



BIENVENIDAS Y BIENVENIDOS

La Academia Mexicana de Química Orgánica (AMQO) y el comité organizador de la XIX Reunión de la AMQO tuvieron el placer de recibir a toda la comunidad de Químicos Orgánicos y disciplinas afines en el evento que se llevó a cabo del 26 al 30 de agosto de 2024, en la Facultad de Medicina, de la Universidad Autónoma de Nayarit.

El evento fue una gran oportunidad para la difusión del conocimiento, fomentar el intercambio académico-científico y facilitar la actualización en las últimas tendencias de la Química Orgánica. Durante esta reunión se ofrecieron cursos precongreso, conferencias impartidas por científicos nacionales e internacionales, así como la presentación de trabajos de investigación en formato de cartel.

Estamos congratulados porque la XIX Reunión de la AMQO ha fortalecido el intercambio académico-científico, el diálogo entre investigadores y estudiantes, la generación de nuevos vínculos interinstitucionales, a nivel nacional e internacional, y seguramente ha inspirado nuevas vocaciones científicas.

Esperamos que este evento haya sido una experiencia enriquecedora para todos los congresistas, y que hayan tenido la oportunidad de apreciar la belleza de Nayarit.

Dr. Iván Omar Romero Estudillo
Presidente de la AMQO



MIEMBROS DEL COMITÉ NACIONAL

Dr. Iván Omar Romero Estudillo

Dr. David Chávez Flores

Dra. Mercedes Bedolla Medrano

Dr. Melchor Solís Santos

Dr. José Mario Ordoñez Palacios

MIEMBROS DEL COMITÉ LOCAL

1. Dra. Briscia S. Barrón Vivanco
2. Dra. Irma Martha Medina Díaz
3. Dra. Aurora Elizabeth Rojas García
4. Dra. Yael Yvette Bernal Hernández
5. Dra. Cyndia Azucena González Arias
6. Dra. Laura Ortega Cervantes
7. Dra. Martha Edith Cancino Marentes
8. Dra. Gabriela María Ávila Villareal
9. M. en C. Carlos Alberto Romero Bañuelos
10. Dr. Néstor Ponce Ruiz
11. Dr. Alejandro Vázquez Reyes
12. Dra. Miriam Fabiola Ayón Pérez
13. Dr. José Francisco Zambrano Zaragoza
14. Dr. Jorge Gutiérrez Franco
15. Dr. Marcelo Victorio de los Santos
16. QFB Víctor Alfonso Sánchez Chávez



17. Dr. en C. J Ascención Montalvo González
18. M. en C. Guadalupe Yáñez Ibarra
19. QFB. Daniela Yusbizareth Rodríguez Jiménez
20. M. en C. Tomas Mario Avalos Ruvalcaba
21. Dr. Javier Germán Rodríguez Carpena
22. M. en C. Jorge Rafael Figueroa Morales
23. M. en C. Isaac Espinoza Santana
24. Dr. José Francisco Herrera Moreno
25. M. en C. Raquel Enedina Medina Carrillo
26. M en C. Angélica Nallelhy Rodríguez Ocampo
27. QFB. Iris Celeste Tovar Ocampo
28. Dr. Juan Manuel Agraz Cibrián
29. Dr. Christian González Reyes

ESTUDIANTES LABORATORIO DE CONTAMINACIÓN Y TOXICOLOGÍA
AMBIENTAL

1. M. en C. Alfonso Ruiz Arias CBAP
2. M. en C. Fidel Navarro García CBAP
3. QFB José Antonio Aguilar Bañuelos CBAP
4. QFB. Carlos Salvador Gómez Curiel estudiante MCB
5. IBQ. Enrique Ramiro Aquino García estudiante MCB



ESTUDIANTES DE LICENCIATURA UECAYPN

1. Uziel Aguilar Rosales
2. José Alfredo López Bogarín servicio QFB
3. Mariana Palacios Medina Servicio QFB
4. Braulio Humberto Pérez Juárez Tesista QFB
5. QFB. Dayana Guadalupe Rafael Camacho egresada



CURSO PRESENCIAL

Estrategias teórico prácticas para la enseñanza efectiva en el laboratorio de química orgánica

Profesorado: Dra. Mercedes Bedolla Medrano, Universidad de Las Américas Puebla. Dr. Melchor Solís Santos, Centro de Investigaciones Químicas de la UAEM

Modalidad: Presencial: Teórico-Práctico

Fechas: 26-28 agosto de 2024

Objetivo general

Actualización, diseño y aplicación de metodologías teórico-prácticas para el desarrollo de la enseñanza-aprendizaje efectivo en el Laboratorio de Química Orgánica empleando estrategias novedosas, dinámicas y accesibles para garantizar una mayor trascendencia en la formación de recursos humanos enfocados en la Química Orgánica.

Objetivos particulares

1. El asistente al curso accederá a metodologías actualizadas y útiles para el diseño de cursos teórico-prácticos para el laboratorio de Química Orgánica.
2. El asistente implementará experimentalmente metodologías novedosas y dinámicas en el laboratorio de Química Orgánica.
3. El asistente será capaz de proponer por sí mismo un procedimiento experimental de laboratorio basado y estructurado con los conocimientos adquiridos y validará la efectividad de su propuesta al finalizar el curso.

Requisitos y antecedentes 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 antes mencionadas.



Consideraciones importantes

Curso 100% presencial (teórico-práctico)

Contenido temático

26 de agosto Módulo Teórico	Aprendizaje por objetivos, por competencias y aula inversa
	Aprendizaje por objetivos
	Aprendizaje por competencias
	Las competencias y su redacción
	Aprendizaje por aula inversa
	Contenidos, selección y organización
	Concepto de los contenidos educativos
	Selección y organización
	Diseño y elaboración
	Conceptos de métodos, estrategias y técnicas didácticas
	Organización y clasificación
	Aplicación de las metodologías en el aula
	Concepto y funciones de medios y recursos didácticos
	Clasificación, selección y uso de medios y recursos didácticos
	Las tecnologías como medios y recursos didácticos
	Programa de una Unidad de Aprendizaje
	Elaboración de una propuesta para la generación del contenido de una Unidad de Aprendizaje
	Mesa de discusión
27 de agosto Módulo Práctico I	Fluorescencia y quimioluminiscencia
	Introducción y aplicaciones
	Presentación de materiales y reactivos
	Explicación del procedimiento
	Desarrollo experimental

	Encapsulamiento y formación de micelas
	Introducción y aplicaciones
	Presentación de materiales y reactivos
	Explicación del procedimiento
	Desarrollo experimental
	Preparación de un polímero
	Introducción y aplicaciones
27 de agosto Módulo Práctico I	Presentación de materiales y reactivos
	Explicación del procedimiento
	Desarrollo experimental
	Síntesis de un principio activo
	Introducción y aplicaciones
	Presentación de materiales y reactivos
	Explicación del procedimiento
	Desarrollo experimental
28 de agosto Módulo Práctico II	Mesa de discusión del día
	Uso de las estrategias aprendidas para la estructuración de una práctica efectiva de laboratorio
	Planteamiento teórico-práctico
	Elaboración de una propuesta para el desarrollo experimental
	Validación de la metodología propuesta
	Análisis de resultados
	Mesa de discusión



ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Profesores: Mtra. Victoria Labastida Galván. Centro de Investigaciones Químicas de la UAEM Dr. Rubén Oswaldo Argüello Velasco. Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería de la UAEM

Modalidad: Presencial.

Fechas: 26-28 agosto de 2024

Objetivo general

Comprender el fundamento y funcionamiento de la espectrometría de masas (EM) como una técnica analítica instrumental, destacando su gran versatilidad a la hora de analizar muestras de distinta naturaleza, mediante la caracterización de los diferentes fragmentos mostrados en un espectro de masas.

Objetivos particulares

1. Destacar que la Espectrometría de Masas es una potente técnica de análisis instrumental, que se basa en la ionización de las moléculas
2. Mostrar las características esenciales de un espectrómetro de masas
3. Identificar tipos de iones característicos en un espectro de masas simple
4. Mecanismos de fragmentación de moléculas polifuncionales

Requisitos y antecedentes requeridos para los participantes

Principios de Química Orgánica y grupos funcionales



Contenido temático

26 de agosto	Sistemas de introducción de muestra
	Métodos de ionización
	Fortalezas y limitaciones de los métodos de ionización
27 de agosto	Analizadores
	Sistemas de detección
	Reglas de fragmentación
	Principales tipos de iones
	Iones isotópicos
28 de agosto	Aplicación de las reglas de fragmentación
	Interpretación de espectros
	Reporte de resultados para publicación



SEMBLANZAS

Líquidos iónicos en el pretratamiento de biomasa lignocelulosa: biocompatibilidad y toxicidad

Dr. Antonio Pérez Pimienta
Universidad Autónoma de Nayarit



Profesor-Investigador en el Programa Académico de Ingeniería Química de la Universidad Autónoma de Nayarit con reconocimiento SNII I.

Cuenta con una destacada trayectoria habiendo publicado 27 artículos en revistas del Journal Citation Reports (JCR). Además, se desempeña como consultor industrial.

A lo largo de su carrera, ha graduado a 18 estudiantes de licenciatura y 6 de maestría.

Su experiencia internacional incluye haber sido científico visitante en el Departamento de Ingeniería Química del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) y desde el 2011 colabora como científico visitante en el Laboratorio Nacional Lawrence Berkeley enfocándose al desarrollo de bioprocesos y bioproductos.



Síntesis orgánica y productos naturales: Una sinergia para el descubrimiento de nuevos compuestos

Dra. Nancy Romero Ceronio
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco



Profesora Investigadora de la División Académica de Ciencias Básicas de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, desde agosto del 2007 y es miembro fundador del Cuerpo académico consolidado: “Química Orgánica” UJAT-225. Realizó sus estudios de licenciatura en Química en la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (2001), obtuvo el grado de doctor en CIENCIAS QUÍMICAS por la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (2006). Ha participado en eventos académicos a nivel nacional e

internacional, tiene publicaciones en revistas internacionales. Actualmente, participa como comité editorial de la revista Journal of Basic Science. La Dra. Romero pertenece al Sistema Estatal de Investigadores y al Sistema Nacional de Investigadores nivel

1, ha codirigido tesis de licenciatura (19), maestría (6) y doctorado (2), además, fue integrante de la comisión evaluadora del 4to Foro el Edén de la Ciencia 2023.



Organismos marinos fuente de inhibidores naturales de colinesterasas

Dra. Martha Sonia Morales Ríos
Cinvestav-IPN



Egresada de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Realizó sus estudios de Doctorado en Química Orgánica en la Facultad de Ciencias de la Universidad de París VI Pierre y Marie Curie, Francia. Desde mayo de 1988 es Investigadora en el Departamento de Química Del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN y desde 2004 es miembro académico de los Programas de Posgrado en el Departamento de Farmacología de la misma institución. Distinciones

recibidas: Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel III; Miembro de la Academia Mexicana de Ciencias; Miembro de la Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas; Premio “Martín de la Cruz”. Fue reconocida con el Premio “Arturo Rosenblueth” en el área de ciencias exactas y naturales en el Cinvestav; Premio en Investigación Médica “Dr. Jorge Rosenkranz”; Premio Nacional de Ciencias Farmacéuticas “Dr. Leopoldo Río de la Loza”. En 2014 recibió en España, el Premio de la Academia Iberoamericana de Farmacia y en 2022 el premio Santiago Maza” de la AFM. Miembro del comité de evaluadores de revistas científicas especializadas en química editadas por Pergamon Pres, Elsevier y por la American Chemical Society. Actualmente cuenta con más de 100 contribuciones científicas en revistas internacionales (JCR). Líneas de investigación: Síntesis total de alcaloides indólicos y desarrollo de nuevas moléculas de interés farmacológico. Ha dirigido 19 tesis de Maestría y 13 tesis de Doctorado. Ha impartido varias decenas de conferencias y participado en más de 140 congresos nacionales e internacionales.

19 REUNIÓN
DE LA ACADEMIA
MEXICANA DE QUÍMICA
ORGÁNICA
DEL 26 AL 30 DE AGOSTO



Universidad
Autónoma
de Nayarit



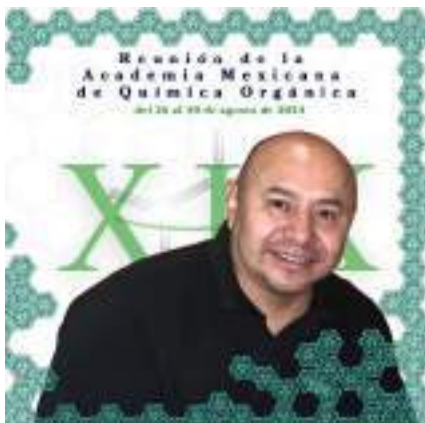
ACADEMIA MEXICANA DE QUÍMICA ORGÁNICA A.C

E-mail: xixamqo@uan.edu.mx
amqomexico@gmail.com



Coordination and Organometallic Chemistry Organic Chemistry on Steroids

Dr. David Morales Morales
Instituto de Química-UNAM



Investigador titular del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y miembro del SNII nivel III.

Su destacada carrera científica se ve reflejada en 230 artículos científicos, incluyendo 18 artículos de revisión y 12 capítulos de libros, que han recibido más de 6,500 citas a nivel internacional.

A lo largo de su trayectoria, ha asesorado un total de 132 tesis; 75 de licenciatura, 45 de maestría y 12 de doctorado, además de supervisar 17 estancias posdoctorales.

Desde enero de 2024, se desempeña como editor en jefe de la revista Applied Organometallic Chemistry de la editorial Wiley-Alemania.



Exploring the Scope of Hydrogen Bond-based Organocatalysts

Dra. Raquel P. Herrera
CSIC-Universidad de Zaragoza



Licenciada y doctora en química por la Universidad de Alicante. En enero de 2008 (tras su paso por Bolonia (Italia) y el Instituto de Investigaciones Químicas de Sevilla), obtuvo una plaza permanente de Investigador ARAID en el Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH), un programa subvencionado por la Fundación Aragonesa I+D que promueve la contratación de investigadores de excelencia para el desarrollo de una línea de investigación. Es la IP el grupo de investigación

HOCA. En 2012 fue galardonada con el Premio Lilly 2012, que se concede en nuestro país al mejor científico joven menor de 40 años en el campo de la Química Orgánica. En 2021 recibió uno de los Premios Tercer Milenio en la categoría Investigación y Futuro, al mejor grupo de investigación en Aragón.

Actualmente es Investigadora científica del CSIC. La línea que desarrolla con gran éxito ha sido reconocida tanto a nivel nacional como internacional. Posee más de 200 contribuciones a congresos nacionales e internacionales. Es autora de 130 trabajos de investigación y de dos patentes científicas, con un índice H = 38 y más de 6300 citas recibidas. Además de los numerosos proyectos de investigación en los que ha participado (49), ella ha sido ya IP de 15 de ellos. Uno de los más reciente, concedidos por la prestigiosa Fundación BBVA: Beca Leonardo a Investigadores y Creadores Culturales 2018 siendo, además, la única mujer entre los ocho concedidos en ciencias básica de toda España.



La participación de los halógenos en los compuestos bioactivos: Diseño, síntesis y caracterización química y farmacéutica

Dr. Gabriel Navarrete Vázquez
Universidad Autónoma del Estado de Morelos



Profesor Investigador Titular "C" definitivo en la Licenciatura y posgrado de la Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, NIVEL III (SNI 3 desde 2016-2025)

Licenciado en QFB (FQ-UNAM). Maestría en Farmacia (Medalla Alfonso Caso al mérito Universitario). Doctor en Ciencias (Química Farmacéutica) en 2004 por la UNAM.

Producción científica: 129 artículos publicados en revistas de prestigio internacional arbitraje, los cuales han sido citados 3492 veces, con un índice $h = 34$ (Scopus). Ha dirigido y titulado a 50 alumnos de licenciatura, 30 de maestría y 8 de doctorado Arbitro de más de 100 revistas de prestigio en el área de química y farmacia.

Recibió el reconocimiento al mérito en investigación en materia de ciencia 2010, por parte del Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Morelos.

Línea de investigación dedicada a la Química Farmacéutica (diseño, síntesis química y biosimulación predictiva) de sustancias tia, aza y oxa-heterocíclicas con interés farmacológico (Antiparasitarios, antidiabéticos, antihipertensivos-vasorrelajantes, citotóxicos y antinociceptivos).

En abril de 2021 recibió de manos del presidente de la República Mexicana, el reconocimiento al mérito en salud 2021, "Premio Martín de la Cruz" de investigación química y biológica, que convoca el Consejo de Salubridad General.



Diseño y síntesis de derivados de bencimidazol como potenciales antidiabéticos

Dra. Karen Rodríguez Villar

Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco



Estudió la licenciatura en química en la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; posteriormente ingresó a la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco donde obtuvo el grado de Maestro en Ciencias farmacéuticas en 2015 y el grado de doctor en Ciencias Biológicas y de la Salud en 2021.

En 2021-2022 fue profesora asociada en la UAM-X impartiendo docencia en la carrera de QFB y la optativa de Diseño de fármacos asistidos por computadora en el programa de Maestría en

ciencias farmacéuticas.

Actualmente realiza una estancia posdoctoral en el laboratorio de síntesis y aislamiento de sustancias bioactivas de la UAM-X desarrollando nuevos compuestos antidiabéticos. Su línea de investigación se centra en el diseño de compuestos bioactivos empleando herramientas quimioinformáticas como el modelado molecular, búsquedas por similitud, análisis de diversidad estructural, entre otras; además de la síntesis de compuestos antimicrobianos, anticancerosos y antidiabéticos empleando síntesis convencional, asistida por microondas y ultrasonido.

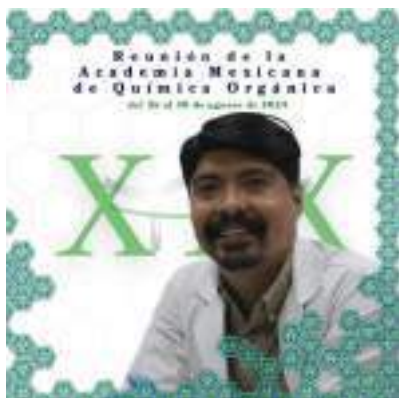
Durante su trayectoria ha publicado 9 artículos y presentado 40 trabajos en congresos, ha graduado 7 alumnos de licenciatura y uno de maestría. También, se ha hecho acreedora a distinciones como la medalla al mérito universitario por sus estudios de posgrado y es miembro del sistema nacional de investigadores con nivel C.



Oxidación estratégica del plaguicida organofosforado temefos: un avance en la caracterización de su toxicidad.

Dr. Francisco Alberto Verdín Betancourt

Unidad Especializada de Ciencias Ambientales (UNESCA) en el Centro Nayarita de Innovación y Transferencia de Tecnología (CENITT)



Licenciatura en Químico Farmacobiólogo, por la Universidad Autónoma de Nayarit. Maestría y Doctorado en ciencias con especialidad en toxicología por el departamento de toxicología en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN (CINVESTAV-IPN). Las principales áreas de investigación son la caracterización de metabolitos de plaguicidas y sus efectos tóxicos. Integrante del SNI nivel 1. Miembro de la Red Temática de Toxicología de Plaguicidas. Colaborador del Cuerpo Académico de Contaminación y Toxicología Ambiental (CONTOX).



Materiales eco-amigables para potabilización

Dra. María de Lourdes Ballinas Casarrubias
Universidad Autónoma de Chihuahua

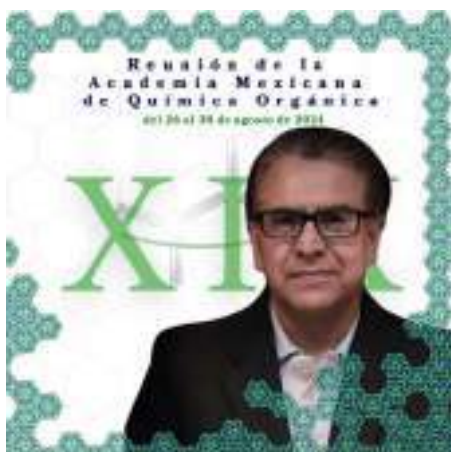


Profesor de tiempo completo de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua. Química con Maestría en Química Analítica y Doctorado en Ciencias Químicas, de la Universidad Nacional Autónoma de México. Con posdoctorado en ingeniería química por la Escuela superior de Ingeniería Química en la URV, España. Nivel 2 del Sistema Nacional de Investigadores desde el 2013. A la fecha ha escrito 120 publicaciones relevantes con un total de 3100 citas y un índice H de 27; 90 publicaciones dentro de revistas indizadas e incluidas en el JCR. Autor de dos patentes. Ha dirigido 45 tesis: 18 tesis de Licenciatura; 22 de Maestría y 6 de doctorado. Adicionalmente, ha asesorado 73 tesis de posgrado. Responsable de 30 proyectos de investigación financiados y concluidos, por organismos como Conacyt, grupo Xylem, Copamex, JMAS de Chihuahua etc. 25 años de impartición de cátedra en química tanto a nivel licenciatura como en posgrado. Catorce conferencias plenarias sobre arsénico, fluoruro y materiales biomásicos para remoción de contaminantes. Secretaria de investigación y posgrado de la FCQ-UACH del 2004-2010. Responsable del laboratorio de Química Analítica III, con experiencia en métodos ópticos y métodos cromatográficos de análisis. Evaluadora de la Entidad Mexicana de Acreditación, desde el 2022.



Modificaciones estructurales del BODIPY de Biellmann

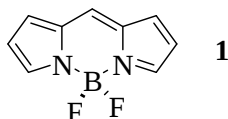
Dr. Eduardo Peña Cabrera
Universidad de Guanajuato



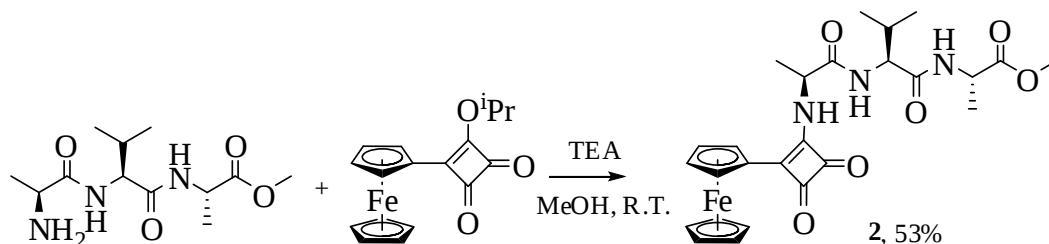
Originario de Irapuato, Gto, cursó la carrera de Químico en la Universidad de Guanajuato (1984). De 1986 a 1988 obtuvo la Maestría en Química Organometálica en la Universidad de Texas el Paso bajo la dirección del Profesor Keith H. Pannell. En 1993 obtiene el grado de Doctor por la Universidad de Notre Dame (Indiana) con el Prof. Paul Helquist y finalmente realiza una estancia postdoctoral de 1993 a 1995 en la Universidad de Emory (Atlanta) bajo la dirección del Prof. Lanny S. Liebeskind. Se incorpora a la Universidad de Guanajuato en 1995. Actualmente es miembro del SNI nivel III. Co-fundador de la empresa Cuántico de México.

LINEAS DE INVESTIGACION

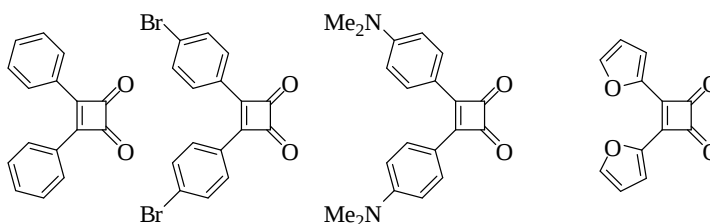
1. **Síntesis y diseño de nuevas sondas fluorescentes.** Hemos desarrollado varios métodos que nos permiten preparar derivados de **1** que fluorescen desde el azul hasta el cercano IR con excelentes rendimientos cuánticos.



2. **Química bioorganometálica.** Recientemente llevamos a cabo la preparación de péptidos organometálicos derivados del ferroceno (**2**).



3. **Activación del enlace C-S por el Pd y sus aplicaciones en síntesis orgánica.** Mediante esta metodología se han preparado derivados de la ciclobutendiona.



CARTELES

CLAVE	AUTORES	TÍTULO
Te-101	Maximiliano Sotelo Uriostegui , Adriana Benavides Macias, Hugo Alejandro Jiménez Vázquez	Síntesis del carbazol natural clausina I
Te-102	Alfredo Rosas Sánchez, Irma Idalia Rangel Salas, Fernando Orpinel Luevano	Síntesis de derivados bencimidazolin- 2-ilidenaminofosfinas
Te-103	María Eugenia Mendoza Jasso , Martín González Andrade, Jaime Pérez Villanueva, José G. Alvarado- Rodríguez, Francisco Cortés Benítez	Síntesis y evaluación inhibitoria de PTP1B de nuevos derivados del ácido litocólico con grupos bencilamino en C3
Te-104	Leslie Torres Hernández , Yael S. Ángeles Quijano, Reyna Zeferino Díaz, J. Martín Torres Valencia	Aislamiento y caracterización del ácido rosmarínico de <i>Prunella vulgaris</i> L. nativa del estado de Hidalgo
Te-105	Hannya V. Mendoza Mota , Ledy C. De la Cruz-Martínez, Martín González Andrade, Juan Francisco Palacios Espinosa, Jaime Pérez Villanueva y Juan Francisco Cortés Benítez	Síntesis de derivados pirazólicos del ácidoglicirretínico como inhibidores de la PTP1B para el tratamiento de la diabetes tipo 2
Te-106	Alexis Sebastián Zamora Vázquez , Diana E. Ramírez Ornelas, Enrique Alvarado Martínez, Eduardo Peña Cabrera, Miguel A. Vázquez	Síntesis de híbridos BODIPY-4H- Pirano
Te-110	Reyna Del Carmen Navarrete Mondragón , Martín González Andrade, Jessica Elena Mendieta Wejebe, Juan Francisco Cortés Benítez, Jaime Pérez Villanueva	Búsqueda de Fármacos contra Diabetes tipo 2 empleando herramientas computacionales

Te-111	Mitzi Rodríguez , Alicia Boto, Dacil Hernández, Jaime Escalante	Síntesis de quimiotecas de péptidos de defensa del huésped con unidades no naturales para el desarrollo de nuevos antimicrobianos
Te-113	Wendy Alicia Henríquez Hernández , Susana Rojas Lima, Heraclio López Ruiz, Salvador Pérez Estrada	Propiedades fotofísicas y electroquímicas de rotores moleculares con estatores de naftaleno
Te-114	Jesús Antonio Cruz-Navarro , David Morales-Morales	Síntesis y evaluación citotóxica de complejos POCOP de Ni(II) y su funcionalización con azaeteros corona
Te-115	Constanza Durán Becerra , Cuauhtémoc Pérez González, Rubén Antonio Romo Mancillas, Carlos Alberto Méndez Cuesta	Diseño y síntesis de compuestos híbridos con indometacina con actividad anticancerígena
Te-116	Jaina-Mariel Peña-García, María-Luisa García-Betancourt , Hugo-Albeiro Saldarriaga-Noreña, Arturo Galván-Hernandez, Carolina Godoy Alcántar, Gladis-Judith Labrada-Delgado, Héctor-Gabriel Silva-Pereyra	Síntesis y caracterización del óxido de grafeno y su reducción/funcionalización en reflujo con glicina
Te-118	Fabiola Hernández García , Giaan Arturo Álvarez Romero, Jesús Antonio Cruz Navarro, Israel Samuel Ibarra Ortega, Jesús García Serrano	Sensor electroquímico de un MIP de ácido polimetacrílico para determinar AFB1
Te-119	Mario Castañón-García , Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	Síntesis de la Dihidrotronocarpina y el esqueleto de Tronocarpina mediante una reacción en cascada Michael/Michael/Lactamización
Te-120	José Luis Patiño-Carbajal , Mario Ordóñez, Rubén Oswaldo Argüello-Velasco	Síntesis del cis-(4-hidroxipiperidin-2-il) fosfonato de dietilo y su resolución con (S)-naproxeno

Te-121	Brenda Marylú López-Lara , Mario Ordóñez, Rubén Oswaldo Argüello-Velasco	Síntesis del (3R, 4S, 5S)-5-amino-3,4-O-isopropilidenshikimato de etilo: intermediario clave para la obtención de compuestos de interés biológico
Te-122	José Alvano Pérez Bautista , Esmeralda Marín Cruz, Ricardo Tovar Miranda, Alejandro Cordero Vargas, Daniel Mendoza Espinoza, Omar Cortezano Arellano	El uso del “ <i>Chiron approach</i> ” en la síntesis
Te-123	Betzabel García-Muñoz, Diana E. Ramírez-Ornelas , María J. Fonseca-Rodríguez, Miguel A. Vázquez, Eduardo Peña-Cabrera	Síntesis del (3R, 4S, 5S)-5-amino-3,4-O-isopropilidenshikimato de etilo: intermediario clave para la obtención de compuestos de interés biológico
Te-124	Alexis Hernández-Guadarrama , Laura Susana Acosta-Torres, Ma. Concepción Arenas-Arocena, Iris J. Montoya-Balbas, Angelica B. Aguilar-Guadarrama	Análisis fitoquímico por GC-MS de los Extractos Hexanoico y AcOEt de las hojas de <i>Pelargonium x hortorum</i>
Te-126	Alexis de Jesús Sánchez Esparza , Fernanda Denebh Mendoza Sánchez, David Atahualpa Contreras Cruz, Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo.	Síntesis total del producto natural 1,3-dibehenil-2-ferulil glicérido (<i>aquilaria malaccensis</i>) y sus derivados
P-108	Anthony Cordero Díaz , Emanuel Hernández Núñez, Dino Hernán Gnecco Medina, María Laura Orea Flores, Hugo Pilotzi Xahuentitla	Reacción multicomponente de Biginelli para la síntesis de compuestos con potencial actividad biológica
P-110	Jovita Lucero Ruiz García , Karen Rodríguez Villar, Juan Francisco Palacios Espinosa, Juan Francisco Cortés Benítez y Jaime Pérez Villanueva	Diseño y síntesis de imidazoles como potenciales inhibidores de ureasa de <i>Helicobacter pylori</i>

P-111	Verónica Cruz Hernández , Salvador Pérez Estrada, Susana Rojas Lima, Heraclio López Ruiz	Síntesis y fotofísica del rotor molecular 1,4-bis[4-(naftalen-1-iletinil)fenil]etino.
P-112	Pablo Delgado , Mitzi Rodríguez, Fernando Lobo, Alicia Boto, Dácil Hernández, Raquel Marín, Fernando Lahoz, Mario Díaz	Nanosondas fluorescentes de Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógenos (SERMs)
P-113	Marlen Miuler Mulero-Navarrete , Josué Martínez- Miranda, Diego Vinicio Figueroa-Castillo, Giovanni Daniel Pecina-Jiménez, Francisco Hernández-Luis, Jesús Rivera-Islas, Angélica Flores-Flores.	Evaluación <i>In silico</i> y <i>ex vivo</i> de flavonoides y cumarinas.
P-114	Luis Fernando Estrada-Ruiz , Carlos Martínez-Conde, Emanuel Hernandez-Nuñez, Gabriel Navarrete-Vázquez.	Síntesis de o-hidroxí y o-aminobenzamidas derivadas del ácido cinámico como potenciales inhibidores de histonas desacetilasas
P-116	Miguel Angel Mitre Cervantes , Antonio Romo-Mancillas, Giovanny Aguilera-Durán, J. M. Alvarez-Baltazar, Alex Rivera-Vargas	Diseño y síntesis de ésteres derivados del ácido ursólico con actividad vasodilatadora
P-117	Paola Michelle Reyes García , Aldahir Ramos Orea, Rubén O. Torres Ochoa	Síntesis de indoles a partir de α -fenilacetamidas de Weinreb
P-119	Cristian Saldaña-Arredondo, Kranthi G. Kishoreb, Indhira A. González-Gámez, David Calderón-Rangela, Rocío Gámez-Montaño	Síntesis one-pot de imidazo[1,2-a]piridina-cromonas mediante un proceso GBB-3CR
P-120	Diego Rojas Casillas , Dr. David Atahualpa Contreras Cruz y Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo	Aproximación sintética hacia alcaloides indólicos aislados de <i>Tabernaemontana</i> sp.

P-127	Antonino Arenaza Corona , Daniel Arenas Ortiz, Arturo Christopher Oropeza Trejo, Teresa Ramírez Apan, Viviana Reyes-Márquez, David Morales Morales	Síntesis, caracterización y evaluación de la actividad citotóxica de derivados de curcumina funcionalizada con morfolina
I-202	Aurora Ibañez Lopez , Adriana Benavides Macias, Hugo Alejandro Jiménez Vázquez	Síntesis total de los alcaloides derivados de carbazol clausina Z y 3-formil-6-metoxicarbazol
I-203	Lizeth Yazmin Percastre-Cruz , Juan Francisco Cortés-Benítez, Juan Francisco Palacios	Acoplamiento molecular y síntesis de difenilindazoles diseñados a partir de combretastatina A-4 como potenciales inhibidores de tubulina
I-204	Mitzi López Sánchez , Martin González Andrade, José Carlos Páez Franco, Juan Francisco Palacios Espinosa, Jaime Pérez Villanueva y Juan Francisco Cortés Benítez	Síntesis y evaluación <i>in vitro</i> de derivados indólicos del ácido glicirretínico como inhibidores de la PTP1B para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2
I-205	Osmin Durán Villeda, Reyna Zeferino Díaz , J. Martín Torres Valencia	Propiedades antidiabéticas y composición química de las raíces de <i>Zaluzania augusta</i>
I-206	Ledy C. De la Cruz-Martínez , Martín González Andrade, José G. Alvarado-Rodríguez, Julio Cesar Almanza Pérez, Juan Francisco Palacios Espinosa, Jaime Pérez Villanueva, Francisco Cortés-Benítez	Epimerización de derivados heterocíclicos del ácido glicirretínico y su impacto como inhibidores selectivos de la Proteína Tirosina Fosfatasa 1B
I-208	Leonardo R. Álvarez-García , Gabriela Rodríguez-García, Yliana López, Mario A. Gómez-Hurtado, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Rosa E. del Río, Armando Talavera-Alemán	Estudio de la aromatización del 6 β -acetoxivouacapano con ddq

I-210	Raúl Ricardo Quiñonez López , Eulogio Orozco Guareño, Victoria Labastida Galván, Mario Ordoñez	Entalpías de combustión, sublimación y formación estándar de tres ariliminas derivadas de la 3,4- dimetoxianilina
I-211	Karla Ivonne Alderete Navarro , Penélope Merino Montiel, Mónica Martínez Montiel, Sara Montiel Smith, José Luis Vega Baez	Síntesis de nuevos derivados indólicos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer
I-212	Dácil Hernández , Marina Porras, Alicia Boto	Síntesis de derivados de 4-hidroxi-L- prolina para su evaluación biológica contra patógenos de plantas
I-213	Wendy Yasmin Arratia-Damian , Myrna Déciga-Campos, Vinicio Granados-Soto, Diana Morales- Galindo, Bernard Wünsch Emanuel Hernández-Núñez, Blanca Colín- Lozano, Gabriel Navarrete-Vázquez	N-acilpiperidinas: Diseño, síntesis y bioevaluación como ligandos nanomolares del receptor sigma-1
I-214	María Fernanda Garita-Velazco , Blanca Colín-Lozano, Emanuel Hernández-Núñez, Gabriel Navarrete-Vázquez	Síntesis de tiazolidindionas y barbituratos derivados del siringaldehído como ligandos virtuales de PPAR γ
I-215	Carlos Martínez-Conde , Blanca Colín-Lozano, Abraham Gutiérrez- Hernández, Emanuel Hernández- Núñez, Lilián Yépez-Mulia, Rodrigo Aguayo-Ortiz, Jaime Escalante- García, Julio C. Rivera-Leyva, Jessica Sánchez-Carranza, Elizabeth Barbosa-Cabrera, Gabriel Navarrete- Vázquez	Optimización de la actividad giardicida y la solubilidad acuosa de un regiosomero del albendazol: "RETROABZ"

I-217	Laura L. Romero-Hernández , Sara Montiel-Smith, Penélope Merino-Montiel, Paul V. Murphy	Síntesis de inhibidores de lectinas a partir de productos naturales
I-219	Martín Martínez Salazar , Norma Tiempos Flores, Luis Arturo Obregón Zúñiga, Susana T. López-Cortina, Eugenio Hernández Fernández	Síntesis y aplicación de MOF derivados de imidazol para la remoción de colorantes en solución acuosa
I-220	Carlos H. Escalante , Luis D. Miranda	Cascada 6-exo vía radical cianometilo dirigida a la síntesis total de la (±)-Meriscarpina y (±)-Leuconodina B
I-221	Jesús Alfredo Lara Cerón , Roberto Flores Moreno	Estudio teórico de descriptores de reactividad química de puntos cuánticos de carbono
I-222	Diego Beraca Martínez Guzmán , David Atahualpa Contreras Cruz, Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo	Un viaje por el tiempo: Avances en la síntesis y purificación del éster fenético del ácido caféico
I-223	Jesús Jara-Cortés , Jesús Hernández-Trujillo	Contribuciones energéticas intra e interatómicas en la relajación fotofísica de moléculas aromáticas pequeñas
I-224	Jorge Luis Figueroa-Cordova , Gabriela María Ávila-Villarreal, Aurora Elizabeth Rojas-García, Yael Yvette Bernal-Hernández, Briscia Socorro Barrón-Vivanco, Irma Marta Medina-Díaz, Carlos Alberto Romero-Bañuelos, María Bernarda Coronel, Cyndia Azucena González-Arias	Desarrollo de un método de CL-MS para la cuantificación de ocratoxina alfa (OTa) en orina humana

I-225	Yeshenia Figueroa-DePaz , Karen Rodríguez Villar, Francisco Cortes Benítez, Jaime Pérez Villanueva, Juan Francisco Palacios Espinosa	Cribado virtual, síntesis y evaluación biológica de una quimioteca de chalconas y derivados como potenciales agentes anticancerosos
I-226	Karla Denisse Torres Muñoz , Marcos Hernández Rodríguez	Adiciones de Michael por organocatálisis bifuncional
C-103	María Fernanda Reyes García , Jesús Guadalupe Ortega Montés, Dino Hernán Gnecco Medina, Joel Luis Terán Vázquez, María Laura Orea Flores, Hugo Pilotzi Xahuentitla	Síntesis de acrilamidas quirales derivadas del (R)-(-)-2-fenilglicinol y su funcionalización con propiolato de metilo
C-112	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, biocatalizada por lipasas
C-213	Irving R. Vázquez-Cacho , Gabriela Rodríguez-García, Armando Talavera-Alemán, Yliana López, Brenda Y. Bedolla-García, Rosa E. del Río, Mario A. Gómez-Hurtado	Semisíntesis de una base de Schiff a partir del ácido oleanólico
C-214	Ihtiel Benítez Cortés , Maria Yolanda Rios Gómez, Leticia González Maya	Actividad citotóxica de extractos y compuestos de Machaerium isadelphum sobre líneas celulares derivadas de tumores
C-216	Lorena Vanessa Bolaños Sáenz , David Cruz Cruz, Clarisa Villegas Gómez	Estrategias organocatalíticas en cascada para la diversificación de cromonas
C-217	Alberto Medina Ortiz , Clarisa Villegas Gómez, David Cruz Cruz	Reacciones Organocatalíticas en Cascada para la Síntesis y Diversificación de Estructuras Privilegiadas

C-218	Carlos Javier Saavedra , Francisco Javier García Machado, David Jiménez Arias, Alicia Boto	Síntesis de 2,5-dicetopiperazinas y estudio de su actividad protectora en plantas frente al estrés salino
C-219	Grecia Torres Alvarez , Karen Rodríguez Villar, Jaime Pérez Villanueva, Francisco Cortés Benítez, Beatriz González Hidalgo, María Teresa Núñez Cardona, Martín González Andrade, Juan Francisco Palacios Espinosa	Estudio químico de Pachira aquatica biodirigido por la actividad inhibitoria sobre la enzima PTP1B
C-224	Alejandro Martínez Ángeles , Salvador Pérez Estrada, Susana Rojas Lima, Heraclio López Ruiz	Síntesis y cocrystalización de rotores moleculares con grupos areno y perfluoroareno como estatores
C-225	Karla A. González-Pérez , Cristian Saldaña-Arredondo, Diana García-García, Rocío Gámez-Montaño	Síntesis de epoxi-isoindolinonas vía la reacción Diels-Alder intramolecular empleando tetrazoles-1,5-disustituidos como plataforma sintética
C-226	Diego Alemán Ponce de León , Luis D. Miranda Gutiérrez	Construcción de sistemas tetracíclicos tipo matrína mediante reacciones radicalarias sobre indol
C-227	Alfonso Reyes Luna , Clarisa Villegas Gómez, David Cruz Cruz	Síntesis de compuestos policíclicos altamente funcionalizados mediante multicatálisis asimétrica
C-229	Sidney Yenyse Bransford-Rodríguez , Cyndia Azucena González-Arias, Briscia Socorro Barrón-Vivanco, Yael Yvette Bernal-Hernández, Irma Martha Medina-Díaz, Aurora Elizabeth Rojas-García, Carlos Alberto Romero-Bañuelos,	Estandarización del método cromatográfico para la determinación de glifosato y su metabolito AMPA

	Laura Ortega-Cervantes, Adolfo Sierra-Santoyo, Marisela Uribe- Ramírez, Francisco Alberto Verdín- Betancourt	
C-233	Diana García-García , Karla A. González-Pérez, Kranthi G. Kishore, Rocío Gámez-Montaña	Síntesis one-pot de imidazo [2,1-b] tiazoles mediante GBB-3CR asistida por microondas

Síntesis del carbazol natural clausina I

Maximiliano Sotelo Uriostegui, Adriana Benavides Macias, Hugo Alejandro Jiménez Vázquez

Departamento de Química Orgánica. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México. Email: max.sotelo1078@gmail.com

Palabras clave: dienos *N*-aril-4,5-dimetilen-1,3-oxazolidin-2-onas, clausina I, silanos, acoplamiento de diarilamina promovido por Pd(II).

1. INTRODUCCIÓN

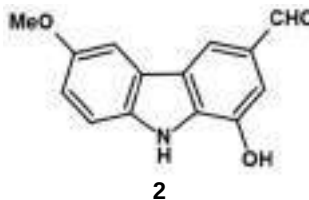
El descubrimiento del 9*H*-carbazol **1** (Figura 1) en la fracción de antraceno del alquitrán de hulla dio origen al desarrollo de la química del carbazol.¹ El posterior descubrimiento de carbazoles en la naturaleza² y el hecho de que muchos de ellos presentan actividad biológica, despertó el interés científico.

Figura 1. Estructura del 9*H*-carbazol.



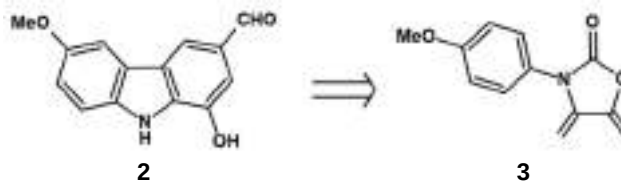
En 1996, se aisló el carbazol natural clausina I **2** (Figura 2) de la corteza del tallo de *Clausena excavata*.³ Se ha demostrado que este carbazol inhibe la agregación plaquetaria del conejo inducida por ácido araquidónico,⁴ por lo que se ha intentado aislarlo de la planta. Sin embargo, por cada 2.6 kg de corteza del tallo seca se obtienen 65.9 mg de clausina I; en consecuencia, es conveniente desarrollar una vía sintética para aumentar el rendimiento en la obtención de esta molécula.

Figura 2. Estructura del carbazol clausina I.



En el presente trabajo se describe la aplicación de los dienos *exo*-heterocíclicos derivados de 2-oxazolidinonas, en la síntesis total del carbazol clausina I, extendiendo así el esquema general de síntesis de carbazoles propuesto por Tamariz y col (Esquema 1).⁴

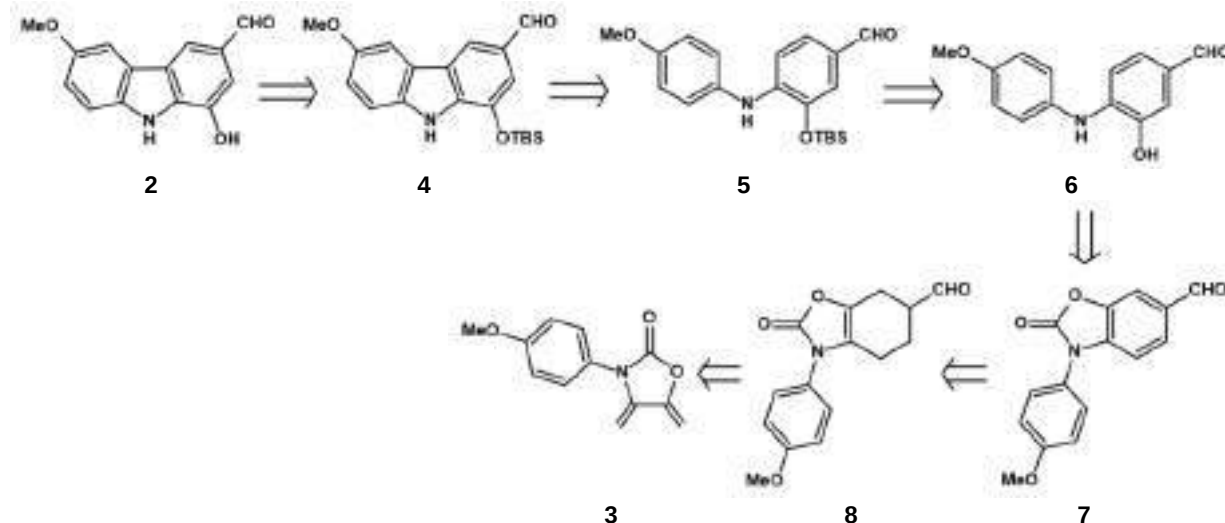
Esquema 1. Obtención del carbazol clausina I (**2**) a partir del dieno *exo*-heterocíclico **3**.



2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

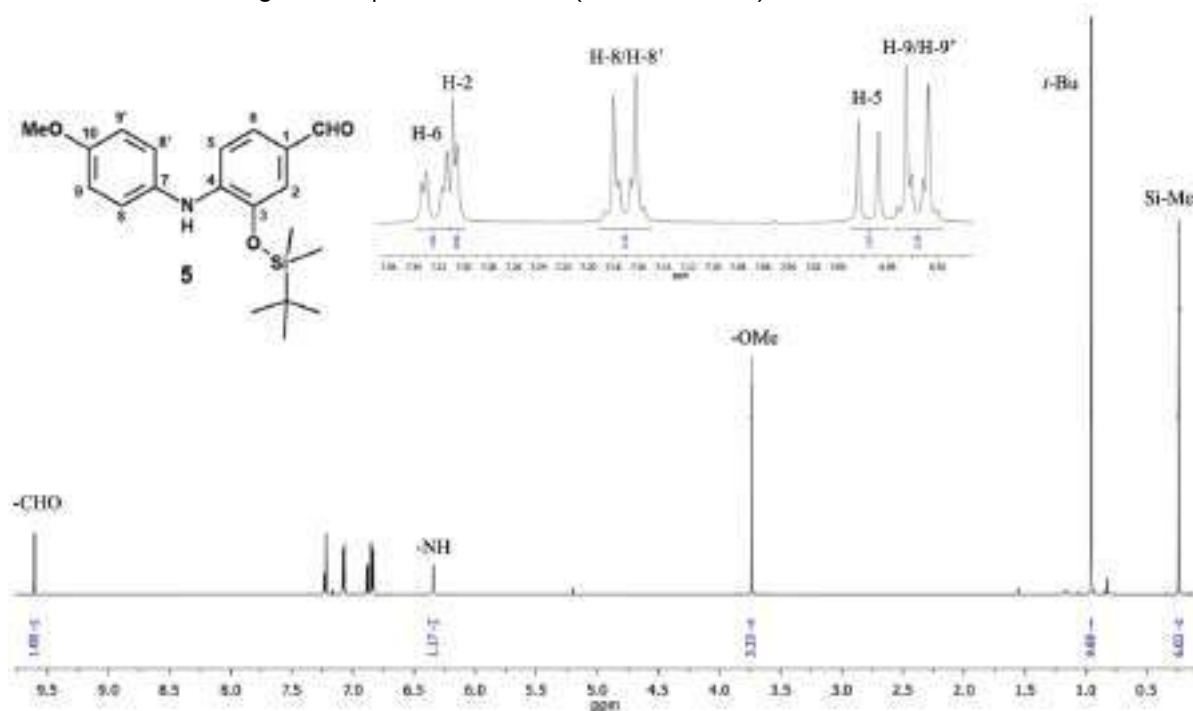
A continuación, se presenta el análisis retrosintético planteado:

Esquema 2. Análisis retrosintético del carbazol natural clausina I.



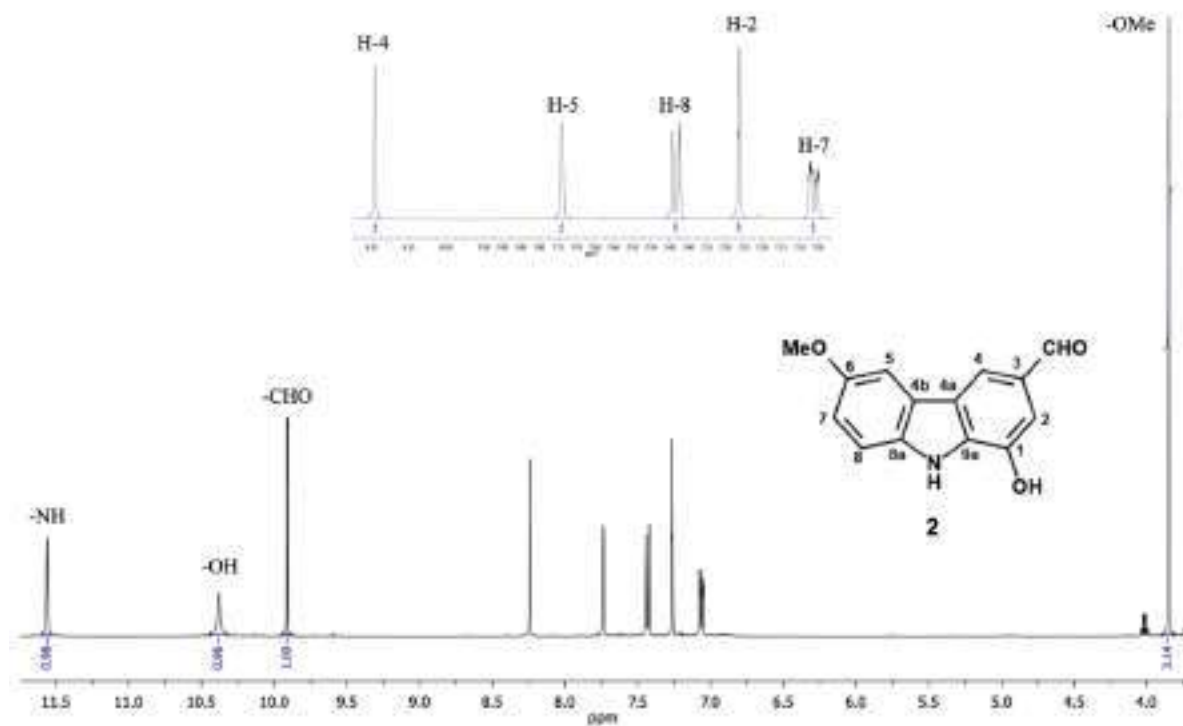
En lo que respecta a la síntesis, el dieno *exo*-heterocíclico **3** se sometió a una cicloadición de Diels-Alder con acroleína, para obtener el cicloaducto **8**, el cual se aromatizó con DDQ para así obtener **7**. Este intermediario se sometió a una hidrólisis alcalina para obtener la diarilamina **6**, la cual fue sometida a un proceso de sililación para proteger el grupo hidroxilo, obteniéndose así la diarilamina **5** (Figura 3), como un importante intermediario.

Figura 3. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) de la diarilamina **5**.



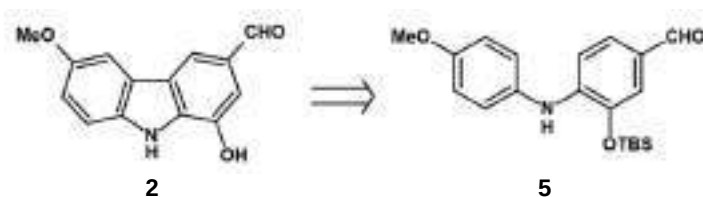
Posteriormente, **5** se sometió a una ciclización oxidativa catalizada por Pd(II) para obtener el carbazol sililado **4**, el cual fue desprotegido empleando TBAF, obteniéndose así a la clausina I **2** (Figura 4), con rendimiento global de 25.1%.

Figura 4. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, acetona-*d*₆) de clausina I (**2**).



3. CONCLUSIONES

- El dieno *exo*-heterocíclico **3** mostró ser un síntón importante para la síntesis total del carbazol natural clausina I (**2**), a través de una secuencia sintética de 6 etapas, con un rendimiento global de 25.1%.
- Se llevó a cabo la síntesis de la diarilamina **5** como importante intermediario en la síntesis total de la clausina I, obteniéndose un rendimiento global de 46.1%.



- Se confirmó que la protección del -OH fenólico con silanos es una alternativa útil en la síntesis de carbazoles hidroxilados en C-1.
- Los resultados obtenidos confirman que la síntesis de Tamariz y colaboradores puede seguirse empleando en la síntesis de una gran diversidad de carbazoles naturales.

4. REFERENCIAS

1. Graebe, C.; Glaser, C. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1872**, 5, 12–15.
2. Chakraborty, D. P.; Barman, B. K.; Bose, P. K. *Tetrahedron* **1965**, 21, 681–685
3. Tian-Shung, W.; Shiow-Chyn, H.; Pei-Lin, W.; Che-Ming, T. *Phytochemistry* **1996**, 43, 133–140.
4. Roy, J.; Jana, A. K.; Mal, D. *Tetrahedron* **2012**, 68, 6099–6121.
5. Mandal, A. B.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Synlett* **1998**, 1, 87–89.

Síntesis de derivados bencimidazolin-2-ilidenaminofosfinas

Alfredo Rosas Sánchez, Irma Idalia Rangel Salas, **Fernando Orpinel Luevano**

Departamento de Química – Centro de Ciencias Exactas e Ingenierías (CUCEI) – Universidad de Guadalajara – Blvd. Marcelino García Barragán #1421 esq. Calzada Olímpica C.P. 44430, Guadalajara, Jalisco, México – alfredo.rosas@academicos.udg.mx

Palabras clave: ligantes electrodonadores, iminas, aminofosfinas

1. INTRODUCCIÓN

Las fosfinas son compuestos que conforman una amplia biblioteca de ligantes privilegiados en la química organometálica. El interés en esta clase de moléculas es a causa de sus habilidades σ -donadoras y π -aceptoras; características que pueden ser modificadas o “moduladas” dependiendo de los sustituyentes que el fósforo presente. Al igual que otros derivados de fosfina, las aminofosfinas también presentan esta cualidad y, prácticamente, estas últimas tienen la capacidad de coordinarse por medio de los átomos de nitrógeno y fósforo. Asimismo, la variación en los sustituyentes del átomo de nitrógeno también permite maniobrar con las propiedades de estos ligantes.¹⁻⁴

Dielmann *et al.* en 2015 estudiaron el efecto que tendría sustituir fosfinas con el grupo imidazolin-2-ilidenamino, el cual se ha demostrado que es capaz de estabilizar especies deficientes de electrones cuando está unido a fósforo. Además, los ligantes aniónicos imidazol-2-iminato, son ligantes fuertemente π -donadores frente a centros metálicos. Incorporando estos dos antecedentes, este fragmento imidazolin-2-ilidenamino resultó ser un excelente sustituyente que incrementa la densidad electrónica sobre el átomo de fósforo en derivados de aminofosfina ricos electrónicamente (Figura 1), haciéndolos ligantes fuertemente electrodonadores, incluso más que distintas alquifosfinas y en algunos casos superiores a carbenos *N*-heterocíclicos clásicos (CNH), lo cual fue demostrado mediante análisis del parámetro de Tolman y de resonancia magnética nuclear de carbono (^{13}C -RMN) mediante el estudio del desplazamiento químico de un complejo carbénico de paladio.^{1,5-8}

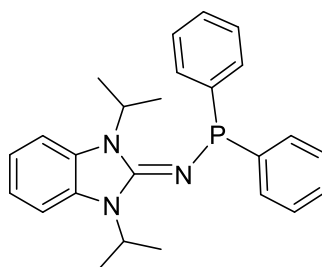
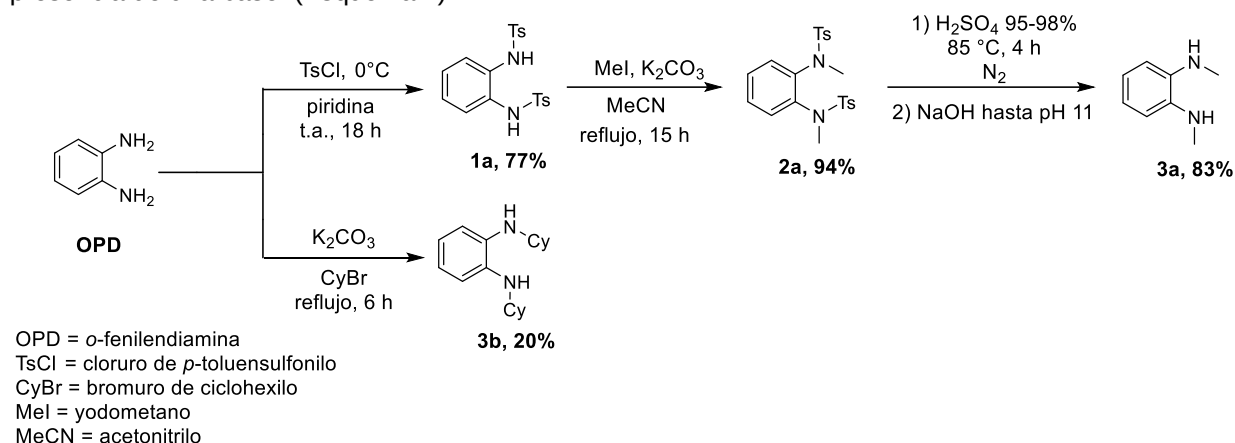


Figura 1. Ejemplo de una de las aminofosfinas sintetizadas por Dielmann *et al.* en 2015.

Tomando en cuenta lo anterior, en este trabajo se presenta una metodología de síntesis para la obtención de derivados de bencimidazolin-2-ilidenaminofosfina con sustituyentes alquilo en el átomo de nitrógeno, que permitan evaluar los efectos estéricos y electrónicos inherentes a la estructura al emplearlos como ligantes frente a metales de transición. La metodología implica una doble alquilación de *o*-fenilendiamina seguida de la ciclación de esta con bromuro de cianógeno para obtener el fragmento imidazolin-2-ilidenamino. La desprotonación de la imina obtenida seguida de una reacción de sustitución nucleofílica sobre una clorofosfina permite obtener los derivados bencimidazolin-2-ilidenaminofosfina.

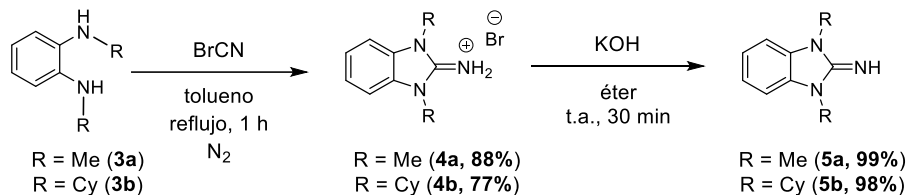
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de los derivados de bencimidazolin-2-ilidenaminofosfina se llevó a cabo inicialmente mediante la dialquilación de la *o*-fenilendiamina con los correspondientes halogenuros de alquilo en presencia de una base (Esquema 1).



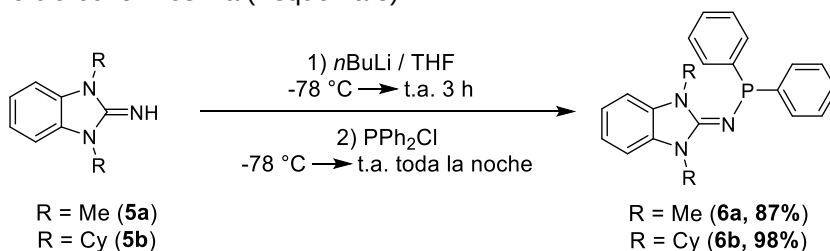
Esquema 1. Ruta de síntesis para la alquilación de la OPD.

Para el caso del derivado con metilo como sustituyentes (**3a**), fue necesario realizar una protección previa de los grupos amino para evitar la formación de subproductos de polialquilación no deseados. Después de que los productos **3a** y **3b** fueron aislados y caracterizados, se prosiguió con el siguiente paso de la síntesis que consistió en una ciclación con bromuro de cianógeno (BrCN) para obtener una sal de iminio, que posteriormente se desprotonó para obtener los compuestos 2-iminobencimidazoles (Esquema 2).



Esquema 2. Obtención de los 2-iminobencimidazoles **5a** y **5b**.

Una vez que se aislaron y caracterizaron los productos **5a** y **5b**, se realizó la síntesis de las bencimidazolin-2-ilidenaminofosfinas correspondientes mediante una reacción de sustitución nucleofílica sobre clorodifenilfosfina (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de los derivados bencimidazolin-2-ilidenaminofosfinas.

Las aminofosfinas sintetizadas se caracterizaron por resonancia magnética nuclear de protón, carbono y fósforo (^1H , ^{13}C , ^{31}P , respectivamente). Como ejemplo se muestran los espectros de RMN de ^1H y de ^{31}P del producto **6a** (Figura 2).

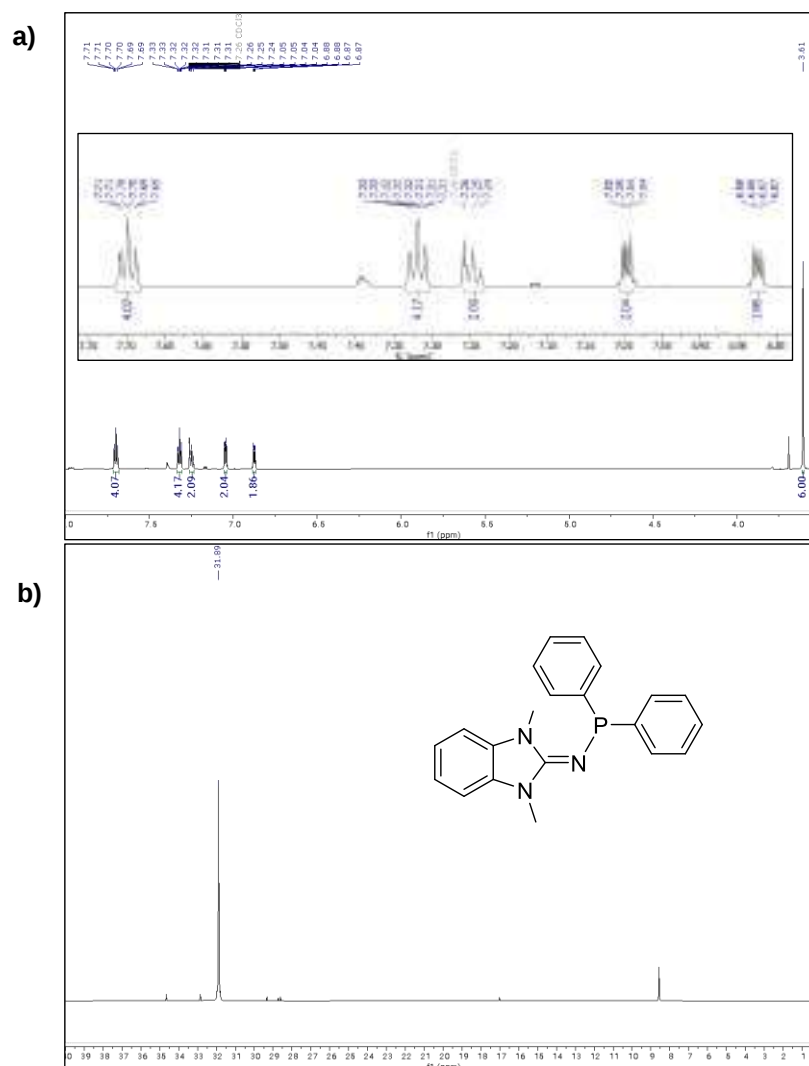


Figura 2. a) Espectro de RMN de ^1H y **b)** espectro de RMN de ^{31}P del compuesto **6a**.

3. CONCLUSIONES

La síntesis de derivados bencimidazolin-2-ilidenaminofosfina con variación de los sustituyentes en los átomos de nitrógeno se llevó a cabo exitosamente partiendo de la alquilación de la *o*-fenilendiamina con los grupos metilo y ciclohexilo.

Actualmente, los compuestos sintetizados se están evaluando como ligantes y potencial donador electrónico.

4. REFERENCIAS

1. Levason, W.; Burt, J.; Reid, G. *Coordination Chemistry Reviews*. Elsevier B.V. **2014**, 65-115, 260 (1).
2. Omondi, B.; Munzeiwa, W. A.; Nyamori, V. O. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. **2020**, 362-383, 16.
3. Fei, Z.; Dyson, P. *Coord Chem Rev*. **2005**, 249 (19-20), 2056-2074.
4. Gopalakrishnan, J. *Applied Organometallic Chemistry*. **2009**, 291-318, 23 (8).
5. Bertrand, G.; Dielmann, F.; Back, O.; Henry-Ellinger, M.; Jerabek, P.; Frenking, G. *Science (1979)* **2012**, 337 (6101), 1526-1528.
6. Bertrand, G.; Dielmann, F.; Moore, C. E.; Rheingold, A. L. *J Am Chem Soc* **2013**, 135 (38), 14071-14073.
7. Tamm, M.; Wu, X. *Coord Chem Rev* **2014**, 260 (1), 116-138.
8. Huynh, H. V.; Han, Y.; Jothibasu, R.; Yang, J. A. *Organometallics* **2009**, 28 (18), 5395-54

Síntesis y evaluación inhibitoria de PTP1B de nuevos derivados del ácido litocólico con grupos bencilamino en C3

María Eugenia Mendoza Jasso^{a,b}, Martín González Andrade^b, Jaime Pérez Villanueva^a, José G. Alvarado-Rodríguez^c, Francisco Cortés Benítez^a

^a Laboratorio de Síntesis y Aislamiento de Sustancias Bioactivas, Departamento de Sistemas Biológicos, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM-Xochimilco, CDMX 04960, Coyoacán, México mmendozaj@correo.xoc.uam.mx, fcortesb@correo.xoc.uam.mx

^b Laboratorio de Biosensores y Modelaje Molecular, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM, CDMX 04510, Coyoacán, México

^c Área académica de Química, UAEH, Hidalgo 42184, México

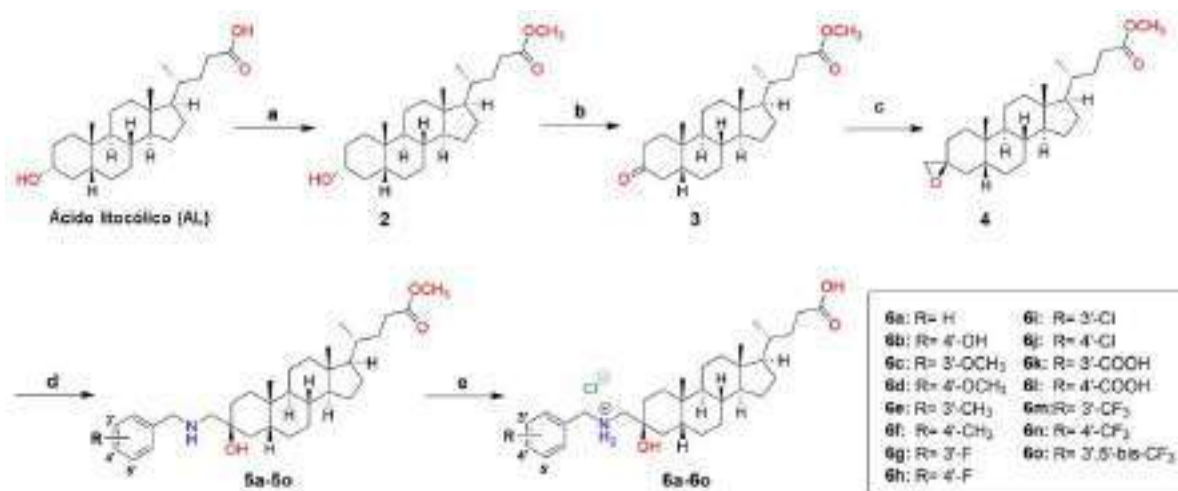
Palabras clave: diabetes, obesidad, ácido litocólico, PTP1B, TCPTP, selectividad

1. INTRODUCCIÓN

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

La resistencia farmacológica al receptor de insulina (RI) es un factor que comparten ambos padecimientos. La señalización en el RI está mediada por la fosforilación de residuos de tirosina (Tyr) lo que ha generado un gran interés en la regulación del equilibrio entre la fosforilación y desfosforilación de Tyr. La Proteína Tirosina Fosfatasa 1B (PTP1B) es una enzima que está estrechamente relacionada con la resistencia a insulina, así como en la regulación de la acción de la leptina (hormona que regula la saciedad y el gasto energético) por lo que resulta un potencial blanco terapéutico para el tratamiento de DM2 y la obesidad. ^{3, 4} No obstante, este grupo de proteínas comparten un 74% de homología en el sitio catalítico, ⁵ lo cual puede conllevar a efectos adversos. Tal es el caso de la PTP expresada en células T (TCPTP). La inhibición de esta enzima da lugar a defectos en la hematopoyesis, así como ser causa de anomalías en la función de las células B y T del sistema inmune. ⁶

Para aumentar la potencia y selectividad del AL como inhibidor de PTP1B, en este trabajo se presentan los resultados de la síntesis y evaluación biológica de nuevos derivados de AL con grupos bencilaminometilo en C3 como potenciales inhibidores de PTP1B. Este trabajo se basa en la problemática de que a pesar de que a la fecha existen fármacos para el tratamiento de la DM2 o la obesidad, éstos tienen diferentes efectos adversos que disminuyen la calidad de vida del paciente, por lo que urge la necesidad de diseñar moléculas que ofrezcan un tratamiento farmacológico que aborde a ambos padecimientos como una sola enfermedad, además de que sean fármacos con nulos o pocos efectos adversos y de bajo costo.



Esquema 1. Síntesis de derivados del ácido litocólico con grupos bencilaminometilo en C3. A) SOCl₂, MeOH, 0° C, 2.5 h, 97%; b) PDC, CH₂Cl₂, t.a, 24 h, 90%; c) TMSI, NaH, DMSO, t.a, 18 h, 86%; d) bencilaminas *meta* o *para*-sustituidas, EtOH, 60 °C, 22h; e) 1. KOH, MeOH, 70 °C, 2 h; 2. HCl conc, CH₂Cl₂, 10-80%.

➤ RESULTADOS Y DISCUSIÓN

➤ Síntesis química

La obtención de los nuevos derivados del AL con grupos 3-bencilaminometil se dio mediante una ruta de síntesis de 6 pasos. El primero de ellos consistió en generar el éster metílico usando metanol y SOCl₂ (97 % rendimiento), seguido de una reacción de oxidación empleando PDC, para la generación de un grupo cetona en C-3, con un rendimiento del 90%. Posteriormente, la generación de un epóxido en C3-C4 vía epoxidación de Corey-Chaykovsky (86% de rendimiento), seguido de la apertura de este grupo usando bencilaminas *meta* o *para*-sustituidas en reflujo de etanol. Los intermediarios obtenidos fueron sometidos a hidrólisis bajo condiciones básicas y finalmente acidificados para dar los compuestos finales en rendimientos que van del 10 al 80%. Todas las moléculas fueron identificadas por espectroscopía de RMN y EM. El intermediario 4 fue caracterizado por difracción de rayos X de monocristal.

➤ Actividad biológica

Los nuevos derivados de AL (**6a-6o**) fueron evaluados como potenciales inhibidores selectivos de la enzima PTP1B y fueron comparados con los siguientes inhibidores de referencia: AL, ácido ursólico (UA), suramina (SUR), TCS401, ortovanadato de sodio (SO) y ácido clorogénico (CGA) (Tabla 1).

Tabla 1. Efecto inhibitorio y selectivo en PTP1B de nuevos derivados de ácido litocólico.

Compuesto	R	CI ₅₀ ± DE (μM)	
		hPTP1B ₁₋₄₀₀	TCPTP
6a	H	33.1 ± 2.7	ND
6b	4'-OH	26.9 ± 3.5	ND
6c	3'-OCH ₃	10.5 ± 0.2	ND
6d	4'-OCH ₃	26.6 ± 0.9	ND
6e	3'-CH ₃	16.3 ± 0.5	ND
6f	4'-CH ₃	34.3 ± 0.5	ND
6g	3'-F	> 100	ND

6h	4'-F	> 100	ND
6i	3'-Cl	> 100	ND
6j	4'-Cl	> 100	ND
6k	3'-COOH	32.3 ± 1.2	ND
6l	4'-COOH	12.6 ± 0.7	ND
6m	3'-CF ₃	7.3 ± 0.5	> 400
6n	4'-CF ₃	5.3 ± 0.2	> 400
6o	3',5'-bis-CF ₃	11.0 ± 0.2	> 400
AL	---	14.0 ± 0.9	> 400
UA^a	---	6.83 ± 0.07	>400
SUR^a	---	2.59 ± 0.15	ND
TCS401	---	8.1 ± 0.9	6.7 ± 0.6
SO	---	0.12 ± 0.3	0.18 ± 0.1
CGA	---	392.3 ± 16.8	ND

ND= no determinado.

^a Valores de CI₅₀ tomados de referencia 10.

Como resultado de estos ensayos, se encontró que la incorporación del grupo 3-bencilaminometilo con diferentes sustituyentes en el anillo aromático favorecen la inhibición de la enzima en comparación con el AL *per se*. Los derivados **6m** y **6n**, que cuentan con un grupo trifluorometilo, mostraron ser hasta tres veces más potentes que el AL con valores de CI₅₀= 5.3 y 7.3, respectivamente. Además, estos derivados también fueron más potentes que los inhibidores de referencia TCS401 y CGA, pero equipotentes con el UA.

Con respecto a los ensayos de selectividad, se encontró que estos nuevos derivados son selectivos hacia PTP1B en comparación con TCPTP (en el rango de concentración evaluados (0.001-0.4 mM)), mientras que los inhibidores de referencia (SO y TCS401) no mostraron selectividad para PTP1B, indicando que los nuevos derivados de AL no se unen al sitio catalítico de la enzima.

2. CONCLUSIONES

Se diseñaron, se sintetizaron y se caracterizaron 15 derivados bencilaminometilo del AL, los cuales fueron evaluados como potenciales inhibidores de la enzima PTP1B.

Los derivados trifluorometilados (6m y 6n) fueron hasta 3 veces más potentes que el AL y que los inhibidores de referencia TCS401 y ACG.

Estos derivados también mostraron ser hasta 75 veces más selectivos hacia PTP1B versus TCPTP.

3. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. (26 de junio de 2024). Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Federación Mexicana de Diabetes. (26 de junio de 2024). Obtenido de <https://fmdiababetes.org/estadisticas-en-mexico/>
3. Nagaraju Kerru, A. S.-P. *Eur J Med Chem.* **2018**, 436-488
4. Shlomit Koren, I. G. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* **2007**, 21(4), 621-640.
5. Li, X.; Wang, L.; Shi, D. *Bioorg Med Chem.* **2016**, 24 (16), 3343–3352.
6. You-Ten, K. E.; Muise, E. S.; Itié, A.; Michaliszyn, E.; Wagner, J.; Jothy, S.; Lapp, W. S.; Tremblay, M. L. *J Exp Med.* **1997**, 186 (5), 683–693.
7. Coronell-Tovar, A.; Cortés-Benítez, F.; González-Andrade, M. *J Enzyme Inhib Med Chem.* **2023**, 38 (1).

Aislamiento y caracterización del ácido rosmarínico de *Prunella vulgaris* L. nativa del estado de Hidalgo

Leslie Torres Hernández, Yael S. Ángeles Quijano, Reyna Zeferino Díaz, J. Martín Torres Valencia*

Área Académica de Química, UAEH, Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Colonia Carboneras, 42184 Mineral de la Reforma, Hidalgo, México.

*jmartin@uaeh.edu.mx

Palabras clave: *Prunella vulgaris*, estudio químico, ácido rosmarínico

1. INTRODUCCIÓN

Prunella vulgaris L. (Lamiaceae) (Fig. 1) es una planta medicinal con amplia distribución en los países asiáticos como Korea, Japón y China.¹ En México, se ha registrado en los estados de Durango, Guerrero, Hidalgo, Estado de México, Michoacán, Morelos, Nuevo León, Oaxaca, Querétaro, Sonora, Tlaxcala y Veracruz.² *P. vulgaris* posee actividades biológicas diversas entre las que destacan antimicrobiana, anticáncer y antiinflamatoria.¹ Los estudios químicos sobre esta especie han evidenciado la presencia de varios triterpenoides, esteroides, flavonoides, cumarinas, fenilpropanoides y polisacáridos.¹ En Hidalgo se le conoce como hierba del cáncer, se emplea para las heridas internas, hernias, úlceras y cáncer³ y, hasta nuestro conocimiento, no cuenta con estudios químicos ni biológicos. Es bien aceptado que una misma especie que crece en zonas geográficas y condiciones climatológicas diferentes, puede generar distintos metabolitos secundarios, por lo que es importante conocer si la especie de Hidalgo posee la misma composición química y propiedades biológicas reconocidas en la especie que crece en países asiáticos.

En este trabajo, se describe el estudio químico de la parte aérea de *P. vulgaris* nativa del estado de Hidalgo, lo cual condujo al aislamiento y caracterización de su metabolito principal, el polifenol derivado del ácido cafeico conocido como ácido rosmarínico (**1**), en adición de los triterpenos pentacíclicos, ácido oleanólico (**2**), ácido ursólico (**3**) y ácido betulínico (**4**) (Fig. 3).



Figura 1. Imagen de *Prunella vulgaris* y estructura química de su principal metabolito de la parte aérea.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Prunella vulgaris se colectó en Real de Monte, Hidalgo, en noviembre del 2023. La parte aérea seca y molida (60 g) sometió a extracción con EtOH-H₂O (7:3, 750 mL) asistida por ultrasonido por 3 h y 25 °C, seguido de filtración y concentrado en el rotavapor, para obtener el extracto respectivo (4.5 g, 7.5%).

Otro lote de la parte aérea (55 g) se sometió a maceración con MeOH (750 mL) durante 8 días, filtrado y concentrado en el rotavapor, para obtener el extracto correspondiente (5.5 g, 9.2%). Cada extracto (3 g) se disolvió en H₂O (250 mL) y se obtuvieron las particiones de hexano (0.037 g), AcOEt (0.299 g) y n-BuOH (1.630 g). También, se hizo una partición con AcOEt a pH 3 (0.435 g). Los extractos y particiones se analizaron mediante TLC y RMN de ¹H, con lo cual se evidenció que el ácido rosmarínico (**1**)⁴ es el metabolito más abundante en los extractos y en las partes AcOEt (obtenida a pH 3) y n-BuOH. En esta última parte, aproximadamente el 90% de la muestra corresponde a **1**. Su separación por cromatografía en columna (CC), usando gel de sílice y mezclas de AcOEt-acetona-H₂O condujo a la obtención del compuesto **1**, el cual se caracterizó mediante RMN de ¹H (Fig. 2) y de ¹³C y por comparación con datos descritos.⁴

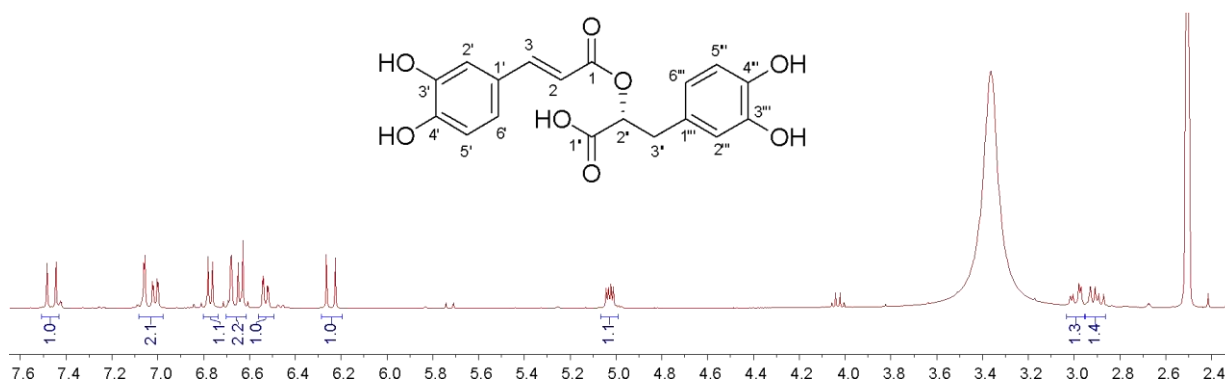


Figura 2. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) en DMSO-d₆ del ácido rosmarínico.

La purificación mediante CC de la parte AcOEt del extracto MeOH, usando gel de sílice y mezclas de hexano-AcOEt, permitió obtener fracciones en donde se identificó mezclas de los compuestos **2** y **3**⁵ y de compuesto **4**⁶ con ácidos grasos.

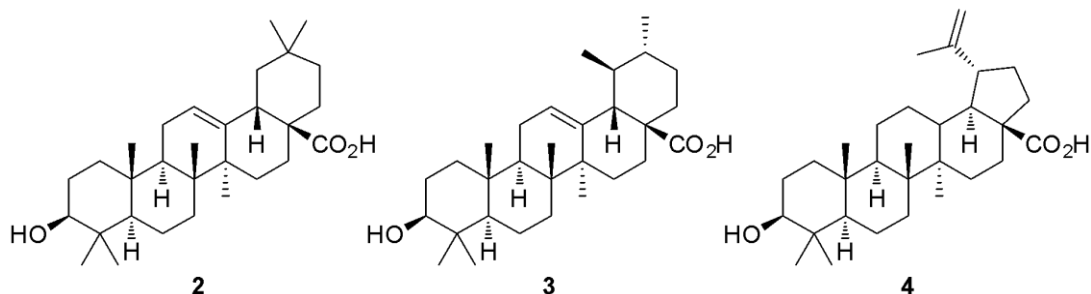


Figura 3. Estructura química de los ácidos oleanólico (**2**), ursólico (**3**) y betulínico (**4**) identificados en la parte aérea de *P. vulgaris*.

Los compuestos **1–4** también se han identificado en la especie asiática.¹ El metabolito **1** posee actividades biológicas importantes, entre ellas antioxidante, antiinflamatoria, anticáncer, antibacteriana y antiviral,⁷ mientras que **2–4** son metabolitos frecuentes en varias especies medicinales, a los cuales se les ha demostrado actividad anticancerígena, antibacteriana y antiviral.^{6,8,9}

3. CONCLUSIONES

El estudio químico de la parte aérea de *Prunella vulgaris* L., ha conducido hasta la fecha a la identificación de los ácidos rosmarínico (**1**), oleanólico (**2**), ursólico (**3**) y betulínico (**4**), los cuales se caracterizaron con base en sus datos físicos y espectroscópicos.⁴⁻⁶

P. vulgaris es una fuente abundante del ácido rosmarínico y produce en menor cantidad los triterpenos pentacíclicos **2–4**. Los resultados de este trabajo contribuyen al conocimiento de la composición

química de *P. vulgaris* nativa del estado de Hidalgo, y dada las actividades biológicas de los metabolitos identificados en su parte aérea, se valida el uso tradicional en Hidalgo de esta planta.

4. REFERENCIAS

1. Wang, S. J.; Wang, X. H.; Dai, Y. Y.; Ma, M. H.; Rahman, K.; Nian, H.; Zhang, H. *Curr. Pharm. Desc.* **2019**, *25*, 359–369.
2. Conabio. Lamiaceae = Labiatae. *Prunella vulgaris* L. URL: <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/lamiaceae/prunella-vulgaris/fichas/pagina1.htm>. Ingreso julio de 2024.
3. Pérez, B. E.; Villavicencio M. A.; Ramírez A. *Lista de las plantas útiles del estado de Hidalgo*; Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Centro de Investigaciones Biológicas, Pachuca, Hidalgo, México, **2003**, p. 68.
4. Sicker, D.; Zeller, K. K.; Siehl, H. U.; Berger, S. *Natural Products. Isolation, Structure Elucidation, History*. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2019**, p. 391–410.
5. Seebacher, W.; Simic, N.; Weis, R. S.; Kunert, O. *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41*, 636–638.
6. Ryu, S. Y.; Lee, C.-K.; Lee, C. O.; Kim, H. S.; Zee, O. P. *Arch. Pharm. Res.* **1992**, *15*, 242–245.
7. Peterson, M.; Simmonds, M. S. J. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 121–125.
8. Cantrell, C. L.; Franzblau, S.; Ficher, N. H. *Planta Med.* **2001**, *67*, 685–694.
9. Darshani, P.; Sen Sarma, S.; Srivastava, A. K.; Baishya, R.; Kumar, D. *Phytochem. Rev.* **2022**, *21*, 1761–1842.

Síntesis de derivados pirazólicos del ácidoglicirretínico como inhibidores de la PTP1B para el tratamiento de la diabetes tipo 2

Hannya V. Mendoza Mota^a, Ledy C. De la Cruz-Martínez^a, Martín González Andrade^b, Juan Francisco Palacios Espinosa^a, Jaime Pérez Villanueva^a y Juan Francisco Cortés Benítez^a

^a Laboratorio de síntesis y aislamiento de sustancias bioactivas, Departamento de Sistemas Biológicos, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco (UAM-X), Ciudad de México 04960, México.

hannya.mendoza.motacb@gmail.com

jcortesb@correo.xoc.uam.mx

^b Laboratorio de Biosensores y Modelaje Molecular, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México 04510, México.

Palabras clave: diabetes tipo 2, ácido glicirretínico, pirazol, PTP1B, evaluación *in vitro*

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 (DT2) es una enfermedad metabólica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre, conocidos como hiperglucemia. El desarrollo de la DT2 se debe principalmente a la combinación entre la resistencia a la insulina y la secreción insuficiente de insulina de células β pancreáticas. Lo que impide una regulación adecuada de la glucosa en el cuerpo, llevando a complicaciones a largo plazo si no hay un manejo adecuado de la enfermedad.^{1,2}

Se han estudiado numerosas vías y dianas moleculares para desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de la DT2.³ Actualmente, existen medicamentos disponibles para el tratamiento de la DT2. Sin embargo, muchos de ellos han reportado efectos secundarios que van desde leves a severos. Por lo tanto, es importante desarrollar fármacos seguros y eficaces para revertir el curso de sus complicaciones.^{4,5}

Los productos naturales han sido fundamentales en el descubrimiento de nuevos fármacos para tratar la DT2. Entre ellos, el ácido glicirrónico (GL) y su derivado, el ácido glicirretínico (AG), extraídos del regaliz (*Glycyrrhiza glabra*), los cuales, mostraron actividad antidiabética importante en estudios con roedores.⁶ El AG interactúa con múltiples dianas terapéuticas, incluida la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B). Se ha reportado que la inhibición de PTP1B es prometedora para tratar la DT2, debido a que PTP1B regula negativamente las vías de señalización de insulina y leptina. Además, el AG atraviesa la barrera hematoencefálica, lo que es clave para los inhibidores de PTP1B. Por ello, el AG se ha convertido en un candidato atractivo para modificaciones químicas destinadas a aumentar su actividad inhibidora de PTP1B.^{7,8,9}

Sin embargo, en la actualidad no hay inhibidores de PTP1B disponibles comercialmente, lo que impulsa la investigación constante hacia el desarrollo de nuevos inhibidores específicos para esta proteína. En este sentido, se reportaron derivados indólicos y *N*-fenilpirazólicos fusionados al anillo A del AG, concretamente FC-114 y FC-122, donde se encontró que estos compuestos semisintéticos mostraron de 20 a 30 veces más potencia y que los controles positivos (ácido ursólico, claramina y suramina) contra PTP1B.^{4,10}

En este estudio, se observó que para los derivados *N*-fenilpirazólicos, el sustituyente unido al fenilo modula la actividad inhibitoria contra PTP1B, destacando que los grupos hidrofóbicos voluminosos demostraron un impacto positivo en la potencia contra PTP1B. El FC-122 mostró ser uno de los inhibidores más potentes de la serie de *N*-fenilpirazoles con grupo metilo como sustituyente con una CI_{50}

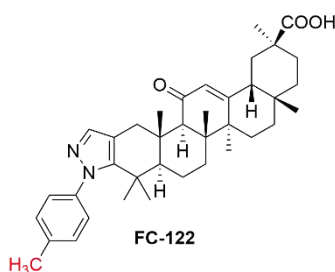


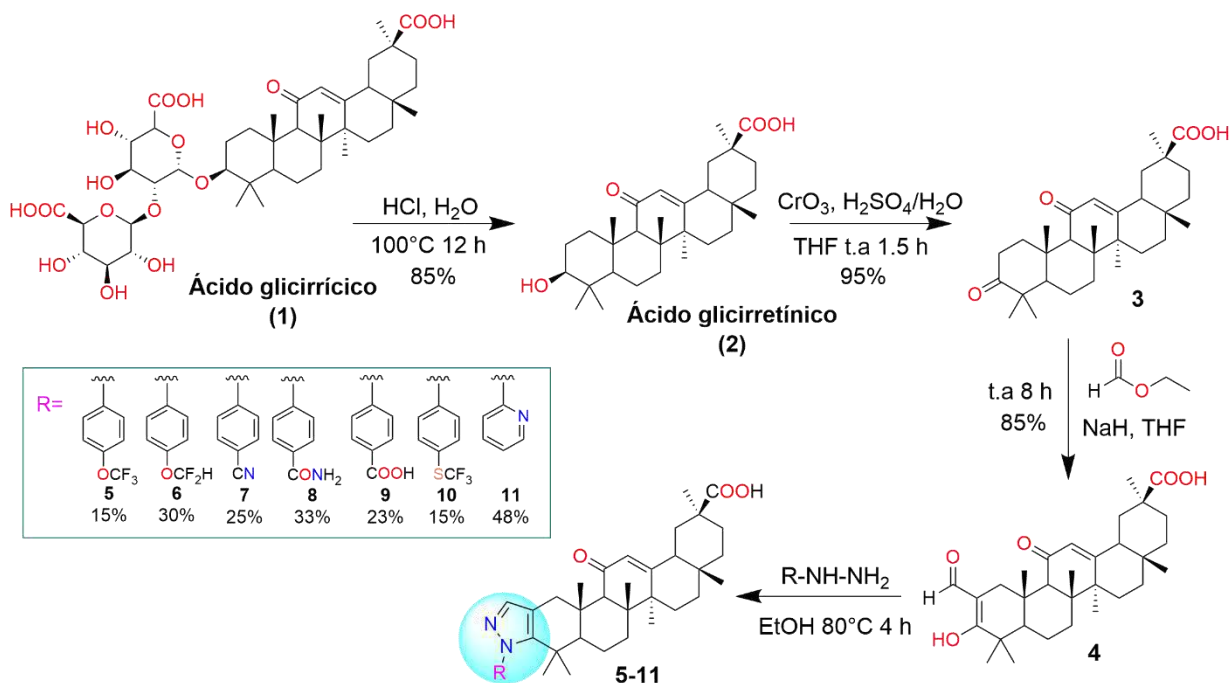
Figura 1. Estructura del FC-122

de 4.8 μM .¹⁰ Sin embargo, a pesar de su importante potencia contra PTP1B, se esperaba que fuera mejor agente antidiabético *in vivo*. Esto se pudo atribuir a su alta lipofilia ($\text{Log } p = 6.9$), contribuyendo a su baja solubilidad y mala absorción oral.¹⁰

Debido a lo antes mencionado, en este trabajo se describe la síntesis de siete derivados pirazólicos a partir del producto natural GL y su evaluación *in vitro* sobre la PTP1B. Con el objetivo de obtener derivados del AG con mejor potencia y/o solubilidad acuosa que el FC-122.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis Orgánica: Se realizó la síntesis de los compuestos **5-11**, a partir del ácido glicirricó (1). Como primer paso, **1** se hidrolizó para obtener el ácido glicirretínico (2). Posteriormente, **2** se oxidó para obtener el ácido 3-oxoglicirretínico (3). El intermediario **4** se obtuvo mediante una condensación de Claisen a partir de **3**, el cual se hizo reaccionar con los diferentes clorhidratos de las fenilhidrazinas para obtener los productos finales (**5-11**), Esquema 1. Los cuales, se caracterizaron mediante RMN de ^1H y ^{13}C en DMSO- d_6 .



Esquema 1. Ruta de síntesis para la obtención de los derivados pirazólicos del AG

Para la evaluación de la actividad inhibitoria del AG y los compuestos **5-11** sobre la enzima PTP1B, se realizó un ensayo enzimático colorimétrico. En donde, el AG y sus derivados (**5-11**), así como los controles positivos (ácido ursólico y FC-122) se disolvieron en DMSO y se tomaron alícuotas de 0-10 μL , con 85 μL de una solución madre de enzima en buffer de Tris (50 mM) y 5 μL de una solución de sustrato *p*-nitrofenilfosfato (*p*NPP, 10 mM). Para después, incubarlos durante 15 min a 37° C y se determinaron las absorbancias a una λ 405 nm.¹⁰ Los ensayos se realizaron por triplicado.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1. En donde, es evidente que la actividad inhibitoria sobre PTP1B, es proporcional al valor del Log *P*, así pues, el derivado **8** con una amida como sustituyente ($\text{Log } P = 5.75$), demostró la menor potencia contra PTP1B de todos los derivados. Por otro lado, el

compuesto **10** con un trifluorometilto ($\text{Log } P = 7.97$) como sustituyente, fue el más potente de toda la serie. Es probable que el sitio donde se unen estos compuestos en la PTP1B tenga residuos de carácter hidrofóbico, lo que favorece la interacción con los grupos lipofílicos de los compuestos **5** y **10**, principalmente. Cabe resaltar que el compuesto **10** es tres veces más potente que el ácido ursólico y equipotente al FC-122. Sin embargo, los resultados de su solubilidad acuosa baja no fueron los esperados. Por otra parte, los compuestos **7**, **8** y **11** presentaron mejor solubilidad acuosa y un valor de $\text{Log } P$ más bajo que FC-122, pero al realizar una comparación entre sus resultados de CI_{50} , su potencia es de 3 a 5 veces menor que la del FC-122.

Tabla 1. Resultados de la actividad inhibitoria sobre PTP1B y valores de solubilidad acuosa y coeficiente de reparto octanol-agua determinados en SwissADME.

Compuesto	$\text{CI}_{50} \pm \text{D.S. } (\mu\text{M})$	Solubilidad acuosa (mg/mL)	$\text{Log } p_{\text{ow}}$
5	2.2 ± 0.15	1.23×10^{-7}	7.49
6	6.1 ± 0.58	2.24×10^{-7}	7.18
7	6.8 ± 0.16	1.55×10^{-6}	6.37
8	10.3 ± 0.50	4.91×10^{-6}	5.75
10	2.0 ± 0.04	4.58×10^{-8}	7.97
11	5.1 ± 0.02	3.95×10^{-6}	5.95
AG	29.0 ± 0.36	3.32×10^{-4}	5.16
Ácido ursólico	5.6 ± 0.31	2.69×10^{-5}	5.87
FC-122	2.1 ± 0.14	6.87×10^{-7}	6.93

3. CONCLUSIONES

Se sintetizaron siete derivados pirazólicos del AG a partir del ácido glicirrónico con rendimientos globales de reacción del 10-33%. Además, se caracterizaron por RMN de ^1H y ^{13}C . Los compuestos **5-11** demostraron ser inhibidores más potentes que el AG en la evaluación *in vitro*. Pese a que solo el derivado **10** con un grupo trifluorometilto mostró la mayor actividad inhibitoria con una CI_{50} equipotente al FC-122, no se logró mejorar su relación potencia/solubilidad acuosa.

4. REFERENCIAS

- Galicía-García, U.; Benito-Vicente, A.; Jebari, S.; Larrea-Sebal, A.; Siddiqi, H.; Uribe, K. B., ... & Martín, C. *International journal of molecular sciences*. **2020**, *21*, 6275.
- Jones, R., Thurston, D., Rotella, D., Guccione, S., Martinez, A., Fox, D., Ganellin, C., Pei, Z., Washburn, W., Pfefferkorn, J., Scott, J., Zhang, Z., Shah, U., Dow, R. and Liu, G. *Cambridge: Royal Society of Chemistry*. **2012**
- Kanwal, A.; Kanwar, N.; Bharati, S.; Srivastava, P.; Singh, SP; Amar, S. *Biomedicines* **2022**, *10*, 331.
- Álvarez-Almazán, S.; Solís-Domínguez, LC; Duperou-Luna, P.; Fuerte-Gómez, T.; González-Andrade, M.; Aranda-Barradas, ME; Palacios-Espinosa, JF; Pérez-Villanueva, J.; Matadamas-Martínez, F.; Miranda Castro, SP; y otros. *En t. Revista de Ciencias de la Computación. Ciencia*. **2023**, *24*, 12812.
- Chaudhury, A.; Duvoor, C.; Reddy Dendi, V.S.; Kraleti, S.; Chada, A.; Ravilla, R.; Marco, A.; Shekhawat, NS; Montales, MT; Kuriakose, K.; et al. *Front. Endocrinol.* **2017**, *8*, 6.
- Tan, D.; Hui, H.; Tseng, L.; Zhong, Z.; Wang, S.; Vong, CT; Wang, Y. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 10988.
- Picardi, PK; Calegari, VC; Prada, PDO; Moraes, JC; Cristina, M.; Gomes, C.; Ueno, M.; Carvalheira, BC; Velloso, LA; Abdalla Saad, JM *Endocrinology* **2014**, *149*, 3870–3880.
- Liu, R.; Mathieu, C.; Zhang, W.; Dupret, J.; Rodrigues Lima, F. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 7027.
- Liu, Z.; Gao, H.; Zhao, Z.; Huang, M.; Wang, S.; Zhan, J. *Biomed. Pharmacother.* **2023**, *157*, 113990.

10. De-la-Cruz-Martínez, L.; Durán-Becerra, C.; González-Andrade, M.; Páez-Franco, JC; Germán-Acacio, JM; Espinosa-Chávez, J.; Torres-Valencia, JM; Pérez-Villanueva, J.; Palacios-Espinosa, JF; Soria-Arteche, O.; y otros. *Moléculas* **2021**, 26, 4375.

Síntesis de híbridos BODIPY-4H-Pirano

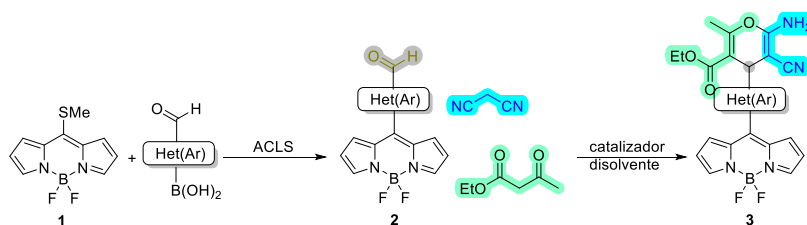
Alexis Sebastián Zamora Vázquez,^a Diana E. Ramírez Ornelas,^a Enrique Alvarado Martínez, Eduardo Peña Cabrera,^a Miguel A. Vázquez^a

^a Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Col. Noria Alta S/N; C.P. 36050; Guanajuato, Gto.
as.zamoravazquez@ugto.mx

Palabras clave: BODIPY, 4H-PIRANOS, MCRs

1. INTRODUCCIÓN

Los materiales, como el BODIPY, pueden ser altamente funcionalizados a través de reacciones de multicomponentes (MCRs) por su gran eficiencia, diversidad molecular inherente además de su simplicidad operacional.¹ A su vez, los 4H-piranos son una importante clase de heterociclos debido a su presencia en una gran variedad de productos naturales y compuestos con importantes roles en procesos bioquímicos.² Es debido a ello, y a que es el núcleo del BODIPY conocido por sus propiedades fluorescentes que se propone una estrategia sintética para la obtención de 4H-piranos fluorescentes a través de MCRs (Esquema 1).



Esquema 1. Estrategia para la síntesis de 4H-piranos fluorescentes.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El BODIPY **1** se hizo reaccionar con diferentes formil ácidos borónicos arílicos y heteroarílicos mediante el Acoplamiento Cruzado de Liebskind-Srogl (ACLS) para obtener **2a-2j** en tiempos de reacción que rondaron 0.5 h a 4 h con rendimientos entre 71% y 98%.³ En la síntesis del formilBODIPY **2g** fue necesario primero realizar el ACLS con el 4-bromofenil ácido borónico, y posteriormente el producto **1.1g** se hizo reaccionar en condiciones del Acoplamiento Cruzado de Suzuki-Miyaura para obtener **2g** en un 94% de rendimiento del producto aislado. Para obtener **2i** se trató al BODIPY **2h** con NBS en THF durante 1 h a temperatura ambiente, se obtuvo 67% de rendimiento (Figura 1).

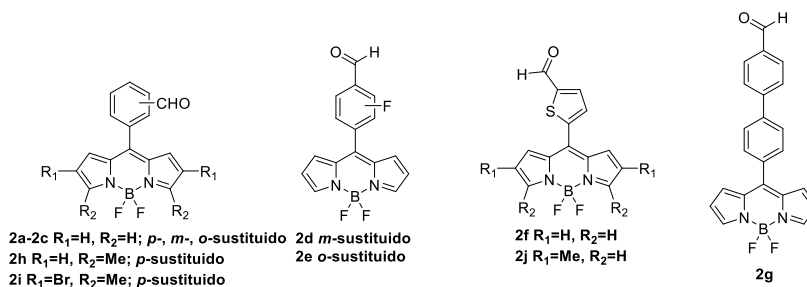


Figura 1. FormilBODIPYs utilizados como materiales de partida en la reacción de multicomponentes.

La familia de 4*H*-piranos fluorescentes **3a-3j** procedió mediante la reacción de tres componentes, malononitrilo, acetoacetato de etilo y, como fragmento fluorescente, diferentes fomilBODIPYs, así como hidróxido de amonio como catalizador. De acuerdo con la optimización de la reacción, se decidió usar etanol como disolvente. De esta manera, se logró obtener una familia de híbridos de 4*H*-pirano-BODIPY con rendimientos entre 31-72% con tiempos de reacción entre 4 h y 24 h (Figura 2).

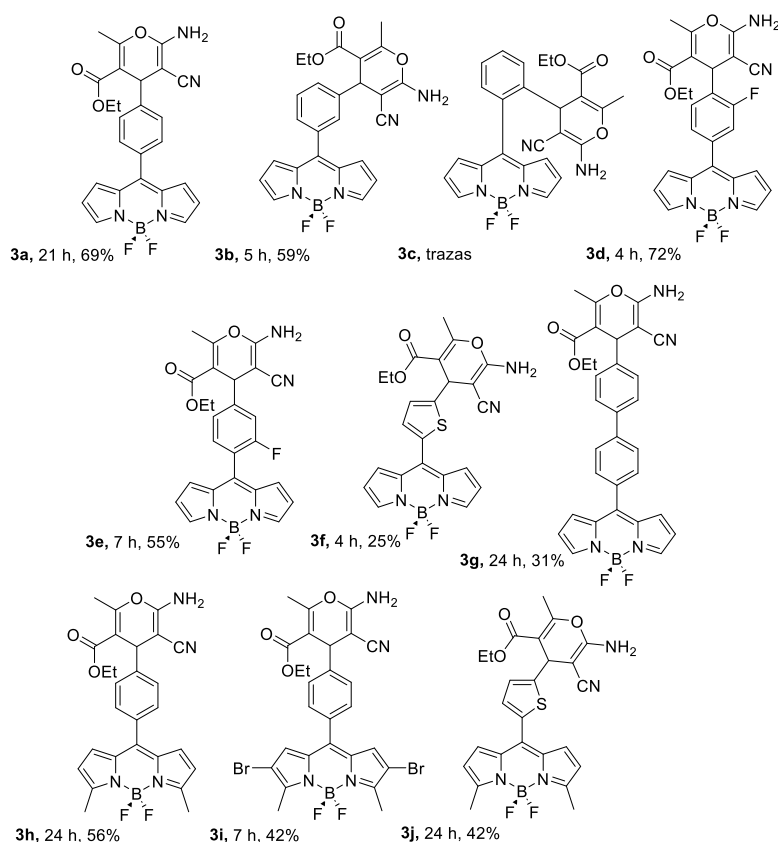


Figura 2. Nueva familia de híbridos de BODIPY-4*H*-Pirano obtenidos por MCRs.

En el BODIPY **2c** no fue eficiente la formación del núcleo de pirano debido a efectos estereoelectrónicos puesto que el aldehído se encontraba en posición *orto* al fragmento del BODIPY. En la síntesis de **3d** y **3e**, se observaron tiempos de reacción más cortos en comparación con **3a**, esto podría ser consecuencia del carácter atractor de electrones por efecto inductivo del átomo de flúor enlazado al carbono 3 en **3d** y al carbono 2 en **3e** del anillo aromático. Además el tiempo de reacción fue más corto con el átomo de flúor en el C3 que en cuando estaba en el C2. Por otro lado, al disminuir el poder atractor de electrones del núcleo del BODIPY en **2h** y **2j** con metilos, grupos donadores de electrones por hiperconjugación, en 3 y 5 se observó un aumento en los tiempos de reacción esto en comparación con sus BODIPY análogos que contienen átomos de hidrogeno en 3 y 5.

La caracterización fotofísicas de la familia de 4*H*-piranos fluorescentes se realizó con el uso de un espectrofotómetro UV-vis y un fluorímetro. A partir de ello se procedió con el cálculo de la eficiencia cuántica Φ_F por el método relativo usando BODIPY padre en AcOEt como referencia. De igual forma se calculó el logaritmo del coeficiente de extinción molar $\log \varepsilon_{max}$ y el desplazamiento de Stokes (Tabla 1)

Tabla 1. Propiedades fotofísicas de la familia de Piranos Fluorescentes

Compuest o	λ_{ab} (nm)	λ_{em} (nm)	$\log \epsilon_{max}$ (M ⁻¹ cm ⁻¹)	$\Phi_F(\%)$	Stokes shift (cm ⁻¹)
3a	498	515	4.39	1.0	663
3b	498	516	4.73	1.34	700
3d	501	520	4.87	0.73	729
3f	508	525 619	3.94	-	-
3g	499	517	4.53	0.61	698
3h	509	526	4.91	5.67	635
3i	539	557	4.49	1.4	599
3j	519	542	-	-	-

3. CONCLUSIONES

Se obtuvieron de forma exitosa una familia de nuevos 4*H*-piranos fluorescentes mediante la reacción de multicomponentes, destacando las síntesis en las que el material de partida contenía grupos electroattractores. Los 8-formilBODIPYs mostraron su eficacia en la reacción de multicomponentes además de que se reafirma que los BODIPY funcionalizados con este grupo funcional pueden ser estructuralmente modificados mediante este tipo de reacciones con diferentes fines. A su vez, se pudieran probar BODIPY con otros grupos funcionales buscando cumplan un rol específico en otras reacciones de multicomponentes aunque, también los productos obtenidos en este trabajo pudieran servir como materiales de partida con el fin de llegar a otros sustratos.

4. REFERENCIAS

1. Afshari, R.; Shaabani, A. *ACS Comb. Sci.* **2018**, *20*, 499-528.
2. Sánchez, A.; Hernández, F.; Cruz, P. C; Alcaraz, Y; Tamariz, J.; Delgado, F.; Vázquez M. A. *J. Mex. Chem. Soc.* **2012**, *56*, 121-127.
3. Peña-Cabrera, E.; Aguilar-Aguilar, A.; González-Domínguez, M.; Lager, E.; Zamudio-Vázquez, R.; Godoy-Vargas, J.; Villanueva-García, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3985-3988
4. Ramírez-Ornelas, D. E.; Alvarado-Martínez, E.; Bañuelos, J.; López-Arbelo, I.; Arbeloa, T.; Mora-Montes, H. M.; Pérez-García, L. A.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2888-2898

Búsqueda de Fármacos contra Diabetes tipo 2 empleando herramientas computacionales

Reyna Del Carmen Navarrete Mondragón¹, Martin González Andrade,² Jessica Elena Mendieta Wejebe³, Juan Francisco Cortés Benítez⁴, Jaime Pérez Villanueva^{4,*}

¹Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México 04960, México.

²Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México 04510, México.

³Laboratorio de Biofísica y Biocatálisis, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Salvador Díaz Mirón s/n, Casco de Santo Tomás, Miguel Hidalgo, Ciudad de México 11340, México.

⁴Departamento de Sistemas Biológicos, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Ciudad de México 04960, México.

Correo: (JPV) jpvillanueva@correo.xoc.uam.mx; (RDCNM) 2211801751@alumnos.xoc.uam.mx

Palabras clave: Acoplamiento molecular, diabetes, polifarmacología, cribado virtual, y PTP1B.

1. INTRODUCCIÓN

Cada año aumentan los casos de pacientes con enfermedades crónicas; específicamente, las relacionadas con malos hábitos alimenticios y falta de ejercicio, como la diabetes.¹ La diabetes es el trastorno metabólico más frecuente y se espera que la prevalencia mundial de esta enfermedad aumente a 7079 personas por cada 100,000 para 2030. La diabetes tipo 2 (DT2) está relacionada con una amplia gama de complicaciones. Existe una relación peligrosa entre esta enfermedad y la obesidad, puesto que se generan diversas complicaciones metabólicas que conllevan a un círculo vicioso con algunas consecuencias que aumentan exponencialmente.² Existen varias estrategias para la búsqueda de nuevos fármacos para dicha enfermedad, una de ellas es el reposicionamiento de fármacos.³ En el presente trabajo se centra en la búsqueda de fármacos con actividad antidiabética mediante una estrategia de reposicionamiento.⁴ Para ello, se realizó un estudio de cribado virtual sobre una base de datos de fármacos obtenidos de ChEMBL y compuestos con actividad conocida frente a otras dianas antidiabéticas, como PPAR- γ y α -glucosidasa. La base de datos se redujo a compuestos con quimiotipos compartidos con los inhibidores de PTP1B, y los compuestos resultantes se sometieron posteriormente a acoplamiento molecular. Entre los mejores candidatos, se eligió una muestra representativa de compuestos para su evaluación; ocho estructuras derivadas del cribado frente a PTP1B con código 1C83, y seis estructuras derivadas del cribado frente a PTP1B con código 1T49. Los ensayos in vitro revelaron que el ácido 13-cis-retinoico es un inhibidor competitivo de PTP1B. Aunque el ácido 13-cis-retinoico se ha utilizado anteriormente para diferentes aplicaciones, aquí se presenta por primera vez como inhibidor de PTP1B.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la validación del método, los ligandos cocrystalizados fueron acoplados sobre las proteínas 1C83 y 1T49 empleando los tres programas (AutoDock Vina⁵ y AutoDock⁶ 4.2 y Gold⁷) y comparados con la

posición original del ligando en la estructura cristalográfica. En todos los casos los valores de RMSD resultaron menores a 2 Å. Posteriormente se continuó con el cribado de la quimioteca con 1075 compuestos y se seleccionaron los 50 compuestos que mostraron los mejores acoplamientos con los tres programas (hits computacionales consenso). Basándonos en su disponibilidad comercial, se propusieron para su evaluación biológica los siguientes compuestos derivados del estudio sobre el sitio catalítico: **1a** (camostat), **2a** (NCX 4016), **3a** (ácido 13-cis-retinoico), **4a** (tolcapona), **5a** (estróna), **6a** (xelalipina), **7a** (estradiol) y **8a** (ácido fenofíbrico). A partir de los resultados de acoplamiento sobre el sitio alostérico se seleccionaron seis compuestos: **1b** (fenofibrato), **2b** (ácido libre de congo rojo), **3b** (mestranol), **4b** (17-(1-propinil)-17beta-estradiol), **5b** (etinilestradiol) y **7a** (estradiol). En la figura 1A se observa que solamente el compuesto **3a** inhibe a la PTP1B de manera importante a una concentración de 2 mM. Por otro lado, en la figura 1B se muestra el modelo por acoplamiento molecular donde el compuesto **3a** se une al sitio catalítico de la enzima. El compuesto **3a** fue evaluado posteriormente para obtener la CI_{50} , misma que resultó en el rango micromolar ($CI_{50} = 44 \mu M$). Por otro lado, los estudios de cinética enzimática revelaron un tipo de inhibición competitiva⁸ (figura 2). Adicionalmente, Los estudios de dinámica molecular muestran resultados que van de acuerdo con el tipo de inhibición competitiva (figura 3).⁹ Las simulaciones de dinámica molecular de los complejos PTP1B1-400 y PTP1B1-400-3a y PTP1B1-400-AOI se realizaron durante 200 ns, observándose en general que el inhibidor **3a** es estable durante toda la trayectoria en el sitio catalítico de la enzima. En cuanto a los RMSD de los complejos, estos fueron muy similares a los de la enzima sin ligandos (5 a 6 Å). Con respecto a la fluctuación por residuo (RMSF), sólo se observan pequeñas diferencias en la región intrínsecamente desestructurada (300 a 400 aminoácidos).

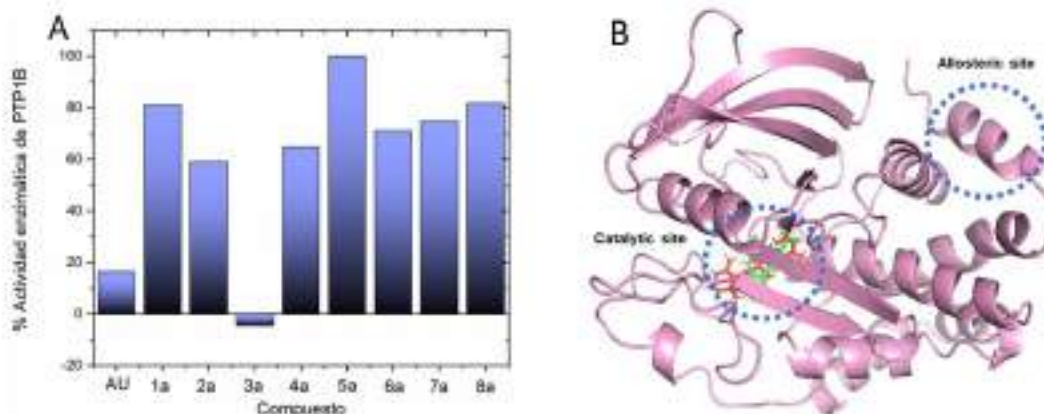


Figura 1. Hits computacionales obtenidos por cribado virtual para PTP1B.

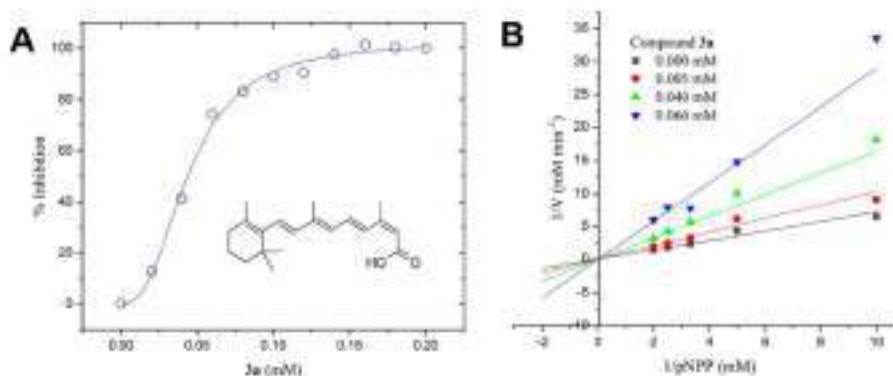


Figura 2. Evaluación del compuesto **3a** sobre PTP1B. (A) Curva dosis-respuesta para determinar el CI_{50} ; (B) Diagrama de Lineweaver-Burk para determinar el tipo de inhibición.

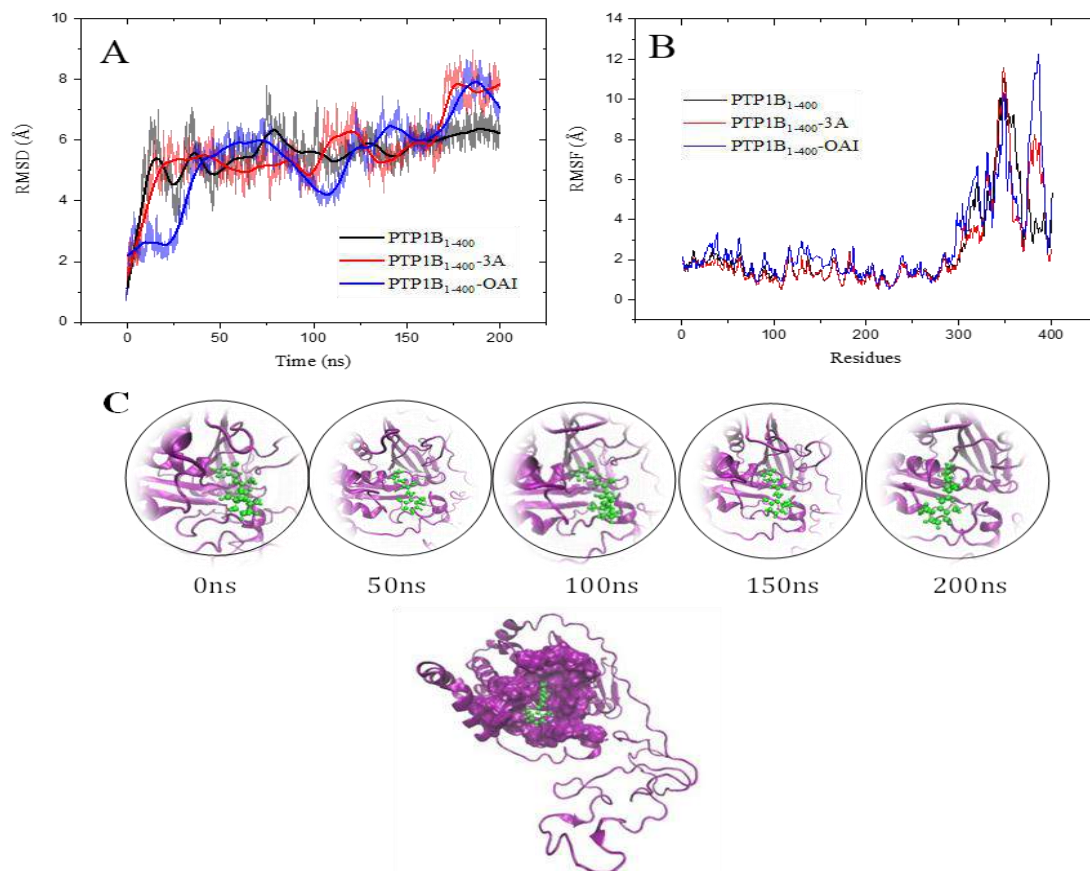


Figura 3. Análisis MDS de PTP1B1-400 y los complejos PTP1B1-400-3a y PTP1B1-400-AOI. A) RMSD vs tiempo, B) RMSF vs Residuos y C) modelo estructural del complejo PTP1B1-400-3a y paneles cada 50 ns de MDS; la enzima se muestra en viñetas moradas, los residuos que participan a lo largo del MDS se muestran en superficie morada y el ligando 3a se muestra en bastones verdes.

3. CONCLUSIONES

En el presente estudio, el objetivo principal fue identificar posibles fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (T2D) mediante la inhibición de la enzima PTP1B. Se logró identificar al ácido 13-cis-retinoico (**3a**) a través de cribado virtual y ensayos in vitro como un inhibidor competitivo. Este hallazgo es alentador, ya que es un metabolito de la vitamina A que actualmente se emplea en el tratamiento del acné. Esto nos motiva a continuar con estudios para determinar su eficacia in vivo como antidiabético y proponer una nueva aplicación terapéutica para este compuesto.

4. REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, **2020**.
2. Pushpakom, S.; Iorio, F.; Eyers, P. A. Scott, K. J.; Hopper, S.; Wells, A.; Doig, A.; Guilleams, T.; Latimer, J.; McNamee, C.; Norris, A.; Sanseau, P.; Cavalla, D.; Pirmohamed, M. *Inf. Model.* **2015**, *55*, 460-73.
3. Eberhardt, J.; Santos-Martins, D.; Tillack, A. F.; Forli, S. *J. Chem. Inf. Model.* **2021**, *61*, 3891.
4. Morris G.; Goodsell, D.; Halliday, R. S.; Huey, R.; Hart, W.; Belew, R.; Olson A. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 1639-1662.
5. Reddy. K. K, et al. *Mini Rev. Med. Chem.* **2020**, *20*, 1179-87.
6. Hou, T.; Wang, J.; Li, Y.; Wang, W. *J. Chem. Inf. Model.* **2011**, *51*, 69-82

Síntesis de quimiotecas de péptidos de defensa del huésped con unidades no naturales para el desarrollo de nuevos antimicrobianos

Mitzi Rodríguez^{a,b}, Alicia Boto,^{a,c*} Dacil Hernández,^{a,c} Jaime Escalante^b

^aInstituto de Productos Naturales y Agrobiología, CSIC, 38200, Tenerife, Spain; ^bCentro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Cuernavaca, México; ^cConexión de Nanomedicina del CSIC, Spain.

E-mail: mitzi304@hotmail.com, alicia@ipna.csic.es

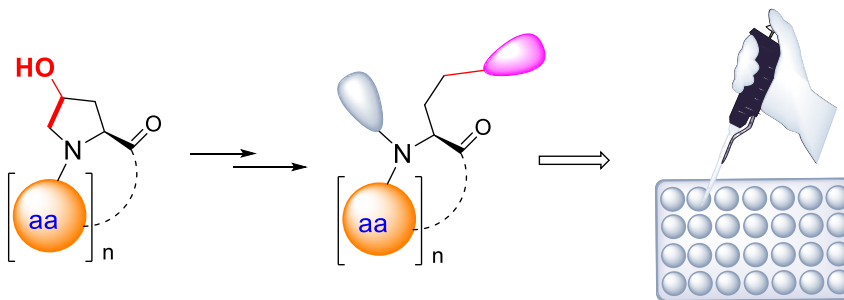
Palabras clave: péptidos, nanofármacos, PDH, antimicrobianos.

1. INTRODUCCIÓN

La aparición de resistencia a los antimicrobianos es una importante amenaza a la salud humana, animal y vegetal, según la OMS y la FAO [1]. Entre los nuevos antimicrobianos que se están desarrollando, los péptidos de defensa del huésped (PDH) ofrecen ventajas importantes, no solo por su potente acción contra patógenos resistentes, sino también porque muestran una baja inducción de resistencia [2]. Sin embargo, los PDH naturales a menudo presentan problemas de estabilidad, toxicidad para las células eucariotas, biodistribución y costos de producción. Por lo tanto, se han desarrollado análogos sintéticos con resistencia y selectividad superiores, y menores costos de producción.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este proyecto describimos la síntesis de quimiotecas de péptidos de defensa del huésped por modificación sitio-selectiva de sustratos peptídicos. Para ello se utilizarán unidades personalizables de hidroxiprolina, que experimenta la ruptura del enlace C₄-C₅ del anillo de pirrolidina, para dar unidades de 4-oxohomoalanina *N*-sustituidas (Esquema 1). A su vez, estos nuevos aminoácidos pueden modificarse dando una gran diversidad de residuos con cadenas- α no naturales y de *N*-sustituyentes [3]. Estos péptidos servirán para el desarrollo de nanofármacos antimicrobianos.



Esquema SEQ Esquema 1* ARABIC 1. Síntesis de quimiotecas de péptidos antimicrobianos

3. CONCLUSIONES

Se han desarrollado análogos sintéticos de péptidos de defensa del huésped, que contienen unidades no naturales con una interesante diversidad estructural tanto en la cadena- α como en los *N*-sustituyentes. Estos péptidos serán la base de nanofármacos antimicrobianos.

4. REFERENCIAS

1. (a) <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>; (b) <http://www.fao.org/antimicrobial-resistance/>
2. (a) Lobo, F.; González, M. S.; Boto, A.; Pérez de la Lastra, J. M. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 10270. (b) Boto, A.; Pérez de la Lastra, J.; González, C. *Molecules* **2018**, *23*, 311.
3. Hernandez, D.; Porras, M.; Boto, A. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 9910 y referencias citadas allí

5. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se financió con los proyectos RETOS-SELECTFIGHT (PID2020-116688RB-C21/AEI/10.13039/501100011033/ ERDF A way of making Europe) del Ministerio de Ciencia e Innovación de España y fondos europeos ERDF, y finalmente el proyecto 2022CLISA40 financiado por la Fundación Caja Canarias y la Fundación La Caixa. M.R. agradece su beca CONAHCYT (CB-2023 / 939764), México.

Propiedades fotofísicas y electroquímicas de rotores moleculares con estatores de naftaleno

Wendy Alicia Henríquez Hernández, Susana Rojas Lima, Heraclio López Ruiz, Salvador Pérez Estrada*

Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km 4.5, Mineral de la Reforma, Hidalgo.

*salvador_perez@uaeh.edu.mx

Palabras clave: Rotores moleculares, cristales anfidinámicos, fluorescencia.

1. INTRODUCCIÓN

Los cristales anfidinámicos son sistemas cristalinos que poseen movimiento de alguno de sus elementos en el estado sólido¹. De esta forma, los cristales anfidinámicos combinan el orden de los materiales cristalinos con la dinámica que presentan los líquidos². La forma más común de obtener cristales anfidinámicos es mediante el autoensamblaje de rotores moleculares. Los rotores moleculares son moléculas o agregados supramoleculares que se componen de un estator (se mantiene estático), un rotador responsable de la dinámica y un eje que enlaza y permite la movilidad entre el estator y el rotador. El estudio de la dinámica molecular en cristales representa una gran oportunidad para explorar la fabricación de materiales con funciones específicas. Específicamente se ha reportado que los cristales anfidinámicos pueden presentar propiedades eléctricas, magnéticas y ópticas modificables al modificar la dinámica o estructura del cristal^{2,3}. Rotores moleculares altamente conjugados como los presentados en este trabajo exhiben propiedades fotoluminiscentes interesantes con posibles aplicaciones en el campo de la optoelectrónica.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se sintetizaron los rotores moleculares **1**, **2** y **3** usando al naftaleno como estator ya que es un cromóforo y fluoróforo conocido, un grupo fenileno como rotador y enlaces triples actuando como ejes. Este diseño de rotores moleculares permitió producir estructuras altamente conjugadas. Las diferentes rutas sintéticas utilizadas para la obtención de los rotores moleculares 1,4-bis(naftalen-1-iletinil)benceno (**1**), 1,4-bis(naftalen-2-iletinil)benceno (**2**) y 1-[(4-naftalen-2-iletinil)fenil]etinil]naftaleno (**3**) involucraron una serie de reacciones de acoplamiento de Sonogashira y reacciones de desprotección. La caracterización estructural de cada rotor y sus intermediarios se llevó a cabo mediante la obtención de sus espectros de RMN de ¹H y ¹³C, así como FT-IR y Raman.

Fue posible obtener cristales adecuados para difracción de rayos X de monocristal de cada rotor molecular (figura 1) mediante la evaporación lenta de soluciones de estos compuestos. Los rotores moleculares **1** y **2** cristalizaron en un sistema monoclinico y su estructura se resolvió en el grupo espacial *P2₁/c*, mientras que la estructura del rotor **3** se resolvió en el grupo espacial ortorrómbico *Pca2₁*.

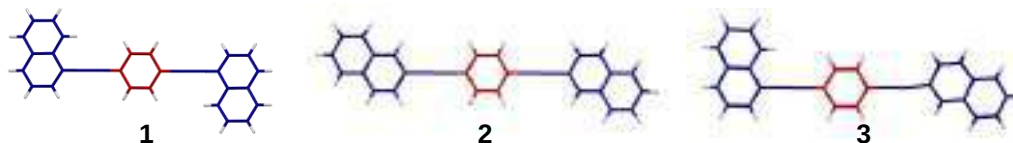


Figura 1. Estructuras moleculares de los rotores **1**, **2** y **3** obtenidos a través de difracción de rayos X de monocristal.

El análisis de las superficies de Hirshfeld (figura 2a) mostraron que en los tres rotores predominan las interacciones CH $\cdots$ π , seguidas de las interacciones H $\cdots$ H. Las interacciones $\pi\cdots\pi$ son las más débiles en las estructuras cristalinas de cada rotor molecular. Por otro lado, el gráfico 2D de huellas dactilares (figura 2b) de los rotores mostraron picos prominentes que sugieren una fuerte contribución de las interacciones CH $\cdots$ π al empaquetamiento de la estructura (48.6%, 53.5% y 56.9% para los rotores **1**, **2** y **3**, respectivamente).

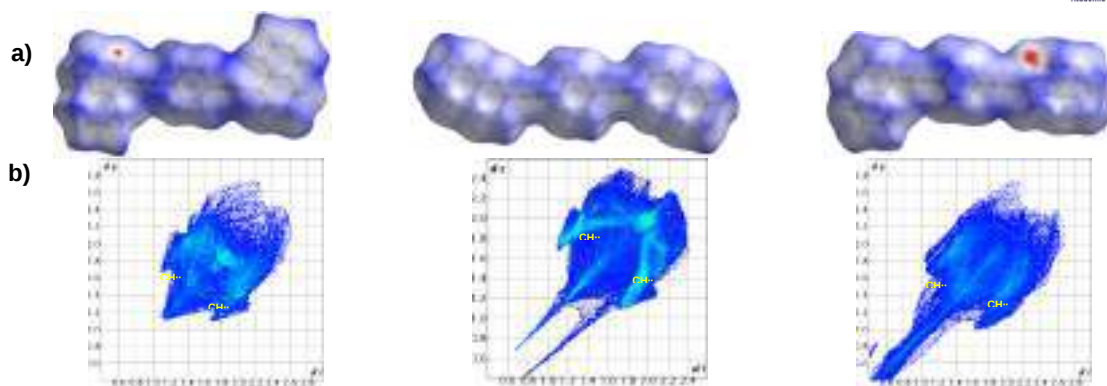


Figura 2. a) Superficies de Hirshfeld y b) gráficos 2D de huellas dactilares de los rotores **1**, **2** y **3** ordenados de izquierda a derecha.

La caracterización de las propiedades ópticas se llevó a cabo en solución, película y en el estado sólido mediante espectroscopía UV-vis, fluorescencia y reflectancia difusa para cada rotor molecular. La figura 3 muestra los espectros de absorción, excitación y emisión de los rotores moleculares **1**, **2** y **3** en THF. Los valores de los máximos de absorción, emisión y excitación, así como el rendimiento cuántico obtenido por el método de *múltiples puntos*, desplazamiento de Stokes y *band gap* óptico ($E_{g\text{ opt}}$) de cada rotor molecular se encuentran reportados en la tabla 1. Los coeficientes de extinción molar (ϵ) de los rotores se encuentran en el rango de 10^4 lo que indica que se tratan de transiciones permitidas de tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, las cuales están caracterizadas por presentar $\epsilon > 10\,000\text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

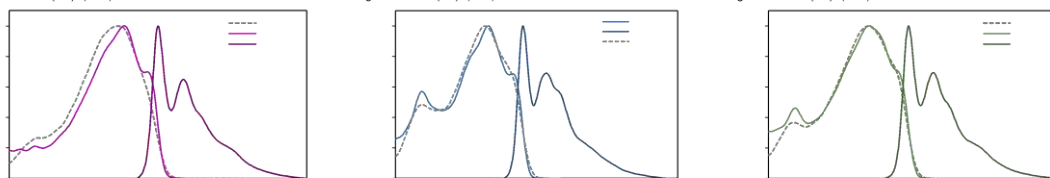


Figura 3. Espectros de absorción, excitación y emisión de los rotores **1**, **2** y **3** en THF a temperatura ambiente, ordenados de izquierda a derecha.

Tabla 1. Propiedades ópticas de los rotores moleculares sintetizados en THF.

Rotor	UV λ_{max} (nm)	Em λ_{max} (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	Desplazamiento de Stokes (cm^{-1})	Φ_f	$E_{g\text{ opt}}$ en solución (eV)
1	353	380	5.1×10^4	2013	0.77	3.22
2	339	368	5.4×10^4	2325	0.81	3.32
3	341	375	6.4×10^4	2659	0.65	3.25

Por otro lado, los espectros de absorción, emisión y excitación de los rotores en película se obtuvieron mediante la técnica de *drop casting* (figura 4). Los datos ópticos se encuentran reportados en la tabla 2.

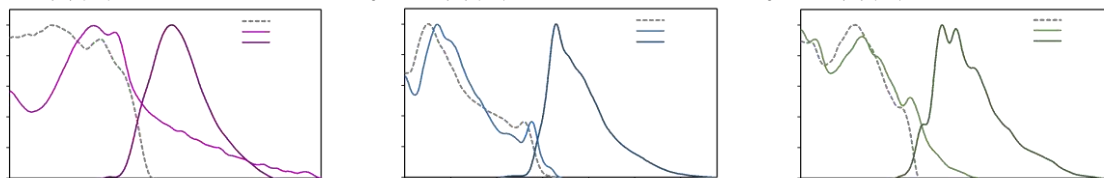


Figura 4. Espectros de absorción, excitación y emisión de los rotores **1**, **2** y **3** en película ordenados de izquierda a derecha.

Tabla 2. Propiedades ópticas de los rotores moleculares sintetizados en película.

Rotor	UV λ_{max} (nm)	Em λ_{max} (nm)	Desplazamiento de Stokes (cm^{-1})	$E_{g\text{ opt}}$ en película (eV)
1	366	445	4901	2.98
2	290	420	10673	3.40
3	332	415	6024	3.13

La figura 5 y tabla 3 muestran los espectros y datos ópticos de los rotores moleculares en el estado sólido. El rendimiento cuántico de fluorescencia reportado fue obtenido por el *método absoluto* con el uso de una esfera integradora.

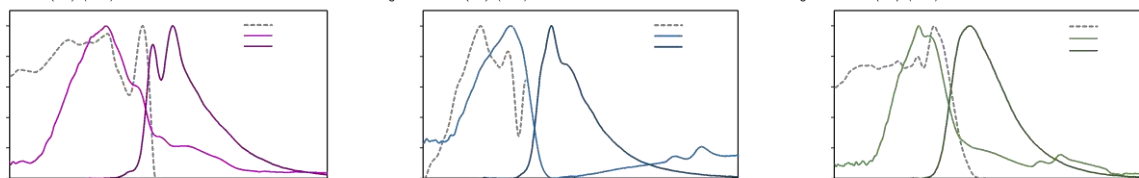


Figura 5. Espectros de absorción, excitación y emisión de los rotores **1**, **2** y **3** en estado sólido a temperatura ambiente ordenados de izquierda a derecha.

Tabla 3. Propiedades ópticas de los rotores moleculares sintetizados en el estado sólido.

Rotor	UV λ_{max} (nm)	Em λ_{max} (nm)	Desplazamiento de Stokes (cm^{-1})	Φ_F	$E_{g\text{ opt}}$ en sólido (eV)
1	392	470	4234	0.27	2.82
2	383	431	2908	0.21	2.97
3	383	464	4558	0.16	2.78

La voltamperometría cíclica (VC) es un método electroquímico útil para caracterizar los niveles de energía de un compuesto orgánico⁴. Los experimentos de VC fueron medidos en una celda convencional de tres electrodos. Los datos de potencial encontrados en las zonas de reducción ($E_{onset(Red)}$) y de oxidación ($E_{onset(Ox)}$) en cada voltamperograma (figura 6) fueron utilizados para calcular los valores de los orbitales HOMO y LUMO, así como para el cálculo del *band gap electroquímico* ($E_{g\text{ elect}}$) (tabla 4).

Figura 6. Voltamperograma cíclico de los rotores **1**, **2** y **3** usando un sistema ITO/0.01 M de cada rotor + 0.1 M de perclorato de tetrabutilamonio en diclorometano anhidro a 20 mV s^{-1} .

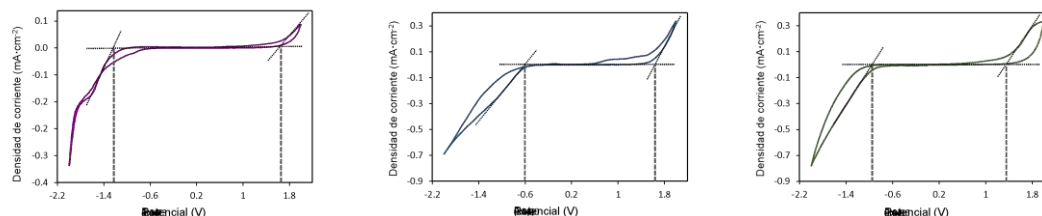


Tabla 4. Propiedades electroquímicas de los rotores moleculares **1**, **2** y **3** obtenidas por voltamperometría cíclica.

Rotor	$E_{onset(Red)}$ (V)	$E_{onset(Ox)}$ (V)	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	$E_{g\text{ elect}}$ (eV)
1	-1.30	1.73	-6.35	-3.33	3.03
2	-0.58	1.60	-6.23	-4.05	2.18
3	-0.92	1.36	-5.99	-3.71	2.28

3. CONCLUSIONES

Los rotores moleculares sintetizados presentaron propiedades fotofísicas y electroquímicas interesantes que fueron caracterizados por experimentos de UV-Vis, fluorescencia, reflectancia difusa y voltamperometría cíclica. Los resultados de los experimentos indicaron que los rotores **1**, **2** y **3** presentan buena absorción y una eficiente fluorescencia en solución debido a sus altos valores de coeficiente de extinción molar (en el orden de 10^4) y rendimientos cuánticos mayores o iguales al 65%. Por otro lado, los valores del *band gap óptico* medidos en solución, película y en el estado sólido demostraron que los rotores pueden ser candidatos para ser usados como semiconductores al presentar valores menores a 3.5 eV; en específico los datos obtenidos de experimentos electroquímicos y en el estado sólido mostraron que los tres rotores sintetizados tienen la posibilidad de convertirse en semiconductores aplicables en la fabricación de diodos orgánicos emisores de luz (OLEDs por sus siglas en inglés) al tener valores de *band gap* en el denominado rango visible (VIS) que cumplen la mayoría de los semiconductores orgánicos usados en el diseño de estos materiales; este rango va de 3.1 a 1.5 eV⁵.

4. REFERENCIAS

1. Rodríguez-Molina, B.; Pérez-Estrada, S.; Garcia-Garibay, M. A. Amphidynamic Crystals of a Steroidal Bicyclo[2.2.2]octane Rotor: A High Symmetry Group That Rotates Faster than Smaller Metyl and Methoxy Groups. *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135 (28), 10388–10395.
2. Liepuoniute, I.; Jellen, M. J.; Garcia-Garibay, M. A. Correlated motion and mechanical gearing in amphidynamic crystalline molecular machines. *Chem. Sci.* 2020, 11 (48), 12994.
3. Catalano, L.; Perez-Estrada, S.; Terraneo, G.; Pilati, T.; Resnat, G.; Metrangolo, P.; Garcia-Garibay, M. A. Dynamic Characterization of Crystalline Supramolecular Rotors Assembled through Halogen Bonding. *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137 (49), 15386-15389.
4. Cardona, C. M.; Li, W.; Kaifer, A. E.; Stockdale, D.; Bazan, G. C. Electrochemical Considerations for Determining Absolute Frontier Orbital Energy Levels of Conjugated Polymers for Solar Cell Applications. *Adv. Mater.* 2011, 23 (20), 2367–2371.
5. Scharber, M. C.; Sariciftci, N. S. Low Band Gap Conjugated Semiconducting Polymers. *Adv. Mater. Technol.* 2021, 6 (4), 1-32.

Síntesis y evaluación citotóxica de complejos POCOP de Ni(II) y su funcionalización con azaeteres corona

Jesús Antonio Cruz-Navarro^a, David Morales-Morales^a

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, circuito exterior SN,
Coyoacán, Ciudad de México.

antonio_cn@live.jp

Palabras clave: Macrociclos, Complejos organometálicos, metalofármacos

1. INTRODUCCIÓN

En el panorama en evolución de la química organometálica, el diseño y la síntesis de nuevos complejos han captado una inmensa atención debido a sus diversas aplicaciones en catálisis, ciencia de materiales y, recientemente, en medicina. En este sentido, los complejos de metales de transición, particularmente aquellos que contienen níquel(II), han surgido como compuestos importantes en el desarrollo de metalofármacos anticancerígenos, a través de un extenso recorrido de quimioterapia sin platino. Si bien se han documentado resultados sobre la eficacia de los complejos organometálicos y de coordinación de Ni(II) contra diversas líneas celulares cancerígenas, la evaluación de los efectos citotóxicos relacionados con los complejos de Ni(II) pincer sigue siendo un área poco explorada en la investigación.

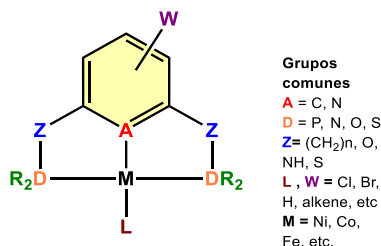


Figura 1: Estructura general de un complejo pincer POCOP

Los complejos pincer POCOP, representados en la Figura 1, son compuestos organometálicos con un ligando tridentado que presenta átomos donantes (D) capaces de formar interacciones moleculares fuertes e intrincadas. Pocos estudios sobre la citotoxicidad de estos compuestos han mostrado una notable actividad contra líneas celulares como HeLa, HePG-2, MCF-7 y Bell-7402 ¹⁻⁶.

Una estrategia para modular la actividad citotóxica de los complejos pincer es funcionalizarlos con grupos o fragmentos biológicamente activos. En este sentido, los éteres corona son candidatos interesantes debido a sus propiedades de unión no covalente catiónica, capacidad de escisión y actividad inhibidora del crecimiento de células tumorales. Además, al modificar el tamaño del anillo y adjuntar un grupo carbonilo adyacente al macrociclo, se puede modular la actividad de unión e hidrofobicidad de los éteres corona. Basados en estas propiedades e inspirados en resultados previos, se decidió funcionalizar una serie de complejos pincer POCOP de Ni(II) con diferentes azaeteres corona para investigar el efecto citotóxico de los productos resultantes y establecer un punto de partida en la comprensión del uso de aza-éteres corona como sitios activos en complejos pincer. Por lo tanto, en este trabajo presentamos los primeros ejemplos de complejos POCOP de Ni(II) funcionalizados con éter aza-corona y su evaluación citotóxica contra seis diferentes líneas celulares cancerígenas. Los resultados presentados en este trabajo representan un nuevo horizonte en el desarrollo de metalofármacos anticancerígenos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cuatro nuevos complejos organometálicos con fórmula $[\text{NiCl}\{\text{C}_6\text{H}_2-4-(\text{AE})-2,6-(\text{OP}(\text{R})_2)_2\}]$ (figura 2) fueron obtenidos mediante una metodología de tres pasos en una estequiometría 1:1. Los complejos obtenidos se caracterizaron por RMN, FAB⁺, y DRX de monocristal.

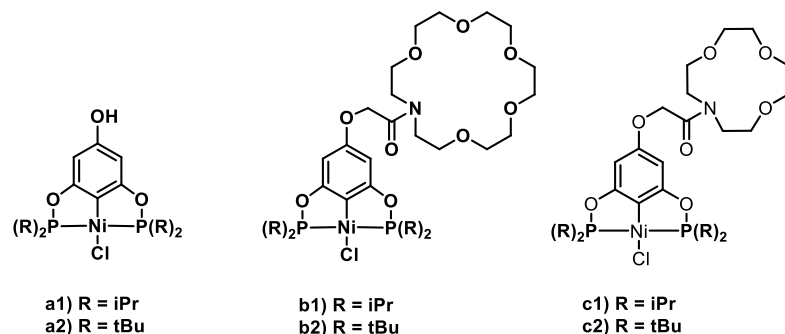


Figura 2: Complejos precursores y sus respectivos complejos funcionalizados

Los datos recopilados para el complejo b1 demostraron una cristalización en el grupo espacial monoclinico *Pc*. La estructura molecular mostró un centro de Ni(II) en una geometría cuadrado plana delimitada por átomos de P y C. Los átomos de fósforo están ubicados en posición trans y un átomo de cloro en una posición opuesta al carbono ipso. Se observó una ligera distorsión entre los átomos de P y Ni, con un ángulo P-Ni-P de 163.92°, y distancias de enlace Ni-P y Ni-C alrededor de 2.16 y 1.87 Å respectivamente, cuyos valores son similares a los reportados para complejos análogos de Ni(II) POCOP 23,25–27. La fracción de éter aza-corona en la estructura b1 mostró una conformación casi lineal característica de baja energía, con ángulos C-C-O alrededor de 112°.

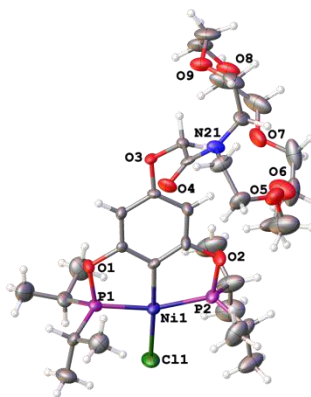


Figura 3: Estructura molecular del complejo b1

La evaluación citotóxica de los complejos funcionalizados y sin funcionalizar se realizó mediante el método SRB a una concentración de 25 μM empleando 6 líneas cancerosas (U-251, PC-3, K-562, HCT-15, MCF-7 y SKLU-1) y una línea sana COS-7. Como se muestra en la Figura 4, la citotoxicidad de los complejos no funcionalizados 1a y 1b supera la actividad presentada por el cisplatino, con casi un 100% de inhibición del crecimiento en todas las líneas celulares. Estos complejos mostraron una ligera tendencia a la disminución de la citotoxicidad contra PC-3, K-562 y HCT-15 en función del sustituyente fosfinito, lo cual es más notable en el complejo 1b. Además, la presencia de un fragmento de éter aza-corona contribuyó a reducir la citotoxicidad de los complejos precursores contra las mismas líneas celulares. En el caso del complejo b1, hubo una disminución de la tasa de inhibición del 29% y 14.9% en K-562 y HCT-15 respectivamente, mientras que el complejo b2 mostró una caída drástica en la citotoxicidad con bajas tasas de inhibición en las mismas líneas; sin embargo, se observó una actividad interesante contra MCF-7. Aunque la citotoxicidad de b2 y c2 fue baja en comparación con los otros

complejos, hubo un aumento en la actividad contra MCF-7, con una tasa de inhibición del 39.7% y del 23.8% contra la línea celular sana COS-7.

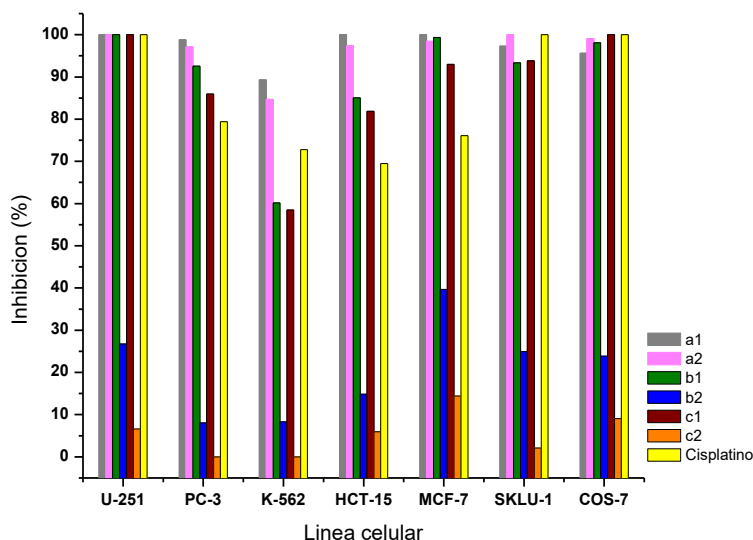


Figura 4: Evaluación citotóxica de los complejos presentados en este trabajo

3. CONCLUSIONES

La adición de azaéteres corona a la estructura de los complejos POCOP de Ni(II) permitió reducir su actividad citotóxica y proporcionó cierta selectividad hacia la línea celular de cáncer de mama MCF-7, siendo más notable en el complejo 2b. Asimismo, la presencia de un macrociclo más pequeño demostró una menor citotoxicidad en comparación con su análogo de mayor tamaño. Estas observaciones establecen un antecedente prometedor para la mejora y desarrollo de nuevos complejos POCOP de Ni(II) con potencial aplicación selectiva en el tratamiento de cáncer.

4. REFERENCIAS

- Morales-Morales, D.; Sánchez-Mora, A.; Briñez, E.; Pico, A.; González-Sebastián, L.; Cruz-Navarro, A.; Arenaza-Corona, A.; Puentes-Díaz, N.; Alf-Torres, J.; Reyes-Márquez, V. *Chem. Biodivers.* **2024**, e202400995.
- Milenković, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 68, 111–120.
- Milenković, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 87, 284–297.
- Mohammadnezhad, G.; Abad, S.; Farrokhpour, H.; Görls. *Appl. Organomet. Chem.* **2021**, 35 (2), 1–15.
- Li, Y.; Li, Y.; Wang, N.; Lin, D.; Liu, X.; Yang, Y.; Gao, Q. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2020**, 38 (17), 4977–4996.
- Hosseini-Kharat, M.; Zargarian, D.; Alizadeh, A. M.; Karami, K.; Saeidifar, M.; Khalighfar, S.; Dubrulle, L.; Zakariazadeh, M.; Cloutier, J. P.; Sohrabijam, Z. *Dalt. Trans.* **2018**, 47 (47), 16944–16957.

Diseño y síntesis de compuestos híbridos con indometacina con actividad anticancerígena

Constanza Durán Becerra,^{a*} Cuauhtémoc Pérez González,^a Rubén Antonio Romo Mancillas,^c Carlos Alberto Méndez Cuesta^{a*}

^aMaestría en Ciencias Farmacéuticas, ^bDepartamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, ^cFacultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro. *2223801690@alumnos.xoc.uam.mx, cmendezc@correo.xoc.uam.mx

Palabras clave: cáncer, indometacina, ácido ursólico

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que en la actualidad representa la segunda causa de muerte a nivel mundial, lo que lo vuelve un problema de salud muy importante. Existe más de un tipo de tratamiento disponible, sin embargo, tienen algunas desventajas, como el desarrollo de resistencia a los fármacos o efectos secundarios^{1,2}. Por lo tanto, se siguen buscando alternativas que presenten un mejor índice terapéutico y con menores efectos adversos para el paciente. Una molécula de interés obtenida de productos naturales es el ácido ursólico (AU), que es un triterpeno que se encuentra de manera ubicua en muchas plantas y que ha demostrado tener diversas propiedades terapéuticas, entre las que destaca su actividad anticancerígena.^{3,4}

En estudios previos de este grupo de investigación se encontró que tanto la indometacina como los ácidos sulfónicos se unen de manera selectiva a diversas enzimas importantes para producir el efecto citotóxico⁵. Con base en esto, se propuso utilizar estos compuestos para hibridarlos con el AU para facilitar la síntesis y posteriormente reemplazar el anillo de AU por uno más simple, con la finalidad de comprobar sus efectos como anticancerígenos empleando diversas líneas celulares cancerígenas.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizaron estudios de acoplamiento molecular de 8 ligandos en 5 enzimas diferentes, que son dianas de interés para fármacos anticancerígenos. En general, se obtuvieron buenos scores, de -6.5 a -12.8 kcal/mol (**Figura 1**). En todos los casos, los ligandos propuestos interactúan con el sitio catalítico de la enzima. En la mayoría de las enzimas evaluadas, el ligando con mejor energía de afinidad fue S1_IND.

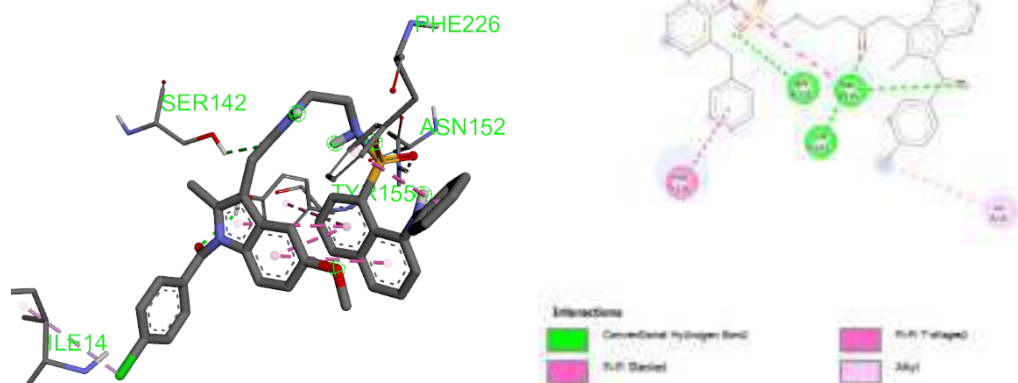
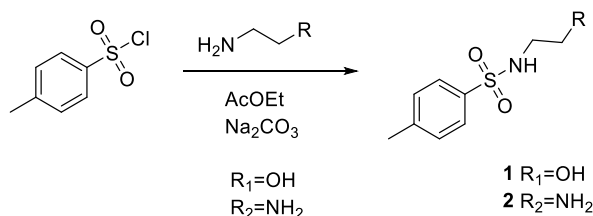


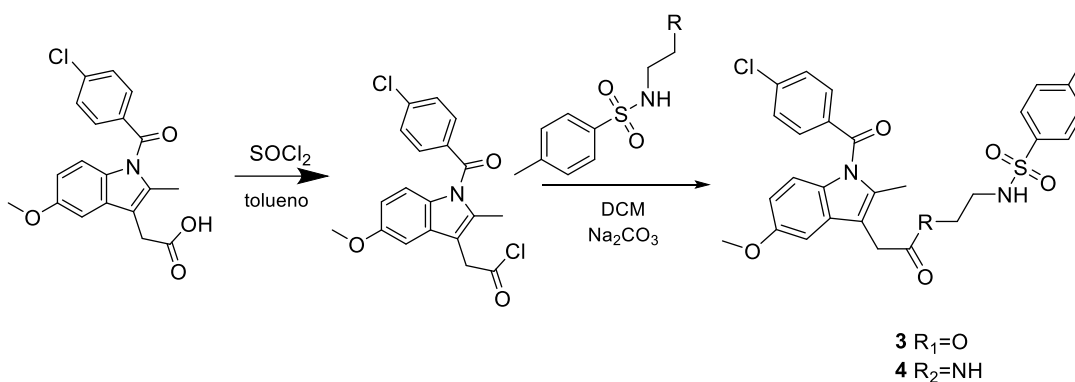
Figura 1. Interacciones en 3D y en 2D entre la 17-β- hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 (PDB ID: 1FDW) y el híbrido S1_IND.

En la síntesis, la obtención de los intermediarios **1** y **2** se realizó con base en la siguiente ruta sintética (**Esquema 1**). Se utilizó 1 equivalente (0.0105 mol) de cloruro de *p*-toluensulfonilo (p-TS) y 1.5 equivalentes (0.01575 mol) de la amina correspondiente, con 1.5 equivalentes (0.01575 mol) de Na_2CO_3 y AcOEt (10 mL) como disolvente. La reacción se realizó bajo una atmósfera inerte con N_2 , se dejó reaccionar por 12 h. Para el compuesto **1** se obtuvo un rendimiento del 42.4%, mientras que para el compuesto **2** el rendimiento fue de 19.2%.



Esquema 1. Ruta sintética para la obtención de intermediarios **1** y **2**

Para la obtención de los productos finales **3** y **4** se siguió la ruta sintética del **Esquema 2**. Para la formación del cloruro de ácido, en atmósfera inerte de N_2 , se adicionó 1 equivalente (0.0019 mol) de indometacina (IND) y 0.8 equivalentes (0.00152 mol) de SOCl_2 , como medio de reacción empleando tolueno seco (5 mL). Posteriormente se destiló el tolueno a presión reducida y se agregó DCM seco (10 mL) como medio de reacción, así como 1.2 equivalentes (0.00228 mol) de Na_2CO_3 . Después, a temperatura ambiente, se adicionó el intermediario correspondiente. Para el compuesto **3** se obtuvo un rendimiento del 27%, mientras que para el compuesto **4** fue de 51.4%.



Esquema 2. Ruta sintética para la obtención de intermediarios **3** y **4**

3. CONCLUSIONES

Se han logrado sintetizar dos compuestos con rendimientos bajos. Los compuestos sintetizados se probaron en diversas líneas celulares y tienen una actividad citotóxica moderada. Con base en los resultados de *docking*, se puede predecir que interactúan con el sitio activo de la proteína de interés produciendo el efecto farmacológico deseado. Se espera proponer nuevas moléculas tomando como referencia los resultados obtenidos para potenciar el efecto citotóxico.

4. REFERENCIAS

1. Khwaza, V.; Oyediji, O. O.; Aderibigbe, B. A. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 1–27.
2. Elmahdy, N.; Mobark, N.; Elsayad, M.; Salem, M. *Int. J. Cancer Biomed. Res.* 2022, 6, 7–21.
3. Kornel, A.; Nadile, M.; Tsiani, E. *Molecules* 2022 27, 7466.
4. Ramos-Inza, S., Encio, I.; Raza, A.; Sharma, A; Sanmartin, C.; Plano, D. *Eur J Med Chem.* 2022, 244, 114839.
5. Aguirre-Álvarez, A. UAM-X. 2022.

Síntesis y caracterización del óxido de grafeno y su reducción/funcionalización en reflujo con glicina

Jaina-Mariel Peña-García^a, **María-Luisa García-Betancourt^{a*}**, Hugo-Albeiro Saldarriaga-Noreña^a, Arturo Galván-Hernández^b, Carolina Godoy Alcántar^a, Gladis-Judith Labrada-Delgado^c, Héctor-Gabriel Silva-Pereyra^c

^aCentro de Investigaciones Químicas-IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Cuernavaca 62209, Mexico.

^bInstituto de Ciencias Físicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 1001, Cuernavaca 62209, Mexico.

^cInstituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, Cam. a la Presa de San José 2055, Lomas 4ta Secc, 78216 San Luis Potosí, México.

*mluisa.garcia@uaem.mx

Palabras clave: grafeno, glicina, caracterización, oxidación, reducción.

1. INTRODUCCIÓN

Las nanoestructuras de carbono, como el óxido de grafeno (GO) y el óxido de grafeno reducido (rGO), son destacadas por sus propiedades mejoradas gracias a los grupos funcionales oxigenados en su superficie, los cuales incrementan la reactividad química y mejoran las propiedades ópticas, mecánicas, térmicas y electroquímicas del material¹.

El método de oxidación más utilizado para el grafito es el de Hummers modificado debido a su rapidez. Tradicionalmente, la reducción del GO se realiza con reactivos químicos como la hidracina, que son tóxicos y explosivos²⁻⁴. Como alternativa, se puede utilizar glicina, un aminoácido económico y seguro que interactúa covalentemente con el GO⁵⁻⁶.

En este trabajo, se oxidó el grafito con el método de Hummers modificado y se estudió el rol de la glicina en la reducción y funcionalización del GO implementando un reflujo de 24 horas con temperatura de 100 °C y a temperatura ambiente. El material obtenido fue caracterizado mediante microscopía (SEM, TEM y AFM), espectroscopía (FTIR) y voltamperometría.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Figura 1 muestra las micrografías obtenidas mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) para (a) el grafito, (b) el óxido de grafeno (GO) y (c) el óxido de grafeno reducido (rGO) en reflujo a 100 °C. El grafito presenta un aspecto de hojuelas, el GO revela delaminación en capas y el rGO presenta una estructura porosa y deformada.

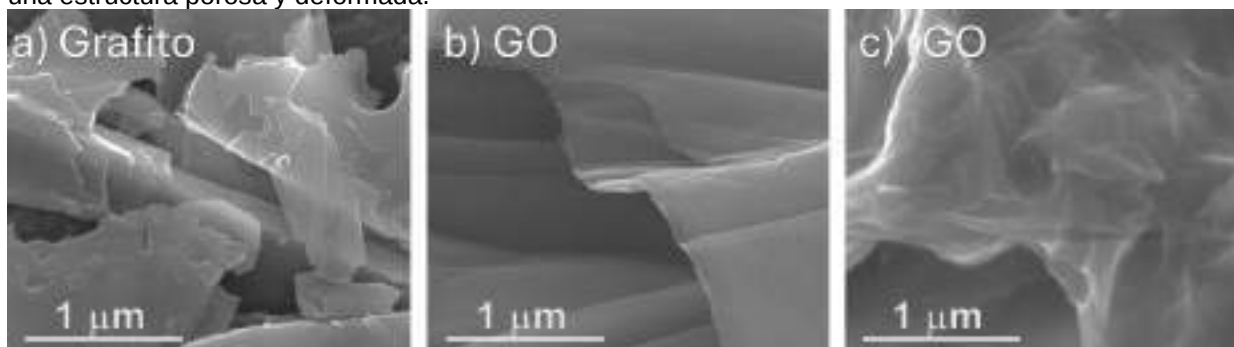


Figura 1. Imágenes obtenidas por SEM de a) Grafito y b) GO y c) rGO.

En general, se logró la delaminación y en microscopía de transmisión (TEM) no se encontró GO monocapa, solo bicapa (Figura 2) con un espaciamiento de 3.7 Å. La microscopía de fuerza atómica confirmó que el óxido de grafeno y el óxido de grafeno reducido mantienen una estructura de multicapas. Hasta 10 capas se puede considerar grafeno según reportes previos⁷.

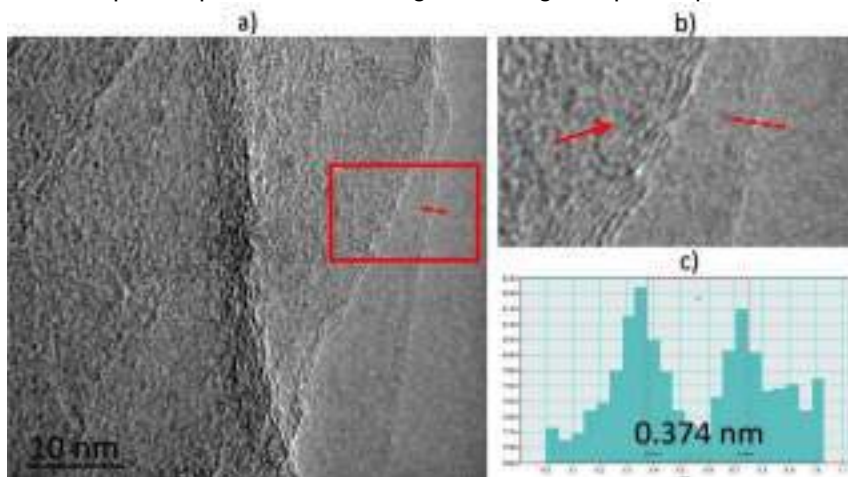


Figura 2. Imagen obtenida por TEM de la muestra de GO.

La Figura 3 (a) presenta los espectros de infrarrojo para el grafito, el GO, y para el GO y GO con glicina utilizando reflujo de 24 horas con una temperatura de 100 °C. El grafito no muestra bandas de interés. El GO de este experimento contiene una banda de absorción ancha en 3182 cm⁻¹, característica de grupos OH, otra en 1710 cm⁻¹ de grupos carbonilos, una 1608 cm⁻¹ perteneciente a grupos C=C, otra banda en 1255 cm⁻¹ del enlace C-O, y finalmente una banda en 1042 cm⁻¹ que muestra presencia del enlace C-OH. El GO en reflujo (TRGO) presentó dos ligeras bandas que corresponden a la formación del enlace C=O en 1707 cm⁻¹ y C=C en 1583 cm⁻¹, estas son las únicas dos bandas atribuidas a la reducción del material, con valores similares a los reportados en la literatura para otros GO reducidos⁸. Para el óxido de grafeno en reflujo + Glicina (TRFGO) las bandas de absorción que estaban GO desaparecieron, demostrando la ausencia de grupos fenólicos, alcoholes y epóxidos. Posterior a la reducción y funcionalización con la glicina persiste una banda alrededor de 1700 cm⁻¹, por la presencia de grupos carbonilos del GO reducido/ funcionalizado y otra en 1552 cm⁻¹ perteneciente al enlace N-H de una amida, estos valores son similares a los de otros rGOs funcionalizados con grupos amino⁹. Para comprobar los parámetros críticos de la reducción del GO (reflujo o glicina) se realizó un experimento de reflujo a temperatura ambiente. La Figura 3 (b) muestra los espectros de infrarrojo del GO, del GO a temperatura ambiente en agitación con glicina y del GO en reflujo, donde se indican las bandas atribuidas a los grupos funcionales oxígeno. Como puede notarse, el GO en reflujo muestra señales menos intensas que el GO sin reflujo + Glicina y que el GO, confirmando que el reflujo es el que aporta la reducción del GO mientras que la glicina únicamente funcionaliza.

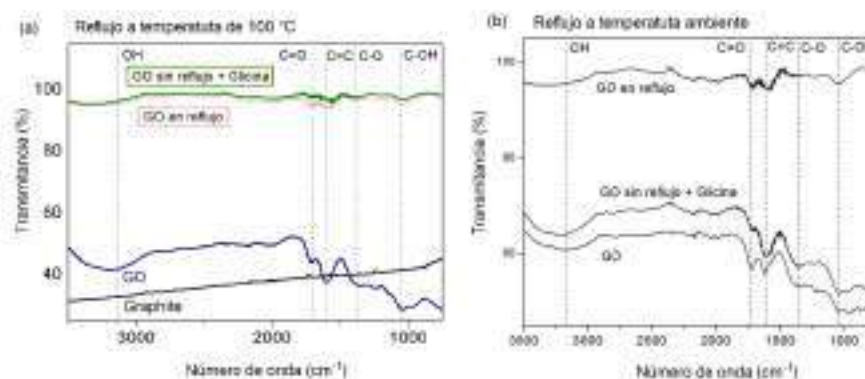
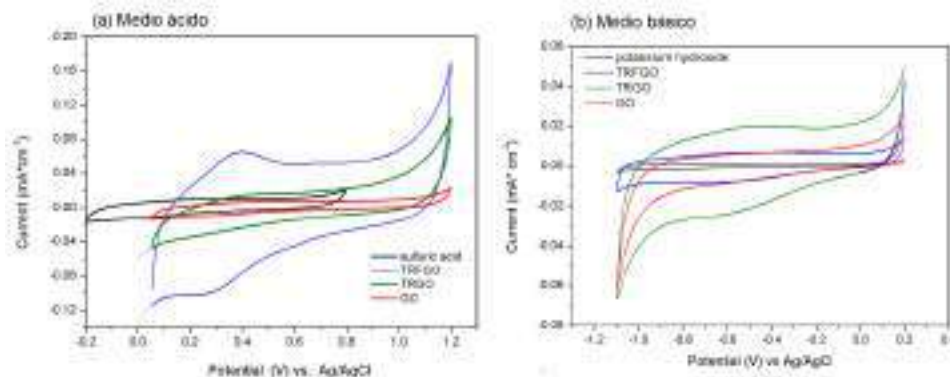


Figura 3. Espectros obtenidos infrarrojo de a) GO, b) GO en reflujo y c) GO en reflujo + Glicina (a) reducidos y funcionalizados en reflujo a 100 °C y (c) en reflujo a temperatura ambiente.

Las pruebas de voltamperometría cíclica sugieren que estos materiales pueden ser utilizados en aplicaciones electrónicas, como supercapacitores. Se encontró que el óxido de grafeno reducido térmicamente (TRGO) es adecuado para medios básicos, mientras que el óxido de grafeno funcionalizado con glicina es más adecuado para medios ácidos (TRFGO) (Figura 4).



3. CONCLUSIONES

En este trabajo se obtuvo óxido de grafeno bicapa mediante la oxidación del grafito utilizando un método de Hummer's modificado. Se determinó que la glicina no es determinante en la reducción del GO, más bien promueve la funcionalización del GO. Este resultado podría ser confirmado mediante voltamperometría, en donde la funcionalización debe estar ocurriendo por la incorporación del nitrógeno a la red gráfica del GO, sin embargo, es necesario realizar más análisis posteriores.

4. REFERENCIAS

1. Agnoli, S.; Favaro, M. J. *Mater. Chem. A*. **2016**, 5002-5025.
2. Chen, D.; Feng, H.; Li, J. *Chem. Rev.* **2012**, 6027-6053.
3. Staudenmaier, L.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **1898**, 1481-1487.
4. Brodie, B.C. *Phil. Trans.* **1983**, 249-259.
5. Bose, S.; Kuila, T.; Mishra, A. K.; Kim, N. H.; Lee, J. H.; *J. Mater. Chem.* **2012**, 9696-9703.
6. Rossi-Fernández, A.; Villegas-Escobar, N.; Guzmán-Angel, D.; Gutiérrez-Oliva, S.; Ferullo, R.; Castellani, N.; Toro-Labbé, A. *J. Mol. Model.* **2020**, 26, 1-10.
7. Ni, Z.; Wang, H.; Kasim, J.; Fan, H.; Yu, T.; Wu, Y.; Feng, Y.; Shen, Z. *Nano Lett.* **2007**, 7(9), 2758-2763.
8. Gong, Y.; Li, D.; Fu, Q.; Pan, C. *Prog. Nat. Sci. Mater. Int.* **2015**, 25 (5), 379-385.
9. Nainggolan, I.; Saisa; Agusnar, H.; Alfian, Z.; Alva, S.; Nasution, T. I.; Rahman, R.; Sembiring, A. *South African J. Chem. Eng.* **2024**, 48, 184-193.

Sensor electroquímico de un MIP de ácido polimetacrílico para determinar AFB₁

Fabiola Hernández García^a, Giaan Arturo Álvarez Romero^a, Jesús Antonio Cruz Navarro^b, Israel Samuel Ibarra Ortega^a, Jesús García Serrano^a.

^a Instituto de Ciencias Básicas e Ingenierías, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca-Tulancingo Km. 4.5, Carboneras, 42184 Mineral de la Reforma, Hidalgo.
faby_o_la@hotmail.com

^b Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, circuito exterior SN, Coyoacán, Ciudad de México.

Palabras clave: *Molecularly imprinted polymer, sensores electroquímicos, aflatoxina B₁.*

1. INTRODUCCIÓN

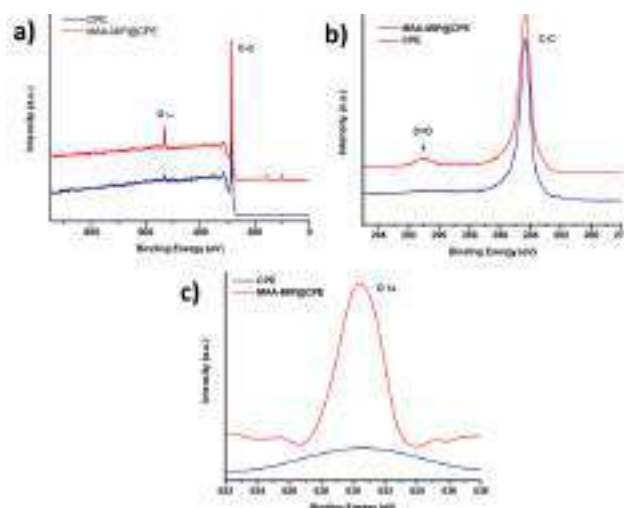
La seguridad alimentaria es una preocupación global creciente, especialmente en relación con la presencia de contaminantes tóxicos como las micotoxinas. Entre ellas, la aflatoxina B₁ (AFB₁) se destaca como una de las más peligrosas debido a su alta toxicidad y su capacidad carcinogénica. Producida principalmente por hongos del género *Aspergillus*, la AFB₁ puede contaminar una variedad de productos agrícolas, incluidos el maíz y el trigo, que son alimentos básicos en muchas partes del mundo¹. La ingestión de alimentos contaminados con AFB₁ puede tener serias consecuencias para la salud humana y animal, incluyendo cáncer de hígado, inmunosupresión y efectos adversos en el crecimiento y desarrollo. El control efectivo de la aflatoxina B₁ en los alimentos requiere el desarrollo de metodologías analíticas que sean precisas, sensibles y capaces de detectar esta micotoxina a niveles traza. Las técnicas electroquímicas han ganado prominencia en los últimos años debido a su alta sensibilidad, bajo costo y capacidad para realizar análisis in situ. En particular, el uso de sensores basados en polímeros molecularmente impresos (MIP) ha mostrado un gran potencial debido a su alta selectividad y capacidad para reconocer específicamente las moléculas objetivo en matrices complejas^{2,3}. En este trabajo, se presenta el desarrollo de un sensor electroquímico innovador basado en un polímero molecularmente impreso y electrodos de pasta de carbono para la determinación voltamperométrica de aflatoxina B₁.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El MIP de ácido polimetacrílico se sintetizó en dos etapas bajo atmósfera de N₂. Primero se llevó a cabo una prepolimerización al reaccionar 6 mol de ácido metacrílico y 2.5×10^{-8} mol de AFB₁ en 20 mL de metanol durante dos horas a temperatura ambiente. Posteriormente inició la polimerización añadiendo 20 mol de EGDMA y 4.2×10^{-3} mol de persulfato de sodio. La mezcla se calentó a 60 °C durante 16 horas con agitación constante. El precipitado obtenido se centrifugó, se enjuagó cinco veces con metanol y agua, se secó a 80 °C. El producto final se caracterizó mediante FT-IR, XPS y SEM.

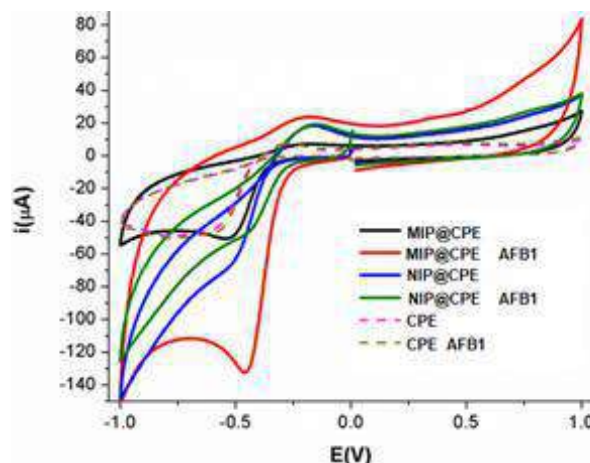
El análisis XPS se utilizó para confirmar los cambios en la composición elemental del compuesto de pasta de carbono (PC) después de su modificación con el MIP. Como se ve en la Figura 1, el espectro de la PC solo presentó un pico dominante a 286 eV, correspondiente al enlace C-C del grafito, que es característico del grafito. Por otro lado, los espectros XPS de la PC modificada mostraron no solo la presencia del pico C-C sino también un pico más pequeño a 292 eV, atribuido a los grupos C=O (Figura 1b), lo que confirma la presencia de grupos carbonilo en el MIP. Además, se observó un pico adicional a 529 eV (Figura 1c), indicativo de oxígeno (O 1s), mientras que la PC presentó un pico leve y amplio. Estos resultados demuestran la incorporación exitosa del MIP en el compuesto de pasta de carbono.

Figura 5. a) Espectros de estudio XPS generales de CPE y electrodo modificado, y espectros XPS centrados en b) grupos C-C y C = O y(c) O 1s.



Para determinar la actividad del MIP y el NIP hacia AFB₁, se realizó una evaluación por voltamperometría cíclica (CV) en una solución tampón de fosfato 0.1 M (pH 8) utilizando una velocidad de barrido de 0.1 V/s en dirección catódica bajo atmósfera de N₂. Antes de la medición, se llevó a cabo una preconcentración colocando los electrodos modificados durante 10 minutos en una solución tampón de fosfato que contenía 1 µg/L de AFB₁, bajo agitación constante a 300 rpm. Después de este tiempo, el electrodo se sumergió en el electrolito de soporte y se registró el voltamperograma correspondiente. Los resultados se compararon utilizando un electrodo de pasta de carbono (CPE) sin modificar en las mismas condiciones experimentales.

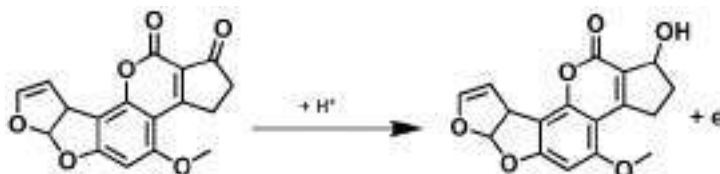
Figura 6. Estudio del MIP, NIP y CPE en ausencia y presencia de Aflatoxina B₁.



Como se observa en la Figura 2, el CPE no mostró cambios en su respuesta electroquímica en presencia de AFB₁, lo que indica una actividad nula hacia el analito. Por el contrario, en presencia de AFB₁, el MIP@CPE mostró una drástica modificación en la intensidad de la corriente del pico catódico, con un aumento de aproximadamente el 43% en comparación con la intensidad de la corriente en ausencia de AFB₁. Este comportamiento indica una notable actividad del MIP hacia AFB₁ como resultado de la formación precisa de plantillas en la estructura polimérica, lo que favorece interacciones específicas entre el MIP y AFB₁. En este sentido, el MIP propuesto está diseñado para poseer sitios de unión específicos que son complementarios en forma y tamaño a la molécula de AFB₁. Cuando la AFB₁ está presente en la solución, se une selectivamente a estos sitios diseñados dentro del MIP, facilitando su concentración en la superficie del electrodo y el proceso de reducción. Posteriormente, durante el experimento de voltamperometría cíclica (CV), se observa un aumento en la corriente del pico catódico como consecuencia de la reducción del AFB₁ concentrado a aflatoxicol, lo que lleva a un pico catódico

más pronunciado alrededor de -500 mV⁴. Este proceso de reducción implica la transferencia de un protón y un electrón y se resume en el Esquema 1.

Esquema 2. Electro-reduccion de AFB1 a aflatoxicol



La respuesta electroquímica NIP@CPE mostró un ligero aumento en la intensidad de la corriente catódica, posiblemente debido a una interacción entre el analito y los grupos funcionales del NIP. Sin embargo, esta señal no es tan específica ni pronunciada como la observada con el MIP, lo que sugiere que el MIP tiene una afinidad de unión más selectiva y fuerte hacia el AFB₁, resultando en una mayor sensibilidad y mejor rendimiento analítico en la detección del analito objetivo.

Se ajustaron diversos parámetros, como la proporción de MIP en el electrodo, el pH de las soluciones buffer, el tiempo de carga durante la preconcentración y las revoluciones por minuto, con el objetivo de optimizar la metodología. Se determinó el intervalo lineal necesario para elaborar una curva de calibración. Se realizaron mediciones de AFB₁ en muestras de maíz y trigo utilizando tanto una curva de adición patrón directa como una calibración por adición patrón. La segunda metodología permite obtener mediciones no afectadas por el efecto matriz de las muestras reales. El análisis estadístico mediante la prueba t de Student reveló que no existen diferencias significativas, lo que indica que el electrodo mantiene su selectividad hacia AFB₁, a pesar de la complejidad de las muestras reales.

Tabla 1. Comparación estadística de curvas de calibración para determinar AFB₁ en diferentes muestras.

Comparación de resultados			Comparación estadística	
Muestra	Calibración por Adición Patrón n = 5	Curva de calibración Directa n = 5	t ₀ vs t _{α/2}	
Maíz	41.1 ng/L	41.7 ng/L	1.51	2.30
Trigo	42.8 ng/L	43.6 ng/L	2.02	2.30

3. CONCLUSIONES

Este estudio desarrolló un sensor electroquímico basado en un electrodo de pasta de carbono modificado con MIP para la detección de Aflatoxina B₁ con MAA como monómero funcional, el sensor mostró alta selectividad y afinidad de unión, con un rango lineal de 20.8 a 80 ng/L, un límite de detección de 2.31 ng/L y una sensibilidad de 19.83 μA (ng/L)⁻¹ cm⁻². La respuesta óptima se logró con una proporción de MIP al 15%, pH 10, 10 minutos de preconcentración y agitación 100 rpm. Validado en muestras de maíz y trigo, el sensor detectó concentraciones de AFB₁ de 0.0147 μg/L y 0.0138 μg/L respectivamente, demostrando alta selectividad y precisión sin efectos significativos de la matriz. Este sensor ofrece una solución eficiente y fácil de usar para detectar AFB₁ en alimentos y podría extenderse a otros contaminantes en futuras investigaciones.

4. REFERENCIAS

1. Rushing, B.R.; Selim, M. *Food Chem. Toxicol.* **2019**, *124*, 81–100.
2. Wang, J.; Anik Kirgöz, Ü.; Mo, J.-W.; Lu, J.; Nasser Kawde, A. *Electrochem. commun.* **2001**, *3*, 203–208.
3. Afsharara, H.; Asadian, E.; Mostafiz, B.; Banan, K.; Bigdeli, S.A.; Hatamabadi, D.; Keshavarz, A.; Hussain, C.M.; Keçili, R.; Ghorbani-Bidkorpeh F. *Trends Anal. Chem.* **2023**, *160*, 116949.
4. Vasapollo, G.; Sole, R. Del; Mergola, L.; Lazoi, M.R.; Scardino, A.; Scorrano, S.; Mele, G. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 5908–5945.

Síntesis de la Dihidrotronocarpina y el esqueleto de Tronocarpina mediante una reacción en cascada Michael/Michael/Lactamización

Mario Castañón-García, Luis Demetrio Miranda Gutiérrez. mariototalsyn@gmail.com

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito exterior s/n Circuito de la Investigación Científica, C.U., 04510 Ciudad de México, CDMX

Palabras clave: Tronocarpina, síntesis total, reacción en cascada, chipina-dipinina.

1. INTRODUCCIÓN

La tronocarpina (**7**) fue aislada en el año 2000 por el grupo de investigación de Kam,¹ de la planta de origen malayo *Tabernaemontana corymbosa*. Cuenta con una estructura molecular única, posee: cinco anillos fusionados, una lactama de siete miembros y un carbono cuaternario fusionando los anillos CDE. Además, posee un azabíciclo con un hemiaminal en el anillo D, una doble ligadura conjugada en el ciclo E y tres centros quirales (Figura 1).

Bioquímicamente, se ha observado una citotoxicidad apreciable contra las células resistentes al factor k β y a la vincristina. En particular, la última propiedad es atractiva para revertir la resistencia a múltiples fármacos, que constituyen un obstáculo importante en la terapia contra el cancer.

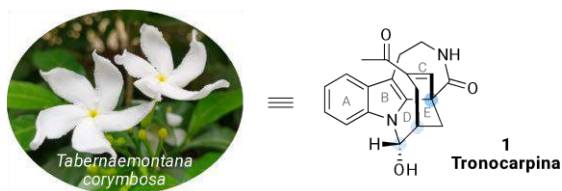


Figura 1. Producto natural Tronocarpina

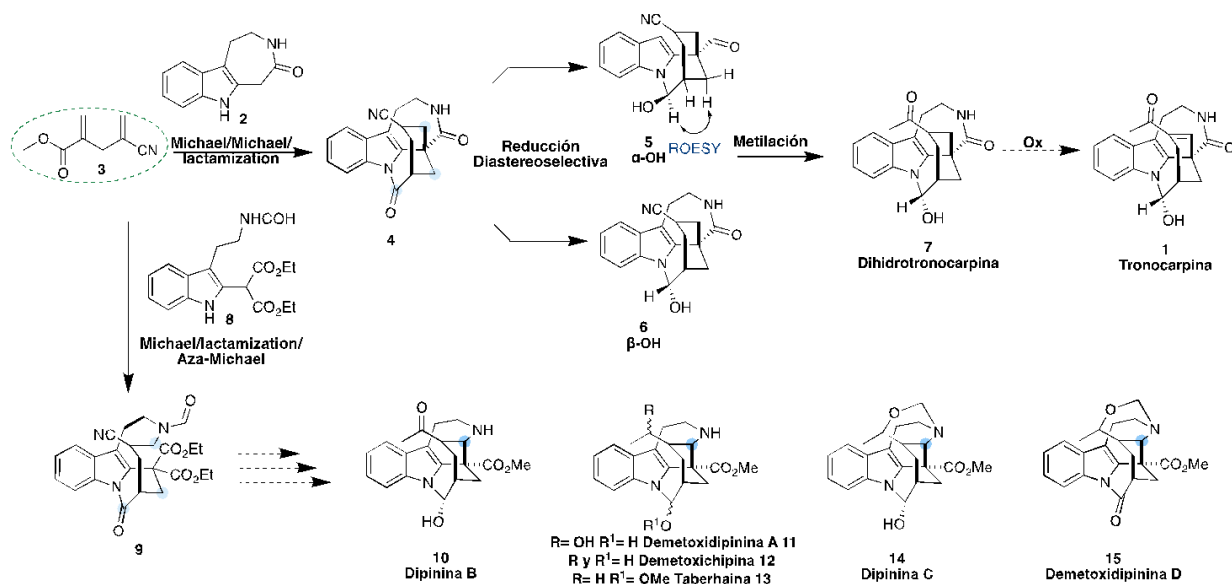
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el presente trabajo se describe una síntesis diastereoselectiva del alcaloide dihidrotronocarpina (**7**) y tronocarpina (**1**). La estrategia se basó en la generación del esqueleto pentacíclico (**4**) en un solo paso de reacción a través de una reacción en cascada Michael/Michael/Lactamización entre un doble aceptor de Michael (**3**) y la lactama (**2**), esto permitió obtener un compuesto con todos los grupos funcionales necesarios para sintetizar el producto objetivo.

Posteriormente, la reducción de la amida al hemiaminal permitió generar los hidroxilos α y β de forma diastereoselectiva empleando distintos hidruros. Seguido de una metilación del grupo nitrilo para generar la cetona (**7**) permitiendo la síntesis de la dihidrotronocarpina con un rendimiento global del 17% en tres pasos de reacción (Esquema 1). Por el momento se sigue estudiando el paso de oxidación para generar la insaturación del anillo E y obtener la síntesis total del producto natural tronocarpina.

De forma simultánea, se implementó una estrategia para la síntesis del esqueleto de la familia de alcaloides post-iboga (**10-15**), utilizando una reacción en cascada Michael/Lactamización/ Aza-Michael.

En esta estrategia, se reemplazó el metileno (2) por un metino (8) activado, necesario como nucleófilo para la reacción en cascada, mientras que el electrófilo permaneció inalterado.



Esquema 1. Ruta sintética para la obtención de la tronocarpina y la familia chipina-dipinina

3. CONCLUSIONES

Se realizó la síntesis diastereoselectiva de la dihidrotronocarpina en tres pasos de reacción con un rendimiento global del 17%. De forma simultánea, se implementó una estrategia para generar los esqueletos indólicos post-iboga variando el nucleófilo de la síntesis anterior. Ambas estrategias generan esqueletos complejos en un paso de reacción mediante reacciones en cascada y con materias primas fáciles de sintetizar.

4. REFERENCIAS

1. Kam, T.; Sim, K.; Lim, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2733–2736.

Síntesis del *cis*-(4-hidroxipiperidin-2-il) fosfonato de dietilo y su resolución con (*S*)-naproxeno

José Luis Patiño-Carbajal^a, Mario Ordóñez^b, Rubén Oswaldo Argüello-Velasco^a.

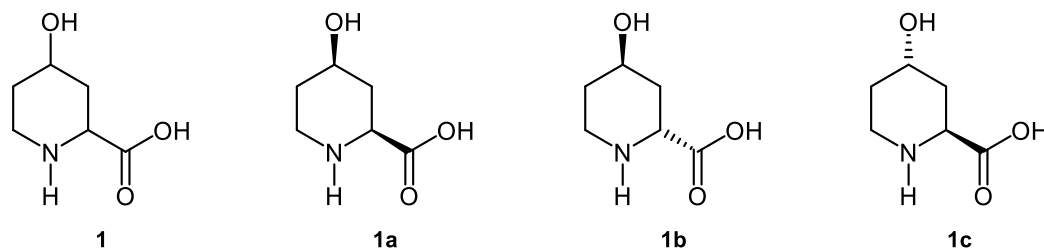
^a Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería. Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, 62209, Cuernavaca, Morelos, México.

^b Centro de Investigaciones Químicas-IICBA. Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, 62209, Cuernavaca, Morelos, México
ruben.arguellovel@uaem.edu.mx

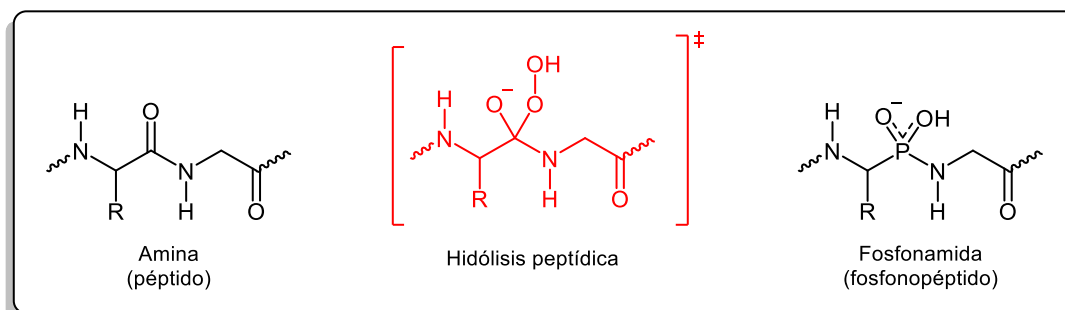
Palabras clave: Ácido 4-hidroxipípecólico, Ácidos α -aminofosfónicos, Reducción diastereoselectiva, Resolución de α -aminofosfonatos.

1. INTRODUCCIÓN

El ácido 4-hidroxipípecólico **1**, es un α -aminoácido que ha despertado un gran interés por parte de la comunidad científica al encontrarse dentro de diversos compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo, sus diastereoisómeros han sido encontrados en varias moléculas bioactivas, como el ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxipípecólico **1a**, que es un constituyente del Palinavir, un potente inhibidor de la VIH-1 proteasa,¹ y funciona como bloque de construcción para productos antagonistas del receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA).^{2,3} El ácido (2*R*,4*R*)-4-hidroxipípecólico **1b** es constituyente de la Damipípecolina, un alcaloide natural aislado de esponjas marinas de la especie *Axinella*, que presenta actividad moduladora sobre los receptores de serotonina.⁴ Y el ácido (2*S*,4*S*)-4-hidroxipípecólico **1c** que posee propiedades antioxidantes y antidiabéticas.⁵

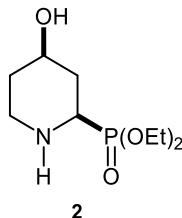


Por otra parte, los ácidos α -aminofosfónicos y α -aminofosfínicos son considerados como los bioisómeros más importantes de los ácidos carboxílicos, ya que mimetizan el estado de transición de alta energía generado durante la hidrólisis de los enlaces peptídicos al ser metabolizados,⁶ por lo que este intercambio ha sido de gran interés en el desarrollo de nuevos compuestos bioactivos.⁷



Tomando en cuenta el gran potencial biológico que tiene el ácido 4-hidroxipípecólico, la síntesis de su análogo fosfónico ha llamado la atención de varios grupos de investigación, entre los cuales encontramos

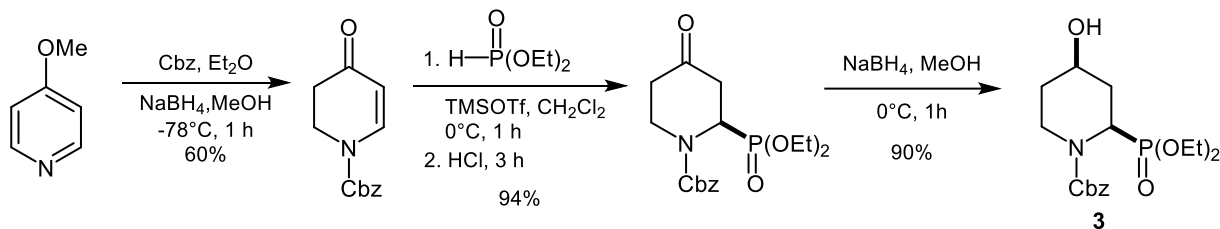
el de Argüello-Velasco y colaboradores, quienes han desarrollado un método eficiente para la síntesis de este análogo.⁸ Sin embargo, dicho método lleva a la obtención del *cis*-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo **2** de manera racémica.



Es bien estudiado que en ambientes biológicos, la estereoquímica de las moléculas está directamente relacionada con su actividad,⁹ por esta razón, la obtención enantioméricamente pura del compuesto **2** llamó la atención de nuestro grupo, proponiendo así, la resolución del *cis*-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo.

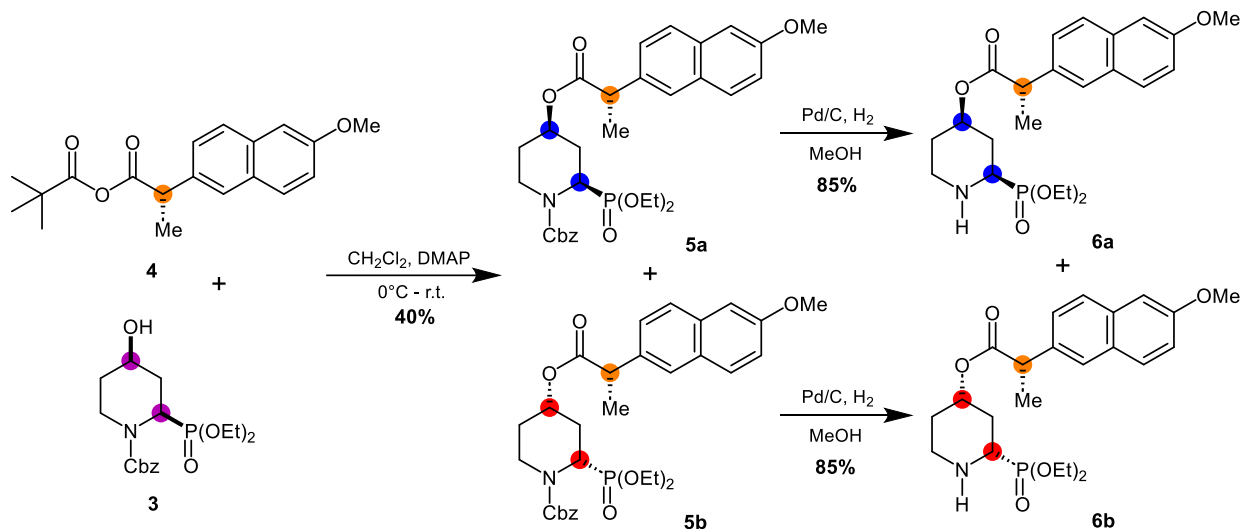
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la obtención de la materia prima, el *cis*-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo *N*-Cbz protegido **3**, se partió de la 4-metoxipiridina siguiendo la metodología descrita por Argüello-Velasco y colaboradores (Esquema 1).⁶



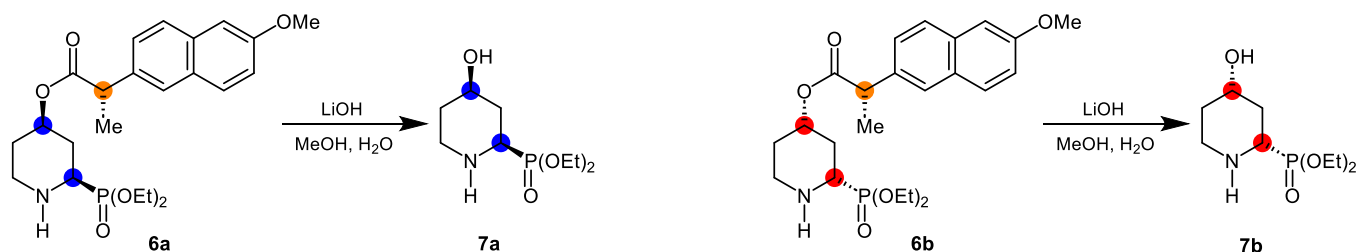
Esquema 1. Obtención del *cis*-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo *N*-Cbz protegido.

Con el *cis*-4-hidroxifosfopipecolato de dietilo *N*-Cbz protegido en mano, era necesaria la conversión de los enantiómeros a un par de diastereoisómeros que pudieran ser aislados mediante métodos convencionales, para esto, se probaron diferentes métodos de los cuales, la esterificación del alcohol **3** con (*S*)-naproxeno fue el más efectivo; para dicha reacción se utilizaron cantidades catalíticas de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), el anhídrido **4** como agente de resolución y CH₂Cl₂ como disolvente, obteniendo así los compuestos **5a** y **5b** con un rendimiento del 40% para la mezcla de diastereoisómeros. Posteriormente, con el fin de determinar la configuración absoluta de cada diastereoisómero, estos fueron aislados y analizados mediante RMN, sin embargo, el carbamato protector de la amina impedía un análisis más detallado, por lo que se decidió eliminarlo mediante condiciones típicas de hidrogenólisis, resultando en la formación de los compuestos **6a** y **6b** con un 85% de rendimiento químico (Esquema 2).



Esquema 2. Resolución del *cis*-4-hidroxifosfopípecolato de dietilo *N*-Cbz protegido e hidrogenación de los diastereoisómeros.

Con ambos diastereoisómeros aislados, sólo era necesaria la remoción del agente resolutor, misma que se llevó a cabo mediante una saponificación utilizando LiOH 4M, logrando así la obtención de los *cis*-(2*R*,4*R*) y *cis*-(2*S*,4*S*)-4-hidroxifosfopípecolato de dietilo **7a** y **7b** (Esquema 3).



Esquema 3. Obtención de los enantiómeros (2*R*,4*R*) y (2*S*,4*S*) del 4-hidroxifosfopípecolato de dietilo **7a** y **7b**.

3. CONCLUSIONES

Se logró desarrollar un método que permite la resolución del *cis*-4-hidroxifosfopípecolato de dietilo, esto mediante la conversión a diastereoisómeros del racemato **2**, utilizando (*S*)-naproxeno como compuesto resolutor. Para llevar a cabo la esterificación entre el alcohol **2** y el compuesto resolutor se siguió una metodología que consistía en la formación de un anhídrido de (*S*)-naproxeno y cloruro de trimetilacetilo. Se logró cumplir con el objetivo del proyecto al obtenerse de manera enantioméricamente pura los α -aminofosfonatos (2*R*,4*R*)-4-hidroxifosfopípecolato de dietilo y (2*S*,4*S*)-4-hidroxifosfopípecolato de dietilo.

4. REFERENCIAS

- 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.
- Sakai, R.; Matsubara, H.; Shimamoto, K.; Jimbo, M.; Kamiya, H.; Namikoshi, M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 784–787.
- Skiles, J. W.; Giannousis, P. P.; Fales, K. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 963–966.
- Aiello, A.; Fattorusso, E.; Giordano, A.; Menna, M.; Müller, W. E. G.; Perović-Ottstadt, S.; Schröder, H. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5877–5887.
- Singh, A. B.; Khaliq, T.; Chaturvedi, J. P.; Narender, T.; Srivastava, A. K. *Hum. Exp. Toxicol.* **2012**, *31*, 57–65.
- Mucha, A.; Kafarski, P.; Berlicki, L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5955–5980.
- (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*, 1141; (c) Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Arizpe, A. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 310–314; (d) Ordóñez, M.; Sayago, F. J.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6369–6412; (e) Ordóñez, M.; Rojas-Cabrera, H.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 17–49; (f) Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 1–63.

8. 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.
9. Waldeck, B. *Chirality*, **1993**, 5, 350-355.

Síntesis del (3*R*, 4*S*, 5*S*)-5-amino-3,4-*O*-isopropilidenshikimato de etilo: intermediario clave para la obtención de compuestos de interés biológico

Brenda Marylú López-Lara^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: Influenza, antiviral, inhibidores de la neuraminidasa, ácido shikímico

1. INTRODUCCIÓN

La influenza es una enfermedad del sistema respiratorio que afecta a millones de personas en el mundo. Se estima que, anualmente, existen 1000 millones de contagios y entre 290,000 a 650,000 muertes derivadas de esta.¹

Los virus de la influenza tipo A y B son la principal causa del contagio entre humanos, por lo que han sido estudiados desde la década de 1960.² Dentro de ellos, los de tipo A contienen glucoproteínas de superficie, tal como la neuraminidasa (NA), la cual es clave en el proceso de la replicación viral en la célula hospedera, por lo que es un objetivo farmacológico atractivo para el desarrollo de antivirales.³

En la actualidad, existen tres tipos principales de antivirales utilizados para el tratamiento de la influenza: los antagonistas de los canales iónicos de la proteína M2, como la amantadina y rimantadina; el inhibidor selectivo de la endonucleasa dependiente de cap, como el baloxavir marboxil; y los inhibidores de la enzima neuraminidasa (NA), como el zanamivir, peramivir y oseltamivir fosfato.^{1,2,4} Estos inhibidores son el grupo de antivirales más recetados y utilizados para el tratamiento de la influenza humana debido a su baja toxicidad, en comparación con la amantadina. Además, imitan el estado de transición del ácido siálico al unirse específicamente al sitio activo de la NA, lo que conduce al bloqueo de su función enzimática (Figura 1).⁵

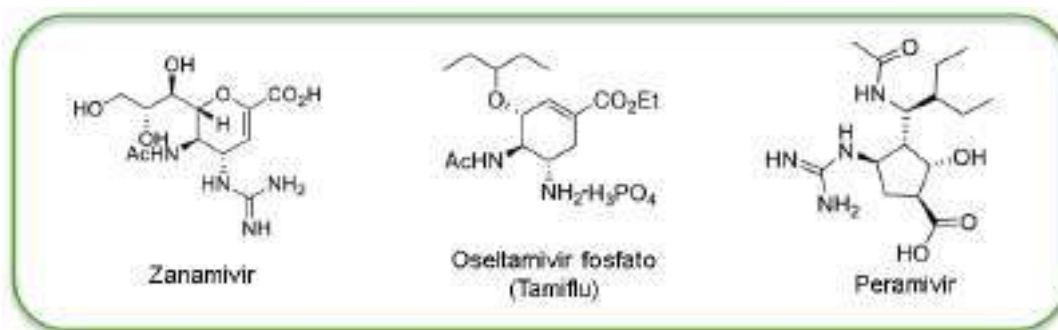


Figura 1. Principales antivirales inhibidores de la neuraminidasa.

De los inhibidores mencionados anteriormente, el oseltamivir fosfato (sintetizado a partir del ácido (-)-shikímico y distribuido por F. Hoffman-La Roche bajo el nombre comercial de Tamiflu), es el más utilizado desde su aprobación en 1999 por la FDA.⁴ A pesar de su eficacia significativa, existe una necesidad constante de mejorar y sintetizar nuevos fármacos debido a la variabilidad rápida, espontánea y descontrolada del virus de la influenza y la resistencia emergente a los medicamentos de algunas cepas nuevas.⁵ Por esta razón, en el presente trabajo se propone una ruta de síntesis para la

obtención del (3*R*, 4*S*, 5*S*)-5-amino-3,4-*O*-isopropilidenshikimato de etilo como un intermediario en el desarrollo de compuestos de interés biológico (Figura 2).

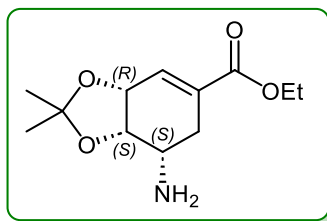
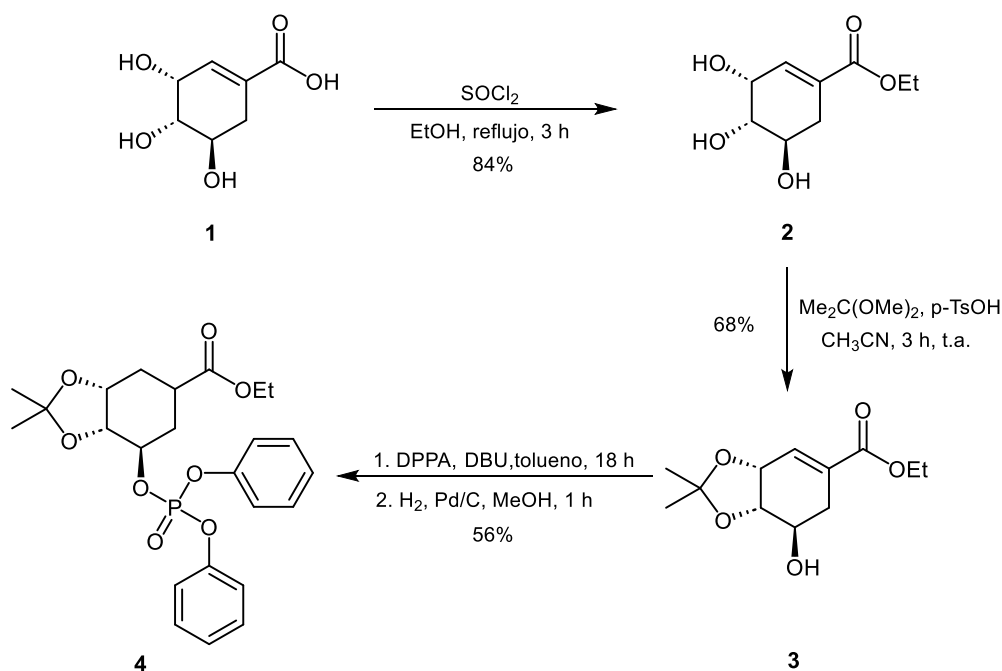


Figura 2. (3*R*, 4*S*, 5*S*)-5-amino-3,4-*O*-isopropilidenshikimato de etilo

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

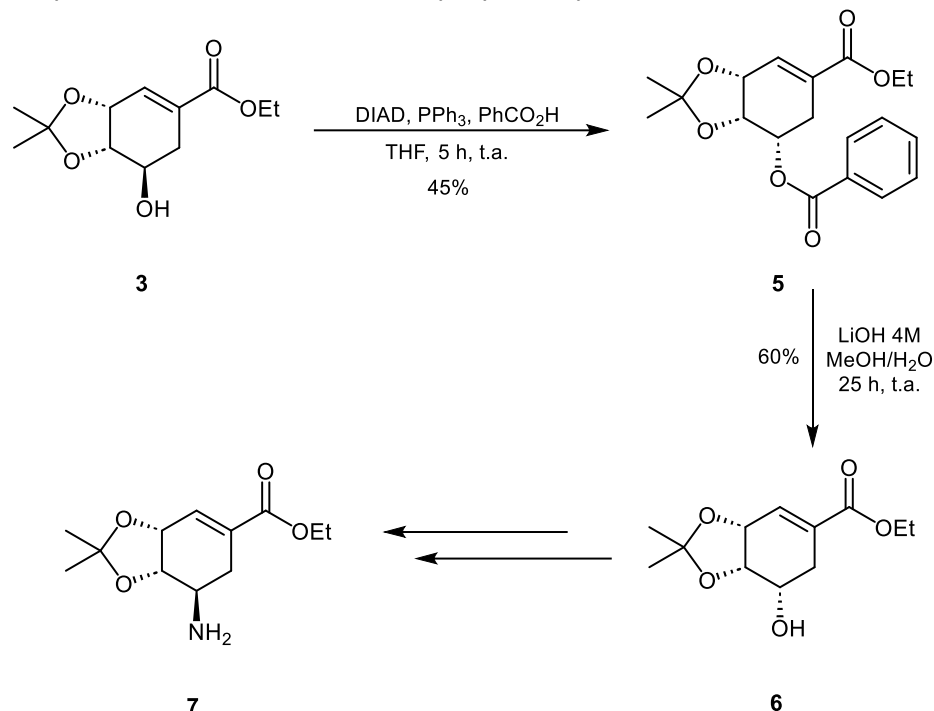
La ruta de síntesis propuesta para la obtención del (3*R*, 4*S*, 5*S*)-5-amino-3,4-*O*-isopropilidenshikimato de etilo comienza con la formación del éster de etilo. Para ello, se hizo reaccionar el ácido shikímico **1** con EtOH y SOCl₂, llevando la mezcla de reacción a reflujo durante 3 h generando el shikimato de etilo **2** con un rendimiento del 84%. El siguiente paso, fue la protección selectiva de los grupos hidroxilo *cis* presentes en C₃ y C₄, a fin de garantizar que las reacciones siguientes tuvieran lugar en C₅. Esto se logró haciendo reaccionar el shikimato **2** con Me₂C(OMe)₂, *p*-TsOH y acetonitrilo durante 3 h, obteniendo el acetal **3** con un rendimiento del 68%. Con el fin de estudiar la formación del grupo amino en C₅, se decidió explorar una metodología para la conversión directa del alcohol a la azida⁶, invirtiendo a su vez la configuración. Para ello, se hizo reaccionar el compuesto **3** con DPPA, DBU y tolueno como disolvente, agitando durante 2 h a 0°C y posteriormente durante 16 h a temperatura ambiente. El producto obtenido se hizo reaccionar bajo condiciones de hidrogenación catalítica, con el propósito de obtener el intermediario de interés. Sin embargo, al analizar el compuesto mediante RMN, pudimos observar la obtención del fosfato **4** con un 56% de rendimiento, por lo que las condiciones de reacción empleadas no favorecieron la formación de la azida. A pesar de ello, el fosfato **4** podría funcionar como un profármaco, por lo que no se descarta su posible interés biológico (Esquema 1).



Esquema 1. Obtención del fosfato **4** utilizando DPPA y DBU.

Debido a que en este primer intento no se logró obtener el (3*R*, 4*S*, 5*S*)-5-amino-3,4-*O*-isopropilidenshikimato de etilo con la metodología propuesta, se pretende hacer reaccionar el fosfato (obtenido antes de la hidrogenación catalítica) con NaN₃, utilizando DMF a 65°C a fin de obtener la azida, la cual será tratada con PPh₃, H₂O y CH₂Cl₂ para obtener el compuesto de interés.

Adicionalmente, para obtener el compuesto con el grupo amino en C₅ con la configuración contraria **7**, se hizo reaccionar el acetal **3** bajo condiciones típicas de Mitsunobu, utilizando DIAD, PPh₃, PhCO₂H y THF seco como disolvente, obteniendo el compuesto **5** con un rendimiento del 45%. Finalmente, la hidrólisis básica del compuesto **5** con LiOH 4M, generó el compuesto **6** con un rendimiento del 60%, el cual será clave para la obtención de la amina **7** (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis del alcohol **6**.

Todos los productos fueron tratados de acuerdo con las metodologías descritas en la literatura^{7,8} y purificados mediante cromatografía en columna.

3. CONCLUSIONES

Se estudió la formación del (3*R*, 4*S*, 5*R*)-5-amino-3,4-*O*-isopropilidenshikimato de etilo a partir del acetal **3**, utilizando DPPA y DBU seguido de condiciones de hidrogenación catalítica. Sin embargo, este compuesto no se pudo obtener utilizando las condiciones de reacción descritas y se logró aislar el fosfato **4** el cual resultó ser estable. Adicionalmente, se logró la inversión de la configuración del grupo hidroxilo en C₅ utilizando condiciones clásicas de Mitsunobu sobre el acetal **3** para la obtención del alcohol **6**, el cuál será clave para la obtención de la amina **7**.

4. REFERENCIAS

- Ramakanth, R.T.; Durga, B.; Pushpa, S.; Salomi, K.; Raju, E. *J. Pharm. Ins. Res.* **2024**, *20* (03), 202-209.
- Díaz, D.C.; Carmona, S.B.; Bolívar, F.; Escalante, A. *Res. Rep. Med. Chem.* **2014**, *4*, 35-46.
- Estévez, A. M.; Estévez, R. J. *Mini Rev Med Chem.* **2012**, *12*(14), 1443-1454.
- Sagandira, C.R.; Mather, F.M.; Guyo, U.; Watts, P. *Tetrahedron.* **2020**, *76*,37, 131440.
- Świerczyńska, M.; Mirowska-Guzel, D.M.; Pindelska, E. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* **2022**, *19*(5), 3018.
- Thompson, A.S.; Humphrey, G.R.; DeMarco, A.M.; Mathre, D.J.; Grabowski, E.J.J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886-5888.
- Federspiel, M.; Fischer, R.; Henning, M.; Mair, H.; Oberhauser, T.A.; Bruhin, J.; Estermann, H.; Gandert, C.; Göckel, V.; Götzö, S.; Huber, G.; Janatsch, G.; Lauper, S.; Röckel-Stäbler, O.; Trussardi, R.; Zwahlen, A.G. *Org. Proc. Res. Dev.* **1999**, *3*, 266-274.
- Shiori, T.; Ishihara, K.; Matsugi, M. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 3360.

El uso del “Chiron approach” en la síntesis formal de la parvistemonine A

José Alvano Pérez Bautista^a Esmeralda Marín Cruz^a Ricardo Tovar Miranda^a
Alejandro Cordero Vargas^b Daniel Mendoza Espinoza^c Omar Cortezano Arellano^a

alvanoperez@uv.mx

^a Instituto de Ciencias Básicas, Universidad Veracruzana, Luis Castelazo Ayala, Col. Industrial Ánimas, CP 91190, Xalapa, Ver., México. ^b Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, Coyoacán, CP 04510, Ciudad de México, México. ^c Área Académica de Química, Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, km.14.5 Carretera Pachuca-Tulancingo, Ciudad del Conocimiento, C.P.42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México.

Palabras clave: Síntesis total, Productos naturales, “Chiron approach”

1. INTRODUCCIÓN

La parvistemonine A **1** es un producto natural que fue aislado por Zhao en el 2016 de las raíces de la planta *Stemona parviflora* y que presenta actividad nematocida.¹ Además, este alcaloide *Stemona* también puede ser clasificado como un alcaloide tipo pirrol debido a que posee como núcleo estructural un sistema triciclo compuesto por un pirrol[1,2-*a*]azepina funcionalizado con un grupo *n*-butil lateral sobre el carbono 3 y fusionado a una γ -butirolactona metilada en posición alfa. Asimismo, presenta tres centros quirales con una estereoquímica relativa 8,9-*trans*-9,10-*cis*. (Ver Figura 1).²

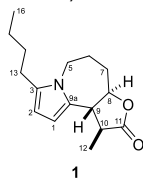


Figura 1. Estructura química de la parvistemonine A.

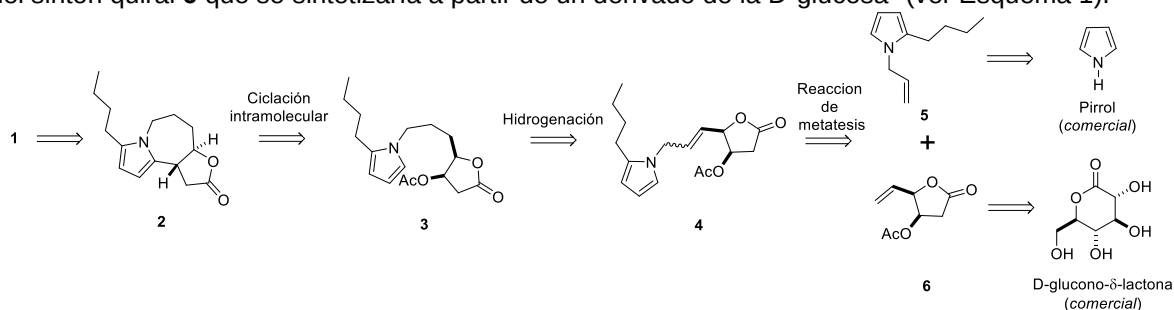
En este sentido, después de que Zhao elucidó la estructura química y configuración absoluta de **1**, el grupo de investigación de Kaiqing³ reportó su preparación racémica. Posteriormente, el laboratorio de Sugita⁴ consiguió la síntesis diastereoselectiva del metabolito **1** confirmando solamente su configuración relativa mediante cristalografía de rayos X. Recientemente, Wang² y su grupo de trabajo publicaron la preparación de la parvistemonine A **1** mediante síntesis asimétrica partiendo del L-pirolglutaminol y en 12 pasos de reacción, obteniendo de esta forma un producto que presentó actividad óptica consistente con la reportada para el producto natural.

A pesar de la importante bioactividad del alcaloide natural **1** y de su interesante estructura química, en la literatura tan solo se encuentran tres reportes para su preparación mediante síntesis química que involucran múltiples pasos muy complejos y dos de estas estrategias no emplean sustratos de partida quirales por lo cual siempre hay presencia de mezclas racémicas. Por estos motivos, el desarrollo de una síntesis total del producto natural **1** a partir del “Chiral pool” empleando a un carbohidrato como fuente natural de quiralidad vía el “Chiron approach” para garantizar su enantiopureza y de esta manera confirmar su estructura química y configuración absoluta es relevante.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

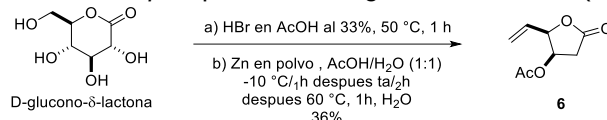
Para llevar a cabo la síntesis total de la parvistemonine A **1** realizamos primero un análisis retrosintético donde las reacciones clave para acceder al metabolito **1** serían una reacción de ciclación intramolecular del producto hidrogenado de metátesis **3** que podría ejecutarse mediante una reacción de adición de

Michael intramolecular o vía radicalaria.^{5,6} Para preparar el intermediario **4** realizaríamos una reacción de metátesis cruzada a partir del pirrol funcionalizado **5** que se obtendrá directamente del pirrol comercial y del síntón quiral **6** que se sintetizaría a partir de un derivado de la D-glucosa⁷ (ver Esquema 1).



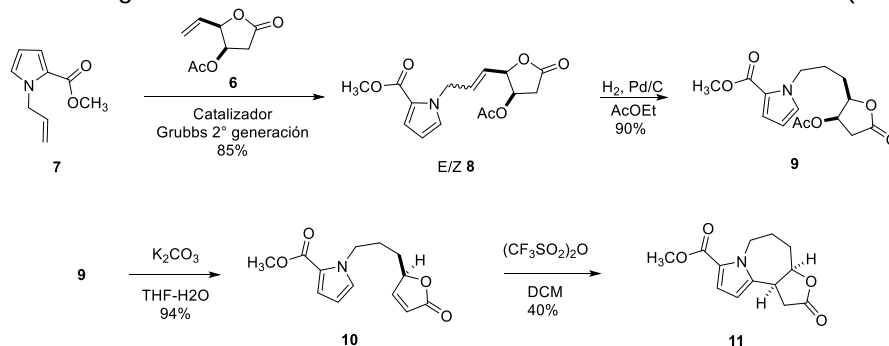
Esquema 1. Análisis retrosintético para la preparación de parvistemonine A **1**.

La ejecución de nuestro plan retrosintético inició con la preparación en cantidades multigramos del “chiron” **6** a través de un proceso “one-pot” partir de la D-glucono-δ-lactona (ver Esquema 2).⁷



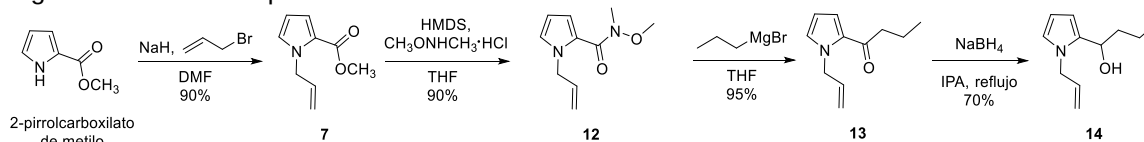
Esquema 2. Preparación de lactona quiral **6** mediante un proceso “one-pot”.

A continuación, nos enfocamos en la preparación de la olefina **5**. Para tal fin decidimos partir del pirrol alilado **7** tomando en cuenta que en trabajos previos de nuestro laboratorio esta olefina **7** se empleó en una reacción de metátesis con **6** dando como producto de metátesis a *E/Z* **8** que después de ser hidrogenado y tratado con K_2CO_3 se transformó en el precursor **9** el cual en presencia de Tf_2O se cicló intramolecularmente originando de esta manera el sistema tricíclico *cis*-fusionado **11** (ver Esquema 3).⁶



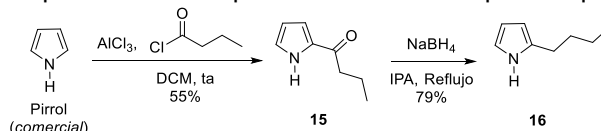
Esquema 3. Estrategia sintética para la síntesis del sistema tricíclico *cis*-fusionado **11**.

Para ello, primero alilamos al 2-pirrolcarboxilato de metilo obtenido de manera comercial al ser tratado con empleando NaH y bromuro de alilo en DMF obteniendo de esta forma a **7** que enseguida lo transformamos a la amida de Weinreb **12** con HMDS y el clorhidrato de metoximetilamina. Después de purificar a **12** la sometimos a una reacción de adición de Grignard utilizando el cloruro de propilmagnesio con el fin de elongar la cadena policarbonada lateral del pirrol accediendo de esta forma a la cetona **13**. Posteriormente intentamos acceder al pirrol alquilado **5** mediante la reducción de **13** con excesos de $NaBH_4$ en isopropanol a reflujo de acuerdo con reportes previos en la literatura⁴, sin embargo, solo conseguimos aislar como producto de reducción al alcohol **14**.



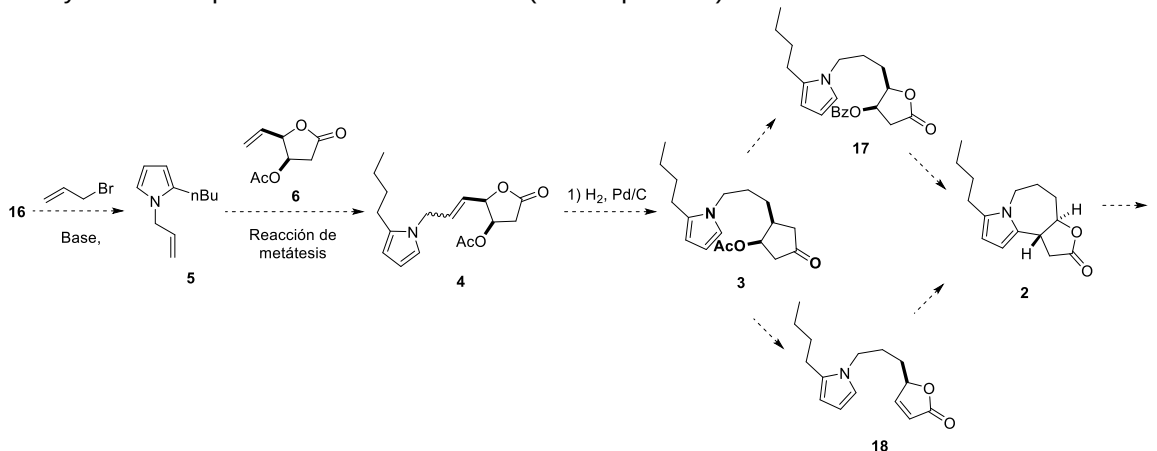
Esquema 4. Síntesis de la olefina **14**.

Con base en los resultados anteriores, nos percatamos que primero debíamos instalar el n-butil lateral en el pirrol y como último paso alilarlo para obtener de esta forma a **5**. Bajo esta nueva idea, sometimos al pirrol comercial a un proceso de acilación vía Friedel-Crafts empleando cloruro de butirilo y AlCl_3 obteniendo de esta forma a **15** con altos rendimientos.⁸ Posteriormente, el pirrol acilado **15** lo sometimos a un proceso de reducción empleando NaBH_4 para transformarlo al pirrol alquilado **16** (ver Esquema 5).⁴



Esquema 5. Preparación del pirrol alquilado **16**.

Después de aislar el pirrol alquilado **16** podríamos terminar de sintetizar el parvistemonine A **1**. De acuerdo con el Esquema 6 el pirrol **16** se alilaría para obtener la olefina **5** que mediante una reacción de metátesis con **6** generaría al aducto **4** el cual después de hidrogenarse se transformaría en el intermediario **3** sobre el cual podríamos transformar el grupo -OAc al grupo -OBz **17** que después sufriría un proceso de desoxigenación-ciclación intramolecular radicalario para convertirse en el precursor **2** del alcaloide natural **1**. Alternativamente, también podríamos tratar a **3** con carbonato de potasio para generar el precursor **18** que a través de una ciclación intramolecular mediada por una reacción de adición de Michael y catalizada por Tf_2O nos conduciría a **2** (ver Esquema 6).



Esquema 6. Estrategia sintética para terminar finalizar la síntesis total de la parvistemonine A **1**.

3. CONCLUSIONES

Se consiguió funcionalizar el pirrol comercial en sentido a la preparación de la olefina **5**.

Logramos avances importantes dirigidos a la síntesis formal de la parvistemonine A **1**.

4. REFERENCIAS

- Huang, S. Z.; Kong, F. D.; Ma, Q. Y.; Guo, Z. K.; Zhou, L. M.; Wang, Q.; Dai, H. F.; Zhao, Y. X. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 2599–2605.
- Wang, X.; Shi, T.; Yin, G.; Wang, Y.; Li, Z.; Wang, Z. *Org. Chem. Front.* **2022**, 9, 3818–3822.
- Ma, K.; Ren, H.; Wu, X.; Chao, J.; Qin, X. *Chinese J. Org. Chem.* **2019**, 39, 2094–2098.
- Matsuo, R.; Miyashita, A.; Kuwabara, M.; Adachi, S.; Matsuzawa, A.; Sugita, K. *Synlett* **2020**, 31, 1800–1804.
- Williams, O. P.; Chmiel, A. F.; Mikhael, M.; Bates, D. M.; Yeung, C. S.; Wickens, Z. K. *Angew. Chem. -Int. Ed.* **2023**, 62.
- Marín-Cruz, E.; Tovar-Miranda, R.; Romero-Ibáñez, J.; Pérez-Bautista, J. A.; Cordero-Vargas, A.; Mendoza-Espinosa, D.; Meza-León, R. L.; Cortezano-Arellano, O. Artículo sometido para su publicación.
- Fernandes, R. A. E. *J. Org. Chem.* **2020**, 634–645.
- Gao, M.; Lee, S. H.; Park, S. H.; Ciaramicoli, L. M.; Kwon, H. Y.; Cho, H.; Jeong, J.; Chang, Y. T. *Angew. Chem. -Int. Ed.* **2021**, 60, 23743–23749.

Síntesis y Funcionalización de *meso*-MetilsulfanilBODIPYs Modificados

Betzabelt García-Muñoz,^a **Diana E. Ramírez-Ornelas**,^a María J. Fonseca-Rodríguez,^a Miguel A. Vázquez,^a Eduardo Peña-Cabrera.^a

^aDepartamento de Química, Universidad de Guanajuato, Col. Noria Alta S/N; C.P. 36050; Guanajuato, Gto.
ramirez.de@ugto.mx

Palabras clave: BODIPY, Suzuki, Liebeskind-Srogl

1. INTRODUCCIÓN

Los 4,4-difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indacenos mejor conocidos como BODIPYs son una clase de fluoróforos que ha sido objeto de números trabajos de investigación, debido sin duda a su gran versatilidad química, que permite su fácil y muy variada derivatización, logrando con ello la modulación de sus propiedades fotoquímicas y, por tanto sus aplicaciones.

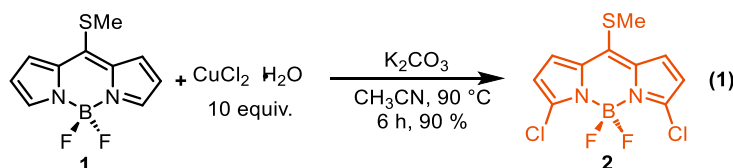
En este sentido el desarrollo de nuevas plataformas sintéticas basadas en el BODIPY resulta de crucial interés; ya que esto permitirá el fácil acceso a una gran variedad de bibliotecas de éste fluoróforo. El 8-metiltioBODIPY **1**, mejor conocido como el BODIPY de Biellmann ha demostrado ser un material de partida excepcional para la preparación de derivados de BODIPY *meso*-sustituídos vía un acoplamiento cruzado de Liebeskind Srogl (LSCCR); ya que tanto fragmentos de arilo como de heteroarilo pueden ser añadidos de forma sencilla; así como derivados de alqueno utilizando el mismo proceso.¹ Además de participar en la LSCCR, el grupo metilsulfanilo puede ser desplazado de forma eficiente por una serie de nucleófilos centrados en C y heteroátomos en un proceso de tipo S_NAr.² También cabe mencionar que el grupo metilsulfanilo en **1** puede ser reemplazado por un protón mediante una reducción desulfatativa para proporcionar el BODIPY padre con un rendimiento casi cuantitativo.

En vista de la reactividad excepcional del BODIPY de Biellmann **1**, sería muy deseable preparar productos similares, pero esta vez con diferentes propiedades fotoluminiscentes. Una de esas propiedades interesantes sería, por ejemplo, una emisión desplazada hacia el rojo debido a sus posibles aplicaciones en la obtención de imágenes celulares. Los informes en la literatura indican que la sustitución de arilo en las posiciones 3 y 5 otorga a los BODIPY bandas de absorción nítidas, altos rendimientos cuánticos y un marcado desplazamiento al rojo.

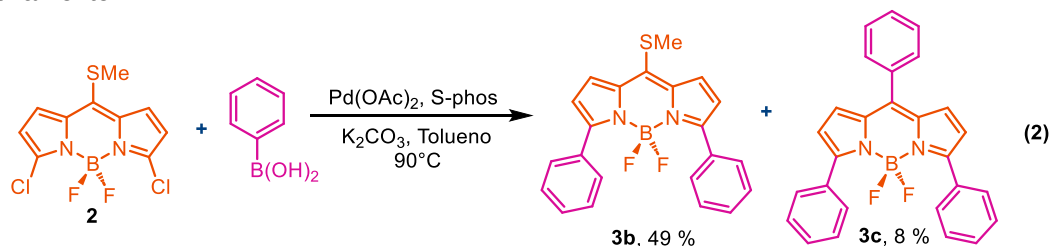
Es así, que nosotros proponemos la síntesis del BODIPY de Biellmann modificado **2**, que nos permitirá acceder a nuevos BODIPYs de Biellmann que emiten en el rojo del tipo **3**, así como su posterior funcionalización.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Inicialmente se llevó a cabo la síntesis del BODIPY diclorado **2**, a partir del 8-metiltioBODIPY **1** de acuerdo con las condiciones mostradas en la ecuación 1, lográndose aislar después de 6 h en un rendimiento del 90%.



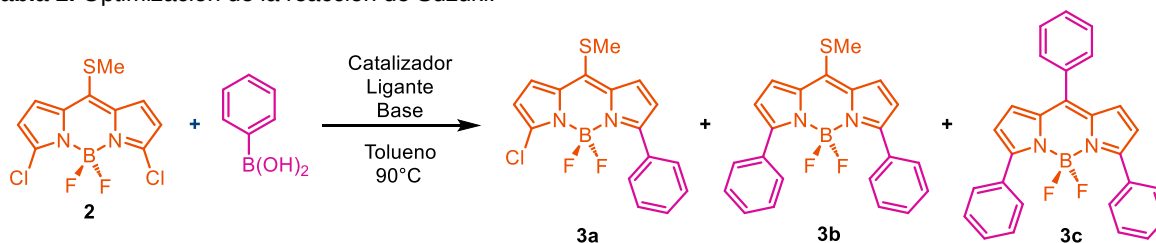
Una vez sintetizado el BODIPY de Biellmann modificado **2**, se evaluó su reactividad frente a condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki con el ácido fenilborónico de acuerdo con la ecuación 2. Logrando obtener tanto el producto disustituido **3b** y el producto trisustituido **3c** con rendimientos del 49 % y 8 % respectivamente.



Con base en los resultados obtenidos, se decidió realizar una tabla de optimización con el fin de encontrar las mejores condiciones para favorecer la formación del producto disustituido **3b** (Tabla 1). Algunas de

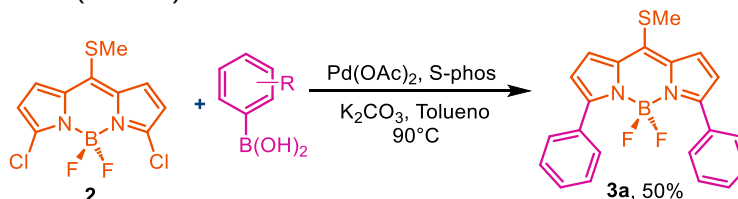
las modificaciones que se realizaron fue la base (entradas 1-4), el ligante (entradas 5 y 6) y el catalizador (entradas 7 y 8). Siendo las mejores condiciones de reacción aquellas en donde se utilizó K_3PO_4 , SPhos y $Pd(OAc)_2$; ya que se logró aislar el producto deseado **3b** en 50% de rendimiento (entrada 2).

Tabla 1. Optimización de la reacción de Suzuki.



Entrada	BODIPY (equiv)	Ac. Borónico (equiv.)	Catalizador	Ligante	Base	2a	2b	2c
1	1.0	2.5	$Pd(OAc)_2$	S-phos	K_2CO_3	---	49%	8%
2	1.0	2.5	$Pd(OAc)_2$	S-Phos	K_3PO_4	---	50%	4%
3	1.0	2.5	$Pd(OAc)_2$	S-Phos	Na_2CO_3	Trazas	Trazas	Trazas
4	1.0	2.5	$Pd(OAc)_2$	S-Phos	KOAc	15%	20%	Trazas
5	1.0	2.5	$Pd(OAc)_2$	X-Phos	K_3PO_4	Trazas	16%	Trazas
6	1.0	2.5	$Pd(OAc)_2$	PPh_3	K_3PO_4	36%	20%	---
7	1.0	2.5	$Pd_2(dba)_3$	S-Phos	K_3PO_4	9%	16%	---
8	1.0	2.5	$Pd(PPh_3)_4$	---	K_3PO_4	24%	24%	---

Una vez obtenidas las condiciones de reacción óptimas, se realizó el estudio de alcances y limitaciones de dicha metodología logrando con ello acceder a una nueva familia de 8 fluoróforos de BODIPY en rendimientos moderados (Tabla 2).



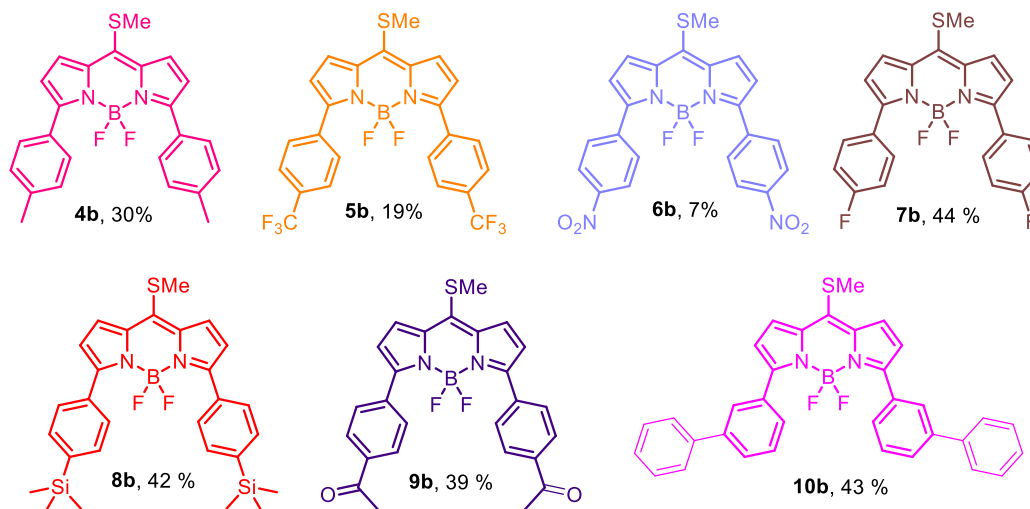
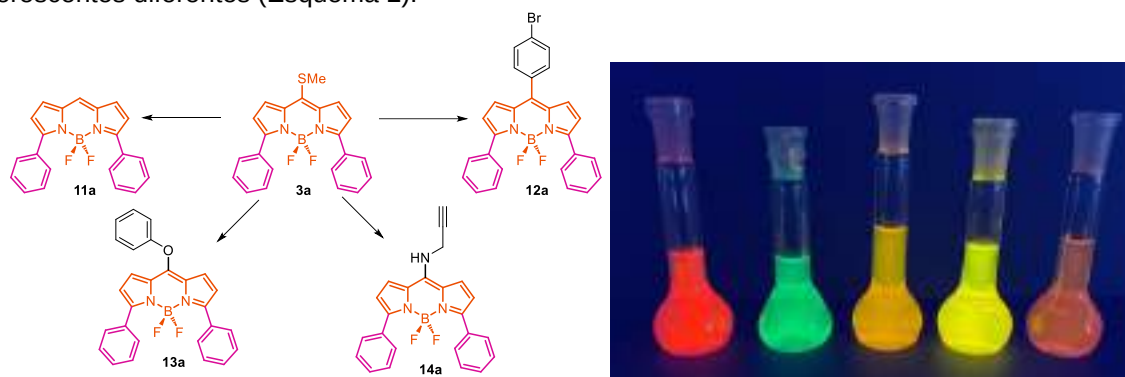


Tabla 2. Nueva familia de BODIPYs sintetizados vía una reacción de Suzuki con **2**.

Finalmente, con el BODIPY **4a** en mano procedimos a evaluar la reactividad del grupo metiltio en la posición meso del BODIPY de acuerdo a las metodologías previamente reportadas por Peña Cabrera y col.² Logrando con ello acceder a cuatro nuevos BODIPYs en buenos rendimientos y con propiedades fluorescentes diferentes (Esquema 2).



Esquema 2. BODIPYs sintetizados y fluorescencia de **11a**, **13a**, **3a**, **14a**, **12a**.

3. CONCLUSIONES

*Se logró acceder a un BODIPY de Biellmann modificado nuevo **2** con un alto potencial de funcionalización para acceder a nuevos fluoróforos de BODIPY. Su síntesis no fue complicada y se logró aislar en buen rendimiento.

* Se sintetizó una nueva familia de 8 derivados del BODIPY con diferente patrón de sustitución en las posiciones 3 y 5 a través de una reacción de acoplamiento de Suzuki en el BODIPY **2** con diferentes aril ácidos borónicos en rendimientos moderados.

*Se demostró la reactividad típica del grupo tiometilo en la posición meso del BODIPY en el derivado **3a**, siendo posible acceder a 4 nuevos fluoróforos con diferentes propiedades fotoluminiscentes.

4. REFERENCIAS

1. (a) Peña-Cabrera, E.; Aguilar-Aguilar, A.; González-Domínguez, M.; Lager, E.; Zamudio-Vázquez, R.; Godoy-Vargas, J.; Villanueva-García, F. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3985–3988. Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 311–335.
2. Lakshmi, V.; Sharma, R.; Ravikanth, M. *Rep. Org. Chem.* **2016**, 6, 1-24..

Análisis fitoquímico por GC-MS de los Extractos Hexanoico y AcOEt de las hojas de *Pelargonium x hortorum*

Alexis Hernández-Guadarrama^a, Laura Susana Acosta-Torres^a, Ma. Concepción Arenas-Aroccena^a, Iris J. Montoya-Balbas^b, Angelica B. Aguilar-Guadarrama^b.

^aEscuela Nacional de Estudios Superiores Unidad León, Universidad Nacional Autónoma de México, León, GTO, México, Predio el Saucillo y el Potrero, Comunidad de los Tepetates, 37684, León, México.

^bCentro de Investigaciones Químicas-IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Morelos, Avenida Universidad 1001. Col Chamilpa, Cuernavaca 62209. México.
correo:ahernandezg@enes.unam.mx.

Palabras clave: Geraniaceae, *Pelargonium x hortorum*, GC-MS, RMN, Fitoquímica.

1. INTRODUCCIÓN

La planta de geranio *Pelargonium x hortorum* ha sido utilizada en la medicina tradicional (etnobotánica) desde generaciones pasadas como remedio casero para tratar como enfermedades afecciones pulmonares, hemorragias externas, analgésico, antibacteriano¹ y cicatrizante.² Se conoce que el 3,7-Dimetiloct-6-en-1-ol, conocido como (-)-citronelol (aceite de geranio) tiene varios efectos terapéuticos, como tratamiento para la artritis, diarrea, afecciones biliares, úlceras gástricas, diabetes, enfermedades de la piel y depresión.³ López-Ayuso, C. A. et al reporta de la caracterización de los compuestos del extracto acuoso de las hojas de la planta de *Pelargonium x hortorum* por la técnica de UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography) para la síntesis de nanopartículas de plata (AgNPs).⁴ Fig. 1, todavía falta el estudio de los compuestos que se encuentran en fracciones poco polares y encontrar compuestos de interés que puedas ampliar las potenciales aplicaciones de la planta de *Pelargonium x hortorum*.

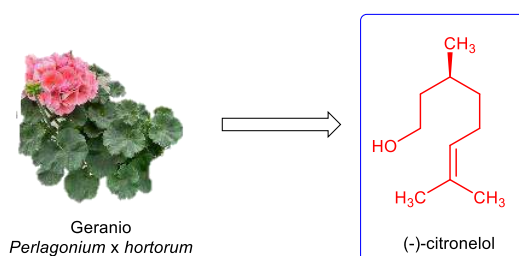
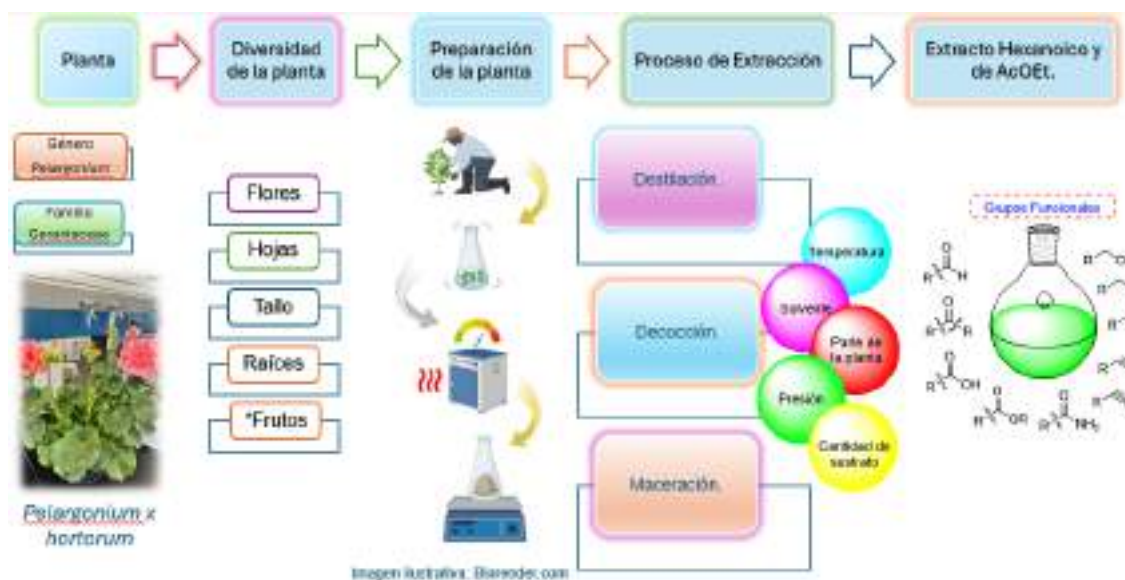


Figura 1. Planta de geranio *Pelargonium x hortorum*.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos de la Cromatografía de Gases acoplado a Espectrometría de Masas (GC-MS) del extracto hexanoico y de acetato de Etilo de las hojas de la planta *Pelargonium x hortorum*, la obtención de los extractos se encuentra descrito en el esquema 2. Para la detección de los fitocomponentes que se encuentran presentes en la planta, la GC-MS proporciona la identificación y cuantificación de compuestos químicos en función de sus patrones de fragmentación característicos en tiempos de retención específicos. El resultado de la GC-MS reveló que se identificó una amplia gama de compuestos y se enumeraron en la tabla 1.



Esquema 1. Obtención de los Extractos de Hexano y Acetato de etilo.

Tabla 1. Resultados del análisis de GC-MS del Extracto Hexanoico, Tiempos de retención, formula molecular y peso molecular y compuesto.

Tiempo de Retención (min)	Área (%)	Compuesto	Peso Molecular g/mol	Formula
6.146	2.163%	2,7-dimethyl-1-Octanol	158.2	$C_{10}H_{22}O$
7.252	0.334%	Oxirano	158.1	$C_9H_{18}O_2$
12.254	0.444%	2-butyl-1-Octanol	186.2	$C_{12}H_{26}O$
13.657	0.440%	(1S,2R,5R)-2-Metil-5-((R)-6-metilhept-5-en-2-il)biciclo [3.1.0]-hexan-2-ol	222.2	$C_{15}H_{26}O$
14.454	2.902%	2,6,10-trimetil-tetradecano	240.3	$C_{17}H_{36}$
15.037	1.623%	di-tert-dodecil-disulfito	402.3	$C_{24}H_{50}S_2$
15.774	1.487%	2-metil-4-(1,3,3-trimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-2-il)-3-Buten-2-ol	224.2	$C_{14}H_{24}O_2$
16.464	1.660%	hexadecametil-cyclooctasiloxano	592.2	$C_{16}H_{48}O_8Si_8$

16.699	12.404 %	13-octadecadien-1-ol-12-Metill	280.3	C ₁₉ H ₃₆ O
16.817	5.447%	tert-Hexadecanetiol	258.2	C ₁₆ H ₃₄ S
17.617	2.605%	3,7,11-trimetil-1-Dodecanol	228.2	C ₁₅ H ₃₂ O
18.213	1.259%	10-Dibromopentacosano erythro	508.2	C ₂₅ H ₅₀ Br ₂
19.33	1.060%	14-diol-E,E,Z-1,3,12-Nonadecatrieno	294.3	C ₁₉ H ₃₄ O ₂
19.649	2.031%	Acetato 7-Metil-Z-tetradecen-1-ol	268.2	C ₁₇ H ₃₂ O ₂
21.481	0.420%	Acetato 11,13-Dimetill-12-tetradecen-1-ol	282.3	C ₁₈ H ₃₄ O ₂

3. CONCLUSIONES

Concluimos que el experimento de GC-MS se encontró 15 compuestos en el extracto hexanoico y 25 compuestos en el extracto de Acetato de etilo, se encontraron algunos alcoholes, ácidos grasos, alcanos y alquenos de cadenas lineales, además se obtuvieron los espectros de masas que fueron comparados con la base de datos espectrales de masas Agilent Wiley y NIST (National Institute of Standards and Technology), y se amplió la biblioteca de compuestos caracterizados identificados en las hojas de la planta de *Pelargonium x hortorum*.

4. REFERENCIAS

1. Serrano-Díaz P., et al. *Green Processing and Synthesis* **2023**, 12, 20228105.
2. C. Walkey, S. Das, S. Seal, J. Erlichman, K. Heckman, L. Ghibelli, E. Traversa, J. F. McGinnis, W.T. *Self. Environ. Sci. Nano* **2015**, 1, 33-53.
3. Luehring-Giongo J.; De Almeida-Vaucher R.; Rorato-Sagrillo M.; et al. *Microbial Pathogenesis* **2017**, 110, 694-702.
4. Lopez-Ayuso C. A.; García-Contreras, R.; Manisekaran, R.; Figueroa, M.; Arenas-Arocena, M.C.; Hernández-Padrón, G.; Pozos-Guillen, A.; Acosta-Torres, L.S. *RSC Adv.* **2023**, 13, 29784-29800.

SÍNTESIS TOTAL DEL PRODUCTO NATURAL 1,3-DIBEHENIL-2-FERULIL GLICÉRIDO (*AQUILARIA MALACCENSIS*) Y SUS DERIVADOS

Alexis de Jesús Sánchez Esparza^{a,b}, Fernanda Denebh Mendoza Sánchez^{a, b}, Dr. David Atahualpa Contreras Cruz^a y Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo^b.

^a Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. Batalla 5 de Mayo S/N, Ejército de Oriente Zona Peñón, Iztapalapa, 09230 Ciudad de México, CDMX.

^b Instituto de Química, UNAM. circuito exterior s/n Circuito de la Investigación Científica, C.U., 04510 Ciudad de México, CDMX

Palabras clave: Ácidos hidroxicinámicos, triacilglicerol, producto natural, síntesis total,

1. INTRODUCCIÓN

La naturaleza nunca deja de sorprender al ser humano. A medida que profundizamos en sus sistemas, aumenta el interés por replicar procesos eficientes o por obtener compuestos bioactivos generados por organismos vivos. Los productos naturales o metabolitos secundarios se definen como compuestos no primordiales generados por rutas metabólicas no esenciales dentro de un organismo, como respuesta a procesos de adaptación y/o estrés (1). Estas moléculas resultan de gran interés debido a sus estructuras o subestructuras bioactivas que pueden afectar a otros seres vivos, incluidos los seres humanos (2).

La especie *Aquilaria malaccensis*, originaria de Asia, es conocida por producir el extracto denominado “agarwood” o “agar de madera”. Esta resina ha sido utilizada desde la antigüedad como remedio casero y, en la actualidad, es un producto muy valioso en industrias como la cosmética, siendo, por tanto, una sustancia altamente costosa.

Se han llevado a cabo numerosos análisis de los constituyentes del agar de madera, ya que esta resina presenta actividades antiinflamatorias, neuronales y antimicrobianas, entre otras. En el análisis realizado por Gunasekera y colaboradores (3), se identificó un componente cuya estructura se presenta en el esquema 1.

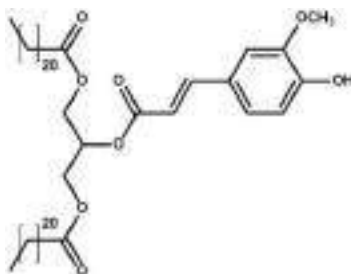


Figura 1. Estructura del 1,3-dibehenil-2-ferulil glicerido

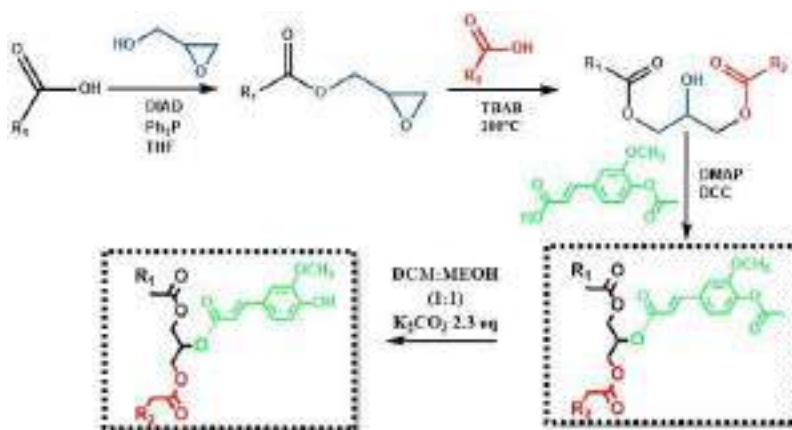
Un profármaco se define como una sustancia biológicamente inactiva que al metabolizarse en el organismo producen una sustancia bioactiva (4). El compuesto de la figura 1 llamó nuestro interés debido a que su estructura podría emplearse como un profármaco, ya que su esqueleto se basa en un triacilglicerol, en donde la posición 1 y 3 se encuentra un acoplamiento a un ácido graso, mientras que la posición 2 se une a una molécula de ácido ferúlico, un tipo de ácido hidroxicinámico.

Desde la década de 2000, ha aumentado el interés en la síntesis de profármacos, en los cuales el fármaco se une covalentemente a una porción lipídica, con el objetivo principal de mejorar las propiedades farmacocinéticas de la molécula bioactiva y superar las dificultades asociadas a su administración mediante las rutas metabólicas de los lípidos. Estos profármacos lipídicos también son conocidos como “conjugados fármaco-lípido”.

Existe un tipo concreto de profármaco lipídico, en donde la fracción lipídica se trata de un glicérido. específicamente un diglicérido. Estos conjugados se formularon para cumplir cuatro objetivos generales (5):

- 1) Administración enteral del fármaco unido al diglicérido.
- 2) Orientación al sistema linfático del fármaco unido.
- 3) Orientación al sistema nervioso central.
- 4) Orientación al hígado.

Este producto natural llamó nuestra atención ya que presenta la estructura de un conjugado lípido-fármaco, el cual puede presentar un alto potencial farmacológico y de acuerdo a la revisión realizada en la base de datos Scifinder, hasta mayo del presente año no se encuentra reportada una síntesis total para dicho compuesto. El objetivo del presente trabajo fue realizar la síntesis completa del producto natural mediante la ruta sintética propuesta en el esquema 1



2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La ruta sintética propuesta consta de cuatro pasos para sintetizar un producto natural que presenta acoplamientos en las posiciones 1,3 con ácido behénico y en la posición 2 con ácido ferúlico. Se incorporaron ácidos palmítico y oléico, así como ácidos cinámico y cafeico, para generar diversos derivados.

En el primer paso, se realizó el acoplamiento de un ácido graso con glicidol bajo condiciones tipo Mitsunobu, buscando optimizar el rendimiento con ácido palmítico, replicando condiciones en ensayos con los otros ácidos. Las condiciones óptimas se basaron en el ensayo No. 4 del cuadro No. 1.

El segundo paso consistió en la apertura del anillo de epóxido para obtener un 1,3 diacilglicerol. Se buscó una alta regioselectividad, pero la mayoría de los métodos produjeron una mezcla de isómeros en proporciones 1:1.

Ácido graso empleado	No. de Ensayo	Disolvente empleado	Equivalentes de glicidol	Equivalentes de Ph ₃ P y DIAD	Rendimiento
Ácido palmítico (16:0)	1	DCM	1.0	1.0	61
	2	THF	1.0	1.0	60
	3	THF	1.2	1.2	72
	4	THF	1.6	1.6	78
Ácido oléico (18:1)	1	THF	1.6	1.6	83
Ácido behénico	1	THF	1.0	1.0	64
	2	THF	1.6	1.6	74

Cuadro 1. Optimización del primer paso de la ruta sintética.

El tercer paso involucró el acoplamiento del 1,2 diacilglicerol con ácidos hidroxicinámicos. Inicialmente se intentó con ácido ferúlico, pero la reacción no se logró debido al hidroxilo libre del ácido. Se aplicó acetilación para evitar interferencias y, aunque el método Mitsunobu no funcionó, se logró el acoplamiento usando condiciones tipo Steglich, obteniendo buenos rendimientos (60-70%). El paso final fue la desacetilación de los hidroxilos bajo condiciones suaves, logrando un rendimiento del 80%. Se obtuvieron derivados acoplados con ácido ferúlico (con y sin hidroxilos libres), ácido cafeico (acetilado) y ácido cinámico, así como derivados con ácidos oléico y behénico.

3. CONCLUSIONES

Se obtuvo la síntesis del producto natural deseado en cuatro pasos de reacción con un rendimiento global del 26%. Además se sintetizaron 11 derivados adicionales al producto natural, dando un total de 12 productos nuevos sin registro de síntesis total.

La principal área de oportunidad en el esquema planteado es respecto a la regioselectividad del paso 2 de la ruta sintética ya que se considera es posible aumentar dicha variable para lograr una mayor optimización en el proceso.

Los 12 productos sintetizados presentan un alto potencial en la industria farmacéutica, el cual se espera que sea explotado en futuras investigaciones.

4. REFERENCIAS

- Claramunt-Vallespi RM. *Química bioorgánica y productos naturales*. UNED-Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid, **2013**.
- Pomilio, AB. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. **2012**, 46(1), 73–82.
- Gunasekera, S.P.; Kinghorn A.D.; Cordell, G.A.; Farnsworth, N.R. *J Nat Prod*. **1981**, 44(5), 569-72.
- Jennifer, L. *MSD Manuals: Metabolismo de los fármacos*. 2022. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/metabolismo-de-los-f%C3%A1rmacos>
- Lambert, D. M. *Eur J Pharm Sci*. **2000**, 11, 15-27.

Reacción multicomponente de Biginelli para la síntesis de compuestos con potencial actividad biológica

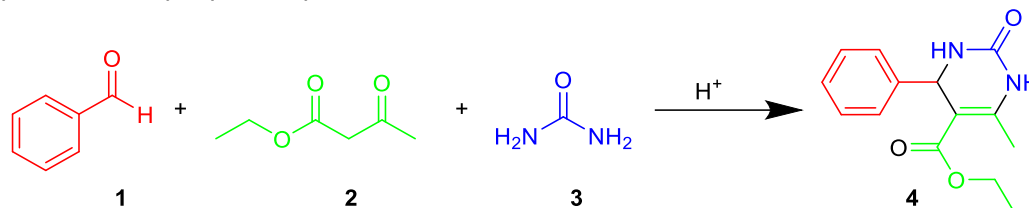
Anthony Cordero Díaz,^a Emanuel Hernández Núñez,^b Dino Hernán Gnecco Medina,^c María Laura Orea Flores,^c Hugo Pilotzi Xahuentitla.^c

^aUniversidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas, Av. Universidad s/n, Ciudad Universitaria, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, C.P. 66455. ^bDepartamento de Estudios de Posgrado e Investigación del Instituto Tecnológico Superior del Calkiní, Estado de Campeche (ITESCAM), Av. AH Canun S/N San Felipe, Calkiní 24900, México. ^cCentro de Química del Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Edif. IC9 Complejo de Ciencias, C.U., Puebla 72570, Puebla, México. Correo: hugo.pilotzi@correo.buap.mx

Palabras clave: Reacción multicomponente, Biginelli, oxazinona, antifúngico

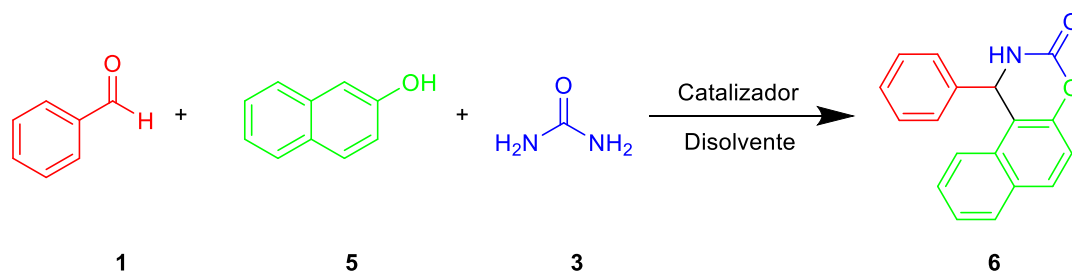
1. INTRODUCCIÓN

La farmacoresistencia es un grave problema de salud a nivel mundial,¹ está ampliamente relacionada con las bacterias patógenas del ser humano, sin embargo, los hongos de importancia médica también ha desarrollado con el paso de los años resistencia a los antifúngicos comerciales,² las enfermedades causadas por los hongos, llamadas micosis, son un serio problema de salud, ya que causan mil millones de infecciones al año y cerca de 1.7 millones de muertes alrededor del mundo,³ una cifra mayor a las causadas por la tuberculosis (1.3 millones),⁴ a pesar de ello no ha llamado la atención de las instituciones públicas de salud. Es debido al riesgo potencial de las micosis que es necesario buscar alternativas para su tratamiento, una de ellas es la búsqueda de compuestos que ejerzan un mecanismo de acción diferente a los medicamentos actuales, una de esas alternativas son los compuestos obtenidos por la reacción multicomponente de Biginelli,⁵ en la que originalmente están involucrados un aldehído **1**, acetoacetato de etilo **2** y urea **3**, catalizada en medio ácido para la formación de una dihidropirimidona **4**, (Esquema 1).



Esquema 1. Reacción “one-pot” de Biginelli.

Las moléculas obtenidas por esta reacción han mostrado gran variedad de actividades biológicas y farmacológicas como antihipertensivos, antidiabéticos, anti-inflamatorios, antibacterianos, antifúngicos, anticancerígenos, y antivirales.⁶ En este trabajo se presenta una modificación de esta reacción, al sustituir el acetoacetato de etilo **3** por el 2-naftol **5**, para obtener la correspondiente oxazinona **6**, además se sustituye la catálisis ácida por catalizadores como ZnO, Fe₂O₃, y CuO (Esquema 2).



Esquema 2. Reacción multicomponente de Biginelli en la síntesis de oxazinonas.

La presencia de la oxazinona como anillo de seis miembros, guarda cierta similitud a la flucitocina **7** (Figura 1), fármaco utilizado en el tratamiento de micosis, por lo que la molécula presentada en este proyecto tiene potencial como antifúngico.

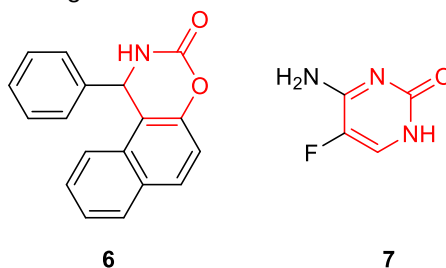


Figura 1. Comparación de los anillos de oxazinona y Flucitocina.

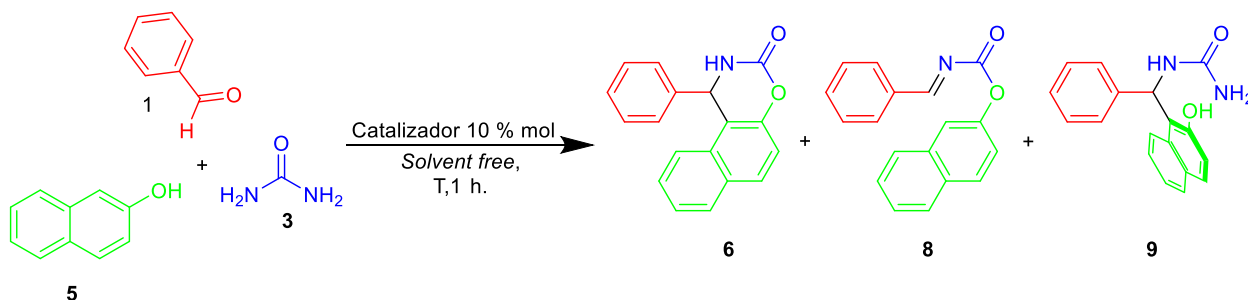
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se llevaron a cabo varios experimentos para la síntesis de la oxazinona **6**, en el primero de ellos se hizo reaccionar 1.5 equivalentes (eq.) del benzaldehído **1**, 1.0 eq. del 2-naftol **5** y 1.1 eq. de la urea **3** en condiciones de *solvent free* a temperatura ambiente (t.a.), después de una hora no se observó el consumo de materia prima por Cromatografía en Capa Fina (CCF). En una reacción posterior se realizó el mismo experimento a una temperatura de 60 °C sin observarse nuevamente cambios en el seguimiento por CCF. Por lo tanto, se repitió la reacción con la misma estequiometría y las mismas condiciones de reacción, pero variando el catalizador al 10 % mol (Tabla 1).

Tabla 1. Condiciones de reacción para la síntesis de la oxazinona **9**.

Experimento	Catalizador (10 % mol)	Temperatura (T)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)		
				6	8	9
1	---	t.a.	1	---	---	---
2	---	60 °C	1	---	---	---
3	Fe ₂ O ₃	60 °C	1	37	17	28
4	ZnO	60 °C	1	61	15	8
5	CuO	60 °C	1	50	16	12

En todas las pruebas en donde se utilizó catalizador se observó la formación la oxazinona **6**, la imina **8** y la urea **9** en proporciones y rendimientos variados. El ZnO resultó ser el mejor catalizador con un rendimiento del 61 % para el compuesto de interés. De acuerdo con los resultados la imina **8** se obtiene en una mayor proporción que la urea **9**, lo que nos indica que en el mecanismo de reacción se forma en primera instancia (Esquema 3).



Esquema 3. Reacción multicomponente de Biginelli para la síntesis de la oxazinona **6**.

3. CONCLUSIONES

A través de la reacción multicomponente de Biginelli entre el benzaldehído **1**, la urea **3** y el 2-naftol **5** catalizada con ZnO se logró obtener la oxazinona **6** con un rendimiento aceptable. Esta oxazinona tiene potencial actividad antifúngica, por lo que se deben sintetizar una serie de compuestos agregando grupos funcionales o hacer modificaciones estructurales a partir de este compuesto **6** para obtener moléculas que tengan una potencial actividad antifúngica y realizar las correspondientes evaluaciones *in vitro* para corroborar dicha actividad.

4. REFERENCIAS

1. Catalano, A.; Sinicropi, M.S. *Molecules*. **2022**, *27*, 616-644.
2. Vitiello, A., Sabbatucci, M. *Biomedicines*. **2023**, *11*, 1063-1076.
3. Kainz, K., Carmona, D.G. *Microb Cell*. **2020**, *7*, 143-145.
4. Bhargava, A., Bhargava M. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2020, *19*, 100155-100162.
5. Kappe, C. *Organic Reactions*, Vol. 63; John Wiley & Sons, New York, **2004**, p. 3.
6. Faizan, S. Roohi, T. F. *J Mol Struct*. **2023**, *1291*, 136020-136032.

Diseño y síntesis de imidazoles como potenciales inhibidores de ureasa de *Helicobacter pylori*

Jovita Lucero Ruiz García^a, Karen Rodríguez Villar^b, Juan Francisco Palacios Espinosa^b, Juan Francisco Cortés Benítez^b y Jaime Pérez Villanueva^{b*}

^aMaestría en Ciencias Farmacéuticas, UAM Xochimilco; ^bDepartamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco (UAM-X), CDMX, México 04960. Email (JPV): jpvillanueva@correo.xoc.uam.mx

Palabras clave: Ureasa, *Helicobacter pylori*, imidazol, gastritis, cáncer

4. INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es un patógeno bacteriano que infecta la mucosa gástrica provocando patologías graves como úlceras gástricas y duodenales, linfoma de tejido asociado a mucosas y adenocarcinoma gástrico.¹ Se estima que *H. pylori* afecta al 50% de la población mundial y en México existe una prevalencia del 66%, siendo la principal causa de los casos de gastritis.^{2,3}

La ureasa es una enzima asociada a la sobrevivencia y a los factores de virulencia de *H. pylori* en el metabolismo bacteriano y la colonización dentro de la mucosa gástrica; su función es catalizar el proceso de hidrólisis de la urea a amoníaco y ácido carbónico, haciendo que el pH gástrico se eleve y la bacteria pueda sobrevivir.⁴ El tratamiento consiste en una terapia triple que involucra dos antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones, sin embargo, la creciente resistencia al tratamiento es preocupante.⁵

Es por ello, que se buscan nuevos compuestos inhibidores de la ureasa de *H. pylori*, empleando estrategias como el cribado virtual de quimiotecas por acoplamiento molecular, así como el diseño y síntesis de nuevos derivados heterocíclicos, Figura 1.

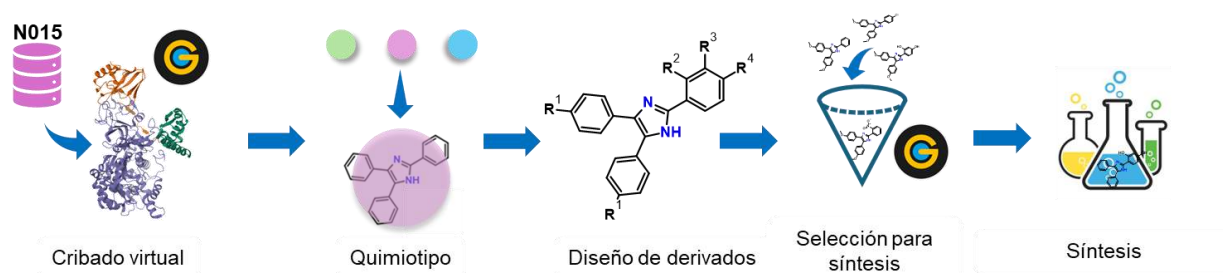


Figura 1. Metodología general para el diseño y síntesis de los derivados imidazólicos LRG-M1 a LRG-M18.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó el cribado virtual de la quimioteca N-015 que contiene 297 compuestos. Las moléculas se agruparon por quimiotipos (*Murcko scaffold*) y se calculó el promedio de los valores de puntuación derivados del acoplamiento molecular por quimiotipo como se describe en la Tabla 1. Se usó como referencia el inhibidor ácido acetohidroxámico.

Tabla 1. Puntuaciones promedio del acoplamiento molecular por quimiotipo de la quimioteca N-015

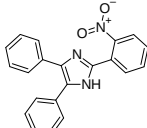
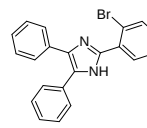
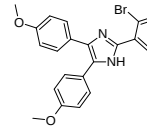
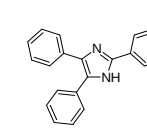
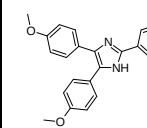
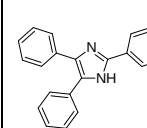
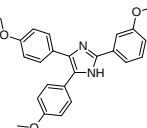
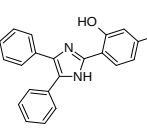
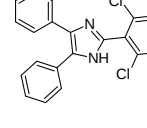
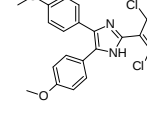
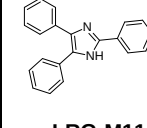
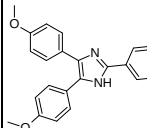
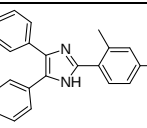
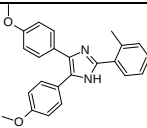
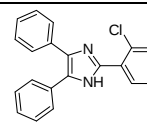
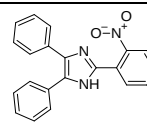
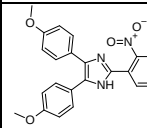
Quimiotipo	ChemPLP	Gold Score	Quimiotipo	ChemPLP	Gold Score
Ácido acetohidroxámico	36.63	30.98	Fármacos (n=28)	55.45	30.99

2,4,5-Trifenil-1 <i>H</i> -imidazol (<i>n</i> =9)	66.69	36.48	Pirazoles (<i>n</i> =11)	53.71	36.48
2,3-Difenilindazol (<i>n</i> =58)	61.62	37.46	Indol (<i>n</i> =4)	52.54	34.32
2-Fenilindazol (<i>n</i> =57)	56.01	36.66	1-Fenilindazol (<i>n</i> =3)	49.90	25.26
Bencimidazol (<i>n</i> =28)	55.00	36.70	Barbitúricos (<i>n</i> =19)	49.74	24.16

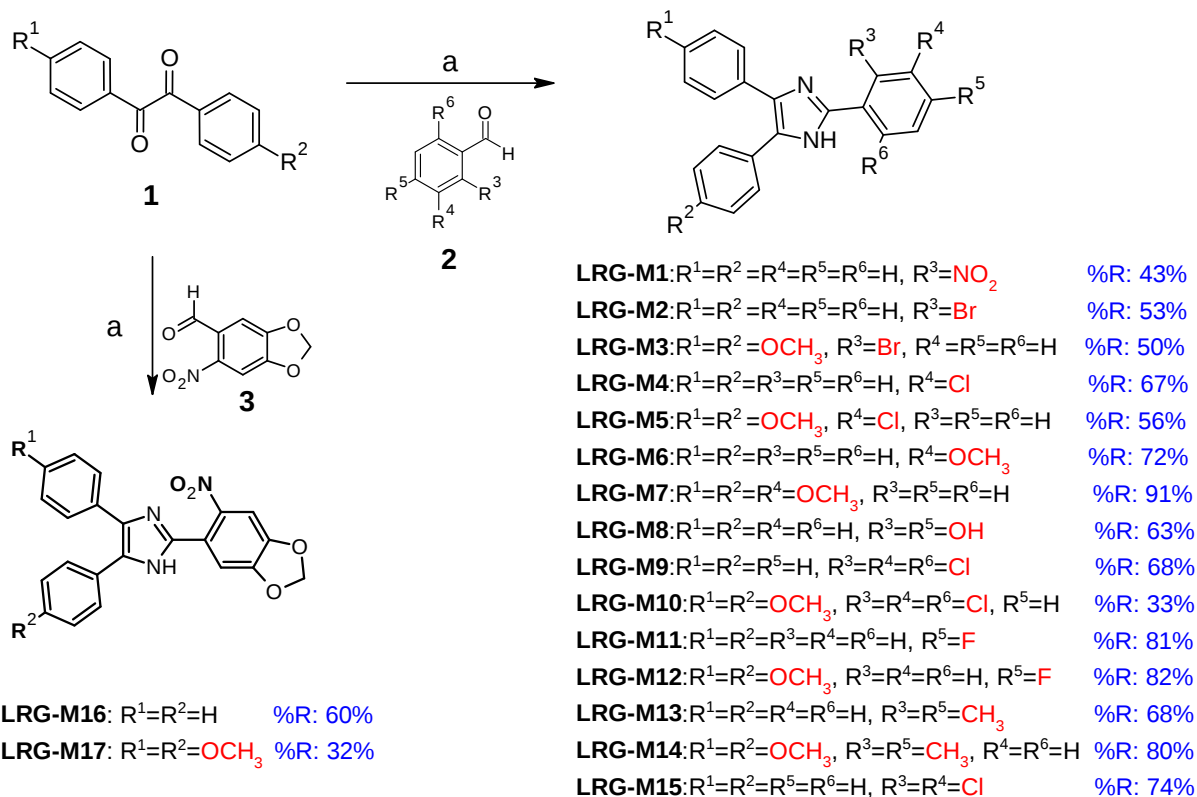
Se identificó al 2,4,5-difenil-1*H*-imidazol como el quimiotipo con los mejores resultados de puntuación (*score* = 66.69 y 36.48), superando al inhibidor cocrystalizado ácido acetohidroxámico tanto en la puntuación ChemPLP como Gold Score; seguido del quimiotipo 2,3-difenilindazol con puntuaciones similares. Adicionalmente, los bencimidazoles y pirazoles obtuvieron puntuaciones que superan al inhibidor.

En la siguiente etapa, se seleccionó al 2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol como núcleo de partida para el diseño de 56 nuevos derivados con variaciones en los sustituyentes en los grupos fenilo, principalmente en el anillo de la posición 2. Estos se evaluaron *in silico* sobre ureasa, encontrando que 17 de ellos obtuvieron buenas puntuaciones en ambas funciones de evaluación, superando de igual forma al inhibidor ácido acetohidroxámico (Tabla 2) y son candidatos para obtenerlos por síntesis química.

Tabla 2. Resultados de acoplamiento molecular de los 17 mejores compuestos diseñados

 LRG-M1 ChemPLP: 70.30 Gold Score: 47.31	 LRG-M2 ChemPLP: 70.11 Gold Score: 49.90	 LRG-M3 ChemPLP: 71.54 Gold Score: 47.51	 LRG-M4 ChemPLP: 70.32 Gold Score: 49.02	 LRG-M5 ChemPLP: 74.40 Gold Score: 49.23	 LRG-M6 ChemPLP: 62.13 Gold Score: 48.01
 LRG-M7 ChemPLP: 63.32 Gold Score: 44.53	 LRG-M8 ChemPLP: 72.14 Gold Score: 41.47	 LRG-M9 ChemPLP: 55.30 Gold Score: 49.84	 LRG-M10 ChemPLP: 60.04 Gold Score: 45.14	 LRG-M11 ChemPLP: 64.76 Gold Score: 46.97	 LRG-M12 ChemPLP: 64.07 Gold Score: 42.14
 LRG-M13 ChemPLP: 60.55 Gold Score: 50.13	 LRG-M14 ChemPLP: 65.99 Gold Score: 49.67	 LRG-M15 ChemPLP: 72.40 Gold Score: 45.58	 LRG-M16 ChemPLP: 72.44 Gold Score: 52.12	 LRG-M17 ChemPLP: 60.12 Gold Score: 43.64	

La síntesis general de los compuestos **LRG-M1 a LRG-M17** (Esquema 1) se llevó a cabo a través de la reacción de Debus–Radziszewski,⁶ haciendo reaccionar un compuesto 1,2-dicarbonílico (**1**) con un aldehído (**2** o **3**) y acetato de amonio en ácido acético como medio de reacción. Se obtuvieron los derivados propuestos con rendimientos de reacción que van de pobres a excelentes. El bajo rendimiento de algunos casos se puede atribuir a la inestabilidad del compuesto, debido a que se observó degradación (aparición de subproductos) durante el proceso de purificación.



Reactivos y condiciones: a) $AcONH_4$, $AcOH$, reflujo, 2h

Esquema 1. Síntesis general de los derivados imidazólicos **LRG-M1 a LRG-M17**.

6. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se realizó el cribado virtual por acoplamiento molecular de la quimioteca N-015 y a partir de los resultados obtenidos se diseñó una serie de 56 derivados de 2,4,5-trifenil-1H-imidazol para su estudio *in silico*, de los cuales 17 tuvieron buenos resultados y fueron sintetizados satisfactoriamente bajo la metodología de Debus–Radziszewski.

Se plantea evaluar la actividad *in vitro* de los compuestos propuestos contra la ureasa de la bacteria, así como realizar pruebas adicionales de toxicidad.

REFERENCIAS

- Salama NR, Hartung ML, Muller A. *Nat Rev Microbiol.* **2013**, 11:385–399
- Pohl D, Keller PM, Bordier V, Wagner K. *World J Gastroenterol.* **2019**, 25, 4629-4660.
- Torres, J., Et al. *Cancer Epidem biomar.* **2005**, N14(8), 1874-1877
- Cosme Alvarado-Esquivel. *J. Biomed. Sci.* **2013**, 15;9(4):224–9.
- Yang JC. *World J Gastroenterol.* **2014**, 20(18):5283.
- Radziszewski, B. *Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15(2), 2706-2707

Síntesis y fotofísica del rotor molecular 1,4-bis[4-(naftalen-1-iletinil)fenil]etino.

Verónica Cruz Hernández, Salvador Pérez Estrada*, Susana Rojas Lima, Heraclio López Ruiz

Kilómetro 4.5 carretera Pachuca – Tulancingo, Colonia Carboneras de Mineral de la Reforma, Estado de Hidalgo.

*salvador_perez@uaeh.edu.mx

Palabras clave: Rotores moleculares, cristales, solvato, transición de monocristal a monocristal, fluorescencia

1. INTRODUCCIÓN

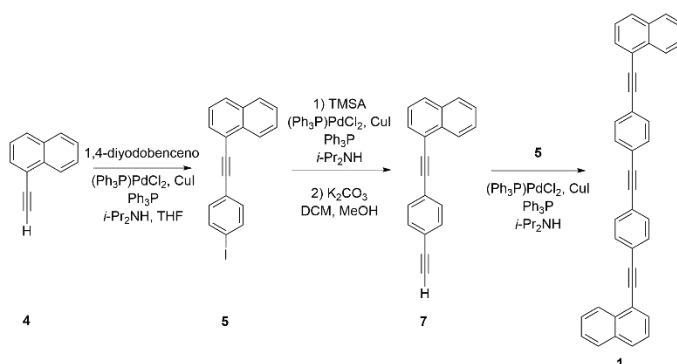
Las máquinas moleculares guardan similitud a los cristales anfidinámicos en cuanto al empaquetamiento y orden de los componentes. Los cristales anfidinámicos son materiales formados por elementos estáticos encargados de generar orden en el cristal y elementos móviles con movimientos bien definidos^{1,2}. Estos cristales están diseñados para tener una respuesta cuando se les suministra algún estímulo externo, manteniendo un alto orden en la red cristalina¹. En los últimos años han cobrado interés por sus prometedoras propiedades dieléctricas y optoelectrónicas³. La forma más común de obtener cristales anfidinámicos es a través de la cristalización de rotores moleculares, la cual está dirigida por interacciones intermoleculares no covalentes⁴.

La obtención de rotores moleculares con un sistema π altamente conjugado han despertado el interés en los últimos años debido a que pueden presentar propiedades semiconductoras⁵ con aplicaciones en dispositivos optoelectrónicos como diodos orgánicos de emisores de luz (OLED, del inglés organic light emitting diodes), celdas fotovoltaicas orgánicas (OPVs del inglés organic photovoltaics) o transistores orgánicos de efecto de campo (OFET, del inglés organic field effect transistor)⁶.

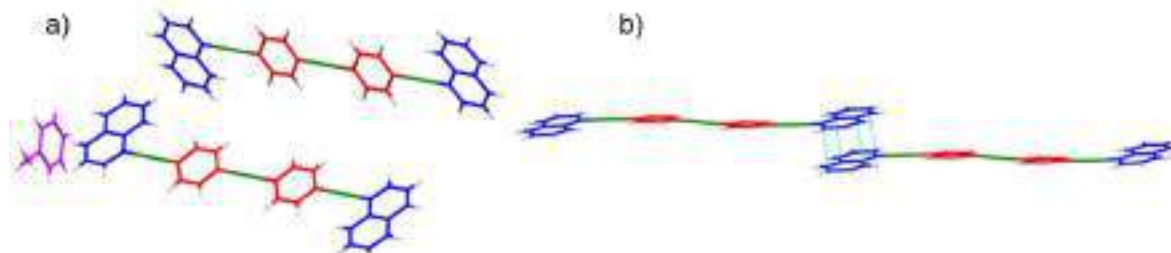
Actualmente existe una amplia gama de dispositivos semiconductores a base de materiales orgánicos. Por esta razón, las películas delgadas y cristales de moléculas orgánicas conjugadas desempeñan un papel muy importante para investigar sus propiedades semiconductoras⁷. Sin embargo, el desempeño de estos materiales depende de las propiedades de las moléculas individuales y del empaquetamiento en el estado sólido. A diferencia de las soluciones diluidas, en los sólidos, ya sea amorfos o cristalinos, hay agregaciones que cambian significativamente los espectros de absorción y emisión. Con frecuencia en el estado sólido se llegan a observar dos tipos de agregados (tipo J o H), que generan cambios importantes en las energías del estado excitado y las transiciones del estado excitado al fundamental, ocasionando una modificación en las propiedades ópticas⁸. Es por ello que en este trabajo se propuso la síntesis del rotor molecular **1**, para realizar estudios de UV-Vis y fluorescencia en solución y en el estado sólido para analizar las modificaciones de sus propiedades para posibles aplicaciones como semiconductores orgánicos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis del compuesto **1** se llevó a cabo en seis etapas partiendo del 1-bromonaftaleno, en donde la etapa clave fue la obtención del compuesto **5**. El acoplamiento de Sonogashira entre el alquino **7** y yoduro de arilo **5** permitió obtener el compuesto deseado.

Esquema 1. Ruta de síntesis para el rotor molecular **1**.

Mediante la evaporación lenta de una solución del compuesto **1** en tolueno se obtuvieron cristales adecuados para la difracción de rayos X de monocristal. La estructura de este cristal mostró que el compuesto **1** cristalizó como un solvato de tolueno con una estequiometría 2:1 (Figura 1a). También se observó que cuando se evapora completamente el tolueno se obtienen cristales adecuados para ser difractados. A diferencia del cristal anterior, este es un cristal libre de disolvente. En la estructura del cristal se observa un empaquetamiento con interacciones “cabeza – cola” gracias a interacciones $\pi \cdots \pi$ (Figura 1b).

Figura 1. a) Estequiometría del del solvato de tolueno y b) Interacción $\pi \cdots \pi$ en el cristal libre de disolvente.

Es importante notar que los datos de TGA confirman la estequiometría rotor molecular **1**-tolueno 2:1. Adicionalmente, el análisis de DSC muestra que la pérdida de tolueno inicia a 88.1 °C y alcanza un máximo de 104 °C con un ΔH de 146.25×10^3 J/mol.

Por otro lado, gracias a que el rotor molecular **1** tiene en su estructura grupos fluoróforos el compuesto es fluorescente. Al realizar análisis de UV-Vis y fluorescencia en solución se obtuvieron los datos de la tabla 1.

Muestra	UV λ_{max} (nm)	Em λ_{max} (nm)	Δss (cm^{-1})	HHBW _{ab} s (nm)	HHBW _e m (nm)	ϵ ($M^{-1}cm^{-1}$)	Eg _{op} t (eV)	λ_{exc}	Φ_F
Solución de THF	356	390.5	2481.7	60.5	14.1	84800	3.15	356	0.98
Película sin calentamiento	366	449.5	5075.5	58.1	88	-	2.93	-	-
Solvato de tolueno	387.4	449	3541.4	203.5	17	-	2.78	390	0.60
Cristal libre de disolvente	292.8	447	11781.6	169	48	-	2.78	406	0.23

Tabla 1. Propiedades ópticas del rotor molecular **1**.

En la estructura del cristal libre de disolvente se observaron interacciones cabeza – cola (agregado J) entre extremos de dos rotores moleculares adyacentes. Al comprar el espectro en solución con el de película se observó que el pico 0-0 es menos intenso que el 0-1 en la película. Esto es posible gracias a que en la película puede haber regiones con una estructura diferente a la del cristal, por lo que se decidió someter la película a calentamiento para inducir la reestructuración. Después de calentar se observó una inversión en los picos 0-0 y 0-1, tal y como se esperaba (Figura 2a). Por lo tanto, es muy alta la probabilidad de que la película sólida sea un agregado J.

De igual manera se realizaron análisis de fluorescencia en estado sólido donde se observó un ligero desplazamiento batocrómico en los espectros de emisión del solvato en comparación con el cristal libre de disolvente (Figura 2b). Además, se obtuvo el rendimiento cuántico (Φ_F) para ambos materiales y se determinó que el solvato tiene un valor de 60.2% y el cristal libre de disolvente 23.5%.

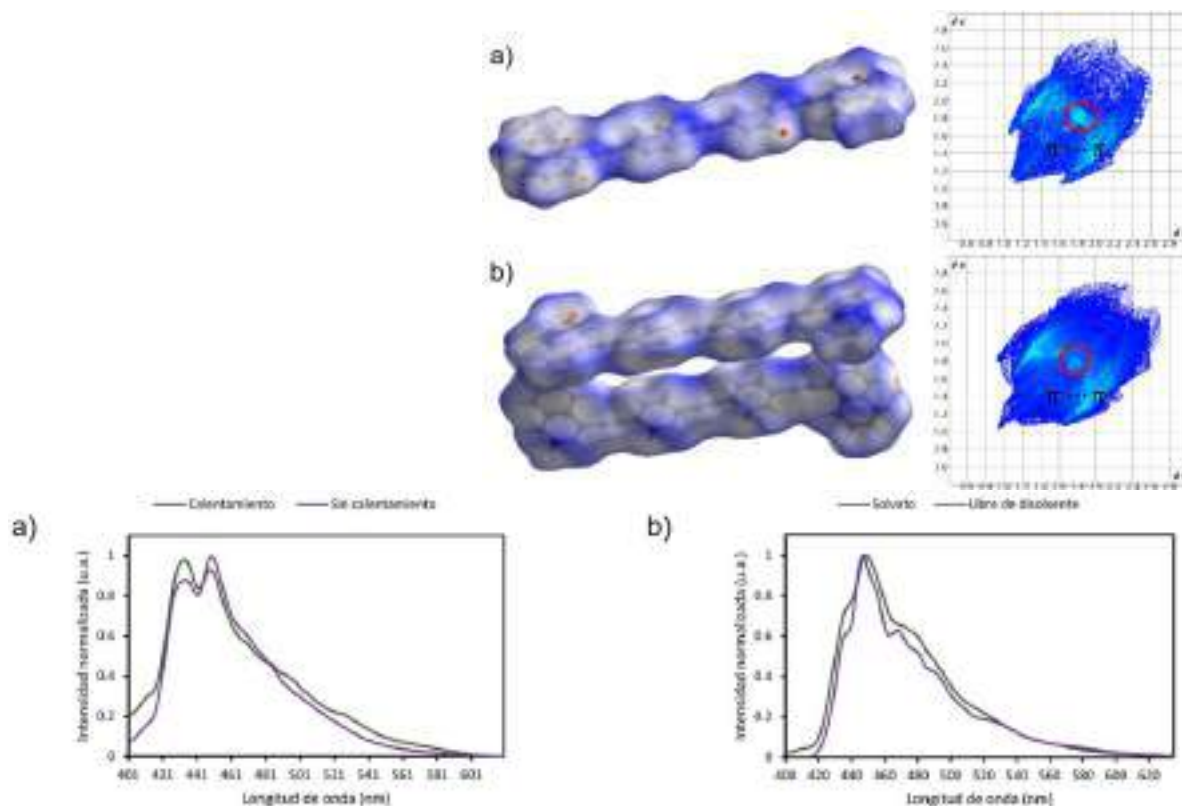


Figura 2. a) Espectros de emisión en película del rotor molecular **1** y b) Espectros de emisión en estado sólido.

En la figura 3a se puede observar la superficie de Hirshfeld del cristal libre de disolvente donde la interacción $\pi \cdots \pi$ tienen una contribución del 5.9%, pero las interacciones que predominan son las C–H con un 54.5%. Por otro lado, la figura 3b corresponde al solvato, en el que también predominan las interacciones C–H con una proporción de 57.1%, mientras que las interacciones $\pi \cdots \pi$ tienen una contribución de 3.8%.

Figura 3. Superficies de Hirshfeld del cristal a) libre de disolvente y b) del solvato.

3. CONCLUSIONES

En conclusión, el rotor molecular **1** forma un solvato de tolueno y se transforma en un cristal libre de disolvente a través de una posible transición de monocristal a monocristal con propiedades fotofísicas interesantes que se lograron caracterizar mediante UV-Vis y fluorescencia. Los resultados obtenidos nos indican que por sus altos rendimientos cuánticos en solución como en el estado sólido tienen una buena absorción y gracias a los valores de band gap son óptimos para ser empleados como semiconductores orgánicos.

4. REFERENCIAS

1. García-Garibay, M. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 10771-10776.
2. Karlen, S. D.; García-Garibay, M. A. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *262*, 179-227.
3. Comotti, A.; Bracco, S.; Yamamoto, A.; Beretta, M.; Hirukawa, T.; Tohnai, N.; Sozzani, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 618-621.
4. Huang, Y.; Wang, Z.; Chen, Z.; Zhang, Q. *Angew. Chem.* **2019**, *58*, 9696 – 9711.
5. Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.
6. Costa, J. C. S.; Taveira, R. J. S.; Lima, C. F. R. A. C.; Mendes, A. *Opt. Mater.* **2016**, *58*, 51 – 60.
7. Spano, F. C. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 429 – 439.
8. Ma, S.; Du, S.; Pan, G.; Dai, S.; Xu, B.; Tian, W. *Aggregate.* **2021**, *2*, 1 – 15.

Nanosondas fluorescentes de Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógenos (SERMs)

Pablo Delgado^{1,2} Mitzi Rodríguez^{1,3} Fernando Lobo^{1,4} Alicia Boto^{1,4,6,*} Dácil Hernández^{1,4,6} Raquel Marín^{4,7} Fernando Lahoz^{4,8,*} Mario Díaz^{4,8,9,*}

¹Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, CSIC, 38200, Tenerife, España; ²Programa de Doctorado de Química e Ingeniería Química, Universidad de La Laguna, 38200, Tenerife, España; ³Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Cuernavaca, México; ⁴Unidad Asociada ULL-CSIC “Fisiología y Biofísica de la Membrana Celular en Enfermedades Neurodegenerativas y Tumores”, 38200, Tenerife; ⁵Programa Agustín de Betancourt, Universidad de La Laguna, 38200, Tenerife; ⁶Conexión de Nanomedicina del CSIC, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, España; ⁷Dpto. Fisiología, Universidad de La Laguna, 38200, La Laguna, Tenerife; ⁸Dpto. Física, IUdEA, Universidad de La Laguna, 38200, Tenerife; ⁹Instituto Universitario de Neurociencia, IUNE, Universidad de La Laguna, 38200, Tenerife, España

E-mail: alicia@ipna.csic.es

Palabras clave: SERM, receptor de estrógenos, FLTXX, nanosondas, sondas fluorescentes.

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de derivados fluorescentes de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (conocidos como SERMs) ha permitido conocer mejor la función fisiológica de los distintos tipos de receptores de estrógenos (ER α , ER β , GPER), y sus interacciones con fármacos como el tamoxifeno, uno de los más usados en clínica para combatir el cáncer de mama [1]. También han permitido entender los efectos secundarios de algunos de estos fármacos, debidos a las interacciones con otras dianas biológicas [1-3].

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta comunicación se comentan varios tipos de derivados fluorescentes de SERM que hemos desarrollado, como el FLTXX1, FLTXX3, FLTXX3-Piv, etc (Figura 1). En particular, se describe el escalado de la síntesis de estos derivados fluorescentes, no a partir del tamoxifeno sino de otros precursores comerciales de bajo precio. Además se comentan sus propiedades ópticas y su potencial en fototerapia.

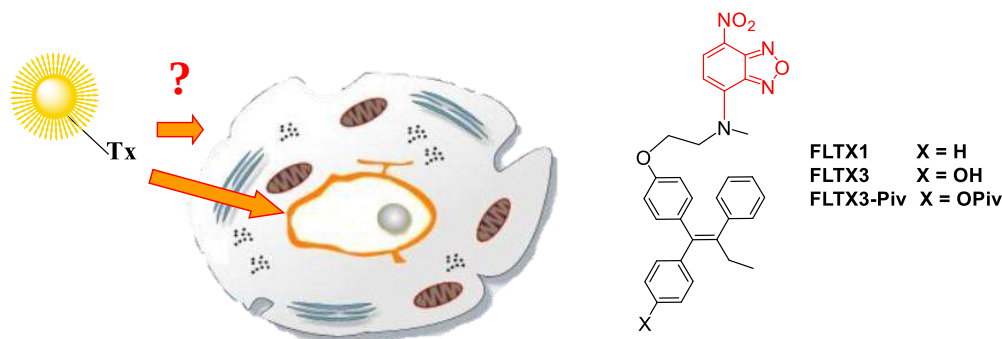


Figura 1. Derivados fluorescentes de SERM para marcaje de dianas biológicas

3. CONCLUSIONES

Se han desarrollado nuevos derivados fluorescentes de moduladores selectivos del receptor de estrógenos, en particular derivados de endoxifeno y tamoxifeno. La síntesis se ha escalado partiendo de sustratos comerciales sencillos y de bajo precio, y obteniendo el producto final en buenos rendimientos globales. Ello ha permitido un estudio preliminar de sus propiedades ópticas, de cara a su uso en fototerapia.

4. REFERENCIAS

- [1] Díaz, M.; Scholz, L.; Marrero-Alonso, J.; Boto, A.; Marín, R.; Lobo, F.; Hernández, D.; Amesty, A.; Estévez-Braun, A.; Quinto-Aleman, D.; Puertas-Avendaño, R.; Lahoz, F. *Opt. Mater.*, **2018**, 84, 442
- [2] Díaz, M.; Lobo, F.; Hernández, D.; Amesty, A.; Valdés-Baizábal, C.; Canerina-Amaro, A.; Mesa-Herrera, F.; Soler, K.; Boto, A.; Marín, R.; Estévez-Braun, A.; Lahoz, F. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 5339.
- [3] Díaz, M.; Hernández, D.; Valdés-Baizábal, C.; Lobo, F.; Marín, R.; Canerina-Amaro, A.; Boto, A.; Lahoz, F. *Opt. Mater.*, **2023**, 138, 113736

Evaluación *In silico* y *ex vivo* de flavonoides y cumarinas

Marlen Miuler Mulero-Navarrete^{a,b}, Josué Martínez- Miranda^c, Diego Vinicio Figueroa-Castillo^b, Giovanni Daniel Pecina-Jiménez^b, Francisco Hernández-Luis^c, Jesús Rivera-Islas^a, Angélica Flores-Flores^b.

^a Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Facultad de Farmacia, Laboratorio 4, Av. Universidad No. 1001, Col Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, México. C.P. 62209

^b Laboratorio 121, Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Av. Universidad 3000, C.U, Coyoacán, 04510 CDMX

^c Laboratorio de Inmunofarmacología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" Calz. de Tlalpan 4502, Belisario Domínguez Secc 16, Tlalpan, 14080, CDMX, marlenmulero@gmail.com

Palabras claves: asma, alergia, cumarinas, flavonoides.

1. INTRODUCCIÓN

El asma alérgica es una enfermedad crónica que se caracteriza por la inflamación bronquial crónica, esto debido a diferentes factores ambientales, alérgenos como el polen, el polvo, el pelo de animales; las infecciones respiratorias, el estrés (emocional y/o laboral), el humo de tabaco, la contaminación ambiental (gases y partículas suspendidas) y el uso de productos químicos (limpieza, cosméticos, fertilizantes, insecticidas, entre otros)^{1,2}. Actualmente, existen fármacos para el tratamiento de esta enfermedad, sin embargo, a pesar de eso los pacientes recurren al uso de plantas medicinales para complementar su tratamiento debido a que presentan una mejoría significativa al combinar ambas terapias, debido a los diferentes metabolitos secundarios que presentan estas especies vegetales, donde se destacan los compuestos fenólicos como flavonoides y cumarinas³.

Los flavonoides son una clase de moléculas que presentan actividad antioxidante⁴, baja toxicidad⁵ y han demostrado una actividad relajante en el músculo liso vascular⁶, así como propiedades antiinflamatorias⁷. Por otro lado, las cumarinas tienen diversas actividades farmacológicas incluyendo efectos antibacterianos⁸, antioxidante⁹, anticoagulante¹⁰ y antialérgicos¹¹. Por tanto, el objetivo de este proyecto es realizar un análisis de consenso farmacológico *in silico* para determinar las propiedades fisicoquímicas y farmacodinámicas de cuatro cumarinas y un flavonoide. Así mismo, se evaluó el porcentaje de relajación en tráquea aislada de rata.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó un consenso farmacológico de algunas cumarinas y un flavonoide utilizando diferentes programas computacionales, a los resultados se les asignó un color de semáforo, verde para valores aceptables, amarillo como prevención y rojo como alerta. Se utilizó molinspiration para la determinación de las propiedades biofarmacéuticas de las moléculas, determinando que dentro de los parámetros para el diseño de fármacos todas presentan resultados aceptables, con un Log P entre -0.4 y 5.6, un TPSA entre 100-150 y un peso molecular entre 160 y 480 g/mol; así mismo, como control positivo fueron utilizados fármacos que son utilizados en el tratamiento del asma como salbutamol y teofilina los cuales son relajantes de músculo liso activando los receptores β_2 - adrenérgicos y activando la enzima adenilato ciclasa produciendo AMPc a partir de adenosín trifosfato, activando la proteína cinasa A fosforilando los canales de K^+ y ocasionando el cierre de canales de Ca^{2+} , también se utilizó el cromoglicato de sodio por ser un fármaco derivado de una cumarina, que actualmente se utiliza como tratamiento de asma leve, inhibiendo la desgranulación de mastocitos y la liberación de histamina. Posteriormente, se determinaron las propiedades farmacocinéticas utilizando ADMESar y swissADME y se concluyó que las 4 moléculas no presentan alertas predichas en cuanto a toxicidad oral, toxicidad respiratoria y nefrotoxicidad, sin embargo, presentan prevención de posible hepatotoxicidad.

Las predicciones de las posibles actividades farmacológicas se determinaron utilizando *Way2Drug-Pass Online*, se seleccionaron actividades relacionadas con la patología del asma, actividad antioxidante, antiinflamatoria y relajante muscular, se determinó el porcentaje de probabilidad de actividad (PA) y de inactividad (PI), las moléculas con mayor PA antioxidante fueron 2-MF con un 85% y 1-MC con 46% y PA antiinflamatorio 2-MF presentó un 68% y 1-MC 65% de actividad y PA como relajante muscular las moléculas 1-MC con 39% y 3-MC 25%. Debido a los resultados obtenidos en el consenso farmacológico se determinó el orden de prioridad para la evaluación de las moléculas: 1-MC, 2-MF, 3-MC y 4-MC, de este modo se espera que en este orden las moléculas presenten de un mayor a un menor efecto traqueorrelajante y también fue utilizado para la evaluación *ex vivo*.

El asma es una enfermedad que se caracteriza por la inflamación de vías aéreas la cual es regulada por la contracción del músculo liso de bronquios y bronquiolos es esta la relevancia para hacer un estudio para determinar el efecto traqueolarrelajante en un modelo *ex vivo* en tráquea aislada de rata. En este sentido, se evaluó el efecto de las moléculas seleccionadas en donde se utilizó un sistema de registro isométrico vertical para tejido aislado. En donde los anillos de la tráquea se mantuvieron en condiciones fisiológicas y se mantuvieron en tensión mediante un transductor conectado a un sistema Biopac 160®. Los anillos de tráquea se sometieron a un proceso de sensibilización induciendo la contracción con 1 μ M de carbacol (agonista colinérgico) por duplicado. En una tercera contracción con este mismo agonista se añaden las muestras de prueba de forma acumulativa. Se determinó que la molécula 1-MC presenta un $E_{max} = 91.6 \pm 2.9\%$ y CE_{50} de 265.9 μ M y la molécula 2-MF un $E_{max} = 77.1 \pm 9.5\%$ y CE_{50} de 222.63 μ M, por otro lado, al evaluar a 3-MC y 4-MC no presentaron efectos significativos como relajantes de la musculatura lisa de la tráquea con respecto al control positivo (teofilina) con un $E_{max} = 70.3 \pm 3.3\%$ y $CE_{50} = 355.07 \mu$ M (Figura 1).

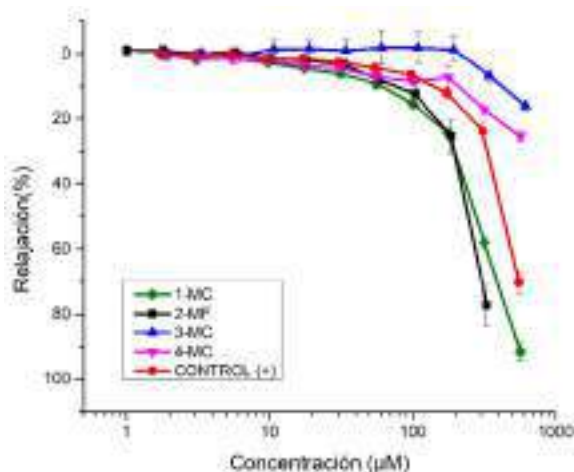


Figura 1. Determinación del efecto traqueorrelajante de cuatro cumarinas y un flavonoide.

Las moléculas con un mayor porcentaje de traqueorrelajación fueron 1-MC y 2MF lo cual podría atribuirse esta actividad a las propiedades farmacológicas que se han reportado como actividad antiinflamatoria, al mismo tiempo se ha demostrado que algunas cumarinas como osthol, presentan actividad relajante en músculo liso de los vasos sanguíneos, siendo un bloqueador de canales de Ca^{2+} , mediada por la vía de AMP_c/PKA^{12} , del mismo modo algunos flavonoides como la quercetina han presentado actividad relajante en músculo liso como bloqueador de canales de Ca^{2+} , apigenina y luteolina son flavonoides que presentan actividad relajante el músculo del intestino por un aumento de K^+ o acetilcolina, la 6-hidroxiflavona tiene reportes donde presentó actividad traqueorrelajante relacionada por el bloqueo de canales de Ca^{2+} y de segundos mensajeros como NO y $GMPc^{13}$. Por lo tanto, esto nos sugiere que el efecto demostrado de las moléculas 1-MC y 2-MF puede ser debido al

bloqueo de canales de Ca^{2+} al aumento de la concentración de K^+ , sin embargo, es necesario determinar el mecanismo de acción de las moléculas para confirmar dicha aseveración. Por otra parte, las estructuras tipo PAIN (Pan-Assay Interference Compounds) son compuestos químicos que comúnmente se relacionan con resultados falsos positivos en actividades farmacológicas, debido a que tienden a reaccionar de forma no específica con numerosas dianas terapéuticas, sin tener un objetivo específico, es por esto que, debido a la presencia de grupos catecoles los cuales son estructuras Pains, se realizó la acetilación de la molécula (2-MF) para producir cambios en la estructura, con el objetivo de descartar posibles resultados falsos positivos. Al concluir con el proceso de acetilación y purificación del producto se obtuvieron 0.1829g (53.8% de rendimiento), la molécula modificada presenta la sustitución de cinco grupos OH con ésteres ($\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}$) con un peso molecular de 512.42g/mol, un punto de fusión de 114.8°C y de descomposición de 116.8°C . Posteriormente una vez obtenida y caracterizada la molécula acetilada, denominada como 2-MFAC, se llevó a cabo la evaluación del efecto traqueorrelajante *ex vivo* para determinar si la actividad obtenida anteriormente era resultado de un falso positivo. En la evaluación *ex vivo* de la molécula 2-MFAC se obtuvo un $\text{E}_{\text{max}} = 103.33 \pm 1.86\%$ de relajación y una CE_{50} de $84.10 \mu\text{M}$, el efecto fue significativo con respecto al control (+) incrementando el efecto relajante con respecto a la molécula original 2-MF ($\text{E}_{\text{max}} = 70.3 \pm 3.3$ y una CE_{50} de $355.07 \mu\text{M}$) concluyendo que la actividad traqueorrelajante no es influenciada por los grupos PAINS.

3. CONCLUSIÓN

Las cumarinas y flavonoides seleccionadas presentan propiedades fisicoquímicas aceptables dentro de los parámetros para el desarrollo de un fármaco.

Las moléculas 1-MC y 2-MF presentaron un mejor efecto traqueorrelajante por lo tanto esto se correlaciona con el orden de prioridad determinado en los estudios *in silico*.

Los grupos catecoles de la molécula 2-MF no presentan falsos positivos en la actividad traqueorrelajante, sin embargo, al realizar una acetilación en la estructura se mejora la actividad traqueorrelajante de la molécula.

4. REFERENCIAS

- 1) Rosado, A. I. *MQRInvestigar*, **2023**, 7,1695-1719.
- 2) Estrada-Rodríguez, Y.; Fuentes-Vázquez, M.B.; Díaz-Díaz, DVelazquez-Palomo, O.Y.; Martínez-Linares, E. L.; Gonzalez-Suarez, D. *EsTuSalud*, **2023**, 5, 2.
- 3) Avanzo, R. E. *Tesis Doctoral*. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. **2018**. Disponible en : http://hdl.handle.net/20.500.12110/tesis_n6392_Avanzo
- 4) Rajput, S. A.; Wang, X.; Yan, H. C. *Biomedicine & pharmacotherapy*. **2021**, 138, 111-511.
- 5) Veerapaan I.; Sankareswaran S. K.; Palanisamy R. *Int J Env Res Pub He*. **2019**, 16, 2389.
- 6) Rodríguez, R. F. *Bioorganic Chemistry*. **2013**, 50, 17-25.
- 7) Cai, B.; Gan, X.; He, J.; Qiao, Z.; Ma, B.; Han, Y. *Int immunopharmacol*. **2018**, 63, 198-203.
- 8) Menezes, J. C.; Diereche, M. *Future Med Chem*. **2019**, 11,1057-1082.
- 9) Al-Majedy, Y. K.; Al-Almiery, A. A.; Kadhum, A. A. H.; Mohamad, A.B. *PloS one*, **2016**, 11, e0156625.
- 10) Yordi, E. G.; Matos, M.J.; Tornos, A.C.; Santana, L.; Molina, E.; Uriarte E. *Food funct*, **2017**, 8, 2958-2966.
- 11) Wang, H. N.; Xian Q.A.; Lin, H. H.; Chen, J.N.; Guo, W.J.; Yue, X.N.; Zhao, Z.F.; Chen, J.J. *Molecules*, **2022**, 27, 1577.
- 12) Consolini A. E.; Ragone M. I.; Colareda G. A. *Farmacología experimental y clínica de plantas medicinales: Fitoterapia*. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP). Argentina, 2023, 373.
- 13) Flores, F. A.; Millan, P. C.; Estrada S. S. E. *Ciencias Farmacéuticas y Biomedicina*, Universidad Autónoma de Nuevo León, 2020, 69-69.

Síntesis de *o*-hidroxi y *o*-aminobenzamidas derivadas del ácido cinámico como potenciales inhibidores de histonas desacetilasas

Luis Fernando Estrada-Ruiz^a, Carlos Martínez-Conde^a, Emanuel Hernandez-Nuñez^b, Gabriel Navarrete-Vázquez^a.

^aFacultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Chamilpa, Cuernavaca, Morelos 62209. gabriel.navarrete@uaem.mx.

^bDepartamento de Recursos del Mar, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Unidad Mérida, Yucatán, Mérida, 97310.

Palabras clave: HDAC, *in silico*, *o*-aminobenzamidas, ácido cinámico, consenso farmacológico

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que representa un problema de salud pública a nivel mundial. En el año 2022 se reportaron 57M de casos prevalentes, 20M de casos nuevos y 9.7M de defunciones y aproximadamente 1 en cada 6 personas fallecen de este (1). Como parte de la búsqueda de nuevos tratamientos, la epigenética ha revelado novedosos blancos terapéuticos, donde las histonas desacetilasas (HDAC) han generado gran interés por su rol en el silenciamiento de genes y sobreexpresión en células cancerígenas, dando origen al grupo farmacológico de los inhibidores de las histonas desacetilasas (HDACi) los cuales han presentado buena actividad antitumoral (2). Los HDACi tienen su efecto terapéutico al coordinar un Zn catalítico en el sitio activo de las HDAC. En la actualidad los HDACi se dividen principalmente en ácidos hidroxámicos y *o*-aminobenzamidas, siendo los primeros los compuestos con mayor actividad, pero con una elevada toxicidad, propiedades farmacocinéticas deficientes y un bajo índice terapéutico; características que no presentan las *o*-aminobenzamidas haciéndolas excelentes grupos farmacológicos para seguir explorando el diseño de nuevos compuestos (3).

1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Se diseñaron 4 compuestos del tipo *o*-aminobenzamidas (**LFE 1-4**) utilizando técnicas del diseño racional de fármacos a partir de materias primas comercialmente disponibles para reducir en lo mayor posible los costos de su síntesis (Figura 2). Posteriormente se realizó un análisis de consenso farmacológico⁵ para la determinación de hits computacionales seguros, para priorizar su síntesis y futura bioevaluación con base en los resultados de cada una de las categorías (Tabla 1). Tras realizar el análisis de consenso farmacológico, se seleccionaron a los compuestos **LFE-1** y **LFE-2**.

Figura 1. Zinc catalítico de la HDAC2 humana.

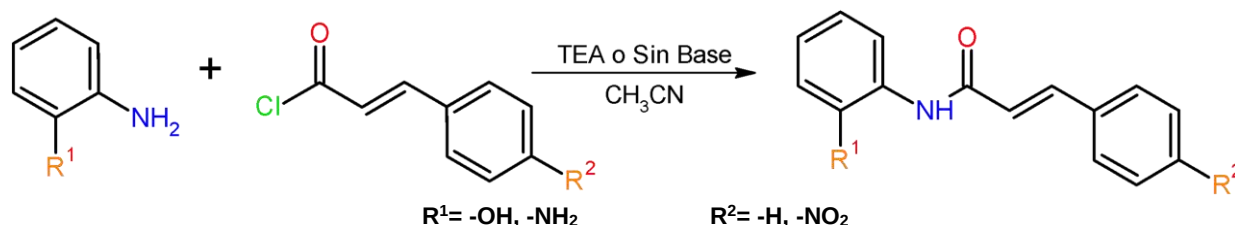


Figura 2. Ruta de síntesis de los compuestos **LFE 1-4**

Tabla 1. Análisis de consenso farmacológico de los compuestos **LFE 1-4**

	LFE-1	LFE-2	LFE-3	LFE-4
Perfil Biofarmacológico				
Lipinski	Verde	Verde	Verde	Verde
LogP	Verde	Verde	Verde	Verde
LogEn	Verde	Verde	Verde	Verde
Solubilidad Aq.	Verde	Verde	Verde	Verde
Perfil Farmacocinético				
Accesión intestinal	Verde	Verde	Verde	Verde
Excreción de pCP	Verde	Verde	Verde	Verde
BME	Verde	Verde	Rojo	Rojo
Intercambio CYP450	Verde	Verde	Verde	Verde
Perfil Toxicológico				
Respuesta renal LD50	Amarillo	Amarillo	Amarillo	Amarillo
Alertas PAM	Amarillo	Amarillo	Amarillo	Amarillo
Mutagenicidad	Amarillo	Verde	Amarillo	Amarillo
Carcinogenicidad	Verde	Verde	Verde	Verde

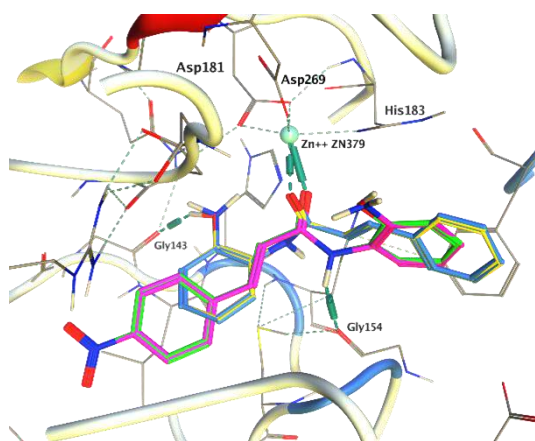


Verde
Muy satisfactorio

Amarillo
satisfactorio

Rojo
Poco satisfactorio

Se realizó acoplamiento molecular con el programa MOE⁶ usando el archivo PDB con código 3MAX.³ A continuación, se muestran las interacciones de LFE-2 y la enzima HDAC2. En la Figura 3 se puede observar la interacción clave con el Zn²⁺ en 3D y en la Figura 4 las interacciones en formato 2D.

**Figura 3.** Acoplamiento molecular de los compuestos **LFE 1-4** con HDAC2**Figura 4.** Interacciones de los compuestos **LFE 1-4** en el sitio activo de HDAC2

Se sintetizaron todos los compuestos de la serie, dando prioridad a los compuestos **LFE-1** y **LFE-2**, mismos que ya se encuentran caracterizados por ¹H-RMN y ¹³C-RMN (Figura 5), pendientes los compuestos restantes; las propiedades fisicoquímicas de todos los compuestos se encuentran en la Tabla 2.

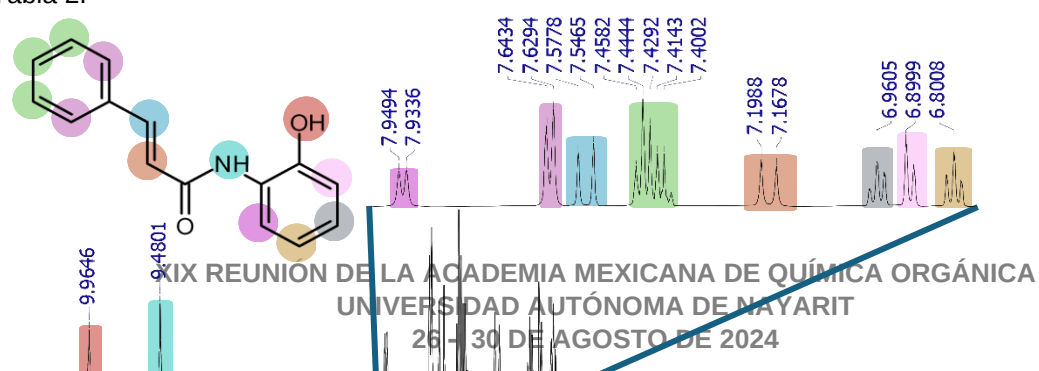


Figura 5. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **LFE-2****Tabla 2.** Propiedades fisicoquímicas de los compuestos **LFE 1-4**

Compuesto	PM	Estado físico	Imagen	Punto de fusión
LFE-1	238 g/mol	Polvo ligeramente amarillento		157.4-158.6°C
LFE-2	239 g/mol	Hojuelas nacaradas color beige		163.8-164.5°C
LFE-3	263 g/mol	Hojuelas nacaradas color amarillo		Superior a 280°C
LFE-4	264 g/mol	Cristales tipo aguja color café		230.8°C Punto de descomposición

2. CONCLUSIONES

A través del análisis de consenso farmacológico se determinó que los compuestos **LFE-1** y **LFE-2** tienen buenas propiedades ADMET, catalogándolos como *hits* computacionales seguros y tienen energías de afinidad adecuadas a la enzima HDAC2, por lo que son candidatos para futuras evaluaciones enzimáticas y fenotípicas. Se realizó la síntesis de los compuestos **LFE 1-4**.

3. REFERENCIAS

1. Bray, F.; Laversanne, M.; Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; *CA Cancer J Clin.* **2024**, 74(3), 229-263.
2. Babar, Q.; Saeed, A.; Tabish, T. A.; Pricl, S.; Townley, H. E.; Thorat, N. D. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* **2022**, 1868(12), 166552.
3. Bressi, J. C.; Jennings, A. J.; Skene, R.; Wu, Y.; Melkus, R.; Jong, R. D.; Gangloff, A. R.. *Bioor Medl Chem Lett.* **2010**, 20(10), 3142–3145.
4. Zhang, W.; Huang, J.; Tian, X.; Liu, Y.; Jia, M.; Wang, W.; Jin, C.; Song, J.; Zhang, S.. *Eur J Med Chem.* **2023**; 259, 115673.
5. Domínguez-Mendoza, E. A.; Galván-Ciprés, Y.; Martínez-Miranda, J.; Miranda-González, C.; Colín-Lozano, B.; Hernández-Núñez, E.; Hernández-Bolí, G. I.; Palomino-Hernández, O.; Navarrete-Vazquez, G. *Molecules.* **2021**, 26(4), 799.
6. Chemical Computing Group. Molecular Operating Environment (MOE), 2019.01. Chemical Computing Group ULC 1010 Sherbooke St. West, Suite #910; Montreal, QC, Canada: **2020**.

Diseño y síntesis de ésteres derivados del ácido ursólico con actividad vasodilatadora

Miguel Angel Mitre Cervantes², Antonio Romo-Mancillas^{1,2}, Giovanny Aguilera-Durán^{2,3}, J. M. Alvarez-Baltazar^{1,2}, Alex Rivera-Vargas^{1,2}.

¹ Posgrado en Ciencias Químico Biológicas, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro. ² Grupo de Diseño Asistido por Computadora y Síntesis de Fármacos, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro. ³ Laboratorio de Química Cuántica y Modelado Molecular, Unidad Académica de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Zacatecas.
mmitre22@alumnos.uaq.mx, ruben.romo@uaq.mx.

Palabras clave: Vasodilatación, Ácido Ursólico, Calentamiento por convección.

1. INTRODUCCIÓN.

La hipertensión arterial es una condición cardiovascular grave caracterizada por el incremento en la fuerza sanguínea ejercida sobre la superficie de las paredes del endotelio vascular (≥ 140 mmHg Sistólica y ≥ 90 mmHg Diastólica) (Colantonio et al., 2018). Representa un riesgo significativo para diversas enfermedades cardiovasculares, metabólicas y renales, siendo una de las principales causas de muerte prematura a nivel global. Según la Organización Mundial de la Salud, más de mil millones de adultos padecen hipertensión, principalmente en países de ingresos medios y bajos. En México, más de 30 millones de personas la padecen y aproximadamente el 46% de ellas no están diagnosticadas ni tratadas adecuadamente, resultando en 50 mil muertes anuales (WHO 2023). Existe una gran variedad de medicamentos dirigidos contra esta patología, sin embargo, algunos pueden presentar efectos adversos o no tienen la efectividad deseada para toda la población. Por dicha razón, el desarrollo continuo de moléculas antihipertensivas es crucial para encontrar alternativas terapéuticas eficientes.

El ácido ursólico (Figura 1) es un triterpeno pentacíclico distribuido abundantemente en una enorme variedad de productos naturales como vegetales, frutas y plantas medicinales, consumidas comúnmente en la dieta del ser humano (Seo et al., 2018).

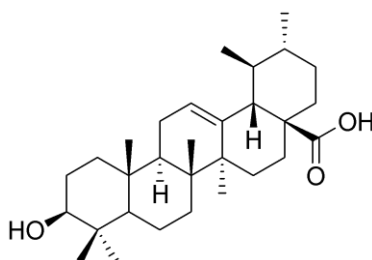
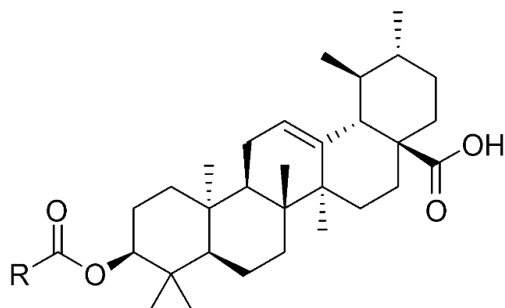


Figura 1. Estructura del Ácido ursólico

Recientemente el ácido ursólico ha recibido muchísima atención debido a su gran potencial farmacológico para el tratamiento de muchas patologías, también se ha descrito que puede ser modificado químicamente para optimizar y mejorar su potencial biológico y farmacéutico (Hussain et al., 2017). Estudios han demostrado que el ácido ursólico regula positivamente la expresión de la óxido

nítrico sintetasa endotelial (eNOS), enzima esencial para el mecanismo de regulación local de la presión arterial (Steinkamp-Fenske *et al.*, 2007). El ácido ursólico al exhibir actividad vasodilatadora puede seguir siendo estudiada y optimizada para obtener nuevos compuestos que presenten una mayor actividad antihipertensiva. Las modificaciones estructurales, realizadas en el grupo de trabajo, al ácido ursólico se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Relación de los compuestos de estudio.



Clave	-R	P.M.
GAD-01	CH ₃ -	498.74
GAD-02	CH ₃ CH ₂ -	512.77
GAD-03	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	526.80
GAD-04	(CH ₃) ₂ CH-	526.80
GAD-05	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	540.83
RCI-01	CH ₃ CH=CH-	511.76
RCI-02	CF ₃ -	539.69
RCI-03	(CH ₃) ₃ C-	527.80
RCI-04	Ciclopropil	511.76
RCI-05	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)-	527.80
DRB-01	CH ₃ OCH ₂ -	528.77
DRB-02	(CH ₃) ₂ N-	527.79
DRB-03	CH ₃ OCOCH ₂ -	556.78
DRB-04	(CH ₃) ₂ NCH ₂ -	541.81
DRB-05	Piridin-3-il	561.80
SPH-01	Fenil	560.82
SPH-02	<i>p</i> -fenil-CH=CH-	586.85
SPH-03	CH ₃ CH(fenil)-	588.87
SPH-04	Tien-2-il	566.84
SPH-05	<i>p</i> -(CH ₃) ₂ Nfenil	603.89

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

La primera serie de moléculas homólogas (GAD-01 a GAD-05) se elaboraron por medio de síntesis tradicional, sin embargo, al llegar a la molécula GAD-05 se observó una disminución sustancial en el rendimiento de la reacción. Para profundizar y determinar la razón de la baja reactividad del OH en el carbono C3, se realizó un estudio de modelado molecular donde se concluyó que el factor del disolvente era el principal responsable. A partir de dicho estudio se generó una biblioteca de 29 posibles conformaciones de las cuales se destacaron 4 conformaciones (Figura 2), después de minimizar su energía utilizando el método semiempírico PM6. El solvente permite estabilizar y orientar al conformero del OH en el C3 en posición axial, exponiendo su orbital molecular nucleofílico y incrementar la eficiencia de la reacción. Siendo el solvente más apropiado el DMSO seguido del tolueno (Tabla 2) debido a que presentan la menor energía relativa. Por motivos prácticos de síntesis se optó por utilizar el tolueno para efectuar las reacciones subsecuentes. Este cambio mejoró significativamente el rendimiento de reacción de GAD-05 pasando de tener un 19% a un 64%.



Figura 2. Conformaciones de mínima energía mínima del ácido ursólico.

Tabla 2. Energía relativa de las conformaciones del ácido ursólico en diferentes solventes.

Conformación	Energía relativa (kcal/mol)								
	Tolueno (ε=2.38)	THF (ε=7.58)	DCM (ε=8.93)	Piridina (ε=12.4)	Acetona (ε=20.7)	DMF (ε=36.7)	Acetonitrilo (ε=37.5)	DMSO (ε=46.7)	Agua (ε=80.1)
M0001	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
M0007	4.85	4.54	4.50	4.47	4.42	4.40	4.22	4.39	4.22

M0014	5.36	5.43	5.87	5.46	5.59	5.39	6.15	5.32	6.15
M0024	3.01	2.95	3.01	2.94	2.96	2.91	2.97	2.89	2.97

A partir de este punto se decidió migrar de estrategia metodológica reemplazando la síntesis tradicional por síntesis orgánica asistida por calentamiento por convección (SOACC), este cambio no solamente benefició la eficiencia de la reacción también permitió disminuir el tiempo de reacción de 48h a sólo 2.5h.

Los ensayos biológicos in vitro de las primeras 5 moléculas elucidó un primer panorama para determinar la relación estructura actividad de las modificaciones del ácido ursólico. Esto permitió ampliar la variabilidad química incluyendo nuevos grupos polares, hidrofóbicos y aromáticos para mejorar la actividad biológica de los derivados del ácido ursólico. En la Figura 3 se presenta la curva concentración-respuesta del efecto vasodilatador de los compuestos evaluados, comparados con el control (ácido ursólico), mientras que en la Tabla 3 se indican el efecto máximo (E_{max}) y la concentración efectiva al 50% (CE_{50}) de los compuestos evaluados en este trabajo.

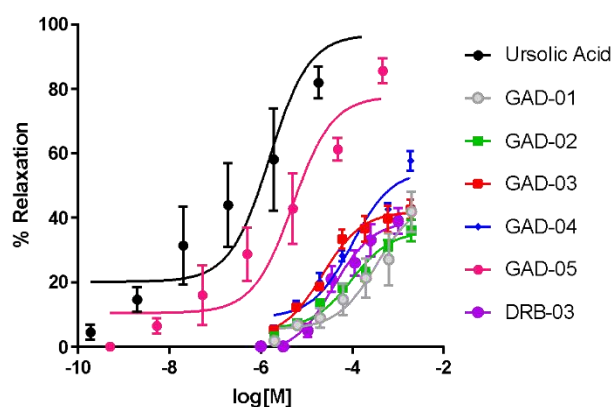


Figura 3. Curva concentración-vasodilatación de diversos derivados del Ácido Ursólico.

Tabla 3. Datos de la curva concentración-vasodilatación.

	Ácido ursólico	GAD-01	GAD-02	GAD-03	GAD-04	GAD-05	DRB-03
E_{max} (%)	96.91	45.61	35.94	42.03	54.71	77.74	39.15
Log CE_{50}	-5.808	-3.461	-4.013	-4.643	-4.000	-5.297	-4.410

3. CONCLUSIONES

Hasta el momento, se ha logrado la síntesis, caracterización estructural y evaluación del efecto vasodilatador de 6 de los 20 compuestos planteados en el proyecto. Recientemente se ha conseguido sintetizar y purificar 4 moléculas más, aún pendientes por evaluar su actividad vasodilatadora. Por la carencia de datos de actividad biológica, no es posible establecer relaciones estructura-actividad que permitan identificar qué propiedades y grupos funcionales son relevantes para el efecto vasodilatador. Con los resultados obtenidos, se busca la optimización estructural y de la síntesis orgánica de estos derivados del ácido ursólico para la búsqueda de nuevas moléculas y su optimización en el proceso de síntesis, que puedan servir para el tratamiento de hipertensión.

4. REFERENCIAS

- Colantonio, L., Booth, J., Bress, A., Pharm, D., Whelton, P., Shimbo, D., Levitan, E., Howard, G., Safford, M., & Muntner, P. 2017 ACC/AHA Blood Pressure Guideline Treatment Recommendations and Risk For Cardiovascular Events And All- Cause Mortality. *Journal of the American College of Cardiology*, **2018**, 72(1), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.074>.2017
- World Health Organization. *Global Report on Hypertension: the race against a silent killer*. **2023**, <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases>

3. Seo, D. Y., Lee, S. R., Heo, J. W., No, M. H., Rhee, B. D., Ko, K. S., Kwak, H. B., & Han, J. *Ursolic acid in health and disease*. Korean Journal of Physiology and Pharmacology, **2018**, 22(3), 235–248. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2018.22.3.235>
4. Hussain, H., Green, I. R., Ali, I., Khan, I. A., Ali, Z., Al-Sadi, A. M., & Ahmed, I. *Ursolic acid derivatives for pharmaceutical use: a patent review (2012-2016)*. Expert Opinion on Therapeutic Patents, **2017**, 27(9), 1061–1072. <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1344219>
5. Steinkamp-Fenske, K., Bollinger, L., Völler, N., Xu, H., Yao, Y., Bauer, R., Förstermann, U., & Li, H. *Ursolic acid from the Chinese herb Danshen (Salvia miltiorrhiza L.) upregulates eNOS and downregulates Nox4 expression 35 in human endothelial cells*. Atherosclerosis, **2007**, 195(1), 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.03.028>.

Síntesis de indoles a partir de α -fenilacetamidas de Weinreb

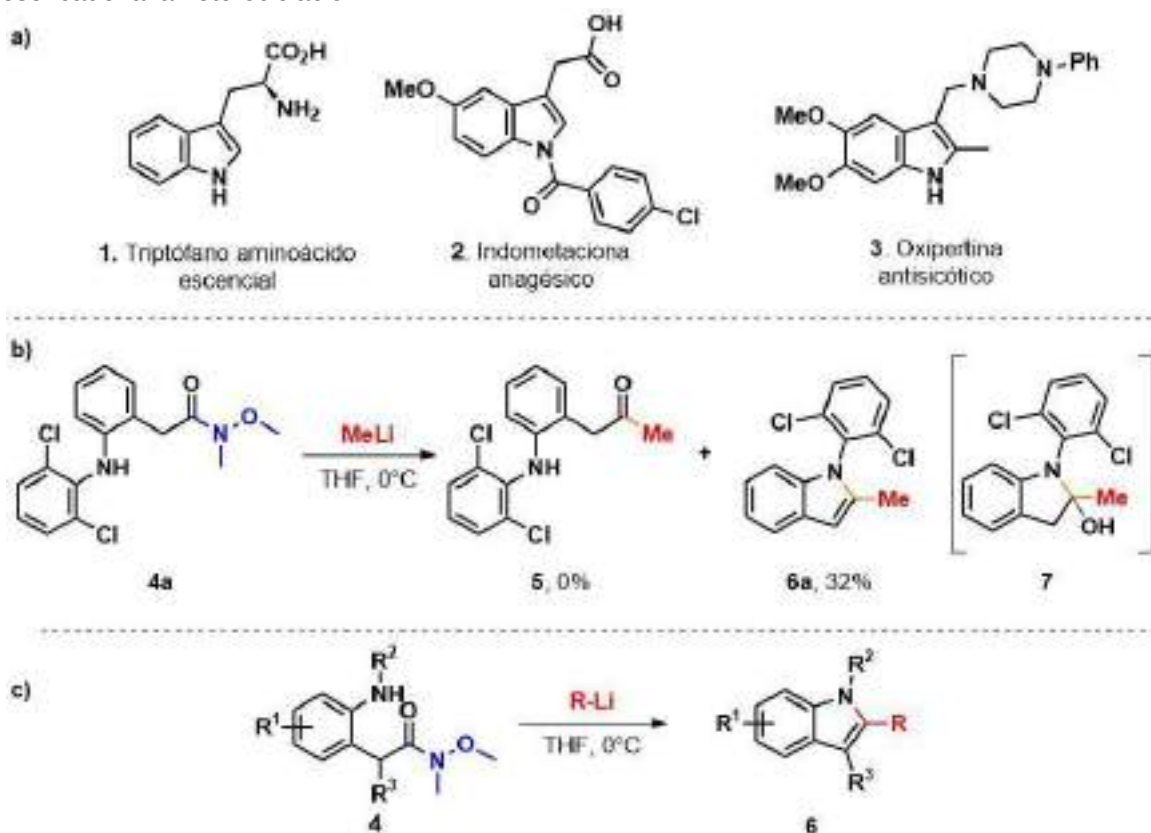
Paola Michelle Reyes García^a, Aldahir Ramos Orea^a, Rubén O. Torres Ochoa^a

^a Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México, 04510, México. E-mail: michelle.chemistry@gmail.com

Palabras clave: heterociclación, indoles, organolitados, amida de Weinreb

1. INTRODUCCIÓN

Indudablemente, las moléculas que tienen al indol como núcleo representan a uno de los grupos de mayor importancia debido a su alta recurrencia en compuestos de gran interés para el ser humano, independientemente de si poseen un origen natural o sintético (Esquema 1a).¹ Dada esta alta frecuencia, continuamente se documentan alternativas sintéticas inspiradas en los métodos clásicos de preparación de indoles que hacen uso de sustratos que en apariencia no podría participar en la construcción del heterociclo, pero que durante el proceso son activados o convertidos eficientemente en la especie que desencadena la heterociclación.²



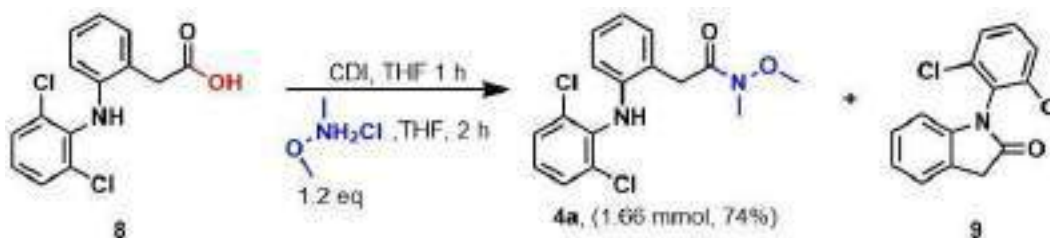
Esquema 1. a) Ejemplos de indoles de importancia biológica; b) síntesis del indol 6a; c) reacción propuesta

Recientemente en nuestro grupo de investigación se observó que durante la preparación de la metilcetona **5** a partir de la amida de Weinreb **4a** y metil-litio, el producto deseado no era aislado, sino que en su lugar se logró recuperar el indol **6a** en rendimiento moderado (32%, Esquema 1b). El análisis

de este resultado condujo a que muy probablemente **5** si es formado bajo las condiciones de reacción, sin embargo, este inmediatamente se cicla dando origen a la indolina **7** cuya deshidratación conduce al producto observado **6a**. La secuencia propuesta hace una remembranza a la síntesis de indoles de Reissert,³ pero con la ventaja de utilizar sustratos de muy fácil preparación y la posibilidad de generar una mayor diversidad estructural si se modifican los sustituyentes de la α -fenilacetamida de Weinreb **4** y el nucleófilo (Esquema 1c).

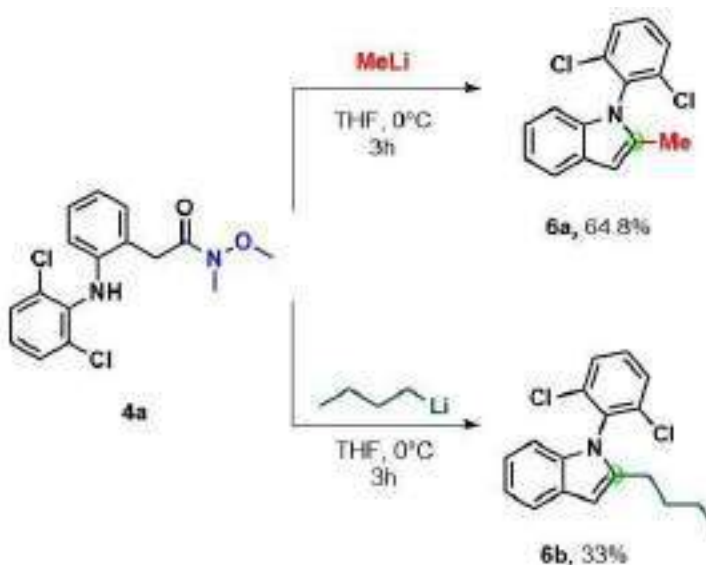
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se optimizó la reacción para generar la amida de Weinreb a partir del ácido 2-(2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil)acético (diclofenaco, **8**) empleando el CDI como activante. Después de un proceso de optimización, las mejores condiciones dieron 74% de rendimiento en una escala de 1.66 mmol (Esquema 2), teniendo como principal subproducto en cada uno de los ensayos efectuados al oxoindol **9**, proveniente de un proceso de lactmización.



Esquema 2. Síntesis de amida de Weinreb

Con cantidad suficiente de la amida **4a**, se continuó en la síntesis del indol objetivo **6a** utilizando metil-litio como nucleófilo, pero modificando distintos parámetros tales como temperatura, tipo de disolvente, concentración, tiempo de reacción y cantidad de equivalentes del nucleófilo. Al final, el compuesto indólico de interés pudo generarse en 64.8% de rendimiento. Terminada esta etapa de estudio, se procedió a utilizar otro litiado (*n*-butil-litio), el cual también proveyó el indol esperado **6b** aunque en un rendimiento menor debido a la conversión moderada de la transformación. Como perspectivas se contempla mejorar el resultado de la última reacción, así como utilizar otros organolitiados.



Esquema 3. Síntesis de los indoles **6a** y **6b**

3. CONCLUSIONES

Se ha optimizado una nueva metodología para la síntesis de indoles partiendo de la amida de Weinreb derivada del diclofenaco y un órgano-litiado. Hoy día se está determinando el alcance de la reacción a través del uso de distintos nucleófilos.

4. REFERENCIAS

1. Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma, A. K.; Choi, E. H. *Molecules*. **2013**, *18*, 6620–6662
2. Bugaenko, D.I.; Karchava, A.V.; Yurovskaya, M.A. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 99-159.
3. A. Reissert. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1897**, *30*, 1030–1053.

Síntesis one-pot de imidazo[1,2-a]piridina-cromonas mediante un proceso GBB-3CR

Cristian Saldaña-Arredondo^a, Kranthi G. Kishore^b, Indhira A. González-Gómez^c
David Calderón-Rangel^a, Rocío Gámez-Montaña^{b, *}

^aDepartamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, Col. Noria Alta, Guanajuato, C.P. 36050, Gto., México.

^bDepartamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, Col. Noria Alta, Guanajuato, C.P. 36050, Gto., México.
[rociogm@ugto.mx]

^cArkansas State University, Campus Querétaro, Colón 76270, Qro. México.

Palabras clave: cromonas, imidazo[1,2-a]piridinas, GBB

1. INTRODUCCIÓN

La química verde es una disciplina que busca desarrollar procesos químicos que sean sustentables y amigables con el medio ambiente. El reto es minimizar o eliminar el uso de sustancias tóxicas, generación de residuos y emisiones de contaminantes, así como desarrollar estrategias en condiciones suaves que promuevan la eficiencia energética y el uso de recursos renovables. [1] La filosofía de la química verde se basa en 12 principios fundamentales, desarrollados por Paul Anastas y John Warner, entre los que destaca la prevención de desechos, la economía atómica, el uso de solventes y catalizadores amigables con el medio ambiente o la ausencia de éstos, la eficiencia energética, etc. [2]

Las reacciones multicomponente basadas en isonitrilos (RMC-I) son clave en este contexto y dentro de la síntesis orgánica. Estos procesos one-pot combinan tres o más reactivos en el mismo recipiente para generar un producto que contiene la mayoría de los átomos de los materiales de partida. Su utilidad se manifiesta en la economía atómica, eficiencia, condiciones suaves, alta convergencia y economía de pasos en combinación con su general compatibilidad con los disolventes verdes.[3] Dentro de las RMC-I, la reacción Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB-3CR) es una de las reacciones más importantes y el método de elección para la síntesis de imidazo[1,2-a]piridinas.[4]

Las cromonas son una clase privilegiada de $\odot$ -pironas benzofusionadas de gran interés en la química medicinal, ya que se encuentran presentes en compuestos que muestran actividades biológicas como antioxidantes, antitumorales, anticancerígenos, antivirales y como antimicrobianos, los cuales comúnmente presentan baja toxicidad (**Fig.1**). [5]

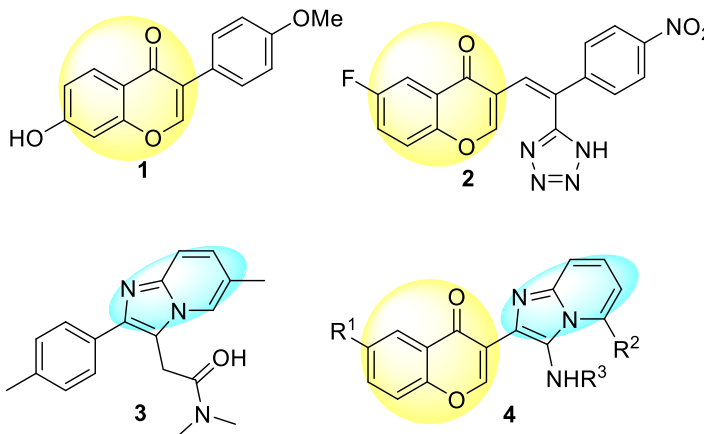


Figura 1. Cromona bioactiva (**1**), derivado de 6-fluorocromona (**2**), imidazo[1,2-a]piridina (**3**), moléculas descritas en este trabajo (**4**).

En la actualidad, existe una amplia variedad de fármacos que cuentan en su estructura con un anillo de cromona, puesto que éstas son excelentes para realizar modificaciones estructurales, permitiendo la síntesis de una amplia gama de compuestos con diversos perfiles farmacológicos. Debido a su accesibilidad sintética y diversidad estructural, juegan un papel importante en diversas áreas de la química y pueden considerarse una estructura privilegiada para el descubrimiento de nuevas moléculas con potencial biológico.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se describe la síntesis de una serie de imidazo[1,2-a]piridincromonas **4** mediante la reacción de GBB-3CR catalizada con ácido clorhídrico, a temperatura ambiente durante un periodo de 6 h en agitación convencional. Los componentes empleados fueron 3-formilcromona (**1**), 2-aminopiridina (**2**) e isonitrilos (**3**), empleando MeOH como disolvente y 1.0 equivalentes de HCl.

Esquema 1. Estrategia sintética utilizada para la síntesis de las moléculas de interés.

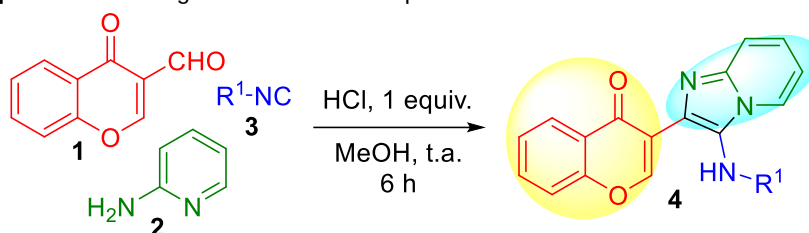


Tabla 1. Alcance de la síntesis de imidazo[1,2-a]piridincromonas.

Entrada	R ³	Rendimiento (%)
1		67
2		65
3		64
4		66
5		58

Después de su purificación mediante columna cromatográfica, se obtuvieron rendimientos moderados a buenos (58-67%) realizando la variación del componente isonitrilo de naturaleza alifática. La caracterización se realizó mediante sus espectroscopias de RMN de ¹H y ¹³C, así como FT-IR y HRMS. Adicionalmente, se obtuvieron cristales adecuados para la difracción de rayos X del compuesto obtenido para la entrada 1.

El uso de diferentes ácidos para la catálisis de la reacción de GBB-3CR es bien documentada, sin embargo, el HCl es muy usado en química orgánica y de bajo costo, en comparación con otros ácidos como triflatos de tierras raras.

3. CONCLUSIONES

Se desarrolló una metodología de GBB-3CR a partir de materias primas comerciales, empleando un catalizador accesible y barato, que permite llevar a cabo el proceso a temperatura ambiente y en un tiempo relativamente corto. De esta forma se sintetizaron de forma eficaz moléculas que incorporan dos núcleos privilegiados como las imidazo[1,2-a]piridinas y las cromonas, las cuales tienen potencial en química medicinal y óptica para el desarrollo de nuevas moléculas bioactivas.

4. REFERENCIAS

1. Erythropel, H. C.; Zimmerman, J. B.; de Winter, T. M.; Petitjean, L.; Melnikov, F.; Lam, C. H.; Lounsbury, A. W.; Mellor, K. E.; Janković, N. Z.; Tu, Q.; Pincus, L. N.; Falinski, M. M.; Shi, W.; Coish, P.; Plata, D. L.; Anastas, P. T. The Green Chemistry: 20 Years after Taking Root with the 12 Principles. *Green Chem.* **2018**, 20(9), 1929–1961.
2. Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chemical Society Reviews*, **2010**, 39(1), 301–312.
3. Dömling, A.; AlQahtani, A. D. General Introduction to MCRs: Past, Present, and Future. In *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*; **2014**; pp 1–12.
4. Boltjes, A. and Dömling, A. The Groebke-Blackburn-Bienaymé Reaction. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 7007–7049.
5. Kishore, K. G.; Basavanag, U. M. V.; Islas-Jácome, A.; Gámez-Montaño, R. Synthesis of Imidazo[1,2-a]Pyridin-Chromones by a MW Assisted Groebke–Blackburn–Bienaymé Process. *Tetrahedron Letters* **2015**, 56(1), 155–158.
6. Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. Chromone: A Valid Scaffold, *Medicinal Chemistry. Chem. Rev.* **2014**, 114(9), 4960–4992.

Aproximación sintética hacia alcaloides indólicos aislados de *Tabernaemontana* sp.

Diego Rojas Casillas, Dr. David Atahualpa Contreras Cruz y Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán C.P.04510, Cd de Mx. Correo electrónico: diegorojascasillas@gmail.com

Palabras clave: productos naturales, alcaloides indólicos, catálisis fotoredox.

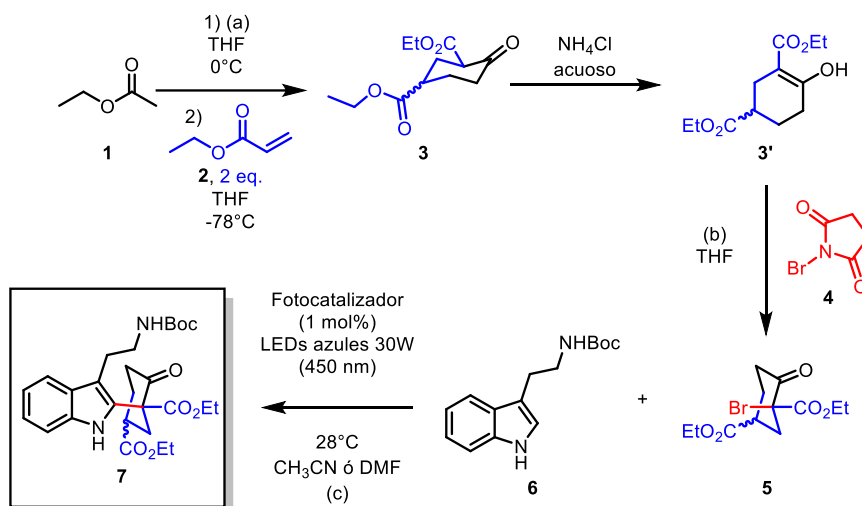
1. INTRODUCCIÓN

Los alcaloides son metabolitos secundarios producidos por la mayoría de las plantas en el mundo en gran proporción. Entre los distintos grupos de alcaloides, destacan las moléculas presentes en las plantas del género *Tabernaemontana* sp. de la familia *Apocynaceae*. Estos compuestos comparten un sistema pentacíclico derivado de la triptamina de particular interés. Algunos miembros del grupo como la (-)-10,11desmetoxichipina, la (-)-dipinina B y la (+)-dipinina C, han demostrado actividad tóxica hacia células cancerígenas con sensibilidad reducida a los fármacos convencionales. Este hallazgo sugiere un posible efecto similar en alcaloides relacionados. La cantidad extraída de partes como hojas, corteza de tallo o raíz a veces no es suficiente para realizar estudios detallados de sus efectos fisiológicos, como es el caso de la (+)-tronocarpina. Esta, junto con la (-)-dipinina B, han sido objeto de propuestas para su síntesis total, con el objetivo de encontrar rutas eficientes y de alto rendimiento que resuelvan este problema. En este trabajo, se presenta la síntesis de una serie de especies intermediarias altamente reactivas que permiten acceder a los núcleos de los alcaloides pertenecientes al grupo chipiina/dipinina/tronocarpina.^{1, 2, 3}

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El presente trabajo describe la síntesis de los sustratos **3'**, **5** y **6** (Esquema 1), las moléculas fueron diseñadas como intermediarios clave para acceder al núcleo policíclico de varios alcaloides presentes en plantas del género *Tabernaemontana* sp. La ruta propuesta comenzó con la doble adición de Michael del enolato formado a partir de acetato de etilo (**1**) y acrilato de etilo (**2**). La posterior ciclación intramolecular de Dieckman generó el β-cetoéster cíclico **3** en buen rendimiento, este presenta tautomería ceto-enólica **3'**. El enol **3'** fue sometido a una bromación en la posición alfa a los carbonilos, promovida por base y utilizando *N*-bromosuccinimida (**4**), para obtener el β-cetoéster halogenado **5**. Se realizó la protección de la triptamina con (Boc)₂, el producto *N*-Boc triptamina (**6**) junto con indol se utilizaron en una serie de ensayos bajo distintas condiciones para promover la adición radicalaria del derivado **5** mediante catálisis fotoredox a la posición 2 del núcleo indólico, sin embargo, ningún ensayo logró generar el producto de condensación avanzada (**7**) deseado. En cambio, se recuperó la *N*-Boc-triptamina (**6**) y se logró aislar de nuevo al enol **3'**, probablemente como resultado de la reducción prematura del radical generado a partir de la bromocetona **5**. Además, se describen rutas propuestas adicionales para abordar la síntesis de los alcaloides indólicos.

Esquema 1. Ruta propuesta para acceder al núcleo policíclico de los alcaloides indólicos de *Tabernaemontana* sp.; las condiciones de reacción descritas equivalen a lo siguiente; (a): i) LiHMDS 1M, 85%, ii) NaH 60%, N.R., iii) LDA, 78%, (b): i) NaH 60%, -78°C a t. a., N. R., ii) Et₃N, 0°C a t. a., 8-20%, (c): i) 2,6-lutidina, ii) 4-metoxitriphenilamina, 1.2 equivalentes y Fotocatalizadores: i) C₃₃H₂₄IrN₃, ii) Ru(C₁₀H₈N₂)₃Cl₂·6H₂O, iii) [Ir(C₁₈H₂₄N₂)(C₁₂H₅F₅N)₂]⁺PF₆⁻.



3. CONCLUSIONES

·Se desarrolló una metodología para la síntesis de un enol de β -cetoéster cíclico mediante una doble adición de Michael posterior ciclación intramolecular de Dieckman (**3**), seguido de una alfa monobromación (**5**). El producto halogenado funciona como un sustrato para la adición oxidativa en condiciones fotocatalíticas.

·Se realizó la protección de la triptamina con $(\text{Boc})_2$ (**6**) para generar un sustrato para la adición oxidativa en condiciones fotocatalíticas.

·Se caracterizaron los productos obtenidos mediante RMN¹H, RMN¹³C, espectrometría de masas DART y espectroscopia infrarroja (IR) ATR.

4. REFERENCIAS

1. Taylor SC, Weinreb SM. Chemistry of the chippiine/dippinine/tronocarpine class of indole alkaloids. En: The Alkaloids: Chemistry and Biology [Internet]. 2021. p. 177-222. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/bs.alkal.2020.07.001>
2. Crossley SWM, Shenvi RA. A longitudinal study of alkaloid synthesis reveals functional group interconversions as bad actors. Chemical Reviews [Internet]. 9 de julio de 2015;115(17):9465-531. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00154>
3. Silveira D, De Melo AMMF, Magalhães PO, Fonseca-Bazzo YM. Tabernaemontana species: Promising sources of new useful drugs. En: Studies in natural products chemistry [Internet]. 2017. p. 227-89. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63929-5.00007-3>

Síntesis, caracterización y evaluación de la actividad citotóxica de derivados de curcumina funcionalizada con morfolina

Antonino Arenaza Corona,^a Daniel Arenas Ortiz,^a Arturo Cristopher Oropeza Trejo,^a Teresa Ramírez Apan,^a Viviana Reyes-Márquez,^b David Morales Morales.^a

^aInstituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México 04510, Mexico;

^bDepartamento de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad de Sonora, Luis Encinas y Rosales s/n, Hermosillo 83000, Sonora, México
antonino.arenaza@iquimica.unam.mx

Palabras clave: curcumina, morfolina, cáncer, síntesis, antitumoral.

1. INTRODUCCIÓN

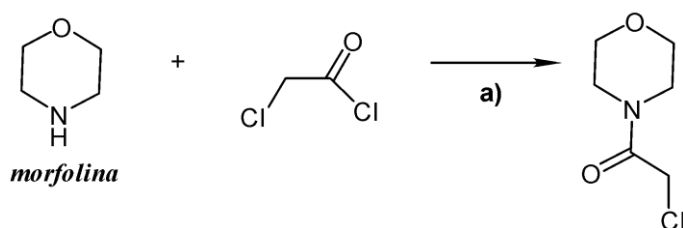
La **curcumina** (diferuloilmetano, (1*E*,6*E*)-1,7-*bis*(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona) es el componente principal de la especia asiática *Curcuma longa* y se ha utilizado ampliamente en el ámbito biológico debido a múltiples supuestos efectos como antioxidante, antiinflamatorio, antiviral, antibacteriano, antihipertensivo, sensibilizador a la insulina, citotoxicidad contra líneas celulares cancerosas, y la regulación de la apoptosis. Sin embargo, esta molécula tiene varias desventajas, como baja solubilidad y, por lo tanto, poca biodisponibilidad, poca estabilidad y metabolismo rápido, lo que dificulta las aplicaciones clínicas.¹⁻⁴

Por otro lado, la **morfolina** es un compuesto químico orgánico de fórmula $O(CH_2CH_2)_2NH$. Esta molécula es ampliamente usada en síntesis orgánica y en la elaboración de fármacos de alto interés terapéutico.⁵ Por ejemplo, es un compuesto de síntesis de partida en la preparación del antibiótico **linezolid**, el agente anticancerígeno **gefitinib** (Iressa) y el analgésico **dextromoramida**.

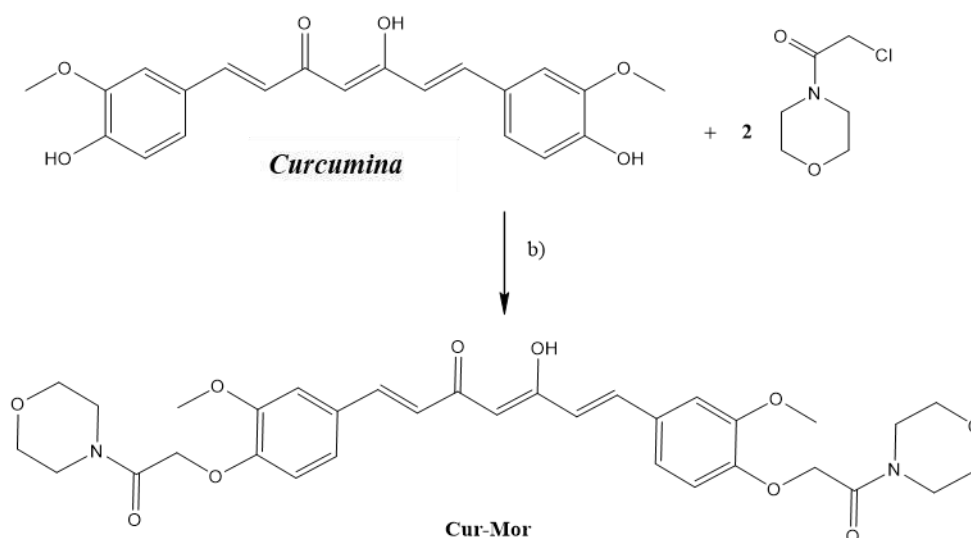
En este trabajo se sintetizó un compuesto a partir de curcumina, el cual se funcionalizó con un derivado de morfolina, con la finalidad de potencializar su actividad antitumoral, además de modificar sus propiedades fisicoquímicas de la propia curcumina.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A partir de la curcumina se funcionalizó con morfolina obteniéndose un compuesto di-sustituido en la periferia. Para ello, se desarrolló la síntesis del ligante conector **Mor-Cl**, el cual se obtuvo mediante la reacción de morfolina y 2-cloroacetilcloruro (Figura 1a). Posteriormente, la curcumina se hizo reaccionar con **Mor-Cl** en una relación estequiométrica de 1:2.



Esquema 1. Síntesis del ligante **Mor-Cl** en diclorometano a -10 °C.

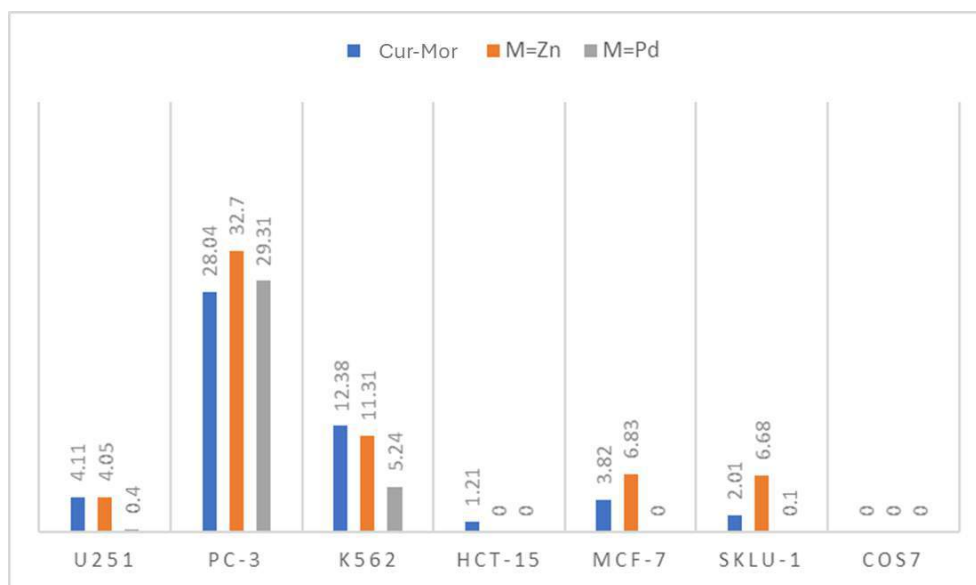


Esquema 2. Funcionalización de la curcumina con un derivado de morfolina en acetona.

Por último, se llevó a cabo la coordinación hacia metales divalentes como Pd y Zn en una relación 1:2 para obtener los complejos homolépticos de tipo **ML₂**, a partir de acetato de zinc o paladio (PdAcO)₂ y Zn(AcO)₂ y el compuesto **Cur-Mor**, en metanol con agitación a temperatura ambiente. La coordinación se lleva a cabo mediante el sistema β-dicetona, como fue demostrado en los espectros de RMN de ¹H y ¹³C.

El ligante **Cur-Mor** y los compuestos de coordinación fueron caracterizados por las técnicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ¹H, y ¹³C{¹H}, Espectrometría de masas (EM) por las técnicas ESI o MALDI en modo de ionización positivo, Espectroscopía de infrarrojo (FTIR-ATR) y Análisis elemental (AE).

Además, se probó su actividad antitumoral en distintas líneas celulares cancerosas humanas de alta incidencia en la población mexicana, incluyendo; mama humana (MCF-7), próstata de hombre caucásico (PC-3), colon de hombre caucásico (HCT-15), pulmón humano (SK-LU-1), glioblastoma de cerebro humano (U-251), leucemia humana (K-562) y, adicionalmente, una línea no cancerosa de riñón de mono verde africano (COS-7) con fines comparativos. Se realizó un cribado primario a 5 μM, en donde se encontró que los compuestos fueron mas activos frente a las líneas PC-3 y K262, además de que se notó la influencia del metal, siendo ligeramente más activo cuando el átomo de zinc estaba presente, contrariamente, con paladio disminuye la actividad citotóxica. Fortuitamente, puede figurarse que a dicha concentración no fueron citotóxicos para la línea celular sana, por lo que se puede atribuir una presunta selectividad de estos compuestos, como se puede observar en la siguiente gráfica.



Grafica 1. Porcentajes de inhibición a 5 μ M de los compuestos **Cur-Mor** y **ML₂** donde M=Zn y M=Pd; Vehículo: DMSO; Método: Sulforodamina B.

3. CONCLUSIONES

La inclusión de morfolina a la molécula de curcumina, lo hace mas atractivo, debido a que modificamos sus propiedades fisicoquímicas, haciéndolo mas soluble en medios fisiológicos. La actividad citotóxica de los compuestos sintetizados frente a líneas de células tumorales fue evaluada. Resultando que la formación de los compuestos de coordinación mejoró ligeramente la actividad antitumoral, siendo el de zinc ligeramente mayor tanto de su análogo de paladio como a su precursor **Cur-Mor**.

4. AGRADECIMIENTOS

Antonino Arenaza Corona agradece al CONAHCyT por la beca posdoctoral (becas posdoctorales por México 2022(1)). David Morales-Morales agradece el apoyo financiero de del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCyT) a través del proyecto CONAHCYT A1-S-033933 y a la Dirección General del Personal Académico de la UNAM a través del proyecto PAPIIT IN223323

5. REFERENCIAS

1. Arenaza-Corona, A.; Obregón-Mendoza, M. A.; Meza-Morales, W.; Ramírez-Apan, M. T.; Nieto-Camacho, A.; Toscano, R. A.; Pérez-González, L. L.; Sánchez-Obregón, R.; Enríquez, R. G. *Molecules*, **2023**, 28, 6033.
2. Aggarwal, B. B.; Sundaram, C.; Malani, N.; Ichikawa, H. *Springer*, **2007**, 1-75.
3. Renfrew, A. K.; Bryce, N. S.; Hambley, T. W. *Chem. Sci.*, **2013**, 4, 3731-3739.
4. Anand, P.; Kunnumakkara, A. B.; Newman, R. A.; Aggarwal, B. B. *Mol. Pharm.*, **2007**, 4, 807-818
5. Arshad, F.; Khan, M. F.; Akhtar, W.; Alam, M. M.; Nainwal, L. M.; Kaushik, S. K.; Akhter, M.; Parvez, S.; Hasan, S. M.; Shaquiquzzaman, M. *Eur. J. of Med. Chem.*, **2019**, 167, 324-356.

Síntesis total de los alcaloides derivados de carbazol clausina Z y 3-formil-6-metoxicarbazol

Aurora Ibañez Lopez, Adriana Benavides Macias, Hugo Alejandro Jiménez Vázquez.

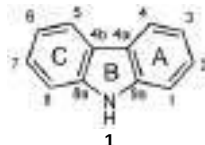
Departamento de Química Orgánica. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México. Email: auroraibalo0013@gmail.com

Palabras clave: carbazol, alcaloide, dienos *exo*-2-oxazolidinona, Diels-Alder, paladio.

1. INTRODUCCIÓN

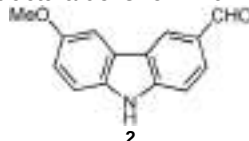
El carbazol es un compuesto heteroaromático tricíclico que puede considerarse como un benzo[*b*]indol, en el que el anillo de benceno se fusiona con la posición 2,3 del anillo indol (Figura 1).¹ Como fuente importante de estas moléculas, se encuentran plantas superiores de los géneros *Murraya*, *Glycosmis*, *Clausena* y *Micromelum*, siendo de importancia taxonómica la presencia de estos alcaloides en dichos géneros.²

Figura 1. Estructura del 9*H*-carbazol.



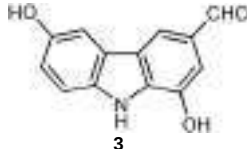
En 1991, se aisló por primera vez el carbazol natural 3-formil-6-metoxicarbazol (Figura 2) de las raíces de *Clausena lansium*.³ Estudios posteriores demostraron que este metabolito posee actividad antituberculosis *in vitro* con un valor de MIC de 15.6 µg/mL.⁴ Sin embargo, únicamente se obtienen 1.3 mg de este alcaloide a partir de 12 kg de hojas de *C. lansium* y 33.9 mg a partir de 2.93 kg de raíces.⁵

Figura 2. Estructura del 3-formil-6-metoxicarbazol.



Años después, en 2005, se reportó el aislamiento de la clausina Z (Figura 3) a partir del tallo y hojas de *Clausena excavata*.⁶ Este alcaloide exhibe actividad inhibitoria contra la enzima CDK5, presenta efectos protectores sobre las neuronas granulares del cerebelo *in vitro* e *in vivo* y posee actividad citotóxica contra la línea celular de cáncer HepG2.⁷⁻⁹ No obstante, sólo se obtienen 115 mg de este metabolito de un extracto etanólico de 4.75 kg de tallos y hojas de *C. excavata*.⁶

Figura 3. Estructura de la clausina Z.

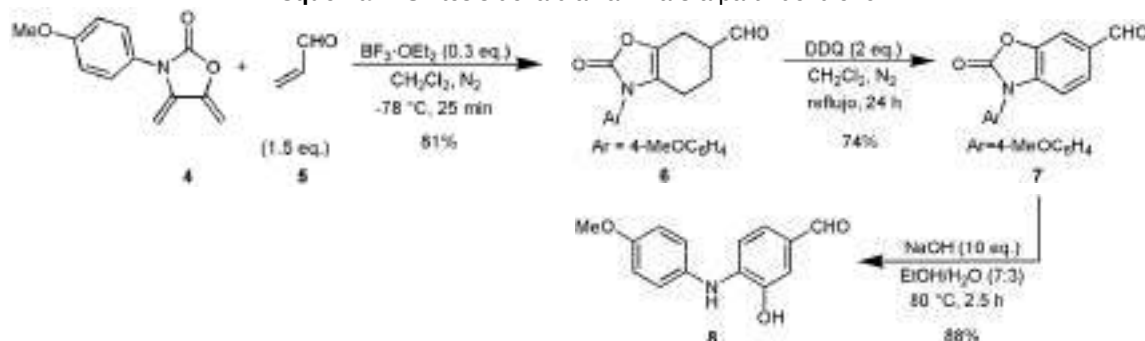


Debido a la importancia farmacológica y escasez de estos compuestos, en el presente trabajo se diseñó y ejecutó la ruta sintética de **2** y **3** empleando como base la metodología de Tamariz y colaboradores para la síntesis total de carbazoles a partir del uso de dienos *exo*-heterocíclicos derivados de *N*-aril-2-oxazolidinonas.¹⁰ También se llevó a cabo el análisis conformacional de dichas moléculas, para determinar los conformeros más estables y tener una mejor idea de sus propiedades físicas y químicas con el fin de facilitar su estudio farmacológico y, de ser así, su posterior uso farmacéutico.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

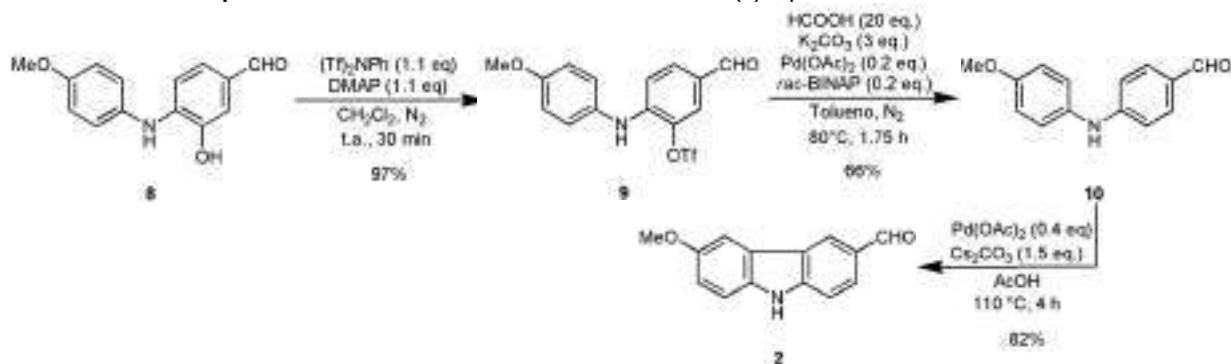
La síntesis de los carbazoles naturales 3-formil-6-metoxicarbazol (**2**) y clausina Z (**3**) se llevó a cabo a partir de una reacción Diels-Alder entre el dieno *exo*-heterocíclico **4** y el dienófilo **5**. El cicloaducto obtenido (**6**) se sometió a una oxidación para obtener la benzoxazolona (**7**). La siguiente etapa consistió en la hidrólisis alcalina del anillo de oxazolidinona de **7** para obtener la diarilamina **8**, la cual es un intermediario clave en la síntesis de **2** y **3** (Esquema 1).

Esquema 1. Síntesis de la diarilamina **8** a partir del dieno **4**.



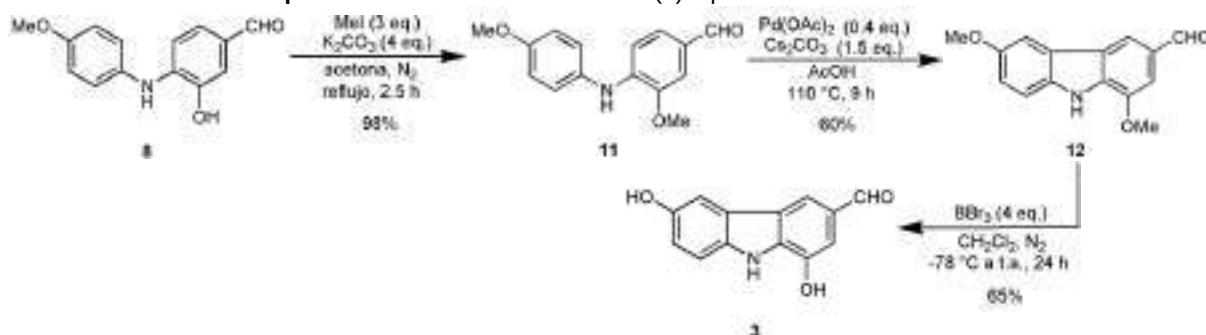
De manera específica, para la síntesis de **2** (Esquema 2), se protegió el fenol de la diarilamina **8**, obteniendo así el ariltriflato **9**; posteriormente se llevó a cabo una reducción para desoxigenar selectivamente la posición 1, lo que da lugar al intermediario **10**. Finalmente, este último se sometió a una doble activación C-H catalizada por Pd (II), dando lugar a **2** con un rendimiento global del 19%.

Esquema 2. Síntesis del 3-formil-6-metoxicarbazol (**2**) a partir de la diarilamina **8**.



Para el caso de **3**, en primera instancia se protegió el grupo hidroxilo en C-1 de **8** mediante una reacción de metilación. Con la diarilamina así obtenida (**11**), se sintetizó al carbazol **12** empleado las mismas condiciones de ciclización oxidativa mencionadas previamente. Para finalizar, se llevó a cabo una desmetilación con la que se logró obtener a **3** con un rendimiento global del 14% (Esquema 3).

Esquema 3. Síntesis de la clausina Z (**3**) a partir de la diarilamina **8**.



Por otra parte, el estudio conformacional se llevó a cabo empleando cálculos *ab initio* en el software Gaussian 09. Las optimizaciones se llevaron a cabo al nivel de teoría Hartree-Fock usando el conjunto de funciones de base 3-21G.

Se encontraron cuatro conformeros distintos para el 3-formil-6-metoxicarbazol. Tras el análisis de los datos obtenidos, se determinó que el conformero más estable es el conformero 3-*anti*-6-*anti* (Figura 4) y que se encuentra en una proporción de 41.7%.

Figura 4. Conformer 3-*anti*-6-*anti* del 3-formil-6-metoxicarbazol.¹¹



Para el caso de la clausina Z se analizaron ocho conformeros y se obtuvo que el más estable es el conformero 1-*syn*-3-*anti*-6-*anti* (Figura 5), encontrándose en una proporción de 52.9%.

Figura 5. Conformer 3-*syn*-1-*anti*-6-*anti* de la clausina Z.¹¹



3. CONCLUSIONES

- Se sintetizó el carbazol natural **2** en 7 etapas con un rendimiento global de 19%
- Se sintetizó el carbazol natural **3** en 7 etapas con un rendimiento global de 14%
- Se demostró la utilidad del uso de triflatos para la obtención de carbazoles desoxigenados en C-1.
- Se comprobó la versatilidad de la metodología de Tamariz y colaboradores para la síntesis de carbazoles naturales sustituidos.
- El conformero más estable de **2** es el 3-*anti*-6-*anti* y se encuentra en una proporción de 41.7%
- El conformero más estable de **3** es el 1-*syn*-3-*anti*-6-*anti* y se encuentra en una proporción de 52.9%.

4. REFERENCIAS

1. Ji Ram, V.; Sethi, A.; Nath, M.; Pratap, R. In *The Chemistry of Heterocycles*; Elsevier, **2019**; 149.
2. Knölker, H.-J.; Reddy, K. R. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Elsevier, **2008**; 3.
3. Wen-Shyong, L.; McChesney, J. D.; El-Feraly, F. S. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 343.
4. Shen, D. Y.; Kuo, P. C.; Huang, S. C.; Hwang, T. L.; Chan, Y. Y.; Shieh, P. C.; Ngan, N. T.; Thang, T. D.; Wu, T. S. *J. Nat. Med.* **2017**, *71*, 96.
5. Maneerat, W.; Ritthiwigrom, T.; Cheenpracha, S.; Laphookhieo, S. *Phytochem. Lett.* **2012**, *5*, 26.
6. Potterat, O.; Puder, C.; Bolek, W.; Wagner, K.; Ke, C.; Ye, Y.; Gillardon, F. *Pharmazie* **2005**, *36*, 637.
7. Dhavan, R.; Tsai, L. H. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2001**, *2*, 749.
8. Huang, L.; Feng, Z.-L.; Wang, Y.-T.; Lin, L.-G. *Chin. J. Nat. Med.* **2017**, *15*, 881.
9. Lin, W.; Wang, Y.; Lin, S.; Li, C.; Zhou, C.; Wang, S.; Huang, H.; Liu, P.; Ye, G.; Shen, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 214.
10. Mandal, A. B.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Synlett* **1998**, *1*, 87.
11. Dennington, R. D.; Keith, T. A.; Millam, J. M. GaussView 5.0.8. 2008.

Acoplamiento molecular y síntesis de difenilindazoles diseñados a partir de combretastatina A-4 como potenciales inhibidores de tubulina

Lizeth Yazmin Percastre-Cruz^{a*} Juan Francisco Cortés-Benítez^b, Juan Francisco Palacios-Espinosa^b y Félix Ernestino Matadamas-Martínez^c Jaime Pérez-Villanueva^b

^a Maestría en Ciencias Farmacéuticas, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco (UAM-X), Ciudad de México 04960, México.

^b Departamento de Sistemas Biológicos, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco (UAM-X), Ciudad de México 04960, México.

^c Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México 06720, México. *Correo: jpvillanueva@correo.xoc.uam.mx

Palabras clave: combretastatina A-4, tubulina, indazol, citotoxicidad, cáncer

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es considerado como la primera causa de muerte a nivel mundial, con un estimado de 10 millones de muertes en 2020.¹ El tratamiento más prometedor es la quimioterapia, siendo los microtúbulos uno de los objetivos más importantes de los fármacos contra el cáncer.² Uno de los compuestos que ha llamado la atención por su citotoxicidad elevada contra células cancerosas es el producto natural combretastatina A-4, obtenido del sauce sudafricano *Combretum caffrum* (**CA-4**), **Figura 1**. La **CA-4** se une al sitio de unión de la colchicina en la interfaz de α/β de la tubulina, promoviendo la despolimerización de los microtúbulos en las células cancerosas.^{4,5} En nuestro grupo de investigación se sintetizaron dos 2,3-difenil-2H-indazoles que contienen características estructurales esenciales de **CA-4** que le brindan su actividad contra los microtúbulos (**a** y **b**, **Figura 1**), como un anillo disustituido con metoxilo e hidroxilo y un anillo trisustituido por grupos metoxilo. Estos compuestos mostraron actividad citotóxica a través de un mecanismo que implica un efecto despolimerizador de los microtúbulos. Particularmente, el compuesto **a** presentó citotoxicidad contra células HeLa (CC_{50} = 0.16 μ M) y SK-LU-1 (CC_{50} = 6.63 μ M), y para el compuesto **b** en HeLa (CC_{50} = 38.6 μ M) y SK-LU-1 (CC_{50} = 25.21 μ M).³ Estudios de acoplamiento molecular de los compuestos **a** y **b** sobre la interfaz de la α/β - tubulina sugieren que es posible incluir sustituyentes sobre las posiciones 5 y 6 del núcleo indazólico para mejorar la afinidad por la tubulina; en este sentido, en este trabajo se proponen los derivados sustituidos **YPC-1**, **YPC-2**, **YPC-3**.

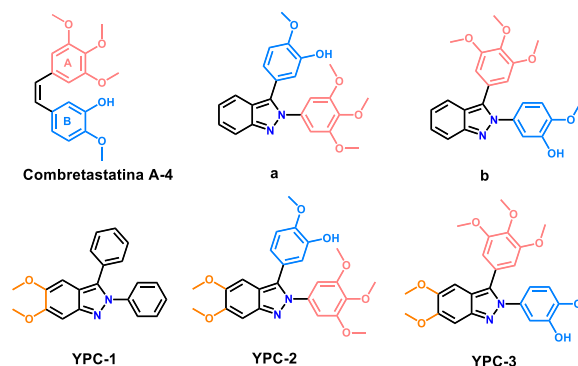
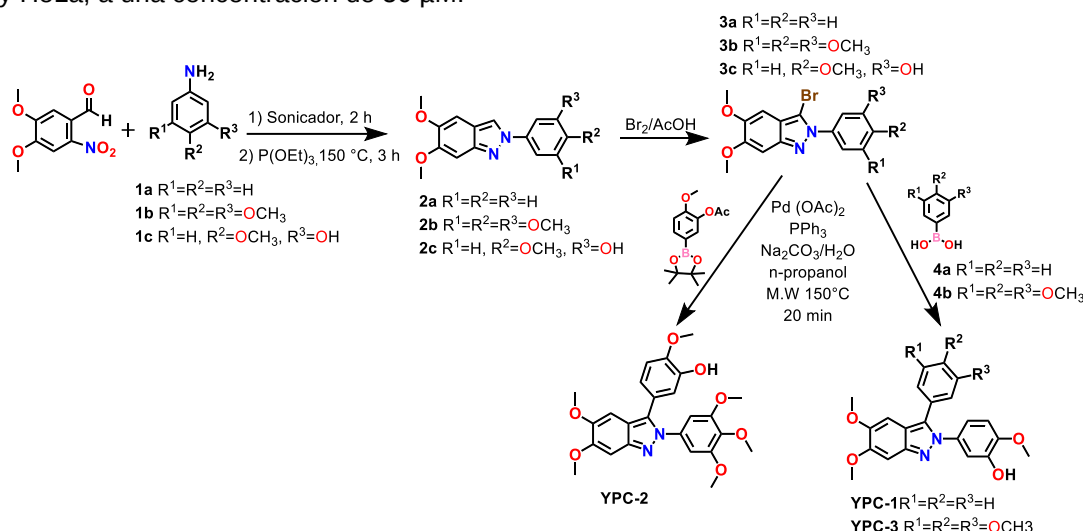


Figura 1. Derivados de 2,3-difenil-2H-indazol diseñados a partir de combretastatina A-4.

Se realizaron estudios de acoplamiento molecular con tres softwares: *AutoDock 4.2*, *AutoDock Vina* y *GOLD*; se analizó la afinidad por el sitio de unión en la interfaz de α/β de la tubulina (PDB: 5LYJ) con los compuestos diseñados. Posteriormente, se realizó la síntesis de los compuestos, siguiendo la metodología general descrita en el **Esquema 1**. Finalmente, para cada compuesto se realizaron ensayos de citotoxicidad empleando el método de sulforodamina B sobre líneas celulares SK-LU-1 y HeLa, a una concentración de 50 μM .



Esquema 1. Procedimiento general de síntesis.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la **Tabla 1** se muestran las energías de unión y puntajes obtenidos en los diferentes programas, tomando como referencia la **CA-4**.

Tabla 1. Resultados del acoplamiento molecular

Compuesto	ΔG (kcal/mol) AutoDock 4.2	ΔG (kcal/mol) AutoDock Vina	ChemPL P score	Gold score
YPC-1	-9.73	-9.0	58.8768	38.8159
YPC-2	-10.85	-7.0	27.3902	11.2040
YPC-3	-8.44	-2.5	0.9726	-6.9262
CA-4	-7.56	-8.4	73.8310	51.7167

Los resultados con el programa *Autodock 4.2* muestran que la molécula con mejor energía de unión es **YPC-2** con un valor de -10.85 k/mol, mientras que los programas *Autodock Vina* y *GOLD* muestran que el compuesto con mejor energía de unión y score corresponden al compuesto **YPC-1**. Por otro lado, se observa que la molécula con menor energía de unión y score es para el compuesto **YPC-3**.

Posteriormente, los compuestos se sintetizaron, se caracterizaron por RMN y se evaluaron contra dos líneas celulares de cáncer. En la **Tabla 2** se muestran los porcentajes de inhibición del crecimiento celular a una concentración de 50 μM .

Tabla 2. Inhibición celular (%) en SK-LU-1 y HeLa a 50 μ M

	SK-LU-1	HeLa
Compuesto	Inhibición celular (%)	Inhibición celular (%)
YPC-1	15.61 $\pm$ 4.93	29.10 $\pm$ 3.46
YPC-2	71.28 $\pm$ 5.45	60.20 $\pm$ 2.48
YPC-3	30.47 $\pm$ 2.23	50.66 $\pm$ 2.30

De acuerdo con los resultados obtenidos, el compuesto **YPC-2** presento mayor porcentaje de inhibición en comparación con los compuestos **YPC-1** y **YPC-3** para las líneas celulares SK-LU-1 y HeLa. Por otro lado, se observó por microscopía de campo claro la morfología de las células tratadas con los compuestos. Se observó que para **YPC-1** hay presencia de células redondeadas, en comparación a las células poligonales características de las células SK-LU-1 y HeLa sin tratamiento, además se puede ver la disminución de la monocapa de células. Sin embargo, el mayor efecto de la inhibición de la formación de la monocapa, así como de la disminución de la población celular y la presencia de células redondeadas se observó para los compuestos **YPC-2** y **YPC-3**, tanto para la línea celular SK-LU-1 como para HeLa (**Figura 2**).

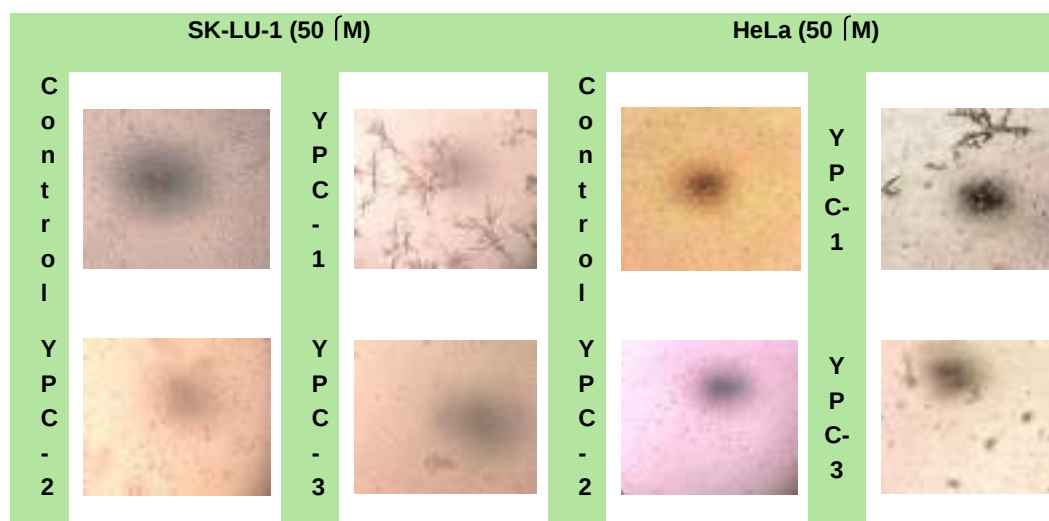


Figura 2. Cambios morfológicos en células SK-LU-1 y HeLa tratadas con los compuestos y células sin tratamiento (Control) observados por microscopia.

3. CONCLUSIONES

Se lograron sintetizar los compuestos propuestos en cuatro pasos de reacción, así como su caracterización y purificación para su posterior análisis. De acuerdo con los resultados obtenidos en los estudios de acoplamiento molecular se puede observar que el programa *Autodock 4.2* presento resultados muy cercanos a los observados en los ensayos de citotoxicidad, ya que el compuesto **YPC-2** presentó mejor energía de unión y mayor citotoxicidad en comparación con los compuestos **YPC-1** y **YPC-3**, tanto para SK-LU-1 como para HeLa. Asimismo, se puede decir que la posición (2 y 3 del indazol)

de los anillos disustituido con grupos hidroxilo y metoxilo y trisustituido con grupos metoxilo son de gran importancia para modular la actividad citotóxica de los compuestos derivados de 2,3-difenil-2*H*-indazol.

4. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. [Consulta: Enero, 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. Nygren, P.; *Acta Oncologica*. 2001, 40(2-3), 166–174.
3. Pérez-Villanueva J., Matadamas-Martínez F, Yépez-Mulia L, et al.; *Pharmaceuticals*. 2021, 14(8):815.
4. Nam, N. H.; *Curr Med Chem*. 2003, 10(17), 1697–1722.
5. Pettit G. R., Singh S. B., Niven M. L., Hamel E, Schmidt J. M.; *J Nat Prod*. 1987, 50(1):119–31.

Síntesis y evaluación *in vitro* de derivados indólicos del ácido glicirretínico como inhibidores de la PTP1B para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Mitzi López Sánchez^a, Martín González Andrade^b, José Carlos Páez Franco^c, Juan Francisco Palacios Espinosa^a, Jaime Pérez Villanueva^a y Juan 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, México.

^b Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

^c Red de Apoyo a la Investigación, Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.
Correo: 2241801170@alumnos.xoc.uam.mx y jcortesb@correo.xoc.uam.mx

Palabras clave: ácido glicirretínico, indolización de Fischer, diabetes mellitus tipo 2, proteína tirosina fosfatasa 1B.

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se encuentra entre los trastornos metabólicos más comunes mundialmente. Esta enfermedad es causada principalmente por una secreción defectuosa de insulina por las células β pancreáticas y una respuesta inadecuada de los tejidos sensibles a la insulina.¹ A pesar de contar con medicamentos para controlar los niveles altos de azúcar en la sangre, se requiere de nuevos fármacos más eficaces y con menos efectos secundarios que los fármacos que se encuentran en el mercado. Así, el presente trabajo describe la síntesis de derivados indólicos del ácido glicirretínico (AG) como posibles inhibidores de la enzima proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), la cual juega un rol importante en el desarrollo y progresión de la DM2 y de la obesidad.^{2,3} Una de las propiedades más importantes de los inhibidores de esta enzima es que aumentan la sensibilidad del receptor de insulina. Lamentablemente, el desarrollo y descubrimiento de fármacos con este mecanismo de acción no ha sido posible debido a su escasa selectividad y mala biodisponibilidad.^{5,6,7}

Se ha comprobado que el AG administrado en ratas sometidas a dietas hipercalóricas reduce de manera significativa los niveles de glucosa en sangre y es capaz de mejorar la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico.⁴ Por otra parte, el AG y algunos derivados interactúan débilmente con la PTP1B. En particular, los derivados del AG fusionados en el anillo A con un indol o un *N*-fenilpirazol, han mostrado una mayor potencia que los inhibidores de la PTP1B claramina ($CI_{50} = 13.7 \mu M \pm 0.11$) y ácido ursólico ($CI_{50} = 5.6 \mu M \pm 0.23$).⁸ Entre los compuestos indólicos descritos por De-la-Cruz-Martínez *et al.*, (2021) y Álvarez-Almazán *et al.*, (2023) destaca el FC-114 (**Figura 1**), con valor de concentración inhibitoria media (CI_{50}) de $2.5 \mu M \pm 0.03$, y que en pruebas *in vivo* ha demostrado tener mejor actividad antidiabética que la glibenclamida. Sin embargo, debido a su alta lipofilia ($\log p = 7.8$) y su baja solubilidad acuosa, es posible que no pueda absorberse adecuadamente, y por ende disminuir su actividad antidiabética. Con

base en lo anterior, en este trabajo se prepararon derivados de AG con grupos fluorados y de mayor polaridad con la finalidad de mejorar la potencia sobre la PTP1B y/o su solubilidad acuosa.^{5,8}

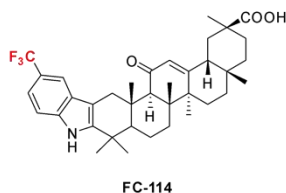
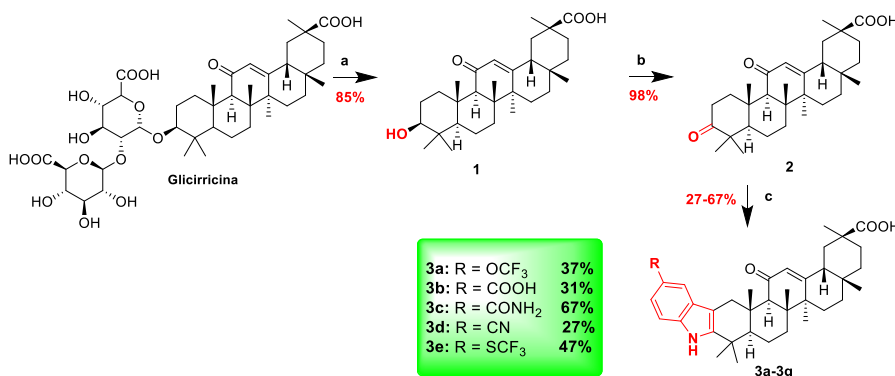


Figura 1. Estructura de FC-114

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó la síntesis de los compuestos **3a-3e**, con rendimientos de moderados a buenos, a partir de la materia prima glicirricina, la cual fue hidrolizada con una solución de HCl 2 M para obtener el AG (**1**) (**Esquema 1**). El intermediario ácido 3-oxoglicirretínico (**2**) fue preparado mediante la oxidación de Jhones, y posteriormente se trató con diferentes clorhidratos de fenilhidrazina para obtener los productos finales **3a-3e** por una indolización de Fischer. Finalmente, se caracterizaron los productos finales (**3a-3e**) mediante el análisis de sus constantes espectroscópicas por RMN ^1H y ^{13}C y su punto de fusión.



Esquema 1. Reactivos y condiciones: (a) HCl 2M, reflujo, 18 h; (b) CrO₃/H₂SO₄, THF, t.a., 1.5 h; (c) clorhidrato de fenilhidrazina sustituida, AcOH, reflujo 2 h.

Posteriormente, la actividad *in vitro* de los compuestos sintetizados **3a-3e** sobre la enzima PTP1B se estableció siguiendo la metodología descrita previamente por nuestro grupo (**Tabla 1**).^{5,8,9,10} Para los ensayos se empleó como sustrato de la PTP1B al *p*-nitrofenilfosfato (pNPP). Se observó que los productos sustituidos con flúor fueron los más potentes, mientras que el sustituido con el grupo ciano fue el menos activo. Por otra parte, el compuesto con el sustituyente trifluorometoxilo (**3a**) tuvo un valor de K_i (μM) menor a la unidad y es 5 veces menor al FC-114. Este incremento en la actividad puede estar relacionado con la diferencia de afinidad con PTP1B, ya que los átomos de flúor pueden actuar como aceptores de enlaces de hidrógeno, además de la presencia del átomo de oxígeno en el grupo -OCF₃.¹¹

Cabe destacar que el producto **3a** tuvo la mejor potencia de la serie de compuestos sintetizados (**Tabla 1**). Asimismo, presenta un valor de Log *P* menor al FC-114. Sin embargo, su solubilidad acuosa es menos

favorable a este compuesto. Por otra parte, se observó que los compuestos **3b**, **3c**, **3d** tienen mejor solubilidad acuosa y valores de Log *P* más bajos que FC-114, a pesar de ser de 2 a 5 veces menos potentes que el FC-114 cuando se comparan sus datos de *Cl*₅₀. Finalmente, los estudios de relación estructura-actividad revelaron que el reemplazo del sustituyente trifluorometoxilo por el trifluorometilitio (**3e**) no fue favorable, ya que este último mostró una *Cl*₅₀ dos veces mayor. En este contexto, destaca la importancia de tener grupos capaces de formar puentes de hidrógeno y/o electronegativos en esta posición del anillo de indol.

Tabla 1. Resultados obtenidos de evaluación *in vitro* sobre la enzima PTP1B y valores de solubilidad acuosa y Coeficiente de reparto octanol-agua determinados en SwissADME.

Clave	<i>Cl</i> ₅₀ (μM ± S.D)	K _i (μM)	Modelo de inhibición	Solubilidad acuosa (mg/mL)	Log <i>P</i> _{ow}
3a	2.1 ± 0.13	0.74	Acompetitivo	1.25 x 10 ⁻⁷	7.68
3b	4.3 ± 0.58	4.05	Acompetitivo	1.92 x 10 ⁻⁶	6.41
3c	9.3 ± 0.25	-	-	4.99 x 10 ⁻⁶	5.98
3d	22.4 ± 0.54	-	-	1.58 x10 ⁻⁶	6.52
3e	5.6 ± 0.13	-	-	2.45 x 10 ⁻⁸	7.13
FC-114	2.5 ± 0.03	3.9	Acompetitivo	2.02 x 10 ⁻⁷	7.86
Ácido ursólico	5.25 ± 0.58	-	-	-	-

3. CONCLUSIONES

Se sintetizaron 5 derivados del GA con rendimientos globales de reacción entre 27-67%, los cuales fueron caracterizados mediante el análisis de sus constantes espectroscópicas y físicas. Asimismo, se observó que el compuesto **3a** fue el más potente de la serie de compuestos sintetizados, mientras que el **3b** fue el que presentó la mejor relación potencia/solubilidad acuosa superando a la mostrada por el compuesto líder FC-114.

4. REFERENCIAS

- Galicia-García, U.; Benito-Vicente, A.; Jebari, S.; Larrea-Sebal, A.; Siddiqi, H.; Uribe, K.B.; Ostolaza, H.; Martín, C. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 6275.
- Blahova, J.; Martiniakova, M.; Babikova, M.; Kovacova, V.; Mondockova, V.; Omelka, R. *Pharmaceuticals* **2021**, *14*, 806.
- Johnson, T.O.; Ermolieff, J.; Jirousek, M.R. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 696–709.
- Ton, S.H.; Chandramouli, C.; Bak, K. *Glycyrrhizic Acid: Biological Effects on Glucose and Lipid Metabolism*; Springer eBooks, Berlin, **2013**, p. 3803–3826.
- Alvarez-Almazán, S.; Solís-Domínguez, L.C.; Duperou-Luna, P.; Fuerte-Gómez, T.; González-Andrade, M.; Aranda-Barradas, M.E.; Palacios-Espinosa, J.F.; Pérez-Villanueva, J.; Matadamas-Martínez, F.; Miranda-Castro, S.P.; et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 12812.
- Hussain, H.; Green, I.R.; Abbas, G.; Adekenov, S.M.; Hussain, W.; Ali, I. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2019**, *29*, 689-702
- Liu, Z.; Gao, H.; Zhao, Z.; Huang, M.; Wang, S.; Zhan, J. *Biomed. Pharmacother.* **2023**, *157*, 113990.
- De-la-Cruz-Martínez, L.; Duran-Becerra, C.; González-Andrade, M.; Páez-Franco, J.C.; Germán-Acacio, J.M.; Espinosa-Chávez, J.; Torres-Valencia, J.M.; Pérez-Villanueva, J.; Palacios-Espinosa, J.F.; Soria-Arteche, O.; et al. *Molecules*. **2021**, *26*, 4375.
- Coronell-Tovar, A.; Cortés-Benítez, F.; González-Andrade, M. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2023**, *38*.
- Rangel-Grimaldo, M.; Macías-Rubalcava, M.L.; González-Andrade, M.; Raja, H.; Figueroa, M.; Mata, R. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 675–683.
- Shah, P.; Westwell, A.D. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2007**, *22*, 527–540.

Propiedades antidiabéticas y composición química de las raíces de *Zaluzania augusta*

Osmin Durán Villeda, **Reyna Zeferino Díaz***, J. Martín Torres Valencia*

Área Académica de Química, UA EH, Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Colonia Carboneras, 42184 Mineral de la Reforma, Hidalgo, México.

*reyna_zeferino@uaeh.edu.mx.

*jmartin@uaeh.edu.mx.

Palabras clave: *Zaluzania augusta*, α -glucosidasa, flavan-3-ols, triterpenos

1. INTRODUCCIÓN

Zaluzania augusta (Fig. 1) es una especie endémica de México, cuya infusión de las raíces tiene uso para la diabetes en México.¹ Los estudios químicos de la parte aérea han evidenciado la presencia de lactonas sesquiterpénicas y de flavonoides.² Sin embargo, se desconoce la composición química de sus raíces y no se ha demostrado que éstas poseen propiedades antidiabéticas.

En este trabajo, se obtuvo el extracto metanólico de las raíces de la especie que crece en el estado de Hidalgo y se probó su actividad contra α -glucosidasa (la enzima más importante en la digestión de carbohidratos). Dado que el extracto presentó importante actividad, se llevó a cabo su estudio químico de donde se lograron aislar los flavan-3-ols **1–3** conocidos como catequinas, el triterpeno pentacíclico llamado ácido cianótico (**4**) y el fitoesterol común β -sitosterol (**5**) (Fig. 1).

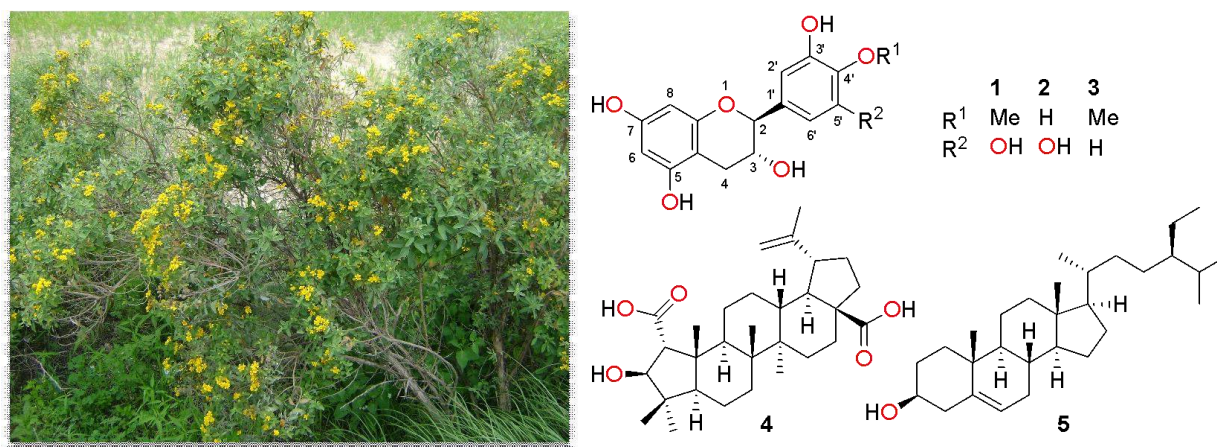


Figura 1. Imagen de *Zaluzania augusta* y estructura de los principales metabolitos de sus raíces.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Zaluzania augusta (Lag.) Sch. Bip. se colectó en el municipio de Epazoyucan, Hidalgo, en octubre de 2022. Las raíces secas y trituradas (570 g) se sometieron a maceración con MeOH (1.5 L) durante ocho días, seguido de filtrado y concentrado en el rotavapor para obtener el extracto correspondiente (21 g, 3.7%). El extracto (extMeOH) se evaluó *in vitro* en la inhibición de la enzima α -glucosidasa siguiendo un procedimiento descrito³ y su actividad se comparó con la de la acarbosa, un principio activo antidiabético (control positivo). También, se determinó la concentración inhibitoria 50 (IC₅₀) del extracto

y de la acarbosa (Tabla 1, Fig. 2), observando que el extracto tuvo un efecto alrededor de 2.6 veces mayor que la de la acarbosa.

Una parte del extMeOH (10 g) se particionó de manera secuencial con hexano (250 mL), CHCl_3 (250 mL) y AcOEt (250 mL), filtrado y concentrado para obtener las partes de hexano (17 mg), CHCl_3 (1.005 g) y AcOEt (1.557 g).

Tabla 1. Actividad del extMeOH de *Z. augusta* y de la acarbosa contra α -glucosidasa.

Muestra	Concentración (mg/mL)	Inhibición (%)	IC ₅₀ (mg/mL)
extMeOH	1.0	91.0	0.18
	0.6	84.6	
	0.1	37.2	
Acarbosa	20.0	71.9	0.48
	2.0	57.0	
	0.2	42.1	

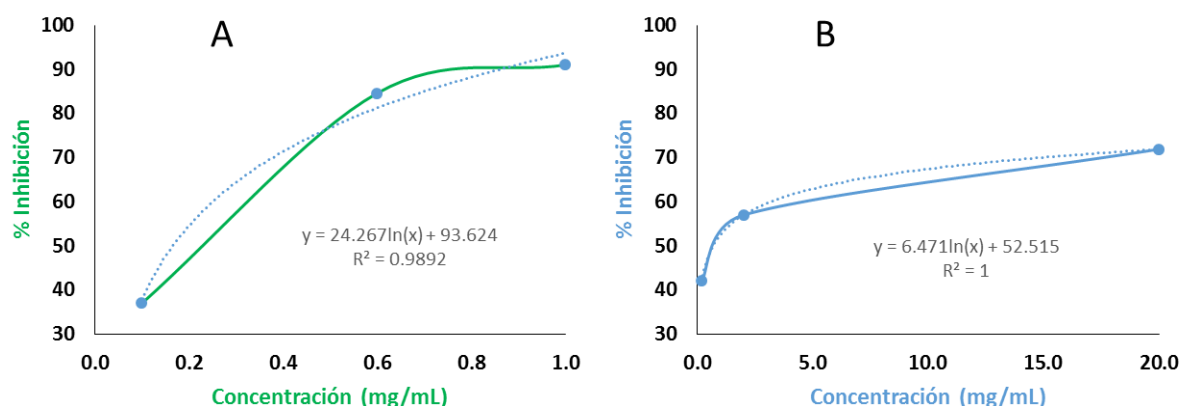


Figura 2. Gráficas de actividad inhibitoria del extMeOH (A) y de la acarbosa (B) contra α -glucosidasa.

La separación mediante cromatografía en columna de la parte AcOEt (1 g) usando gel de sílice y hexano-AcOEt (1:0 $\rightarrow$ 0:1) condujo al aislamiento de los flavan-3-ols: 4'-O-metilgalocatequina (**1**) y galocatequina (**2**) (35.7 mg), 4'-O-metilcatequina (**3**) (6.5 mg), ácido ceanótico (**4**) (53 mg), además de β -sitosterol (**5**) (22.2 mg) (Fig. 1). Los compuestos se caracterizaron mediante sus datos físicos y espectroscópicos, principalmente por RMN de ^1H y ^{13}C en 1D y 2D.

El análisis de las constantes de acoplamiento de los protones en las posiciones 2 y 3 de las catequinas **1–3** ($J = 8.0$ Hz) es congruente con una orientación relativa *trans* entre estos dos hidrógenos.⁴ Por otro lado, la actividad óptica de la muestra conteniendo la mezcla de **3** fue $[\alpha]_D = -7.2$ (c 0.65, MeOH), lo cual condujo a conocer que estos flavan-3-ols tienen la estereoquímica opuesta de la (+)-catequina (ref. $[\alpha]_D = +6.7$)⁴ o sea, se trata de (-)-catequinas de configuración absoluta 2S,3R.

El triterpeno pentacíclico **4** posee un anillo A de cinco miembros, poco común en la naturaleza. Este compuesto fue aislado por vez primera de *Ceanothus americanus* y posee propiedades antibacterianas.⁵ Se desconoce si también tiene actividad antidiabética. Por su parte, el β -sitosterol (**5**) es un metabolito muy frecuente en plantas, el cual ha presentado actividad hipocolesterémica.⁶

3. CONCLUSIONES

El extracto metanólico de las raíces de *Z. augusta* presentó, *in vitro*, importante inhibición de la enzima α -glucosidasa ($IC_{50} = 0.18$ mg/mL) que fue 2.6 veces mejor que la del principio activo acarbosa.

El estudio químico de la parte AcOEt de este extracto condujo al aislamiento y caracterización de las galocatequinas **1** y **2**, la catequina **3**, el triterpeno pentacíclico **4** y el esteroide **5**.

Es la primera vez que se identifican los flavan-3-ols **1** y **3** y el ácido ceanoótico (**4**) en plantas de *Zaluzania*, por lo que este trabajo contribuye de manera importante en el conocimiento de la composición química de este género.

Es conocido que los flavan-3-ols poseen actividad contra α -glucosidasa,⁷ por lo que los metabolitos **1–3** identificados en las raíces de *Z. augusta* pudiesen ser los responsables de las propiedades antidiabéticas atribuidas a esta planta. Lo anterior valida su uso en medicina tradicional.

4. REFERENCIAS

1. Andrade-Cetto, A.; Heinrich, M. J. *Etnopharmacol.* **2005**, *99*, 325–348.
2. Torres-Valencia, J.M.; Zeferino-Díaz, R.; Ortiz-León, A.; Téllez-Reyes, M.; Escamilla-Baños, R. I. *Nat. Prod. Commun.* **2023**, *18*, 1–10.
3. Lankatillaque, C.; Luo, S.; Flavel, M.; Lenon, G. B.; Gill, H.; Huynh, T.; Días, D. A. *Plant Methods.* **2021**, *17*, 1–19.
4. Morimoto, S.; Nonaka, G.-I.; Nishioka, I.; Ezaki, N.; Takizawa, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2281–2286.
5. Li, X.-C.; Cai, L.; Wu, C. D. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 97 – 102.
6. Milchihiro, S.; Hidekazu, M.; Ikuo, I. *J. Nutr.* **1977**, *107*, 2011–2019.
7. Lam, T.-P.; Tran, N.-L. N.; Pham, L.-H. L.; Lai, N. V.-T.; Dang, B.-T. N.; Truong, N.-L. M.; Nguyen-Vo, S.-K.; Hoang, T.-L.; Mai, T. T.; Tran, T.-D. *Nat. Prod. Bioprospect.* **2024**, *14*, 1–32.

Epimerización de derivados heterocíclicos del ácido glicirretínico y su impacto como inhibidores selectivos de la Proteína Tirosina Fosfatasa 1B

Ledy C. De la Cruz-Martínez^a, Martín González Andrade^b, José G. Alvarado-Rodríguez^c, Julio Cesar Almanza Pérez^d, Juan Francisco Palacios Espinosa^a, 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 Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hidalgo 42184, México.

^d Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa (UAM-I), Ciudad de México 09340, México.

2193800101@alumnos.xoc.uam.mx jcortesb@correo.xoc.uam.mx

Palabras clave: Ácido glicirretínico, estereoisómeros, PTP1B, TCPTP

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 18 α - y el ácido 18 β -glicirretínico (18 α -AG y 18 β -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 contra PTP1B, diana farmacológica validada para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DT2).²

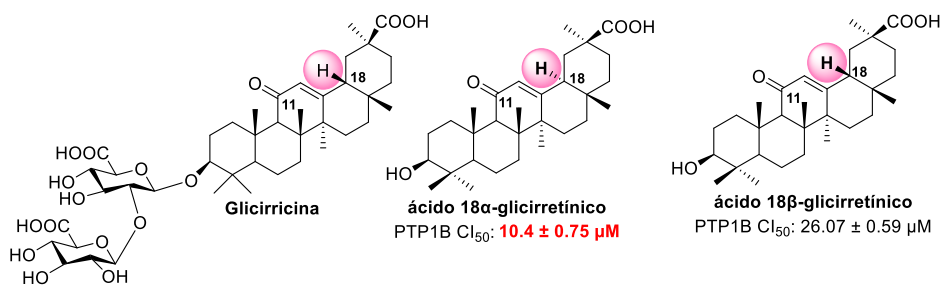


Figura 1. Glicirricina y estereoisómeros del ácido glicirretínico (AG)

Recientemente, nuestro grupo de investigación reportó la síntesis de dos series de compuestos del 18 β -AG fusionados a un anillo de *N*-fenilpirazol o de indol, encontrándose que estos heterocíclicos le confirieron una mayor actividad inhibitoria al AG sobre PTP1B. Los compuestos FC-114 y FC-122 resultaron ser los derivados más potentes contra PTP1B de las dos series (indólicos y *N*-fenilpirazólicos), y solo el FC-114 demostró ser un inhibidor no-competitivo más potente que el FC-122 con una Cl_{50} de 2.5 μ M contra PTP1B (Figura 2).^{3,4} Además, 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 último, se sabe que la Proteína Tirosina Fosfatasa de células T (TCPTP) comparte más del 75 % de homología con la PTP1B en el sitio catalítico, y su inhibición provoca efectos indeseables graves.⁶ Por tanto, buscamos inhibidores selectivos contra PTP1B y no contra TCPTP.

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 la evaluación *in vitro* sobre la PTP1B y la TCPTP.

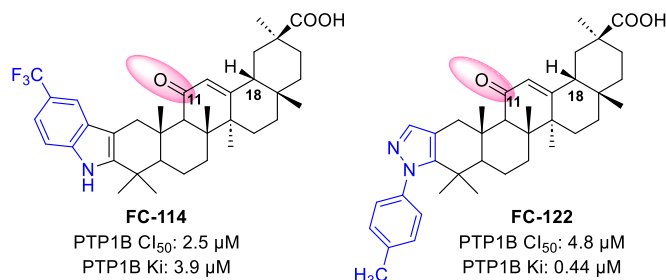
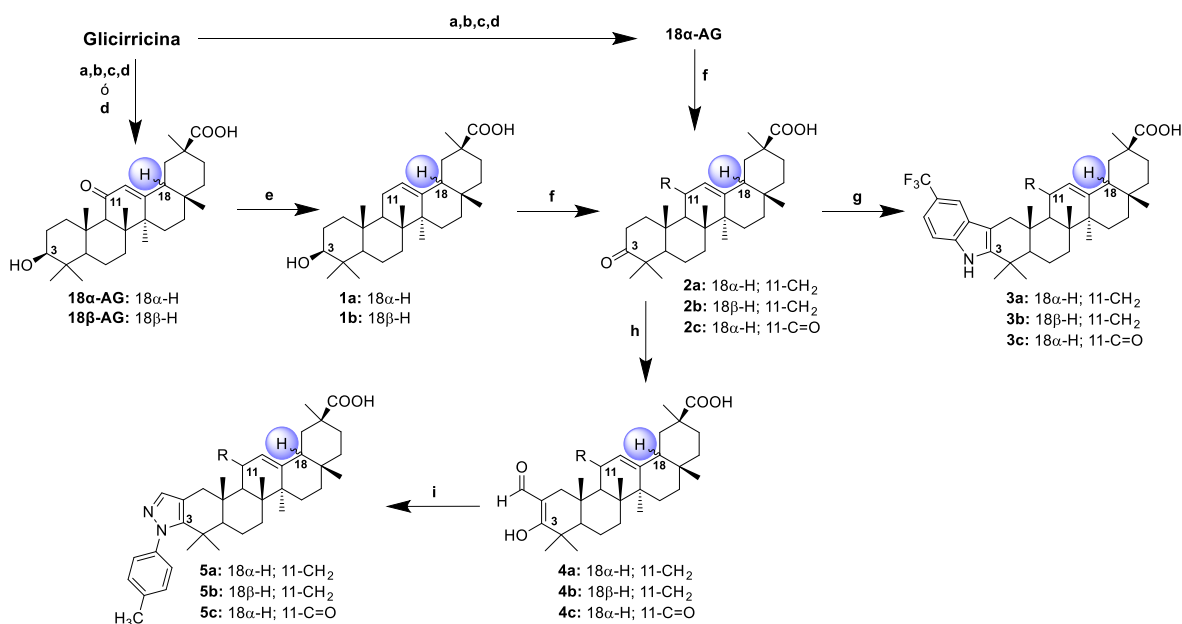


Figura 2. Derivados del AG con mayor actividad inhibitoria y con actividad antidiabética *in vivo*.⁵

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis Orgánica: A partir de la glicirricina se obtuvieron los epímeros del AG. Se realizó una reacción de epimerización seguida de una esterificación para realizar una separación eficiente del triéster metílico del ácido 18 α -glicirretínico que, seguido de una hidrólisis se obtuvo el 18 α -AG, materia de partida para los compuestos **3c** y **5c**. Por otro lado, el 18 β -AG se obtuvo a partir de una reacción de hidrólisis ácida de la glicirricina. Para la obtención de los compuestos **3a**, **3b**, **5a** y **5b** 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 18 α -AG, el 18 β -AG, sus intermediarios, así como los derivados finales se caracterizaron mediante RMN de 1H 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) Me₂SO₄/ K₂CO₃, DMSO, 24 h; c) KOH/H₂O, 100 °C, 3 h; d) HCl/H₂O, reflujo, 8 h; e) Zn/HCl, THF, 30 h; f) CrO₃, THF, H₂SO₄, 0°C; g) p-trifluorometilfenilhidrazina, AcOH, reflujo, 2h; h) formiato de etilo, NaH, dioxano, THF 8 h; i) p-metilfenilhidrazina, EtOH, 80 °C, 5 h.

Ensayo de inhibición de PTP1B Y TCPTP: El 18 α -AG, 18 β -AG y sus derivados (3a-3c y 5a-5c), así como los controles positivos: ácido ursólico (AU), ortovanadato de sodio (SOV), suramina (SU), FC-114 y FC-122, se evaluaron para determinar su actividad inhibitoria contra PTP1B y TCPTP usando un ensayo enzimático espectrofotocolorimétrico (Tabla 1). Se encontró que todos los compuestos nuevos sintetizados demostraron ser más potentes que sus materias primas de partida (18 α -AG y 18 β -AG) y de 3 veces a 1 vez más potentes que el AU. Sin embargo, los derivados nuevos sintetizados del AG demostraron ser menos potentes que la SU, el SOV, el FC-114 y el FC-122. Por otro lado, los compuestos **3a**, **3b**, **5a** y **5b** con ausencia del grupo carbonilo en C11 presentaron una actividad inhibitoria baja contra PTP1B comparada con sus análogos que si contienen este grupo (**3c**, **5c**, FC-114 y FC-122) lo que sugiere que este grupo es esencial para la actividad inhibitoria. Por último, los derivados del AG, el AG y el AU no inhibieron a la TCPTP en un rango de concentración de 0 a 100 μ M. Mientras que el SOV inhibió a ambas enzimas.

Tabla 1. Actividad inhibitoria contra PTP1B y TCPTP del AG y sus derivados, así como los controles positivos expresado como CI_{50} en μ M.

Compuesto	Epímero	PTP1B CI_{50} (μ M $\pm$ D.S)	TCPTP CI_{50} (μ M $\pm$ D.S)
3a	18 α -	4.44 $\pm$ 0.22	>100
3b	18 β -	2.84 $\pm$ 0.26	>100
3c	18 α -	2.06 $\pm$ 0.08	>100
5a	18 α -	2.05 $\pm$ 0.09	>100
5b	18 β -	2.54 $\pm$ 0.05	>100
5c	18 α -	1.57 $\pm$ 0.04	>100
FC-114	18 β -	0.48 $\pm$ 0.006	>100
FC-122	18 β -	1.15 $\pm$ 0.04	>100
18α-AG		2.87 $\pm$ 0.21	>100
18β-AG		15.38 $\pm$ 0.95	>100
AU		5.10 $\pm$ 0.34	>100
SOV		1.19 $\pm$ 0.07	0.5194 $\pm$ 0.053
SU		0.88 $\pm$ 0.09	ND

ND: No determinado

3. CONCLUSIONES

Se obtuvieron 6 nuevos derivados a partir de la glicirricina que son epímeros del FC-114 y FC-122, con y sin el carbonilo en C11 con rendimientos de bajos a moderados (20 a 80 %). Estos demostraron ser inhibidores menos potentes que los compuestos líderes (FC-114 y FC-122) en las pruebas de actividad contra PTP1B, indicando que el carbonilo en C11 y la configuración espacial del protón en C18 son cruciales para esta actividad inhibitoria. Además, tanto el ácido glicirretínico (AG) como sus derivados y el AU mostraron selectividad contra PTP1B, debido a que no inhibieron a la TCPTP en concentraciones de 0 a 100 μ M, a diferencia del SOV que inhibió ambas enzimas.

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.
6. Maccari, R., & Ottanà, R. *International Journal of Molecular Sciences*. **2023**, 24(11), 9621.

Epimerización de derivados heterocíclicos del ácido glicirreínico y su impacto como inhibidores selectivos de la proteína tirosina fosfatasa 1B

Ledy C. De la Cruz-Martínez^a, Martín González Andrade^b, José G. Alvarado-Rodríguez^c, Julio Cesar Almanza Pérez^d, Juan Francisco Palacios Espinosa^a, 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 Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Hidalgo 42184, México.

^d Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa (UAM-I), Ciudad de México 09340, México.

2193800101@alumnos.xoc.uam.mx jcortesb@correo.xoc.uam.mx

Palabras clave: Ácido glicirretínico, diastereoisómeros, PTP1B, TCPTP

1. INTRODUCCIÓN

El ácido glicirricínico (AG) es un triterpeno de origen natural que se encuentra en la raíz del regaliz (*Glycyrrhiza glabra*).¹ La aglicona del AG existe en dos formas epiméricas: el ácido 18 α - y el ácido 18 β -glicirricínico (18 α -AG y 18 β -AG) (Figura 1).² Ambos diastereoisómeros son inhibidores competitivos débiles de la enzima proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), diana farmacológica validada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DT2).²

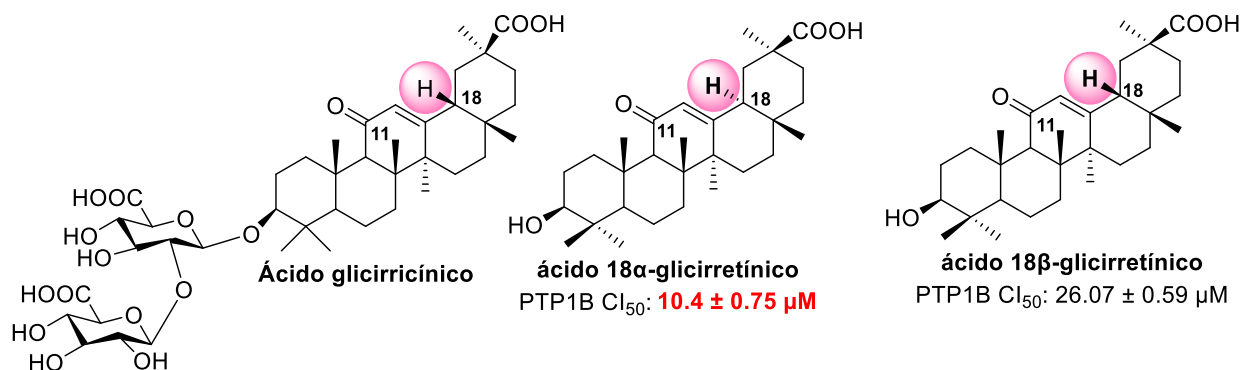


Figura 1. Ácido glicirricínico (AG) y los diastereoisómeros del ácido glicirretínico

Recientemente, nuestro grupo de investigación reportó la síntesis de dos series de compuestos del 18 β -AG fusionados a un anillo de *N*-fenilpirazol o de indol. Los heterocíclicos incorporados le confirieron a estos compuestos una mayor actividad inhibitoria sobre PTP1B. Los compuestos FC-114 y FC-122 resultaron ser los derivados más potentes de las dos series contra PTP1B, y solo el FC-114 demostró ser un inhibidor no competitivo con una Cl_{50} de $2.5 \mu M$ (Figura 2).^{3,4} Además, ambos compuestos mostraron actividad antidiabética *in vivo* al reducir los niveles de glucosa en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina.⁵ Por otra parte, se sabe que la PTP de células T (TCPTP) comparte más del 75 % de homología con la PTP1B en el sitio catalítico, y su inhibición provoca efectos indeseables graves.⁶ En

este contexto, es deseable desarrollar inhibidores selectivos contra PTP1B. Con base en 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, y su evaluación *in vitro* contra la PTP1B y la TCPTP.

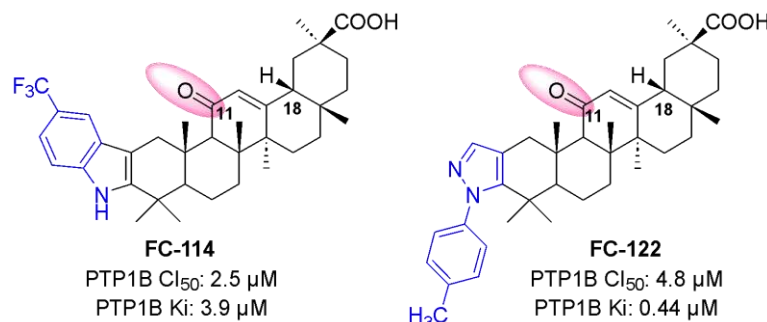
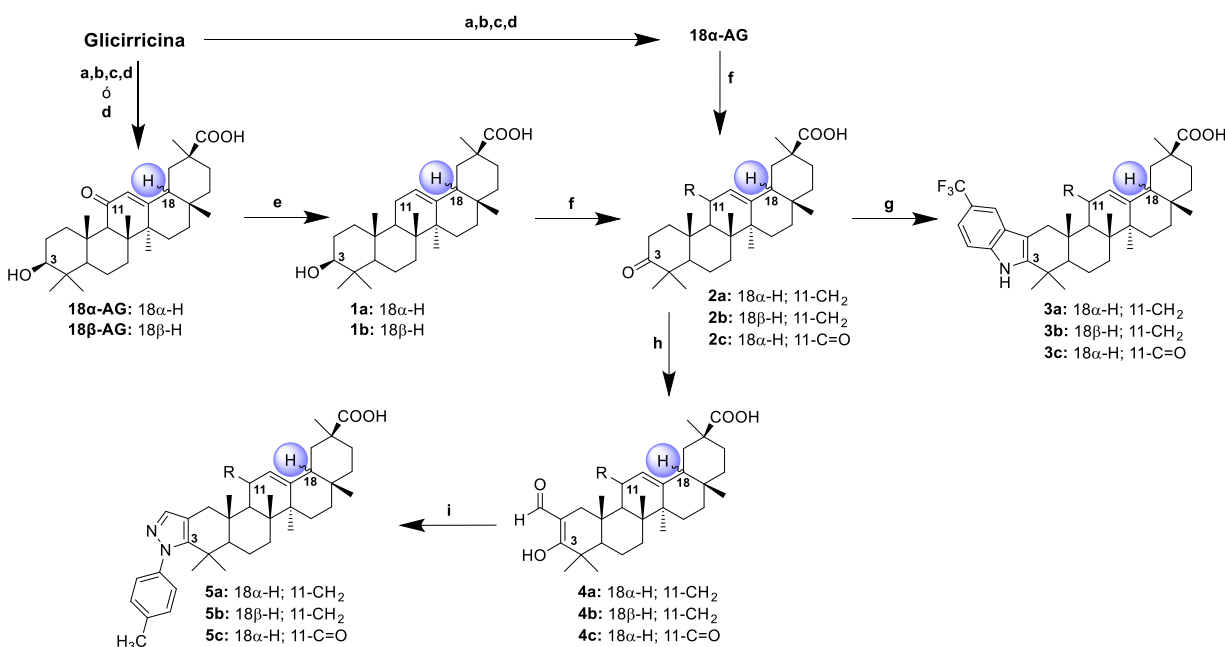


Figura 2. Derivados del AG con mayor actividad inhibitoria de la PTP1B y antidiabética *in vivo*.⁵

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis Orgánica: A partir del AG se obtuvieron los epímeros 18α -AG y 18β -AG (reacción de epimerización) seguido de una esterificación para realizar una separación eficiente del triéster metílico del 18α -AG, materia de partida para la síntesis de **3c** y **5c**. Por otro lado, el 18β -AG se obtuvo a partir de una reacción de hidrólisis ácida del AG. Para la obtención de **3a**, **3b**, **5a** y **5b** se realizó una reducción de Clemmensen para la eliminación de la cetona en C11, seguido de las reacciones de oxidación y condensación correspondientes (Esquema 1). Todos los productos obtenidos y sus intermediarios fueron caracterizados mediante RMN de 1H 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) Me₂SO₄/ K₂CO₃, DMSO, 24 h; c) KOH/H₂O, 100 °C, 3 h; d) HCl/H₂O, reflujo, 8 h; e) Zn/HCl, THF, 30 h; f) CrO₃, THF, H₂SO₄, 0°C; g) *p*-triflurometilfenilhidrazina, AcOH, reflujo, 2h; h) formiato de etilo, NaH, dioxano, THF 8 h; i) *p*-metilfenilhidrazina, EtOH, 80 °C, 5 h.

Ensayo de inhibición de la PTP1B y la TCPTP

El 18 α -AG y 18 β -AG y sus derivados **3a-3c** y **5a-5c**, así como los controles positivos ácido ursólico (AU), ortovanadato de sodio (SOV), suramina (SU), FC-114 y FC-122, se evaluaron contra PTP1B y TCPTP empleando un ensayo enzimático espectrofotométrico (Tabla 1). Los resultados revelaron que los compuestos nuevos sintetizados (**3b**, **3c**, **5a**, **5b** y **5c**) son más potentes que las materias primas 18 α -AG y 18 β -AG, y hasta 3 veces más potentes que el AU. Sin embargo, ninguno de los compuestos sintetizados fue más activo que la SU, el SOV, el FC-114 y el FC-122. Por otro lado, los compuestos **3a**, **3b**, **5a** y **5b**, con ausencia del grupo carbonilo en C11, presentaron una actividad inhibitoria baja contra la PTP1B comparada con sus análogos que si contienen este grupo (**3c**, **5c**, FC-114 y FC-122), lo que sugiere que este grupo es esencial para la actividad inhibitoria de la enzima. Por último, los derivados del AG, el AG y el AU no inhibieron a la TCPTP en el rango de concentraciones evaluado (0 a 100 μ M), mientras que el SOV inhibió a ambas enzimas.

Tabla 1. Actividad inhibitoria contra la PTP1B y la TCPTP del AG y sus derivados.

Compuesto	Epímero	PTP1B Cl ₅₀ (μ M $\pm$ D.S.)	TCPTP Cl ₅₀ (μ M $\pm$ D.S.)
3a	18 α -	4.44 $\pm$ 0.22	>100
3b	18 β -	2.84 $\pm$ 0.26	>100
3c	18 α -	2.06 $\pm$ 0.08	>100
5a	18 α -	2.05 $\pm$ 0.09	>100
5b	18 β -	2.54 $\pm$ 0.05	>100
5c	18 α -	1.57 $\pm$ 0.04	>100
FC-114	18 β -	0.48 $\pm$ 0.01	>100
FC-122	18 β -	1.15 $\pm$ 0.04	>100
18 α -AG		2.87 $\pm$ 0.21	>100
18 β -AG		15.38 $\pm$ 0.95	>100
AU		5.10 $\pm$ 0.34	>100
SOV		1.19 $\pm$ 0.07	0.52 $\pm$ 0.05
SU		0.88 $\pm$ 0.09	ND

ND: No determinado

3. CONCLUSIONES

Se prepararon 6 nuevos derivados a partir del ácido glicirricínico, epímeros del FC-114 y FC-122, con y sin el carbonilo en C11. Los rendimientos de la síntesis fueron de bajos a moderados (20 a 80 %). Los compuestos fueron menos potentes que los compuestos líderes (FC-114 y FC-122) en las pruebas de actividad contra PTP1B, lo que reveló la importancia del carbonilo en C11 y la configuración espacial del protón en C18 para esta actividad. Además, tanto el AG como sus derivados y el AU mostraron selectividad contra PTP1B (no inhibición de la TCPTP de 0-100 μ M), a diferencia del SOV que inhibió ambas enzimas.

4. REFERENCIAS

1. Pastorino, G.; Cornara, L.; Soares, S.; Rodrigues, F.; Oliveira, M. B. P. *Phytother Res.* **2018**, 32, 2323-2339.
2. Seong, S. H.; Nguyen, D. H.; Wagle, A.; Woo, M. H.; Jung, H. A.; Choi, J. S. *Mar Drugs.* **2019**, 17, 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, 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. *Int J Mol Sci.* **2023**, 24, 12812.
6. Maccari, R.; Ottanà, R. *Int J Mol Sci.* **2023**, 24, 9621.

Estudio de la aromatización del 6 β -acetoxivouacapano con ddq

Leonardo R. Álvarez-García^a, Gabriela Rodríguez-García^a, Yliana López^a, Mario A. Gómez-Hurtado^a, Carlos M. Cerda-García-Rojas^b, Rosa E. del Río^a, Armando Talavera-Alemán^a

^a Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Edificio B-1, Ciudad Universitaria, Morelia, Michoacán 58030, México

^b Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Apartado postal 14-740, Ciudad de México, 07000, México

Correo de contacto: armando.talavera@umich.mx

Palabras clave: 6 β -acetoxivouacapano, aromatización, benzofurano, dímero.

1. INTRODUCCIÓN

Los cassanos del tipo furanoditerpenoides con anillo C aromático se han identificado principalmente en especies vegetales del género *Caesalpinia*, algunos de ellos han mostrado importantes actividades biológicas; por ejemplo, propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y citotóxicas.¹

Una de las metodologías propuestas para la aromatización de estructuras heterocíclicas es mediante la deshidrogenación por DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona), un agente oxidante estequiométrico útil en la funcionalización de enlaces C-H activados y permite la deshidrogenación de enlaces C-C, C-O y C-N saturados que ha encontrado multitud de aplicaciones en la aromatización de diversos compuestos orgánicos como los esteroides y cassanos, al evitar el tratamiento prolongado y la formación de subproductos.²

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El 6 β -acetoxivouacapano (**1**) se obtuvo mediante la metodología reportada y fue identificado mediante RMN de ¹H (figura 1).³

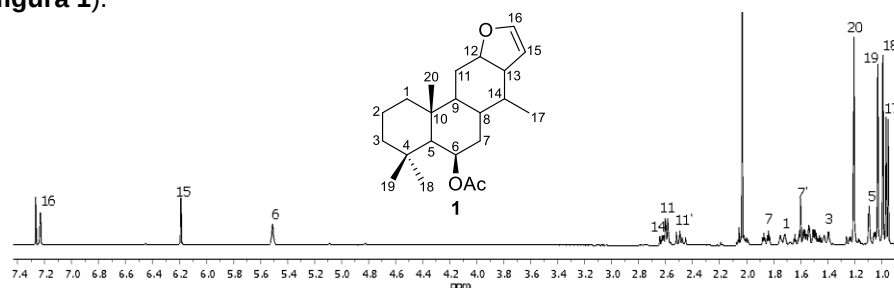
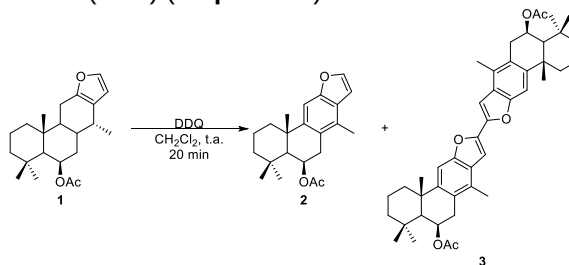


Figura 1. Espectro de RMN de ¹H del 6 β -acetoxivouacapano (**1**) en CDCl₃ a 400 MHz.

Posteriormente, se realizaron ensayos de oxidación en **1** con DDQ, generando dos compuestos, el benzofurano **2** (15%) y el dímero **3** (28%) (esquema 1).



Esquema 1. Reacción del 6 β -acetoxivouacapano (**1**) con DDQ.

El benzofurano **2** se aisló en forma de miel incolora, y se identificó mediante RMN de ^1H (**figura 2**), donde se observaron en 7.54 y 6.73 ppm las señales correspondientes a los hidrógenos del anillo de furano disustituido H-16 y H-15, respectivamente. En 7.40 ppm se asignó la señal simple del protón aromático H-11. En 3.06 y 2.98 ppm se observaron las señales de los hidrógenos bencílicos H-7 y H-7', respectivamente. Esto asociado al desplazamiento de la señal del metilo CH_3 -17 ahora en 2.34 ppm como una señal simple, confirma la aromatización del anillo C del vouacapano **1**. Estos datos fueron idénticos a los reportados previamente para el 6 β -acetoxivouacapa-8(14),9(11)-dieno (**2**).^{4,5}

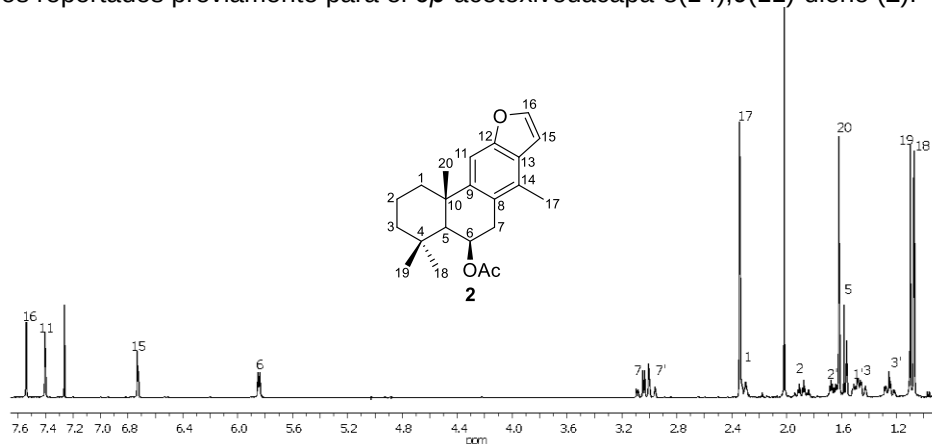


Figura 2. Espectro de RMN de ^1H del benzofurano **2** en CDCl_3 a 400 MHz.

El dímero del benzofurano **3** se obtuvo en forma de cristales blancos con punto de fusión de 245-248 °C, y mostró un ion molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ de 679.3981 m/z calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{O}_6+\text{H}^+$ de 679.3998 (HR TOFMS ES+). Este compuesto mostró un espectro de RMN de ^1H similar al del benzofurano **2** (**figura 3**), donde se observaron en 7.42 y 7.10 ppm sólo dos señales simples de hidrógenos aromáticos H-11 y H-15, respectivamente. En 5.85 ppm se observó la señal correspondiente al hidrógeno H-6 base de los hidrógenos bencílicos H-7 y H-7', respectivamente. La señal en 2.38 ppm del metilo aromático CH_3 -17, se observó también sin cambios aparentes con respecto al compuesto **2**. Las señales correspondientes al resto de los metilos se asignaron en 1.63, 1.11 y 1.08 ppm (CH_3 -20, CH_3 -19 y CH_3 -18), respectivamente. La presencia de una sola de las señales correspondientes al anillo del furano, indicó la funcionalización en la posición C-16 del compuesto, así como el análisis de la masa de alta resolución. La asignación total de los datos de RMN de ^1H y ^{13}C se realizó en base a los análisis en dos dimensiones, COSY, HETCOR, HMBC.

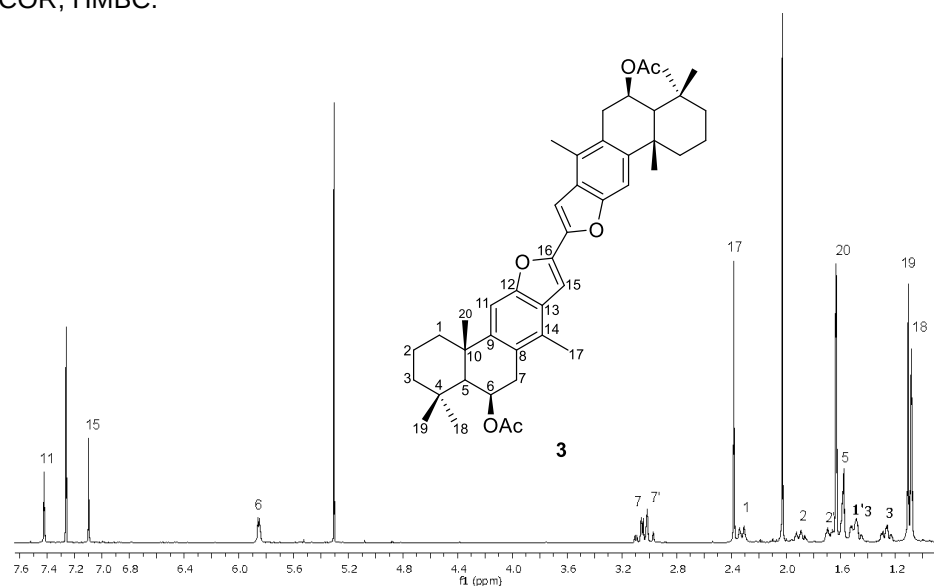


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H del dímero **3** en CDCl_3 a 400 MHz.

Mediante el análisis de RMN, fue posible solo proponer una estructura parcial, la cual presenta un benzofurano formado por la aromatización del anillo C del 6 β -acetoxivouacapano (**1**), sin embargo, la ausencia del hidrógeno de la posición 16, sugirió la funcionalización de este carbono, por lo que se prepararon cristales adecuados para su difracción por rayos X (**figura 4**). Con este análisis se determinó que este compuesto se trataba de un dímero, el cual cocrystalizó con dos moléculas de CH₂Cl₂. Al realizar una búsqueda en la literatura no se encontraron datos para esta estructura, por lo que el dímero **3**, corresponde a un nuevo derivado. Sin embargo, se encontró un reporte de un dímero de un vouacapano, obtenido por Kitagawa y colaboradores, mediante el tratamiento con NBS, el cual les permitió la determinación de la configuración absoluta de la materia de partida.⁶ Cabe resaltar que naturalmente solo se ha reportado el aislamiento de heterodímeros derivados de cassanos.⁷

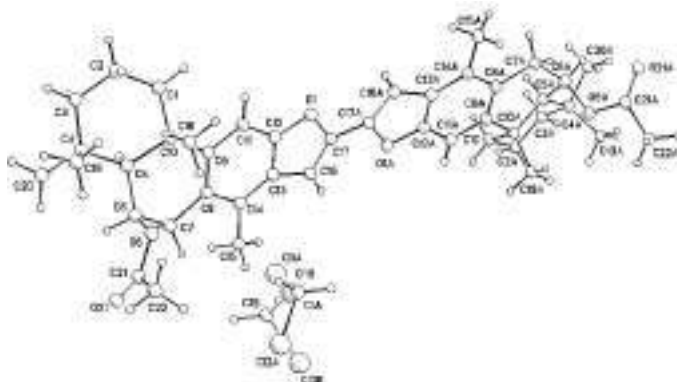


Figura 4. Estructura de rayos X del dímero **3**.

Con la finalidad de obtener en mayor proporción los derivados aromatizados, y sabiendo que el DDQ es utilizado para este tipo de reacciones, una solución de 0.100 g del 6 β -acetoxivouacapano (**1**) disueltos en 5 mL de CHCl₃ acidificada con HCl se adicionó a una suspensión de 0.265 g de DDQ disuelta en 5 mL de CHCl₃ acidificada con HCl, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos, obteniendo una miel de color café, la cual se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de hexano-AcOEt (19:1) como fase móvil. En las fracciones 5-10 se obtuvieron 70 mg (70%) de una miel incolora, la cual se caracterizó mediante RMN, coincidiendo sus datos con los reportados para el benzofurano **2**.

3. CONCLUSIONES

La oxidación de **1** con DDQ generó el benzofurano **2** y el dímero **3**.

Se demostró la versatilidad de la oxidación con DDQ, en medio ácido produce un solo compuesto el derivado aromatizado en el anillo C del 6 β -acetoxivouacapano (**1**), con lo que se reducen los tiempos de reacción y facilitó la purificación por técnicas cromatográficas.

4. REFERENCIAS

1. Jing, W.; Zhang, X.; Zhou, H.; Wang, Y.; Yang, M.; Liang, L.; Gao, H. *Fitoterapia*. **2019**, *134*, 226-249.
2. Alsharif, M. A.; Raja, Q. A.; Majeed, N. A.; Jassas, R. S.; Alsimaree, A. A.; Sadiq, A.; Naeem, N.; Mughal, E. U.; Alsantali, R. I.; Moussa, Z.; Ahmed, S. A. *RSC Advances*. **2021**, *11*(47), 29826–29858.
3. 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.
4. Yadav, P. P.; Maurya, R.; Sarkar, J.; Arora, A.; Kanojija, S.; Sinha, S.; Srivastava, M. N. & Raghubir, R. *Phytochemistry*. **2009**, *70*(2), 256–261.
5. Talavera-Alemán, A. *Preparación de nuevos derivados oxidados a partir del 6 β -acetoxivouacapano*, (Tesis de Doctorado en Ciencias Químicas, presentada en el Instituto de investigaciones Químico-Biológicas, **2018**, UMSNH).
6. Kitagawa, I.; Simanjuntak, P.; Watano, T.; Shibuya, H.; Fujii, S.; Yamagata, Y.; Kobayashi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1798-1802.
7. Cheenpracha, S.; Karalai, C.; Ponglimanont, C.; Chantapromma, K.; Laphookhieo, S. *Helvetica Chimica Acta*. **2006**, *89*(5), 1062–1066.

Entalpías de combustión, sublimación y formación estándar de tres ariliminas derivadas de la 3,4-dimetoxianilina

Raúl Ricardo Quiñonez López,^a Eulogio Orozco Guareño,^b Victoria Labastida Galván,^a Mario Ordoñez^a

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

^bLaboratorio de Fisicoquímica, Departamento de Química-CUCEI, Universidad de Guadalajara, Blvd. Marcelino García Barragán 1421, esq. Calzada Olímpica, 44430, Guadalajara, Jalisco, México.

raul.quinonez@uaem.mx, palacios@uaem.mx

Palabras clave: arilimina, entalpía de combustión, entalpía de formación, calorimetría, termoquímica

1. INTRODUCCIÓN

Las iminas, son precursores importantes en la síntesis de compuestos de interés químico¹ y farmacológico.² En años recientes, se han utilizado como precursores de α -aminofosfonatos (**1**),³ en el diseño de catalizadores organometálicos⁴ (**2**), en polímeros,⁵ entre otras aplicaciones.⁶ Dado su carácter electrofílico y relativa reactividad,⁷ la literatura científica es extensa en el concepto e implementación de las iminas como intermediarios preparados *in situ* para la síntesis de compuestos más complejos, con frecuencia utilizando reacciones multicomponente.⁸ Por otro lado, las iminas como estructuras aisladas, no se han estudiado termoquímicamente. Publicaciones preliminares han mostrado el uso de estos compuestos como un fragmento que forma parte de estructuras con usos definidos, por mencionar algunos: en complejos metálicos,⁹ y en estructuras de tipo *N*-arilhidrazona (**3**).¹⁰

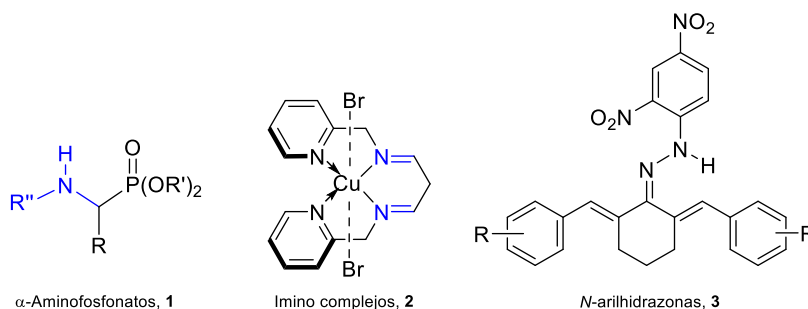


Figura 1. Aplicaciones estructurales de moléculas con fragmentos de tipo imina.

Por otra parte, la calorimetría de combustión es una herramienta en el análisis energético de un compuesto orgánico; es decir, en la determinación de las propiedades termoquímicas molares en su estado estándar: la energía de combustión ($\Delta_c U^\circ$), las entalpías de combustión y de formación ($\Delta_c H^\circ$, $\Delta_f H^\circ$).¹¹ La aplicación es menos explorada en iminas, por lo cual, en este trabajo se presenta la síntesis, caracterización y termoquímica de tres ariliminas derivadas de la 3,4-dimetoxianilina. El objetivo de este trabajo es promover el acceso al análisis termoquímico de compuestos orgánicos de bajo costo sintético como un enfoque inicial al entendimiento de la termoquímica en las reacciones de química orgánica.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las ariliminas **4-6** se prepararon a través de la condensación de 3,4-dimetoxianilina y el correspondiente arilaldehído en etanol, con rendimientos del 82 al 87 %. Se aislaron como polvos finos estables (**Fig. 2**) a 4 °C bajo atmósfera de N₂. En los espectros de RMN de protón (**Fig. 3**), se observan entre 8.28-8.81 ppm los singuletes correspondientes al H-C=N y en RMN-¹³C{¹H} los carbonos azometínicos (C=N) que aparecen entre 148 y 158 ppm..

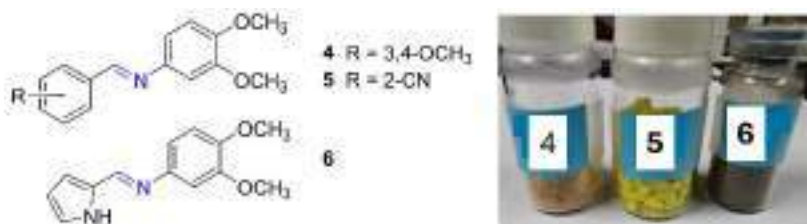


Figura 2. Apariencia de las 3,4-dimetoxiimetoxiariliminas **4-6**.

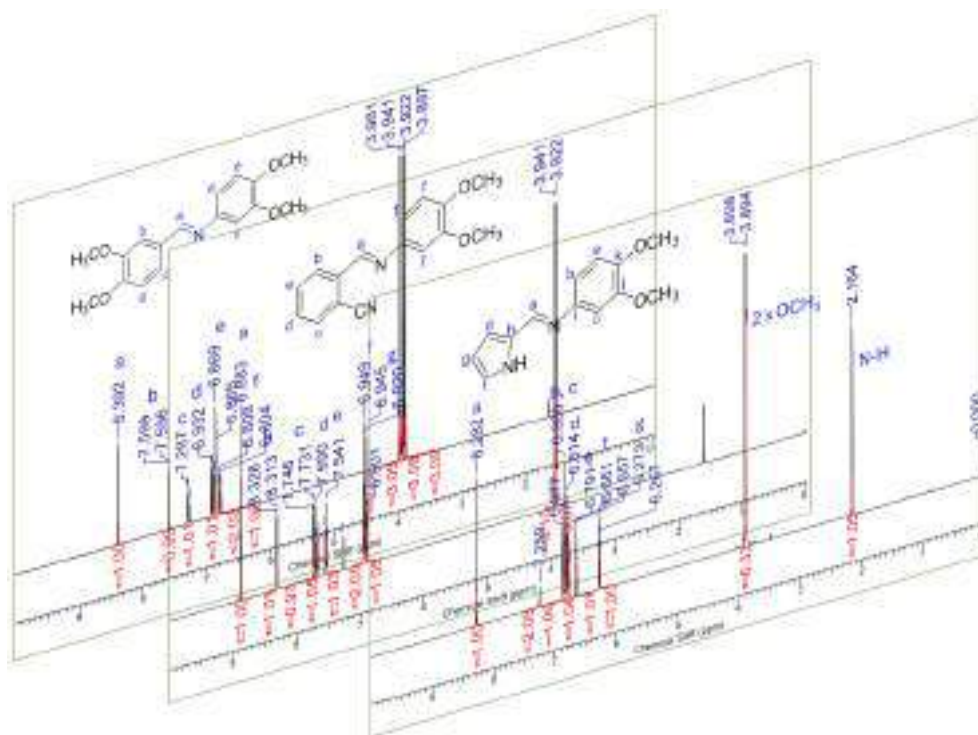
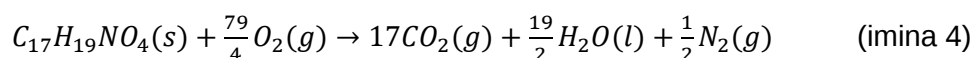
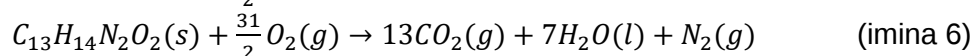
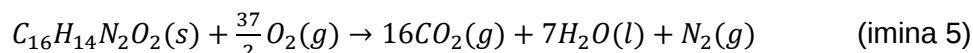


Figura 3. Espectros de RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de las iminas **4-6**.

Los estudios calorimétricos para determinar las entalpías de combustión ($\Delta_c H_{m(cr)}^\circ$), sublimación ($\Delta_{cr}^g H_m^\circ$) y formación ($\Delta_f H_{m(cr)}^\circ$) de las 3,4-dimetoxiariliminas **4-6** en su estado estándar (sólidos, 298.15 K, 1 atm), se determinarion utilizando un calorímetro diferencial de barrido (DSC), un calorímetro semimicro isoperibólico de combustión de bomba estática y un analizador termogravimétrico. Los métodos utilizados son los descritos por Campos-García¹² y Ramos¹³. Los resultados se muestran en la **Tabla 1**. Es importante mencionar que el paso inicial para desarrollar estos estudios, es el cumplimiento del criterio de pureza en los compuestos, de al menos 97% fracción-mol.¹⁴

Los valores de las entalpías de combustión van en proporción directa a la cantidad de moléculas que reaccionaron y se produjeron, de acuerdo a las reacciones químicas de combustión involucradas:



**Tabla 1.** Propiedades termoquímicas de las iminas **4-6**.

Compuesto	Pureza % (χ mol)	$\Delta_c H_m^\circ$ kJ*mol ⁻¹	$\Delta_{cr}^g H_m^\circ$ kJ*mol ⁻¹	$\Delta_f H_m^\circ$ kJ*mol ⁻¹
4	99.83 $\pm$ 0.06	8921.51 $\pm$ 2.37	141.4 $\pm$ 5.5	483.55 $\pm$ 4.52
5	99.89 $\pm$ 0.01	8244.83 $\pm$ 1.27	153.8 $\pm$ 5.6	52.14 $\pm$ 2.44
6	99.51 $\pm$ 0.02	6938.32 $\pm$ 2.81	110.0 $\pm$ 5.4	178.12 $\pm$ 5.37

Por otro lado, la mayor cantidad de pares de electrones no compartidos en las iminas **4** y **5** respecto a la imina **6**, sugiere una correlación directa con las entalpías de sublimación, debido a la mayor cantidad de interacciones que los compuestos **4** y **5** pueden formar; si bien, el grupo pirrol en la imina **6** no dista mucho en esta comparativa de energías, por ser un heterociclo π -excedente.

3. CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de 3 ariliminas estables con rendimientos buenos y con altos valores de pureza, determinados por DSC. Se determinaron algunas propiedades termoquímicas tales como: las entalpías molares estándar de combustión, sublimación y formación, en el estado sólido. Los valores numéricos de las propiedades termoquímicas poseen buena reproducibilidad y baja incertidumbre. Finalmente, vale la pena mencionar que incluso las arilalldiiminas son comúnmente entendidas como compuestos poco o no estables o de difícil aislamiento; sin embargo, en este trabajo se ha demostrado que presentan un alto potencial en aplicaciones diferentes al enfoque sintético tradicional.

4. REFERENCIAS

- Raczuk, E.; Dmochowska, B.; Samaszko-Fiertek, J.; Madaj, J. *Molecules* **2022**, 27, 787.
- Dizdarević, A.; Efiana, N. A.; Phan, T. N. Q.; Matuszczak, B.; Bernkop-Schnürch, A. *Eur.J.Pharm. and Biopharm.* **2019**, 142, 92–100.
- Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Cativiela, C.; Sayago, J. F. *Tetrahedron* **2015**, 71(12), 1745-1784.
- Kumah, R. T.; Vijayan, P.; Ojwach, S. O. *Cat. Lett.* **2020**, 151, 3434-352.
- Kim, W.; Kim, Y.; Song, S.; Kim, E.; Kim, DG; Jung, Y.; Yu, WR; Na, W.; Choi, YS. *Heliyon* **2023**, 9, e16945.
- a) Mahalakshmi, G.; Kumar, P.; Sivaraman, G.; Perumal, M.; Elango, K. *J. of Photochem. and Photobiol. A: Chemistry* **2021**, 406, 113021. b) Hawaiz, F.; Raheem, D.; Samad, M. *J. Zankoi Sulaimani, Part-A- (Pure and App. Sci.)*, **2016**, 18(3), 27-38.
- Martin, S. F. *Pure Appl. Chem.* **2009**, 81(2), 195-204.
- Choudhury, L. H.; Parvin, T. *Tetrahedron* **2011**, (67)43, 8213-8228.
- Kriza, A.; Dianu, M.L.; Andronescu, C.; Rogozea, A. E.; Musuc, A. M. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2010**, 100, 929–935.
- Badal, M.; Hossain, M.; Maniruzzaman, M.; Yousuf M. *SN Appl. Sci.* **2020**, 2, 1914.
- Gallagher, P. K. (Series Ed.). *Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry, Principles and Practice*, Elsevier, **1998**.
- a) Campos-García, J.B.; Martínez-Gómez, A.J.; Orozco-Guareño, E. *Meas. Sci. Technol.* **2019**, 30, 1–14. b) Campos-García, J.B.; Robles-Vázquez O.; Palacios-Sánchez M. de J.; Orozco-Guareño, E. *J. Chem. Eng. Data.* **2022**, 67(9), 2044-2051.
- Ramos, F.; Ledo, J.M.; Flores, H.; Camarillo, E.A.; Carvente, J.; Amador, M.P. *Thermochim. Acta.* **2017**, 655, 181–193.
- Purity Determinations by Thermal Methods, ASTM STP838, ASTM International, West Conshohocken, PA,19428.

Síntesis de nuevos derivados indólicos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Karla Ivonne Alderete Navarro, Penélope Merino Montiel, Mónica Martínez Montiel, Sara Montiel Smith, José Luis Vega Baez.

Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Edificio FCQ-8, calle de las ciencias, Ciudad Universitaria, 72592, Puebla, Pue.
correo: karla.alderete@alumno.buap.mx

Palabras clave: Alzheimer, indol, tioureas, sulfonamidas, antioxidante.

1. INTRODUCCIÓN

El Alzheimer es un trastorno del sistema nervioso que se caracteriza por cambios en el cerebro debido a la acumulación anormal de proteínas donde estas producen placas de amiloides y ovillos neurofibrilares ^[1], esto provoca que las células se deterioren interrumpiendo el funcionamiento cerebral perdiendo la conexión neuronal y posteriormente la muerte de las células. Este fenómeno provoca la pérdida de la memoria, el habla y de las habilidades motrices básicas la cual se vuelve severa con el paso del tiempo.

Dentro de los tratamientos más innovadores se encuentran los antioxidantes derivados de indoles; la capacidad de estas moléculas es infinita debido a que son un heterociclo necesario para la formación de aminoácidos, neurotransmisores hormonas vegetales y pigmentos ^[2]. En Alzheimer nos interesa la formación de antioxidantes como neuro protectores, se estipula que el estrés oxidativo es la principal causa del desarrollo de enfermedades y trastornos crónico degenerativas, los antioxidantes derivados del indol tienen un mecanismo que no produce intermediarios prooxidantes mediante la eliminación de los radicales libres que se sabe son estos quienes ocasionan el estrés oxidativo; otro mecanismo importante de estos intermediarios es la reducción de especies reactivas de oxígeno producidas por la fuga de electrones en la mitocondria ^[3].

Existen un conjunto de moléculas denominadas sulfonamidas, estos compuestos poseen una amplia gama de efectos biológicos, entre ellos se probó la eficacia para el tratamiento de la demencia en el Alzheimer, así como la inhibición en la formación de β -amiloide a partir de proteínas precursoras o su autoensamblaje a partir de sulfonamidas en donde se evaluaron en la inhibición del autoensamblaje de Ab, incluida la fibrillogénesis y la inhibición de la formación de oligómeros, la modulación de la actividad de la colinesterasa y la eliminación de radicales libres. Estudios recientes mostraron resultados prometedores ^[4].

Las tioureas han demostrado ser eficaces para inhibir la acción de la acetilcolinesterasa, que desempeña un papel importante en el funcionamiento de la memoria y cognición cerebral ^[5]. Esto debido a la existencia de la cascada colinérgica y amiloide, que inducen a la formación de oligómeros y fibrillas (por medio del ensamblaje de péptidos Ab) productoras de efectos neurotóxicos.

Por lo que esperamos que nuestra unión de componentes pueda tener un efecto “multitarget” para combatir la compleja patogénesis de la enfermedad del Alzheimer.

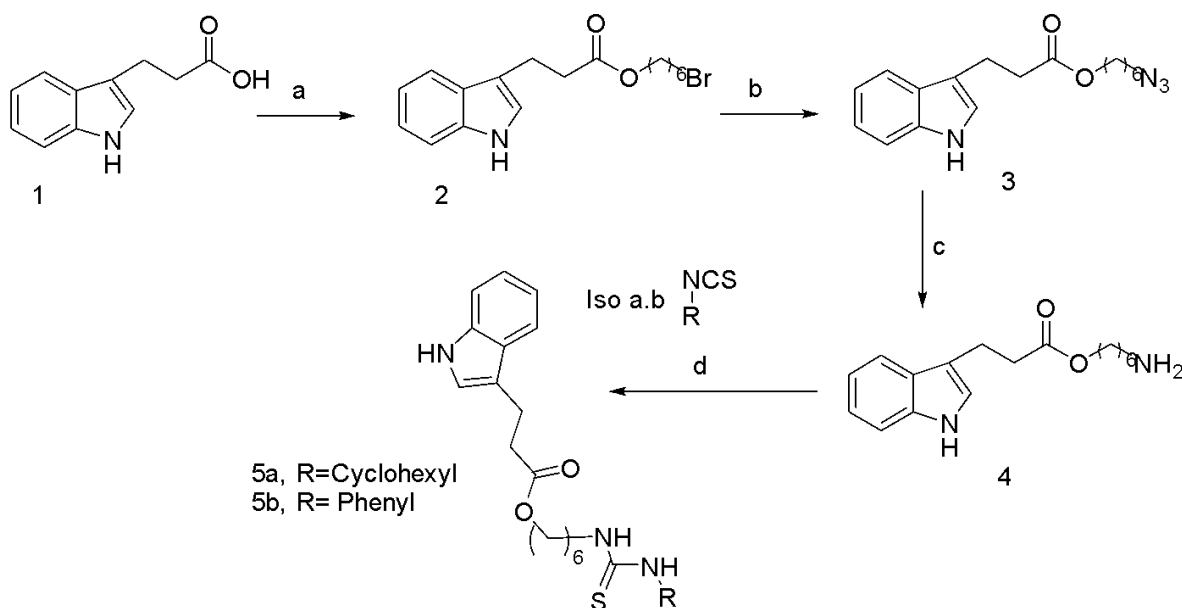
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se compraron isotiocianatos comerciales, en este caso se usan el ciclohexil isotiocianato y el fenil isotiocianato.



Esquema 1. Estructura de los isotiocianatos comerciales.

Para la obtención de los compuestos **5a-b** se partió del ácido indol-3-propiónico comercial, en el cual se llevó a cabo una desprotonación del grupo hidroxilo final para formar una adición de la cadena de seis carbonos dibromada **2**, posteriormente se harán reaccionar con azida de sodio provocando un ataque nucleofílico **3**; a estos compuestos se les hará reaccionar con Ph_3P para obtener el aminoderivado **4**. Por último, se harán reaccionar con los isotiocianatos comerciales phenil y ciclohexil.



Esquema 2. Mecanismo de síntesis de la tiourea. Reactivos y condiciones: a) 1,6 – dibromohexano, K_2CO_3 , ACN/ H_2O , 6 hr en Reflujo; b) NaN_3 , DMF, 45°C , 3 hr; c) Ph_3P , THF, 24hr, t.a; d) isotiocianato, Et_3N , THF, 24 hr, t.a.

A modo de ejemplo se presenta el espectro de ^1H de RMN en el cual podemos observar las señales características del cuerpo del indol entre 6.90-7.5 ppm y las señales del ciclohexil entre 1.15-2.0 ppm.

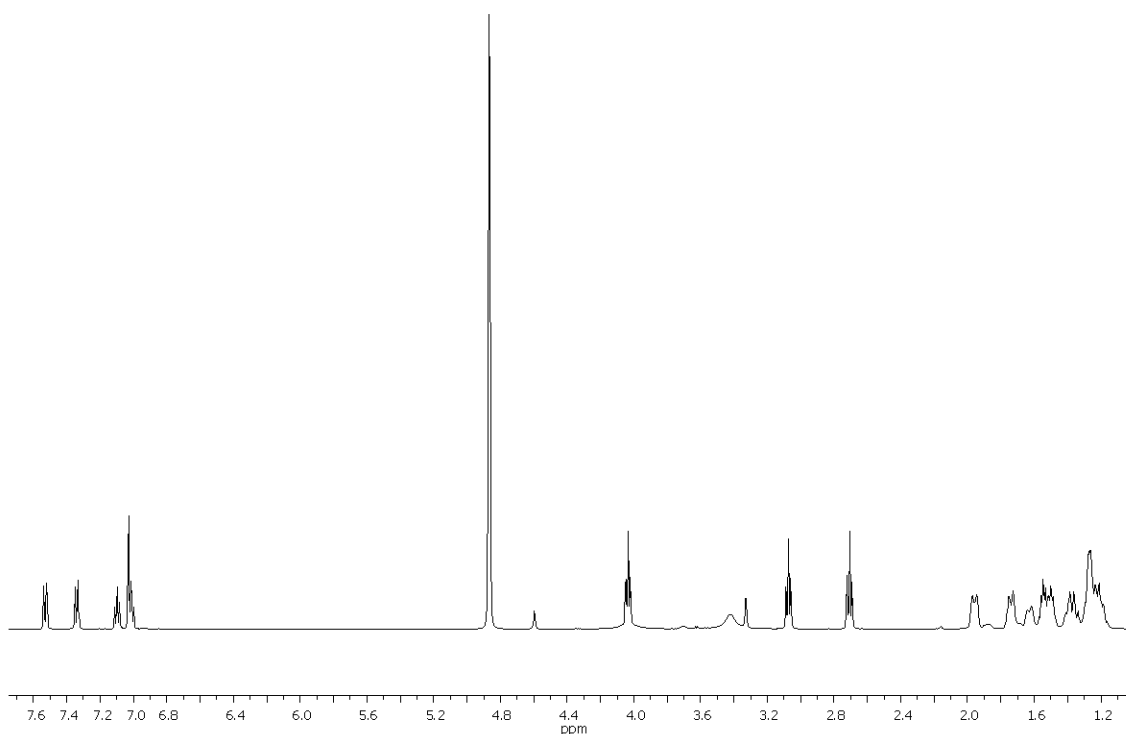


Figura 1. Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, MeOD) del producto **7b**.

3. CONCLUSIONES

Se logró sintetizar nuevos derivados indólicos acoplados a sulfonamidas mediante puentes de tipo tiourea. Estos han sido caracterizados mediante técnicas espectroscópicas.

4. REFERENCIAS

- [1]. Scheltens, Philip; Blennow, Kaj; Breteler, Monique M B; de Strooper, Bart; Frisoni, Giovanni B; Salloway, Stephen; Van der Flier, Wiesje Maria (2016). *Alzheimer's disease. The Lancet*, (), S0140673615011241. doi:10.1016/S0140-6736(15)01124-1
- [2]. Chadha, Navriti (2018). Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules || *Indoles*, (), 285–321. doi:10.1016/B978-0-08-102083-8.00008-X
- [3]. Miguel A. Pappolla; George Perry; Xiang Fang; Michael Zagorski; Kumar Sambamurti; Burkhard Poeggeler; (2021). Indoles as essential mediators in the gut-brain axis. Their role in Alzheimer's disease . *Neurobiology of Disease*, (), -. doi:10.1016/j.nbd.2021.105403.
- [4]. Bag, S., Tulsan, R., Sood, A., Cho, H., Redjeb, H., Zhou, W., ... Török, M. (2015). Sulfonamides as multifunctional agents for Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(3), 626–630. doi:10.1016/j.bmcl.2014.12.006
- [5]. Li, Xiaokang; Wang, Huan; Lu, Zhengyu; Zheng, Xinyu; Ni, Wei; Zhu, Jin; Fu, Yan; Lian, Fulin; Zhang, Naixia; Li, Jian; Zhang, Haiyan; Mao, Fei (2016). Development of Multifunctional Pyrimidinylthiourea Derivatives as Potential Anti-Alzheimer Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, (), acs.jmedchem.6b00636–. doi:10.1021/acs.jmedchem.6b00.

Síntesis de derivados de 4-hidroxi-L-prolina para su evaluación biológica contra patógenos de plantas

Dácil Hernández,^{1*} Marina Porras,^{1,2} Alicia Boto,¹

¹Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, CSIC, 38200, Tenerife, España;

²Programa de Doctorado de Química e Ingeniería Química, Universidad de La Laguna, 38200, Tenerife, España. E-mail: dacil@ipna.csic.es

Palabras clave: hidroxiprolina, fitopatógenos, fitosanitarios, seguridad alimentaria.

1. INTRODUCCIÓN

El incremento de infecciones en plantas, causadas en muchos casos por patógenos multirresistentes, supone un desafío para la seguridad alimentaria.[1] De ahí el interés actual en la búsqueda de nuevos fitosanitarios efectivos contra esos agentes infecciosos, y a la vez amigables con el medioambiente y de bajo impacto para la salud humana y animal.[2] En esa línea se están desarrollando nuevos fitosanitarios derivados de péptidos y aminoácidos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta comunicación, mostramos una ruta sintética eficiente para preparar una biblioteca de derivados de 4-hidroxi-L-prolina (Hyp), y su evaluación biológica frente a diferentes fitopatógenos (Figura 1). Para su preparación se utilizó como sustrato de partida el aminoácido comercial y se protegió con diferentes grupos (por ejemplo: alquilo para el grupo carboxílico, éter alquílico para el grupo hidroxilo y sulfonilo, acilo o carbamoilo para el grupo amina). Los compuestos obtenidos se ensayaron frente a los patógenos *Alternaria alternata* (Fr.) Keissl., *Botrytis cinerea* Pers. y *Fusarium oxysporum* Schldt, que causan pérdidas multimillonarias en muchos cultivos.

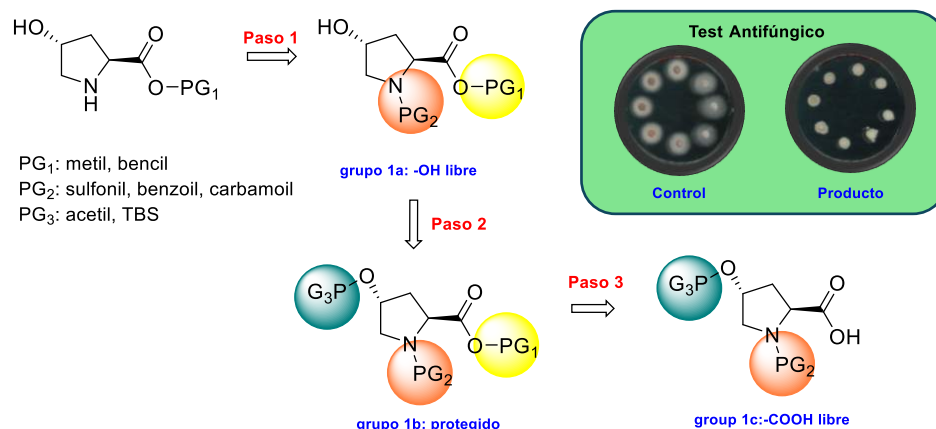


Figura 1. Síntesis de derivados de hidroxiprolina para su evaluación como antifúngicos

3. CONCLUSIONES

La modificación del aminoácido hidroxiprolina permite acceder a moléculas prometedoras para la reducción del crecimiento de hongos fitopatógenos *in vitro*. Actualmente, estamos profundizando en este estudio.

4. REFERENCIAS

1. Resistencia antimicrobiana. FAO, 2024. Disponible en: <https://www.fao.org/one-health/areas-of-work/antimicrobial-resistance/en>.
2. Li, X-H.; Ji, M-S.; Qi, Z-Q.; Li, X-W.; Shen, Y-X.; Gu, Z-M.; Zhang, Y.; Wei, S-H.; Wang, Y-Z.; Wang, D-Q. *Pest Manag Sci.* **2011**, 67, 986-992.

5. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto INTERREG-MAC project APOGEO (MAC2/1.1b/226) con Fondos ERDF, el Proyecto RETOS-SELECTFIGHT (PID2020-116688RB-C21/AEI/10.13039/501100011033/ ERDF A way of making Europe) del Ministerio de Ciencia e Innovación de España y fondos europeos ERDF, y finalmente el proyecto 2022CLISA40 financiado por la Fundación Caja Canarias y la Fundación La Caixa. D.H. agradece su contrato TRANSALUDAGRO, financiado por el Cabildo de Tenerife, Programa TF INNOVA 2016-21 (con Fondos MEDI y FDCAN), y sus contratos por los proyectos APOGEO (INTERREG-MAC) y 2022CLISA40. M.P. agradece su contrato predoctoral FPU del Ministerio de Ciencia e Innovación.

N-acilpiperidinas: Diseño, síntesis y bioevaluación como ligandos nanomolares del receptor sigma-1

Wendy Yasmin Arratia-Damian^a, Myrna Déciga-Campos^b, Vinicio Granados-Soto^b, Diana Morales-Galindo^b, Bernard Wunsch^d Emanuel Hernández-Núñez^d, Blanca Colín-Lozano^a, Gabriel Navarrete-Vázquez^{a,*}

^aFacultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Chamilpa, Cuernavaca, Morelos 62209. wendy.arratia@uaem.edu.mx, gabriel.navarrete@uaem.mx *

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

^cInstitut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, D-48149 Münster, Germany

^dDepartamento de recursos del mar CINVESTAV-Unidad Mérida.

Palabras clave: Dolor neuropático, receptor sigma-1, N-acilpiperidinas

1. INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático es un “dolor causado por una lesión o enfermedad en el sistema nervioso somatosensorial” que reduce 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 presentan poca eficacia y alto riesgo de efectos adversos.¹ Recientemente, el receptor σ_1 se ha convertido en una diana terapéutica de interés, ya que su antagonismo ha mostrado efecto antialodínico y antihiperálgico.²⁻⁵ Debido a lo anterior, en este proyecto se diseñaron compuestos que actúen como agentes antialodínicos, antihiperálgicos y que pudieran emplearse para el tratamiento experimental del dolor neuropático al comportarse como antagonistas σ_1 (Figura 1).



Figura 1. Consideraciones para el diseño de los compuestos **WAD 1-6** (amidas), **7-12** (ureas), **13-14** (carbamatos).

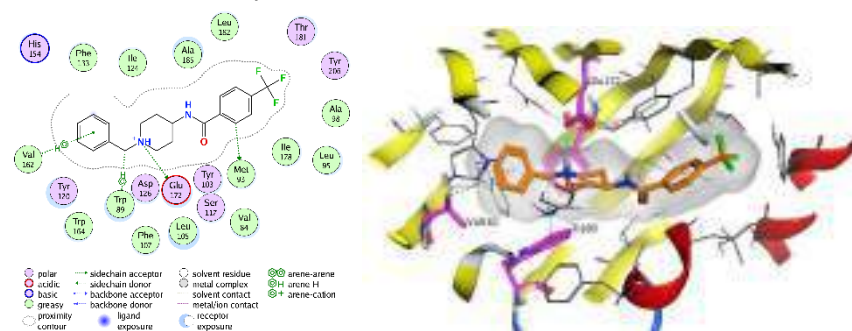
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó un análisis de consenso farmacológico⁶ para la selección de hits computacionales seguros para priorizar su síntesis y principalmente su bioevaluación con base en 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**. Con base en el puntaje obtenido y tomando en cuenta la solubilidad acuosa experimental al momento de realizar los ensayos *in vitro*, se optó por seleccionar a los compuestos **WAD-2** y **WAD-5** como *hits* computacionales seguros.

Tabla 1. Análisis de consenso farmacológico de los compuestos **WAD 1-14**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
TPSA	32.34	32.34	32.34	32.34	32.34	56.13	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	1.78	4.01	3.83	3.44	4.14	3.78	3.28	3.21	4.03
Solubilidad <i>in silico</i>														
HIA														
Permeabilidad										..				
BHE(+)					..									
Biodisponibilidad														
Sustrato gp P									..					
Actividad														
Docking	-7.412	-9.018	-8.022	-8.134	-8.755	-8.266	-8.876	-8.561	-8.438	-9.379	-7.886	-8.240	-7.943	-8.436
Bloqueo hERG (%)	85	91	68	71	90	48	93	90	80	91	68	36	68	79
Mutagenicidad														
Carcinogenicidad														
Puntaje	10	10	10	10	11	12	9	10	10	8	11	11	11	9
Solubilidad acuosa experimental														

El acoplamiento molecular se realizó con el programa MOE usando el archivo PDB: **5HK2**. En la **Figura 3** se observa la interacción clave con Glu-172 y algunas interacciones con la región aromática de **WAD-2** con el receptor σ_1 .

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

Se sintetizaron los compuestos **WAD 1-14** con tiempos de reacción entre 5 - 50 h. En el caso de los compuestos de tipo amida se obtuvieron cristales, mientras que, en las ureas y carbamatos se obtuvieron sólidos blancos (**Tabla 2**).

Tabla 2. Compuestos sintetizados

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-Vazquez, G. *Life Sci.* **2020**;245.
5. Navarrete-Vazquez, G.; Austrich-Olivares, A.; Godínez-Chaparro, B.;Hidalgo-Fagueroa, S.; Estrada-Soto, S.; Hernández-Núñez, E.; Torres-Gomez, H.; Schepmann, D.; Wünsch, B. *Biomed Pharmacother.* **2016**; 79:284-293.
6. Domínguez-Mendoza, E.A.; Galván-Ciprés, Y.; Martínez-Miranda, J.; Miranda-Gonzalez, C.; Colín-Lozano, B.; Hernández-Núñez, E.; Hernández-Bolio, G.; Palomino-Hernandez, O.; Navarrete-Vázquez, G. *Molecules* **2021**, 26, 79.

SÍNTESIS DE TIAZOLIDINDIONAS Y BARBITURATOS DERIVADOS DEL SIRINGALDEHÍDO COMO LIGANDOS VIRTUALES DE PPAR γ

María Fernanda Garita-Velazco ^a, Blanca Colín-Lozano ^a, Emanuel Hernández-Núñez ^b, Gabriel Navarrete-Vázquez ^{a*}

^{a*} Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Chamilpa, Cuernavaca, Morelos 62209. gabriel_navarrete@uaem.mx

^b Departamento de Recursos del Mar, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Unidad Mérida, Yucatán, México, 97310.

Palabras clave: PPAR γ , *in silico*, tiazolidindiona, barbitúrico.

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que se presenta cuando el páncreas no secreta suficiente insulina o cuando el organismo no la utiliza eficazmente.¹ Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) se clasifican en tres isotipos PPAR α , PPAR δ y PPAR γ ; la activación de este último conduce a una sensibilización a la insulina y aumenta el metabolismo de la glucosa, por lo que resulta un blanco interesante.² En nuestro grupo de investigación se han reportado diversos híbridos de tipo tiazolidindiona y barbituratos con aldehídos naturales como la vainillina y el *p*-hidroxibenzaldehído con actividad antidiabética. Con base en lo anterior, se incorporó al siringaldehído, el cual contiene metoxilos en las posiciones 3 y 5 del anillo aromático central, con la finalidad de explorar la influencia de estos grupos funcionales en la afinidad sobre PPAR γ .³

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se diseñaron, sintetizaron y se evaluó el perfil antidiabético *in silico* de dos derivados del siringaldehído como ligandos virtuales de PPAR γ , uno de tipo tiazolidindiona (**FGV-1**) y uno de tipo barbiturato (**FGV-2**). Para el diseño de ambos compuestos, se tomó como referencia el patrón farmacofórico unificado de los ligandos del receptor PPAR γ . Asimismo, se han considerado compuestos previamente reportados que muestran actividad sobre este receptor, tales como DHA que es el ligando endógeno de PPAR γ , el fármaco pioglitazona y los compuestos **ACB-1** y **JCS-3** desarrollados en nuestro grupo de trabajo, los cuales mostraron actividad *in vitro* sobre este receptor y su producto de activación GLUT-4.⁴

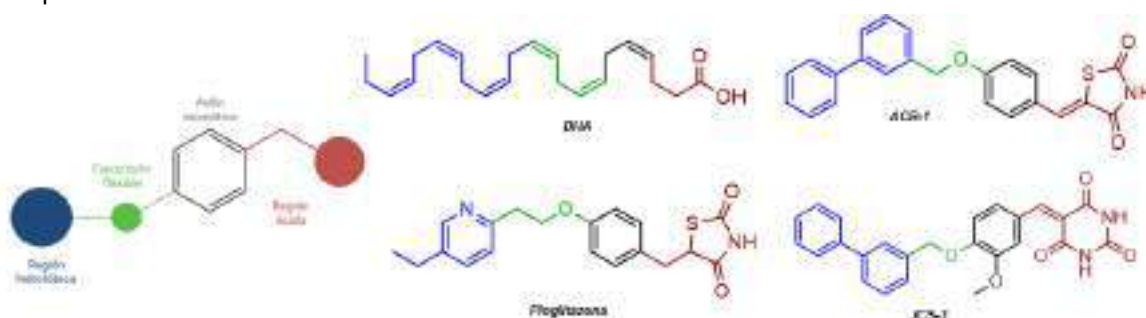


Figura 1. Consideraciones para el diseño de los compuestos **FGV 1-2**.

La síntesis de los compuestos **FGV1-2**, se realizó obteniendo primero un precursor (**FGV-3**) por medio de una sustitución nucleofílica bimolecular utilizando el reactor de temperatura y presión controlada (Monowave). Posteriormente, se realizó una condensación de Knoevenagel mediante una síntesis convencional obteniendo el compuesto **FGV-1** de tipo tiazolidindiona y mediante una síntesis con el uso de microondas para el compuesto **FGV-2** de tipo barbiturato. La purificación de los compuestos se llevó a cabo mediante lavados y/o recrystalización.

Los compuestos **FGV 1-2** contaron con tiempos de reacción que van desde 1 h hasta las 12 h, utilizando diferentes métodos de síntesis para una mayor optimización de esta, obteniéndose buenos rendimientos para todos los compuestos. (**Tabla 1**). Para la caracterización de los compuestos se realizaron ensayos de RMN de ^1H y ^{13}C .

Tabla 1. Características fisicoquímicas de los compuestos **FGV 1-3**

COMPUESTO	PM (g/mol)	TIEMPO DE REACCIÓN (h)	CONDICIONES DE REACCIÓN	RENDIMIENTO (%)	ESTADO FÍSICO	PUNTO DE FUSIÓN (°C)
FGV-1	447.51g/mol	12 h	Convencional	86%	Sólido color beige	215.4-217.5
FGV-2	458.47g/mol	4 h	Microondas	84%	Sólido color amarillo	208.2-210.6
FGV-3	348.40 g/mol	1h con 20 min	Monowave	94%	Cristales punta aguja color blanco	114.3-116.5

A través de un análisis *in silico* de consenso farmacológico⁵ de las propiedades de actividad biológica y ADMET; se seleccionó al compuesto **FGV-1** como *hit* computacional seguro debido a que posee propiedades de actividad biológica, farmacocinéticas y toxicológicas adecuadas.

Tabla 2. Análisis de consenso farmacológico de los compuestos **FGV 1-2**

Propiedad/ Estructura	FGV-1	FGV-2
Propiedades fisicoquímicas		
PM g/mol	447.51	458.47
TPSA	73.860 Å ²	102.98 Å ²
LogP	4.335	3.857
LogD	3.598	3.531
Solubilidad		
Lipinski		
Propiedades farmacodinámicas		
PASS / Swiss Target		
Acoplamiento PPAR-γ (Kcal/mol)		
Propiedades farmacocinéticas		
Absorción intestinal		
BHE (+)		
Sustrato glucoproteína P		
Inhibidor glucoproteína P		
Propiedades Toxicológicas		
AMES		
Bloqueo de canales hERG		
Inhibición de CYP450		
Mutagénesis		
Carcinogénesis		



Verde
Muy
satisfactorio
Amarillo
satisfactorio
Rojo
Poco
satisfactorio

Con la finalidad de explicar el probable modo de unión del compuesto **FGV-1** seleccionado por el análisis de consenso farmacológico, se llevó a cabo un acoplamiento molecular con el programa MOE usando el archivo PDB: 4EMA. En la **Figura 2** se muestran las interacciones de tipo puente de hidrogeno entre **FGV-1** y los aminoácidos His-323 y Ser-289 con PPAR γ , los cuales son esenciales para la activación de este receptor.

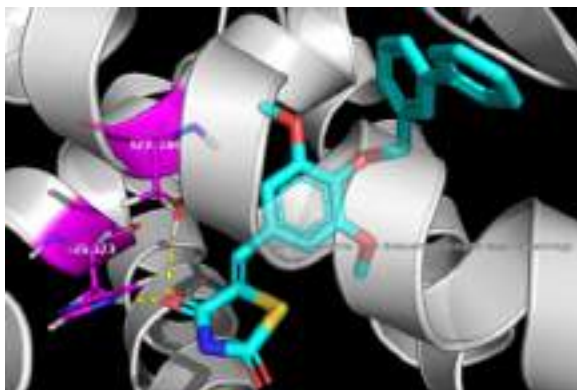


Figura 2. Docking molecular del compuesto **FGV-1** con PPAR γ

3. CONCLUSIONES

Gracias al uso de diferentes métodos de síntesis se pudo observar que utilizando el reactor de temperatura y presión controlada (Monowave) se pudo obtener un mejor rendimiento del precursor éter **FGV-3**. Para el compuesto barbiturato **FGV-2** el empleo de microondas fue mejor a diferencia de la síntesis convencional, ya que hubo una reducción del tiempo de reacción y un rendimiento más favorable. A través del análisis de consenso farmacológico se determinó que el compuesto **FGV-1** posee las mejores propiedades ADMET y por lo tanto es catalogado como un *hit* computacional seguro el cual será evaluado en un ensayo *in vivo* de rata diabetizada.

4. REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud **2023**. Diabetes. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
2. Tyagi, S.; Gupta, P.; Saini, A.S.; Kaushal, C.; Sharma, S. J Adv Pharm Technol. **2011**, 2(4):236-40.
3. Olatunde, A., Mohammed, A., Ibrahim, M. A., & Shuaibu, M. N. *Phytomedicine Plus*. **2021**,1(1), 100003.
4. Colín-Lozano, B.; Estrada-Soto, S.; Chávez-Silva, F.; Gutiérrez-Hernández, A.; Cerón-Romero, L.; Giacomani-Martínez, A.; Almanza-Pérez, J. C.; Hernández-Núñez, E.; Wang, Z.; Xie, X.; Cappiello, M.; Balestri, F. Mura, U.; Navarrete-Vázquez, G. *Molecules*. **2018**, 23(2), 340.
5. 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.

OPTIMIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD GIARDICIDA Y LA SOLUBILIDAD ACUOSA DE UN REGIOSOMERO DEL ALBENDAZOL: "RETROABZ"

Carlos Martínez-Conde,^{1a} Blanca Colín-Lozano,¹ Abraham Gutiérrez-Hernández,¹ Emanuel Hernández-Nuñez,² Lilián Yépez-Mulia,³ Rodrigo Aguayo-Ortiz,⁴ Jaime Escalante-García,⁵ Julio C. Rivera-Leyva,¹ Jessica Sánchez-Carranza,¹ Elizabeth Barbosa-Cabrera,⁶ Gabriel Navarrete-Vazquez.^{1b}

Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos.¹ Departamento de Recursos del Mar, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, IPN, Unidad Mérida.² Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Unidad Médica de Alta Especialidad-Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.³ Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.⁴ Centro de Investigaciones Químicas-IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos.⁵ Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, IPN.⁶ e-mail: mcc ff@uaem.mx,^a gabriel navarrete@uaem.mx,^b.

Palabras clave: Química farmacéutica, antiparasitarios, Bencimidazoles, *Giardia lamblia*, Análisis de consenso farmacológico.

1. INTRODUCCIÓN

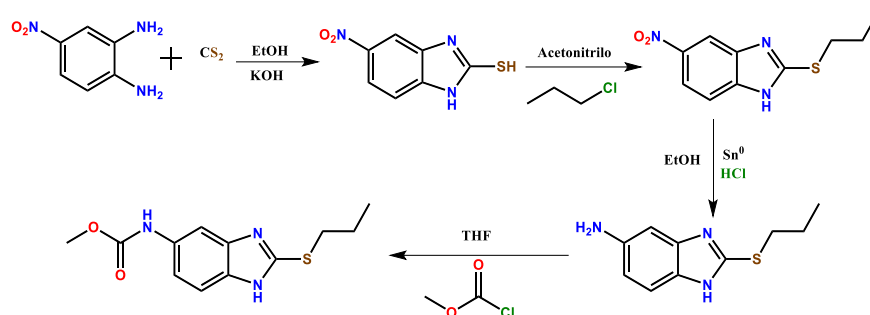
Las protozoosis causadas por *G. lamblia* son de las parasitosis más comunes a nivel mundial y en cuyo tratamiento farmacológico se emplean fármacos de tipo nitroimidazoles y carbamatos de bencimidazol. Sin embargo, los compuestos de tipo nitroimidazoles están asociados a carcinogenicidad y hepatotoxicidad, así como también se ha reportado la resistencia de los parásitos frente a los compuestos de tipo carbamato de bencimidazol aunado a su extremadamente baja solubilidad y nula biodisponibilidad.^{2, 3} Por lo que es de suma importancia contar con alternativas terapéuticas que pudieran contribuir al desarrollo de moléculas antiparasitarias más eficientes y con efectos adversos menos agresivos. El diseño molecular en este trabajo está basado en el albendazol, fármaco antiprotozoario de referencia e inhibidor de la polimerización de la tubulina, en donde se hizo un intercambio de posición de sus sustituyentes laterales para obtener al compuesto **RetroABZ** como se muestra en la **Figura 1A**, esto para conocer su posible contribución en el efecto antiparasitario sobre *G. lamblia* y su mejora en la solubilidad acuosa.



Figura 1. Diseño molecular del regio isómero del **albendazol** (A), análisis de consenso farmacológico (B).

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el **Esquema 1**, se observa la síntesis general para la obtención de **RetroABZ**, el cual se obtuvo en tiempo de reacción y rendimientos adecuados.



Esquema 1. Síntesis del compuesto **RetroABZ**.

Cabe mencionar que una vez sintetizado fue caracterizado por técnicas espectroscópicas y espectrométricas. En la **Figura 2**, se observa un ejemplo de RMN de ^1H para dicho compuesto.

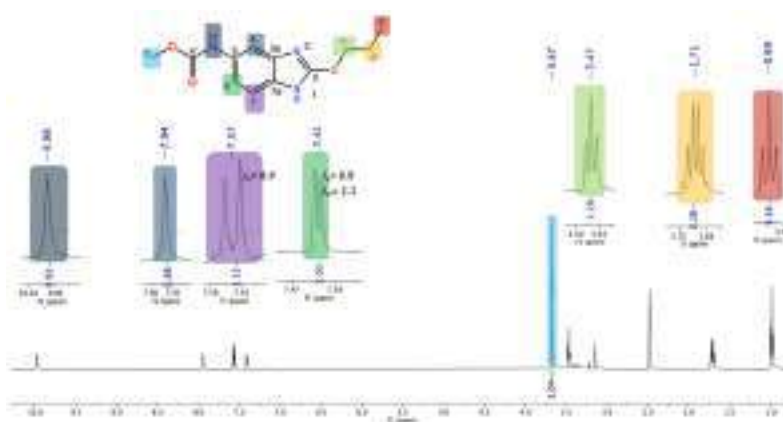


Figura 2. Espectro de ^1H de compuesto **RetroABZ**.

La baja solubilidad del albendazol lo hace poco efectivo para las parasitosis invasivas y esto es porque puede formar interacciones inter e intramoleculares (**Figura 3**) que le confieren una alta cohesión cristalina. Por lo tanto, los cambios de las cadenas laterales en el regio isómero rompen esta cohesión cristalina aumentando su solubilidad. **RetroABZ** mostró un aumento de la solubilidad acuosa de 23 veces por un estudio de HPLC, así como una disminución en el punto de fusión, lo que esta correlacionado con la ecuación de Yalkowski para determinar solubilidad.

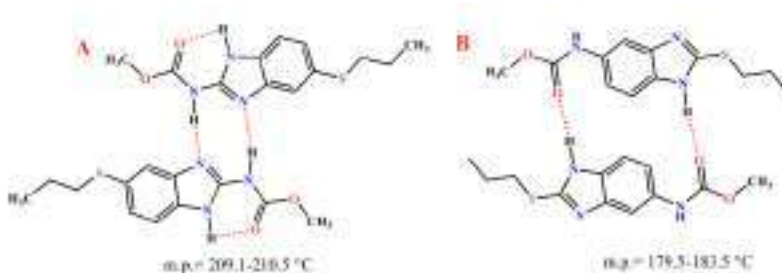


Figura 3. Estructuras diméricas de los desmotropos (A) **ABZ** y (B) **RetroABZ**

El estudio de acoplamiento molecular (**Figura 4**) reveló que **RetroABZ** muestra un perfil de interacción similar a **Albendazol**, formando enlaces de hidrógeno con Glu198 y Cys236 en el heterodímero de α/β -tubulina de *G. lamblia*. Para evaluar la estabilidad de los complejos ligando-

proteína se realizó una Dinámica Molecular, en donde se determinó que **RetroABZ** obtiene una clara ventaja sobre el **ABZ** al formar un mayor número de interacciones hidrofóbicas con el sitio de unión.

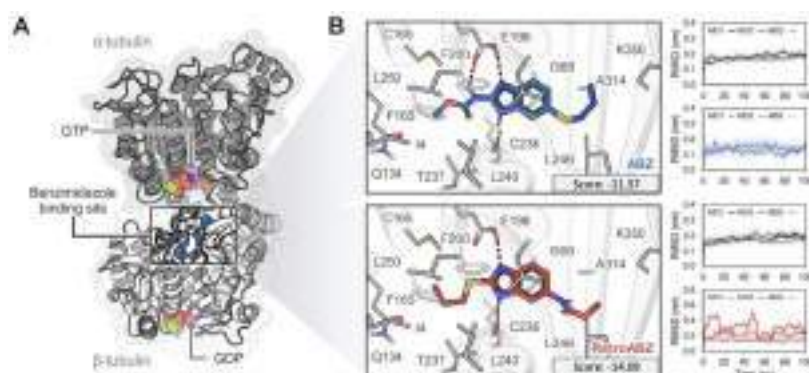


Figura 4. (A) Interacciones de **Albendazol** (Azul) y **RetroABZ** (Rojo) sobre la α/β -tubulina de *G. lamblia*, (B) estudios de Dinámica Molecular.

Se realizaron estudios *in vitro* para conocer la susceptibilidad contra *G. lamblia*, **RetroABZ** fue 2.4 veces más potente que **albendazol**, estos resultados mostraron una buena correlación con los resultados *in vivo* en ratones parasitados con *G. intestinales* donde **RetroABZ** fue 11 veces más activo que **Albendazol**. Además, en los ensayos toxicológicos, **RetroABZ** es más selectivo contra *G. lamblia* que contra células de mamífero, obteniendo altos índices de seguridad (**Tabla 1**).

Tabla 1. Análisis de consenso de **RetroABZ** Vs **Albendazol**.¹

	RetroABZ	ABZ	WINNER
<i>In vitro</i> Cl ₅₀ <i>G. lamblia</i> (μM)	0.083 ± 0.013	0.189 ± 0.011	
<i>In vivo</i> DE ₅₀ <i>G. lamblia</i> (μg/kg)	5	55	
IS CC ₅₀ HsCaT/Cl ₅₀ <i>G. lamblia</i>	7083	603	
IS CC ₅₀ Huh-7/Cl ₅₀ <i>G. lamblia</i>	3768	407	
Solubilidad ≥ 60 μg/mL	245.74 ± 4.07	10.55 ± 0.70	
Afinidad <i>in silico</i> ΔG _{bind} (kcal/mol)	-14.09 ± 3.65	-11.57 ± 3.76	
Perfil farmacocinético <i>in silico</i>			
ClogP (2-3)	2.91	2.08	RetroABZ

3. CONCLUSIONES

Se diseñó un regioisomero del albendazol: **RetroABZ**, el cual mostró una Cl₅₀ en orden nanomolar, siendo 2.3 veces más potente que **albendazol** contra *G. lamblia*, mientras que en un modelo *in vivo* de ratón parasitado con trofozoítos de *G. lamblia*, fue 11 veces más activo. Además, **RetroABZ** mostró una solubilidad acuosa 23 veces mayor que **albendazol**. Estos hallazgos posicionan a **RetroABZ** como un candidato terapéutico prometedor para giardiasis y otras parasitosis invasivas, superando la limitación de baja solubilidad del albendazol.

4. REFERENCIAS

- 1.- Martínez-Conde, C.; Colín-Lozano, B.; Gutiérrez-Hernández, A.; Hernández-Núñez, E.; Yépez-Mulia, L.; Colorado-Pablo, L. F.; Aguayo-Ortiz, R.; Escalante, J.; Rivera-Leyva, J. C.; Sánchez-Carranza, J. N.; Barbosa-Cabrera, E.; Navarrete-Vazquez, G. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 14949.
- 2.- Huppatz, C.; Durrheim, D. N. *N. Engl. J. Med.* **2007**; 357 (23), 2407–2408.
- 3.- Mahmud, R.; Lim, Y. A. L.; Amir, A. *Medical parasitology: a textbook*; Springer: Cham, Switzerland, **2017**.

Síntesis de inhibidores de lectinas a partir de productos naturales

Laura L. Romero-Hernández,^a Sara Montiel-Smith,^a Penélope Merino-Montiel,^a Paul V. Murphy,^b

^a Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Ciencias Químicas, Puebla, México. laura.romerohernandez@correo.buap.mx.

^b School of Biological and Chemical Sciences, University of Galway, Irlanda.

Palabras clave: glicocluster, lectina, carbohidratos.

1. INTRODUCCIÓN

Las lectinas son proteínas que se unen a carbohidratos presentes en proteínas y lípidos de la membrana celular y en matrices extracelulares. Se encuentran en la mayoría de seres vivos y juegan un papel importante de reconocimiento en procesos pato(fisiológicos). La inhibición de lectinas por compuestos específicos es una propuesta para tratar diversas patologías. En lo que a esto respecta, los glicoclusters sintéticos han probado tener potencial como inhibidores de lectinas.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se sintetizaron glicoclusters bi- y tetraivalentes mediante la funcionalización del D-manitol en diferentes posiciones, uniendo lactosa y GalNAc (Figura 1). El D-manitol se unió a los carbohidratos a través de la reacción de cicloadición de azida-alquino catalizada por cobre. La azida de lactosa (**2**) se sintetizó en dos pasos, mientras que la azida de GalNAc (**4**) se sintetizó en 5 pasos (Esquema 1). Los alquinos de D-manitol en las diferentes posiciones requirieron de 4 pasos de síntesis cada uno (Esquema 2). Los glicoclusters se sintetizaron en rendimientos moderados.

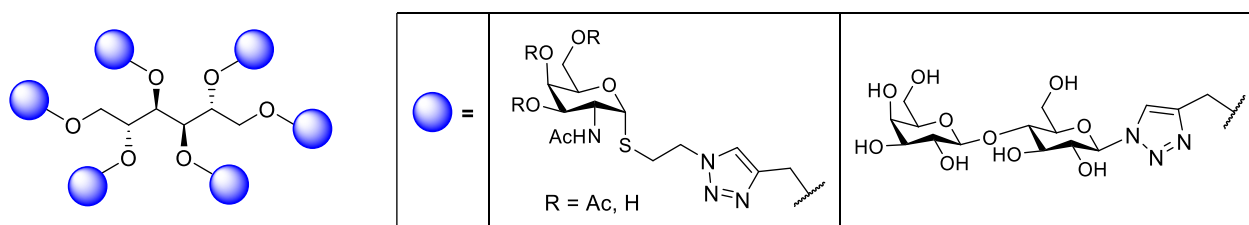
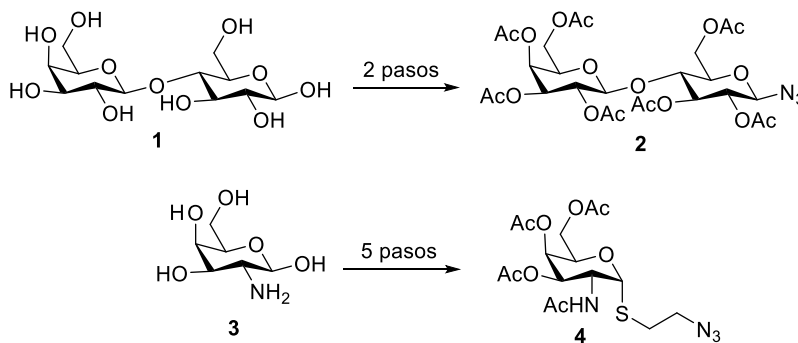
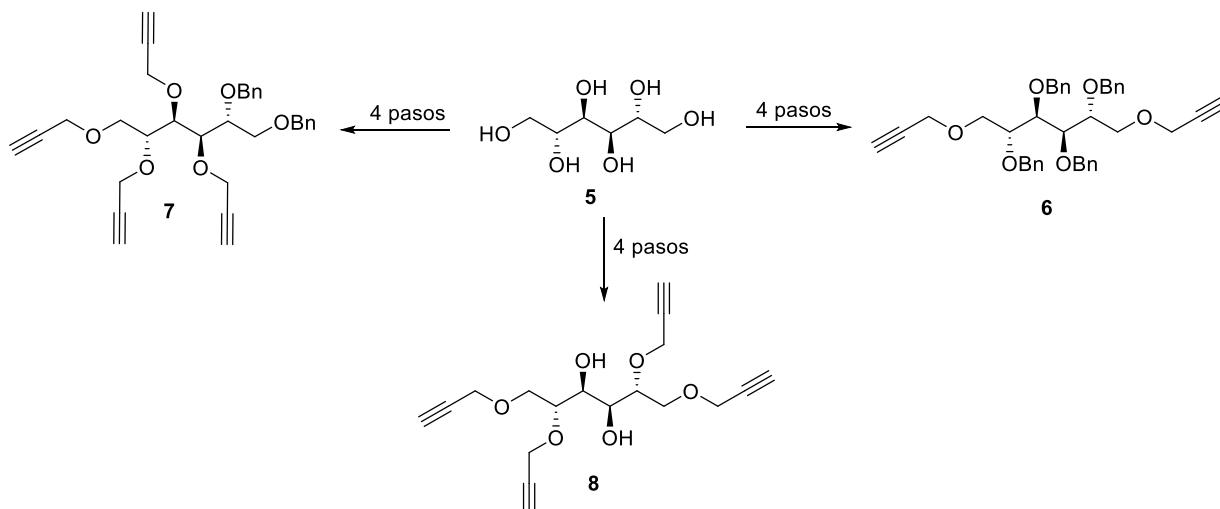


Figura 1. Glicoclusters bi- y tetraivalentes derivados de D-manitol.



Esquema 1. Síntesis de azida de lactosa y de GalNAc.



Esquema 2. Síntesis de alquinos derivados de D-manitol.

Los derivados fueron evaluados como inhibidores de lectinas en secciones de diferentes tejidos. Durante el estudio se evaluó la naturaleza de la estructura del glicocluster, como el esqueleto y la valencia.^{1,2} La evaluación biológica de los derivados mostró que estos poseen una capacidad inhibitoria mayor que la del azúcar libre, de hasta 2500 veces (Tabla 1).

Tabla 1. Valores de inhibición de un derivado tetravalente de D-manitol y del monosacárido libre contra diferentes lectinas.

Compuesto/ Tipo de célula	IC ₅₀ (mM)				
	MGL				
	DBA	SBA	HPA	CRD	CRD + tallo
Derivado tetravalente					
Enterocitos superficiales	1.0 (25)	0.005 (200)	1.0 (5)	0.05/0.02 (500/1250)	0.1/0.05 (250/500)
Células de la cripta	5.0 (10)	0.01 (200)	5.0 (1)	0.05/0.02 (1000/2500)	0.1/0.05 (500/1000)
D-GalNAc					
Enterocitos superficiales	25.0	1.0	5.0	25.0	25.0
Células de la cripta	50.0	2.0	5.0	50.0	50.0

Los números en paréntesis indican la potencia inhibitoria relativa utilizando la actividad de GalNAc libre como estándar establecido en 1.

3. CONCLUSIONES

Los glicoclusters sintetizados mostraron potencial como inhibidores de lectinas. El estudio estructura-actividad de estos compuestos permitirá desarrollar inhibidores más efectivos y selectivos contra diferentes enfermedades.

4. REFERENCIAS

- Kaltner, H.; Manning, J. C.; García Caballero, G.; Di Salvo, C.; Gabba, A.; Romero-Hernández, L. L.; Knospe, C.; Wu, D.; Daly, H. C.; O'Shea, D. F.; Gabius, H. J.; Murphy, P. V. *RSC Adv.* **2018**, 8, 28716–28735.

2. Manning, J. C.; Baldoneschi, V.; Romero-Hernández, L. L.; Pichler, K. M.; García Caballero, G.; André, S.; Kutzner, T. J.; Ludwig, A. K.; Zullo, V.; Richichi, B.; Windhager, R.; Kaltner, H.; Toegel, S.; Gabius, H. J.; Murphy, P. V.; Nativi, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2022**, 75, 117068.

Síntesis y aplicación de MOF derivados de imidazol para la remoción de colorantes en solución acuosa

Martín Martínez Salazar^a, Norma Tiempos Flores^a, Luis Arturo Obregón Zúñiga^a,
Susana T. López-Cortina^a, Eugenio Hernández Fernández^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: síntesis, compuestos organometálicos, remoción, colorantes

1. INTRODUCCIÓN

La escasez y contaminación del agua son problemas cruciales que enfrenta la sociedad en la actualidad. La contaminación del agua es debido a la presencia de altas concentraciones de metales, pesticidas, colorantes, entre otros contaminantes.¹ Los colorantes, en particular azul de metileno y naranja de metilo, provienen principalmente de los residuos de las industrias textiles, los cuales se utilizan en el proceso de teñido de las prendas.² Durante este proceso, entre el 50% y 90% de los colorantes se fijan a las prendas, mientras que el resto se descarga en los diferentes cuerpos de agua, contribuyendo significativamente a la contaminación ambiental.³ El bloqueo de la luz solar, cambios en las propiedades fisicoquímicas del agua y toxicidad para las especies acuáticas son algunos de los efectos ambientales. De la misma manera, los efectos que atentan hacia la salud humana posterior a su ingesta son náuseas, dificultades de respiración y cáncer.⁴ Por tal motivo, los grupos de investigación buscan la manera de llevar a cabo la remoción eficiente de colorantes en aguas residuales.

En este sentido, la remoción a través del uso de materiales adsorbentes porosos ha sido de principal interés. Las estructuras metal-orgánicas (MOF) son materiales que consisten en un átomo central metálico coordinado con ligantes orgánicos. Debido a que estas estructuras presentan altas áreas superficiales y grandes volúmenes de poros las hacen grandes candidatas para su uso en aplicaciones como adsorbentes.¹ Por tal motivo, en el presente proyecto se realizó la síntesis de derivados de MOF llamados **Co-Cl** y **Co-Br** (**Figura 1**) para su aplicación en la remoción de los colorantes azul de metileno y naranja de metilo en solución acuosa.

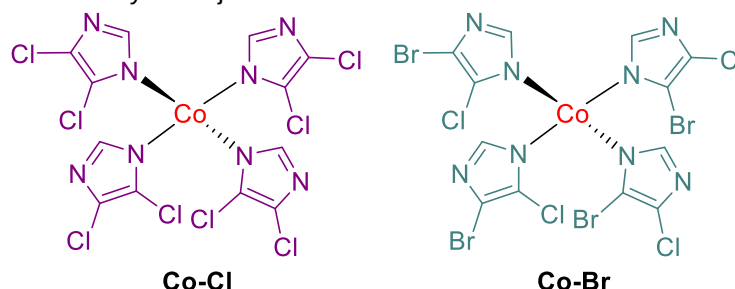


Figura 1. Estructuras metal-orgánicas **Co-Cl** y **Co-Br**.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó la síntesis de las estructuras metal-orgánicas mediante el método de síntesis por precipitación a temperatura ambiente. La caracterización fue realizada mediante el uso de las técnicas de espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR), difracción de rayos X de polvos y fisisorción de nitrógeno. El patrón de difracción de rayos X (**Figura 2**) mostró los picos característicos del **ZIF-71** a $2\theta = 4.3^\circ$, 6.2° y 7.5° que corresponden a los planos (001), (002) y (112).

Todos los compuestos presentaron las mismas señales de difracción con ligeras modificaciones en su intensidad y desplazamiento para las MOF de cobalto. Los análisis de fisisorción mostraron áreas superficiales de 475.47 m²/g para **Co-Cl** y 341.48 m²/g para **Co-Br**, siendo menores que los reportados por la **ZIF-71**⁵ y **ZIF-71(ClBr)**⁶.

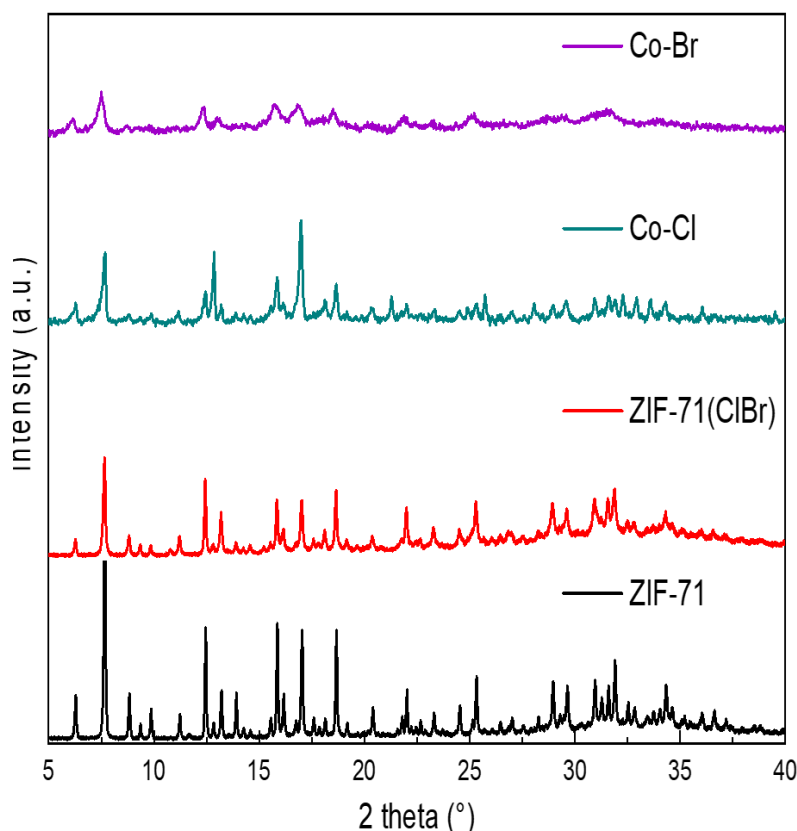


Figura 2. Patrón de difracción de rayos X de **ZIF-71**, **ZIF-71(ClBr)**, **Co-Cl** y **Co-Br**.

Los estudios de adsorción se realizaron utilizando 50 mg de adsorbente en 30 mL de una solución de colorante a una concentración de 30 mg/L. Se observó una mejor remoción del colorante azul de metileno en condiciones de pH 6-10 y tiempo de contacto de 60 min para ambas MOF. Por otro lado, en condiciones de pH 4 y tiempo de contacto de 150 min para **Co-Cl** y 90 min para **Co-Br**, se obtuvo una mejor remoción. Los datos experimentales fueron ajustados a los modelos cinéticos de primer y segundo orden. La adsorción en todos los casos se ajustó de mejor manera al modelo cinético de segundo orden.

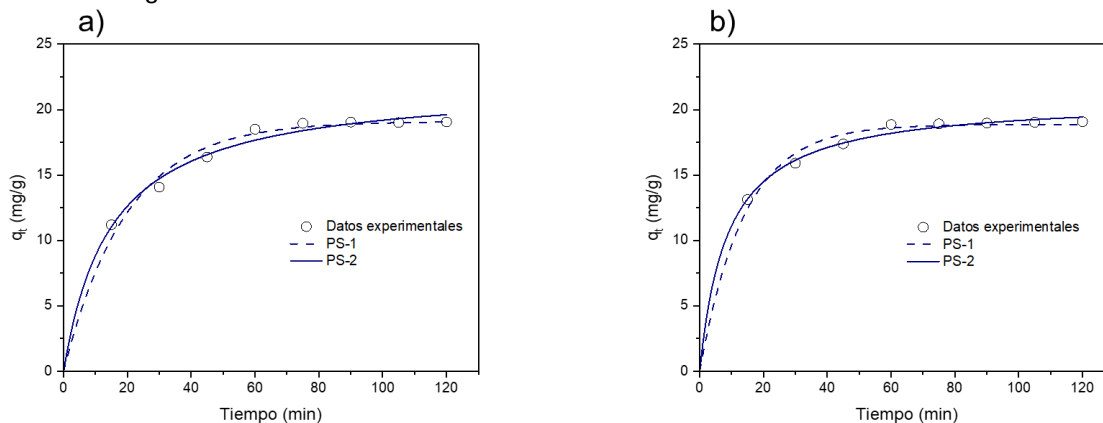


Figura 3. Cinética de adsorción de a) **Co-Cl** y b) **Co-Br** en azul de metileno.

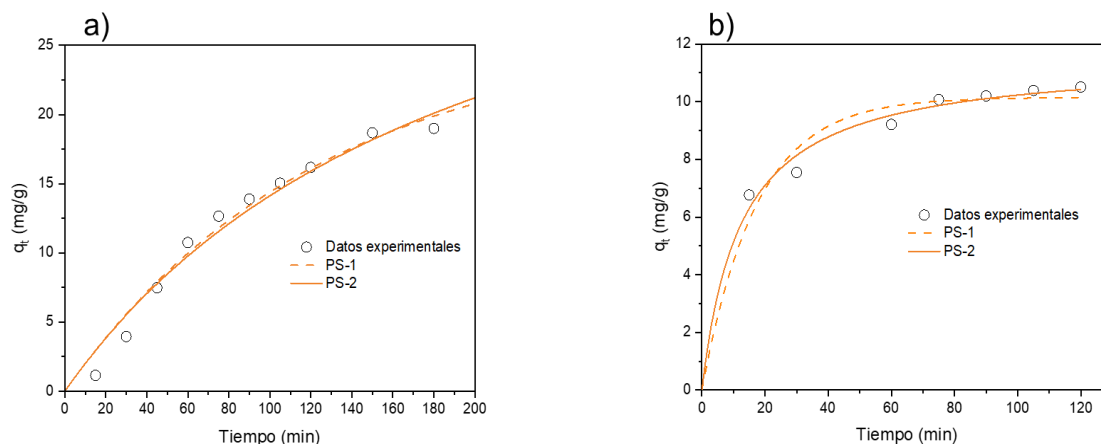


Figura 4. Cinética de adsorción de a) **Co-Cl** y b) **Co-Br** en naranja de metilo.

3. CONCLUSIONES

Se sintetizaron y caracterizaron las MOF **Co-Cl** y **Co-Br** mediante difracción de rayos X, fisisorción de nitrógeno y FTIR, confirmando los productos obtenidos. Se obtuvieron áreas superficiales que van desde 341 m²/g hasta 475 m²/g. Los experimentos de adsorción mostraron una mayor velocidad de adsorción hacia el colorante azul de metileno en comparación con el naranja de metilo. Este trabajo abre la puerta a futuros estudios sobre la potencial aplicación de estos compuestos como agentes adsorbentes para la remoción de contaminantes.

4. REFERENCIAS

1. Uddin, M.J.; Lee W.; Ampiauw 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.
6. Tiempos-Flores, N.; Hernández-Fernández, E.; Rico-Barragán, A.; Raziel, J.; Juárez-Ramírez, I.; Garza-Navarro, M.A.; J. Michaelis, D.; Davila-Guzman, N.E. *Polyhedron*. **2022**, *217*, 115736.

Cascada 6-exo vía radical cianometilo dirigida a la síntesis total de la (±)-Meriscarpina y (±)-Leuconodina B

Carlos H. Escalante y Luis D. Miranda*.

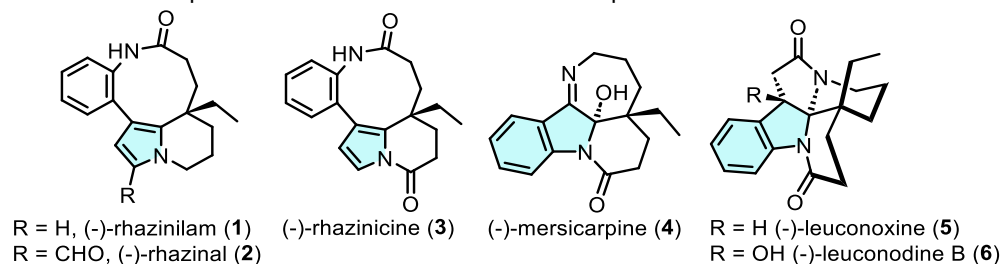
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S. N., Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 04510, México.

Palabras clave: alcaloides, radicales libres, fotocatalisis.

1. INTRODUCCIÓN

La triada de alcaloides monoterpénicos rhazinilam-leuconoxina-mersicarpina (**1-6**), comprende una familia de productos naturales extensa, estructural y terapéuticamente interesantes. Siendo el objetivo de numerosas estrategias sintéticas, tanto racémicas como enantioselectivas.¹

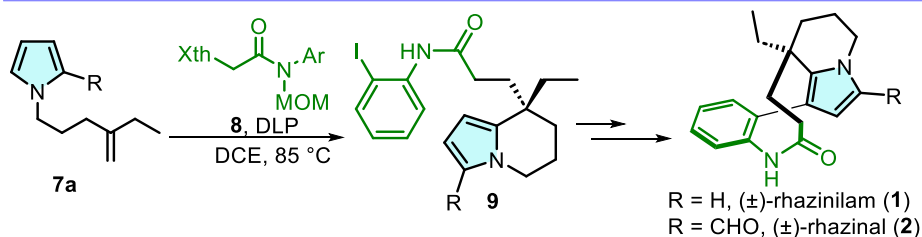
Figura 1. Estructuras representativas de los alcaloides monoterpénicos rhazinilam-leuconoxina-mersicarpina.



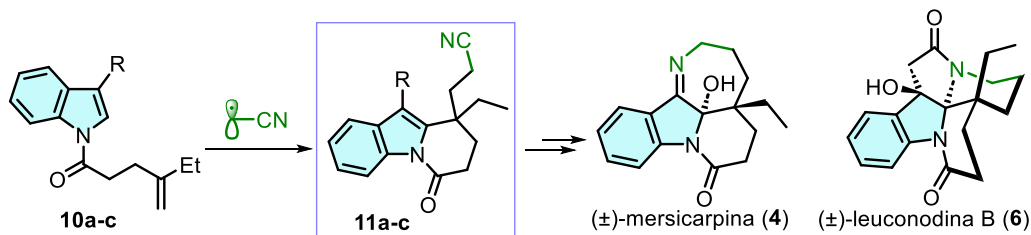
En el grupo de investigación, se desarrolló una estrategia modular de cascada radicalaria entre el pirrol **7a** y el xantato **8**, etapa clave para la síntesis de compuestos de la familia Rhazinilam y análogos (Esquema 1a).² El presente proyecto emplea la serie de indoles **9** con el radical cianometilo, para la construcción de los esqueletos de (±)-Mersicarpina y Leuconoxinas (Esquema 1b).

Esquema 1. Cascada radicalaria clave en la síntesis total de (±)-Mersicarpina y (±)-Leuconodina B.

Esquema 1a. Síntesis modular de miembros de la familia Rhazinilam y análogos



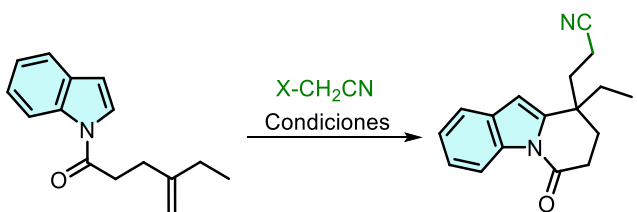
Esquema 1b. Síntesis total de (±)-mersicarpina (**4**) y formal de (±)-Leuconodina B (**6**)



2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Inicialmente, se empleó el indol **10a** para optimizar las condiciones de cascada radicalaria, observando rendimientos bajos al emplear el xantato derivado del bromoacetnitrilo (Ensayo 1), seguido de un ensayo bajo condiciones fotoredox con $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{-H}_2\text{O}$ (Ensayo 2) como fotocatalizador y mostrando un rendimiento ligeramente más bajo. Por último, se empleó $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ como fotocatalizador (Ensayo 3), observando el mejor rendimiento (62%).

Tabla 1. Optimización de las condiciones de cascada radicalaria

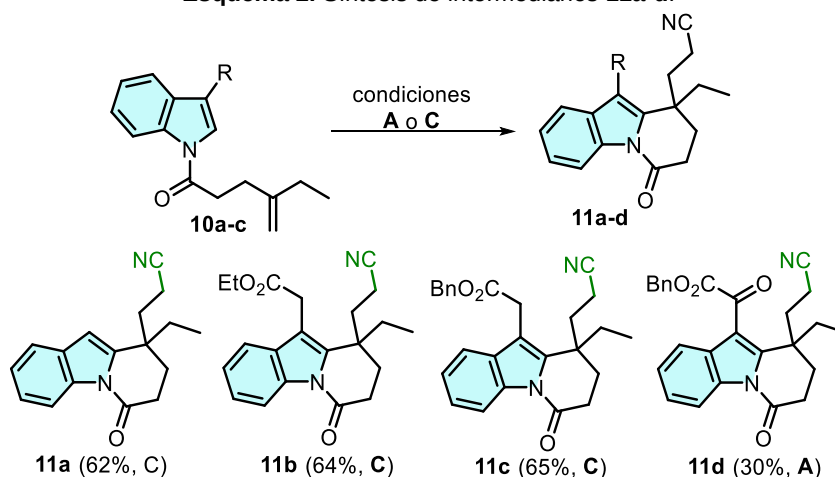


Entr y	X	Condiciones	11 (%)^a
1	Xt h	A , XthCH_2CN , DLP (2.2 eq), DCE, 85 °C, 12 h	11a (30)
2	Br	B , $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{-H}_2\text{O}$ (2% mmol), $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{NPh}_2$ (0.5 eq), Na_2HPO_4 (2.0 eq), 24 h	11a (20)
3	Br	C , $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ (1% mmol), AcOK, ACN, ta, 24 h	11a (62)

a. Rendimiento tras purificación por columna.

Estas condiciones permitieron la obtención de una pequeña biblioteca de compuestos, de los cuales algunos fueron seleccionados como posibles bloques de construcción para la síntesis total de los alcaloides de la familia Mersicarpina-Leuconoxina. Estos fueron obtenidos mediante condiciones fotoredox (**C**) principalmente (**11a-c**), salvo la obtención de **11**, el cual no reaccionó de este modo y únicamente fue obtenido por las condiciones **A** (xantato, DLP).

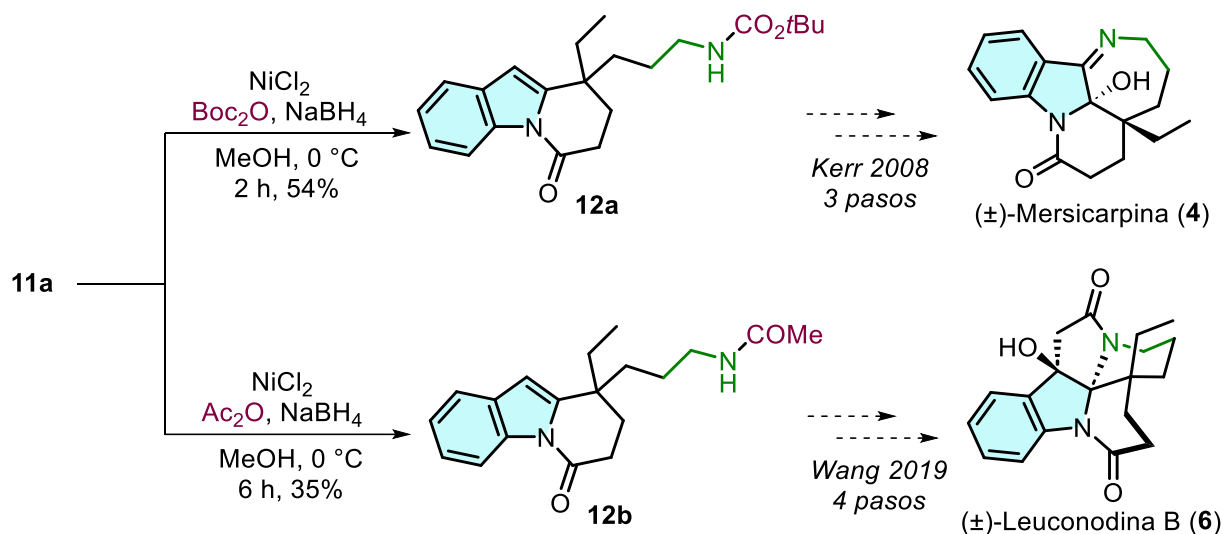
Esquema 2. Síntesis de intermediarios **11a-d**.



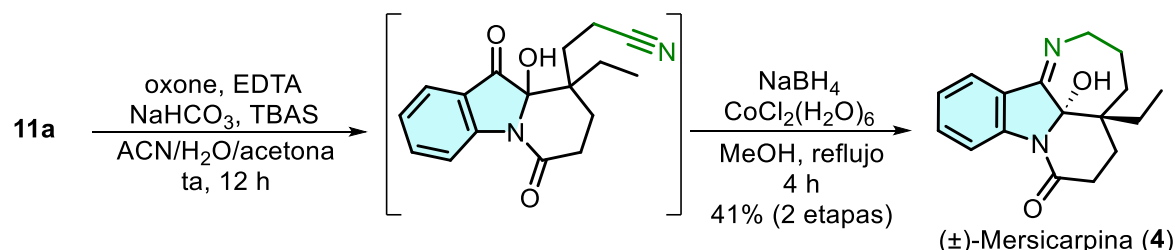
El intermediario **11a** permitió obtener los intermediarios clave **12a** y **12b**, para la síntesis formal de la (±)-Mersicarpina³ y (±)-Leuconodina B⁴, respectivamente (Esquema 3a). Por otro lado, **11a** permitió la síntesis total de la (±)-Mersicarpina, en 7 etapas desde el indol y un rendimiento global de 15%, esto fue posible mediante la desaromatización parcial del anillo de indol (C2-C3), generando un carbonilo (C-3) capaz de reaccionar con la amina generada *in-situ* mediante la reducción selectiva de nitrilo a amina, para conducir a la ciclación y obtención de la (±)-Mersicarpina en 41% en dos etapas, desde **11a** (Esquema 3). Esta estrategia es una de las más cortas y eficientes reportadas hasta la fecha.

Esquema 3. Síntesis formal y total de (±)-Mersicarpina y formal de (±)-Leuconodina B.

Esquema 3a. Síntesis formal de Mersicarpina y Leuconodina B vía reducción/protección de amina



Esquema 3b. Síntesis total de (±)-Mersicarpina (4)



Adicionalmente, se trabaja en la síntesis total de (±)-Leuconodina B mediante la funcionalización selectiva de **11c**, se propone la hidrogenólisis/hidrogenación simultánea del grupo éster y amina, respectivamente. Para conducir a un intermediario capaz de realizar una macrolactamización y posterior cierre al pentaciclo deseado, en 9 etapas. De funcionar, esta sería una de las rutas más cortas para la síntesis de dicho producto natural.

3. CONCLUSIONES

Se consiguió exitosamente la síntesis total de la (±)-Mersicarpina, a través de una estrategia concisa y libre de grupos protectores. Asimismo, se estableció una ruta para la síntesis forma y la posible síntesis total de (±)-Leuconodina B. Ambos, mediante un paso clave de cascada radicalaria.

4. REFERENCIAS

1. Pfaffenbach, M.; Gaich, T. The Rhazinilam-Leuconoxine-Mersicarpine Triad of Monoterpenoid Indole Alkaloids. *Alkaloids Chem Biol* **2017**, 77, 1-84.

2. García-Ramírez, J.; González-Cortés, L. A.; Miranda, L. D. *A modular Synthesis of the Rhazinilam Family of Alkaloids and Analogs Thereof*. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8093-8097.
3. Magolan, Jakob, Cheryl A. Carson, y Michael A. Kerr. *Total Synthesis of (±)-Mersicarpine*. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1437-1440.
4. Liu, Y.; Wang, H. *Unified Enantioselective Total Syntheses of (–)-Scholarisine G, (+)-Melodinine E, (–)-Leuconoxine and (–)-Mersicarpine*. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3544-3547.

Estudio teórico de descriptores de reactividad química de puntos cuánticos de carbono

Jesús Alfredo Lara Cerón, Roberto Flores Moreno.

Departamento de Química, Universidad de Guadalajara, Blvd. Marcelino García Barragán 1421, C.P. 44430, Guadalajara, Jalisco, México.
Jesusalfredo.lara@academicos.udg.mx

Palabras clave: reactividad, puntos cuánticos de carbono, DFT, química teórica.

1. INTRODUCCIÓN

Los puntos de carbono (CDs) han surgido como una clase prometedora de nanomateriales basados en carbono, explorados exhaustivamente en la última década debido a sus propiedades únicas y su amplia gama de aplicaciones potenciales.¹ Los CDs presentan múltiples ventajas, incluyendo bajo costo, alta conductividad, estabilidad química, facilidad de modificación superficial, alta fotoluminiscencia, biocompatibilidad y baja toxicidad.² Estas propiedades han permitido que los CDs se utilicen en diversas áreas de investigación y aplicaciones tecnológicas, particularmente en la detección fluorescente de pequeñas moléculas y en sistemas biológicos.³ La estructura de los CDs generalmente comprende un núcleo de átomos de carbono con diversos grupos funcionales adheridos a su superficie. Estos grupos funcionales pueden incluir heteroátomos como el nitrógeno, que desempeñan un papel crucial en la funcionalidad de los CDs.⁴ La capacidad de modificar la superficie de los CDs para introducir diferentes grupos funcionales permite ajustar sus propiedades para aplicaciones específicas. Además, la incorporación de quiralidad en los CDs es un aspecto de creciente interés, ya que puede mejorar sus propiedades y expandir su utilidad en áreas como la actividad antimicrobiana, efectos promotores del crecimiento, bioimagen, inducción quiral, catálisis asimétrica y reconocimiento quiral.⁵ En este estudio, se exploraron las propiedades de una serie de puntos de carbono quirales basados en pireno (Figura 1), con el objetivo de entender cómo la presencia de grupos funcionales y la quiralidad afectan sus propiedades químicas y su reactividad. Se utilizaron métodos de teoría del funcional de la densidad (DFT) para optimizar las estructuras y analizar sus propiedades electrónicas y reactividad. Los resultados de este estudio proporcionan una comprensión más profunda del diseño estructural de los CDs y sus posibles aplicaciones tecnológicas.

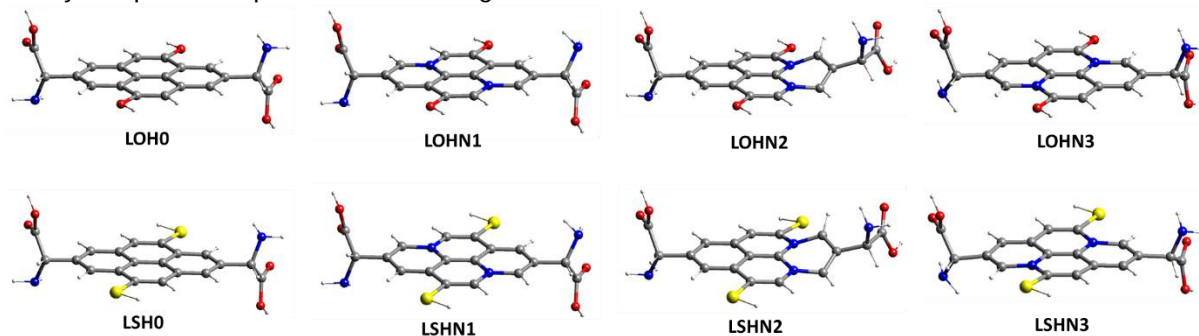


Figura 7. Modelos de puntos de carbono (CDs) basados en el pireno con aminoácidos.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El estudio llevó a cabo la optimización de las estructuras de una serie de puntos de carbono quirales basados en pireno. Se investigaron 16 estructuras de CDs con diferentes configuraciones de residuos de aminoácidos quirales (L y D), así como con diferentes grupos funcionales (alcohol y tiol) en la superficie, y la inclusión de dos nitrógenos gráficos en la estructura de pireno. Solo los resultados de los L-CDs son mostrados dado que sus enantiómeros mostraron los mismos resultados de energías.

Estas estructuras se analizaron para evaluar cómo los diferentes grupos funcionales y configuraciones quirales influyen en las propiedades electrónicas y la reactividad de los CDs. Los resultados indicaron que la presencia de heteroátomos de nitrógeno en los CDs aumenta significativamente su carácter nucleofílico y reduce la brecha de energía entre el nivel más alto ocupado molecular (HOMO) y el nivel más bajo desocupado molecular (LUMO). Esto sugiere que los CDs con heteroátomos de nitrógeno tienen una mayor reactividad química y pueden ser más efectivos en aplicaciones que requieren una alta reactividad. Además, se observó que la posición de los átomos de nitrógeno influye en la planaridad del sistema gráfico, lo que puede afectar las propiedades relacionadas con la transferencia de electrones intramolecular. La inclusión de grupos tiol en los bordes de los CDs también mostró un impacto notable en sus propiedades químicas. Los grupos tiol aumentan el carácter nucleofílico del fragmento de pireno, exhibiendo una carga más positiva en comparación con los grupos alcohol. Esto sugiere que los CDs con grupos tiol pueden tener una mayor reactividad en reacciones nucleofílicas. Aunque los fragmentos de aminoácidos quirales exhiben cierta reactividad estereoselectiva, los resultados mostraron que la reactividad del fragmento de pireno, debido a su sistema conjugado planar, supera la reactividad de los residuos de aminoácidos. Esto destaca la importancia del sistema aromático de pireno en la reactividad global de los CDs. Además, se observó que la modificación de la superficie de los CDs con diferentes grupos funcionales permite ajustar sus propiedades electrónicas y su reactividad de manera controlada. Estos hallazgos proporcionan una base sólida para el diseño racional de CDs con propiedades específicas para aplicaciones tecnológicas avanzadas.

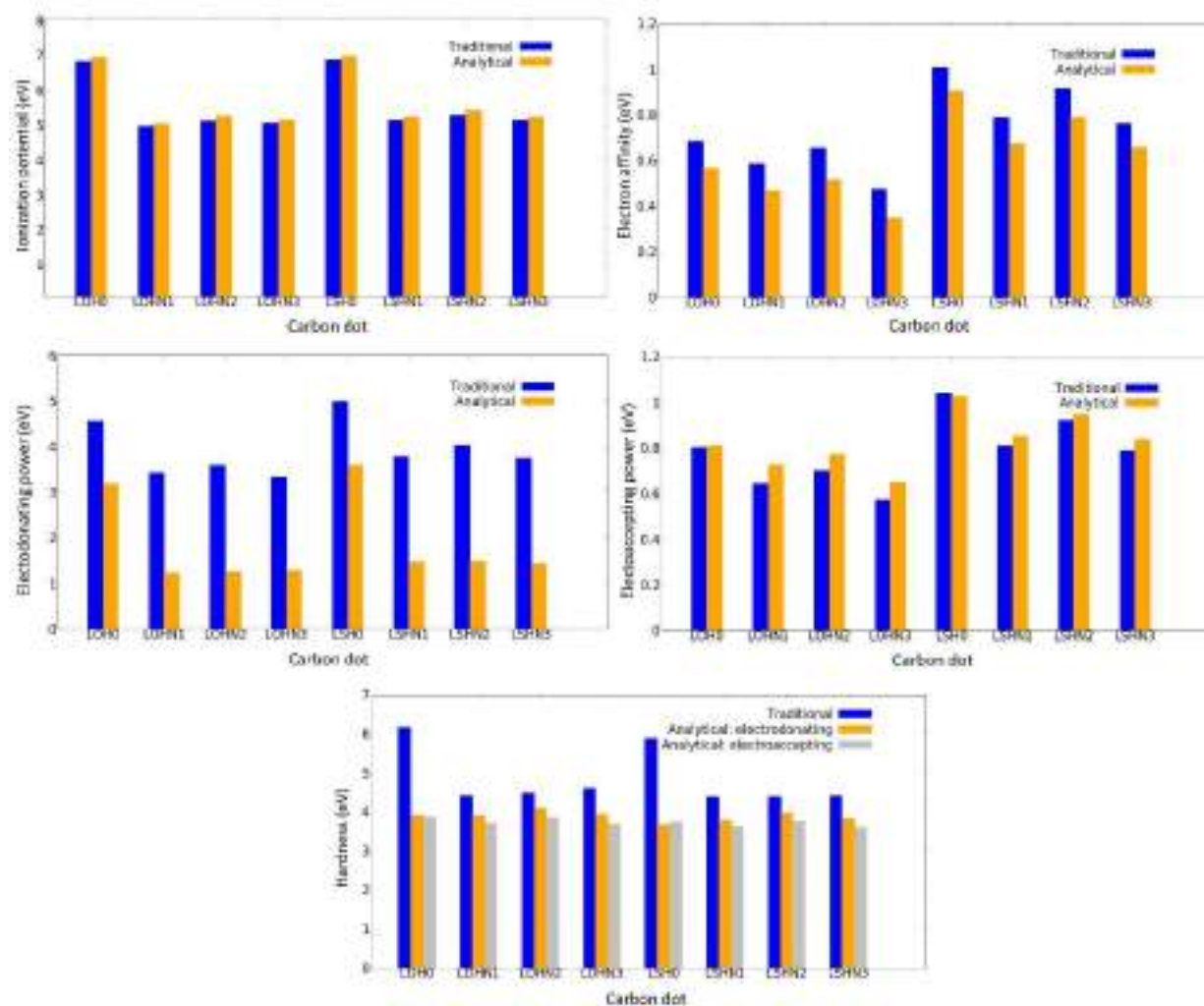


Figura 8. Comparación de descriptores de reactividad global obtenidos por el método tradicional y analítico de los L-CDs.

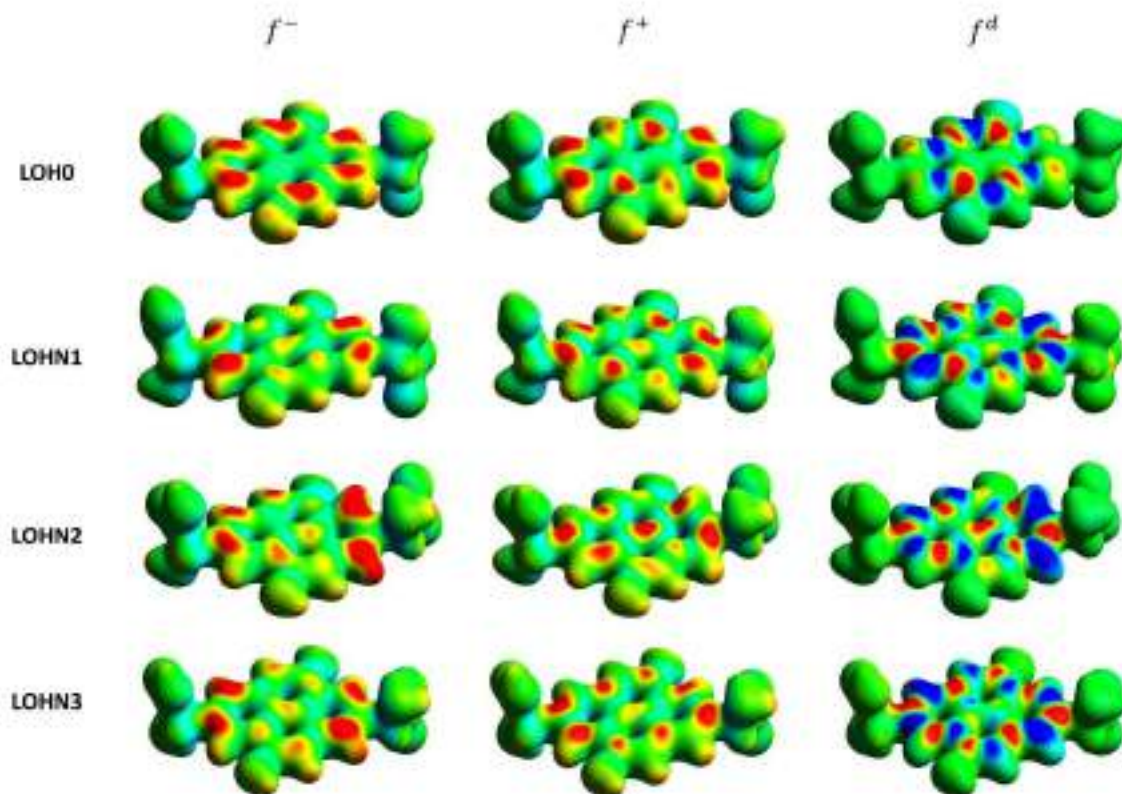


Figura 9. Mapas de funciones de Fukui $f^-(r)$, $f^+(r)$ y descriptor dual de los L-CDs y grupos alcohol.

3. CONCLUSIONES

Los hallazgos de este estudio proporcionan una comprensión más profunda de cómo la estructura y los grupos funcionales de los puntos de carbono quirales basados en pireno influyen en sus propiedades electrónicas y reactividad química. La presencia de heteroátomos de nitrógeno y grupos tiol en los CDs tiene un impacto significativo en su carácter nucleofílico, su brecha HOMO-LUMO y la reactividad general de los sistemas aromáticos. La capacidad de ajustar las propiedades de los CDs mediante la incorporación de diferentes grupos funcionales y configuraciones quirales ofrece perspectivas valiosas para el desarrollo de nanomateriales basados en carbono con funcionalidades específicas. Estos hallazgos son particularmente relevantes para aplicaciones en catálisis, detección, bioimagen y otras áreas tecnológicas que requieren materiales con alta reactividad y propiedades ajustables. En resumen, este estudio contribuye significativamente al campo del diseño estructural de puntos de carbono y sugiere nuevas direcciones para la investigación y el desarrollo de CDs con propiedades optimizadas para aplicaciones tecnológicas avanzadas. La comprensión detallada de las interacciones entre la estructura y las propiedades de los CDs quirales basados en pireno permitirá el desarrollo de nanomateriales más eficientes y versátiles en el futuro.

4. REFERENCIAS

1. Kumar, P.; Dua, S.; Kaur, R.; Kumar, M.; Bhatt, G. *RSC Adv.* **2022**, 12, 4714–4759.
2. Ru, Y.; Sui, L.; Song, H.; Liu, X.; Tang, Z.; Zang, S.; Yang, B.; Lu, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 14091–14099.
3. Sun, X.; Lei, Y. *TrAC, Trends Anal. Chem.* **2017**, 89, 163–180.
4. Abdelsalam, H.; Elhaes, H.; Ibrahim, M. A. *Chem. Phys. Lett.* **2018**, 695, 138–148.
5. Zhang, M.; Hu, L.; Wang, H.; Song, Y.; Liu, Y.; Li, H.; Shao, M.; Huang, H.; Kang, Z. *Nanoscale.* **2018**, 10, 12734–12742.

Un viaje por el tiempo: Avances en la síntesis y purificación del éster fenetílico del ácido caféico

Diego Beraca Martínez Guzmán, Dr. David Atahualpa Contreras Cruz y Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo.

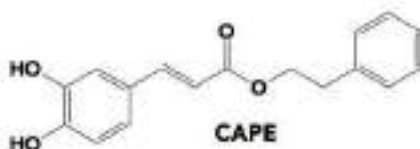
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México.
phacidoalcalino@gmail.com

Palabras clave: síntesis total, productos naturales, purificación, HPLC.

1. INTRODUCCIÓN

El Éster Fenetílico del Ácido Caféico / *Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE)*, es un compuesto presente en el propóleo, que ha llamado la atención recientemente por sus propiedades como antioxidante, antimicrobiano y antiinflamatorio.

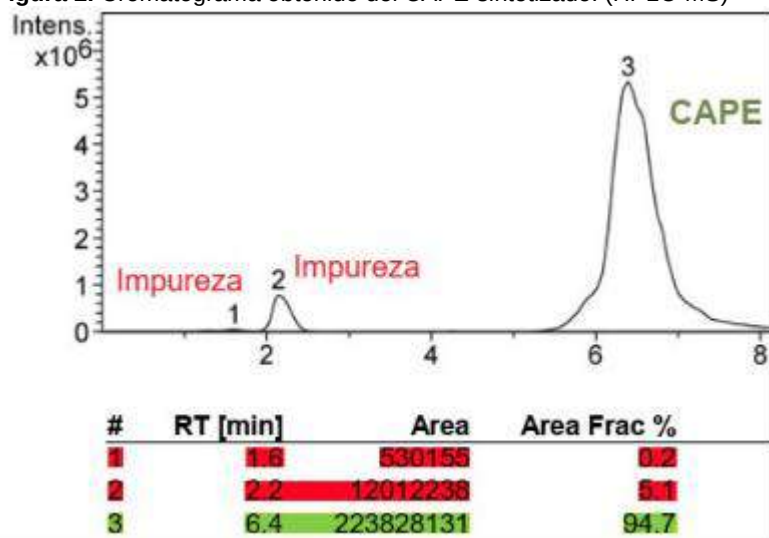
Figura 1. Estructura del CAPE.



Se ha intentado sintetizar mediante reacciones de Mitsunobu, sin embargo, el producto presentaba una impureza tóxica y difícil de eliminar; obligándonos a recurrir a una ruta sintética de tres pasos para asegurar un producto sin impurezas tóxicas.

Sin embargo, al analizar el producto mediante cromatografía de líquidos de alta eficiencia acoplada a espectroscopía de masas, se observaron dos impurezas desconocidas.

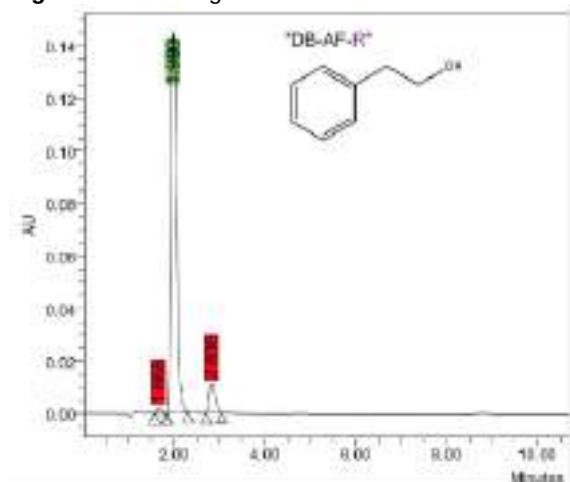
Figura 2. Cromatograma obtenido del CAPE sintetizado. (HPLC-MS)



Este trabajo es un proyecto en curso, donde se requiere identificar dichas impurezas, averiguar el origen de estas mismas, planificar un método de purificación del producto final, al igual que identificar si las impurezas provienen de las materias primas utilizadas en la ruta de síntesis; una materia prima a destacar: Alcohol fenetílico, pues se sospecha que esté contaminado con acetato de fenetilo.

Si se desea producir más CAPE, es necesario trabajar con materias primas puras.

Figura 3. Cromatograma obtenido del botellón de alcohol fenético contaminado.

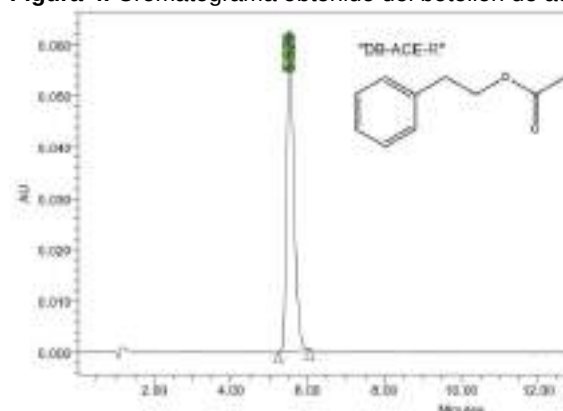


Dejamos de usar nuestro botellón de alcohol fenético, y nos propusimos sintetizarlo mediante una hidrólisis alcalina de acetato de fenetilo.

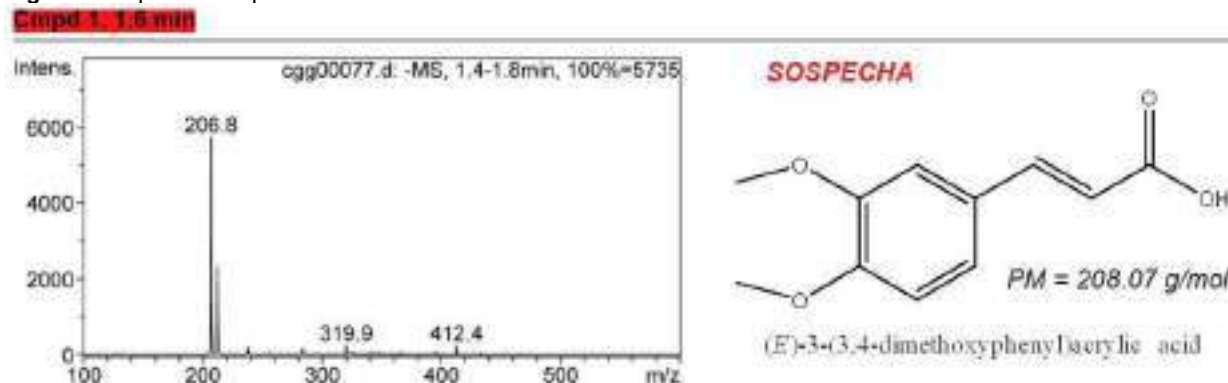
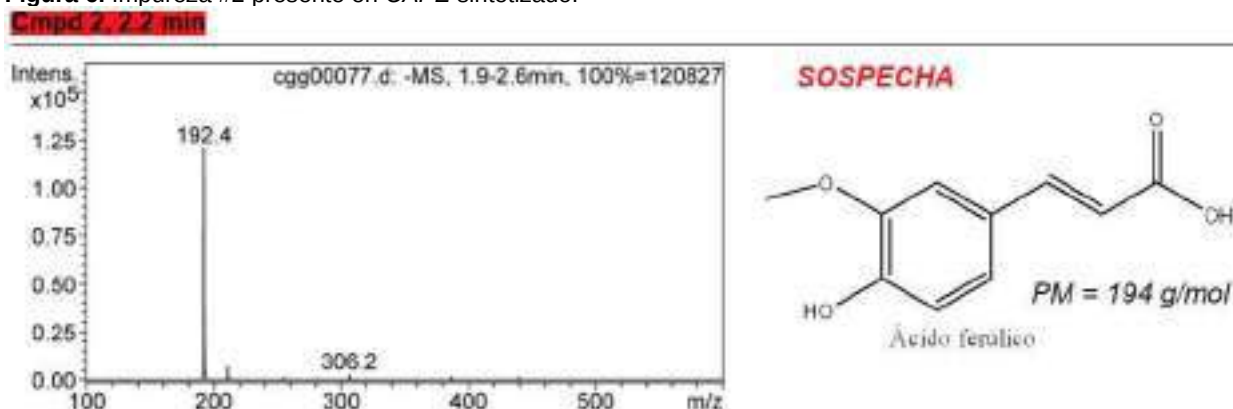
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El realizar la hidrólisis alcalina del acetato de fenetilo para obtener alcohol fenético puro, por un momento (y gracias a *TLC*) se llegó a “confirmar” que la impureza de nuestro recipiente de alcohol fenético, es el acetato; sin embargo, al corroborar los resultados mediante cromatografía de líquidos de alta eficiencia con detector ultravioleta, fuimos probados erróneamente, pues, ninguna de las dos impurezas del alcohol fenético es realmente acetato de fenetilo. Mismas condiciones cromatográficas, pero distintos tiempos de retención.

Figura 4. Cromatograma obtenido del botellón de acetato de fenetilo.



Hablando de las impurezas de nuestro CAPE, se tiene la hipótesis de que las impurezas son ácidos carboxílicos, y contamos con una hipótesis respecto a la identidad y origen de dichas impurezas.

Figura 5. Impureza #1 presente en CAPE sintetizado.**Figura 6.** Impureza #2 presente en CAPE sintetizado.

3. CONCLUSIONES

A pesar de que se tiene un procedimiento ya probado para sintetizar alcohol fenetílico, es necesario investigar un método de purificación para nuestro reactivo en recipiente; al igual que es imperativo el buscar un método de purificación del CAPE, después de corroborar que sus impurezas son las ya propuestas y marcadas como “sospechosas”.

4. REFERENCIAS

1. Mohamed Touaibia & Michel Guay. Journal of Chemical Education 2011 88 (4), 473-475. DOI: 10.1021/ed10005Oz
2. S. Fletcher. Org. Chem. Front. 2015, 2, 739-752. DOI: 10.1039/C5QO00016E
3. (2022) Sakai E. & Tsukuba T. Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE), is a compound isolated from propolis and has antioxidant and anti-inflammatory functions. <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/caffeic-acid>.

Contribuciones energéticas intra e interatómicas en la relajación fotofísica de moléculas aromáticas pequeñas

Jesús Jara-Cortés^a, Jesús Hernández-Trujillo^b

^a Unidad Académica de Ciencias Básicas e Ingenierías, Universidad Autónoma de Nayarit, Tepic, 63155, México E-mail: josejc@uan.edu.mx

^b Departamento de Física y Química Teórica, Facultad de Química, UNAM, México City, 04510, México.

Palabras clave: QTAIM, Mecanismos fotofísicos, Aromaticidad

1. INTRODUCCIÓN

Los modelos orbitales han dominado como marco conceptual en el estudio de moléculas en estados excitados; sin embargo, en los últimos años se ha producido un incremento en el uso de campos escalares y vectoriales basados en las densidades de uno $\rho(r)$ y dos $\rho_2(r_1, r_2)$ electrones, así como de diversos descriptores electrónicos y magnéticos. Estos métodos complementan los análisis basados en orbitales proporcionando información cuantitativa que permite rastrear los cambios en la estructura electrónica que siguen a las transiciones verticales y a los subsecuentes procesos fotofísicos. Los Esquemas de Descomposición Energética (EDS)[1] son particularmente importantes, ya que con ellos es posible explicar los cambios energéticos experimentados a lo largo de una Trayectoria de Mínima Energía (MEP) en la Superficie de Energía Potencial (SEP) en términos de contribuciones atómicas/pares según la naturaleza de las interacciones (por ejemplo, electrostáticas o covalentes), información que resulta muy útil para racionalizar y explicar las tendencias en los mecanismos de reacción.

De los EDS que pueden utilizarse en estados excitados, el método de átomos cuánticos interactuantes (IQA) presenta una serie de ventajas significativas [2]. Principalmente, puede ser utilizado para analizar situaciones intra e intermoleculares en cualquier punto de la SEP. Sin embargo, la disponibilidad limitada de $\rho_2(r_1, r_2)$ en la mayoría de los programas de estructura electrónica, ha limitado su aplicación en el estudio de sistemas en estados excitados. No obstante, recientemente se propuso un enfoque alternativo para realizar la descomposición IQA, a partir de la información contenida en $\rho(r)$ utilizando un procedimiento de escalamiento [3]. Dicho enfoque mostró resultados prometedores con respecto al uso de la $\rho_2(r_1, r_2)$ exacta, abriendo la posibilidad de realizar la partición IQA utilizando orbitales naturales a partir de cualquier método de estructura electrónica.

En la presente trabajo, utilizamos este esquema de escalamiento de IQA para analizar un aspecto importante que no se ha abordado hasta ahora en la literatura para la comprensión de la fotoestabilidad de una molécula en términos mecanísticos: ¿Cuáles son las contribuciones energéticas atómicas y de pares que favorecen el cruce entre PES? Para responder a esta pregunta, se seleccionaron como casos de prueba el benceno, el ciclobutadieno y el fulveno. El benceno y el ciclobutadieno se eligieron como prototipos de sistemas aromáticos y antiaromáticos en estado fundamental, cuyo comportamiento se invierte tras una excitación electrónica. Además, el benceno presenta estructuras de intersección cónica prefulvénicas (PCI), cuya accesibilidad a lo largo del MEP determina una importante vía de relajación no radiativa desde el estado $\pi\pi^*$, característica presente en muchos sistemas aromáticos y heteroaromáticos.

Para llevar a cabo lo anterior, se realizaron cálculos multiconfiguracionales al nivel de teoría XMS-CASPT2 para cada uno de los sistemas. En particular, se obtuvieron las geometrías de equilibrio del estado basal, así como la MEP de un estado excitado singlete relevante de cada molécula que conduce al cruce de la superficie S_1/S_0 . Para la cuantificación de la aromaticidad de los sistemas en los diferentes estados electrónicos, se utilizaron los descriptores NICS, FLU, MCI y EDDB [4]. La información obtenida por los descriptores de densidad de carga, apoyada por los datos de IQA, permite medir hasta qué punto la formación de estructuras birradicaloides afecta al cruce de la PES.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Figura 1a muestra el MEP del estado S_1 de la molécula de benceno, misma que conecta la región de Franck-Condon con el mínimo superficial y la intersección cónica de más fácil acceso (estructura PCI). De acuerdo con los valores NICS en el centro del anillo, la molécula cambia de aromática (NICS=-9.06) a antiaromática (NICS=39.92) en la transición $S_0 \rightarrow S_1$ (Figura 1b) y evoluciona de nuevo a aromática a medida que avanza a lo largo del MEP hacia el cruce S_1/S_0 . Esta tendencia de los valores NICS ha sido utilizada previamente por Slanina et al. para atribuir la liberación de antiaromaticidad como la fuerza impulsora en el reordenamiento del benceno a benzvaleno a través de un estado excitado de transición prefulvénico [5]. Sin embargo, varios autores han advertido contra el uso del índice NICS de punto único para varios sistemas, incluyendo el benceno distorsionado. En particular, se ha observado que puede haber situaciones en las que la presencia de valores NICS negativos no es criterio suficiente para identificar un sistema como aromático, y también casos en los que puede haber estabilización con respecto a un sistema acíclico de referencia a pesar de que un sistema mantenga una corriente paratrópica [6]. En el caso en cuestión, los valores NICS negativos al final del MEP, que en principio serían característicos de un sistema aromático, no son congruentes con las grandes deformaciones estructurales y el fruncido del marco de carbono. Por otro lado, tanto EDDB, como FLU sugieren que el sistema se vuelve no aromático en la parte final de la MEP.

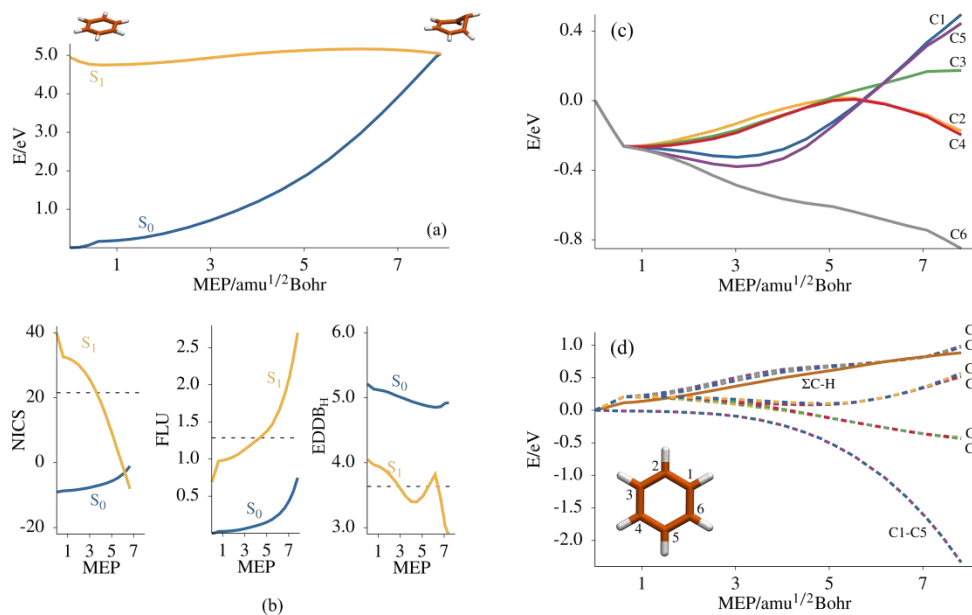
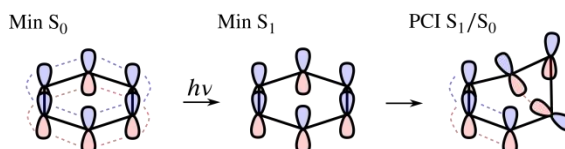


Figura 1. a) Energías de los estados basal y primer excitado del C_6H_6 a lo largo de la MEP del estado $1\pi\pi^*$ (S_1) que conduce al cruce de superficies S_1/S_0 . b) Descriptores de aromaticidad a lo largo de la MEP; los valores de las líneas de puntos corresponden a los descriptores evaluados para la geometría de equilibrio del estado T_1 , que, según la regla de Baird, sirve de referencia para el sistema antiaromático. Cambios en las contribuciones energéticas c) atómica y d) de interacción del estado $1\pi\pi^*$ a lo largo del MEP. Las energías IQA toman como referencia el valor en el punto de partida. La estructura prefulvénica se adopta en el carbono C6.

En lo que respecta al análisis de IQA, desde el mínimo de S_1 hasta el estado de transición prefulvénico (donde C6 está fuera del plano con respecto al resto de átomos del anillo), se produce un aumento de la energía de los átomos C1 a C5 y un debilitamiento de las interacciones C1-C6, C5-C6 y C-H, cuyos cambios explican la aparición de la barrera energética (Figuras 1c y 1d). También se observa una notable disminución de la autoenergía del C6, así como de la interacción C1-C5, cuyas tendencias explican la forma de la parte final del MEP. La disminución de la deslocalización electrónica y las tendencias en las energías del IQA sugieren que en el PCI no actúa ningún tipo de carácter aromático o antiaromático. Los cambios energéticos y la recuperación de la conjugación electrónica en el fragmento C2-C3-C4, son consistentes con la simple noción intuitiva de cambio de orientación y solapamiento de los orbitales 2pz mostrados en el siguiente Esquema:



Esquema 1. Cambios en el patrón de conjugación a lo largo de la trayectoria fotoquímica del benceno.

3. CONCLUSIONES

En este trabajo se estudiaron los mecanismos de relajación no radiativa de estados excitados singlete relevantes de las moléculas de benceno, ciclobutadieno y fulveno. Se calcularon las trayectorias de energía mínima que conectan las estructuras estables en el estado S_1 con la intersección de superficies S_1/S_0 al nivel XMS-CASPT2. La descomposición de la energía en contribuciones atómicas y de pares mediante el método IQA, combinada con el uso de otros descriptores de densidad de carga como la función de localización electrónica, proporcionó información detallada sobre cada proceso. Por ejemplo, en el caso del benceno, el debilitamiento de las interacciones C-C que implican directamente al átomo de carbono prefulvenizado es uno de los principales factores responsables de la aparición de la barrera energética para acceder a la costura S_1/S_0 . Respecto al análisis de los índices NICS, MCI, FLU y EDDb, estos sugieren que los cambios en aromaticidad no juegan un papel relevante en el proceso de relajación fotoquímica. En general este trabajo muestra que, el método IQA combinado con otros descriptores electrónicos o magnéticos, es una herramienta útil para obtener una descripción general y detallada de los procesos fotoquímicos desde el punto de vista de la topología química cuántica.

4. REFERENCIAS

1. Guevara-Vela, J. M.; Francisco, E.; Rocha-Rinza, T.; Martín Pendás, A. *Molecules*. **2020**, 25, 4028.
2. Blanco, M. A.; Martín Pendás, A.; Francisco, E. *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, 1, 1096.
3. Jara-Cortés, J.; Matta, C. F.; Hernández-Trujillo, J. *J. Comput. Chem.* **2022**, 43, 1068.
4. Fernández, I. *Aromaticity: Modern Computational Methods and Applications*; Elsevier, Amsterdam, **2021**.
5. Slanina, T.; Ayub, R.; Toldo, J.; Sundell, J.; Rabten, W.; Nicaso, M.; Alabugin, I.; Fdez, G.I.; Gupta, A. K.; Lindh R.; Orthaber, A.; Lewis, R. J.; Grönberg, G.; Bergman, J.; Ottosson, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 10942.
6. Zhao, L.; Grande-Aztatzi, R.; Foroutan-Nejad, C.; Ugalde, J. M.; Frenking, G. *Chemistry Select.* **2017**, 2, 863.

Desarrollo de un método de CL-MS para la cuantificación de ocratoxina alfa (OT α) en orina humana

Jorge Luis Figueroa-Cordova^a, Gabriela María Ávila-Villarreal^{bc}, Aurora Elizabeth Rojas-García^a, Yael Yvette Bernal-Hernández^a, Briscia Socorro Barrón-Vivanco^a, Irma Marta Medina-Díaz^a, Carlos Alberto Romero-Bañuelos^a, María Bernarda Coronel^d, Cyndia Azucena González-Arias^{a*}

^aLaboratorio de Contaminación y Toxicología Ambiental. Secretaria de Investigación y Posgrado, Universidad Autónoma de Nayarit. Ciudad de la Cultura s/n. Col. Los Fresnos, Centro. C.P. 63000 Tepic, Nayarit, México.

^bCentro Nayarita de Innovación y Transferencia de Tecnología “Unidad especializada en I+D+i en Calidad de Alimentos y Productos Naturales”, C.P. 63173Tepic, Nayarit, México.

^cUnidad Académica de Ciencias Químico Biológicas y Farmacéuticas, Universidad Autónoma de Nayarit. C.P. 63000, Tepic, Nayarit, México.

^dDepartamento de Industrias, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. C1428EGA, Buenos Aires, Argentina.

Correo: jorge.cordova@uan.edu.mx

Palabras clave: Cromatografía líquida, micotoxinas, ocratoxina A, ocratoxina alfa, biomarcador

1. INTRODUCCIÓN

Las micotoxinas son metabolitos secundarios tóxicos de bajo peso molecular, producidos por cepas micotoxigénicas de algunas especies de hongos que contaminan cereales y causan pérdidas económicas (1). La OTA es una micotoxina producida por especies del género *Penicillium* spp. y *Aspergillus* spp., se ha descrito que causa efectos adversos en salud, actuando como cancerígena, nefrotóxica, neurotóxica, tereatogénica e inmunosupresora (2). La OT α en orina ha sido el biomarcador más utilizado para evaluar la exposición a OTA a través del consumo de alimentos en diversas poblaciones (3). El objetivo del presente trabajo fue el desarrollo de un método por CL-MS para evaluar la exposición alimentaria a OTA a través de la cuantificación de su biomarcador OT α en muestras de orina humana de una población del estado de Nayarit.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La determinación de la OT α en orina se realizó por cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas, el ion precursor fue 257.29 m/z y el ion de identificación fue 256.40 m/z. Los límites de detección (LD) y de cuantificación (LC) para el método fueron establecidos mediante la curva de calibración en un rango de trabajo de 0.00125 μ g/mL a 0.1 μ g/mL con una R² 0.998. El promedio de recuperación para todas las muestras fue de 97.67%. Los análisis mostraron que OT α estuvo presente en más del 50% de las muestras. Resultados similares han sido reportados en la literatura, sin embargo, algunos estudios reportan hasta 100% de muestras positivas (3,4,5,6) y asiáticas (7,8), en los cuales los rangos no sobrepasan los 7.5 ng/mL.

La evaluación de la ingesta diaria probable (IDP) de OTA se realizó utilizando los valores de OT α en las muestras de orina. En nivel de exposición en la población de estudio superó a otras poblaciones y está por encima de valor de 14 ng/kg pc/día establecido en las normativas europeas. Solfrizzo et al.

(2014) reportaron un valor promedio de IDP de 139 ng/kg pc/día, además en el mismo estudio 94% de las muestras analizadas superaron el límite establecido. En un estudio realizado en Pakistán los valores obtenidos de IDP fueron muy superiores al límite establecido, el promedio reportado fue de 145 ng/kg pc/día y 513.7 ng/kg pc/día como valor máximo (10).

3. CONCLUSIONES

- I. El método CL-MS estandarizado fue sensible y repetible para realizar la cuantificación de la OT α en orina humana y pone en evidencia la exposición en un grupo de la población nayarita.
- II. De acuerdo con la EFSA, la población evaluada presenta una condición de riesgo por tener valores de ingesta diaria probable de OTA por arriba del valor recomendado como límite a través de la ingesta.

4. REFERENCIAS

1. Pitt, J. I. Mycotoxins. *Foodb. Infect Intoxi.* 2013, 409–418.
2. IARC (International Agency for Research on Cancer). Mycotoxins and human health, 2003. Chapter 6. P18.
3. Muñoz, K.; Blaszkewicz, M. & Degen, G. H. Simultaneous analysis of ochratoxin A and its major metabolite ochratoxin alpha in plasma and urine for an advanced biomonitoring of the mycotoxin. *J. Chromatogr. B. Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2010, 878, 2623–2629.
4. Coronel, M. B; Marin, S; Tarragó, M; Cano-Sancho, G.; Ramos, A. J. & Sanchis, V. Ochratoxin A and its metabolite ochratoxin alpha in urine and assessment of the exposure of inhabitants of Lleida, Spain. *Food. Chem. Toxicol*, 2011, 49(6), 1436–1442.
5. Klapac, T., Šarkanj, B., Banjari, I. & Strelec, I. Urinary ochratoxin A and ochratoxin alpha in pregnant women. *Food. Chem. Toxicol*, 2012, 50, 12.
6. Ali, N.; Muñoz, K. & Degen, G. H. Ochratoxin A and its metabolites in urines of German adults—An assessment of variables in biomarker analysis. *Toxicol. Lett.* 2017, 275, 19–26.
7. Ali, N.; Blaszkewicz, M.; Manirujjaman, M.; Perveen, R.; Nahid, A. Al, Mahmood, S.; Rahman, M.; Hossain, K. & Degen, G. H. Biomonitoring of ochratoxin A in blood plasma and exposure assessment of adult students in Bangladesh. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2014, 58, 11–12.
8. Liu, Z.; Zhao, X.; Wu, L.; Zhou, S.; Gong, Z.; Zhao, Y. & Wu, Y. Development of a sensitive and reliable UHPLC-MS/MS method for the determination of multiple urinary biomarkers of mycotoxin exposure. *Toxins*. 2020, 12, 20–25.
9. Solfrizzo, M.; Gambacorta, L. & Visconti, A. Assessment of multi-mycotoxin exposure in southern Italy by urinary multi-biomarker determination. *Toxins*. 2014, 6, 523–538.
10. Xia, L.; Rasheed, H.; Routledge, M. N.; Wu, H., & Gong, Y. Y. Super sensitive LC-MS analyses of exposure biomarkers for multiple mycotoxins in a rural pakistan population. *Toxins*. 2022, 14, 3–10.

Cribado virtual, síntesis y evaluación biológica de una quimioteca de chalconas y derivados como potenciales agentes anticancerosos

Yeshenia Figueroa-DePaz,^a Karen Rodríguez Villar,^a Francisco Cortes Benítez,^a
Jaime Pérez Villanueva,^a Juan Francisco Palacios Espinosa.^a

^aDepartamento de Sistemas Biológicos. División de Ciencias Biológicas y de la Salud.
Universidad Autónoma Metropolitana- Unidad Xochimilco.

Palabras clave: quimioteca, chalconas, cribado virtual

7. INTRODUCCIÓN

Actualmente, se conoce que la selectividad que un fármaco presenta sobre una única diana biológica no es suficiente cuando se trata de enfermedades complejas como cáncer o enfermedades neurodegenerativas, donde más de un componente se encuentran afectados.¹ Diversas publicaciones dejan en evidencia a la polifarmacología, es decir que los efectos clínicos están relacionados o se deben a su interacción de uno o varios fármacos con múltiples dianas.² Bajo esta hipótesis, diferentes grupos de investigación están interesados en el desarrollo de nuevas moléculas o en el reposicionamiento de las mismas, con el objetivo principal de encontrar moléculas que puedan presentar interacción con más de una diana biológica para el tratamiento de una enfermedad. El cáncer, es la segunda causa de muerte tanto en hombres como en mujeres a nivel mundial.³ La quimioterapia es uno de los tratamientos más empleados y se caracteriza por la administración de una mezcla de fármacos citotóxicos, citostáticos o antineoplásicos, sin embargo, implica varios efectos adversos en el paciente.⁴ Dado este panorama, en el presente proyecto surge el interés de buscar moléculas con actividad anticancerosa que ejerzan un efecto citotóxico a través de interacciones *multitarget* con la proteína β -tubulina, y las enzimas PTP1B y COX-2.

Las chalconas (Figura 1) son ampliamente encontradas en compuestos de origen natural como la isoliquiritigenina, buteína e isobavachalcona, que a su vez cuentan con actividad citotóxica.⁵⁻⁶ Aunque el mecanismo de acción de las chalconas puede ser diverso, se han reportado derivados con un efecto inhibitor sobre la polimerización de la β -tubulina (importante en la proliferación celular), particularmente con afinidad al sitio de colchicina.⁷ Así mismo, se conoce que las enzimas COX-2 y PTP1B se sobreexpresan en algunas líneas celulares cancerosas, por lo que representan ser potenciales blancos de estudio para dirigir fármacos con actividad *multitarget* frente a las proteínas antes mencionadas, para el tratamiento del cáncer.⁸ Por otro lado, la síntesis de chalconas y algunos derivados heterocíclicos, por ejemplo, aquellos que incluyen pirazoles resaltan por la facilidad para obtenerlos, además, han demostrado tener un efecto anticancerígeno contra varios tipos de cánceres.⁹

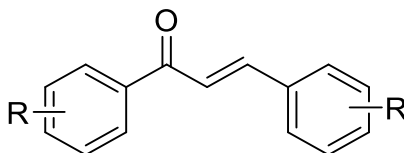


Figura 1. Estructura química del núcleo de chalcona.

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Dada la facilidad en la preparación de chalconas y la disponibilidad de materias primas comerciales, se abordó el diseño de chalconas y sus derivados heterocíclicos empleando una estrategia de química combinatoria. Hasta el momento se han generado 216 moléculas resultado de la combinación de 18 aldehídos y 12 cetonas, de acuerdo con la condensación de Claisen-Schmidt. Por su parte los derivados de pirazol se construyeron por la combinación de las chalconas previamente generadas con hidracina para obtener un número igual de derivados pirazolicos, obteniendo finalmente una quimioteca virtual con 432 moléculas.

Las moléculas construidas fueron sometidas a acoplamiento molecular (*docking*) sobre el sitio de la combrestastatina A4 de la β -tubulina y sobre la enzima COX-2 en el sitio de unión del refecoxib. El estudio de *docking* se realizó empleando tres softwares: autodock 4.2 (AD4), Vina y GOLD, con distintas funciones de puntuación con la finalidad de mejorar el proceso de cribado.

De manera general, los resultados de acoplamiento molecular de la quimioteca virtual generada permitieron identificar un importante número de moléculas con mejores energías de unión que la Combretastatina A4 (CA4, inhibidor de β -tubulina) y que el refecoxib (inhibidor de COX-2), ambos compuestos de referencia. Lo anterior sugiere que estos derivados tienen potencial para presentar actividad sobre los blancos de interés. No obstante, con el propósito de identificar moléculas con potencial actividad *multitarget*, se realizó un consenso de los valores de afinidad obtenidos, con lo cual se identificaron 25 moléculas con los mejores valores de afinidad sobre ambos blancos analizados.

Las moléculas seleccionadas se agruparon por quimiotipos observando que estas se agruparon en tres grupos (Figura 2). Destacando que todas estas moléculas contienen un anillo de naftaleno, lo cual sugiere que este grupo incrementa la afinidad de las chalconas y derivados pirazolicos sobre los blancos de interés, muy por encima de los derivados con un anillo fenilo.

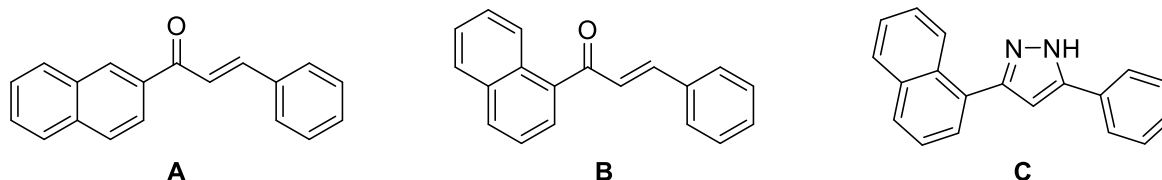
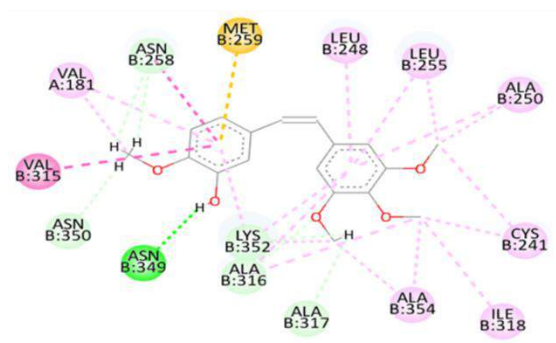
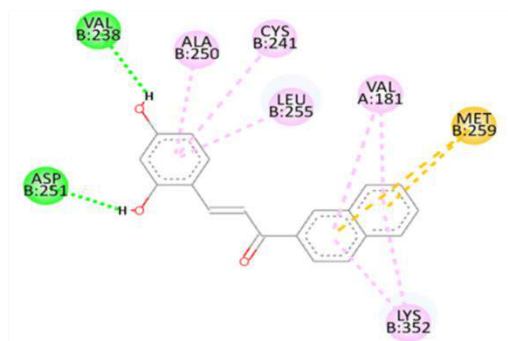


Figura 2. Quimiotipos de chalconas (A y B) y derivados pirazolicos (C) con mejores energías de unión sobre β -tubulina y COX-2.

Por otro lado, en la Figura 3, se muestran los diagramas de interacciones ligando-receptor para CA4 y **YGM097** sobre β -tubulina. De manera general, se observa que la chalcona (**YGM097**) presenta un menor número de interacciones en el sitio de unión, respecto a CA4. Sin embargo, es importante destacar que las interacciones observadas son necesarias para obtener el efecto inhibidor, algunas de las interacciones clave se dan con los aminoácidos MET259 (pi-azufre), ALA250, CYS241 (pi-alquilo), VAL238 y ASP251 (puente de Hidrógeno). Además, los valores de afinidad, en todos los casos son mejores que la referencia.

Combretastatina A4

$\Delta G_{vina} = -8.04$ kcal/mol
 $\Delta G_{autodock} = -8.73$ kcal/mol
 Gold_{score} = 22.66
 PLP = 74.47

YGM097

$\Delta G_{vina} = -10.74$ kcal/mol
 $\Delta G_{autodock} = -10.96$ kcal/mol
 Gold_{score} = 57.63
 PLP = 80.56

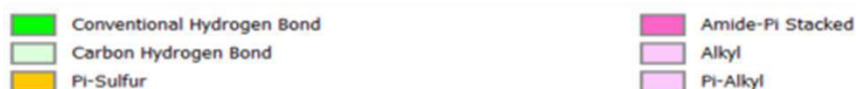


Figura 3. Diagrama de interacciones en 2D de CA4 y el compuesto YGM097 con β -tubulina.

9. CONCLUSIONES

Hasta este momento, el análisis *in silico* permitió identificar por consenso a 25 moléculas de 432 con potencial actividad *multitarget* al unirse al sitio de acción de la β -tubulina y COX-2 con mayor afinidad que los compuestos de referencia CA4 y refecoxib, respectivamente. A manera de perspectiva, estas moléculas esperan ser cribadas una vez más sobre el sitio alostérico de la proteína PTP1B, y aquellas que tengan buena energía de unión serán sintetizadas y caracterizadas para su posterior análisis *in vitro* sobre líneas celulares cancerígenas y ensayos enzimáticos.

10. REFERENCIAS

- Houghten, A. R.; Welmaker, S. G.; Giulianotti, M. A.; Medina-Franco J. L. *Drug Discovery Today*. **2013**, 1-7.
- Hopkins, A.L. *Nat. Chem. Biol.* **2008**, 4, 682–690.
- OMS, Cáncer, (2022). <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Gonzalez, C.; *Enferm. Oncol.* **2004**, 23–9.
- Nayak, Y. N.; *J. Het. Chem.* **2023**, 60(8), 1301-1325.
- Ouyang, Y.; *Biomolecules.* **2021**, 11(6), 894.
- Q, Wu.; Sun, Si.; Fu, X. *Biomolecules.* **2021**, 11(6), 894.
- Ibarra-Sánchez, M. J.; Hernández-Flores, O. *Gaceta mexicana de Oncología.* **2013**, 12, 4-9.
- Hawash, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 129, 12-26.

Adiciones de Michael por organocatálisis bifuncional

Karla Denisse 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: organocatálisis bifuncional, adición de Michael, estereoselectividad.

1. INTRODUCCIÓN

La organocatálisis es el uso de moléculas orgánicas pequeñas para catalizar transformaciones orgánicas. Esta área es relativamente nueva y popular dentro de la síntesis de moléculas quirales.¹ Existen diferentes modos de activación para promover las transformaciones y una de las que más destaca es el enlace de hidrógeno. El enlace de hidrógeno es una interacción entre un átomo de hidrógeno de una molécula o fragmento molecular X-H en el que X es más electronegativo que H, y un átomo Y o un grupo de átomos en la misma molécula o una diferente, en el que hay evidencia de formación de enlace.² Cuando un electrófilo es activado por enlace de hidrógeno, se presenta una disminución energética del orbital LUMO, lo cual facilita la adición nucleofílica.³ Los organocatalizadores bifuncionales activan simultáneamente al nucleófilo y al electrófilo, lo cual tiene como consecuencia una mayor reactividad y selectividad a la reacción promovida (Figura 1).⁴

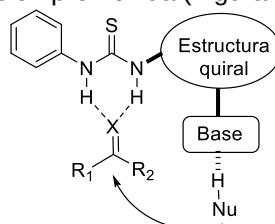


Figura 1. Activación dual del electrófilo y del nucleófilo.

La reacción de adición de Michael representa uno de los métodos más importantes para la formación de enlaces carbono-carbono en la síntesis orgánica. Gracias al rápido desarrollo de la organocatálisis asimétrica, se han logrado avances significativos durante los últimos años en la aplicación de estos catalizadores en las adiciones de Michael asimétricas organocatalíticas con una combinación diversa de donantes y aceptores de Michael.⁵ En nuestro grupo de investigación se han hecho adiciones de Michael promovidas por organocatalizadores, como en la figura X se muestra que mediante catálisis enamina-enlace de hidrógeno la adición de isobutiraldehído **1** a la maleimida **2** para obtener el compuesto **3**, la cual ocurre con alto rendimiento y enantioselectividad.⁶

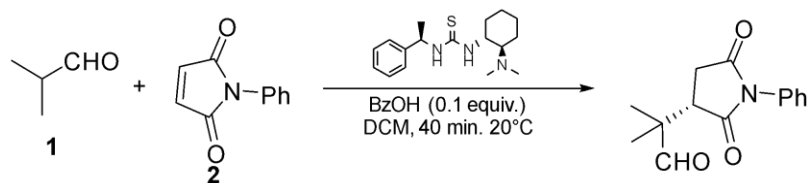


Figura 2. Adición de Michael por organocatálisis bifuncional.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se llevó a cabo la síntesis de los organocatalizadores a utilizar en las adiciones de Michael, las cuales se muestran en la figura 3, donde se observa la tiourea **Cat. rac**, la cual es utilizada para los controles racémicos y **Cat. A**, que es usado para las adiciones estereoselectivas.

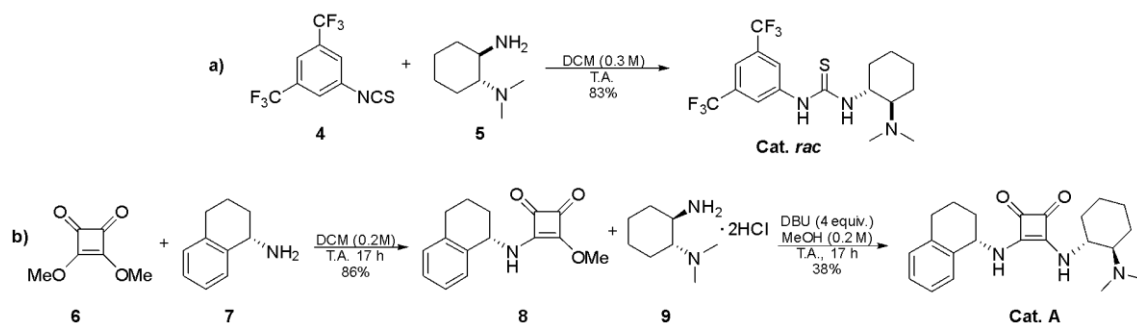


Figura 3. Síntesis de organocatalizadores bifuncionales. **a)** Tiourea racémica. **b)** Escuaramida quiral.

En la figura 4 se observan las diversas adiciones de Michael que se realizaron y se observa que se obtuvieron estos aductos con rendimientos de moderados a buenos, además de muy buenas relaciones enantioméricas utilizando la escuaramida Cat. A como catalizador bifuncional.

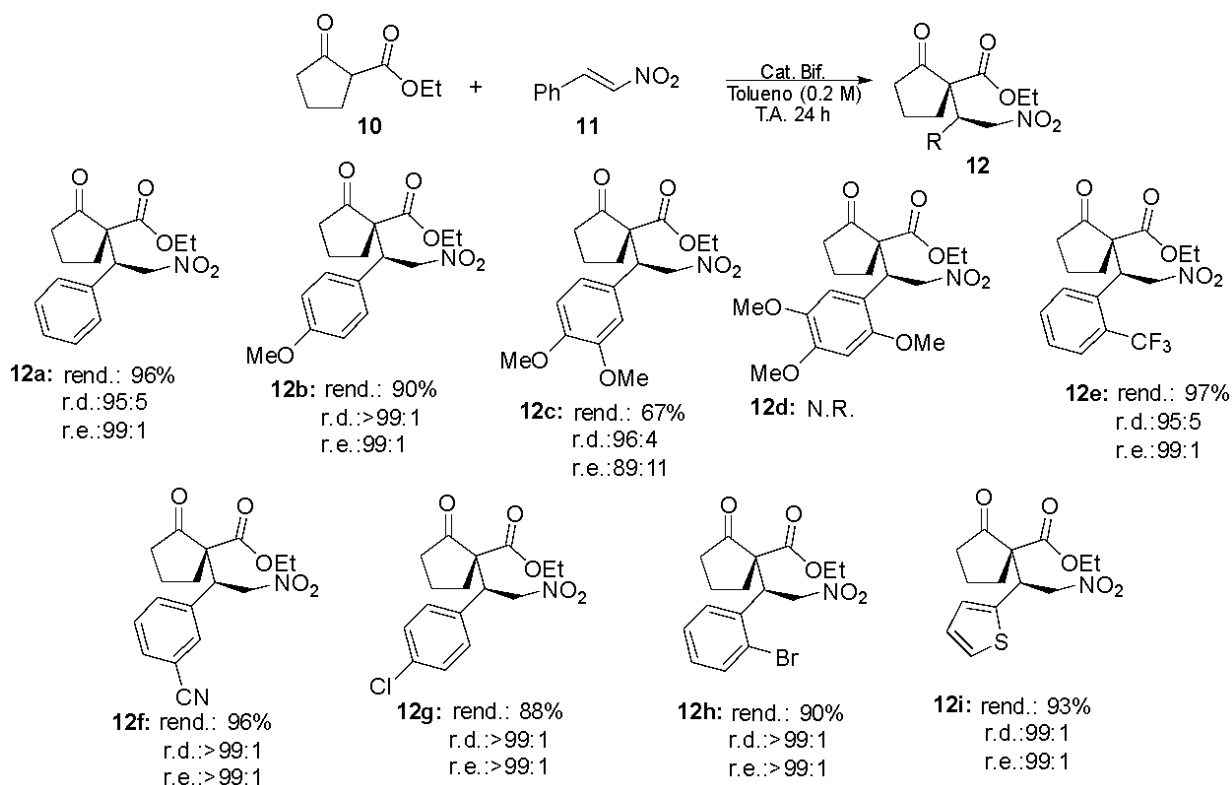
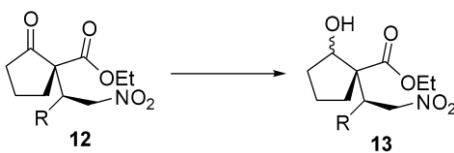


Figura 4. Adiciones de Michael estereoselectivas.

*Las relaciones diastereoméricas (r.d) fueron determinadas por ^1H RMN.

**Las relaciones de enantiómeros fueron determinadas por HPLC.

En el grupo de investigación se utilizan estos aductos de Michael con la finalidad de realizar reacciones subsiguientes con ellos, es por eso que se buscó una manera estereoselectiva de realizar una reducción en dichos compuestos, utilizando como base la molécula **12a**. La tabla 1 muestra los experimentos realizados, en donde se observa que la mejor reducción fue el experimento 8, con una relación diastereomérica de 14:86.

Tabla 1. Reducciones del aducto de Michael 12a.

Exp.	Reductor	Disolvente	Temperatura	Tiempo	r.d.*
1	NaBH ₄	EtOH/CH ₂ Cl ₂ (0.156 M)	-78°C a t.a.	10 min.	25:75
2	NaBH ₄	EtOH/CH ₂ Cl ₂ (0.156 M)	0°C a t.a.	10 min.	41:59
3	NaBH ₄	EtOH/CH ₂ Cl ₂ (0.156 M)	0°C	15 min.	42:58
4	NaBH ₄	EtOH/CH ₂ Cl ₂ (0.156 M)	-78°C a 20°C	4 h.	37:63
5	NaBH ₄	<i>t</i> -BuOH/CH ₂ Cl ₂ (0.156 M)	0°C a t.a.	15 min.	32:68
6	NaBH ₄ , CeCl ₃ •7H ₂ O	EtOH/CH ₂ Cl ₂ (0.156 M)	-78°C	4 h.	39:61
7	LiBH ₄	EtOH/CH ₂ Cl ₂ (0.156 M)	0°C a t.a.	10 min.	43:57
8	LiBH₄, CeCl₃•7H₂O	EtOH/CH₂Cl₂ (0.156 M)	-78°C	10 min.	14:86
9	NMe ₄ BH ₄	EtOH/CH ₂ Cl ₂ (0.156 M)	-78°C a t.a.	2 h.	66:34
10	NMe ₄ BH ₄	EtOH/CH ₂ Cl ₂ (0.156 M)	0°C a t.a.	10 min.	52:41
11	LiBH ₄ , CeCl ₃ •7H ₂ O	<i>t</i> -BuOH/CH ₂ Cl ₂ (0.156 M)	-78°C	1h	70:30
12	LiBH ₄ , CeCl ₃ •7H ₂ O	Isopropanol/CH ₂ Cl ₂ (0.156 M)	-78°C	4h	59:41
14	NMe ₄ BH ₄	CH ₂ Cl ₂ (0.156 M)	-78°C	1 h	62:38
15	LiBHEt ₃	THF (0.2 M)	-78°C	4h	29:71
16	L-Selectride	THF (0.2 M)	-78°C	3h	35:65
17	LS-Selectride	Tolueno (0.072 M)	-78°C	4 h	N.R.

3. CONCLUSIONES

Utilizando una escuaramida de tetrahidronaftilo y *trans*-diaminociclohexano como catalizador bifuncional se obtuvieron aductos de Michael con rendimientos de moderados a buenos y con excelentes relaciones diastereoméricas y enantioméricas.

Las mejores condiciones para la reducción estereoselectiva fueron utilizando como agente reductor LiBH₄ y CeCl₃•7H₂O en etanol/diclorometano a -78°C por 10 minutos, donde se obtuvo una relación diastereomérica de 14:86.

4. REFERENCIAS

Utilizar el formato de los siguientes ejemplos (Arial 8):

- MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455 (7211), 304–308.
- Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenber, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83 (8), 1637–1641.
- Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, 41, 48–76.
- Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137 (21), 6766–6769.
- Zhang, Y.; Wang, W. *Catal. Sci. Technol.*, **2012**, 2, 42–53.
- Díaz-Salazar, H.; Jiménez, E. I.; Vallejo Narváez, W. E.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8 (13), 3217–3227.

Síntesis de acrilamidas quirales derivadas del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y su funcionalización con propiolato de metilo

María Fernanda Reyes García,^a Jesús Guadalupe Ortega Montés,^b Dino Hernán Gnecco Medina,^b Joel Luis Terán Vázquez,^b María Laura Orea Flores,^b Hugo Pilotzi Xahuentitla^c

^aFacultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, FCQ 9, C.U., 72570, Puebla, México. ^bCentro de Química, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Edif. IC9 Complejo de Ciencias, C.U., 72570, Puebla, México.

^cDepartamento de Recursos del Mar, CINVESTAV-Unidad Mérida Carr. Mérida – Progreso Km 6, 92705. Correo: hugo.pilotzi@cinvestav.mx

Palabras clave: Acrilamidas quirales, (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, propiolato de metilo, oxazolidinas.

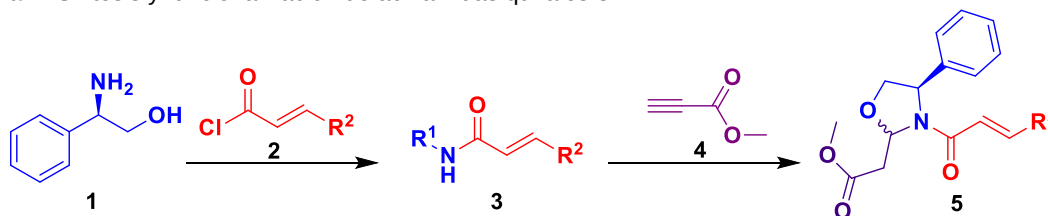
1. INTRODUCCIÓN

La síntesis química involucra una variedad de grupos funcionales, entre los cuales los aminoalcoholes destacan por sus características nucleofílicas, siendo de gran interés en la síntesis de amidas. Dentro de las amidas, las acrilamidas y sus derivados juegan un papel crucial en diversas reacciones orgánicas, como las cicloadiciones, reacciones con radicales y adiciones nucleofílicas.¹

Particularmente la síntesis asimétrica es una rama de la química orgánica que se enfoca en la producción de moléculas con átomos de carbono quiral, es decir, átomos de carbono que presentan una disposición asimétrica y pueden existir en formas enantioméricas.²

En el presente trabajo, se aborda el estudio enfocado en la síntesis de acrilamidas quirales **3** derivadas del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **1** con cloruros de aciloilo **2** y su posterior funcionalización con propiolato de metilo **4**. A través de este proceso, se lograron obtener oxazolidinas quirales **5**, que son intermediarios esenciales en diversas rutas sintéticas de diferentes compuestos, destacando su importancia en la síntesis de productos con potencial aplicación industrial y farmacéutica.^{3,4}

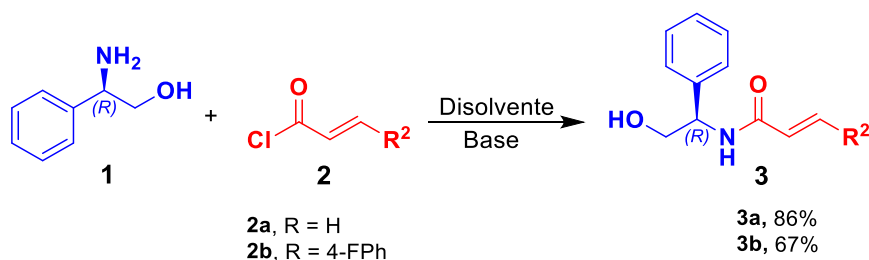
Esquema 1. Síntesis y funcionalización de acrilamidas quirales **3**.



2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de las acrilamidas quirales (*R*)-*N*-(2-hidroxi-1-feniletíl)acrilamida **3a** y la (*R*, *E*)-3-(4-fluorofenil)-*N*-(2-hidroxi-1-feniletíl)acrilamida **3b** se llevó a cabo a través de la reacción de condensación del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **1** con el cloruro de aciloilo **2a** y el cloruro de 4-fluorofenilaciloilo **2b** respectivamente.⁵

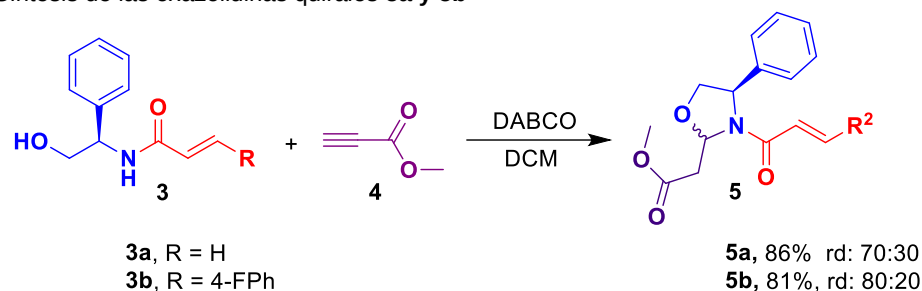
Esquema 2. Síntesis de las acrilamidas quirales **3**.



El monitoreo de las reacciones se realizó por medio de CCF (SiO₂), hasta observar el consumo total o parcial de la materia prima, para posteriormente hacer extracciones con CH₂Cl₂ (3x 15mL). Los crudos de reacción fueron purificados por cromatografía en columna.

Posteriormente se realizó la funcionalización de las acrilamidas quirales **3a** y **3b** con el propiolato de metilo **4**. Esta reacción se llevó a cabo en DCM utilizando DABCO como catalizador.⁶

Esquema 3. Síntesis de las oxazolidinas quirales **5a** y **5b**



Del proceso anterior se obtuvieron las oxazolidinas 2-((4*R*)-3-acriloil-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo **5a** con un rendimiento del 86 % y una relación diastereoisomérica del 70:30, determinada a partir del espectro de RMN-¹H del crudo de reacción y la 2-((4*S*)-3-((*E*)-3-(4-fluorofenil)acriloil)-4-feniloxazolidin-2-il)acetato de metilo **5b**, con un rendimiento del 81% y una relación diastereoisomérica del 80:20.

3. CONCLUSIONES

Se logró la síntesis de acrilamidas quirales derivadas del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **3a** y **3b** con buenos rendimientos químicos después de su purificación por cromatografía en columna. Su posterior funcionalización con propiolato de metilo **4** nos permitió acceder a las oxazolidinas **5a** y **5b**, con buenos rendimientos químicos y estereoquímicos.

4. REFERENCIAS

- Erkekoglu, P.; Baydar, T. *Nutritional Neuroscience*. **2014**, 17(2),49
- Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Donninger, C.; Popjak, G.; Ryback, G.; Schroepfer, G. J. *Proc. R. Soc. B*. **1966**, 163(993),436 (MarcadorDePosición1)
- Erkekoglu, P.; Baydar, T. *Nutritional Neuroscience*. **2014**, 17(2), 49.
- Garzotti, M.; Rovatti, L.; Hamdan, M. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1998**, 12, 484.
- Aparicio, D.; Gnecco, D.; Juárez, J.; Orea, M.; Terán, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 68, 10252
- Mola, L.; Font, J.; Bosch, L.; Caner, J.; Costa, A.; Jardi, G.; Pineda, O. J. *Org. Chem.* **2013**, 79, 5832

Síntesis de óxido de estireno a partir de estireno, biocatalizada por lipasas

Angel G. Espino-Avila, Yusseli Rivera-García, Héctor M. Heras-Martínez, Andrea M. Martínez-Corral, David Chávez-Flores*

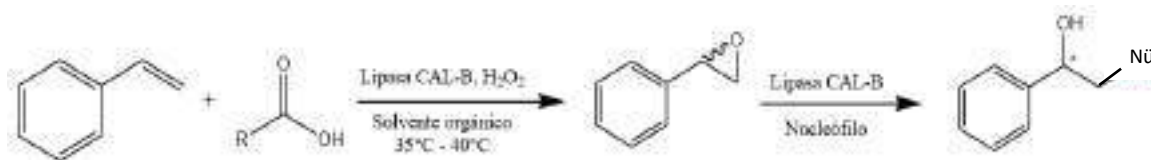
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito No.1
Campus Universitario II, Chihuahua, Chihuahua, México 31125 Apartado Postal 669.

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

Nu: H₂O, NH₃, RNH₂, R₂NH, R₃N, ROH, RSH, R₂P

Esquema 1. Ruta de síntesis de auxiliares quirales.

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.

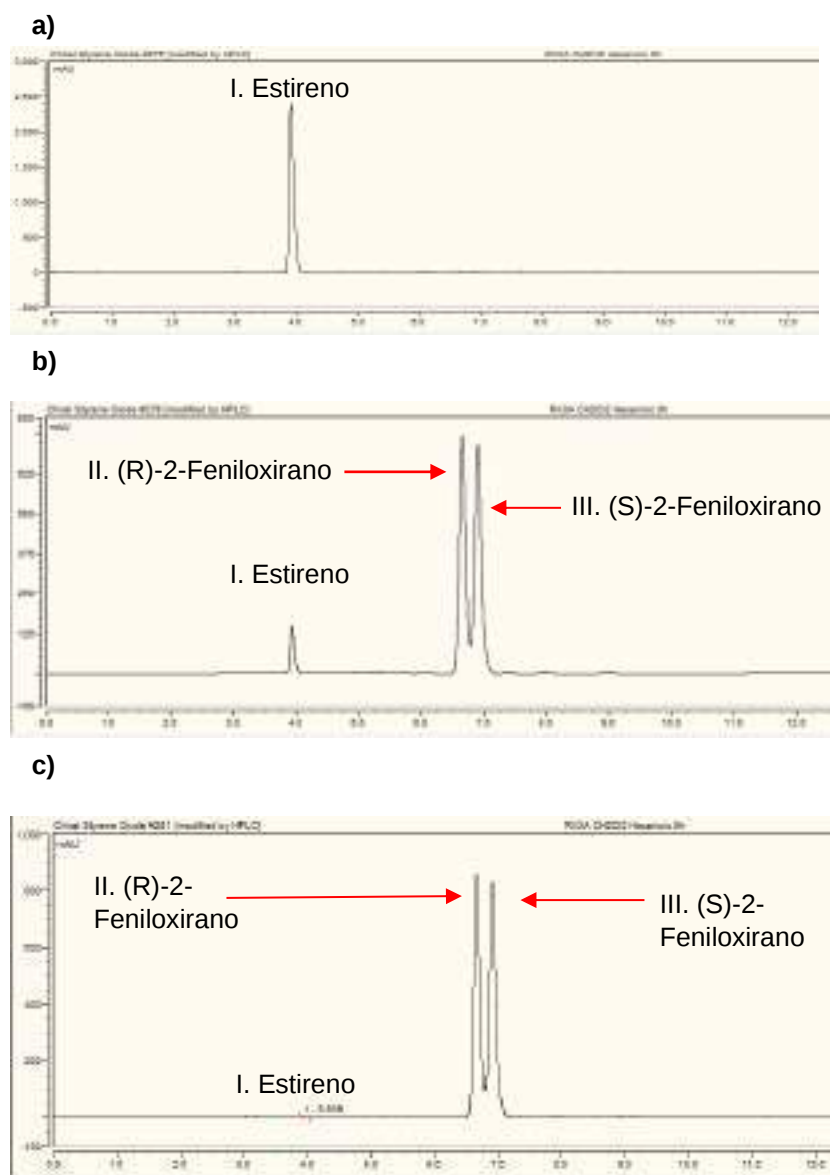


Figura 1. Cromatogramas de HPLC-Quiral; monitoreo de reacción de epoxidación de estireno. **a)** 0 h, **b)** 3 h y **c)** 5 h

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%

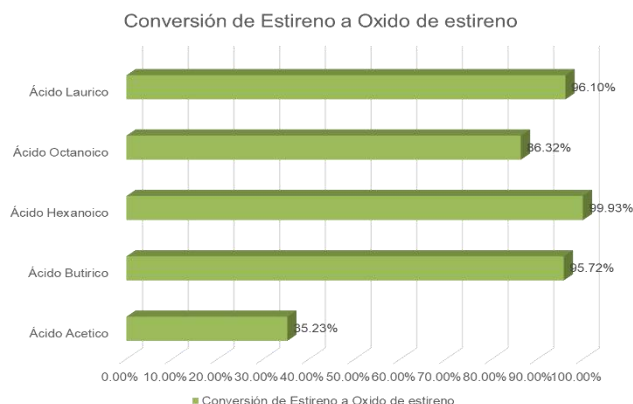


Tabla 1. Conversión de estireno a óxido de estireno utilizando diferentes ácidos carboxílicos, empleados para la catálisis enzimática.

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; y todo esto parte a que actualmente se han realizado reacciones con dichos azúcares y han permitido una epoxidación, dicho trabajo es una continuación del ya antes mencionado, lo diferente en este último es la ruta de síntesis previamente descrita con ácidos carboxílicos, y es que existirá un intercambio de ácidos carboxílicos por azúcares los cuales fueron ya previamente mencionados y 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.

Semisíntesis de una base de Schiff a partir del ácido oleanólico

Irving R. Vázquez-Cacho^a, Gabriela Rodríguez-García^a, Armando Talavera-Alemán^a, Yliana López^a, Brenda Y. Bedolla-García^b, Rosa E. del Río^a, Mario A. Gómez-Hurtado^a

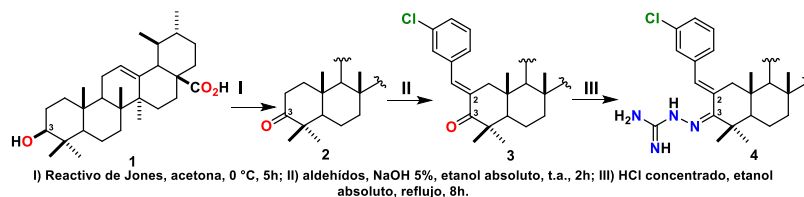
^a Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria, Morelia, Michoacán, 58030, mario.gomez@umich.mx

^b Centro Regional del Bajío, INECOL A.C., Pátzcuaro, Michoacán, 61600

Palabras clave: *Salvia dugesii*, base de Schiff, triterpeno pentacíclico, oleanano

1. INTRODUCCIÓN

Las bases de Schiff o iminas son análogos estructurales de los grupos aldehídos y cetonas donde el átomo de oxígeno ha sido reemplazado por un átomo de nitrógeno¹. Estos grupos pueden ser sintetizados mediante una reacción dada entre un grupo aldehído o cetona con una amina primaria y catalizada por un ácido de Lewis o Brønsted². En productos naturales, la función imínica ha demostrado ser útil en compuestos antimaláricos, antibacteriales, antifúngicos y antivirales³. Por su parte, los triterpenos pentacíclicos se basan en un esqueleto de 30 carbonos, donde algunos de ellos se pueden conformar por cinco anillos fusionados de seis miembros (ursanos y oleananos) o también por cuatro anillos de seis miembros y uno de cinco miembros (lupanos y hopanos)⁴. La complejidad estructural de estos compuestos les confiere actividades antioxidantes, antitumorales, antimicrobianas, antiinflamatorias, entre otras⁵. Reportes de grupos iminas sintetizados en esqueletos de triterpenos pentacíclicos han demostrado que influyen en la actividad biológica, como se describe tras la derivatización hecha al ácido ursólico (**Esquema 1**) sobre el grupo OH en C-3, el cual fue oxidado para posteriormente sintetizar la semicarbazona **4** que demostró una potente acción inhibitoria del factor inducible de hipoxia (HIF-1 α), un factor de transcripción crucial en el desarrollo del cáncer⁶.



Esquema 1. Síntesis de la semicarbazona **4** en C-3 del ursano modificado.

Con base en lo anterior, en el presente trabajo se plantea la síntesis de una tiosemicarbazona a partir del ácido oleanólico (**5**) (**Figura 1**), un isómero estructural del ácido ursólico (**1**).

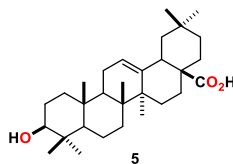
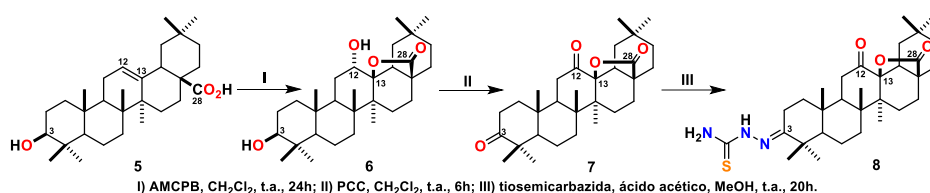


Figura 1. Estructura química del ácido oleanólico (**5**).

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La materia prima **5** fue obtenida a partir del extracto de acetona de las partes aéreas de *Salvia dugesii* la cual fue recolectada en la Alberca de los Espinos en el Municipio de Villa Jiménez, Michoacán, México, acompañada por su isómero estructural **1** en proporción 9:1, de acuerdo al análisis de resonancia magnética nuclear (RMN)⁷. No obstante, la mezcla fue sometida a oxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico (AMCPB) dando así al derivado lactonizado **6** que posteriormente pudo ser aislado mediante métodos cromatográficos. Este producto fue identificado por comparación de sus datos espectroscópicos con la literatura⁸. Posteriormente, el compuesto **6** fue oxidado con PCC para así generar a los grupos cetonas en C-3 y C-12, los cuales son necesarios para la síntesis de bases de Schiff⁹. Para ello se hizo una dilución de compuesto **7** en metanol con ácido acético como catalizador al que posteriormente se le añadieron 4 equivalentes de tiosemicarbazida y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 20 horas. Pasado este tiempo se obtuvo un precipitado amarillo que se recuperó mediante filtración al vacío. El punto de fusión del sólido fue 152-154 °C y el rendimiento obtenido fue de 68 % (**Esquema 2**).



Esquema 2. Esquema general de la formación del derivado de tiosemicarbazona **8**.

Se corroboró la formación de la tiosemicarbazona del oleanano **8** por análisis de sus datos de RMN de ¹H (**Figura 2**) donde se puede observar en 8.66 ppm una señal simple ancha correspondiente al protón NH; también se aprecian dos señales en 7.17 y 6.32 ppm pertenecientes a los protones de la amina primaria NH₂.

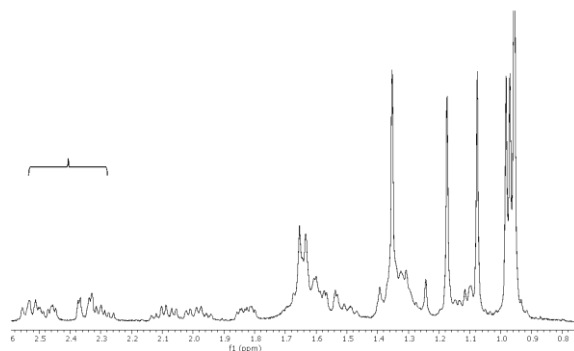


Figura 2. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de la *E*-tiosemicarbazona **8**.

El espectro de RMN de ¹³C (**Figura 3**) muestra una nueva señal en 161.1 ppm correspondiente al carbonilo de tiourea C-1' (C=S), además del desplazamiento químico del carbono C-3 en 179.4 ppm, sugiriendo que en esta posición se incorporó el grupo tiosemicarbazona. Por su parte, el carbonilo C-12 no mostró cambios significativos en su desplazamiento, confirmando la formación del derivado **8**.

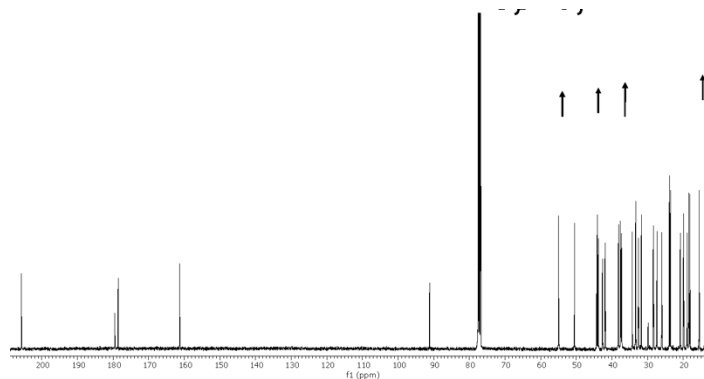


Figura 3. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de la *E*-tiosemicarbazona **8**.

La determinación de la stereoquímica de la tiosemicarbazona **8** generada se hizo mediante el experimento bidimensional NOESY (**Figura 4**) en el que se observa la correlación entre los protones H-2a (2.48 ppm) y H-2b (2.29 ppm) con el protón NH (8.66 ppm) de la parte imínica de la molécula, sugiriendo una configuración *E*.

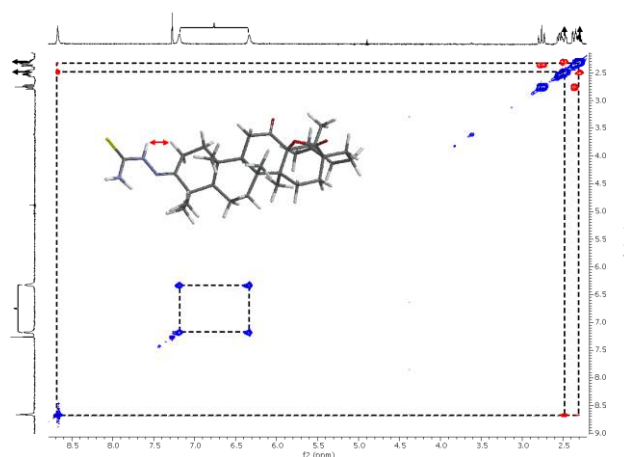


Figura 4. Experimento NOESY de la *E*-tiosemicarbazona **8**.

3. CONCLUSIONES

La síntesis de la base de Schiff **8** fue posible en el esqueleto del oleanano; sin embargo, a pesar de que el compuesto **7** posee dos grupos carbonilos susceptibles a reaccionar, únicamente se obtuvo la base de Schiff en la posición C-3, lo que sugiere que C-12 posee impedimento estérico por parte de los metilos del esqueleto lo que desactiva la posición y promueve la aparición de un producto de reacción con isomería *E* que parece ser promovida por el mismo oleanano que permite la obtención de este único producto de reacción.

4. REFERENCIAS

- Da Silva, C. M.; Da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; de Resende, M. A.; Martins, C. V.; de Fátima, Â. J. *Adv. Res.* **2011**, 2, 1-8.
- Arulmurugan, S.; Kavitha, H. P.; Venkatraman, B. R. *RJC.* **2010**, 3, 385-410.
- Ashraf, M. A.; Mahmood, K.; Wajid, A.; Maah, M. J.; Yusoff, I. *IPCBE.* **2011**, 10, 185.
- Patocka, J. *J Appl Biomed.* **2003**, 1, 7-12.
- Harun, N. H.; Septama, A. W.; Ahmad, W. A. N. W.; Suppian, R. *Chin. Herb. Med.* **2020**, 12, 118-124.
- Wu, J.; Zhang, Z. H.; Zhang, L. H.; Jin, X. J.; Ma, J.; Piao, H. R. *BMCL.* **2019**, 29, 853-858.
- Ragasa, C. Y.; Lim, K. *Philipp J. Sci.* **2005**, 134, 63.
- Csuk, R.; Siewert, B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6616-6618.
- Husnutdinova, E. F.; Lobov, A. N.; Kukovinets, O. S.; Kataev, V. E.; Kazakova, O. B. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 261-268.

Actividad citotóxica de extractos y compuestos de *Machaerium isadelphum* sobre líneas celulares derivadas de tumores

Ihtiel Benítez Cortés,^{a*} Maria Yolanda Rios Gómez^a y Leticia González Maya^b.

^aCentro de Investigaciones Químicas-IICBA, ^bFacultad de Farmacia. Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Avenida Universidad 1001, Col. Chamilpa, Cuernavaca 62209, Morelos. *ihtiel.benitezc@uaem.edu.mx

Palabras clave: Cáncer, citotoxicidad, extractos, productos naturales.

1. INTRODUCCIÓN

El uso de productos naturales a lo largo de la historia ha contribuido al desarrollo de nuevos compuestos bioactivos y fármacos. Para corroborar el potencial terapéutico de los productos naturales ha sido necesario realizar estudios fitoquímicos, análisis estructurales y evaluaciones biológicas.¹ Una opción viable para el descubrimiento de nuevas moléculas bioactivas es analizar el contenido metabólico de plantas utilizadas en medicina tradicional, como *Machaerium isadelphum*, que en Carácuaro Michoacán se utiliza para el tratamiento del cáncer y que es objeto de este estudio.²

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los extractos de acetona y metanol de *M. isadelphum* se obtuvieron por maceración de raíces, ramas-hojas. Sucesivos procesos de cromatografía en columna y CCF dieron como resultado sus compuestos puros, cuya estructura se determinó por IR, UV y RMN (600 MHz). Del extracto de acetona de ramas-hojas se aislaron los compuestos **1-2**, mientras las raíces permitieron aislar **3-5** (figura 1), caracterizados inequívocamente por RMN de ¹H y ¹³C de una y dos dimensiones.

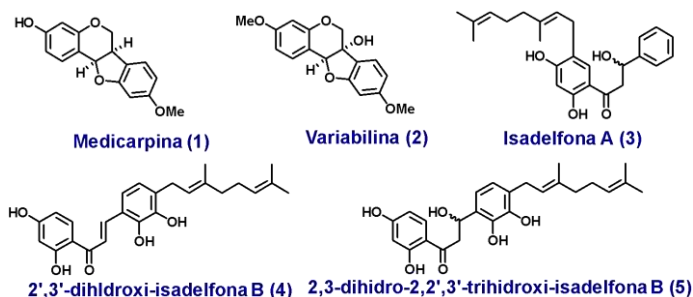


Figura 1. Compuestos de *M. isadelphum*

La actividad citotóxica se determinó mediante el ensayo de viabilidad celular, por el método de captación de rojo neutro.^{3,4} Los extractos (100 µg/mL) y los compuestos (0.005-50 µg/mL) se evaluaron sobre las líneas celulares H1299 (carcinoma de pulmón), HeLa (cáncer de cérvix), MCF-7 (cáncer de mama), PC-3 (cáncer de próstata) y un control no canceroso de queratinocitos (HaCaT). Los valores de CI₅₀ se obtuvieron mediante un análisis de regresión no lineal de curvas concentración-respuesta, calculando la concentración máxima de inhibición de crecimiento del 50%. Los valores son la media de tres experimentos independientes. Así mismo, los resultados de CI₅₀ de **1-5** puros concuerdan con el análisis exploratorio de toxicidad, siendo los responsables de la actividad citotóxica mostrada por sus extractos (Tabla 1).

Tabla 1. Cl_{50} en $\mu\text{g/mL}$ para extractos y μM para compuestos los compuestos 1-5.

Tratamiento	Cl_{50} HaCaT	Cl_{50} PC-3	Cl_{50} H1299	IS PC-3	IS H1299
Ext. Ace. raíz	>100	72.38 ± 1.85	47.83 ± 1.73	3.57	5.39
Ext. Ace. tallo	58.69 ± 1.17	64.68 ± 1.83	12.45 ± 1.14	0.61	4.71
Medicarpina (1)	49.47 ± 1.4	51.69 ± 1.11	32.46 ± 0.96	0.96	1.52
Variabilina (2)	>100	41.92 ± 1.15	>100	4.3	NS
Isadelfona A (3)	92.23 ± 3.52	79.73 ± 1.52	95.86 ± 1.61	1.16	0.96
Dihidroxiisadelfona B (4)	38.62 ± 3.09	64.24 ± 1.44	33.86 ± 1.03	0.60	1.14
Trihidroxiisadelfona B (5)	47.70 ± 2.19	67.08 ± 1.56	21.26 ± 1.22	0.71	2.24

Paclitaxel 30 nM fue usado como control positivo, IS: índice de selectividad

Adicional a determinar la actividad citotóxica de los compuestos se realizó el experimento de muerte celular con bromuro de etidio y naranja de acridina que son compuestos intercalantes de ADN, estos compuestos emiten fluorescencia al ser excitados por luz UV (rojo y verde, respectivamente), permitiendo observar con ayuda del microscopio de epifluorescencia el estado de la cromatina y la morfología celular. En las siguientes imágenes (Figura 1) podemos observar los cambios morfológicos que producen los compuestos citotóxicos de *M. isadelphum*. En el control de viabilidad (C) para las 3 líneas celulares se puede observar un color verde brillante por la fluorescencia del naranja de acridina, los núcleos celulares se observan íntegros y en algunas células, además, podemos observar el citoplasma (HaCaT y H1299). Las células necróticas (N) presentan una morfología nuclear íntegra de un color rojo brillante pero no se observa el citoplasma debido a la pérdida de la membrana. Por otra parte, en las tres líneas celulares en el control de apoptosis (A) podemos observar la condensación de la cromatina con un verde intenso, la presencia de vesículas de la membrana (blebbings) y la formación de cuerpos apoptóticos que son características de una célula apoptótica (Kavithaa, Paulpandi, Ponraj, Murugan, & Sumathi, 2016). Adicionalmente, en los controles de apoptosis en las líneas celulares H1299 y HaCaT podemos observar células que además de presentar las características anteriores en color verde, presentan una coloración verde-amarilla y hay fragmentación de ADN (Fernando et al., 2016; Ge et al., 2024). De los compuestos evaluados, las chalconas y medicarpina provocaron cambios morfológicos en las tres líneas celulares, siendo los principales la condensación y fragmentación de la cromatina, además de la formación de cuerpos apoptóticos presentando características y tinción de una apoptosis temprana.

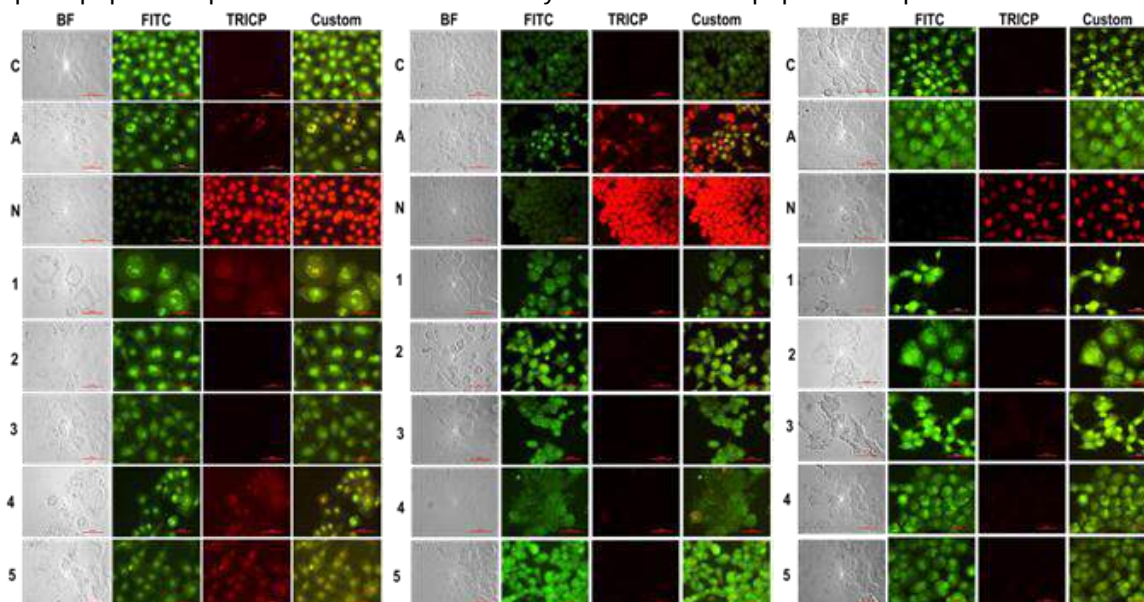


Figura 4. Análisis de muerte celular con NA/BE en las líneas celulares PC-3, H1299 y HaCaT de los compuestos citotóxicos de *M. isadelphum* de acuerdo con las Cl_{50} mostrados en la tabla 1. Medicarpina (1), Variabilina (2), Isadelfona A (3), 2',3'-dihidroxiisadelfona B (4) y 2,3-dihidro-2,2',3'-trihidroxi-isadelfona B (5).

3. CONCLUSIONES

M. isadelphum especie que se utiliza en medicina tradicional para el tratamiento del cáncer presenta en su composición química compuestos con actividad citotóxica contra células de cáncer de próstata y pulmón, esta actividad citotóxica parece ser causada por una muerte celular que involucra características de apoptosis.

4. REFERENCIAS

1. Sunil, D., & Kamath, P. (2017). *In vitro* bioassay techniques for anticancer drug discovery and development. CRC Press.
2. Patrón-González, D., et al. (2021). *Biochem. Syst. Ecol.*, 94, 104202.
3. Sánchez-Carranza J.N. et al. *Molecules* 2017, 22(4), 666.
4. Repeto G. et al. *Nat. Protoc.* 2008, 3(7), 1125-1131.
5. Kavithaa, K., et al. (2016). *KIJMS*. 2(1), 46-55.
6. Fernando, D. et al. (2016). *BMC Complement Altern Med.* 16, 1-11.

Estrategias organocatalíticas en cascada para la diversificación de cromonas

Lorena Vanessa Bolaños Sáenz^a, David Cruz Cruz^a, Clarisa Villegas Gómez^a

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

Palabras clave: organocatálisis, aminocatálisis, activación trienamina, cromonas.

1. INTRODUCCIÓN

En términos de diversidad, la organocatálisis ha jugado un papel crucial debido a la forma simple y eficiente con la cual transcurren las reacciones. Gracias al desarrollo de las estrategias de activación LUMO (ion iminio) y HOMO (enamina), la organocatálisis ha encontrado una nueva dirección en los nuevos modos de activación denominados dienamina, trienamina, trienamina cruzada y ion iminio vinílico. Dichas estrategias, han permitido la funcionalización de centros de reacción remotos localizados hasta cinco y siete enlaces de distancia (Esquema 1).¹

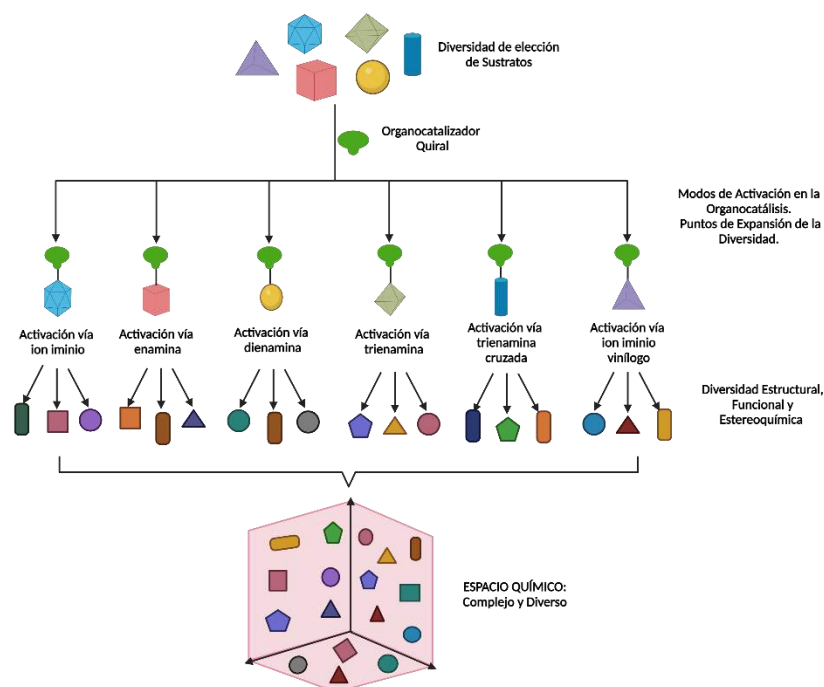
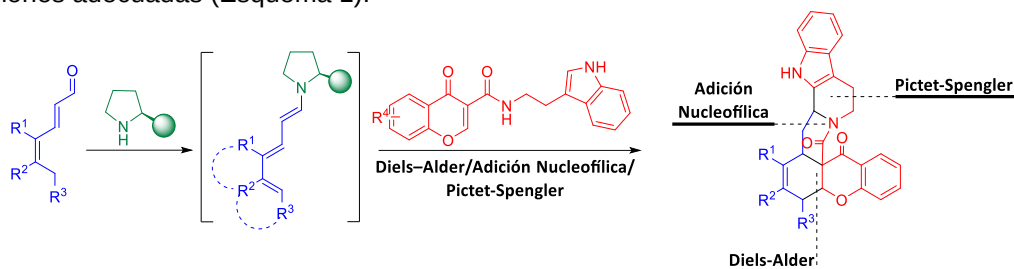


Figura 1. Conceptualización de la Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras privilegiadas mediante Aminocatálisis.

Recientemente, se ha desarrollado un nuevo concepto denominado Síntesis Dirigida a la Diversidad de Estructuras Privilegiadas mediante Aminocatálisis (ApDOS), el cual se define como la síntesis estereocontrolada, deliberada y simultánea de más de un compuesto, a través de la participación de un modo de activación aminocatalítico en común.² En este nuevo planteamiento, dichos puntos de expansión corresponden a modos de activación en aminocatálisis, intermediarios reactivos que resultan de la interacción del correspondiente catalizador quiral con una unidad reactiva dentro de una estructura

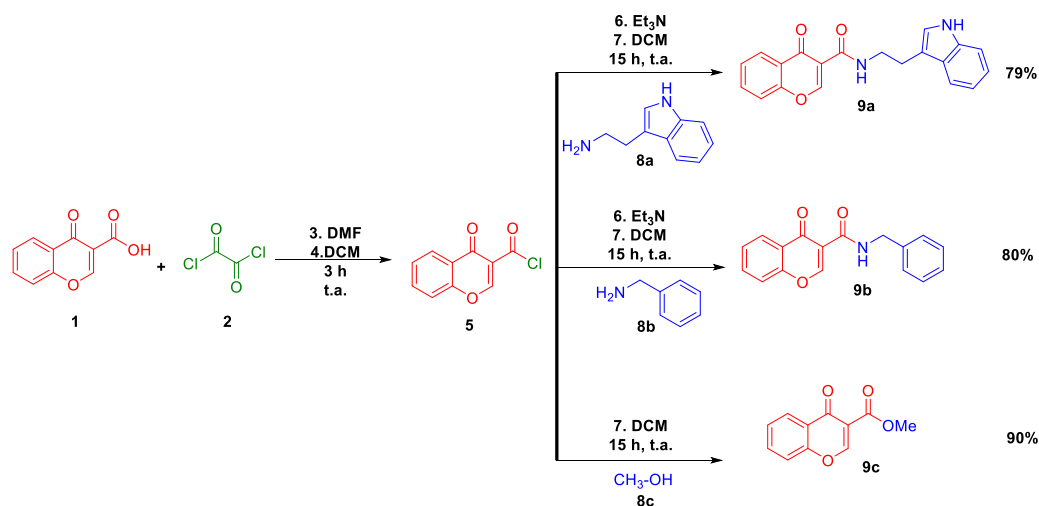
molecular, los cuales son capaces de participar en una variedad de reacciones. Considerando lo anterior, se plantea dirigir la atención hacia las reacciones de cicloadición de intermediarios trienamina y derivados de cromonas como dienófilos, ya que estos núcleos se consideran estructuras privilegiadas con un amplio rango de actividades farmacológicas como: anticancerígenos, antioxidantes, antiinflamatorios, anti-diabéticos, entre otros;³ los cuales son capaces de llevar a cabo reacciones consecutivas posteriores gracias a la capacidad de incluir grupos funcionales apropiados en las posiciones adecuadas (Esquema 1).



Esquema 1. Planteamiento general del proyecto.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

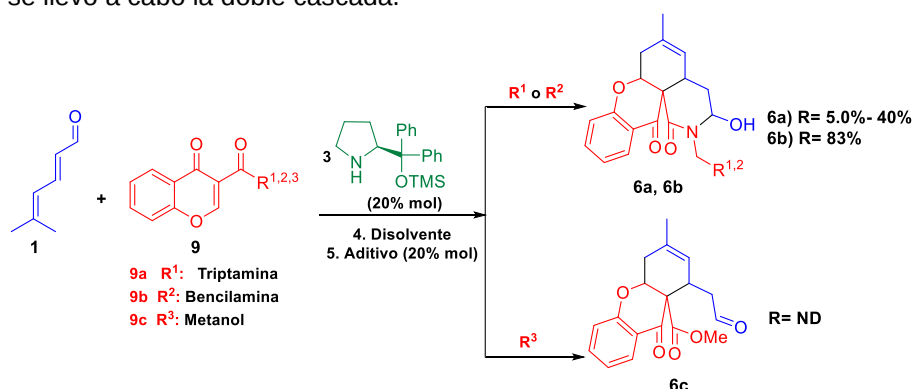
Se realizó la síntesis de tres tipos de dienófilos, partiendo del ácido de la cromona (1) y cloruro de oxalilo (2) para obtener un cloruro de ácido (5). Posteriormente, se llevó a cabo una sustitución nucleofílica para formar amidas o éster (9a, 9b y 9c) (Esquema 2). Estos compuestos presentaron rendimientos de buenos a excelentes y se verificaron por medio de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).



Esquema 2. Síntesis de los dienófilos 9a, 9b y 9c.

Una vez obtenido los dienófilos (9a, 9b y 9c) se llevaron a cabo reacciones organocatalíticas para generar los respectivos cicloaductos. Estas reacciones fueron mediadas por un proceso de activación trienamina entre el aldehído ((*E*)-5-metilhexa-2,4-dienal) (1) y el animocatalizador quiral (3). La activación permitió la secuencia de una cicloadición de Diels-Alder entre la trienamina y los dienófilos seguida de una adición nucleofílica, conllevando a la obtención de un cicloaducto (Esquema 3). Asimismo, se realizaron variaciones en las condiciones de reacción como los equivalentes del dieno y dienófilo, solventes, tiempos de reacción y temperatura. Además, se lograron verificar los cicloaductos (6a y 6b) por medio de RMN (Figura 2), los cuales presentaron una señal clave en aproximadamente

en 4.6 ppm perteneciente al metino (-CH) del grupo hidróxilo (-OH), lo que nos permite concluir que se llevó a cabo la doble cascada.



Esquema 3. Reacción general organocatalítica implementado la cicloadición de Diels-Alder y adición nucleofílica.

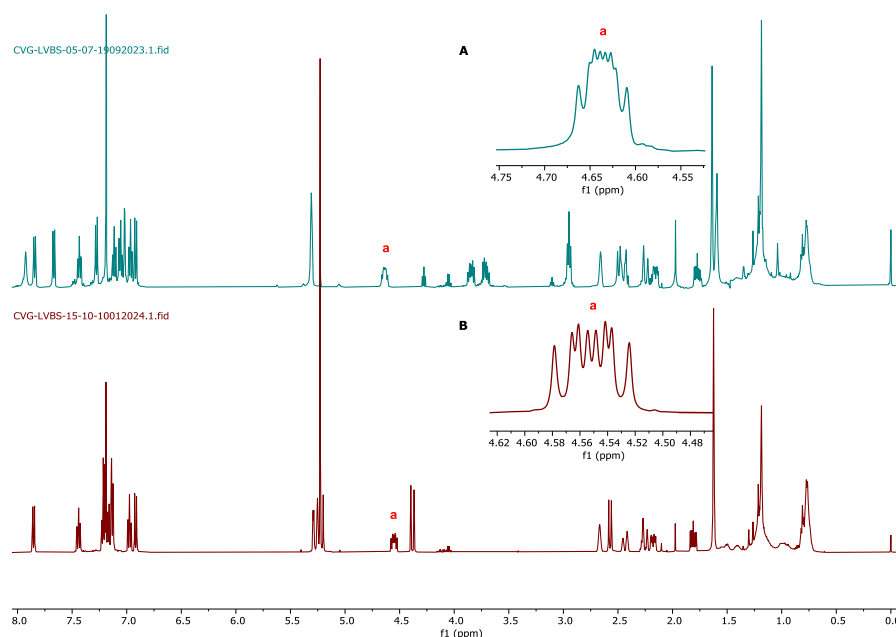


Figura 2. Experimento de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de A) cicloaducto 6a y B) cicloaducto 6b.

3. CONCLUSIONES

Las condiciones de reacción para la síntesis de los dienófilos 9a, 9b y 9c fueron las adecuadas para obtener rendimientos de moderados a excelentes de los compuestos deseados, siendo estos mayores al 79%.

Los dienófilos 9a y 9b llevaron a cabo la reacción de doble cascada para la formación de los cicloaductos, por lo que se consideran como buenos candidatos para realizar la ApDOS.

Las variaciones en las condiciones de reacción aminocatalíticas como equivalentes, temperatura, solvente, tiempo, aminocatalizador se vuelven se suma importancia para mejorar los rendimientos de los cicloaductos.

4. REFERENCIAS

1. Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Chemical Science*, **2013**, *4*, 2287.
2. Pawar, T. J.; Jiang, H.; Vázquez, M. A.; Villegas, G. C.; Cruz, C. D. *European Journal of Organic Chemistry*, **2018**, 1835-1881.
3. Keri, R. S.; Budagumpi, S.; Pai, R. K.; Balakrishna, R. G. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, *78*, 340-374.

Reacciones Organocatalíticas en Cascada para la Síntesis y Diversificación de Estructuras Privilegiadas

Alberto Medina Ortíz, Clarisa Villegas Gómez, David Cruz Cruz

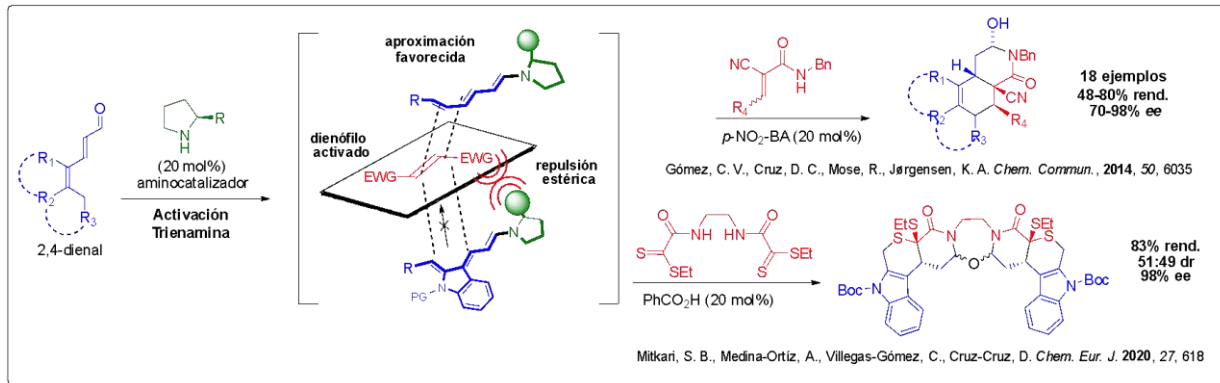
Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato. Noria Alta S/N, CP 36050. Guanajuato, Gto., México
e-mail: a.medinaortiz@ugto.mx

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

1. INTRODUCCIÓN

Día a día, la búsqueda de nuevos y mejores medicamentos aumenta con rapidez, provocando una mayor demanda de compuestos enantioméricamente enriquecidos por su utilidad para la construcción de estructuras privilegiadas, pequeñas moléculas base de arquitecturas naturales complejas que usualmente presentan actividad biológica importante. Para ello, el desarrollo de nuevas estrategias de síntesis asimétrica ha llegado a ser un gran desafío para los químicos sintéticos, los cuales han encontrado en la organocatálisis asimétrica una nueva e ingeniosa herramienta para la construcción de moléculas de manera enantiopura o enantioenriquecida.

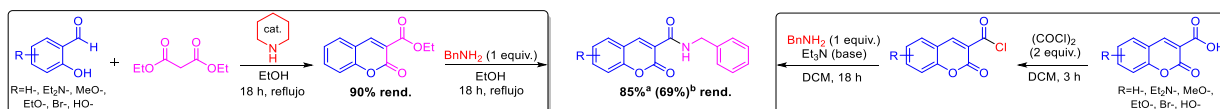
Actualmente, nuestro grupo de investigación se centra en las reacciones organocatalíticas en cascada a través del modo de activación trienamina en donde intervienen 2,4-dienales y dienófilos simples y dobles con una estructura base de cumarina (Esquema 1).



Esquema 1. Modo de activación trienamina y reacciones en cascada.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Inicialmente, se llevó a cabo la síntesis de los materiales de partida, entre ellos, una serie de cumarinas con distintos patrones de sustitución para después transformarlas en sus correspondientes amidas mediante dos posibles estrategias (Esquema 2) y utilizarlas como dienófilos activados en las reacciones organocatalíticas en cascada a través del modo de activación trienamina (Figura 1).



Esquema 2. Rutas de síntesis utilizadas para generar los dienófilos.

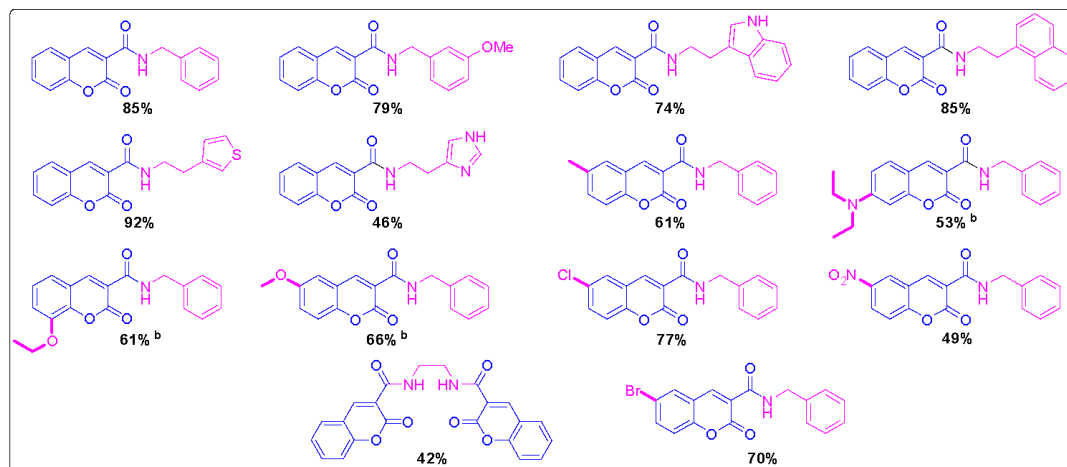
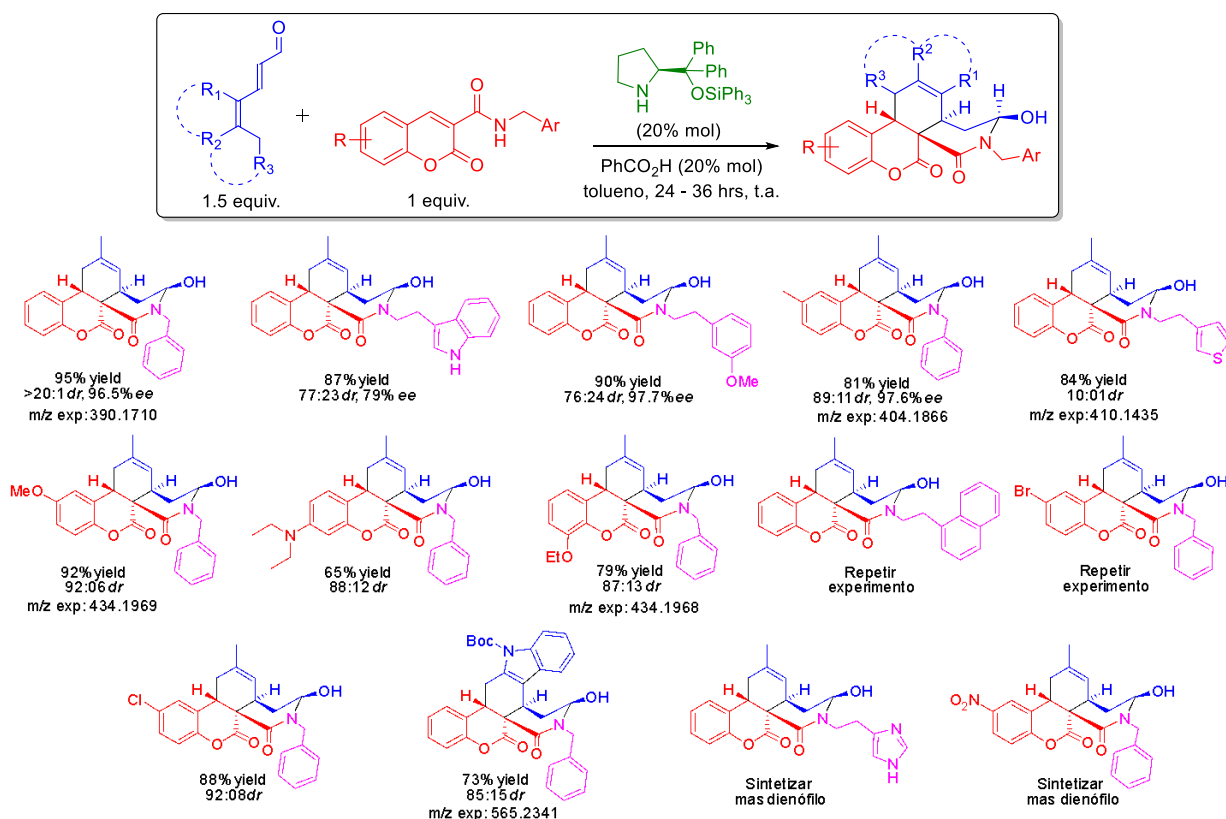


Figura 1. Alcance de la metodología de síntesis de cumarinas.

Una vez sintetizados los materiales de partida y las condiciones de la reacción organocatalítica en cascada (Diels-Alder/ Adición nucleofílica) optimizadas, se probó el alcance de la metodología con distintas cumarinas y 2,4-dienales para la formación de estructuras ópticamente activas que incorporen un sistema de anillos fusionados cumarina-ciclohexeno-piperidona (Esquema 3).



Esquema 3. Reacción organocatalítica en cascada y derivados sintetizados.

Así mismo fue posible cristalizar uno de los compuestos para determinar mediante el análisis por difracción de Rayos X su estructura correcta y posteriormente asignar la configuración absoluta de los productos obtenidos de la reacción organocatalítica en cascada (Figura 2).

74% (CHCl₃)
(3aR,5R,7aS,13bS)

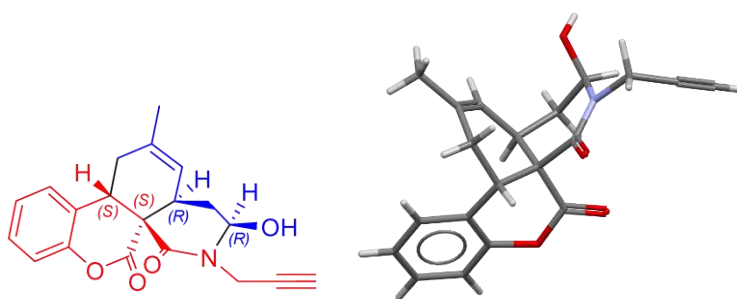


Figura 2. Estructura de Rayos X del producto de la reacción en cascada.

3. CONCLUSIONES

En conclusión, ha sido posible realizar reacciones organocatalíticas en cascada entre 2,4-dienales y una gran variedad de dienófilos con una estructura base de cumarina utilizando el modo de activación trienammina como paso clave. Estas metodologías aminocatalíticas abren nuevas perspectivas para la síntesis de estructuras privilegiadas policíclicas con diversidad estructural, funcional y estereoquímica a partir de materiales de partida simples y contribuyen a poblar nuevas regiones del espacio químico.

4. REFERENCIAS

1. Pawar, T. J., Jiang, H., Vázquez-Guevara, M. A., Villegas-Gómez, C., Cruz-Cruz, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 16, 1835.
2. Castillo-Espinoza C. E., Pawar T. J., Alonso-Castro A. J., Olivares-Romero J. L., Vázquez-Guevara, M. A., Cruz-Cruz D., Villegas-Gómez C. *Chem. Heterocycl. Compd. (N Y)*, **2022**, 58, 358.
3. Gómez, C. V., Cruz, D. C., Mose, R., Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.*, 2014, 50, 6035.
4. Mitkari, S. B., Medina-Ortiz, A., Olivares-Romero, J., Vázquez-Guevara, M. A., Peña-Cabrera, E., Villegas-Gómez, C., Cruz-Cruz, D. *Chem. Eur. J.* **2020**, 27, 618.

Síntesis de 2,5-dicetopiperazinas y estudio de su actividad protectora en plantas frente al estrés salino

Carlos Javier Saavedra^{a,b}, Francisco Javier García Machado^b, David Jiménez Arias^c, Alicia Boto^b

^aDepartamento de Química Orgánica de la Universidad de La Laguna, 38206-La Laguna, Tenerife, España. ^bInstituto de Productos Naturales y Agrobiología del CSIC, Avda. Astrofísico Fco. Sánchez, 3-38206, La Laguna, Tenerife, España. ^cDepartamento de Producción vegetal en zonas tropicales y subtropicales, Instituto de Investigaciones Agrarias (ICIA), La Laguna, Tenerife, España.

Palabras clave: 2,5-dicetopiperazina, estrés salino.

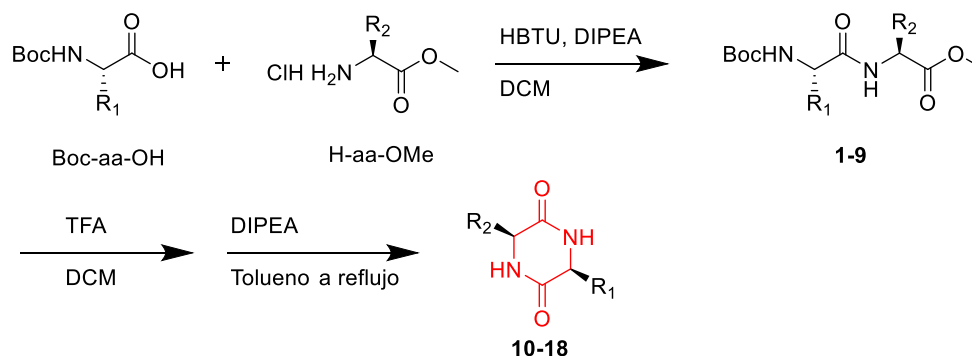
1. INTRODUCCIÓN

Aunque la mayor parte de los trabajos sobre la bioactividad de las 2,5-dicetopiperazinas¹ se han realizado en biomedicina, recientemente se han descrito aplicaciones de interés en la agricultura, principalmente como antifúngicos y herbicidas.^{1,2} Aunque ya existen precedentes de dicetopiperazinas como reguladores del crecimiento y como inductores de resistencia sistémica inducida contra enfermedades en plantas, la mayor parte de ellos usan cadenas proteinogénicas no cíclicas.^{3,4} Por lo que resulta muy interesante explorar colecciones de DKP con cadenas tanto cíclicas como no cíclicas, para poder establecer relaciones estructura-actividad.

En este trabajo se presenta la preparación de una biblioteca de 2,5-dicetopiperazinas con una variedad de cadenas en α , incluyendo sustituyentes alifáticos, aromáticos y cíclicos. Se comenta el eficiente procedimiento usado para preparar estos compuestos y se mostrarán los resultados obtenidos del uso de estos compuestos como protectores de plantas de tomates frente a estrés salino.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En nuestro grupo hemos desarrollado una metodología que permite la preparación de una gran variedad de 2,5-dicetopiperazinas de una manera sencilla y en solo dos pasos de reacción partiendo de aminoácidos comerciales (Esquema 1). El primer paso es la síntesis de los dipéptidos precursores (**1-9**) partiendo de aminoácidos convenientemente protegidos, a continuación, se lleva a cabo la desprotección del grupo amino del dipéptido y por último se realiza la ciclación intramolecular para obtener las 2,5-dicetopiperazinas (**10-18**).



Esquema 1. Síntesis de 2,5-dicetopiperazinas partiendo de aminoácidos

En la **Figura 1** se muestran las 2,5-dicetopiperazinas sintetizadas y que han sido utilizadas en el estudio de estos compuestos como protectores de plantas frente a estrés salino.

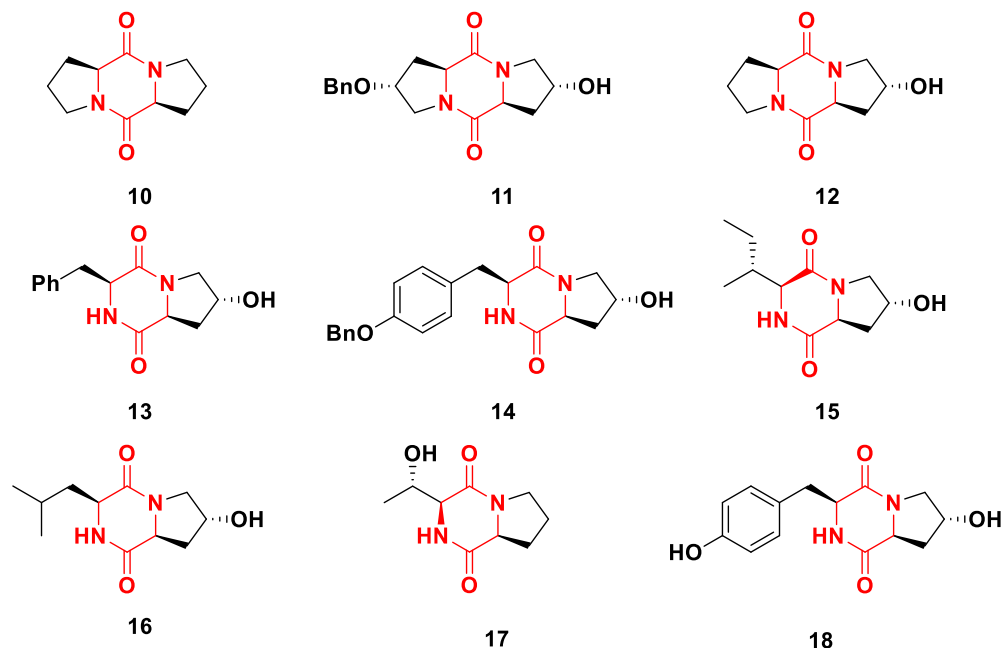
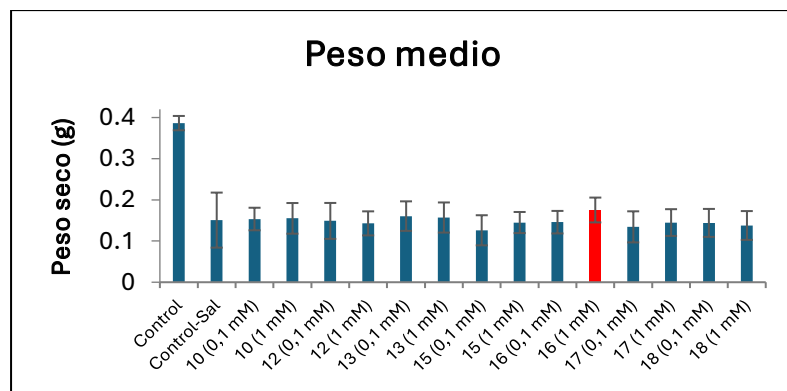


Figura 1. 2,5-Dicetopiperazinas sintetizadas y estudiadas como protectores de plantas.

El estudio *in vivo* se realizó con plantas de tomate (*Solanum lycopersicum*) de la variedad Robin y de 3 semanas de crecimiento. Se lavaron las raíces para eliminar la tierra y se transfirieron a un sistema hidropónico con capacidad para 30 plántulas, se dispusieron en una cámara de cultivo con horas de luz y humedad relativa controlada. Tras dos días en el sistema hidropónico, las plántulas fueron tratadas con una solución nutritiva (control) o con los compuestos a estudiar a dos concentraciones 0.1 y 1 mM durante 24 horas. Después del tratamiento las plantas continuaron en solución nutritiva otras 24 horas.

A continuación, se inició en ensayo de salinidad añadiendo 125 mM de NaCl a la solución nutritiva con las plantas pretratadas. Tras pasar una semana, las plantas se recolectaron, se cortaron y se separaron raíz, tallo y hojas. Se midió el área total de las hojas y se secaron los diferentes órganos de la planta en una estufa de 70 °C durante 72 h. Se determinó el peso seco por separado y se calculó la tasa de crecimiento relativo (TCR).⁴

Las 2,5-dicetopiperazina **11** y **14** no eran solubles en agua y no se pudieron realizar los ensayos con ellas. Para el resto de compuestos, los resultados del peso seco y de la tasa de crecimiento relativo se muestran en la **Figura 2**



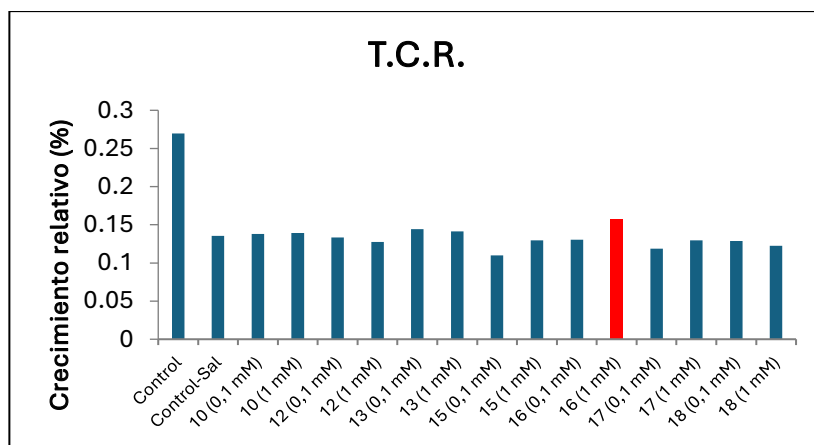


Figura 2. Peso seco y tasa de crecimiento relativo de las plantas tratadas con los compuestos estudiados.

3. CONCLUSIONES

En este estudio las plantas tratadas únicamente con sal experimentaron una reducción del 50% en el crecimiento después de 7 días bajo estrés salino. Los compuestos estudiados se testearon a dos concentraciones 0,1 y 1 mM, sin embargo, ninguno de los compuestos evaluados mostraron diferencias significativas en el peso seco y en la TCR con respecto a las plantas tratadas con sal, Sólo el compuesto **16** tiene en peso seco y una TCR algo mayor que el control con sal.

Es necesario preparar más 2,5-dicetopiperazinas, que sean solubles en agua y que tengan combinaciones de aminoácidos no estudiadas para ampliar el estudio de estos compuestos como potenciales protectores de las plantas frente a estrés salino

4. REFERENCIAS

1. Borthwick, A.D., Chem. Rev. **2012**, 112, 3641- 3716.
2. Saavedra, C. J.; Cuevas, F.; Romero-Estudillo, I.; Boto, A. Adv. Synth. Catal. **2020**, 362-3158.
3. Kumar, S. N.; Mohandas, C.; Siji, J. V.; Rajasekharan, K. N.; Nambisan, B. J. Appl. Microbiol. **2012**, 54, 410-7.
4. Sjögren, M.; Johnson, A-L.; Hedner, E.; Dahlström, M.; Göransson, U.; Shirani, H.; Bergman, J.; Jonsson P.R; Bohlin, L. Peptides **2006**, 27, 2058.
5. Degrassi, G.; Aguilar, C.; Bosco, M Zahariev S.; Pongor S.; Venturi V.; Curr Microbiol **2002**, 45, 250-254.
6. Park, K. S., Park, J. W. Lee, S. Y., Moon, S. S. Patente EP2594134B1, **2011**.
7. Liu, X. J., Patente CN1974560A, **2007**.
8. Hunt, R., Causton, D. R., Shipley, B., Askew, A. P. Ann. Bot. **2002**, 90, 485-488.

5. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto RETOS-SELECTFIGHT (PID2020-116688RB-C21/AEI/ 10.13039/501100011033/ ERDF A way of making Europe) del Ministerio de Ciencia e Innovación de España y fondos europeos ERDF, y por el proyecto 2022CLISA40 financiado por la Fundación Caja Canarias y la Fundación La Caixa. C.J.S también agradece su contrato postdoctoral al programa Agustín de Betancourt (PROVEGA) financiado por el Cabildo de Tenerife, Programa TF INNOVA 2016- 21 (con fondos MEDI y FDCAN).

Estudio químico de *Pachira aquatica* biodirigido por la actividad inhibitoria sobre la enzima PTP1B

Grecia Torres Alvarez,^{1*} Karen Rodríguez Villar,² Jaime Pérez Villanueva,² Francisco Cortés Benítez,² Beatriz González Hidalgo,³ María Teresa Núñez Cardona,⁴ Martín González Andrade,⁵ Juan Francisco Palacios Espinosa^{2*}

¹Maestría en Ciencias Farmacéuticas, UAM-Xochimilco; ²Departamento de Sistemas Biológicos, ³Departamento de Producción Agrícola y Animal, ⁴Departamento de El Hombre y su Ambiente, UAM-Xochimilco, ⁵Facultad de Medicina, UNAM.

*2223801761@alumnos.xoc.uam.mx, ipalacios@correo.xoc.uam.mx

Palabras clave: Diabetes, *Pachira aquatica*, PTP1B

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica caracterizada por el desarrollo de hiperglucemia, cuyo tratamiento dependerá de las condiciones del paciente y puede ser muy diverso. Sin embargo, la mayoría de estas terapias presentan efectos secundarios que afectan la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. ¹Por ello, la constante búsqueda de nuevos tratamientos más efectivos y seguros es una prioridad de salud pública. Una alternativa para el desarrollo de nuevos fármacos son los productos naturales, tal es el caso de la especie *Pachira aquatica* que destaca por su uso tradicional en el tratamiento de la DM, no obstante, a la fecha se desconocen los metabolitos secundarios (MS) responsables de esta actividad.² Por otro lado, la enzima Proteína Tirosina Fosfatasa 1B (PTP1B) es un blanco molecular asociado a la DM, el cual podría ser inhibido por MS de *P. aquatica*.³ Adicionalmente, una evaluación preliminar del extracto metanólico de la corteza de la planta sobre PTP1B reportó la inhibición de la actividad enzimática entre el 70-80% a 10 ppm.⁴ Por lo anterior, en este trabajo se describe el aislamiento de los MS responsables de la actividad inhibitoria sobre PTP1B mediante un estudio biodirigido, Figura 1.

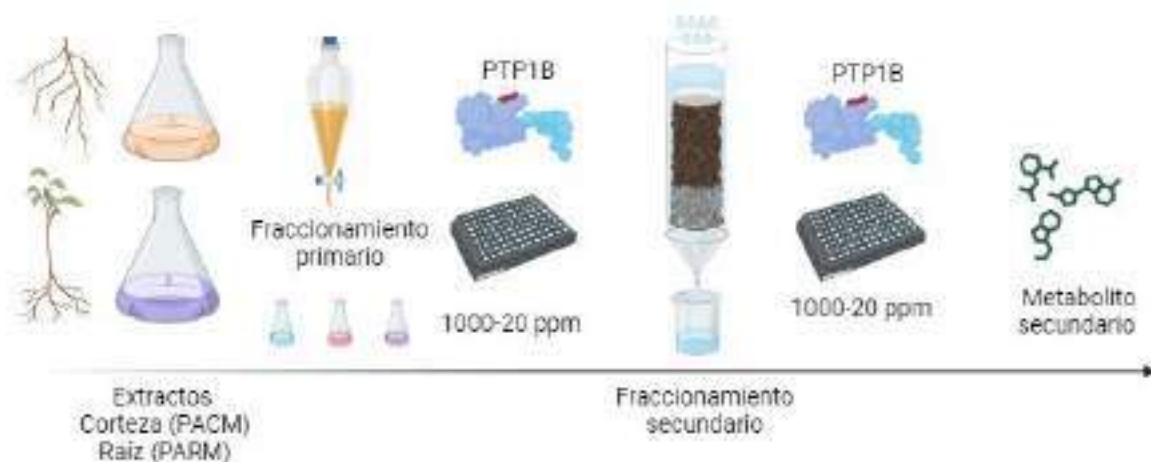


Figura1. Metodología general del estudio biodirigido de *P. aquatica*.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se prepararon dos extractos metanólicos de corteza (**PACM**) y raíz (**PARM**) de *P. aquatica*, los cuales se evaluaron *in vitro* sobre PTP1B. Los resultados de la evaluación biológica revelaron que el extracto

PACM a 10 ppm inhibió el 100% la actividad de la enzima (CI_{100}), mientras que **PARM** la inhibió a 20 ppm. Con este resultado se seleccionó el extracto **PACM** para realizar un fraccionamiento primario, cuyas fracciones fueron concentradas y evaluadas *in vitro* sobre PTP1B a una sola concentración. En la Tabla 1 se muestran los resultados de la evaluación biológica, encontrando que la fracción PACM-2 (57.4%) fue la más activa.

Tabla 1. Porcentaje de inhibición de PTP1B de las fracciones primarias evaluadas a 12.5 ppm

Fracción	Disolvente de extracción	% Inhibición
PACM-1	Hexano	23.7
PACM-2	Intermedia	57.4
PACM-3	Acetato de etilo	13.4
PACM-4	Intermedia	33.0
PACM-5	Butanol	33.3

A partir de la fracción primaria **PACM-2** se realizó un fraccionamiento secundario por cromatografía en columna abierta usando un sistema de elución por gradiente, con la finalidad de aislar MS (Figura 2). Durante el fraccionamiento se identificó un producto mayoritario en las fracciones **PACM-2e** a **PACM-2g**, recuperando 709 mg de un sólido blanco (**GT-1**), que fue purificado por recrystalización de MeOH-H₂O para obtener 670 mg de un cristal blanco con punto de fusión de 210–214 °C.

Adicionalmente, se obtuvieron dos productos de la fracción **PACM-2i**: un sólido de color blanco (**GT-2**, 80 mg) y un sólido color verde (**GT-3**, 42 mg). Ambos compuestos fueron purificados por recrystalización de MeOH-H₂O.

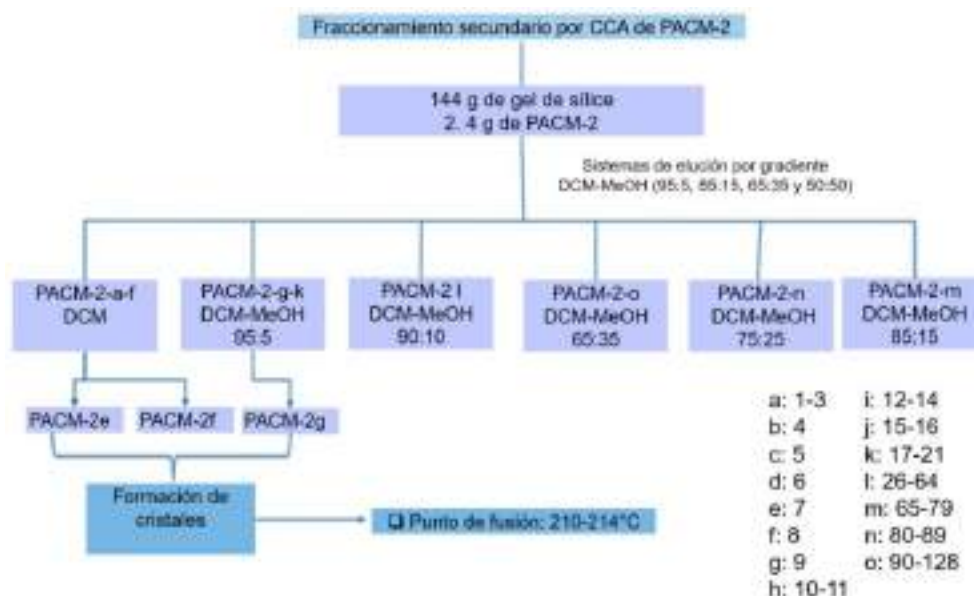


Figura 2. Diagrama general del fraccionamiento secundario por CCA de la fracción **PACM-2**.

Con la finalidad de revelar la naturaleza del compuesto **GT-1**, se le realizaron pruebas de identificación como el revelado con vainillina sulfúrica y sulfato cérico amoniacal, las cuales indicaron la presencia de un terpeno. Adicionalmente, una revisión en la literatura acerca de los terpenos presentes en la especie *P. aquatica* y sus propiedades fisicoquímicas, sugiere que el compuesto aislado se trata de *Lupeol*.^{5,6} Este se identificó posteriormente con RMN y se contrastó con los espectros de esta molécula, confirmando su identidad.

Finalmente, los compuestos puros **Lupeol**, **GT-2** y **GT-3** fueron evaluados *in vitro* sobre PTP1B para determinar la concentración inhibitoria 100 (CI_{100}), donde se observó que **Lupeol** fue el más activo con una CI_{100} de 200 ppm (Tabla 2), por ello se le determinó su concentración inhibitoria 50 (CI_{50}) con un

resultado de 4.25 ppm. Estos resultados son alentadores puesto que muestran una buena actividad inhibitoria con respecto a algunos otros inhibidores que han sido estudiados previamente.

Tabla 2. Concentraciones inhibitorias sobre PTP1B de los metabolitos aislados.

Compuesto	CI_{100}	CI_{50}
Lupeol	200 ppm	4.25 ppm
GT-2	1000 ppm	ND
GT-3	1000 ppm	ND

3. CONCLUSIONES

El ensayo biodirigido permitió el aislamiento de tres metabolitos con activos contra PTP1B, identificando al compuesto **Lupeol** como el más activo y principal responsable de la actividad inhibitoria con una CI_{50} de 4.25 ppm.

Se plantea continuar con la elucidación estructural de los tres metabolitos aislados y determinar su cinética enzimática sobre PTP1B.

4. REFERENCIAS

1. OMS, "Diabetes" 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/diabetes>
2. A. Kanwal, *et al.* 2022. *Biomedicines* 10(2).
3. A. Munhoz *et al.* 2017. *Curr. Diabetes Rev.* 14(1).
4. J.F. Palacios *et al.* 2019. Estudio de metabolitos secundarios de *Pachira aquatica* asistido por métodos computacionales. SQM 54° Congreso Nacional de Educación Química
5. Sharma N *et al.* 2020 *JDDT*. 10(5).
6. P. Vanderlúcia *et al.* 2006 *J Branz Chem Soc* 17

Síntesis y cocrystalización de rotores moleculares con grupos areno y perfluoroareno como estatores

Alejandro Martínez Ángeles, Salvador Pérez Estrada*, Susana Rojas Lima, Heraclio López Ruiz

Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km 4.5, C. P. 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo.

*salvador_perez@uaeh.edu.mx

Palabras clave: Rotores moleculares, Interacción areno-perfluoroareno, cocrystal.

1. INTRODUCCIÓN

Los cristales anfidinámicos son materiales que contienen elementos estáticos y móviles en su estructura y poseen la capacidad de cambiar su dinámica interna en respuesta a diferentes estímulos externos, como la temperatura, la presión o la luz. Estos compuestos son muy interesantes desde un punto de vista científico y tecnológico, ya que pueden utilizarse para crear nuevos materiales inteligentes¹.

Existen diferentes formas de preparar cristales anfidinámicos, sin embargo, la forma más fácil de obtenerlos es a través de la cristalización de rotores moleculares. La cristalización de éstos está dirigida por interacciones intermoleculares no covalentes tales como puentes de hidrógeno, puentes de halógeno o la interacción C-H... π ^{3,4}. La interacción areno-perfluoroareno ha sido estudiada desde 1960⁵ cuando se reportó el complejo 1:1 de benceno y hexafluorobenceno con propiedades diferentes a la de los componentes puros. Desde entonces se ha estudiado la manera en que interactúan los componentes y el apilamiento en los cocrystalos formados por estas interacciones ya que permiten un empaquetamiento más compacto gracias a la interacción cara-cara.

Actualmente no se han reportado cristales anfidinámicos basados en la cocrystalización de rotores moleculares mediante interacciones areno-perfluoroareno, por lo que en este trabajo se presenta la síntesis de cuatro rotores moleculares que poseen en su estructura grupos areno y perfluoroareno como estatores, así como el estudio de sus propiedades fotofísicas y algunas pruebas de cocrystalización con arenos y perfluoroarenos.

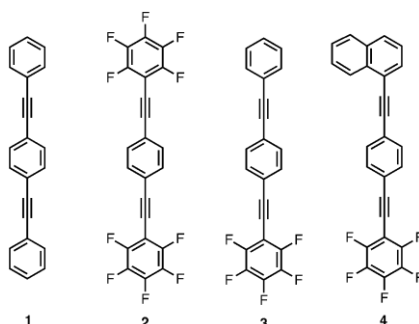


Figura 10. Rotores moleculares sintetizados

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se llevó a cabo la síntesis de una serie de cuatro rotores moleculares con grupos areno y perfluoroareno como estatores, haciendo uso de acoplamientos de Sonogashira y partiendo de las materias primas correspondientes. La caracterización estructural de cada rotor y sus correspondientes intermediarios se llevó a cabo mediante la adquisición y análisis de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , así como FT-IR y Raman.

Posteriormente se realizó el estudio de las propiedades fotofísicas de los rotores en solución a partir de los espectros de absorción UV y emisión de fluorescencia adquiridos en THF. Los resultados de este análisis muestran altos rendimientos cuánticos de fluorescencia y bajos desplazamientos de Stokes, lo que sugiere una alta eficiencia entre los fotones absorbidos y los fotones emitidos. Los coeficientes de extinción molar (ϵ) de los rotores se encuentran en el intervalo de $2.1\text{--}5.6 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, lo que indica que se tratan de transiciones permitidas ($\pi \rightarrow \pi^*$) las cuales se caracterizan por presentar $\epsilon > 10,000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

Tabla 2. Análisis de las propiedades fotofísicas de los rotores 1, 2, 3 y 4 en solución.

Rotor	UV λ_{max} (nm)	Em λ_{max} (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	$\sqrt{F}$	Desplazamiento de Stokes (cm^{-1})
1	<u>320</u> , 341	<u>346</u> , 364, 374	55,901	0.876	2,348
2	<u>319</u> , 339	<u>345</u> , 365, 373	69,309	0.865	2,362
3	<u>322</u> , 341	<u>377</u>	43,729	0.941	4,531
4	<u>341</u> , 363	<u>401</u>	20,719	0.932	4,388

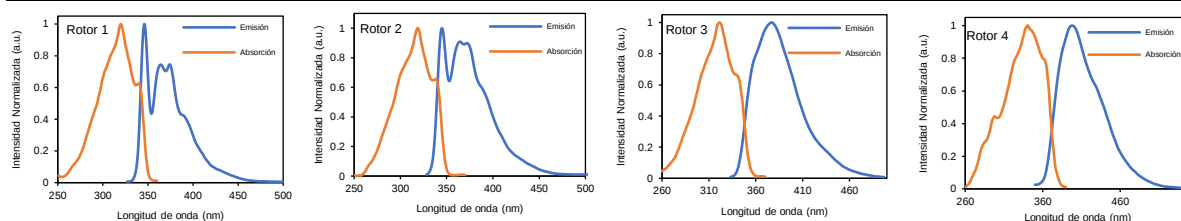


Figura 11. Espectros de absorción y emisión de los rotores 1, 2, 3 y 4 obtenidos en THF.

Posteriormente se llevaron a cabo pruebas de cocrystalización con arenos y perfluoroarenos, obteniendo únicamente cristales adecuados para difracción de rayos de monocristal del rotor **1**-octafluoronaftaleno (OFN) preparados en una estequiometría 1:2.

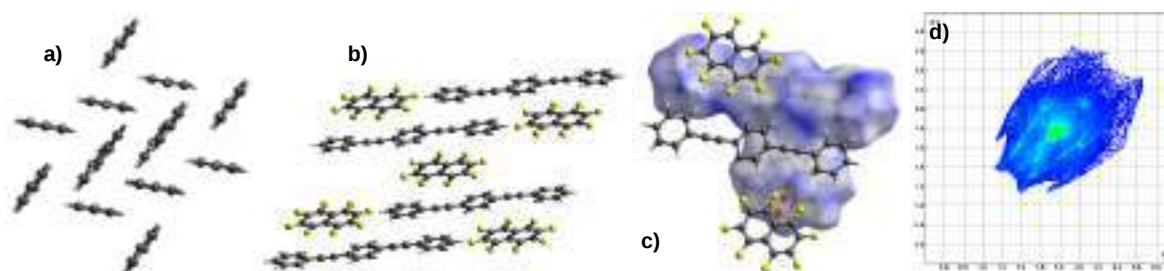


Figura 12. a) Estructura del cristal del rotor molecular 1, b) apilamiento del cocrystal 1-OFN, c) superficie de Hirshfeld para el cocrystal 1-OFN y d) gráfico 2D de la huella dactilar del cocrystal Rotor 1-OFN.

El análisis de la difracción de rayos X, así como la superficie de Hirshfeld del cocrystal **1-OFN** muestra que el octafluoronaftaleno promueve un apilamiento columnar en la estructura, alternándose entre los estatores de fenilo. Sin embargo, aunque la preparación del cocrystal se realizó en una estequiometría 1:2, la disposición espacial solo permite una molécula de octafluoronaftaleno por cada molécula del rotor **1**, lo cual puede deberse al tamaño del octafluoronaftaleno. En el arreglo columnar, el octafluoronaftaleno se inserta justo entre el anillo del estator y el rotador, lo que podría dificultar la rotación rápida del fenileno central.

Adicionalmente, con el fin de realizar una comparación, se preparó el cocrystal **1-OFN** en una estequiometría 1:1 y se observó que poseía propiedades completamente diferentes. La primera de ellas fue el aspecto físico, pues a diferencia del material preparado en estequiometría 1:2, el cocrystal preparado en estequiometría 1:1 era un sólido del cual no fue posible obtener cristales adecuados para difracción. La segunda propiedad importante fue el punto de fusión y el comportamiento de la muestra **1-OFN** 1:1 ante el aumento de temperatura, pues se logró apreciar a simple vista un amplio rango de temperatura en el cual la muestra no fundía completamente. Esta característica se estudió más a fondo

mediante el análisis térmico por DSC y TGA, confirmando que existía una transición de fase adicional justo antes del punto de fusión del material.

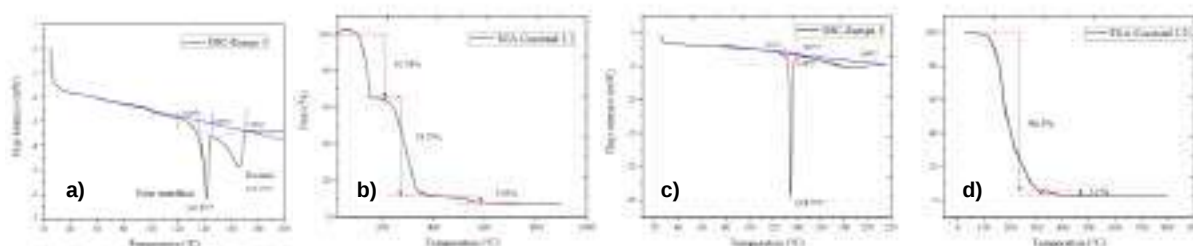


Figura 13. Análisis térmico 1-OFN 1:1, a) DSC y b) TGA c) y del cocristal 1:2 c) DSC y d) TGA.

Finalmente, se llevó a cabo el estudio de las propiedades fotofísicas de ambos cocristales para conocer el alcance de sus posibles aplicaciones, esto mediante el uso de la espectroscopía de reflectancia difusa. Mediante esta técnica fue posible determinar el máximo de emisión de fluorescencia, así como el rendimiento cuántico de la misma, obteniendo valores de $\lambda_{\text{max}} = 446\text{nm}$ y $\phi_F = 0.50$ para el cocristal 1:1 y $\lambda_{\text{max}} = 394\text{nm}$ y $\phi_F = 0.27$ para el cocristal 1:2.

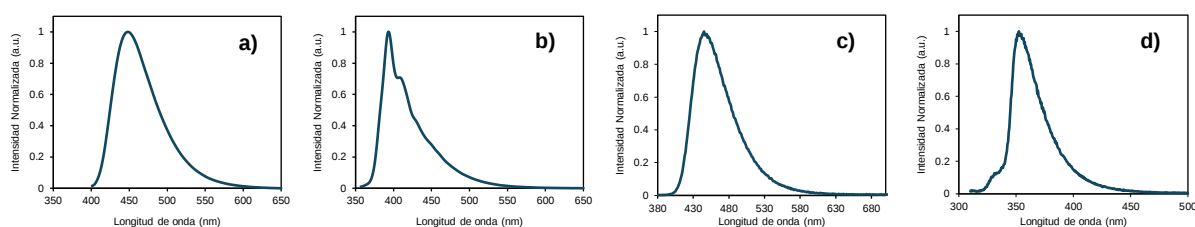


Figura 14. Espectros de emisión normalizados para a) Cocristal 1:1, b) Cocristal 1:2, c) Rotor 1, d) Octafluoronaftaleno.

3. CONCLUSIONES

Se sintetizaron cuatro rotores moleculares que presentaron propiedades fotofísicas interesantes en solución. Los espectros de fluorescencia de los rotores **3** y **4** que poseen en su estructura el grupo electroattractor pentafluorofenilo muestran una baja resolución vibracional y sólo se observa una banda de emisión con desplazamiento batocrómico, sin embargo, presentan un aumento en su rendimiento cuántico en comparación con los rotores **1** y **2**. Las pruebas de cocristalización permitieron obtener cristales adecuados del cocristal **1-OFN** preparado en estequiometría 1:2, sin embargo, aunque se observa un apilamiento columnar, el octafluoronaftaleno se sitúa entre el rotador y el estator dentro de la estructura cristalina en una estequiometría 1:1. Por su parte, el cocristal preparado en estequiometría 1:1 muestra un comportamiento particular, presentando una transición de fase adicional justo antes del punto de fusión, lo que indica un posible comportamiento de cristal líquido. Finalmente, el estudio de las propiedades ópticas en estado sólido de ambos cocristales muestra un mayor rendimiento cuántico en el cocristal preparado en estequiometría 1:1 de alrededor del 50%, lo que es útil en las posibles aplicaciones optoelectrónicas de estos materiales.

4. REFERENCIAS

- Roy, I.; & Stoddart, J. F. *Trends in Chemistry*. **2019**, *1*, 627–629.
- Desiraju, G. R. *Angew. Chem.* **2007**, *46*, 8342–8356.
- Karlen, S. D.; Reyes, H.; Taylor, R. E.; Khan, S. I.; Hawthorne, M. F.; García-Garibay, M. A. *PNAS*. **2010**, *107*, 14973–14977.
- Colin-Molina, A.; Pérez-Estrada, S.; Roa, A. E.; Villagrana-García, A.; Hernández-Ortega, S.; Rodríguez, M.; Brown, S. E.; Rodríguez-Molina, B. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12833–12836.
- Patrick, C. R.; Prosser, G. S. *Nature*. **1960**, *187*, 1021–1021.

Síntesis de epoxi-isoindolinonas vía la reacción Diels-Alder intramolecular empleando tetrazoles-1,5-disustituidos como plataforma sintética

Karla A. González-Pérez^a, Cristian Saldaña-Arredondo^a, Diana García-García, Rocío Gámez-Montaña^{a,*}

^aDivisión de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, Col. Noria Alta, Guanajuato C.P. 36050, Gto., México; [rociogm@ugto.mx]

Palabras clave: tetrazoles, epoxi-isoindolinona, Diels-Alder.

1. INTRODUCCIÓN

Los tetrazoles son heterociclos nitrogenados de 5 miembros obtenidos de forma sintéticas que poseen una alta estabilidad térmica, así como resistencia a condiciones oxidantes, reductivas, ácidas y básicas. [1] Son considerados núcleos privilegiados en química medicinal, dado que se encuentran presentes en varios fármacos y compuestos de interés, especialmente los 1*H*-tetrazoles-1,5-disustituidos (1*H*-T-1,5-DS) han reportado propiedades antimicrobianas, antihipertensivas y antiplaquetarias. [2] Adicionalmente, los 1*H*-T-1,5-DS tienen aplicaciones en química de coordinación, química organometálica y organocatálisis.[3] La reacción de Ugi-Azida es la estrategia de elección para la síntesis de 1*H*-T-1,5-DS, mediante un proceso eficiente, amigable con el medio ambiente y con rendimientos de buenos a excelentes. [4]

Por otro lado, las epoxi-isoindolinonas son moléculas consideradas como análogos, precursores y/o intermediarios de productos naturales. Este núcleo confiere rigidez y complejidad a las moléculas y es una plataforma sintética importante para la síntesis de moléculas con una mayor complejidad. [5] Se han reportado diversas estrategias para la síntesis de epoxi-isoindolinonas, destacando las estrategias basadas en reacciones multicomponentes como la reacción de Ugi-4CR, Ugi-Azida y Ugi-Smiles. Para ello se emplea la reacción de Diels-Alder intramolecular, donde la incorporación del núcleo del furano en uno de los componentes es clave. [6] En estas estrategias, el correspondiente dienófilo es incorporado en los reactivos de partida o mediante un reactivo adicional.

Los poliheterociclos son moléculas híbridas que contienen tres o más heterociclos en su estructura, que pueden estar fusionados, espiro, conectados o espaciados. Son importantes porque están presentes en productos naturales y tienen aplicaciones en síntesis orgánica, óptica, ciencia de polímeros y materiales, agroquímica y especialmente química medicinal. En este contexto, se ha reportado la síntesis de poliheterociclos que contienen epoxi-isoindolinonas y 1*H*-tetrazoles-1,5-disustituidos mediante la estrategia Ugi-Azida/*N*-acilación/Diels-Alder. [7]

En el presente trabajo se presenta una ruta alternativa para la síntesis de tetrazolil-epoxi-isoindolinonas a partir de 1*H*-T-1,5-DS funcionalizados con furano como plataformas sintéticas, mediante un proceso de *N*-acilación/Diels-Alder asistido por microondas.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Partiendo de 1*H*-T-1,5-DS que contienen el núcleo del furano en su estructura, se optimizó el proceso de *N*-acilación/Diels-Alder empleando tolueno como disolvente y anhídrido maléico.

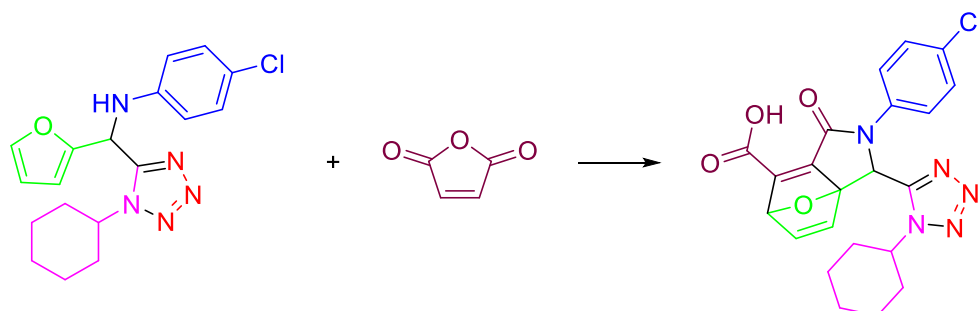


Figura 1. Modelo empleado para la optimización del proceso *N*-acilación/Diels-Alder.

Se determinaron como condiciones óptimas para el proceso: 85 °C, a 100 W, por un periodo de 1 h, empleando 2 equivalentes de anhídrido, en un tubo sellado. Se realizó la variación del componente amino (aromático) e isonitrilo (alifático) en las plataformas sintéticas de partida, obteniéndose buenos rendimientos de 56-78%.

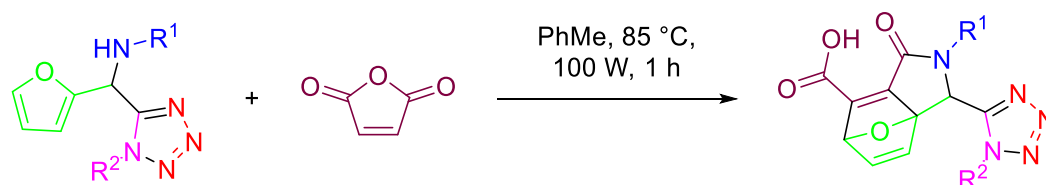
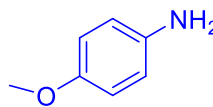
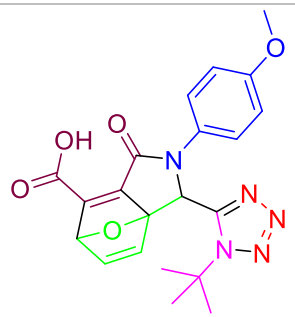
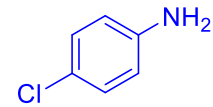
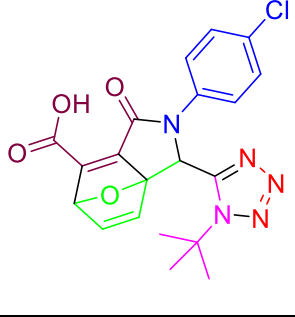
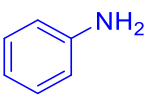
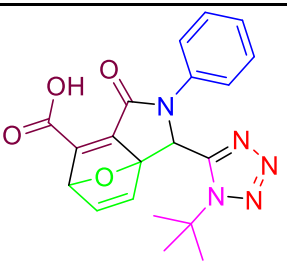
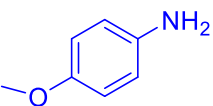
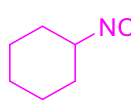
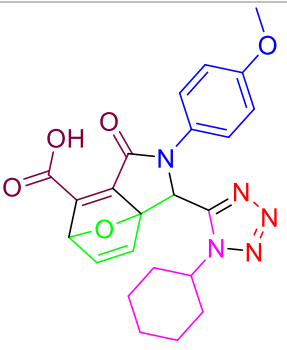
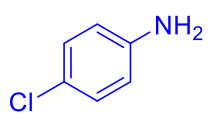
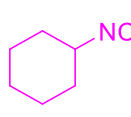
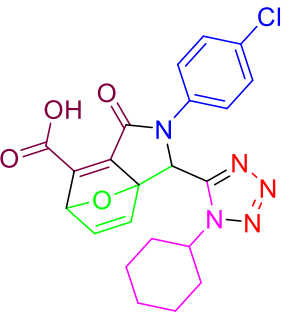


Tabla 1. Alcance de la reacción.

Entrada	R ¹	R ²	Producto	Rendimiento (%)
1				76
2				70

3				56
4				78
5				60

Los productos obtenidos fueron purificados mediante cromatografía en columna, y fueron caracterizados mediante sus espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , FTIR y HMRS.

3. CONCLUSIONES

Se sintetizó una serie de poliheterociclos mediante un proceso *N*-acilación/Diels-Alder asistido por microondas, a partir de tetrazoles funcionalizados con furano como plataforma sintética, provenientes de una estrategia RMC-I. Los productos sintetizados presentan una elevada complejidad estructural y funcional y pueden ser utilizados como precursores o plataformas para derivatizar o funcionalizar los poliheterociclos.

4. REFERENCIAS

1. Roh, J.; Vávrová, K.; Hrabálek, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 6101.
2. Ostrovskii, V. A.; Trofonov, R. E.; Popova, E. A. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2012**, 61, 768.
3. Lodyga-Chruscinska, E. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 1824.
4. Maleki, A.; Sarvary, A. *RSC Adv.* **2015**, 5, 60938–60955.
5. Speck, K.; Magauer, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2048.
6. a) Paulvannan, K. *Tetrahedron*. **1999**, 40, 1851. b) Gordon, P. C.; Byrne, N.; McCluskey, A. *Green Chem.* **2010**, 12, 1000.
7. Calderón-Rangel, D.; Rentería-Gómez, Á.; Cruz-Jiménez, A. E.; Rentería Gómez, M. A.; Jiménez-Halla, J. O. C.; Gámez-Montaño, R. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, 22 (26), 5289–5295.

Construcción de sistemas tetracíclicos tipo matrina mediante reacciones radicalarias sobre indol

Diego Alemán Ponce de León, Luis D. Miranda Gutiérrez*

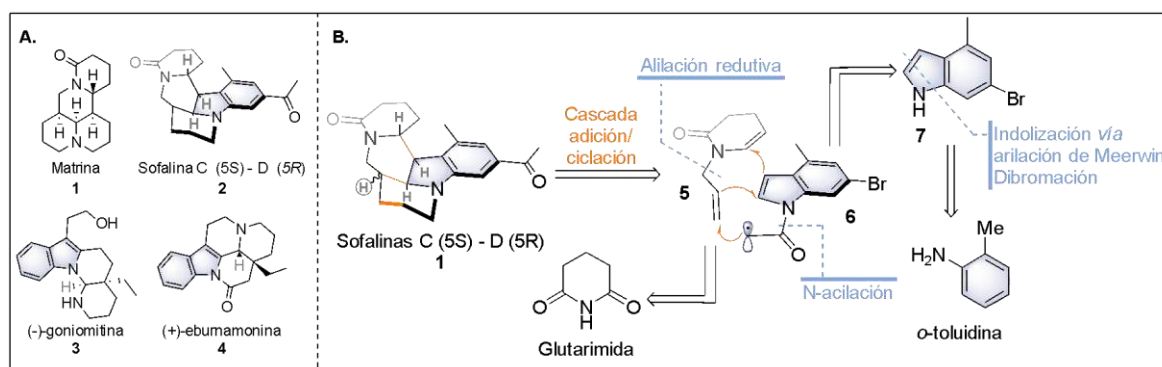
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, 04510 Coyoacán, México D. F., México.

Palabras clave: síntesis orgánica, radicales libres, fotocatalisis, sofalinas, ($\pm$)-goniomitina.

1. INTRODUCCIÓN

Uno de los grupos de alcaloides que ha adquirido gran interés en los últimos años por sus propiedades contra la Hepatitis B, son los compuestos de tipo matrina. En 2017, el grupo de Zhang¹ aislaron de la semilla de la planta *Sophora alopecuroides* cuatro alcaloides de tipo matrina denominados sofalinas A-D. Aunque hasta la fecha no hay reportes de rutas sintéticas para la obtención de la sophalina C y D 1, estas moléculas se caracterizan por poseer un sistema pentacíclico de tipo indolizidina en presencia de 4 centros estereogénicos contiguos con un resto de dihidropirido[1,2-a]indolonas de gran importancia por su actividad biológica en diversos productos naturales (Esquema 1A).

En 1998, Zard y colaboradores propusieron la construcción del sistema tetracíclico de la matrina² a través de una doble ciclación vía radicales libres, y posteriormente en 2017, en nuestro grupo de investigación se implementó una estrategia formal de ciclación radicalaria [4+2], sobre anillos de pirrol o indol via xantatos para la obtención de una serie de alcaloides de tipo matrina³ y recientemente en 2023 el grupo de Gou desarrollo una metodología mediante fotocatalisis para la síntesis de pirido[1,2-a]-indol-6(7H)onas a través de un proceso de ciclación [4+2], a partir de derivados α -bromoindoles.⁴



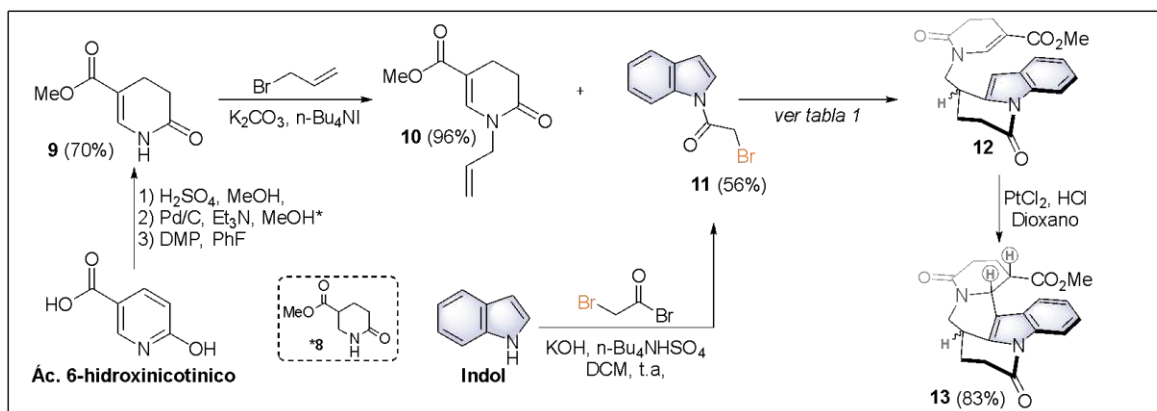
Esquema SEQ Esquema 1* ARABIC 3. A. Alcaloides representativos. B. Análisis retrosintético para la construcción del sistema pentacíclico de las sofalinas C y D.

Con base en lo anterior, se plantea la síntesis total de la sofalina C y D (1) mediante la construcción del sistema pentacíclico a través de un proceso en cascada fotocatalítico (Esquema 1B). La alilpiperidona 2 puede provenir en principio de la alilación reductiva de la glutarimida. El radical N-acetilindolilo 3 precursor de 4 será preparado mediante la N-acilación del indol correspondiente. La exploración de las condiciones del proceso radicalario involucra el planteamiento de una adición intermolecular radicalaria seguida de una doble ciclación para la obtención directa del sistema pentacíclico. (Esquema 1B).

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con base en el planteamiento anterior se dio inicio con la obtención del intermediario 10, sintetizado mediante la esterificación y la reducción a partir del ác. 6-hidroxinicotínico, regenerando el doble enlace requerido, por medio de una oxidación con el periodinano de Dess-Martin (DMP), en un 70%, por las 3 etapas de reacción y posterior alilación con bromuro de alilo en un 96% de rendimiento (Esquema 2).

Considerando que dicho sustrato, mediante una descarboxilación, en etapas posteriores de la síntesis, generaría un símil del compuesto **5** (Esquema 2). Con la finalidad de establecer las condiciones de la reacción radicalaria, se utilizó indol para la síntesis del precursor radicalario **11**, por medio de la N-acilación con bromuro de bromoacetilo en un 56% de rendimiento.



Esquema SEQ Esquema 1* ARABIC 4. Ruta sintética para la formación del sistema pentacíclico de la

De esta manera, se procedió a estudiar las condiciones de la reacción radicalaria, planteando el desarrollo de una metodología general que permita acceder a **12** como un alcance de las condiciones, así como, a una serie de derivados de dihidropirido[1,2-a]indolonas.

Utilizando como condiciones estándar, el Acetato de alilo (1.0 eq.), N-(Bromoacetil)indol **11** (1.5 eq.), el fotocatalizador de Ru(bpy)₃Cl₂ (3% mol), la 4-metoxitrietilamina como aditivo (1.5 eq.) y Na₂HPO₄ (3.0 eq.) en DMF (0.3 M) a t.a. por 24 hr. bajo irradiación de luz LED azul para obtener el compuesto de ciclación **14**, en un 52% de rendimiento (Ensayo 1, Tabla 1).

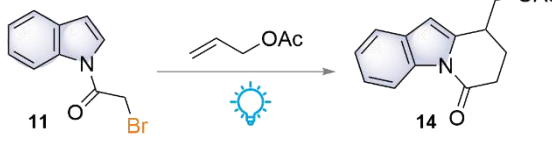
Inicialmente se determinó que, en ausencia del aditivo es posible obtener el producto de ciclación **14**, mientras que un exceso del aditivo, no implicó un cambio en el rendimiento (Ensayos 2,3).

Así mismo, se estudió las características que debe presentar el aditivo a nivel estructural, como el impedimento estérico y la conjugación del par de electrones libre del nitrógeno (Ensayo 4,5), sin observar un mayor rendimiento, en comparación a la 4-metoxitrietilamina.

Al modificar la concentración, las cantidades estequiométricas de las materias primas, así como, la carga del fotocatalizador se logró determinar que las condiciones óptimas son las presentadas en el ensayo 10, al obtener el producto de ciclación **14** en un 58% de rendimiento (Tabla 1).

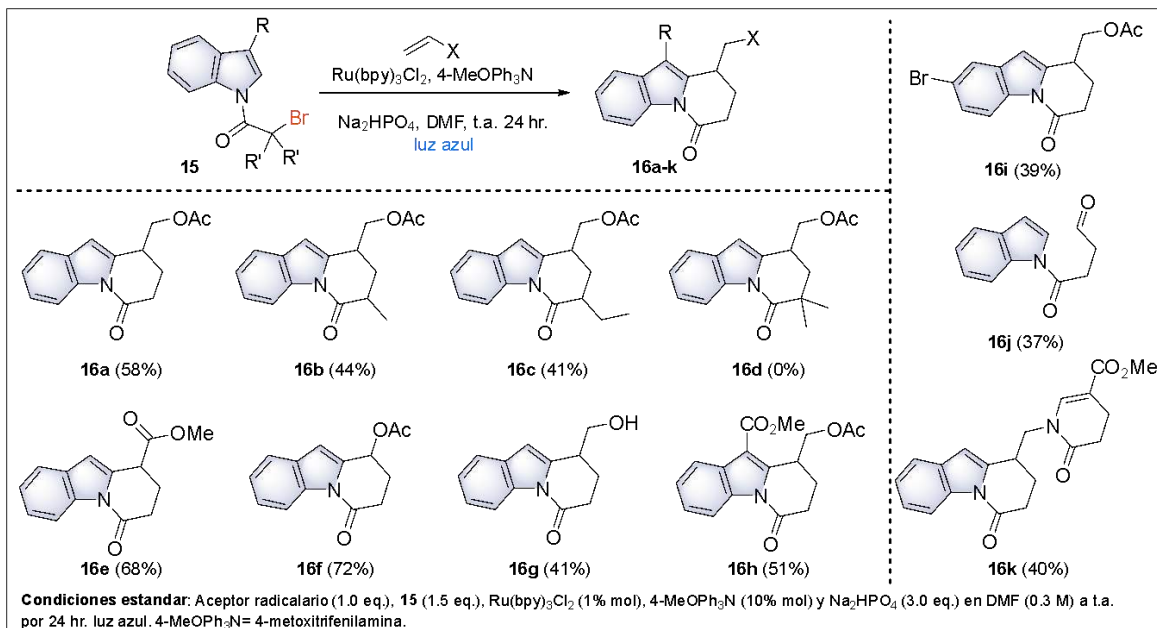
A partir de las condiciones establecidas para poder llevar a cabo el proceso radicalario fotocatalítico, se comenzó a explorar el alcance de la reacción empleando diversos precursores radicalarios de tipo primario secundario y terciario (**14a-d**), con disminuciones significativas en el rendimiento de los respectivos productos (Tabla 2). Al emplear

Tabla SEQ Tabla 1* ARABIC 3. Evaluación de las

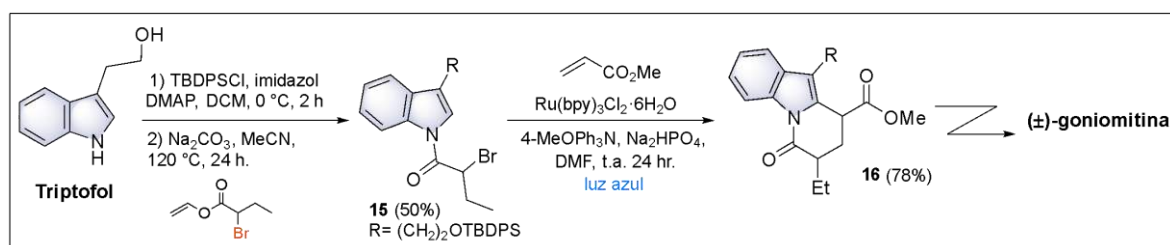
		
Ensayos	Modificaciones	14 (%)
1	Sin modificaciones	52
2	Sin 4-MeOPh ₃ N	28 ^a
3	4-metoxitrietilamina (1.5 eq.)	52
4	2,6-Lutidina (0.5 eq.)	51 ^a
5	N,N-Dimetilanilina (0.5 eq.)	48 ^a
6	DMF [0.6 M]	52
7	11 (1.0 eq.), Acetato de alilo (2.0 eq.),	35
8	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ (1% mol)	52
9	Sin Ru(bpy) ₃ Cl ₂ , DMF [0.6 M]	24
10	Ru(bpy)₃Cl₂ (1% mol), 4-MeOPh₃N (10% mol), DMF [0.6 M]	58
Condiciones estándar: Acetato de alilo (1.0 eq.), 11 (1.5 eq.), Ru(bpy) ₃ Cl ₂ (3% mol), 4-MeOPh ₃ N (0.5 eq.) y Na ₂ HPO ₄ (3.0 eq.) en DMF (0.3 M) a t.a. por 24 hr. luz azul. a. No se consume 11 por completo. 4-MeOPh ₃ N= 4-metoxitrietilamina.		

sistemas vinílicos activados se obtuvieron los productos ciclados con un mayor rendimiento, al contrario de emplear el alcohol alílico (**14e-g**). Mientras que al utilizar indoles monosustituídos, se observó un decremento en el rendimiento (**14h-i**). Al emplear la etil vinil éter, se obtuvo el producto de acetaldehído **40i**. Finalmente al aplicar estas condiciones en la alil piperidona **10**, se logró obtener en un 40% de rendimiento **16k**, dirigiendo la ruta sintética hacia la construcción de las sofalinas de interés al contemplar la alquilación intramolecular con PdCl_2 para obtener el pentaciclo **13** en un 83% (Esquema 2).

Tabla SEQ Tabla 1* ARABIC 4. Síntesis de diversos derivados de pirido[1,2-a]indolonas.



Con base en los resultados presentados anteriormente, se puede contemplar para el diseño de una ruta de síntesis orientada en la obtención de la (±)-goniomitina empleando las condiciones de reacción descritas hasta el momento y utilizando como materia de partida el Triptofol (Esquema 3).



Esquema SEQ Esquema 1* ARABIC 5. Ruta de síntesis propuesta para la (±)-goniomitina.

3. CONCLUSIONES

Con base en estos resultados es posible aplicar las condiciones obtenidas para llevar a cabo el proceso radicalario para la construcción del núcleo de las sofalinas C y D, así como, la diversificación de la metodología al emplear diversos indoles monosustituídos que permitan la construcción una serie de derivados de sistemas pirido[1,2-a] indolonas. Así mismo, se logró proponer una ruta de síntesis de la (±)-goniomitina.

4. REFERENCIAS

1. Zhang, Y., *et al.* Org. Lett. **2017**, 19, 424–427.
2. Boiteau, J. Boivin, A. Liard, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, Angew. Chem. Int. Ed. **1998**, 37, 1128–1131.
3. Miranda, L. D., *et al.* Eur. J. Org. Chem. **2017**, 17, 2481–2485.
4. M. Wei, C. Liu, C.-S. Wang, Y. Li, P. Qiu, Q. Dong, Z. Yang, Z. Fang and K. Guo, Green Chem., **2023**, 25, 2453-2457.

Síntesis de compuestos policíclicos altamente funcionalizados mediante multicatálisis asimétrica

Alfonso Reyes Luna, Clarisa Villegas Gómez, David Cruz Cruz

Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato. Noria Alta S/N; C.P. 36050; Guanajuato, Gto.

david.cruz@ugto.mx; clarisa.villegas@ugto.mx

Palabras clave: Multicatálisis, organocatálisis asimétrica, catálisis cooperativa, trienamina, cicloadición

1. INTRODUCCIÓN

En la síntesis de compuestos de interés dentro de las diferentes áreas de la química, destaca la búsqueda de nuevas metodologías que brinden un alto quimio, regio y estereocontrol, evitando o disminuyendo el uso de disolventes, las etapas de purificación, así como la formación de subproductos. Para ello el uso de procesos multicatalíticos destacan como una alternativa viable y, dependiendo de las materias primas, permite obtener desde compuestos simples hasta aquellos estructuralmente complejos por la acción de 2 o más catalizadores diferentes.

Los sistemas multicatalíticos pueden clasificarse de diferentes maneras con base en la forma en que se llevan a cabo las transformaciones. Dentro de esta clasificación podemos encontrar la catálisis de relevo, donde un sustrato A es transformado por la presencia de un catalizador hacia la formación de un compuesto B, el cual participa en un segundo ciclo catalítico completamente independiente del primero. Por otro lado, la catálisis cooperativa requiere la activación simultánea de 2 grupos funcionales por la presencia de 2 catalizadores diferentes y una vez activados la transformación ocurre.¹

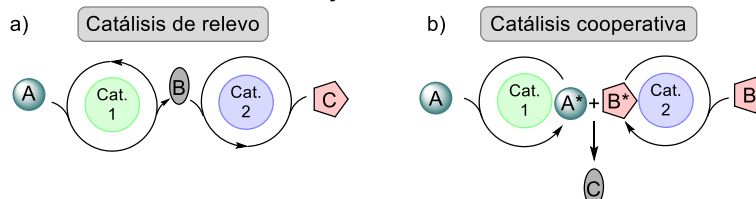


Figura 1. Sistemas multicatalíticos a) Catálisis de relevo b) Catálisis cooperativa.

Por otro lado, en la búsqueda de nuevos compuestos de interés biológico, la incorporación de un núcleo privilegiado incrementa el grado de éxito de encontrar bioactividad, pues estas estructuras destacan por una gran afinidad a dianas biológicas asegurando la unión. Ejemplo de ello es el núcleo de cumarina, presente en una gran variedad de compuestos que presentan actividades antioxidantes, antiinflamatorias, antivirales, antifúngicas, etc. y que, además sus propiedades químicas le confieren una reactividad sorprendente para llevar a cabo diferentes modificaciones, convirtiéndolo en un bloque de construcción versátil en la síntesis de compuestos con mayor diversidad y complejidad estructural, permitiendo acceder a nuevas actividades biológicas a estudiar.² Es por lo anterior que este proyecto propone sintetizar compuestos policíclicos empleando a la cumarina como material de partida y empleando multicatálisis asimétrica para ello.

Estructura privilegiada
Presente en diversos compuestos bioactivos

Bloque de construcción
Generación de estructuras con mayor complejidad y diversidad estructural.

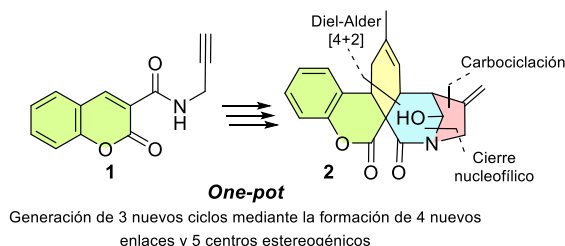
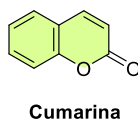


Figura 2. Cumarina como estructura privilegiada y bloque de construcción versátil.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para acceder a **2** se planteó emplear catálisis de relevo, de modo que **1** reaccionara con un dienal **3** en presencia de un aminocatalizador, generando así el compuesto **4**, el cual se transforma en **2** mediante la adición de una sal de Au(I) como segundo catalizador.

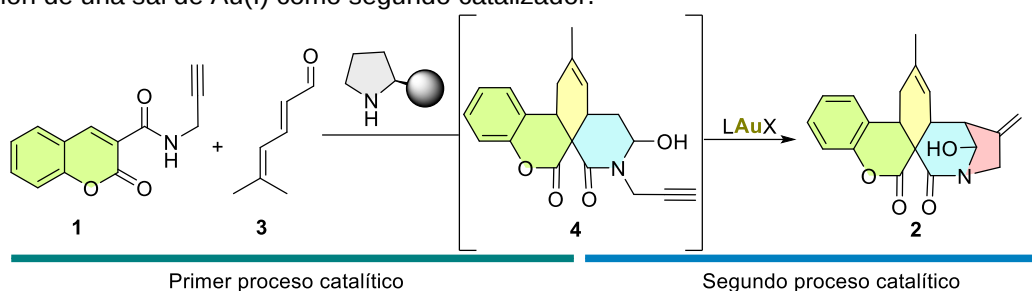


Figura 3. Transformación por etapas de **1** para la formación de **2**.

En este sentido, se procedió a evaluar la primera etapa, la cual consiste en una reacción de cicloadición [4+2] organocatalítica seguida de un cierre nucleofílico. De dicho estudio se encontró que el ensayo 3 mostró el rendimiento más alto y el mejor exceso enantiomérico (Tabla 1). Cabe destacar que logró aislarse y caracterizar el intermediario **4***, el cual es un intermediario clave en la obtención de **4** y que puede ayudarnos en la elucidación del mecanismo de reacción.

Tabla 1. Síntesis de **4**. Optimización y elucidación estructural.

Ensayo	Aminocat.	Disolvente	Temp.	Rendimiento 4/4* (%)	d.r.	e.e. (%)
1	1	CHCl ₃	t.a.	43/14	21:1	15.4
2	1	PhMe	t.a.	36/6.5	3.7:1	32.8
3	2	CHCl ₃	t.a.	74/10.5	2.4:1	77.8
4	2	CHCl ₃	40 °C	69/--	33.5:1	--

(3a*R*,5*R*,7a*S*,13b*S*)

Aminocat.

1

2

4*

Una vez sintetizado **4** se procedió a evaluar el segundo proceso catalítico para la generación de **2** mediante la adición de una sal de Au(I). Cabe destacar que inicialmente se proponía la formación de **5**, no obstante, esto se descartó al analizar el producto obtenido. El primer ensayo fue mediante la adición de Ph₃PAuNTf₂ esperando la deshidratación de **3**, generando así una enamina reactiva que pudiera atacar al alquino activado por la misma sal, no obstante esto no ocurrió. El segundo experimento se realizó pensando que la presencia de un co-catalizador ácido, como BzOH pudiera favorecer el paso de deshidratación de **3**, nuevamente no hubo señales del compuesto esperado. En su lugar, se observó una mezcla de reacción bastante compleja. Finalmente, y tratando de emular las condiciones de una reacción *One-pot* para convertir **1** a **4**, se llevó a cabo la adición del aminocatalizador **1** ó **2**, la sal de

Au(I) y BzOH, todos al 20% mol, logrando observar por RMN el consumo del material de partida y la formación de un nuevo compuesto como producto principal, no obstante, con un bajo rendimiento. Lo anterior sugiere que **4** posee baja estabilidad y durante el proceso de purificación este sufre descomposición, por lo que se plantean metodologías para su derivatización *in-situ* que permitan generar compuestos más estables.

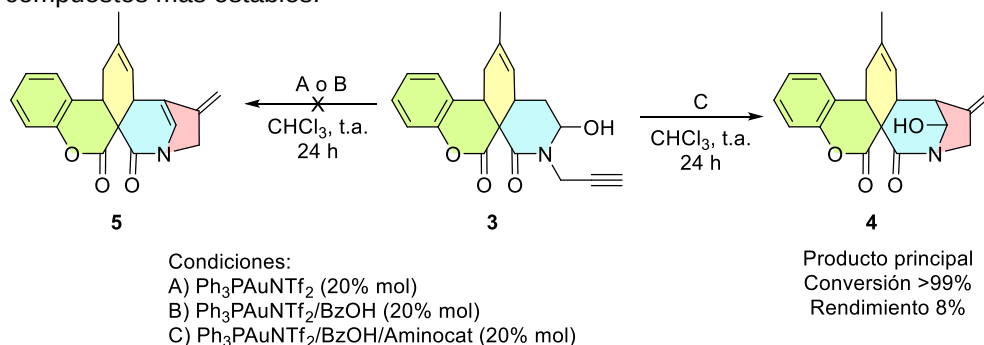


Figura 4. Síntesis de **4**. Evaluación de condiciones de reacción

Si bien inicialmente se pensaba que el sistema multicatalítico procediera a través de un relevo, donde cada catalizador permitiera una transformación de manera independiente, los experimentos sugieren que el segundo ciclo catalítico en realidad es un proceso cooperativo, pues el aminocatalizador es tan indispensable como la sal de Au(I) para la formación de **4** a partir de **3** y que dicha transformación ocurre.

3. CONCLUSIONES

Se estableció una metodología que permite obtener compuestos policíclicos **2** de manera estereoselectiva mediante un sistema multicatalítico Aminocatálisis-Au(I).

Si bien la formación de **2** es un proceso favorecido, aún se sigue trabajando en el aislamiento de este, pues presenta inestabilidad a las condiciones de purificación.

Mediante diferentes experimentos así con la ayuda de técnicas analíticas se pretende evaluar las 2 rutas mecanísticas planteadas, tanto de relevo como cooperativa con el fin de elucidar el mecanismo de reacción.

Una vez establecida la metodología para aislar el compuesto policíclico se pretende evaluar dicha metodología en diversos materiales de partida, de modo que podemos obtener una pequeña biblioteca de compuestos potencialmente bioactivos.

4. REFERENCIAS

1. Martínez, S.; Veth, L.; Lainer, B.; Dydio, P. *ACS Catal.* **2021**, 11, 3891–3915
2. Stefanachi, A.; Leonetti, F.; Pisani, L.; Catto, M.; Carotti, A. *Molecules* **2018**, 23, 250

Estandarización del método cromatográfico para la determinación de glifosato y su metabolito AMPA

Sidney Yenyse Bransford-Rodríguez^{a,b}, Cyndia Azucena González-Arias^b, Briscia Socorro Barrón-Vivanco^b, Yael Yvette Bernal-Hernández^b, Irma Martha Medina-Díaz^b, Aurora Elizabeth Rojas-García^b, Carlos Alberto Romero-Bañuelos^b, Laura Ortega-Cervantes^b, Adolfo Sierra-Santoyo^d, Marisela Uribe-Ramírez^d, Francisco Alberto Verdín-Betancourt^{b,e}

^aPrograma de maestría en Ciencias Biológico Agropecuarias, Área de Ciencias Ambientales, Universidad Autónoma de Nayarit.

^bLaboratorio de Contaminación y Toxicología Ambiental, Secretaría de Investigación y Posgrado, Universidad Autónoma de Nayarit.

^cCentro Nayarita de Innovación y Transferencia de Tecnología "Unidad especializada en I+D+i en Calidad de Alimentos y Productos Naturales", C.P. 63173 Tepic, Nayarit, México.

^dDepartamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico.

^eUnidad Especializada de Ciencias Ambientales, CENITT, Universidad Autónoma de Nayarit.

bransfordsidney@gmail.com

Palabras clave: plaguicidas organofosforados, glifosato, AMPA, cromatografía líquida, derivatización

1. INTRODUCCIÓN

El glifosato (N-(fosfonometil) glicina, GLP), es un herbicida sistémico usado ampliamente en nuestro país para controlar malezas, tanto en el área agrícola como en urbanas. La exposición a GLP podría generar efectos adversos a la salud, de acuerdo a las evidencias la IARC lo ha clasificado como probable carcinógeno para humanos (grupo 2A).⁴ A pesar que evidenciar su presencia en el ambiente se ha vuelto una prioridad, este herbicida presenta características fisicoquímicas como su alta polaridad (LogP de -3.22 a -2.769) y la ausencia de grupos cromóforos, lo que dificultan su análisis.^{10,12} Por otro lado, el ácido aminometil-fosfónico (AMPA) es su principal producto de degradación tanto de forma biótica como abiótica, además tiene mayor persistencia que el GLP. Por lo que resulta relevante su análisis.^{1,2,6} La derivatización de GLP y AMPA permite modificar su estructura química, cambiando sus propiedades físicas y químicas; mejorando la determinación de estos.^{3,5,7,8} El objetivo del presente trabajo fue la estandarización de un método analítico para la determinación de GLP y su principal metabolito AMPA derivatizados, de manera simultánea.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La derivación de GLP y AMPA con el agente derivatizante 4- toluenclorosulfonilo (TsCl) favoreció la detección por cromatografía de capa fina (TLC) a través de la cual se obtuvieron los factores de retención de ambos compuestos. Posteriormente, los derivatizados fueron analizados por HPLC/DAD. Los resultados preliminares del método mostraron tiempos de retención individuales para el GLP y AMPA derivatizados menores a 10 minutos. De acuerdo a la literatura, la alta polaridad e hidrofilicidad del GLP y de AMPA dada por los grupos funcionales presentes dificulta la identificación en diversos métodos.^{3,5,9,11,13} Incluso en técnicas altamente sensibles como la cromatografía líquida de masas precisas y alta resolución (HRAM LC-MS) no ha sido posible su detección, ya que genera una señal débil provocando una confusión con el ruido inherente del detector.¹³ Sin embargo, el cambio en la polaridad generada por la derivatización en el presente sistema permitió mejores condiciones de

retención en la columna de fase reversa, incluso aumentó la sensibilidad, obteniendo resultados en el rango de nanogramos. De tal forma las dificultades analíticas propuestas por algunos autores pueden verse disminuidas con un buen sistema cromatográfico en combinación con una derivatización óptima.^{3,5,13}

3. CONCLUSIONES

El método analítico desarrollado para la determinación de GLP y su principal metabolito AMPA derivatizados permitió la detección de manera simultánea tanto por TLC como por HPLC/DAD.

4. REFERENCIAS

1. Borggaard, O.; Gimsing, A. *Fate of glyphosate in soil and the possibility of leaching to ground and surface waters: A review*. Pest Management Science, 2008, p. 441-456.
2. Dollinger, J.; Dagès, C.; Voltz, M. *Glyphosate sorption to soils and sediments predicted by pedotransfer functions*. Environmental Chemistry Letters, 2015, p. 293-307.
3. Franke, A.; Li, X.; Lai, K. *Analysis of glyphosate, aminomethylphosphonic acid, and glufosinate from human urine by HPLC-MS*. Analytical and bioanalytical chemistry, 2020, p. 8313-8324.
4. IARC (International Agency for Research on Cancer). *Monographs Volume 112: evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides*. 2015.
5. Ibáñez, M.; Pozo, Ó.; Sancho, J.; López, F.; Hernández, F. *Residue determination of glyphosate, glufosinate and aminomethylphosphonic acid in water and soil samples by liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry*. Journal of Chromatography A, 2005, p. 145-155.
6. Kjaer, J.; Olsen, P.; Ullum, M.; Grant, R. *Leaching of Glyphosate and Amino-Methylphosphonic Acid from Danish Agricultural Field Sites*. Journal of Environmental Quality, 2005, p. 608-620.
7. Ohno, K.; Yamashita, K. *Recent development of chemical derivatization in LC-MS for biomedical approaches*. Bioanalysis, 2015, p. 2489-2499.
8. Perez, H.; Evans, C. *Chemical derivatization in bioanalysis*. Bioanalysis, 2015, p. 2435-2437.
9. Rendon-von Osten, J.; Dzul-Caamal, R. *Glyphosate Residues in Groundwater, Drinking Water and Urine of Subsistence Farmers from Intensive Agriculture Localities: A Survey in Hopelchén, Campeche, Mexico*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2017, p. 595.
10. Simonetti, E.; Cartaud, G.; Quinn, R.; Marotti, I.; Dinelli, G. *An interlaboratory comparative study on the quantitative determination of glyphosate at low levels in wheat flour*. Journal of AOAC International, 2015, p. 1760-1768.
11. Wang, S.; Liu, B.; Yuan, D.; Ma, J. *A simple method for the determination of glyphosate and aminomethylphosphonic acid in seawater matrix with high performance liquid chromatography and fluorescence detection*. Talanta, 2016, p. 700-706.
12. Williams, G.; Kroes, R.; Munro, I. *Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans*. Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP, 2000, p. 117-165.
13. Zouaoui, K.; Dulaurent, S.; Gaulier, J.; Moesch, C.; Lachâtre, G. *Determination of glyphosate and AMPA in blood and urine from humans: About 13 cases of acute intoxication*. Forensic Science International, 2013, p. 20-25.

Síntesis *one-pot* de imidazo[2,1-*b*]tiazoles mediante GBB-3CR asistida por microondas

Diana García-García^a, Karla A. González-Pérez^a, Kranthi G. Kishore^a, Rocío Gámez-Montaña^{a,*}

^a Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, Col. Noria Alta, Guanajuato, C.P. 36050, Gto., México. [rociogm@ugto.mx]

Palabras clave: imidazo[2,1-*b*]tiazol, cromona, *one-pot*, RMC, GBB-3CR

1. INTRODUCCIÓN

Los imidazo[1,2-*b*]tiazoles son heterociclos nitrogenados fusionados reconocidos como moléculas privilegiadas debido a su amplia gama de propiedades en química medicinal, incluidas las actividades antihelmínticos, antihipertensivos, citotóxico, antituberculosis.[1] Sus aplicaciones no se limitan al ámbito medicinal, estos andamios tienen otras propiedades como fitotóxicos, relevante en el área de agroquímica (**Figura 1**).[2]

Las cromonas son una clase privilegiada de α -pironas benzofusionadas de interés en química medicinal, que presentan actividades biológicas como antioxidantes, antitumorales, anticancerígenos, antivirales y antimicrobianos, los cuales comúnmente son de baja toxicidad (**Figura 1**).[3]

La síntesis *one-pot* que incluyen reacciones de multicomponentes son las herramientas sintéticas más eficientes, robustas y sostenibles. Entre ellas destacan las reacciones de multicomponentes basadas en isonitrilos por su economía atómica, eficiencia, condiciones suaves, alta convergencia y economía de pasos para la síntesis moléculas heterocíclicas directamente o mediante procesos de post-transformación.[4] En este contexto, la reacción de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB-3CR) es eficiente para acceder a imidazoles fusionados, como los imidazo[2,1-*b*]tiazoles. En esta reacción participan un aldehído o una cetona, una amidina y un isonitrilo, con catálisis ácida de Lewis o Brønsted. La reactividad del nitrógeno endocíclico en la amidina permite capturar intramolecular el ion nitrilo, permitiendo la formación del andamio heterocíclico.[5]

En este trabajo, presentamos la síntesis *one-pot* para acceder a imidazo[1,2-*b*]tiazoles, utilizando ácido 2-cloroacético como catalizador ácido de Brønsted.

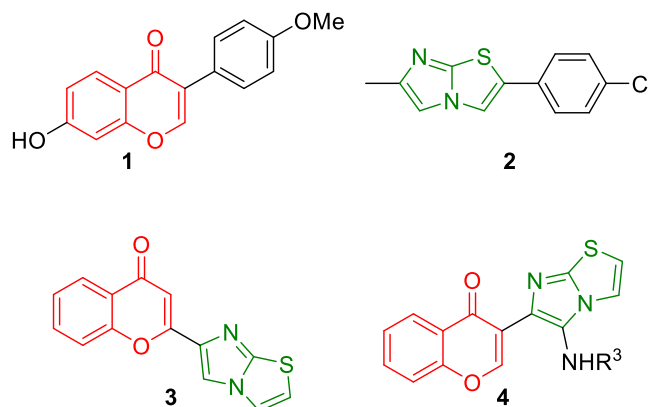
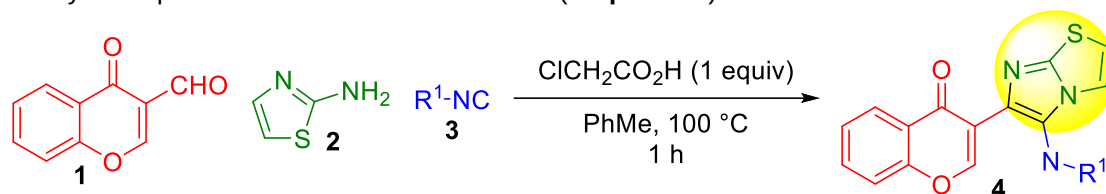


Figura 1. Cromona bioactiva (1), imidazo[2,1-*b*]tiazol (2), *bis*-heterociclo bioactivo (3), moléculas descritas en el trabajo (4)

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se describe la síntesis de una serie imidazo[2,1-*b*]tiazol-cromonas **4** mediante la reacción de GBB-3CR catalizada con ácido 2-cloroacético, asistido por microondas durante un tiempo de 1 hr. Los componentes empleados fueron 3-formilcromona (**1**), 2-aminotiazol (**2**) e isonitrilos (**3**) en tolueno (PhMe), como disolvente y 1.0 equivalente de ácido 2-cloroacético (**Esquema 1**).



Esquema 1. Modelo de GBB-3CR.

Tabla 1. Alcance de la síntesis de imidazo[2,1-*b*]tiazol-cromonas.

Entrada	R ¹ -NC	Rendimiento (%)
1		68
2		66
3		62
4		60
5		57

Los productos se purificaron por columna cromatográfica, obteniendo rendimientos de moderados a buenos (57-68%) realizando la variación del componente isonitrilo alifático. La caracterización se realizó mediante espectroscopias de RMN de ¹H y ¹³C, así como FT-IR y HRMS.

3. CONCLUSIONES

Se sintetizaron una serie de imidazo[2,1-*b*]tiazoles mediante una GBB-3CR a partir de materias primas comerciales, empleando un catalizador accesible y con un tiempo corto de reacción. Los productos sintetizados incorporan dos núcleos privilegiados como los imidazo[2,1-*b*]tiazoles y cromonas, los cuales tienen potenciales aplicaciones en química medicinal y agroquímica.

4. REFERENCIAS

- Abdulla, C. M. A.; Neetha, M.; Aneja, T.; Anilkumar, G. Synthesis and applications of imidazothiazoles: an overview. *ChemistrySelect* **2020**, 5, 33, 10374-10386.
- Guo, M.; Yu, X.; Zhu, Y.Z.; Yu, Y. From Bench to Bedside: What Do We Know about Imidazothiazole Derivatives So Far? *Molecules* **2023**, 28, 5052. <https://doi.org/10.3390/molecules28135052>

3. Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. Chromone: A Valid Scaffold, *Medicinal Chemistry. Chem. Rev.* **2014**, 114 (9), 4960–4992. <https://doi.org/10.1021/cr400265z>.
4. a) Dömling, A.; AlQahtani, A. D. General Introduction to MCRs: Past, Present, and Future. In *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*; **2014**; pp 1–12. <https://doi.org/10.1002/9783527678174.ch01>; b) Tietze, L. F., Brasche, G., Gericke, K. M. *Domino Reactions in Organic Synthesis. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA*, **2006**, 1.
5. a) Boltjes, A. and Dömling, A. The Groebke-Blackburn-Bienaymé Reaction. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 7007-7049. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901124>; b) Kishore, K. G.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, A.; Conejo, A. S.; Basavanag, U. M. V.; Wrobel, K.; Gámez-Montaño, R. Synthesis of unsymmetrical bis-heterocycles containing the imidazo[2,1-b]thiazole framework and their benzo[d]fused analogues by an acid-free Groebke-Blackburn-Bienaymé reaction. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 3556-3560. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.06.120>