido blanco	11.857	11.07	91.8593
2YB‡				10.617	12.07	103.099

†Factor de retención usando AcOEt (100%) como fase móvil
‡ Ligante cocristalizado 2YB (PDB: 4PHU)

3. CONCLUSIONES

El análisis estructural de compuestos activos permitió explorar la diversidad de quimiotipos empleados como agonistas del receptor GPR40, así como identificar aquellos quimiotipos y patrones de sustitución que favorecen que los compuestos presenten los mejores valores de actividad. Esta información, en conjunto con estudios de acoplamiento molecular permitieron diseñar y evaluar *in silico* un elevado número de derivados y seleccionar algunos de ellos para su síntesis, implicando un ahorro de recursos y aumento de probabilidad de éxito.

Se obtuvieron seis derivados de bencimidazol en cantidad suficiente empleando una ruta de síntesis de siete etapas, mismos que serán evaluados *in vitro* como agonistas del receptor GPR40.

4. REFERENCIAS

1. CDC. Diabetes 2022. Disponible en: https://www.cdc.gov/diabetes/spanish/basics/index.html
2. NIH. Información general sobre la diabetes **2022**. Disponible en: https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general
3. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes **2022**. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP_DIABETES2022.pdf
4. FDA. Diabetes Medicines. Disponible en: https://www.fda.gov/files/for%20consumers/published/Diabetes-Medicines.pdf
5. Yoon, DO., et al. *ACS Med Chem Lett*. **2017**,*8*(12), 1336-1340

Síntesis de compuestos híbridos farmacofóricos con base al núcleo del 1,3,4 oxadiazol

Valeria Muñoz Gutiérrez[a], Daniela Jose Alcantar Zavala[a], Alejandro Islas Jácome[b], Luis Chacón García[a], Carlos Jesús Cortés García[a]

[a]Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo. Ciudad Universitaria, Morelia 58033, México. Correo: ccortes@umich.mx

[b]Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Av. Ferrocarril San Rafael Atlixco 186, Col. Leyes de Reforma 1A Sección, Iztapalapa, Ciudad de México C.P. 09310, México.

Palabras clave: *Reacción de pseudo-multicomponentes, Tetrazoles 1,5-disustituidos, Benzofuranos, Oxadiazoles*, Isonitrilos.

1.INTRODUCCIÓN

Los procesos “one-pot” son secuencias bimoleculares que se llevan a cabo bajo un mismo matraz de reacción sin aislar intermediarios de reacción. Estos se clasifican en procesos domino, tándem, cascada y zipper. De estos, los procesos domino son reacciones donde se forman dos o más nuevos enlaces bajo las mismas condiciones de reacción y que pueden llevarse a cabo de una manera unimolecular, bimolecular y multicomponentes. Así, las reacciones de multicomponentes (RMC) se definen como procesos altamente convergentes donde tres o más materiales de partida reaccionan para formar un producto que contiene de manera proporcional todos los componentes iniciales y que siguen el principio de las reacciones domino que es: reacciones subsecuentes son consecuencias de transformaciones previas.[1] Un campo que se encuentra en desarrollo dentro de las RMC son las reacciones de multicomponentes de alto orden y las de pseudo-multicomponentes clásicas y de alto orden. Las primeras consisten en hacer reaccionar cinco o más componentes y las otras, consisten en que al menos un reactivo se incorpora en al menos dos o más ocasiones (Figura 1). [2,3]

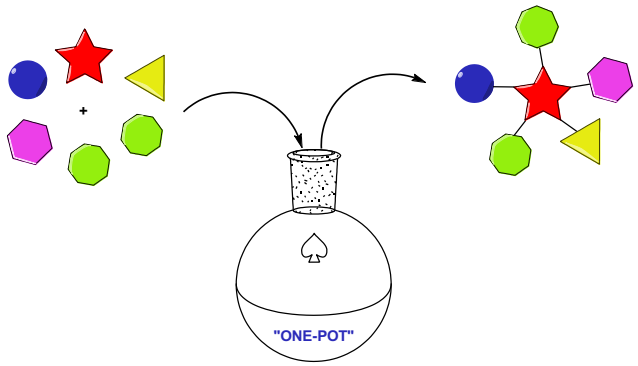


Figura 1.- Reacciones de pseudo-multicomponentes de alto orden.

Por lo tanto, las reacciones de multicomponentes, ya sea su versión clásica, de alto orden o pseudo ha impactado directamente en la síntesis eficiente de quimiotecas moleculares con alto grado de funcionalización que presenten en su estructura base al menos dos fragmentos farmacofóricos en un

mínimo de etapas a partir de materiales simples y accesibles. Este concepto es conocido como hibridación molecular farmacofórica que consiste en que los compuestos objetivo presenten al menos dos núcleos privilegiados de interés en química medicinal, y que mediante un efecto sinérgico se espera que estos sean más activos que su fármaco de comparación.[4] Así, algunos ejemplos que son considerados fragmentos farmacofóricos y que están presentes en este trabajo son el tetrazol 1,5-disustituido, benzofurano y el 1,3,4-oxadiazol; algunos ejemplos de fármacos que presentan estos núcleos se muestran en la figura 2.[5]

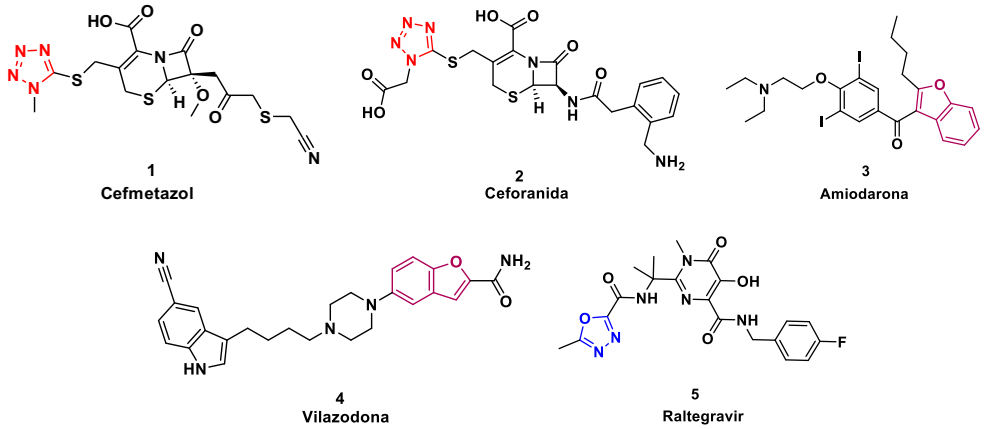
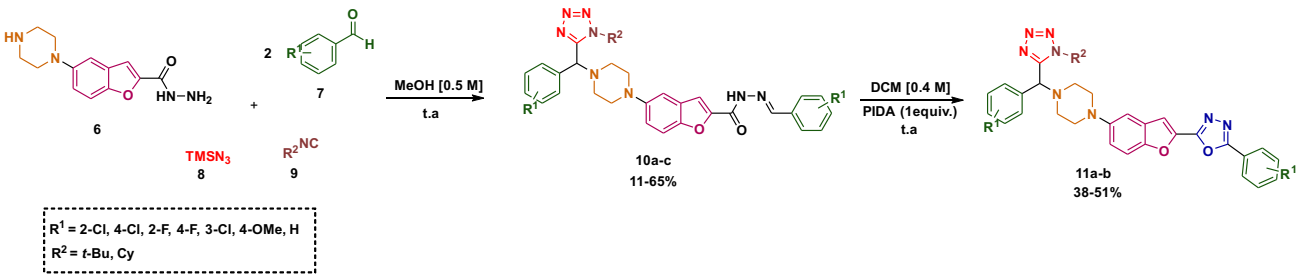


Figura 2.- Fármacos que presentan los núcleos del tetrazol 1,5-disustituido, benzofurano y el 1,3,4-oxadiazol.

2.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de las moléculas objetivo oxadiazol-benzofurano-tetrazol 1,5-disustituido **11 a-b** se llevó a cabo en dos etapas de reacción y que se muestra en el esquema 1. La primera etapa de reacción consistió en una reacción de multicomponentes de alto orden que involucró dos procesos: RMC Ugi-azida/Condensación de Schiff, donde se hizo reaccionar el componente clave principal bifuncional, la hidrazida-piperazina benzofurano **6**, benzaldehídos de diferente naturaleza estereoelectrónica **7**, trimetilsililazida **8**, y como isonitrilos el *tert*-butil y ciclohexil isonitrilo **9**, para obtener las hidrazona-benzofurano-tetrazol **10 a-c** en rendimientos del 11-65%. La segunda etapa de reacción involucró una reacción ciclación intramolecular mediada con diacetoxiyodobenzaldehído (PIDA) que después de una exploración de búsqueda de las condiciones optimas de reacción se encontró que al usar 1 equivalente de PIDA en diclorometano se obtuvo de manera preliminar dos compuestos en rendimiento del 38 y 51%.



Esquema 1.- Esquema general de síntesis para la obtención de oxadiazol-benzofurano-tetrazol 1,5-disustituido **11 a-b**.

3.CONCLUSIONES

Se desarrolló una estrategia sintética novedosa para la obtención de un nuevo sistema híbrido farmacofórico del tipo oxadiazol-benzofurano-tetrazol en dos etapas de reacción utilizando como proceso clave una reacción de pseudo-multicomponentes de alto orden y bajo un protocolo operacionalmente simple. Este trabajo aporta al área de las RMC ya que es el primer reporte donde un tetrazol 1,5-DS se encuentra unido a un anillo de benzofurano y a un 1,3,4-oxadiazol.

4.REFERENCIAS

1. Rocha, R. O.; Rodrigues, M. O.; Neto, B. A. *ACS. Omega* **2020**, *5*, 972-979. (b) Reymond, J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 722.
2. (a) Nenajdenko, V. Isocyanide Chemistry. First Edition. Editorial Wiley-VCH. **2012**, Germany. (b) Berkel, S. S. V.; Bogels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes, F. P. J. T. Eur. *J. Org. Chem.* **2012**, 3543. (c) Dömnling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int.* **2000**, *39*, 3168
3. Flores-Reyes, J.C.; Cotlame-Salinas, V.C.; Ibarra, I.A.; González-Zamora, E.; Islas-Jácome, A. RSC Adv. **2023**, 13, 16091-16125.
4. (a) Mass, E. B.; Duarte, G. V.; Russowsky, D. *Mini Rev. Med. Chem.* **2021**, *21*, 186-203. (b) Song, F.; Bian, Y.; Liu, J.; Li, Z.; Zhao, L.; Fang, J.; Lai, Y.; Zhou, M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2021**, *21*, 377-403.
5. Wishart, D.S.; Feunang, Y.D.; Guo, A.C.; Lo, E.J.; Marcu, A.; Grant, J.R.; Sajed, T.; Johnson, D.; Li, C.; Sayeeda, Z.; Assempour, N.; Iynkkaron,L.; Liu, Y.; Maciejewski, A.; Gale, N.; Wilson, A.; Chin, L.; Cummings, R.; Le, D.; Pon, A.; Knox, C.; Wilson, M. *Nucleic Acids Res.* **2018**, *46*, D1074.

Síntesis de un nuevo sistema tetrazol-1,5 disustituido *bis*-1,2,3-triazol 1,4-disustituido vía una doble secuencia: reacción de multicomponentes de alto orden/(CuAAC)

Hugo Cervantes Valencia, Ma. Guadalupe Villa López, América Anahí Frías López, Jaime David Vieyra Velázquez, Luis Chacón García, Carlos Jesús Cortés García.

Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo. Ciudad Universitaria, Morelia 58033, México, ccortes@umich.mx

Palabras clave: *Reacciones de Multicomponentes, Química Click, Isonitrilos.*

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, los químicos sintéticos presentan dentro de unos de sus objetivos sintetizar quimiotecas de moléculas hibridas privilegiadas de alta complejidad y diversidad estructural en un mínimo de etapas, buenos rendimientos, y a partir de materiales de partida simples y fácilmente accesibles. Para cumplirlo, se requiere de herramientas sintéticas poderosas como las reacciones de multicomponentes (RMC)[1-3], el cual ha permitido en los últimos años generar quimiotecas de compuestos de gran relevancia en química farmacéutica. En este contexto, es de gran interés explorar nuevas estrategias de síntesis tanto por motivos ya sea de costo, ecológicos o de necesidad de nuevas alternativas terapéuticas, haciendo uso de un campo poco explorado dentro del área de las RMC, como son las reacciones de multicomponentes de alto orden.[4]

Con base a lo anterior y continuando con nuestro estudio de la síntesis de quimiotecas de moléculas híbridas privilegiadas,[5] en este trabajo se presenta la síntesis de una cuarta generación de sistemas heterocíclicos del tipo tetrazol-triazol a partir de una doble secuencia de reacción: RMC de alto orden de 5-componentes (RMC Ugi-azida/S_N2) y cicloadición alquino-azida catalizada con cobre (CuAAC) a partir de materias primas comercialmente simples y bifuncionales (Figura 1).

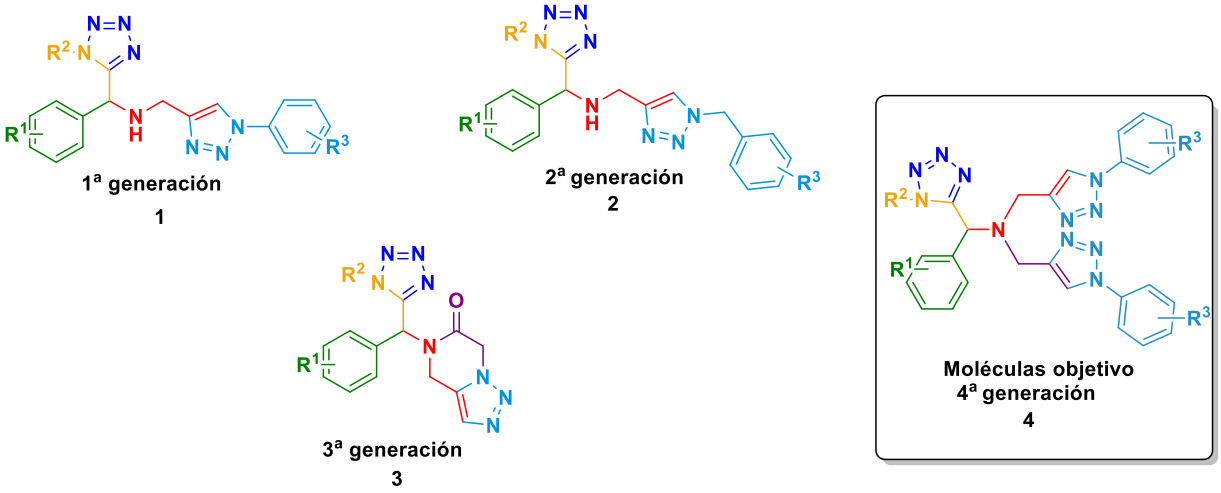
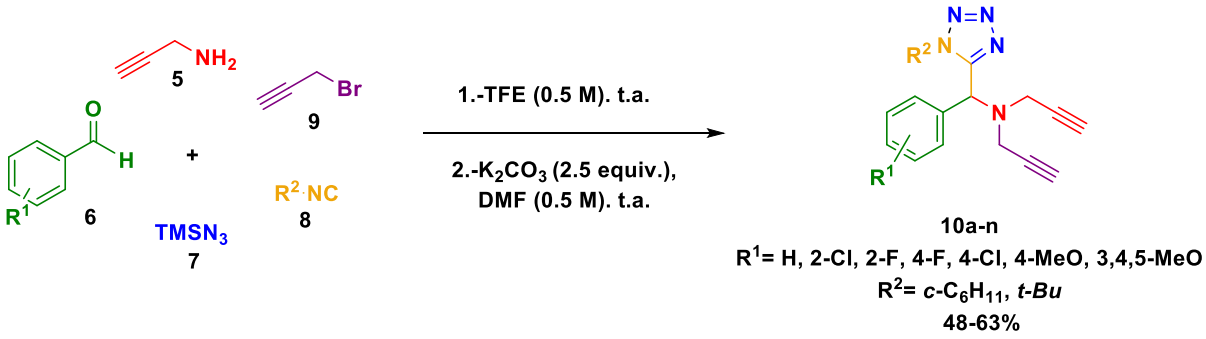


Figura 1. Compuestos híbridos del tipo tetrazol 1,5-disustituido-1,2,3-triazol 1,4-disustituido.

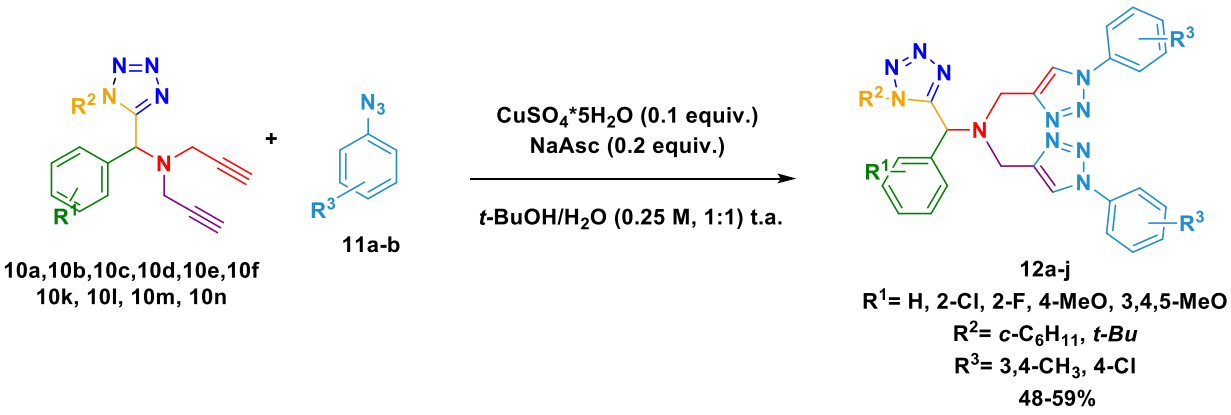
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de las moléculas objetivo consistió en dos etapas de reacción. La primera fue una reacción de multicomponentes de alto orden que involucró dos procesos (Esquema 1): Una reacción de multicomponentes de Ugi-azida, donde se hizo reaccionar la propargil amina **5**, derivados de benzaldehído **6**, trimetilsililazida **7** como fuente de ácido hidrazoico y *tert*-butil y ciclohexil isonitrilos **8**, bajo las condiciones reportadas por nuestro grupo de investigación para obtener el intermediario amina secundaria del tetrazol 1,5-disustituido, el cual, sin aislar y solo evaporando el disolvente se realizó el segundo proceso que consistió en una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) haciendo reaccionar el tetrazol con bromuro de propargilo **9**, para así obtener una nueva serie del tipo *bis*-propargil tetrazol 1,5-disustituido (BPT) **10a-n** en rendimientos del 48-63%. Estos compuestos más allá de su potencial sintético como intermedios de reacción para la síntesis de otros anillos heterocíclicos son de interés en química medicinal por que presentan analogía estructural a los fármacos Rasalgilina, Selegilina y Pargilina que actúan como antidepresivos y tratan la enfermedad del Parkinson (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de *bis*-propargil tetrazol 1,5-disustituido (BPT) 10a-n vía una RMC de alto orden.

Una vez sintetizados los BPT **10a-n** se llevó a cabo la síntesis de manera preliminar de un nuevo sistema heterocíclico nitrogenado del tipo tetrazol-1,5 disustituido-*bis*-1,2,3-triazol 1,4-disustituido (TBT) **12a-j** mediante la reacción de cicloadición alquino-azida catalizada con cobre (CuAAC) utilizando como azidas aromáticas, la 3,4-dimetilfenilazida **11a** y 4-clorofenilazida **11b**, bajo las condiciones reportadas por nuestro equipo de investigación (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de tetrazol-1,5 disustituido-*bis*-1,2,3-triazol 1,4-disustituido (TBT) vía reacción CuAAC.

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló una estrategia sintética para obtener un nuevo sistema heterocíclico nitrogenado del tipo tetrazol-1,5 disustituido-*bis*-1,2,3-triazol 1,4-disustituido (TBT) en rendimientos del 48-59%, en dos etapas de reacción bajo un protocolo operacionalmente simple donde la etapa clave fue una reacción de multicomponentes de alto orden. Este trabajo representa la síntesis de una nueva generación de compuestos descritos por nuestro grupo de investigación con base a los tetrazoles 1,5-disustituido a partir de la RMC de Ugi-azida y que servirán para llevar a cabo estudios in-vitro hacia líneas celulares con la colaboración del Dr. Jesús Adrián López de la Universidad Autónoma de Zacatecas.

4. REFERENCIAS

1.- (a) Neochoritis, C. G; Zhao, T; Dömling, A. *Chem.Rev*. **2019**,*119*, 1970–2042. (b) Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Synlett*, **2009**, *24*, 666–685.
2.- Dömling, A. *Chem. Rev*, **2006**,*106*, 17–89.
3.- Cioc, R.C.; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. *Green Chem.* **2014**,*16*, 2958-2975.
4.- (a) Ma, X.; Zhi, S.; Zhang, W. *Molecules* **2021**,*26*, 1-39. (b) Brauch, S.; van Berkel, S.S.; Westermann, B. *Chem. Soc. Rev*. **2013**, *42*, 4948–4962.
5.-(a) Aguilar-Morales, C.M.; Araujo-Hurtado, J. G.; López-Hernández, Y.; Contreras-Celedón, C.; Islas-Jácome A.; Granados López A. J.; Solorio-Alvarado, C. R.; Adrián-López, J.; Chacón-García, L.; Cortés García, C. J. *Molecules* **2021**,*26*, 6104–6118. (b) Aguilar- Morales, C.M.; de Loera, D.; Contreras-Celedón, C.; Cortés-García, C.J.; Chacón-García, L. *Synthetic Commun*. **2019**,*49*, 2086–2095. (c) Aguilar-Morales, C.M.; Servín-García, G.; del Río, R. E.; Islas-Jácome, A.; Gámez-Montaño, R.; Chacón-García, L.; Cortés García, C. J. *Synthetic Communications*. **2022**,*53*, 127-134.

Degradación de PET mediante aminólisis para la obtención BHETA con potencial aplicación en resinas estiren acrílicas

Carlos Eduardo Aldape Galván, María Guadalupe Sánchez Anguiano, Luis Arturo Obregón Zúñiga, Eugenio Hernández Fernández, Susana Thelma López Cortina

UANL, Facultad de Ciencias Químicas, Niños Héroes, Ciudad Universitaria, 66455 San Nicolás de los Garza, N.L, carlos.aldapegl@uanl.edu.mx

Palabras clave: *degradación de PET, aminólisis, BHETA, emulsión estiren acrílica.*

1. INTRODUCCIÓN

El Polietilentereftalato (PET) es uno de los polímeros más utilizados a nivel mundial, por lo que genera una cantidad enorme de desechos plásticos, el PET se sintetiza mediante reacción de policondensación entre ácido tereftálico (TPA) y etilenglicol (EG). El PET es utilizado en la industria debido a sus características únicas ya que es ligero, resistente a impactos, térmicamente estable y altamente resistente a la degradación[1]. Es muy utilizado para fabricar envases de alimentos, botellas de bebidas carbonatadas y fibras, entre otras cosas debido a su bajo costo de producción. El reciclaje de los residuos de PET se puede realizar a través de dos métodos: químico y mecánico. El reciclaje químico implica la despolimerización completa para producir monómeros o la despolimerización incompleta para producir oligómeros.

Dentro del reciclaje químico se destaca la aminólisis. Con este método se crean diamidas y etilenglicol (EG), calentando el PET en presencia de una solución de aminas primarias como metilamina, etilamina, etanolamina (EA), alilamina e hidracina. [2] En la Figura 1 se muestra un esquema de esta reacción.

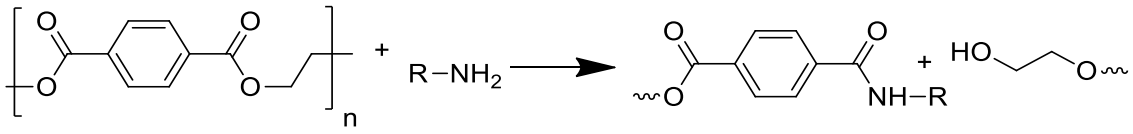


Figura 1. Reacción de aminólisis del PET.

Por otro lado, en la industria de recubrimientos, los monómeros acrílicos son utilizados como bloque de construcción principal para una variedad de resinas debido a su fotoestabilidad y resistencia a la hidrólisis.[3] El grupo funcional vinilo en los acrilatos permite una fácil reticulación y adaptabilidad debido a la variedad de monómeros incluidos, lo que da como resultado una variedad de cualidades para diferentes propósitos.

En el presente trabajo se plantea el uso de los porductos aminólisis del PET que tienen el potencial no solo de reducir los desechos, sino también de servir como agentes mateantes, ya sea parcial o completamente.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó un diseño experimental factorial fraccionado de 2^{4-1}, el cual ha sido elaborado para obtener los datos necesarios para evaluar los factores que influyen en el desempeño del rendimiento del monómero BETHA. Se eligieron cuatro factores clave para examinar: catalizador, relación molar PET:EA, tiempo y temperatura de reacción.

Tabla 1. Matrices de valores codificados e independientes

Catalizador	PET:EA	Tiempo	Temperatura	Catalizador % p/p	PET:EA	Tiempo (h)	Temperatura (°C)
+	+	+	+	3	1:7	3	150
-	+	+	-	1	1:7	3	130
+	+	-	+	3	1:7	1	150
-	-	-	+	1	1:5	1	150
+	-	+	+	3	1:5	3	150
-	+	-	-	1	1:7	1	130
-	-	-	-	1	1:5	1	130
+	-	+	-	3	1:5	3	130

Estos valores toman de referencia las condiciones previamente reportadas para la aminólisis de PET con etanolamina, reportadas bajo presión atmosférica, durante 2 h a 140 °C, una relación PET:EA de 1:6 y 2% de catalizador.[3]

Los puntos de fusión de los productos de cada experimento se utilizan como referencia para estimar el error sistemático. El error sistemático es una desviación del valor real. En la caracterización se determinaron los puntos de fusión obtenidos en el diseño factorial y se evaluaron con una prueba “t” de student.

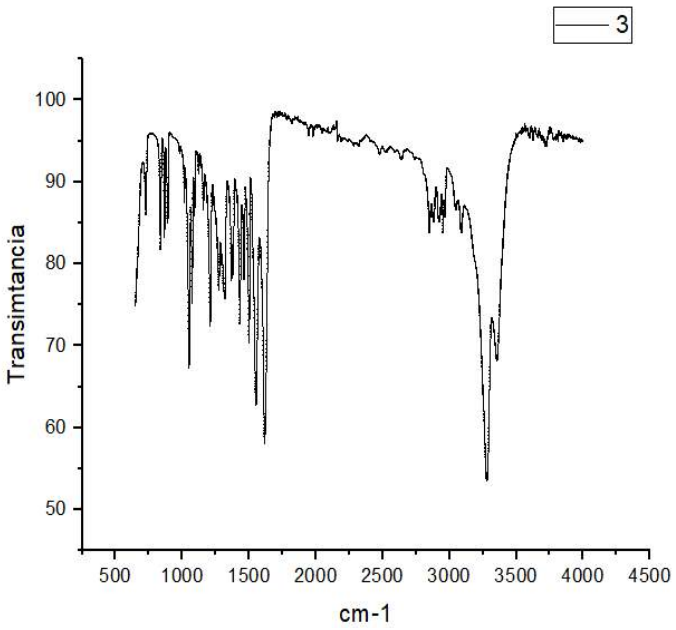
Tabla 2. Puntos de fusión

Exp.	1	2	3	4	5	6	7	8
°C	228	225	228	225	230	228	230	225

Según la base de datos del NIST, el monómero BHETA tiene un punto de fusión de 229 °C. Por lo tanto, podemos emplear la prueba "t" de Student para aceptar o rechazar la hipótesis nula.

El valor Texp es de 2.15, Tcrit con 7 grados de libertad y 95% de confianza 2,36. El valor de Texp es menor que Tcrit por lo tanto se acepta la hipótesis nula, el punto de fusión coincide con el valor informado a un 95% de confianza.

La Figura 2, muestra el espectro de FTIR obtenido del experimento 3 del diseño factorial fraccionado utilizando el equipo Thermo Scientific Nicolet iS20 FTIR



Grupo funcional	cm1
O-H t	3400-3300
N-H t	3500-3180
C=O t	1680-1630
C-H t	3020-3000
C=C t	~1600 y ~1475

Figura 2. Espectro FTRI del Experimento 3 del diseño factorial fraccionado

Para su evaluación como agente mateante se utilizará una resina acrilica estirenada comercial base agua con un contenido en solidos de 50% y se determinará la concetración mateante crítica para el monómero BHETA, dioxido de titanio y gel de silice respectivamente.[4]

Finalmente se utilizará un diseño simplex de mezclas se evaluará el brillo, la estabilidad de la emulsión y la rugosidad de la película seca, finalmente a los experimentos que muestren mejores resultados de analizarán por SEM.

3. CONCLUSIONES

El PET se degradó a monómero BHETA mediante aminólisis usando etanolamina y estearato de zinc como catalizador, obteniendo un rendimiento de 100% en la degradación.

Un diseño factorial fraccionado mostró que el tiempo de degradación, el catalizador y la relación molar EA:PET fueron factores significativos en el rendimiento.

Los puntos de fusión obtenidos concuerdan con el valor informado del compuesto BHETA con un 95% de confianza, por lo que se concluye que además del rendimiento, se obtuvo el BHET puro, es decir, sin compuestos secundarios obtenidos de la degradación del PET.

4. REFERENCIAS

1. Paszun, D., & Spychaj, T. Chemical Recycling of Poly(ethylene terephthalate). *Industrial & amp; Engineering Chemistry Research*, **1997**, 36(4), 1373–1383. https://doi.org/10.1021/ie960563c
2. Day, M. & Wiles, D.M. Photochemical degradation of poly(ethylene terephthalate). II. Effect of wavelength and environment on the decomposition process. *J. Appl. Polym. Sci.*, **1972**,16: 191-202. https://doi.org/10.1002/app.1972.070160117
3. Zhang, Y., Tian, F., Wu, Z., Li, X., Liu, X., & He, Y. Chemical conversion of waste PET to valued-added bis(2-hydroxyethyl) terephthalamide through aminolysis. *Materials Today Communications*, **2022**, 32, 104045. https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2022.104045
4. Fletcher, T. E. A simple model to describe relationships between gloss behavior, matting agent concentration and the rheology of matted paints and coatings. *Progress in Organic Coatings*, **2002**, 44(1), 25–36. https://doi.org/10.1016/S0300-9440(01)00206-5

Síntesis de Curcumina y Curcuminoides Simétricos de Alto Rendimiento; un Enfoque de "Química Click y Unclick"

Marco A. Obregón-Mendoza[a], Leidys L. Pérez González[a], Rubén Sánchez-Obregón[a], Raúl G. Enríquez[a].

[a]Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Ciudad de México 04510, México. obregonmendoza53@gmail.com

Palabras clave: *Curcuma longa, curcumina, bis-desmetoxicurcumina, tiofencurcumina, furancurcumina.*

1. INTRODUCCIÓN

La curcumina [(1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-1,6-heptadien-3,5-diona][1] es una molécula bioactiva presente en el rizoma de la especia asiática *Curcuma longa*[2]. El interés científico mundial en esta molécula se debe a sus diversas propiedades terapéuticas como: anticancerígena[3], antioxidante[4], antiinflamatoria[5] y anti enfermedad de Alzheimer[6].

La importancia de disponer de la curcumina y curcuminoides puros radica en la ampliación de los estudios fisicoquímicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos[7], que ayudan a comprender los efectos de estas fascinantes moléculas en los sistemas vivos. Lampe[8] (1918), Pavolini[9] (1950) y Pabon[10] (1964) realizaron una síntesis total de curcumina.

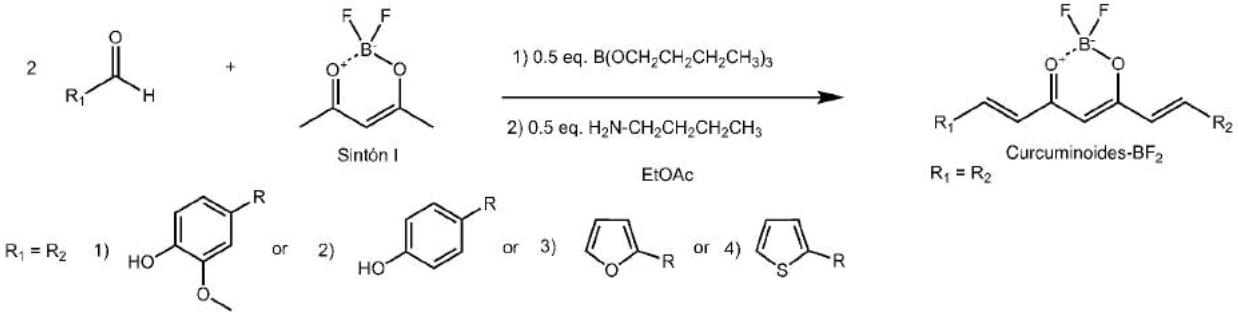
La síntesis de curcumina y de curcuminoides simétricos deja un campo amplio por investigar, debido a que las metodologías clásicas (por ejemplo Pabon), no han permitido el aislamiento ni purificación de cada uno de los intermediarios de reacción, y la poca certeza molecular en cada paso de la síntesis no ayuda al conocimiento de la pureza de los intermediarios, de los subproductos de reacción, ni al manejo de una estequiometría adecuada; por lo que resulta una amplia variación de los rendimientos que van desde un 8% hasta un 90%[10, 11].

En este trabajo, la síntesis de la curcumina y curcuminoides simétricos se ha llevado a cabo en tres etapas sencillas 1) protección de la acetilacetona (acac) utilizando BF_3.THF; 2) condensación del correspondiente aldehído aromático catalizando con n-butilamina y 3) remoción del grupo BF_2 mediante óxidos metálicos hidratados.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó la proteción de acac (*Sintón I*) utilizando el complejo de trifluoruro de boro en THF (con un 95% de rendimiento). Posteriormente se realizó la reacción de condensación aldólica para obtener complejos curcuminoides-BF_2 (Figura 1), utilizando de *n*-butilamina y tributilborato. Los productos de reacción se aislaron como sólidos precipitados en altos rendimientos: compuesto 1) 90%, compuesto 2) 85%, compuesto 3) 80% y compuesto 4) 95%.

A) **Figura 1.** Reacciones de condensación aldólica para la obtención de complejos curcuminoides-BF_2.



Sintón I: Sólido ámbar, p.f. 40 °C, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ 5.96 (s, 1H), 2.27 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS): δ 192.63 (C=O), 102.12, 24.32. IR (KBr) 1556 ν(C=O, C=C), 1148 ν(B-F, B-O), 1086 ν(B-F, B-O)cm^{-1}, DART^{+}-MS: *m/z* (%) = 129 (148–19), *m/z* calc. = 148.
Curcumina-BF_2 (1). Rendimiento 90%, sólido rojo, punto de fusión 230 ºC,^{1} H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, TMS): ™ 10.10 (s, 2H), 7.92 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.85 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d6*, TMS): ™ 178.72, 151.34, 148.17, 146.97, 125.99, 125.26, 117.86, 115.95, 112.39, 101.12, 55.76. IR (KBr) 3482, 1615, 1586, 1509, 1386, 1298, 1146 cm^{-1}, DART^{+}-MS: *m/z* = 397 (416 – 19), *m/z* calc. = 416.

4-hidroxi-curcuminoide-BF_2 (2). Rendimiento 85%, polvo rojo, punto de fusión 225 ºC, ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-*d6*, TMS): ™ 9.29 (br, 2H), 7.96 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 7.73 (m, 4H), 6.97 (m, 4H), 6.90 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Acetona-*d6*, TMS): ™ 180.81, 162.16, 147.35, 132.67, 127.27, 118.96, 117.15, 102.20. IR (KBr) 3422, 1598, 1579, 1518, 1388, 1279, 1147 cm^{-1}, EI-MS: *m/z* = no observado, *m/z* calc. = 356.

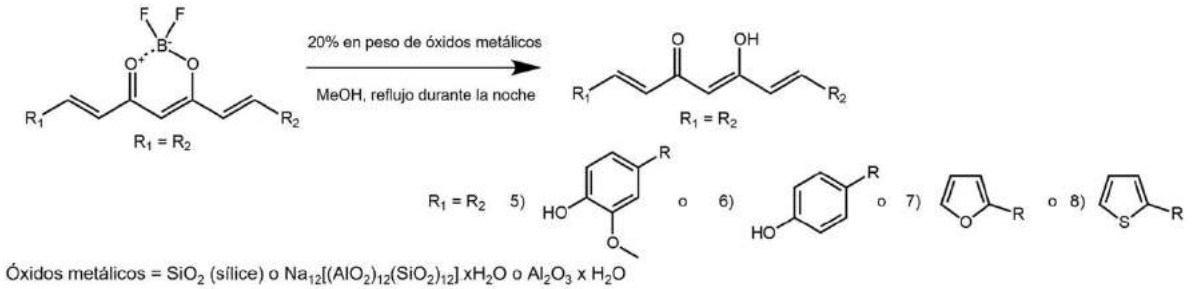
Furan-curcuminoide-BF_2 (3). Rendimiento 80%, polvo rojo, punto de fusión 200 ºC,^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS): ™ 7.64 (d, *J* = 15.15, 2H), 7.51 (d, *J* = 1.71, 2H), 6.75 (d, *J* = 3.53, 2H), 6.51 (d, *J* = 15.26, 2H), 6.47 (m, 2H), 5.96 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS): ™ 178.98, 151.01, 146.78, 131.91, 119.04, 117.95, 113.37,102.34. IR (KBr) 1619, 1569, 1490, 1455, 1385, 1276, 1067 cm^{-1}, DART^{+}-MS: *m/z* = 305 (304 + 1), *m/z* calc. = 304.

Tiofeno-curcuminoide-BF_2 (4). Rendimiento 95%, polvo violeta, punto de fusión 270 ºC,^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-*d6*, TMS): ™ 8.20 (d, *J* = 15.39, 2H), 7.84 (d, *J* = 5.09, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.26 (dd, *J* = 5.05; 3.69, 2H), 6.79 (d, *J* = 15.39, 2H), 6.51 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Acetona-*d6*, TMS): ™ 180.71, 140.92, 139.92, 135.63, 133.32, 130.14, 120.67, 102.81. IR (KBr) 1594, 1541, 1494, 1411, 1390, 1291, 1152 cm^{-1}, DART^{+}-MS: *m/z* = 317 (336-19), *m/z* calc. = 336.

Una de las etapas críticas en la síntesis de curcuminoides (heptanoides) es la remoción del grupo BF_2 para obtener la forma de 1,3-dicetona (o enol). Se han informado de rendimientos superiores al 80% cuando el grupo BF_2 se hidroliza en varios medios (orgánicos: MeOH/DMSO[12] y MeOH/DMSO/trietilamina o inorgánicos: NaOH diluido[13] y oxalato de sodio[14]). Sin embargo, la eficiencia y la reproducibilidad de los procedimientos reportados se han considerado limitadas.

En este trabajo hemos ensayado la hidrólisis del grupo BF_2 mediante el uso de tres diferentes óxidos metálicos hidratados (Figura 2) que comprenden: SiO_2 (sílice) ó $Na_{12}[(AlO_2)_{12}(SiO_2)_{12}]\cdot xH_2O$ (malla molecular) ó Al_2O_3 x H_2O (alúmina). A esta etapa del proceso se le llama química "*unclick"* del grupo BF_2. Se obtuvieron productos sólidos precipitados con los siguientes rendimientos: curcumina 85%, bis-desmetoxicurcumina 78%, furancurcumina 80% y tiofencurcumina 92%.

B) **Figura 2.** Remoción del grupo BF_2 para la obtención de compuestos tipo heptanoides.



Curcumina (5), polvo amarillo-anaranjado, purificado por recristalización usando AcOEt y hexano, pureza por HPLC 99.48%, punto de fusión 180 ºC,^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, TMS): ™ 16.47 (br, 1H), 9.66 (br, 2H), 7.55 (d, *J* = 15.5 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 8.2; 2 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 15.5 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.84 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d6*, TMS): ™ 183.22, 149.36, 148.00, 140.72, 126.34, 123.14, 121.10, 115.70, 111.33, 100.85, 55.69. IR (KBr) 3506, 1628, 1602, 1509, 1428, 1281, 1154, 1028 cm^{-1}, EI-MS: *m/z* = 368, *m/z* calc. = 368.

Bis-desmetoxicurcumina (6), polvo rojo-anaranjado, purificado por recristalización usando CH_2Cl_2 y MeOH, pureza por HPLC 99.45%, punto de fusión 215 ºC,^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-*d6*, TMS): ™ 9.24 (br, 2H), 7.60 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H), 7.55 (m, 4H), 6.90 (m, 4H), 6.66 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H), 5.99 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, Acetona-*d6*, TMS): ™ 184.57, 160.77, 141.19, 131.03, 127.58, 121.98, 116.86, 101.78. IR (KBr) 3232, 1622, 1599, 1563, 1513, 1444, 1276, 1167, 1140 cm^{-1}, EI-MS: *m/z* = 308, *m/z* calc. = 308.

Furan-curcuminoide (7), polvo marrón, purificado por recristalización usando AcOEt y hexano, pureza por HPLC 99.33%, punto de fusión 130 ºC,^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, TMS): ™ 16.06 (br, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.70, 2H), 7.45 (d, *J* = 15.71, 2H), 6.96 (d, *J* = 3.37, 2H), 6.66 (dd, *J* = 3.44; 1.79, 2H), 6.57 (d, *J* = 15.71, 2H), 6.19 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d6*, TMS): ™ 182.48, 151.02, 146.12, 126.94, 121.18, 116.15, 113.03,101.98. IR (KBr) 3124, 1628, 1563, 1468, 1262, 1139, 962 cm^{-1}, EI-MS: *m/z* = 256, *m/z* calc. = 256.

Tiofen-curcuminoide (8), polvo amarillo, purificado por recristalización con acetona y hexano, pureza por HPLC 98.68%, punto de fusión 184 °C,^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, TMS): ™ 16.07 (br, 1H), 7.81 (d, *J* = 15.64, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.04, 1.15, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 5.04; 3.60, 2H), 6.56 (d, *J* = 15.64, 2H), 6.19 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-*d6*, TMS): ™ 182.52, 139.83, 133.23, 132.06, 130.06, 128.76, 122.70, 101.52. IR (KBr) 3102, 1619, 1565, 1505, 1418, 1249, 964 cm^{-1}, EI-MS: *m/z* = 288, *m/z* calc. = 288.

El término "Química *click*" acuñado por el premio Nobel K.B. Sharpless[15], se ha adoptado para la síntesis de la curcumina y curcuminoides simétricos; utilizando un modelo de tres etapas sencillas; las reacciones son de amplio alcance y dan altos rendimientos. En el proceso, los reactivos de partida son fácilmente disponibles, se han elegido condiciones de reacción simples y no se han requerido métodos cromatográficos para la purificación de curcumina o curcuminoides. El término " Química *unclick*"[16] se refiere a la eliminación eficiente del grupo protector que se consigue con altos rendimientos.

3. CONCLUSIONES

Esta ruta sintética es apropiada para usar diferentes aldehídos en la obtención de curcuminoides simétricos para estudios de ensayos fisicoquímicos, analíticos y biológicos. Este enfoque sintético simple de tres pasos ofrece un excelente potencial para disponer de curcumina y curcuminoides simétricos a gran escala.

Este trabajo se encuentra protegido con la solicitud de patente número: MX/a/2022/016390. Se agradece el apoyo del CONAHCyT por el financiamiento otorgado con el número de proyecto FOINS-PRONACES-307152 y del programa PAPIIT de la DAGAPA, UNAM #IT200720.

4. REFERENCIAS

1. Obregón-Mendoza, M.A.; Arias-Olguín, I.I.; Estévez-Carmona, M.M.; Meza-Morales, W.; Alvarez-Ricardo, Y.; Toscano, R.A.; Arenas-Huertero, F.; Cassani, J.; Enríquez, R.G. *Molecules* **2020**, *25*. *25*(14), 3205.
2. Anand, P.; Kunnumakkara, A.B.; Newman, R.A.; Aggarwal, B.B. *Mol. Pharm.* **2007**, *4*, 807–818.
3. Ravindran, J.; Prasad, S.; Aggarwal, B.B. *AAPS J.* **2009**, *11*, 495–510.
4. Boarescu, P.M.; Boarescu, I.; Bocșan, I.C.; Gheban, D.; Bulboacă, A.E.; Nicula, C.; Pop, R.M.; Râjnoveanu, R.M.; Bolboacă, S.D. *Antioxidants* **2019**, *8*, 1–18.
5. Ghosh, S.; Banerjee, S.; Sil, P.C. *Chem. Toxicol.* **2015**, *83*, 111–124.
6. Chainoglou, E.; Hadjipavlou-Litina, D. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*(6), 1975.
7. Soleimani, V.; Sahebkar, A.; Hosseinzadeh, H. Review. *Phyther. Res.* **2018**, *32*, 985–995.
8. Lampe, V. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1918**, *51*, 1347–1355.
9. Esatbeyoglu, T.; Huebbe, P.; Ernst, I.M.A.; Chin, D.; Wagner, A. E.; Rimbach, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5308–5332.
10. Pabon, H.J.J. *Recl. des Trav. Chim. des Pays-Bas* **1964**, *83*, 379–386.
11. Martichonok, V.V.; Chiang, P.K.; Dornbush, P.J.; Land, K.M. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 1245–1250.
12. Gál, E.; Csaba Nagy, L. *Symmetry (Basel).* **2021**, *13*, 2299.
13. Weiss, H.; Reichel, J.; Görls, H.; Schneider, K.R.A.; Micheel, M.; Pröhl, M.; Gottschaldt, M.; Dietzek, B.; Weigand, W.*Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2264–2272.
14. Laali, K.K.; Zwarycz, A.T.; Bunge, S.D.; Borosky, G.L.; Nukaya, M.; Kennedy, G.D. *ChemMedChem* **2019**, *14*, 1173–1184.
15. Kolb, H.C.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
16. Obregón-Mendoza, M.A.; Meza-Morales, W.; Alvarez-Ricardo, Y.; Estévez-Carmona, M. M.; Enríquez, R. G. *Molecules*. **2023**, 28(1):289.

Síntesis y evaluación biológica *in-vitro* contra el dengue de un nuevo sistema heterociclico del tipo *bi*-pirrol

Paris Garibay Tolento [a], Eduardo González Zamora [b], Alejandro Islas Jácome [b], Sofía Lizeth Alcaraz Estrada [c], Erik Díaz Cervantes [d], Luis Chacón García [a], Ana Karen García Dueñas [a], Carlos Jesús Cortes García [a*].

[a] Laboratorio de Diseño molecular del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria, C.P. 58030, Morelia, Michoacán,
[b] Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Avenida Ferrocarril San Rafael Atlixco, número 186, Colonia Leyes de Reforma 1ª Sección, Alcaldía Iztapalapa, Ciudad de México C.P. 09310, México.
[c] División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE, Félix Cuevas 540, Col. Del Valle Sur, Benito Juárez, Ciudad de México C.P. 03100, México.
[d] Departamento de Alimentos, Centro Interdisciplinario del Noreste, Universidad de Guanajuato, Tierra Blanca, Guanajuato C.P. 37975, México
Correo: *ccortes@umich.mx

Palabras clave: *Bi-pirrol, estructuras privilegiadas, isonitrilos, dengue, reacción de Van Leusen*.

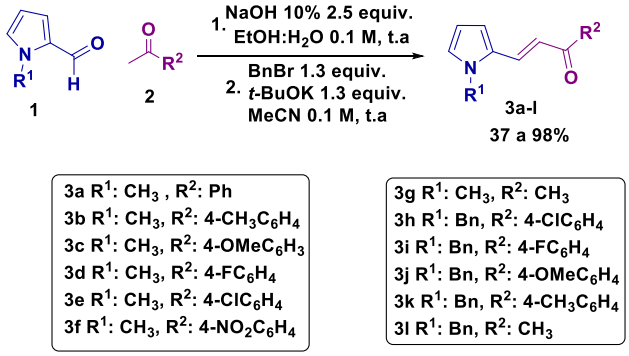
1. INTRODUCCIÓN

El pirrol es un heterociclo nitrogenado aromático de cinco miembros, que se encuentra presente en una basta variedad de productos naturales y moléculas bioactivas de gran relevancia biológica y farmacológica como en las porfirinas, hemoglobina, clorofila, vitamina B12.[1] Existen reportes en la literatura que indican que los pirroles presentan una amplia gama de actividades biológicas y farmacológicas como: antimalárico, antituberculoso, antibiótico, antiemético, anticancerígeno y antiviral.[2] Asimismo, se encuentra presente en diferentes fármacos aprobados por la FDA como la Tolmetina, Sunitinib, Glimepirida y la Atorvastatina.[3]

Por otro lado, la enfermedad del Dengue es una de las zoonosis con más prevalencia a nivel mundial, trasmitida por artrópodos y causada por el virus del Dengue, transmitido a humanos por la picadura del mosquito hembra de la especie *Aedes aegypti y albopictus* [4]. Por lo que, resulta de gran interés para los químicos sintéticos el desarrollar nuevos candidatos a fármacos que presenten el núcleo del pirrol efectivos contra esta enfermedad.

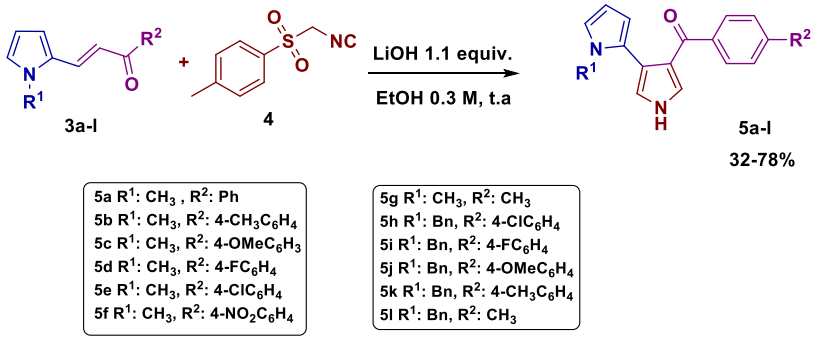
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de las moléculas objetivo se realizó en dos etapas de reacción. La primera etapa involucra la síntesis de las pirrolil enonas **3a-l** mediante una reacción de condensación aldólica a partir de *N*-metilpirrol-2-carboxaldehído y el pirrol-2-carboxaldehido **1,**[5] con cetonas de diversa naturaleza estereoelectronica **2** obteniendo una serie de pirrolil enonas **3a-l** en rendimientos de moderados a buenos, estas se muestran en el esquema 1.



Esquema 1. Síntesis de las Pirrolil-enonas **3a-l**.

Una vez obtenidos los precursores claves se procedió a realizar la segunda etapa de reacción, que consistió en una reacción de cicloadición [1,3] dipolar tipo Van Leusen[6] entre las pirrolilenonas **3a-l** y el Tosilmetilisonitrilo (TosMIC) **4**, y como base de Bronsted Lowry el Hidróxido de Litio (LiOH), obteniendo los derivados de *bi*-pirrol **5a-l** con rendimientos del 32-78 %. Los compuestos se caracterizaron por RMN de ^{1}H y ^{13}C (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de los derivados de *bi*-pirrol **5a-l**.

Por último, se exploró el potencial biológico de las moléculas objetivo a través de un estudio *in-vitro* como posibles agentes antivirales hacia el dengue mediante la prueba de luciferasa, observándose que los *bi*-pirroles **5a** y **5b** presentaron un mayor porcentaje de inhibición de la expresión del replicón del virus del dengue.

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló una estrategia de síntesis para la obtención de un nuevo sistema del tipo *bi*-pirrólico (**5a-l**) bajo un protocolo operacionalmente simple en rendimientos del 32-78%. Los resultados de la prueba de inhibición de la replicación del virus del dengue demostraron que los compuestos **5a** y **5b** son activos en contra de la replicación, los cuales podrían ser candidatos a fármacos contra la fiebre del dengue.

4. REFERENCIAS

20. Tzankova, D.; Vladimirova, S.; Peikova, L.; Georgieva, M.; *J. Chem. Technol. Metall.***2018**, 53, 451-454.
21. Gholap, S.S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 110, 13-31
22. Basha, N.J.; Basavarajaiah, S.M.; Shyamsunder, K.; *Mol. Divers,* **2022**, 26, 2915–2937
23. Wishart, D.S.; Feunang, Y.D.; Guo, A.C.; Lo, E.J.; Marcu, A.; Grant, J.R.; Sajed, T.; Johnson, D.; Li, C.; Sayeeda, Z.; Assempour, N.; Iynkkaron,L.; Liu, Y.; Maciejewski, A.; Gale, N.; Wilson, A.; Chin, L.; Cummings, R.; Le, D.; Pon, A.; Knox, C.; Wilson, M. Nucleic Acids Res. **2018**, 46, D1074.
24. Lee, H. I., Jeoung, E. J.; Lee, C. K.; Bull. Korean. *Chem. Soc.* **2013**, 34
25. Sharma, R.; Kumar, K.; Chouhan, M.; Grover, V.; Nair, V.A.; *RCS.Adv.* **2013**, 3, 14521-14527

Síntesis de compuestos derivados de la Pirrolilquinona por Mecanoquímica

Jisell Guadalupe Mejía Reyes[a], Melissa Tapia Juárez[a], Carlos Jesús Cortés García[a], Luis Chacón García[a*]

[a]Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo. Ciudad Universitaria, Morelia 58033, México. Correo: lchacon@umich.mx

Palabras clave: *Mecanoquímica, Química verde, Quinonas*

1. INTRODUCCIÓN

Dentro de los grandes problemas que enfrenta la humanidad la contaminación ambiental ocupa un lugar importante que se ve reflejado en la calidad de vida de todos los seres que habitan la Tierra. Entre varios factores, se encuentran el aumento de la población y el desarrollo industrial, que ha impactado directamente a un consumo excesivo de recursos naturales y al problema del calentamiento global. Por lo que un reto actual que tienen los químicos sintéticos es desarrollar estrategias y metodologías amigables con el medio ambiente, bajo los principios de la química verde[1]. Así una técnica que se considera amigable con el medio ambiente, que se encuentra en desarrollo y que permite la síntesis de compuestos de interés en diversos campos de la química como la farmacéutica entre otros, es la mecanoquímica,[2] que consiste en llevar a cabo transformaciones químicas a partir de energía mecánica mediante molienda o trituración. En nuestro grupo de trabajo nos hemos centrado en las quinonas, compuestos que tienen aplicaciones como quimiosensores, catalizadores, pigmentos o almacenadores de energía además de encontrarse en una gran cantidad de procesos biológicos.[3-5] Debido a sus propiedades oxido-reducción tienen potencial en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y cáncer, además están presentes en fármacos aprobados como Idebenona que se utiliza para el tratamiento del Alzheimer, la Mitomicina que actúa como antibiótico y Ubidecarenona que se utiliza como antioxidante.[6] En biología funcionan como cofactores en enzimas involucradas en procesos de respiración celular y fotosíntesis así como en la biosíntesis de hormonas y en la decodificación celular. Las quinonas desempeñan roles importantes en la biología celular además de obtener un potencial terapéutico en diversas áreas de la medicina.[5]

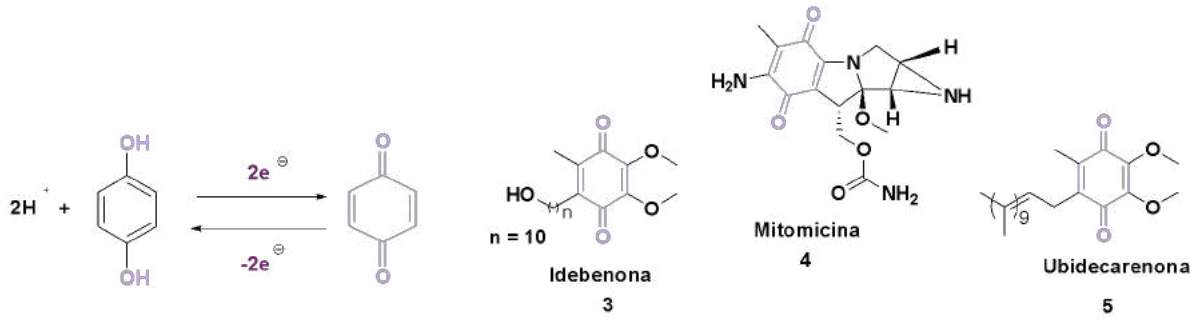
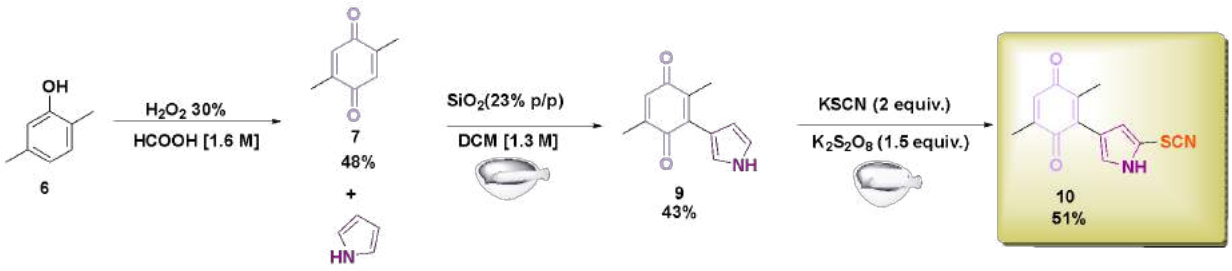


Figura 1.- Propiedades oxido-reducción de la benzoquinona y ejemplos de fármacos que contienen el núcleo de la benzoquinona.

Por lo anterior resulta de interés por parte de los químicos orgánicos desarrollar estrategias o rutas de síntesis novedosas que permitan acceder a derivados de quinonas de una manera rápida, operacionalmente simple y en condiciones amigables con el medio ambiente. En este trabajo se describe la obtención del tiocianato de la pirrolilquinona mediante un procedimiento simple usando estrategias de mecanoquímica.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de la pirrolilquinona-tiocianato **10** involucró tres etapas de reacción. La primera etapa consistió en una reacción de oxidación del 2,5-dimetilfenol utilizando como agente oxidante el agua oxigenada y ácido fórmico como disolvente, a temperatura ambiente, obteniendo la 2,5-dimetil benzoquinona **7** con un rendimiento del 48%. Las otras dos etapas se llevaron a cabo bajo la técnica de mecanoquímica, utilizando un mortero y pistilo de ágata. Así, la segunda etapa de reacción consistió en sintetizar la pirrolilquinona **9** haciendo reaccionar la 2,5-dimetil benzoquinona **7** y pirrol en fase sólida utilizando sílice y gotas de diclorometano, para obtener la pirrolilquinona **9** en un rendimiento del 43% y en un tiempo de reacción de 10 minutos. La última etapa de reacción fue una reacción de tiocianación del anillo de pirrol utilizando como agente oxidante el persulfato de potasio y tiocianato de potasio, obteniendo la pirrolilquinona-tiocianato **10** en un rendimiento del 51% y en 15 minutos de reacción. Es importante mencionar que estos compuestos ya han sido sintetizados por nuestro grupo de investigación, pero haciendo uso de técnicas convencionales, obteniendo bajos rendimientos y en tiempos de reacción considerablemente largos.[7-10]



Esquema 1.- Síntesis de la pirrolilquinona-tiocianato **10**.

3. CONCLUSIONES

El uso de la mecanoquímica en la síntesis de la pirrolilquinona-tiocianato **10** mejora rendimiento y tiempo de reacción evitando el uso de disolventes orgánicos. La metodología puede ser aplicada a otros derivados de heterociclos.

4. REFERENCIAS

1.- Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev*. **2010**, *39*, 301-312.
2.- James, L.S.; Adams J.C.; Bolm, C.; Braga D.; Collier, P.; Grepioni, F.; Harris, K.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A.; Parkin, I.; Shearouse, W.; Steed, J.; Waddell, C.; *Chem. Soc. Rev*. **2012**, *41*, 413-447.
3.- Achar, K.T.; Bose, A.; Mal, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1907–1931.
4.- Wang, G. *Chem. Soc. Rev*. **2013**, *42*, 7668-7700.
5.- Junior, D.A.M.; Edzang, N.W.R.; Catto, A.L.; Jean-Manuel, R. *Int. J. Mol. Sci.,* **2022,** *23*, 1-16.
6.- Wishart, D.S.; Feunang, Y.D.; Guo, A.C.; Lo, E.J.; Marcu, A.; Grant, J.R.; Sajed, T.; Johnson, D.; Li, C.; Sayeeda, Z.; Assempour, N.; Iynkkaron,L.; Liu, Y.; Maciejewski, A.; Gale, N.; Wilson, A.; Chin, L.; Cummings, R.; Le, D.; Pon, A.; Knox, C.; Wilson, M. *Nucleic Acids Res.* **2018,** *46*, D1074-D1082.
7.- Tapia-Juárez, M.; González-Campos, B.J.; Contreras-Celedón, C.; Corona, D.; Cuevas-Yánez, E.; Chacón-García, L. *RSC Avd*. **2014**, *4*, 5660.
8.- Mejía-Farfán, I.; Solís-Hernández, M.; Navarro-Santos, P.; Contreras-Celedón, C.; Cortes-García, C.J.; Chacón-García. *RSC Avd*. **2019**, *9*, 18265.
9.- Gallardo-Alfonzo, S.; Cortés-García, C.J.; Mejía-Farfán, I.; López, Y.; Mojica, M.; Contreras-Celedón, C.; Chacón-García, L. *Synlett* **2020**, *31*, 1-7.
10.- Valle- Sánchez, M.; Contreras-Celedón, C.; Ochoa-Terán, A.; Chacón-García, L. *ACS Omega* **2021**, *6*, 16419−16427.

Preparación y evaluación antidiabetica *in silico* e *in vivo* de análogos de fenformina

Carlos Martínez-Conde [a]; Blanca Colín-Lozano [a]; Emanuel Hernández-Núñez;[b] Samuel Estrada-Soto [a]; Gabriel Navarrete-Vázquez [a,*]

[a] Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, 62209 México.

[b] Departamento de Recursos del Mar, CINVESTAV, Unidad Mérida, Yucatán 97310, México.

mcc_ff@uaem.mx , gabriel_navarrete@uaem.mx

Palabras clave: Diabetes, Biguanidas, Análisis de consenso farmacológico.

1.INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la diabetes mellitus (DM) se ha convertido en un problema de salud pública importante a nivel mundial debido a su alta prevalencia y mortalidad que presenta, siendo la diabetes de tipo 2 (DM2) la que representa el 90% de todos los casos.[1] A pesar de la existencia de diferentes familias de fármacos destinados al tratamiento de la DM2, es de suma importancia la investigación y diseño de nuevas moléculas innovadoras que puedan actuar como alternativas terapéuticas eficaces y que actúen en las distintas complicaciones de esta enfermedad. Debido a lo anterior, en este trabajo se abordaron blancos de relevancia terapéutica como es la AMPK, la cual es una proteína heterotrimerica que al activarse promueve la disminución de la síntesis de lípidos y la gluconeogénesis en el hígado, con la finalidad de tratar la hiperglucemia y dislipidemias en la DM2.[2] Actualmente, el único fármaco capaz de activar a la AMPK es la metformina, la única biguanida comercial, ya que la fenformina fue retirada del mercado debido a su toxicidad elevada.

Metodología. El diseño molecular se basó en la estructura de la fenformina, cuya actividad biológica está bien detallada y el compuesto **EGL-6** sintetizado en nuestro grupo de trabajo, el cual es un homólogo inferior de fenformina que demostró la capacidad de activar a la AMPK en estudios *in vitro*, así como tener un efecto antihiperglucémico en pruebas *in vivo* y carecer de efectos tóxicos como la acidosis lactica.[3] Debido a lo anterior se decidió hacer diferentes sustituciones en el anillo aromático para obtener a la serie de compuestos **CON 1-5** (**Figura 1, A**).

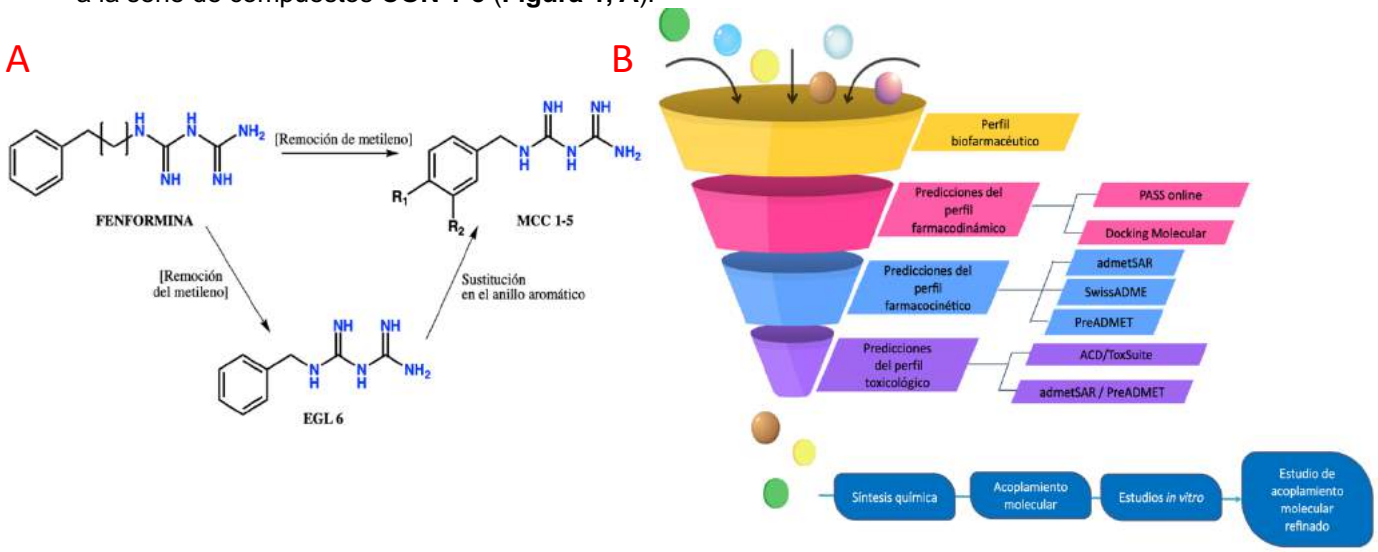


Figura 1. Diseño molecular de los compuestos análogos de fenformina (A), análisis de consenso farmacológico (B)

Se realizó un análisis *in silico* de consenso farmacológico, el cual combina los resultados calculados por diferentes programas quimioinformáticos, y comprende: predicciones del perfil biofarmacéutico, farmacodinámico, farmacocinético y del perfil toxicológico (**Figura 1b),** y el cual tiene como propósito seleccionar a los candidatos computacionales seguros para su evaluación biológica.[4] 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 **Figura 2** se puede observar la síntesis general de los 5 análogos de fenformina. La obtención de los compuestos **MCC 1-5** se realizó por una síntesis en un paso, usando bencilaminas adecuadamente sustituidas y cianoguanidina en presencia de HCl/diglima a reflujo.

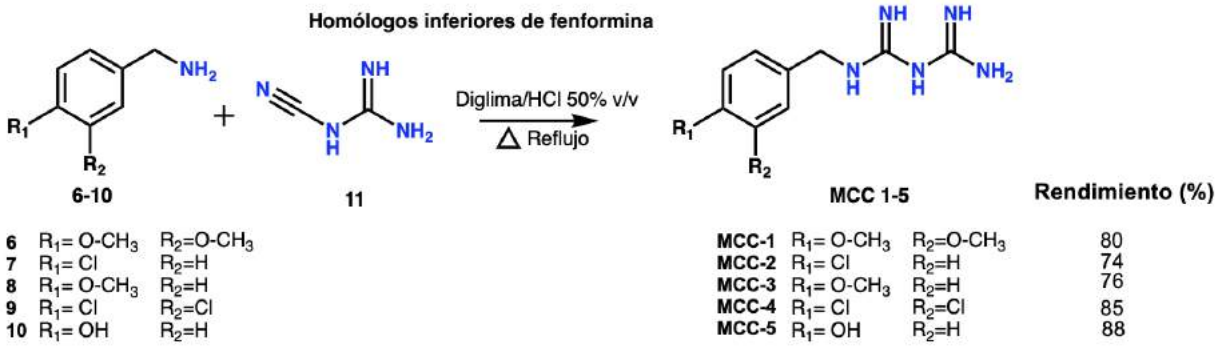


Figura 2. Síntesis de los compuestos finales **CON 1-5**.

2.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de los compuestos se realizó en un paso con rendimientos discretos y obteniendo el producto en forma de clorhidrato, los cuales se caracterizaron mediante técnicas espectrométricas y espectroscópicas. En la **Tabla 1**, se observa que el compuesto candidato para su evaluación biológica fue el compuesto **MCC-3**, ya que fue el que presentó las mejores características derivadas del análisis *in silico* de consenso farmacológico, inclusive mejores a las presentadas por metformina.

Tabla 1. Análisis *in silico* de consenso farmacológico de los compuesto **MCC 1-5**

	1	2	2	4	5	Metformina
	Perfil Farmacodinámico					
Actividad antiparasitaria (Pass Online)						
ΔG AMPK (Score)	-7.03	-7.07	-7.56	-7.39	-7.79	-6.58
	Perfil Farmacocinético					
Absorción Intestinal						
Sustrato de Gp-P						
Inhibidor CYP 2D9						
Inhibidor CYP 2D6						
Inhibidor CYP 3A4						
	Perfil Toxicológico					
Bloqueo de canales hERG						
Mutagenicidad						
Carcinogenicidad						
Calificación	II	IV	I	III	III	V

El acoplamiento molecular del compuesto **MCC-3** en la enzima AMPK se realizó para comprender su posible modo de unión e interacciones propuestas con la enzima. La **Figura 3** muestra cómo **MCC-3** mantuvo una interacción triple con Asp317 al igual que fenformina.

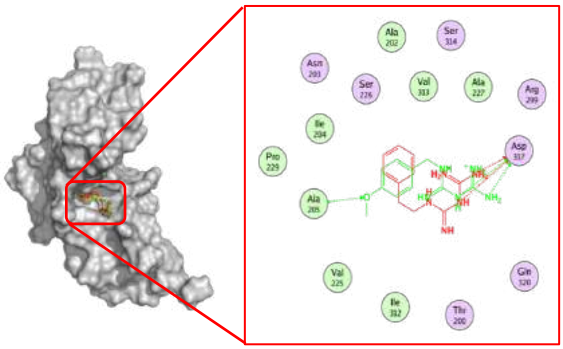


Figura 3. Interacciones de fenformina (Rojo) y **MCC-3** (verde) en el sitio catalítico de la enzima AMPK.

Mediante un ensayo *in vivo*, el compuesto **MCC-3** se administró por vía oral en forma de clorhidrato a una dosis única de 100 mg/kg en ratones diabetizados, se utilizó metformina·HCl como control positivo y agua como vehículo. El compuesto **MCC-3**, presentó un efecto sostenido en la disminución de la glucemia durante las 7 horas posteriores a la administración, mostrando la misma eficacia antihiperglucémica que la metformina como se muestra en la **Figura 4**.

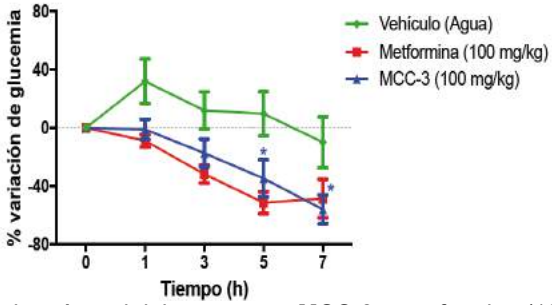


Figura 4. Efecto de una dosis única vía oral del compuesto **MCC-3** y metformina (100 mg/Kg, Intragástrico, n=6). *p < 0,05 frente al grupo vehículo.

3. CONCLUSIONES

El uso de métodos computacionales *in silico* se adoptó como parte del enfoque multidisciplinario para acelerar el descubrimiento de moléculas bioactivas antidiabéticas. El compuesto **MCC-3** presentó una calificación muy satisfactoria en el análisis de consenso farmacológico, por lo que fue priorizado para su evaluación biológica como hit computacional seguro. Además, en el acoplamiento molecular, **MCC-3** conservó interacciones similares a las que presenta la fenformina en el sitio catalítico de AMPK. El compuesto **MCC-3** presentó un efecto antidiabético comparable a la metformina, manteniendo la acción antihiperglucemiante hasta las 7 h posteriores a la administración. En conclusión, **MCC-3** se clasifica como un hit experimental seguro.

4. REFERENCIAS

1. Home, Resources, diabetes L with, et al. IDF Diabetes Atlas 2021, IDF Diabetes Atlas. Consultado el 02 agosto, 2023. https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/
2. Entezari, D.; Hashemi, D.; Taheriazam, A.; Zabolian, A.; Mohammadi, S.; Fakhri, F.; Hashemi, M.; Hushmandi, K.; Ashrafizadeh, M.; Zarrabi, A.; Nuri Ertas, Y.; Mirzaei, S.; Samarghandian, S. AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: A pre-clinical and clinical investigation. *Biomed. Pharmacother.* **2022**, 146.
3. Gutierrez-Lara, E.; Martínez-Conde, C.; Rosales-Ortega, E.; José, J.; Rivera-Leyva, J. C.; Centurión, D.; Carvajal, K.; Ortega Cuellar, D.; Estrada-soto, S.; Navarrete-Vázquez, G. Synthesis and in Vitro AMPK Activation of Cycloalkyl / Alkarylbiguanides with Robust In Vivo Antihyperglycemic Action. *J. Chem*, **2017**, 1–17.
4. 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 (4).

Síntesis, transformación y evaluación *in silico* de tiohidantoínas

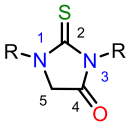
Ulises Felipe Reyes González, Daniela Martínez López, Edson Barrera Chavarria, Omar Gómez García, Francisco Delgado y Joaquín Tamariz*

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prolongación de Carpio y Plan de Ayala S/N, 11340 Ciudad de México, México. Correo electrónico: ureyesg1300@alumno.ipn.mx, jtamarizm@ipn.mx.

Palabras clave: *Tiohidantoínas, tioaplisinopsinas, anticancerígeno, docking, antimicrobiano.*

1. INTRODUCCIÓN

Se encuentra una amplia diversidad tanto estructural como de aplicaciones biológicas de compuestos heterocíclicos que poseen en su estructura átomos de nitrógeno, oxigeno y azufre. Por lo mismo, son moléculas de gran interés para su estudio sintético y evaluación farmacológica. Derivado de sus potentes propiedades anticancerígenas, antibacterianas y antimicrobianas destacan los núcleos de 2-tioxoimidazolidin-4-onas mejor conocidos como tiohidantoínas (Figura 1)[1-3].



R = H, Ph, Bn

Figura 1. Estructura de tiohidantoína.

Como ejemplo de estos compuestos es la enzalutamida (Figura 2), un medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de cáncer de próstata, como antagonista del receptor de andrógeno. Siguiendo con el efecto farmacofórico de la enzalutamida y empleando cambios bioisostéricos, Bian y colaboradores, mostraron la potente actividad antagonista del receptor de andrógeno de una serie de indolintiohidantoínas, siendo **1**, **2** y **3** las más potentes (Figura 2)[4].

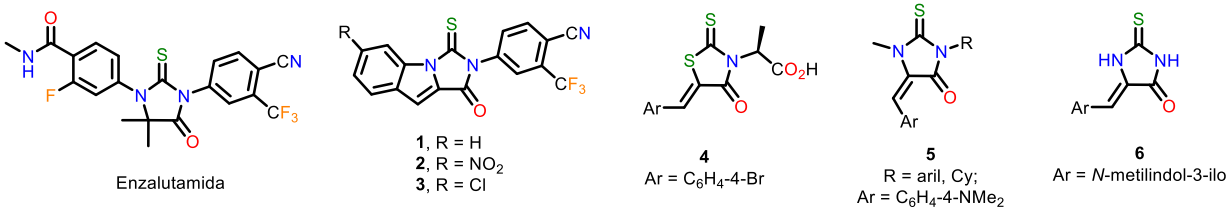


Figura 2. Tiohidantoínas con actividad anticancerígena.

El compuesto **4** es una tiohidantoína líder en el tratamiento del linfoma-2[5]. Las tiohidantoínas **5** han mostrado una potente actividad inhibidora de las oxidasas de NADPH (NOX)[6], las cuales son responsables de diversas enfermedades como cáncer, ataque cardiaco y demencia. Entre otras tiohidantoínas con actividad inhibidora de la topoisomerasa 1, se encuentra el derivado con sustituyente indolilo **6**[7]. En cuanto a la actividad antimicrobiana, la tiohidantoína **7** y sus análogos (Figura 3) han mostrado una elevada actividad antiparasitaria, particularmente contra *Trypanosoma brucei*; mientras que la tiohidantoína **8** posee una elevada actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Aeromonas hydrophila*, *Esquerichia coli*, *Acinetobacter baumanii*, y *Mycobacterium tuberculosis*[8]. La c-di-AMP sintasa es una enzima encontrada frecuentemente en bacterias Gram-positivas y micobacterias, además es una diana importante para el descubrimiento de nuevos

antibióticos, siendo **9** un fuerte inhibidor de esta enzima[9]. Las hidantoínas **10** y **11** son potentes antibacterianos contra *S. aureus* y *E. coli*, entre otras bacterias[10].

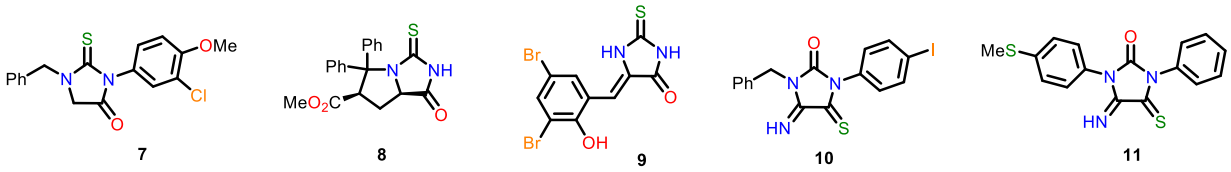
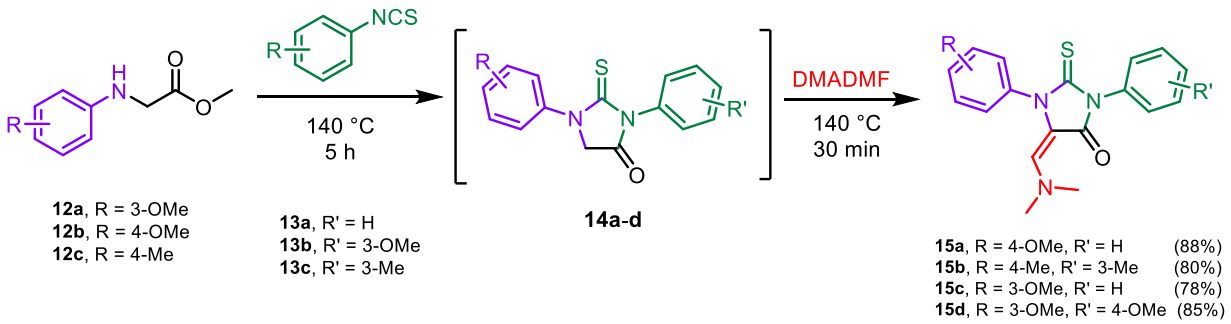


Figura 3. Tiohidantoínas con actividad antiparasitaria.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se ha descrito la síntesis *one-pot* de 5-aminometiliden hidantoínas 1,3-disustituidas mediante el uso de *N*-alquilglicinatos e isocianatos y su posterior transformación a oxoaplisinopsinas[11]. En este sentido, el presente proyecto establece una ruta sintética análoga para acceder a diversas tiohidantoínas y tioaplisinopsinas empleando isotiocianatos.

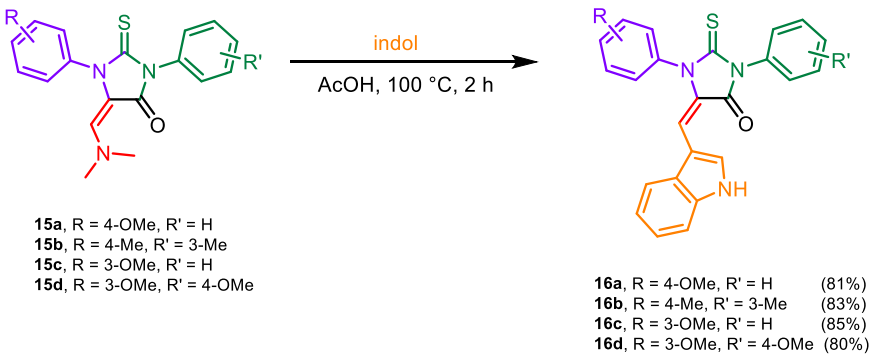
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se sintetizaron las hidantoínas **15a-d** a partir de la reacción *one-pot* entre *N*-arilglicinatos y diferentes isotiocianatos en presencia de la DMADMF (Esquema 1), donde **14a-d** son los intermediarios de reacción[11]. Con similitud estructural con la enzalutamida, estos compuestos pueden ser agentes anticancerígenos potenciales, actuando como inhibidores del receptor de andrógeno[4].



Esquema 1. Síntesis *one-pot* de tiohidantoínas **15a-d**.

Al llevar a cabo la reacción de las hidantoinas **15a-d** en presencia de indol en ácido acético, los derivados de tioaplisinopsinas **16a-d** se obtuvieron en muy buenos rendimientos (Esquema 2). Estas moléculas derivadas de las tioaplisinopsinas son moléculas con actividad anticancerígena potencial como inhibidor de la topoisomerasa 1[7].



Esquema 2. Síntesis de las tioaplisinopsinas **16a-d**.

Se realizó un *docking* dirigido a la topoisomerasa 1 y al receptor de andrógeno por formar parte fundamental de los mecanismos de acción del cáncer de pulmón y próstata, respectivamente. Los

derivados **16a-d** exhibieron una mayor energía de interacción con la proteína diana con respecto al topotecan (Tabla 1). Por otra parte, se observa una mayor afinidad de todos los derivados de tiohidantoína sintetizados frente a la enzalutamida.

Tabla 1. Energías libres de interacción (kcal/mol) entre la topoisomerasa 1 y el receptor de andrógeno frente a los derivados de tiohidantoínas.

	Topotecan	Enza	14a	14b	14c	14d	15a	15b	15c	15d	16a	16b	16c	16d
TOP1	-7.87	-	-5.94	-7.68	-6.78	-7.31	-7.34	-7.95	-7.01	-7.95	-9.11	-9.27	-8.97	-9.46
AR	-	-5.7	-9.27	-9.86	-9.35	-9.92	-10.13	-9.97	-10.33	-8.91	-8.86	-6.65	-7.39	-7.58

TOP1 = topoisomerasa 1; AR = receptor de andrógeno; Enza = Enzalutamida

En la Figura 4 se muestran las diferentes interacciones presentes en los sitios activos del receptor de andrógeno y de la topoisomerasa 1 con los compuestos **15c** y **16d**, respectivamente.

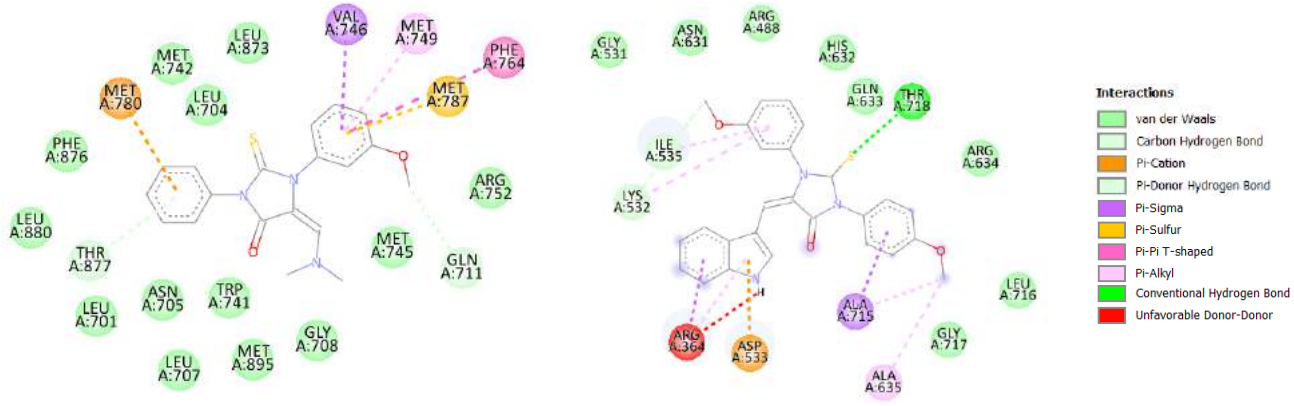


Figura 4. Interacciones con residuos de aminoácido para los compuestos **15c** (izquierda) en el receptor de andrógeno y **16d** (derecha) en la topoisomerasa 1.

3. CONCLUSIONES

Se sintetizaron eficientemente las dos series de tiohidantoínas **14a-d** y **15a-d**. A partir de estas últimas, se llevó a cabo su transformación a las tioaplisinopsinas **16a-d**, que son de gran interés sintético y biológico. Por otra parte, se obtuvieron las energías de interacción de las tiohidantoínas sintetizadas, mostrando una mayor afinidad de los compuestos **16a-d** que el topotecan. También se determinó que las series de tiohidantoínas **14a-d**, **15a-d** y **16a-d** mostraron una mayor afinidad que la enzalutamida por el receptor de andrógeno.

4. REFERENCIAS

1. Cho, S.-H.; Kim, S.-H.; Shin, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 517-545.
2. Buchynskyy, A.; Gillespie, J. R.; Herbst, Z. M.; Ranade, R. M.; Buckner, F. S.; Gelb, M. H. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 886-891.
3. Ersen, D.; Ulger, M.; Mangelinckx, S.; Gemili, M.; Sahin, E.; Nural, Y. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 2152-2160.
4. (a) Zuo, M.; Xu, X.; Xie, Z.; Ge, R.; Zhang, Z.; Li, Z.; Bian, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 1002-1022. (b) Xu, X.; Ge, R.; Li, L.; Wang, J.; Lu, X.; Xue, S.; Chen, X.; Li, Z.; Bian, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1325-1344.
5. Wang, G.; Wang, Y.; Wang, L.; Han, L.; Hou, X.; Fu, H.; Fang, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 7359-7365.
6. Bae, Y. S.; Choi, S.; Park, J. J.; Joo, J. H.; Cui, M.; Cho, H.; Lee, W. J.; Lee, S. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 4144-4151.
7. Majumdar, P.; Bathula, C.; Basu, S. M.; Das, S. K; Agarwal, R.; Hati, S. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 540-551.
8. Ersen, D.; Ulger, M.; Mangelinckx, S.; Gemili, M.; Sahin, E.; Nural, Y. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 2152-2160.
9. Zheng, Y.; Zhou, J.; Cooper, S. M.; Opoku-Temeng, C.; De Brito, A. M.; Sintim, H. O. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3554-3558
10. (a) Azizmohammadia, M.; Khoobi, M.; Ramazani, A.; Emami, S.; Zarrin, A. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *59*, 15. (b) Ali, O. M.; El-Sayed, W. A.; Eid, S. A.; Abdelwahed, N. A. M.; Abdel-Rahman, A. A. H. *Acta Pol. Pharm.* **2012**, *69*, 657. (c) Flosi, W. J.; DeGoey, D. A.; Grampovnik, D. J.; Larry, H. Ch.; Dekhtyar, T. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6695.
11. Barrera, E. Tesis de Doctorado en Ciencias Quimicobiológicas, ENCB-IPN, **2023.**

Síntesis de nuevas *O*-triazolilchalconas y cromenchalconas con potencial aplicación biológica

Víctor Manuel Ceballos Urtuzuástegui

Facultad de Ciencias Químicas, UACh, Circuito universitario S/N, Canpus UACh II, CP. 31125, Chihuahua, Chih.

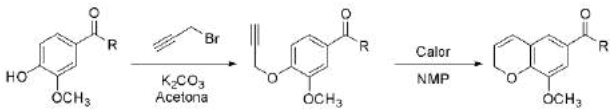
Palabras clave: *Fármaco, Chalcona, Triazol, Cromeno, Síntesis, Heterociclos*

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevos medicamentos es indispensable, ya que la salud mundial se ve constantemente amenazada por las nuevas y reemergentes enfermedades infeccionas, según la OMS 17 millones de personas mueren al año a causa de infecciones causadas por bacterias, parásitos, virus y hongos, lo que vuelve a estas enfermedades la principal causa de muerte entre los seres humanos alrededor del mundo. La hibridación molecular es una herramienta innovadora y poderosa para la síntesis de fármacos, es un proceso para combinar dos o más farmacóforos en una sola arquitectura molecular, presentan múltiples actividades biológicas, farmacocinética favorable, alta selectividad, así como la capacidad de superar la resistencia a los medicamentos, minimizar los efectos secundarios y aumentar la biodisponibilidad. Los productos naturales tienen amplia importancia farmacológica, por lo que inspiran a la comunidad científica a utilizarlos como bloques en la hibridación molecular, además que algunos se pueden extraer de fuentes renovables. Las chalconas, cromonas y triazoles son clases importantes de productos naturales bioactivos ampliamente estudiados por algunas de sus propiedades como antibacterianos, anticancerígenos, antifúngicos, antileishmaniasis, antiinflamatorias, alelopáticas, antiespasmódica, antioxidante, antiulcerosa, antidepresiva, antiparasitaria entre otros.
Actualmente ya se han reportado híbridos de triazol-chalcona útiles para combatir *Staphylococcus Aureus* resistente a la meticilina (MRSA), tambien han presentado una mejor actividad que el fármaco estándar Ciprofloxacino frente *E. coli* y *S. epi dermidis,* actividad antiparasitaria frente a cepas de *Plasmodium Falciparum* e incluso algunos mostraron actividad antiproliferativa contra las líneas celulares de cáncer humano LU-1, Hep-G2, MCF-7 y SW480 comparables a la elipticina.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Partiendo de vainillina (**1a**) y vainillona (**1b**) se realizará la *O*-alquilación utilizando bromuro de propargilo en presencia de carbonato de potasio como base para producir los intermediarios *O*-propargilados 2a-b, una vez sintetizados se probarán condiciones de reacción para llevar a cabo la transposición Claisen y cierre de los productos **2a-b** para producir el 2-*H*-cromenbenzaldehído (**3a**) y la 2-H-cromenacetofenona (**3b**) (Esquema 1).



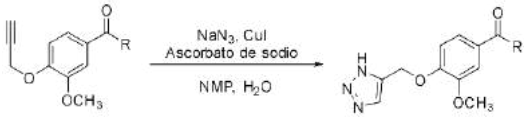
1a, R = H
1b, R = CH_3

2a, R = H
2b, R = CH_3

3a, R = H
3b, R = CH_3

Esquema 1. Síntesis del 2-*H*-cromenbenzaldehído (**3a**) y 2-*H*-cromenacetofenona (**3b**).

Los intermediarios *O*-alquilados **2a-b** también serán utilizados para realizar la optimización metodológica de la síntesis del *O*-triazolilbenzaldehído (**4a**) y *O*-triazolilacetofenona (**4b**) (Esquema 2).

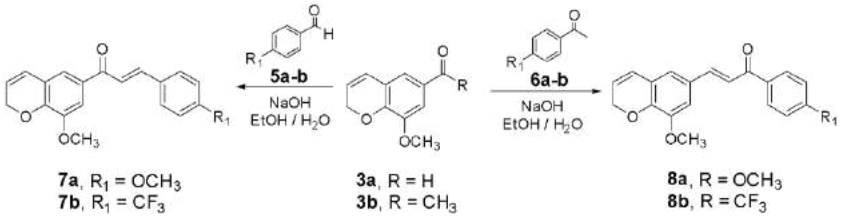


2a, R = H
2b, R = CH_3

4a, R = H
4b, R = CH_3

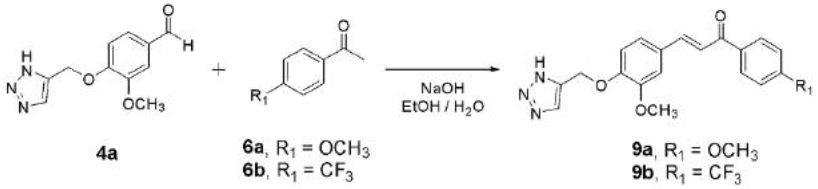
Esquema 2. Síntesis del *O*-triazolbenzaldehído (**4a**) y *O*-triazolilacetofenona (**4b**).

Los precursores **3a** y **3b** se condensarán para producir las 2-*H*-cromenchalconas **7a-b** y **8a-b** correspondientes utilizando hidróxido de sodio como base en mezcla etanol/agua (1:1) (Esquema 3).



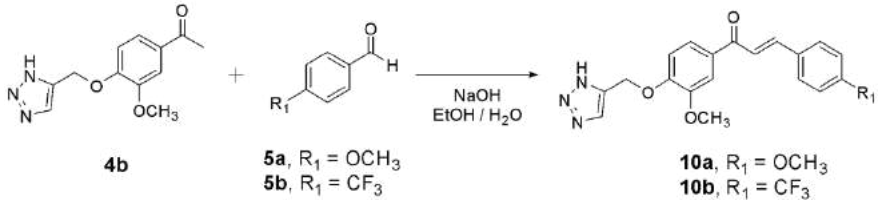
Esquema 3. Síntesis de las 2-*H*-cromenchalconas **7a-b** y **8a-b**.

Partiendo del benzaldehído **4a** se realizará la condensación con las acetofenonas **6a-b** para producir las *O*-triazolilchalconas **9a-b** (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de las *O*-triazolilchalcona **9a-b**.

Por último, utilizando la acetofenona **4b** se realizará la reacción de condensación con los benzaldehídos sustituidos **5a-b** para promover la formación de las *O*-triazolilchalconas isoméricas **10a-b** (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de las *O*-triazolilchalcona **10a-b**.

3. CONCLUSIONES

En la actualidad las enfermedades infeccionas y la aparición de resistencia de los agentes microbianos a los antibióticos clínicamente útiles como la meticilina y la vancomicina, se ha convertido en un importante problema de salud pública. La chalconas han sido ampliamente estudiadas como alternativa a estos antibióticos especialmente para tratamiento de infecciones causadas por bacterias resistentes, algunas moléculas hibridas de chalconas triazol presentan buena actividad antibacteriana, incluso mejor que algunos fármacos de referencia, de aquí la importancia de seguir innovando en el desarrollo de moléculas hibridas que implementen dos o más farmacóforos.

4. REFERENCIAS

1. Delgado, A., Minguillón, C., & Joglar, J. (2002). *Introducción a la síntesis de fármacos*. Editorial Síntesis.
2. Bruice, P. Y., Olguín, V. C., Reyes, S. D., & García, A. V. G. (2015). *Fundamentos de química orgânica*. Pearson Educación.
3. Vallespí, R. M. C., Miranda, M. P. C., & León, C. E. (2015). *Fármacos y medicamentos*. UNED-Universidad Nacional de Educación a Distancia.
4. Kharb, R., Shahar Yar, M., & C Sharma, P. (2011). New insights into chemistry and anti-infective potential of triazole scaffold. *Current medicinal chemistry*, *18*(21), 3265-3297.
5. Insuasty-Obando, B. (2016). Las chalconas y su uso como precursores en la síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, *40*(155), 234-243.
6. Escobedo, M. E. R., Bermúdez, L. B., Berumen, C. P., Galindo, A. S., & Belmares, S. Y. S. (2012). Síntesis y actividad biológica de chalconas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, *43*(4), 7-14.
7. Hormaza, A., Arbelaez, O. F., & Valencia, N. M. (2009). Síntesis y caracterización espectroscópica de una serie de chalconas. *Scientia et technica*, *15*(43), 316-320.
8. Ponce, M. B., Gandarilla, A. D., Rodríguez, E. T., Fuentes, D. P., Vogel, C., Galardis, M. B., & Cedeño, L. F. (2016). Actividad antibacteriana in vitro de nuevas chalconas halogenadas. *Química Viva*, *15*(2), 17-28.

9. Cancino, K., Castro, I., Yauri, C., Jullian, V., Arévalo, J., Sauvain, M., ... & Castillo, D. (2021). Evaluación de la toxicidad de chalconas sintéticas con potencial anti-Leishmania en ratones BALB/c. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, *38*, 424-433.
10. Cuca Suárez, L. E., & Bañol Vargas, Ó. E. (2005). Nuevas chalconas de Beilschmiedia tovarensis. *Revista Colombiana de Química*, *34*(1), 35-41.
11. Dan, W., & Dai, J. (2020). Recent developments of chalcones as potential antibacterial agents in medicinal chemistry. *European journal of medicinal chemistry*, *187*, 111980.
12. González, A. G., Fraga, B. M., & Torres, R. (1974). Cromonas del Cneorum tricoccum. *Anal. Quim.*, *70*, 91-93.
13. Fraga, B. M., González, A. G., & Pino, O. (1975). Distribución de las cromonas en la naturaleza; Cromonas del Cneorum tricoccum L. *Anal. Quim.*, *71*, 347-369.
14. Prieto Suarez, G. A., & Aguilera Palacios, E. X. (2016). Métodos sostenibles para la síntesis de flavonas. *Investigación Joven*, *3*.
15. Rodríguez López, A. (2017). Estudio de la síntesis de cromanos y 2H-cromenos empleando una reacción de Pummerer intramolecular. Universidad de los Andes. Colombia.
16. Garde, J. M., Haro, E., Sánchez Lucas, C., & Garde Noguera, J. (2000). Antileucotrienos. Su uso en pediatría. *Allergol. immunopatol*, 136-142.
17. Zárate, J. D. A. O. (2012). El paciente asmático en farmacia comunitaria. *Farmacia profesional*. Elsevier, *26*(1), 27-33.
18. Álvarez, C. (2005). Asma: etiología, diagnóstico y tipos de antihistamínicos. *Offarm: farmacia y sociedad*. Elsevier, *24*(2), 70-76.
19. Cogollo, E. E., Ulic, S. E., & Jios, J. L. Síntesis y Estudio Estructural de Heterociclos Bioactivos: Triazoles Vecinales y sus Precursores. Universidad Nacional de La Plata.
20. Romanelli, G. P., Virla, E. G., Duchowicz, P. R., Gaddi, A. L., Ruiz, D. M., Bennardi, D. O. & Autino, J. C. (2010). Sustainable synthesis of flavonoid derivatives, QSAR study and insecticidal activity against the fall armyworm, Spodoptera frugiperda (Lep.: Noctuidae). *Journal of agricultural and food chemistry*, *58*(10), 6290-6295.
21. Rodríguez, M. A. (1990). *Aplicaciones de la transposicion fotoquimica de fries a la sintesis de (4h)-benzopiran-4-onas 2 sustituidas* (Doctoral dissertation, Universitat Politècnica de València)
22. Menz, H. & Kirsch, S. F. (2006). Synthesis of Stable 2 -Pyran-5-carboxylates via a Catalyzed Propargyl-Claisen Rearrangement/ Oxa-6π Electrocyclization Strategy. Organic Letters, 8(21), 4795-4797.
23. Roa, U., & Balasubramanian, K. K. (1983). Claisen rearrangement of aryl propargyl ethers in poly (ethylene glycol)-a remarkable substituent and solvent effect. *Tetrahedron letters*, *24*(45), 5023-5024.
24. ISHII, H., ISHIKAWA, T., TAKEDA, S., UEKI, S., SUZUKI, M., & HARAYAMA, T. (1990). Cesium fluoride-mediated Claisen rearrangement of aryl propargyl ether and its application to the synthesis of chelerythrine. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, *38*(6), 1775-1777.
25. ISHII, H., ISHIKAWA, T., TAKEDA, S., UEKI, S., & SUZUKI, M. (1992). Cesium fluoride-mediated Claisen Rearrangement of aryl propargyl ether. Exclusive formation of 2-methylarylfuran and its availability as a masked salicylaldehyde. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, *40*(5), 1148-1153.
26. Tome, S. M., Tome, A. C., Soengas, R. G., & Silva, A. (2018). Chalcones and Chromones in Copper-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloadditions (CuAAC). *Current Organic Chemistry*, *22*(13), 1307-1325.
27. Bethancourt Aguilar, S. (2015). Evaluación de la actividad antimicrobiana de triazoles obtenidos por síntesis. Universidad de La Laguna.
28. Carmona, M., Gally, M., Sautua, F., Abello, A., & Lopez, P. (2011). Uso de mezclas de azoxistrobina y triazoles para controlar enfermedades de fin de ciclo de la soja. *Summa Phytopathologica*, *37*, 134-139.
29. Sharma, A., Agrahari, A. K., Rajkhowa, S., & Tiwari, V. K. (2022). Emerging impact of triazoles as anti-tubercular agent. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 114454.
30. Bautista Hernández, C. I., & Negrón Silva, G. E. (2017). Síntesis de derivados de Carbohidrato-Triazol-Esteroide con Potencial Actividad Biológica. Revista Tendencias en Docencia e Investigación en Química, 3.
31. Bozorov, K., Zhao, J., & Aisa, H. A. (2019). 1, 2, 3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. *Bioorganic & medicinal chemistry*, *27*(16), 3511-3531.
32. Shiri, P. (2021). Novel hybrid molecules based on triazole-β-lactam as potential biological agents. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, *21*(5), 536-553.
33. Guantai, E. M., Ncokazi, K., Egan, T. J., Gut, J., Rosenthal, P. J., Smith, P. J., & Chibale, K. (2010). Design, synthesisand in vitro antimalarial evaluation of triazole-linked chalcone and dienone hybrid compounds. *Bioorganic & medicinal chemistry*, *18*(23), 8243-8256.
34. Wei, H., Ruan, J., & Zhang, X. (2016). Coumarin–chalcone hybrids: promising agents with diverse pharmacological properties. *RSC advances*, *6*(13), 10846-10860.
35. Pereira, D., Durães, F., Freitas-da-Silva, J., Szemerédi, N., Pinto, E., Martins-da-Costa, P., ... & Cidade, H. (2021). Insights of chalcone-triazole hybrids in bacterial resistance modulation.
36. Yadav, P., Lal, K., Kumar, L., Kumar, A., Kumar, A., Paul, A., & Kumar, R. (2018). Designed chalcone-1, 2, 3-triazole conjugates as potential antimicrobial agents synthesis crystal structure and antimicrobial potential of some fluorinated chalcone-1, 2, 3-tiazole conjugates. *Eur. J. Med. Chem*, *155*, 263-274.
37. Ge, X., & Xu, Z. (2021). 1, 2, 4-Triazole hybrids with potential antibacterial activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Archiv der Pharmazie*, *354*(1), 2000223.
38. Xu, M., Wu, P., Shen, F., Ji, J., & Rakesh, K. P. (2019). Chalcone derivatives and their antibacterial activities: Current development. *Bioorganic Chemistry*, *91*, 103133.
39. Zhang, B. (2019). Comprehensive review on the anti-bacterial activity of 1, 2, 3-triazole hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *168*, 357-372.

Optimización metodológica para la obtención del 3*α*,6*α*-dihidroxi-1-menteno de *Ageratina glabrata*.

Sinuhé Galván-Gómez,[a] Jessica M. Lorenzo-García,[a] Gabriela Rodríguez-García,[a] Luis F. Ortega-Varela,[b] Rosa E. del Río,[a] Mario A. Gómez-Hurtado.[a*]

[a] Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán 58030. *mario.gomez@umich.mx
[b] Facultad de Enfermería y Salud Publica, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

Palabras clave: *p*-menteno*, A. glabrata*, monoterpeno.

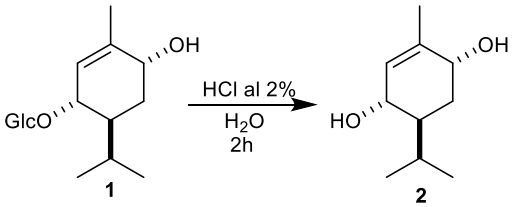
1. INTRODUCCIÓN

Los metabolitos secundarios tienen una importancia para la función biológica de la propia planta además de tener funciones como agentes terapéuticos directos, entre ellos destacan los terpenoides. Estos compuestos sirven de modelos para la síntesis de sustancias bioactivas debido a sus diferentes actividades biológicas como anticancerígena, antiinflamatoria, antihiperglicémica, antibacterial, antifúngica, antiviral, analgésica, antioxidante y antiparasitaria.[1,2] Para obtener estos componentes bioactivos de una fuente natural se emplean múltiples técnicas de extracción que incluyen percolación, maceración, decocción, infusión, digestión, tintura, extracción Soxhlet, fluidos supercríticos, destilación por arrastre de vapor y reflujo.[3,4] En el presente trabajo se logró optimizar la metodología para la extracción del 3*α*,6*α*-dihidroxi-1-*p*-menteno a partir de *Ageratina glabrata*. Se ha demostrado que dicha especie posee metabolitos con actividades analgésicas[5] y antiprotozoarias.[6]

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En un trabajo previo se reportó el aislamiento del *p*-menteno **2** mediante la hidrólisis ácida del glucósido **1** (Esquema 1), obtenido por métodos cromatográficos a partir del extracto metanólico de las hojas secas de *Ageratina glabrata*.[7]

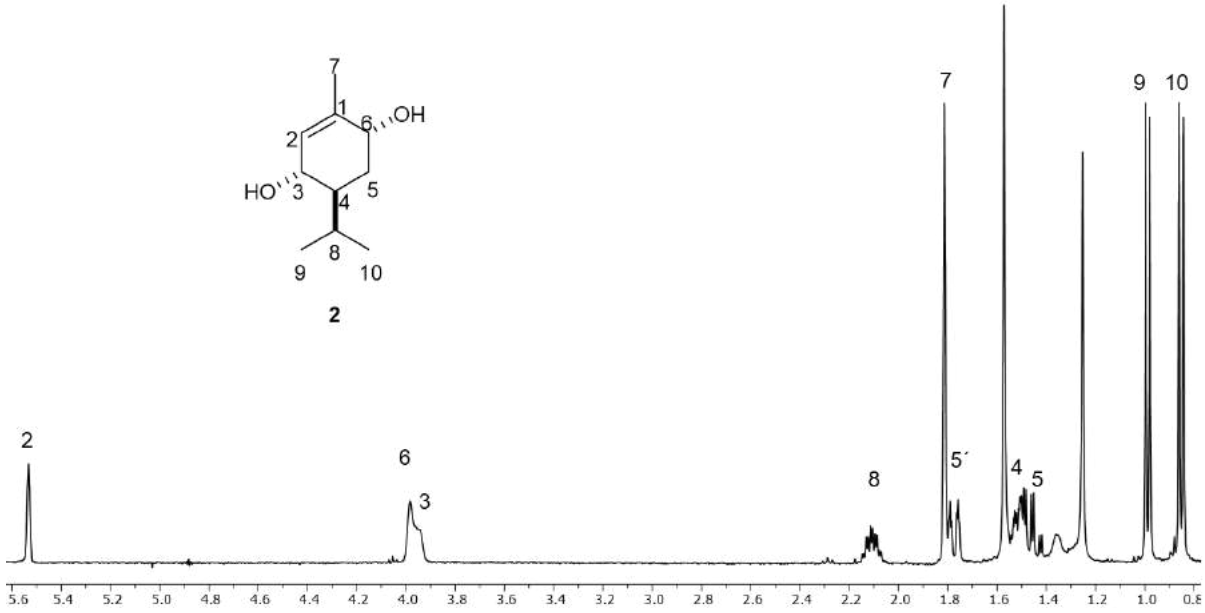
Esquema 1. Hidrólisis ácida del glucósido **1**.



En el presente trabajo se obtuvo el extracto acuoso de hojas y tallos frescos de *A. glabrata* por maceración durante 3 días, posteriormente se realizó una extracción por bipartición con diclorometano. Durante el proceso de evaporación de la fase orgánica se formó un sólido cristalino que fue separado por decantación. El espectro de RMN de ^{1}H del sólido (Figura 1) mostró un patrón de señales idéntico al 3*α*,6*α*-dihidroxi-1-*p*-menteno (**2**), reportado previamente por Pardo-Novoa y colaboradores,[7] el cual un intermediario clave en un estudio biomimético que correlacionó a *p*-mentenos glucosilados con *p*-cimeno y carvacrol.[8] lo anteriormente mencionado contribuye a la biosíntesis y etnofarmacología de la especie

vegetal, debido a esto es importante la optimización y obtención de compuestos presentes en *A. glabrata* para seguir explorando sus diversas aplicaciones.

Figura 1. Espectro de RMN de ^{1}H del 3*α*,6*α*-dihidroxi-1-*p*-menteno (**2**).



3. CONCLUSIONES

La obtención del extracto acuoso de las hojas y tallos de *A, glabrata* y posterior extracción por bipartición, condujo a la obtención del 3*α*,6*α*-dihidroxi-1-*p*-menteno (**2**), esta metodología presenta como ventajas la reducción de tiempo, evita el uso de cromatografía por columna para su aislamiento y no hay un proceso químico para llevar a cabo la hidrólisis ácida, lo cual lo hace un método económico y amigable con el medio ambiente.

4. REFERENCIAS

1. Ravelo, Á. G., & Braun, A. E. *Rev. Real Academia Ciencias Exactas Físicas Naturales*. **2009**, 103: 409-420
2. Zielinska-Błajet, M., Pietrusiak, P. & Feder-Kubis, J. *International Journal of Molecular Sciences*. **2021**, 22(9): 4763.
3. Rodríguez-Acosta, M., Ortiz-González, A., Coombes, A.J. & Hernández-Linares, M. G. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. México. **2020**
4. Carapia-Carapia, L & Vidal-García, F. *Ciencia hoy INECOL*, **2013**.
5. García, G., Río, R. E., Guzmán, R., Martínez, M. I., & Scior, T. R. *Rev. Mex. de Cincias Farmacéuticas*. **2011**; 42(1), 45-51.
6. Bustos-Brito, C., Vázquez-Heredia, V., Calzada, F., Yépez-Mulia, L., Calderón, J., Hernández-Ortega, S., Esquivel, B., García-Hernández, N. & Quijano, L. *Molecules*, **2016**; 21(9): 1132.
7. Pardo-Novoa, J.C., Arreaga-González, H.M., Gómez-Hurtado, M.A., Rodríguez-García, G., Cerda-García-Rojas, C.M., Joseph-Nathan, P. & del Río, R.E. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79(10): 2570-2579.
8. Pardo-Novoa J.C.; Arreaga-González H.M.; Galván-Gómez S.; Rodríguez-García G.; del Río R.E.; Cerda-García-Rojas C.M.; Joseph-Nathan P. & Gómez-Hurtado M.A. *J. Nat. Prod.*. **2019**, 82(3): 485- 491.

Síntesis y caracterización de estructuras zeolíticas de imidazol para su aplicación en la remoción de azul de metileno

Martín Martínez Salazar[a], Eugenio Hernández Fernández[a], Norma Tiempos Flores[a], Luis Arturo Obregón Zúñiga[a], Susana Thelma López Cortina[a], María Guadalupe Sánchez Anguiano[a].

[a] Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Facultad de Ciencias Químicas (FCQ), Avenida Universidad S/N, Cd. Universitaria, San Nicolás de los Garza N.L. México, C. P. 66455. Correos: martinez.martin.1617@gmail.com, eugenio.hernandezfr@uanl.edu.mx

Palabras clave: *Imidazol, ZIF, remoción, azul de metileno.*

1. INTRODUCCIÓN

Unos de los mayores contaminantes en el agua son los colorantes cuya producción anual a nivel mundial es de más de 2 millones de toneladas, debido a sus usos en la industria plástica, de alimentos, papel, textil, cosmética y farmacéutica[1].

Muchos de los tintes encontrados en la industria de las aguas residuales son tóxicos y carcinogénicos. Entre los colorantes más comúnmente encontrados en aguas contaminadas está el azul de metileno (AM), que es utilizado en la industria textil para el teñido de la seda, lana y algodón[2]. Este compuesto puede causar quemaduras y/o provocar heridas permanentes en los ojos y náuseas. Por tal motivo es necesario reducir la concentración del colorante y removerlo de las aguas residuales.

La adsorción a través de materiales sólidos porosos representa una técnica prometedora debido a las altas áreas superficiales específicas, gran tamaño de poro, rápida cinética y buena estabilidad térmica y mecánica[3]. Las estructuras organometálicas (MOF), son una clase de materiales porosos formados por redes tridimensionales y bidimensionales de complejos de metales con ligantes orgánicos. Por su gran área superficial específica y su uniforme y modificable tamaño de poro, son considerados como materiales potenciales para ser utilizados en adsorción, separación y catálisis[4]. En este sentido, las estructuras zeolíticas de imidazol (ZIF) son una clase de MOF, formados por cationes de metales de transición, comúnmente Zn y Co, y derivados de imidazol como ligantes, que poseen una gran estabilidad térmica y química[5].

En este sentido, en el presente proyecto se llevó a cabo la síntesis de **ZIF-71**, el cual contiene el ligante 4,5-dicloroimidazol, y el **ZIF-71 (ClBr)**, conteniendo el 4-bromo-5-cloroimidazol como ligante, los cuales fueron utilizados para la remoción de azul de metileno, ya que al incorporar un átomo de bromo al anillo de imidazol incrementó el grado de hidrofobicidad del MOF y, por consiguiente, una mayor remoción de azul de metileno.

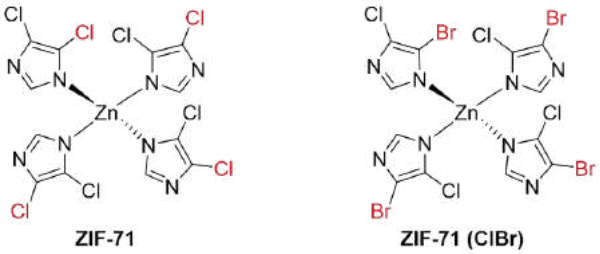
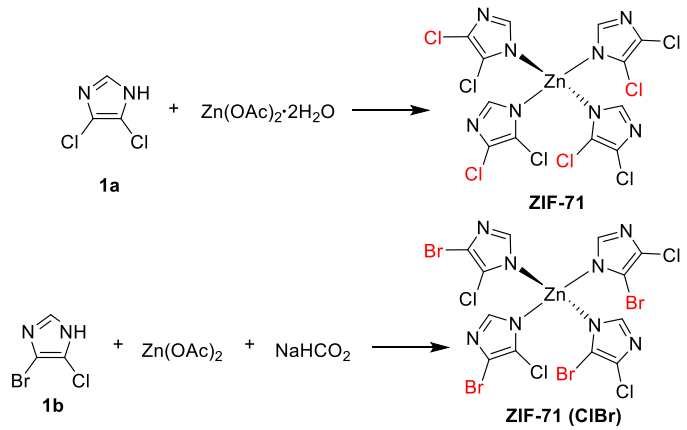


Figura 1. Compuestos **ZIF-71** y **ZIF-71 (ClBr)**

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de los compuestos **ZIF-71** y **ZIF-71 (ClBr)** fue llevada a cabo según el esquema 1. Ambos ZIF fueron caracterizados por técnicas de difracción de rayos X de polvos, fisisorción de nitrógeno y FTIR. El patrón de difracción de rayos X (**Figura 2**) mostró las señales características del **ZIF-71** para ambos compuestos. Las señales difractadas a 2θ=4.3°, 6.2° y 7.5°corresponden a los planos (001), (002) y (112) del ZIF-71. Señales adicionales no fueron detectadas. En la fisisorción de nitrógeno, se obtuvieron las áreas superficiales de los compuestos con valores de 831.24 m^2/g y 815.17 m^2/g para el **ZIF-71** y **ZIF-71 (ClBr)**, respectivamente. El análisis de FTIR mostraba las bandas de absorción de los ligantes comparados con los ZIFs, en donde se observó la desaparición de la banda de estiramiento de N-H como era de esperarse, indicando así que se llevaron a cabo las reacciones.



Esquema 1. Síntesis de **ZIF-71** y **ZIF-71 (ClBr)**

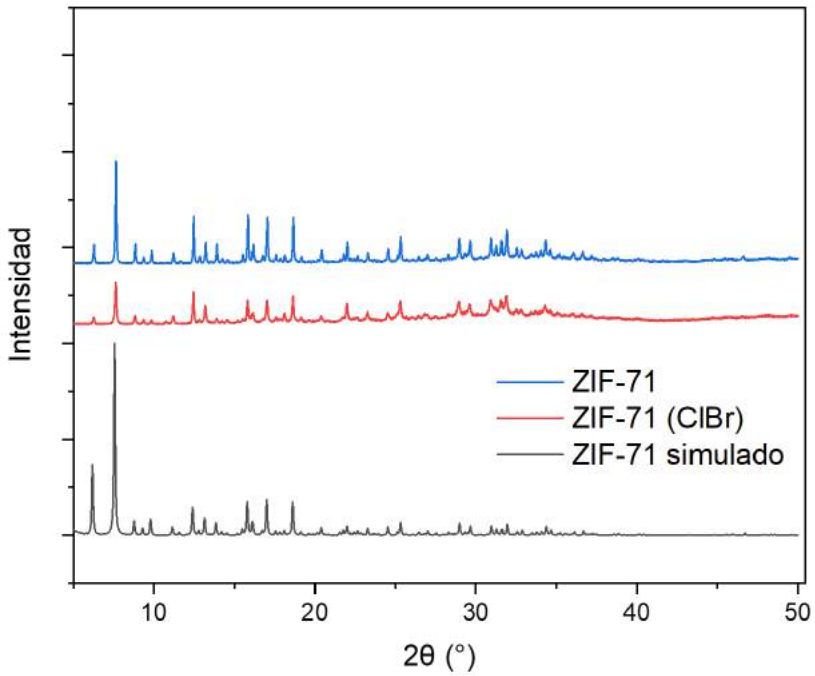


Figura 2. Patrón de difracción de rayos X de **ZIF-71** y **ZIF-71 (ClBr)** comparado con el simulado

Para los experimentos de adsorción, se utilizaron 50 mg de adsorbente en 10 mL de solución de azul de metileno. La capacidad de adsorción de AM en **ZIF-71** y **ZIF-71 (ClBr)** fue determinada en condiciones óptimas constantes de pH 4, tiempo de contacto 75 min, y variando la concentración inicial de la solución de AM de 30 a 500 mgL^{-1}. La capacidad de adsorción de los ZIF en AM aumenta

drásticamente cuando aumenta la concentración inicial de AM. Para **ZIF-71**, a una concentración inicial alta de 150 mg L^{-1} la adsorción de AM fue del 83,90% y la capacidad de adsorción de 25,10 mg g^{-1}, mientras que una concentración inicial de 200 mgL^{-1} disminuyó del porcentaje de remoción (38,71%) y la capacidad de adsorción (14,97 mg g^{-1}). Para **ZIF-71 (ClBr)**, a una concentración inicial alta de 400 mgL^{-1} la adsorción de AM fue del 78,51% y la capacidad de adsorción de 62,81 mg g^{-1}, mientras que una concentración inicial de 500 mgL^{-1} disminuyó el porcentaje de remoción (51,26%) y la capacidad de adsorción (51,27 mg g^{-1}).

3. CONCLUSIONES

Se sintetizaron y caracterizaron **ZIF-71** y **ZIF-71 (ClBr)** mediante difracción de rayos X de polvos, fisisorción de nitrógeno y FTIR confirmando los productos obtenidos. **ZIF-71** y **ZIF-71 (ClBr)** presentan capacidades máximas de adsorción de 25.10 mg g^{-1} y 62.81 mg g^{-1}. Estos valores confirman que la hidrofobicidad es un factor importante que afecta la adsorción de AM.

4. REFERENCIAS

1. Uddin, M.J.; Lee W.; Ampiaw R.E. *Chemosphere*.**2021**,*284*,131314.
2. Moosavi S.; Lai C.W.; Gan S.; Zamiri G.; Akbarzadeh O.; Johan M.R. *ACS Omega*. **2020**,*5*, 20684-20697.
3. Nazir M.A.; Khan N.A; Cheng C.; Shan S.A.; Najam T.; Arshad M. *Appl Clay Sci*. **2020**,*190*,105564.
4. Alzaydien A. *Am J Appl Sci*. **2009**,*6*,1047-1058.
5. Santoso E.; Ediati R.; Istiqomah Z.; Sulistiono D.O.; Nugraha R.E.; Kusumawati Y. *Microporous and Mesoporous Materials*. **2021**,*310*,110620.

Optimización de la síntesis de fluoresceína asistida por microondas empleando una resina de intercambio iónico como catalizador

Esmeralda A. Aguilar-González, Beatriz Franco-Chávez, **Luis A. Urdez-Rojas**, Saúl Martínez-Rubio, Alejandro Núñez-Vilchis

Universidad Autónoma de Querétaro, Facultad de Química, Laboratorio de Instrumentación Analítica, Parque Biotecnológico UAQ, Cerro de las Campanas S/N Querétaro, Qro. C. P. 76010. Correo: Lurdez31@alumnos.uaq.mx

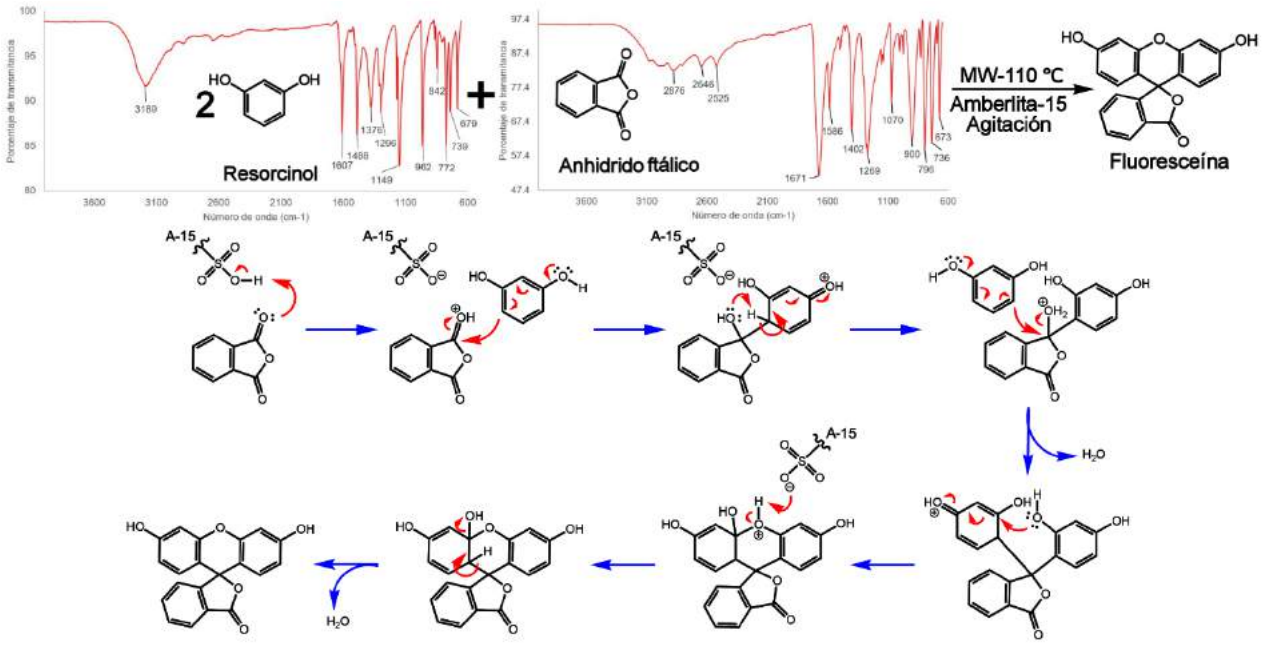
Palabras clave: *fluoresceína, síntesis asistida por microondas, amberlita-15*

1. INTRODUCCIÓN

La fluoresceína es un tinte orgánico fluorescente en presencia de luz ultravioleta, resultado del sistema conjugado de electrones de la molécula. Su estructura química de base xanteno es fuertemente dependiente del pH[1]. Ha sido reconocida como medicamento esencial de la OMS, además de tener diversas aplicaciones científicas y médicas.

La forma más común de su obtención es la síntesis con anhídrido ftálico y resorcinol, estos reaccionan con cloruro de zinc como catalizador, en presencia de calor para formar el producto final[2]. Sin embargo, este método tiene importantes inconvenientes, como el uso de reactivos químicos peligrosos y tóxicos, el elevado porcentaje de residuos en la reacción, así como su contribución a la contaminación ambiental[3]. Para buscar una solución al impacto ambiental y a las limitaciones de eficiencia de la síntesis convencional, en este trabajo se propone un nuevo método de obtención de fluoresceína basado en los principios de química verde, con el uso de catalizadores sólidos, como las resinas de intercambio iónico, en este caso se usó Amberlita-15 (A-15)[4] y para reducir el consumo de energía se pretendió asistir la reacción con microondas[5].

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Esquema 1. Mecanismo de reacción de la síntesis de fluoresceína con amberlita-15 (A-15) como catalizador y espectros IR de los compuestos reactivos de síntesis.

Las síntesis se realizaron en un microondas marca Anton Paar, una vez realizadas las síntesis, se filtró el producto y se procedió a su identificación y caracterización como se indica en el diagrama de la Figura 1 junto con el resto del procedimiento.

Figura 1. Metodología de síntesis, cuantificación y caracterización de la fluoresceína.

En la Figura 2 se muestra la comparación del espectro IR del estándar y de la molécula sintetizada, en donde se visualiza que las bandas en la zona de la huella digital (Cuadro 1) coinciden en ambas muestras, difiriendo principalmente en el ancho y la intensidad lo que es atribuible al estado de agregación, pues una era semisólida y la otra sólida.

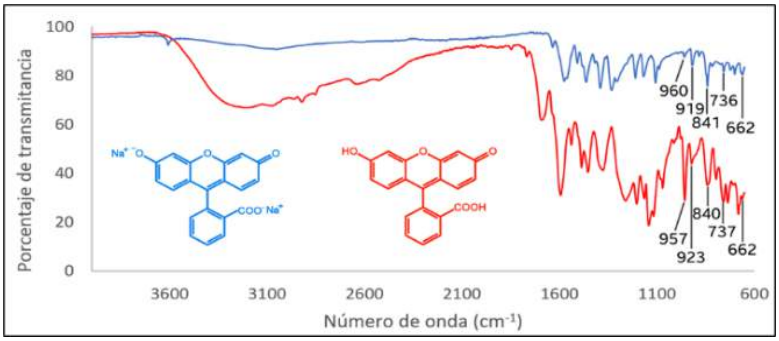


Figura 2. Espectros IR de producto purificado de la síntesis asistida por microondas (rojo) y un estándar (azul).

Tabla 1. Bandas del espectro infrarrojo atribuibles a los grupos funcionales de la fluoresceína.

Enlace	Número de onda (cm^{-1})
C=O	1633
C=C	1576
C-O-C	1391 y 1333
Sustitución orto	840
C-O	1210, 1170 y 1106

Se realizó la derivatización de los compuestos presentes en la mezcla de reacción con N-Metil-N-(trimetilsilil)trifluoroacetamida (MSTFA) para su análisis por cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (CG-EM) con fuente de ionización electrónica; sin embargo, únicamente se obtuvieron espectros de los reactivos sililados (Figura 3); dado que este proceso tiene mejor eficiencia en fase gaseosa y el alto punto de ebullición de la fluoresceína, podría explicar la ausencia del producto derivatizado pues se llevó a una temperatura aproximada de 70 °C.

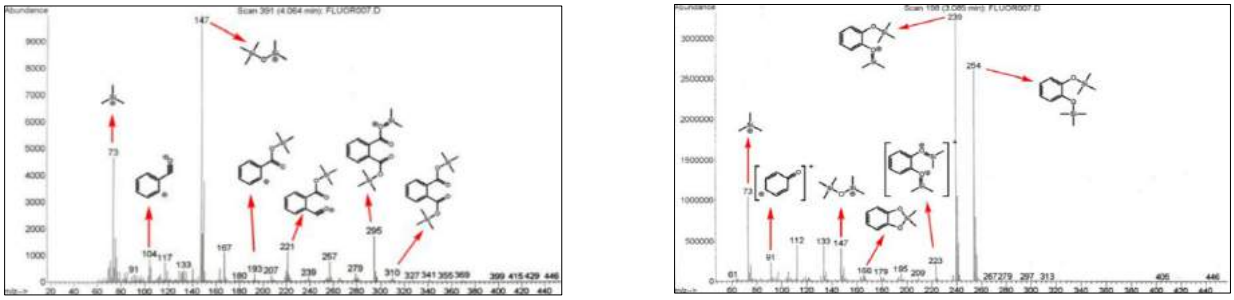


Figura 3. Espectros de masas correspondiente al anhidrido ftálico sililado (izquierda) y del resorcinol sililado (derecha).

Los análisis por HPLC-DAD de la mezcla de reacción y una disolución de estándar en metanol (0.1M) dieron picos con tiempos de retención de 4.16 min para el estándar y 2.90 min para la mezcla, ambos picos pueden ser atribuibles a la fluoresceína en su forma protonada (estándar) y disociada (producto de reacción) resultando en la diferencia de los tiempos de retención. La identidad del compuesto se corrobora con los espectros ultravioleta visible obtenidos por el DAD en los tiempos indicados que fueron idénticos en ambos análisis (Figura 4).

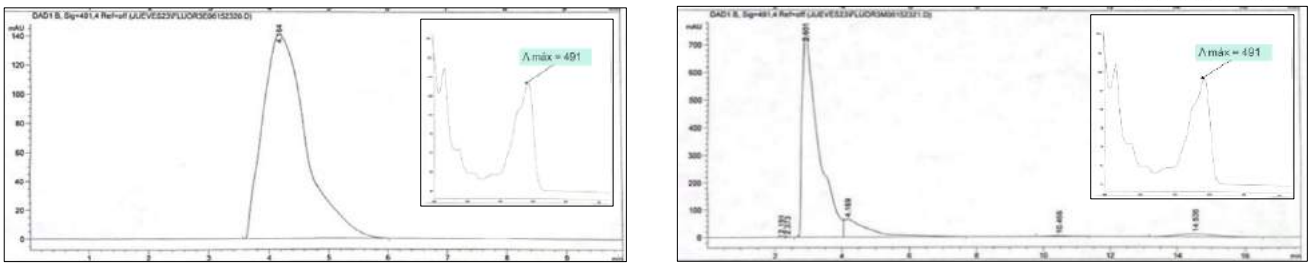


Figura 4. Cromatogramas y espectros UV-Vis del estándar (izquierda) y del producto de reacción (derecha).

La espectroscopia de fluorescencia nos permitió corroborar las bandas de emisión (λ=514 nm) y excitación (λ=491 nm) del producto obtenido, comparadas con los valores reportados en referencias[6], y que además son valores semejantes a los obtenidos con el estándar. Cabe mencionar que la mezcla de reacción irradiada con una lámpara de luz ultravioleta daba la fluorescencia típica del compuesto.

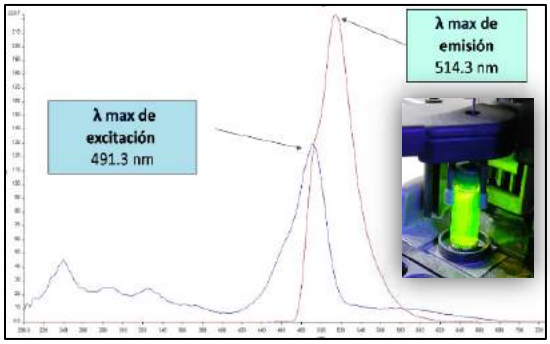


Figura 5. Espectro de excitación (azul) y emisión (rojo) del producto de la síntesis asistida por microondas mediante espectroscopía de fluorescencia.

Se realizó el análisis cuantitativo de cada experimento mediante curva de calibración por estándar externo en un espectrofotómetro de fluorescencia para determinar los porcentajes de rendimiento (Cuadro 2) de cada reacción y así obtener las condiciones óptimas de cantidad de catalizador, tiempo y temperatura. En este sentido, es claro que un calentamiento por microondas durante al menos 10 minutos es indispensable para lograr obtener rendimientos comparables a la síntesis tradicional[6], siendo indistinta la cantidad de catalizador utilizada, la cual si resulta relevante cuando se disminuye el tiempo de reacción a la mitad.

Tabla 2. Rendimientos de reacción obtenidos en los experimentos.

		5 minutos		10 minutos	
Tubo	% Catalizador	%Rendimiento	Temperatura	%Rendimiento	Temperatura
1	20	45.15	113	87.32	113
2	20	42.95	102	82.63	110
3	10	15.6	91	89.62	100
4	10	2.9	89	76.83	92
1	20	38.97	93	66.07	92
2	20	24.29	90	61.70	84
3	10	7.92	83	8.11	79
4	10	4.32	82	2.92	78

3. CONCLUSIONES

Logramos sintetizar fluoresceína mediante una síntesis asistida por microondas y usando amberlita-15 como catalizador la cual fue identificada y caracterizada por distintas técnicas analíticas, que podrían complementarse con otras como RMN e interfases y fuentes de iones de espectrometría de masas más adecuadas para el compuesto. Se optimizaron las condiciones de síntesis, las cuáles fueron 10 minutos a 100 °C con un 10 % del catalizador, para obtener el mayor rendimiento. Este proyecto permite considerar opciones metodológicas más novedosas apegadas a los principios de química verde para la síntesis de compuestos orgánicos sin perder eficiencia en los procesos químicos de síntesis.

4. REFERENCIAS

1. National Center for Biotechnology Information **2023,** Fluorescein. PubChem Compound Summary for CID 16850.
2. Rajasekar, M. *J. of Molecular Structure*. **2021**, 1224, 129085.
3. Joshi, J.; Mishra, M. K.; Srinivasarao, M. *Canadian J. of Chemistry.* **2011**, 89, 663-670.
4. Sartori, G.; Maggi, R. *J. Chemical Reviews.* **2006**, 106, 1077-1104.
5. Roberts, B. A.; Strauss, C. R. *J. Accounts of Chemical Research.* **2005**, 38, 653-661.
6. Gupta, P.; Sharma, S.; Godara, S. K.; Kaur, V. *J. Fibres & Textiles in Eastern Europe.* **2021**, 29, 100-105.

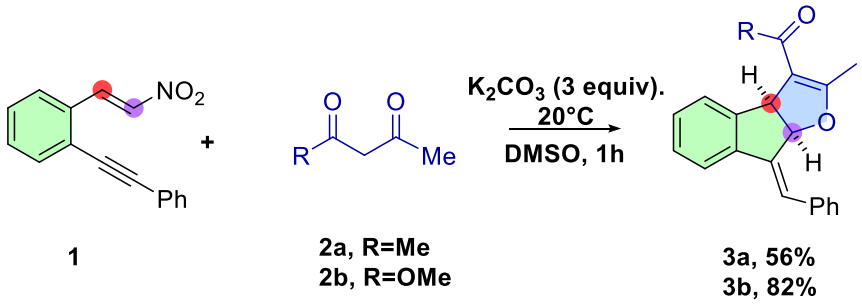
Síntesis estereoselectiva de γ-lactamas fusionadas a indanos.

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, Indanos, Lactamas, Organocatálisis*

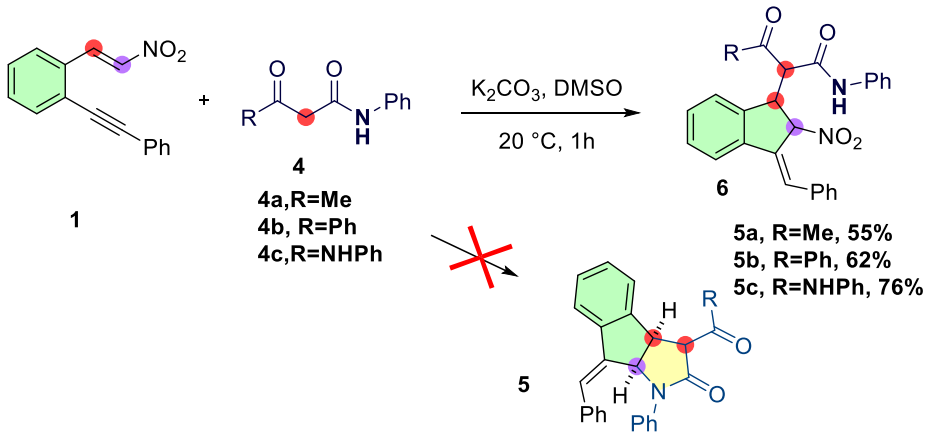
1. INTRODUCCIÓN

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/SN2 (Esquema 1). Mediante la reacción de un electrófilo **1** y un compuesto 1,3- dicarbonílico **2**.



Esquema 1. Reacción en cascada Michael/Conia-eno/SN2 para la obtención de indenos fusionados a dihidrofuranos

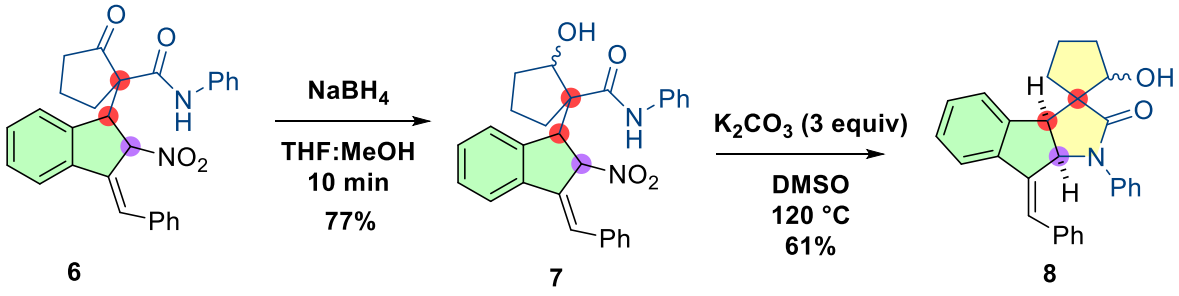
Sin embargo, el uso de β-cetoamidas o malonamidas 4 como nucleófilos no permitió la obtención de dihidrofuranos ni de γ-lactamas 5 producto de un hipotético ataque del nitrógeno en el paso de la SN2. Siendo únicamente los productos de la reacción los compuestos nitro alílicos 6 del **Esquema 2** provenientes de la secuencia Michael/Conia-eno. Por este motivo y sus posibles actividades biológicas, es de especial interés encontrar un método para obtener γ-lactamas fusionadas a indanos.



Esquema 2. Reacción en cascada Michael/Conia-eno entre electrófilo 1 y β-cetoamidas o malonamidas **4**

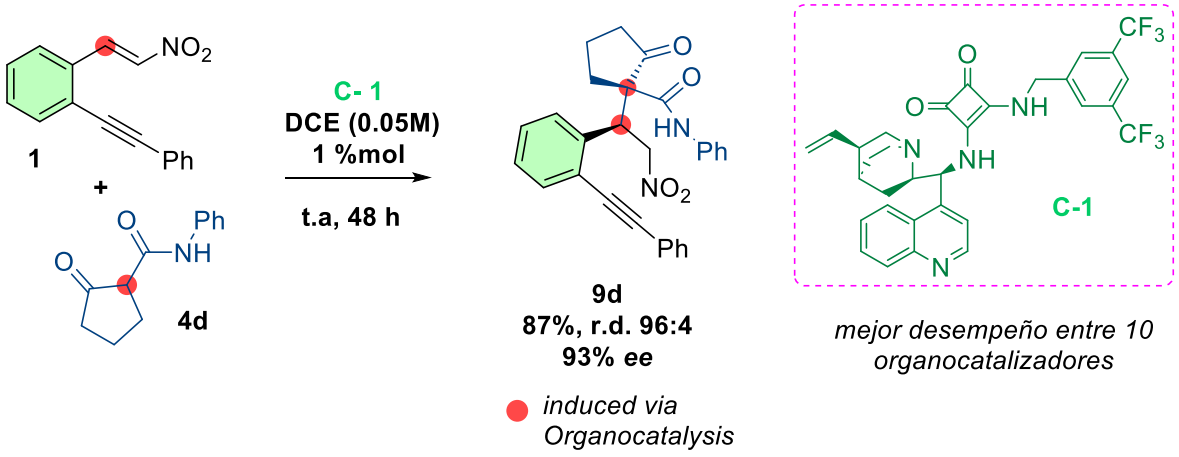
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se cree que el motivo de la no ciclación del compuesto 6a para dar el compuesto 5a es la existencia de una reacción retro-Michael que promueve la eliminación de la base conjugada de la β-cetoamida 4a; por lo que se empleó una estrategia antes empleada en el grupo para evitar este proceso no deseado 2. Para esto de redujo la cetona en el compuesto 6a con $NaBH_4$ seguido del tratamiento del compuesto resultante 7 con las condiciones de la cascada, pero con calentamiento a 120 °C obteniendo el compuesto ciclado 8 con 61 % de rendimiento. (**Esquema 3**).



Esquema 3. Estrategia para evitar la retro-Michael y subsecuente obtención de lactama objetivo.

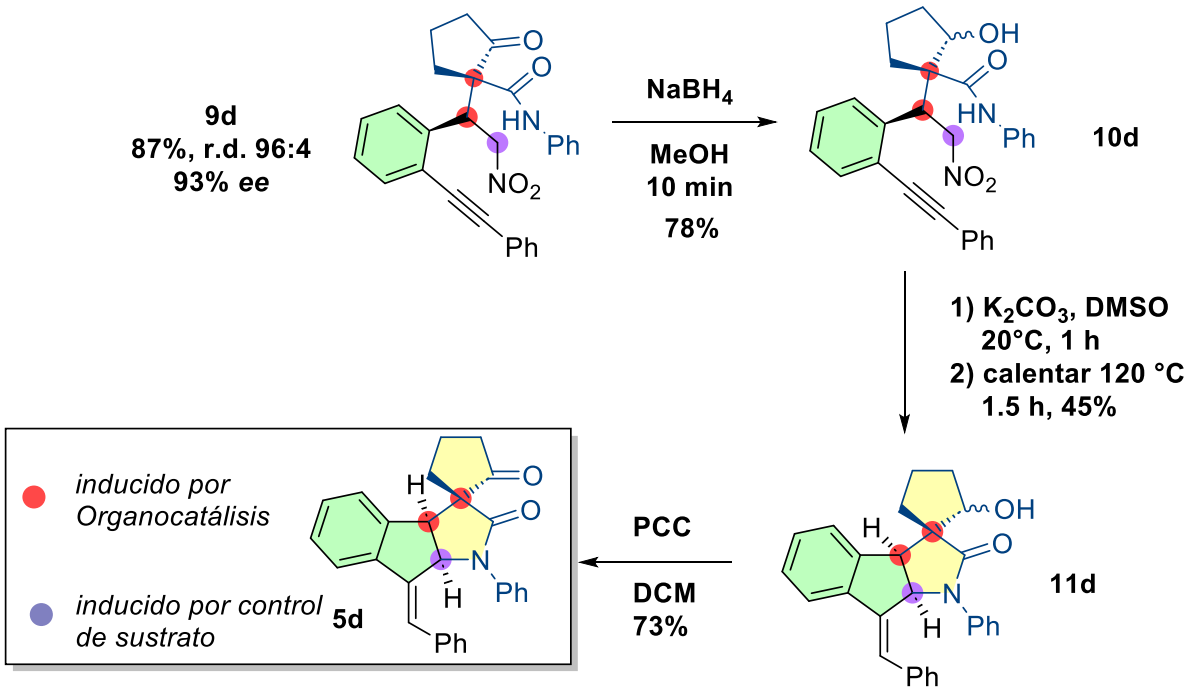
Gracias a esta estrategia se logró obtener el esqueleto objetivo de γ-lactamas fusionadas a indanos, Sin embargo, con el fin de obtener un producto de manera enantioselectiva se buscó inducir quiralidad mediante una adición tipo Michael con organocatalizador bifuncional para la primera parte de la secuencia de reacción. Numerosos experimentos de optimización se llevaron a cabo entre los que se probaron hasta 10 organocatalizadores diferentes (siendo **C1** el único que mostro ser estereoselectivo), diversos disolventes, temperaturas y concentraciones para la reacción. Las condiciones de reacción optimizadas fueron: concentración de 0.05 M en 1,2-dicloroetano (DCE) a temperatura ambiente durante 48 horas, con 1 mol% de catalizador. Dichas condiciones se muestran en el **Esquema 4**.



Esquema 4. Adición de Michael enantioselectiva optimizada para la obtención del aducto de Michael **9**

Finalmente, con la información obtenida en los **Esquemas 3** y **4** fue posible plantear una ruta enantioselectiva para la obtención de γ-lactamas fusionadas a indanos. Para lograr esto, el aducto enantioenriquecido **9** fue reducido con $NaBH_4$ y después fue tratado con carbonato de potasio en DMSO durante una hora primero para la formación del indano y después a 120 °C durante 1.5 horas para la obtención de la lactama. Sin embargo, en esta ruta es necesario un paso de reoxidación con PCC para el alcohol formado en la reducción, debido a que esta reducción no es estereoselectiva. Gracias a esta

última reacción la estereoquímica del producto obtenido depende enteramente de la adición de Michael inicial. La metodología recién descrita se muestra en el **Esquema 5.**



Esquema 5. Metodología enantioselectiva para la obtención de γ-espiro lactamas fusionadas a indanos.

3. CONCLUSIONES

La reducción de la cetona de una β-cetoamida permite evitar la reacción retro Michael que evita la formación de la lactama deseada.

Se desarrollo una metodología enantioselectiva para la obtención de γ-espiro lactamas fusionadas a indanos con rendimientos globales moderados. Los compuestos obtenidos podrían tener actividad biológica de acuerdo con lo reportado para otras moléculas con los mismos componentes estructurales (indanos, lactamas y compuestos espiro). La estereoquímica de los compuestos obtenidos depende enteramente de la inducción quiral del primer paso de la metodología.

Es necesario desarrollar más ejemplos de γ-espiro lactamas fusionadas a indanos para demostrar el alcance de esta metodología; para esto es necesario variar los sustituyentes tanto de las β-cetoamidas como de los electrófilos.

4. REFERENCIAS

1. Díaz-Salazar, H.; Rodríguez-Colín, J. C.; Vazquez-Chavez, J.; Hernández-Rodríguez, M. *J. Org. Chem.* **2023.** 88, 13, 8150–8162
2. Cruz-Aguilar, D.A.; Hernández-Rodríguez, M. *Chem. Commun.*, **2023**, 59, 8965-8968

Síntesis de diaril éteres como potenciales antimicrobianos.

Alberto Marbán-González, Eduardo Hernández-Vázquez*

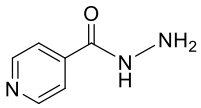
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México,
Dirección: Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán C.P. 04510, Ciudad de México. Correo: alberto.marban.glez90@gmail.com

Palabras clave: *Triclosán, antimicrobianos, diaril éter, fosfonato.*

1. INTRODUCCIÓN.

La tuberculosis (TB) se destaca como una de las enfermedades infecciosas que afecta los pulmones (entre otros órganos) y es causada por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Así mismo, presenta las tasas de mortalidad más elevadas, llegando a alcanzar cifras de hasta 1.8 millones de muertes en el año 2018.

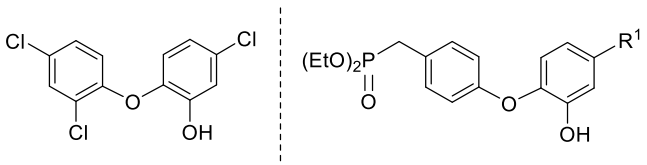
En adición a lo anterior, se ha observado un crecimiento preocupante de múltiple farmacorresistencia (MDR, por sus siglas en inglés) en el tratamiento clínico de la TB. Esta resistencia afecta a fármacos de primera línea como la **isoniazida**. Por lo tanto, se han emprendido investigaciones enfocadas en nuevas dianas terapéuticas como la inhibición de la biosíntesis de la pared celular a través de la enzima enoil-proteína transportadora de acilo reductasa (InhA),[1] que forma parte de un complejo multienzimático conocido como la ácido graso sintasa II (FAS II, por sus siglas en inglés). Este complejo es esencial en la formación de ácidos grasos de cadena larga, utilizados en la biosíntesis del ácido micólico, un componente crucial de la pared celular exterior de Mtb.[2]



Isoniazida

Figura 1. Estructura de la isoniazida, profármaco inhibidor de la enzima InhA.

Por lo tanto, la enzima InhA se distingue como un blanco biológico de un interés particular, debido a la alta conservación de su sitio activo y a la profundidad de su cavidad, que posee un carácter hidrofóbico que facilita el diseño de una amplia variedad de inhibidores. En este sentido, se ha descrito el triclosán como inhibidor directo de InhA, y se han explorado diferentes difeniléteres como una alternativa para combatir la MDR. Así, en este proyecto de investigación, se planteó la síntesis de nuevos inhibidores análogos del triclosán conteniendo un fosfonato en su estructura.[3]

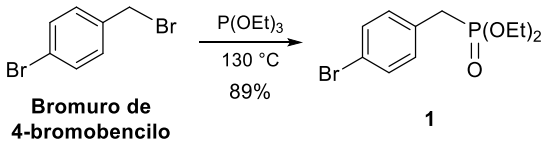


Triclosán **Análogos del triclosán**

Figura 2. Propuesta de análogos de triclosán.

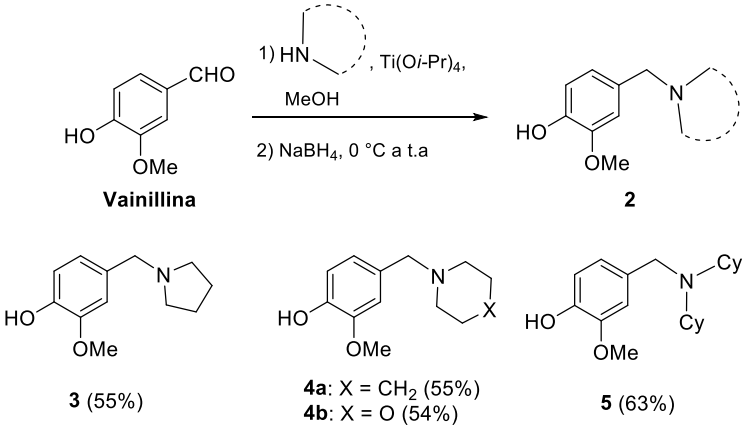
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Inicialmente se realizó la preparación del fosfonato **1** a través de una reacción Michaelis-Arbuzov a 130 °C con un rendimiento químico del 89%.



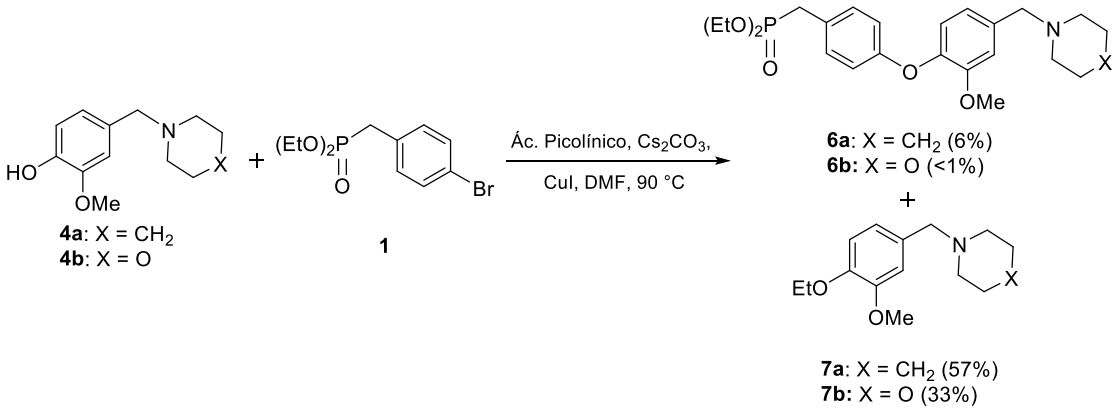
Esquema 1. Reacción de Michaelis-Arbuzov.

A continuación, se procedió a realizar aminaciones reductivas a partir de la vainillina, empleando diversas aminas secundarias, utilizando Ti(O*i*-Pr)$_4$ en MeOH. Posteriormente, se procedió a la reducción de la imina resultante con $NaBH_4$ a 0 °C. Este proceso culminó en la obtención de los compuestos **3-5** con rendimientos moderados del 54-63%.[4]



Esquema 2.

La siguiente etapa consistió en una reacción de Ullmann, haciendo reaccionar la amina **4a** con el fosfonato **1** en presencia de ácido picolínico, Cs_2CO_3, CuI en DMF a 90 °C formando el diaril éter **6a** y el compuesto **7a** con un rendimiento del 6% y 57%, respectivamente. Ampliando la metodología con el análogo **4b**, se generó el producto deseado **6b** con un rendimiento menor del 1%.

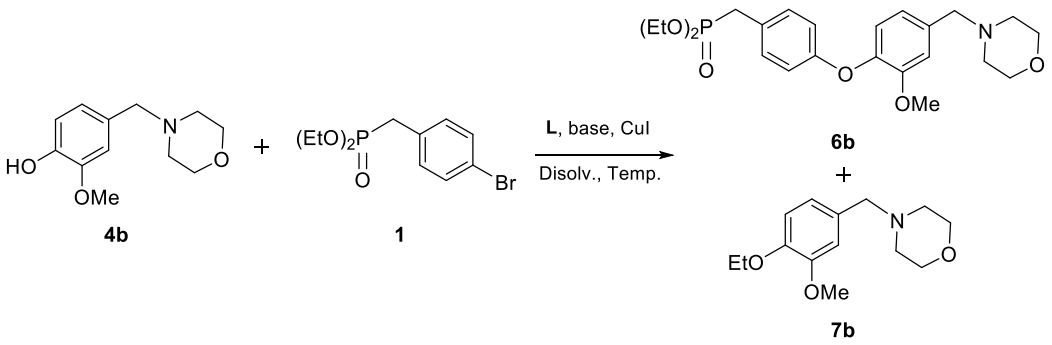


Esquema 3.

Los resultados anteriores motivaron a cambiar las condiciones de reacción, implicando cambios de disolvente, base y ligando. En este contexto, se sustituyó la base por K_2CO_3 y Na_2CO_3, lo que resultó en la obtención del producto deseado con rendimientos menores al 6%, y sin la formación del subproducto **7b** (ensayos 1 y 2, Tabla 1).

Por otro lado, se exploró el efecto del disolvente, usando PhMe, lo que llevó a la síntesis del aril éter **6b** con un rendimiento del 8% (ensayo 3, Tabla 1). Finalmente, se utilizó la 1,10-fenantrolina (Phen) como ligante, Cs_2CO_3, CuI en PhMe a 100 °C, lo que logró producir **6b** con un 16% de rendimiento (ensayo 4, Tabla 1).[5]

Tabla 1. Ensayos de acoplamiento de la reacción de Ullmann entre la amina **4b** y el fosfonato **1**.



Ensayo	Ligante (L)	Base	Disolvente	Temp. (°C)	Rendimiento (%)	
					6b	7b
1	Ác. Picolínico	K_2CO_3	DMF	90	6%	0%
2	Ác. Picolínico	Na_2CO_3	DMF	90	Trazas	0%
3	Ác. Picolínico	Cs_2CO_3	PhMe	100	8%	2%
4	Phen	Cs_2CO_3	PhMe	100	16%	76%

3. CONCLUSIONES.

Se diseñaron diariléteres conteniendo un grupo fosfonato como potenciales antimicrobianos. Al realizar la síntesis de los derivados se observó la formación del diaril éter a través de la reacción de Ullmann con rendimientos menores al 16%. Esta limitación en el rendimiento se atribuye a la estabilidad del fosfonato **1**, lo que limita la formación del aril éter **6b**. Por consiguiente, se propone cambiar el orden de la síntesis, primero realizando la reacción de Ullman para finalizar con la reacción de Arbuzov.

4. REFERENCIAS.

1. Singh, V.; Chibale, K. *Acc. Chem. Res*. **2021**, *54*, 2361–2376.
2. Shetye, G. D.; Franzblau, S. G.; Cho, S. *Transl. Rep*. **2020**, *220*, 68-97.
3. Prasad, M. S.; Bhole, R. P.; Khedekar, P. B.; Chikhale, R. V. *Bioorg. Chem*. **2021**, *115*: 105242.
4. Salmi, C.; Céline, L.; Letourneux, Y.; Brunel, J. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4453-4459.
5. Sambiagio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P.C. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *43*, 3525-3550.

Síntesis del derivado alilado (5) de la 9-deoxigoniopipirona y estudio citotóxico.

Gilberto Cabrera Loza, Tomasa Rodríguez Tzompantzi, 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: *Quirón, 7,3-LXF, diasteroselectiva, cancerígeno, goniopipirona*

1. INTRODUCCIÓN

Los árboles del género Goniothalamus han sido la fuente de varias stiril lactonas bioactivas como (+)-goniopipirona, 9-desoxigoniopipirona y Leiocarpina A, las cuales mostraron citotoxicidad contra células tumorales humanas.[1,2,3] Figura 1

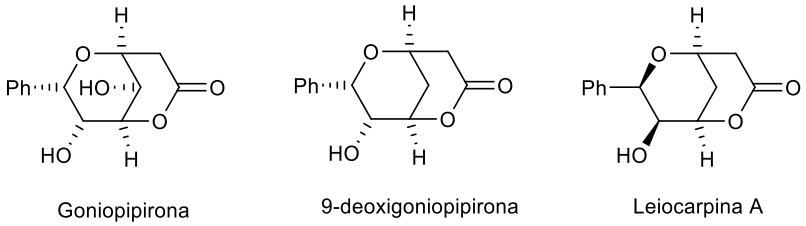
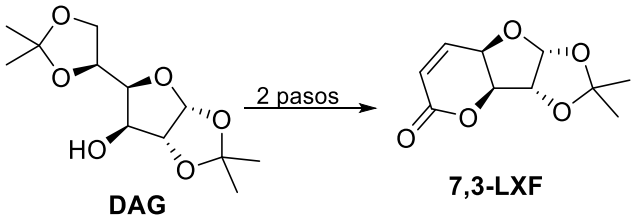


Figura 1. Compuestos naturales con actividad bilógica.

Tomando en consideración lo anterior, en este trabajo presentamos la síntesis de un derivado de la 9-deoxigoniopipirona, cambiando el fenilo por un grupo alilo y su estudio citotóxico.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

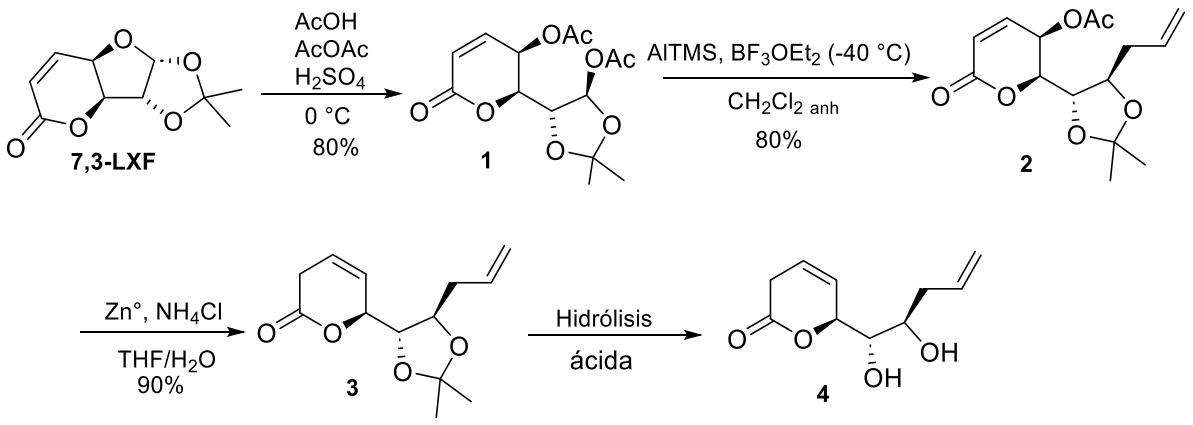
En este proyecto se sintetizó el derivado **5**, empleando como fuente de quiralidad la lactona **7,3-LXF**, obtenida a partir de la diacetona-D-glucosa **(DAG)** bajo condiciones acuosas (Esquema 1), en cantidades multigramos, lo que resulta ser un quirón accesible y versátil.[4,5]



Esquema 1. Síntesis de la lactona 7,3-LXF

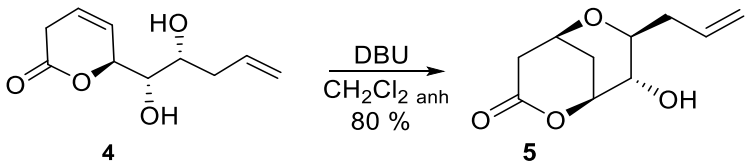
La síntesis del **5** como paso inicial se realizó una diacetilación bajo condiciones acidas accediendo al diacetilado **1**, posteriormente llevamos a cabo una alilación estereoselectiva en el C2' por medio de una sustitución del grupo acetato, obteniendo **2**. El grupo acetato del anillo lo eliminamos bajo condiciones

reductoras en medio acuoso, produciendo **3**. Por último, llevamos a cabo la hidrólisis del dioxolano para liberar el diol **4** (Esquema 2).



Esquema 2. Para la obtención del derivado alilado **4**

Para acceder a **5** se trató **4** con DBU en diclorometano anhidro, bajo una atmosfera inerte de Argón, por medio de una oxa-Michael produciendo el biciclo con un rendimiento del 80% (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de **5**.

En una primera aproximación se llevó a cabo el estudio citotóxico de **5**, frente a líneas celulares epiteliales de mama de ratón EpH4-Ev, líneas tumorales de ratón 67NR, 66cl4 y 4T1. La proliferación se evaluó como el porcentaje de confluencia celular con respecto al tiempo siguiendo el protocolo de ioduro de propidio. Observando resultados positivos principalmente en EpH4-Ev y 4T1 disminuye la proliferación, de esta última que es altamente metastásica. Esto nos llevó a probar **5** con células humanas U251= glía de sistema nervioso central, PC-3= próstata, K562= leucemia, HCT-15= colon, MCF-7= mama, SKLU= pulmón. COS-7: línea celular de riñón de mono (no cancerosa), en etanol en concentraciones de 10 μg (azul) y 25 μg (gris). En este caso, si bien con la línea celular MCF-7 se ve una ligera actividad, no es relevante comparada con el control (fluorouracilo). Figura 2

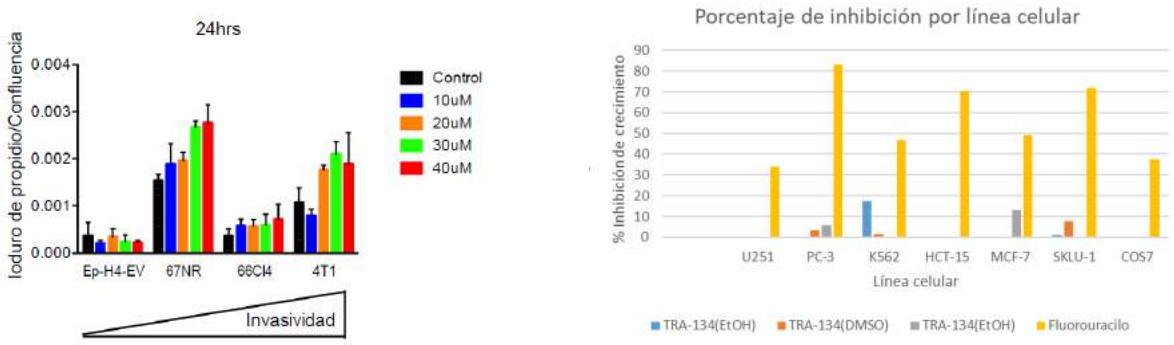


Figura 2. Pruebas de citotoxicidad de **5**.

3. CONCLUSIONES

Se logró la síntesis del Biciclo **5** a través de una secuencia de 5 etapas a partir de la **7,3-LXF**. Bajo condiciones suaves y amigables con el ambiente, con buenos rendimientos. Las pruebas biológicas en células de ratón fueron alentadoras, aunque en células humanas no fue replicadas. Sin embargo, la lactona **7,3-LXF** nuevamente se presenta como un quirón versátil para la síntesis de compuestos nuevos con potencial biológico, ya que se pueden realizar otras modificaciones que mejoren la respuesta biológica.

4. REFERENCIAS

1. Fang, X.-P.; Anderson, J. E.; Chang, C.-J.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54,* 1034.
2. Fang, X.-P.; Anderson, J, E.; Chang, C.-J.; McLaughlin, J. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1655.
3. Prasad, K. R.; Gholap, S. L. *Tetrahedron Lett.* **2007,** *48*, 4679–4682.
4. Ramírez, E.; Sánchez, M.; Meza-León, R. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2178–2180.
5. Dávila García, Á.; Bernès, S.; Sartillo-Piscil, F.; Meza-León, R. L. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 4373–4379.

Síntesis de análogos estructurales del fármaco imatinib

Luz Esther Tierrablanca Arias[a], Abel Suárez Castro[a], Mario Armando Gómez Hurtado[b], Gabriela Rodríguez García[b], Luis Chacón García[a], Carlos Jesús Cortés García[a]

[a]Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Ciudad Universitaria, C.P. 58030, Morelia, Michoacán, México.
[b]Laboratorio Química de Productos Naturales, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ed. B-1, Ciudad Universitaria, Morelia, Michoacán 58030, México.
Correo: ccortes@umich.mx

Palabras clave: *Imatinib, Condensación de Schiff, Química click, Fenilaminopirimidinas.*

1. INTRODUCCIÓN

Uno de los retos actuales en la química medicinal es la búsqueda de nuevas moléculas con alto potencial biológico, una aproximación para lograrlo es a partir de la síntesis de análogos de un líder o fármaco, bajo el concepto desarrollado por Sir James Whyte Black ganador del premio Nobel de Medicina, que citó lo siguiente: "El fundamento más valioso para el descubrimiento de un nuevo fármaco es empezar con uno ya conocido".[1]

Por otro lado, Imatinib (Gleevec) (**1**)**,** es un inhibidor de la tirosina cinasa útil para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer como leucemia mieloide crónica y tumores de estroma gastrointestinal. El imatinib presenta como núcleo estructural base a la fenilaminopirimidina (PAP) (**Figura 1**, color morado). Actualmente, la mutación T315I por parte de las células cancerosas, es uno de los principales problemas que presenta el imatinib, debido a que su actividad biológica ante esta mutación es nula. Por lo tanto, es necesario sintetizar análogos estructurales al imatinib para obtener nuevas generaciones de compuestos químicos que son de gran interés para los químicos sintéticos y farmacéuticos.[2]

Por lo tanto, en este trabajo se describe la síntesis de nuevos análogos estructurales del fármaco Imatinib, a partir de su fragmento principal, la amino fenilaminopirimidina haciendo uso de las reacciones de Klauson-Kass y diazotización (**Figura 1**, moléculas **2** y **3**). Este trabajo permitirá la síntesis de una nueva generación de una serie de compuestos heterocíclicos nitrogenados con base tanto al núcleo del tetrazol 1,5-DS y fenilaminopirimidina, ampliando la línea de conocimiento en nuestro grupo de investigación.

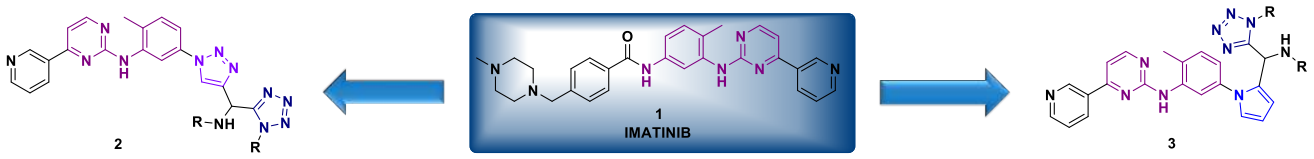
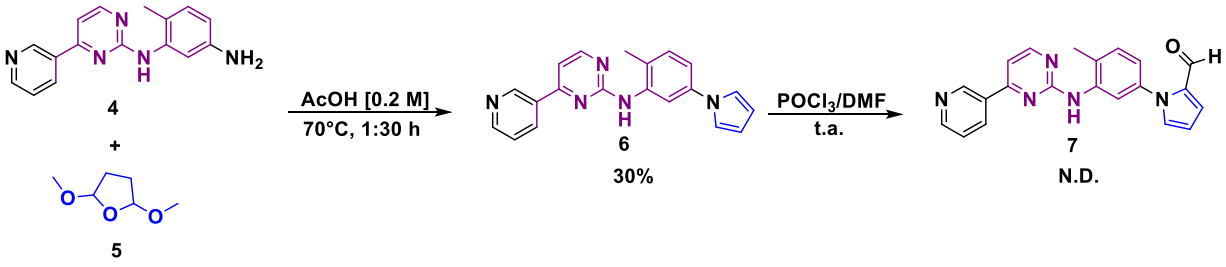


Figura 1. Estructura química del fármaco Imatinib y nuestras moléculas objetivo.

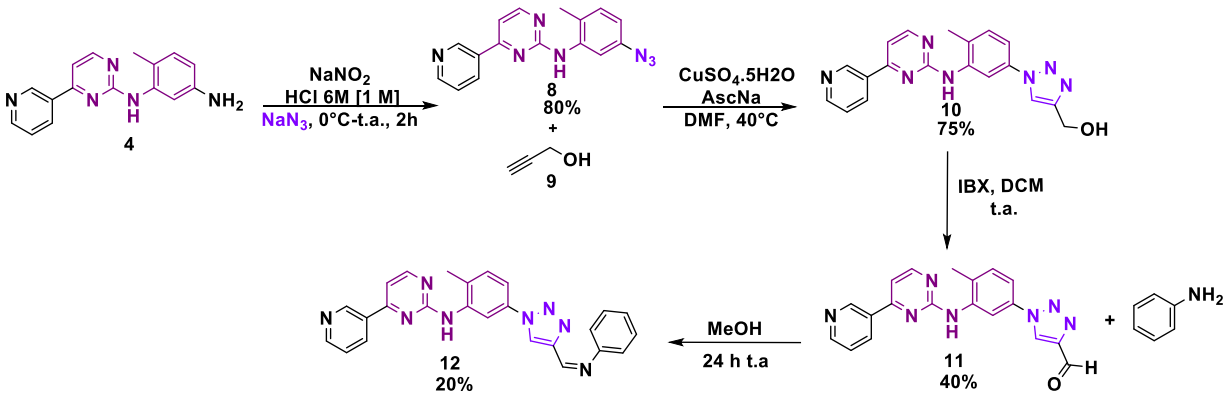
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se inició con la síntesis del formaldehído de la fenilaminopirimidina **7** a partir la amina primaria 2-fenilaminopirimidina (PAP) **4** en dos etapas de reacción. La primera etapa de reacción consistió en una reacción de Clauson-Kaas bajo las condiciones de reacción reportadas por el grupo de Dallemagne[3], obteniendo el pirrol-PAP **6** en un rendimiento del 30%. Como segunda etapa se realizaron varios experimentos de formilación bajo condiciones clásicas de VilsmeierHaack usando $POCl_3$ pero no se obtuvo ningún producto formilado (Esquema 1).



Esquema 1. Esquema general de síntesis para la obtención del aldehído pirrol-PAP **7**.

Por lo tanto, se modificó la estrategia de síntesis, obteniendo la imina triazol-PAP en cuatro etapas de reacción que se muestran en el esquema 2. La primera etapa de reacción consistió en una reacción de diazotización/adición de la amina primaria **4** para obtener la azida-PAP **8** en un rendimiento del 80%. La segunda etapa de reacción consistió en una reacción CuAAC bajo las condiciones reportadas por nuestro grupo de investigación[4] utilizando como componente alquino el alcohol propargílico obteniendo el triazol-PAP **10** en un rendimiento del 75%. En la tercera etapa de reacción se realizó la oxidación del alcohol primario al aldehído utilizando IBX como agente oxidante, obteniendo el aldehído triazol-PAP **11** en rendimiento del 40%. Como última etapa de reacción se llevó a cabo una reacción de condensación de Schiff obteniendo la imina triazol-PAP **12** en rendimiento del 20%.



Esquema 2. Síntesis de la imina triazol-PAP **12**.

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló de manera preliminar una estrategia de síntesis para acceder a una nueva generación de análogos de Imatinib sintetizados por nuestro grupo de investigación.[5] Esto se realizó en cuatro etapas de reacción utilizando como reacción clave la cicloadición alquino-azida catalizada con cobre.

Por otro lado, la molécula objetivo al ser novedosa permitirá estudiarla a través de estudios *in-silico* para evaluar su potencial biológico y así pueda ser candidata a estudios *in-vitro*.

4. REFERENCIAS

1. (a) Brown, N. Scaffold Hopping in Medicinal Chemistry. First Edition. Editorial Wiley-VCH. Germany, **2014**. (b) Dorwald, F. Z. Lead Optimization for Medicinal Chemist. First Based Drug Discovery II. Second Edition. Editorial Wiley-VCH. Germany, **2012**. (c) Fischer, J.; Ganellin, C. R. Analogue-Based Drug Discovery II. Second Edition. Editorial Wiley-VCH. Germany **2010**.
2. (a) Azevedo, L. D.; Bastos, M. M.; Vasconcelos, F. C.; Hoelz, L. V. B.; Junior, F. P. S.; Dantas, R. F.; de Almeida, A. C. M.; Oliveira, A. P. Gomes, L. C. Maia, R. C.; Boechat, N. *Med. Chem. Res.* **2017**, 1-9. (b) Musumeci, F.; Schenone, S.; Grossi, G.; Brullo, C.; Sanna, M. *Expert Opin. Ther. Patents* **2015**, *25*, 1411-1421.
3. Jourdan, J. P.; Since, M.; Kihel, L. E.; Lecoutey, C.; Corvaisier, S.; Legay, R.; de Oliveira Santos, J. S.; Cresteil, T.; Malzert-Fréon, A.; Rochais, C.; Dallemagne, P. *Eur. J. Med. Chem*. **2016**, *114,* 365-379.
4. (a) Niño-Pantoja, I.; Gallardo-Alfonzo, A.; Solis-Santos, M.; Ordoñez, M.; Contreras-Celedón, C.; Islas-Jácome, A.; Chacón-García, L.; Cortés-García, C. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200230. (b) C. M. Aguilar-Morales, J. G. Araujo-Huitrado, Y. López-Hernández, C. Contreras-Celedón, A. Islas-Jácome, A. J. Granados-López, C. R. Solorio-Alvarado, J. Adrián-López, L. Chacón-García, C. J. Cortés-García, *Molecules* **2021**, *26*, 6104–6118. (c) Aguilar-Morales, C.M.; de Loera, D.; Contreras-Celedón, C.; Cortés-García, C.J.; Chacón-García, L. *Synthetic Commun.* **2019**, *49*, 2086–2095.
5. (a) Díaz-Cervantes, E., Cortés-García, C.J., Chacón-García, Suárez-Castro, A. *In Silico Pharmacol.* **2020**, *8*, 1-19. (b) Suárez-Castro, A.; Cortes-García, C.J.; Gámez-Montaño, R.; Chacón García, L. *Proceedings* **2017**, *1*, 1-21. (c) Cortes-García, C.J., Islas-Jácome, A., Rentería-Gómez, A.; Gámez-Montaño, R. *Monatsh Chem*. **2016**, 147, 1277–1290.

Síntesis diástereoselectiva del *trans*-4-aminofosfopipecolato de dietilo

Luis Emilio Baltazar-Corrales[a], Brenda Joseline Alonso-Uribe[a], Jose Luis Maya-García[a], Mario Ordóñez[b], Rubén Oswaldo Argüello-Velasco[a].

[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.
ruben.arguellovel@uaem.edu.mx

Palabras clave: *Ác. 4-Hidroxipipecólico, Ác. 4-Aminopipecólico, α-Aminofosfonatos, Reducción diastereoselectiva, Reacción de Mitsunobu.*

1. INTRODUCCIÓN

El ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxipipecólico es un α-aminoácido cíclico no proteinogénico que constituye muchos compuestos con actividad biológica, además es utilizado para sintetizar análogos con actividad inhibidora de la proteasa del VIH-1[1] y de la serina proteasa NS3-4A del virus de la hepatitis C[2]. Por otra parte, el derivado *trans*-(2*R*,4*R*) es un componente de la damipipecolina, un modulador del receptor de serotonina[3], y el derivado *cis*-(2*S*,4*S*) tiene propiedades antidiabéticas y antioxidantes[4]. Por otro lado, el ácido 4-aminopipecolico, un derivado del ácido 4-hidroxipipecólico, es un antifibriótico y neurotóxico que actúa a nivel del SNC como inhibidor de la neuranimidasa 3 (NEU3)[5] (Figura 1).

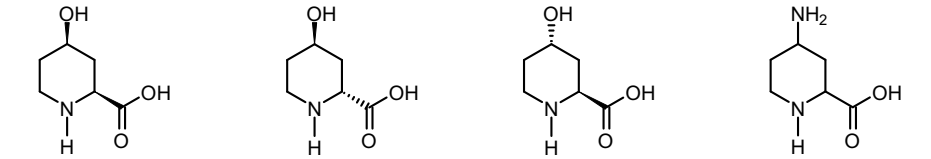


Figura 1. Derivados del ácido pipecólico reportados anteriormente.

Los ácidos α-aminofosfónicos son considerados los análogos más importantes de los α-aminoácidos y su importancia biológica 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[6]. Debido a la importancia química y biológica que presenta el ácido 4-hidroxipipecólico y sus derivados, es de gran interés llevar a cabo la síntesis de sus análogos fosfónicos, por esta razón, en este proyecto se realiza la síntesis diástereoselectiva del *N*-Cbz *cis*-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo como intermediario para la obtención final de una nueva molécula de interés: el *trans*-4-aminofosfopipecolato de dietilo, utilizando estrategias para favorecer la quimioselectividad y predecir su posible actividad biológica (Figura 2).

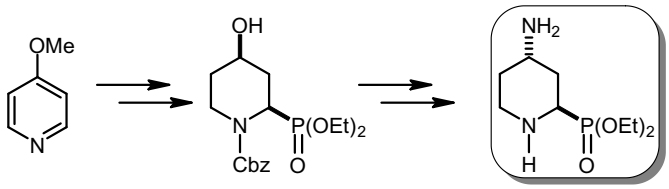
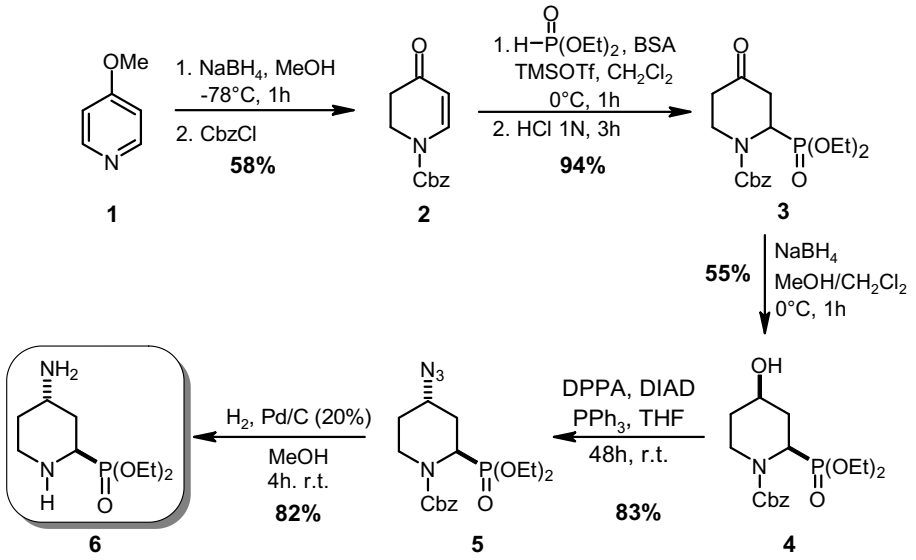


Figura 2. Propuesta de síntesis para la obtención del *trans*-4-aminofosfopipecolato de dietilo.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para llevar a cabo la síntesis de la molécula objetivo, inicialmente se hizo reaccionar la 4-metoxipiridina **1** con cloroformiato de bencilo (Cbz-Cl) y $NaBH_4$ en MeOH por 1h a –78 °C, obteniendo el producto **2** con un rendimiento del 58% como un aceite amarillo. Posteriormente, se continuo con la adición regioselectiva [1,4] utilizando fosfito de dietilo, *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) y triflato de trimetilsililo (TMSOTf) como catalizador, en CH_2Cl_2 a 0 °C durante 1h, obteniendo el α-aminofosfonato **3** con un rendimiento del 94% como un líquido incoloro.[7] Con el α-aminofosfonato **3** en mano, se llevó a cabo la reducción del grupo carbonilo empleando como agente reductor $NaBH_4$ en metanol a 0 °C por 1 h, proporcionando el producto **4** con un rendimiento del 55% como un aceite incoloro. Para garantizar la obtención de nuestra molécula objetivo, se realizó una reacción de Mitsunobu haciendo reaccionar el compuesto **4** con PPh_3, DIAD, DPPA y utilizando THF seco como disolvente, a temperatura ambiente durante 48h, obteniendo la azida orgánica **5** con un rendimiento del 83% como un aceite incoloro. Finalmente se realizó una hidrogenación catalítica utilizando metanol como disolvente, Pd/C (20% m/m), en una atmósfera de H_2, a temperatura ambiente durante 4h, generando el *trans*-4-aminofosfopipecolato de dietilo **6** con rendimiento del 82% como cristales en forma de agujas. Es importante mencionar que las reacciones se realizaron por triplicado para garantizar la reproducibilidad de la síntesis (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis del *cis*-4-hidroxifosfonato **5** y del *trans*-4-aminofosfonato **6**.

3. CONCLUSIONES

Se realizó la síntesis diastereoselectiva del *N*-Cbz *trans*-4-aminofosfopipecoato de dietilo **6** a partir del *N*-Cbz *cis*-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **4**, empleando como estrategia la reacción de Mitsunobu que favoreció la obtención del isómero *trans*.

4. REFERENCIAS

1. 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.
2. (a) 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.; Rahali, H.; Roques, V.; Rosinovsky, E.; Savin, S.; Seifer, M.; Standring, D.; Surleraux, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 5427–5436. (b) Machetti F.; Cordero, F. M.; Papini A. M.; Alcaro, M. C.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2928-2935.
3. Aiello, A.; Fattorusso, E.; Giordano, A.; Menna, M.; Müller, W. E.; Perović-Ottstadt, S.; Schröder, H. C.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5877–5887.
4. Singh, A. B.; Khaliq, T.; Chaturvedi, J. P.; Narender, T.; Srivastava, A. K. *Hum. Exp. Toxicol.* **2012**, *31,* 57–65.
5. (a) Gomer, R. H.; Meek, T.; Karhadkar, T.; Pilling, D. (**2022**). *U.S. Patent Application No. 17/430,287*. (b) Cox, P. A.; Banack, S.; Murch, S. (**2013**). *U.S. Patent Application No. 14/033,150.*
6. (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.
7. Argüello-Velasco, R. O.; Morales-Solís, J. C.; Muñoz-Vidales, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Romero-Estudillo, I.; Ordóñez, M. *Amino Acids* **2022**, *54*, 299-310.

Organocatálisis bifuncional aplicada a la síntesis de 2-quinolonas fusionadas a heterociclos de oxígeno de 5 y 6 miembros quirales

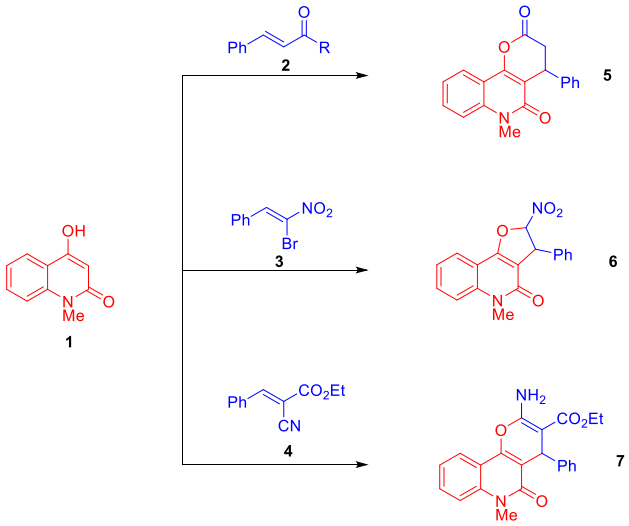
Contreras Hernández Carlos Miguel, Hernández Rodríguez Marcos

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: *Organocatálisis bifuncional, Adición de Michael, hidroxiquinolonas*

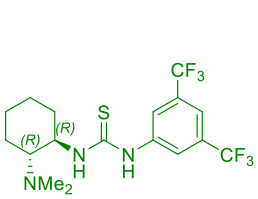
1.INTRODUCCIÓN

Los sistemas de piranoquinolonas son abundantes en la naturaleza y constituyen bloques de construcción en múltiples productos naturales presentes en el reino vegetal.[1] Poseen múltiples e importantes propiedades biológicas tales como antimalárica, antisépticas, antihipertensivas y antivirales. De igual manera, su uso en la química sintética es ampliamente reconocido y abordado para el desarrollo de diversos sistemas policíclicos.[2] Muchas síntesis de piranoquinolonas enantioméricamente enriquecidas se han descritos pero se basan primordialmente en el uso en estrategias de varios pasos que recurren a auxiliares quirales, incluyendo oxazolidinonas, sulfoximinas o sales de sulfonio.[3]

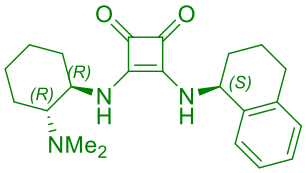


Esquema 1. Ruta general para la cascada Michael-ciclación

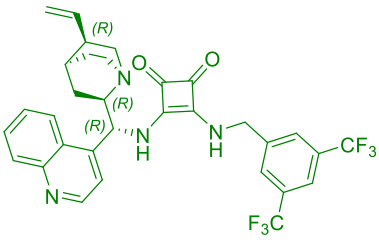
En este trabajo se realizó la síntesis de los compuestos **5, 6 y 7** a través de una secuencia Michael-ciclación descrita en el **Esquema 1** utilizando como nucleófilo la 4-hidroxiquinolona **1** frente a los electrófilos **2, 3 y 4.** De igual manera se hizo la síntesis asimétrica del producto **6** de la cascada utilizando los catalizadores bifuncionales mostrados enseguida, mientras que los productos **5** y **7** fueron obtenidos únicamente de manera racémica.



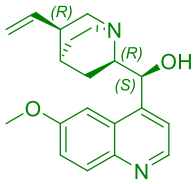
C1



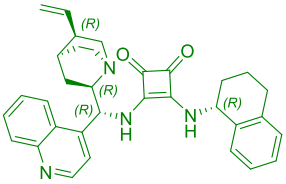
C2



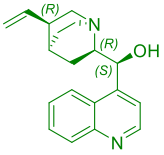
C3



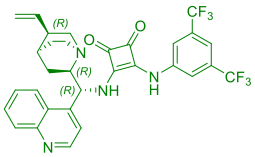
C4



C6



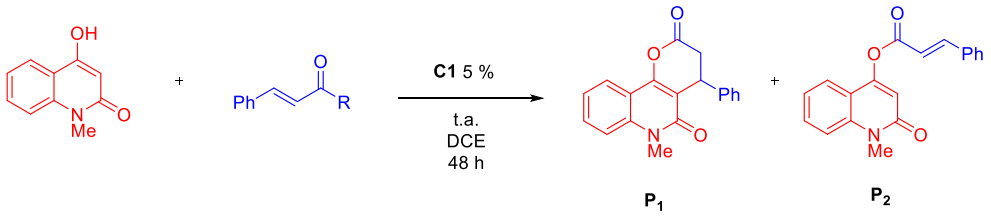
C5



C7

2.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

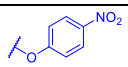
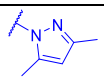
En primera instancia se evaluaron diferentes electrófilos para la síntesis del producto **5**. Sin embargo, como se observa en los datos de la tabla ninguno de ellos resultó fructífero para la obtención de dicho compuesto. Para este caso solo se utilizó **C1** racémico dado que nuestro propósito era la evaluación de la reacción.

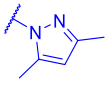


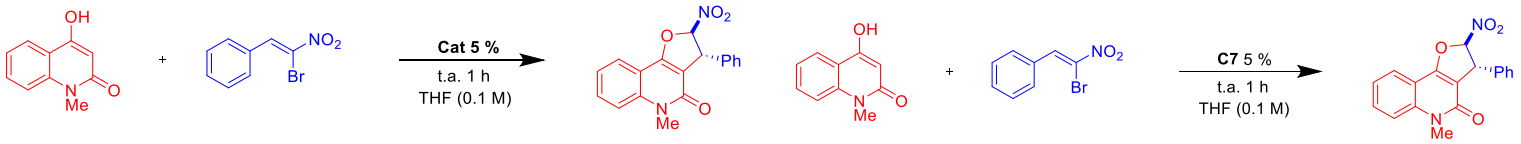
P1 P2

Esquema 2. Obtención racémica del producto **5** de la cascada

Tabla 1. Estudio del grupo saliente en la obtención del producto **5**

	Condiciones de reacción			
Grupo R	t.a.	70 °C	NaOAc, t.a.	Salmuera
	n.r	n.r.	n.r.	n.r.
	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
	P_1= 21 % P_2 = 44.8 %	P_1= 41 % P_2 = 59 %	Hubo reacción pero no se determinó el %	Hubo reacción pero no se determinó el %
	Hubo reacción pero no se determinó el %	Hubo reacción pero no se determinó el %	Hubo reacción pero no se determinó el %	Hubo reacción pero no se determinó el %

	Condiciones especiales			
Grupo R	t.a. $NaBPh_4$	t.a. Cu(OTf)-PhMe	t.a. **C2**	4 °C
	n.r	n.r.	-	-

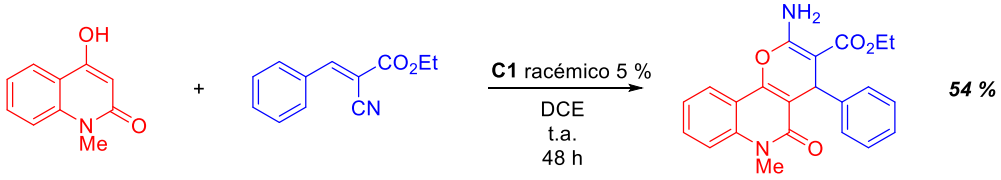


Catalizador	Base	Rendimiento %	*ee* %	r.d.
C1	K_2CO_3	74	6.7	97:3
C2	K_2CO_3	99	2.2	97:3
C3	K_2CO_3	82	3.8	98:2
C4	K_2CO_3	82	-6.4	96:4
C5	K_2CO_3	73	-1.2	98:2
C6	K_2CO_3	99	4.9	97:3
C7	K_2CO_3	88	16.9	97:3

Tabla 2. Estudio de catalizadores en la obtención del producto **6**

Base (2 eq)	Rendimiento %	ee %	r.d. %
AcONa	41	13.5	>98
Na_2HPO_4	41	6.8	>98
NaH_2PO_4	7	26.5	>98
Cs_2CO_3	98	6	>98
Na_2CO_3	73	7.0	>98
$NaHCO_3$	19	28.8	>98
NH_4HCO_3	15	23.4	>98
Na_3PO_4	100	1.8	>98
Li_2CO_3	22	13.6	>98

Tabla 3. Estudio de la base auxiliar en la obtención del producto **6**



Esquema 3. Obtención racémica del producto **7**

3.CONCLUSIONES

El producto **5** resulta difícil de obtener tanto por la poca reactividad de los electrófilos abordados y por el subproducto de acilación, y se observó que la geometría del grupo saliente juega un papel vital para la correcta activación del electrófilo.

Por otro lado, el producto **6** presenta una facilidad de obtención bastante prometedora; sin embargo, no fue posible obtener buenas selectividades ni alternando entre catalizadores ni cambiando las bases auxiliares.

El estándar racémico del producto **7** fue obtenido utilizando el organocatalizador de Takemoto racémico, su evaluación con los catalizadores quirales se encuentra en desarrollo.

4.REFERENCIAS

1. Sarma, R., Sarmah, M. M., Lekhok, K. C., & Prajapati, D. Synlett, 2010, 19, 2847-2852
2. Asghari, S., Ramezani, S., & Mohseni, M. Chinese Chemical Letters, 2014, 25(3), 431-434.
3. Rueping, M., Parra, A., Uria, U., Besselière, F., & Merino, E. Org. Letters, 2010, 12(24), 5680-568

Síntesis de compuestos 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos de origen esteroidal

Elvia Estrella Cabrera Castro, Penélope Merino Montiel, Mónica Martínez Montiel, José Luis Vega Báez, Sara Montiel Smith.

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Av. San Claudio s/n, Ciudad Universitaria, la Hacienda, 72592, Edificio FCQ108, Puebla. c
elvia.cabreracastro@viep.com.mx

Palabras clave: *Triazol, estrona, click chemistry, CuAAC.*

1. INTRODUCCIÓN

El estudio de heterociclos que contienen nitrógeno constituye uno de los enfoques más importantes de la química medicinal[1]. Los triazoles comprenden un grupo de compuestos heterocíclicos importantes debido a sus características estructurales, además de la versatilidad de interacciones en sistemas biológicos[2].

Principalmente el estudio de los triazoles y sus derivados se enfoca a procesos relacionados con infecciones, cáncer, convulsiones, inflamación, neurodegeneración y estrés oxidativo. Como productos en este campo de investigación, se pueden mencionar el desarrollo de moléculas con actividad antifúngica, por ejemplo, el fluconazol, itraconazol, voriconazol; que además cuentan con un mecanismo de acción bien estudiado[3].

Las estrategias de síntesis que se han desarrollado tienen enfoques distintos de acuerdo con el isómero específico que busca obtener. Esto obedece a diversos factores, entre los que destaca la estabilidad y los materiales de partida utilizados para la obtención del esqueleto 1,2,3-triazol o 1,2,4- triazol. En el caso de la obtención del isómero 1,2,3-triazol los principales métodos sintéticos incluyen el uso de azida de sodio, azida de trimetilsilil, alquil/aril azidas, hidrazona, sulfonamida, hidracina y compuestos diazo para proporcionar átomos de nitrógeno[4].

Se reconoce a la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen como el primer método de preparación de derivados 1,2,3-triazol[5]. Bajo condiciones térmicas la reacción entre una azida y un alquino terminal da como resultado la formación de la mezcla de compuestos sustituidos en posiciones 1,4 y 1,5. Sin embargo, actualmente se puede enlistar algunas otras metodologías destacadas: las cicloadiciones alquino-azida catalizadas por cobre (CuAAC), reacciones tricomponentes *metal-free*, cicloadición 1,3-dipolar empleando organocatalizadores, síntesis catalizadas por líquidos iónicos y asistencia por microondas[6].

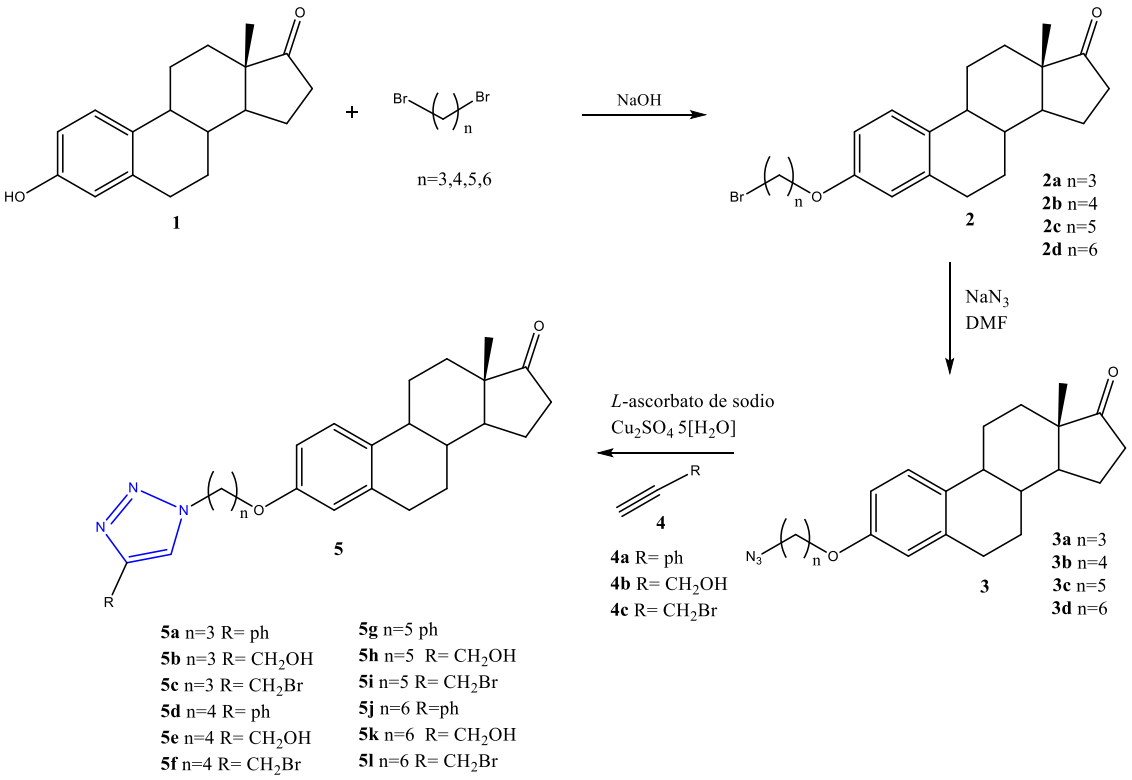
Las cicloadiciones alquino-azida catalizadas por cobre (CuAAC) constituye uno de los ejemplos más empleados de la *click chemistry*; aproximación sintética que consiste en un grupo de reacciones químicas que a través de enlaces carbono-heteroátomo permiten la obtención de diversos grupos funcionales. La reacción CuAAC permite la obtención de 1,2,3-triazoles en altos rendimientos con gran regioselectividad dirigida a la obtención de compuestos sustituidos en posiciones 1,4 en contraste con la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen donde se obtiene la mezcla de los compuestos 1,4 y 1,5 disustituidos[7].

Por otra parte, se reconoce a los esteroides como plataformas estructurales para la obtención de compuestos con actividad biológica, de manera que se plantea introducir diversos grupos funcionales que también sean reconocidos con actividad biológica para potenciar dichas propiedades[8]. Por ello, en el presente trabajo se plantea la obtención de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos derivados del esteroide estrona.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la obtención de compuestos 1,2,3-triazol sustituidos en posiciones 1,4 se plantea la siguiente ruta de síntesis (esquema 1). Partiendo de la estrona (**1**), se lleva a cabo su modificación estructural en la posición 3, a través de dos pasos. En una primera etapa, la estrona se hace reaccionar con alcanos dibromados para obtener compuestos derivados de la estrona *O*-alquilados que posteriormente se hacen reaccionar para obtener las azidas correspondientes (**3**). Una vez que fueron purificadas, se hicieron reaccionar con alquinos terminales (**4**) a través de una reacción CuAAC utilizando Cu_2SO_4•5[H_2O] como fuente de iones Cu (I) generados *in situ* a través de su reducción por efecto del *L*-ascorbato de sodio.

Esquema 1. Ruta sintética propuesta para la obtención de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos derivados de la estrona.



De manera que la ruta sintética llevada a cabo involucra una serie de reacciones que se llevan a cabo con la formación de un único producto, lo que facilita el proceso de purificación. Los compuestos obtenidos se caracterizaron a través de Resonancia Magnética Nuclear de una dimensión (^{1}H y ^{13}C) y dos dimensiones (HSQC y HMBC). Donde se lograron identificar las señales características de las transformaciones correspondientes. En el caso de los productos 1,2,3-triazoles se logró identificar la señal correspondiente al protón de la posición 5 del triazol en RMN-^{1}H aproximadamente en δ=8 ppm, *s*. Información que se corroboró a través de HSQC evaluando su interacción con su carbono correspondiente.

3. CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la síntesis de compuestos 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos derivados del esteroide estrona mediante una reacción tipo *click chemistry,* esto implica una reacción de cicloadición alquino-azida. Donde las azidas corresponden a derivados esteroidales obtenidos de modificaciones estructurales en la posición 3 de la estrona, resultado de transformaciones químicas en dos pasos. Dichos compuestos se hicieron reaccionar con tres alquinos terminales (alcohol propargílico, bromuro de propargilo y fenilacetileno) dando como resultado la formación de un ciclo de 5 miembros

correspondiente al 1,2,3-triazol disustituido en posiciones 1,4; destacando que no se observa la formación del isómero 1,5 disustituido. Esto da como resultado la obtención de 12 compuestos cuya estructura involucra la presencia de una región esteroidal (derivada de la estrona) y un anillo heterocíclico formado a través de una reacción CuAAC.

4. REFERENCIAS

1. Ahmad, S.; Alam, O.; Naim, M. N.; Shaquiquzzaman, M.; Alam, M. S.; Iqbal, M. *Eur. J. Med. Chem*, **2018**, 157, 527–561.
2. Aneja, B.; Azam, M.; Alam, S.; Perwez, A.; Maguire, R.; Yadava, U.; Kavanagh, K.; Daniliuc, C. G.; Rizvi, M.; Haq, Q. M. R.; Abid, M. *ACS omega*, **2018**, 3(6), 6912-6930.
3. Kumar, S.; Khokra, S. L.; Yadav, A. *Future J. Pharm. Sci*, **2021**, 7(1), 6912-6930.
4. Dai J.; Tian S.; Yang X.; Liu Z. *Front. Chem*, **2022**, 10, 89-148.
5. Huisgen, R.; Szeimies, G.; Möbius, L. *Chem. Ber*., **1967**, 100, 2494–2507.
6. Thanh, N. T. K.; Hai, D. S.; Bich, V. T. N.; Hien, P. X.; Duyen, N. T. H.; Mai, N. T.; Dung, T. T. T.; Toan, V. D.; Van, H. T.; Dang, L. S.; Toan, D. N.; Van, T. T. T. *Eur. J. Med*, **2019**, 167, 454–471.
7. Vala, D. P.; Vala, R. M.; Patel, H. M. *ACS Omega*, **2022**, 7(42), 36945–36987.
8. Martinez-Mayorga, K.; Madariaga-Mazon, A.; Medina-Franco, J. L.; Maggiora, G. *Expert Opin. Drug Discov***, 2020**, 15(3), 293-306.

Síntesis de resinas quelantes funcionalizadas con ácidos carbamoilcarboxílicos para la remoción de contaminantes metálicos en sistemas acuosos

José García-Elías,[a] Adrián Ochoa-Terán,*[a] Arturo Zizumbo-López,[a] Sergio Pérez-Sicairos,[a] Eduardo Alberto López-Maldonado,[b] Marisela Martínez-Quiroz[c]

[a] Centro de Graduados e Investigación en Química, Tecnológico Nacional de México/IT Tijuana, Tijuana, B.C, México, *ochoa@tectijuana.mx.
[b] Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California, Tijuana, B.C., México.
[c] Escuela de Ingeniería, CETYS Universidad, Tijuana, B.C., México.

Palabras clave: *Fase sólida, resinas quelantes, ácidos carbamoilcarboxílicos*

1. INTRODUCCIÓN

Debido a la naturaleza humana consumista, la cantidad de industrias a nivel mundial aumentó exponencialmente, lo que generó que el crecimiento industrial provocara un aumento en la contaminación de agua, ya que ésta es ampliamente utilizada en los procesos de manufactura, aumentando la concentración de los contaminantes presentes en los cuerpos de agua. Un contaminante es toda sustancia química de origen natural o antropogénico que se acumula como resultado de una actividad humana.

Ciertas actividades industriales como la minería, galvanoplastia, fresado y gravado, electrodeposiciones, procesamiento de madera, entre otras liberan especies contaminantes conocidas como metales pesados, estos son metales y metaloides con densidades relativamente altas (superiores a los 5.0 g cm^3), con masas atómicas o números atómicos grandes, que se acumulan o bioacumulan generando peligros medioambientales y a la salud humana debido a su naturaleza tóxica y a su nula biodegradabilidad. Los “metales pesados” más comúnmente reconocidos dentro de la definición incluyen al arsénico (As), el cadmio (Cd), el cromo (Cr), el cobalto (Co), el cobre (Cu), el hierro (Fe), el plomo (Pb), manganeso (Mn), mercurio (Hg), níquel (Ni), plata (Ag) y zinc (Zn). Es por ello que en los últimos años ha estado evolucionando el tratamiento de metales pesados, incluyendo la modificación de métodos tradicionales o en el desarrollo de otros métodos innovadores. Los métodos comúnmente aplicados incluyen adsorción, precipitación, filtración por membrana, intercambio iónico, flotación, coagulación-floculación, entre otros. Sin embargo, una de las técnicas predilectas es la adsorción debido a que es un procedimiento simple, de aplicación sencilla y costo bajo.[1]

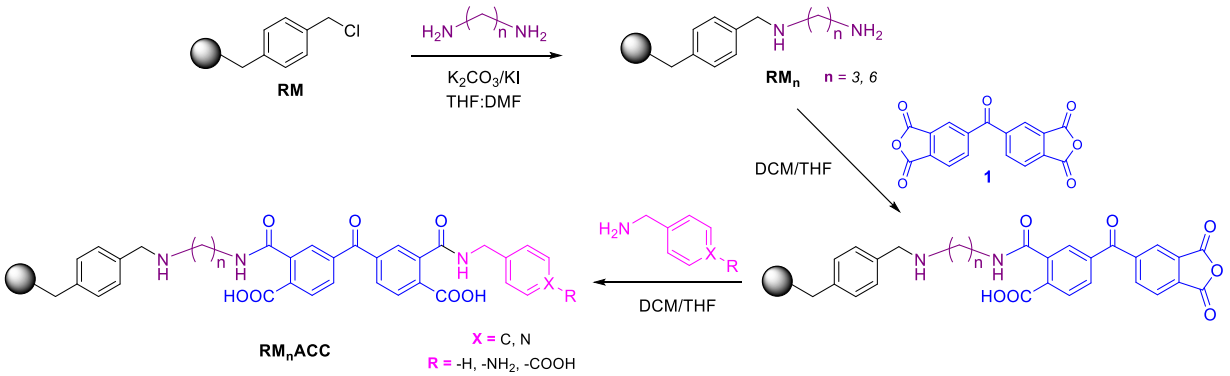
Dentro de los materiales adsorbentes se encuentran soportes de naturaleza química diferente. En este trabajo nos enfocamos a los soportes orgánicos, donde se encuentran las resinas poliméricas, que generalmente tienen forma de perlas de tamaño variable como la resina de Merrifield. Las ventajas de este tipo de soportes son su toxicidad nula y su insolubilidad en la mayoría de los disolventes, lo que permite llevar reacciones en una interfase heterogénea, además de la eliminación de reactivos y subproductos mediante lavados, así como una recuperación sencilla del soporte sólido funcionalizado para su reutilización.

Actualmente, la resina Merrifield ha sido utilizada como matriz polimérica y modificada con una gran cantidad de compuestos en la síntesis de fase sólida para aplicaciones diversas.[2,3] En esta investigación se realizó su funcionalización con alquildiaminas de longitud de cadena variable para incorporar ácidos carbamilcarboxílicos diferentes para generar una serie de resinas quelantes,[4] que han sido evaluadas en la remoción de cationes metálicos presentes en sistemas acuosos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la preparación de las resinas quelantes con los ácidos carbamoilcarboxílicos diferentes (esquema 1), se procedió con el acoplamiento de la resina de Merrifield (**RM**) de 1% de entrecruzamiento, 200-400

mallas y una carga de Cl^- de 4.0 mmol con las alquildiaminas en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3), yoduro de potasio (KI) y una mezcla de tetrahidrofurano (THF) y *N,N*-dimetilformamida (DMF) como disolventes, dejando la reacción en agitación orbital por 6 h, obteniendo las resinas funcionalizadas con alquildiaminas de cadena de interconexión de tres y de seis carbonos (**RM$_n$**) las cuales fueron lavadas para su purificación con agua (H_2O), metanol (MeOH), THF, diclorometano (DCM) y éter dietílico (Et_2O). Las **RM$_n$** fueron colocadas en una estufa a 60 °C para su posterior uso y caracterización. En la incorporación de los ácidos carbamoilcarboxílicos se utilizaron las **RM$_n$** sintetizadas y se colocaron en un matraz bola junto con el anhídrido 4,4´-carbonildiftálico (**1**), el sistema de reacción fue colocado bajo atmósfera de argón, se le adicionó DCM seco y se dejó en agitación hasta la disolución total de **1**. Posteriormente, las diferentes aminas bencílicas sustituidas (**2**) disueltas en THF seco fueron adicionadas a la mezcla de la reacción para continuar la agitación por 6 h. Finalmente, las resinas quelantes obtenidas **RM$_n$ACC**, fueron lavadas con H_2O, MeOH, THF, DCM y Et_2O, terminados los lavados, las resinas funcionalizadas fueron colocados en una estufa a 60 °C por 12 h para su posterior uso y caracterización.



Esquema 1. Síntesis de los ácidos carbamoilcarboxílicos diferentes soportados en la resina de Merrifield.

La caracterización de las resinas aminoalquiladas **RM$_n$** y funcionalizadas con los ácidos carbamoilcarboxílicos diferentes, se realizó por espectroscopia infrarroja (FTIR), que muestra cambios en las señales de absorción CH_2-Cl de la **RM** observados en 1269 cm^{-1} por el aleteo del grupo metileno y 672 cm^{-1}, estas señales desaparecen debido a la funcionalización con la alquildiamina por la sustitución del grupo cloro por el grupo amino en la formación del enlace nuevo C-NH- en las resinas aminoalquiladas **RM$_n$**. Cuando se realizó la incorporación de las moléculas quelantes para la formación de las **RM$_n$ACC** se observó la presencia de bandas en 3400 cm^{-1} correspondiente al enlace N-H del grupo amida, entre 1700-1650 cm^{-1} por el enlace C=O de los carbonos carbonílicos diferentes del ácido carbamoilcarboxílico formado y soportado sobre la resina aminoalquilada (Figura 1a).

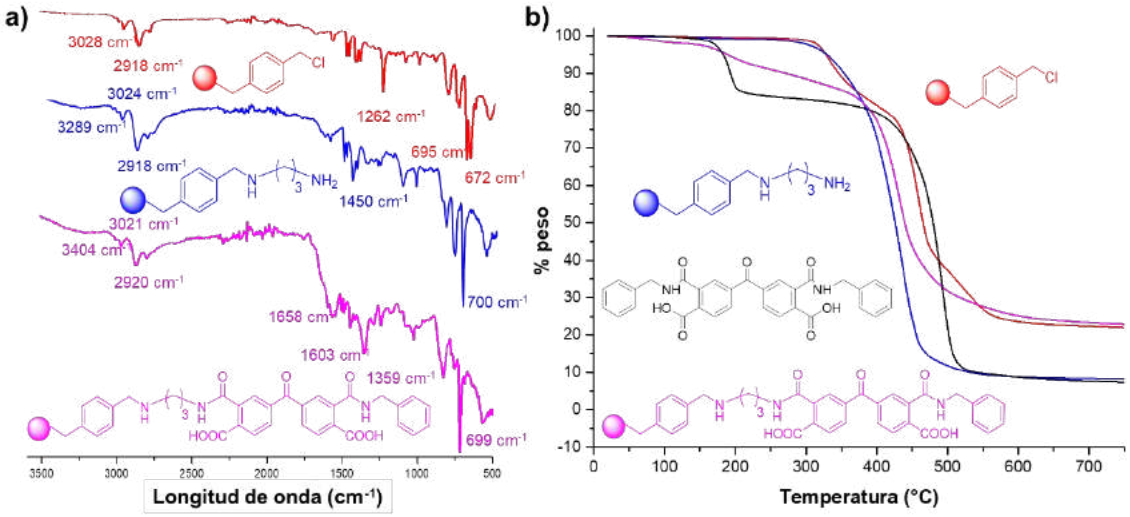


Figura1. a) Espectros de FTIR para la serie tres, **b)** Termogramas de la serie tres.

Por otro lado, el análisis termogravimétrico (TGA) realizado con una rampa de calentamiento de 20°C/min en N_2 para **RM** muestra en el patrón de degradación térmica tres pérdidas de masa, la primera con a 331 °C con un 16.5% de pérdida atribuida a la pirólisis del grupo clorometileno, que debido a su masa, corresponde al 14.18% considerando 4.0 mmol reportado por el fabricante, una segunda pérdida de masa en 459 °C con un 43.4% y un tercer evento de pérdida del 23.2% en 526 °C. Cuando se realizó la funcionalización con la alquildiamina **RM_n**, el patrón de degradación térmica cambio ya que no se observó el primer evento de degradación térmica a 331 °C y en su lugar se observó en 328 °C un primer evento de 8.9% de pérdida de masa. En la funcionalización con **RM_nACC**, se realizó para la comparación, el termograma del ácido carbamoilcarboxílico libre mono- y bis-sustituido que presentaron un evento de degradación térmica bien definida en 187.6 y 193 °C con 13.5 y 16.1%, respectivamente debido a la pirólisis de uno y de dos grupos de ácido carboxílico contenidos en la estructura, observándose la similitud con el primer evento de degradación del **RM_nACC,** lo que confirmó la incorporación del ácido en la resina aminoalquilada (Figura 1b).

En los experimentos en la remoción de cationes metálicos de las resinas diferentes se utilizó un ensayo de jarras modificado utilizando 10 mL de solución de Pb^{2+} [28 ppm] y 50 mg de las **RM_n** mientras que las **RM_nACC** se utilizó un gradiente de 10, 20, 30, 40 y 50 mg con 10 mL de solución, mientras que para las pruebas con la mezcla de cationes Pb^{2+}, Cd^{2+}, Cu^{2+}, Ni^{2+}, las concentraciones fueron de 33.5, 21.5, 27.5 y 23.7 ppm respectivamente, utilizando las mismas cantidades de las **RMn** y **RMnACC**. Las concentraciones iniciales y finales fueron determinadas en un espectrofotómetro de emisión (ICP-OES). Los resultados obtenidos con **RM_3** fueron de 99% de remoción de Pb^{2+} y 97% con **RM_6,** mientras que la resina funcionalizada con el ácido carbamoilcarboxílico presentó un 97% de remoción de Pb^{2+}con una dosis óptima de 10 mg de **RM_3ACC** y 93% de remoción con una dosis óptima de 10 mg de **RM_6ACC**. Por otro lado, con la mezcla de cationes, la **RM_3** presentó una remoción de 6% Ni^{2+}, 98% Pb^{2+}, 6% Cd^{2+}, 98% Cu^{2+} en una dosis de 50 mg y con **RM_6** de 4% Ni^{2+}, 95% Pb^{2+}, 5% Cd^{2+}, 92% Cu^{2+} con una dosis de 50 mg de resina, mientras que **RM_3ACC** presentó una dosis óptima de 20 mg y remociones de 85% para Pb^{2+}, 17% para Cd^{2+} y 9% para Ni^{2+}. La resina **RM_6ACC** presentó una dosis óptima de 30 mg y remociones del 90% para Pb^{2+} y de 15% para Cu^{2+} en estos experimentos. Por último, las imágenes SEM y análisis por XPS dan evidencia inequívoca de la carga de material metálico en la superficie de resina y la preservación la forma a lo largo de la síntesis y después del proceso de eliminación de los cationes metálicos del agua.

3. CONCLUSIONES

La funcionalización de **RM** con alquildiaminas fue eficiente con rendimientos de recuperación del 96% para **RM_3** y 89% en **RM_6**. Lo anterior, permitió la incorporación del ácido carbamoilcarboxílico de manera exitosa con rendimientos aceptables del 69 y 75% para **RM_3ACC** y **RM_6ACC,** respectivamente. Con los resultados de remoción de los cationes, la remoción de Pb^{2+} no es afectada por la longitud espaciadora, sin embargo, si influye en la capacidad de adsorción y la selectividad de las especies ya que con cadenas cortas presentan adsorción hacia Pb^{2+}, Cd^{2+} y Ni^{2+}, mientras que las cadenas más grandes inducen la adsorción de Pb^{2+} y Cu^{2+}.

4. REFERENCIAS

1. Fei, Y.; Hang, Y. *J. Mater. Chem. A*, **2022**, *10*, 1047-1085.
2. Castro-Riquelme, C.; López-Maldonado, E.; Ochoa-Terán, A.; Alcántar-Zavala, E.; Trujillo-Navarrete, B.; Pérez-Sicairos, S.; Miranda-Soto, V.; Zizumbo-López, A. *Chem Eng J.* **2023**, *456*, 141034.
3. Zou, B.; Zhang, S.; Sun, P.; Ye, Z.; Zhao, Q.; Zhang, W.; Zhou, L. *Colloids and Interface Science Communications*. **2021**, *40*, 10349.
4. Ravindar, V.; Swamv, S. J.; Srihari, S.; Lingaiah, P. *Polyhedron*. **1985**, *8*, 1511–1518.

Efecto de nanofertilizantes y biofertilizantes en plántulas de frijol: un enfoque metabolómico basado en RMN de ^{1}H

Elsy Rubisela López-Vargas[a]; Gregorio Cadenas-Pliego[b]; Marissa Pérez Álvarez[b]; Alma Delia Hernández-Fuentes[a]; Elvia Becerra-Martínez[c]

[a]Instituto de Ciencias Agropecuarias, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Tulancingo, Hidalgo 43600, México.

[b]Centro de Investigación en Química Aplicada, Química Macromolecular y Nanomateriales, Saltillo 25294, Coahuila, México.

[c]Centro de Nanociencias y Micro y Nanotecnologías, Instituto Politécnico Nacional, Av. Luis Enrique Erro S/N, Unidad Profesional Adolfo López Mateos, Zacanteco, Delegación Gustavo A. Madero, Ciudad de México 07738, México.

almah@uaeh.edu.mx; elmartinezb@ipn.mx

Palabras clave: *Nanofertilizantes, biofertilizantes, frijol, metabolómica, resonancia magnética nuclear.*

1. INTRODUCCIÓN

Los nanofertilizantes (NF) brindan la oportunidad de suministrar cantidades adecuadas de nutrientes y proporcionan una mayor utilización de nutrientes comparado con los fertilizantes tradicionales debido a sus propiedades únicas[1]. Por otro lado, los biofertilizantes (BF), también son una alternativa para mejorar la nutrición de las plantas y la salud del suelo para un rendimiento óptimo de los cultivos y una producción sostenible[2]. El cobre (Cu) es un micronutriente esencial para el crecimiento y el metabolismo de las plantas[3]. En este contexto, el objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de las NPs de Cu como nanofertilizantes (NFs): Cu-Algodón (CuA) y Cu-Quitosán (CuQ) y 2 biofertilizantes (BFs): extracto de nopal (N) y lumbrihumus comercial Biojal® (L), y la combinación de NFs + BFs con un total de 8 tratamientos y un testigo (agua) en plántulas de frijol negro. El cultivo fue desarrollado mediante siembra directa en condiciones de campo y de temporal. El diseño experimental consistió en bloques completos al azar con 12 unidades experimentales donde cada planta fue una unidad experimental. Los tratamientos consistieron en aplicar 50 mg L^{-1} de CuA, CuQ y N y 100 ml L^{-1} para L. Se realizaron 2 aplicaciones durante el cultivo, a los 40 y 55 dias después del trasplante (dds). A los 70 dds se evaluó el efecto de los NFs y BFs en el perfil metabolómico en hojas.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para el perfil metabolómico de las hojas se identificaron y cuantificaron 43 metabolitos, entre ellos, 7 azúcares, 17 aminoácidos, 12 ácidos orgánicos, alcoholes (metanol), 4 nucleósidos y 3 metabolitos misceláneos. Con los datos de concentración relativa se realizó un análisis estadístico multivariado para observar las diferencias entre los tratamientos. El modelo PCA aplicado no mostró separación entre los tratamientos, mientras que OPLS-DA mostró que N+CuA, L y CuQ son separados del resto de tratamientos. Las plántulas tratadas con N+CuA y L mostraron la mayor concentración de metabolitos (aminoácidos, ácidos orgánicos y azúcares). El mapa de calor nos permitió observar el perfil promedio de cada tratamiento para comparar las diferencias en los niveles de concentración relativa de los metabolitos en las hojas de frijol (Figura. 1). Las plántulas tratadas con N+CuA mostraron la mayor concentración de metabolitos seguidas por los tratamientos L y CuQ, lo cual coincide con la separación de los tratamientos observada en modelo OPLS-DA. Los tratamientos N+CuA y L mostraron

alta abundancia de aminoácidos, ácidos orgánicos y azúcares. En contraste, la combinación de los biofertilizantes (N y L) con CuQ mostraron las concentraciones más bajas de metabolitos al igual que control absoluto (T).

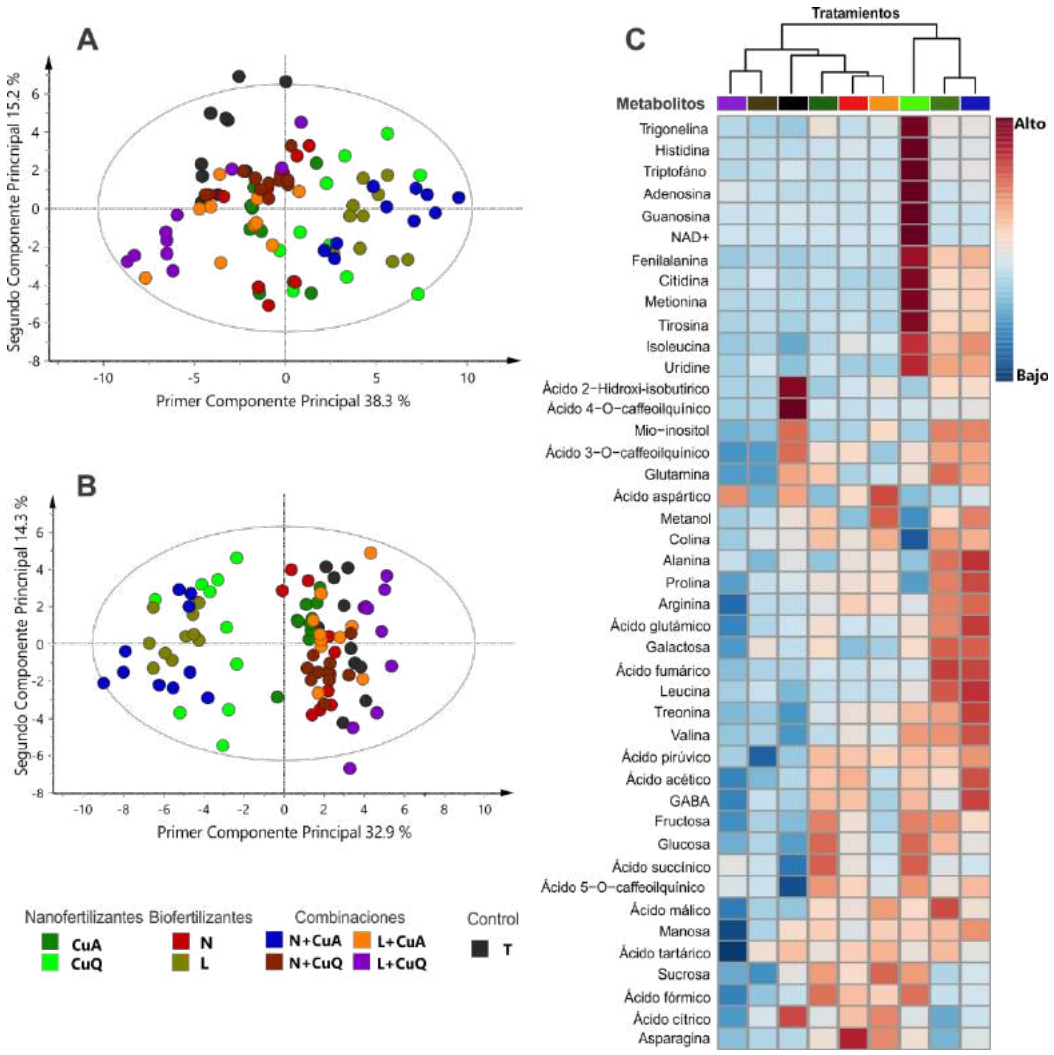


Figura. 1. Diagrama de dispersión de puntuación del modelo PCA de hojas de frijol negro (*Phaseolus vulgaris* L.) con un valor atípico (A); diagramas de dispersión del modelo OPLS-DA sin valores atípicos (B); Mapa de calor de los metabolitos encontrados según la abundancia relativa (C).

Estos resultados coinciden con lo reportado por Hernández-Guerrero *et al*. (2021)[4], quienes realizaron un estudio del perfil metabólico de semillas y hojas de 5 cultivares de frijol. Los cambios en los perfiles metabólicos de las plantas son una respuesta a un estímulo externo y/o un factor estresante[5]. En esta investigación, se observaron incrementos en los ácidos orgánicos, especialmente en los ácidos pirúvico, acético, fumárico y succínico con la adición de N+CuA y CuQ; estos ácidos son de gran importancia en las plantas ya que participan en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos o ciclo de Krebs, cuyo resultado es la producción de energía disponible para las células[6].

3. CONCLUSIONES

La adición de los NF y BF incrementan la concentración de metabolitos en las hojas de frijol, los cuales son de gran importancia para mejorar el desarrollo y la calidad del cultivo, y sobretodo remplazar o minimizar el impacto de los fertilizantes convencionales. Además, el estudio de los metabolitos en las plantas es fundamental para comprender su biología y aprovechar su potencial en aplicaciones agrícolas.

4. REFERENCIAS

1. Gade A, Ingle P, Nimbalkar U, Rai M, Raut R, Vedpathak M, et al. Nanofertilizers: The Next Generation of Agrochemicals for Long-Term Impact on Sustainability in Farming Systems. Agrochemicals [Internet]. 2023 Jun 5;2(2):257–78. Available from: https://www.mdpi.com/2813-3145/2/2/17
2. Atieno M, Herrmann L, Nguyen HT, Phan HT, Nguyen NK, Srean P, et al. Assessment of biofertilizer use for sustainable agriculture in the Great Mekong Region. Vol. 275, Journal of Environmental Management. Academic Press; 2020. p. 111300.
3. Saquee FS, Diakite S, Kavhiza NJ, Pakina E, Zargar M. The Efficacy of Micronutrient Fertilizers on the Yield Formulation and Quality of Wheat Grains. Vol. 13, Agronomy. 2023.
4. Hernández-Guerrero CJ, Villa-Ruano N, Zepeda-Vallejo LG, Hernández-Fuentes AD, Ramirez-Estrada K, Zamudio-Lucero S, et al. Bean cultivars (Phaseolus vulgaris L.) under the spotlight of NMR metabolomics. Food Res Int. 2021;150(October).
5. Abdel-Aziz HMM, Benavides-Mendoza A, Rizwan M, Seleiman MF. Nanofertilizers and abiotic stress tolerance in plants. Front Plant Sci. 2023;14(April):1–3.
6. Caicedo Ruiz JD, Diaztagle Fernández JJ, Alvarado Sánchez JI, Latorre Alfonso SI, Ocampo Posada M, Cruz Martínez LE. Intermediarios del ciclo de Krebs en sepsis: una revisión sistemática. Acta Colomb Cuid Intensivo [Internet]. 2021;21(1):42–50.

Síntesis de derivados esteroidales de interés biológico a partir de estrona

Diana Clara Martínez López, Mónica Martínez Montiel, José Luis Vega Baez, Penélope Merino Montiel, Sara Montiel Smith.

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Av. San Claudio Edif. FCQ108, Ciudad Universitaria. Laboratorio de Síntesis y modificación de produtos naturales, Puebla, Puebla
diana.claramartinez@viep.com.mx

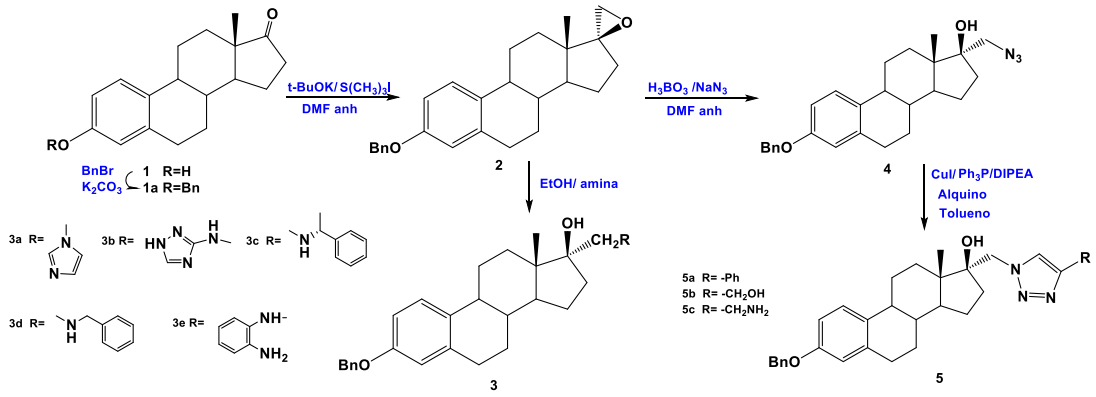
Palabras clave: *Esteroides, estrona, aminoalcohol, cáncer,*

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos, como los compuestos orgánicos más importantes, están frecuentemente presentes en moléculas de interés para la química medicinal. Entre ellos, los heterociclos que contienen un átomo de nitrógeno son de gran importancia para las ciencias de la vida, debido a la abundancia en la naturaleza[1]. Varios esteroides con restos heterocíclicos (por ejemplo, imidazol, pirazol, isoxazol, tiazol y oxazol) en C-17 muestran propiedades biológicas interesantes[2]. Además, los triazoles han servido como intermediarios vitales en varias aplicaciones industriales, tales como aditivos inhibidores de corrosión, agroquímicos, polímeros, supramoléculas, dendrímeros, fotoestabilizadores, cristales líquidos[3]. A lo largo de los años, se han diseñado y desarrollado una variedad de conjugados de triazol con chalconas, cumarinas, heterociclos de imidazol, productos naturales, azúcares y complejos de triazol-metal. estudiados como agentes anticancerígenos[4]. Además, se ha demostrado que la combinación de un grupo un hidrofóbico sustituyente en C17 dentro de la misma molécula esteroidal resultó en una mejora significativa de la inhibición de la sulfatasa de esteroides en comparación con la de los compuestos que utilizan sólo un sustituyente[5]. La modificación de los compuestos esteroideos mediante el reemplazo, la inserción de uno o más átomos de carbono o la incorporación de un heterociclo puede alterar sus propiedades químicas y biológicas, desempeñando un papel crítico en la construcción de nuevos activos para productos farmacéuticos[6]. El descubrimiento de metodologías suaves y eficientes para la síntesis de esqueletos heterocíclicos representa una interesante y una amplia área de síntesis orgánica, de esa manera los sistemas espiro cíclicos tienen una importancia considerable debido a su presencia en varios productos naturales así como en compuestos farmacológicamente activos y que podrían ser utilizados para el descubrimiento de fármacos[7].

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este trabajo se presenta la preparación de diferentes derivados de la estrona con modificación en el carbono 17 obteniendo sustituyentes de tipo triazol, heterociclos y derivados nitrogenados unidos al esteroide a partir de las etapas mostradas en el Esquema 1. A partir de la estrona (**1**), aplicando metodologías optimizadas por nuestro grupo de investigación[8], se obtuvo un derivado oxirano en C-17 de manera estereoselectiva, posteriormente a través de la apertura del epóxido **2** se ha obtenido unir anillos de tipo triazol e imidazol, así como sustituyentes nitrogenados. Se ha diseñado la formación de derivados aminoalcoholes con sustituyentes de tipo hidrófobo ya que, de acuerdo con la literatura, los sustituyentes de este tipo presentan buen potencial en su actividad antiproliferativa, así se ensayaron las metodologías óptimas para llevar a cabo la transformación de **2** (Esquema 1) con diferentes aminas dando como resultado los compuestos **3a-e**.



Esquema 1. Obtención de derivados de la estrona unidos a un fragmento nitrogenado

Adicionalmente, se llevó a cabo la transformación del oxirano **2,** para la formación de la azida **4** con buenos rendimientos. A partir de la azida **4**, se ensayó la formación de derivados triazoles **5**, utilizando tres diferentes alquinos, con rendimiento moderado.

3. CONCLUSIONES

- Se presenta la obtención de 7 nuevos compuestos esteroidales con grupos heterocíclicos, así como de grupos hidrófobos que han demostrado presentar potencial actividad biológica.
- El rendimiento depende de los sustituyentes que se unen al esqueleto esteroidal. El cual va de bueno a moderado observándose que se favorece en aquellos sustituyentes de tipo hidrófobo.

4. REFERENCIAS

1. Majid, M.; Heravi, I.; Vahideh, Z. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 44247-44311
2. Marija N. S.; Andrea R. G.; Janos J. C.; Evgenija A. D.; Olivera k.; Vesna K.; Gordana B.; Katarina M.; Penov G.. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4107–4109.
3. Harriet S,; Bernhard, S,; Thomas, L, Roger, S, *Chem. Eur. J.* **2008,** *14*, 6173 – 6183
4. Ahmed, Kamal,; Prabhakar,S,; Janaki, R,; Venkat, R,; Ratna, R,; Mallareddy, A,; Nagula, S,; Lakshmi, N,; Pushpavalli,; Manika, P,; Eur. *J. Med. Chem*. **2011**, *46*, 3820-3831
5. Liviu, C,; Roch, P,; Van, L,; Fernand, Labrie,; Donald, P, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2280-2286
6. Marija N. S.; Andrea R. G.; Janos J. C.; Evgenija A. D.; Olivera k.; Vesna K.; Gordana B.; Katarina M.; Penov G., *Tetrahedron Lett.* **2009,** 50, 4107–4109.
7. 7. Marija N. S.; Andrea R. G.; Janos J. C.; Evgenija A. D.; Olivera k.; Vesna K.; Gordana B.; Katarina M.; Penov G., Tetrahedron Lett. 2009, 50, 4107–4109.
8. a) Romero-Hernández, L. L.; Merino-Montiel, P.; Meza-Reyes, S.; Vega-Baez, J. L.; López, Ó.; Padrón, J. M.; Montiel-Smith, S. Eur. J. Med. Chem. 2018, 143, 21-32. b) Cobos-Ontiveros, L. A.;. Romero-Hernández, L.L.; Mastranzo-Sánchez, E.B.; Colín-Lozano, B. Puerta, A.;. Padrón, J. M.; Merino-Montiel, P.; Vega Baez, J. L.; Montiel-Smith, S. *Steroids* **2023**, 192,109173.

Síntesis de Fluoronitrochalconas

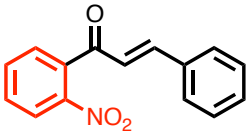
Alam Yair Hidalgo de los Santos[a], Carlos Ernesto Lobato García[b], **Nancy Romero Ceronio[b]**, Abraham Gómez Rivera[b], Miguel Ángel Vilchis Reyes[b], Oswaldo Ignacio Hernández Abreu[b] y Roberto Martínez Hernández[b]

[a] Instituto Tecnológico Superior de Comalcalco. Carretera vecinal, Paraiso - Comalcalco KM 2, RA Occidente 3ra sección, C.P. 86650 Comalcalco, Tabasco, México.
[b]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: *Chalconas, química verde y ultrasonido*

1. INTRODUCCIÓN

El grupo nitro (NO_2) se encuentra presente en algunos fármacos y la química médica lo considera un grupo funcional muy versátil y único.[1-2] Por otro lado, se sabe que las chalconas son estructuras interesantes desde el punto de vista sintético y farmacológico, así nuestro grupo de investigación ha desarrollado una serie de estudios relacionados con la síntesis y evaluación de nitrochalconas.[3-6] Gómez y colaboradores reportó la síntesis de la serie de los tres isómeros, anillo A, de la nitrochalconas a la par con la evaluación de la actividad antiinflamatoria de las mismas. Se encontró que el compuesto 2-nitrochalcona [**1**], demostró tener un porcentaje de inhibición cercano al 60% en la evaluación de la actividad antiinflamatoria mediante el modelo de edema plantar inducido por carragenina e indometacina como fármaco de referencia (Figura 1).

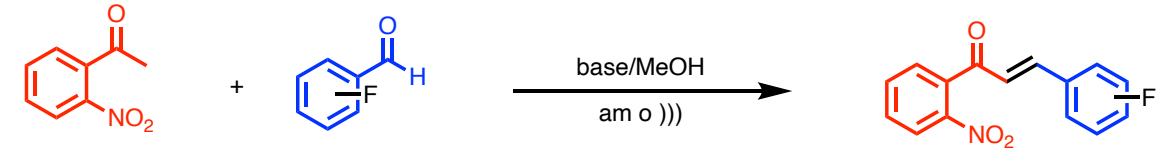


[1]

Modelo de edema plantar
Inducido por carragenina
58.2 ± 3.2 %[3]

Figura 1. 2-nitrochalcona[3]

Con estos resultados, surge el interés de obtener análogos estructurales a [**1**] pero modificando el anillo B de las chalconas. En este trabajo se presenta la síntesis de una serie de fluoronitrochalconas [**2a-c**] mediante la condensación de Knoevenagel en medio básico. Se exploraron dos condiciones de reacción una con activación convencional (agitación mecánica, am) y otro empleando una fuente de activación no convencional, ultrasonido))) (Figura 2).



2-nitroacetofenona fluorobenzaldehído **[2a-c]**

Figura 2. Síntesis de 2-nitrofluorochalconas

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la síntesis de la serie de fluoronitrochalconas [**2a-c**] se buscaron condiciones de reacción acorde a lo establecido por la química verde. Se propuso una metodología con energía de activación no convencional como lo es el ultrasonido, el cual cumple con el principio 7 de la Green Chemistry, y se comparó con los resultados obtenido por la técnica tradicional reportada previamente.[3-6] Los resultados se muestran en la Tabla 1. Las estructuras propuestas de los compuestos obtenidos fueron confirmadas mediante espectroscopia de RMN ^{1}H y ^{13}C, y se determinaron los puntos de fusión correspondientes.

Para las condiciones de síntesis en ultrasonido se utilizó la metodología de Wei y colaboradores,[8] ellos utilizan el K_2CO_3 como catalizador. El K_2CO_3 se ha estado reportando en la síntesis de chalconas en metodologías que utilizan energías de activación alternativas, esto se debe a que es una base más suave que las bases convencionales.[9]

Tabla 1. Resultados de la síntesis de los compuestos [**2a-c**]

Compuesto	Base	Disolvente	Tiempo (h)	Temperatura	Activación	Rendimiento (%)	p.f (°C)
2a	K_2CO_3	Metanol	2	0°C	)))*	62	107-109
2b	K_2CO_3	Metanol	2	0°C	)))*	71	95-98
2c	K_2CO_3	Metanol	2	0°C	)))*	73	113-115
2a	NaOH	Metanol	1	0°C	am	71	107-109
2b	NaOH	Metanol	1	0°C	am	90	95-98
2c	NaOH	Metanol	1	0°C	am	95	113-115

* Se empleó un baño de ultrasonido Cole-Parmer modelo 8891; para lograr la temperatura, se colocó una mezcla de agua y hielo dentro del baño.

Para la metodología convencional utilizando NaOH como base a 0 °C en agitación, los rendimientos mejoraron en todas las reacciones. Por lo tanto, si comparamos ambas metodologías, podemos observar que en las condiciones convencionales obtenemos mejores rendimientos. Observamos un resultado interesante para discutir, se esperaba que en condiciones de ultrasonido los rendimientos de reacción fueran mejores según los reportes de chalconas sintetizadas en ultrasonido.[10] Sin embargo, la solubilidad de la base en el medio reacción podría estar influyendo en los rendimientos obtenidos.

Los puntos de fusión fueron medidos para los compuestos obtenidos de ambas técnicas, los cuales coincidieron todos para ambas metodologías. Se observa el mismo comportamiento para los tres isómeros sustituidos en el anillo B con el flúor, el isómero [**2b**] presenta un punto de fusión ligeramente menor en comparación con los otros isómeros, sería pertinente hacer estudios que permitan corroborar el tipo de empaquetamiento en los compuestos obtenidos y conocer si existe relación con el comportamiento del punto de fusión. Se sabe que mientras más plana es una molécula, permite un mejor empaquetamiento en la red cristalina, aumentando así el punto de fusión.[6]

3. CONCLUSIONES

Se logró la comparación entre dos metodologías para la obtención de una serie de fluoronitrochalconas, los rendimientos obtenidos por el método tradicional van del 70 al 95%, mientras que los rendimientos obtenidos por el método no convencional (activación con ultrasonido) están alrededor del 70%. Ambos procedimientos se encuentran dentro de los criterios de la química verde. Se observó una relación interesante estructura y punto de fusión, la cual amerita un estudio más profundo. En general estos resultados nos permiten continuar en la línea de nuestro grupo de investigación sobre nitrochalconas.

4. REFERENCIAS

1. Nepali K, Lee HY, Liou JP. *J Med Chem*. **2019**, *62*(6), 2851-2893. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00147.
2. Ayoup, M. S.; Rabee, A. R.; Abdel-Hamid, H.; Harras, M., F.; El Menofy, N., G.; Ismail, M., F. *ACS Omega* **2022**, *7*, 5254−5263
3. Gómez, R. A.; Aguilar, H; Romero, N.; Roa, L. F.; Lobato, C. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2013**, *23*; p. 5519.

4. Gómez, R. A. Tesis de Maestría. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. **2012.**
5. Alarcón, M. E. Tesis de maestría. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. **2014.**
6. Hidalgo, A. Y., Velasco, M., Sánchez-Lara, E., Gómez-Rivera, A., Vilchis-Reyes, M. A., Alvarado, C., Herrera-Ruiz, M., López-Rodríguez, R., Romero-Ceronio, N. & Lobato-García, C. E. *Crystals*. **2021**, *11(*12), 1589
7. Cancio, N., Costantino, A. R., Silbestri, G. F., & Pereyra, M. T. *Proceedings*. **2019**, *41*(1), 13.
8. Wei, W., Qunrong, W., Liqin, D., Aiqing, Z., & Duoyuan, W. *Ultrasonics Sonochemistry*. **2005**, *12*(6), 411–414.
9. M.R.Jayapal, and N.Y. Sreedhar. *J. Pharm. Sci. & Res*. **2010**, *2* (10), 644-647.

Síntesis orientada a la diversidad de furano-2-carboxamidas y su aplicación como potenciales antimicrobianos

Ana Cecilia Muñoz-Estrada, César Eduardo Tovar-Roman, Eduardo Hernández-Vázquez*

Dirección: Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán C.P. 04510, Ciudad de México. Correo: ehervaz@iquimica.unam.mx
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

Palabras clave: *furano-2-carboxamidas, DOS, dipéptidos, antimicrobianos*

1. INTRODUCCIÓN.

Las infecciones asociadas a biopelículas son difíciles de tratar debido al aumento de la resistencia a los antibióticos, así como la protección frente al sistema inmune.[1] Uno de los patógenos bacterianos que más preocupación presenta a nivel mundial es el bacilo *Pseudomonas aeruginosa,* el cual es causante de infecciones nosocomiales y posee un sistema de percepción del cuórum (QS, por sus siglas en inglés) que regula ciertos factores de virulencia y resistencia bacterianos.[2] El QS involucra la síntesis, la secreción y la detección de moléculas de señalización, conocidas como autoinductores (AI) que medía la comunicación intraespecífica.[3] En el caso específico de *P. aeruginosa,* dos lactonas de *N*-acilhomoserina (AHL) actúan como moléculas de señalización de QS: la *N*-(3-oxododecanoil) homoserina lactona (OdDHL), percibida por los receptores LasR, QscR, y la *N*-butanoil homoserina lactona (BHL o PAI-2), que es detectada por RhlR. Rhl y participa en la modulación de factores de virulencia controlados por el receptor *las*.[4]

Específicamente, una de las líneas de investigación de nuestro grupo de investigación se enfoca en inhibir la formación de biopelículas bacterianas, las cuales son una organización compleja de bacterias agregadas y estructuradas dentro de una matriz de sustancias poliméricas extracelulares (EPS) que proporcionan estabilidad estructural y protección a las bacterias frente a factores como como pH, temperatura, radiación, además del estrés ambiental y los antibióticos.[5] De manera particular, las furanonas o lactonas insaturadas, poseen actividades biológicas como anticonvulsivos, antiinflamatorios, analgésicos, antitumorales, antivirales y anticancerígenos. Aunado a lo anterior, diferentes furanonas, ejercen actividad antagonista de la percepción del cuórum, por lo que el presente trabajo pretende explorar una serie de furanonas dipeptídicas estructuralmente diversas que poseen diferentes conectores "linkers" en su estructura (Figura 1). Los compuestos se evaluarán como potenciales compuestos anti-biopelícula y antimicrobianos.

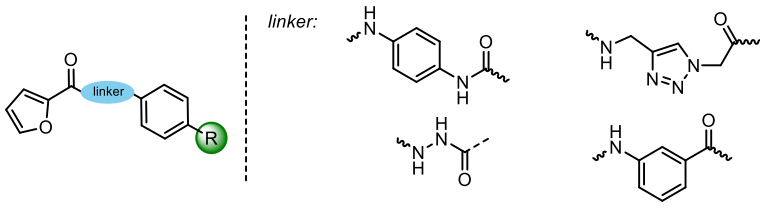
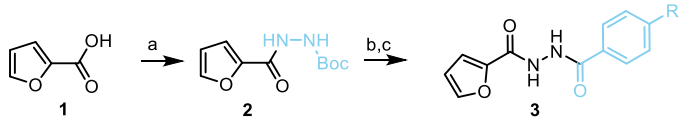


Figura 1. Furano-2-carboxamidas estructuralmente diversas preparadas en el presente trabajo.

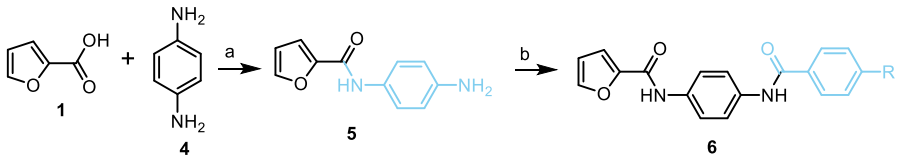
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Como se observa en la figura 1, el objetivo del trabajo consistió en preparar una conjunto de furano-2-carboxamidas estructuralmente diversas que contienen en un *linker* enlazando a un segundo anillo aromático adornado con grupos electro-donadores, electro-atractores y voluminosos. La primera serie de compuestos consistió en *N*-acilcarbohidrazidas del tipo **3** (Esquema 1). Para ello, se hizo reaccionar el ácido furano-2-carboxílico con el carbazato de *t*-butilo utilizando CDI como agente de acoplamiento. La remoción del grupo Boc seguido del acoplamiento con diferentes ácidos benzoicos generó la serie del tipo **3**.



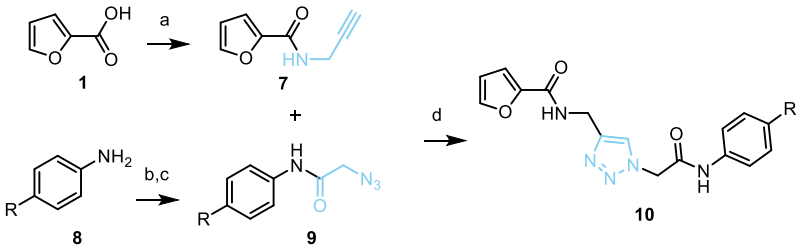
Esquema 1. Síntesis de las carbohidrazidas **3**. Condiciones: a) CDI, THF, 40 °C, después carbazato de *t*-butilo; b) TFA, DCM, t.a.; c) ácido benzoico correspondiente, THF, CDI 40°C, **2**.

El segundo conector consideró al 1,4-diaminobenceno para dar origen a las diamidas del tipo **4** (Esquema 2). Nuevamente, el ácido 2-furoico (**1**) se hizo reaccionar con **4** para obtener la amino amida del tipo **5**. Finalmente, **5** se acopló con diferentes ácidos benzoicos, utilizando CDI como acoplante, para dar acceso a las diamidas del tipo **6**.



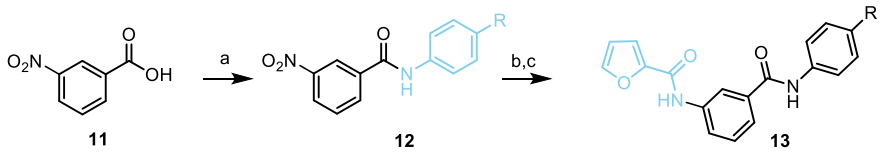
Esquema 2. Síntesis de las diamidas **6**. Condiciones: a) CDI, THF, 40 °C; b) ácido benzoico correspondiente, THF, CDI 40°C, después **5**.

La tercera serie involucró la unión del fragmento del ácido furano-2-carboxílico con diferentes amidas utilizando un anillo de 1,2,3-triazol como conector. Se siguió la síntesis convergente mostrada en el esquema 3. Primero, se formó la *N*-acilpropargilamida **7** a partir del acoplamiento del ácido2-furoico con propargilamina usando diciclohexilcarbodiimida (DCC). Simultáneamente, se prepararon una serie de azidas **9** mediante la acilación de diferentes aminas **8** con cloruro de bromoacetilo y seguido de la sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) con azida de sodio. Finalmente, se empleó la química "click" para realizar la ciclocondensación del anillo de triazol utilizando métodos convencionales.



Esquema 3. Síntesis de los 1,2,3-triazoles **10**. Condiciones: a) propargilamina, DCC, 4-DMAP, $CHCl_3$; b) Cloruro de 2-bromoacetilo, DCM, 0°C; c) NaN_3, DMSO, 50 °C, 8 h; d) $CuSO_4 \cdot 2H_2O$, ascorbato de sodio, DMSO, t.a., 12 h.

La última serie tuvo como conector el fragmento del ácido 3-aminobenzoico. La síntesis de las diamidas **13** procedió de acuerdo con lo mostrado en el Esquema 4, comenzando con el acoplamiento del ácido 3-nitrobenzoico con diferentes aminas (usando CDI como agente de acoplamiento) para dar origen a las amidas **12**. La secuencia de reducción del grupo nitro seguido con la amidación con el ácido furano-2-carboxílico dio la síntesis de los productos del tipo **13**.



Esquema 4. Síntesis de los 1,2,3-triazoles **10**. Condiciones: a) propargilamina, DCC, 4-DMAP, $CHCl_3$; b) Cloruro de 2-bromoacetilo, DCM, 0°C; c) NaN_3, DMSO, 50 °C, 8 h; d) $CuSO_4 \cdot 2H_2O$, ascorbato de sodio, DMSO, t.a., 12 h.

Las diferentes series se caracterizaron por métodos espectroscópicos y espectrométricos convencionales y están próximos a ser evaluados como antimicrobianos. Cabe mencionar que los compuestos se sometieron a un estudio de acoplamiento molecular utilizando en receptor LasR y Glide[6] como software. Se descubrió que las diamidas podrían actuar como antagonistas de LasR manteniendo las interacciones de enlace de hidrógeno reportadas (Enlaces de hidrógeno con Tyr56 y Asp-73, Figura 2).

Figura 2. Modo de unión de la diamida**10a** dentro del sitio receptor de LasR.

3. CONCLUSIONES.

Se prepararon diferentes series de diamidas conteniendo al ácido furoico en un esquema de diversidad estructural. Se consideraron diferentes conectores o “linkers” los cuales pueden espaciar al ácido furoico de un anillo aromático. De acuerdo con el estudio de acoplamiento molecular, las series podrían actuar como antagonistas de LasR uniéndose de manera adecuada al sitio receptor propuesto, por lo que es preponderante su evaluación como compuestos anti-biopelícula.

4. REFERENCIAS.

1. Lönn-Stensrud, J.; Landin, M. A.; Benneche, T., Petersen, F. C.; Scheie, A. A. *J. Antimicrob. Chemother*. **2009**, *63*, 309–316.
2.Kim, C. *et al*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2008,** *80*, 37–47.
3.Kim, S. G.; Yoon, Y. H.; Choi, J. W.; Rha, K. S.; Park. Y. H. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. **2012***, 76*, 1575–1578.
4.Sangshetti, J. N.; et al. *Bioorganic Med. Chem. Lett*. **2015**, *25*, 874–880.
5.Hentzer, M.; *et al*. *Microbiology* **2002**, *148*, 87–102.

Evaluación catalítica de ureidopéptidos asimétricos en reacciones MBH

Adan Sanchez Vasquez, Ramón Guzmán Mejía, Stephanie García Zavala, Hugo A. García Gutiérrez, Yliana López Castro, Judit A. Aviña Verduzco*

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Edificio B-1, Cd. Universitaria, 58030 Morelia, Michoacán, México. *Correo-E: jaavina@umich.mx

Palabras clave: *Organocatálisis, Ureidopéptidos, Morita-Baylis-Hillman.*

1. INTRODUCCIÓN

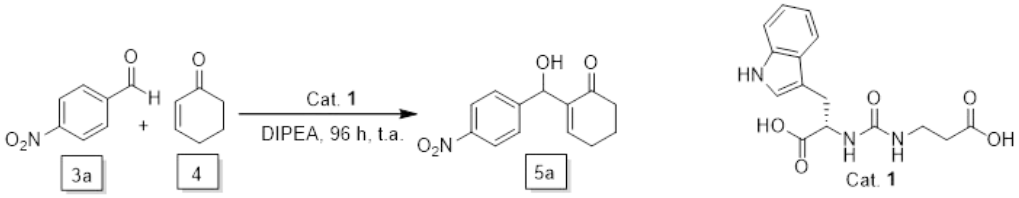
Entre las distintas metodologías para la transformación química de compuestos orgánicos, aparece de manera alternativa y muy elegante, la organocatálisis.[1] La necesidad de buscar nuevas metodologías que permitan el acceso rápido y versátil de moléculas enantioméricamente puras con alto valor biológico o farmacéutico en un número reducido de etapas, ha hecho que los químicos se enfoquen en la búsqueda de moléculas pequeñas y de bajo peso molecular, que imiten las actividades catalíticas de las enzimas. En los últimos años, las ureas asimétricas quirales, se han posicionado como organocatalizadores de excelencia al actuar como ácidos de Lewis en múltiples reacciones como reordenamientos de Claisen, reacciones Diels-Alder, Morita-Baylis-Hillman (MBH), Friedel-Crafts, acetalizaciones, reacciones de Strecker, tetrahidropiranilaciones y reducciones de iminas, solo por mencionar algunas.[2] De la amplia variedad de organocatalizadores ureicos reportada en la literatura, destacan aquellos donde hay un centro estereogénico adyacente al núcleo ureido y donde hay restricción conformacional, esto debido al espacio tridimensional perfecto que se genera en el centro catalítico para que los sustratos interaccionen de manera ordenada.[3]

Por otro lado, la reacción MBH es una reacción de condensación de un aldehído y un compuesto insaturado, el cual posee un grupo atractor de electrones adyacente al doble enlace, generando un alcohol alílico.[4] Este tipo de reacciones han crecido exponencialmente debido a la multifuncionalidad de los aductos obtenidos como precursores de una variedad de moléculas farmacológicamente importantes, como el ácido mikanécico, sarkomicina sitofilato, epopromicina B, micestericina E, Captopril y acaterin, los cuales tienen actividad antitumoral, hipolipemiante, plaguicida, antimicrobiana, analgésica, inmunosupresora y antihipertensiva.[5,6] Debido a esto, se contempla la evaluación catalítica de dos ureidopéptidos asimétricos derivados de α-Fenilalanil-β-alanina (**1**) y α-Triptofanil-β-alanina (**2**) en reacciones MBH con aldehídos aromáticos y 2-ciclohexen-1-ona en la formación de alcoholes alílicos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con la finalidad de evaluar la actividad catalítica de los ureidopéptidos **1** y **2** se realizó un primer ensayo de la reacción MBH, para ello se hicieron reaccionar a temperatura ambiente 4 equivalentes de 2-ciclohexen-1-ona por cada equivalente de 4-nitrobenzaldehido, 10% mol de catalizador y 0.25 equivalentes de *N*,*N*-diisopropiletilamina (DIPEA) como cocatalizador. Los resultados obtenidos, se resume en la tabla 1.

Tabla 1. Reacción de MBH de 2-ciclohexen-1-ona con 4-nitrobenzaldehído catalizada por **1**.



ENSAYO	DISOLVENTE	CAT. (%)	COCATALIZADOR	RENDIMIENTO (%)
1	DMSO	10	DIPEA	**20.00**
2	DMF	10	DIPEA	**12.30**
3	DMSO	10	---	**04.40**

El aducto **5a** fue caracterizado mediante RMN de ^{1}H y ^{13}C. En el RMN de ^{1}H (Figura 1) se observan las señales características del sistema *p*-sustituido del anillo aromático en 8.19 ppm y 7.56 ppm que corresponden a los hidrógenos H-4, H-4´, H-5 y H-5´. También se muestra la señal característica que corresponde al protón vinílico H-12 en 6.85 ppm; en 5.59 ppm se muestra una señal simple y ancha que integra para el hidrógeno del centro estereogénico H-1. Finalmente, se observa una señal simple y ancha en 3.66 que corresponde al hidrógeno hidroxilo del H-2.

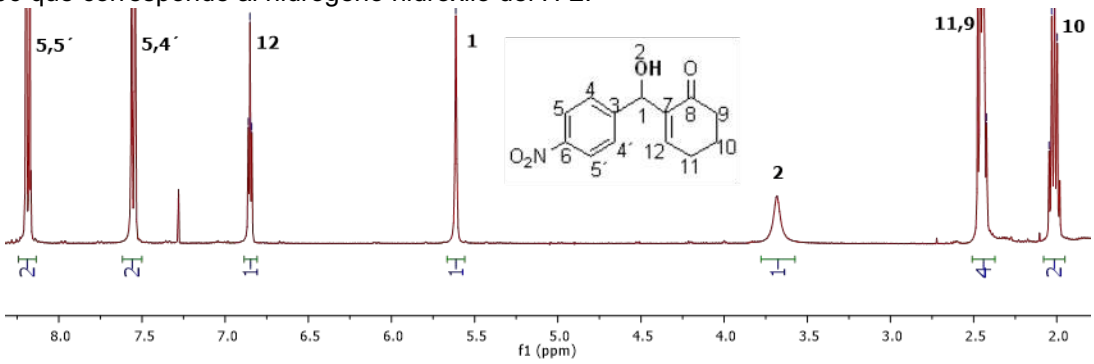
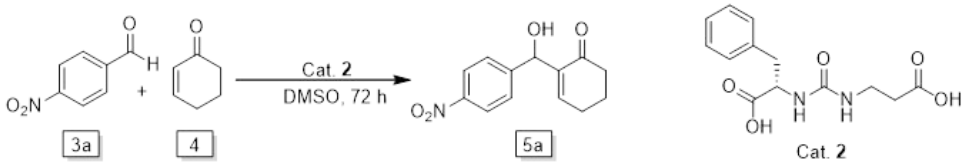


Figura 1. Espectro de RMN de ^{1}H de **5a** en $CDCl_3$ a 400 MHz.

Ya que los mejores resultados se obtuvieron al utilizar dimetilsulfóxido (DMSO) como disolvente (tabla 1), la reacción de MBH entre 2-ciclohexen-1-ona y 4-nitrbenzaldehído se realizó con DMSO a diferentes temperaturas y catalizada ahora con la urea **2**. Los resultados se muestran en la tabla 2.

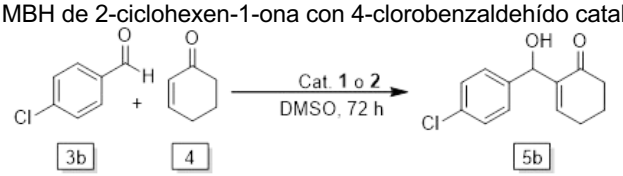
Tabla 2. Reacción de MBH de 2-ciclohexen-1-ona con 4-nitrobenzaldehído catalizada por **2**.



ENSAYO	°C	CAT. (%)	COCATALIZADOR	RTO. (%)
1	t.a.	10	DIPEA	**16.10**
2	40	10	DIPEA	**25.14**
3	40	10	----	**01.12**

Finalmente se llevó a cabo la reacción utilizando 4-clorobenzaldehido por un periodo de 72 horas; se utilizaron como cocatalizadores DIPEA y *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) a diferentes temperaturas, como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Reacción de MBH de 2-ciclohexen-1-ona con 4-clorobenzaldehído catalizada por **1** y **2**.



ENSAYO	°C	CATALIZADOR	CAT. (%)	COCATALIZADOR	% RTO.
1	t.a.	**2**	10	DIPEA	**10.29**
2	40	**2**	10	DIPEA	**20.01**
3	40	**2**	10	DMAP	**28.18**
4	40	**2**	20	DIPEA	**11.28**
5	40	**2**	20	DMAP	**30.88**
6	60	**2**	10	DIPEA	**11.28**
7	60	**2**	20	DMAP	**42.17**
8	60	**2**	20	DIPEA	**31.18**
9	60	**2**	20	DMAP	**43.95**
10	40	**1**	10	DIPEA	**14.25**
11	40	**1**	10	DMAP	**20.79**
12	40	**1**	20	DIPEA	**26.73**
13	40	**1**	20	DMAP	**28.21**
14	60	**1**	10	DIPEA	**29.70**
15	60	**1**	10	DMAP	**46.33**
16	60	**1**	20	DIPEA	**58.05**
17	60	**1**	20	DMAP	**60.29**

En el espectro de RMN de ^{1}H (Figura 2) se observan las señales características del sistema aromático en 7.29 ppm; en 6.73 ppm encontramos en forma de triplete una señal que corresponde al protón H-12, en 5.51 se muestra una señal simple que integra para la señal del centro estereogénico H-1. Finalmente, en 3.48 ppm aparece una señal simple y ancha característica del protón del hidroxilo H-2.

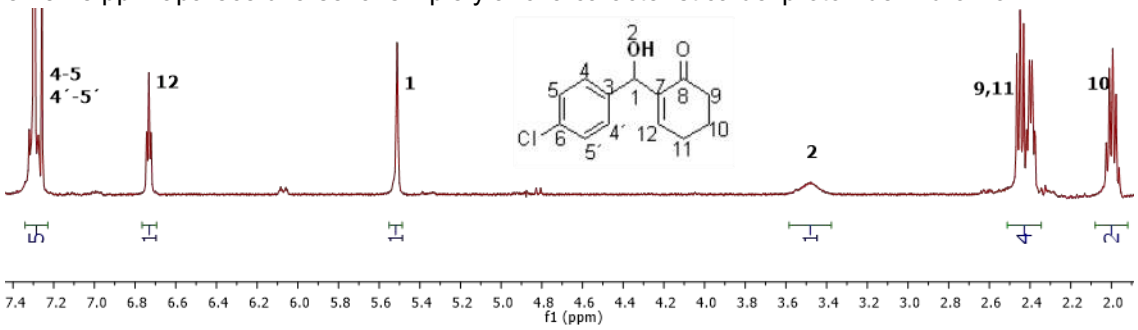


Figura 2. Espectro de RMN de ^{1}H de **5b** en $CDCl_3$ a 400 MHz.

3. CONCLUSIONES

Los catalizadores **1** y **2** promovieron la reacción MBH generando los alcoholes alílicos **5a** y **5b**, en condiciones suaves de reacción, por medio de la formación de un nuevo enlace C-C. El mejor rendimiento se obtuvo con el ureidopéptido **1** (60.29 %).

4. REFERENCIAS

26. Sinibaldi, A.; Nori, V.; Baschieri, A.; Fini, F; Acardi, A.; Carlone, A. *Catalysts*. **2019**, *9*, 928-963.
27. Atashkar, B.; Zolfigol, M.; Mallakpour, S. *Mol. Catal*. **2018**, *452*, 192-246.
28. Yu, X.; e Wang, W. *Chem. Asian J*. **2008**, *3*, 516-532.
29. Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev*. **2013**, *113*, 6659-6690.
30. Anand, R. V.; Baktharaman,S.; Singh, V. K. *Tetrahedron lett*. **2002**, *43*, 5393-5395.
31. Basavaiah, D.; Veeraraghavaiah, G. *Chem. Soc. Rev*. **2012**, *41*, 68-78.
32. Shi, M.; Liu, X. G. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 1043-1046.

Síntesis de derivados de ácido benzotriazolil-acrílico asistida por microondas con posible aplicación en la generación de bioimágenes.

Camila Teresa Quezada Cervantes[a], Katia Guadalupe García Álvarez[a], Gregorio Humberto Villarreal Quiroga[a], Zuleyma Martínez Campos[a], Susana Thelma López Cortina[a], Israel Alejandro López Hernández[b,] Eugenio Hernández Fernández[a].

[a] Laboratorio de Química Industrial, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Ciudad Universitaria, San Nicolas de los Garza, N. L., México.
[b] Laboratorio de Nanociencias y Nanotecnología, Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas, Centro de Investigación en Biotecnología y Nanotecnología, Laboratorio de Nanociencias y Nanotecnología, Autopista al Aeropuerto Internacional Mariano Escobedo Km. 10, Parque de Investigación e Innovación Tecnológica, 66629 Apodaca, Nuevo León, México
Correo: camila.quezadac@uanl.edu.mx, eugenio.hernandezfr@uanl.edu.mx

Palabras clave: *Benzotriazol, bioimágenes, microondas, absorción, emisión.*

1. INTRODUCCIÓN

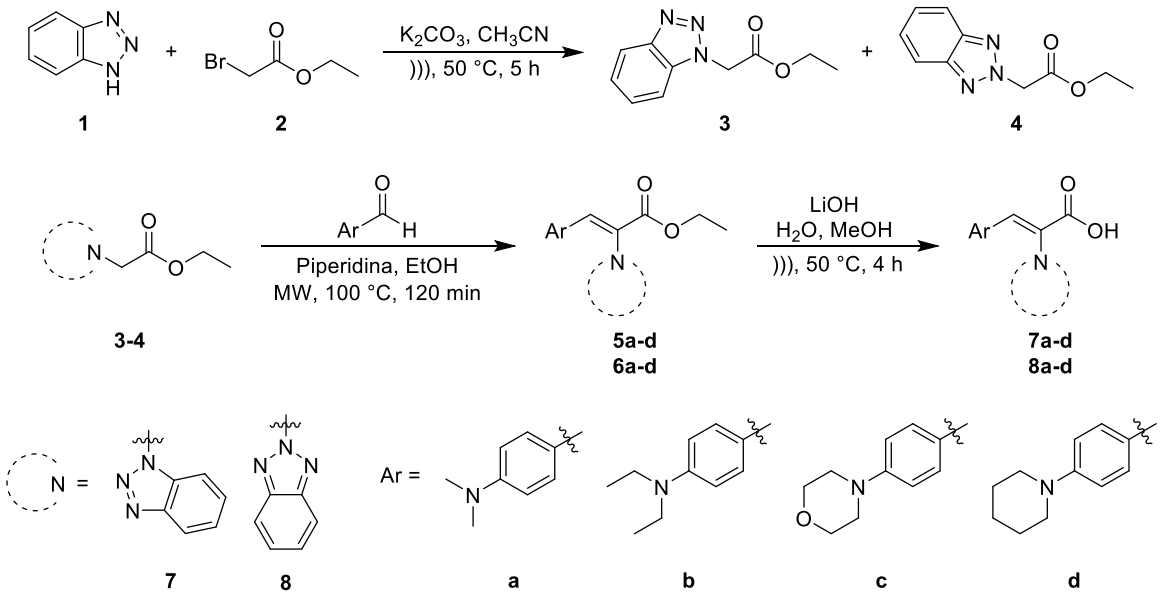
De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, causando alrededor de 10 millones de muertes en 2020. En la actualidad se buscan alternativas que permitan detectar el cáncer de manera más temprana para poder reducir el índice de muertes a nivel mundial[1].

Los derivados de benzotriazol son compuestos que han presentado actividad biológica como actividad antifúngica, antiviral y anticancerígena, asimismo, algunos derivados de benzotriazol han presentado propiedades ópticas de gran interés, pues incluso algunos derivados han presentado capacidad fluorescente, y esto es posible debido a que presentan un sistema Donador-π-Aceptor, es decir, presentan en su estructura un sistema de transferencia de carga donde presentan un grupo donador de electrones y un grupo aceptor de electrones. Permitiendo que estos compuestos puedan incluso ser utilizados como tintes celulares y puedan ser utilizados en la generación de bioimágenes celulares[2,3]. La obtención de bioimágenes de tejidos o células, son métodos prometedores en el diagnóstico de enfermedades como el cáncer, que incluso podrían aportar en la visualización *in vivo* de tumores y ayudar en la detección temprana del cáncer[4].

En el presenta trabajo se llevó a cabo la síntesis de ocho derivados de ácido benzotriazolil-acrílico, así como la evaluación de propiedades fotofísicas, desplazamiento de Stokes (SS) y absortividad molar (ε), parámetros importantes para su posible aplicación como tintes celulares en la generación de bioimágenes.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de los ocho derivados de benzotriazol se realizó mediante tres pasos. Como primer paso, se realizó una *N*-alquilación del benzotriazol con bromoacetato de etilo por sustitución nucleofílica mediante sonicación por 4 h. Posteriormente, se llevó a cabo una condensación de Knoevenagel, utilizando piperidina como base y 4 aldehídos diferentes, esta reacción fue asistida por microondas durante 2 h. Finalmente, se realizó una hidrólisis mediante sonicación por 4 h (**Esquema 1**).



Esquema 10. Síntesis de los derivados de ácido benzotriazolil-acrílico.

Una vez obtenidos los ocho compuestos, se realizó la determinación de sus propiedades fotofísicas, mediante espectroscopía ultravioleta-visible y de fluorescencia. A partir de los espectros de absorción y emisión obtenidos de los derivados **7a-d** y **8a-d** (**Figura 1**), se determinó su longitud máxima de absorción y su longitud máxima de emisión, para finalmente determinar su desplazamiento de Stokes y su coeficiente de absortividad molar (**Tabla 1**), parámetros importantes para la generación de bioimágenes.

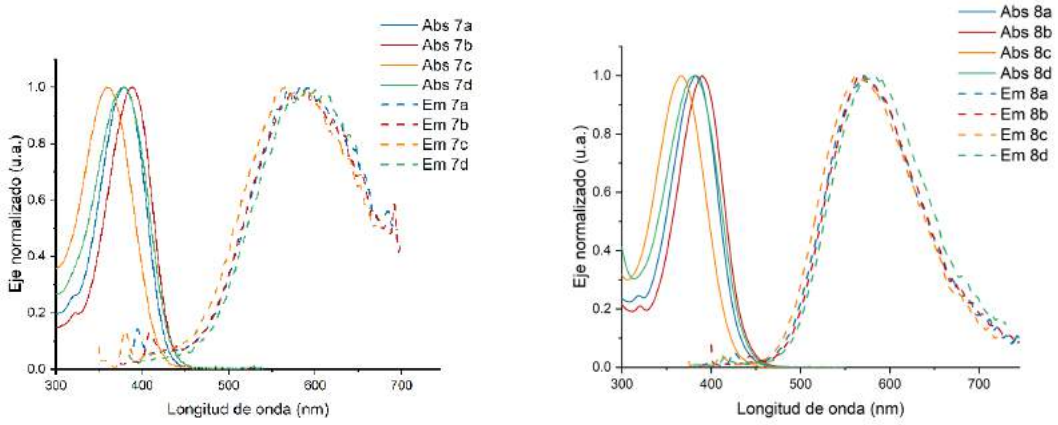


Figura 4. Espectros de absorción y emisión de los compuestos **7a-d** y **8a-d.**

De los resultados obtenidos se ha determinado que los ocho derivados poseen un desplazamiento de Stokes mayor de 80 nm; sin embargo, solo los derivados **7a**, **7b** y **8b** presentaron coeficientes de absortividad molar $\varepsilon \geq 30000$ $M^{-1}cm^{-1}$, valores que son muy importantes en la generación de bioimágenes (**Tabla 1**).

Tabla 6. Propiedades fotofísicas de los compuestos **7a-d** y **8a-d.**

Compuesto	Coeficiente de absortividad molar (ε)	$\lambda_{máx}$ Absorbancia (nm)	$\lambda_{máx}$ Emisión (nm)	Desplazamiento de Stokes (SS)
7a	33119.3	383.2	571.0	187.8
7b	36872.9	389.8	566.2	176.4
7c	26215.1	366.0	559.9	193.9
7d	25985.3	380.0	580.3	200.3
8a	28339.9	379.4	583.6	204.2
8b	33877.2	388.6	589.4	200.8
8c	23127.2	362.0	574.0	212.0
8d	24788.6	378.8	609.6	230.8

3. CONCLUSIONES

En conclusión, los derivados de ácido benzotriazolil-acrílico fueron sintetizados y evaluadas sus propiedades fotofísicas por espectroscopia ultravioleta visible y de fluorescencia, determinando que tres de los derivados sintetizados (**7a**, **7b** y **8b**), cumplieron con valores mayores de desplazamiento de Stokes de 80 nm y presentaron coeficientes de absortividad molar mayores de 30000 $M^{-1}cm^{-1}$ demostrando que pueden ser candidatos óptimos para su uso en la generación de bioimágenes.

4. REFERENCIAS

1. Sung, H. *et al, CA Cancer J Clin,* **2021***,* 71, 209–249.
2. Hernández-Fernández, E. *et al. Dyes and Pigments,* **2021**,189**.**
3. Ortega-Villarreal, A. S. *et al. RSC Adv,* **2019***,* 9, 8759–8767.
4. Cheng, W. *et al*, *VIEW,* **2020**,**1**:20200055.

Síntesis de óxido de estireno a partir de estireno, bio-catalizada por lipasas

Angel G. Espino-Avila, **Yusseli Rivera-García**, Héctor M. Heras-Martínez, Andrea M. Martínez-Corral, David Chávez-Flores*

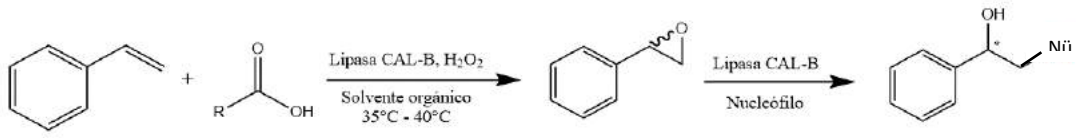
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito No.1 Campus Universitario II, Chihuahua, Chihuahua, México 31125 Apartado Postal 669.

E-mail a348877@uach.mx

Palabras clave: *Biocatálisis, óxido de estireno, HPLC-Quiral, transformación, enzimas, epoxidación.*

1. INTRODUCCIÓN

Los epóxidos quirales son materiales de partida comercialmente importantes para la síntesis de ingredientes farmacéuticos activos y agroquímicos. Un desafío importante en la química sintética es producir dichos compuestos con alto rendimiento y pureza. Ha habido numerosos avances actuales en el campo de la biotransformación, en particular, la resolución cinética hidrolítica de epóxidos utilizando enzimas[1,3]. Los epóxidos quirales y los dioles vecinales son componentes quirales comercialmente valiosos en la síntesis orgánica y pueden usarse como intermediarios clave en la producción de compuestos bioactivos como betabloqueantes, aminoalcoholes, fármacos contra la obesidad, agentes anticancerígenos y agroquímicos[2]. En este trabajo de investigación se utilizó estireno como material de partida para sintetizar óxido de estireno utilizando lipasas como catalizador, la ruta de síntesis se muestra en el esquema 1.



R: Me, Et, Prop, But, Penta, Hexa, Hepta, Octa, Nona, Deca, Undeca, Dodeca

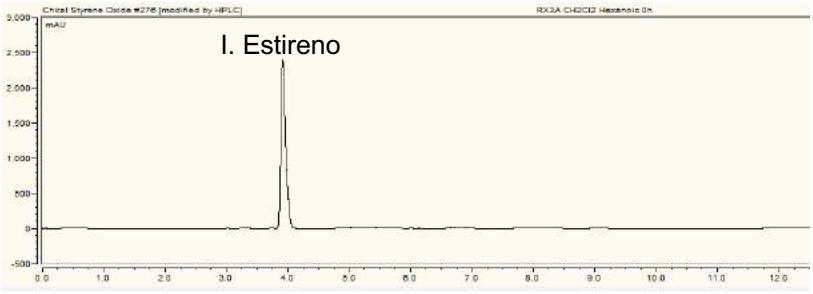
Nü: H_2O, NH_3, RNH_2, R_2NH, R_3N, ROH, RSH, R_3P

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

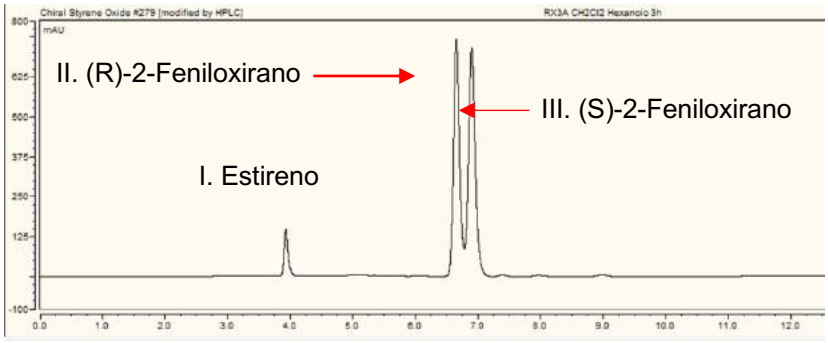
Los productos de la epoxidación de estireno bio-catalizada con Lipasa tipo B (CAL-B) se monitorearon por HPLC-Quiral utilizando una columna Chiralcel O-D y una fase móvil de hexanos-isopropanol 80-20 v-v y una detección a 254 nm. Las reacciones procedieron a 40°C. En la figura 1 se muestran los

cromatogramas del estireno A, conversión de estireno a óxido de estireno al (97%) B y conversión de estireno a óxido de estireno al (99.8%) C. Una de las variables de la reacción fue el ácido carboxílico (ácido acético, butírico, hexanoico, octanoico y láurico) donde fue posible determinar que el ácido hexanoico genera los porcentajes de rendimiento más altos de conversión.

a)



b)



c)

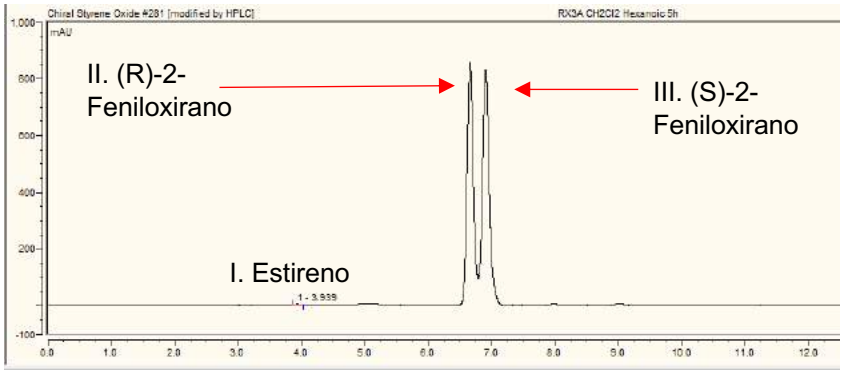


Figura 1. Cromatogramas de HPLC-Quiral; monitoreo de reacción de epoxidación de estireno. ***a)*** 0 h, ***b)*** 3 h y ***c)*** 5 h

A continuación, se muestra la tabla 1 donde se dan a conocer los porcentajes de conversión de estireno a óxido de estireno.

ÁCIDO CARBOXILICO	CONVERSIÓN
Ácido Acético	35.23%
Ácido Butírico	95.72%
Ácido Hexanoico	99.93%
Ácido Octanoico	86.32%
Ácido Láurico	96.10%

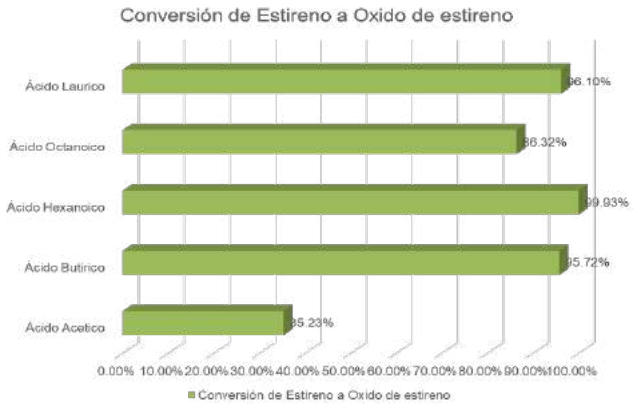


Tabla 1. Conversión de estireno a óxido de estireno utilizando diferentes ácidos carboxílicos, empleados para la catálisis enzimática.

3. CONCLUSIÓN

Todos los productos de reacción fueron caracterizados por HPLC-Quiral. Hasta el momento se ha obtenido exitosamente una conversión de hasta 99.8% de estireno a óxido de estireno racémico utilizando CAL-B como catalizador y ácido hexanoico. Aún no se ha logrado una síntesis enantioselectiva; por lo que cabe resaltar que nuestro objetivo no se ha cumplido satisfactoriamente, es por eso que en esta etapa se está en búsqueda de nuevos ácidos carboxílicos que permitan inducir una reacción enantioselectiva. Como trabajo a futuro se ha propuesto un enfoque en los azúcares, tales como, Glucosa, D-Fructosa, Xilitol y Sorbitol; esto parte de que actualmente se han realizado reacciones con dichos azucares y han permitido una epoxidación, dicho trabajo es una continuación del ya antes mencionado, la diferencia en este último es la ruta de síntesis previamente descrita con ácidos carboxílicos, y es que existirá un intercambio de ácidos carboxílicos por los azúcares previamente mencionados. Por lo tanto, se está trabajando en describir los mecanismos de reacción que estos están llevando a cabo.

4. REFERENCIAS

1. Kamble, M. P.; Yadav, G. D. *Catal. Today*. **2018**, *309*, 236-241.
2. Bala, N.; Chimni, S. S.; Saini, H. S.; Chadha, B. S. *J. Mol. Catal., B Enzym*. **2010**, *63*, 128-134.
3. Zhao, P.; Chen, J.; Ma, N.; Chen, J.; Qin, X.; Liu, C.; Yao, F.; Yao, L.; Jin, C. *N. Engl. J. Med*. **2000**, *343*, 481-492.

Diseño, síntesis y evaluación biológica de nuevos complejos metálicos de Cu(II) y Zn(II) con ligantes ditiocarbamato sustituidos con cinamoilpiperazina

Rubén Jesús Carballo Tarango, Reyna Reyes Martínez, Karla Fabiola Chacón Vargas, Alejando Alberto Camacho Dávila, José Carlos Espinoza Hicks [a].

[a]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito Universitario S/N, Campus II UACH
Chihuahua, Chihuahua, México C.P. 31125
p324738@uach.mx

Palabras clave: *Bacterias, Metalofármacos, Ditiocarbamato, Cobre, Zinc.*

1. INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de nuevos fármacos es uno de los principales retos de nuestra época debido al fenómeno de resistencia generalizada hacia los medicamentos actualmente en circulación [1]. Por lo tanto, la búsqueda de alternativas para el tratamiento de enfermedades es uno de los enfoques de la investigación farmacéutica [2]. Los metalofármacos son una clase de fármacos compuestos de una estructura orgánica con un centro metálico, principalmente de la serie de transición. Los ligantes incluyen a los heteroátomos (O, N y S) en estructuras orgánicas lineales o cíclicas [3]. En el desarrollo de nuevos metalofármacos es fundamental considerar la naturaleza del metal y el ligante. Pues son estos los que van a dar todas las propiedades químicos-biológicas (solubilidad, reactividad biodisponibilidad del complejo, entre otros) [4].

Con base en lo anterior la combinación de estructuras conocidas con actividad biológica como el ácido cinámico, la piperazina y el ditiocarbamato podrían potencializar la actividad individual de cada farmacóforo por separado. Además, la coordinación con metales de transición como zinc y cobre (elementos biológicamente activos) pueden contribuir al desarrollo de metalofármacos como una vía adicional en la innovación de principios activos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis química de las moléculas objetivo se llevó a cabo partiendo de benzaldehidos *p*-sustituidos los cuales se hicieron reaccionar con ácido malónico, piperidina y piridina en microondas para dar los ácidos cinámicos **2a-f** (rendimientos de 72-98%), estos ácidos cinámicos se hicieron reaccionar con cloruro de oxalilo en presencia de DMF para catalizar la reacción y obtener los cloruros de ácido correspondientes, estos cloruros se hicieron reaccionar con BOC-piperazina y trietil-amina para formar las amidas protegidas **5a-f** (rendimientos de 53-87%), después se desprotegió la amina empleando ácido clorhídrico en metanol 1M para obtener los compuestos **6a-f** (rendimientos de 25-55%), una vez desprotegida la amina del anillo de piperazina se procedió a formar las sales sódicas de ditiocarbamatos **7a-f** (rendimientos de 75-99%), después de obtenerse el ligante cinamoilpiperazinditiocarbamato, se procede a realizar los complejos de Cu **9a-f** (rendimiento de 86-96%) y Zn **8a-f** con acetato de cobre y cloruro de zinc respectivamente (rendimientos de 23-53%). (Figura 1) Los productos de reacción y productos finales fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas.

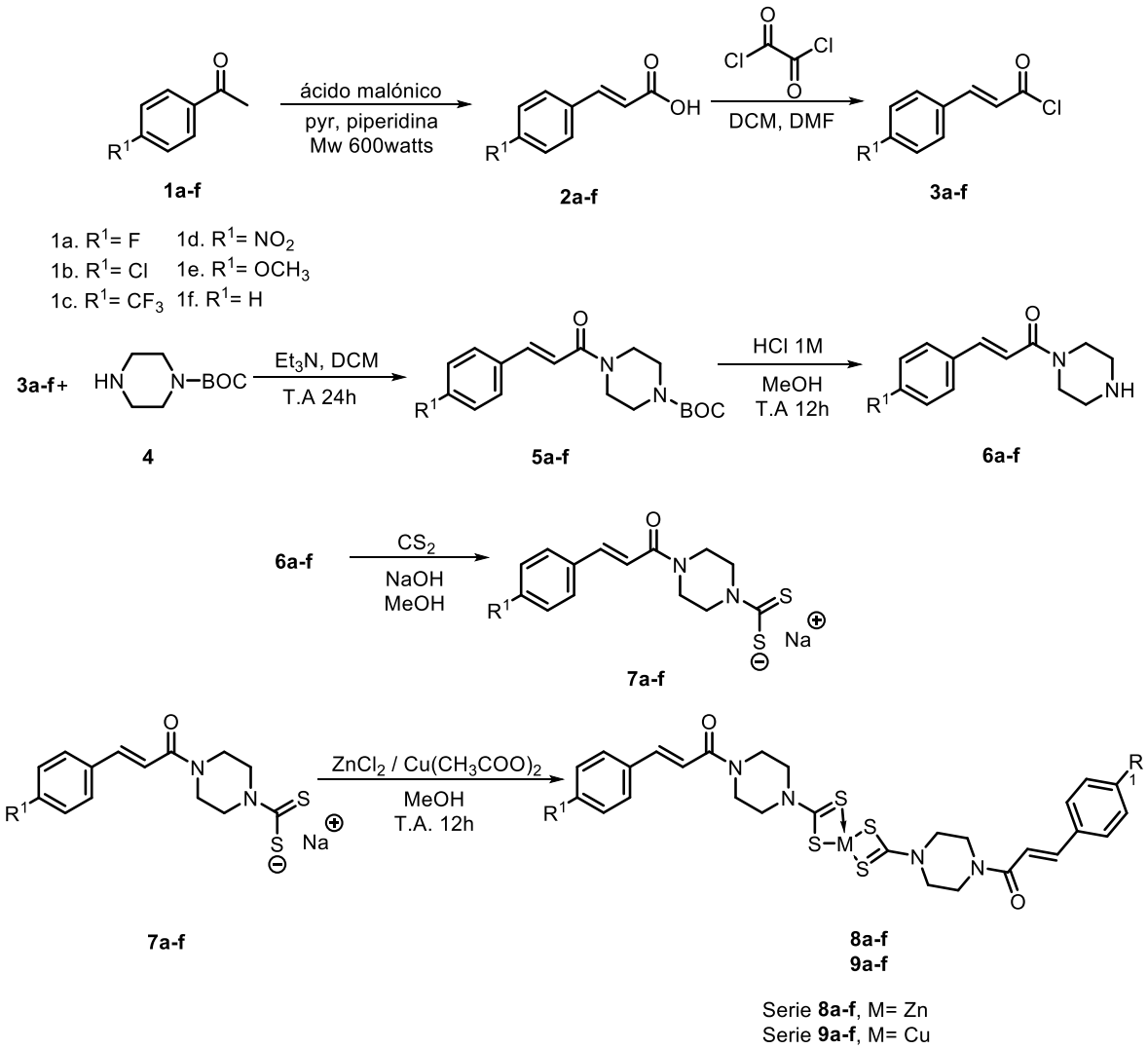


Figura 1. Síntesis total de los nuevos complejos de Cu(II) y Zn(II) con ligantes cinamoilpiperazinditiocarbamato

La evaluación biológica se realizó empleando el método de reducción de la resazurina [5]. Cada análogo sintetizado se evaluó a una concentración de 100 ppm empleando las cepas de *S. aureus* y *E. coli* las cuales fueron inoculadas a una concentración de 1.5 X 10^8 UFC/mL. Los resultados del análisis biológico mostraron inhibición positiva para la cepa de *S. aureus* para los compuestos **8d** y **9f**, la selectividad observada puede ser debida a la diferencia en pared celular de los microorganismos empleados (Figura 2). Los sustituyentes empleados no mostraron relación relevante entre estructura-actividad.

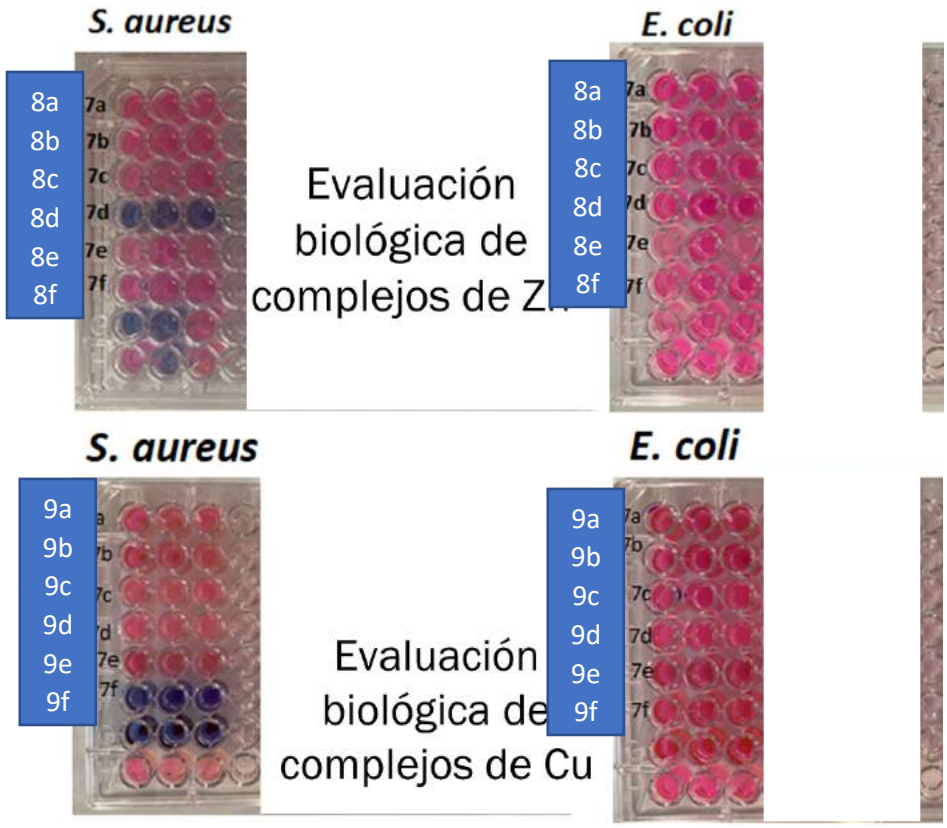


Figura 2. Prueba de evaluación biológica por método de reducción de resazurina de compuestos **8a-f** y **9a-f**

3. CONCLUSIONES

Se logró la síntesis y caracterización estructural de 12 nuevos complejos de Cu(II) y Zn(II) sustituidos con cinamoilpiperazinas con rendimientos de moderados a buenos.

Se observó que los complejos **8d** y **9f** presentaron actividad biológica frente a la cepa de *S. areus* a una concentración de 100 ppm.

Ninguno de los complejos analizados presentó actividad inhibitoria contra la cepa de *E. coli* a la misma concentración.

4. REFERENCIAS

1. Sussmann, O., Mattos, L., & Restrepo, A. **2002**. *Univ Med*, 43(1), 20-6.
2. Wender, P. A., Verma, V. A., Paxton, T. J., & Pillow, T. H. *Acc. Chem. Res*, **2008,** 41(1), 40–49.
3. Páez-Franco, J.C.; Zermeño-Ortega, M.R.; de la O-Contreras, C.M.; Canseco-González, D.; Parra-Unda, J.R.; Avila-Sorrosa, A.; Enríquez, R.G.; Germán-Acacio, J.M.; Morales-Morales, D. **2022**. *Pharmaceutics*, 14, 402.
4. Thompson, K. H., & Orvig, C. **2006**. *Dalton Trans*., (6), 761-764.
5. Gallegos-Flores, P. I., Bañuelos-Valenzuela, R., Delgadillo-Ruiz, L., Meza-López, C., & Echavarría-Cháirez, F. **2019**. *Trop. Subtrop. Agroecosyt* , *22*(2), 241-248.

Síntesis de 2-arilquinoxalinas como potenciales agentes anti-estafilocócicos.

[a]Cesar E. Tovar Roman, [a]Eduardo Hernández Vázquez

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

Palabras clave: Quinoxalinas, bacterias multirresistentes, biopelícula.

1. INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos sucede cuando las bacterias se adaptan y desarrollan mecanismos para evadir el efecto de éstos. Este fenómeno es considerado un problema de salud pública mundial. Según la OMS, cada año mueren 700 mil personas de infecciones por bacterias resistentes en el mundo y se estima que para el año 2050, bacterias multirresistentes ocasionarán 10 millones de muertes anuales.[1] Dentro de los patógenos más preocupantes están las denominadas bacterias ESKAPE, grupo formado por *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa y Enterobacter* spp. Su importanica radica en la adquisición de resistentia a la mayoría de los antibióticos en uso clínico.[2] Lo anterior recalca la necesidad de la investigación en esta área, donde la obtención de nuevos antimicrobianos es preponderante. Es importante indicar que los blancos biológicos a los cuales se enfoca el diseño de los compuestos deben ser completamente diferentes a los utilizados en la "*era dorada*" de los antibióticos, con lo cual se podrá disminuir el fracaso del tratamiento debido a la amplia resistencia distribuida. En este sentido, se pretende la síntesis de una serie de quinoxalinas (Figura 1) cuya actividad antimcirobiana y anti-biopelícula fue determinada frente a diferentes cepas multirresistentes de interés clínico.

Es importante recalcar que un blanco atractivo en este ámbito es la biopelícula bacteriana, un mecanismo de defensa que evita que las fármacos lleguen a su sitio de acción y por ende eliminen a los microrganismos.[3]

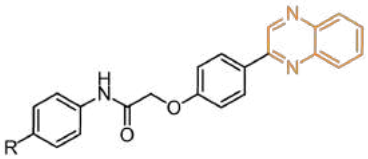
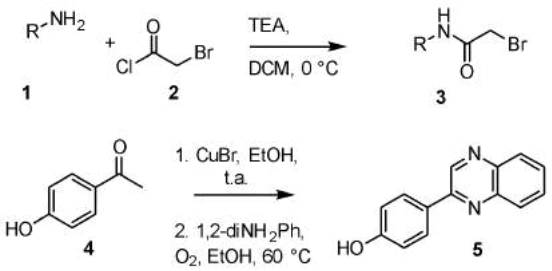


Figura 1. Estructura general de las quinoxalinas preparadas.

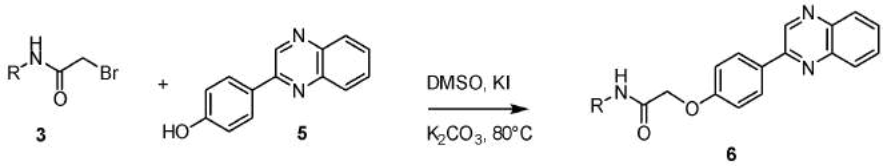
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la obtención de las 3-arilquinoxalinas, se siguió una ruta sintética lineal, partiendo de las amidas del tipo **3** (Esquema 1), preparadas a partir de diferentes anilinas y el cloruro de bromoacetilo (**2**). Simultáneamente, se construyó el núcleo de quinoxalina haciendo reaccionar el bromuro de fenacilo (**4**; preparado a partir de la bromación de la cetona **4**) con 1,2-diaminobenceno por medio de una ciclocondensación en medio ácido (Esquema 2 y 3).



Esquema 1. Obtención de las materias primas **3** y **5**.

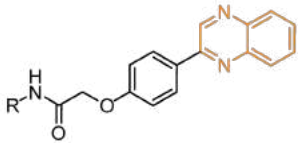
Teniendo las materias primas **4** y **5**, se procedió a unir ambos fragmentos por medio de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2). Después de una breve optimización, se encontró que el mejor rendimiento se obtenía al hacer reaccionar ambos sustratos en DMF, usando yoduro de potasio y carbonato de potasio como catalizador y base, respectivamente (Esquema 2).



Esquema 2. Obtención de las 3-arilquinoxalinas **6**.

Los compuesto se obtuvieron en rendimientos aceptables y fueron caracterizados por métodos espectroscópicos y espectrométricos convencionales (Tabla 1).

Tabla 1. Rendimientos obtenidos.



	R	Rendimiento %
6a	4-OMePh	63
6b	4-ClPh	81
6c	1,3-Benzodioxolan-5-il	54
6d	4-EtilPh	71
6e	Ph	65
6f	4-CF_3Ph	61
6g	4-*i*-PrPh	73
6h	4-FPh	78
6i	4-MePh	72

Las quinoxalinas de tipo **6** se probaron en 4 cepas multirresistentes (*Acinetobacter baumannii, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae y Pseudomonas aeruginosa*), para determinar su perfil antimicrobiano y contra P. areuginosa y K. pneumoniae para evaluar su capacidad anti-biopelícula (Tabla 2).

Tabla 2. Actividad biológica presentada por las quinoxalinas **7a-i** de inhibición

Compuestos	Porcentaje de inhibición de crecimiento				Porcentaje de inhibición de biopelícula	
	A. Baumannii	*S. aureus*	*P. aeuruginosa*	*K. pneumoniae*	*P. aeuruginosa*	*K. pneumoniae*
6a	0	0	0	0	0	0
6b	0	55	0	9	0	0
6c	0	0	0	0	0	0
6d	0	47	0	24	2	0
6e	0	27	0	50	12	0
6f	0	44	0	5	0	10
6g	0	53	0	23	0	0
6h	0	0	0	0	0	0
6i	0	52	0	0	10	0

Las pruebas biológicas claramente indican que las quinoxalinas tienen una selectividad por bacterias Gram positivas, situación muy deseada en la actualidad donde se prefieren tratamientos selectivos a un patógeno en lugar de antibióticos de amplio espectro para reducir la probabilidad de generación de resistencia antimicrobiana.

3. CONCLUSIONES

Se sintetizó una serie de quinoxalinas con rendimientos aceptables, los cuales mostraron un porcentaje de inhibición significativa y selectiva hacia el Gram positivo *S. aureus*. Debido a los resultados obtenidos, se espera determinar la IC_{50} y evaluar un posible mecanismo de acción.

4. REFERENCIAS

1. Guevara, D.J.A.; Rojas, M.M.; Valadez, P.D.E.; Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2021, 3, 111-117.
2. Gipson, K. S.; Nickerson, K. P.; Drenkard, E.; Llanos-Chea, A.; Dogiparthi, S. K.; Infect. Immun.2020, 88, 10
3. Lasa, I.; Pozo, J.L.; del, Penadés, J.R.; Leiva, J.; An. sist. Sanit. 2005, 2, 163-175.

Análisis metabolómico por 1h-rmn de *Laguncularia racemosa* manglar localizado en la región de la paz baja california sur

Ana Carolina Plaza Martínez[a], José Carlos Espinoza Hicks[a], Alejandro Alberto Camacho Dávila[a].

[a]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito Universitario S/N, Campus Universitario II, C.P. 31125. Chihuahua, Chihuahua, México. Correo: a339243@uach.mx

Palabras clave: Metabolómica, Manglares

1. INTRODUCCIÓN

El término manglar se emplea no solo para la planta sino también para el ecosistema que constituye. Son arboles tropicales y arbustos, crecen a lo largo de las costas tropicales, subtropicales y aguas templadas, ríos y marismas. Yacen en lugares donde la marea sube y baja diariamente, esto les confiere una característica única a dichos árboles, tienen una gran tolerancia a la sal del agua. Para lograr un crecimiento estable, los manglares tuvieron que adaptarse. Para afrontar los cambios de salinidad evolucionaron xeromórficamente y halófilamente. Esto implica que están diseñados para retener más agua y para crecer en ambientes salinos, respectivamente[1].

Los manglares son de gran importancia ya que albergan diversas especies de aves, peces, crustáceos, insectos, reptiles, mamíferos, etc. Además, de muchos microorganismos como microalgas, bacterias y un gran número de comunidades de hongos[2,3]. Cubren solamente el 0.5% de la superficie terrestre, divididos a lo largo de 118 países. Los manglares en México se encuentran distribuidos en dos zonas principales: el golfo de México y el golfo de California[4]. La extensión territorial de manglares en el país es de 741,917 km^2, colocando a México en séptimo lugar de países con mayor distribución. En Baja California Sur se puede encontrar la especie de manglar: *Laguncularia racemosa.* Tiene como características que tolera hasta 90 ppt de concentración de sal en el agua donde crece, además, cuenta con organelos especiales que le ayudan a excretar sal por medio de las hojas y así mantener un nivel de agua estable en el organismo[5].

Para comprender el estado en el que se encuentra este ecosistema se realizó un estudio utilizando una ciencia emergente, la metabolómica. El principio de esta es que los pequeños cambios que ocurran en el organismo se verán reflejados en los metabolitos que este produzca, bridando información sobre el bienestar del organismo. Las principales técnicas espectroscópicas para análisis metabolómicos son dos: espectrometría de masas (EM) y resonancia magnética nuclear (RMN). Esta última es una técnica no destructiva a comparación de EM, ofrece la oportunidad de estudiar diversos núcleos, sin embargo, el más estudiado es el de protón (^1H) gracias a su abundancia en las biomoléculas y es una técnica con alta reproducibilidad[6].

2. RESULTADOS Y DISCUCIÓN

Se llevó a cabo el estudio del perfil metabolómico de la especie de manglar *Laguncularia racemosa* en dos zonas de Baja California Sur, México (las muestras fueron obtenidas de la zona Estero Zacatecas (EZ) y cola de ballena (CB) Figura 1, los manglares muestreados presentaron diferente grado de perturbación por su cercanía con la ciudad y contacto con efluentes locales). Las muestras de hoja de mangle se maceraron con nitrógeno líquido y se realizó una extracción utilizando H_2O:MeOH:$CHCl_3$ (1:1:1), posteriormente las muestras fueron sonicadas y concentradas en

rotavapor. Cada extracto se disolvió en 1 mL de buffer de fosfatos a pH=7 y se preparó la muestra para análisis utilizando 540 µL de buffer y 60 µL de D_2O conteniendo TMSP-*d4* y NaN_3.

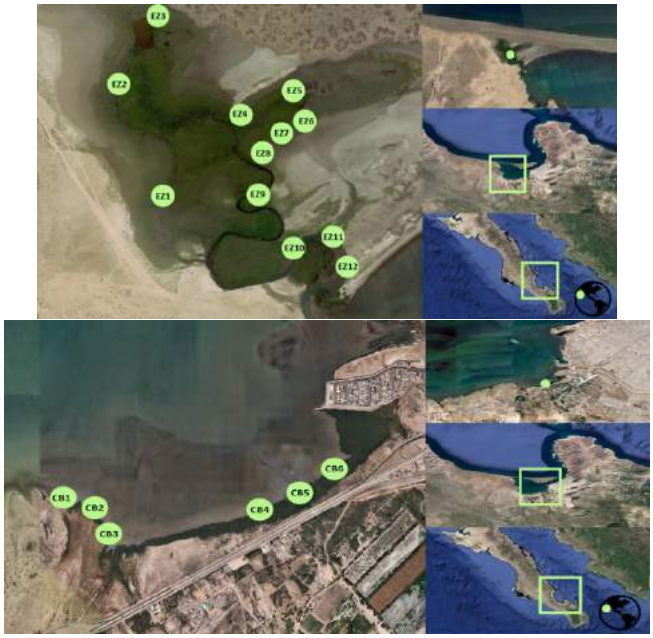


Figura 1. Zonas de muestreo en la ciudad de La Paz, Baja California Sur.

Se realizaron análisis de ^{1}H-RMN utilizando un experimento de presaturación de agua (*noesygppr1d*). Cada muestra fue analizada por triplicado y se procesaron utilizando el sofware Mestrenova para corregir fase, ajustar el estándar interno, corrección de línea base y normalizado. Se realizó el binning de datos (bin 0.04 ppm) y se realizó un análisis estadístico utilizando el método Sparse PLS-DA.

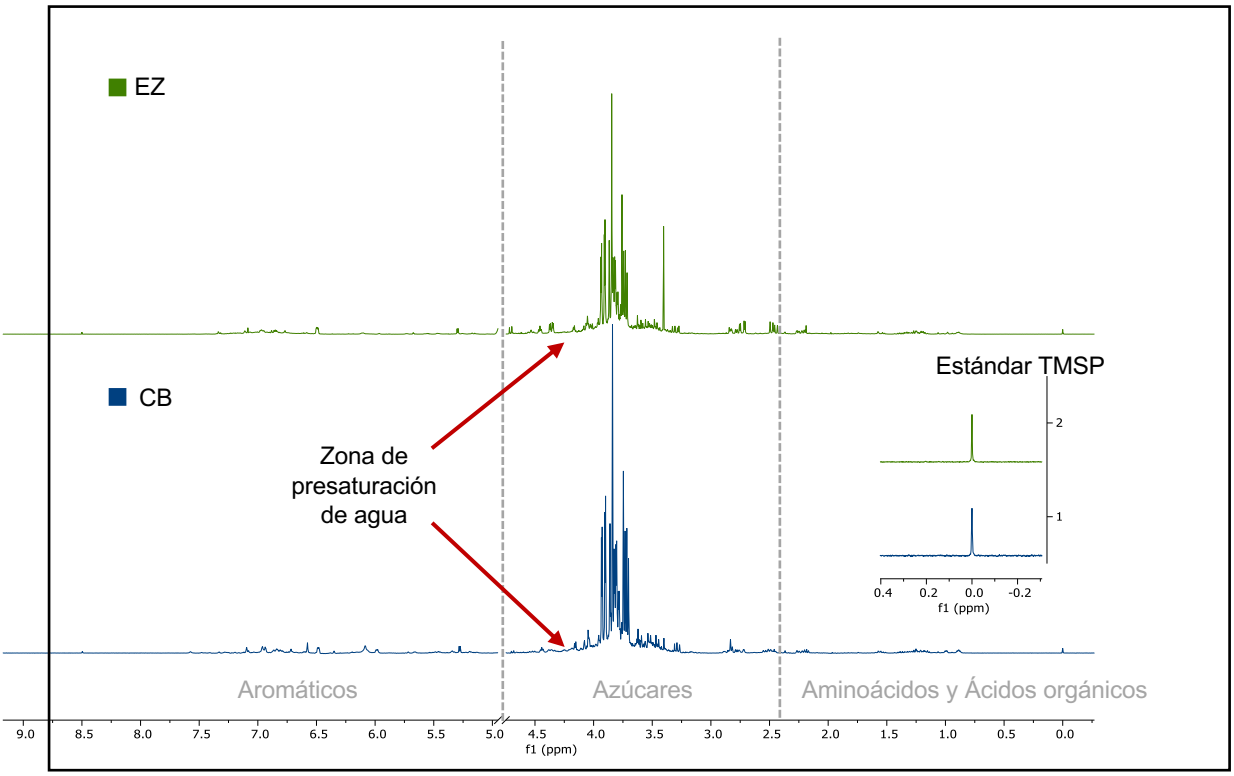


Figura 2. Espectro RMN de ^{1}H, 400MHz, H_2O+D_2O de *Laguncularia racemosa* en dos zonas de Baja California Sur, México

En la figura 2 se pueden observar los espectros de ^{1}H-RMN representativos para cada zona de muestreo. Como se puede observar se observan cambios en el patrón de señales en las zonas que corresponden a ácidos orgánicos y aminoácidos así como a hidrógenos de tipo aromático. En la figura 3 se muestra el gráfico de sPLS-DA en donde se logra observar la separación de las muestras analizadas por zona de muestreo, el análisis arrojó que las variables de mayor peso responsables de las principales diferencias se encuentran localizadas en 2.24, 4.52 y 6.72 ppm, las cuales corresponden principalmente a ácidos orgánicos, azúcares y derivados aromáticos.

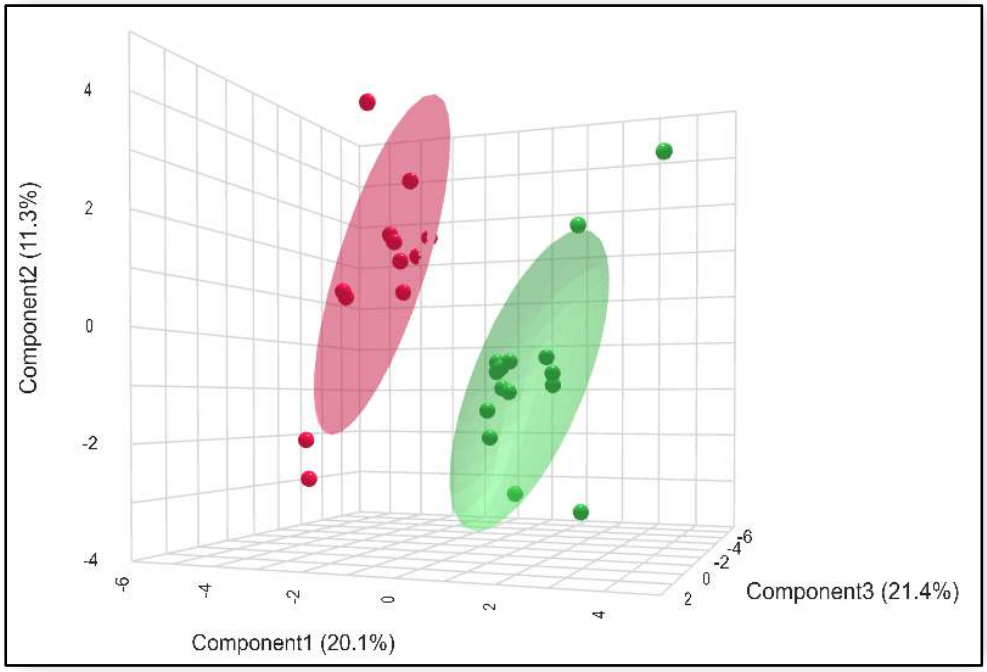


Figura 2. Análisis sPLS-DA de *Laguncularia racemosa* en dos zonas de muestreo en la ciudad de La Paz, Baja California Sur, México. Estero zacatecas (verde) y cola de ballena (rosa).

3. CONCLUSIONES:

Se realizó un estudio metabolómico utilizando un análisis sPLS-DA de la especia de manglar *Laguncularia racemosa* de dos zonas localizadas en ciudad de La Paz, Baja California Sur, México. El análisis estadístico demostró que las principales diferencias encontradas entre las dos zonas de muestreo corresponden a metabolitos correspondientes a aminoácidos, ácidos orgánicos e hidrógenos aromáticos.

4. REFERENCIAS:

1. Miththapala, S. *Mangroves*; IUCN, 2008.
2. Sadeer, N. B.; Zengin, G.; Mahomoodally, M. F. *Critical Reviews in Biotechnology.* **2022**, *43* (3), 393-414.
3. Kathiresan, K.; Bingham, B. L. Biology of Mangroves and Mangrove Ecosystems. En *Elsevier eBooks*, **2001**, p. 81-251.
4. Basha, S. C. *An overview on global mangroves distribution*. https://nopr.niscpr.res.in/handle/123456789/44254.
5. Lonard, R. I.; Judd, F. W.; DeYoe, H. R.; Stalter, R. Biology and Ecology of the Halophyte Laguncularia Racemosa (L.) Gaertn. F.: A Review. En *Springer eBooks*, **2020**, p 1-16.
6. Amberg, A.; Riefke, B.; Schlotterbeck, G.; Ross, A.; Senn, H.; Dieterle, F.; Keck, M. NMR and MS Methods for Metabolomics. En *Methods in molecular biology*, **2017**, p 229-258.

Síntesis de tetrahidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-2,5(3H)-diona mediante reacción de Ugi.

Víctor Manuel Niño Mendiola,[1] Verónica Mayela Rivas Galindo,[1] **Tannya Rocío Ibarra Rivera.**[1]

[1]Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Departamento de Química Analítica. Fco. I. Madero s/n, Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León.
Tannya.ibarrarv@uanl.edu.mx

Palabras clave: *Reacción de multicomponentes, heterociclos, pirroloimidazoldionas, analgésicos.*

1. INTRODUCCIÓN

Un poco más del 50% de los fármacos utilizados actualmente en el tratamiento de las enfermedades contienen al menos un heterociclo.[1] Los heterociclos poseen estructuras rígidas y varios átomos de hidrógeno capaces de compartirse para facilitar su interacción con blancos biológicos a través de puentes de hidrogeno. Además, los heterociclos pueden modular la lipofilicidad de los fármacos mejorando sus propiedades farmacológicas.[2]

Actualmente, una de las estrategias más populares que permite la fácil preparación de heterociclos a partir de materiales accesibles y poco contaminantes se basa en las reacciones de multicomponentes.[3] Específicamente, las que usan isonitrilos que resultan en la construcción de moléculas muy interesantes con estructuras altamente diversas y complejas en un solo matraz de reacción sin pasos previos de purificación. Entre varias reacciones de multicomponentes con isonitrilos (RMC-I), la reacción de 4 componentes de Ugi es conocida como la más importante y versátil, en las cuales ocurre una rápida construcción de una cadena lineal peptídica que a través de otras transformaciones posteriores conducen a diferentes sistemas heterocíclicos que contienen nitrógeno (Figura 1).[4]

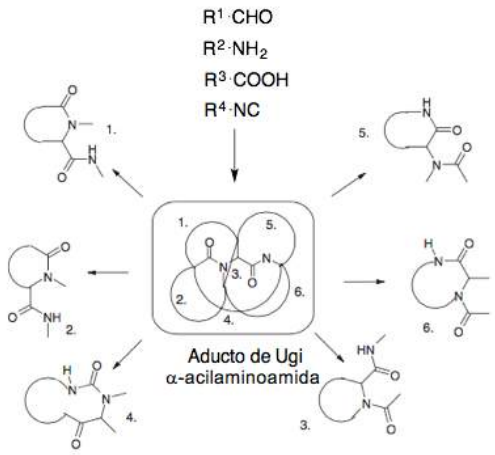


Figura 1. Posibilidad para obtener un heterociclo a partir de un aducto de Ugi.

La combinación de una RMC-I con una apropiada transformación posterior, usualmente una ciclación, ofrece un rápido acceso a librerías de varios heterociclos. Hasta el momento existen pocas metodologías reportadas en la literatura relacionadas a la ciclación intramolecular de aductos de Ugi via la generación

de un ion *N*-aciliminio. Los iones *N*-aciliminio son electrófilos muy reactivos que han sido ampliamente usados en síntesis para la elaboración de compuestos con estructuras muy diversas. Desde 1950 se han reportado un gran número de trabajos que usan los iones *N*-aciliminio en la preparación de productos biológicamente activos. Entre todas las reacciones que incluyen los iones *N*-aciliminio, la reacción de Mannich y la reacción de Pictet-Spengler han sido las más estudiadas.[5]

En este trabajo se reporta la preparación de tetrahidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-2,5(3H)-diona mediante la reacción intramolecular de aductos de Ugi via la formación de ion *N*-aciliminio (Figura 1). Para ello se requieren la preparación de un aducto de Ugi **5** que contenga un grupo acetal que permita la generación del ion aciliminio para que posteriormente un nitrógeno nucleofilico conduzca a la formación del segundo nucleo en la tetrahidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-2,5(3H)-diona **6**.

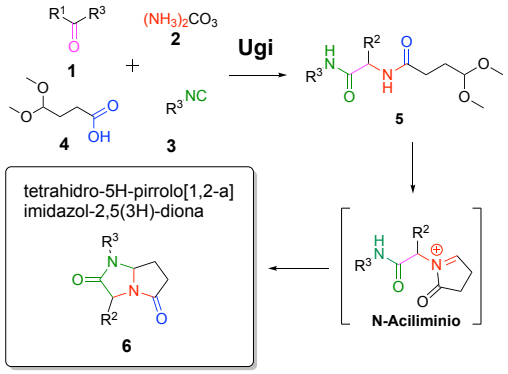
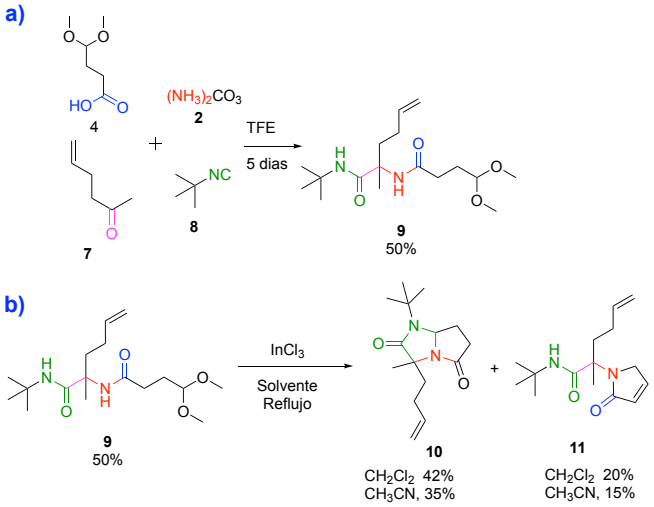


Figura 2. Estrategia sintética Ugi/N-Aciliminio.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El primer paso consistió en la preparación del aducto de Ugi **9**. La reacción después de 5 dias en trifluoroetanol procede con un 50% de rendimiento. El aducto **9** se combinó con un ácido de Lewis como el tricloruro de indio en diclorometano a reflujo. Las condiciones permitieron la desprotección del acetal y por lo tanto la formación de los compuestos **10** y **11** en 42% y 20% de rendimiento respectivamente. Con el fin de aumentar el rendimiento se usó el acetonitrilo para aumentar la temperatura de reacción, sin embargo el rendimiento de la reacción fue ligeramente menor en la obtención de ambos compuestos (Esquema 1).[6]



Esquema 1. Síntesis de tetrahidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-2,5(3H)-diona

3. CONCLUSIONES

La síntesis de tetrahidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-2,5(3H)-diona se completó en dos pasos de reacción con un rendimiento moderado usando la combinación de la reacción de Ugi/N-Aciliminio. El grupo acetal se desprotege por la acción de un ácido de Lewis y calor. Se observa como subproducto el intermediario de N-aciliminio reducido.

4. REFERENCIAS

1. Yong-JinWu,ProgressinHeterocyclicChemistry,vol.24,capitulo1.2012.
2. MajidM.Heravi*,LeylaMohammadkhani,Adv.Het.Chem.2019,inpress.
3. Gui-Ting Song, Yong Li Jia Xu Zhi-Gang Xu Yong Ding Jie Lei Nicholas McConnell Jin Zhu Zhong-Zhu Chen *Molecular Diversity* **2018**,*1*, 137-143.
4. UpendraK.Sharma,NandiniSharma,DipakD.VachhaniandErikV.Van der Eycken, Chem. Soc. Rev. **2015**, *44*, 1836-1860.
5. Wu, P. y Nielse, T. (2017). *Chemical Reviews*, 117, pp. 7811-7856.
6. Tesis maestria Victor Manuel Niño Mendiola 2019. Recuperado 10 de septiembre 2023. http://eprints.uanl.mx/15950/

1,4-diaminobenceno como bloque de construcción en la síntesis de poliheterociclos nitrogenados

Cecilia García Aguirre[a], Hugo Cervantes Valencia[a], Mitzi Nohemi Piña Gordillo[a], América Anahí Frías[a], Luis Chacón García[a], Carlos Jesús Cortés García[a]

[a]Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo. Ciudad Universitaria, Morelia 58033, México. Correo: ccortes@umich.mx

Palabras clave: *Reacción de multicomponentes, Ugi-azida, Pirrol, Isonitrilos.*

1. INTRODUCCIÓN

Uno de los campos que dentro de la Química Orgánica se encuentra en constante evolución e innovación es la química heterocíclica, la cual ha generado compuestos que llevan a una mejora en la calidad de vida del ser humano mediante la síntesis de moléculas de interés en diversas áreas del conocimiento como la química medicinal, agroquímica, ciencia de los materiales, entre otros.[1] Así, de los heterociclos más importantes y estudiados son los heterociclos aromáticos nitrogenados y oxigenados. La mayoría de estos heterociclos han presentado diversas bioactividades con buena potencia, dando como resultado que más del 85% de los fármacos aprobados por la FDA (Food Drugs Administration, por sus siglas en inglés) de origen sintético presenten en su estructura al menos un heterociclo ya sea oxigenado o nitrogenado. Un análisis de distribución revela el papel de los compuestos nitrogenados en la química medicinal. El 84% de fármacos contienen al menos un nitrógeno como parte de su estructura mientras que el 59% está conformado por al menos un anillo nitrogenado. Específicamente, los anillos de piperidina **1**, piridina **2** y piperazina **3** encabezan los 25 principales heterociclos encontrados en medicamentos aprobados por la FDA (Figura 1).[2]

Figura 1.- Heterociclos presentes en fármacos aprobados por la FDA.

Tanto por motivos ya sea de costo, ecológicos o de necesidad de nuevas alternativas terapéuticas, resulta de gran interés desarrollar nuevas estrategias sintéticas para la obtención de estos sistemas heterocíclicos de una manera rápida, eficiente, en un mínimo de etapas y a partir de materias simples y accesibles. Así, una de las herramientas de síntesis más poderosas que cumplen con estos requisitos son las reacciones de multicomponentes (RMC) que se definen como procesos convergentes donde tres o más reactantes se combinan para generar un producto que contiene de manera proporcional todos los componentes de la reacción, todo bajo un proceso “one-pot”.[3-5] Existen dos tipos de RMC, las que se basan en isonitrilos (RMCI´s) y sin isonitrilos. Dentro de las RMCI’s las de mayor relevancia biológico-sintético son las RMC de Ugi-azida donde se obtienen tetrazoles 1,5-disustituidos (T-1,5-DS), el cual son heterociclos de gran relevancia en química medicinal debido a la gran cantidad de compuestos bioactivos que se le ha estudiado, así como su presencia en varios fármacos aprobados por la FDA (Figura 2).[6-8]

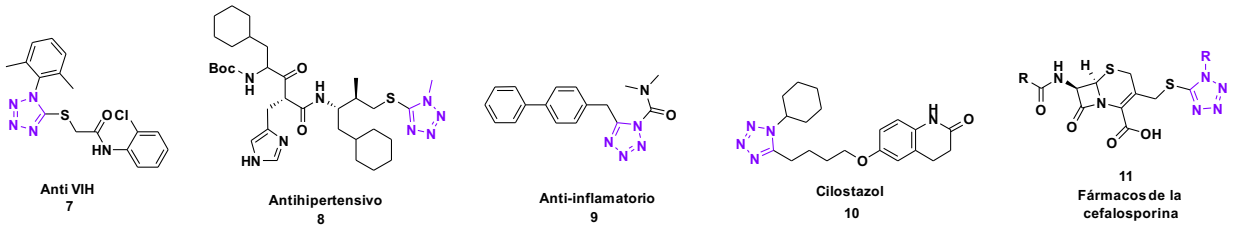
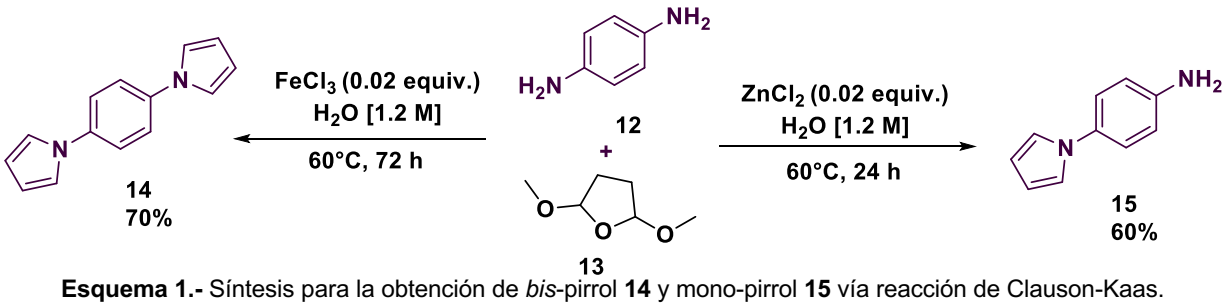


Figura 2.- Ejemplos de actividades biológicas y farmacológicas que presentan el anillo del T-1,5-DS.

Con base a lo anterior, en este proyecto se describe una estrategia sintética para obtener nuevos sistemas heterocíclicos del tipo pirrol-tetrazol 1,5-disustituidos en dos etapas de reacción: Clauson-Kaas/Ugi-azida utilizando como bloque de construcción clave el 1,4-diaminobenceno.

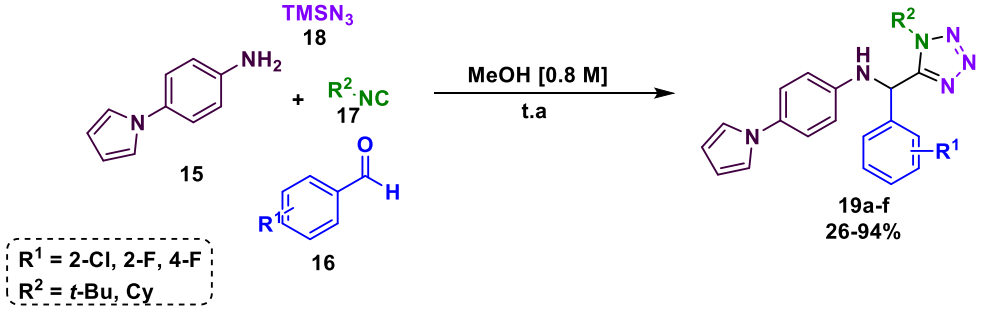
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Primero se estudió la reactividad del 1,4-diaminobenceno **12** en la reacción de Clauson-Kass para formar ya sea el *bis*-pirrol **14** o el mono-pirrol **15**. En un inicio se planteó la idea de formar el compuesto bis-pirrólico para después formilarlo, pero al estar explorando las condiciones óptimas de reacción se encontró que se formaba el mono-pirrol **15** utilizando solo $ZnCl_2$. Asimismo, el uso de $FeCl_3$ solo favorece la formación del *bis*-pirrol **14** (Esquema 1).



Esquema 1.- Síntesis para la obtención de *bis*-pirrol **14** y mono-pirrol **15** vía reacción de Clauson-Kaas.

Por lo tanto, una vez sintetizada la amina del mono-pirrol, de manera preliminar se llevó a cabo la síntesis de una serie de tetrazoles 1,5-DS mediante la RMC de Ugi-azida bajo las condiciones reportadas por nuestro grupo de investigación,[9-12] utilizando derivados de benzaldehídos de variada naturaleza electrónica y *terc*-butil y ciclohexil isonitrilos, así como $TMSN_3$, obteniendo seis ejemplos de un nuevo sistema heterocíclico del tipo pirrol-tetrazol **19a-f** en rendimientos de bajos a buenos (Esquema 2).



Esquema 2.- Síntesis de los pirrol-tetrazoles 1,5-disustituido **19a-f** vía RMC de Ugi-azida

Es importante mencionar que por cada derivado de benzaldehído que se usó, se utilizó tanto el *terc*-butil isonitrilo como el ciclohexilisonitrilo. Hasta la fecha las seis moléculas objetivo se caracterizaron por espectroscopía de RMN de ^{1}H y ^{13}C. Así, como ejemplo de una de ellas se tiene el derivado partiendo del 2-fluoro benzaldehído y *terc*-butil isonitrilo. En el espectro de RMN de ^{1}H se observan las señales clave que permitió elucidad su estructura como por ejemplo a 7.19 y 6.73 ppm una señal doble correspondiente al anillo de benceno proveniente del amino pirrol que integra a 2H cada una. A 6.94 y 6.28 ppm las señales correspondientes al anillo de pirrol como un triplete aparente que integra a 2H cada uno. En 6.47 ppm se observa la señal correspondiente al grupo metino como una señal singulete que integra a 1H, el cual es el punto de convergencia de las RMC de Ugi-azida y a 1.76 ppm una señal singulete que corresponde al grupo *terc*-butilo proveniente del isonitrilo. Por otro lado, en el RMN de ^{13}C se aprecia a 154.6 ppm la señal mas importante del aducto de Ugi-azida que es el carbono del tetrazol 1,5-disustituido. A 62.3 ppm la señal del carbono cuaternario del grupo *terc*-butilo, así como a 47.6 ppm la señal del metino. Por último, a 30.1 ppm la señal correspondiente a los metilos provenientes del grupo isonitrilo.

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló una metodología que permite sintetizar mediante la reacción de Clauson-Kass de manera selectiva tanto el *bis*-pirrol **14** y mono-pirrol **15** en rendimientos moderados. Estos resultados permitieron abrir una nueva línea de investigación para la síntesis de moléculas potencialmente bioactivas con base al núcleo del pirrol. Por otro lado, se demostró el potencial sintético del compuesto mono-pirrol **15** en las RMC de Ugi-azida, el cual se sintetizó un nuevo sistema heterocíclico nitrogenado del tipo pirrol-tetrazol **19**, que más allá de que este tipo de sistemas no han sido reportados en la literatura, se les evaluará su potencial biológico como posibles agentes citotóxicos en colaboración con el Dr. Jesús Adrían López de la Universidad Autónoma de Zacatecas.

4. REFERENCIAS

1.- (a) Zhang, B.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev*. **2015**, *44*, 3505-3521. (b) Shiro, T.; Fukaya, T.; Tobe, M. *Eur. J. Med Chem*. **2015**, *97*, 397-408.
2.- Vitaku, E.; Smith, D.T.; Njardarson, J.T. *J. Med. Chem*. **2014**, *57*, 10257-10274.
3.- (a) Neochoritis, C. G; Zhao, T; Dömling, A. *Chem. Rev*. **2019***.119*, 1970–2042. (b) Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Synlett*, **2009**, *24*, 666–685
4.- Gaich, T.; Baran, P. S. *J.Org.Chem*.**2010**, *75*, 4657–4673.
5.- Dömling, A. *Chem. Rev*, **2006,***106*, 17–89.
6.- (a) Nenajdenko, V. Isocyanide Chemistry. First Edition. Editorial Wiley-VCH. **2012**, Germany. (b) Berkel, S. S. V.; Bogels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem*. **2012**, 3543.
7.- Dömling. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 1970.
8.- Wishart, D.S.; Feunang, Y.D.; Guo, A.C.; Lo, E.J.; Marcu, A.; Grant, J.R.; Sajed, T.; Johnson, D.; Li, C.; Sayeeda, Z.; Assempour, N.; Iynkkaron,L.; Liu, Y.; Maciejewski, A.; Gale, N.; Wilson, A.; Chin, L.; Cummings, R.; Le, D.; Pon, A.; Knox, C.; Wilson, M. *Nucleic Acids Res.* **2018**, *46*, D1074.
9.- Aguilar-Morales, C.; Servín-García, G.; Río, R.; Islas-Jácome, A.; Gámez-Montaño, R.; Chacón-García, L.; Cortés-García, C. *Synthetic Commun*. **2022**, *53*, 127–134.
10.- Niño-Pantoja, I.; Gallardo-Alfonzo, A.; Solis-Santos, M.; Ordoñez, M.; Contreras-Celedón, C.; Islas-Jácome, A.; Chacón-García, L.; Cortés-García, C. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200230.
11.- C. M. Aguilar-Morales, J. G. Araujo-Huitrado, Y. López-Hernández, C. Contreras-Celedón, A. Islas-Jácome, A. J. Granados-López, C. R. Solorio-Alvarado, J. Adrián-López, L. Chacón-García, C. J. Cortés-García, *Molecules* **2021**, *26*, 6104–6118.
12.- Aguilar-Morales, C.M.; de Loera, D.; Contreras-Celedón, C.; Cortés-García, C.J.; Chacón-García, L. *Synthetic Commun.* **2019**, *49*, 2086–2095.

Reacción multicomponente de Biginelli, en la síntesis de análogos de los alcaloides caluersina y caulerpina.

Hugo Pilotzi Xahuentitla[a], Gabriela del Carmen Canche Naal[b], Rolffy Rubén Ortiz Andrade[b], Gabriel Navarrete Vázquez[c], Emanuel Hernández Nuñez[a]

[a]Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN, Recursos del Mar Mérida, Carr. Mérida – Progreso Km 6, 92705, Mérida, Yucatán, México. [b]Facultad de Química Universidad Autónoma de Yucatán. Calle 43 Calle 90 613 x, Inalámbrica, 97069 Mérida, Yuc. [c]Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Av. Universidad 1001, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Mor. ***Correo**: hugo.pilotzi@cinvestav.mx

Palabras clave: *Biginelli, oxazinona, caulersina, caulerpina.*

1. INTRODUCCIÓN

En los organismos marinos *Caulerpa racemosa* y *Caulerpa serrulata* que pertenecen a las algas verdes, se encuentran los alcaloides bisindólicos caulerpina **1** y caulersina **2**[1] (Figura 1).

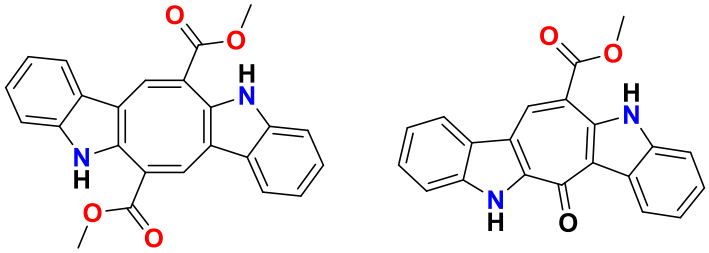
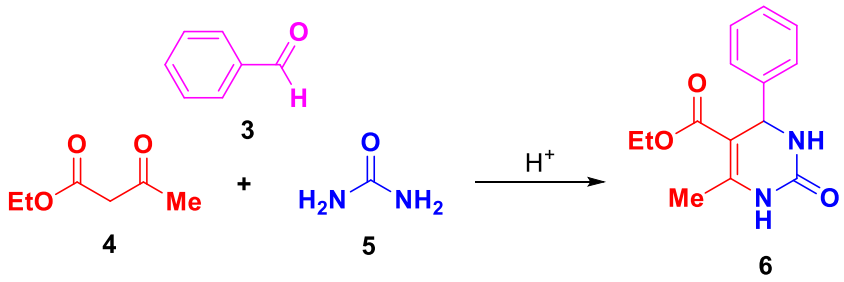


Figura 1. Alcaloides bisindólicos caulerpina **1** y caulersina **2**.

Se ha demostrado que estos alcaloides presentan actividades biológicas como la antifúngica, por ello resulta interesante desarrollar una metodología eficiente para sintetizar análogos.

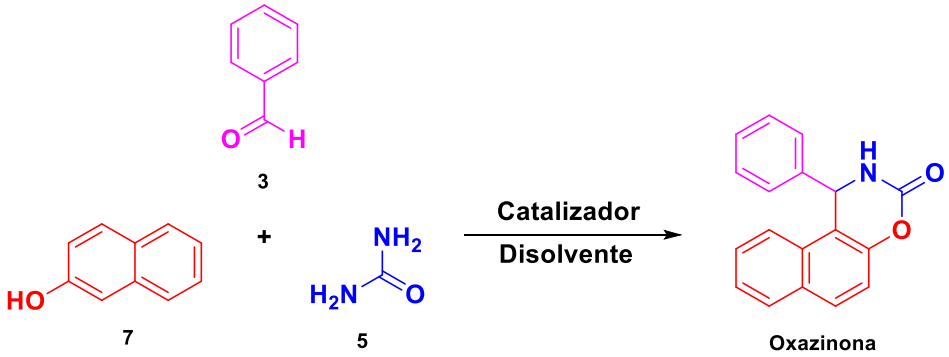
La reacción multicomponente de Biginelli[2] es una opción como metodología sintética para obtener análogos de los alcaloides mencionados. Originalmente esta reacción se lleva a cabo con benzaldehído **3**, acetoacetato de etilo **4** y con urea **5**, catalizada en medio ácido en donde el producto que se obtiene es la dihidropirimidinona **6** (Esquema 1).



Esquema 1. Reacción multicomponente de Biginelli.

En este trabajo, utilizamos al 2-naftol **7** en lugar del acetoacetato de etilo **4**, además de que no utilizamos la catálisis ácida, por lo que decidimos evaluar como catalizadores de esta reacción al ZnO, Fe_2O_3 y CuO

comerciales.[3] Tomando en cuenta el cambio de **4** por **7**, los compuestos que se pueden obtener son las correspondientes oxazinonas **9**.[4, 5] (Esquema 2).

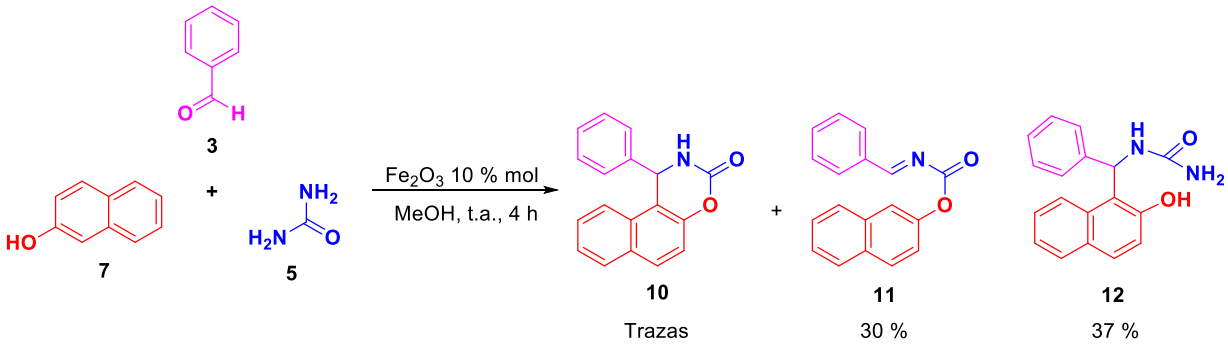


Esquema 2. Reacción multicomponente de Biginelli en la síntesis de oxazinonas.

De acuerdo con los antecedentes revisados, la reacción multicomponente de Biginelli es una buena metodología sintética para poder obtener análogos de los alcaloides bisindólicos caulersina **1** y caulerpina **2**.

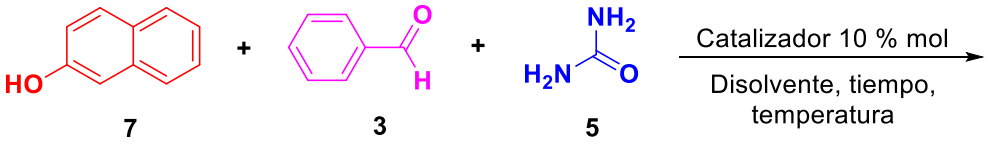
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para acceder a las oxazinonas llevamos a cabo una serie de experimentos, el primero de ellos consistió en hacer reaccionar 1.0 eq. del 2-naftol **7**, 1.1 eq. de la urea **5** y 1.5 eq. del benzaldehído **3** a temperatura ambiente en MeOH sin ningún catalizador, sin embargo, después de 4 h de reacción no se observó por cromatografía en capa fina el consumo de la materia prima. Posteriormente realizamos esta reacción con la misma estequiometria y en el mismo disolvente utilizando Fe_2O_3 como catalizador al 10 % mol, a temperatura ambiente. Después de la purificación por cromatografía en columna del crudo de reacción y el posterior análisis por RMN-^{1}H, obtuvimos a la oxazinona **10** en cantidad de trazas, a la imina **11** con un rendimiento del 30 % y a la urea **12** con un rendimiento del 37% (Esquema 2).



Esquema 2. Productos obtenidos en el experimento 2.

De acuerdo con el último resultado, decidimos llevar a cabo una serie de experimentos para poder mejorar el rendimiento químico de la oxazinona **10**, variando el disolvente, las temperaturas, los tiempos de reacción y los catalizadores, los cuales se resumen en la tabla 1. En todos los experimentos realizados mantuvimos la misma estequiometria (Esquema 3).



7 1.0 eq. **3** 1.5 eq. **5** 1.1 eq.

Esquema 3. Condiciones de reacción para la síntesis de la oxazinona **10**.

Tabla 1. Experimentos realizados en la síntesis de la oxazinona **10**.

Experimento	Catalizador (10 % mol)	Temperatura	Tiempo (h)	Disolvente (10 mL)	Rendimiento (%)		
					10	**11**	**12**
1	---	t.a.	4	MeOH	---	---	---
2	Fe_2O_3	t.a.	4	MeOH	Trazas	30	37
3	ZnO	t.a.	4	MeOH	Trazas	26	32
4	CuO	t.a.	4	MeOH	Trazas	32	33
4	---	Reflujo	4	MeOH	Trazas	26	25
5	Fe_2O_3	Reflujo	4	MeOH	Trazas	41	43
6	ZnO	Reflujo	4	MeOH	Trazas	34	39
7	CuO	Reflujo	4	MeOH	Trazas	40	43
8	---	Microondas 100 °C	0.2	H_2O	Trazas	15	18
9	Fe_2O_3	Microondas 100 °C	0.2	H_2O	Trazas	20	23
10	ZnO	Microondas 100 °C	0.2	H_2O	Trazas	18	24
11	CuO	Microondas 100 °C	0.2	H_2O	Trazas	23	30
12	---	Ultrasonido 45 °C	2	MeOH	Trazas	21	31
13	Fe_2O_3	Ultrasonido 45 °C	2	MeOH	Trazas	28	55
14	ZnO	Ultrasonido 45 °C	2	MeOH	Trazas	30	45
15	CuO	Ultrasonido 45 °C	2	MeOH	Trazas	20	48

De acuerdo con los resultados de los experimentos mostrados en la tabla 1, observamos que en ningún caso se completó la ciclocondensación para obtener a la oxazinona **10** y que únicamente se obtienen los intermediarios de reacción, **11** y **12** en rendimientos variados, siendo este último el que se obtiene en todos los casos en mayor rendimiento. Pudimos observar que el uso de los catalizadores propuestos si ayudan a incrementar el rendimiento de la reacción en comparación con aquellos que se realizaron sin ellos, siendo en todos los casos el Fe_2O_3 y el CuO los que dan mejores resultados. Cabe señalar que, de todos los experimentos realizados la urea **12** siempre se obtuvo en mayor rendimiento y lo fue aun mas cuando la reacción se llevó a cabo en ultrasonido, por lo que nos centraremos en mejorar las condiciones de reacción mediante esta metodología que es sencilla y económica. Por el contrario, los resultados fueron malos cuando las reacciones se realizaron en microondas y agua como disolvente.

3. CONCLUSIONES

Mediante la reacción multicomponente de Biginelli, sustituyendo al acetoacetato de etilo **4** por 2-naftol **7** obtuvimos a los intermediarios **11** y **12** en rendimientos variados, mientras que la oxazinona **10** se obtuvo en trazas ya que no se pudo completar la ciclocondensación. La urea **12** es el intermediario de mayor rendimiento en todos los casos. Cabe señalar que la reacción en ultrasonido mostró ser la mejor opción, ya que se obtienen los mayores rendimientos de la urea **12**. Actualmente estamos trabando en la síntesis de nanopartículas de Fe_2O_3 y CuO para poder completar la ciclocondensación, y posteriormente variar a los aldehídos para acceder a los análogos de los alcaloides caulerpina **1** y caulersina **2**.

4. REFERENCIAS

33. Su, J.; Zhu, Y.; Zeng, M.; Xu, X. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1043–1044.
34. Kappe, C. *Organic Reactions, Vol. 63*; John Wiley & Sons, New York, **2004**, p. 3.
35. Ramazani, A.; Rouhanu, M.; Mirhadi. E.; Seikhi, M.; Slepokura, K.; Lis, T. *Nan.Chem.Res.* **2016**, *1*, 87-107.
36. Dabiri, M.; Delbari, A.; Bazgir, A. *SYNLETT.* **2007**, *5*, 0821–0823.
37. Dharma, G.B..; Kaushik, M.P.; Halve, A.K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2741–2744.

Síntesis de α-aminofosfonatos que incorporan el fragmento del ácido cinámico.

Erika Cano-Tapia, Mario Ordóñez, José Luis Viveros-Ceballos

Centro de Investigaciones Químicas–IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, 62209 Cuernavaca, Morelos, México

erika.canotap@uaem.edu.mx; jlvc@uaem.mx

Palabras clave: α-aminofosfonatos, ácido fenil borónico, reacción de tres componentes, antineoplásicos, cinamamidas.

1.INTRODUCCIÓN

Los ácidos α-aminofosfónicos son análogos estructurales de los α-aminoácidos, donde el grupo fosfónico [$PO(OH)_2$] tetraédrico y de mayor demanda estérica, sustituye al grupo carboxílico (CO_2H) trigonal plano (Figura 1). Dadas sus características estructurales, recientemente se han convertido en una clase de compuestos atractivos en química orgánica sintética y farmacéutica.[1] La actividad biológica de los ácidos α-aminofosfónicos y sus derivados se ha atribuido a su capacidad para mimetizar el estado de transición formado durante la hidrólisis peptídica, participando en la inhibición de diversos procesos fisiológicos, lo que se traduce en diversas actividades como agentes anticancerígenos,[2] antibacteriales,[3] fungicidas,[4] anti-VIH,[5] antibióticos,[6] antitumorales,[7] herbicidas,[8] entre otras.

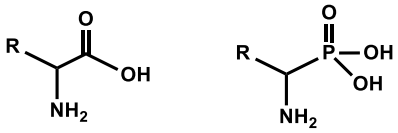


Figura 1. Semejanza estructural entre un α-aminoácido y un ácido α-aminofosfónico.

Por otra parte, las cinamamidas (amidas de ácido cinámico) es un andamio privilegiado presente ampliamente en productos naturales. El andamio actúa como una plantilla útil para diseñar y llegar a moléculas con buena probabilidad de actividad biológica, algunas de las más conocidas están presentes en plantas como pesticidas naturales, siendo poliamidas de ácidos cinámicos. Las amidas de ácidos cinámicos presentan un amplio espectro de actividades biológicas, dentro de las que destacan su actividad antioxidante, anti-aterogénica,[9] antiviral, antifúngica y citotóxica.[10] Sus mecanismos de acción van desde la inhibición de enzimas hasta la captura de radicales libres.[11] Así mismo, Xu y colaboradores sintetizaron y evaluaron una serie de nuevos derivados basados en el andamio de L-hidroxiprolina, los cuales mostraron buena actividad como inhibidores de la gelatinasa.[12] De manera similar, Liu y colaboradores diseñaron una serie de derivados basados en el andamio del ácido *N*-cinamoil-L-aspártico, que presentaron actividad inhibitoria contra la aminopeptidasa N[13] (figura 2).

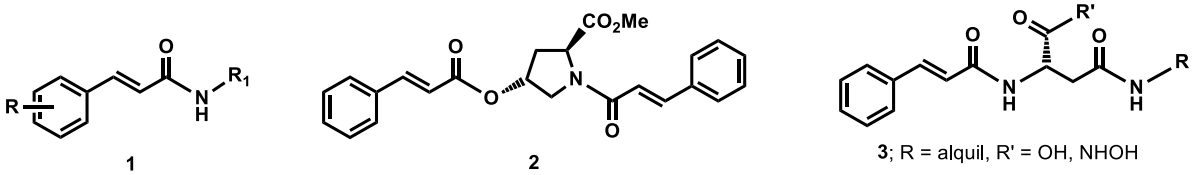


Figura 2. Estructuras cinamamidas.

Considerando la importancia química y biológica de los derivados de los ácidos α-aminofosfónicos, en este trabajo se propone llevar a cabo la síntesis de una serie de nuevos α-aminofosfonatos que incorporan el fragmento del ácido cinámico, como potenciales agentes antineoplásicos.

2.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Diseño molecular de agentes antineoplásicos potenciales.
Las moléculas propuestas se seleccionaron de más de un centenar, para las cuales se calcularon valores predictivos de su actividad biológica, por comparación con las estructuras o subestructuras de más de 250,000 sustancias biológicamente activas, incluidas en la base de datos del programa computacional "Prediction of Activity Spectra for Substances" (PASS online).[14] Estudios preliminares para los compuestos objetivo muestran una predicción biológica alentadora, obteniendo en la mayoría de los casos probabilidades de actividad (Pa) antineoplásica superiores a 0.8, siendo 1.0 el valor máximo, por lo que tienen una probabilidad muy alta de presentar actividad antineoplásica experimentalmente (Figura 3).

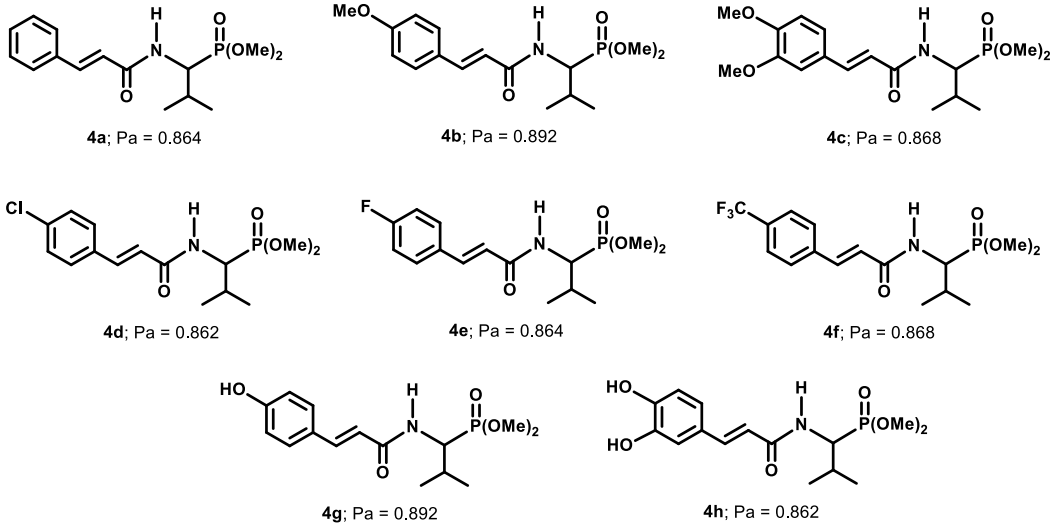
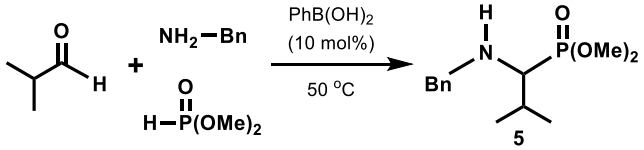


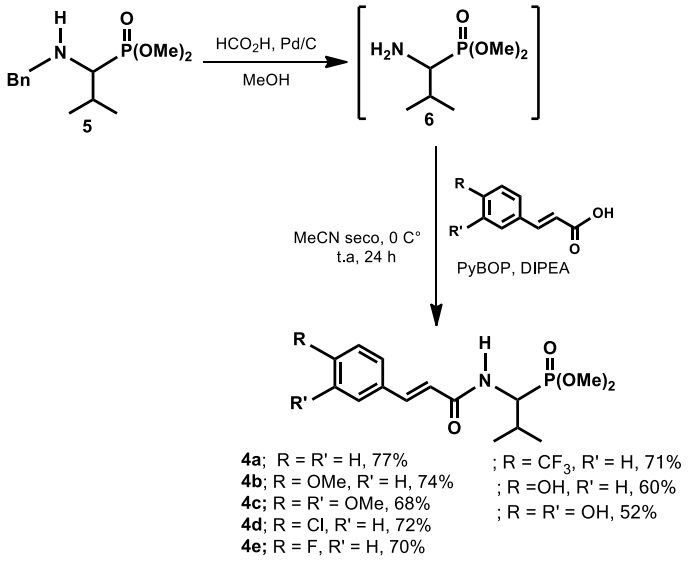
Figura 3. Probabilidades de actividad de las moléculas objetivo.

Síntesis de las amidas α,β-insaturadas (4a-h)
Inicialmente, se llevó a cabo una reacción de tres componentes (Kabachnik-Fields), entre isobutiraldehído, bencilamina y fosfito de dimetilo, utilizando cantidades catalíticas de ácido fenil borónico, la reacción se llevó a cabo sin el uso de disolventes a 50 °C durante 24 horas, obteniendo el α-aminofosfonato *N*-bencilado **5** con un rendimiento químico del 81% (Esquema 1).



Esquema 1. Reacción de tres componentes.

Posteriormente, se llevó a cabo la hidrogenólisis del α-aminofosfonato *N*-bencilado **5**, utilizando paladio sobre carbono (Pd/C), ácido fórmico (HCO_2H), en metanol a temperatura ambiente, generando el α-aminofosfonato **6**, el cual se hizo reaccionar con el correspondiente derivado del ácido *trans*-cinámico en acetonitrilo seco a 0°C en presencia de *N,N*-Diisopropiletilamina (DIPEA). Posteriormente, se agregó el agente de acoplamiento (PyBOP) disuelto en acetonitrilo seco. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, obteniendo las amidas α,β-insaturadas (**4a-h**) con buenos rendimientos químicos.



Esquema 2. Procedimiento general para la síntesis de los α-aminofosfonatos **4a-h**.

3.CONCLUSIONES

- Se logró la síntesis α-aminofosfonato *N*-bencilado **5** a través de la reacción "one-pot" de tres componentes entre isobutiraldehído, bencilamina y fosfito de dimetilo.
- Se realizó la hidrogenólisis del α-aminofosfonato *N*-bencilado **5**.
- Se optimizaron las condiciones para llevar a cabo la síntesis de los α-aminofosfonatos **4a-h** a través de la reacción de **6** con el agente de acoplamiento (PyBOP).

4.REFERENCIAS

1.Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, L. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 1580-1589.
2. Kukhar, V.P.; Hudson, H.R. *Aminophosphonic and Aminophospinic Acids: Chemistry and Biological Activity*; Wiley: Chichester, UK, 2000.
3. Bird, J.; Mello, R. C. M.; Harper, G. P. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1435-1440.
4. Solodenko, V. A.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron Lett*. **1989**, 89, 6369-6412
5. a) Alonso, E.; Solis, A.; del Pozo, C. *Synlett.* **2000**, 698-700; (b) Stowasser, B.; Budt, K.; Jian-Qi, L.; Peyman, A.; Ruppert, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6625-6628; (c) Camp, N. P.; Hawkins, P. C. D.; Hitchcock, P. B.; Gani, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1047-1052.
6. Lejczak, B.; Kafarski, P.; Sztajer, H.; Mastalerz, P. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2212-2217
7. (a) Kafarski, P.; Lejczak, B. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *1*, 301-312; (b) Lavielle, G.; Hautefaye, P.; Schaeffer, C.; Boutin, J. A.; Cudennec, C. A.; Pierré, A. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1998-2003.
8. (a) Kozlowski, H.; Pusino, A.; Swiatek, J.; Spychala, J.; Glowiak, T.; Micera, G.; Gessa, C. Binding. J. *Agric. Food Chem.* **1990**, *38*, 1989-1992; (b) Nska, H.; Bonarska, D.; Bielecki, K.; Sarapuk, J. *Cell. Mol. Biol. Lett.* **2002**, *7*, 929-935.
9. Letizia, C. S. *Food Chem. Toxicol.* **2005**, *43*, 925-943.
10. Simonyan, A.V. *Pharm. Chem. J. USSR*, **1993**, *27*, 92-100.
11. Roberto, M. P. *Relación estructura actividad de los análogos del éster fenetílico del ácido caféico en el modelo modificado del hepatocito resistente.* Tesis Doctorado, Centro de Investigación y de estudios avanzados del instituto politécnico nacional (CINVESTAV), México, **2008**.
12. Zhang, L.; Zhang, J.; Fang, H.; Wang, Q.; Xu, W. *Bioorg. Med. Chem*. **2006**, *14*, 8286-8294.
13. . Liu, Y.; Shang, L.; Fang, H.; Zhu, H.; Mua, J.; Wang, Q.; Wang, X.; Yuan,Y.; Xu, W. *Bioorg. Med. Chem*. **2009**, 17, 7398-7404.
14. Poroikov, V. V.; Filimonov, D. A.; Borodina, Y. V.; Lagunin, A. A.; Kos, A. J. *Chem. Inf. Comput*. Sci. **2000**, 40, 1349-1355

Síntesis enantioselectiva de ésteres terpénicos de (*S*)-ibuprofeno para su posible aplicación como anticancerígenos y antiinflamatorios.

Andrea Hernández Azúa, Karla Denisse Torres Muñoz, 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: a330060@uach.mx

Palabras clave: *Citostático, HPLC, CCR.*

1. INTRODUCCIÓN

El tercer tipo de cáncer que afecta a nivel mundial es el cáncer colorrectal (CCR), estando en segundo lugar de mortalidad globalmente[1]. Representa el 11% de todos los cánceres analizados y es unos de los dos más agresivos que engloban la parte inferior del sistema digestivo, este conjunto se conforma por el intestino grueso y el recto. El desarrollo del cáncer colorrectal inicia con la creación de pólipos en el revestimiento del intestino o recto, con el tiempo pueden convertirse en un pólipo benigno a maligno, en caso de que se convierta en cáncer, los pacientes en las primeras etapas de la enfermedad representan una metástasis del 20% y los pacientes con estadio IIC Y IIIC obtienen una recaída dentro de un lapso de 5 años, debido a la recurrencia de los casos se han creado varias formas para llevar a cabo varios métodos quirúrgicos para obtener una respuesta a favor. Debido a los números crecientes de personas con cáncer, han surgido diversos tratamientos para la prevención y el control de la diseminación de células cancerígenas, desde técnicas quirúrgicas hasta diseño de fármacos. Por lo tanto, se consideró realizar una estructura con propiedades biológicas como el geraniol, un alcohol terpénico con actividad biológica diversa, utilizado como en las industrias como fragancia y un compuesto para los productos de higiene y limpieza, sus aplicaciones biológicas son amplias debido a que presenta actividad antimicrobiana, antiinflamatoria y anticancerígena, con la última propiedad se desea obtener un producto que no genere citotoxicidad y esto se liga a un producto con efecto citostático [2].

Por ello que en el presente trabajo se está llevando a cabo el diseño de estructuras enantioselectivas para fármacos citostáticos y antiinflamatorios con apoyo del software AutoDock 4.2 (software de simulación de modelado molecular), al seleccionar las estructuras se realizará la síntesis final de fármaco. Como paso inicial de la síntesis fue utilizada la enzima lipasa de Cándida rugosa por el favorecimiento de la esteroselectividad[3]. Se caracterizó el éster terpénico mediante cromatografía de alta resolución con el método 95-10 (hexano, isopropanol) en columna astec de membrana de celulosa.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Utilizando tabletas comercialmente disponibles, se desarrolló un proceso de extracción sólido-líquido con propanona como disolvente. Después de una filtración para remover el vehículo del fármaco se rotavaporó la propanona, obteniendo un rendimiento de 97% en peso respecto a la información de la etiqueta. Por cada 10 tabletas de 800 mg c/u, se obtuvieron hasta 7.76 g de ibuprofeno racémico (Figura 1), mismo que se caracterizó por ^{1}H RMN, FTIR y HPLC-Quiral.

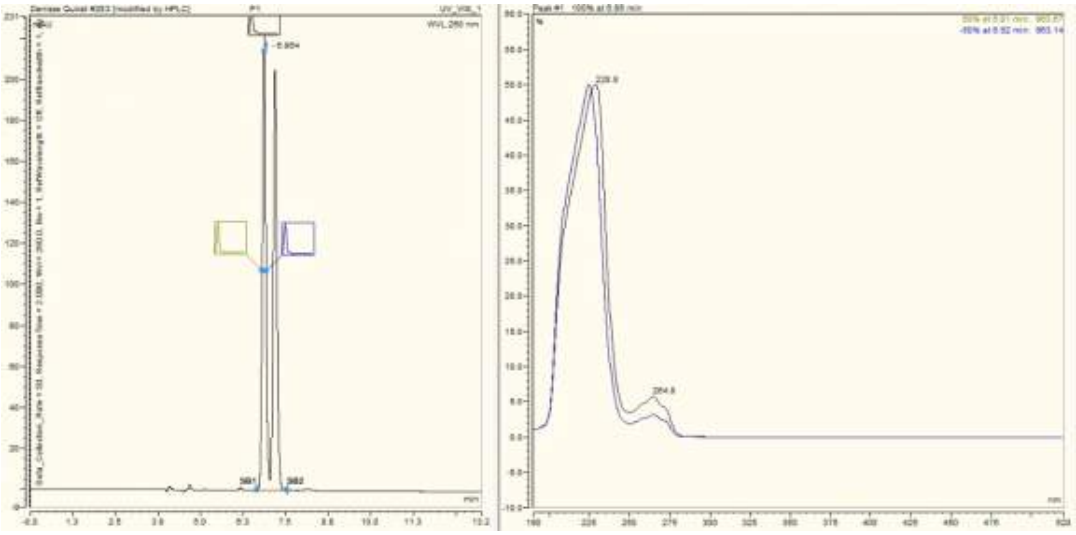


Figura 1. Cromatograma de una mezcla racémica de ibuprofeno y su espectro de UV.

Se monitoreo el primer paso para la realización del éster terpénico de (*S*)-ibuprofeno con la lipasa de Cándida rugosa (Figura 2), esto con el fin de conocer los tiempos de reacción y conocer el tiempo determinado del aducto. Como se observa en el cromatograma (Figura 3), se analizaron cuatro señales de diferente color, cada una tomada en diferentes tiempos teniendo así t_1 = 3 h (negro), t_2 = 29 h (azul), t_3 = 46 h (rosa) y t_4 = 93 h (café). Se percibe desde el t_2 que la reacción alcanzó su máxima conversión observando cero cambios en las áreas de las señales en análisis posteriores a las 29 h esto indica que la reacción se finalizó en ese tiempo, un tiempo menor a lo que indica la perspectiva de Denisse Torres en 2021[4]. El monitoreo como todos los productos aislados se analizaron para confirmar su pureza con la técnica de cromatografía líquida de alta resolución HPLC-quiral y ^{1}H RMN.

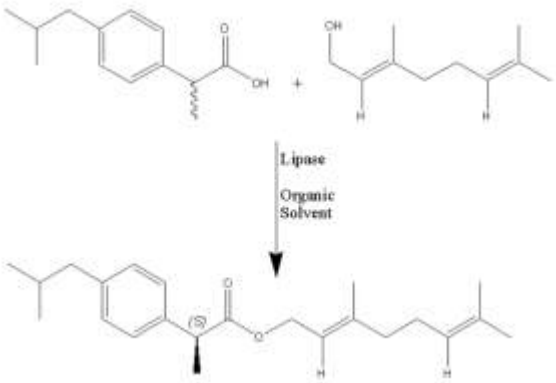


Figura 2. Aducto. (*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il (*S*)-2-(4-isobutilfenil) propanoato.

Como trabajo posterior se desarrollará una epoxidación del alqueno terminal con la metodología que utiliza catálisis enzimática reportada por Alejandro Sustaita y colaboradores en 2021 [5]; y proseguir con modelado molecular de base funcional M06 (6-311G)[6].Este método permite obtener información acerca de las interacciones moleculares y transferencia de carga. Los datos obtenidos del modelado en AutoDock 4.2 nos permitirán diseñar estructuras derivadas del (*S*)-Ibuprofenato de geranilo con posible actividad terapéutica.

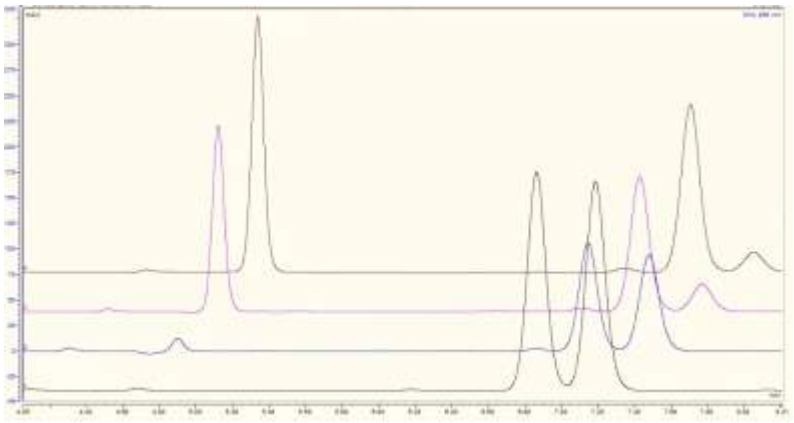


Figura 3. Cromatograma de HPLC. Derivado de *S*-ibuprofeno

3.CONCLUSIONES

Utilizando una metodología ambientalmente amigable y catalizada con lipasa de *Cándida rugosa*, fue posible sintetizar de manera enantioselectiva el (*S*)-Ibuprofenato de geranilo con una enantioselectividad de la enzima de hasta ***E*** = 185, un exceso enantiomérico ***ee*** = 93% y una conversión de hasta ***c*** = 45%. Fue posible aislar el éster terpénico y obtener un rendimiento de recuperación de hasta 44%. Como trabajo posterior se desarrollarán reacciones de epoxidación catalizada con lipasas para luego hacer reacciones de apertura de anillo con diferentes nucleófilos. Estas estructuras podrían tener algún beneficio terapéutico o biológico, ya que pueden tener diferentes características farmacóforas, esto se calculará con química computacional, mediante el Auto dock 4.2 y posteriormente con desarrollo de pruebas biológicas para confirmar experimentalmente los resultados teóricos.

4.REFERENCIAS

1. Malki, A, El Ruz R. A., Gupta, I., Allouch, A., Vranic, S., & Al Moustafa, Int.J.Mol.Sci. **2020**, *22*(1), 130.
2. Madan, K. A., & Devaki, T. Int J *Pharm Pharm Sci,* ***2015****, 7*, 2013-201.
3. Estrada Valenzuela D.**2022,** Aplicación de lipasas de cándida rugosa como biocatalizador enantioselectivo para la resolución cinética de (s)-ketoprofeno, UACh, repositorio.uach.mx.
4. Torres Muñoz Karla D.**2021**, Síntesis enantioselectiva de ésteres terpénicos de (*S*)-ibuprofeno catalizada por lipasa de *Cándida rugosa* y su evaluación *in silico* como inhibidores de COX. UACh.
5. Sustaita-Rodríguez, A., Vega-Ríos, A., Bugarin, A., Ramos-Sánchez, VH, Camacho-Dávila, AA, Rocha-Gutiérrez, B. y Chávez-Flores.ACS Sustain.Chem. Eng.**2021**, *9* (50) ,2021, 17016-17024.
6. Y. Zhao, DG Truhlar. ACS, **2008**, 41 (2), 157-167.

Modificaciones biomiméticas de *p*-mentenos glucosilados hacia derivados de *p*-cimeno

Jessica Montserrat Lorenzo-García,[a] Julio C. Pardo-Novoa,[b] Gabriela Rodríguez-García,[a] Rosa E. del Río,[a] Mario A. Gómez Hurtado.[a]

[a] Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán 58030. [b]Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, A. P. 14-740, Ciudad de México 07000, México *mario.gomez@umich.mx

Palabras clave: *Biomiética, p-mentenos, timol.*

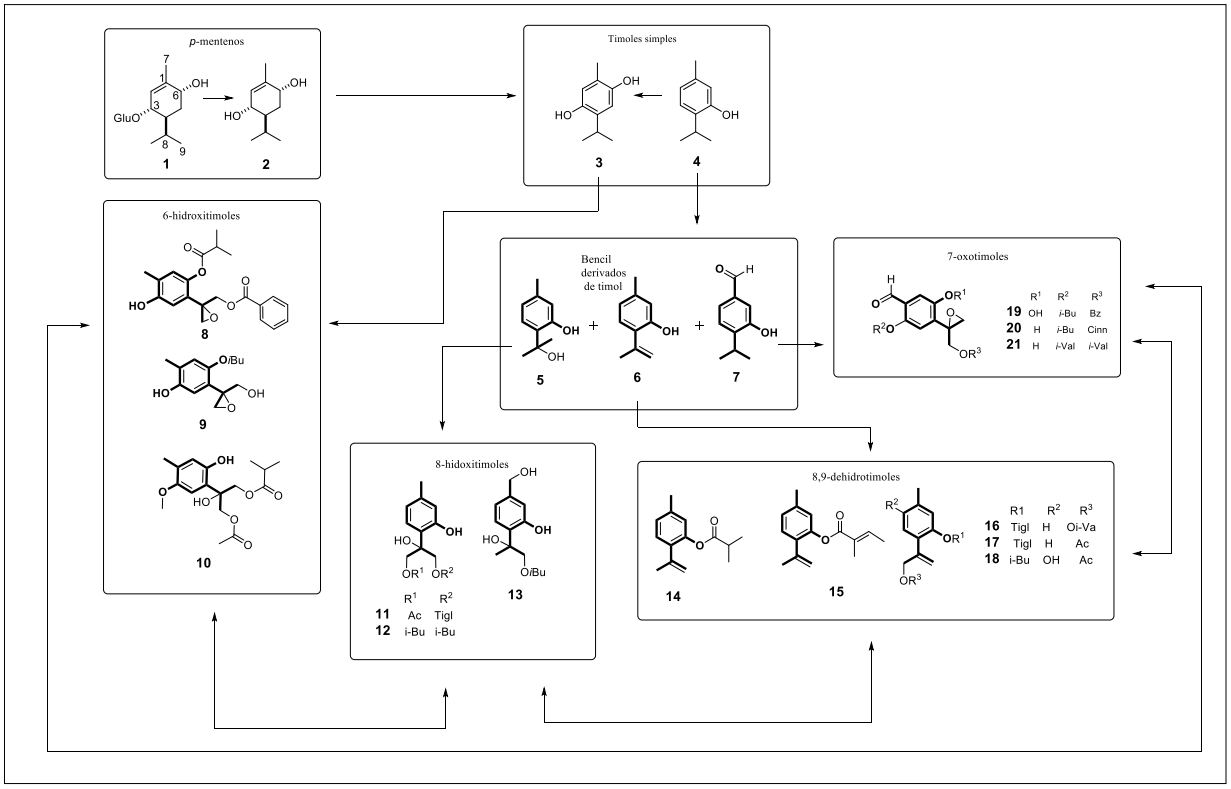
1. INTRODUCCIÓN

La literatura indica que la vía de los monoterpenos aromáticos está relacionada con terpineno, limoneno, *p*-menteno y/o carvona a través de reacciones de deshidrogenación,[1] mientras que el almacenamiento de compuestos volátiles puede proceder a través de análogos glucosilados.[2] En los procesos metabólicos celulares, se puede visualizar la relación entre el almacenamiento de compuestos volátiles y precursores estratégicos capaces de proporcionar constituyentes de aceites esenciales.[3] Por lo anterior, comprender los mecanismos anabólicos y catabólicos de esta clase de compuestos permitiría contribuir en la elucidación de las estrategias metabólicas de las especies, así como sus procesos de supervivencia y evolución. En el presente trabajo se establece una correlación biomimética entre un monoterpeno glucosilado y derivados del *p*-cimeno mediante reacciones oxidativas. Los compuestos obtenidos fueron aislados y caracterizados mediante sus datos físicos y espectroscópicos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La hidrólisis ácida del glucósido del menteno **1**, condujo a la obtención de la aglicona **2**, la cual, por oxidación generó el compuesto **3**. Con base en los datos experimentales y la literatura se determinó que **3** está relacionado biomiméticamente con los derivados del 6-hidroxitimol (**8**-**10**) obtenidos de fuentes naturales.[4] De igual manera el compuesto **3** también fue generado a partir de la oxidación del timol (**4**), que a su vez condujo a la obtención de los compuestos de oxidación bencílica **5**-**7**. El derivado **5** se puede relacionar con los 8-hidroxitimoles (**11**-**13**) obtenidos de fuentes naturales.[5] El derivado **6** puede tener conexiones biosintéticas con derivados análogos funcionalizados en C-3 y C-6, así como con compuestos oxidados en C-10 (**14**-**18**).

Adicionalmente, el compuesto **7** tiene una relación directa con 7-oxotimoles altamente funcionalizados, como los obtenidos de algunas especies vegetales (**19**-**21**).[6] De acuerdo con la reactividad química de los grupos funcionales incorporados experimentalmente al esqueleto de timol (**4**), también puede sugerirse la posible correlación de 7-oxotimoles con 6-hidroxitimoles y 8,9-dehidrotimoles. De igual, manera los 8,9-dehidrotimoles pueden tener una estrecha relación química con los derivados del 8-hidroxitimol. Finalmente, este último bloque podría correlacionarse con los respectivos derivados deshidratados que dan paso a la serie 8,9-dehidrotimol, como se observa en el esquema 1.



Esquema 1. Correlación estructural de derivados oxidados de timol (4) y compuestos aislados de especies vegetales.

3. CONCLUSIONES

El presente estudio permitió proponer la correlación biomimética de compuestos de almacenamiento como los glucósidos de menteno **1** hacia los derivados de timol **5**-**7**, los cuales presentan una estrecha relación química con epoxitimoles de fuentes naturales como los obtenidos de la tribu Eupatorieae.

4. REFERENCIAS

1. Talapatra, S.; Talapatra, B. *Chemistry of Natural Products, Stereochemistry, Conformation, Synthesis, Biology, and Medicine*; Springer: Berlin, **2015**; p. 348.
2. Šulniūte,V. *Flavour Fragr J.* **2017**, 32, 254−264.
3. Stahl-Biskup, E. *Flavour Fragr J.* **1993**, 8, 61−80**.**
4. García, P. G.; García, S. E.; Martínez, G. I.; Scior, T.; Salvador, H. J.; Martínez, P. M., del Rio R.E. *Rev Bras Farmacogn,* **2011**, 21, 928-935.
5. Tori, M.; Ohara, Y.; Nakashima, K. and Sono, M. *J. Nat. Prod.,* **2001**, 64, 1048-1051.
6. Hernández, J.; Román L.; Rodríguez, J.; Espiñeira, J., Joseph-Nathan, P. *Phytochemistry*, **1986**, 7, 1743-1744.

Reacciones organocatalíticas en cascada para la síntesis y diversificación de espirooxindoles quirales

Jessica Navarro Vega*, David Cruz Cruz, Clarisa Villegas Gómez

División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta, 36050, Guanajuato, Gto.

* j.navarrovega@ugto.mx

Palabras clave: *Espirooxindoles, Organocatálisis, 3-Metilenindolin-2-ona, ApDOS.*

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente se busca sintetizar y diversificar moléculas privilegiadas de manera estereocontrolada con el fin de encontrar aquellas que presenten una actividad biológica significativa.[1] Recientemente se ha facilitado el acceso a bibliotecas de moléculas privilegiadas mediante la implementación del concepto de Síntesis Dirigida a la Diversidad de estructuras privilegiadas mediante aminocatálisis (ApDOS).[2] Dentro del contexto de ApDOS existen diferentes estrategias de activación, como la activación mediante ion iminio, enamina, dienamina, trienamina, trienamina cruzada e ion iminio vinílogo.[3]

Los espirooxindoles son estructuras privilegiadas que se encuentran en una amplia variedad de alcaloides naturales y sintéticos, los cuales presentan actividad biológica muy importante, como anticancerígena, anti-VIH, antipirético, etc. (Fig. 1).[4]

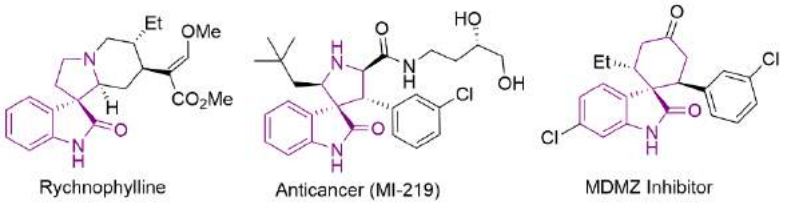
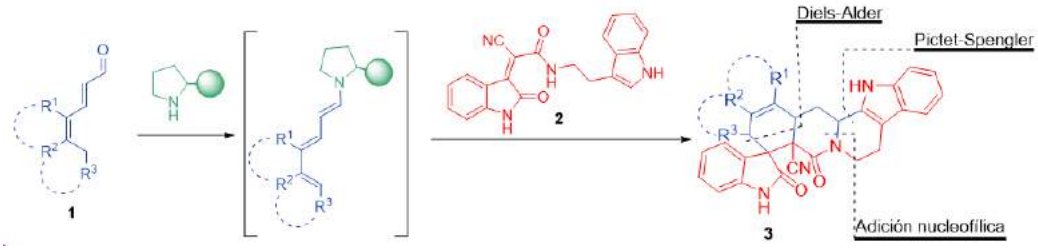


Figura 5. Ejemplos de espirooxindoles.

En el presente proyecto, se plantea la síntesis se derivados de tipo espirooxindol quiral mediante una cicloadición de intermediarios trienamina y derivados de 3-metilenindolin-2-onas (**2**). Una vez obtenidos los espirooxindoles se llevarán a cabo una serie de reacciones (Adición nucleofílica/Eliminación/Pictet-Spengler) en los sustituyentes del espirociclo para acceder a estructuras policíclicas (**3**) de mayor complejidad (Esq. 1).

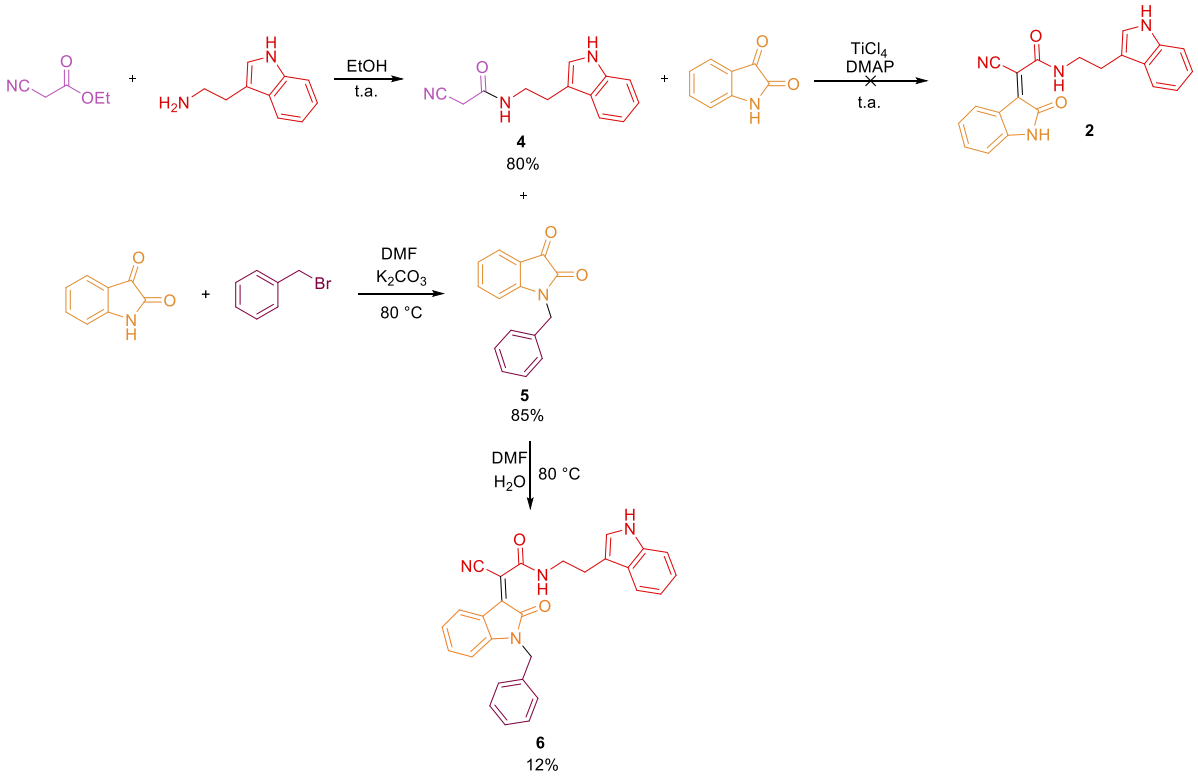


Esquema 11. Esquema general del proyecto.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

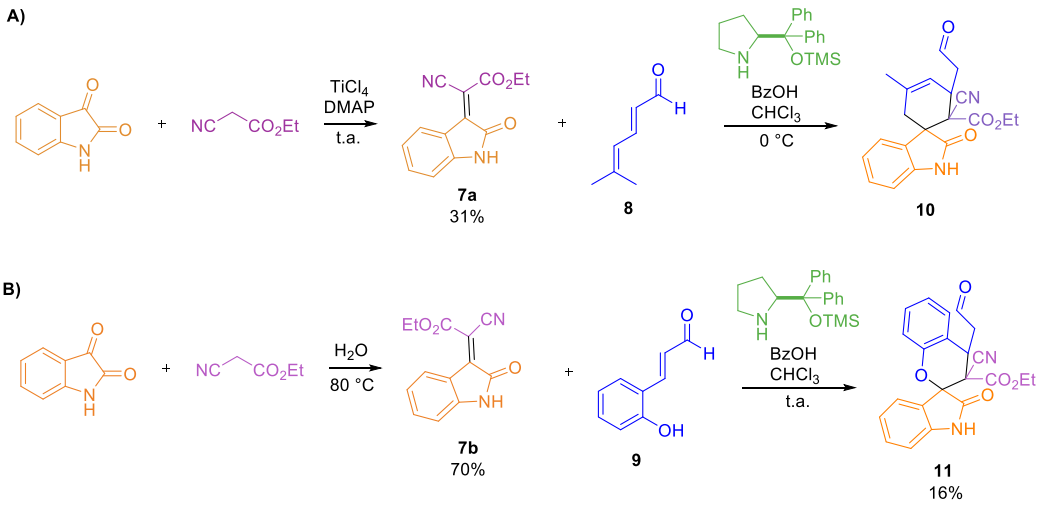
Previo a las reacciones de cicloadición y la secuencia de reacciones en cascada fue necesario sintetizar el correspondiente dienófilo **2**. Se planteó acceder al dienófilo mediante una reacción de Knoevenagel entre la isatina y la amida **4,** la cual fue sintetizada a partir del cianoacetato de etilo y la triptamina. Para la síntesis de **2** se siguió una metodología previamente reportada, a través de la reacción de

Knoevenagel entre la isatina y compuestos que contengan un metileno activado.[5] Sin embargo, a través de dicha metodología, no fue posible obtener el producto deseado, por lo que se decidió proteger la isatina previo a la reacción de Knoevenagel **5**. A través de esta metodología se consiguió sintetizar el dienófilo **6**, análogo protegido de la molécula **2** en un rendimiento del 12% (Esq. 2).



Esquema 12. Síntesis del dienófilo.

Por otro lado, también se han explorado las reacciones de Diels-Alder (Esq. 3A) y Oxa-Michael-Michael (Esq. 3B) mediante dos diferentes modos de activación aminocatalítica como, trienamina e ion iminio vinílogo, respectivamente. Para ello, inicialmente se obtuvieron los isómeros *Z* (**7a**) y *E* (***7b***), derivados de la reacción de condensación entre la isatina y el cianoacetato de etilo bajo condiciones ya reportadas.[5,6] Estos derivados de 3-metilenindolin-2-onas se hicieron reaccionar con los aldehídos **8** y **9**. El producto **11** se identificó mediante resonancia magnética nuclear de ^{1}H. Actualmente se busca optimizar ambas reacciones con el fin de caracterizar de manera inequívoca los productos obtenidos.



Esquema 13. Síntesis de dienófilos y formación de los espirooxindoles.

3. CONCLUSIONES

Los espirooxindoles son estructuras privilegiadas con importante actividad farmacéutica. La búsqueda de nuevas rutas sintéticas para acceder a ellos se encuentra en auge dentro de la comunidad de químicos orgánicos sintéticos.

Se accedió a un derivado de espirooxindol mediante activación aminocatalítica y se busca optimizar las condiciones de la reacción, así como su correcta caracterización mediante técnicas espectroscópicas.

Se plantea continuar con la síntesis de diferentes derivados de espirooxindol, específicamente, llevar a cabo la cicloadición y la secuencia de reacciones en cascada con el dienófilo sintetizado **6**.

4. REFERENCIAS

1. Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 347.
2. Pawar, T. J.; Jiang, H.; Vázquez, M. A.; Villegas-Gómez, C.; Cruz-Cruz, D. Eur. *J. Org. Chem.* **2018**, *16*, 1835.
3. Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2287.
4. Mei, G-J.; Shi, F. *Chem. Commun*. **2018**, *54*, 6607.
5. Zhu, L.; Yan, P.; Zhang, L.; Chen, Z.; Zeng, X.; Zhong, G. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 51352.
6. Tiwari, K.; Prabhakaran, S.; Kumar, V.; Rajendra, T.; Matthew, S.; *Tetrahedron.* **2018**, *74*, 3596.

Generación de membranas funcionalizadas con dipirrometanos para la remoción de pares salinos

Alejandra Pérez-Nava[a], David García-Bassoco[a], Erick Cuevas-Yáñez[b], Bernardo A. Frontana Uribe[a], Luis Chacón-García[c], Mario Valle-Sánchez[b] and J. Betzabe González-Campos[c]*

[a] Laboratorio de Electroquímica y Electrosíntesis, Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEMéx-UNAM, Unidad San Cayetano, Carretera Atlacomulco-Toluca Km 14.5, 50200 Toluca de Lerdo, Méx.
[b] Laboratorio de Química Orgánica, Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEMéx-UNAM, Unidad San Cayetano, Carretera Atlacomulco-Toluca Km 14.5, 50200 Toluca de Lerdo, Méx.
[c]Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Av. Fco. J. Mujica S/N, Ciudad Universitaria, 58030, Morelia, Michoacán, México.
* betzabe.gonzalez@umich.mx

Palabras clave: *membrana, alcohol polivinílico, dipirrometano, perezona.*

1. INTRODUCCIÓN

La remoción e identificación de contaminantes del agua potable es un tema que ha crecido en importancia dado el crecimiento acelerado de la sociedad.[1] La eutrofización de suelos y el uso de agua fresca extraída de pozos profundos aumenta la prevalencia de trastornos relacionados al consumo excesivo de minerales como cianosis, fluorosis y deficiencias en la fijación de calcio.[2] Considerando este contexto, la remediación de contaminantes comprende todas las áreas de la ciencia y la tecnología.[3] Este trabajo comprende la construcción de dos dipirrometanos y su incorporación a membranas poliméricas para la remoción de contaminantes de agua potable. Figura 1

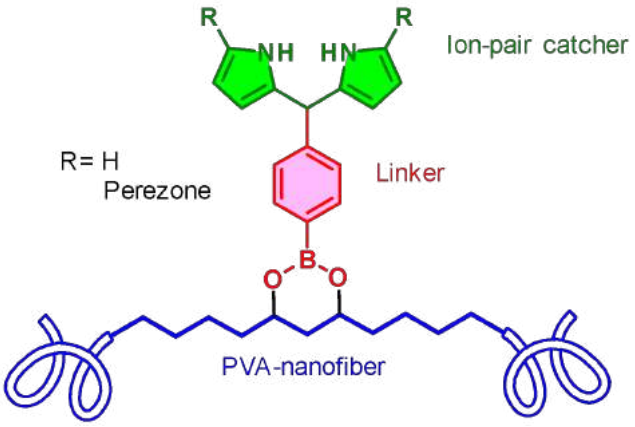


Figura 1. Estructura propuesta para el compósito generado.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de los compuestos **A** y **B** comenzó con la formación del ester neopentil glicólico del ácido 4-formilfenilborónico **2**, posteriormente se realizó la condensación de dipirrometanos con pirrol o con el derivado pirrolilperezona **4**, ambos con rendimientos buenos. Figura 2

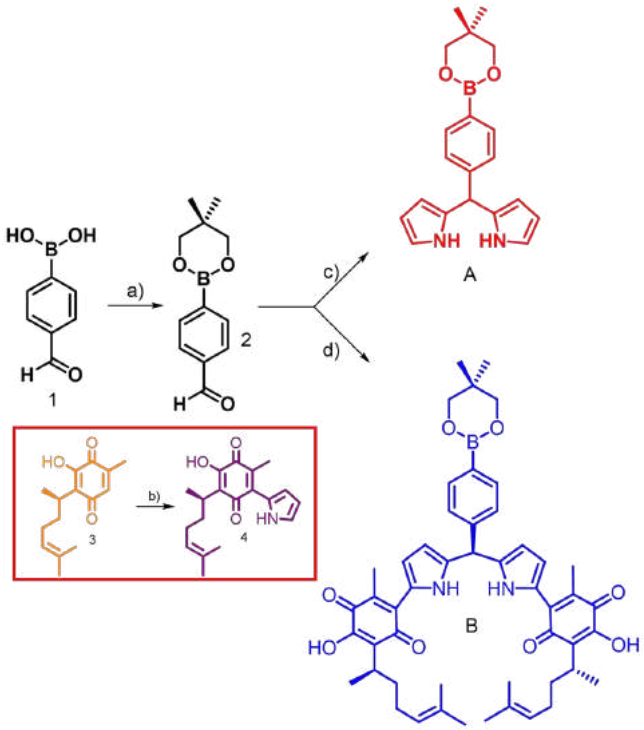


Figura 2. Ruta sintética planteada para la obtención de dipirrometanos.

Para la generación de los compósitos se realizó una reacción de transesterificación empleando como sustrato las nanofibras de alcohol polivinílico generadas mediante la técnica de electrohilado[4], una incorporación novedosa al sistema de electrohilado implicó la adición de dimetilsulfóxido como agente clarificante para permitir la obtención de fibras transparentes que no generen interferencia en la transducción de la captura de los pares salinos.

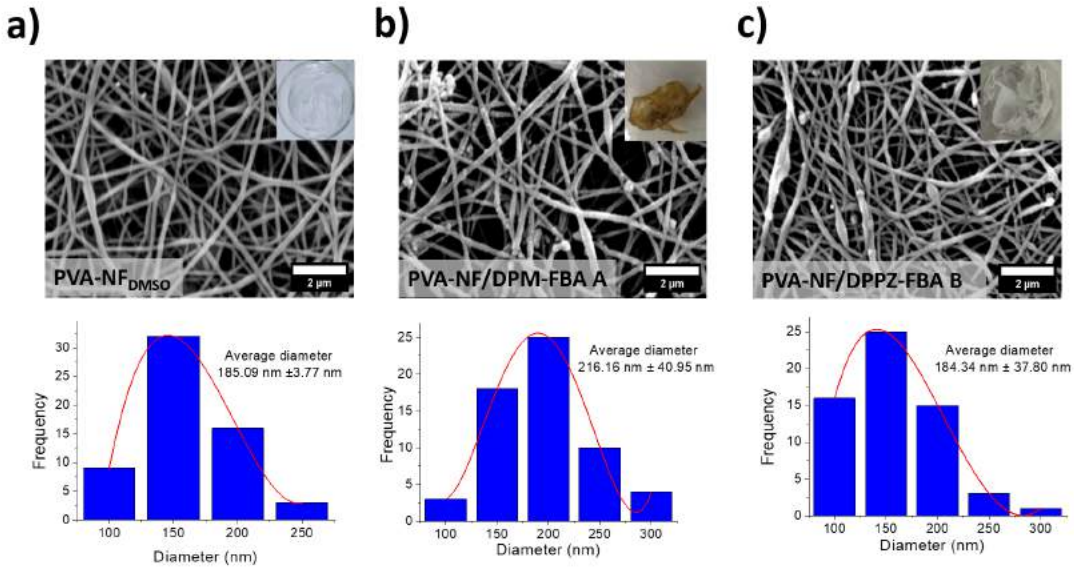


Figura 3. Comparativo FESEM e histogramas de a) PVA pristino, b) Compósito con el dipirrometano A, c) Compósito con el compuesto **B**.

La incorporación de los dipirrometanos mediante la estrategia de funcionalización covalente, vía transesterificación, no compromete la microarquitectura nanométrica de las colecciones electrohiladas; ofreciendo elevada porosidad y alta área superficial para el propósito descrito. Figura 3

La obtención de las membranas funcionalizadas ha sido corroborada mediante otras técnicas analíticas como FTIR, DSC/TGA, GPC, mientras que la capacidad de retención de sales se ha observado por UV/vis.

3. CONCLUSIONES

El presente trabajo abarcó la síntesis de dipirrometanos, así como la evaluación de sus propiedades como reconocedores moleculares y su incorporación a nanoestructuras para la generación de membranas enfocadas a la remoción de sales para la purificación de agua. Si bien existen diversos métodos para la purificación de agua, pocos de ellos refieren el tipo de estructura que en este trabajo se ha realizado.

4. REFERENCIAS

1. Jali, B. R.; Barick, A. K.; Mohapatra, P.; Sahoo, S. K. *J. Fluor. Chem.* **2021**, *244*, 109744.

2. Valle-Sánchez, M.; Contreras-Celedón, C. A.; Ochoa-Terán, A.; Chacón-García L. *ACS Omega* **2021**, 2–10.

3. Chacón-García, L.; Valle-Sánchez, M.; Contreras-Celedón, C. A. *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 632–636.

4. Pérez-Nava, A., Mota-Morales, J.D., García-Carvajal, Z.Y. *et al. Fibers Polym ,* (**2018**) 19, 156–169.

Síntesis de *(E)*-2-(3-cloro-2-nitroprop-1-en-1-il)furano

Esmeralda León López, Luis Fernando Roa de la Fuente, Cuauhtémoc Alvarado Sánchez

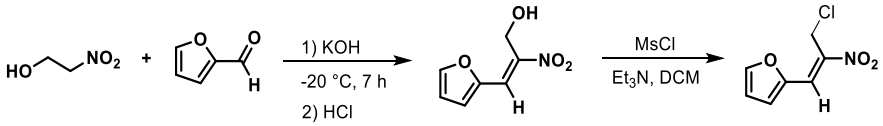
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Km 1 Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez, 86690 Cunduacán, Tabasco

esmeraldaleonlopez11@gmail.com

Palabras clave: *Alqueno, metasulfonato, resonancia, halogenación.*

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos clorados son reconocidos en síntesis orgánica por ser buenos intermediarios en la construcción de nuevas moléculas. Variedades de compuestos biológicos tienen dentro de su estructura compuestos con Cl. La síntesis de compuestos clorados está determinada por ciertos reactivos tales como HCl concentrado, $SOCl_2$, $POCl_3$ entre otros, pero este tipo de reactivos tienen la propiedad de que suelen ser muy ácidos o corrosivos, los cuales a menudo requieren calentamiento para la activación de la reacción. Una alternativa más suave en la cloración de compuestos aromáticos o alílicos es que se puede realizar mediante condiciones experimentales utilizadas para la activación de alcoholes como reacción competitiva, este tipo de metodología destaca el uso de bases con pKa altos tales como el DBU el cual tiene un pKa de 13.5 y el uso de TsCl a 0 °C donde se obtienen buenos rendimientos.[1] Es por ello que en el esquema 1 se plantea el uso de Et_3N, MsCl, en DCM a temperatura ambiente para obtener el (*E*)-2-(3-cloro-2-nitroprop-1-en-1-il)furano, el cual se sintetizó con un rendimiento del 95%.



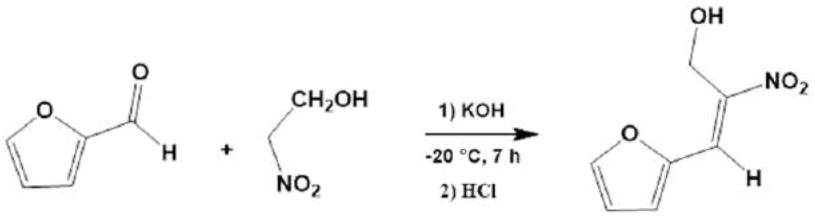
Esquema 1. Síntesis de (*E*)-2-(3-cloro-2-nitroprop-1-en-1-il)furano

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis de (*E*)-3-(furan-2-il)-2-nitroprop-2-en-1-ol

La obtención de (*E*)-3-(furan-2-il)-2-nitroprop-2-en-1-ol se realizó a través de dos rutas de síntesis[1,2]

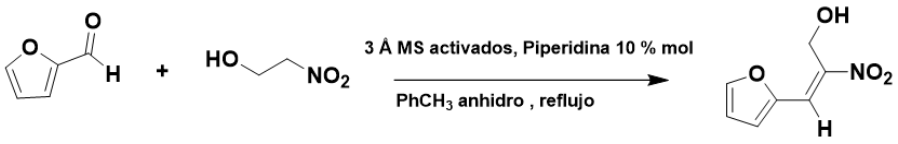
Según lo planteado en la primera ruta de síntesis [2] en el esquema 2 se realiza una reacción de Henry, la cual implicaba 9 h de reacción; sin embargo, se comprobó que después de 7 h de reacción el reactivo limitante 2-nitroetanol se había consumido por completo. Las proporciones de reacción fueron 1 mmol de 2-nitroetanol, 1.5 mmol del furaldehído y un exceso de base. Una vez terminada la materia prima limitante se realizó la deshidratación con 12 mL de una solución de HCl al 18% a 0 °C, puesto que cuando se hacia la deshidratación con HCl al 35% de pureza, la reacción no procedía de manera adecuada y se obtenía un sólido negro verduzco y no un sólido amarillo como se esperaba. La reacción se realizó en una atmosfera de nitrógeno para evitar la oxidación del furaldehído de manera inmediata. El compuesto se purificó mediante una percolación debido a los puntos en la placa cromatografía. El rendimiento obtenido en dicha reacción es de 87%, obteniéndose un compuesto con punto de ebullición de 98 °C. Al compuesto obtenido se le realizó un análisis por RMN ^1H, ^{13}C y análisis bidimensionales. En la figura 1 se presenta el espectro de ^1H del (*E*)-2-(3-cloro-2-nitroprop-1-en-1-il)furano obtenido mediante esta técnica.



Esquema 2. Obtención del (*E*)-3-(furan-2-il)-2-nitroprop-2-en-1-ol.[2]

Con el fin de optimizar los rendimientos y encontrar mejores rutas en la síntesis del (*E*)-3-(furan-2-il)-2-nitroprop-2-en-1-ol se probó una metodología planteada en el esquema 3. Lo cual implica condiciones completamente anhidras. Esta metodología conlleva el uso de tamices moleculares de 3 Å para eliminar la formación de H_2O en el sistema piperidina y tolueno anhidro en reflujo con un tiempo de reacción de 4 h. Las proporciones para dicha reacción fueron 1:1 con 2.5 mmol de 2-nitroetanol y furaldehído. La metodología mostró que el rendimiento de la reacción fue de 95%; sin embargo, realizamos esta reacción por triplicado y el mejor rendimiento fue de 12%. [3]

.



Esquema 3. obtención de (*E*)-3-(furan-2-il)-2-nitroprop-2-en-1-ol. [3]

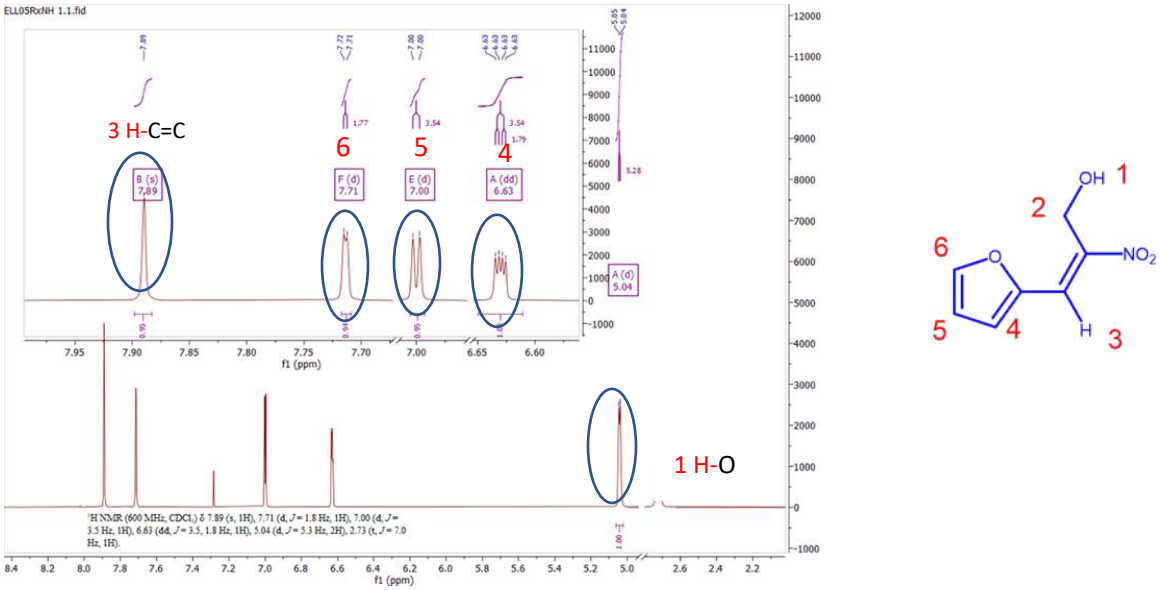
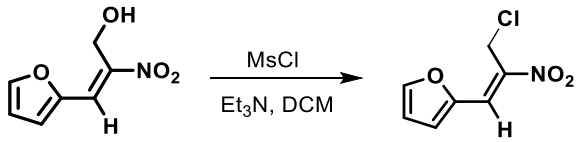


Figura 1. Resonancia magnética nuclear de ^{1}H del (*E*)-3-(furan-2-il)-2-nitroprop-2-en-1-ol.

Síntesis de (*E*)-2-(3-cloro-2-nitroprop-1-en-1-il)furano



Esquema 4. Síntesis del *(E)*-2-(3-cloro-2-nitroprop-1-en-1-il)furano

Para dicha reacción se probaron distintas variables. Con el fin de probar la competencia entre una activación del OH mediante una mesilación o la cloración del (*E*)-2-(3-cloro-2-nitroprop-1-en-1-il) como sustitución lateral.

En el esquema 4 se presentan las condiciones ideales en la obtención del compuesto clorado. Sin embargo, las reacciones como primer recurso se manejaron en condiciones ideales para la obtención de un producto activado, dichas condiciones fueron 0 °C con Et_3N, MsCl en DCM; no obstante, bajo estos estándares la reacción no procedió. Con el fin de seguir probando la temperatura en las condiciones dadas se le aplicó reflujo al sistema. Se procedió a colocar la reacción en reflujo durante 2 horas, después de ese tiempo medido se descartó reacción alguna ya que después de eluir placas en gradientes de 30 min no se observó algún compuesto diferente a las materias primas.

Por otro lado, probamos la reacción a temperatura ambiente con las mismas cantidades estequiométricas (0.5 mmol alqueno *E*, 1 mmol de MsCl, 1 mmol de Et_3N y 2 mL de DCM) puestas en las tres reacciones y se observó en el monitoreo mediante placa que después de 12 horas se apreciaba un compuesto diferente a las materias primas medido en lámpara UV de onda corta. Se determinó el Rf el cual tiene un valor de 0.70. Estas condiciones se dejaron reaccionar por 48 horas, sin embargo, no hubo un consumo total de las materias primas y el rendimiento fue de 42%. Para la optimización del rendimiento se modificó el tiempo de reacción y las relaciones estequiométricas (1 mmol de alqueno, 2 mmol de MsCl, 1.5 mmol de base, en 3.5 mL de DCM) por 64 h y se obtuvo un rendimiento de 70%. Probando relaciones estequiométricas se encontró que la mejor relación es (1 mmol de alqueno, 4 mmol de MsCl, 2.5 mmol de base y 4.5 mL de DCM) la reacción se finaliza en 5 horas con un rendimiento de 95%. Posterior el producto deseado se purificó mediante columna y se obtuvo un sólido amarillo el cual se cristalizó obteniéndose cristales amarillos con p.f. 125 °C. Estos compuestos se analizaron por RMN ^{1}H, ^{13}C, y análisis bidimensionales, determinándose que bajo estas condiciones y según el mecanismo, la formación del compuesto mesilado se obtiene solo que con un tiempo de vida corta puesto que el carácter nucleofílico del Cl^- en estas condiciones aumenta lo que conlleva a una sustitución en el carbono que alberga el producto activado. Dicha reacción también se probó en agua cuidando el pH que se manejó alrededor de 10 para evitar la sustitución del cloruro, sin embargo, la reacción no procedió para activación y cloración por ende no se obtuvo rendimiento.

3. CONCLUSIONES

Para la obtención del compuesto final se probaron diversas síntesis empezando desde la reacción de Henry donde se visualiza que la metodología en agua [2] es más verde según los principios de la química verde y se obtiene mejor rendimiento, sí por el contrario se compara con la segunda metodología [3] que implica el secado de un disolvente y condiciones anhidras drásticas para la obtención del compuesto, eso nos da el valor de concluir que la síntesis menos actualizada sigue siendo más funcional ya que en muchas ocasiones la realización de una síntesis influyen parámetros tales como el porcentaje de humedad donde se realice, presión atmosférica, entre otros. Para la obtención de (*E)*-2-(3-cloro-2-nitroprop-1-en-1-il)furano la síntesis enmarca que la temperatura influía para la obtención óptima del compuesto, dado que al realizarla a temperatura ambiente se logró una síntesis optima de un compuesto clorado, sin embargo, fuera de esos parámetros de temperatura, como lo fue 0 °C y 32 °C a reflujo, la síntesis no procedía. De igual manera se aprecia que la activación del grupo OH estuvo en competencia sintética con la cloración del compuesto y que el carácter nucleofílico del Cl^- desplazó al grupo metanosulfonilo en estas condiciones de reacción.

4. REFERENCIAS

1. Kim, H.-W.; Lee, Y.-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010,** 31,3434

2. Martínez-Bescos, P.; Cagide-Fagín, F.; Roa, L. F.; Ortiz-Lara, J. C. *J. Org. Chem*. **2008**, 73, 3745–3753.

3. Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Vergari, M. C. *Org. Biomol. Chem.* **2012**,10, 524–528

Perfil metabólico extracelular de la microalga *Chlorella sorokiniana* bajo estrés de nitrógeno

Luis Adrián Martínez Payán, Oskar Alejandro Palacios López, José Carlos Espinoza Hicks.

Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito Universitario S/N, Campus Uach II, 31125 Chihuahua, Chih. a326743@uach.mx

Palabras clave: *Microalgas, nitrógeno.*

1. INTRODUCCIÓN

Las microalgas son consideradas sistemas de biorrefinería debido a su capacidad para producir biomasa y metabolitos valiosos, como carbohidratos, lípidos y proteínas, utilizando el CO_2 a través de la fotosíntesis. Sin embargo, el enfoque de biorrefinería basado en microalgas enfrenta desafíos técnicos, como el desarrollo de estrategias de cultivo eficientes para lograr altos rendimientos de biomasa con una acumulación óptima de metabolitos. Una estrategia exitosa para aumentar la acumulación de compuestos celulares en diferentes géneros de microalgas es el cultivo bajo estrés abiótico, que implica condiciones como pH, temperatura, luz y, especialmente, limitación nutricional de nitrógeno o fósforo. Bajo estas condiciones de estrés, las microalgas aumentan el contenido de carbohidratos, lípidos o proteínas, pero también experimentan una reducción en la densidad celular y la productividad de biomasa[1].

En la agricultura se aprovecha su capacidad para fijar nitrógeno atmosférico, solubilizar fosfatos y proporcionar factores de crecimiento que promueven el desarrollo de las plantas, entre otros usos. Así como esta aplicación hay muchas otras y principalmente se basan en la capacidad de estas especies para capturar la energía de la luz mediante la fotosíntesis y utilizar nutrientes mínimos para producir biomasa con compuestos bioactivos específicos u otros productos deseados, actuando como una especie de fábrica biológica[2].

Chlorella tiene una característica especial, que es una pared celular gruesa y rígida, y con un alto contenido en carbohidratos lo que las hace muy resistentes y adaptables a un gran número de hábitats como de condiciones climáticas difíciles. Esta microalga ha sido aislada de lugares acuáticos, principalmente dulce, entre los que se incluyen residuos urbanos y granjas; zonas con un índice de contaminación alto como, por ejemplo, de metales pesados[3] por lo que su uso en biorremediación es una de las posibles utilidades a explotar de esta especie. Sin embargo, el crecimiento de *Chlorella sorokiniana* se ve afectada en deficiencia de nutrientes esenciales, como lo podrían ser el nitrógeno y el fosforo, los cuales son vitales para el crecimiento óptimo de cualquier planta, además, provocando un estrés oxidativo y la disminución en el nivel de clorofila y de metabolitos[4].

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El experimento consta de dos análisis, un cultivo de *Chlorella sorokiniana* en deficiencia de nitrógeno y otra en condiciones óptimas de nitrógeno. Cada muestra se llevó al equipo de Resonancia Magnética Nuclear después de un proceso de extracción de éstas. Se realizó un experimento de presaturación de agua (*noesygppr1d*), una vez obtenido el espectro se realizaron binnings de datos y se analizaron por el método estadístico PLS-DA.

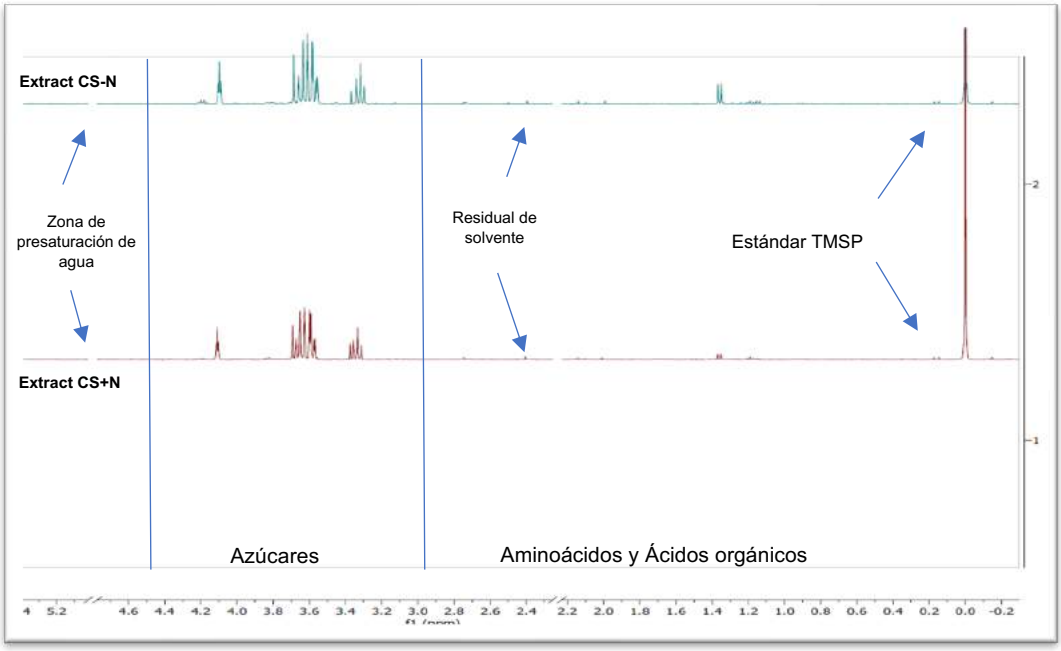


Figura 1. Espectros ^{1}H, 400Hz, en un solvente H_2O+D_2O de las muestras de los cultivos de *Chlorella* spp. crecida en deficiencia de nitrógeno y condiciones óptimas de nitrógeno.

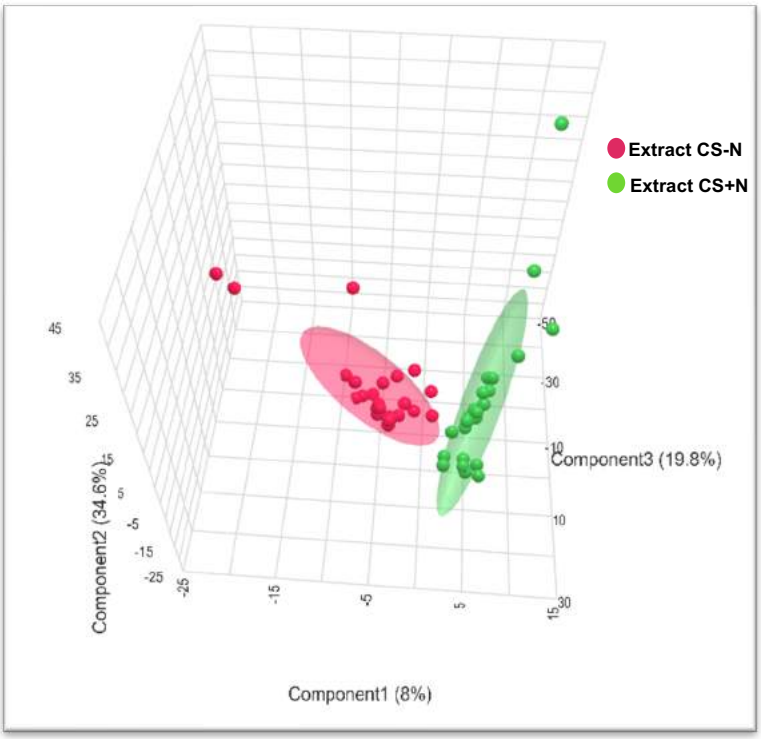


Figura 2. Gráfico 3D usando un estadístico PLS-DA de *Chlorella sorokiniana* en estrés de nitrógeno.

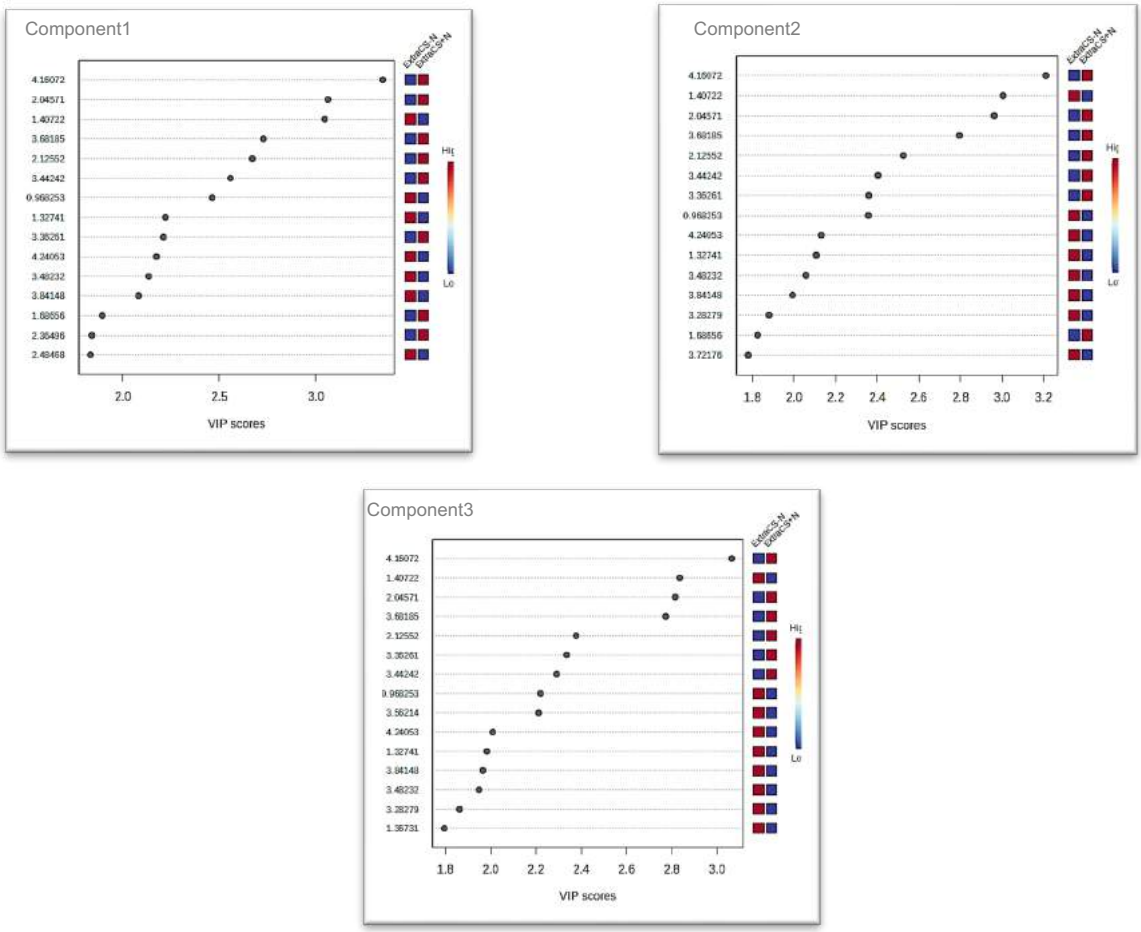


Figura 3. PLS-DA con las variables de mayor significancia para cada componente analizado de *Chlorella sorokiniana* en estrés de nitrógeno.

3. CONCLUSIONES

El análisis PLS-DA del cultivo de la microalga *Chlorella sorokiniana* arrojó una variación significativa en la región de los azucares principalmente, los cuales se ubican en la región comprendida de 3-5.5 ppm siendo el valor más significativo el de 4.1607, seguida de algunas señales en la región de los ácidos orgánicos y los aminoácidos comprendida de 0-3 ppm siendo el valor más significativo el de 1.407 ppm. Los resultados obtenidos muestran que bajo condiciones de estrés de nitrógeno los metabolitos excretados por el microorganismo presentan como principal diferencia la síntesis de ácidos orgánicos, aminoácidos y azúcares.

4. REFERENCIAS

1. Ramos-Ibarra, J. R.; Rubio-Ramírez, T. E.; Mondragón-Cortez, P.; Torres-Velázquez, J. R.; Choix, F. J. Azospirillum Brasilense-Microalga Interaction Increases Growth and Accumulation of Cell Compounds in Chlorella Vulgaris and Tetradesmus Obliquus Cultured Under Nitrogen Stress. *J. Appl. Phycol.* **2019**, *31* (6), 3465–3477.
2. Saha, S. K. Microalgae and Cyanobacteria: The Heroes of Growing Industrial Biotechnology Sectors. *Open Access J. Microbiol. & Biotechnol.* **2018**, *3* (1).
3. Leon Vaz, A. Aplicaciones biotecnológicas y mediambientales de la microalga Chlorella sorokiniana. Tesis doctoral, Universidad de Huelva, **2021**.
4. Amavizca, E.; Bashan, Y.; Ryu, C.-M.; Farag, M. A.; Bebout, B. M.; de-Bashan, L. E. Enhanced Performance of the Microalga Chlorella Sorokiniana Remotely Induced by the Plant Growth-Promoting Bacteria Azospirillum Brasilense and Bacillus Pumilus. *Sci. Rep.* **2017**, *7* (1).

Estudios de actividad antifúngica y de acoplamiento molecular de nuevos azoles contra *Candida albicans*.

Abel Suárez-Castro[a], Alejandro Islas-Jácome[b] Luis Chacón-García[a] Carlos J. Cortés-García[a].

[a] Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria, C.P. 58033 Morelia, Michoacán, México

[b] Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, Iztapalapa, C. P. 09340, Ciudad de México, México.

Correo del responsable del trabajo: abel.suarez@umich.mx

Palabras clave: *Nuevos azoles, Candida albicans, acoplamiento molecular.*

1. INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud pública en todo el mundo incluyendo a los antimicóticos.[1] El uso prolongado de azoles ha provocado que varias cepas de *Candida sp.* posean resistencia a los azoles debido a una exposición continua a fármaco fungistáticos como el fluconazol.[2] Así, el objetivo de este trabajo fue explorar la actividad biológica de una serie de 15 azoles (**A-O**) (Fig. 1), sintetizados en nuestro grupo de investigación,[3] frente a una cepa de *Candida albicans* ATCC-14053.

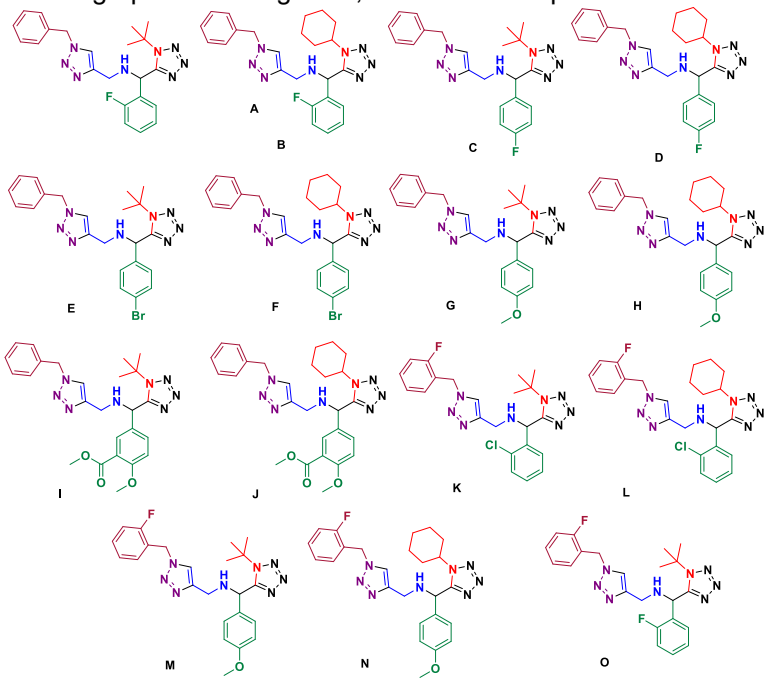


Figura 1. Serie de azoles explorados en este estudio.

La susceptibilidad antifúngica de los nuevos azoles se evaluó por triplicado mediante el método de microdilución en caldo, utilizando el reactivo de resazurina. El periodo de incubación fue a 37°C y se cuantificó por espectrofotometría UV-Vis a 570 nm.

Los estudios de acoplamiento molecular se llevaron a cabo con los 15 nuevos compuestos azólicos. El receptor farmacológico de *Candida albicans* fue la enzima lanosterol 14 α-desmetilasa.

Los estudios *in silico* se llevaron a cabo en el programa Autodock4. El acoplamiento molecular fue de tipo rígido y ciego. El área de exploración en el sitio activo del receptor fue de 120 × 120 × 120 puntos, con las coordenadas: x= 28.830, y= -1.308, z= 10.812. El espaciado entre cada búsqueda conformacional

fue de 0,375 Å. El modo de interacción y la energía libre se calculó por algoritmos genéticos cuyos parámetros para cada ligando fueron: 100 repeticiones de cálculo, cada una con un tamaño inicial de 150 confórmeros, un máximo de 27,000,000 generaciones y 250,000 evaluaciones de energía libre.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

El compuesto azólico **H** fue la que presentó un porcentaje de inhibición del 75% del crecimiento fúngico a una concentración de 250 a 750 µg/mL.
Los resultados del acoplamiento molecular corroboraron la interacción del compuesto H (**Fig. 2**), con la enzima de Candida albicans con una energía libre de -12.19 kcal/mol (**Tab. 1**), destacando la interacción con el grupo hemo de la enzima desmetilasa empleada como posible receptor de este azol.

Tabla 1. Energía libre de unión calculada (*ΔG*) y afinidad de unión (*ki*) a partir del acoplamiento molecular de compuestos A-O dentro del sitio activo de CYP51.

Compuesto	*ΔG* (kcal/mol)	*ki* (nM)
Itraconazol	-16,82	0,0005
A	-11,93	1,79
B	-11,66	2,83
C	-12,95	0,32
D	-12,08	1,39
E	-12,39	0,83
F	-12,35	0,88
G	-11,44	4,15
H	-12,19	1,16
I	-12,98	0,30
J	-11,96	1,70
K	-11,94	1,78
L	-12,57	0,61
M	-12,55	0,62
N	-13,11	0,25
O	-12,11	1,32

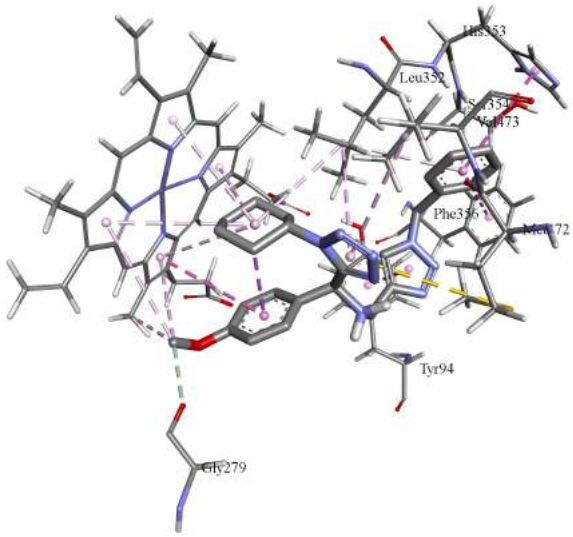


Figura 2. Representación en tres dimensiones del modo de interacción entre el sitio activo de CYP51 y el compuesto **H**.

3. CONCLUSIONES:

La predicción *in silico* de la interacción pi-hidrofóbica encontrada entre el compuesto **H** y el grupo hemo del receptor CYP51, nos lleva a pensar en el posible mecanismo de acción entre los azoles explorados y la inhibición observada en los experimentos *in vitro*.

Este tipo de interacciones se encontraron en varios de los azoles explorados, llevándonos a pensar en la importancia de la presencia de los núcleos de azol y los sustituyentes con un carácter hidrofóbico propuestos por nuestro grupo de trabajo.

Los resultados sugieren que el compuesto **H** pueden ser empleados como modelo inicial para el desarrollo de nuevos agentes antifúngicos.

4. REFERENCIAS:

1. Perlin, D.; Rautemaa-Richardson, R.; Alastruey-Izquierdo, A. *The Lancet*. **2017**, 12, E383-E392.
2. Bhattacharya, S.; Sae-Tia, S.; Fries, B. C. *J. Antib. MDPI*. **2020**, *9*, 312.
3. Aguilar-Morales, C. M.; de Loera, D.; Contreras-Celedón, C.; Cortés-García, C. J.; Chacón-García L. *Synth. Comm*. **2019**, 49:16, 2086-2095.

Diseño, síntesis y bioevaluación antidiabética *in combo* de benciliden-1,3-tiazolidin-2,4-dionas con acción polifarmacológica.

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

[a] Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos 62209, México. gabriel_navarrete@uaem.mx
[b]Laboratorio de Farmacología, Depto. Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, 09340, D.F. México.
[c] Cátedra CONACyT, Departamento de Recursos del Mar, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Unidad Mérida, 97310, Yucatán, México.
[d]Dipartimento di Biologia, Unità di Biochimica, University of Pisa, Pisa, 56126, Italy.

Palabras clave: *PPAR, in combo,* polifarmacología, fenilpropionico.

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes de tipo 2 se caracteriza por hiperglucemia, misma que es resultado de la incapacidad de las células del organismo para metabolizar la glucosa debido a una inadecuada respuesta y producción de insulina. Lo anterior, deriva en múltiples complicaciones. Razón por la cual, el tratamiento consta de múltiples medicamentos (polifarmacia); sin embargo, esto solo aborda algunos de los síntomas e incrementa el riesgo de efectos adversos e interacciones fármaco-fármaco.
Para este proyecto se plantearon dianas farmacológicas que mejoren la sensibilidad a la insulina como PPAR-γ y PTP1B, además de moléculas que aborden las complicaciones de la DM2 como los inhibidores de la enzima aldosa reductasa. Se ha descrito una amplia variedad de compuestos de tipo tiazolidindiona (TZD) como ligandos de estas dianas. Con base en lo anterior, se diseñaron moléculas que contienen dichos fragmentos y que actúen sobre PPAR-γ, PTP-1B, y aldosa reductasa de manera simultánea, a lo cual se le ha denominado polifarmacología.

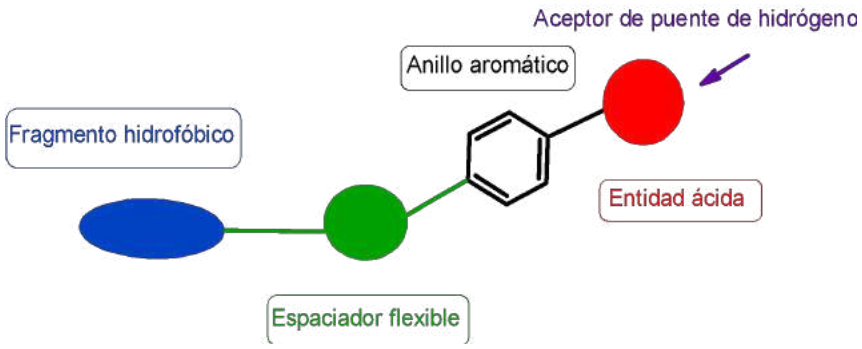
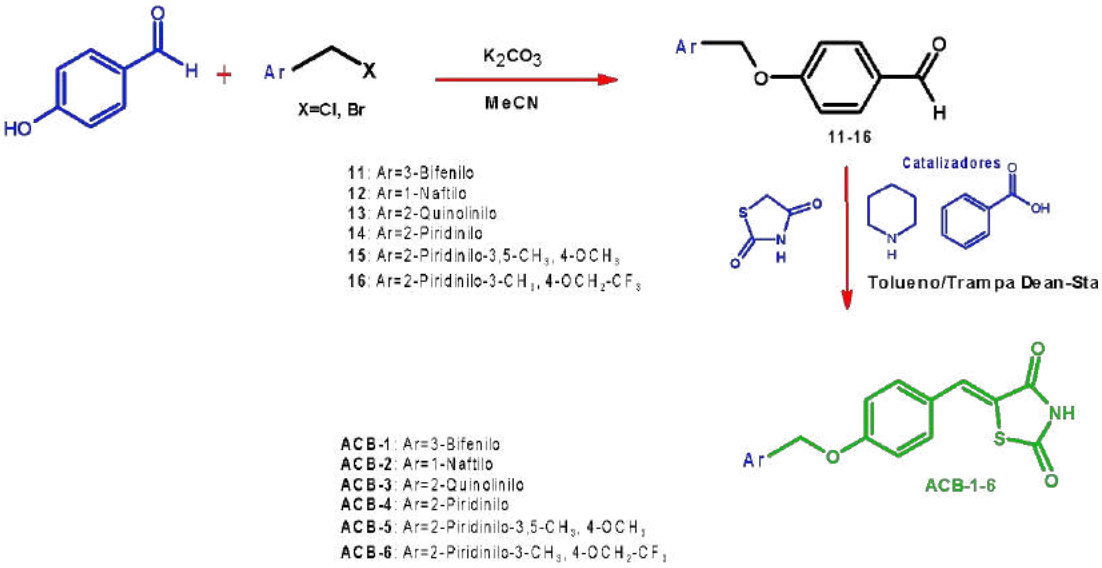


Figura 1. Farmacóforo unificado de moléculas antidiabéticas.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de las benciliden-1,3-tiazolidin-2,4-dionas se llevó a cabo mediante una sustitución nucleofílica bimolecular en medio básico y disolventes polares no próticos, posteriormente se realizó una

condensación de Knoevenagel obteniendo **ACB-1-6** (Esquema 1). La purificación de los compuestos se llevó a cabo mediante cromatografía en columna y/o recristalización. La identidad de los compuestos fue confirmada mediante métodos espectroscópicos y espectrométricos (RMN: ^{1}H, ^{13}C, 2D y EM: IE).



Esquema 1. Ruta de síntesis para los compuestos **ACB-1-6.**

Los compuestos finales **ACB-1-6** se obtuvieron en forma de sólidos con rendimientos entre 69 y 90% así como tiempos de reacción de 8 a 20 h. Por otro lado, se observaron puntos de fusión característicos de pureza de entre 218 y 242 °C (Tabla 1).

Tabla 1. Propiedades de los compuestos **ACB-1-6**

Clave	Ar	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)	Apariencia
Serie A					
ACB-1	3-Bifenilo	18	86	218.7-220	Solido amarillo claro
ACB-2	1-Naftilo	14	84	242.6-244.4	Sólido amarillo claro
ACB-3	2-Quinolinilo	18	77	223 dc	Sólido amarillo claro
ACB-4	2-Piridinilo	20	69	219.9 dc	Sólido beige
ACB-5	2-Piridinilo-3,5-CH_3, 4-OCH_3	8	90	235.6-238.2	Sólido amarillo claro
ACB-6	2-Piridinilo-3-CH_3, 4-OCH_2-CF_3	14	79	225.9-228.2	Sólido beige

Expresión relativa sobre PPAR-γ

El ensayo se llevó a cabo en adipocitos de la línea celular 3T3-L1. Los compuestos **ACB-1** y **ACB-4** mostraron un efecto importante en la expresión relativa de este receptor; sin embargo, no manifestaron efecto sobre GLUT-4 de manera significativa.

Inhibición *in vitro* de la enzima PTP-1B

En el ensayo de inhibición de PTP1B los compuestos **ACB-1-3** y **ACB-5-6** mostraron una CI_{50} en un intervalo de 3.6 a 22 µM.

Inhibición *in vitro* de la enzima aldosa reductasa

En los ensayos *in vitro* sobre aldosa reductasa, el compuesto **ACB-6** reveló una CI_{50} de 1.9 µM, siendo este el más activo.

Actividad *in vivo* en un modelo murino de diabetes no insulino-dependiente

En los ensayos *in vivo* en un modelo murino de diabetes no insulino-dependiente (estreptozotocina y nicotinamida), los compuestos **ACB-1 y ACB-4** mostraron disminución de la glucemia con una reducción de hasta el 49.7 % y 55% respectivamente.

Acoplamiento molecular (docking)

El acoplamiento molecular sobre aldosa reductasa reveló una correlación con los ensayos *in vitro*, ya que el compuesto **ACB-6** (-9.55 kcal/mol, CI_{50}=1. 9 µM). Por otro lado, en el acoplamiento molecular sobre PPARγ de los compuestos **ACB-1** y **ACB-4** (Figura 2) se encontró correlación entre el modo de unión del ligando y su actividad *in* vitro. Los compuestos **ACB-1-2** conservaron interacciones importantes con residuos del sitio de unión de PTP1B.

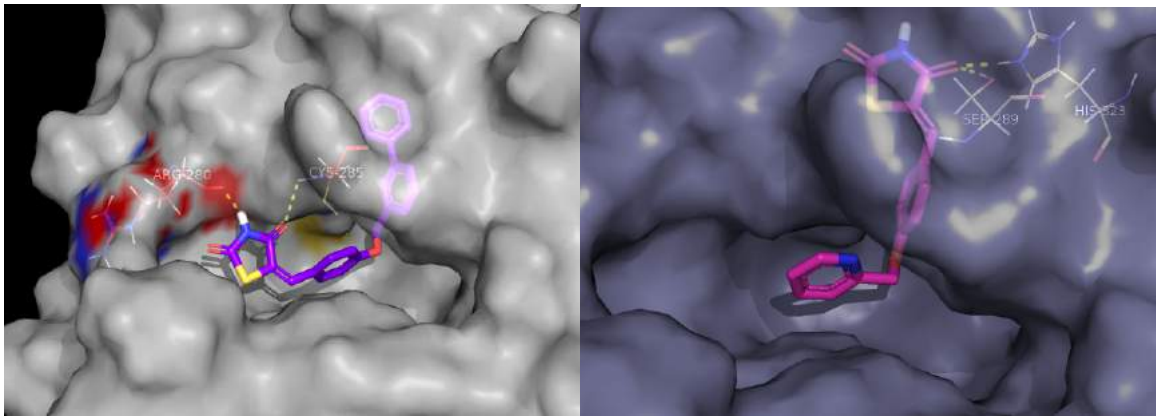


Figura 2. Modo de unión de **ACB-1** (morado) **y ACB-4** (rosa) en el sitio de unión de PPAR-γ (superficie en blanco) los aminoácidos mostrados son los que participan en las interacciones polares.

3. CONCLUSIONES

El compuesto **ACB-1** mostró efecto polifarmacológico antidiabético en los cálculos *in silico, in vitro* e *in vivo*. Por lo tanto, esta molécula puede servir de base para el desarrollo de nuevas entidades químicas para el tratamiento experimental de DM2 con diversos mecanismos de acción simultáneos.

4. REFERENCIAS

1. IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition. Disponible en internet: www.diabetesatlas.org
2. Chandra A.; Sanjeev K. S *J. Chem Biol Drug Des.* **2022**, *100*, 947–967.
3. Huang, D.; Refaat, M.; Mohammedi, K.; Jayyousi, A.; Al Suwaidi, J.; Abi Khalil,. *Biomed Res. Int.* **2017**.
4. Nanjan, M. J.; Mohammed, M.; Prashantha Kumar, B. R.; Chandrasekar, M. J. N. *Bioorg. Chem.* **2018**, *77*, 548–567

Síntesis de nuevos Biopolímeros a base de Lignina, para la generación de membranas con capacidad para absorber metales

Evelyn Lilian Romero Soto [1, a], Miguel Angel Reyes González [2 b, c],

a) Ingeniería en Biotecnología, Escuela de Ingeniería y Ciencias, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Monterrey, N.L.
b) Instituto Tecnológico de Nuevo León (ITNL), Guadalupe, N.L.
c) Centro de Investigación e Innovación Tecnológica (CIIT), PIIT Monterrey, Apodaca, N.L.
romerosotoevelyn@gmail.com

Palabras clave: *Biopolímero, lignina, membrana, absorción.*

1. INTRODUCCIÓN

La contaminación por metales pesados es un problema que ha ido en aumento debido principalmente a actividades antrópicas. Actualmente, el término “metal pesado” es utilizado para referirse de una manera amplia a aquellos metales o metaloides con potencial de causar problemas de toxicidad.[1] Entre las principales fuentes de contaminación se encuentran la minería, la metalurgia, la agricultura, los vehículos automotores y el aporte natural en ciertos acuíferos. Para entender a detalle la situación, la industria, uno de los mayores contaminantes de los recursos hídricos, anualmente vierte entre 300 y 500 millones de toneladas de metales pesados, disolventes, lodos tóxicos y otros residuos.[2]
La contaminación de metales pesados en el agua representa una grave problemática para el medio ambiente, por lo tanto, ante la necesidad de encontrar procesos que puedan remover los metales pesados en aguas residuales, el presente trabajo se enfoca en la producción de polímeros con aplicaciones ambientales como la remoción de metales pesados a través de la coordinación del metal con los grupos funcionales acoplados a la Lignina. Para esto se sintetizaron biopolímeros acoplados a dos moléculas orgánicas (cloroacetamida y ácido cítrico) para realizar esta acción, mediante una síntesis Mecanoquímica.

Para la síntesis del biopolímero se utilizó lignina como reactivo principal. La lignina es un material biopolimérico muy abundante que constituye junto con la celulosa uno de los principales componentes de las paredes celulares estructurales de las plantas vasculares superiores. Dicho componente está considerado como un recurso renovable asequible y de potencial uso industrial, cuya producción anual se ha estimado en el intervalo de 5 − 36 x 10 toneladas.[3] Sin embargo, debido a su estructura aromática altamente ramificada, la lignina a menudo tiene problemas de incompatibilidad cuando se usa en materiales poliméricos. Por lo tanto, la modificación de la lignina siempre es deseable para lograr productos basados en lignina de calidad.[4]

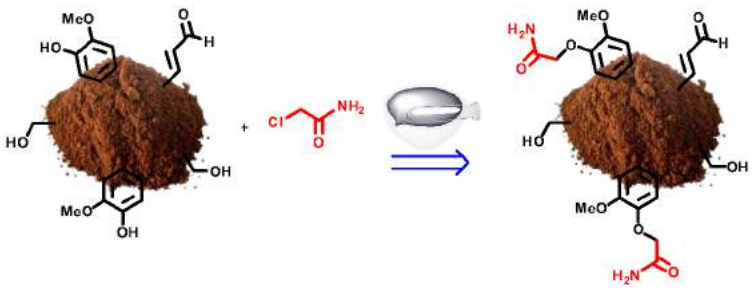
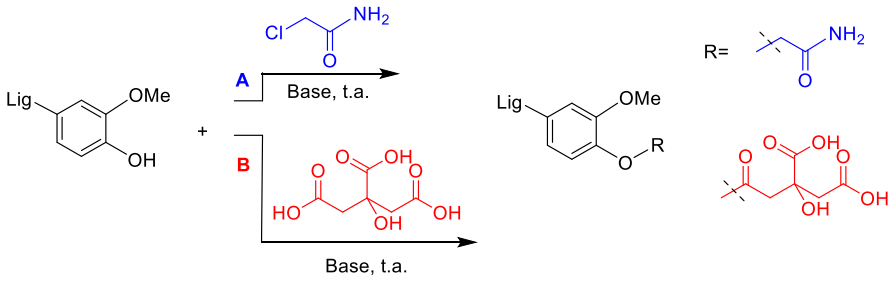


Figura 1. Síntesis del Biopolímero mediante una reacción por Mecanoquímica.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La reacción que se llevó a cabo entre lignina, cloroacetamida (reacción A) y ácido cítrico (reacción B) fue mediante una sustitución nucleofílica entre los grupos -OH terminales de la lignina con los buenos grupos salientes de los sustratos agregados. Esta reacción se realizó mediante el uso de Mecanoquímica, con la ayuda de un mortero con pistilo durante diferentes tiempos de maceración, utilizando NaOH y K_2CO_3 como bases para la abstracción del protón del fenol (ver Esquema 1).



Esquema 1. Reacción de acoplamiento entre lignina, cloroacetamida y ácido cítrico.

Los resultados obtenidos de los diferentes ensayos se muestran en la tabla 1, con las cantidades de entrada (IN) y salida (OUT) para cada uno de los ensayos de la reacción de acoplamiento por Mecanoquímica.

Tabla 1. Ensayos para el acoplamiento lignina-cloroacetamida.

Ensayo	In (g)	Tiempo (min)	Out (g)	Rend. (%)
1	0.2912	30	0.098	34
2	0.2912	60	0.1	35
3	0.2912	90	0.1958	67

A continuación, en la Figura 2, se presenta la caracterización que se realizó por medio de espectroscopia de FT-IR del monitoreo de la reacción a diferentes tiempos de maceración:

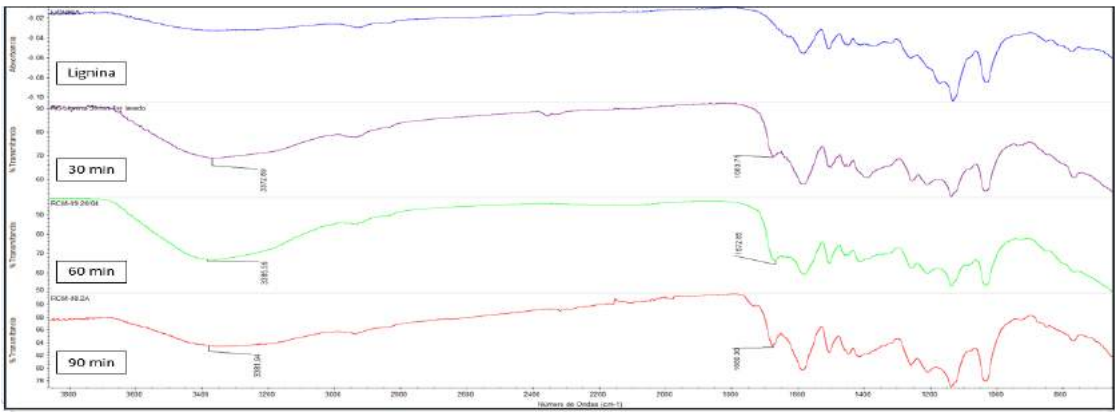


Figura 2. FT-IR de lignina y del biopolímero con cloroacetamida a diferentes tiempos de maceración (incremento en la intensidad de la banda del grupo carbonilo (C=O) alrededor de 1700 cm^{-1}).

Con la corroboración del acoplamiento de lignina con cloroacetamida, se realizó una 2da. reacción ahora con ácido cítrico usando como base K_2CO_3. Actualmente estos resultados se continúan trabajando para la optimización y caracterización por FT-IR.

3. CONCLUSIONES

Se logró obtener el biopolímero mediante el acoplamiento entre lignina y cloroacetamida mediante la espectroscopia de FT-IR en donde se puede observar la banda correspondiente al grupo carbonilo (C=O) alrededor de 1770 cm^{-1}.

Se concluye que el mejor resultado de maceración ocurre con 90 min, siendo este tiempo el que mejor resultado arroja el espectro de infrarrojo con el incremento de la banda característica del grupo carbonilo (C=O) adicional.

La reacción con lignina y ácido cítrico se encuentra en proceso de optimización por lo cual aun no se muestran en los resultados.

4. REFERENCIAS

1. Mancilla-Villa, Ó. R., Ortega-Escobar, H. M., Ramírez-Ayala, C., Uscanga-Mortera, E., Ramos-Bello, R., & Reyes-Ortigoza, A. L. *Revista internacional de contaminación ambiental*, **2012**, *28*(1), 39-48.
2. ONU. (s.f.). Recuperado de: https://www.un.org/spanish/waterforlifedecade/green_economy_2011/pdf/info_brief_water_and_industry_spa.pdf
3. Chávez-Sifontes, M., & Domine, M. E. *Avances en ciencias e Ingeniería*, **2013**, *4*(4), 15-46.
4. Paukszta, D., & Borysiak, S. *Materials*, **2013**, *6*(7), 2747-2767.

Síntesis de análogos de gaba conformacionalmente restringidos

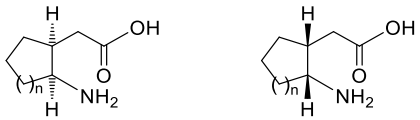
Javier Ulises Sánchez-Morales*, Mario Ordóñez, José Luis Viveros-Ceballos**
Centro de Investigaciones Químicas – IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, 62209 Cuernavaca, Morelos, México.
E-mail: * javier.sanchezmr@uaem.edu.mx (J.U.S.M.); ** jlvc@uaem.mx (J.L.V.C.)

Palabras clave: *análogos de GABA conformacionalmente restringidos, síntesis estereoselectiva, γ-lactamas quirales*

1. INTRODUCCIÓN

El ácido γ-aminobutírico (GABA) se encuentra íntimamente relacionado con diferentes enfermedades neurológicas.[1–4] Una de las estrategias que se han utilizado para contrarrestar estas enfermedades, es el aumento de la concentración de este neurotransmisor; desafortunadamente, GABA no puede ser administrado vía intravenosa u oral debido a su carácter hidrofílico, que lo hace incapaz de cruzar la barrera hematoencefálica (BHE). Para aumentar los niveles de GABA en el sistema nervioso central (SNC), generalmente, se suele aumentar la actividad de la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), encargada de la producción de GABA; inhibir la enzima GABA-aminotransferasa (GABA-AT), que cataliza la degradación de GABA; o inhibir la recaptación del neurotransmisor bloqueando la acción de los transportadores de GABA.[5,6]

En este contexto, la síntesis de análogos del neurotransmisor GABA enantioméricamente puros y conformacionalmente restringidos, ha sido un área de gran interés por su potencial para la formación de nuevos análogos más potentes y selectivos. Considerando el papel de GABA en el SNC y la importancia de la configuración en el diseño de moléculas bioactivas quirales, en este proyecto de investigación desarrollamos la síntesis de una serie de análogos de GABA enantioméricamente puros que incorporan carbociclos fusionados utilizando γ-lactamas quirales como intermediarios sintéticos (Esquema 1).



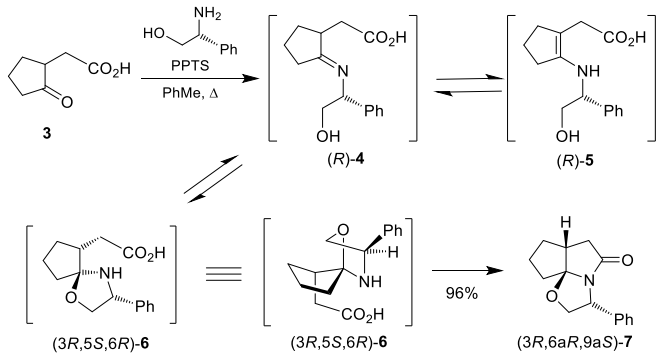
(*S*,*S*)-**1**; n = 1
(*S*,*S*)-**2**; n = 2

(*R*,*R*)-**1**; n = 1
(*R*,*R*)-**2**; n = 2

Esquema 1 Análogos de GABA conformacionalmente restringidos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

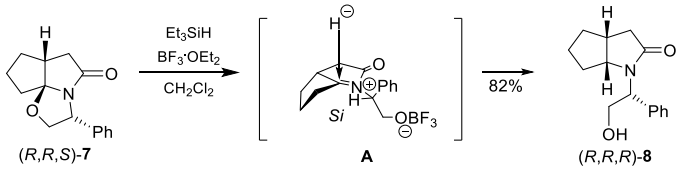
La síntesis de los análogos del ácidos γ-aminobutírico (*S*,*S*)-**1** y (*R*,*R*)-**1** mostrados en el **Esquema 1**, inició con la deracemización del ácido 2-(2-oxociclopentil) acético (±)-**3**, a través de la ciclocondensación con (*R*)-fenilglicinol, lo cual proporcionó la lactama tricíclica (3*R*,6a*R*,9a*S*)-**7** como único diasteroisómero y con buenos rendimientos.[7–9]



Esquema 2 Formación de la lactama triciclica.

La obtención predominante de la γ-lactama tricíclica (3*R*,6a*R*,9a*S*)-**7** puede explicarse con el mecanismo propuesto en el **Esquema 2**. Inicialmente, la reacción de ciclocondensación del γ-cetoácido **3** con (*R*)-fenilglicinol genera cuatro oxazolidinas diastereoisoméricas, las cuales se encuentran en equilibrio entre sí, vía la correspondiente enamina (*R*)-**5**. La distereoselectividad de la reacción se encuentra controlada cinéticamente, dado que el paso irreversible de lactamización procede más rápidamente a partir de la oxazolidina (3*R*,5*S*,6*R*)-**6**, generada por ciclación diastereoselectiva a partir del iminoalcohol (*R,R*)-**4**. Lo anterior se explica por los factores estéricos y la tensión anular que previenen la formación de las lactamas tricíclicas de fusión *trans*, el hecho de que el sustituyente más voluminoso del reactivo quiral se orienta en dirección opuesta al grupo ácido carboxílico, al igual que la proximidad entre este grupo y la amina secundaria.

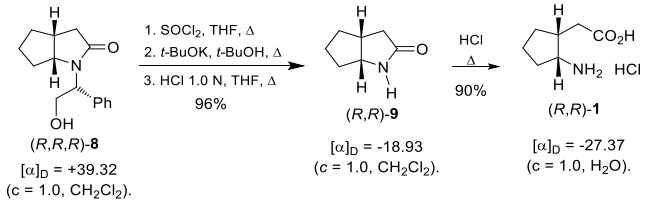
La segunda etapa de ruta de síntesis consistió en la apertura reductiva del anillo de la oxazolidina **7**, lo que permitió obtener la γ-lactama bicíclica *cis*-fusionada (1'*R*,3a*R*,6a*R*)-**8** como único diastereoisómero.[7,10]



Esquema 3 Preparacion de la γ-lactama bicíclica cis-fusionada (1'*R*,3a*R*,6a*R*)-**8**.

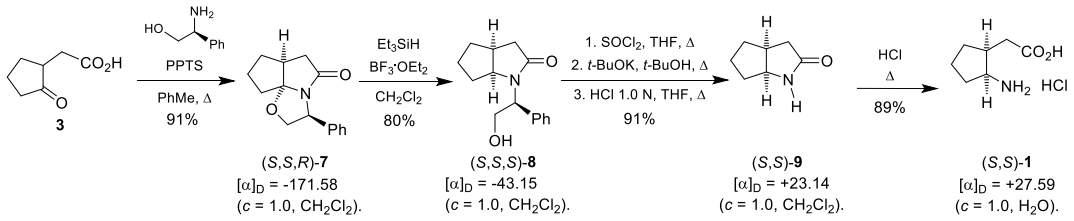
La alta diastereoselectividad obtenida en la síntesis de (1′*R*,3a*R*,6a*R*)-**8** puede explicarse a través de la participación del ion *N*-aciliminio intermediario **A**, en donde el impedimento estérico debido al anillo de ciclohexano bloquea la cara *re*, por lo que se favorece el ataque nucleofílico del hidruro en la cara *si* para dar (1′*R*,3a*R*,6a*R*)-**8** como único diastereoisómero. Una vez obtenida la *cis*-octahidroindol-2-ona (1´*R*,3a*R*,6a*R*)-**8**, con completo control estereoquímico, llevamos a cabo la eliminación del auxiliar quiral mediante tres etapas de reacción, obteniendo la γ-lactama bicíclica *cis*-fusionada (3a*R*,6a*R*)-**9** (**Esquema 4**).[7,11,12]

La última etapa para la obtención del análogo (*R*,*R*)**-1** consistió en la apertura hidrolítica de la lactama bicíclica (3a*R*,6a*R*)-**9**, generando el γ-aminoácido conformacionalmente restringido (1*R*,2*R*)-**1** (**Esquema 4**).



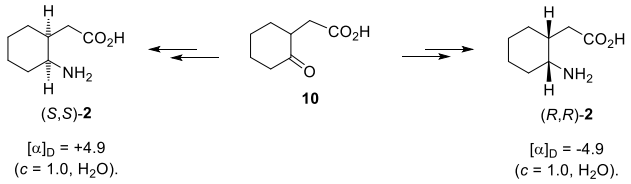
Esquema *4* Síntesis del Ácido 2-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil) acético.

La implementación de la misma secuencia de reacciones, bajo las condiciones optimizadas, pero haciendo uso del reactivo quiral de configuración opuesta [(*S*)-fenilglicinol], permitió acceder al γ-amino ácido (1*S*,2*S*)-**1** (**Esquema 5**).



Esquema 5 Síntesis del ácido 2-((1S,2S)-2-aminociclopentil) acético.

Para la síntesis de los derivados que incluyen el anillo de ciclohexano (1*R*,2*R*)-**2** y (1*S*,2*S*)-**2**, se extrapolaron con las condiciones optimizadas a partir del ácido 2-(2-oxociclohexil) acético quiral.



Esquema 6 Síntesis del Ácido 2-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil) acético.

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló la síntesis de una serie de análogos de GABA enantioméricamente puros que presentan carbociclos fusionados, utilizando γ-lactamas quirales como intermediarios sintéticos. La restricción conformacional en los nuevos sistemas a través de la incorporación del fragmento carbocíclico, podría dar lugar a derivados más potentes, selectivos y con mayor biodisponibilidad.

4. REFERENCIAS

1. Brenner, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*. **1999**, *82*, 2365–2379.
2. Nishino, N.; Fujiwara, H.; Noguchi-kuno, S. A.; Tanaka, C. *Jpn. J. Pharmacol*. **1988**, *48*, 331–339.
3. Aoyagi, T.; Wada, T.; Nagai, M.; Kojima, F.; Harada, S.; Takeuchi, T.; Takahashi, H.; Hirokawa, K.; Tsumita, T. *Chem. Pharm. Bull*. **1990**, *36*, 1748–1749.
4. Dewey, S. L.; Morgan, A. E.; Ashby, C. R.; Horan, B.; Kushner, S. A.; Logan, J.; Volkow, N. D.; Fowler, J. S.; Gardner, E. L.; Brodie, J. D. *Synapse*. **1998**, *30*, 119–129.
5. Ordóñez, M.; Cativiela, C. *Tetrahedron Asymmetry*. **2007**, *18*, 3–99.
6. Le, H. V.; Hawker, D. D.; Wu, R.; Doud, E.; Widom, J.; Sanishvili, R.; Liu, D.; Kelleher, N. L.; Silverman, R. B. *J. Am. Chem. Soc*. **2015**, *137*, 4525–4533.
7. Viveros-Ceballos, J. L; Martínez-Toto, E. I.; Eustaquio-Armenta, C.; Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Eur. J. Org. Chem*. **2017**, *2017*, 6781–6787
8. Ghirardi, E.; Griera, R.; Piccichè, M.; Molins, E.; Fernández, I.; Bosch, J.; Amat, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5836–5839
9. Jida, M.; Deprez-Poulain, R.; Malaquin, S.; Roussel, P.; Agbossou-Niedercorn, F.; Deprez, B.; Laconde, G. *Green. Chem*. **2010**, *12,* 961-996.
10. Hoffmann R. W. *Chem Rev*. **1989**, *89*, 1841-1860.
11. Bragg, R. A.; Clayden, J.; Bladon, M.; Ichihara O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3411-3414.
12. Amat, M.; Arróniz, C.; Molins, E.; Escolano, C.; Bosch, J. *Org. Biomol. Chem*. **2011**, *9*, 2175-2184.

Perfil metabolómico intracelular de la microalga *Scenedesmus sp*. bajo una atmósfera de biogás

Azul Valeria Chacón Hernández [a], José Carlos Espinoza Hicks [a], Francisco Javier Choix Ley [a], Oskar Alejandro Palacios López [a].

[a] Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito Universitario S/N, Campus UACH II, Chihuahua, Chihuahua, CP.31125, México. a334126@uach.mx

Palabras clave: *microalga, biogás, metabolómica.*

1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de los años se ha hecho a conocer que la crisis medioambiental a la que nos enfrentamos hoy en día debido al uso de distintos combustibles fósiles, así como la actividad industrial y otro tipo de actividades humanas está deteriorando el medio ambiente, acelerando el cambio climático y perjudicando la calidad de vida de distintos organismos. Es debido a esto que en los últimos años se han buscado alternativas para el uso de combustibles fósiles para tratar de mitigar estas problemáticas.

Se ha propuesto el uso de biocombustibles tales como el biogás, el cual es un producto de la digestión anaerobia de materia orgánica y ha incrementado su popularidad en los últimos años ya que se puede utilizar como una fuente de energía análoga al gas natural. **[1]** Puede ser utilizado como un generador de calor o electricidad sin embargo, estas aplicaciones se encuentran condicionadas por las proporciones de su composición, la cual está organizada en un 75% de CH_4 y un 25% de CO_2 es este último el que limita la capacidad calorífica del biogás por lo que a su vez se tiene métodos industriales para su remoción. **[2]** Estos métodos son efectivos pero no se emplean tanto debido a la cantidad de reactivos que se necesitan y por la cantidad de compuestos que son liberados a la atmósfera durante el proceso, es por eso que se opta por una remoción de CO_2 del biogás por métodos biológicos empleando microorganismos fotosintéticos tales como las microalgas. **[2]** Las microalgas en su proceso de fijación de dióxido de carbono son capaces de acumular biopolímeros, principalmente lípidos, proteínas y carbohidratos por lo que se destaca su importancia para el aprovechamiento de estos metabolitos de interés para una potencial aplicación biotecnológica. **[3]**

Sin embargo, el biogás puede representar un ambiente estresante para las microalgas, por lo cual su capacidad de fijación de CO_2 se puede ver comprometida, así como su crecimiento y la producción de distintos metabolitos. **[3]** Es por eso que a través de un análisis metabolómico se espera determinar el cambio en el perfil metabolómico de la microalga *Scenedesmus sp*. bajo una atmósfera de biogás para evaluar los efectos que podría tener una atmósfera con altas concentraciones de CO_2 la cual se podría considerar como un ambiente estresante.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El experimento se llevó a cabo primeramente obteniendo la curva de crecimiento de la microalga *Scenedesmus sp*. bajo ambos tratamientos, aire y biogás, cada dos días y hasta terminar el periodo de incubación a los 7 días. En la Figura 1 se observa que el crecimiento fue significativamente mayor bajo el tratamiento de biogás.

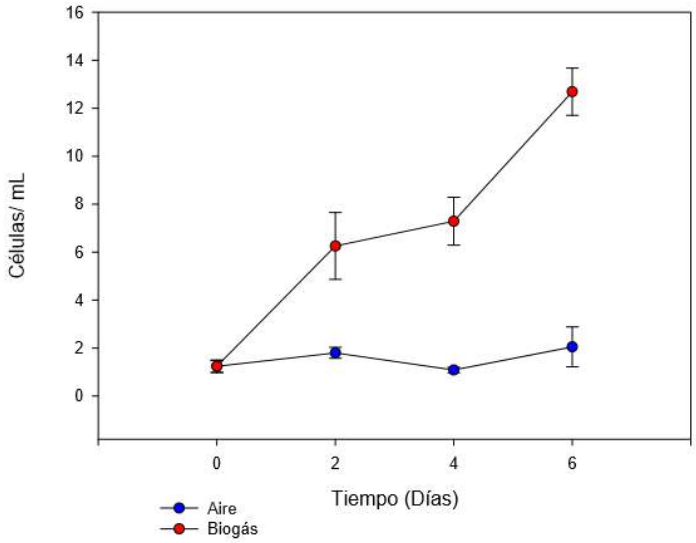


Figura 1. Curva de crecimiento bajo los tratamientos de aire y biogás medido en células por mililitro (x10^6)

Posteriormente se obtuvieron los espectros de protón (^{1}H) por resonancia magnética nuclear (RMN) de la muestra de ambos tratamientos. Figura 2.

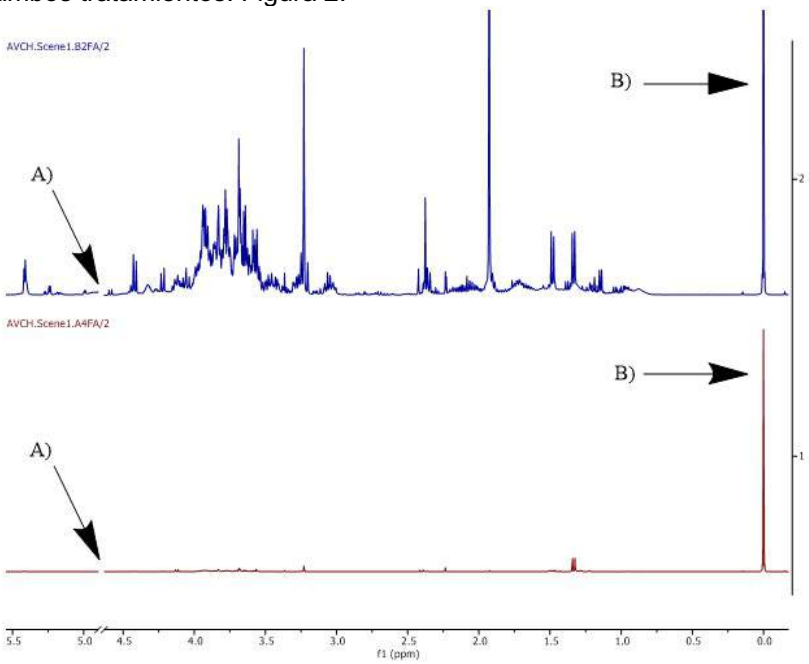


Figura 2. Espectro ^{1}H-RMN del tratamiento de aire (rojo) y biogás (azul). A) Corte de la señal de agua. B) Pico del estándar TMSP

Finalmente se realizó el análisis de componentes principales (PCA) a partir de los espectros de protón, en donde se puede observar una mayor variación en las regiones de compuestos aromáticos y aminoácidos específicos comparando ambos tratamientos de aire y biogás. (Figura 3)

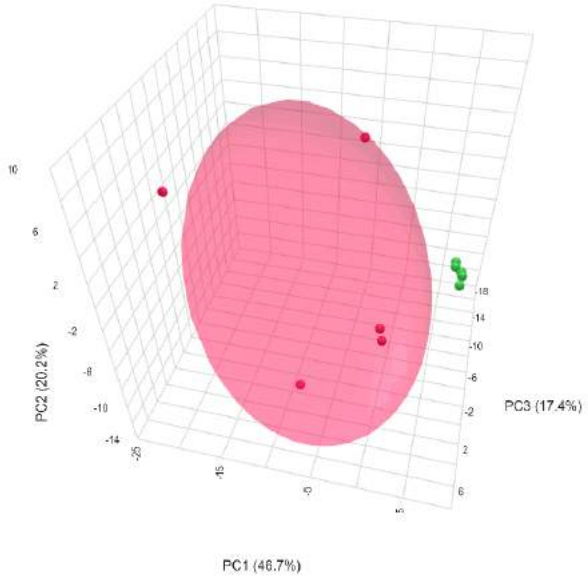


Figura 3. Análisis de componentes principales

3. CONCLUSIONES

Al realizar el análisis de componentes principales (PCA) a partir de los espectros de protón obtenidos por resonancia magnética nuclear (^{1}H-RMN), se pudo observar una evidente diferencia en la producción de metabolitos bajo los tratamientos aire y biogás para la microalga *Scenedesmus sp*., específicamente en las regiones de compuestos aromáticos y aminoácidos específicos, sobre todo en el tratamiento bajo biogás que presentó una producción considerablemente mayor de metabolitos en comparación del control o tratamiento de aire.

4. REFERENCIAS

1. Salvador, A.R. Aprovechamiento de la biomasa como fuente de energía alterntiva a los combustibles fósiles. *Cienc. Exact. Fís. Nat. (Esp)*. **2010,** *104*(2), 331-345.
2. Choix, F.J.; Snell-Castro, R.; Arreola-Vargas, J.; Carbajal-López, A.; Méndez-Acosta, H.O. CO_2 Removal from biogas by Cyanobacterium *Leptolyngbya sp*. CChF1 isolated from the Lake Chapala, Mexico: Optimization of the temperature and light intensity. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2017**, *183*, 1304–1322.
3. Ramos-Ibarra, J.R.; Snell-Castro, R.; Neira-Casillas, J.A.; Choix, F.J. Biotechnological potential of *Chlorella sp*. and *Scenedesmus sp*. microalgae to endure high CO_2 and methane concentrations from biogas. *Bioprocess Biosyst Eng.* **2019**, *42*, 1603–1610.

Síntesis del terpolímero AA-AMPS-HPA mediante polimerización RAFT con potencial aplicación antiincrustante en sistemas de tratamiento de agua

Juan Marcos Guillen Hernández, Pablo Fco. Martínez Ortiz, Ma. Idalia Gómez de la Fuente

Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas, Ciudad Universitaria, 66451 Nuevo León, México. E-mail: juan.guillenhe@uanl.edu.mx

Palabras clave: *RAFT, terpolímero, antiincrustante*

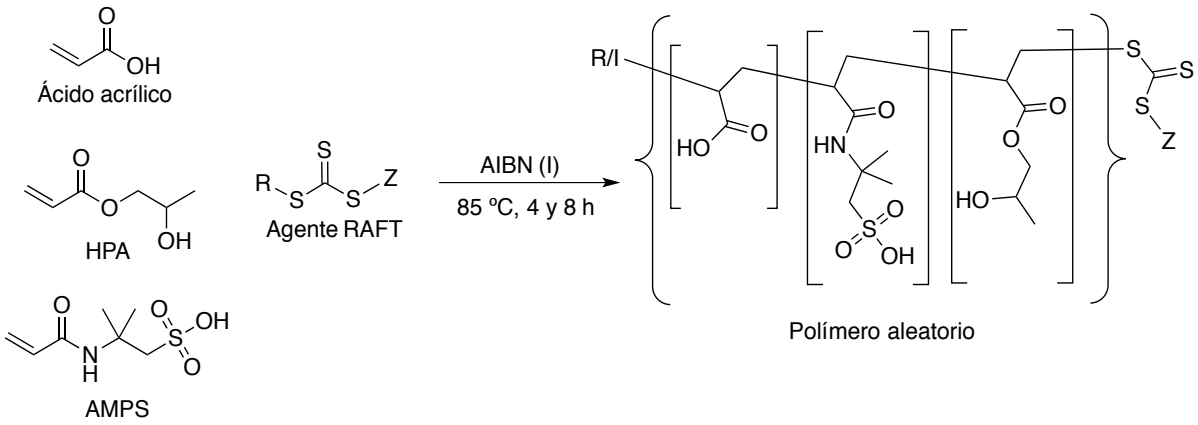
1. INTRODUCCIÓN

En sistemas de tratamiento de agua, particularmente en torres de enfriamiento y calderas, la formación de incrustaciones (sólidos inorgánicos) generan consecuencias negativas en el desempeño de dichos sistemas. Entre los problemas técnicos más representativos se encuentran, la perdida de eficiencia en los equipos, mayor consumo energético para llevar a cabo un proceso, desgaste de los materiales en las tuberías, entre otros[1].

La acidificación de agua, reblandecimiento alcalino y desmineralización son algunas técnicas para contrarrestar esta problemática. Sin embargo, el uso de agentes antiincrustante es uno de los métodos más extendidos por su eficacia que permite la inhibición de la formación y crecimiento de sales inorgánicas insolubles.

En las últimas décadas, las investigaciones sobre el desarrollo de nuevos antiincrustantes de base polimérica solubles en agua han incrementado[2-4] ya que este tipo de materiales exhiben un buen desempeño y versatilidad; tales como, el uso de materiales amigables con el medio ambiente[5], la capacidad de modificar y controlar sus propiedades estructurales, así como la buena compatibilidad, eficiencia y confiabilidad dentro de los sistemas de tratamiento de aguas[6].

Por lo cual, en la presente investigación se sintetizó un terpolímero a partir de los monómeros de ácido acrílico (AA), sulfonato de 2-acrilamido-2-metilpropano (AMPS) y acrilato de 2-hidroxipropilo (HPA) mediante el proceso de polimerización controlada RAFT (Esquema 1).



Esquema 1. Polimerización del ácido acrílico, sulfonato de 2-acrilamido-2-metilpropano (AMPS) y acrilato de 2-hidroxipropilo (HPA). El agente RAFT contiene un grupo tritiocarbonato con dos grupos (R y Z); el AIBN es el compuesto iniciador.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El polímero sintetizado se caracterizó por Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR), Resonancia Magnética Nuclear de protón (^{13}C-RMN), Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), Cromatografía de Permeación en Gel (CPG) y Análisis Térmico Diferencial-Térmicogravimétrico (ATD-TG), así podemos determinar la composición de las cadenas poliméricas, además de conocer las propiedades estructurales y fisicoquímicas del polímero.

Los resultados de la caracterización estructural confirmaron la formación del terpolímero AA-AMPS-HPA, el cual exhibió (bajo las condiciones establecidas) una estabilidad térmica por debajo de 200 °C, una masa molecular mantenida entre 5000 a 20000 Da y una polidispersidad por debajo de 2.0. La relación ente monómeros se controla de acuerdo a las cantidades en la síntesis, siendo el principal componente el ácido acrílico; los monómeros AMPS y HPA, pueden conferirle funcionalidades adicionales además de una mayor estabilidad. Estas propiedades resultantes conducen a este material hacia una potencial aplicación como agente antiincrustante para diversas sales inorgánicas insolubles; el método RAFT nos permite obtener un polímero con cadenas mas homogéneas alrededor de la masa molecular propuesta.

3. CONCLUSIONES

La síntesis del terpolímero AA-AMPS-HPA, mediante un proceso controlado por polimerización RAFT, permite obtener un producto multifuncional para la inhibición de distintas sales insolubles y estabilización de diversos sistemas acuosos. Por medio de polimerización controlada podemos mejorar el desempeño de los polímeros antiincrustantes para aplicarse en la industria de tratamiento de aguas.

4. REFERENCIAS

1. Ma J, Zheng H, Tan M, Liu L, Chen W, et al. *J. Appl. Polym. Sci.* **2013**, *129*, 1984-1991.
2. Liu Y, Zhou Y, Yao Q, Wang H, Wu Z. *Tenside Surf. Det.* **2016**, *53*, 158-156.
3. Yang L, Yang W, Xu B, Yin X, Chen Y, *et al. Desalination.* **2017**, *416*, 166-174.
4. Kaixiang C, Chuanxian L, Bo Y, Fei Y, Guangyu S. *J. Appl. Polym. Sci.* **2019**, *137*, 48460-48468.
5. Ma S, Cai Z, Zhou Y, Li S, Liang S. *RSC Adv.* 2016, *6*, 58426 – 58433.
6. Zhou M, Gu Y, Yi R, Han H. *J. Polym. Res.* **2020**, *294*, 27.

Síntesis de ésteres y ácidos carboxílicos α,β-insaturados y su aplicación en OLED

Aztatzi Mendoza Miguel[a], Bernal Wilson[b], Maldonado José Luis[b], López Hernández Israel[c], Hernández-Fernández Eugenio[a]

[a]Universidad Autónoma de Nuevo León, UANL, Facultad de Ciencias Químicas, Av. Universidad, Ciudad Universitaria, 66450 San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.
[b]Centro de Investigaciones en Óptica A.C., Loma del Bosque 115, Col. Lomas del Campestre, 37150 León Guanajuato, México.
[c]Universidad Autónoma de Nuevo León, UANL, Centro de Investigación en Biotecnología y Nanotecnología (CIBYN), Laboratorio de Nanociencias y Nanotecnología, Autopista al Aeropuerto Internacional Mariano Escobedo Km. 10, Parque de Investigación e Innovación Tecnológica (PIIT) 66629 Apodaca, Nuevo León, México.

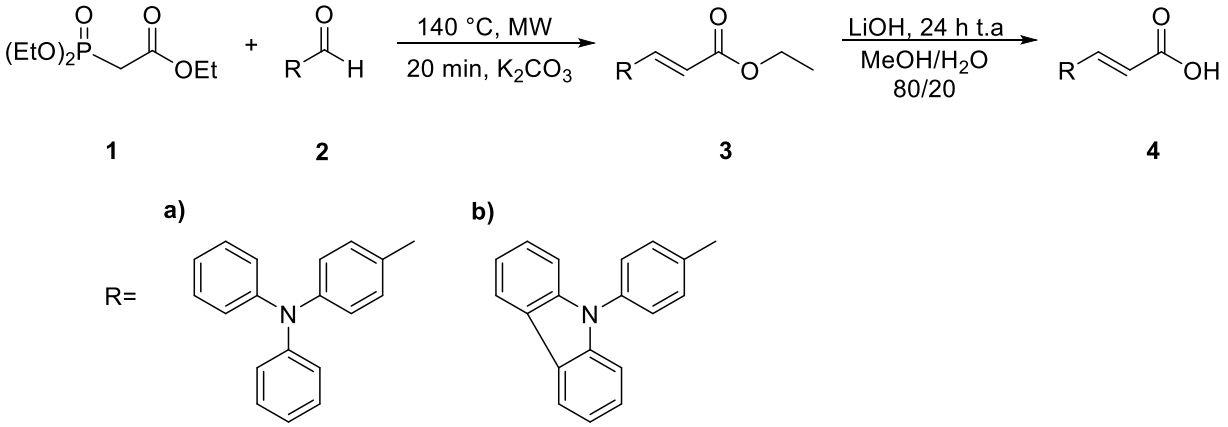
Palabras clave: Síntesis orgánica, moléculas fluorescentes, dispositivos OLED.

1.INTRODUCCIÓN

Hoy en día es común encontrar dispositivos electrónicos eficientes con iluminación de estado sólido con tecnología OLED (Organic Light Emitting Diode). Esto se debe principalmente a las propiedades y ventajas de bajo consumo de energía,[1,2,] tiempo de respuesta[3], flexibilidad[4], nitidez[5], iluminación en grandes áreas[6] y amplio campo de visión[7]. Cabe señalar que estas propiedades se han ido mejorando cada vez más desde su primer descubrimiento por parte de Tang y Van Slyke.[8,9] Considerando que en épocas anteriores se pensaba que los compuestos orgánicos eran considerados aislantes,[10] en las últimas décadas diversos estudios académicos e industriales se han centrado en la incorporación de moléculas fluorescentes en los OLED. Debido a la problemática en la obtención de emisiones de color azul profundo en el espectro electromagnético visible. Por lo anterior, en el presente trabajo se presenta la síntesis de ésteres y ácidos carboxílicos a,b-insaturados y su aplicación como capa emisora en la generación de dispositivos OLED.

2.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la síntesis de los compuestos **3a-b** se utilizó un vial para microondas de 10 mL provisto de agitador magnético, al cual se agregaron 1 equivalente del fosfonoacetato de etilo **1**, 0.7 equivalentes del aldehído **2** a utilizar en cada caso, 1 equivalente de K_2CO_3, y 3 mL de etanol como disolvente, terminado el tiempo de reacción el crudo se purificó por cromatografía en columna, obteniendo el éster correspondiente **3**. El siguiente paso de reacción consistió en una reacción de hidrólisis básica, para ello, en un matraz redondo provisto de agitador magnético se agregaron 1 equivalente de los ésteres **3a-b**, 2 equivalentes de LiOH y 50 mL de una mezcla MeOH:H_2O (8:2, v/v) y se dejó en agitación por 24 h, generándose el correspondiente ácido carboxílico **4** (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de ésteres y ácidos carboxílicos α,β-insaturados.

Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados por RMN de H^1, C^{13} y espectrometría de masas de alta resolución.

Para la aplicación en dispositivos OLED se utilizó ITO como sustrato principal y una serie de capas orgánicas depositadas por spin coating. Los materiales utilizados fueron: poli(3,4-etilendioxitiofeno):poli(estirenosulfonato) (PEDOT:PSS) como capa transportadora de huecos, fenantrolina (Bphen) como capa de transporte de electrones y finalmente Ca/Ag como cátodo, depositado por vacío en condiciones de atmósfera inerte. Los compuestos **3a-b** y **4a-b** se utilizaron como material emisor en la configuración OLED: (ITO/PEDOT:PSS/**3a-b**/**4a-b**/Bphen/Ca-Ag. Los dispositivos mostraron un voltaje de encendido de 6 a 10 V y una luminancia de 3600 a 6700 cd/m^2, en la (Figura 1) se muestra la arquitectura de los dispositivos OLEDs formados.

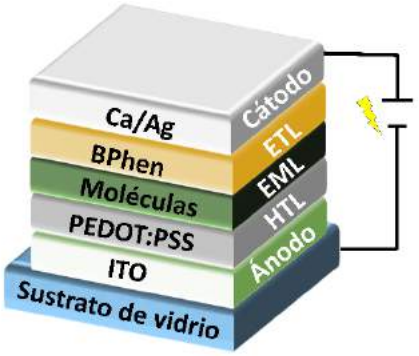


Figura 1. Arquitectura del OLED.

3.CONCLUSIONES

Los derivados de difenilo y carbazol se sintetizaron a partir de una ruta de síntesis simple asistida por irradiación con microondas y agitación convencional. Los dispositivos OLED obtenidos presentaron emisiones azules y verdes en el espectro electromagnético visible con luminancias entre 3600-6500 cd/m^2.

4.REFERENCIAS

1. Najare MS, Patil MK, Nadaf AQA, Mantur S, Inamdar SR, Khazi IAM. *Opt Mater.* **2019**, *88*, 256–65.

2. Azrain MM, Mansor MR, Fadzullah SHSM, Omar G, Sivakumar D, Lim LM. *Synth Met*, **2018**, *235*, 160–75.
3. Zhao Y, Yu T, Wu Y, Zhang H, Fan D, Gan Z. *J Fluoresc*, **2012**, *22,* 631–8.
4. Jou JH, Sahoo S, Dubey DK, Yadav RAK, Swayamprabha SS, Chavhan SD. *J Mater Chem C*, **2018**, *6*, 11492–11501.
5. Qin Y, Li G, Qi T, Huang H. *RSC Adv*, **2016**, *6*, 33063–33077.

Acoplamiento molecular de nuevas sapogeninas espirostánicas con potencial anabólico

Adrián Mendoza Montalvo[a,b], Gabriel Guerrero Luna[b], Raisa Oves García[c], Amairani Dominguez Bahena[c], Nadia Ieney Olazo Marquez[c], Sylvain Bernès[d], Maura Cárdenas García[c], María Guadalupe Hernández Linares.[b]

[a] Lic. En Biotecnología. FCB. [b] Laboratorio de Investigación del Jardín Botánico. Centro de Química, Instituto de Ciencias. [c] Laboratorio de Fisiología Celular, Facultad de Medicina. [d] Instituto de Física. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Palabras clave: *Sapogeninas, acoplamiento molecular, anabólicos esteroidales.*

1. INTRODUCCIÓN

Los esteroides son una amplia familia de compuestos orgánicos; estos se caracterizan por derivar del núcleo del esterano. Su variabilidad y diversidad de moléculas se debe principalmente a la presencia de diversos grupos funcionales unidos al núcleo esteroideo, generando así moléculas con una gran variedad de actividad biológica y farmacológica de interés[1]. Las sapogeninas son moléculas esteroidales obtenidas de organismos vegetales con la presencia de un sistema espirocetal en su estructura. A partir de estas se han sintetizado una gran cantidad de nuevos fármacos con actividades antineoplásicas, antiinflamatorias, antifúngicas, promotoras de crecimiento vegetal y anabólicas gracias a la incorporación de grupos funcionales biológicamente activos[2].

Se ha evidenciado la actividad de oxoesteroides, azaesteroides y análogos esteroidales similares a hormonas en mamíferos para el tratamiento de trastornos miotróficos[3,4]; sin embargo, actualmente es necesario desarrollar nuevas alternativas para el tratamiento de la atrofia muscular, mediante la síntesis de nuevos anabólicos esteroidales que generen un efecto anabólico y disminuyan efectos secundarios adversos[5].

En el presente trabajo se proponen nuevos análogos de sapogeninas esteroides a partir de funcionalizar el Δ^5 espirostano denominado diosgenina, al incorporar grupos funcionales clave para generar una respuesta anabólica efectiva. Se evidencia la interacción de estos nuevos oxoesteroides con elementos proteicos claves, propios de la vía de hipertrofia-atrofia muscular mediante el uso de plataformas de predicción de potenciales blancos farmacológicos como SwissTargetPrediction y el acoplamiento molecular en el *software* UCSF Chimera por AutoDock Vina 1.1.2.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se diseñó la estructura de los nuevos análogos esteroidales, posteriormente, se realizó una revisión de la literatura aplicando criterios de selección para la construcción de las vías de atrofia e hipertrofia (ver figura 1).

Una vez determinados elementos principales de las vías de señalización, se procedió el análisis computacional y predicciones de potenciales blancos farmacológicos mediante la plataforma SwissTargetPrediction, se depuraron las isoenzimas no relacionadas al músculo esquelético humano y se determinaron 30 potenciales acoplamientos moleculares (ver tabla 1).

Respecto al acoplamiento molecular este se realizó y los grupos funcionales de los esteroides presentaron interacciones favorables y diversas. La relación con mayor número de interacciones moleculares de acuerdo al acoplamiento molecular fue GSK3β-AH con 8 interacciones, y la relación con

una mayor estabilidad se da por mTOR-DH y TNFα-DH con una energía libre de Δ -10.6 kcal/mol y Δ -10.8 kcal/mol, respectivamente.

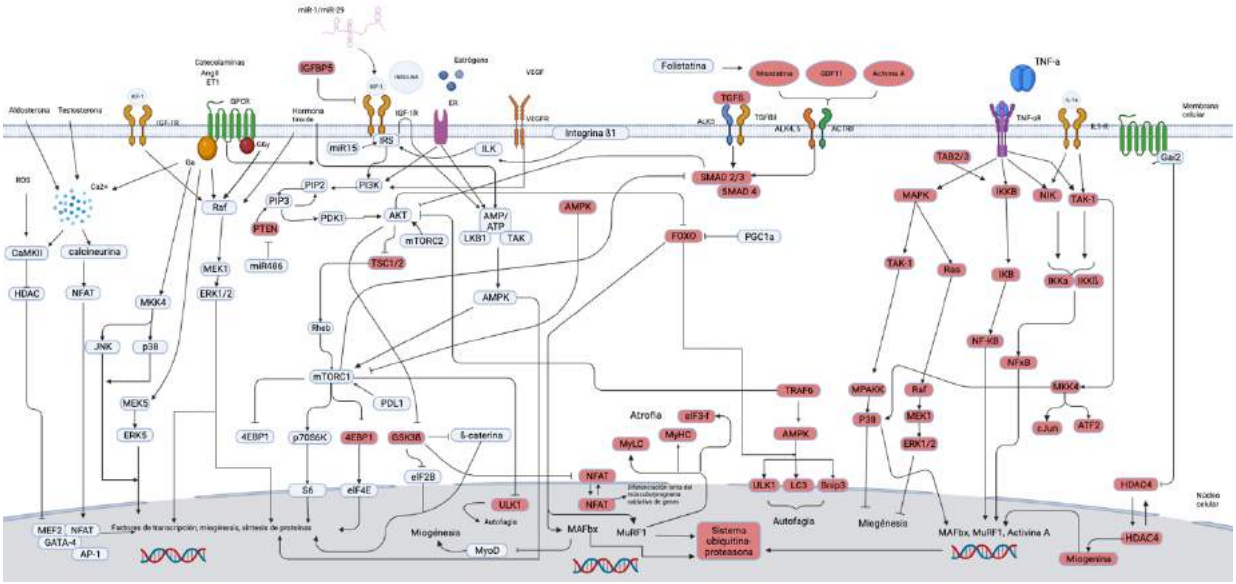


Figura 1. Vías de señalización interconectadas para los mecanismos de atrofia, hiperplasia e hipertrofia del tejido musculoesquelético humano, obtenida por revisión de la literatura.

Resultados de SwissTargetPrediction. 30 potenciales acoplamientos moleculares	
Esteroide (identificador)	**Blancos farmacológicos**
AH	IGF1R; GSK3β; MEK1; **P38α**; ERK2
OxH	PI3K; mTOR; GSK3β; **JNK1**/2; **P38α**; ERK1; MEK1
O5	ERK1
DH	GSK3β; mTOR; PI3K; ERK2; TNFα; **JNK1**; **P38α**
CLA	PI3K; GSK3β; **P38α**; ERK2; **JNK1**; RAF1
CLO	**P38α**; **JNK1**; ERK2

Tabla 1. Resultados de los potenciales acoplamientos moleculares.

La serina/treonina quinasa GSK3β participa activamente en procesos de proliferación celular, regulando positiva y negativamente esta respuesta dependiendo del sustrato y la vía. El papel de esta enzima es fosforilar la β-catenina e iniciar un proceso de atrofia. Sin embargo, si este factor es inhibido, la β-catenina se acumula e inician procesos genéticos para estimular la hiperplasia muscular.[6]

En cuanto a la isoforma de p38α, esta es una proteína MAP quinasa que participa en procesos de estrés celular, mecanismo inflamatorio y apoptosis. De igual forma, bajo condiciones especiales, la interacción ligando/vía puede tener un efecto positivo o negativo. La inhibición de p38α genera efectos de supervivencia y proliferación celular, dependiendo de la dosificación del fármaco y su sitio de unión.[7]

mTOR es uno de los elementos más importantes en la vía de PI3K/AKT/mTOR. Su fosforilación gestiona y regula efectos que desencadenan la hiperplasia, hipertrofia y atrofia muscular en función de la concentración de nutrientes y factores estimulantes. Esta proteína quinasa se ve involucrada en vías de autofagia celular, siendo un blanco farmacológico para el tratamiento de diversas afecciones.[8]

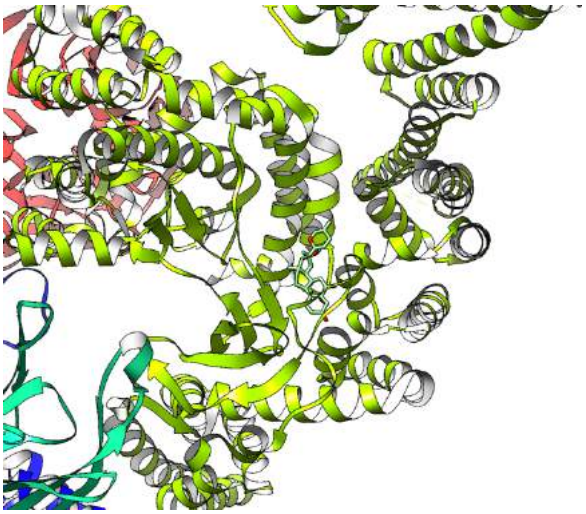


Figura 2. Acoplamiento molecular en UCSF Chimera de mTOR-DH con una energía de interacción de Δ-10.6 kcal/mol.

6. CONCLUSIONES

Los nuevos análogos esteroidales, derivados estructuralmente de la diosgenina, demuestran una prometedora capacidad de interactuar con proteínas clave relacionadas con la hiperplasia e hipertrofia muscular, así como con elementos cruciales en la vía de la atrofia muscular, principalmente las MAP quinasas. El análisis de acoplamiento molecular ha revelado interacciones altamente favorables entre los ligandos y sus respectivos receptores.

En particular, se destacan las moléculas AH, OxH, DH y CLA debido a sus interacciones energéticamente estables y su red de interacciones moleculares, que se logran gracias a la funcionalización de los anillos A-B y D-F. Además, se observa que estas interacciones se producen en diversos dominios de las proteínas, lo que sugiere una influencia multifacética de los ligandos.

Es importante destacar que, debido a la novedad estructural de estas moléculas, los resultados *in silico* pueden tener limitaciones. Por lo tanto, se requiere un análisis más detallado de los sitios de unión para comprender completamente el potencial terapéutico de estos análogos esteroidales y su aplicación en el contexto de la regulación muscular. Esta investigación sienta las bases para futuros estudios que profundicen en las interacciones moleculares y la actividad biológica de estos compuestos, con el objetivo de abrir nuevas perspectivas en el campo de la terapia de trastornos miotróficos.

2. REFERENCIAS

1. P. M. Dewick, *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. John Wiley & Sons, **2002**.
2. S. Kaur Kohli *et al.*, *Biomolecules*, vol. 10, no. 4, **2020**, p. 572, https://doi.org/10.3390/biom10040572.
3. Y. M. Alvarez-Ginarte *et al.*, *J Steroid Biochem Mol Biol*, vol. 138, **2013**, pp. 348–358.
4. M. Martin-Smith and M. F. Sugrue, *J. Pharm. Pharmacol*, vol. 16, no. 9, **2011**, pp. 569–595, https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1964.tb07517.x.
5. G. D. Albano *et al.*, *Healthcare*, vol. 9, no. 1, **2021**, p. 97, https://doi.org/10.3390/healthcare9010097.
6. W. Shen *et al.*, *Nat Commun*, vol. 6, no. 1, **2015**, p. 8372.
7. P. Cohen, *Curr Opin Chem Biol*, vol. 3, no. 4, **1999**, pp. 459–465.
8. D. Morgensztern and H. L. McLeod, *Anticancer Drugs*, vol. 16, no. 8, **2005**, pp. 797–803.

Síntesis de un compuesto dicatiónico hidrofóbico para la remoción eficiente de cristal violeta en medio acuoso

Angel Fabian Pérez Grimaldo, Luis Arturo Obregón Zúñiga

Laboratorio de Química Industrial, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Av. Universidad s/n, Cd. Universitaria, San Nicolás de los Garza 66455, Nuevo León, México. angelfabianperezgrimaldo@yahoo.com

Palabras clave: *Compuesto dicatiónico, cristal violeta, remoción*

1. INTRODUCCIÓN

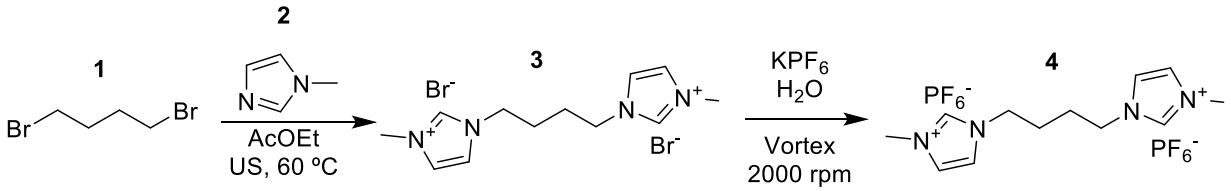
Las industrias son una de las principales fuentes de contribución a la economía mundial, siendo el medio de crecimiento y desarrollo de distintos países. Entre ellas, destaca la industria textil, que es la responsable de brindarnos el vestido que usamos en el día a día. Sin embargo, es importante destacar que es una de las industrias con mayor impacto ambiental, debido a que utiliza una gran cantidad de agua potable y distintos productos químicos en sus procesos de producción textil, generando un elevado volumen de aguas residuales con una variedad de colorantes persistentes[1]. El grave problema que se tiene con los colorantes es que son contaminantes de origen antropogénico que presentan toxicidad aguda, con propiedades cancerígenas, mutagénicas, con elevado carácter recalcitrante[2] y, además, afectan la fotosíntesis de los ecosistemas acuáticos debido al bloqueo de la luz por sus intensos colores [3].

Para solucionar este problema, actualmente existen diversos métodos como: sedimentación, neutralización, flotación y degradación. Sin embargo, todos ellos poseen inconvenientes como son: costos elevados, baja eficiencia, largos tiempos de operación, uso de aditivos químicos y la formación de productos secundarios[4].

Una alternativa que ha surgido en los últimos años consiste en emplear líquidos[5] o compuestos iónicos como agentes de remoción de colorantes[6], los cuales se emplean como agentes extractantes o adsorbentes, y son una excelente alternativa a otros métodos y compuestos debido a sus propiedades únicas como: nula volatilidad, alta estabilidad térmica, muy baja inflamabilidad y amplio rango de trabajo. Además, esta clase de compuestos iónicos pueden diseñarse para ser hidrofóbicos, lo cual facilita su separación del medio acuoso y reduce su incorporación al agua, sin afectar las propiedades antes mencionadas[7]. Por este motivo, en el presente proyecto se propone sintetizar un compuesto dicatiónico hidrofóbico, a base de imidazolio, para emplearlo en la remoción del colorante cristal violeta (CV) en medio acuoso.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El esquema 1muestra la ruta de síntesis para obtener el compuesto hidrofóbico dicatiónico (CHD) hexafluorofosfato de 1, 1' – (butano – 1, 4 – diil)bis(3 - metilimidazolio). Primero, se llevó a cabo una reacción de cuaternización en un baño de ultrasonido entre 1, 4 - dibromobutano (**1**) y 1-metilimidazol (**2**), para obtener el precursor dicatiónico **3**. Finalmente, se llevó a cabo una reacción de metátesis con hexafluorofosfato de potasio a temperatura ambiente, con agitación en vórtex, para obtener el producto final **4** con un rendimiento global del 70 %.



Esquema 1. Ruta sintética del compuesto hidrofóbico dicatiónico.

La caracterización del compuesto **4** se realizó mediante RMN de ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P y espectrometría de masas y posee un punto de fusión de 106 – 108 °C.

Una vez que se sintetizó y caracterizó el CHD, mediante espectroscopía UV-vis se procedió a evaluar el % de remoción del CV en medio acuoso evaluando diferentes pH.

Entrada	pH	Remoción (%)
1	Sin ajuste	98.38
2	2	98.33
3	4	98.65
4	6	98.46
5	8	99.59
6	10	99.70

Tabla 1. Influencia del pH en la remoción de CV usando el CHD.

Como puede apreciarse en la Tabla 1, la remoción de CV ocurre por encima de un 98% y el pH no parece tener un efecto importante en la remoción, lo cual resulta beneficioso ya que como puede verse no es necesario ajustar y mantener constante el pH (Entrada 1, Tabla 1).

Se determinó el tiempo óptimo de remoción del CV. En el grafico 1, se observa un 90 % de remoción a partir de los 45 minutos, más el tiempo óptimo encontrado fueron 60 minutos.

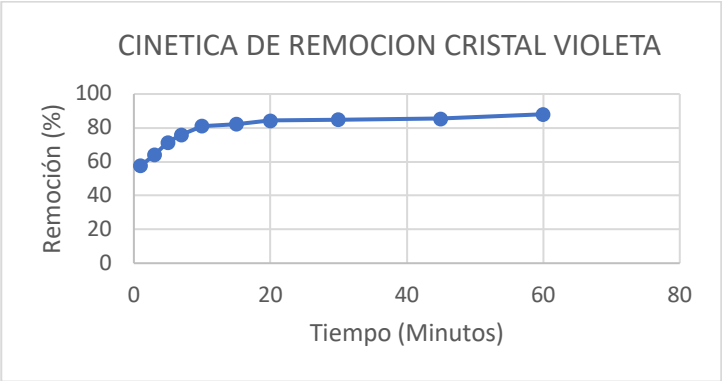


Gráfico 1. Cinética de remoción de CV usando CHD.

Finalmente, se decidió variar la concentración inicial de CV para determinar la isoterma de adsorción, y a través de esto encontrar la capacidad máxima de adsorción ($q_{máx}$) del compuesto **4**. Como puede apreciarse en la Tabla 2, se emplearon concentraciones de CV desde 20 – 10000 ppm, encontrándose que el CHD logró remover hasta el 99% del CV y se logró una $q_{máx}$ de 2032 mg/g. Cabe señalar que no se realizaron experimentos a concentraciones mayores, debido a que 10000 ppm es la solubilidad máxima del CV en agua, por lo cual, el compuesto 4 es capaz de remover el CV utilizando concentraciones desde 20 a 10000 ppm.

Isoterma de adsorción de CV		
Entrada	$[CV]_o$ (ppm)	q (mg/g)
1	20.3	4.00
2	50.8	10.12
3	101.6	20.17
4	203.2	40.61
5	544.0	108.79
6	1009.2	201.80
7	2018.4	403.64
8	3027.6	605.47
9	4036.8	807.31
10	5046.0	1009.00
11	6118.0	1223.56
12	7084.0	1416.76
13	8050.0	1609.92
14	9194.7	1838.80
15	10162.6	2032.37

Tabla 2. Isoterma de adsorción de CV usando CHD.

3. CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la síntesis y caracterización del CHD **4** con un rendimiento global del 70%. Este compuesto se empleó con éxito en la remoción de CV con las siguientes condiciones: pH sin ajuste y 60 minutos de remoción, lo cual permitió alcanzar hasta un 99% de remoción. Por último, se encontró una $q_{máx}$ de 2032 mg/g, limitada por la concentración máxima del CV en agua, lo cual nos permite concluir que el CHD **4** es un agente de remoción eficiente de CV en medio acuoso.

4. REFERENCIAS

1. De Oliveira, F.; Hirai, P.R.; Teixeira, M.F.S.; Pereira, J.F.B.; Santos-Ebinuma, V.C. *Sep. Purif. Technol*. **2021**, 257,117759.
2. Yagub, M.T.; Sen, S.; Afroze, H.M.; Ang, T.K. *Adv. Colloid Interface Sci*. **2014**, 209, 172-184.
3. Yadav, A. S.; Mukherji, A.; Garg, A. *Ind. Eng. Chem. Res*. **2013**, 52, 10063-10071.
4. Kadirvelu, K.; Kavipriya, M.; Karthika, C.; Radhika, M.; Vennilamani, N.; Pattabhi, S. *Bioresour. Technol*. **2003**, 87, 129-132.
5. Muthuraman, G.; Palanivelu, K. *Dyes Pigm*. **2005**, 64, 251-257.
6. Reddy, A.V.B.; Rafiq, R.; Ahmad, A.; Maulud, A.S.; Moniruzzaman, M. *Molecules*. **2022**, 27, 7775.
7. Han, D.; Row, K.H. *Molecules*. **2010**, 15, 2405-2426.

Adición de 2-metoxifurano a compuestos tiocarbonilos activados

Carlos E. Castillo-Espinoza[a], Clarisa Villegas Gómez[a], David Cruz Cruz[a].

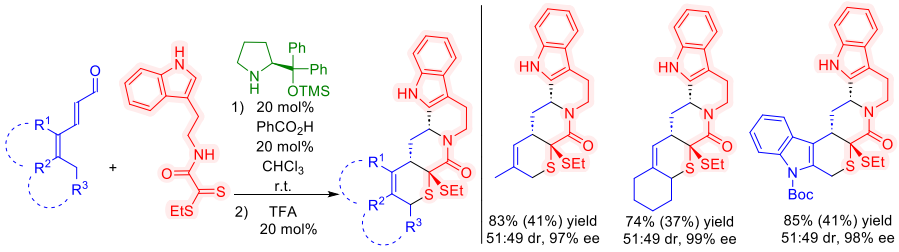
[a] Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato. Departamento de Química, Sede Noria Alta, Colonia Noria Alta S/N, CP 36050, Guanajuato, Guanajuato. ce.castilloespinoza@ugto.mx

Palabras clave: *2-metoxifurano, ditioamidas, ditioesteres.*

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, las reacciones empleando ditioamidas y ditioesteres, han ocupado un lugar importante dentro de la síntesis orgánica, esto debido a que las ditioamidas han fungido como dienófilos en reacciones tio-Diels-Alder/cierre de anillo/Pictet-Spengler.

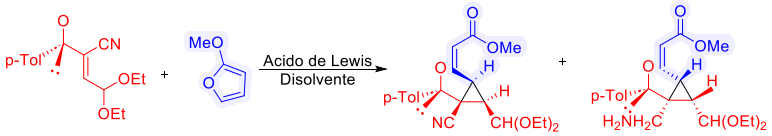
En el 2020 Villegas, Cruz y col., reportaron una reacción en cascada organocatalítica vía activación trienamina. Dicha metodología, permitió obtener productos con alto nivel de estereocontrol. Adicionalmente se promovió una reacción intermolecular Pictet-Spengler como secuencia en cascada obteniendo compuestos en una reacción one-pot[1].



Esquema 1. Reacción organocatalítica vía activación trienamina.

Por otra parte, es conocido que el 2-metoxifurano ha sido utilizado como nucleófilo en reacciones de ciclopropanación asimétricas empleando en este caso el grupo sulfóxido como especie activante e inductor quiral.

En el 2005, García Ruano y col., demostraron que el 2-metoxifurano actúa como nucleófilo en reacciones con el 2-sulfonilacrilonitrilo generando una nueva vía para el acceso a ciclopropanos mediante una síntesis asimétrica[2].



Esquema 2. Síntesis de ciclopropanos asimétricos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este proyecto, se llevó a cabo reacciones entre ditioamidas y ditioesteres con el 2-metoxifurano, con el objetivo de establecer su reactividad, ya sea a través de reacciones hetero-Diels-Alder o adición conjugada.

Se realizo la síntesis de ditioamidas y ditioesteres mediante la metodología ya establecida.

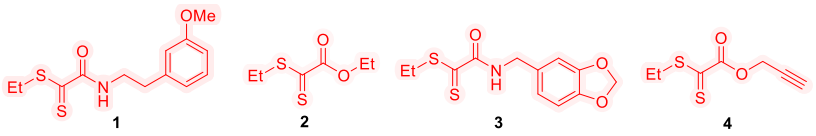
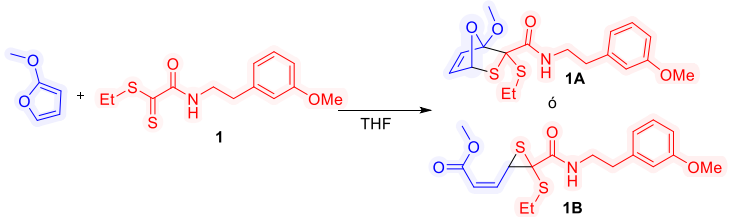


Figura 1. Dtioamidas y ditioesteres.

Una vez sintetizado el compuesto **1**, se llevó a cabo la reacción con 2-metoxifurano, con el objetivo de explorar la obtención de dos productos principales.



Esquema 2. Reacción entre 2-metoxifurano y ditioamida **1**.

Al analizar la reacción, se obtuvo un producto mayoritario, que no fue posible elucidar mediante RMN. Con el resultado anterior, se decidió utilizar los tres compuestos tiocarbonilicos sintetizados, con el fin de realizar un análisis más detallado.

Cuando se utilizó el ditioester **2**, el análisis de RMN demostró que el compuesto **2A** no se obtiene, lo que derivó en proponer dos estructuras adicionales (**2C** y **2D**).

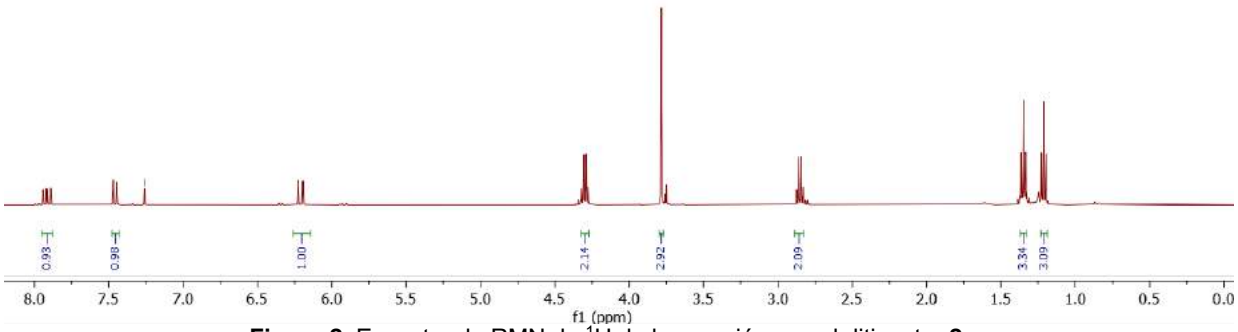


Figura 2. Espectro de RMN de ^{1}H de la reacción con el ditioester **2**.

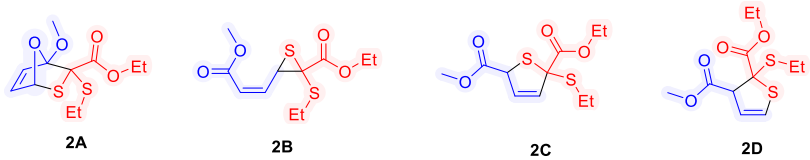


Figura 3. Derivados propuestos de la reacción con 2-metoxifurano.

Al no ser posible la confirmación de las estructuras propuestas, ya sea por RMN o HRMS, se ha decidido realizar un estudio de difracción de rayos-X de monocristal, que actualmente se encuentra en proceso.

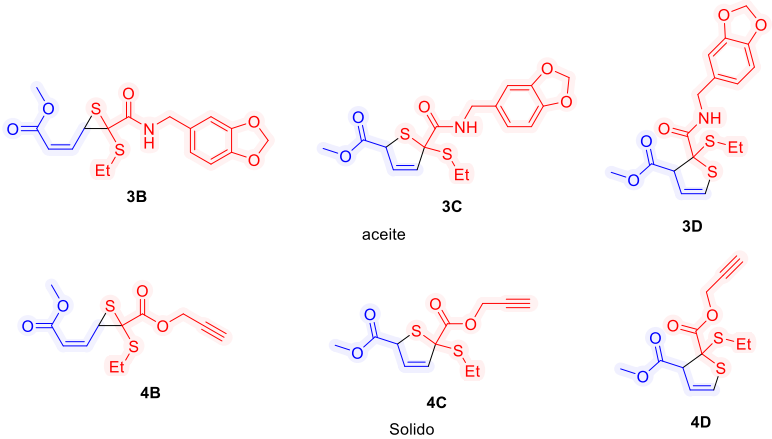


Figura 4. Posibles productos de la reacción 2-metoxifurano con ditioamida **3** y ditioester **4**.

3. CONCLUSIONES

La reacción entre el 2-metoxifurano y compuestos tiocarbonílicos transcurre con buen rendimiento en tiempos cortos de reacción. Sin embargo, aún no ha sido posible establecer con exactitud la estructura del producto obtenido. Actualmente se trabaja en la obtención de productos que posean las características necesarias para realizar un análisis por difracción de rayos-X de monocristal con el fin de confirmar la estructura del producto obtenido.

4. REFERENCIAS

1. Jjj Jiang, H.; Cruz, D. C.; Li, Y.; Lauridsen, V. H.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.,* **2013**, *135*, 5200.
2. Cruz Cruz, D.; Yuste, F.; Diaz, E.; Ortiz, B.; Sánchez-Obregon, R.; Walls, F.; García Ruano, J. L. *Arkivoc.,* **2005**, *(vi)*, 211-221.

Apertura espirocetálica del acetato de diosgenina

Jesus Enrique Cortes Cruz,[1] Juan Pablo García-Merinos,[1] Yliana López Castro[1]

[1]Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Edificio B-1, Ciudad Universitaria, Morelia, Mich., C.P. 58030, México.
e-mail: yliana.lopez@umich.mx

Palabras clave: Sapogeninas, espirocetal, esteroides.

1. INTRODUCCIÓN

Las saponinas son compuestos de alto peso molecular constituidos por uno o varios azúcares enlazados a una aglicona. La hidrólisis ácida o enzimática de las saponinas da origen a una sustancia libre del o los azúcares, formando así la sapogenina, las cuales pueden ser de tipo esteroidal o triterpénica dependiendo de la naturaleza de la aglicona. Las de tipo esteroidal, a su vez pueden ser de tipo colestano, furostano o espirocetálica (Figura 1).[1] El interés de estos compuestos proviene de su uso en la industria farmacéutica como materia prima para la síntesis de fármacos esteroidales.

Las sapogeninas esteroidales poseen 27 átomos de carbono y tienen como estructura base el hidrocarburo policíclico ciclopentanoperhidrofenantreno; este núcleo forma parte de la estructura de diversas hormonas, en especial las sexuales. [2]

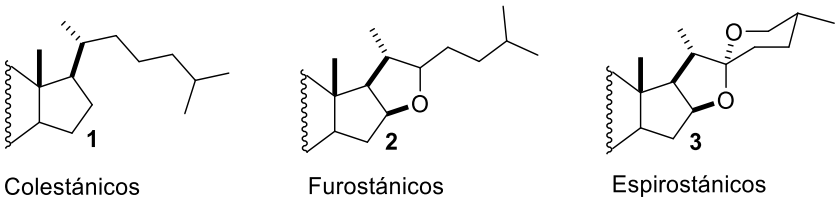


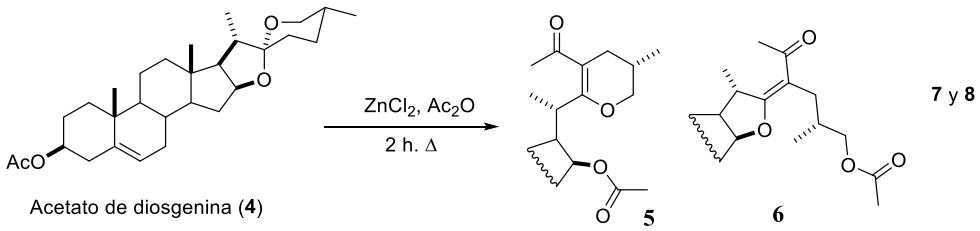
Figura 1. Sapogeninas esteroidales.

La reactividad química de las sapogeninas espirostánicas ha sido estudiada desde los años 40, cuando la obtención de esqueletos tipo pregnano a partir de estos sustratos marcó un paso clave a nivel histórico, debido a la obtención por primera vez de cantidades a gran escala de hormonas como la progesterona y posteriormente la testosterona; acontecimiento atribuido al trabajo desarrollado por el químico Russell E. Marker, ya que la ruta de degradación planteada por Marker a partir de diosgenina, impulsó fuertemente la industria esteroidal en México, colocándolo así como líder a nivel mundial con la empresa “Syntex”.[2] En este contexto, en el presente trabajo se describe la apertura espirocetálica del acetato de diosgenina utilizando como catalizador $ZnCl_2$ (esquema 1).

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En nuestro grupo de investigación se ha demostrado que la regio- y estereoselectividad de la apertura de los anillos E y F de las sapogeninas espirostánicas varía considerablemente hacia la formación de diversos compuestos con el uso de diferentes ácidos o incluso diferentes concentraciones del mismo, además de otros factores como son, tiempo, extracción del crudo de

reacción y/o escala de manipulación. [3,4] Con estos antecedentes, se decidió explorar la reacción de apertura del acetato de diosgenina **4**, utilizando el ácido de Lewis $ZnCl_2$ y anhídrido acético en presencia de disolvente (Esquema 1). Al llevar a cabo la apertura de **4** en presencia del catalizador $ZnCl_2$, se observó la formación de cuatro compuestos (Esquema 1); la estructura de los derivados **5** y **6** se confirmó mediante el análisis de RMN y por comparación con los datos reportados [5,6] mientras que los nuevos compuestos **7** y **8** se encuentran en proceso de caracterización, su análisis estructural se discutirá a detalle en la presentación de este trabajo.



Esquema 1. Apertura espirocetálica del acetato de diosgenina empleando $ZnCl_2$.

A manera de ejemplo se muestran los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **5** y **6** los cuales fueron comparados con los datos descritos confirmando la estructura propuesta.

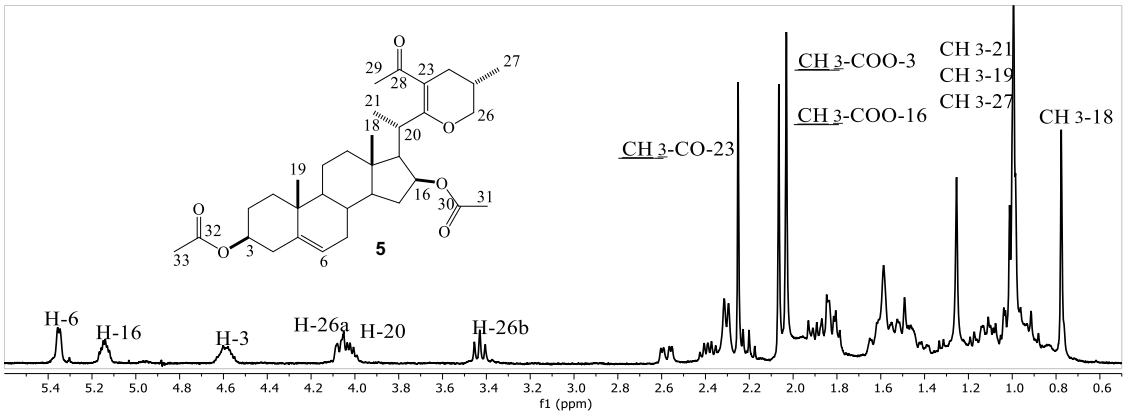


Figura 2. Espectro de ^1H-RMN (400 MHz) del compuesto **5** en $CDCl_3$.

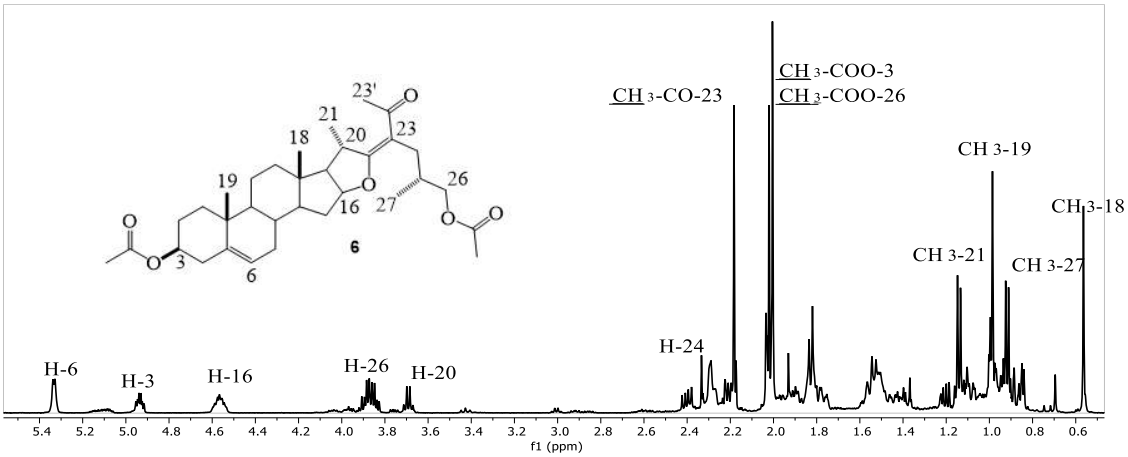


Figura 3. Espectro de ^1H-RMN (400 MHz) del compuesto **6** en $CDCl_3$.

3. CONCLUSIONES

Se estandarizó una metodología para la apertura espirocetalica de **4** en calentamiento convencional y $ZnCl_2$, obteniendo los compuestos **5**-**8**, la estructura de los nuevos compuestos será discutida a detalle en la presentación de este trabajo, los resultados obtenidos demuestran la versatilidad de las sapogeninas espirostánicas para formar esqueletos de estructura novedosa.

4. REFERENCIAS

1. J; Bruneton; Farmacognosia, Fitoquímica, Plantas medicinales, Zaragoza,España: Acribia, **2001**.
2. D; A; Mora, E; A; López, M; A; Pastrana. *Tesis Doctoral* **2018**.
3. A; Corona-Díaz, J; P; García-Merinos, Y; López, J; B; González-Campos, R; E; del Río, R; Santillan, N; Farfán, J; W; Morzycki. *Steroids.* 100, 36-43, **2015**.
4. A; Corona-Díaz, J; P; García-Merinos, M; E; Ochoa, R; E; del Río, R; Santillan, S; Rojas-Lima, J; W; Morzycki, Y; López. *Steroids*. 108488, **2019**.
5. J. O. H. Pérez-Díaz. *Tesis Doctoral*. **2011**.
6. Y; Qing-Xiong, T; Wei-Sheng, P; Song. *Acta Chimica Sinica*; (62), 2171-2176, **2004**.

Síntesis de la (*E*)-1-(4-hidroxi-2-metoxi-5-(2-metilbut-3-en-2-il)fenil)-3-(4-hidroxifenil) prop-2-en-1-ona

María Aracely Monzón Bedoy [a], Alejandro Alberto Camacho Dávila [a], José Carlos Espinoza Hicks [a]

[a] Química aplicada y educativa (CA-124), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito Universitario S/N Campus UACH II, Chihuahua, Chihuahua, México. C.P. 31125. acamach@uach.mx.

Palabras clave: *antimicrobiano, fármaco, licochalcona A, isómero.*

1. INTRODUCCIÓN

La aparición de microorganismos patógenos resistentes a los antibióticos existentes resultantes del abuso de antibióticos ha impulsado una necesidad urgente por encontrar medicamentos alternativos para combatir infecciones bacterianas.[1] En las últimas décadas se han hecho esfuerzos para encontrar una solución a esta problemática buscando nuevas moléculas activas a partir de diversas fuentes como microorganismos, plantas, animales y de modificaciones a los antibióticos existentes.[2]

Una ventaja significativa se ha visto en la obtención de antimicrobianos a partir de plantas, ya que tienen un enorme potencial terapéutico. A lo largo de la historia, los productos naturales se han usado para tratar diversas enfermedades, muchos de estos se han convertido en candidatos a fármacos actuales.[3]

La raíz y el rizoma de *Glycyrrhiza inflata* conocida como regaliz, ha sido una planta que ha sido ampliamente estudiada por sus efectos terapéuticos.[4] De entre los componentes aislados de esta planta, la licochalcona A (figura 1) ha demostrado poseer una variedad muy amplia de actividades biológicas tales como antiparasitaria, antiproliferativa y antitumoral, antimicrobiana, antiviral, osteogénica, inmunomoduladora y antiinflamatoria.[5]

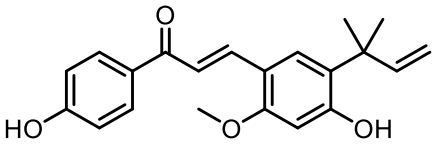
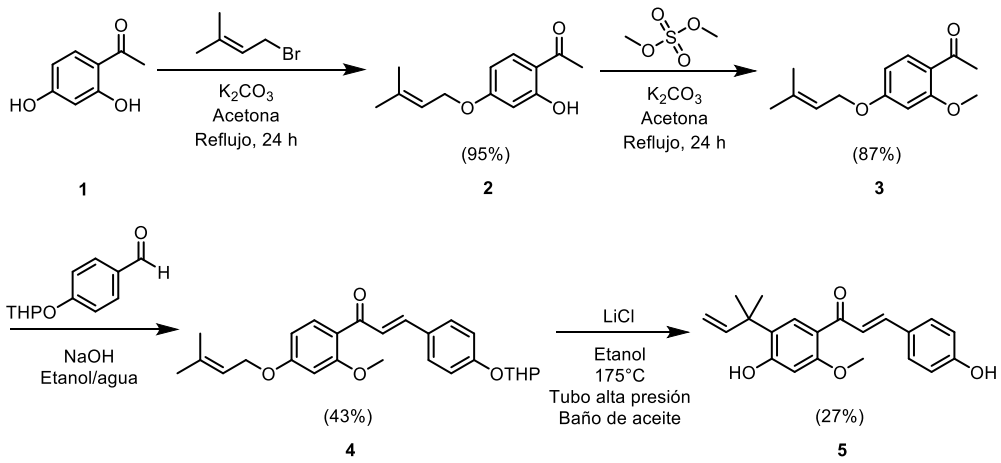


Figura 1. Estructura de la licochalcona A.

Debido a la actividad biológica de la licochalcona A, el desarrollo de análogos que puedan presentar una actividad superior o más selectiva es un área de oportunidad.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

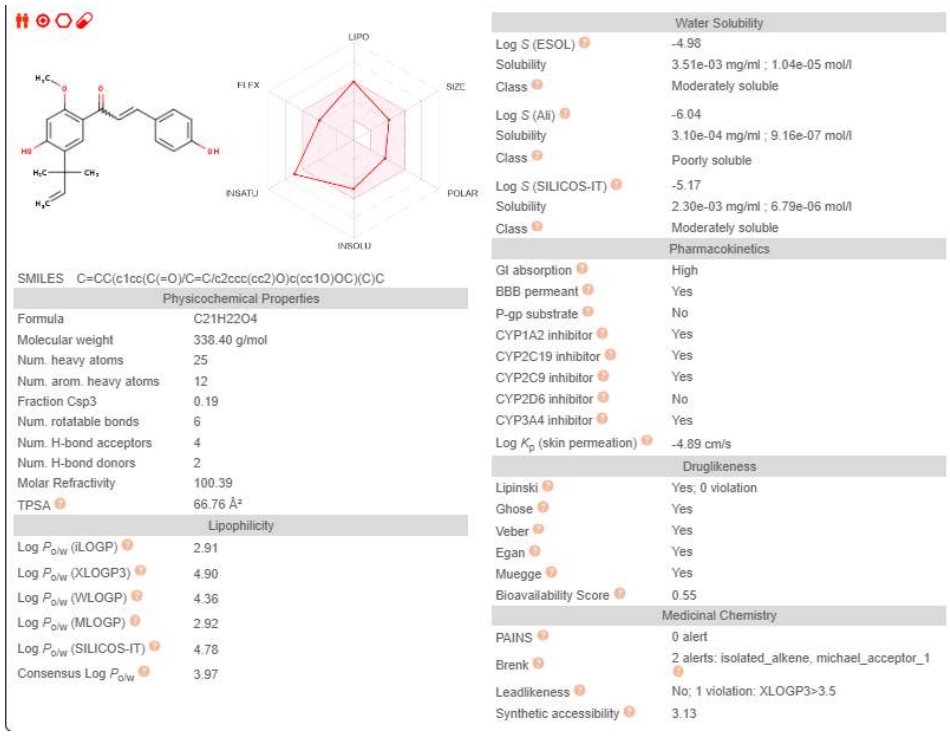
Mediante la metodología propuesta en el esquema 1, para la obtención del precursor requerido para la síntesis se partió de la acetofenona **1**, la cual por su reacción con bromuro de prenilo produjo la molécula *O*-prenilada **2** con un rendimiento de 95%. La 2-hidroxi-4-preniloxiacetofenona **2** obtenida se hizo reaccionar con dimetil sulfato, dando lugar a la reacción de metilación para formar la 2-metoxi-4-preniloxiacetofenona **3** con un rendimiento del 87%. Posteriormente, se sintetizó la chalcona *O*-prenilada **4** mediante una condensación de Clasien-Schmidt. La chalcona **4** se obtuvo con un rendimiento del 43%. Finalmente, se obtuvo la chalcona *O*-prenilada **5** por medio de una transposición de Claisen, paso crucial en esta ruta de síntesis, con un rendimiento de 27%. El producto deseado se obtuvo de manera regioselectiva para obtener la isolicochalcona A **5**, la cual se caracterizó por RMN de ^{1}H y ^{13}C.



Esquema 1. Síntesis de la isolicochalcona A **5**.

De los parámetros más importantes en el estudio de compuestos con potencial actividad biológica, el estudio de las características de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) son de gran importancia ya que permiten predecir qué tan factible es que un compuesto pueda llegar a convertirse en un fármaco, ya que estos parámetros influyen de manera importante sobre la actividad farmacológica y farmacocinética del compuesto evaluado. Por ello, adicional a la síntesis, se llevó a cabo un análisis computacional por medio del software SwissADME.

Los valores obtenidos en el programa se encuentran dentro de los parámetros óptimos (figura 2). Al llevar a cabo la interpretación del estudio teórico se puede observar que la isolicochalcona A **5** presenta biodisponibilidad oral, adicionalmente, al tener un rango adecuado de lipofilicidad, esta podría permear fácilmente la bicapa lipídica de las membranas celulares. Se trata de una molécula teóricamente soluble, por lo que su grado de absorción podría ser óptimo, basados en este apartado. Se puede inferir que el metabolismo de la molécula podría ser más tardado y permanecer más tiempo en el sistema, lo cual podría interpretarse como algo positivo siempre que se cuide la dosis a administrar para evitar acumular cantidades que pudieran resultar tóxicas. Una de las ventajas obtenidas es que no presenta ninguna violación a los parámetros de Lipinski, Ghose, Veber, Egan y Muegge, lo cual la convierte en una molécula prioritaria por su mayor probabilidad de convertirse en fármaco. Podría inferirse que al igual que la licochalcona A, la isolicochalcona A **5** podría mostrar actividad biológica favorable dado que en los diferentes apartados del análisis teórico sus resultados son iguales o muy similares (figuras 2 y 3).

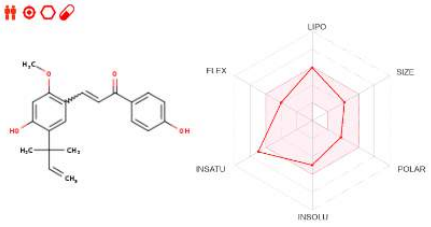


SMILES C=CC(c1cc(C(=O)/C=C/c2ccc(cc2)O)c(cc1O)OC)(C)C

Physicochemical Properties	
Formula	C21H22O4
Molecular weight	338.40 g/mol
Num. heavy atoms	25
Num. arom. heavy atoms	12
Fraction Csp3	0.19
Num. rotatable bonds	6
Num. H-bond acceptors	4
Num. H-bond donors	2
Molar Refractivity	100.39
TPSA	66.76 Å²
Lipophilicity	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	2.91
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	4.90
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	4.36
Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	2.92
Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	4.78
Consensus Log $P_{o/w}$	3.97

Water Solubility	
Log *S* (ESOL)	-4.98
Solubility	3.51e-03 mg/ml ; 1.04e-05 mol/l
Class	Moderately soluble
Log *S* (Ali)	-6.04
Solubility	3.10e-04 mg/ml ; 9.16e-07 mol/l
Class	Poorly soluble
Log *S* (SILICOS-IT)	-5.17
Solubility	2.30e-03 mg/ml ; 6.79e-06 mol/l
Class	Moderately soluble
Pharmacokinetics	
GI absorption	High
BBB permeant	Yes
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	Yes
CYP2C19 inhibitor	Yes
CYP2C9 inhibitor	Yes
CYP2D6 inhibitor	No
CYP3A4 inhibitor	Yes
Log K_p (skin permeation)	-4.89 cm/s
Druglikeness	
Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	Yes
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	Yes
Bioavailability Score	0.55
Medicinal Chemistry	
PAINS	0 alert
Brenk	2 alerts: isolated_alkene, michael_acceptor_1
Leadlikeness	No; 1 violation: XLOGP3>3.5
Synthetic accessibility	3.13

Figura 2. Análisis de la isolicochalcona A efectuado en SwissADME.



SMILES C=CC(c1cc(/C=C/C(=O)c2ccc(cc2)O)c(cc1O)OC)(C)C

Physicochemical Properties	
Formula	C21H22O4
Molecular weight	338.40 g/mol
Num. heavy atoms	25
Num. arom. heavy atoms	12
Fraction Csp3	0.19
Num. rotatable bonds	6
Num. H-bond acceptors	4
Num. H-bond donors	2
Molar Refractivity	100.39
TPSA	66.76 Å²
Lipophilicity	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	2.70
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	4.90
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	4.36
Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	2.92
Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	4.78
Consensus Log $P_{o/w}$	3.93

Water Solubility	
Log *S* (ESOL)	-4.98
Solubility	3.51e-03 mg/ml ; 1.04e-05 mol/l
Class	Moderately soluble
Log *S* (Ali)	-6.04
Solubility	3.10e-04 mg/ml ; 9.16e-07 mol/l
Class	Poorly soluble
Log *S* (SILICOS-IT)	-5.17
Solubility	2.30e-03 mg/ml ; 6.79e-06 mol/l
Class	Moderately soluble
Pharmacokinetics	
GI absorption	High
BBB permeant	Yes
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	Yes
CYP2C19 inhibitor	No
CYP2C9 inhibitor	Yes
CYP2D6 inhibitor	No
CYP3A4 inhibitor	Yes
Log K_p (skin permeation)	-4.89 cm/s
Druglikeness	
Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	Yes
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	Yes
Bioavailability Score	0.55
Medicinal Chemistry	
PAINS	0 alert
Brenk	2 alerts: isolated_alkene, michael_acceptor_1
Leadlikeness	No; 1 violation: XLOGP3>3.5
Synthetic accessibility	3.23

Figura 3. Análisis con fines comparativos de la licochalcona A efectuado en SwissADME.

3. CONCLUSIONES

Se logró llevar a cabo la síntesis, purificación y posterior caracterización de los precursores y el isómero estructural final, obteniendo rendimientos moderados a satisfactorios (27 – 95%).

Adicionalmente a la síntesis, se llevó a cabo un análisis computacional por medio del software SwissADME, el cual permite deducir que la isolicochalcona A **5** tiene la configuración y características suficientes para ser candidato a fármaco. Esto se confirma al comparar los resultados obtenidos con el análisis bajo las mismas condiciones de la licochalcona A.

4. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos. **2020.**
2. Harvey, A. L. *Drug discovery today*, **2008**, 13 (19-20), 894-901.
3. Dias, D. A., Urban, S., & Roessner, U. *Metabolites*, **2012**, 2(2), 303-336.
4. Hosseinzadeh, H., & Nassiri-Asl, M. *Phytotherapy Research*, **2015**, 29(12), 1868-1886.
5. Singh, M., Sharma, P., Joshi, P., Saini, K. *Plant Arch*, **2020**, 20(1), 3812-3819.

Uso de espectroscopía infrarroja para la diferenciación química de extractos de *Caulerpa*

Priscila Vazquez Garcia[a], Héctor Arturo Peniche Pavia[a], Hugo Pilotzi Xahuentitla[a], Gloria Ivonne Hernández Bolio, José Quinatzin García Maldonado[a], Luis Alberto Rosado Espinoza[b], Rolffy Ruben Ortiz Andrade[d], Gabriel Navarrete Vazquez, Emanuel Hernández Núñez[a]

[a] Departamento de Recursos del Mar, CINVESTAV-IPN Unidad Mérida
[b] Departamento de Botánica Campus de Ciencias Biológicas y Agropecuarias Universidad Autónoma De Yucatán. Carretera Mérida-Xmatkuil Km. 15.5, Mérida, Yucatán.
[d]Facultad de Química Universidad Autónoma de Yucatán. Calle 43 Calle 90 613 x, Inalámbrica, 97069 Mérida, Yuc.
[e]Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Av. Universidad 1001, Universidad Autonoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Mor.
emanuel.hernandez@cinvestav.mx priscila.vazquez@cinvestav.mx

Palabras clave: *FTIR, Caulerpa, metabolitos secundarios, extractos*

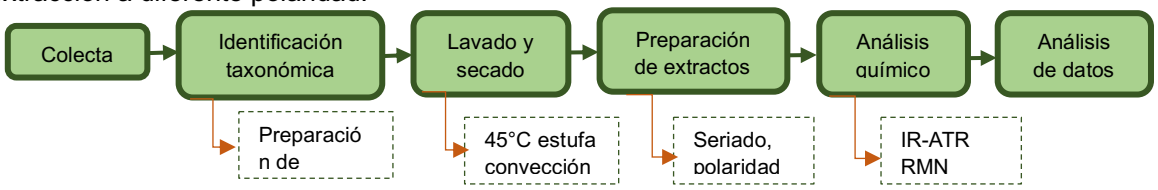
1. INTRODUCCIÓN

Caulerpa es un género de algas marinas que comprende más de 100 especies distintas con distribución paratropical. En algunas regiones de Estados Unidos y de Europa es considerada una especie invasora con alta resiliencia y capacidad inhibitoria para las especies endémicas, por lo que existen programas de control del alga. La morfología de *Caulerpa* consiste en un estolón sujeto al fondo marino mediante rizoides incoloros o amarillo-verdoso y del cual surgen los frondos que a su vez contienen los rámulis[1]. En México hay registro de al menos 14 especies distintas por las costas del Golfo de México, principalmente en la península de Yucatán, abarcando 72 playas de Campeche, Yucatán y Quintana Roo, así como parte del estado de Veracruz, como por el Océano Pacífico en las costas de Sinaloa. En México se sabe que es una especie no endémica, pero con prevalencia a futuro, función en la productividad primaria (actividad fotosintética) y no hay registro de que se le considere un riesgo ambiental[1-3]. Dentro del estudio y aprovechamiento de los productos naturales diversos autores reportan su uso en actividades diversas como captador de contaminantes (metales pesados y malaquita), fertilizante, pesticida, agente antibacteriano, actividad antihiperglucémica y antiproliferativa por mencionar algunos[4,5]. Así mismo se han elucidado metabolitos secundarios responsables de estas actividades tales como esteroles oxigenados, sesquiterpenos, xilenos prenilados y sus dos alcaloides característicos la caulerpina y la caulercina[6,7].

La espectroscopía infrarroja es muy útil cuando se trata de hacer un análisis rápido y ecológico de biomasa y algunos de sus derivados por ser económica, efectiva y no destructiva, teniendo sus principales usos en la identificación, el control de calidad y la elucidación estructural, teniendo también la posibilidad de ser utilizada para predicción de proteínas y el monitoreo de polisacáridos en algas marinas[8].

En este estudio presentamos el uso de la espectroscopía infrarroja como método de diferenciación de los metabolitos presentes en los extractos metanólico, acetónico, diclorometánico y hexánico de cinco especies de *Caulerpa* así como la diferenciación entre especies, sitio de colecta y temporada de colecta teniendo una aplicación ficoquímica. En un estudio piloto se realizó de forma paralela el análisis por Resonancia Magnética Nuclear de varios extractos y se compararon por ambas técnicas los extractos metanólicos de *C. prolifera*, *C. paspaloides* y *C. verticillata*, se les realizó un análisis de componentes principales (PCA) mediante la plataforma Metaboanalyst observando que ambas técnicas mostraron la total diferenciación entre las especies. La comparación que utilizó únicamente espectroscopía infrarroja

permitió observar señales distintas entre las especies, entre temporada de colecta y el disolvente de extracción a diferente polaridad.



Esquema 1. Diagrama de flujo de la metodología experimental.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizaron siete correspondientes en Dzilam de Bravo, Yucatán identificándose cinco especies: *C. ashmeadii*, *C. prolifera*, *C. cupressoides*, *C. verticillata* y *C. paspaloides,*

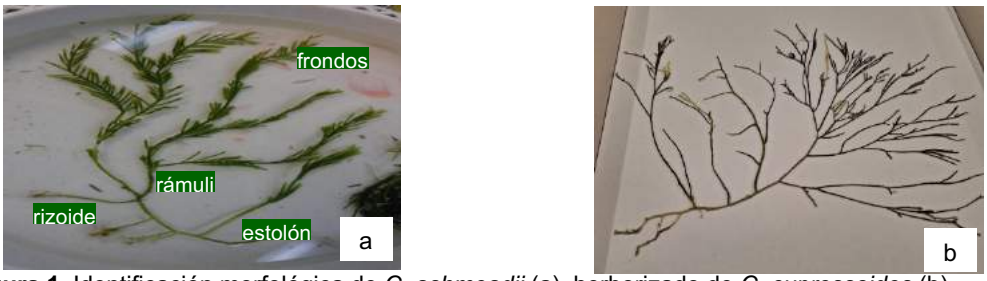


Figura 1. Identificación morfológica de *C. ashmeadii* (a), herborizado de *C. cupressoides* (b).

La mayoría de los espectros infrarrojo muestran señales de grupos hidroxilo en 3200 a 3600 cm^{-1}, además de señales C-H alifáticos saturados entre 2800 y 3000 cm^{-1}. Algunos presentan señales de anillos aromáticos entre 1500 y 1600 cm^{-1} y una señal que varía mucho en intensidad y presencia es la de carbono-oxígeno de ácidos carbono de ácidos carboxílicos (figuras 2 y 3).

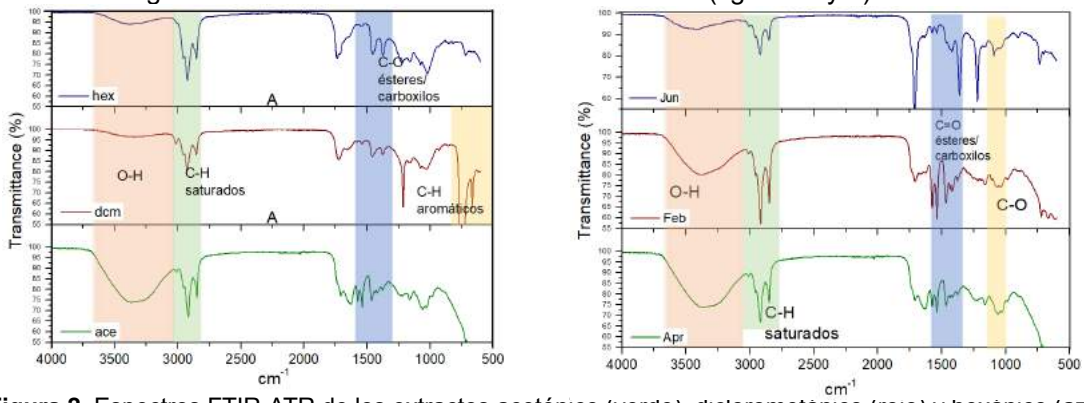


Figura 2. Espectros FTIR-ATR de los extractos acetónico (verde), diclorometánico (rojo) y hexánico (azúl) de *C. ashmeadii*. Se identifican diferencias en la región por debajo de 300 cm^{-1} correspondiente a cadenas alifáticas y alrededor de 1500-1600 cm^{-1} de anillos aromáticos.

Figura 3. Diferenciación temporal de los espectros FTIR-ATR de los extractos acetónicos de *C. ashmeadii*. Azul: Junio, verde: abril y rojo: febrero. Se observan algunas diferencias en las regiones correspondientes a C-H de cadena alifática y C=O de ácidos carboxílicos.

Por otro lado, en los espectros RMN, también se observan diferencias en las señales a diferentes ppm, una diferencia de esto se observa en la figura 4, donde se presentan los espectros de los extractos metanólicos de tres especies, las señales entre 9.0 y 10.0 características de compuestos fenólicos no se presentan en *C. paspaloides*, pero sí se muestran en *C. prolifera* y *C. cupressoides*.

Al analizar los datos de ambos grupos de espectros (IR y RMN) por análisis de componentes principales, se identifican tres grupos completamente independientes correspondiendo a cada una de las especies (figura 5), lo que señala que ambas técnicas son adecuadas para la diferenciación de los

extractos, destacando infrarrojo tiene ventajas respecto a costo, tiempo de análisis y facilidad de interpretación.

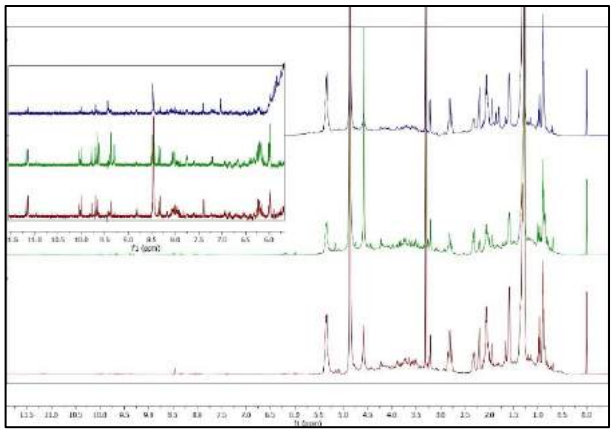


Figura 4. Espectros RMN de los extractos metanólicos de *C. paspaloides* (azul), *C. verticillata* (verde) y *C. prolifera* (rojo) de la misma fecha de colecta, se observan diferencias en la región de los grupos fenólicos entre 9.0-10 ppm.

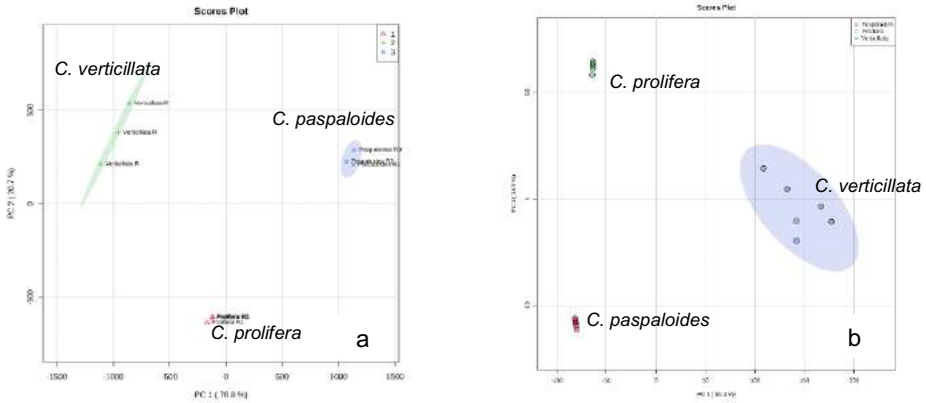


Figura 5. Gráficos de Scores del PCA de la comparación entre los espectros FTIR-ATR (a) y RMN (b) de tres extractos metanólicos de tres especies distintas de *Caulerpa*. Se identifican tres grupos completamente aislados lo que se interpreta como una composición química diferente entre las muestras.

3. CONCLUSIONES

Con el análisis de los espectros podemos observar que existen diferencias en la composición química de los extractos respecto a la especie, temporalidad y disolvente de extracción. El PCA comparativo de RMN confirma que la técnica de FTIR-ATR obtiene resultados equivalentes si solo se desea identificar similitud-diferencia, siendo este último mucho más rápido y económico.

4. REFERENCIAS

1. Zubia, M.; Draisma, S.; Morrissey, K.; Varela-Álvarez, E.; Clerck, O., *J. Appl. Phycol*. 2020, 32.
2. Ortegon-Aznar, I.; Rosado-Espinosa, L.; Aguilar-Perera, A., *BioInvasions Rec* 2015, 4, 17-21.
3. Espinoza-Avalos, J.; Aguilar Rosas, L.; Aguilar-Rosas, R.; Gómez-Poot, J.; Raigoza-Figueras, R., *Bot. Sci.* 2015, 93.
4. Esquer-Miranda, E.; Nieves-Soto, M.; Rivas-Vega, M. E.; Miranda-Baeza, A.; Piña-Valdez, P., *Fish Shellfish Immunol*. 2016, 51, 346-350.
5. Máximo, P.; Ferreira, L.; Branco, P.; Lima, P.; Lourenço, A., *Mar. drugs* 2018, 16.
6. Hou, X. M.; Wang, C. Y.; Gerwick, W. H.; Shao, C. L., *Eur. J. Med. Chem* 2019, 165, 273-292.
7. Ornano, L.; Donno, Y.; Sanna, C.; Ballero, M.; Serafini, M.; Bianco, A., *Nat. Prod. Res.* 2014, 28 (20), 1795-9.
8. Vandanjon, L.; Burlot, A.-S.; Zamanileha, E. F.; Douzenel, P.; Ravelonandro, P. H.; Bourgougnon, N.; Bedoux, G., *Mar. Drugs* 2023, 21 (9), 482.

Evaluación sobre músculo liso vascular de una serie de flavanonas

Romario Vázquez-Cancino*, Cuauhtémoc Alvarado-Sánchez, Quirino Torres-Sauret, Miguel A. Vilchis-Reyes, Oswaldo Ignacio Hernández-Abreu.

División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Carretera Cunduacán-Jalpa KM. 1 Col. La Esmeralda. C.P. 86690. Cunduacán, Tabasco, México. Correo* roma_vazquez197@hotmail.com

Palabras clave: *Flavanonas, Efecto vasorrelajante, Aorta torácica.*

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son conocidas principalmente por alteraciones a nivel de los vasos sanguíneos y del corazón, siendo así una de las principales causas de muerte en todo el mundo [1]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que para el año 2020 hubo una tasa de mortalidad provocada por enfermedades cardiovasculares de 17.7 millones de personas, representando así, el 31% de todas las muertes registradas en el mundo [2]. Los avances en la ciencia y la tecnología han permitido desarrollar nuevos fármacos para diversas ECV y otros padecimientos a partir de principios activos de especies vegetales [3]. Uno de estos son los flavonoides que son considerados como estructuras privilegiadas por sus diferentes actividades farmacológicas ya reportadas, como: antioxidantes, antiinflamatorios, antihipertensivas entre otras [4,5]. Sin embargo, a pesar de que existen diversos fármacos para tratar estas enfermedades, es necesaria la búsqueda de nuevas moléculas que sirvan en el tratamiento farmacológico como una nueva alternativa [6,7]. Por lo anterior, en este proyecto se llevó a cabo la evaluación farmacológica de una serie de compuestos flavonoides de tipo flavanona, mediante ensayos *ex vivo* en el modelo de órgano aislado.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las flavanonas evaluadas fueron (**1**) 2-fenilcroman-4-ona, (**2**) 2-(2-fluorofenil)croman-4-ona, (**3**) 2-(3-fluorofenil)croman-4-ona (**4**) 2-(4-fluorofenil)croman-4-ona, (**5**) 2-(2-metoxifenil)croman-4-ona, (**6**) 2-(3-metoxifenil)croman-4-ona, (**7**) 2-(4-metoxifenil)croman-4-ona, (**8**) 2-(3-nitrofenil)croman-4-ona, (**9**) 2-(4-nitrofenil)croman-4-ona y (**10**) 6-cloro-2-fenilcroman-4-ona. Para determinar el efecto vasorrelajante de las flavanonas, se estimularon con noradrenalina (NA) 0.1 µM por triplicado que permitió la contracción del tejido y después de la última contracción se añadió carbacol 1 µM para verificar la presencia o ausencia de tejido endotelial para seguidamente agregar las concentraciones acumulativas de los compuestos evaluados por quintuplicado (*n* de 5 experimentos) y los resultados obtenidos se expresaron como el promedio ± E.E.M [8]. El análisis estadístico se realizó mediante un análisis de varianza de una vía (ANOVA), seguido de una prueba de Tukey.

A partir de esta evaluación farmacológica se construyeron curvas de concentración respuesta donde se obtuvieron parámetros farmacodinámicos como el efecto máximo (E_{max}) y la concentración inhibitoria media (CI_{50}) de un total de 10 compuestos evaluados.

La evaluación farmacológica del efecto vasorrelajante del compuesto **1**, **2**, **4**, **6**, **7**, **8**, **9** y **10** en presencia de endotelio precontraído con noradrenalina (0.1 µM) no mostraron efecto vasorrelajante significativo. Por otra parte; en la figura 1 se muestra el efecto vasorrelajante del compuesto **3** en presencia y ausencia de endotelio. Se observa un efecto dependiente de la concentración e independiente de la presencia de endotelio, con un E_{max} de 89.02 ± 4.55 % y una CI_{50} de 37.93 µg/mL (E+) y un E_{max} de 83.88 ± 3.19% y CI_{50} de 44.68 µg/mL (E-).

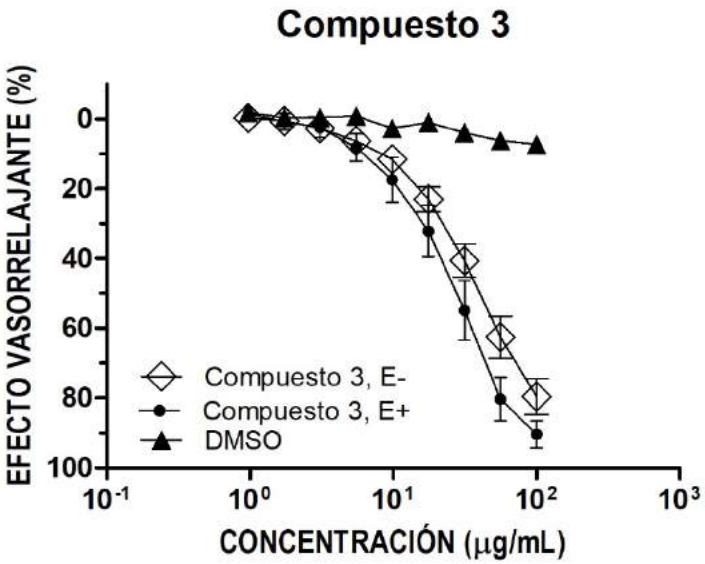


Figura 1. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante del compuesto **3**, en anillos de aorta de rata precontraídos con noradrenalina (NA; 0.1 µg/mL), DMSO (0.1%; -▲-), C3 E+(-●-) y C3 E- (-◇-). Los resultados son expresados como el promedio ± E.E.M. de cinco experimentos.

Y en la figura 2 se muestra el efecto vasorrelajante del compuesto **5** en presencia y ausencia de endotelio. Se observa un efecto dependiente de la concentración y parcialmente de la presencia de endotelio, con un E_{max} de 93.20 ± 1.37 % (E+), 63.36 ± 9.35 % (E-) y una CI_{50} de 9.35 µg/mL y 31.18 µg/mL.

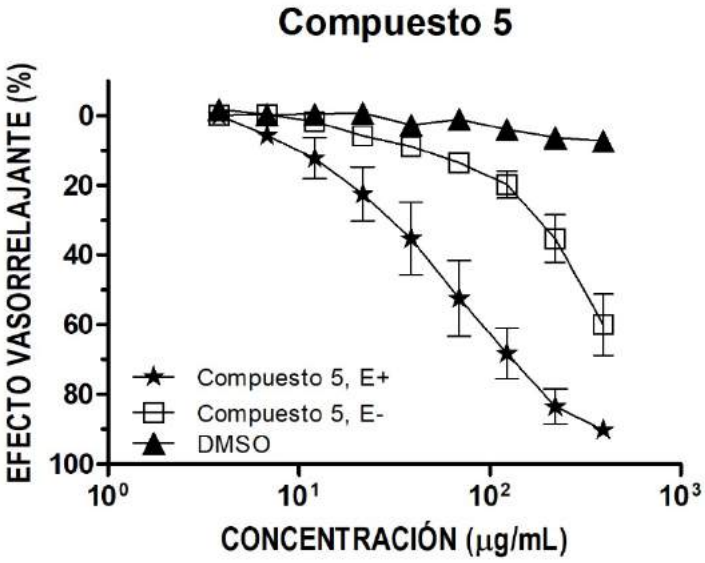


Figura 2. Curva de concentración-respuesta del efecto vasorrelajante del compuesto **5**, en anillos de aorta de rata precontraídos con noradrenalina (NA; 0.1 µg/mL), DMSO (0.1%; -▲-), C5 E+(-★-) y C5 E- (-□-). Los resultados son expresados como el promedio ± E.E.M. de cinco experimentos.

3. CONCLUSIONES

Los compuestos **1**, **2**, **4**, **6**, **7**, **8**, **9** y **10** no mostraron un efecto vasorrelajante.

Se demostró que el compuesto **3** tiene un efecto dependiente de la concentración e independiente de la presencia de endotelio; y el compuesto **5** tiene un efecto parcialmente dependiente de la concentración y la presencia de endotelio, por lo cual son idóneos para continuar con sus estudios.

4. REFERENCIAS

1. Vega, A. J.; Guimará, M. M. R.; Garces H. Y.; Vega, L. A.; Rivas E. M. *Correo Científico Médico*. **2015**, *19*, 202–211.
2. Salma, U.; Khan, T.; Shah , A. J. *J. Ethnopharmacol*. **2018**, *224*, 409–420.
3. Ordunez, P.; Campbell, N. R. C.; Giraldo Arcila, G. P.; Angell, S. Y.; Lombardi, C.; Brettler, J. W.; Rodriguez Morales, Y. A.; Connell, K. L.; Gamarra, A.; DiPette, D. J. *Rev. Panam. Salud Pública*. **2023**, *1*, 46-96.
4. Perez-Vizcaino, F.; Fraga, C. G. *Arch. Biochem. Biophys*. **2018**, *646*, 107–112.
5. Wen, K.; Fang, X.; Yang, J.; Yao, Y.; Nandakumar, K. S.; Salem, M. L.; Cheng, K. *Curr. Med. Chem.* **2021**, *28*, 1042–1066.
6. Orozco-Beltrán, D.; Brotons-Cuicart, C.; Aleman Sánchez, J. J.; Banegas Banegas, J. R.; Cebrian-Cuenca, A. M.; Gil Guillen, V. F.; Martín Rioboó, E.; Navarro Pérez, J. *Aten. Primaria*. **2020**. *2*, 5-31.
7. Qayyum, R.; Qamar, H. M. D.; Khan, S.; Salma, U.; Khan, T.; Shah, A. J. *J. Transl. Med.* **2016**, *14*, 1–13.
8. Rodríguez, M. S.; Ocampo, M. B.; Romero, C. N.; Alvarado, S. C.; Vilchis, R. M. Á.; Roa de la Fuente, L. F.; Ortiz, A. R.; Hernández, A. O. *Chem. Biodivers.* **2021**, *18*, 1-15.

Heteroesteroides con potencial anabólico obtenidos a partir de hecogenina

María Fernanda Rodríguez Gamboa[a,b], María Guadalupe Hernández Linares.[b] Edgar A. Limón García[b], Abraham Canella Zaleta[b], Gabriel Guerrero Luna[b], Maura Cárdenas García[c], Sylvain Bernès.[d]

[a]Lic. En Biotecnología, Facultad de Ciencias Biológicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Av. San Claudio y 18 Sur, Colonia San Manuel, Ciudad Universitaria, C.P. 72570, Puebla, Pue.
[b]Laboratorio de Investigación del Jardín Botánico. Centro de Química, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Av. San Claudio y 18 Sur, Colonia San Manuel, Ciudad Universitaria, C.P. 72570, Puebla, Pue.
[c]Laboratorio de Fisiología Celular, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Calle 13 Sur 2702 Col. Volcanes 72410 Puebla, Pue.
[d]Instituto de Física, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Av. San Claudio y 18 Sur, Colonia San Manuel, Ciudad Universitaria, C.P. 72570, Puebla, Pue.

e-mail: marrodriguezgamboa@gmail.com

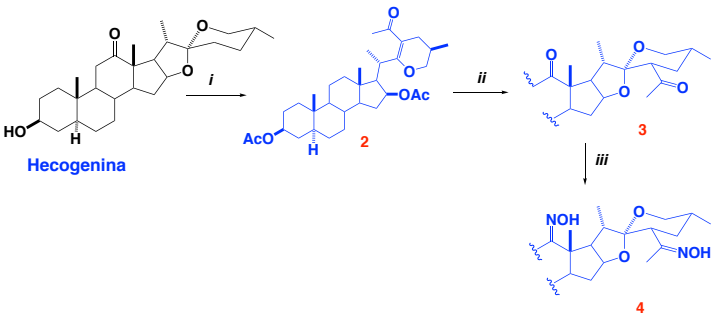
Palabras clave: *heteroesteroides, anabólicos esteroidales, acoplamiento molecular.*

1. INTRODUCCIÓN

Las sapogeninas son moléculas esteroidales complejas con un sistema espirocetal que les confiere una reactividad particular que ha sido bien aprovechada,[1] sintetizando una gran cantidad de nuevos fármacos con actividades antineoplásicas, antiinflamatorias, antifúngicas, promotoras de crecimiento vegetal y anabólicas gracias a la incorporación de grupos funcionales biológicamente activos. [2] Los oxoesteroides son moléculas precursoras en la obtención de heterociclos por condensación con derivados del amoniaco. La actividad biológica de heteroesteroides derivados de sapogeninas es un campo en franco desarrollo, que nos interesa explorar para dar seguimiento a reportes previos donde los brasinoesteroides (BR) han expresado efecto anabólico en modelos murinos con bajo efecto androgénico.[3] Aprovechando el diseño racional de compuestos a partir del estudio *in silico*, hemos obtenido oximas y dioximas derivados de hecogenina para evaluar *in vitro* el efecto anabólico de nuevos heteroesteroides en células de músculo esquelético.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

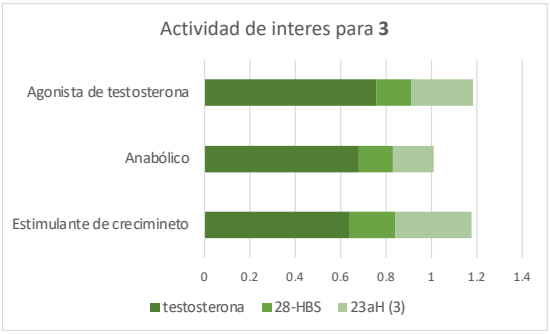
Hicimos uso de *Swiss Target Prediction*, donde se eligieron los objetivos específicos relacionados tanto con la actividad de los compuestos a comparar, así como las vías de señalización, ya que en esta plataforma se predice actividad de interés. Dimos prioridad a la interacción con el receptor androgénico y glucocorticoide para **3** y **4**. Con estos datos, se llevaron a cabo oxidaciones con hecogenina como materia prima para obtener las estructuras espirostánicas 23-sustituídas como se muestra en el Esquema 1.



Reactivos y condiciones: i) BF_3EtO, Ac_2O, 10 min. ii) KOH, EtOH, reflujo, 2h. *iii)*NH_2OH-HCl, NaAcO, EtOH, reflujo, 2 h.

Esquema 14. Ruta de síntesis para la obtención de los compuestos de interés a partir de hecogenina.

Una vez determinados los elementos principales de las vías de señalización, se procedió al análisis computacional y predicciones de potenciales blancos farmacológicos mediante la plataforma SwissTargetPrediction, relacionadas al músculo esquelético humano y se determinaron los principales acoplamientos moleculares. En la Gráfica 1, se resume la actividad de interés para el compuesto **3** del esquema 1 como agonista de testosterona, anabólico y estimulante de crecimiento. En las tres actividades, la testosterona presenta la mayor probabilidad de actividad, sin embargo, los resultados del compuesto **3** son superiores a la 28-HBS reportada por Esposito y colaboradores. [3]



Grafica 1. Resultados de la plataforma *PASS online*.

La muestra del oxoesteroide **3** se ha enviado a evaluación *in vitro* en células de músculo esquelético para corroborar los datos de los programas predictores.

Respecto al acoplamiento molecular este se llevó a cabo, y los grupos funcionales de los esteroides presentaron interacciones favorables; mTOR es uno de los elementos más importantes en la vía de PI3K/AKT/mTOR. Su fosforilación regula efectos que desencadenan la hiperplasia, hipertrofia y atrofia muscular en función de la concentración de nutrientes y factores estimulantes. Esta proteína quinasa se ve involucrada en vías de autofagia celular, siendo un blanco farmacológico para el tratamiento de diversas afecciones. [4]

3. CONCLUSIONES

La obtención de heteroesteroides a partir de hecogenina condujo a la síntesis del compuesto 3 en buenos rendimientos, para evaluar su actividad anabólica *in vitro* en células de músculo esquelético. Nos hemos apoyado de programas predictores que permiten suponer que los compuestos propuestos pueden favorecer la actividad anabólica en músculo esquelético humano. Esta investigación es parte de un proyecto de largo aliento donde nos hemos apoyado en las interacciones moleculares y la verificación de la actividad biológica de estos compuestos, en busca de nuevas opciones terapéuticas.

4. REFERENCIAS

1. P. M. Dewick, *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. John Wiley & Sons, **2002**.
2. Martínez-Gallegos, A.; Guerrero-Luna, G.; Ortiz-González, A.; Cárdenas-García, M. Bernès, S.; Hernández-Linares, M.G. *Steroids* **2021**, 166, 108777.
3. Esposito, D.; Komarnytsky, S.; Shapses, S.; Raskin, I. *FASEB journal*, **2011**, 25*(10),* 3708-3719.
4. D. Morgensztern and H. L. McLeod, "PI3K/Akt/mTOR pathway as a target for cancer therapy," *Anticancer Drugs*, vol. 16, no. 8, **2005**, pp. 797–803.

Síntesis, caracterización y determinación de propiedades fotofísicas de acrilonitrilos con potencial aplicación en OLED

Luis Fernando Gámez Bustos[a*], Edgar González Juárez [a], Eugenio Hernández Fernández[a], Susana Thelma López Cortina[a], Zuleyma Martínez Campos[a]

Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Facultad de Ciencias Químicas (FCQ), Avenida Universidad S/N, Cd. Universitaria, San Nicolás de los Garza N.L. México, C. P. 66455. Correos: lfgb23@gmail.com, eugenio.hernandezfr@uanl.edu.mx

Palabras clave: *Acrilonitrilos luminiscentes, propiedades fotofísicas, OLED*

1. INTRODUCCIÓN

La demanda de recursos naturales para la generación de energía en el planeta ha llevado a buscar fuentes alternas, esto debido a la iluminación que representa más del 19% de toda la producción de energía eléctrica a nivel mundial[1].

Por lo cual se busca utilizar tecnologías que consuman menos energía eléctrica y en los últimos años se han desarrollado nuevas tecnologías utilizando diferentes componentes que los ayuden a funcionar con la menor cantidad de energía posible[2].

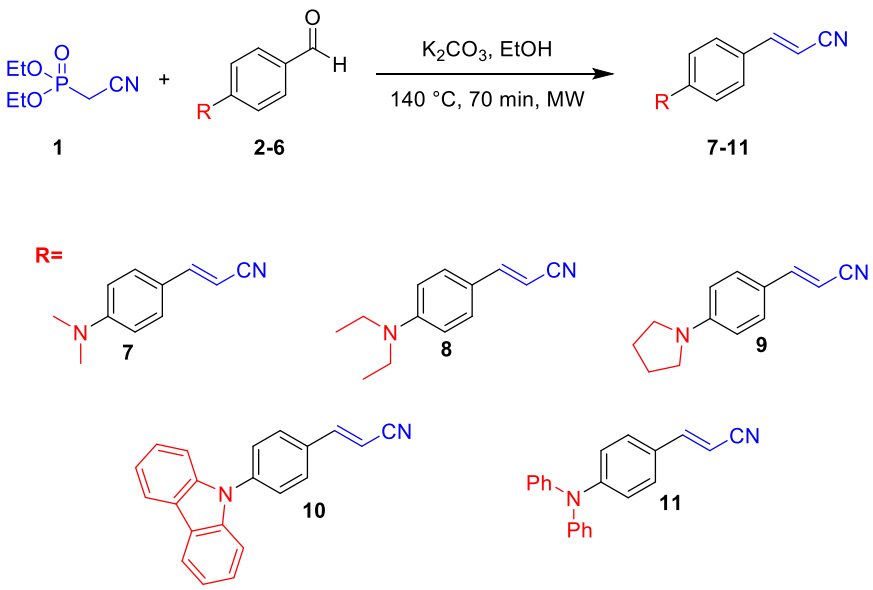
En los últimos años se han buscado el uso de compuestos orgánicos luminiscentes para emplearlos en la fabricación de diodos orgánicos emisores de luz (OLED), en celdas fotovoltaicas orgánicas (OPV), sensores químicos, láseres orgánicos, entre otras aplicaciones[3,4].

Un OLED se compone de un sistema de películas delgadas de múltiples capas, siendo la capa emisora la que contiene el compuesto orgánico luminiscente. 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[5,6].

Por lo cual en el presente trabajo se realizó la síntesis de una serie de cinco acrilonitrilos mediante la reacción Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) asistida por microondas, su caracterización estructural utilizando diferentes técnicas espectroscópicas y espectrométricas, además de la determinación de sus propiedades fotofísicas para su potencial aplicación como capa emisora en la fabricación de un OLED.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se llevó a cabo la síntesis de cinco acrilonitrilos **7-11** mediante la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons entre el cianometilfosfonato de dietilo **1**, los aldehídos correspondientes **2-6** 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. Por este motivo, se concluyó que al efectuar la reacción a 140 ºC por 70 min, es posible obtener los acrilonitrilos **7-11** con rendimientos del 44% hasta el 87% (**Esquema 1**).



Esquema 1. Síntesis de los acrilonitrilos (**7-11)**.

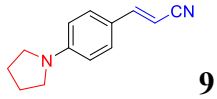
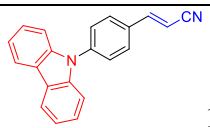
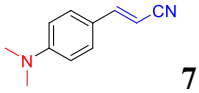
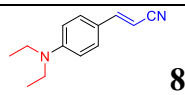
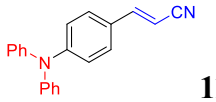
La estructura de cada uno de los acrilonitrilos **7-11** se determinó por resonancia magnética nuclear de ^{1}H, donde se pudieron determinar las constantes de acoplamiento de los protones vinílicos, con lo cual se corroboró la formación de los isómeros de geometría (*E*) (**Tabla 1**), las cuales fueron de aproximadamente 16 Hz.

Tabla 1. Constantes de acoplamiento.

Compuestos	**28**	**29**	**30**	**31**	**32**
Constante de acoplamiento (Hz)	15.5	16.2	16.3	16.5	16.2

Además, se determinaron las propiedades fotofísicas de los acrilonitrilos (**Tabla 2**) donde se esperaban obtener rendimientos cuánticos de fluorescencia (ϕ) ≥ 20% y dos de ellos presentaron rendimientos cuánticos de fluorescencia del 65.4% y 68.7%, más alto de lo esperado, por ello tienen potencial para ser usados como capa emisora en la fabricación de un OLED.

Tabla 2. Propiedades fotofísicas.

Compuesto	λ_{abs} (nm)	λ_{emi} (nm)	ϕ_F (%)
 **9**	371	422	0.67
 **10**	355	453	68.7
 **7**	366	411	0.91
 **8**	373	421	3.35
 **11**	383	480	65.4

3. CONCLUSIONES

Los acrilonitrilos fueron sintetizados correctamente y su estructura se confirmó por RMN y EMAR. Dos de los compuestos presentaron propiedades fotofísicas prometedoras, por lo cual tienen potencial para usarse como capa emisora de un OLED.

4. REFERENCIAS

1. Kang JS, Yoo S Il, Kim JW, Yoon GJ, Yi S, Kim WY. *Opt Mater*. 52, 181–5, 2016
2. Mora J, Gélves Ó, Castro J, Roa D, Flórez S, Urbina JM. *Sci Tech*.199–206, 2011.
3. Li Q, Wang Z., Song W., Ma H., Dong J., Quan YY., et al. *Dyes Pigm*. 161(1):389–95, 2019.
4. Sych G., Volyniuk D., Jatautiene E., Simokaitiene J. *Elsevier*. 24, 101121, 2021.
5. Xie Y., Che W., Li Z. *ACES*. 9, 1262-1276, 2020.
6. Klymchenko A. *ACS*. 50, 366-375, 2017.

Evaluación antiinflamatoria y antinociceptiva de nuevos α-aminofosfonatos cuaternarios

Misael Lopez-Castillo[a], Martha V. Gutiérrez-Baños[a], Ivan Romero-Estudillo [c,d], Mario Ordoñez Palacios[d], Gabriela Castañeda-Corral[a]*

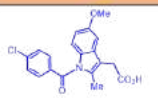
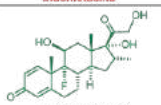
[a]Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM), Leñeros s/n, Col. Volcanes, Cuernavaca, Morelos, C.P. 62350. [b]Centro de Investigación en Dinámica Celular de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM), Leñeros s/n, Col. Volcanes, Cuernavaca, Morelos, C.P. 62350. [c]Investigador por México CONAHCYT, [d]Centro de Investigaciones Químicas-UAEM, Av. Universidad No. 1001, Col Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, México. C.P. 62209. *gabriela.castaneda@uaem.mx

Palabras clave: *Efecto antiinflamatorio, efecto antinociceptivo, α-aminofosfonatos, 2-oxazolina.*

1. INTRODUCCIÓN

La inflamación es un mecanismo de defensa en respuesta a infecciones y/o lesión tisular, cuyo objetivo es eliminar agentes patógenos y reparar los tejidos afectados. Es un proceso complejo que involucra una cascada de eventos vasculares, celulares y moleculares altamente coordinados que originan los signos cardinales de una inflamación localizada: rubor, calor, perdida de la función, dolor e inflamación[1]. La inflamación con base en su temporalidad puede clasificarse en aguda y crónica. La inflamación aguda es de corta duración y desaparece una vez que el patógeno fue eliminado y el tejido reparado. En contraste, la inflamación crónica, persiste en el tiempo como consecuencia de alteraciones en los mecanismos de la respuesta inflamatoria. La inflamación crónica es un proceso patológico que contribuye a la fisiopatología de una gran diversidad de enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso); enfermedades cardiovasculares (arteroscleroSis e hipertensión); desórdenes neurológicos (Parkinson y Alzheimer), colitis ulcerativa, cáncer, obesidad[2], entre otras. El objetivo del tratamiento de las enfermedades inflamatorias es controlar el dolor, reducir la inflamación y prevenir el avance de la enfermedad. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AAINEs) y los glucocorticoides son los pilares del tratamiento farmacológico desde los años 90's. Sin embargo, exhiben efectos adversos severos que limitan su uso (Tabla 1). Lo anterior resalta la necesidad de continuar con la búsqueda de nuevos fármacos más seguros y eficaces para reemplazar o complementar las terapéuticas existentes.

Tabla 7. Principales usos clínicos y efectos adversos de los AAINEs y los glucocorticoides [3-5]

Grupo farmacológico	Ejemplo	Usos clínicos	Efectos adversos en tratamientos crónicos
AAINEs	 Indometacina	Tratamiento sintomático del dolor y la inflamación de leve a moderado en : Cefaleas, lesiones, trastornos musculoesquelético	Toxicidad GI : Úlceras, Sangrado y perforaciones. Nefrotoxicidad: Fallo renal agudo; hipertensión.
Glucocorticoides	 Dexametasona	Tratamiento sintomático crónico de la inflamación en: • Artritis reumatoide, Inflamación bronquial, Lupus.	Síndrome de Cushing, obesidad, hiperglucemia, osteoporosis y osteonecrosis, diabetes.

Los α-aminofosfonatos son compuestos químicos con gran potencial bioactivo y por lo tanto de interés en medicina. Estructuralmente son análogos de los α-aminoácidos y se obtienen por sustitución isostérica del ácido carboxílico (CO_2H) por el ácido fosfónico (PO_3H_2) que presenta una geometría tetraédrica y es más voluminoso confiriéndoles resistencia a la hidrólisis enzimática. Su similitud estructural con sus homólogos carboxílicos les permite competir por el sitio activo de enzimas y receptores celulares[4] lo que se traduce en una gran variedad de propiedades anticancerígenas[5], antibacterianas[6], inmunomoduladoras[7], y antiinflamatorias[8]. Con base en lo anterior, nuestro grupo de investigación con ayuda del programa "Prediction of Activity Spectra for Substances online", sintetizó y evaluó 10 α-aminofosfonatos análogos fosfónicos de la

fosfoserina α-metilada (**1a-f**; **2a-2c**) con potencial anti-artrítico a los que se denominó primera generación (Figura 2)[9]. Para caracterizar su potencial efecto antiinflamatorio, los compuestos de la primera generación se evaluaron *in vivo*, utilizando el modelo murino de edema auricular inducido por TPA. Los resultados mostraron que todos los compuestos produjeron efecto antinflamatorio cuando se administran por vía tópica y en un rango de dosis de 0.1-10 mg/oreja. De estos **1a**, **1c**, **1f**, **2c**, **2b**, **1d** mostraron la misma eficacia máxima pero menor potencia que del control positivo indometacina.

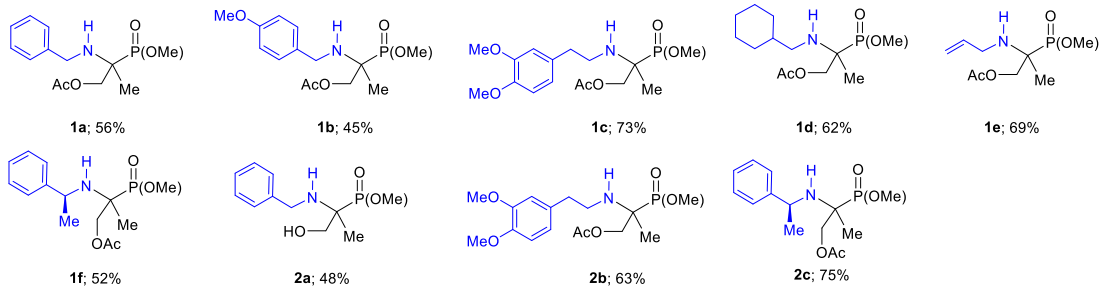


Figura 1. α-aminofosfonatos de la primera generación.

Con base en estos resultados se realizaron modificaciones estructurales para mejorar su potencia. Para esto se llevó a cabo una reacción de tres componentes entre una amina primaria, fosfito de dimetilo y la cetona *O*-protegida que a su vez, se podría obtener de la reacción entre la hidroxiacetona comercial y el correspondiente anhídrido de ácido, a partir de ahí se cerró el anillo 2-oxazolina (Figura 3), un heterociclo de cinco miembros presente en un gran número de compuestos naturales y sintéticos que poseen importantes propiedades farmacológicas, incluyendo la antiinflamatoria y la analgésica[10].

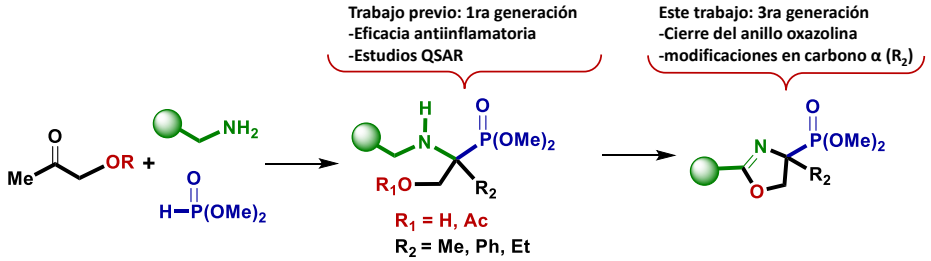
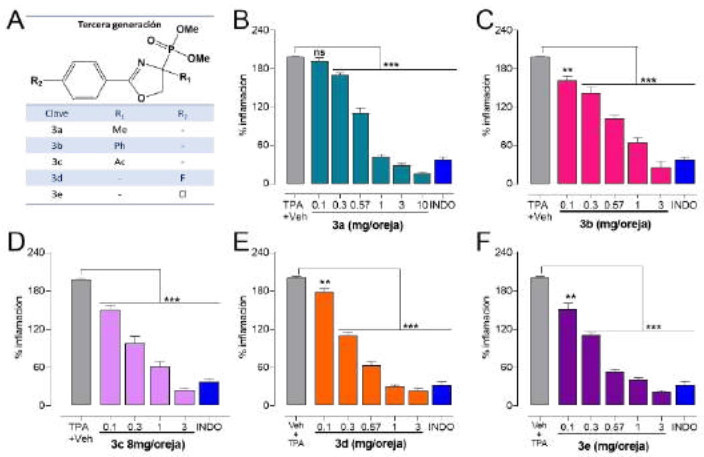


Figura 2. Estrategia utilizada para la obtención de los α-aminofosfonatos de tercera generación.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La modificación estructural de los alfa-aminosfonatos de primera generación dio origen a 5 nuevos compuestos denominados tercera generación (**3a**-**e** Figura 3A). La evaluación del efecto antiinflamatorio, utilizando el modelo de inflamación auricular inducida por TPA, mostró que el tratamiento tópico (0.1-3 mg/oreja) con los diferentes compuestos disminuyo la inflamación auricular de manera dependiente de la dosis en comparación con el grupo tratado con el vehículo. El análisis de las curvas dosis-respuesta (CDR),



mostraron que el efecto máximo fue de 92.0 ± 1.2 y se observó con la dosis de 3 mg/oreja. Este efecto fue estadísticamente igual al de la indometacina (1.25 mg/oreja; Figura 3).

Figura 3. Los α-aminofosfonatos **3a-e** disminuyeron la inflamación auricular inducida por TPA. A) Estructuras de los compuestos **3a-e**. B-F Graficas de barras que muestran la disminución de la inflamación. Cada barra es el promedio de 6-8 orejas ± SEM. ***p* < 0.001; ****p* < 0.0001 vs. TPA+Veh por ANOVA de una vía; *post hoc* de Dunnett.

Asimismo, se observó que los valores de DE50 para los compuestos **3a-e** está en un rango de 0.34 a 0.60 mg/oreja. El orden de potencia para los compuestos de mayor a menor es **3e** > **3d** > **3c** > Indometacina > **3b** > **3a**. Lo anterior muestra que **3e**, **3d** y **3c** son más potentes que indometacina. Estos resultados indican que los compuestos de tercera generación muestran un mejor perfil antiinflamatorio que los de primera resaltando que las modificaciones estructurales mejoraron la potencia sin afectar la eficacia máxima. Por otro lado, y de forma preliminar, se evaluó el potencial efecto antinociceptivo de tres de los nuevos alfa-aminofosfonatos utilizando un modelo de dolor visceral inducido por ácido acético. Se encontró que el tratamiento intraperitoneal con dosis crecientes (10-300 mg/kg) de los compuestos **3a**, **3b** y **3c** disminuyó significativamente el número de estiramientos, con un porcentaje de efecto entre 38.6 y 47.5%. Sin embargo, el efecto antinociceptivo de **3a-c** fue mucho menor al de indometacina (62.2 ± 5.6 %) sugiriendo que los compuestos tienen un efecto antinociceptivo moderado (Figura 4). Sin embargo, aún es necesario determinar el efecto con dosis mayores y evaluar a los compuestos **3d-e** que mostraron mayor potencia.

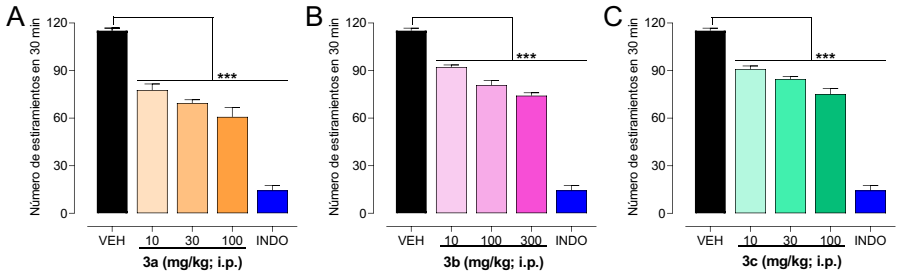


Figura 4. Los α-aminofosfonatos **3a-c** disminuyeron el número de estiramientos abdominales inducido por ácido acético. Cada barra es el promedio de 6 animales ± SEM. ****p* < 0.0001 vs. Veh por ANOVA de una vía; *post hoc* de Dunnett.

3. CONCLUSIONES

Los α-aminofosfonatos cuaternarios producen efecto antiinflamatorio dependiente de la dosis y muestran un efecto analgésico moderado. Los resultados indican que los □-aminofosfonatos cuaternarios tienen un interesante potencial terapéutico con aplicación en enfermedades que cursan con dolor e inflamación.

4. REFERENCIAS

1. Ahmed, A. U., *Frontiers in Biology* **2011,** *6* (4), 274-281.
2. Pahwa, R.; Goyal, A.; Jialal, I., Chronic Inflammation. In *StatPearls*, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL), 2022.
3. Berger, R. G., *Expert opinion on pharmacotherapy* **2001,** *2* (1), 19-30.
4. Kafarski, P.; Lejczak, B., *Current medicinal chemistry. Anti-cancer agents* **2001,** *1* (3), 301-12.
5. Fang, Y.-L.; Wu, Z.-L.; Xiao, M.-W.; Tang, Y.-T.; Li, K.-M.; Ye, J.; Xiang, J.-N.; Hu, A.-X., *International journal of molecular sciences* **2016,** *17* (5), 653.
6. Dake, S. A.; Raut, D. S.; Kharat, K. R.; Mhaske, R. S.; Deshmukh, S. U.; Pawar, R. P., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011,** *21* (8), 2527-2532.
7. Kuruva, c. s.; Subba Rao, D. D.; Mouli, K.; Vijaya, T.; Raju, C., *Medicinal Chemistry Research* **2013,** *23*.
8. Abdou, W. M.; Barghash, R. F.; Bekheit, M. S., *RSC Advances* **2013,** *3* (5), 1528-1540.
9. Romero-Estudillo, I.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cazares-Carreno, O.; Gonzalez-Morales, A.; de Jesus, B. F.; Lopez-Castillo, M.; Razo-Hernandez, R. S.; Castaneda-Corral, G.; Ordonez, M., *Bioorg Med Chem* **2019,** *27* (12), 2376-2386.
10. Grillo, M. P.; Wait, J. C.; Lohr, M. T.; Khera, S.; Benet, L. Z., **2010,** *38* (1), 133-142.

Óxido de grafeno y óxido de grafeno reducido sobre roca volcánica y estudio de su eficiencia en la remoción de aceite

Luis-Francisco Pineda-Vega[a], Gladis-Judith Labrada-Delgado[b], Héctor-Gabriel Silva-Pereyra[b], Hugo-Albeiro Saldarriaga-Noreña[a], María-Luisa García-Betancourt[a]*

[a]Centro de Investigaciones Químicas IICBA, Centro de Investigaciones Químicas, IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Chamilpa, 62209 Cuernavaca, Mor., México.
[b]Laboratorio Nacional de Investigaciones en Nanociencias y Nanotecnología, Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, Camino a la Presa San José 2055. Col. Lomas 4 sección. CP. 78216. San Luis Potosí S.L.P., México.

*mluisa.garcia@uaem.mx

Palabras clave: *óxido de grafeno, óxido de grafeno reducido, roca volcánica, adsorción*

1. INTRODUCCIÓN

Los efectos a largo plazo de los derrames de petróleo en el medio ambiente son principalmente la contaminación de todo el ecosistema marino, las playas y costas rocosas intermareales, exponiendo las primeras etapas de vida de los peces a niveles embriológicos [1]. El grafeno y el óxido de grafeno (GO) son materiales eficientes para la remoción del petróleo y otros aceites, y se recuperan fácilmente al formar materiales compuestos en una matriz [2]. Por ejemplo, el uso de minerales naturales como la vermiculita además de ser recuperado, redujo el costo de los materiales compuestos combinados con carbono para su uso posterior en la remediación de derrames de petróleo [3]. El presente trabajo presenta resultados del material compuesto producido al depositar óxido de grafeno sobre roca volcánica conocida como tezontle. El depósito se realizó sumergiendo la roca volcánica en una solución acuosa de óxido de grafeno. Se estudio la capacidad de adsorción de aceite de transmisión para estudiar la eficiencia de remoción. Se compararon la roca volcánica, la roca volcánica cargada con óxido de grafeno y la versión reducida de la roca volcánica con óxido de grafeno.

La roca volcánica (tezontle) se obtuvo de la mina Huitzilac de Morelos México y se fragmentó en pedazos de ~1 cm^3. El óxido de grafeno (GO) se preparó mediante el método modificado de Hummers reportado previamente [4, 5]. Veinte piezas de tezontle con masas entre 1-2 g se sumergieron en una solución acuosa de GO y se colocaron en baño ultrasónico durante 30 min. Después de la sonicación, las muestras se secaron en una estufa a 90 °C. Las masas finales aumentaron menos del 1 % (de 0,2 a =0,4 %). La reducción del GO depositado sobre tezontle se realizó a 600 °C en una atmósfera de argón a 1 L/min durante 30 min. Las muestras obtenidas fueron tezontle (TEZ), óxido de grafeno depositado en tezontle (GO-TEZ) y óxido de grafeno reducido en tezontle (RGO-TEZ). La caracterización de las muestras se realizó por medio de espectroscopía de infrarojo (FTIR) en un equipo ATR Nicolet 6700 FTIR Thermo Scientific, la difracción de rayos x de polvos (XRD) se efectuó en un equipo Bruker AXS D8 Advance, la microscopía electrónica de barrido de emisión de campo (FESEM) de llevó a cabo en un equipo U5000 Hitachi, y la microscopía electrónica de transmisión (TEM) se realizó en un JEOL 200 CX. Las fotografías ópticas se obtuvieron en un microscopio AmScope SE306R P20. Para el estudio de la adsorción, las muestras se introdujeron durante 5 min en el aceite de transmisión, se retiraron y pesaron cada 30 min. La ecuación (1) determinó la capacidad de adsorción [6]. Y el estudio de recuperación y reutilización se realizó quemando las muestras con aceite por seis ciclos.

$$Q_t = \frac{m_t - m_0}{m_0} \quad (1)$$

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La difracción de rayos X de polvos confirmó la expansión del óxido de grafeno (Figura 1(a)). El pico en 2Θ=11,25° para el espectro de GO es característico del óxido de grafeno y revela que la distancia interplanar del grafito aumento de 0.335 nm a 0.787 nm. La Figura 1(b) muestra la micrografía de FESEM para GO, mostrando la morfología característica reminiscente a una sábana. La micrografía de TEM, exhibida en la Figura 1 (c), confirmó la morfología ondulada de GO a mayores aumentos. Mediante la exploración de la muestra en TEM, no se observó GO de una sola capa, solo láminas de dos y tres capas, que se encuentran en el régimen de ser grafeno bicapa y tricapa, respectivamente. La composición elemental del óxido de grafeno realizada en FESEM mostró un porcentaje de masa atómica del 56,53% para el carbono y del 15,66% para el oxígeno.

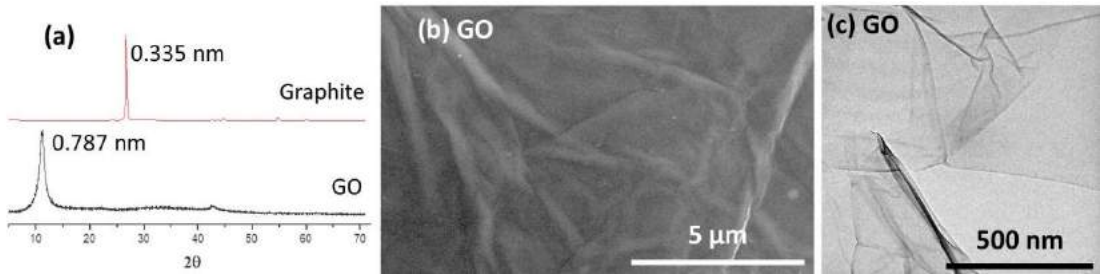


Figura 1. (a) Espectros de difracción de rayos X de polvos para grafito (Graphite) y óxido de grafeno (GO). (b) micrografía FESEM y (c) micrografía TEM de GO.

La Figura 2 muestra fotografías para (a) TEZ, (b) GO-TEZ y (c) RGO-TEZ. El tezontle tiene un color marrón a rojo y una estructura porosa interconectada. Al depositar óxido de grafeno, predominó el color marrón oscuro y las escamas de GO cubrieron los pequeños poros. Después de la reducción, el GO impregnado en el tezontle, ahora con RGO, la roca se volvió gris brillante.

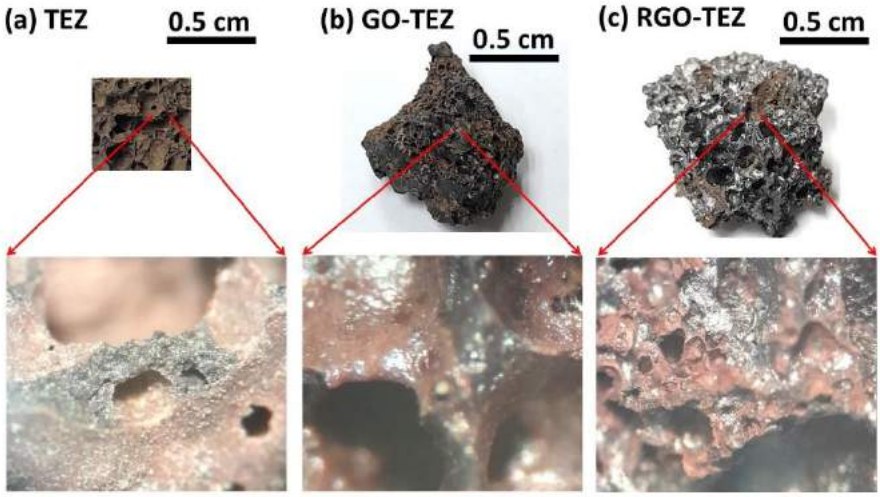


Figura 2. Fotografías e imágenes de microscopía óptica para (a) TEZ), (b) GO-TEZ y (c) RGO-TEZ.

La Figura 3 muestra (a) los espectros FTIR de roca volcánica, grafito, GO y RGO. GO presenta bandas de absorción entre 3600-3300 cm^{-1} (estiramiento, O-H), 1610-1725 cm^{-1} (hidroxilo y carboxilo), ~1619 cm^{-1} (C=C), 1740-1720 cm^{-1} (C= O), ~1000 cm^{-1} (C-O-C) y 1230 cm^{-1} (C-O). La roca volcánica de grafito fue la referencia. La Figura 3(b) muestra los espectros Raman, demostrando que el nivel de defectos para RGO se redujo ligeramente con respecto a GO, lo cual fue confirmado por el corrimiento (Raman shift en cm^{-1}) y por medio del estudio de las razones I_D/I_G de cada una de las muestras.

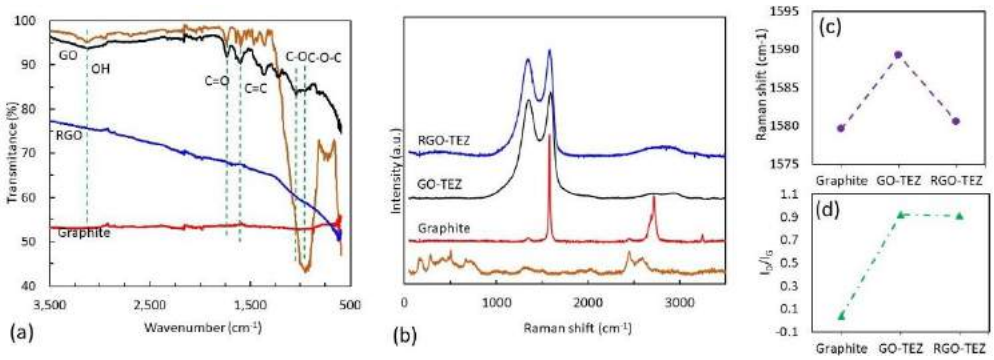
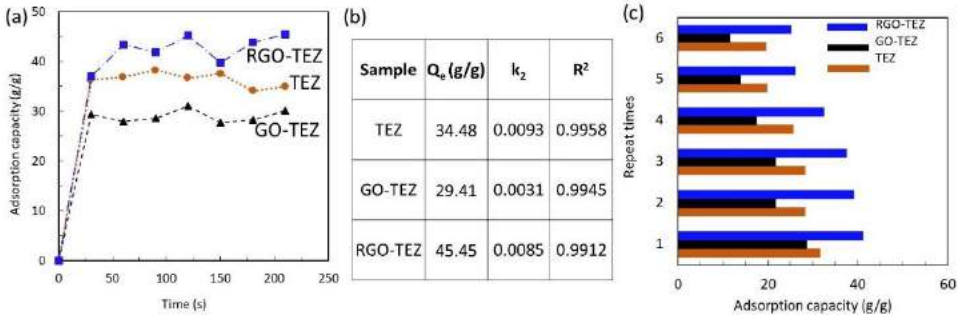


Figura 3. Espectros (a) FTIR y (b) Raman, (c) corrimiento Raman y (d) razón I_D/I_G de la roca volcánica, grafito, óxido de grafeno (GO) y óxido de grafeno reducido (RGO).

La Figura 4 (a) muestra la capacidad de adsorción contra el tiempo. Figura 4(b) muestra la evaluación de la cinética de adsorción mediante el modelo de segundo orden. La capacidad de adsorción de aceite en equilibrio es Q_e en g/g y las constantes de velocidad de adsorción de segundo orden son k_2. El ajuste al modelo de segundo orden indica que el comportamiento del aceite en las muestras puede ser fisisorción o quimisorción, pero predomina la fisisorción debido a interacciones π-π dado que la capacidad de adsorción aumenta para las muestras reducidas, en donde se redujo la cantidad de grupos del oxígeno, tal como se demostró por medio de FTIR. La Figura 4 (c) presenta los diferentes ciclos para cada muestra estudiados con la capacidad de adsorción, demostrando que podrían usarse al menos seis veces.



(b)

Sample	Q_e (g/g)	k_2	R^2
TEZ	34.48	0.0093	0.9958
GO-TEZ	29.41	0.0031	0.9945
RGO-TEZ	45.45	0.0085	0.9912

Figura 4. (a) Capacidad de adsorción contra el tiempo, (b) parámetros de adsorción para un modelo de segundo orden y (c) estudio de la reusabilidad en términos de la capacidad de adsorción.

3. CONCLUSIONES

Este trabajo propuso la fabricación de un material compuesto por roca volcánica y óxido de grafeno, probando que la capacidad de adsorción tiene una mejora al reducir el GO. Además, se puede reutilizar al menos seis veces. Este material compuesto es una alternativa para aprovechar los recursos naturales locales con diversas aplicaciones potenciales, entre ellas la remoción de aceites. Aún es necesario estudiar el anclaje de GO a la roca para aplicaciones posteriores.

4. REFERENCIAS

1. Barron, M.G.; Vivian, D.N.; Heintz, R.A.; Yim, U.H. *Environ. Sci. Technol.* **2020**, 54, 6456–6467
2. Wang, X.; Peng, G.; Chen, M.; Zhao, M.; He, Y., et al. *Chemosphere* **2020**, 249, 126141.
3. Moura, F.C.C.; Lago, R.M. *Appl. Catal. B Environ.* **2009**, 90, 436–440.
4. Chen, J.; Yao, B.; Li, C.; Shi, G. *Carbon* **2013**, 64, 225–229.
5. Wu, Z.S.; Ren, W.: Gao, L.; Liu, B.; Jiang, C.; Cheng, H.M. *Carbon* **2009**, 47, 493–499.
6. Khoshnevis, H.; Myo, S., et al. Chem. Phys. Lett. **2018**, 693, 146–151.

Síntesis de azidas aromáticas y análisis teórico de su estructura electrónica

Luis Abraham Charcas Lara, Irving Rubén Rodríguez Gutiérrez*, Saraí Vega Rodríguez

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Manuel Nava #6 San Luis Potosí, S.L.P. irving.rodriguez@uaslp.mx

Palabras clave: *síntesis, azidas, triazoles, modelado, Fukui.*

1. INTRODUCCIÓN

Las azidas son compuestos constituidos por tres átomos de nitrógeno enlazados de manera lineal en una estructura de alta energía, lo que provoca que presenten una elevada reactividad llegando a ser explosivas debido a que con una pequeña aportación de energía externa se descomponen liberando nitrógeno, sin embargo, esto sólo se presenta en estructuras alifáticas, ya que al estar unidas a un anillo aromático se evita este inconveniente. Las azidas son precursores sintéticos importantes ya que se emplean como reactivos para generar una gran variedad de moléculas como aminas mediante la reducción con fosfina en la reacción de Staudinger; iminas a partir de la reacción con compuestos carbonílicos; nitrenos como resultado de degradaciones térmicas o fotoquímicas; así como de 1,2,3-triazoles,[1,2] los cuales han adquirido gran importancia por su amplia versatilidad en actividad biológica al actuar como anticancerígenos, antifúngicos, antimicrobianos, etc.,[1] cuya síntesis involucra la cicloadicion 1,3-dipolar de Huisgen entre azidas y alquinos,[3] así como su versión catalizada por Cu(I) propuesta por Sharpless y Meldal,[4] ganadores del premio Nobel de química en 2022 por implementar el concepto de química clic con esta reacción representativa.

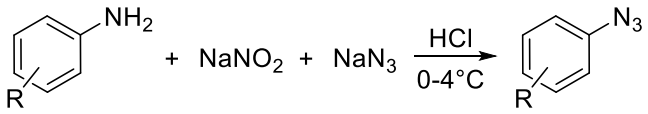
Existen diferentes métodos para la síntesis de azidas aromáticas entre los que se encuentran la inserción del grupo azido por sustitución, adición o transferencia, así como el empleo de diazocompuestos, entre otros.[5-7]

El uso del modelado molecular como métodos predictivos se reconoce en 2013 con el premio Nobel de química entregado a Karplu, Levitt y Warshel por el desarrollo de modelos multiescala de sistemas químicos complejos, la aplicación de estos programas permite establecer si una reacción va a ocurrir, lo que supone un ahorro de tiempo e insumos en el desarrollo experimental.[8]

El descriptor dual de Fukui proporciona información sobre los sitios reactivos en una molécula, determina cuáles son los átomos que concentran mayor densidad electrónica y, por lo tanto, pueden realizar un ataque nucleofílico, de la misma forma en la que indica cuáles son los átomos más electrofílicos, es decir, deficientes de densidad electrónica. Su principal ventaja es la precisión y la capacidad de describir el carácter previamente mencionado de los átomos en una molécula sin la ambigüedad resultante de las funciones de Fukui.[9]

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

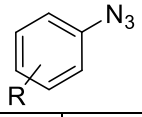
La síntesis de azidas aromáticas se desarrolló mediante un método que involucra la formación de sales de bencendiazonio a partir de la reacción entre anilinas con nitrito de sodio en medio ácido a baja temperatura, añadiendo posteriormente azida de sodio. Para confirmar la formación de los productos se efectuó un análisis por espectroscopía de infrarrojo, donde se observó la desaparición del par de bandas de los enlaces N-H de la amina primaria en 3500 cm^{-1} y 3300 cm^{-1} con la correspondiente aparición de una o dos bandas intensas alrededor de 2100 cm^{-1} debido al grupo azida.



R = *p*-NO_2, 2,4-NO_2, 3,4-NO_2, *p*-COOH, *p*-$CONH_2$

Figura 1. Síntesis de azidas aromáticas con diferentes sustituyentes.

Los rendimientos observados se encuentran en un rango del 82 % al 94 %, los cuales se consideran de buenos a excelentes, esto se debe a la presencia de grupos electroatractores en el anillo aromático disminuyendo su densidad electrónica, lo que provoca un aumento del carácter electrofílico del carbono donde se forma el sustituyente diazonio, favoreciendo el ataque nucleofílico por parte del grupo azida.



R	Rendimiento %
p-NO_2	90
2,4-NO_2	87
3,4-NO_2	82
p-COOH	93
p-$CONH_2$	92

Tabla 1. Rendimientos obtenidos en la síntesis de azidas aromáticas con diferentes sustituyentes.

Respecto al análisis teórico, se realizaron cálculos de optimización y frecuencias de vibración al nivel de teoría B3LYP/6-311G(d, p). A partir de las estructuras optimizadas, se calculó la energía de las especies catiónica, aniónica y neutra de cada molécula al mismo nivel de teoría; posteriormente a través de la ecuación del descriptor dual de Fukui, se efectuaron las operaciones con las densidades electrónicas aniónica y catiónica contenidas en los cubos generados, cuya diferencia y resultado total, indica gráficamente los átomos viables para realizar un ataque nucleofílico, así como las zonas que pueden presentar un comportamiento electrofílico.

$$\boldsymbol{f^{(2)}(r) \approx f^{+}(r) - f^{-}(r) = \rho_{N+1}(r) - 2\rho_{N}(r) + \rho_{N-1}}$$

Figura 2. Ecuación del descriptor dual de Fukui.

Los mapas presentados como resultado del descriptor dual de Fukui establecen que las regiones moradas corresponden a zonas nucleofílicas con un exceso de densidad electrónica, mientras que su deficiencia se encuentra representada en el área que ocupan los lóbulos azules. Se observa que el nitrógeno terminal del grupo azida de la fenilazida sin sustituyentes (a) presenta un carácter nucleofílico, mismo que disminuye considerablemente con los grupos nitro (b, c, f, g) donde la densidad electrónica se concentra en los átomos de oxígeno. Los grupos amida (e) y ácido carboxílico (d) también disminuyen la densidad electrónica del grupo azida, pero en menor medida que los grupos nitro.

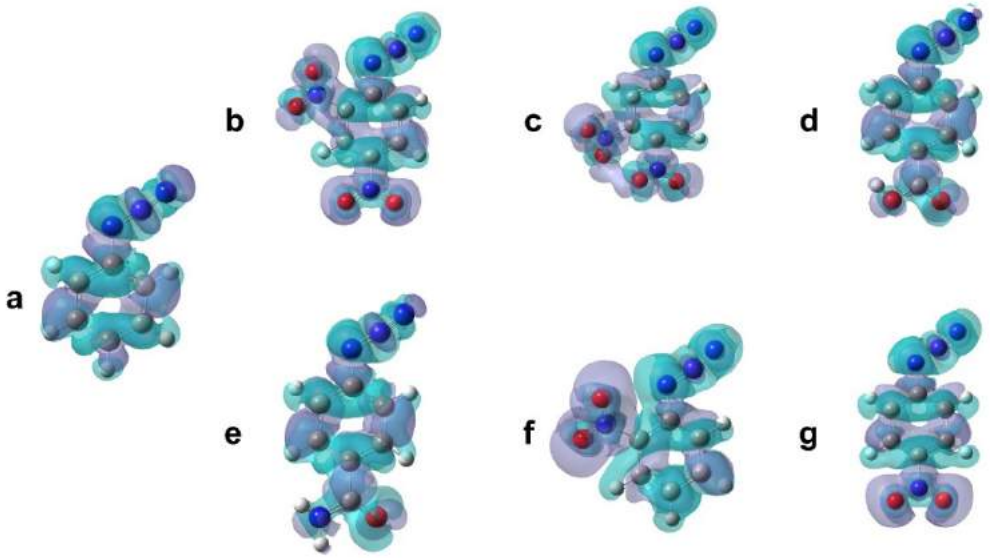


Figura 3. Descriptor dual de Fukui calculado. a. fenilazida. b. 2,4-dinitrofenilazida. c. 3,4-dinitrofenilazida. d. ácido-4-azidobenzoico. e. 4-azidobenzamida. f. o-nitrofenilazida. g. p-nitrofenilazida.

3. CONCLUSIONES

La presencia de grupos desactivadores en el anillo aromático de las anilinas favorece la obtención de buenos rendimientos en la síntesis de azidas mediante sales de bencendiazonio. El cálculo del descriptor dual de Fukui como parte del análisis teórico de estructura electrónica, permite predecir qué tan favorable puede ser llevar a cabo la síntesis de 1,2,3-triazoles dependiendo de la distribución de la densidad electrónica de las azidas aromáticas empleadas como reactivos. Un factor importante es la consideración del efecto mesomérico de los sustituyentes, donde los grupos nitro al ser fuertemente electroatractores, afectan al nitrógeno terminal de la azida reduciendo su densidad electrónica, lo que se traduce en una probable disminución del rendimiento de la reacción de cicloadición con el alquino terminal; caso contrario al uso de grupos amida y ácido carboxílico, donde se mantiene cierta densidad electrónica en dicho átomo de nitrógeno debido al menor carácter electroatractor del grupo carbonilo, lo que indicaría la viabilidad de la síntesis de triazoles con este tipo de sustituyentes.

4. REFERENCIAS

1. Bozorov, K.; Zhao, J.; Aisa, H. A. Bioorg. *Med. Chem.* **2019**, *27*, 3511–3531.
2. Nayl, A. A.: Aly, A. A.; Arafa, W. A. A.; Ahmed, I. M.; Abd-Elhamid, A. I.; El-Fakharany, E. M.; Abdelgawad, M. A.; Tawfeek, H. N.; Bräse, S. *Molecules*, **2022**, *27*, 3716.
3. Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565–598.
4. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
5. Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 5188–5240.
6. Smith, P. A. S.; Brown, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2438–2441.
7. Soundararajan, N.; Liu, S. H.; Soundararajan, S.; Platz, M. S. *Bioconj. Chem.* **1993**, *4*, 256–261.
8. Sanchez, J. M. *An. R. Acad. Farm.* **2016**, *82*, 168–174.
9. Martinez-Araya, J. I. *J. Math. Chem.* **2014**, *53*, 451–465.

Síntesis y potencial anabólico de heteroesteroides 23-sustiuídos obtenidos a partir de diosgenina

Jesús Ramón Alor García[a,b], Gabriel Guerrero Luna,[b] Fermín Flores Manuel,[b] María Guadalupe Hernández Linares,[b] Edgar A. Limón García,[b] Maura Cárdenas García,[c] Sylvain Bernès.[d]

[a]Lic. En Biotecnología, FCB. [b]Laboratorio de Investigación del Jardín Botánico. Centro de Química, Instituto de Ciencias. [c]Laboratorio de Fisiología Celular, Facultad de Medicina. [d]Instituto de Física.
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

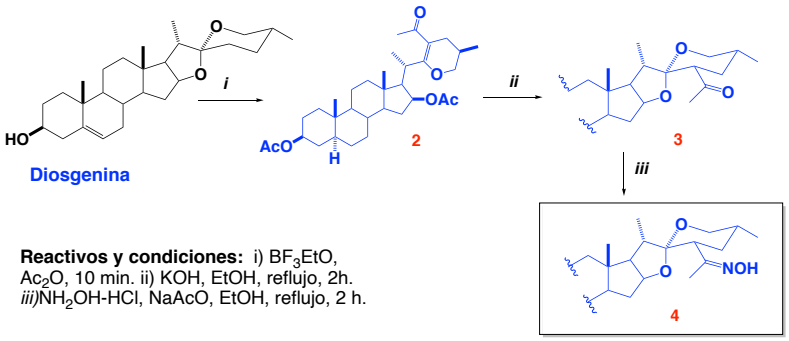
Palabras clave: *microondas, heteroesteroides 23-sustituídos, actividad anabólica in vitro,*

1.INTRODUCCIÓN

Los esteroides son un grupo enorme de productos naturales que se han convertido en los sustratos ideales para el desarrollo de diferentes conjugados debido a su estructura rígida y su potencial para variar los niveles de funcionalización. De esta gran familia destacan las sapogeninas, con un sistema espirocetálico que les confiere una reactividad particular que sigue siendo explotada,[1] debido al amplio espectro de actividad biológica como antineoplásicos, antiinflamatorios, o promotores de crecimiento vegetal y anabólicos derivado de presencia de farmacóforos idóneos.[2] Estas pueden transformase en heteroesteroides que pueden ser ideales en el incremento de la síntesis de proteínas en músculo esquelético, tal como los brasinoesteroides (BR) que han expresado efecto anabólico en modelos murinos con bajo efecto androgénico.[3] Nuestro grupo de investigación está desarrollando el diseño racional de compuestos a partir de estudios *in silico*, analizando el efecto de oximas derivadas de diosgenina que serán evaluadas *in vitro* en células de músculo esquelético.

2.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los esteroides cuentan con diversos grupos funcionales que median las interacciones específicas con los componentes celulares, incluidos los receptores de hormonas y los sistemas de enzimas involucradas en las rutas metabólicas.[4] Se han obtenido diversos derivados esteroidales por modificaciones de la cadena lateral utilizando las sapogeninas de la serie 25*R* (diosgenina) como material de partida. El uso de tratamiento ácido ha permitido llevar a cabo la obtención del derivado epoxicolesténico **2**, que regenera el espirocetal y se transforma en medio básico en el derivado **3**, que conduce a la oxima en cantidades cuantitativas. Estas modificaciones han sido ensayadas con metodologías convencionales y usando tecnologías facilitadoras como las microondas, con reducción significativa de tiempo y uso de disolventes, así como ahorro de energía, que también contribuye a la reducción del impacto ambiental y a un uso más responsable de los recursos químicos.



Esquema 1. Modificación de la cadena lateral de diosgenina (**1**).

Se están evaluando agentes que abordan directamente la pérdida acelerada de masa de músculo esquelético para la prevención y el tratamiento del desgaste muscular; los esteroides anabólicos androgénicos (EAA), como la testosterona, han mostrado un incremento en la masa muscular magra, sin embargo, la ausencia de especificidad tisular y sus efectos adversos asociados limitan su uso.[5] Los programas predictores quimioinformáticos han sido de gran ayuda para orientar las modificaciones en los heteroesteroides que integren los grupos funcionales que tienen mayores posibilidades de éxito, se eligieron los objetivos específicos relacionados tanto con la actividad de los compuestos a comparar asi como las vías de señalización a través de tresultados preliminares de nuestro grupo de investigación. Con estos datos, obtuvimos las estructuras espirostánicas 23-sustituídas de diosgenina. Se han enviado diversas muestras a evaluación *in vitro* en células de músculo esquelético para corroborar los datos de los programas predictores.

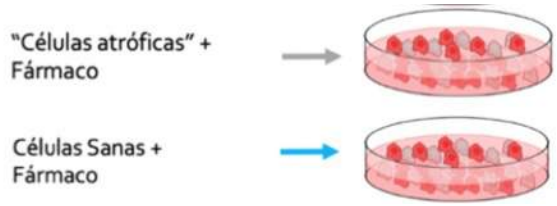


Figura 1. Evaluación *in vitro* en la línea celular HSkMC.

3. CONCLUSIONES

La transformación de diosgenina en los heteroesteroides **2-4** se logró en buenos rendimientos, para evaluar su actividad anabólica *in vitro* en células de músculo esquelético de la línea HSkMC. Los programas predictores han sido de ayuda para conseguir el diseño racional de compuestos que permiten favorecer la actividad anabólica en músculo esquelético humano. Esta investigación es parte de un proyecto de largo aliento donde el trabajo multidisciplinario nos ayuda a conseguir evidencias de interacciones moleculares y la verificación de la actividad biológica de estos compuestos, que conduzca a nuevas opciones terapéuticas y mejorar la eficiencia de los procesos químicos.

4. REFERENCIAS

1. P. M. Dewick, *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. John Wiley & Sons, **2002**.
2. Martínez-Gallegos, A.; Guerrero-Luna, G.; Ortiz-González, A.; Cárdenas-García, M. Bernès, S.; Hernández-Linares, M.G. *Steroids* **2021**, *166*, 108777.
3. Esposito, D.; Komarnytsky, S.; Shapses, S.; Raskin, I. *FASEB journal*, **2011**, 25*(10),* 3708-3719.
4. Sánchez-Sánchez, L.; Hernández-Linares, M.G.; Escobar, M.L.; López-Muñoz, H.; Zenteno, E.; Fernández-Herrera, M.A.; Guerrero-Luna, G.; Carrasco-Carballo, A.; Sandoval-Ramírez, J. *Molecules* **2016**, *21(11),* 1533.
5. Dobs AS, Boccia R V, Croot CC, Gabrail NY, Dalton JT, Hancock ML, et al. *HHS Public Access.* **2016**,*14*(4),335-45. doi:10.1016/S1470-2045(13)70055-X.

Síntesis de γ-lactamas espirocíclicas

Karla D. Torres Muñoz, Marcos Hernández Rodríguez

Instituto de Química, UNAM. Circuito exterior s/n Circuito de la, Investigación Científica, C.U., 04510 Ciudad de México, CDMX.
denissetm@comunidad.unam.mx

Palabras clave: *espirolactamas, organocatálisis, cascada.*

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos espirocíclicos son estructuras privilegiadas tanto en síntesis orgánica como en diseño de fármacos, debido a la diversidad de actividades biológicas que presentan, además de su utilidad como intermediarios sintéticos.[1] Entre ellos, los sistemas de anillos espirocíclicos que contienen un anillo de γ-lactama están presentes en varias moléculas funcionales, incluidas moléculas biológicamente activas como el fármaco antiemético rolapitant, además de estar presente en varias moléculas naturales como elmenol, annoscualina y espirostafilotriacina.[2] El interés en el área biológica en las γ-lactamas comenzó con la observación de la creciente resistencia bacteriana a los antibióticos β-lactámicos tradicionales, ya que sabiendo que un enlace amida activado adecuadamente es esencial para la actividad biológica, la atención se centró en las γ-lactamas y sus análogos, y más específicamente en las γ-lactamas bicíclicas.[3]

Por otro lado, una reacción en cascada es una transformación que se compone de al menos dos reacciones consecutivas, de tal manera que cada reacción subsecuente ocurre únicamente debido al cambio estructural causado por el anterior.[4] Entre los beneficios de las reacciones en cascada se incluyen la economía atómica, ahorro de tiempo, mano de obra, gestión de recursos y disminución en la generación de deshechos.[5] El desarrollo de reacciones en cascada adquiere una importancia particular, ya que depende en gran medida de la elaboración de una estrategia que permita el ensamblaje eficiente de fragmentos moleculares de una manera sencilla y confiable para llegar a moléculas con interés farmacológico.[6,7]

La organocatálisis es el uso de moléculas orgánicas para incrementar la rapidez de las transformaciones orgánicas. Esta área es relativamente nueva y popular dentro de la síntesis de moléculas quirales.[8] Una clase de organocatalizadores que han resultado muy versátiles son los organocatalizadores bifuncionales. Estos sistemas activan de manera simultánea al nucleófilo y al electrófilo (Figura 1), lo cual genera una mayor reactividad y selectividad en la reacción promovida.[9]

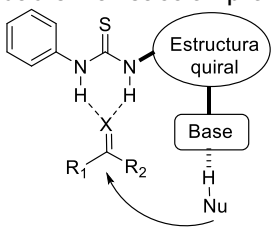


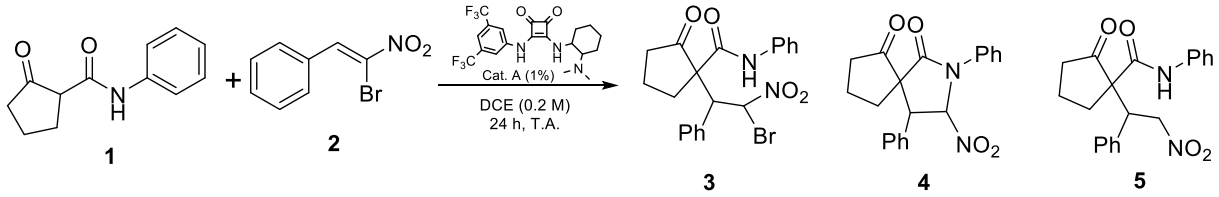
Figura 1. Activación dual del electrófilo y del nucleófilo.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La primera aproximación para obtener las espiro γ-lactama consistió en una reacción en cascada Michael-S_N2 a partir de la cetoamida **1** y el bromonitroestireno **2**. En la Tabla 1 se muestran los resultados de la reacción promovida por la escuarmida bifuncional Cat-A. En el experimento 1 se obtuvo una mezcla de compuestos no separables, con bajo rendimiento considerando la masa total. Sin embargo, se logró elucidar por RMN ^{1}H la relación molar entre ellos. Una hipótesis del bajo rendimiento era la generación

de ácido bromhídrico como subproducto, el cual protona al catalizador desactivándolo, por lo tanto, se optó por adicionar una base externa al medio de reacción. En el experimento 2 con K_2CO_3 sólo se generaron 2 compuestos, la espirolactama deseada **4** y el aducto Michael sin bromo **5**. Cabe mencionar que el compuesto **5** es el mayoritario en ambas reacciones.

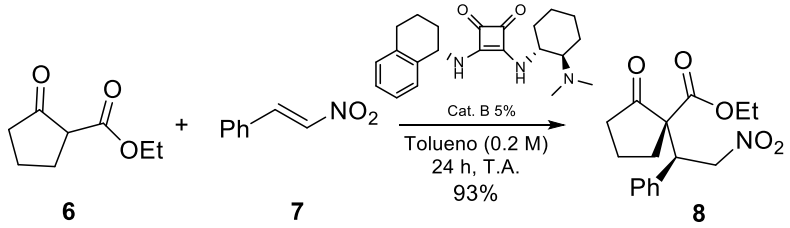
Tabla 1. Condiciones y resultados de la reacción entre la cetoamida **10** y el bromonitroestireno **11**.



1 2 3 4 5

Experimento	Base	Relación molar de productos obtenidos	Observación
1	-	**3:4:5:X** (0.2:0.15:1:0.2)	X es compuesto desconocido.
2	K_2CO_2	**4:5** (0.25:1)	Rend. **4**=6% Rend. **5**=23%

Otra estrategia para la síntesis de las γ-lactamas es a partir del aducto Michael quiral obtenido por organocatálisis bifuncional (Figura 2).



6 7 8

Figura 2. Síntesis del aducto de Michael **8**.

En la estrategia de la lactamización a partir del aducto de Michael **8** se puede reducir el nitro del aducto **8** y posterior lactamización para formar **11**. Sin embargo, debido a la mayor reactividad del carbonilo de la cetona se ciclaría con ésta y no con el carboxilo. Para evitarlo se propuso una secuencia *one-pot* la cual consta en la reducción de la cetona, seguida de la reducción del nitro y al aumentar la temperatura se lleva a cabo la ciclación. Estas tres reacciones proceden con un 96% de rendimiento global. Finalmente, la oxidación del alcohol genera la espirolactama quiral **12** (Figura 3).

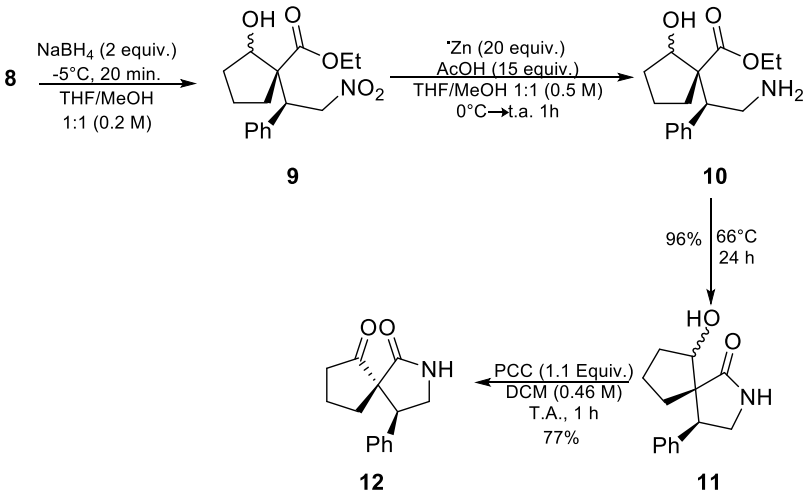


Figura 3. Reacción *one-pot* para la generación de la γ-lactama **12.**

3. CONCLUSIONES

En la primera estrategia para la síntesis de γ-lactamas por cascada organocatalítica se observa la generación de **4** en ambas reacciones, sin embargo, el producto mayoritario es el aducto de Michael **5**, además de que se observa que al agregar base al medio de reacción disminuye la cantidad de compuestos obtenidos.

En la estrategia 2 vía *one pot* se generó la espirolactama **12** con buen rendimiento, utilizando el grupo nitro como fuente de nitrógeno para la lactamización, generando así una lactama base para generar espirociclos con diferentes sustituyentes.

4. REFERENCIAS

1. Moss, G. P.; Smith, P. A. S.; Tavernier, D. *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67* (8–9), 1307–1375.
2. Alves, N. G.; Alves, A. J. S.; Soares, M. I. L.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 3543-3593.
3. Caruano, J.; Muccioli, G. G.; Robiette, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 10134-10156.
4. Alves, N. G.; Alves, A. J. S.; Soares, M. I. L.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363* (10), 2464–2501.
5. Massolo, E.; Benaglia, M. *Phys. Sci. Rev.* **2021**.
6. Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, *45* (43), 7134–7186.
7. Lovering, F. *Medchemcomm* **2013**, *4* (3), 515–519.
8. Silvestri, I. P.; Colbon, P. J. J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2021**, *12* (8), 1220–1229.
9. MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455* (7211), 304–308.