



51° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA

35° CONGRESO NACIONAL DE EDUCACIÓN QUÍMICA

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

“LA QUÍMICA NOS UNE”

2016

Pachuca, Hidalgo

TRABAJOS PROFESIONALES II

Áreas científicas

Química de Polímeros(QPOL), Química de Productos Naturales(QPNT), Química de Restauración y Arte(QRYA), Química Inorgánica(QINO), Química Medicinal(QMED), Química Nuclear(QNUC), Química Orgánica(QORG), Química Organometálica(QOME), Química Supramolecular(QSML), Química Sustentable / Verde(QSUS), Química Teórica y Computacional(QTyC)

CONTENIDO

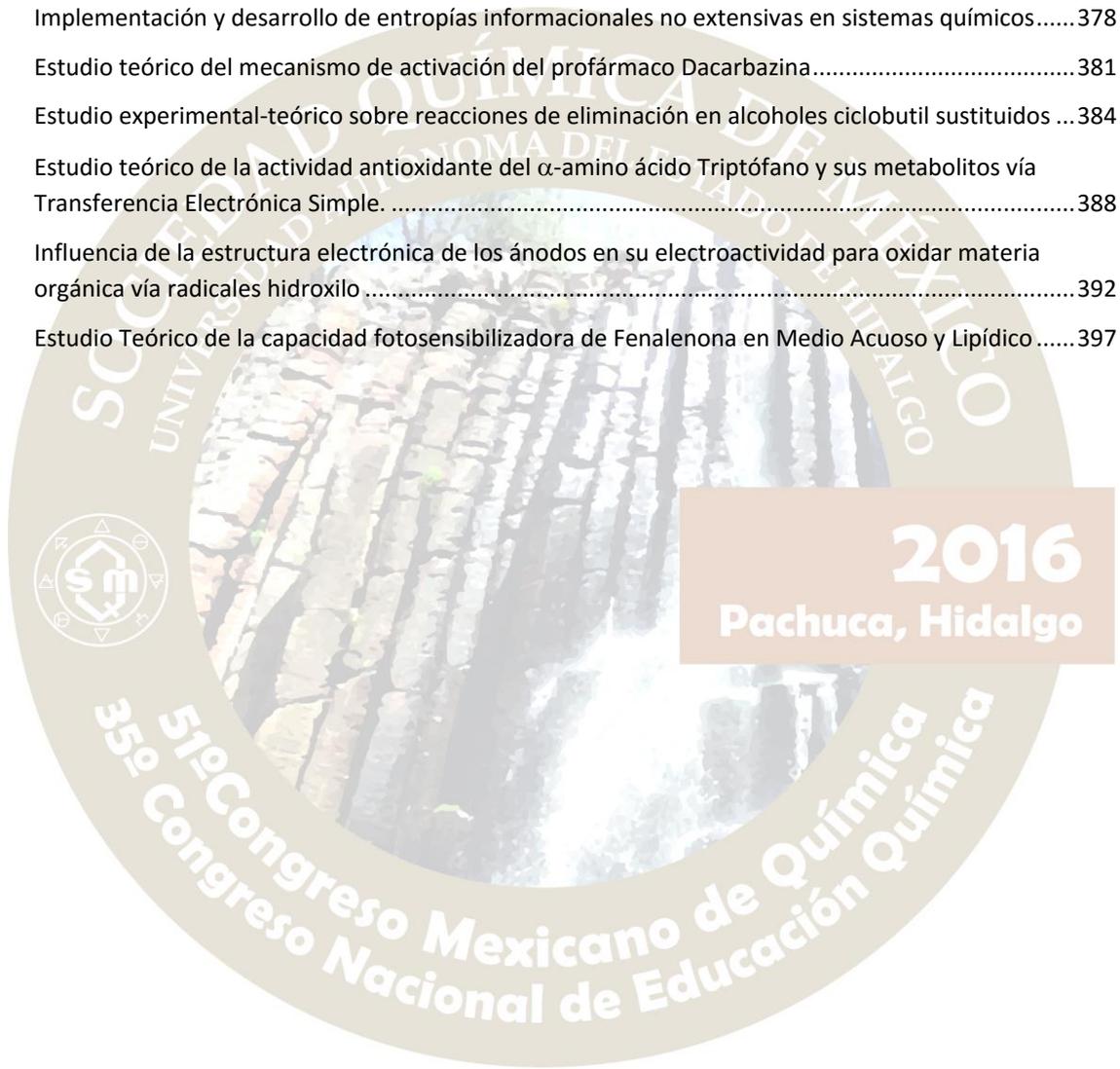
Derechos de autor y propiedad intelectual.....	7
Química de Polímeros(QPOL).....	9
Caracterización de la funcionalización del polímero Poloxámero L35 con aminas aromáticas	9
Obtención y caracterización del polímero poloxámero P-407 funcionalizado con el triisopropil éster del ácido cítrico	12
Síntesis de una base fotolatente y su aplicación para el desarrollo de un sistema oxetano-tiol fotocurable	15
Terminación en la Polimerización Vía Radicales Libres: Control Difusivo vs. Control Químico.....	19
Comportamiento en Solución Acuosa e Interfacial de Mezclas PVA-SDS y PVA-Folato.....	22
Química de Productos Naturales(QPNT)	26
Síntesis y caracterización de Eteres del ácido <i>Meso</i> -Dihidroguaiarético con potencial actividad antimicrobacteriana.....	26
Hacia la modificación de triterpenos pentacíclicos como potenciales agentes anticancerosos.	31
Síntesis parcial del carotenoide Zeaxantina a partir de la (3 <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,6' <i>R</i>)-Luteína presente en la oleorresina de la flor de cempasúchil (<i>Tegetes erecta</i> L.).....	35
Contribución al estudio químico del extracto metanólico foliar de <i>Crataegus gracilior</i> Phipps (Rosaceae)	40
Derivados semisintéticos de triterpenoides tipo oleanano con posible actividad contra cepas MDR y XDR de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	43
Estudio fitoquímico del extracto hexánico de <i>Zanthoxylum affine</i>	46
Estudio fitoquímico de <i>Zanthoxylum spp</i>	49
Síntesis y caracterización de quitosano a partir de <i>Penaeus setiferus</i> mediante hidrólisis alcalina.	54
Actividad larvicida de extractos de <i>Zanthoxylum clava-herculis</i> contra <i>Aedes aegypti</i> (Mosquito vector del dengue).....	57
Uso del dicroísmo circular vibracional (DCV) para asignar la configuración absoluta de metoxifenilacetilésteres quirales.	61
Identificación y cuantificación por HPLC de diarilheptanoides antiinflamatorios en extractos de <i>Alnus Acuminata</i> ssp. <i>arguta</i> . Análisis químico comparativo de corteza y madera.....	64
Estudio químico y evaluación de la actividad regenerativa en células periodontales de la especie vegetal medicinal <i>Sedum oxypetalum</i> Kunth (Crassulaceae).	68
Naftoquinonas aisladas de <i>Hesperozygis marifolia</i> Epling (Lamiaceae).....	72
Evaluación de la inhibición de lipoperoxidación (TBARS) en eritrocitos humanos por extractos de epidermis de tejocote (<i>crataegus mexicana</i>) <i>in vitro</i>	74
Evaluación antifúngica y contenido fenólico en tres especies de <i>Datura</i> <i>D. stramonium</i> , <i>D. innoxia</i> y <i>D. discolor</i>) de México.....	77
KAURENOS AISLADOS DE <i>Lasianthaea aurea</i>	81
Química de Restauración y Arte(QRYA)	84
Análisis fisicoquímico aplicado a la restauración y conservación de la escultura policromada	84

Química Inorgánica(QINO)	87
Síntesis de complejos de Pt ^{II} derivados de 2-piridin-hidrobentotiazoles sustituidos	87
Hidrogenación de iminas en ligantes tipo Salen. Síntesis y caracterización de compuestos de coordinación de cobre con ligantes tipo Salan.....	90
Estudio de propiedades ópticas de compuestos de coordinación con iones lantánidos	94
Estudio de las propiedades luminiscentes de compuestos de coordinación con iones lantánidos y el ligante 1,2-bis[(1H-bencimidazol-2-1-il)metoxilen]benceno.....	97
Complejos Heterolépticos de Níquel (II) y Paladio (II) Conteniendo Ligantes Tipo β-Tiocetoiminatos.	100
Estudio teórico-experimental de la luminiscencia en compuestos de coordinación de Au(I) y 1,2-(bis-difenilfosfino)benceno y fluorofeniltiolatos.....	104
Compuestos dinucleares de hierro con posible aplicación en una hoja artificial.....	108
Química Medicinal(QMED).....	112
Síntesis, actividad antiparasitaria y simulaciones <i>in silico</i> de derivados de bis[4-(1H-bencimidazol-2-il)fenoxi]propano.....	112
Evaluación <i>in silico</i> de Oxindoles y Quinolinonas Como inhibidores de β-secretasa	117
Modelado farmacofórico basado en la estructura de la transcriptasa reversa del VIH tipo 1 y análisis docking de un bupiridilindol.....	120
Estudio de la interacción de compuestos de coordinación quelatos mixtos de cobre (II) con ADN.	123
Síntesis de derivados 2H-indazol y su actividad contra Giardia intestinalis, Trichomona vaginalis y Entamoeba histolytica	126
Estudio de acoplamiento molecular de dihidropirimidintionas con actividad citotóxica sobre la enzima cinesina Eg5.....	129
Síntesis de benzo[f]indolo-4,9-dionas con actividad antioxidante y citotóxica	133
Síntesis de imidazo[1,2-a]piridinas e imidazo[1,2-σ]pirimidinas sustituidas con el grupo funcional amida. Evaluación <i>in silico</i>	137
Síntesis y evaluación de la capacidad antimicrobiana de β-aminoalcoholes derivados de eugenol....	140
Mapeo Farmacofórico y Análisis Conformacional de Regioisómeros Análogos de la Melatonina.....	143
Nanoencapsulación de casiopeína® III-ia en un sistema niosomal y estudio de su liberación <i>in vitro</i>	146
Diseño y síntesis de nuevos heterocompuestos con potencial actividad biológica	150
Ligando multicomponente en la regulación de la proliferación celular.....	153
Interacciones farmacológicas entre compuestos de cobre y cisplatino en la línea tumoral HeLa.....	157
Uso y Aplicación Terapéutica de Nanodispositivos (Fármacos Inteligentes) para la Prevención y Remediación de Enfermedades Cardiovasculares.....	161
Síntesis, actividad citotóxica y acoplamiento molecular de nuevos derivados de 9-anilino[5,4-b]quinolina con sustituyentes de dietilaminoalquilamino como potenciales antitumorales	164
Síntesis de compuestos de bajo peso molecular y su evaluación como moléculas anti-quorum sensing en <i>C. albicans</i> y <i>S. marcescens</i>	168
Química Nuclear(QNUC).....	169

Aplicación de la electrocoagulación en la descontaminación radiactiva de acero inoxidable	169
Espectrometría alfa de U-232.....	173
Química Orgánica(QORG).....	177
Síntesis de nuevos análogos de la Rufinamida vía cicloadiciones [3+2] azida-enolato	177
Estudio y desarrollo de un nuevo método de obtención de ácidos carboxílicos a partir de α -bromoarilcetonas vía sales de piridonio.....	180
Uso de aminoácidos en la síntesis de pirroles.....	183
Síntesis Estereoselectiva de Propargilaminas Catalizada por Cu-MCM-41	186
Determinación de la configuración absoluta de 2-oxazolidinonas con oxindoles quirales mediante RMN de ^1H	189
Transposiciones sigmatrópicas en sistemas arilvinilciclobutánicos y su aplicación en la síntesis de productos naturales	193
El uso de bromuro de tetradecil trimetil amonio como agente alquilante de heterociclos nitrogenados aromáticos.....	196
Síntesis de analogos del carbazol elipticina y derivados.	201
Evaluación por RMN de la regioselectividad en la reducción de 6-Nitroquinoxalinas.	205
Síntesis de bis(indolil)metanos vía organocatalizadores bifuncionales derivados de urea y tiourea ..	210
Síntesis de <i>O</i> -Etil Xantatos como agentes de transferencia para polimerización tipo RAFT	214
Síntesis y resolución de la 2-(<i>tert</i> -butil)-3-metil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona como precursor en la síntesis enantioselectiva de ácidos 2-aminociclohexancarboxílicos.	218
Síntesis Total de los Carbazoles Naturales Clauraila A y 7-Metoxi- <i>O</i> -metilmukonal.....	222
Síntesis de la Mezcla Enantiomérica de los Derivados <i>Cis</i> -Hidrogenados 3-(Acetamidometil)-2,3-Dihidrobenzofurano-2-Carboxilato de Etilo	225
Hidrogenación catalítica de derivados de benzofuranos 3-metilensustituidos	229
Efectos en las propiedades espectroscópicas de los isotopólogos deuterados del alcohol Cinamoílico	233
Síntesis asimétrica de ligantes quirales con geometría C_2 derivados del <i>L</i> (+)-ácido tartárico	235
Alkyl Sulfinates: Novel Probes to Illustrate Umpolung Reactivity	239
Hacia el uso de la co-cristalización para la construcción de materiales moleculares microporosos. ...	243
Síntesis y aplicaciones de los sistemas BODIPY's-chalcona	249
Sensor de <i>N</i> -(aminoalquil)-biotinamidas y su Evaluación por Resonancia de Plasmón Superficial (SPR)	253
Selenazolinás bicíclicas derivadas de carbohidratos como potenciales inhibidores de hexosaminidasa	258
Transformación de la cadena lateral de las sapogeninas esteroidales.	261
Aplicación de un Organocatalizador Múltiple Formado por el Ensamble del (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-Diazabicyclo-[2.2.1]heptano y el Ácido <i>D</i> -Mandélico en una Reacción Tipo Cascada.....	265

Líquidos Iónicos Quirales de Imidazolio Derivados de (S)-Prolinamina como Organocatalizadores en la Reacción de Michael Asimétrica y la Reacción Cascada Michael-Aldólica Asimétrica en Condiciones Libres de Disolvente	269
Reducción de alquinos α,β -insaturados mediada por fosfinas y catalizadores de Ag(I) y Au(I)	273
Síntesis estereoselectiva de 6-pentil-2H-piran-2-onas quirales: primera síntesis enantiopura de metabolitos de <i>Trihoderma spp.</i>	276
Síntesis y actividad biológica de los derivados de dihidroanguinarina obtenidos mediante reacciones de acoplamiento cruzado deshidrogenativo catalizadas con CuBr	279
Early Studies on a <i>chiral</i> Synthetic Equivalent of Trianionic Acetonitrile	282
Reconocimiento Molecular de Carboxilatos Quirales por Escuaramidas Quirales	285
Química Organometálica(QOME).....	289
Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos de plata y cobre a partir de sales cuaternarias de imidazolio simétricas..	289
Reactividad de $H_2Os_3(CO)_{10}$ frente a ligantes acetilénicos de estaño y de silicio	294
Síntesis y reactividad de complejos metálicos de plata y oro con ligantes carbenos <i>N</i> -heterocíclicos insaturados	300
Complejos de Elementos del Grupo 10 que contienen Ligantes Tipo <i>SacNac</i>	304
Complejos de Iridio(I) e Iridio(III) con Ligantes de Tipo β -cetoiminatos y β -tiocetoiminatos.	308
Visible Light Promoted Au(I)-Au(III) Oxidation in Triazol-5-ylidene Complexes	312
Química Supramolecular(QSML)	316
Síntesis mecanoquímica y caracterización de un cocrystal farmacéutico de teofilina con un fenilén bis-carbamato	316
Síntesis mecanoquímica de cocrystal farmacéuticos de cafeína y teofilina con bencendoles	320
Síntesis de compuestos de coordinación con derivados de terpiridina.	324
Reconocimiento Iónico y Molecular de Especies con Importancia Biológica Utilizando Receptores Fluorescentes Basados en Complejos Dinucleares de Zn (II) y en Piridin-2,6-Dicarboxiamida	328
Química Sustentable / Verde(QSUS)	332
Sustitución Nucleofílica Aromática (SNAr) bajo el contexto de Química Verde empleando diferentes fuentes de energía.....	333
Obtención de cloruro férrico a partir de la recuperación de residuos de laboratorio	336
Síntesis de benzimidazoles 2-sustituídos usando diferentes fuentes alternas de energía	339
Síntesis de 5-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazoles y 5-amino-1 <i>H</i> -benzimidazoles 2-sustituídos con el empleo de diferentes fuentes alternas de energía	343
Acercamiento verde para producir diindolilmetanos mediante triboquímica.....	347
Relevancia de la planeación experimental para transitar de la Química Orgánica Clásica a la Química Orgánica Verde ¹ (Síntesis de una Hidantoína empleando energía alterna) PAPIME PE203916.	351
Transformación De La Enseñanza Experimental de la Química Orgánica Clásica Hacia La Química Orgánica Verde (Nitraciones Verdes en Anillos Bencénicos) PAPIME PE203916.....	355
Evaluación Ecológica: Un Criterio Idóneo En La Experimentación De Química Orgánica. (Una Vía Para Contribuir Al Desarrollo Sostenible Implementado En La UNAM-FESC) PAPIME PE 203916.....	359

Transformación de la Enseñanza Experimental Hacia la Química Orgánica Verde (Obtención Verde de Ácido Cinámico con un Enfoque a la Química Verde, implementada en la FESC-UNAM) PAPIME PE203916.....	362
Modelado y simulación de la digestión anaerobia de las vinazas de la industria alcoholera	366
Química Teórica y Computacional(QTyC).....	372
Aplicación de la energía y temperatura informacional en espacio de posiciones en sistemas atómicos	372
Caracterización de un proceso químico sencillo mediante la temperatura informacional.....	375
Implementación y desarrollo de entropías informacionales no extensivas en sistemas químicos.....	378
Estudio teórico del mecanismo de activación del profármaco Dacarbazina.....	381
Estudio experimental-teórico sobre reacciones de eliminación en alcoholes ciclobutil sustituidos ...	384
Estudio teórico de la actividad antioxidante del α -amino ácido Triptófano y sus metabolitos vía Transferencia Electrónica Simple.	388
Influencia de la estructura electrónica de los ánodos en su electroactividad para oxidar materia orgánica vía radicales hidroxilo	392
Estudio Teórico de la capacidad fotosensibilizadora de Fenalenona en Medio Acuoso y Lipídico	397



DERECHOS DE AUTOR Y PROPIEDAD INTELECTUAL

D.R. © Sociedad Química de México, A.C. “La química nos une”

Esta es una publicación que contiene los trabajos en extenso de todos los participantes al 51° Congreso Mexicano de Química, y 35° Congreso Nacional de Educación Química realizado en la “Ciudad del conocimiento”, de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, del 28 de septiembre al 1° de Octubre, de 2016, en la ciudad de Pachuca de Soto, Hidalgo, México.

Es una recopilación de 400 trabajos profesionales y estudiantiles de todas las áreas científicas y de investigación de la Química, con la participación de 5 países y de 27 estados de la República Mexicana que consideran un total de 1136 autores, además se incluyen las 8 plenarias internacionales, 9 simposios, 8 cursos pre-congresos, 10 talleres, 1 presentaciones de libros, los 6 premios nacionales por la labor química a estudiantes y profesionales del gremio (3 Premios Nacional “Andrés Manuel del Río y 3 Premios Nacionales 2016 a las mejores Tesis de Licenciatura, Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas "Rafael Illescas Fresbie"). Para consultar más estadísticas del congreso, consultar la página web nuestra Numeralia 2016.

Toda la información obtenida será protegida bajo nuestra declaración de confidencialidad y protección de datos privados, consultar en nuestra página el [aviso de privacidad](#).

Las ideas y opiniones escritas en las contenidas en esta publicación son total responsabilidad de los autores., por lo que la Sociedad Química De México, A.C. no es responsable ni de las investigación ni de los resultados de las mismas, contenidas en este volumen.

El contenido total de este documento considerando textos, logotipos, fotografías, imágenes, nombres y resultados, están sujetos a derechos de propiedad por las leyes de Derechos de Autor y de terceros titulares de los mismos que han autorizado debidamente su inclusión.

En ningún caso se entenderá que se concede licencia alguna o se efectúa renuncia, transmisión, cesión total o parcial de dichos derechos ni se confiere ningún derecho, y en especial, de alteración, explotación, reproducción, distribución o comunicación pública sobre dichos contenidos, sin la previa autorización expresada por la Sociedad de Química de México o alguno de los titulares correspondientes a cada trabajo.

Para consultar o citar alguna parte de un trabajo se requiere autorización de los autores; si es de su interés utilizar la información aquí contenida, por favor póngase en contacto con los autores a través de la cuenta de correo electrónico que viene al principio de cada trabajo.

El uso del material será exclusivamente para fines educativos e informativos, y cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Se prohíbe la reproducción o impresión parcial o total, esta publicación no puede ser reproducida ni en su todo ni en sus partes, ni registrada en o transmitida por un sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni por ningún medio sea mecánico, fotoquímico, electrónico, magnético, electro-óptico, por fotocopia o cualquier otro, sin la autorización por escrito del titular de los derechos.

Para citar alguna parte de esta publicación seguir la recomendación de las Norma de citación APA¹

EL CONGRESO O ALGUNA CONFERENCIA

Nombre del congreso, conferencia o reunión, Número de la conferencia, año y lugar de realización de la reunión (entre paréntesis), Título de la obra, Lugar de publicación, Editorial, Fecha de publicación, Área o Sección, Paginación

CONGRESO Mexicano de Química (51°, 28-Sep a 1°-Oct, Pachuca de Soto, Hidalgo. México). Síntesis y actividad de Qu...s, Culiacán, Sinaloa, Sociedad Química de México A.C, 2016. Química Orgánica, 599 pp.

- **DOCUMENTO PRESENTADO A UN CONGRESO O REUNIÓN**

Autor(es), Título del documento. En: seguido de nombre de la reunión, número, año y lugar de realización de la reunión (entre paréntesis), Título de la obra, Lugar de publicación, Editorial, Fecha de publicación, Área o Sección, Paginación, ISSN.

GUTIÉRREZ, Pedro, HERNÁNDEZ, Irma. Memorias de Química Orgánica, En: CONGRESO Mexicano de Química (51°, 28-Sep a 1°-Oct, Pachuca de Soto, Hidalgo. México). Síntesis y actividad de Qui..., Culiacán, Sinaloa, Sociedad Química de México A.C, 2016. pp. 495-506.

- **HACER REFERENCIA EN GENERAL DE LAS MEMORIAS EN LA USB O PÁGINA WEB**

Autor(es), ya sea institución o persona, Tipo del documento, Título del medio [entre corchetes], Lugar de publicación, Editorial, Fecha de publicación, ISSN + Página web

Sociedad Química de México, A.C. Boletín, Memorias del 51° Congreso Mexicano de Química y 35° Congreso Mexicano de Educación Química [USB], 28-Sep a 1°-Oct, Pachuca de Soto, Hidalgo. México, Recuperado de <http://sqm.org.mx/>

Esta publicación se encuentra disponible en <http://sqm.org.mx/>, como en nuestras redes sociales Facebook [Sociedad Química de México](#)

ISSN en trámite.

Sociedad Química de México A.C.

“La química nos une”

México, Distrito Federal, 2013.

Barranca del Muerto 26 (Esq. Hércules),

Col Crédito Constructor.

Delegación Benito Juárez, 03940.

Tel/Fax: 5662-68-23 y 5622-68-37

Email: congresos@sqm.org.mx

Página Web. <http://www.sqm.org.mx/>

© Sociedad Química de México, A.C

Favor de consultar nuestro aviso de privacidad en <http://sqm.org.mx/>

¹ Universidad Autónoma Metropolitana, Biblioteca Digital, (2013) Citar recursos impresos y otros - Normas APA 2013, Recuperado el 5 de agosto de 2013 en <http://goo.gl/ncEROP>

QUÍMICA DE POLÍMEROS (QPOL)

CARACTERIZACIÓN DE LA FUNCIONALIZACIÓN DEL POLÍMERO POLOXÁMERO L35 CON AMINAS AROMÁTICAS

José Eduardo Torres Hernández,^{1,2} Francisco Jorge Maldonado Campos,^{1,2} Ernesto Rivera Becerril,² Gerardo Pérez Hernández,² Hiram Isaac Beltrán Cónde.² ¹Posgrado en Ciencias Naturales e Ingeniería. ²Departamento de Ciencias Naturales, DCNI, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Cuajimalpa, Av. Vasco de Quiroga 4871, Col. Santa Fe, Delegación Cuajimalpa de Morelos, México, D. F., C.P. 05300 Tel 5814-6500. jorge.maldonado.campos@gmail.com.

Introducción

Los sistemas poliméricos tienen relevancia como sistemas de confinamiento y liberación de fármacos, entre ellos existe una clase denominada poloxámeros, los cuales son copolímeros en bloque que alternan secuencias hidrófilas de polióxido de etileno (polietilenglicol, PEG) e hidrófobas de polióxido de propileno (polipropilenglicol, PPG), estos polímeros constituyen una familia que se comercializa con los nombres de Pluronic® o Poloxamers® y Tetronics®.

Las propiedades que muestran los poloxámeros los vuelven candidatos ideales para elaborar formulaciones farmacéuticas, debido al aprovechamiento de la capacidad que muestran estos compuestos de generar diversos autoensambles geométricos dependientes de concentración y temperatura, cuando se encuentran incorporados en un líquido o en un sistema heterogéneo líquido-líquido, entre los que destacan los arreglos nanoestructurados conocidos como nanosomas, como por ejemplo los hexosomas y los cubosomas [1]. Estos sistemas presentan transiciones conocidas como sol-gel alrededor de los 50 °C y son termorreversibles. La transición sol-gel es un cambio del sistema que se encuentra en estado líquido y pasa a formar un estado semisólido o gel. A nivel molecular se sabe que se forman disoluciones micelares en agua en un intervalo de temperatura, que puede ir desde los 25°C hasta los 40°C, posteriormente llegan a la temperatura de transición sol-gel. La transición sol-gel de los Pluronic los ha hecho muy atractivos para ser utilizados como vehículos para inyectables de liberación controlada. Debido a esto el Poloxamer® 407 ha sido el más utilizado en diversas aplicaciones biológicas como sistemas de liberación de proteínas y factores de crecimiento, mostrando perfiles de liberación sostenida durante varias horas [2].

En este trabajo se realizó la sustitución de los grupos hidroxilo terminales del poloxámero L-35 con dos aminas aromáticas que incorporan un grupo ácido con capacidad de ionizarse por modificaciones de pH, para formar estructuras zwitterionicas. Las moléculas empleadas para la funcionalización fueron el ácido *p*-aminobenzoico (PABA) y el ácido anilino naftalensulfónico (ANS). La primera molécula (PABA) es una vitamina del complejo B [3], donde el anillo aromático juega un papel como espaciador orgánico, además el grupo ácido carboxílico y el grupo amino funcionan como moduladores iónicos. La segunda molécula (ANS) contiene el naftaleno como espaciador orgánico y los grupos amino y sulfonato como la parte con capacidad iónica modulable. Una característica particular de estas dos moléculas es que son fluoróforos y permiten seguir la liberación del activo por erosión de la matriz en sistemas biológicos, empleándose como sondas fluorescentes. Cabe mencionar que la molécula de ANS ha sido usada extensivamente como sonda fluorescente en diversas aplicaciones bioquímicas y biofísicas [4].

Materiales y métodos

Para realizar la *N*-funcionalización de las terminales del poloxámero se planteó un esquema de reacción de dos pasos, el primero constituye la formación del grupo saliente a partir de una reacción de cloración, donde se sustituyen los grupos hidroxilo terminales del polímero por el halógeno. La reacción de cloración se llevó a cabo empleando cloruro de tionilo a temperatura ambiente, utilizando acetonitrilo como medio de reacción, en presencia de dimetilformamida como catalizador. El seguimiento de la reacción se realizó utilizando la técnica espectroscópica de infrarrojo (FT-IR). Cuando la presencia de la banda correspondiente a la vibración de los grupos hidroxilo desaparece se finalizó la reacción (aproximadamente 2 hrs), posteriormente se realizó la purificación del compuesto diclorado (Cl-PEG₁₁-PPG₁₆-PEG₁₁-Cl), por

medio de precipitación selectiva empleando mezclas de disolventes, obteniendo el polímero diclorado en un rendimiento aproximado del 95%. En la segunda etapa se llevó a cabo una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular empleando como nucleófilos los grupos amino de las sales sódicas de los ácidos *p*-aminobenzoico y anilinaftalen sulfónico (PABA y ANS), en proporciones estequiométricas de 3.5:1 equivalentes de la sal sódica del ácido correspondiente con respecto al polímero diclorado. La reacción de sustitución se llevó a cabo empleando dimetilformamida como medio de reacción, en un matraz redondo, a la temperatura de reflujo del medio de reacción, durante 72 hrs, obteniendo los productos *N*-funcionalizados del poloxámero PABA-PEG₁₁-PPG₁₆-PEG₁₁-PABA y ANS-PEG₁₁-PPG₁₆-PEG₁₁-ANS en rendimientos aproximados del 80 y 90% respectivamente.

Los poloxámeros diclorados y *N*-funcionalizados fueron caracterizados con base en sus propiedades físicas y espectroscópicas empleando las técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN ¹H y ¹³C), además de espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas.

Discusión de resultados

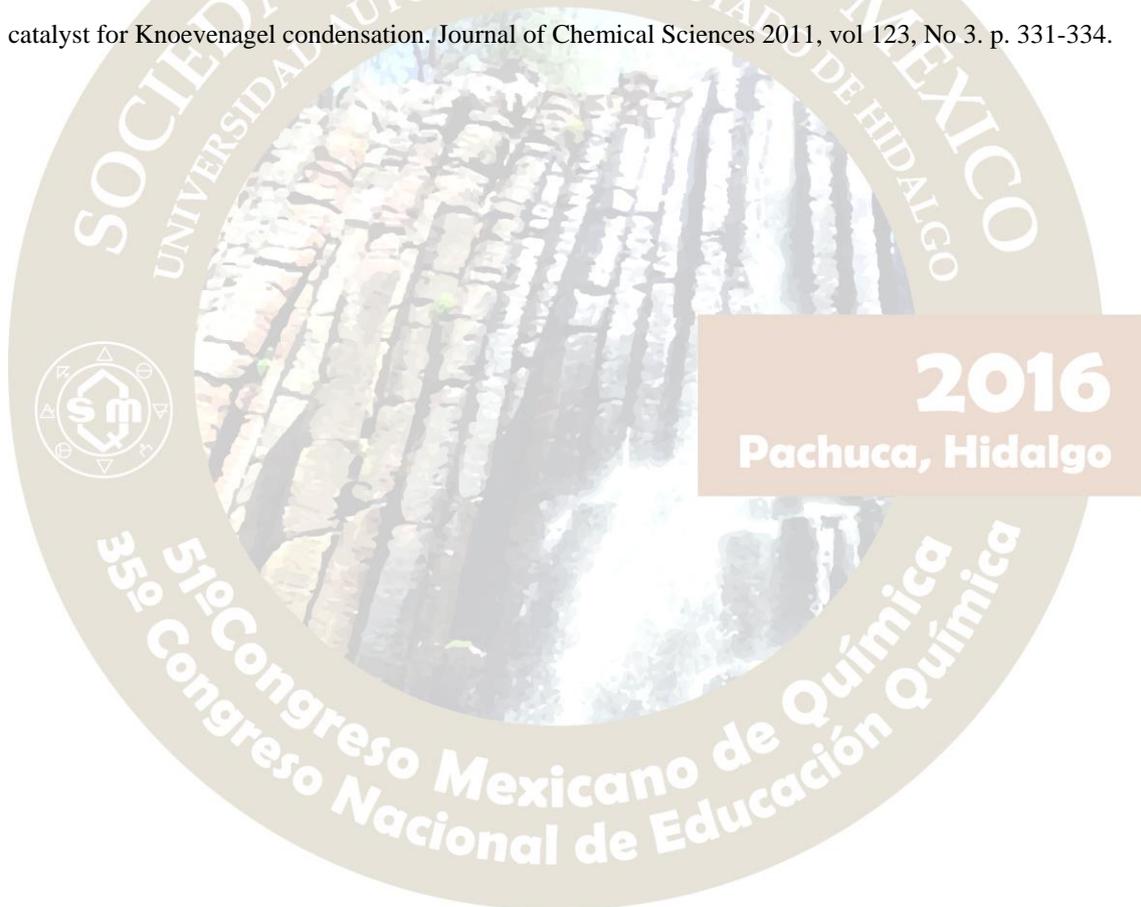
Para la reacción de dicloración del polímero se analizaron distintas condiciones de reacción descritas en la literatura [5, 6]. Partiendo de una relación molar 4:1 de cloruro de tionilo y poloxámero en presencia de dimetilformamida, se llevó a cabo la halogenación de las terminales hidroxilo del poloxámero. Además se probó otro tipo de grupo saliente, como lo es el *p*-toluensulfonylo, siendo el cloro mejor grupo saliente en las reacciones de *N*-sustitución, dando mayores rendimientos que los obtenidos mediante la sustitución del grupo tosilo. El seguimiento del avance de reacción se realizó por medio de espectroscopia de infrarrojo (FT-IR). A pesar de que las reacciones de tosilación daban rendimientos superiores al 90%, la segunda etapa, la *N*-sustitución no se daba en buenas proporciones, además se obtenían derivados mono sustituidos, por lo que se decidió buscar un mejor grupo saliente, como lo es el cloro. La reacción de cloración ofreció ventajas en el proceso de purificación y de extracción del producto final. El polímero diclorado se purificó por precipitación selectiva empleando mezclas de disolventes de diferentes polaridades. Mediante la técnica de espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ¹³C, se pudo observar la desaparición de la señal en 61 ppm correspondiente al carbono alfa al hidroxilo, de igual manera se aprecia la aparición de una señal en 43 ppm la cual confirma la unión carbono-cloro, presente en el polímero halogenado. Posteriormente, para la segunda reacción se empleó una relación molar 3.5:1 de la sal sódica del ácido (PABA, ANS) con respecto al polímero, seleccionando como medio de reacción acetonitrilo y dimetilformamida, la reacción se dejó a reflujo durante 72 hrs, obteniendo para el caso de la sustitución con el *p*-aminobenzoato de sodio un rendimientos del 30% y 80% respectivamente de acuerdo al tipo de disolvente empleado, siendo la última condición de reacción la de mayor rendimiento. En el caso de la sustitución con el anilinaftalensulfonato de sodio se observó un comportamiento similar con rendimientos del 40 y 90% respectivamente al empleo de los disolventes acetonitrilo y dimetilformamida. En ambos casos la caracterización del producto final se realizó empleando la técnica de resonancia magnética nuclear de ¹H en donde se distinguen las señales características entre 7-8 ppm, correspondientes a los anillos aromáticos, de las aminas del PABA y del ANS.

Conclusiones

Se establecieron las condiciones óptimas para la reacción de dicloración del poloxámero L-35, empleando cloruro de tionilo a temperatura ambiente, obteniendo un rendimiento del 95%, en 2 hrs de reacción. Se establecieron las condiciones óptimas para la sustitución nucleofílica del grupo cloro del polímero, por las aminas de las sales sódicas de los ácidos PABA y ANS, empleando un sistema a reflujo y obteniendo un rendimiento del 80 y 90% respectivamente en 72 horas de reacción. Finalmente se obtuvieron y caracterizaron los poloxámeros *N*-funcionalizados con las sales sódicas de los ácidos *p*-aminobenzoico y anilinaftalensulfónico.

Bibliografía

- 1.- Pasquali R, Bregni C, Serrao R. Estructura de las principales fases líquido-cristalinas liotrópicas. Acta Farmacia Bonaerense 2005, vol 24, No 3. p. 453-457.
- 2.- Nair V, Panchagnula R. Poloxamer gel as vehicle for transdermal iontophoretic delivery of arginine vasopressin: evaluation of in vivo performance in rats 2003, vol 47. p. 555-562.
- 3.- Akberova S. New biological properties of *p*-aminobenzoic acid. Biology Bulletin 2002, vol 29. p. 390-393.
- 4.- Peña H, Vázquez-Contreras E, de Gómez-Puyou M, Pérez-Hernández G. Nucleotide binding drives conformational changes in the isolated alpha and beta subunits of the F(1)-ATPase from Escherichia coli. Biochemical and Biophysical Research Communications 1999, vol 266, No 1. p. 58-61.
- 5.- García JM, De la Campa J, Schwartz G, De abajo J. Thermotropic Aromatic Poly(amide-ether)s. Macromolecular Chemistry and Physics 2001, vol 202, p. 1298-1305.
- 6.- Wen Y, Hong J, Xian-Cao Y. Diethylamine functionalized polyethylene glycol as a novel and efficient catalyst for Knoevenagel condensation. Journal of Chemical Sciences 2011, vol 123, No 3. p. 331-334.



OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DEL POLÍMERO POLOXÁMERO P-407 FUNCIONALIZADO CON EL TRIISOPROPIL ÉSTER DEL ÁCIDO CÍTRICO

M en C. José Eduardo Hernández Torres¹, Dr. Ernesto Rivera Becerril¹, Dr. Gerardo Pérez Hernández¹.

¹ Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Cuajimalpa, Vasco de Quiroga #4871, Col. Santa Fe, Del. Cuajimalpa,

México D. F. 05348. Correo electrónico: eduardotorreshd@gmail.com

El poloxámero P-407 y el ácido cítrico son moléculas que han sido utilizadas en la industria farmacéutica como vehículos y precursores de nuevos materiales. La funcionalización de las terminales hidroxilo del poloxámero P-407 con el triisopropil éster del ácido cítrico, se llevó a cabo mediante diversas estrategias de reacción y se caracterizó por técnicas espectroscópicas de IR-FT, ¹H RMN y ¹³C RMN, mostrando las señales características del nuevo material, el cual puede ser un sistema potencial para el confinamiento y liberación modificada de fármacos.

Introducción.

El poloxámero es un copolímero conocido por los nombres comerciales de Supronic, Pluronic o Tetronic y fue introducido al mercado a finales de los años 50's. Está formado por tres bloques no iónicos, compuestos de una cadena hidrofóbica central, flanqueado por dos cadenas hidrofílicas, α -hidroxi- ω -hidroxipoli-(oxietileno)_a-poli(oxipropileno)_b poli(oxietileno)_a. El poloxámero P-407 es un excipiente ampliamente utilizado en diferentes formas farmacéuticas, como vehículo o matriz de fármacos, debido a sus propiedades fisicoquímicas de liberación e inocuidad.^{1,2} Por otro lado, el ácido cítrico ha sido incorporado en diversas aplicaciones farmacéuticas y también como un precursor de nuevos materiales; comúnmente en la obtención de nuevos materiales poliméricos biocompatibles derivados de glicerol³ y como elastómeros biodegradables para tejido.⁴ El ácido cítrico también se ha utilizado como nanoacarreador,⁵ así como monómero en la preparación de fragmentos unidos a un éster, para la síntesis de nuevos copolímeros de hidrogel termorreversible en líneas dendríticas, utilizando dicitohexilcarbodimida.⁶ Teniendo en cuenta las propiedades antes descritas del poloxámero y del ácido cítrico, el funcionalizar las terminales hidroxilo del polímero poloxámero P-407 con el triisopropil éster del ácido cítrico, se generará un nuevo material con potencial aplicación en el confinamiento y liberación de fármacos.

Material y métodos

Mediciones instrumentales

Los espectros IR-FT fueron obtenidos por un espectrofotómetro Brucker Tensor 27. Los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C fueron obtenidos por el equipo FT-NMR (60 MHz) ANASAZI.

Preparación del diácido carboxílico (COOH-P407-COOH) a partir del poloxámero P-407 (OH-P407-OH)

Se colocaron 0.5 g del polímero P-407 (0.04 mmol) y 1 g de KMnO₄ (6 mmol) en un matraz redondo de 250 mL, se añadieron 20 mL de agua, de acetonitrilo y de cloroformo. Posteriormente se adicionó lentamente 10 ml de una solución de NaOH al 15% y fue agitada a temperatura ambiente durante 72 horas. Finalizado el tiempo de reacción se acidificó la solución hasta pH aproximadamente a 6 y se realizaron 3 extracciones de 20 mL empleando diclorometano. Se juntaron las fases orgánica y se secaron empleando sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtró y evaporó el disolvente para la obtención del polímero P-407 oxidado a ácido carboxílico en sus posiciones hidroxilo terminales.

Preparación del dihalogenuro ácido (ClCO-P407-COCl) a partir del polímero oxidado (COOH-P407-COOH)

En un matraz redondo de 250 mL, se disolvieron 0.5 g del polímero oxidado (COOH-P407-COOH, 14 mmol), se vertieron 35 mL de acetonitrilo y lentamente 1 ml de cloruro de tionilo (SOCl₂, 0.026 mmol). Posteriormente se vertieron 200 μ L de N,N-dimetilformamida como catalizador y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Finalizado el tiempo de reacción se agregó

diclorometano, se dejó en agitación 10 min y se llevó a sequedad por medio de un rotavapor. El remante obtenido fue resuspendido empleando la mezcla de disolventes diclorometano, hexano y acetato de etilo en proporción 1:1, se filtró y se seco empleando sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4). Rendimiento del 50%.

Preparación del triéster isopropílico del ácido cítrico (TIP-AC)

En un matraz de 100 mL provisto de agitación magnética se colocaron 1 g (5.3 mmol) de ácido cítrico, junto con 15 g de 2-propanol (261.6 mmol), agregando 1 ml de ácido sulfúrico como catalizador, el sistema fue llevado a condiciones de reflujo durante 24 horas con agitación constante, empleando una trampa de Dean Starck. Posteriormente se evaporó el 2-propanol residual, obteniendo un producto líquido de consistencia oleosa de color transparente, 70% rendimiento.

Esterificación del polímero dihalogenado (CICO-P407- COCl) con el triéster isopropílico del ácido cítrico (TIP-AC)

En un matraz redondo de 100 mL se adicionó 0.5 g del polímero dihalogenado (CICO-P407-COCl, 0.012 mmol) y 1 g del triéster isopropílico del ácido cítrico (3.14 mmol), además de 30 mL de N,N-dimetilformamida como disolvente y 100 μL de piridina como catalizador. La reacción tuvo una duración de 72 horas con agitación constante a temperatura ambiente. Posteriormente se llevó a sequedad empleando un rotavapor, y el producto semisólido resultante, fue lavado con eter etílico y diclorometano.

Discusión y resultados

Se obtuvo el compuesto TIP-P407-TIP como un semisólido amarillo claro. Los datos mostrados en el espectro IR muestran las señales características de los ésteres teniendo un estiramiento de tensión de carbonilo a 1732 cm^{-1} . Tensión de carbono-oxígeno con 2 bandas a 1380 y 1100 cm^{-1} , así como de las bandas de grupos de alcanos sp^3 en 2981 cm^{-1} y 2873 cm^{-1} (Figura 1).

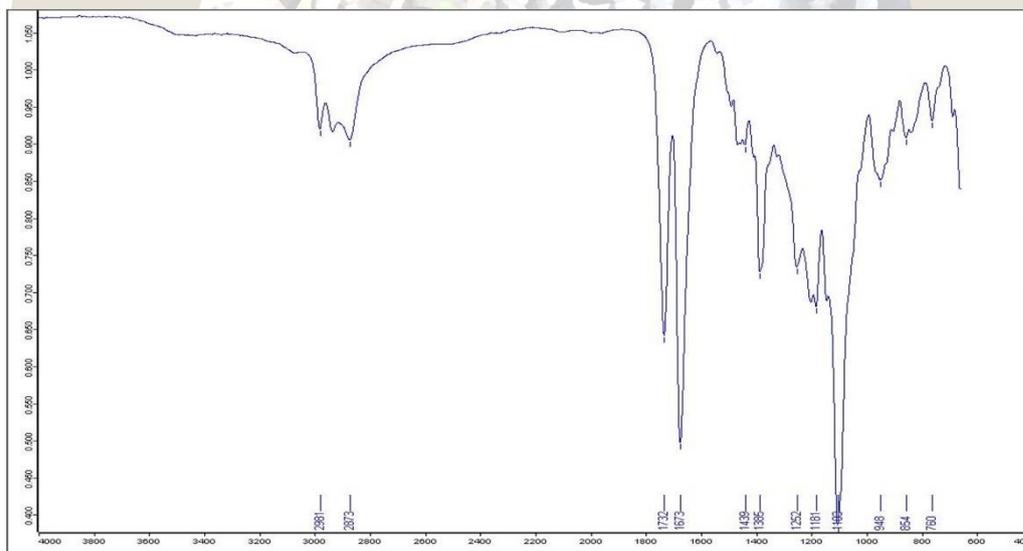


Figura 1. Espectro IR del compuesto TIP-P407-TIP.

En el espectro de RMN ^1H del compuesto TIP-P407-TIP (Figura 2), se observan las señales en 0.89 y 1.052 ppm, correspondientes a los hidrógenos de los grupos metilo de las posiciones H7 y H5' respectivamente. Asimismo se presentan dos señales anchas en 2.93 y 2.70 ppm correspondientes a H9 y H2'. De igual manera se observan las señales anchas características de los metilenos H3 y H8 del polímero en 3.35 y 3.20 ppm respectivamente. En 4.7 se observó una señal multiplete perteneciente al hidrógeno de H4'.

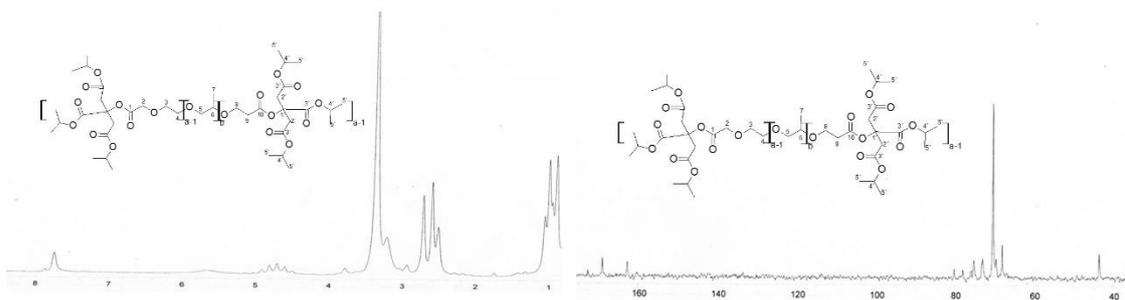


Figura 2. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 60 MHz) del compuesto TIP-P407-TIP.

Figura 3. Espectro de ^{13}C (CDCl_3 , 60 MHz) del compuesto TIP-P407-TIP.

En el análisis del espectro de ^{13}C se apreciaron las señales características de los carbonos de los grupos metilo del compuesto TIP-P407-TIP (figura 3), en 21.61 y 17.32 ppm (C7 y C5'); los carbonos metilénicos de C2' y C9 en 43.58 y 36.46 ppm respectivamente, así como la presencia de los carbonos cuaternarios de los grupos carbonilos en 162.77 ppm del C10 y las de los C3' en 169.04 y 172.68 ppm.

Conclusión

Se obtuvo el compuesto TIP-P407-TIP y se caracterizó mediante las técnicas espectroscópicas IR-FT, ^1H RMN y ^{13}C RMN, mostrando las señales características del nuevo material, el cual puede ser un sistema potencial para el confinamiento y liberación modificada de fármacos.

Bibliografía.

1. Devi D. R, Sandhya P, Vedha-Hari B. N. Poloxamer: A novel functional molecule for drug delivery and gene therapy. 2013. J. Pharm. Sci & Res. 5(8):159-165.
2. Dumortier G, Grossiord J. L, Agnely F, Chaumeil J. C. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. 2006. Pharmaceutical Res. 23(12):2709-2727.
3. Namazi H, Adeli M. Novel linear-globular thermoreversible hydrogel ABA type copolymers from dendritic citric acid as the A blocks and poly(ethyleneglycol) as the B block. 2003. European Polymer J. 39:1491-1500.
4. Yang J, Webb AR, Ameer GA. Novel citric acid-based biodegradable elastomers for tissue engineering. 2004. Adv Mater. 16(6):511-516.
5. Kamruz E, Rostamizadeh K, Babazadeh M. Synthesis and characterization of linear-dendritic of PEG and citric acid as a nanocarrier for tamoxifen. 2012. Res in Pharmaceutical Sci. 7(5).
6. Namazi H, Adeli M. Dendrimers of citric acid and poly (ethylene glycol) as the new drug-delivery agents. 2005. Biomaterials. 26:1175-1183.

SÍNTESIS DE UNA BASE FOTOLATENTE Y SU APLICACIÓN PARA EL DESARROLLO DE UN SISTEMA OXETANO-TIOL FOTOCURABLE

Ricardo Acosta Ortiz ¹, Omar Acosta Berlanga ², y Aída Esmeralda García Valdez ¹

¹ Centro de Investigación en Química Aplicada, Blvd Enrique Reyna #140. Saltillo, Coahuila, C.P. 25294

² Facultad de Ciencias Químicas de la UAdeC, Blvd Venustiano Carranza e Ing. José Cárdenas Valdez

Resumen

En este trabajo se preparó una amina fotolatente derivada del compuesto 1,5-diazabicyclo [4.3.0] non-5-ene comúnmente conocido como DBN. La basicidad de esta amina es de 3-4 órdenes de magnitud más alta que la de una amina terciaria convencional. El DBN se redujo con hidruro de litio y aluminio en THF y después se alquiló con bromuro de bencilo para obtener la amina terciaria precursora. Esta amina al ser irradiada con luz UV se fotolizó y de esta manera se generó una superbase *in-situ* que se usó como catalizador básico para llevar a cabo el fotocurado de un sistema oxetano-tiol. La reacción de curado del oxetano mediante la generación de grupos tioxido se analizó mediante la espectroscopía de FTIR en tiempo real. Se encontró que la generación de la superbase cataliza eficientemente la reacción de curado encontrando que el oxetano se curó completamente en 15 minutos bajo un tratamiento simultáneo térmico-fotoquímico de 85 ° y luz UV de una intensidad de 40 mW/cm².

1. Introducción

Los oxetanos son éteres cíclicos de 4 miembros cuya tensión en el ciclo es de 107 KJ/mol comparados contra 114 KJ/mol del grupo epóxido. El pKa de los oxetanos es de 2.02 mientras que el de los grupos epóxido es de 3.7. Considerando esto, la tensión angular en ambos tipos de éteres cíclicos es muy similar pero la basicidad de los grupos oxetanos es considerablemente mayor que la de los grupos epóxido. Esto resulta en una mayor reactividad de los oxetanos al reaccionar tanto en polimerizaciones catiónicas como en aniónicas, en comparación con las mayormente usadas resinas epoxicas. Actualmente se está tratando de aprovechar estas características de los oxetanos para reemplazar a las resinas epoxicas en algunas aplicaciones.



Figura 1. Comparación de propiedades de tensión anular y de pKa de epóxidos y oxetanos

Existe una gran cantidad de reportes de polimerización catiónica de los oxetanos. Se ha encontrado que generalmente estos presentan un periodo de inducción prologado después del cual se produce una rápida polimerización del monómero. Por otro lado existen muy pocos reportes de polimerización aniónica de oxetanos, Se ha utilizado terbutóxido de potasio como iniciador de la polimerización catiónica a temperaturas de 180 °C por tres horas, usando un éter corona como catalizador.

Por otro lado, en el campo de las resinas epoxicas se ha encontrado que estas pueden ser curadas con tioles multifuncionales en presencia de una base. El tioxido que se genera es suficientemente básico para inducir la polimerización aniónica de los grupos epóxido. En el caso de sistema epoxicos que polimerizan mediante la acción de luz UV se ha encontrado que el uso de bases fotolatentes otorga ventajas como control de la polimerización, rápida velocidad de entrecruzamiento y tiempos largos de vida de anaquel de las formulaciones fotocurables. Esto se debe a que los precursores de la amina fotolatente son estables y no liberan la amina fuerte hasta que se no se irradia el sistema con luz UV. Esto es de particular importancia ya que si se utiliza una base normal como catalizador, esta reaccionará con la resina epoxica desde el

momento mismo que se agrega a la formulación. Esto se puede evitar agregando una base fotolatente ya que ésta solo liberará la amina hasta que sea irradiada con luz UV.

En este trabajo se preparó una base fotolatente con el fin de utilizarla como catalizador básico para la reacción de polimerización aniónica por apertura de anillo de compuestos de tipo oxetano.

2. Experimental

Los monómeros usados en este estudio se muestran en la Figura 2. Esta incluye el oxetano aromático (OXT 121) y el oxetano alifático (221), así como el tiol tetrafuncional pentaeritritol tetrakis 3-mercaptopropionato (PTKMP) y la estructura química de la base fotolatente preparada derivada del 1,5 diazabicyclo [4.3.0] non-5-eno comúnmente conocido como DBN.

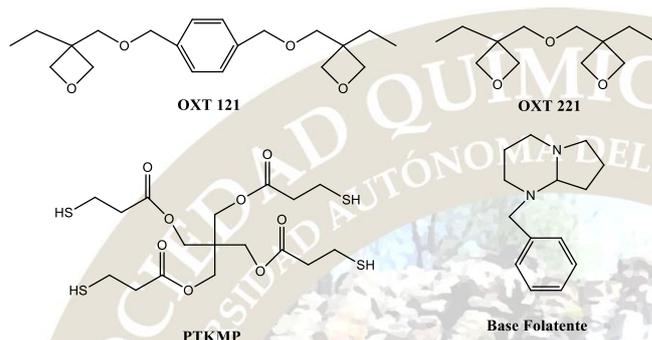


Figura 2. Estructuras químicas de los compuestos usados en este estudio

2.1. Síntesis de la base fotolatente

En un matraz de tres bocas de 50 mL provisto de condensador, agitación magnética, termómetro y conector para entrada de gas nitrógeno ultra puro, previamente flameado y dejado enfriar en atmosfera de nitrógeno, se agregaron 4.3 mL de una solución 1M de hidruro de litio y aluminio por medio de una jeringa de 5 mL. Posteriormente se agregó 1.0 mL de DBN por medio de una jeringa de 2 mL. La mezcla de reacción se agitó por 5 minutos y después se calentó a reflujo por 3 horas. Al término de este tiempo se dejó enfriar la mezcla de reacción. Enseguida se filtraron las sales y el filtrado se lavó con una solución al 10 % de cloruro de amonio. La solución resultante se secó con sulfato de sodio anhidro y después el solvente se rotaevaporó, obteniendo el compuesto reducido en un 80 % de rendimiento. Este compuesto reducido se hizo reaccionar en un matraz de 50 mL de 3 bocas provisto de condensador, agitación magnética y termómetro. Se agregaron 5 g (0.039 moles) del compuesto en tolueno seco y se mantuvo en agitación por 15 minutos. Posteriormente se agregaron 6.78 (0.039 moles) g de bromuro de benzilo. También se agregaron 4.1 g (0.04 moles) de carbonato de sodio para atrapar el cloruro de hidrogeno liberado en la reacción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 12 horas al cabo de las cuales se dejó enfriar la mezcla y las sales formadas se filtraron. El filtrado se lavó con agua destilada y posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando silica gel como fase estacionaria y acetato de etilo como eluente. El producto obtenido se obtuvo en un rendimiento del 70 %

2.1.1. Determinación de las cinéticas de fotopolimerización por espectroscopia de FTIR en tiempo real

Los monómeros oxetanos se entrecruzaron foto químicamente al hacer reaccionar estos con el tiol tetrafuncional PTKMP en presencia de la base fotolatente. Ambos compuestos el PTKMP y el OXT 121 se mezclaron en proporción estequiometrica, en un vial y posteriormente se agregó un 1 % molar de la base fotolatente. Después se agregó una gota de esta mezcla sobre un disco de polipropileno de 3 cm de diámetro y se colocó encima otro disco igual para formar un sándwich. Este se colocó en el compartimento del equipo y se inició la irradiación de éste al mismo tiempo que se inició el barrido de la muestra por el equipo de IR. La intensidad de la luz UV fue de 40 mW/cm² y una temperatura de 85 °C. Esta temperatura se alcanzó al colocar el sándwich preparado en una celda de calor con control de temperatura. El barrido de la muestra se realizó por 15 minutos. Al cabo de este tiempo se obtuvo el perfil de disminución de concentración de absorbancia de los picos de interés. Se siguió el pico centrado a 820 cm⁻¹ correspondiente al grupo oxetano

enlaces y a 2570 cm^{-1} para los grupos tiol. Se obtuvieron curvas de conversión contra tiempo para cada grupo funcional.

2.3. Fotopolimerización en masa de los sistemas epoxicos y prueba de autoreparación.

Las mismas formulaciones utilizadas para la determinación de cinéticas se usaron para preparar probetas. Considerando que se solo se usó una gota de las mismas para esa determinación, la formulación restante se añadió a un molde con cavidades de $1 \times 4 \times 0.2\text{ cm}$. El molde con la formulación se introdujo en una cámara de luz UV y se mantuvo por 15 minutos. Al cabo de este tiempo se sacó el molde y se dejó enfriar. Las probetas fueron desmoldadas

3. Resultados y Discusion.

La amina latente preparada tiene una basicidad de 3 a 4 órdenes de magnitud menor que la del DBN de esta manera cuando se irradian con luz UV la amina terciaria precursora se produce el DBN.



Figura 3. Generación de DBN cuando se irradia la amina precursora por la acción de la luz UV

La síntesis de esta base se llevó a cabo exitosamente ya que en la primera etapa se redujo el DBN por el hidruro de litio y aluminio. Esto se confirmó tanto por espectroscopia de FTIR al desaparecer el pico a 1680 cm^{-1} de la imina, como por espectroscopia de RMN en la que se observó la desaparición del pico a 7.35 ppm. Esto nos indica que la reacción de reducción se llevó a cabo adecuadamente. En la segunda etapa la amina reducida se hizo reaccionar con el bromuro de bencilo. En esta se observa por RMN de ^1H la desaparición del pico a 4.3 ppm correspondientes a los protones del carbon unido al bromo y la aparición de los protones a 3.62 ppm de los protones bencílicos adyacente al grupo amino.

Una vez que se preparó esta amina se evaluó como amina fotolatente en el sistema fotocurable oxetano-tiol. En la Figura 4 se observan los perfiles cinéticos de los grupos oxetano y tiol. Se puede observar que ambos grupos reaccionaron rápidamente en un tiempo de 200 segundos alcanzando conversiones de 70 % para los grupos oxetano y de 60 % para los grupos tiol. Esto nos indica que la base fotolatente reacciona rápidamente con el PTKMP para formar grupos tioxiidos y que estos a su vez pueden inducir la polimerización anionica de los grupos oxetanos obteniendo un polímero totalmente entrecruzado. Los niveles de conversión alcanzados implican que un porcentaje de los grupos funcionales quedaron atrapados en la red entrecruzada tridimensional sin posibilidad de seguir reaccionando.

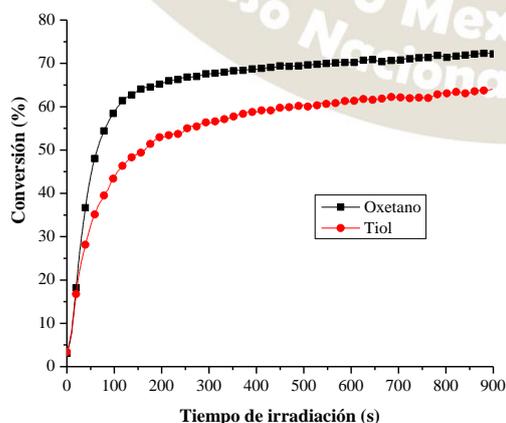


Figura 4. Graficas de conversión para los grupos oxetanos del compuesto OXT 121 y grupos tiol del PTKMP en un sistema fotocurable. La temperatura dentro de la cámara de luz UV fue de 85 °C a una intensidad de luz UV de 40 mW/cm².

4. Conclusión

La amina fotolatente derivada del DBN se preparó en un rendimiento de 70 %. Esta se utilizó como catalizador básico para inducir básico en un sistema oxetano-tiol. Al ser irradiado el sistema OXT 121-PTKMP se observó una rápida fotopolimerización de los grupos oxetanos por la acción de los grupos tioxido generados por la acción de la amina fotolatente. Se alcanzaron conversiones de hasta 70 % de los grupos oxetano.



TERMINACIÓN EN LA POLIMERIZACIÓN VÍA RADICALES LIBRES: CONTROL DIFUSIVO VS. CONTROL QUÍMICO

David Victoria Valenzuela¹, **Jorge Herrera Ordóñez**²

¹Centro de Investigación en Química Aplicada (CIQA), dvv1986@hotmail.com

²Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA), UNAM Campus Juriquilla, jorge_ho67@hotmail.com

Resumen:

A pesar de que la polimerización vía radicales libres se ha estudiado por décadas aún no se conocen del todo algunos aspectos de su cinética. Parece ser de aceptación general que la etapa difusiva de la reacción de terminación es dominada por efectos difusivos. Sin embargo, en este trabajo se muestran resultados de modelación matemática y evidencias experimentales que soportan la idea de que a bajas conversiones domina la etapa química mientras que a moderadas y altas conversiones domina la difusiva.

Introducción

La polimerización vía radicales libres es un proceso muy importante por el volumen de producción y la gran variedad de productos que se obtienen por esta técnica como el polietileno de baja densidad (LDPE), poliestireno, polimetacrilato de metilo (PMMA), poli-acetato de vinilo (PVAc), y muchos homopolímeros y copolímeros más.

Existe una gran cantidad de trabajos reportados en la literatura sobre el mecanismo y cinética de la polimerización vía radicales libres¹. Todo este cúmulo de información se encuentra expuesto de manera comprensible en libros de texto de química de polímeros. No obstante todo este esfuerzo todavía existen aspectos que no se han podido comprender del todo. Uno de ellos es el papel que juegan los procesos difusivos con respecto a los químicos; aquél que sea más lento es el que controla el proceso. Debido al tamaño de las moléculas y su dificultad para moverse en el medio de reacción, resulta obvio que deben influir; sin embargo, no está claro en qué grado. Existen muchos esfuerzos de modelación matemática reportados en la literatura que tratan de responder a esta cuestión pero que debido a la utilización de parámetros de ajuste no son concluyentes.

Este trabajo es un esfuerzo por describir cuantitativamente la importancia del proceso difusivo en la reacción de terminación de radicales en una polimerización con respecto a la etapa química. A diferencia de otros trabajos, los resultados de las simulaciones se comparan contra el perfil de la evolución de la rapidez de polimerización (R_p) obtenida por calorimetría. Ésta proporciona información mucho más detallada (quasi-continua) que no se obtiene por las técnicas convencionales de monitoreo discreto (e.g. gravimetría).

Desarrollo del matemático

Las ecuaciones cinéticas que se utilizaron, se obtuvieron aplicando el método de los momentos a un esquema cinético clásico de la polimerización vía radicales libres que incluye terminación por combinación y reacción de transferencia al polímero. Las ecuaciones diferenciales resultantes se resuelven numéricamente proporcionando la evolución de la R_p , conversión, masas promedio en número y en peso del polímero.

El coeficiente de terminación global (kt) se calcula como la suma de los inversos del coeficiente de terminación química (kt_0) y el de terminación difusiva (kt_d).

$$\text{---} \quad \text{---} \quad \text{---} \quad (1)$$

Para calcular el coeficiente de terminación de la etapa difusiva k_{td} se utiliza la siguiente Ecuación:

$$\left(\frac{1}{\langle t_{td} \rangle}\right) \gamma_{kt} p = \langle k_{td} \rangle \left(\frac{1}{N_{Avog} v_r}\right) \quad (2)$$

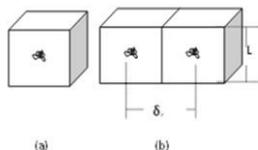


Figura 1. Figura 1. a) Volumen asociado un radical b) distancia característica entre radicales.

Donde $\langle t_{td} \rangle$ es el tiempo promedio que le toma a un radical corto recorrer una distancia (δr), la cual corresponde a la separación característica entre radicales (ver Figura 1). El número 26, es debido a que un radical corto puede reaccionar con cualquiera de los 26 radicales largos que lo rodean, como se muestra en la Figura 2. δr se calcula obteniendo la raíz cubica del inverso de la concentración de radicales y como consideramos que el volumen que se asocia a un radical (v_r) tiene la geometría de un cubo, entonces cualquier lado de éste, es igual a la distancia característica entre radicales. p es la probabilidad de que los extremos reactivos de las unidades terminales se encuentren orientados correctamente para formar el enlace C-C y es igual a 0.254. δkt es la

probabilidad de que el radical corto siga la trayectoria correcta para colisionar con el radical largo y depende de la distancia entre radicales y el número de unidades U_{segm} que intervienen en la movilidad segmental del extremo de los radicales largos la cual se calcula con una ecuación obtenida empíricamente.



Figura 2. Volumen total asociado a una reacción.

$\langle t_{td} \rangle$ es el una promedio geométrico de un vector de valores de t_{td} estimados para N_d posiciones entre dos radicales en el intervalo de distancia $0 < \delta r \leq 2L$. La mínima distancia de separación corresponde al caso en el que los radicales se ubican en las caras contiguas de los cubos y la máxima distancia ($2L$) cuando se ubican en las caras opuestas. Para calcular el tiempo t_{td} que toma a un radical corto alcanzar a un radical largo para una determinada distancia de separación, se utiliza la ecuación de difusión de Einstein. Los detalles completos de esta metodología se pueden consultar en la referencia 2.

Resultados, discusión y conclusiones

Los resultados teóricos de kt_0 (línea punteada), $\langle k_{td} \rangle$ (línea discontinua) y

$\langle kt \rangle$ (línea continua) se muestran en las Figuras 3a-b para las corridas a 90°C como ejemplos ilustrativos. Se puede observar en ambas figuras que en un principio la polimerización es controlada por la etapa química debido a que el valor de kt_0 es menor que el de $\langle k_{td} \rangle$. Éste último disminuye con la conversión hasta que eventualmente $\langle k_{td} \rangle$ es igual que kt_0 . Para ilustrar este cambio se colocó la línea discontinua vertical señalando la conversión en que esto ocurre.

En la Figura 4a-b se compara la evolución de la R_p experimental con la obtenida por el modelo a diferentes temperaturas para el MMA y el VAc. En la R_p experimental puede observarse un mínimo que el modelo es capaz de predecir. Más aún, al

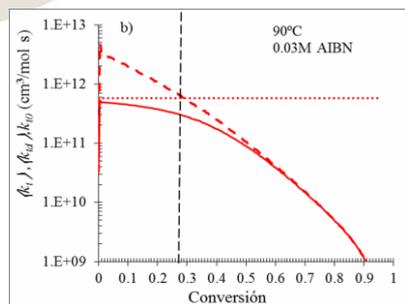
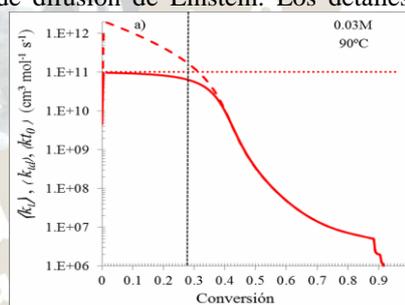
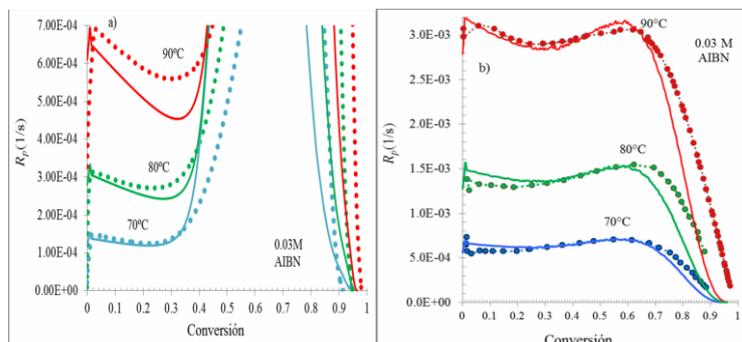


Figura 3. Resultados teóricos de la evolución de k_{t0} , $\langle k_{td} \rangle$, $\langle k_t \rangle$: a) MMA, b) VAc.

comparar las Figuras 3a-b con la 4a-b, se observa que el mínimo coincide aproximadamente con la conversión a la cual $\langle k_{td} \rangle$ se vuelve comparable kt_0 . Estos resultados implican que el mencionado mínimo es una manifestación macroscópica del momento en el cual la reacción de terminación cambia de control de la etapa química a control por el proceso difusivo de los radicales.



Referencias:

1. D.S. Achilias, G. D. Verros; A Review of Modeling of Diffusion Controlled Polymerization Reactions;

Macromol. Theory Simul. **2007**, 16, 319–347.

2. D. Victoria-Valenzuela, J. Herrera-Ordóñez, G. Luna-Barcenas; Toward a General Methodology for Modeling Diffusive-Controlled Reactions in Free Radical Polymerization, *Macromolecular Theory and Simulations*, **2016**, 25, 28-44 (2016).

3. D.S. Achilias, G. D. Verros; Modeling of Diffusion-Controlled Reactions in Free Radical Solution and Bulk Polymerization: Model Validation by DSC Experiments *J. Appl. Polym. Sci.* **2010**, 116, 1842.

Agradecimientos:

Los autores agradecen a CONACYT por el financiamiento del proyecto #182504 así como beca para D.Victoria- Valenzuela.

COMPORTAMIENTO EN SOLUCIÓN ACUOSA E INTERFACIAL DE MEZCLAS PVA-SDS Y PVA-FOLATO

Jorge Herrera Ordoñez¹, Roberto Olvera², Gabriela Rocha², Hened Saade³, M. Estevez¹

¹Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA), UNAM Campus Juriquilla, jorge_ho67@hotmail.com

²Universidad del Valle de Mexico (UVM), Campus Querétaro

³Centro de Investigación en Química Aplicada (CIQA), hened.saade@ciqa.edu.mx

Resumen:

El uso de micelas poliméricas como vehículos de fármacos ha recibido mucha atención en la literatura científica. En el presente trabajo se estudia, mediante mediciones tensión superficial, el comportamiento de mezclas de tensoactivo para inferir su auto-ensamblaje y discutir su potencial uso como vehículo “inteligente” de fármacos que actúen de manera selectiva hacia las células tumorales y respondan a un estímulo de pH.

Introducción

El desarrollo de nano-partículas poliméricas y micelas para la liberación dirigida de fármacos (e.g. para el tratamiento del cáncer) ha recibido mucha atención en la literatura científica. Como sistema coloidal, es crucial su estabilidad porque la coagulación de partículas produce partículas grandes cuyo tamaño harían imposible el paso a través de las paredes de arterias y venas y alcance las células objetivo.

Dicha estabilidad coloidal se logra por el uso de tensoactivos los cuales son moléculas anfífilas, esto es, tienen regiones hidrófilas e hidrófobas, de manera que en solución acuosa se auto-ensamblan para formar las denominadas micelas. En el caso de tensoactivos poliméricos, cuando éstos se adsorben sobre partículas forma una capa que provee estabilidad estérica.

Si el sistema coloidal se aplica en nano-medicina, además de tener buena capacidad estabilizante el tensoactivo debe ser bio-compatible y bio-degradable, como por ejemplo el alcohol polivinílico (PVA), uno de los tensoactivos estudiados aquí.

En el presente trabajo, se estudió el comportamiento físico-químico en solución acuosa del PVA y su interacción con posibles componentes presentes en la formulación de nanopartículas. Dicho comportamiento se realizó por tensiometría y dispersión de luz dinámica.

Parte experimental

Las mediciones de tensión interfacial se realizaron mediante un tensiómetro Du Nouy marca KSV modelo Sigma 703 con control de temperatura mediante un baño de recirculación externo. La interfase estudiada fue agua (W)-acetato de etilo (EAc) simulando la interfase agua-poliacetato de vinilo ya que en una siguiente etapa se pretenden utilizar los tensoactivos aquí estudiados como estabilizantes en la polimerización en emulsión de acetato de vinilo. Este monómero no se utiliza porque puede polimerizar vía térmica y afectar las mediciones tensión; en su lugar se emplea el acetato de etilo, que es la molécula análoga saturada.

El agua utilizada era destilada y desionizada y el acetato de etilo se empleó tal cual se recibió del proveedor (J.T. Baker). El PVA (Sigma-Aldrich) fue de masa molar (M_w) 89,000 a 120,000 con grado de hidrólisis de 87% a 89%. El ácido fólico (Sigma-Aldrich) se neutralizó con la cantidad estequiométrica de hidróxido de sodio (Sigma-Aldrich) y el pH se ajustó a 7.4 mediante buffers.

Se midió la tensión superficial de la interfase W-EAc para diferentes concentraciones de PVA, SDS, Folato, mezcla PVA-SDS y PVA-Folato. En el caso de las mezclas primero se formaba la interfase, luego se añadía a la fase acuosa una cantidad determinada de PVA y posteriormente se añadía una determinada cantidad del tensoactivo aniónico (SDS o folato).

Resultados, discusión, conclusiones y perspectivas

En las Figuras 1, 2 y 3 se muestran los resultados de tensión interfacial (γ). Puede observarse, al aumentar la concentración de SDS y PVA disminuye γ (Figuras 1 y 2, respectivamente), como se esperaba. Sin embargo, γ parece ser insensible a la concentración de folato (ver Figura 3). Esto significa que el folato no se adsorbe en la interfase a pesar de tener carácter anfílico; como puede observarse en su estructura química mostrada en la Figura 4, su molécula posee dos grupos carboxilato (la parte hidrófila) y el resto es una estructura hidrocarbonada predominantemente hidrófoba. Ésta última es voluminosa y plana lo que puede explicar su dificultad para adsorberse en la interface junto a moléculas del mismo tipo así como para autoensamblarse en estructuras micelares.

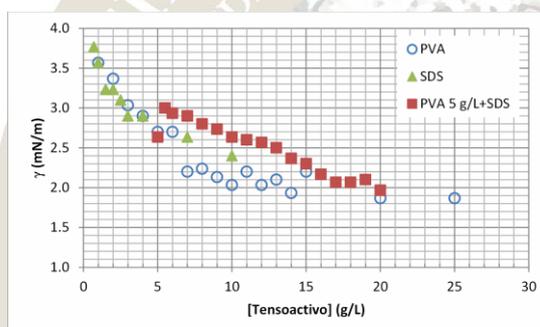


Figura 1. Tensión interfacial (γ) agua-acetato de etilo en función de la concentración de tensoactivo, a 37°C, pH=7.4.

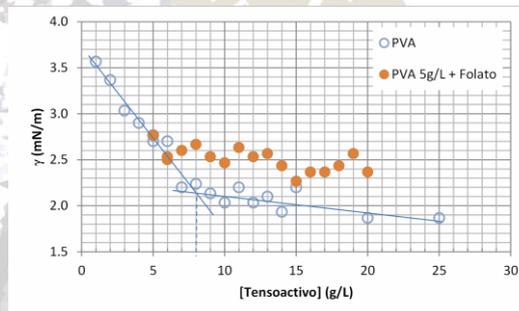


Figura 2. Tensión interfacial (γ) agua-acetato de etilo en función de la concentración de tensoactivo, a 37°C, pH=7.4.

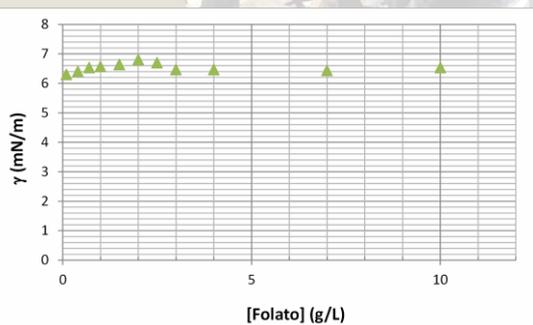


Figura 3. Tensión interfacial (γ) agua-acetato de etilo en función de la concentración de folato, a 37°C, pH=7.4.

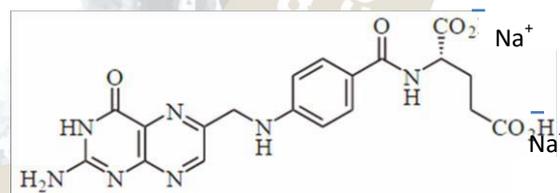


Figura 4. Estructura química del folato de sodio.

En las Figuras 1 y 2 se observa que γ de las mezclas PVA-SDS y PVA-Folato está por arriba de γ para el PVA solo. Para el caso de la mezcla PVA-SDS, γ llega a un máximo y después conforme más SDS se añade γ tiende al valor de los del PVA y SDS solos. Un comportamiento similar se obtuvo para la interfase agua-tolueno y se reportó por uno de los autores¹. En esa referencia se propuso que el SDS se adsorbe (se asocia) preferentemente con el PVA en lugar de adsorberse en la interfase. Puesto que el SDS es un tensoactivo aniónico, al asociarse con el PVA provoca que haya repulsión electrostática intramolecular ocasionando a su vez que la cadena de PVA se extienda hacia la fase acuosa y que algunos segmentos del PVA se retiren de la interfase incrementando así γ (escenario B, Fig. 5). Al seguir añadiendo SDS llega un momento en que se satura el PVA de SDS por lo que ahora éste sí puede adsorberse en la interfase (escenarios C y D, Fig. 5) ocasionando que disminuya la tensión interfacial.

En el caso de la mezcla PVA-Folato los resultados indican que también se presenta el escenario “B”, es decir, ambos componentes se asocian ocasionando un estiramiento de las cadenas por repulsión electrostática intramolecular e incrementándose γ . La diferencia en tamaño hidrodinámico de micelas de PVA y de la mezcla PVA-Folato que se muestra en la Figura 6 confirma que, en efecto, las cadenas de PVA se extienden más cuando se asocian con folato. Sin embargo, en este caso los escenarios C y D no se presentan ya que el valor de ζ de la mezcla no tiende a disminuir e igualarse con la del PVA. Esto tiene sentido ya que como se

mostró en la Figura 3, el folato no se adsorbe significativamente en la interfase. Esto nos indica que una vez que se satura el PVA con el folato, éste parece comportarse como si estuviera solo.

Estos resultados sugieren que la mezcla PVA-folato podría desempeñarse de manera adecuada como estabilizante de nano-partículas de polímero para usarse como vehículo de fármacos anti-tumorales ya que es bien sabido que en las células cancerosas existe una sobre-expresión de receptores folato²⁻⁴. Además, el pH en el exterior de las células cancerosas es ligeramente ácido³. Bajo estas condiciones se espera que el folato se convierta a su forma ácida que por ser ácido débil esta poco ionizada. Esto implica que muchas de las cargas y, por lo tanto la repulsión electrostática intrapartícula, desaparezcan y que ahora las cadenas PVA se colapsen. Esta sensibilidad al pH puede aprovecharse para liberación de un fármaco. En nuestro grupo se están realizando investigaciones en esta dirección.

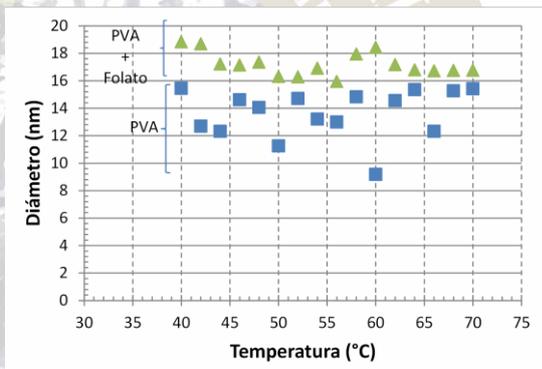
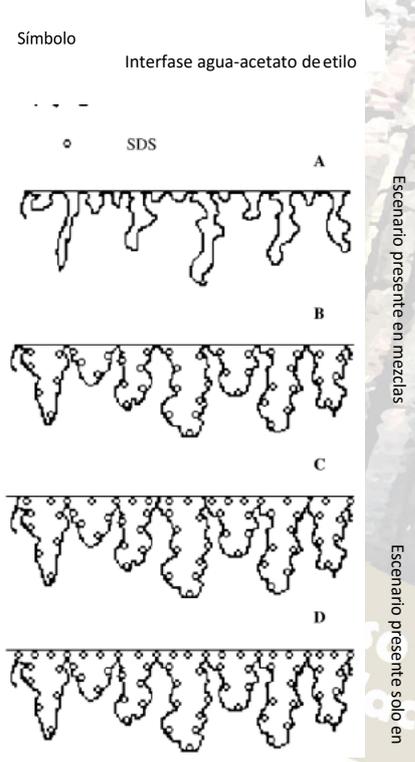


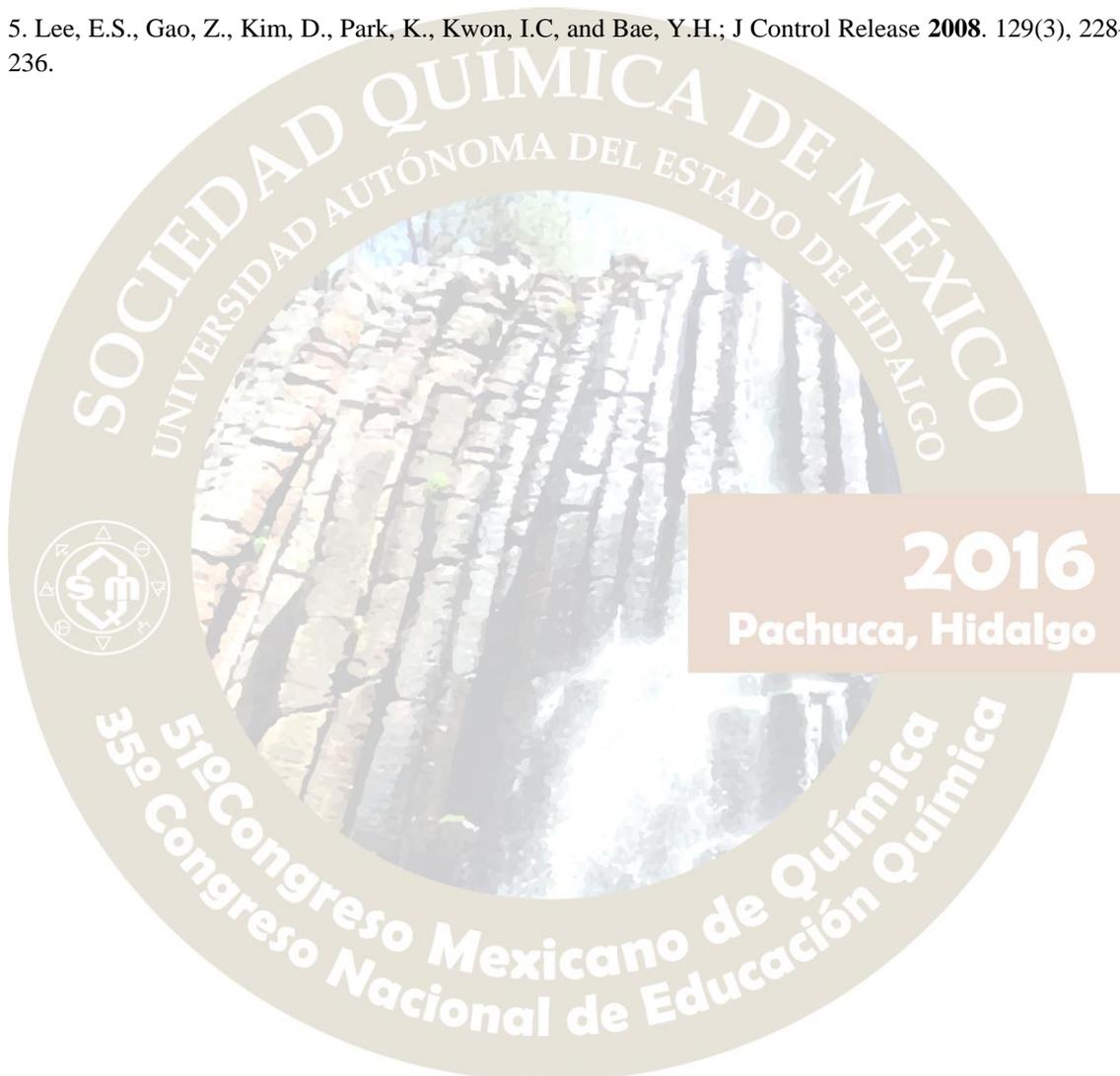
Figura 6. Diámetro hidrodinámico de micelas de PVA y de micelas mixtas PVA-Folato a diversas temperaturas y pH=7.4.

Figura 5. Descripción esquemática de la adsorción del PVA en la interfase agua-acetato de etilo: A) solo PVA, B) PVA en presencia de SDS o folato hasta antes de la saturación de asociaciones, C,D) PVA en presencia de SDS después de la saturación de asociaciones. Escenarios c y D no aplican para la mezcla PVA folato.

Agradecimientos: Al Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Querétaro (CONCYTEQ) por el financiamiento del proyecto “Estudios físico-químicos de mezclas pva-sds-folato con uso potencial como vehículo de fármacos anticancerígenos y andamios celulares”. Se agradecen también las becas para G. Rocha y R. Olvera.

Referencias

1. Ramírez, J.C., Herrera-Ordóñez, J. and González, V.A.; *Polymer* **2006**, 47, 3336–3343.
2. Weitman S.D., Lark R.H., Coney L.R., Fort D.W., Frasca V., Zurawski V.R. and Kamen BA.; *Cancer Res* **1992**, 52, 3396–3401
3. Senden, N. H. M., Van De Velde, H. J. K., Broers, J. L. V., Timmer, E. D. J., Roebroek, A. J. M., Van De Ven, W. J. M. and Ramaekers, F. C. S.; *Int. J. Cancer* **1994**, 57, 84–88.
4. Lutz, R.J.; *Transl Cancer Res* **2015**, 4(1), 118-126.
5. Lee, E.S., Gao, Z., Kim, D., Park, K., Kwon, I.C, and Bae, Y.H.; *J Control Release* **2008**. 129(3), 228–236.



QUÍMICA DE PRODUCTOS NATURALES(QPNT)

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE ETERES DEL ÁCIDO MESO-DIHIROGUAIARÉTICO CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIMICOBACTERIANA.

Karen Giselle Chávez Villarreal¹, Edgar Abraham García Zepeda¹, Verónica M. Rivas Galindo², María del Rayo Camacho Corona¹

¹Universidad Autónoma de Nuevo León. Facultad de Ciencias Químicas. ²Universidad Autónoma de Nuevo León, a.

Correo electrónico: maria.camachocn@uanl.edu.mx

La tuberculosis (TB) es considerada, junto con el VIH, como la primera causa de mortalidad por agentes infecciosos. Tan solo en 2014, se presentaron 9.6 millones de nuevos casos y 1.5 millones de muertes por este padecimiento[1]. El problema se complica con la aparición de cepas resistentes al tratamiento anti-TB. Por ello se requiere desarrollar nuevas alternativas terapéuticas, como la obtención de productos naturales y sus derivados semi-sintéticos capaces de mejorar la actividad farmacológica, acortar tiempos de tratamiento o actuar sobre un mecanismo de acción diferente al de los fármacos actualmente empleados. Un ejemplo de ello, es el lignano ácido meso-dihidroguaiarético (*AmDG*) que presenta actividad contra cepas multifarmaco resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* (MIC 12.5-50 µg/mL). El objetivo de este trabajo es sintetizar y caracterizar estructuralmente derivados de tipo éter del *AmDG* como potenciales agentes anti-TB. El extracto orgánico (CHCl₃/MeOH (1:1)) de *Larrea tridentata* se sometió a sucesivas columnas cromatográficas (CC) sobre gel de sílice y gradientes de hexano/acetato de etilo y acetato de etilo/metanol lográndose obtener 780 mg (0.35%) de *AmDG* puro. El *AmDG* se caracterizó estructuralmente por Resonancia Magnética Nuclear de (RMN) de hidrogeno y carbono trece. A partir del producto natural se sintetizaron 10 derivados de tipo éter correspondientes a los derivados mono y disustituídos del *AmDG*, Los derivados semi-sintéticos fueron purificados por CC y caracterizados por RMN ¹H y ¹³C. Los rendimientos de los derivados obtenidos estuvieron en el rango de 9.60 a 57.48% d; los análogos son sólidos blancos o resinas transparentes, solubles en cloroformo. Los derivados serán evaluados para determinar su actividad antimicobacteriana y es muy probable que al menos un derivado tenga mayor actividad que el *AmDG* frente a cepas multifarmaco resistentes de *M. tuberculosis*.

Introducción.

La tuberculosis (TB) es considerada a nivel mundial como la primera causa de mortalidad originada por un agente infeccioso, el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Tan solo en 2014, se presentaron 9.6 millones de nuevos casos y 1.5 millones de muertes por este padecimiento[1]. La situación se ha complicado por la aparición de cepas resistentes a los fármacos tradicionalmente empleados en el tratamiento de la TB. Por ello, se requiere desarrollar nuevas alternativas terapéuticas, donde el estudio de las propiedades antituberculosas de diversas fuentes naturales ha sido de gran interés mostrando que los productos naturales de las plantas son potentes agentes promisorios en el desarrollo de fármacos anti-TB [2]. El uso de lignanos como agentes antimicobacterianos ha sido ampliamente estudiado, entre ellos podemos destacar al ácido meso-dihidroguaiarético (*AmDG*) (Esquema 1) proveniente del extracto bioactivo de *Larrea tridentata* que posee actividad contra cepas multifarmacorresistentes de *Mycobacterium tuberculosis* (TB-MFR) con valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) en el rango de 12.5-50 µg/mL[3], [4]. En aportaciones sobre el mecanismo de acción del *AmDG* se observa que tiene un mecanismo de acción diferente al de los fármacos empleados en el tratamiento de la TB.

Por otra parte, se ha reportado la preparación de derivados semi-sintéticos o sintéticos de tipo éter, diseñados para la mejora de la actividad anti-TB[5]. Por todo lo anterior, el *AmDG* se posiciona como un

candidato ideal para la obtención de derivados semi-sintéticos que podrían dar lugar a nuevas moléculas con actividad antimicrobacteriana mayor o igual a la del producto natural e incluso mayor a la de los fármacos anti-TB empleados actualmente y con un mecanismo de acción diferente a los ya reportados para los mismos.

Objetivo.

El objetivo de este trabajo es sintetizar y caracterizar estructuralmente derivados de tipo éter del AmDG como potenciales agentes anti-TB.

Metodología.

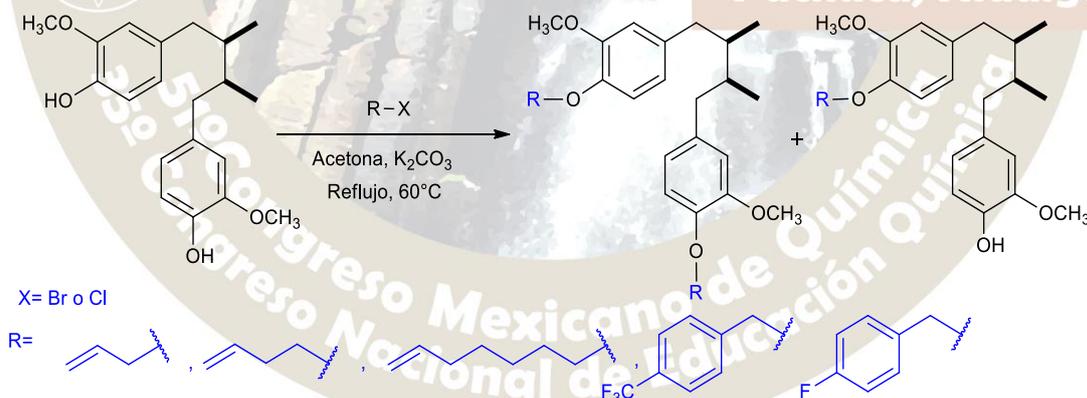
El extracto (223 gr) cloroformo/metanol (1:1) obtenido de las hojas de *L. tridentata* se fraccionó por medio de una columna cromatográfica (CC) usando como fase estacionaria (FE) gel de sílice y fase móvil (FM) gradientes de hexano /acetato de etilo, y acetato de etilo/metanol. Se obtuvieron 330 fracciones; en las fracciones 124-168 eluidas con un gradiente de hexano/acetato de etilo 65:35 se detectó la presencia de AmDG. La fracción 124-168 fue sometida a sucesivas CC usando como FE sílice y FM gradientes de hexano/acetato de etilo, hexano/acetona, hexano/cloroformo y cloroformo lográndose aislar y purificar el AmDG. La síntesis de los éteres se realizó por medio de reacciones de Williamson. La purificación de los derivados se realizó por medio de CC y cromatografías preparativas planas (CPP). La caracterización tanto del producto natural como de los derivados semi-sintéticos se realizó por medio de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno y de carbono trece usando cloroformo deuterado.

Resultados

. A partir de 223 g de extracto orgánico de *L. tridentata* se logró aislar y purificar 780 mg (0.35%) de AmDG. El lignano fue caracterizado por RMN ^1H y de ^{13}C .

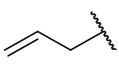
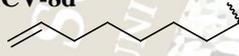
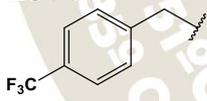
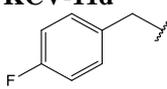
Síntesis de éteres del AmDG.

La síntesis de Williamson se realizó con 1 mmol AmDG en acetona, K_2CO_3 como base y los diferentes halogenuros de alquilo (Esquema 1). En la tabla 1 se presentan las condiciones de reacción para cada derivado sintetizado, con los correspondientes porcentajes de rendimiento.



Esquema 1. Síntesis de éteres del AmDG

Tabla 1. Condiciones de reacción para la obtención de los éteres, rendimientos y aspecto físico de los derivados

Clave	Condiciones de reacción	Miligramos	% de rendimiento	Aspecto
KCV-6m	 Acetona, K ₂ CO ₃ (0.2269 mmol, 31.35 mg), Bromuro de alilo (0.2269 mmol, 27.45 mg), reflujo 60°C, 24 hrs.	8.5	25.27	Sólido blanco
KCV-6d		13.5	36.28	Resina amarilla
KCV-7m	DMF, NaH (0.7263 mmol, 17.43 mg), Bromo buteno (0.7263 mmol, 98.05 mg) T.A. 6 hrs	3	12.89	Resina amarilla
KCV-7d		 3.6	14	Resina amarilla
KCV-7m	Acetona, Bromo buteno (0.1513 mmol, 20.4255 mg), K ₂ CO ₃ (0.1513 mmol, 20.91 mg), Reflujo, 65°C, 24 hrs.	6.9	23.72	Cristal transparente
KCV-7d		3.9	12.14	Resina transparente
KCV-8m	Acetona, K ₂ CO ₃ (0.1513 mmol, 20.91 mg), Bromo hepteno (0.1513 mmol, 26.79 mg), Reflujo 60°C, 24 hrs.	3.1	9.60	Resina amarilla
KCV-8d		 8.3	20.98	Sólido blanco
KCV-8m	Acetona, K ₂ CO ₃ (0.1815 mmol, 25.08 mg), Bromo hepteno (0.1815 mmol, 32.14 mg), Reflujo 60°C, 18 hrs.	8.8	34.08	Resina amarilla
KCV-8d		5	15.80	Sólido blanco
KCV-9m	Acetona, K ₂ CO ₃ (0.2269 mmol, 31.36 mg), Bromuro de 4-trifluorometilbencilo (0.2269 mmol, 54.23 mg), Reflujo 60°C, Atmósfera de nitrógeno, 6 hrs.	4	11.14	Resina transparente
KCV-9d		 26.9	57.48	Sólido blanco
KCV-9m	Acetona, K ₂ CO ₃ (0.1028 mmol, 14.20 mg), Bromuro de 4-trifluorometilbencilo (0.1028 mmol, 23.57 mg), Reflujo 70°C, 24 hrs.	4.8	16.71	Resina transparente
KCV-9d		10.3	52.35	Sólido blanco
KCV-11m	Acetona, K ₂ CO ₃ (0.2269 mmol, 31.35 mg), Bromuro de 4-fluorobencilo (0.2269 mmol, 42.9 mg), Reflujo 60°C, 24 hrs	7.8	20.24	Resina amarilla
KCV-11d		 22.3	47.36	Sólido blanco

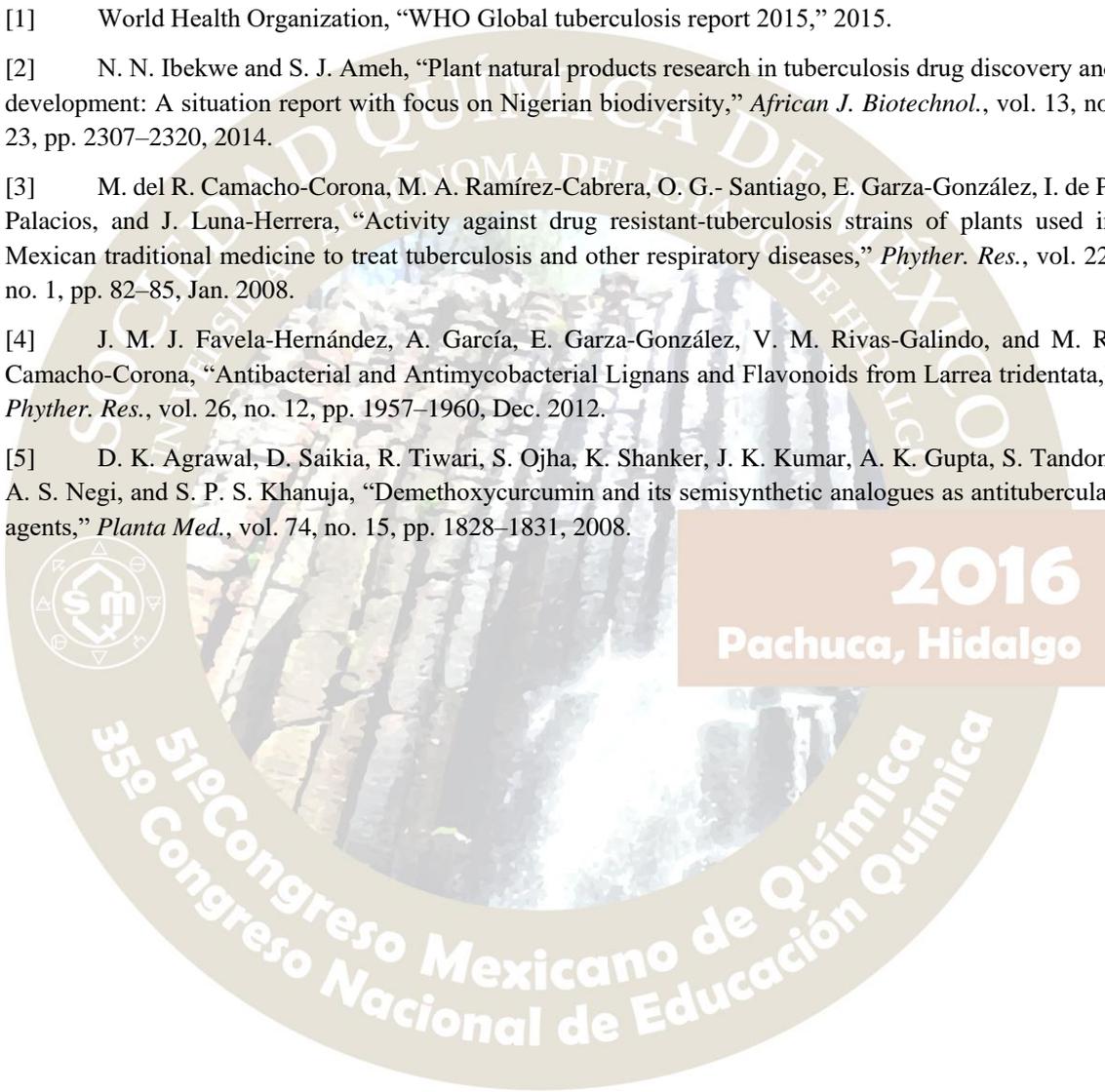
* Todos los derivados semi-sintéticos son solubles en cloroformo

Conclusiones

Se sintetizaron, purificaron y caracterizaron 10 éteres del AmDG con rendimientos en el rango de 9.60 a 57.48%. Estos derivados tienen apariencias de sólidos blancos o resinas transparentes, todos fueron solubles en cloroformo. Los derivados se evaluarán para determinar su actividad antimicrobiana y es probable que al menos un derivado tenga mayor actividad que el AmDG contra cepas multifarmaco resistentes de *M. tuberculosis*.

Referencias

- [1] World Health Organization, "WHO Global tuberculosis report 2015," 2015.
- [2] N. N. Ibekwe and S. J. Ameh, "Plant natural products research in tuberculosis drug discovery and development: A situation report with focus on Nigerian biodiversity," *African J. Biotechnol.*, vol. 13, no. 23, pp. 2307–2320, 2014.
- [3] M. del R. Camacho-Corona, M. A. Ramírez-Cabrera, O. G.-Santiago, E. Garza-González, I. de P. Palacios, and J. Luna-Herrera, "Activity against drug resistant-tuberculosis strains of plants used in Mexican traditional medicine to treat tuberculosis and other respiratory diseases," *Phyther. Res.*, vol. 22, no. 1, pp. 82–85, Jan. 2008.
- [4] J. M. J. Favela-Hernández, A. García, E. Garza-González, V. M. Rivas-Galindo, and M. R. Camacho-Corona, "Antibacterial and Antimycobacterial Lignans and Flavonoids from *Larrea tridentata*," *Phyther. Res.*, vol. 26, no. 12, pp. 1957–1960, Dec. 2012.
- [5] D. K. Agrawal, D. Saikia, R. Tiwari, S. Ojha, K. Shanker, J. K. Kumar, A. K. Gupta, S. Tandon, A. S. Negi, and S. P. S. Khanuja, "Demethoxycurcumin and its semisynthetic analogues as antitubercular agents," *Planta Med.*, vol. 74, no. 15, pp. 1828–1831, 2008.



2016
Pachuca, Hidalgo

Hacia la modificación de triterpenos pentacíclicos como potenciales agentes anticancerosos.

Angel Herrera España, Rubén Marrero Carballo, Gumersindo Mirón López, David Cáceres Castillo,
Gonzalo J. Mena Rejón

Laboratorio de Química Farmacéutica, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán; calle 43,
No. 613, colonia Inalámbrica, 97069, Mérida, Yucatán, México.

mrejon@uady.mx

Resumen

Se describe el aislamiento de acetato de lupeol, en escala multigramo de la cáscara del fruto de *Chrysophyllum cainito*. La hidrólisis básica y la subsecuente oxidación dio como producto al derivado lupenona con buenos rendimientos. La variación de la temperatura en la bromación de la lupenona con tribromuro de feniltrimetilamonio en tetrahidrofurano condujo a la obtención selectiva de cinco derivados halogenados en las posiciones 2, 29 y 30: 2 α -bromo-lup-20(29)-en-ona, 2 β -bromo-lup-20(29)-en-ona, 29E-bromo-lup-20(29)-en-ona, 29Z-bromo-lup-20(29)-en-ona y 30-bromo-lup-20(29)-en-ona. Los productos aislados se caracterizaron por resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas y difracción de rayos X.



HACIA LA MODIFICACIÓN DE TRITERPENOS PENTACÍCLICOS COMO POTENCIALES AGENTES ANTICÁNCEROSOS.

Angel Herrera España, Rubén Marrero Carballo, Gumersindo Mirón López, David Cáceres Castillo,
Gonzalo J. Mena Rejón

Laboratorio de Química Farmacéutica, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán; calle 43, No. 613, colonia Inalámbrica, 97069, Mérida, Yucatán, México. mrejon@uady.mx

Introducción

Los triterpenos son un amplio grupo de productos naturales que se encuentran en numerosos organismos vivos y que prevalecen principalmente en plantas. Los triterpenos pentacíclicos poseen una gran gama de actividades biológicas tales como citotóxica, antiviral, antimicrobiana, antifúngica, antimalaria, antiinflamatoria, hepatoprotectora y cardioprotectora.¹

En la última década ha habido un gran interés hacia los terpenos naturales y sus derivados semi-sintéticos; asimismo se ha observado un incremento en el número de patentes con la finalidad de proteger nuevos compuestos triterpénicos con actividad biológica, principalmente aquellos con efectos anticancerígenos y antivirales (incluyendo anti-VIH). Un grupo importante de estos compuestos son aquellos con uno o varios anillos heterocíclicos condensados al esqueleto triterpénico.² Un ejemplo relevante es el ácido betulínico (**1**), el cual es un triterpeno pentacíclico con esqueleto de lupano que ha demostrado alta selectividad contra células de melanoma humano; así como actividad inhibitoria de tumores cancerígenos, incluyendo neuroblastoma, meduloblastoma, Edwing sarcoma, leucemia, carcinoma de colón, cáncer de mama, pulmón, próstata y cervical.³ Recientemente, se han publicado una cantidad significativa de trabajos sobre la obtención de derivados semi-sintéticos de este compuesto como agentes antitumorales.⁴ Un triterpeno pentacíclico con esqueleto de lupano menos explorado en esta dirección, a pesar de su similitud estructural con el ácido betulínico, es el lupeol (**2**). Este metabolito secundario y sus derivados naturales han mostrado diversas actividades biológicas, entre las que destacan la antiinflamatoria y anticancerígena.⁵

En el presente trabajo se aborda la obtención de síntones a partir del aislamiento y bromación de derivados de lupeol como paso previo a la introducción de anillos heterocíclicos a estructuras con esqueleto de lupano.

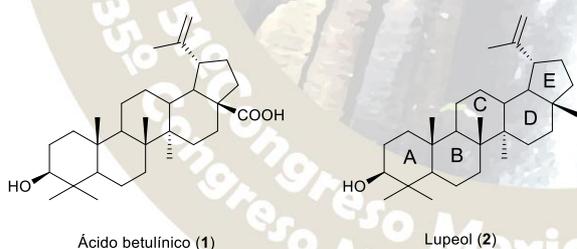


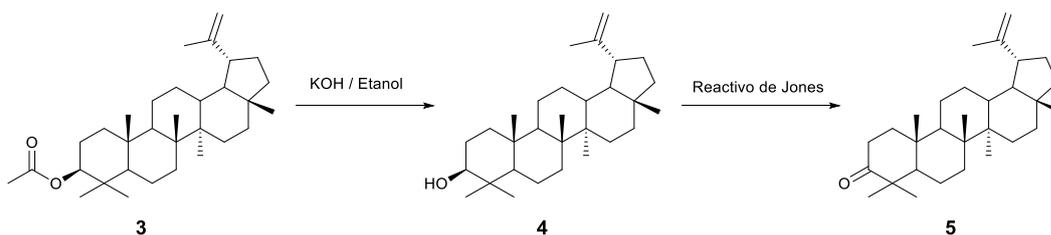
Figura 1. Estructuras del ácido betulínico y lupeol.

Resultados y discusión

A partir del extracto de diclorometano de la cáscara del fruto de *Chrysophyllum cainito* se obtuvo en escala multigramo el derivado de lupeol: acetato de lupeol (**3**). El aislamiento de éste se llevó a cabo a través de métodos cromatográficos convencionales, empleando mezclas de hexano y acetato de etilo como fase móvil.

El acetato de lupeol se sometió a hidrólisis básica con hidróxido de potasio para obtener lupeol (**4**) con un rendimiento del 92.3%; posteriormente el producto se sometió a una reacción de oxidación empleando el reactivo de Jones y obteniendo lupenona (**5**) con un rendimiento del 94.6%. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN-¹H) de los productos presentaron las señales correspondientes a las

descritas en la literatura. En el esquema 1 se presenta la secuencia de reacciones llevadas a cabo la para obtención de lupenona a partir de acetato de lupeol.



Esquema 1. Obtención de lupenona a partir de acetato de lupeol.

La lupenona obtenida por oxidación del lupeol, se bromó mediante la metodología descrita por González⁶ empleando tribromuro de feniltrimetilamonio (TFT) en tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente. A diferencia de lo descrito en la literatura, se obtuvo una mezcla de los epímeros α y β de la 2-bromo-lup-20(29)-en-ona (**6** y **7**) con un rendimiento del 45.5%. Adicionalmente se pudo identificar por RMN-¹H la 30-bromo-lup-20(29)-en-ona (**8**) en el crudo de reacción. Los compuestos **6** y **7** no pudieron ser separados por técnicas cromatográficas convencionales, pero fue posible obtener cristales con la calidad suficiente para ser analizados por difracción de rayos X de monocristal (DRX). Los compuestos co-cristalizaron en una relación 1 a 1 en un sistema cristalino ortorrómbico que presentó ambos compuestos como unidad asimétrica (figura 2). De la estructura en estado sólido se puede observar que en el caso del epímero α , el anillo A presentan una conformación de silla, mientras que en el epímero β presenta una conformación de bote.

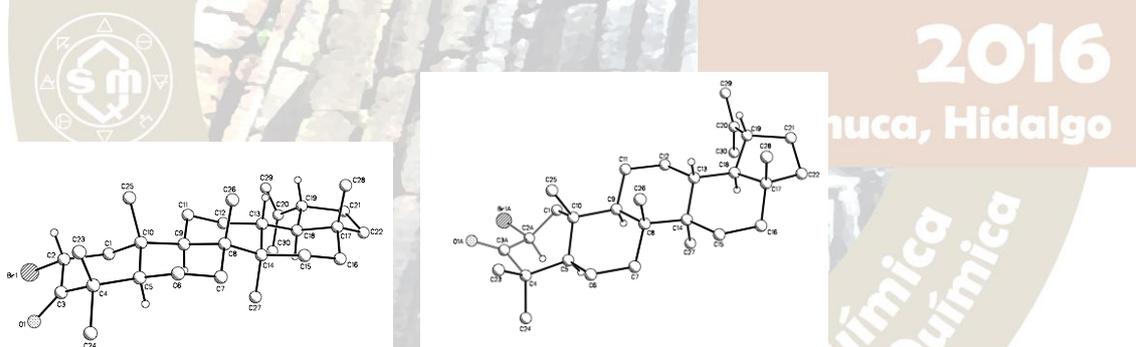


Figura 2. Estructuras obtenidas por DRX de los epímeros α y β de la 2-bromo-lup-20(29)-en-ona.

Cuando la bromación de la lupenona se llevó a cabo en las condiciones descritas anteriormente, pero a 0 °C, se obtuvo una mezcla de tres productos: 30-bromo-lup-20(29)-en-ona (**8**), 29*E*-bromo-lup-20(29)-en-ona (**9**) y 29*Z*-bromo-lup-20(29)-en-ona (**10**); sorpresivamente no se pudo observar la presencia de 2-bromo-lup-20(29)-en-ona en el espectro de RMN-¹H del crudo de reacción. El compuesto **9** se pudo aislar por métodos cromatográficos, pero no así **8** y **10**. El producto **8** se precipitó de la mezcla de **8** y **10**. Los compuestos **8** y **9** se pudieron caracterizar por espectrometría de masas de alta resolución y espectroscopia de RMN a través de experimentos homo y heteronucleares así como mono y bidimensionales.

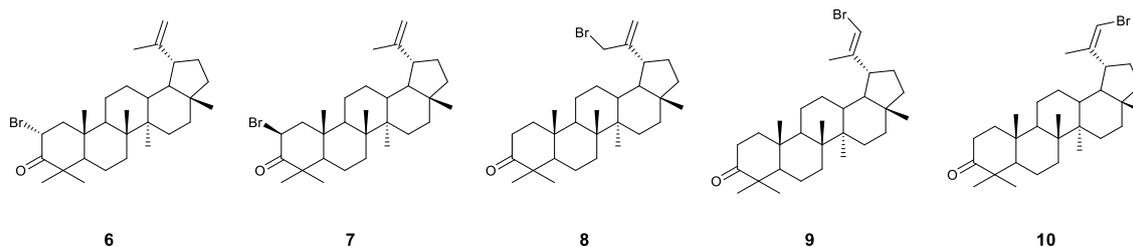


Figura 3. Estructuras de los compuestos obtenidos de la reacción de lupenona con tribromuro de feniltrimetilamonio.

Conclusiones

La obtención multigramo de acetato de lupeol de la cáscara del fruto de *Chrysophyllum cainito* condujo a la preparación de lupenona tras una serie de modificaciones químicas sencillas y con buenos rendimientos. La modulación de la temperatura en la bromación de lupenona con tribromuro de feniltrimetilamonio en tetrahidrofurano condujo a la bromación selectiva de las posiciones 2, 29 y 30, en el último caso manteniendo la insaturación entre los carbonos 29 y 30. La introducción de átomos de bromo en el esqueleto triterpénico de la lupenona hace factible las modificaciones estructurales sobre los anillos A y E, tales como la formación de heterociclos fusionados a esta estructura para la generación de agentes con potencial actividad anticancerosa.

Materiales y métodos

Los disolventes empleados fueron destilados previo a su uso. Los reactivos se obtuvieron de Sigma-Aldrich y se usaron sin tratamientos previos.

Instrumentación. Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN-¹H) y de carbono 13 (RMN-¹³C) a 400 y 100 MHz respectivamente, así como los experimentos homonucleares (¹H-¹H, COSY y NOESY) y heteronucleares (¹H-¹³C, HSQC and HMBC), se obtuvieron en un espectrómetro Bruker DPX400 Avance, equipado con una sonda dual de 5 mm. Los espectros de masa de alta resolución se realizaron en un espectrómetro de masas Jeol GC-Mate II. La técnica utilizada fue impacto electrónico (70 eV).

Aislamiento de acetato de lupeol (3). La cáscara seca y molida del fruto de *Chrysophyllum cainito* fue macerado en diclorometano. La adición de metanol al extracto obtenido condujo a un precipitado; del cual a partir de RMN-¹H se identificó al acetato de lupeol (3) como componente mayoritario. La purificación de este compuesto se realizó por cromatografía en columna empleando gel de sílice para cromatografía en capa delgada y mezclas de hexano y acetato de etilo como fase móvil. El acetato de lupeol se obtiene con un rendimiento del 20% respecto a la masa del precipitado y con una pureza superior al 95 % (determinado por RMN-¹H).

Obtención de lupeol (4). A una solución de acetato de lupeol (2 g en 12 mL de THF) se le adicionó una solución de KOH en etanol al 5% (50 mL). Se calentó a reflujo por 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de HCl al 10% y el producto se extrajo con diclorometano.

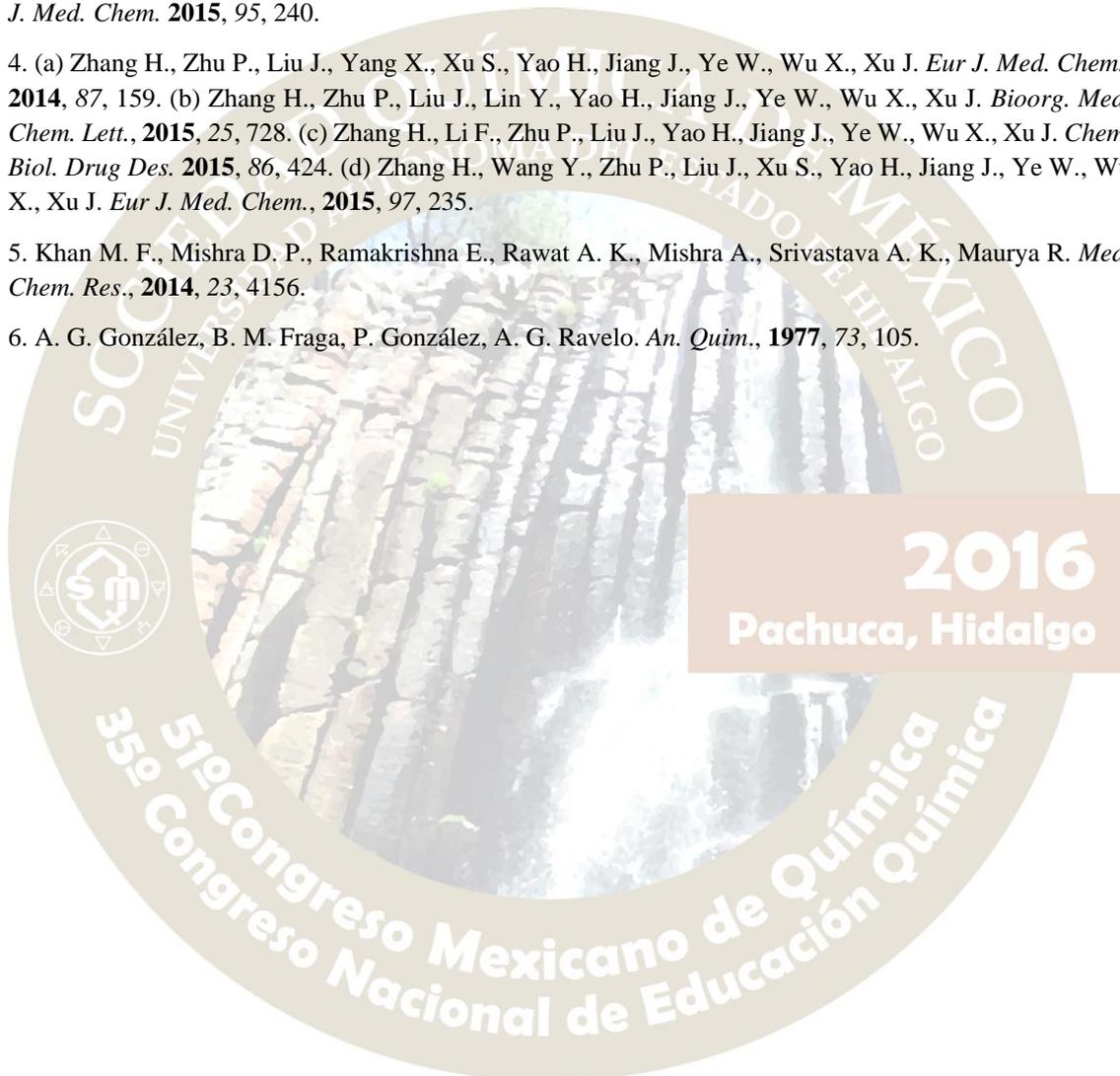
Obtención de lupenona (5). A una solución de lupeol (1.7 g en 120 mL de diclorometano), en un baño de hielo, se le adicionó gota a gota el reactivo de Jones hasta observar la coloración del reactivo, posteriormente se mantuvo en agitación por 30 minutos. Al lapso de este tiempo se adicionó metanol para destruir el exceso del reactivo. A la mezcla resultante se le adicionó agua y el producto se extrajo con diclorometano.

Bromación de lupenona. Se preparó una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (1.0 g) en tetrahidrofurano (8.5 mL) y se le añadió gota a gota a otra solución que contenía 0.85 g de lupenona en tetrahidrofurano (10 mL) en un periodo de tiempo de 10 minutos. Posteriormente se dejó en agitación por 10 minutos adicionales y al cabo de este tiempo se le añadió una solución de NaHCO₃ (2.5 g en 40 mL de

agua destilada). El producto se extrajo con diclorometano. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y a 0 °C.

Bibliografía

1. Borkova L., Gurska S., Dzubak P., Burianova R., Hadjduch M., Sarek J., Popa I., Urban M. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.05.029.
2. Kvasnica M., Urban M., Dickinson N. J., Sarek J. *Nat. Prod. Rep.*, **2015**, *32*, 1303.
3. Cui H., He Y., Wang J., Gao W., Liu T., Qin M., Wang X., Gao C., Wang Y., Liu M., Yi Z., Qiu W. *Eur J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 240.
4. (a) Zhang H., Zhu P., Liu J., Yang X., Xu S., Yao H., Jiang J., Ye W., Wu X., Xu J. *Eur J. Med. Chem.*, **2014**, *87*, 159. (b) Zhang H., Zhu P., Liu J., Lin Y., Yao H., Jiang J., Ye W., Wu X., Xu J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, *25*, 728. (c) Zhang H., Li F., Zhu P., Liu J., Yao H., Jiang J., Ye W., Wu X., Xu J. *Chem. Biol. Drug Des.* **2015**, *86*, 424. (d) Zhang H., Wang Y., Zhu P., Liu J., Xu S., Yao H., Jiang J., Ye W., Wu X., Xu J. *Eur J. Med. Chem.*, **2015**, *97*, 235.
5. Khan M. F., Mishra D. P., Ramakrishna E., Rawat A. K., Mishra A., Srivastava A. K., Maurya R. *Med. Chem. Res.*, **2014**, *23*, 4156.
6. A. G. González, B. M. Fraga, P. González, A. G. Ravelo. *An. Quim.*, **1977**, *73*, 105.



SÍNTESIS PARCIAL DEL CAROTENOIDE ZEAXANTINA A PARTIR DE LA (3R,3'R,6'R)-LUTEÍNA PRESENTE EN LA OLEORRESINA DE LA FLOR DE CEMPASÚCHIL (*TEGETES ERECTA L.*)

Eloy Rodríguez-de León¹, Amanda Rico-Chávez¹, Belem Malagón-Torres¹, J. Oscar. C Jiménez-Halla², Moustapha Bah¹.

1 Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro, Centro Universitario, Cerro de las campanas, Querétaro 76010, correo: eloy.q22@gmail.com. 2 Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Noria alta S/N, Guanajuato 36050.

Resumen.-

En el presente trabajo se diseñó un método que permite obtener el carotenoide zeaxantina mediante síntesis parcial a partir de la (3R,3'R,6'R)-Luteína presente en la oleorresina de flor de cempasúchil. Esta propuesta representa una alternativa sencilla y económica para la obtención del carotenoide zeaxantina, proyectándose su aplicación a largo plazo como un proceso que sea industrialmente viable para la obtención de este carotenoide.

Introducción.-

La síntesis parcial es uno de los métodos más sencillos y eficientes para obtener compuestos que difícilmente se pueden obtener mediante una síntesis tradicional (síntesis total).¹ Asimismo, muchas moléculas con actividad biológica importante han sido obtenidas mediante síntesis parcial. Tal es el caso del “taxol”, un medicamento utilizado para tratar distintos tipos de cáncer.² Otro medicamento que ha sido obtenido mediante síntesis parcial es el “arteméter”, el cual es producido y comercializado por la empresa Novartis para el tratamiento del paludismo.³

Existe una gran diversidad de moléculas provenientes de fuentes naturales que ejercen beneficios sobre la salud humana, entre las que se encuentra: los carotenoides.⁴ Estos compuestos destacan por poseer una potente actividad antioxidante, antiproliferativa y antimutagénica, lo que les confiere un potencial terapéutico en el tratamiento del cáncer.

Los carotenoides son una familia de compuestos sumamente importantes en la naturaleza, ya que están presentes en la maquinaria foto-sintética de las plantas y de algunos microorganismos. Desde el punto de vista químico, los carotenoides son tetraterpenos, es decir, son compuestos con fórmula $C_{40}H_{56}$. Existen más de 750 carotenoides identificados en la naturaleza; de éstos el β -caroteno, el α -caroteno, la β -criptoxantina, la Luteína y la Zeaxantina son los más abundantes.⁵

Por otra parte, la zeaxantina, al igual que la Luteína, es un componente esencial de la pigmentación macular del ojo humano. Existe evidencia de que el consumo de Zeaxantina disminuye el riesgo de degeneración macular, gracias a su efecto protector de los foto-receptores en la retina. Actualmente, la zeaxantina es utilizada como aditivo alimentario, principalmente como colorante natural, con el código E161h.⁶

Resultados.-

Se extrajeron los ésteres de Luteína presentes en una oleorresina comercial, los cuales se utilizaron como materia prima. Asimismo, se logró establecer un método analítico, utilizando la cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR), que permitió monitorear la presencia de la materia prima (ésteres de Luteína) y los productos de la reacción (Luteína y Zeaxantina) de una forma sencilla y confiable (Figura 1). Las condiciones cromatográficas que permitieron monitorear y analizar la reacción se establecieron utilizando una columna de fase reversa (C_{30}) de la marca YMC de 150 mm de longitud y 4.6 mm de diámetro interno, y como fase móvil un gradiente de Metanol:Metil terbutil éter:Agua. El tiempo de análisis fue de 40 minutos y la longitud de onda de detección fue de 474 nm.

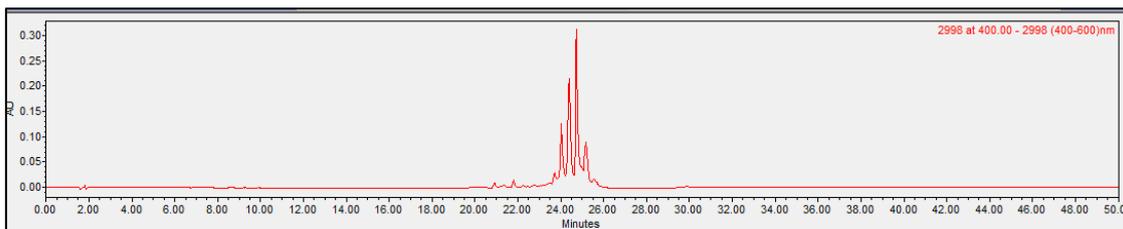
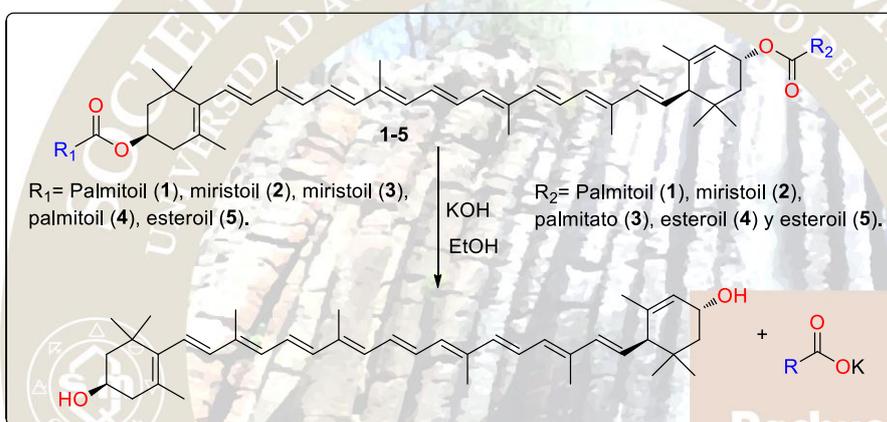


Figura 1. Perfil cromatográfico de los ésteres de Luteína presente en la oleoresina.

Se estudiaron las condiciones de hidrólisis para los ésteres de Luteína (Esquema 1) presente en la oleoresina de flor de compasúchil (*Tagetes erecta L.*) (Tabla 1), en las cuales se encontró que durante 2.5 horas a 70 °C y utilizando potasa (KOH) etanólica 2 N se lleva a cabo la hidrólisis completa de los ésteres (Figura 2) y el porcentaje de Luteína obtenido es del 78% después de haber eliminado las grasas y demás material vegetal intrínseco de la oleoresina. Dicho rendimiento fue determinado mediante un método espectrofotométrico descrito en la USP.



Esquema 1. Hidrólisis de ésteres de Luteína.

Tabla 1¹. Estudio de las condiciones de hidrólisis de los ésteres de Luteína.

Ensayo	Tiempo (Horas)	Temperatura (°C)	Resultado (% de rendimiento)
1	2	Temperatura ambiente	Hidrólisis incompleta (nd)
2	3	50	Hidrólisis incompleta (nd)
3	3	60	Hidrólisis incompleta (nd)
4	3	70	40%
5	2.5	70	78%

¹Todas las reacciones fueron realizadas utilizando KOH como base y etanol como disolvente. **nd**: no determinado.

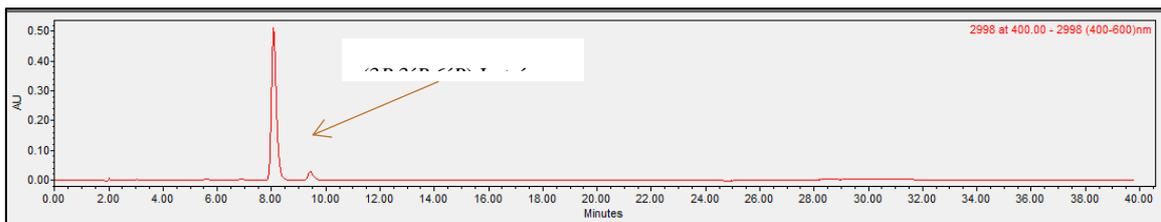
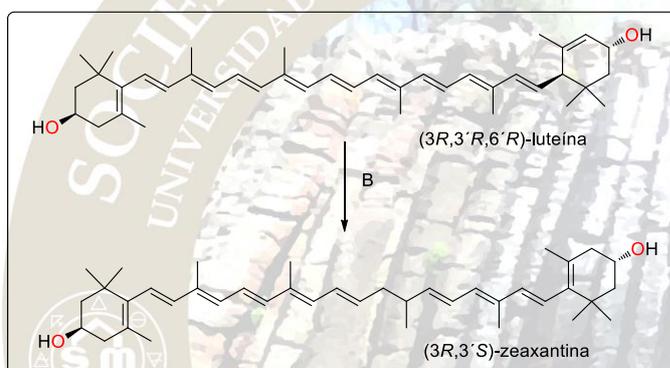


Figura 2. Análisis mediante CLAR de la hidrólisis de los ésteres de Luteína a Luteína libre.

Una vez obtenida la (3*R*,3'*R*,6'*R*)-Luteína libre, se estudia la conversión de la misma a su isómero Zeaxantina (Esquema 2) utilizando distintas bases orgánicas e inorgánicas para la transformación. Hasta este momento se ha logrado realizar la conversión de la Luteína a su isómero Zeaxantina después de 2 horas de reacción, utilizando KOH como base y a reflujo de etanol (Figura 3). Actualmente, se sigue estudiando la conversión de la Luteína a Zeaxantina utilizando distintas bases orgánicas como Trietilamina, Di-isopropil etilnamina, entre otras. Se determina el producto obtenido con el método analítico desarrollado.



Esquema 2. Síntesis parcial de Luteína a Zeaxantina.

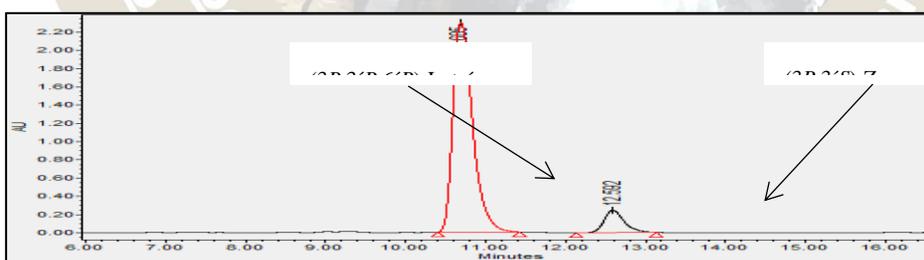


Figura 3. Perfil cromatográfico del avance de reacción de la isomerización de Luteína a Zeaxantina.

Materiales y métodos.-

1.- Extracción de los ésteres de Luteína de la oleorresina de flor de cempasúchil

En un matraz balón de 500 mL, se colocaron 100 g de la oleorresina y se agregaron 200 mL de hexano. La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 45 minutos, manteniendo la temperatura constante. La mezcla resultante se filtró y la porción líquida se descartó, mientras que la porción sólida se sometió a evaporación para eliminar el disolvente remanente. La porción sólida nuevamente se colocó en un matraz balón de 500 mL y se le adicionaron 200 mL de etanol. La mezcla se calentó a 40° C y se agitó durante 30 minutos,

manteniendo la temperatura constante. La mezcla resultante se filtró y la porción líquida se descartó, mientras que la porción sólida se sometió a evaporación para eliminar el disolvente remanente

2.- Procedimiento para la hidrólisis de los ésteres de Luteína

Para la hidrólisis de los ésteres de Luteína, en un matraz balón de 250 mL, se colocaron 50 g de los ésteres de Luteína extraídos a partir de la oleoresina. Se adicionaron 100 mL de etanol y 5 g de hidróxido de potasio (KOH). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se calentó a 70 °C durante 120 minutos.

3.- Análisis mediante Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (CLAR)

La identificación y cuantificación de los carotenoides obtenidos se realizó con la ayuda de un cromatógrafo de líquidos marca Waters® compuesto por un módulo de separación cuaternario e2695 y un detector de arreglo de diodos modelo 2998. La identificación de los compuestos se llevó a cabo mediante la comparación de sus tiempos de retención con los tiempos de retención de estándares comerciales de estos compuestos y sus respectivos espectros UV-visible.

4.- Transformación de Luteína a zeaxantina

En un matraz de dos bocas de 100 mL, se colocaron 200 mg de Luteína y se le adicionaron 20 mL de etanol. Posteriormente, se adicionaron 12 mg de KOH. La mezcla se calentó a 60 °C durante 180 minutos.

Conclusiones.- Se logró establecer un método analítico a través de la cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) que permite identificar a los carotenoides Luteína y Zeaxantina, así como a los respectivos ésteres de Luteína. Se lograron establecer las condiciones a las cuales ocurre una hidrólisis completa de los ésteres de Luteína. Finalmente, se logró obtener el carotenoide Zeaxantina a partir de la (3R,3'R,6'R)-Luteína. Sin embargo, se sigue optimizando las condiciones de conversión para alcanzar el mayor % de rendimiento obtenido a través de su cuantificación mediante CLAR y la eficiencia de la reacción con el uso de distintas bases.

Bibliografía.-

- (1) Álvarez R, Vaz B, Gronemeyer H, R. de Lera M. *Chemical Reviews.*, **2014**, *114*, 1-125.
- (2) Ottaggio L, Bestoso F, Armirotti A, Balbi A, Damonte G, Mazzei M, Sancandi M, Miele M. *J. Nat. Prod.*, **2008**, *71*, 58-60.
- (3) Eckstein-Ludwing U, Webb R. J, van Goethem I.D.A, East J.M, Lee A. G, Kimura M, O'Neil P.M, Bray P.G, Ward S.A, Krishna S. *Nature.*, **2003**, *424*, 957-961.
- (4) Britton G, Liaaen-Jenses S, Pfander H. *Carotenoids: Nutrition and Health*. Basel: Birkhäuser Verlag, **2009**, *5*, 1-2.
- (5) Bauerfeind J, Hintze V, Kschonsek J, Killenberg M, Böhm V. *J. Agric. Food. Chem.*, **2014**, *62*, 7452-7459.
- (6) Khachik F, Chang A-N, Gama A, Mazzola E. *J. Nat. Prod.*, **2007**, *70*, 220-226.

Contribución al estudio químico del extracto metanólico foliar de *Crataegus gracilior* Phipps (Rosaceae)

Amanda Rico-Chávez, Eloy Rodríguez-de León, Moustapha Bah.

Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro, Centro Universitario, Cerro de las campanas s/n, Querétaro 76010, correo electrónico: amkirich@gmail.com.

Resumen.- Debido su potencial farmacológico para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, algunas fracciones cromatográficas del extracto metanólico obtenido a partir de las hojas de *Crataegus gracilior* Phipps fueron analizadas. Después de someterlas a distintas separaciones, se obtuvieron cuatro compuestos. El avance en el estudio de sus espectros de Resonancia Magnética Nuclear permitió identificar a uno de ellos como un triterpeno monoglicosilado y otros dos como flavanoles.



CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO QUÍMICO DEL EXTRACTO METANÓLICO FOLIAR DE *CRATAEGUS GRACILIOR* PHIPPS (ROSACEAE)

Amanda Rico-Chávez, Eloy Rodríguez-de León, Moustapha Bah.

Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro, Centro Universitario, Cerro de las campanas s/n, Querétaro 76010, correo electrónico: amkirich@gmail.com.

Introducción.-

Las plantas del género *Crataegus* han sido utilizadas en nuestro país desde la época prehispánica como un remedio tradicional de distintas enfermedades del sistema respiratorio¹. En Europa y Canadá, se les ha dado uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares y además constituyen el ingrediente principal de las formulaciones para aliviar malestares gastrointestinales e hipertensión en la medicina tradicional china². Actualmente en Europa, los extractos estandarizados de *Crataegus* son el principal tratamiento alternativo de las enfermedades cardiovasculares y en diversas investigaciones se han demostrado sus efectos vasodilatadores, hipotensivos, antioxidantes y cardioprotectores³.

Estos hallazgos son relevantes, ya que las enfermedades cardiovasculares constituyen en la actualidad la principal causa de muerte a nivel mundial y particularmente en México, y por lo tanto, un factor de gran impacto en la población⁴, por lo que el desarrollo de terapias alternativas a las ya existentes, que sean efectivas, asequibles y que carezcan de efectos adversos es imprescindible. En este sentido, las evidencias de los efectos favorables de muchas otras especies de *Crataegus* sobre el sistema cardiovascular son un buen indicador del potencial de *Crataegus gracilior*, no sólo como agente terapéutico, sino también como una fuente de compuestos farmacológicamente activos y con utilidad en otros padecimientos.

Con base en estos hechos y los resultados obtenidos durante las pruebas farmacológicas que se realizaron a distintos extractos de *Crataegus gracilior* en una fase previa de este proyecto⁵, se presenta el siguiente estudio, enfocado a enriquecer el conocimiento sobre los constituyentes químicos del extracto metanólico, que demostró tener un efecto vasorrelajante potente y eficaz.

Resultados y discusión.-

Purificación y determinación de la estructura de los compuestos 1 y 2

La F₂₋₁₂ se analizó por CLAR debido a su buen rendimiento (202.6 mg) usando una columna de fase reversa C8 con una fase móvil de agua y acetonitrilo, en las proporciones respecto al tiempo que pueden observarse en la Figura 1. La resolución en el cromatograma permitió escalar esta inyección a nivel preparativo, lo que se hizo con ayuda de una columna de mayor diámetro con fase estacionaria C18 que permitió el desarrollo de un flujo de 5 mL/min y la separación de 20 mg de muestra por inyección. Se recolectaron ocho picos de los cuales tres se obtuvieron en rendimiento mayor a 5 mg por lo que se sometieron a estudios de RMN. Mediante el análisis de los datos espectroscópicos de estas tres muestras se encontró que la pureza de una de ellas no es suficiente para determinar su estructura por lo que no se reporta en este trabajo. Las otras dos muestras se identificaron como la (-) epicatequina (**1**) y la 6-hidroxycumarina-(4''→8)-(-)epicatequina (**2**).

El compuesto **1** presentó 15 señales en el espectro de ¹³C que resultaron distintivas de un compuesto de tipo flavan-3-ol, encontrándose las señales de los protones en δ_H 3.39 (1 H, dd) y δ_H 3.54 (1 H, dd) que muestran correlación en el espectro COSY con el protón de un carbono oxigenado [δ_H 4.71 (1 H, m) con δ_C 66.87 (C-3)] que se asignó entonces como C-3. Adicionalmente, se encontraron correlaciones en el espectro de HMBC entre las señales aromáticas de los carbonos protonados [δ_H 7.91 (1 H, s) con δ_C 116.0 (C-2')], [δ_H 7.25 (1 H, d) con δ_C 116.3 (C-5')] y [δ_H 7.33 (1 H, m) con δ_C 119.3 (C-6')] y los cuaternarios [δ_C 132.0 (C-1')], [δ_C 146.7 (C-3')] y [δ_C 146.8 (C-4')], entre otras evidencias que una vez comparadas con las señales encontradas en resultados ya reportados⁶ permitieron concluir que el compuesto **1** es la (-)epicatequina (Figura 2).

El compuesto **2** presentó 24 señales en su espectro de RMN de ¹³C y de acuerdo con las interacciones observadas en el espectro HSQC, se observa claramente la presencia de un metileno [δ_C 115.84 (C-2')] que

tiene correlación con dos protones en δ_H 3.38 (1 H, dd) y δ_H 3.52 (1 H, dd) que a su vez se relacionan en COSY con la señal del protón unido al carbono oxigenado C-3 [δ_H 4.68 (1 H, m), δ_C 66.0 (C-3)]. En el espectro HMBC, se encontraron tres señales aromáticas [δ_H 7.23 (1 H, s) con δ_C 115.84 (C-2')], [δ_H 7.08 (1H, d) con δ_C 116.5 (C-5')] y [δ_H 7.22 (1H, m) con δ_C 118.8 (C-6')] que muestran correlación a larga distancia con tres carbonos aromáticos que se definieron como cuaternarios [δ_C 131.2 (C-1')], [δ_C 146.5 (C-3')] y [δ_C 146.6 (C-4')] según los espectros APT y HSQC, resultando equivalente a las interacciones encontradas para el compuesto **1** y por lo tanto demostrando que estaba presente en la molécula la estructura de la (-) epicatequina.

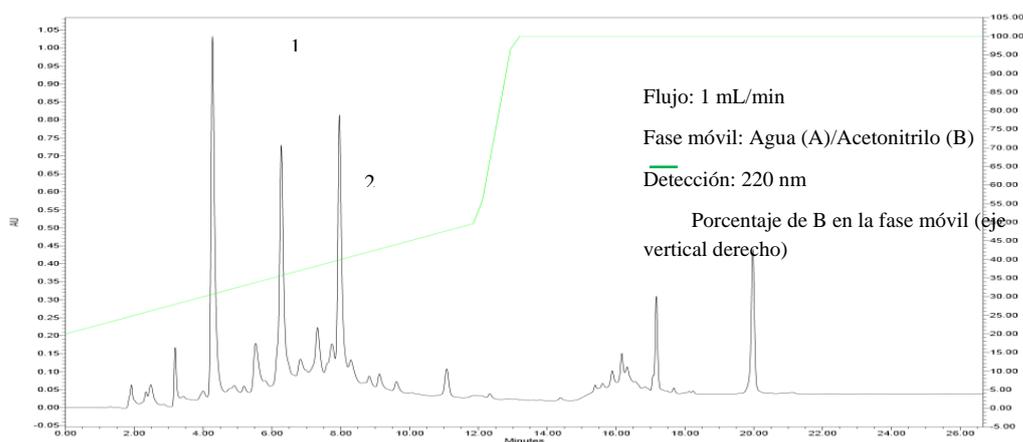


Figura 1. Cromatograma analítico de la F₂₋₁₂.

Adicionalmente, se observó un singulete para el protón de C-6 [δ_H 6.58 (1H, s) con δ_C 95.7 (C-6)] en vez de un doblete como se observa para el compuesto **1**, lo que sugiere que existe un sustituyente enlazado al C-8, evidencia que se complementa con el hecho de que el C-8 aparece como cuaternario según los espectros HSQC y APT [δ_C 105.28 (C-8)].

Del resto de las señales, destaca la presencia de un carbonilo del tipo éster [δ_C 168.5 (C-2'')], un metileno alifático [δ_H 3.2 (2H, m) con δ_C 37.9 (C-3'')] que muestra correlación en el espectro COSY con un protón de metino [δ_H 4.83 (1H, dd); δ_C 34.3 (C-4'')] así como las señales aromáticas de [δ_H 7.76 (1H, s); δ_C 115.7 (C-5'')], [δ_H 7.38 (1H, d); δ_C 34.3 (C-7'')] y [δ_H 7.01 (1H, d); δ_C 118.7 (C-8'')] de los carbonos cuaternarios aromáticos en [δ_C 151.3 (C-6'')], [δ_C 145.9 (C-9'')] y [δ_C 134.3 (C-10'')]. Las evidencias espectrales indican que el sustituyente es de tipo hidroxycumarina y coinciden con las encontradas para la 6-hidroxycumarina-(4''→8)-(-)-epicatequina en un reporte reciente⁷.



Figura 2. Estructuras de los compuestos **1** y **2**.

Identificación del compuesto **3**

El espectro de RMN de ¹H del compuesto **3** mostró en la zona de protección (campo alto) señales de 8 metilos, dos ellos dobletes, así como seis singuletes y muchos metilenos, todos característicos de triterpenos con núcleo de ursano. Se identificó además la presencia de un grupo vinilo mediante las señales del metino

en 5.34 ppm y en 121.9 ppm y del C cuaternario en 140.9 ppm. La presencia de esos grupos se pudo comprobar en los espectros de RMN ^{13}C y su APT. Se determinó la presencia sobre el triterpeno de una hexosa. La estructura completa del compuesto **3** se presentará junto a las de los demás constituyentes aislados.

Materiales y métodos

Material de partida

Las hojas de *Crategus gracilior* Phipps fueron recolectadas en Pinal de Amoles, Querétaro durante noviembre de 2012. Un ejemplar de referencia (A. Cabrera 5667) fue depositado en la colección etnobotánica del Herbario de Querétaro "JerzyRzedowski" de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro. La muestra foliar fue sometida a un proceso de secado en una estufa a 40°C y molida hasta la homogeneización en un moledor manual. Posteriormente, las hojas secas y molidas (1,62 kg) fueron extraídas mediante maceración, utilizando de manera subsecuente los disolventes hexano, diclorometano y metanol, durante 7 días cada uno para finalmente llevarlos a sequedad a presión reducida en un rotoevaporador usando temperaturas menores a 40°C.

Fraccionamiento y purificación

Del extracto metanólico obtenido (201,3 g), se pesaron 46.0 g, los cuales fueron sometidos a un fraccionamiento inicial en una columna cromatográfica abierta (CC) en fase normal, utilizando como fase móvil un gradiente de polaridad creciente formado por distintas proporciones de hexano, diclorometano, acetona y metanol. La complejidad de las fracciones obtenidas fue analizada mediante cromatografía en capa fina analítica (CCF) y las fracciones se agruparon en once de acuerdo con su similitud (F1-F11). La fracción F9 (23,06 g) se separó en una CC con gel de sílice como fase estacionaria y como fase móvil un gradiente de polaridad creciente que utilizó los disolventes hexano, diclorometano, acetato de etilo y metanol en distintas proporciones. De este procedimiento, se obtuvieron 15 subfracciones (F₂₋₁-F₂₋₁₅) agrupadas de acuerdo a la similitud de sus perfiles en CCF. La subfracción F₂₋₁₂ (202,6 mg) fue sometida a purificación mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) a nivel preparativo, obteniéndose dos compuestos (Figura 1), **1** (8 mg) y **2** (9,7 mg) como los mayoritarios. Una CC de fase normal de la sub-fracción F₂₋₁₃ (1,3067 g), en la cual se utilizó como eluyente un gradiente de polaridad creciente formado por diclorometano y metanol en distintas proporciones condujo al aislamiento del compuesto **3** (30,02 mg) como mayoritario.

Conclusiones

Se lograron aislar e identificar mediante RMN tres constituyentes químicos del extracto metanólico de las hojas de *Crategus gracilior* que pudieran contribuir a su efecto vasorrelajante.

Referencias

- (1) Arrieta J, Siles-Barrios D, García-Sánchez J, Reyes-Trejo B, Sánchez-Mendoza ME. **2010**. Relaxant effect of the extracts of *Crataegus mexicana* on guinea pig tracheal smooth muscle. *Pharmacognosy Journal*. 2(17): 40–46.
- (2) Chang Q, Zuo Z, Harrison F, Sing Sum Chow M. **2002**. Hawthorn. *Journal of Clinical Pharmacology*. 42:605-612.
- (3) Veit M, Wittig J. **2005**. Qualitätskontrolle von *Crataegus*Extrakten und Zubereitungen. *Pharmzie in unsererZeit*. 1: 34-41.
- (4) OMS (Organización Mundial de la Salud). **2014**. Enfermedades cardiovasculares. Consultado en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/es/ (02 de noviembre de 2014).
- (5) Hernández-Pérez A, Bah MM, Ibarra-Alvarado C, Rivero-Cruz JF, Rojas-Molina A, Rojas-Molina JI, Cabrera-Luna JA. **2014**. Aortic relaxant activity of *Crataegus gracilior* Phipps and identification of some of its chemical constituents. *Molecules*. 19: 20962-20974.
- (6) Davis AL, Cai Y, Davies AP, Lewis JR. **1996**. ^1H and ^{13}C NMR Assignments of Some Green Tea Polyphenols. *Magnetic Resonance in Chemistry*. 34, 887-890.
- (7) Madhu C, Manish K, Upendra S, Neeraj K, Bikram S, Satwinderjeet K. **2016**. Isolation and characterization of flavanols from *Anthocephalus cadamba* and evaluation of their antioxidant, antigenotoxic, cytotoxic and COX-2 inhibitory activities. *Brazilian Journal of Pharmacognosy* (en prensa).

DERIVADOS SEMISINTÉTICOS DE TRITERPENOIDES TIPO OLEANANO CON POSIBLE
ACTIVIDAD CONTRA CEPAS MDR Y XDR DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Erick Bernardo Santana-Galeana,¹ Fabiola Escalante-Erosa,¹ Karlina García_Sosa, Gloria María Molina-Salinas,² Luis Manuel Peña-Rodríguez^{1*}

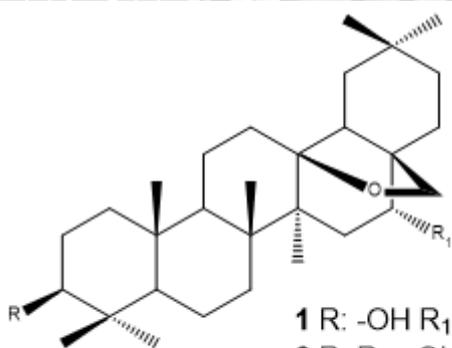
¹ Laboratorio de Química Orgánica, Unidad de Biotecnología, Centro de Investigación Científica de Yucatán, Calle 43 No. 130, Colonia Chuburná de Hidalgo C. P. 97205 Mérida, Yucatán, México. ² Unidad de Investigación Médica Yucatán, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Lic. Ignacio García Téllez, Instituto Mexicano del Seguro Social, Calle 41 No. 439 x 32 y 34, Colonia Industrial, C. P. 97150 Mérida, Yucatán, México. erick.santana@cicy.mx

En el presente trabajo se lleva a cabo la preparación de derivados semisintéticos de protoprimulagenina (**2**) y primulagenina (**3**), triterpenoides con un esqueleto tipo oleanano similar a la aegicerina (**1**). Las agliconas **2** y **3** cuentan con grupos oxhidrilo que son susceptibles de transformación mediante reacciones simples de alquilación y oxidación, lo que permite obtener intermediarios para la incorporación de heterociclos relacionados con actividad antimicobacteriana. Los derivados semisintéticos serán evaluados contra cepas MDR y XDR de *M. tuberculosis*.

Introducción

Actualmente la tuberculosis causa dos millones de muertes al año, de las cuales el 98% ocurren en países en vías de desarrollo. Debido a un régimen de tratamiento inadecuado, incompleto o mal supervisado, así como la coinfección con VIH, han surgido cepas resistentes a los fármacos de primera y segunda línea utilizados para el control de la enfermedad. Estas cepas se conocen como cepas multidrogorresistentes (MDR) y extremadamente resistentes (XDR) de *Mycobacterium tuberculosis* (Rojas *et al.*, 2006).

Los productos naturales representan una fuente importante de nuevos medicamentos o de metabolitos líderes, lo cual es confirmado por el hecho de que cerca del 50% de los nuevos medicamentos introducidos en el mercado los últimos 25 años son productos naturales o derivados de ellos (Newman & Cragg, 2012).

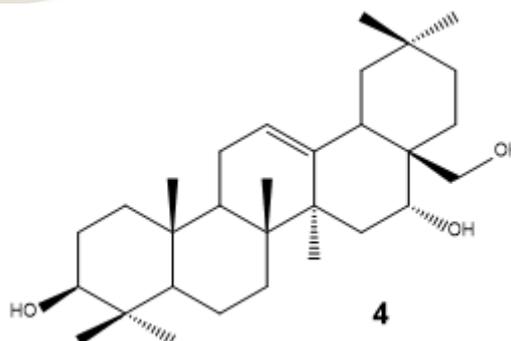


1 R: -OH R₁: =O
2 R, R₁: -OH
3 R: azúcares R₁: -OH

Se ha reportado a la aegicerina (**1**) como el primer triterpenoide tipo oleanano con actividad antimicobacteriana (CMI = 3.12 µg/mL) contra cepas sensibles y resistentes de *M. tuberculosis*; **1** fue aislado de *Clavija procera* junto con la protoprimulagenina (**2**), presentando la actividad biológica únicamente el triterpeno **1**, lo cual demostró que el carbonilo en C-16 es esencial para la actividad antimicobacteriana (Rojas *et al.*, 2006).

Jacquinia flammea, Millsp. ex Mez), posee una saponina mayoritaria, denominada sakurasosaponina (**3**) (Sánchez-Medina *et al.*, 2010; García-Sosa *et al.*, 2011) que tiene una aglicona triterpénica con esqueleto tipo oleanano, similar a la estructura **2**; sin embargo, con la hidrólisis en medio ácido de **3** se obtiene un artefacto denominado primulagenina (**4**). El objetivo de este trabajo es llevar a cabo la preparación de diferentes derivados semisintéticos de los triterpenos tipo oleanano **2** y **4**.

Es importante mencionar que ya se llevó a cabo la preparación de un número importante de derivados



esterificados y que éstos han servido de materia prima para preparar derivados con diferentes grados de oxidación los cuales, a su vez, serán utilizados como materia prima para futuras reacciones donde la incorporación de diferentes heterociclos relacionados con actividad antimicrobiana en el anillo A de estos triterpenos será clave en la obtención de moléculas activas. Cada uno de los derivados semisintéticos será evaluado en cuanto a su actividad antituberculosa contra cepas MDR y XDR de *M. tuberculosis*, como parte de un estudio preliminar de estructura-actividad.

Metodología y resultados

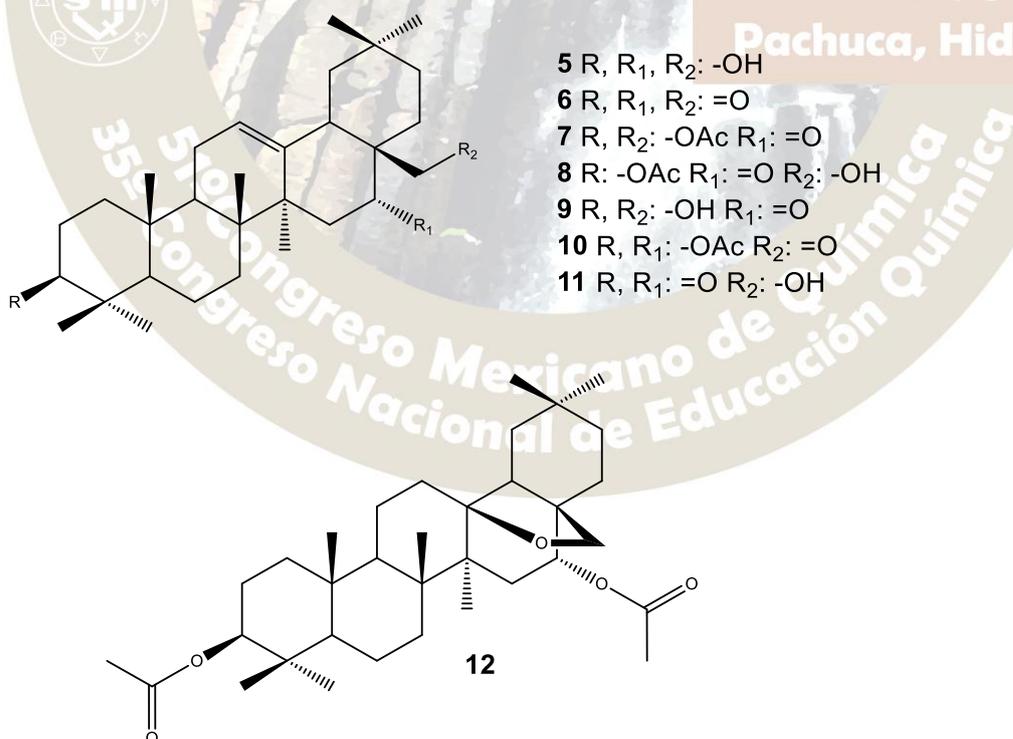
1768.7 g de raíz de *B. flammea* se extrajeron con metanol resultando en 256.1 g (14%) de extracto crudo. Una porción (102.1 g) fue sometida a una hidrólisis ácida con HCl a reflujo por 6 horas, obteniéndose 18.1 g (18%) de producto hidrolizado, el cual, después de purificarse por diferentes técnicas cromatográficas produjo 3.5 g (19%) de primulagenina (**4**).

A partir del triterpeno **4** y de diferentes derivados con acetatos como grupos protectores, y mediante reacciones de oxidación utilizando clorocromato de piridinio (PCC), se obtuvieron diferentes productos (**4-9**) que se muestran en el Esquema 1. La estructura de cada derivado se confirmó mediante la interpretación de sus datos de ¹H-RMN (Tabla 1).

Se llevó a cabo una acetólisis de **3** utilizando un exceso de Ac₂O a reflujo por 32 horas y se obtuvo el derivado 3,16-diacetato de protoprimulagenina (**12**).

Los derivados oxidados serán utilizados para preparar las correspondientes series de derivados con heterociclos fusionados al anillo A, mediante la síntesis de Gewald utilizando un nitrilo activado, S₈ y NaAlO₂ para incorporar un anillo de tiofeno; y mediante la síntesis de Hantzsch usando tiourea para obtener un anillo de tiazol (Scheich et al., 2010).

Los derivados alquilados se obtendrán mediante la síntesis de Williamson utilizando NaH y un halogenuro de alquilo con los triterpenos en cuestión.



Esquema 1. Derivados 5-12.

Tabla 1. Señales características (en ppm) de ¹H-RMN de los derivados 4-10

Derivado	Protones característicos		
5	H-3. 3.22 (dd, J = 11.10, 4.70 Hz, 1H)	H-16. 4.05 (t, J = 4.72 Hz, 1H)	H-28. 3.32 (bs, 2H)
6	H-2. 2.55 (ddd, J = 15.9, 11.2, 4.3 Hz, 1H), 2.37 (ddd, J = 15.9, 6.8, 3.7 Hz, 1H)	H-15. 2.71 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 15.8 Hz, 1H)	H-28. 9.36 (s, 1 H)
7	H-3. 4.49 (dd, J = 9.0, 7.1 Hz, 1H)	H-15. 2.71 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 14.6 Hz, 1H)	H-28. 4.45 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 11.4 Hz, 1 H)
8	H-3. 4.49 (dd, J = 9.0, 3.4 Hz, 1H)	H-15. 2.52 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 15.3 Hz, 1H)	H-28. 2.28 (m, 2H)
9	H-3. 3.22 (dd, J = 11.3, 4.7 Hz, 1H)	H-15. 2.55 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 15.4 Hz, 1H)	H-28. 2.23 (m, 2H)
10	H-3. 4.45 (dd, J = 11.4, 4.9 Hz, 1H)	H-16. 5.46 (m, 1H)	H-28. 9.26 (s, 1 H)
11	H-2. 2.58 (ddd, J = 15.9, 6.9, 3.7 Hz, 1H), 2.42 (ddd, J = 15.9, 10.9, 4.2 Hz, 1H)	H-15. 2.60 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 14.8 Hz, 1H)	H-28. 4.00 (dd, J = 11.7, 4.2 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 11.0 Hz, 1 H)
12	H-3. 4.40 (dd, J = 9.6, 6.8 Hz, 1H)	H-16. 4.98 (t, J = 4.9 Hz, 1H)	H-28. 3.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 7.9 Hz, 1 H)

¹H-RMN: Resonancia Magnética Nuclear de protón, s: singulete, d: doblete, t: triplete, dd: doble de dobles, bs: singulete ancho, J: constante de acoplamiento

Referencias

García-Sosa, K., Sánchez-Medina, A., Álvarez, S. L., Zacchino, S., Veitch, N. C., Simá-Polanco, P., Peña-Rodríguez, L. M. (2011). Antifungal activity of sakurasosaponin from the root extract of *Jacquinia flammea*. *Natural Product Research*, 25, 1185-1189.

Newman, D.J., & Cragg, G.M. (2012). Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *Journal of Natural Products*, 75, 311-335.

Rojas, R.; Caviedes, L.; Aponte, J. C.; Vaisberg A. J.; Lewis, W. H.; Lamas, G.; Sarasara, C.; Gilman, R. H.; Hammond, G. B. (2006). Aegicerin, the First Oleanane Triterpene with Wide-Ranging Antimycobacterial Activity, Isolated from *Clavija procera*. *Journal of Natural Products*, 69, 845-846.

Sánchez-Medina, A., Peña-Rodríguez, L.M., May-Pat, F., Karagianis, G., Waterman, P.G., Mallet, A.I., & Habtemariam, S. (2010). Sakurasosaponin, a cytotoxic saponin from *Jacquinia flammea*. *Natural Product Communications*, 5, 365-368.

Scheich, C.; Puetter, V.; Schade, M. (2010). Novel Small Molecule Inhibitors of MDR *Mycobacterium tuberculosis* by NMR Fragment Screening of Antigen 85C. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53, 8362-8367.

ESTUDIO FITOQUÍMICO DEL EXTRACTO HEXÁNICO DE *ZANTHOXYLUM AFFINE*

Diter Augusto Miranda Sánchez, María de los Ángeles Ramírez Cisneros, María Yolanda Ríos

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

diter.mirandas@uaem.edu.mx

Resumen

Se realizó el estudio del extracto hexánico de *Zanthoxylum affine* (29.436g) mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, calculando los índices de retención y estableciendo su contenido químico como monoterpenos, sesquiterpenos, lupenona, γ -sitosterol, α -tocoferol, ácidos grasos y poliprenoles. La purificación del extracto hexánico y posterior estudio por resonancia magnética nuclear permitió la caracterización de lupenona (37 mg), α -tocoferol (35mg) y γ -sitosterol (31 mg).

Introducción

La familia Rutaceae se encuentra constituida por cerca de 150 géneros y 1600 especies, muchas de las cuales han sido reportadas por su amplio uso en medicina folklórica como analgésico, antipirético, ansiolítico y antiinflamatorio, así como para el tratamiento de algunas enfermedades como malaria, reumatismo, úlceras digestivas, gastritis, resfriado, fiebre y diarrea [1]. *Zanthoxylum*, perteneciente a esta familia, es uno de los géneros con más variedad en el mundo, se calcula que existen alrededor de 200 especies [2]. Abarca arbustos y árboles caducifolios y de hoja perenne, nativos de regiones templadas y subtropicales del mundo, así mismo se ha reportado que este género biosintetiza diversos compuestos químicos como alcaloides, amidas, flavonoides, lignanos, esteroides y terpenos [3].

Zanthoxylum affine es un arbusto o árbol pequeño con espinas, de hasta 10 m de alto; ramas jóvenes de color rojizo que cambian a gris cuando maduran; hojas de 4 a 9 cm de longitud, de 2 a 4 cm de ancho; flores agrupadas en panículas [4]. No se ha realizado el estudio químico completo de esta especie, pero se han reportado los constituyentes de aceites esenciales y los alcaloides skimmianina y escopoletina [5].

Exposición

Varias especies del género *Zanthoxylum* han sido estudiadas química y biológicamente, encontrando que este género es fuente de metabolitos secundarios diversos (alcaloides, terpenos, lignanos y flavonoides) importantes biológicamente. Sin embargo, *Z. affine* no ha sido objeto de estudios fitoquímicos completos, por lo que es importante su análisis con el propósito de establecer su potencial ecológico.

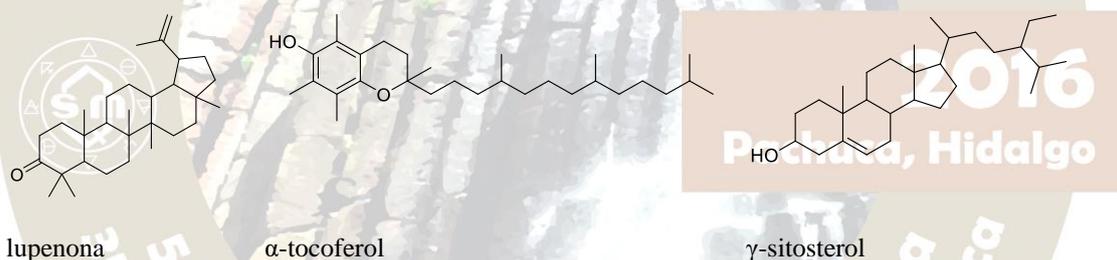
Discusión de resultados

La tabla 1 muestra la composición del extracto hexánico de *Zanthoxylum affine*, la cual fue establecida mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) y el cálculo de LRI, el cual fue comparado con la literatura y para algunos casos éste fue determinado por primera ocasión. El contenido químico revela la riqueza del extracto en compuestos de tipo terpeno, así como ácidos grasos. La presencia de γ -sitosterol y no α -sitosterol se pudo establecer por la diferencia que presentan en tiempo de retención y por tanto LRI.

Por otra parte, el extracto hexánico fue sometido a procesos cromatográficos (columna abierta o de mediana presión), permitiendo la purificación de los compuestos mayoritarios: lupenona, α -tocoferol y γ -sitosterol, cuya identidad fue establecida mediante el análisis de los datos espectroscópicos de resonancia magnética nuclear (^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, HSQC, HMBC) así como la comparación con los datos obtenidos en la literatura, lo que es totalmente concordante con los resultados obtenidos del estudio de CG-EM.

	Componente	Abundancia
Monoterpenos	α -Pinoeno	2.29%
	β -Pinoeno	3.06%
	β -felandreno	0.60%
Sesquiterpenos	α -Copaeno	0.30%
	β -Cubebeno	0.05%
	Cariofileno (E)	12.93%
	α -humuleno	1.30%
	Cadina-1(6),4-dieno (cis)	10.92%
	Spathulenol	4.59%
	Epóxido de humuleno	0.63%
	Eudesma-4(15),7-dien-1 β -ol	2.46%
	Triterpenos	Lupenona
Vitamina	α -Tocoferol	14.07%
Esterol	γ -Sitosterol	2.07%

Tabla 1. Composición y abundancia de metabolitos secundarios del extracto hexánico de *Z. affine*.



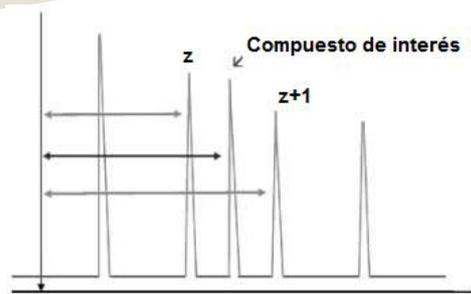
Materiales y Métodos

Mediante un proceso de maceración (3x72 h) se obtuvieron 29.36 g de extracto hexánico a partir de 2.25 Kg de las partes aéreas secas de *Zanthoxylum affine*. Este extracto fue sometido a un análisis de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, se calculó el LRI (Índice de retención lineal) de cada compuesto mediante la ecuación 1, utilizando un estándar de hidrocarburos lineales C7-C40 y estos fueron comparados con una base de datos [6].

$$LRI = \left[\frac{RT_i - RT_z}{RT(z+1) - RT_z} + z \right] \cdot 100$$

RT = Índice de retención

Ecuación 1. Cálculo de LRI



Para la purificación de los extractos se utilizó sílica gel flash como fase estacionaria. El tamaño de la columna se determinó con base en la cantidad de muestra del extracto a purificar, y adsorbiendo sobre sílica gel flash 230 400 mesh.

Con el objetivo de llevar un seguimiento del proceso en columna se realizó cromatografía en capa fina utilizando como fase estacionaria cromatofolios comerciales de base de aluminio de 20x20 cm que soportan como fase estacionaria sílica gel 60F254. Para el revelado de las placas se utilizó una lámpara de luz ultravioleta modelo UVGL-25 (254-366 nm) y sulfato sérico amoniacal $[(\text{NH}_4)_4\text{Ce}(\text{SO})_4]$ al 1% en ácido sulfúrico (H_2SO_4) 2N.

Para la obtención de los datos espectroscópicos (^1H , ^{13}C , DEPT, HSQC, HMBC, COSY y TOCSY) se utilizaron los equipos de resonancia magnética nuclear Varian-Mercury (200 y 400 MHz) y Bruker Avance (500MHz) utilizando CDCl_3 como disolvente.

Conclusiones

Del extracto hexánico de *Zanthoxylum affine* se logró la identificación de compuestos de tipo monoterpeno, sesquiterpeno y triterpeno así como ácidos grasos y poliprenoles. De igual manera se logró el aislamiento y la purificación de lupenona, α -tocoferol y γ -sitosterol siendo esta la primera vez que se reportan de las partes aéreas de esta especie.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por el proyecto CONACyT 241044.

Bibliografía

1. Coy, C. A.; Suarez, L. E. C. Metabolitos Secundarios Aislados de los géneros *Raputia* y *Esenbeckia* (Rutaceae). *Sci. Tech.* **2007**, *XIII*, 337–338.
2. Puga-Jiménez, A. L.; Andrés-Hernández, A. R.; Carrillo-Ruiz, H.; Espinosa, D.; Rivas-Arancibia, S. P. Patrones de distribución del género *Zanthoxylum* L. (Rutaceae) en México. *Rev. Mex. Biodivers.* **2013**, *84*, 1179–1188.
3. Medhi K, D. M. and B. B. The Genus *Zanthoxylum* - A Stockpile of Biological and Ethnomedicinal Properties. *Open Acces Sci. Reports* **2013**, *2*, 2–8.
4. Monroy-Ortíz, C.; España, P. C. *Plantas Medicinales Utilizadas en el Estado de Morelos*; 1st ed.; México, 2000.
5. Brenner, R. C.; Francisco, S. Alkaloids of some mexican zanthoxylum. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 935–939.
6. Adams, R. P. *Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/Mass Spectrometry*; 4th ed.; Allured Business Media: Carol Stream, 2009.

ESTUDIO FITOQUÍMICO DE *ZANTHOXYLUM SPP*

Daniela Patrón González, Víctor Gómez Calvario, María Yolanda Rios

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

daniela.patrongon@uaem.edu.mx

Resumen

Zanthoxylum spp tiene gran importancia etnofarmacológica por su uso tradicional en el tratamiento de cáncer y gastritis en Carácuaro, Michoacán. Su análisis se llevó a cabo mediante técnicas cromatográficas, espectroscópicas y espectrométricas (RMN de 1D y 2D y CG-EM). A través de CG-EM se estableció que el extracto de CH_2Cl_2 contiene quince compuestos entre los que destacan pterocarpanos, auronas y triterpenos. Se han purificado y caracterizado pterocarpanos como variabilina y medicarpina, e isoflavonoides, entre otros. Este trabajo fue financiado con apoyo del CONACyT (Proyecto de Ciencia Básica 2014, 241044).

Introducción

Las plantas medicinales se han utilizado para el cuidado de la salud a lo largo de la historia de la humanidad. Actualmente siguen siendo de vital importancia para la obtención de diversos compuestos que se emplean en el tratamiento contra una amplia gama de enfermedades alrededor del mundo.¹ El género *Zanthoxylum* (Familia Rutaceae) incluye alrededor de 250 especies medicinales. Este género tiene gran relevancia ya que su corteza, hojas y raíces se utilizan en numerosas preparaciones medicinales para aliviar el dolor de estómago y de muelas, enfermedades venéreas, pulmonares y de la piel, así como reumatismo y cáncer, entre otros padecimientos.^{2,3} En particular, la comunidad de Carácuaro Michoacán, utiliza esta planta de manera tradicional para el tratamiento de cáncer y gastritis.

De acuerdo con la literatura, los principales compuestos aislados en este género han sido alcaloides, lignanos, cumarinas, flavonoides y terpenos.⁴ De su estudio químico se conoce que la gran diversidad química que contiene el género *Zanthoxylum* le confiere una gran importancia para la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos. Con base en lo anterior, el presente trabajo tiene como objetivo identificar los compuestos responsables de la actividad anticancerígena de *Zanthoxylum spp*. Una vez identificados los compuestos, será posible diseñar nuevas estrategias que conlleven a su obtención en cantidad suficiente para la realización de estudios *in vivo* a fin de determinar dicha actividad.

Resultados y Discusión

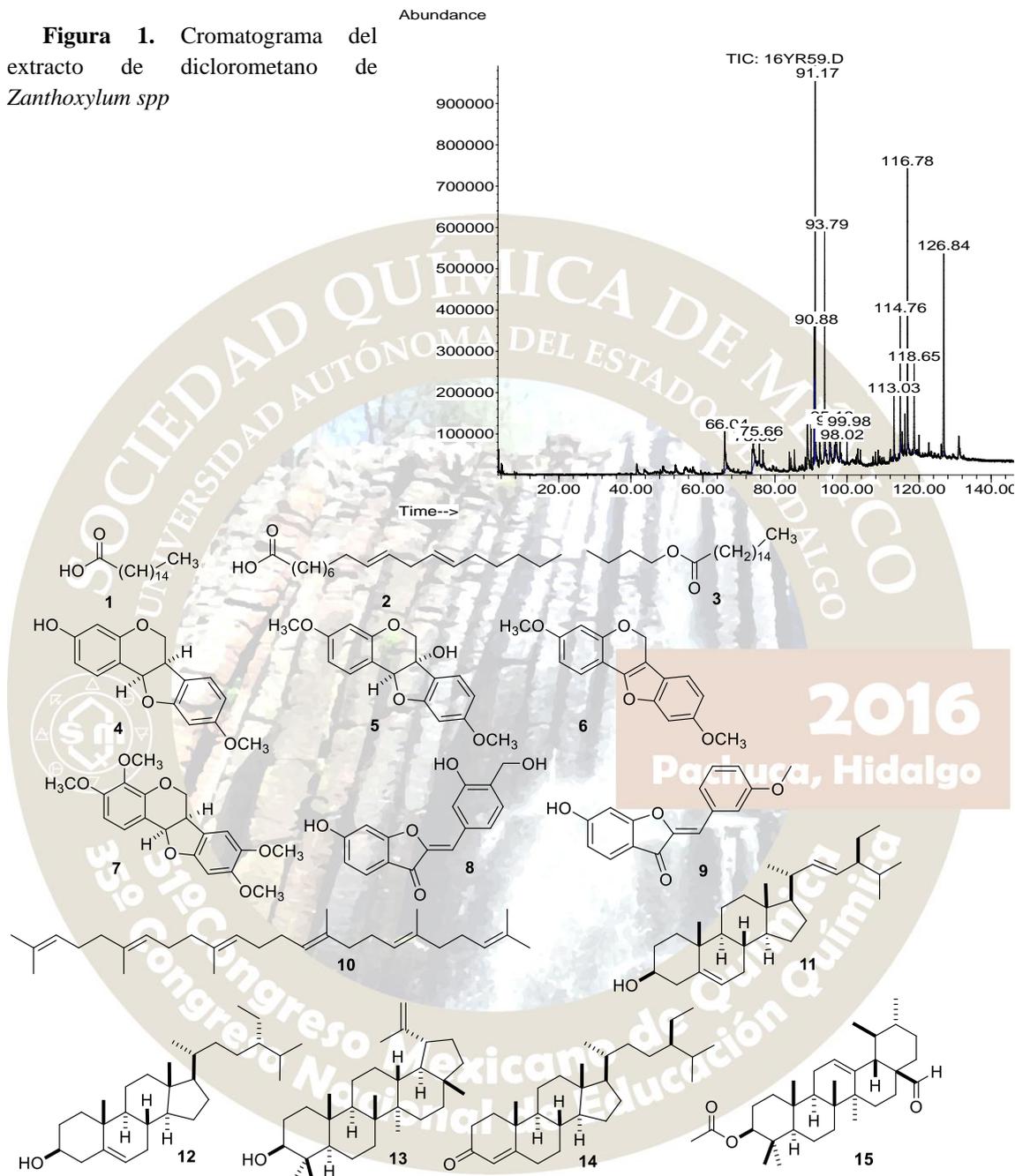
En primera instancia, se realizó el estudio de la composición química de los compuestos volatilizables del extracto de diclorometano *Zanthoxylum spp* a través de la técnica de cromatografía de gases acoplado a un espectrómetro de masas (CG-EM). Se identificaron quince compuestos, de los cuales el 10.4 % son ácidos grasos (**1**, **2** y **3**), 41.4% son estructuras de tipo pterocarpano (**4**, **5**, **6** y **7**), 43.2% son triterpenos (**10-15**), y finalmente el 4.7% son compuestos de tipo aurona **8** y **9** (tabla 1, esquema 1). La identificación de estos compuestos se llevó a cabo por el análisis de sus patrones de fragmentación, así como de sus índices de retención (*I*). Cabe mencionar que el cálculo del índice de retención tiene una gran importancia, ya que permite transformar los valores de los tiempos de retención de un cronograma de CG-EM a valores estandarizados que pueden ser comparados con aquellos reportados en la literatura dando mayor certeza a la predicción. El análisis de CG-EM se realizó a manera de preludeo al estudio químico tradicional.

Tabla1. Compuestos identificados por CG-EM

No	I	I	Compuestos	%
		*		
Ácidos grasos				
1	1969	1959	Ácido hexadecanóico	4.5
2	2143	2141	(Z,Z)-9,12-Ácido octadecadienóico	4.9
3	2182	2188	Ester butílico de ácido hexadecanóico	0.9
Pterocarpanos				
4	2561	---	Medicarpina	8.5
5	2569	---	Variabilina	10.0
6	2640	---	Dehidrovariabilina	21.9
7	2759	---	DP1	1.0
Auronas				
8	2679	---	DA1	2.2
9	2726	---	DA2	2.5
Triterpenos				
10	2816	2816	Escualeno	1.0
11	3223	---	Estigmasta-5,22-en-3-ol	3.3
12	3281	---	γ -Sitosterol	6.5
13	3350	---	Lupeol	14.5
14	3413	3435	Estigmasta-4-en-3-ona	4.8
15	3630	---	3-(acetiloxi)-(3 β)-Urs-12-en-28-al	13.1
Total				99.6

2016
Pachuca, Hidalgo

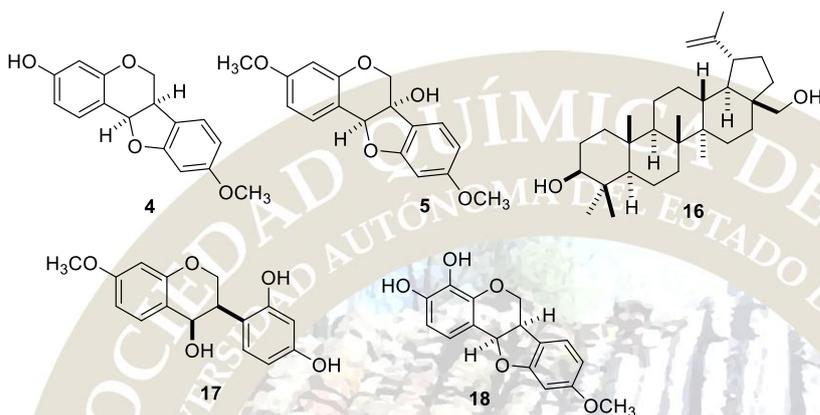
Índice de retención experimental (*I*) y reportado (*I**)



Esquema 1. Compuestos identificados por CG-EM.

En el estudio químico tradicional se han aislado cinco compuestos del extracto de CH_2Cl_2 . Después de un análisis riguroso mediante diversas técnicas espectroscópicas y espectrométricas (RMN de 1D y 2D, ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC, Y COSY, CG-EM) y la comparación de la información obtenida con los datos reportados en la literatura, tres de estos compuestos fueron identificados como medicarpina (**4**), variabilina (**5**), y betulina (**16**). Los dos compuestos restantes no cuentan con datos espectroscópicos reportados, por

lo que en el presente trabajo, el análisis de los datos obtenidos de los experimentos antes mencionados permitió proponer las estructuras correspondientes al isoflavonoide **17** y al pterocarpano **18**. (esquema 2). Cabe destacar que los pterocarpanos aislados **4** y **5** ya habían sido identificados previamente en nuestro estudio de CG-EM, sin embargo, estos no cuentan con índice de retención reportado en la literatura. De tal manera que esta es la primera vez que se determinan sus índices de retención a partir de una muestra genuina.



Esquema 2. Compuestos aislados del estudio químico tradicional.

Un dato relevante del estudio químico de *Zanthoxylum spp* es que no existen precedentes de aislamiento pterocarpanos para este género, por el que el presente estudio arroja nuevos aportes en cuanto a su diversidad química. Además, la gran abundancia de los pterocarpanos **4**, **5** y **6**, así como de los triterpenos **13** y **15** sugiere que, ya sea de manera individual, o la sinergia de estos compuestos podrían ser los responsables de la actividad anticancerígena de *Zanthoxylum spp*.

Materiales y métodos

Obtención de los extractos de diclorometano.

Se trabajó con el tallo de la planta de *Zanthoxylum spp*, mismo que se trituró en trozos pequeños, colocando 4 Kg en un recipiente de vidrio al que se agregaron 16 litros de diclorometano. Este material se maceró por 48 horas bajo condiciones de luz natural, y posteriormente el disolvente fue removido en un rotaevaporador. Este procedimiento se realizó por triplicado, obteniéndose 15g de extracto.

Determinación de la composición química mediante CG-EM.

Para este análisis se utilizó un estándar de *n*-alcanos C₇-C₄₀. Se determinó el índice de retención a través del método de *Van den Dool and Kratz* y se compararon los patrones de fragmentación de los picos desconocidos con diversas bases de datos. La abundancia de cada pico se determinó por el cálculo del área bajo la curva.

Purificación del extracto de diclorometano de Zanthoxylum spp.

El extracto de diclorometano fue sometido a cromatografía en columna abierta, colocando 15 g del mismo sobre una columna de gel de sílice tipo *flash* como fase estacionaria (5 cm de diámetro). Se utilizaron diferentes gradientes de polaridad de hexano/acetato de etilo como fase móvil. Las fracciones fueron

monitoreadas por cromatografía en capa fina (CCF), las cuales fueron observadas en luz ultra violeta (UV) y posteriormente reveladas con sulfato sérico amoniacal al 1% en ácido sulfúrico 2N. Se realizaron reuniones de acuerdo a la similitud en sus componentes y proporción de las fracciones para realizar diversas recomatografías, ya sea en columna abierta o en capa fina hasta la obtención de compuestos puros.

Conclusión

El extracto de diclorometano de los tallos de *Zanthoxylum spp* es rico en los pterocarpanos **4**, **5** y **6**, y contiene a los triterpenos **13** y **15** en cantidades apreciables. Este es el primer estudio en el que se obtienen compuestos de tipo pterocarpano e isoflavoinoide en una especie del genero *Zanthoxylum*. La presencia de estos compuestos puede explicarse por el hecho de que otras especies de este género biosintetizan flavonoides, los cuales pueden isomerizarse para generar isoflavonoides, precursores de pterocarpanos.

Referencias

1. Iwu, M.M. 1993. Handbook of African medicinal plants. CRC Press, Florida. p. 257. Krane, B. D., Fagbule, M. O., Shamma, M. (1984). The Benzophenanthridine Alkaloids. *Journal of Natural Products*, 47, 1-43
2. Ngassoum, M. B., Essia-Ngang, J. J., Tatsadjieu, L. N., Jirovetz, L., Buchbauer, G., Adjoudji, O. (2003). Antimicrobial study of essential oils of *Ocimum gratissimum* leaves and *Zanthoxylum xanthoxyloides* fruits from Cameroon. *Fitoterapia*, 74, 284-287.
3. Oliver-Bever B (1982). Medicinal plants in tropical West Africa, plants acting on cardiovascular system. *J. Ethnopharmacol.*, 5, 1-72.
4. Patiño, O. J., Cuca, L. E. (2010). Isoquinoline Alkaloids of *Zanthoxylum quinduense* (Rutaceae). *Biochemical Systematic and Ecology*, 38, 853-856.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado con apoyo del CONACyT (Proyecto de Ciencia Básica 2014, 241044).

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE QUITOSANO A PARTIR DE *PENAEUS SETIFERUS* MEDIANTE HIDRÓLISIS ALCALINA.

Jesús Roberto Figueroa Oficial, Julio C. Hernández Jáuregui, J. Carlos Temich Escribano, J. César Castro Hernández, Fabián de los Santos Ramos, **Ana Nelly Bautista-Flores**, Pedro Alberto Garrido Hernández.

Química Industrial, Universidad Tecnológica del Sureste de Veracruz, Av. Universidad Tecnológica Lote Grande Núm. 1. S/C, 96360, Nanchital de Lázaro Cárdenas del Río., Veracruz, México.
ana.bautista.flores@gmail.com

Resumen

Bajo las condiciones experimentales empleadas en este trabajo se logró sintetizar quitosano a partir de los exoesqueletos de *Penaeus setiferus* mediante hidrólisis alcalina. La metodología propuesta se llevó a cabo en tres etapas y permitió la disminución de reactivos y se acortaron los tiempos de reacción, además se dio un valor agregado a la materia prima. El quitosano sintetizado fue caracterizado por diferentes métodos analíticos, y los valores obtenidos concuerdan con los reportados por otros autores y con el quitosano comercial empleado como referencia en cada ensayo realizado.

I. Introducción.

En la literatura se encuentran reportadas varias rutas de síntesis de quitosano mediante hidrólisis alcalina^{1,2,5}, llevada a cabo en cuatro etapas; despigmentación, descalcificación, desacetilación y síntesis de quitosano. En el presente trabajo se propone una metodología que consta de tres etapas, permitiendo así disminuir el consumo de reactivos y acortar los tiempos de reacción. Además, se propuso sintetizar quitosano empleando como materia prima cáscaras de camarón *Penaeus setiferus* (especie de la región sureste del estado de Veracruz) para darle un valor agregado.

II. Materiales y Métodos.

a) Hidrólisis alcalina

Los exoesqueletos de camarón, molidos y tamizados, fueron descalcificados con HCl 1 mol/l durante 3 horas a temperatura ambiente y agitación constante (relación masa/volumen 1:10). Después, se filtró en un embudo Buchner, y el precipitado se lavó con agua destilada hasta alcanzar la neutralidad del medio, finalmente se secó a 50 °C por 3 horas. Posteriormente se llevó a cabo en un solo paso la desproteización y desacetilación con NaOH al 50%, a 130 °C y agitación constante durante 3 horas de reflujo. El quitosano obtenido se lavó con agua destilada caliente a 50 °C hasta lograr la eliminación del exceso de base, por último se secó a 50 °C durante 3 horas.

b) Caracterización del quitosano

Determinación del grado de desacetilación (GDA). Se utilizó un Spectrum One FT-IR Spectrometer (Perkin Elmer). Se obtuvo el espectro de IR del quitosano en la región de 400-4000 cm⁻¹, para la determinación del porcentaje de grado de desacetilación, el cálculo se hizo a partir de las dos líneas base del espectro de infrarrojo, con base al método propuesto por Sabnis and Block⁹ (Ecuación E.1).

$$GDA = 97.67 - \left[26.486 * \frac{A1655}{A3450} \right] \dots E.1$$

Donde A1655 y A3450 son las absorbancias del pico correspondiente a la banda amida I y de la banda tomada del grupo funcional -OH como referencia correspondiente.

Determinación del grado de acetilación (GA). Se empleó la metodología de Guinesi⁴ para ello se utilizó un Calorímetro Diferencial de Barrido (DSC-Perkin Elmer). Para el cálculo de grado de acetilación se obtuvo la entalpía del quitosano a la temperatura de descomposición (Ecuación E.2) en el rangos de

temperatura entre 40 y 360 °C, con un flujo de nitrógeno de 20 ml/min. Donde y es la entalpía del quitosano en el intervalo de temperatura 260-330 °C.

$$y = 257.98 - [3.25 * GA] \dots E. 2$$

Determinación del contenido de cenizas y porcentaje de humedad. Se utilizó el método gravimétrico reportado por Paz⁵ para el contenido de cenizas, para ello se incinero 2 g de quitosano en la mufla a 750–800 °C durante 6 horas, el enfriamiento se realizó en un desecador y se realizó el cálculo hasta que se alcanzó el peso constante. Mientras para el porcentaje de humedad, se pesó 2 g de quitosano en un crisol colocándolos en una estufa a 105°C hasta alcanzar el peso constante.

Determinación de la solubilidad en solventes polares. Con base a la metodología de Baltodano⁷ a 100 mg de muestra se le añadió 5 ml de solvente o mezcla de estos (agua, etanol, ácido acético glacial o ácido clorhídrico), se agitó, se dejó en reposo por 24 horas y se observaron los resultados.

Determinación del porcentaje de material insoluble en ácido acético. En 300 ml de ácido acético al 2 % se añadió 2g de quitosano, se agitó por 1 hora a temperatura ambiente, después se filtró y secó a 105 °C. Se determinó la masa de material insoluble por diferencia de pesos, acorde a lo reportado por Sánchez⁸.

II. Resultados y Discusión.

Tabla 1. Caracterización del quitosano obtenido

Parámetro	<i>Penaeus setiferus</i>	Quitosano comercial	Referencia
GDA	75.37 ± 0.82%	81.90 ± 0.565	60-95% ³
GA	25.26 ± 0.36%	18.08 ± 0.87%	5-40% ^{3,4}
% Humedad	12.99 ± 0.18%	10.00 ± 0.47%	5-14% ⁵
% Cenizas	0.81 ± 0.13%	0.78 ± 0.11%	0.4-0.9% ^{5,6}
Solubilidad	HCl, CH ₃ COOH	HCl, CH ₃ COOH	HCl, CH ₃ COOH ⁷
% Material insoluble	0.53 ± 0.17%	0.60 ± 0.13%	0.3-1.1% ⁸
Temperatura de eliminación de agua	95.88 ± 0.59°C	95.87 ± 0.56°C	60-100°C
Temperatura de descomposición (Td)	306.78 ± 2.85°C	320 ± 1.48°C	285-340°C

A partir de las condiciones experimentales de la hidrólisis alcalina empleada, se obtuvo un rendimiento del 25 ± 1.7 % de quitosano, mejorando los resultados reportados por otros autores del orden de 19%¹ y 20%². A partir del espectro de IR del quitosano sintetizado se tomaron los valores de absorbancia de las bandas de amida I (1646 cm⁻¹) y del grupo –OH (3361 cm⁻¹) para realizar el cálculo del grado de desacetilación (GDA)³. Como se muestra en la tabla 1 el GDA fue de 75.37% ± 0.82%, el cual se encuentra dentro del parámetro de referencia, así como el grado de acetilación (GA)^{3,4} que fue de 25.26 % ± 0.36 %. Para este cálculo se empleó el valor de entalpía de 175.88 J/g. En relación al porcentaje de humedad, el porcentaje de cenizas y la solubilidad del quitosano obtenido se encuentran dentro de los valores de referencia acorde a lo reportado en la tabla 1. Por otra parte, considerando que el material insoluble es el material inorgánico que no fue disuelto en ácido acético y el contenido de cenizas es el residuo de material inorgánico que queda después de quemar la materia orgánica, los valores obtenidos en ambos casos se correlacionan (tabla1). A partir del análisis de DSC se obtuvo la temperatura de eliminación de agua y la temperatura de descomposición de la cadena del quitosano. La temperatura de

transición vítrea (Tg) que se encuentra en la mayoría de los polímeros, no se presenta en el quitosano debido a que se enmascara por la cantidad de agua que se encuentra en los grupos hidroxilos libres de las cadenas,

grupos aminos y en el final de la cadena polimérica por un grupo hidroxilo o carbonilo¹⁰. Finalmente, todos los parámetros del quitosano comercial se encontraron dentro de los valores de referencia.

IV. Conclusión.

Bajo las condiciones experimentales propuestas en este trabajo se logró sintetizar quitosano a partir de los exoesqueletos de *Penaeus setiferus* mediante hidrólisis alcalina. Con la metodología propuesta se observó una reducción en las etapas de la síntesis al realizar en un mismo paso la despigmentación y desproteización que se reflejó en la disminución del consumo de reactivos y tiempo de reacción.

Los valores obtenidos en los análisis fisicoquímicos que se realizaron al quitosano como son; la determinación del grado de desacetilación (GDA), grado de acetilación (GA), análisis de infrarrojo, porcentaje de humedad, contenido de cenizas, ensayos de solubilidad en solventes, porcentaje del material insoluble y el análisis térmico por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), concuerdan con los resultados reportados por otros autores, así como el quitosano comercial empleado como referencia en todos los estudios.

Se aportó un valor agregado a las cáscaras del camarón *Penaeus setiferus* al emplearse como materia prima en la síntesis de Quitosano.

V. Bibliografía

1. Jesús Roberto Figueroa Oficial, Oscar Alfonseca Ayala, José Alejandro Villatoro González, Lucero Domínguez Méndez, Pedro Alberto Garrido Hernández, Ana Nelly Bautista-Flores, "Síntesis de quitosano a partir de residuos de *Penaeus setiferus*, *Callinectes similis* y *Rangia flexuosa*, *Boletín de la Sociedad Química de México*, Vol. 7 Agosto-Septiembre, 232 (2013).
2. Rocha-Pino, Z., Shirai K., Arias, L., Efecto de la calidad del agua y tamaño de partícula en la producción de quitosano a partir de β -quitina extraída de desperdicios de calamar gigante (*Dosidicus gigas*), *Revista Mexicana de Ingeniería Química* Vol. 7, No. 3, 299-307, (2008).
3. García, N., Análisis de la adsorción como método de pulimiento en el tratamiento de aguas residuales, *Quivera*, 14(1), 109-129, (2012)
4. Guinesi, L. S., The use of DSC curves to determine the acetylation degree of chitin/chitosan samples. *Thermochimica Acta* 444, 128-133, (2006).
5. Paz, N., Fernández, M., Darío, L. O., Optimización del proceso de obtención de quitosano derivada de la quitina de langosta., *Revista Iberoamericana de Polímeros*, Vol. 13 (3), (2012).
6. Luna, E. Y. C., *Obtención de quitosano a partir de quitina para su empleo en conservación de frutillas y moras*, Tesis de Ingeniería, Universidad de Quito, Ecuador, (2012).
7. Baltodano, L., C., T., Obtención, Caracterización y Diseño De Una Forma Farmacéutica Semisólida (Ungüento) A Base De Quitosano Con Efecto Cicatrizante. *Eciperu*, Volumen 6(2), (2009).
8. Sánchez, A., B., *Caracterización Y Utilización De Hidrogeles De Quitosano Obtenidos A Partir De Camarón Langostino (Pleuroncodes Planipes) Para El Crecimiento De Fibroblastos Humanos*, Tesis de Ingeniería, Instituto Tecnológico de Costa Rica, Cartago, Costa Rica, (2006).
9. Sabnis, S., Block, L. H., Improved infrared spectroscopic method for analysis of degree of N-acetylation of chitosan. *Polym Bull.*, 39, 67-71, (1997).
10. Abdus, S., Richard, V., Pawlak, J., J., Cross-Linked Hemicellulose Citrate Chitosan Aerogel Foams. *Carbohydrate Polymers*, Volume 84 (4), (2011).

ACTIVIDAD LARVICIDA DE EXTRACTOS DE *ZANTHOXYLUM CLAVA-HERCULIS* CONTRA
Aedes Aegypti (MOSQUITO VECTOR DEL DENGUE)

Benito Reyes-Trejo^{1*}, Enrique Guizar Nolazco², Holber Zuleta-Prada¹, Judith De La Cruz Marcial¹, Diana Guerra-Ramírez¹, Lino Reyes-Trejo³, Hussein Sánchez-Arroyo⁴.

¹Laboratorio de Productos Naturales, Área de Química, Departamento de Preparatoria Agrícola, Universidad Autónoma Chapingo. Km 38.5 Carretera México-Texcoco. 56230, Texcoco, Edo. de México, México. Tel. 01 (55) 5133-1108 Ext 5760.

²División de Ciencias Forestales, Universidad Autónoma Chapingo.

³Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UNAM, Ciudad Universitaria, Delegación Coyoacán. 04510, D.F. México.

⁴Colegio de Postgraduados, Campus Montecillo, Instituto de Fitosanidad. Km 36.5 Carretera México- Texcoco. 56230, Montecillo, Texcoco, Edo. de México, México.

*Autor principal (benijovi@yahoo.com.mx).

Resumen

Se evaluó la actividad insecticida mediante un ensayo biodirigido de los extractos de *Zanthoxylum clava-herculis* en larvas de *Aedes aegypti* L. Se calculó su concentración letal CL₅₀ de los extractos y sus fracciones obtenidas a las 24 y 48 h, de interacción, usando las concentraciones 1000, 500, 100, 50, 25, 10 y 5 µg mL⁻¹. Solo los extractos de hexano y de cloruro de metileno (CH₂Cl₂) de corteza presentaron actividad con una CL₅₀ de 9.68, 7.94 µg mL⁻¹. El extracto de CH₂Cl₂ fue analizado por cromatografía en columna, del que se aisló e identificó α-sanshool, con actividad larvicida.

Introducción

Aedes aegypti (Linnaeus) es una especie de mosquito originario del norte de África. Tiene una distribución mundial y una adaptación amplia¹. Es vector de la fiebre amarilla, el dengue y de otros arbovirus. Hasta la fecha no se conoce una vacuna disponible para evitar dichas enfermedades y la única manera para evitar epidemias y muertes, se basa en las estrategias de control del insecto mediante el uso de insecticidas, enemigos naturales y eliminación de criaderos². Las estimaciones mundiales actuales indican que cada año pueden producirse entre cincuenta y cien millones de infecciones por el virus del dengue³. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, dos quintas partes de la población mundial vive en riesgo de ser infectada por dengue y más de 100 países han sido afectados por epidemias de dengue. La OMS estima que anualmente ocurren más de 500,000 casos hospitalizados y alrededor de 20,000 defunciones, el 95% de los casos son niños. En México, según datos de la Dirección General Epidemiológica, en los últimos siete años se han registrado 291 305 casos y alrededor de 500 defunciones por este virus. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomienda que para el control de *A. aegypti* se realicen acciones de manejo ambiental, control biológico y el control químico⁴. El control químico ha sido el más utilizado, sin embargo, el uso inadecuado de insecticidas ha conducido a la aparición de poblaciones resistentes. Y esta resistencia se ha detectado a todas las clases de insecticidas, lo que beneficia, directamente el resurgimiento de las enfermedades⁵. Una alternativa para el control de *A. aegypti* es el uso de extractos vegetales, debido a la diversidad de metabolitos que muestran diversas bioactividades. Por éste motivo y con el propósito de incorporar un recurso alternativo para el control del mosquito *A. aegypti*, dentro de un manejo racional y sustentable de nuestro ambiente, la presente investigación tiene como objetivo evaluar la toxicidad de extractos de *Zanthoxylum clava-herculis* en larvas de *Aedes aegypti* L. (Díptera: Culicidae), para contribuir a evitar la proliferación del principal vector del virus del dengue, con la expectativa de aislar el o los metabolitos secundarios con esta actividad biológica.

Discusión de resultados

Evaluación de extractos

Los extractos orgánicos de *Zanthoxylum clava-herculis* que presentaron la mayor actividad larvicida fueron el de hexano y cloruro de metileno de corteza y hoja. Sin embargo la mejor respuesta se obtuvo a las 24

horas con el extracto de corteza, obtenido con el disolvente cloruro de metileno con una CL_{50} de $7.94 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ como se observa en la tabla 1, El ingrediente activo presente en este extracto resultó ser tan poderoso porque actúa de manera rápida sobre las larvas, pues con el extracto más activo corresponde al de cloruro de metileno procedente de la corteza a una concentración de $500 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, a los 20 minutos el 70% de las larvas pierden movilidad y a las 17 horas ya el 100% están muertas. En estudios previos de evaluación de la actividad larvicida sobre el bioensayo de *Aedes aegypti*, plantas del género *Zanthoxylum* desarrollaron actividad biológica considerable, por ejemplo, el aceite esencial de *Z. articulatum*⁶ presentó una CL_{50} de $77.62 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, mientras que de *Z. armatum*⁷ se reportó una CL_{50} de $54 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Sin embargo *Z. chiloperone* var. *angustifolium* no mostró actividad larvicida⁸. En este estudio, se demuestra que *Z. clava-herculis* desarrolló mayor actividad larvicida que los descritos para los congéneres de esta familia botánica. La fracción 7:3 obtenida de la cromatografía en columna desarrolló la mayor actividad larvicida de CL_{50} de $11.06 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Esta fracción fue sometida a un análisis de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H (RMN de ^1H) cuyo resultado permitió observar un producto natural que rápidamente descompuso por la presencia de enlaces dobles conjugados, por tal motivo este mismo compuesto fue comparado y detectado en un segundo extracto preparado de la corteza de *Z. clava-herculis* por cromatografía en capa delgada. Por esta razón, este nuevo extracto fue analizado cromatográficamente, por aplicación a una placa preparativa de 20 x 20 cm y eluyendo con una mezcla de disolventes de hexano/acetona 4:1 (v/v), la elución se repitió tres veces y al término de esta operación, se marcaron las bandas observadas bajo una lámpara de luz ultravioleta, se rasparon y extrajeron con cloruro de metileno, se secó el disolvente con sulfato de sodio anhidro y se analizó por RMN de ^1H y ^{13}C a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente.

Estructura molecular del compuesto de mayor actividad larvicida

Una de las sustancias más abundantes obtenidas de la placa preparativa, fue analizada por espectroscopia de infrarrojo en CHCl_3 observándose bandas intensas en 3448, 2872, 1674, 1638, 1518, 994 y 970 cm^{-1} , mismas que caracterizan a los grupos N-H, C=O y C=C de una amida conteniendo dobles enlaces. En su espectro de RMN de ^1H , la presencia de una serie de señales entre la zona de 5 a 7 ppm, que integran para ocho hidrógenos y son típicas de hidrógenos de alqueno (vinílicos), y entonces se puede deducir que esta sustancia contiene al menos cuatro enlaces dobles C=C. Además en 5.41 ppm se observa una señal pequeña y ancha que se asigna a un hidrógeno de tipo N-H de amida, esta suposición se fundamenta en lo informado para el tipo de metabolitos de plantas del género *Zanthoxylum*, por ejemplo, en otro estudio de *Zanthoxylum clava-herculis*, se ha reportado la presencia de *N*-Isobutil 2,8-dodecadienamida (Herculina) y espilantol del género *Spilanthes*. Por otro lado, la presencia de un grupo *N*-isobutilo en esta sustancia, se corroboró por la observación de una señal doble que integra para seis hidrógenos para dos grupos metilo, al comparar sus espectros de RMN de ^{13}C y DEPT con los datos publicados⁹, ésta sustancia con actividad larvicida se identificó como *N*-isobutil 2*E*, 6*Z*, 8*E*, 10*E*-dodecatetraenamida (α -sansool).

Tabla 1. Actividad larvicida de extractos de hexano, cloruro de metileno (CH_2Cl_2) y metanol (MeOH) de la corteza de *Z. clava-herculis* en larvas de *A. aegypti*

Extractos	Tiempo de exposición (horas)	Concentraciones evaluadas en $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$							* CL_{50} ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
		5	10	25	50	100	500	1000	
		Porcentaje de mortalidad de larvas							
		0	76.5	85	96.5	100	100	100	
Hexano	24								9.68 (7.36-12.55)
	48	5	93.5	95	100	100	100	100	8.43 (6.08-8.95)
CH_2Cl_2	24	0	90	96.5	100	100	100	100	7.94 (6.41-9.30)
	48	0	91.5	96.5	100	100	100	100	7.85 (6.35-9.20)
MeOH	24	0	0	0	3	10	11.5	21.5	6350 (1482-144795976)
	48	0	0	0	0	10	11.5	21.5	6350 (1482-144795976)

*Concentración letal con límites de confianza al 95%

Materiales y métodos

Material vegetal

La planta seca y molida, consistente en corteza, hojas y frutos de *Zanthoxylum clava-herculis*, fue colectada en el municipio de Nauzontla, Puebla. Un espécimen de referencia fue depositado en el herbario de la División de Ciencias Forestales, Universidad Autónoma Chapingo.

Preparación de extractos

Corteza (79.3 g), hojas (30.74 g) y frutos (100 g) de *Z. clava-herculis*, se colocaron en un matraz, donde se le agregaron 320 ml de hexano, el cual cubrió el material vegetal. Se dejó reposar tres días y pasados estos se filtró y se concentró al vacío mediante un Rotavapor Büchi, esta operación se repitió dos veces adicionales para producir el extracto de hexano y un residuo. El residuo vegetal fue extraído con 300 ml de cloruro de metileno (CH_2Cl_2) y se repitió el mismo procedimiento anterior, para dar un extracto de cloruro de metileno, y otro residuo vegetal. A este residuo se le adicionaron 200 ml de metanol (MeOH) y se extrajo de la manera descrita anteriormente, para dar un extracto metanólico. Se siguió el mismo procedimiento anterior para la preparación de los extractos de hoja, y frutos.

Proliferación del insecto.

Se usó una cepa susceptible Nueva Orleans de *Aedes aegypti* L, obtenidas del Insectario del Programa de Fitosanidad: Entomología y Acarología del Colegio de Postgraduados, Texcoco, Edo de México. El ciclo de vida del mosquito se desarrolló en el Laboratorio de Productos Naturales del Área de Química del Departamento de Preparatoria Agrícola, Universidad Autónoma Chapingo.

Bioensayo

Para el bioensayo de actividad larvicida se siguieron las recomendaciones del protocolo de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2005). Se prepararon disoluciones de cada extracto a una concentración al 10 % (p/v) utilizando acetona o etanol como diluyentes, a partir de estas disoluciones se tomaron alícuotas de 1 mL, se evaporó el disolvente y se adicionaron dos gotas de tween 80 y enseguida 100 mL de agua potable, en recipientes de 250 mL, y se homogenizaron empleando un sonicador Cole-Parmer 8890[®], seguidamente se transfirieron con ayuda de una pipeta Pasteur, 20 larvas de *Aedes aegypti* del tercer estadio tardío y cuarto temprano por recipiente ajustando que las concentraciones correspondieran a 1000, 500, 100, 50, 25, 10 y 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, con tres repeticiones por concentración. Los testigos se evaluaron en recipientes de 250 mL donde se agregaron 100 mL de soluciones de acetona y etanol al 1 % (v/v) con agua potable con 20 larvas y tres repeticiones. Se registró la mortalidad después de 24 y 48 horas de exposición a los extractos. Se consideró como muertas a las larvas que no podían llegar a la superficie de la solución y las que habían pupado fueron descartadas para el análisis.

Evaluación de la actividad larvicida de extractos de *Z. clava-herculis*

La actividad biológica de los extractos preparados de hojas, corteza y frutos de *Z. clava-herculis*, fueron evaluados en el bioensayo de la actividad larvicida del mosquito vector del dengue (*Aedes aegypti*), observándose que la mayor actividad fue desarrollada por el extracto de CH_2Cl_2 de la corteza de esta rutacea con una CL_{50} 7.94 ppm a las 24 hrs y 7.85 ppm a las 48 hrs. Por tal motivo, una parte del extracto más activo mencionado, se sometió a un análisis de cromatografía en capa delgada preparativa, empleando una placa recubierta de sílica gel 60 F₂₅₄ de 20 x 20 cm y 2 mm de espesor, eluyendo 4 veces con el sistema consistente en hexano/acetona 4:1 (v/v), después de evaporar la mezcla de disolventes, se observaron una serie de bandas bajo la luz ultravioleta (UV), mismas que fueron marcadas para delimitar su área y raspadas, el polvo obtenido después de raspar, se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces, se filtró y se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó en un rotavapor y a cada sustancia contenida en cada banda observada bajo la luz UV, se sometió a un análisis espectroscópico (ir, E. de masas, RMN), básicamente sus espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H (RMN de ¹H) aportaron información muy importante para establecer la estructura molecular.

Análisis estadístico. De la mortalidad registrada se obtuvieron los valores de las concentraciones letales CL_{50} mediante el método de análisis estadístico Probit en el programa SAS 9.0®.

Conclusiones

Se evaluaron los extractos de hojas, corteza y frutos de *Zanthoxylum clava-herculis*, en larvas del mosquito vector del dengue, la mayor actividad larvicida fue desarrollada por el extracto de CH_2Cl_2 de la corteza, uno de los metabolitos responsable de esta actividad se identificó como α -sansool, resulta interesante proponer el uso de esta planta como fuente de sustancias bioactivas para controlar el dengue, un problema de salud transmitido por *Aedes aegypti*.

Bibliografía

- 1.-Ibáñez, B. S.; Gómez, H. (1995) Los vectores del dengue en México una revisión crítica. *Salud Pública de México* 37:57-63.
- 2.-Rodríguez, C. R. (2002) Estrategias para el control del dengue y del *Aedes aegypti* en las Américas. *Revista Cubana de Medicina Tropical* 54:189-201.
- 3.-WHO (2013) Estadísticas sanitarias mundiales. Ginebra, Suiza. 169 p.
- 4.-OPS (2011) Manual de Vigilancia y control de *Aedes aegypti*. Uruguay. Pp:16.
- 5.-Braga, I. A.; Valle, D. (2007) *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 16:279-293
- 6.-Feitosa, E. M. A.; Arriaga, A. M. C.; Lemos, T. L. G.; Lima, J. Q.; Nunes e Vasconcelos, J.; Oliveira, M. C. F.; Nascimento, R. F. (2007). *Zanthoxylum articulatum* Engler (Rutaceae) essential oil: chemical composition and larvicidal activity. *J. Essent. Oil Res.*, 19(4), 384-386.
- 7.-Tiwary, M.; Naik, S. N.; Tewary, D. K.; Mittal, P. K.; Yadav, S. (2007). Chemical composition and larvicidal activities of the essential oil of *Zanthoxylum armatum* DC (Rutaceae) against three mosquito vectors. *Journal of Vector Borne Diseases*, 44(3), 198.
- 8.-Sanabria, L.; Segovia, E. A.; González, N. (2009). Actividad larvicida de extractos vegetales acuosos en larvas de *Aedes aegypti* (primeros ensayos). *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, 7(2), 26-31.
- 9.-Navarrete, A.; Hong, E. (1996). Anthelmintic properties of α -sanshool from *Zanthoxylum liebmannianum*. *Planta Medica*, 62, 250-251; Takeya, K.; Jokawa, H.; Yashuda, I. (1993). *Phytochemistry* 21, 1295.

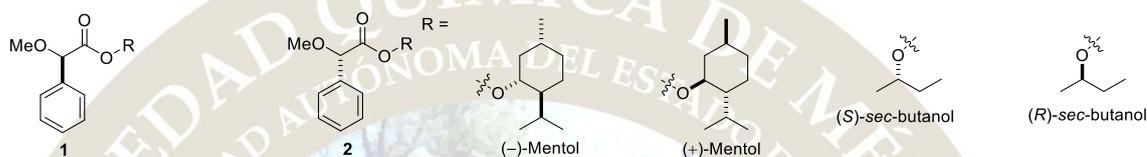
USO DEL DICROÍSMO CIRCULAR VIBRACIONAL (DCV) PARA ASIGNAR LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE METOXIFENILACETILÉSTERES QUIRALES.

Reyna Evelyn Cordero-Rivera^a, Óscar Rodolfo Suárez-Castillo^a, Myriam Meléndez-Rodríguez^a, Maricruz Sánchez-Zavala^a, Pedro Joseph-Nathan^b, Martha Sonia Morales-Ríos^b

^a Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Mineral de la Reforma, Hidalgo 42184, México. osuarez@uaeh.edu.mx

^b Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apartado 14-740, Ciudad de México, 07000, México.

Preparación de los metoxiésteres **1** y **2**; obtención y análisis de sus espectros de dicroísmo circular vibracional (DCV).



El interés por determinar la configuración absoluta de un compuesto orgánico quiral radica en reconocer que a menudo, ésta determina propiedades importantes desde el punto de vista químico, físico, biológico y farmacéutico.¹

Existen varios métodos experimentales para la determinación de la configuración absoluta en los compuestos orgánicos, entre los que se encuentra la cristalografía de rayos X, el dicroísmo circular (DC), la dispersión rotatoria óptica (DRO) o la rotación específica, la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), el Dicroísmo Circular Vibracional (DCV) y el Raman Vibracional.¹

El DCV es usado de manera rutinaria para determinar configuraciones absolutas en diversas áreas de la química, incluyendo la quiralidad molecular, síntesis asimétrica, catálisis quiral, búsqueda de nuevos fármacos, farmacología y productos naturales.² Se estima que en los últimos años se han determinado más de 3000 configuraciones absolutas con el uso de DCV, sin embargo dicha cifra ha ido aumentando rápidamente ya que esta técnica presenta varias ventajas sobre otros métodos ampliamente usados pues no requiere de un monocristal o derivaciones de la molécula de configuración desconocida.³ Para determinar la configuración absoluta de una molécula quiral mediante DCV se comparan los espectros de IR y DCV experimentales de una molécula de configuración desconocida con los obtenidos mediante cálculos teóricos, para cada uno de los dos enantiómeros de la molécula en estudio. Si el signo y la intensidad relativa de las bandas observadas en el espectro experimental de DCV son iguales o similares a las del espectro calculado para uno de los enantiómeros, entonces la configuración absoluta de la molécula en estudio es la misma que la configuración absoluta seleccionada para el cálculo. Recientemente, Taniguchi⁴ y colaboradores encontraron que el acoplamiento entre grupos carbonilo puede ser aplicado al DCV con la finalidad de determinar la configuración absoluta sin la necesidad de invertir tiempo en cálculos computacionales. Al analizar la interacción a través del espacio de la transición de dichos momentos electrónicos debido al estiramiento del enlace C=O en una serie de compuestos carbonílicos, se encontró que esta interacción da lugar a una curva con componentes positivo y negativo conocida como dupla de doble signo, la cual refleja el sentido y signo de dicha interacción en términos del ángulo $\square\square\square$ formado por los grupos carbonilo. Aplicando esta metodología en nuestro grupo de investigación se determinó la configuración absoluta del intermediario de síntesis del producto natural Flustramina B.⁵ Durante estos estudios resultó interesante observar correlaciones entre las bandas de absorción en DCV y la configuración de ésteres oxindólicos. Con base en estos antecedentes, se decidió preparar una serie de metoxiésteres diastereoisoméricos **1-4** a partir de las antípodas (R)- y (S)- del ácido metoxifenilacético y de ambas antípodas de los alcoholes mentol y *sec*-butanol con la finalidad de encontrar una correlación entre las señales de DCV y la configuración absoluta presente en el sustrato, debido al acoplamiento entre el grupo

-OMe y el grupo carbonilo, que permita establecer una metodología para determinar la configuración absoluta de ésteres metoxiacéticos mediante DCV sin involucrar cálculos teóricos. También evaluar el efecto que tiene la configuración absoluta de los alcoholes quirales en las señales de los espectros de DCV de dichos ésteres.

Al obtener los espectros de DCV de los ésteres **1-4** (Figura 1) se encontraron aspectos importantes y ciertas similitudes, las cuales se han resaltado y se enlistan a continuación:

a) Se resaltan en color azul las bandas de absorción correspondientes a grupo carbonilo, encontrándose que para el caso de los metoxiésteres derivados del (□)- y (□)-mentol (**1** y **2**) el signo de la fase de la banda de absorción está asociado a la configuración absoluta derivada del alcohol, ya que aquéllos ésteres que presentan configuración *R* en el centro estereogénico C4 (Trazos A y C) mostraron dicha banda con signo (□), mientras que aquéllos de configuración *S* en dicho centro ahora fue de signo (+) (Trazos B y D). Por su parte, en los metoxiésteres derivados de *sec*-butanol (**3** y **4**) el signo de la fase de la banda de absorción está relacionado con la configuración absoluta derivada del ácido metoxifenilacético; para los ésteres derivados del ácido (*R*)-metoxifenilacético el signo de la fase de la banda de absorción en 1722 cm⁻¹ es (+) (Trazos A y B) y para aquéllos preparados a partir del ácido (*S*)-metoxifenilacético la fase de dicha banda es de signo (□) (Trazos C y D).

b) Se observaron 2 bandas de absorción representativas para cada éster diastereoisomérico alrededor de 1454 y 1180 cm⁻¹ con un patrón peculiar en cuanto a signo de la fase e intensidad. En los espectros dichas bandas han sido iluminadas en color rojo (Figura 1). Para el caso de los ésteres derivados del ácido (*R*)-metoxifenilacético (**1** y **3**) se observó un patrón en el signo de la fase, siendo (+) para la banda de absorción en 1454 cm⁻¹ y (□) para la banda en 1180 cm⁻¹. Por su parte, los ésteres derivados del ácido (*S*)-metoxifenilacético (**2** y **4**) mostraron las bandas de absorción en 1454 y 1180 cm⁻¹ con fase (□) y (+) respectivamente. Es importante hacer notar que cuando la configuración en los ésteres, en los fragmentos del ácido y el alcohol es la misma en los centros C1 y C4, la señal en 1180 cm⁻¹ es la más intensa en los espectros de DCV (Ver: (1*R*,4*R*,5*S*,8*R*)-**1**/(1*R*,4*R*)-**3** ó (1*S*,4*S*,5*R*,8*S*)-**2**/(1*S*,4*S*)-**4**), mientras que cuando la configuración del ácido y el alcohol en dichos centros es diferente, esta señal tiene una intensidad promedio (Ver: (1*R*,4*S*,5*R*,8*S*)-**1**/(1*R*,4*S*)-**3** ó (1*S*,4*R*,5*S*,8*R*)-**2**/(1*S*,4*R*)-**4**).

Es importante mencionar que de acuerdo al espectro de IR de cada diastereoisómero la banda de absorción en 1454 cm⁻¹ está asociada con vibraciones de flexión C-H, correspondiendo en este caso al C1 debido al cambio de fase observado en los espectros de DCV, el cual se asocia al cambio de configuración en dicho centro, y la banda de absorción ubicada alrededor de 1180 cm⁻¹ está asociada a la vibración del fragmento -C-C(=O)-O.

c) Finalmente, en un recuadro azul se resaltan dos bandas de absorción que son de baja intensidad y casi simétricas para el caso de los ésteres que presentan la misma configuración en los centros estereogénicos C1 y C4 (1*R*,4*R*,5*S*,8*R*)-**1**, (1*S*,4*S*,5*R*,8*S*)-**2**, (1*R*,4*R*)-**3** y (1*S*,4*S*)-**4** (Trazos A y D), mientras que en los ésteres con diferente configuración en C1 y C4 (1*R*,4*S*,5*R*,8*S*)-**1**, (1*S*,4*R*,5*S*,8*R*)-**2**, (1*R*,4*S*)-**3** y (1*S*,4*R*)-**4** (Trazos B y C) dichas bandas de absorción son más intensas y de diferente intensidad entre sí, donde la banda que se encuentra a menor número de onda es más intensa que la ubicada a mayor frecuencia. Se observa además que para los derivados del ácido (*R*)-metoxifenilacético (Trazos A y B) dichas bandas son de fase (□), mientras que para los del ácido (*S*)-metoxifenilacético (Trazos C y D) son de fase (+).

Bibliografía

1. Seco, J. M.; Quiñoa, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 17-117.
2. He, Y.; Wang, B.; Dukor, R. K.; Nafie, L. A. *Focal Point Review*, 2011, *65*, 699.
3. Kuppens, T.; Bultinck, P.; Langenaeker, W. *Drug Discovery Today: Technologies*, **2004**, *1*, 269.
4. Taniguchi, T.; Monde, K. J. *Am. Chem. Soc.*, 2012, *134*, 3695.

5. Cordero-Rivera, R. E.; Meléndez-Rodríguez, M.; Suárez-Castillo, O. R.; Bautista-Hernández, C. I.; Trejo-Carbajal, N.; Cruz-Borbolla, J.; Castelán-Duarte, L. E.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, *26*, 710.

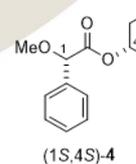
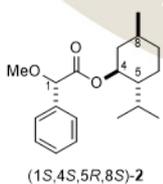
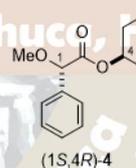
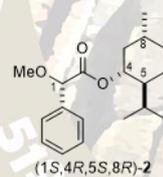
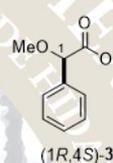
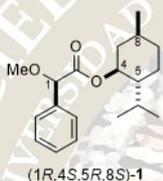
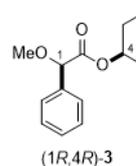
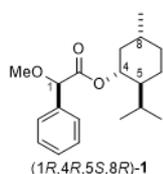


Figura 1. Espectros experimentales de DCV para los metoxiésteres 1-4.

IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN POR HPLC DE DIARILHEPTANOIDES
ANTIINFLAMATORIOS EN EXTRACTOS DE *ALNUS ACUMINATA* SSP. *ARGUTA*. ANÁLISIS
QUÍMICO COMPARATIVO DE CORTEZA Y MADERA

Cristian Alvarado López¹, **Gonzalo Rodolfo Lara Issasi**¹, Blanca Estela Rivero Cruz¹, María Isabel Aguilar Laurents¹

¹Facultad de Química, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional Autónoma de México.

mclaraisasi@hotmail.com, cristianallo@outlook.com, catequina@hotmail.com, laurents@unam.mx

La corteza de *Alnus acuminata* ssp. *arguta* se emplea tradicionalmente para el tratamiento de problemas de la piel, entre otros. Tanto la corteza como la madera se expenden como la base para los preparados medicinales, sin embargo, la literatura señala a la corteza como la parte medicinal. El propósito de este trabajo fue el aislamiento de los compuestos marcadores analíticos de tipo diarilheptanoide para el establecimiento de perfiles cromatográficos de los extractos de metanol, la cuantificación de los mismos por HPLC y la comparación de sus contenidos químicos entre madera y corteza.

Introducción

La corteza de *Alnus acuminata* ssp. *arguta* (Schlechtendal) Furlow (Betulaceae) comúnmente conocida como “aile” es utilizada en la medicina tradicional mexicana como un producto antiinflamatorio, para el tratamiento de la sífilis, la “escrófula”, condiciones reumáticas y enfermedades infecciosas de la piel¹. Es una especie nativa de América central y del sur; reside en las regiones de alta montaña y se delimita desde México hasta el norte de Argentina². Tanto la corteza como la madera se expenden como la base para los preparados medicinales, sin embargo, la información en la literatura señala a la corteza como la parte medicinal¹.

Exposición

Análisis previos realizados sobre *A. acuminata*³ han mostrado actividad antiinflamatoria en modelo de edema inducido por carragenina en pata de rata Wistar, por parte del extracto de metanol del vegetal y a los diarilheptanoides como los compuestos activos^{4, 5}. El propósito del presente trabajo fue establecer estándares de control de calidad de identidad y de valoración de la planta para una eventual estandarización de los preparados terapéuticos de la misma y por otra parte, confirmar la presencia y cuantificar a los constituyentes activos en la corteza y en la madera por el método cromatográfico de HPLC.

Materiales y Métodos

Se realizó el estudio fitoquímico de la corteza y de la madera de *Alnus acuminata* ssp. *arguta* que fueron recolectadas en Huistán, Chiapas. La identificación botánica estuvo a cargo del Dr. M. Ishiki Ishihara (Ishiki-324) y una muestra de referencia fue depositada en el Colegio de la Frontera Sur (ECOSUR), Chiapas.

Los componentes mayoritarios de tipo diarilheptanoide **1**, **2**, **3** y **4** (Fig. 1) presentes en el extracto de metanol farmacológicamente activo, se aislaron por un proceso de percolación a temperatura ambiente con diclorometano:metanol (1:1), posterior a un desgrase con hexano; se separaron y purificaron por posteriores tratamientos como extracción por reparto H₂O:AcOEt y después con 1-BuOH y cromatográficos en columna abierta de Sephadex lipofílico y posteriormente por HPLC. La identidad estructural de los compuestos **1-4** se comprobó por métodos espectroscópicos y espectrométricos (UV, IR, RMN-¹H y de ¹³C) y quiroópticos y con experimentos adicionales de resonancia magnética nuclear (HSQC, HMBC, COSY, NOESY).

Se estableció el perfil cromatográfico del extracto de metanol de la corteza (obtenido de modo independiente con una colecta adicional de la materia prima) por HPLC en fase reversa (con un detector UV/VIS y un equipo de cómputo con el programa de aplicación Millennium 32), mismo que se comparó con el del extracto de la madera, empleando a los diarilheptanoides **1-4** como compuestos de referencia. El modo de operación fue por gradiente utilizando mezclas en diferentes proporciones de acetonitrilo-agua.

Se desarrolló y validó el método cromatográfico evaluando los parámetros de linealidad, precisión y exactitud en un intervalo de concentraciones establecido para cada uno de los diarilheptanoides. El análisis estadístico se realizó con base en los criterios establecidos en la Guía Internacional ICH Q2A (R1)⁶. Finalmente, se cuantificaron los diarilheptanoides (**1-4**) en el extracto de metanol tanto de la corteza como de la madera del vegetal.

Discusión de resultados

Del análisis fitoquímico tanto de la corteza como de la madera de la planta medicinal *A. acuminata* ssp. *arguta* se aislaron los diarilheptanoides oregonina (**1**), hirsutanonol (**2**), platifilonol (**3**) y platifilenona (**4**) (Fig.1) cuyas estructuras se comprobaron por los resultados de sus análisis espectroscópicos y espectrométricos y por la comparación con lo reportado en la literatura^{3,7} (Fig. 1).

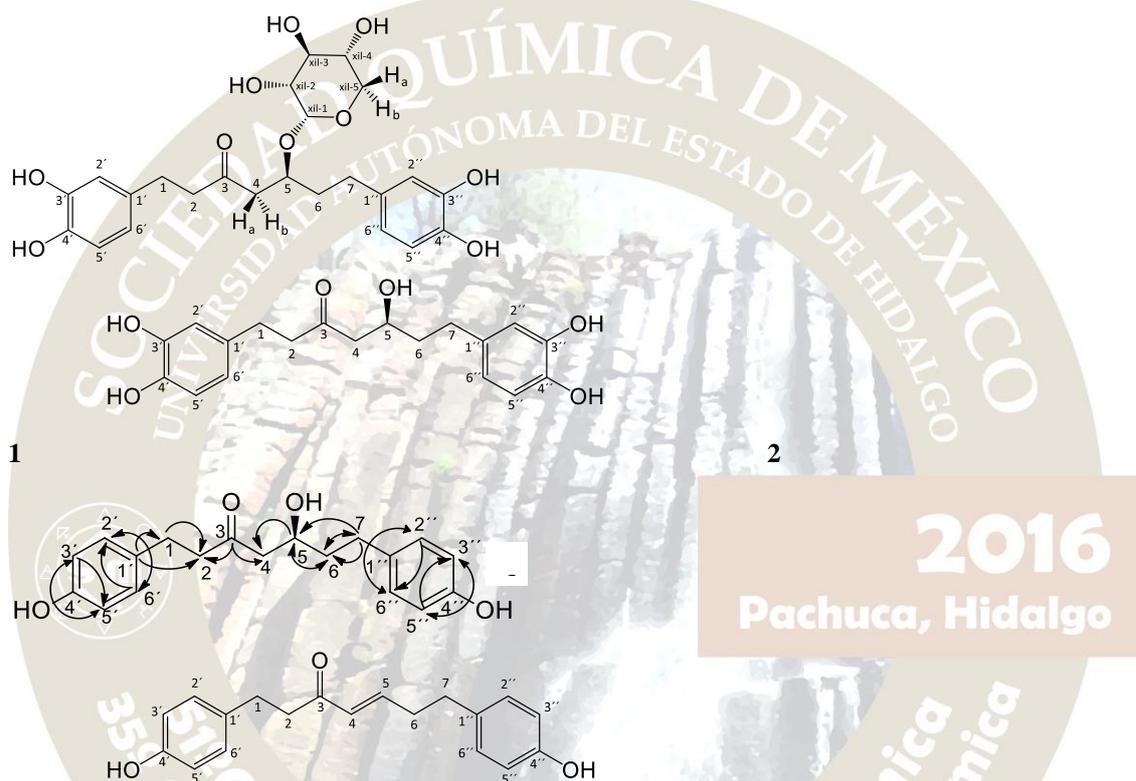


Fig. 1. Estructuras de oregonina (**1**), hirsutanonol (**2**), platifilonol (**3**) y platifilenona (**4**).

Correlaciones más importantes observadas en los espectros de RMN de HMBC (→) y COSY (↔) para **3**.

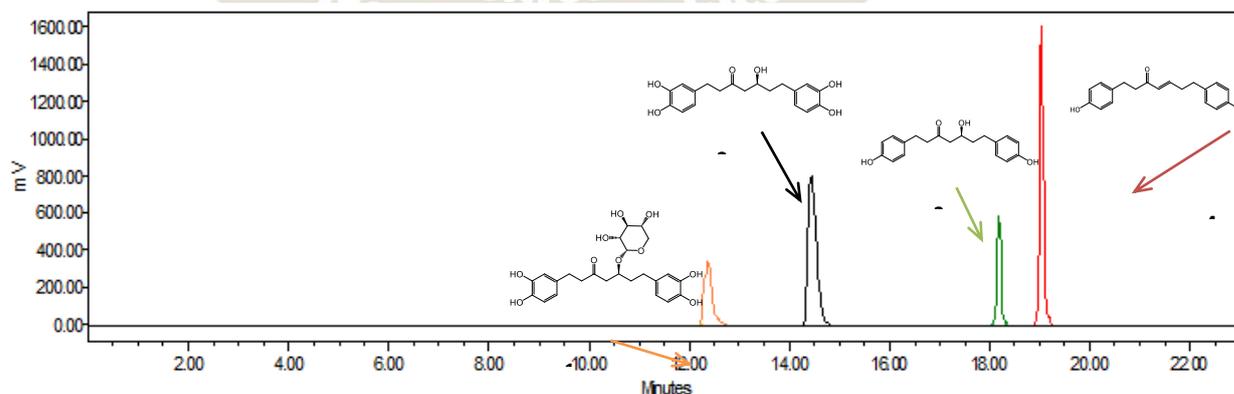


Fig. 2. Cromatograma de la mezcla de los cuatro compuestos marcadores: oregonina (1), hirsutanonol (2), platifilonol (3) y platifilenona (4).

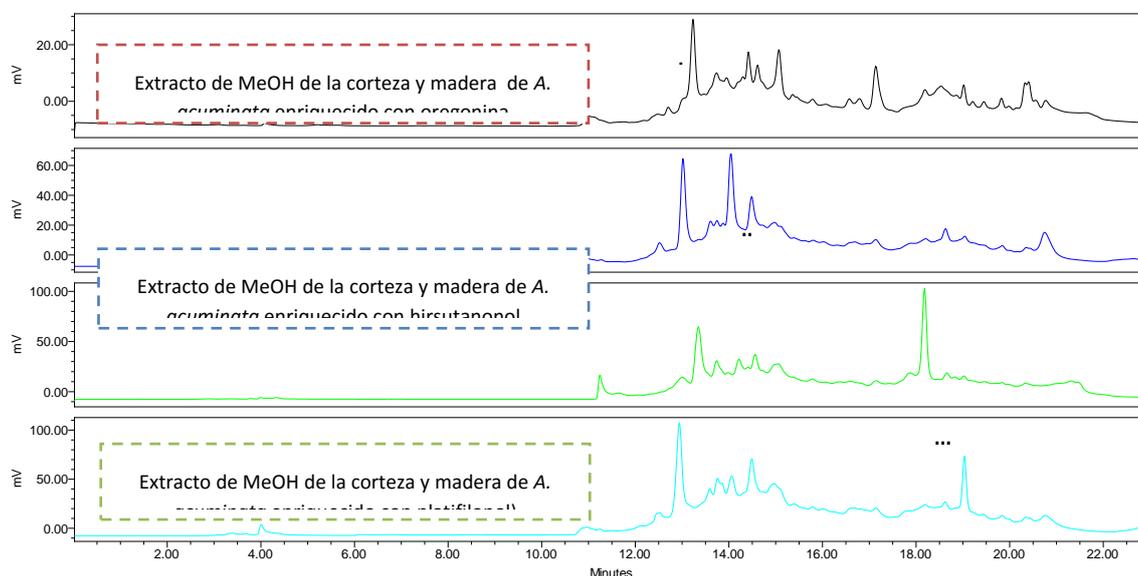


Fig. 3. Perfil cromatográfico con los metabolitos secundarios mayoritarios en el extracto de metanol de *A. acuminata*.

El método por HPLC desarrollado y validado permitió establecer el perfil cromatográfico de diarilheptanoides en el extracto de metanol de la planta (Figs. 2 y 3) y la cuantificación de los compuestos 1-4 (Tabla 1). El compuesto mayoritario tanto en corteza como en madera correspondió a la oregonina (1)

Tabla 1. Resultados de la validación del método y cuantificación de 1, 2, 3 y 4 en la planta.

Compuesto	LD (µg/mL)	LC (µg/mL)	Precisión	Exactitud	mg/g de corteza	mg/g de madera
Oregonina (1)	6.0	6.3	n = 6; C.V. = 0.6	x = 100.5 C.V. = 1.5%	32.26 ± 4.02	1.13 ± 0.01
Hirsutanonol (2)	2.3	5.0	n=6; C.V. = 0.2	x = 102.1 C.V. = 1.7%	6.49 ± 0.75	0.50 ± 0.02
Platifilonol (3)	0.8	1.4	n = 6; C.V. = 0.4	x = 99.7 C.V. = 1.3%	11.48 ± 1.35	0.66 ± 0.01
Platifilenona (4)	0.8	0.6	n = 6; C.V. = 0.3	x = 101.9 C.V. = 1.1%	1.15 ± 0.13	0.065 ± 0.001

Conclusiones

Los métodos de extracción, aislamiento y caracterización efectuados fueron idóneos para la determinación química y cromatográfica de los metabolitos secundarios mayoritarios de naturaleza diarilheptanoide (compuestos 1-4) de la planta medicinal *Alnus acuminata ssp. arguta*, de los cuales el platifilonol se reporta aislado por primera vez en la especie.

Por otra parte, el método por cromatografía de líquidos desarrollado es lineal, preciso y exacto en el intervalo de concentraciones analizadas para cada marcador analítico. También es adecuado para establecer el perfil cromatográfico como prueba de identidad del espécimen botánico y para la cuantificación de los metabolitos en el extracto de metanol.

Los resultados indicaron que la corteza en efecto, debe ser la indicada para los tratamientos medicinales debido al mayor contenido de diarilheptanoides en ella.

Bibliografía

1. Martínez J. (1984). *La Flora de Veracruz*. México: Ed. El Ateneo, Fascículo no. 20, pp. 128–136.
2. CATIE (Centro Agrónomo Tropical de Investigación y Enseñanza), Costa Rica, 1986.
3. Aguilar, M.I., Rovelo, R., Verjan, J.G., Illescas, O., Baeza A.E., De La Fuente, M., Ávila, I., Navarrete, A., Anti-inflammatory activities, triterpenoids and diarylheptanoids of *Alnus acuminata ssp. arguta*, *Pharmaceutical Biology*, 49(11):1052-1057 (2011).
4. Kim, J. A., Kim, Y. H. Anti-influenza diarylheptanoids from the bark of *Alnus japonica*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 1000–1003 (2010).
5. Jin, W.Y., Cai, X.F., Na, M.K., Lee, J.J., Bae, K.H., Diarylheptanoids from *Alnus hirsuta* Inhibit the NFκB activation and NO and TNFα production, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30:810–3 (2007) (a).
6. ICH Harmonized Tripartite Guidelines, Validation of Analytical Procedures; Methodology, ICH-Q2A (1995) and ICH-Q2B (1997) International Conference on Harmonization, Geneva.
7. Nomura, M., Tokoroyama, T., Kubota, T., Biarylheptanoids and other constituents from Wood of *Alnus japonica* *Phytochemistry*, 20:1097 (1981).

ESTUDIO QUÍMICO Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD REGENERATIVA EN CÉLULAS PERIODONTALES DE LA ESPECIE VEGETAL MEDICINAL *SEDUM OXYPETALUM* KUNTH (CRASSULACEAE).

Gonzalo Rodolfo Lara Issasi¹, María Isabel Aguilar Laurents¹, Higinio Arzate², Argelia Almaguer Flores², Lia Alioth Hoz Rodríguez², Rodrigo Correa Prado².

1. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, Departamento de Farmacia, Laboratorio 111.
2. Universidad Nacional Autónoma de México, División de Estudios de Posgrado e Investigación, Laboratorio de Biología Celular y Molecular.

mclaraissasi@hotmail.com, laurents@unam.mx, harzate@unam.mx, argelia.almaguer@mac.com, lahry09@gmail.com, c.d.rodrigocorrea@hotmail.com

Resumen.

La especie vegetal *Sedum oxypetalum* Kunth (Crassulaceae), es popularmente conocida como “Jiote” y es utilizada en el municipio de Tenango del Valle, Estado de México como tratamiento tradicional contra la periodontitis. La especie vegetal medicinal fue caracterizada químicamente mediante técnicas analíticas convencionales y se demostró mediante pruebas *in vitro*, su efecto antiinflamatorio, antimicrobiano y antioxidante. Asimismo, mediante pruebas farmacológicas y fisicoquímicas se demostró su potencial actividad regenerativa del sistema de soporte periodontal.

Introducción.

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica común, caracterizada por la destrucción de las estructuras que dan soporte a los dientes¹, sus signos y síntomas incluyen enrojecimiento, hinchazón, dolor e incremento de la temperatura surcal local² y si no es tratada, conduce al aflojamiento y posteriormente a la pérdida de las piezas dentales³. El periodonto es un órgano complejo que está comprendido por cuatro tejidos mesenquimales (hueso, cemento, encía y ligamento periodontal) ellos actúan como una unidad funcional, proveyendo a los dientes de un aparato capaz de resistir la fuerza de la masticación⁴; las estructuras más afectadas, son la destrucción de los tejidos conectivos suaves, pérdida de hueso y pérdida de tejido conectivo del cemento⁵. La gran diversidad de la flora de México y el aprovechamiento medicinal de ciertas especies proporcionan materia prima idónea para realizar estudios científicos y racionales pertinentes para la búsqueda de metabolitos secundarios bioactivos. El presente trabajo es un estudio de la composición química y las propiedades farmacológicas de *Sedum oxypetalum* Kunth (Crassulaceae), que es empleado en México como tratamiento contra la periodontitis.

Exposición.

Los componentes químicos de la especie se detectaron, aislaron, purificaron y caracterizaron químicamente mediante técnicas convencionales, entre ellas, espectroscopía de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) y cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC-MS). Para comprobar el efecto farmacológico que se atribuye tradicionalmente, se realizaron estudios de actividad antibacteriana contra seis especies bacterianas periodontopatógenas (*Streptococcus oralis*, *Streptococcus mutans*, *Actinomyces israelii*, *Fusobacterium nucleatum* ssp *nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotipo b), actividad antiinflamatoria, mediante un modelo de inhibición de ciclooxigenasas *in vitro* y pruebas antioxidantes *in vitro* contra especies reactivas de oxígeno (ROs). Asimismo, se realizaron análisis de proliferación y diferenciación celular empleando cultivos celulares de Fibroblastos Gingivales Humanos Sanos (HGF) y análisis de nucleación *in vitro*, para evaluar la actividad regenerativa del tejido de soporte periodontal. Se comprobó, mediante modelos que el extracto acuoso de la especie *S. oxypetalum*, es antiinflamatorio, antibacteriano, antioxidante y promueve la regeneración de los tejidos de soporte periodontal, con ello se obtiene la evidencia científica de la primera especie vegetal con efectividad comprobada contra la enfermedad periodontal.

Discusión de resultados.

- Caracterización química. A partir de la fracción de *n*-hexano del extracto orgánico se pudo aislar mediante técnicas cromatográficas convencionales y caracterizar mediante RMN el β -sitosterol y empleando GC-MS se detectaron siete metabolitos volátiles: bulnesol, 10-metildodecanoato de metilo, acetato de nonadecanilo, alofanato de fenilo, fenil *n*-octil éter, acetato de tetradec-13-en-1-ilo y la estigmast-4-en-3-ona. La fracción de cloroformo fue analizada mediante CG-MS y fue posible detectar seis metabolitos volátiles: ácido 3-hidroxi-4-metoximandélico, 7-hexileicosano, hexadecano, acetato de octadecilo, 1-cloroheptacosano y 1-heptacosanol. A partir del extracto acuoso se logró el aislamiento, purificación y caracterización mediante RMN de la sedoheptulosa y se aisló y caracterizó mediante difracción de rayos X de monocristal el carbonato de calcio (CaCO_3) ortorrómbico (aragonita). Paralelamente el extracto acuoso se fraccionó mediante reparto con cloroformo; la fracción orgánica se analizó mediante CG-MS y se detectaron cinco metabolitos volátiles, 1,2,2,6,8-pentametil-7-oxabicyclo[4.3.1]dec-8-en-10-ona, 2-feniletanol, 2-(4-hidroxifenil)-etanol, (*R*)-4-(3-hidroxibutil)fenol y la 4-(4-hidroxifenil)-2-butanona.
- Actividad antimicrobiana. Se realizaron pruebas de actividad antimicrobiana del extracto acuoso de *S. oxypetalum* contra seis especies bacterianas periodontopatógenas (*Streptococcus oralis*, *Streptococcus mutans*, *Actinomyces israelii*, *Fusobacterium nucleatum* ssp *nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotipo b), se determinaron concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) de 5, 20, 10, 2.5, 10 y 40 mg/mL respectivamente; la concentración de sólidos en el extracto acuoso es de 51.8 mg/mL, con ello se comprueba la actividad del extracto contra las seis especies.
- Actividad antiinflamatoria. Se efectuó un ensayo de inhibición de las enzimas ciclooxigenasas al extracto acuoso de *S. oxypetalum* y a la sedoheptulosa, mediante un modelo *in vitro* inmunocolorimétrico tipo ELISA competitivo, el ensayo se realizó siguiendo las especificaciones del fabricante (COX ovine/human Inhibitor Screening Assay Kit Cayman Chemical®), se usaron como controles positivos indometacina para COX-1 y celecoxib para COX-2. Tanto el extracto acuoso como la sedoheptulosa mostraron una concentración inhibitoria media (IC_{50}) baja; siendo para el extracto acuoso de 16.15 y 195 $\mu\text{g/mL}$ para las isoformas COX-1 y COX-2 respectivamente y para la sedoheptulosa de 402 y 360 $\mu\text{g/mL}$ para las isoformas COX-1 y COX-2 respectivamente. Por lo tanto, el extracto es más específico por la isoforma COX-1, la sedoheptulosa no mostró selectividad hacia ninguna isoforma de la enzima.
- Actividad antioxidante. Se evaluó la actividad antioxidante del extracto acuoso, empleando radicales sintéticos, la prueba de fenoles de Folin-Ciocalteu, especies reactivas de oxígeno y ORAC. El contenido de fenoles resultante es: 8mgEAG/g. Las IC_{50} obtenidas fueron 31.1, 85.3, 72.5, 229.6, 184.5, 654.6, 157.0, 155.5 y 8.3 $\mu\text{g/mL}$ para DPPH, ABTS, O_2^- , H_2O_2 , OH^\bullet , HClO, ONOO $^-$, ^1O y ORAC, respectivamente.
- Ensayo de nucleación. Se efectuó un ensayo de nucleación *in vitro* al extracto acuoso y a la sedoheptulosa. Se obtuvieron cristales que se analizaron mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) con análisis elemental EDS. Se comparó la proporción de fósforo y calcio⁶ de dichos cristales (1.36) y se determinó que se trata de fosfato octacálcico ($\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$).
- Pruebas de proliferación y diferenciación celular. Se efectuaron pruebas de actividad proliferativa en Fibroblastos Gingivales Humanos del extracto acuoso y de la sedoheptulosa, ambas muestras mostraron actividad proliferativa. Se realizaron pruebas de diferenciación celular al extracto acuoso y a la sedoheptulosa, para ello se realizaron tinciones con alizarina roja S para observar la formación de cúmulos de calcio y se efectuaron mediciones de la actividad específica de la enzima fosfatasa alcalina. Los resultados mostraron que tanto el extracto como la sedoheptulosa presentan actividad proliferativa y que el extracto presenta actividad para la diferenciación celular y formación de cúmulos de fosfato de calcio. Esto se observó, al observarse incrementos de la

actividad de la fosfatasa alcalina a los cinco y diez días y en la formación de cúmulos de calcio a los 10 y 15 días en presencia del extracto acuoso a $5\mu\text{g/mL}$.

Materiales y métodos.

Todos los reactivos y disolventes empleados fueron grado analítico. El material vegetal se colectó en el municipio de Tenango del Valle, México. Fue identificado botánicamente en el Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México. El extracto acuoso fue obtenido empleando un extractor de jugos con potencia industrial equipado con fresadora y cuerpo de acero inoxidable, posteriormente fue filtrado, clarificado mediante centrifugación y concentrado. El residuo sólido se secó mediante aireación y fue empleado para obtener el extracto orgánico.

Extracto orgánico: fue obtenido mediante maceración con mezcla de disolventes $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ proporción 1:1, posteriormente se concentró y se fraccionó mediante reparto por par de disolventes con *n*-hexano y cloroformo.

Fraccionamiento del extracto acuoso: el extracto acuoso fue fraccionado mediante cromatografía de exclusión por tamaño de partícula con polidextrana Sephadex LH-20, empleando metanol como fase móvil.

Pruebas de actividad antimicrobiana. Se evaluaron las concentraciones mínimas inhibitorias mediante el método de sembrado en placas de 96 pozos, se sometió cada especie bacteriana, empleando las siguientes cepas: *Streptococcus oralis* ATCC 35037, *Streptococcus mutans* ATCC 25175, *Actinomyces israelii* ATCC 12102, *Fusobacterium nucleatum* ssp *nucleatum* ATCC 25586, *Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277 y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotipo b ATCC 43178, a una concentración de 10^4 UFC/mL, a diferentes concentraciones del extracto acuoso de *S. oxypetalum* (1.25, 2.5, 5, 10, 20 y 40 mg/mL) en condiciones de anaerobiosis estricta. Transcurridas 48 horas de incubación, se transfirieron muestras a diluciones de 10^3 y 10^2 UFC a placas de agar HK enriquecido con sangre desfibrinada de carnero y hemina; se homogeneizó el inóculo y se volvieron a incubar durante 7 días en anaerobiosis estricta. Se tomaron las concentraciones mínimas inhibitorias como aquellas en las que no se vio crecimiento bacteriano en la resiembra en cajas Petri.

Pruebas antioxidantes. Se realizaron las pruebas *in vitro* empleando cajas de 96 pozos mediante ensayos de densidad óptica UV-visible y fluorescencia del extracto acuoso a diferentes concentraciones, se evaluó su actividad contra los radicales sintéticos DPPH y ABTS, la prueba de fenoles de Folin-Ciocalteu y las especies reactivas de oxígeno: superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical hidroxilo (OH^*), ácido hipocloroso (HClO), peroxinitrito (ONOO^-), oxígeno singulete (^1O) y ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity).

Ensayo de nucleación. Se preparó un medio semisólido con una solución de metasilicato de sodio con densidad de 1.06 g/mL, 1.08 mL de H_3PO_4 1M (85.7% de pureza), 2 mL de solución de buffer HEPES 10 mM. Se agregó la solución de metasilicato a una cámara de vidrio, se permitió la gelificación, se agregaron cuidadosamente muestras del extracto concentrado de *S. oxypetalum* y de sedoheptulosa a concentraciones de 0.5, 1 y 5 $\mu\text{g/mL}$ y las soluciones de HEPES y H_3PO_4 , con un pH final de 7.2; posteriormente se agregó una segunda solución que contenía 100mM de CaCl_2 en buffer de HEPES 10 mM con pH 7.4. Los geles se mantuvieron a 37°C durante 7 días, se empleó albúmina sérica bovina como control negativo.

Cultivo celular de HGF. Se cultivaron fibroblastos gingivales humanos derivados de explante de manera convencional, las células se cultivaron en frascos para cultivo celular de 75 cm^2 que contuvieron medio Eagle modificado por Dulbecco suplementado con 10% de suero fetal bovino, 50 $\mu\text{g/mL}$ de ácido ascórbico y antibióticos (100 $\mu\text{g/mL}$ de estreptomycin y 100 U/mL de penicilina). Se emplearon las células entre los segundo y séptimo pasos. Se colocaron 2×10^4 células en placas de 24 pozos (Costar) y fueron incubadas con 10% de suero fetal bovino (control) y con 0.5, 1.0 y 5 $\mu\text{g/mL}$ del extracto acuoso concentrado de *S. oxypetalum* y/o sedoheptulosa, durante 5, 10 y 15 días. El medio de cultivo fue reemplazado diariamente y las células se fijaron con etanol al 70%, posteriormente se secaron al aire a los tiempos antes mencionados y fueron teñidos con alizarina roja S para observar cúmulos de calcio. Se realizaron mediciones de la

actividad específica de la fosfatasa alcalina a los cultivos antes mencionados a los tiempos y concentraciones antes descritas.

Conclusiones y bibliografía

Se pudo caracterizar químicamente la especie vegetal *Sedum oxypetalum* Kunth (Crassulaceae), mediante técnicas cromatográficas y analíticas convencionales. Se determinó el efecto antioxidante, antiinflamatorio y antimicrobiano del extracto acuoso. Se comprobó la capacidad de modulación de componentes celulares específicos para la regeneración de tejido de soporte periodontal, mediante la proliferación celular, formación de cúmulos de calcio, incremento de la actividad de la fosfatasa alcalina y la capacidad de nucleación *in vitro* de fosfato octacálcico. Con ello se comprobó científicamente la eficacia de la especie vegetal contra la enfermedad periodontal.

1. Preshaw, P. M. *et al.* Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* **55**, 21–31 (2012).
2. Soskolne, W. A. & Klinger, A. The Relationship Between Periodontal Diseases and Diabetes: An Overview. *Ann. Periodontol.* **6**, 91–98 (2001).
3. *PERIODONTITIS Symptoms, Treatment and Prevention.* Nova Biomedical (Nova Science Publishers, Inc., 2010).
4. Lin, N.-H., Gronthos, S. & Bartold, P. Stem cells and periodontal regeneration. *Aust. Dent. J.* **53**, 108–121 (2008).
5. Grzesik, W. J., Narayanan, S. & Hill, C. Cementum and Periodontal Wound Healing and Regeneration. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* **13**, 474–484 (2002).
6. Lin, K., Wu, C. & Chang, J. Advances in synthesis of calcium phosphate crystals with controlled size and shape. *Acta Biomater.* **10**, 4071–4102 (2014).

2016
Pachuca, Hidalgo

51º Congreso Mexicano de Química
35º Congreso Nacional de Educación Química

NAFTOQUINONAS AISLADAS DE *HESPEROZYGIS MARIFOLIA* EPLING (LAMIACEAE).

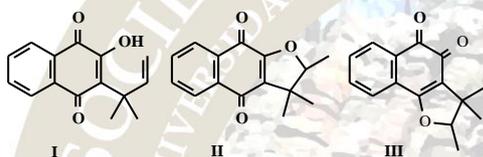
Ma. Monserrat de la Luz García Curiel,¹ Jorge Cárdenas²

La familia *Labiatae* es una considerable fuente de sustancias farmacológicas que han demostrado sus propiedades y su potencial aplicación terapéutica.

Dentro de los géneros más representativos de la familia *Labiatae* se encuentran: *Salvia*, *Ajuga*, *Teucrium* y *Escutellaria*, de los que se han aislado diterpenos con esqueleto de clerodano. Las principales propiedades que presentan estos productos son antibacteriana, antiviral y espasmolítica.

Es a esta familia a la que pertenece el género *Hesperozygis*. Algunas especies de este género solo han sido estudiadas por la composición de sus aceites esenciales.

Del análisis químico de las raíces de *Hesperozygis marifolia* se caracterizaron 3 naftoquinonas; 2-hidroxi-3-(1',1'-dimetilalil)-1,4 naftoquinona (I), \square -duniona (II) y duniona (III), acetato del ácido betulínico y la mezcla de los ácidos triterpénicos; ursólico y oleanólico. El estudio fitoquímico de las partes aéreas permitió aislar las naftoquinonas I, II y III, así como la flavona 5-O-desmetilnobiletina.



¹ Instituto de Química, UNAM. Current address: Research & Development Pentair, Mijkenbroek 20-22, 4824 AB Bred, P.O. Box 3994, 4800 DZ Breda, The Netherlands, Holanda. m.m.l.garcia-curiel@alumnus.utwente.nl

² Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 04510, México. rjcp@unam.mx

Naftoquinonas aisladas de *Hesperozygis marifolia* Epling (Lamiaceae).

María Monserrat de la Luz García Curiel,¹ Jorge Cárdenas²

La composición química de las especies de familia Lamiaceae ha sido estudiada principalmente por el contenido de sus aceites esenciales, debido a un interés económico. La familia Lamiaceae está constituida por aproximadamente 200 géneros, de los cuales, el género *Salvia* es el más grande y está constituido por aproximadamente 900 especies distribuidas en todo el mundo.¹ Los estudios fitoquímicos de especies de los géneros *Ajuga*, *Teucrium*, *Escutellaria* y *Salvia* han llevado al aislamiento, principalmente, de diterpenos con esqueleto de *neo*-clerodano o diterpenos con esqueletos del mismo origen biogénico.²

El género *Hesperozygis* pertenece a la familia Lamiaceae y es totalmente americano. El género está constituido por 12 especies, de las cuales, cuatro están localizadas en México (*bella*, *ciliolata*, *marifolia* y *pusilla*), las restantes se sitúan en el sudeste de Brasil.³ El género se caracteriza por la presencia de un alto contenido de aceites esenciales.

Los estudios fitoquímicos de las especies brasileñas *H. myrtoides*,⁴ *ringens* y *rhodon*,⁵ solo se han realizado por el contenido de aceites esenciales, la pulegona y mentona son los componentes principales de estos aceites esenciales. La composición química de los aceites esenciales de *H. marifolia* está constituida principalmente por pulegona e isomentona.⁶

Del extracto acetónico de las raíces de una población de *Hesperozygis marifolia* Epling (Lamiaceae), además del acetato del ácido betulínico, la mezcla de los ácidos triterpénicos; ursólico y oleanólico, se aislaron 3 naftoquinonas.

El extracto acetónico se separó por cromatografía en columna al vacío. La fracción eluida con 3% de AcOEt en hexano y por recromatografía sucesiva, permitió aislar dos naftoquinonas: Un sólido color naranja (65 mg) que por sus características espectroscópicas corresponde a 2-hidroxi-3-(1',1'-dimetilalil)-1,4 naftoquinona (**I**)⁷ y un sólido amarillo (11 mg) que corresponde a la \square -duniona (**II**).⁸ De la fracción eluida con 6% de AcOEt en hexano y por recromatografía en placa preparativa se aisló un producto sólido de color rojo-naranja (5 mg), que por sus características espectroscópicas corresponde con la naftoquinona duniona (**III**).⁹ (Figura 1)

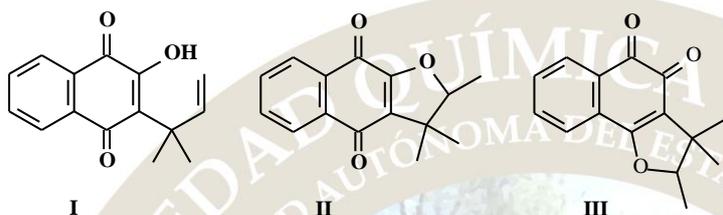


Figura 1. Naftoquinonas aisladas de *Hesperozygis marifolia*

Del estudio de las partes aéreas de *Hesperozygis marifolia*, además de las naftoquinonas **I**, **II** y **III**, se obtuvo un sólido cristalino de color amarillo, cuya características espectroscópicas corresponde con la flavona 5-O-desmetilnobiletina.

El análisis de los resultados de la rotación óptica de las naftoquinonas **II** y **III** aisladas, no corresponde con los valores de rotación óptica descritos, esto es debido a que depende de la zona de la planta de donde se aíslan los productos. La \square -duniona presentó una rotación $[\alpha]_d = -3.3^\circ$ comparada con la descrita $[\alpha]_d = +91.7^\circ$.⁹ Este resultado indica que las naftoquinonas **II** y **III** se encuentran como la mezcla *d* y *l* de enantiómeros, pero no como racemato, que en el espectro de ¹H RMN en presencia del reactivo de desplazamiento quiral tris(trifluoroacetil-*d*-canforato) Europio III [Eu(TFC)₃], permite resolver la mezcla de enantiómeros con una relación ~1:1.

Se puede proponer que la naftoquinona **I** es el precursor biogénico de la duniona y \square -duniona, que se formaron dentro de la planta con una estereoquímica definida y que fuera del complejo enzimático de la planta la naftoquinona **I**, puede formar el anillo de dihidrofurano como el par *d-l*. Siendo esta la posible causa por la cual se observa un ligero exceso de uno de los enantiómeros.

La naftoquinona **I** ha sido probada en estudios de actividad antiproliferativa en 5 líneas celulares¹⁰ y en la inhibición de oxidación de l-DOPA por tirosinasa de hongo.¹¹

Referencias

- 1.- Jenks, A. A., Walker, J. B., Kim, S-C. *J Plant Res.* 2013, **126**, 483.
- 2.- Rodríguez-Hahn, L., Esquivel, B., Cárdenas, J. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* Springer-Verlag, 1994, **63**, 107-196.
- 3.- Epling, C. *Repet. Spec. Nov. Beih. Veg.* 1939, **115**, 13.
- 4.- Martini, M. G., Bizzo, H. R., Moreira, D. D. L., Neufeld, P. M., Miranda, S. N., Alviano, C. S., Alviano, D. S., Leitao, S.G. *Natural Product Communications*, 2011, **6**, 1027.
- 5.- Von Poser, G.L., Menut C., Toffoli, M.E., Verin, P., Sobral, M., Bessiere, J.-M., Lamaty, G., Henriques, A.T. *J. Agric. Food Chem.*, 1996, **44**, 1829.
- 6.- González-Chávez, M. M., Cárdenas-Ortega, N. C., Méndez-Ramos, C. A., Pérez-Gutiérrez, S. *Molecules* 2011, **16**, 2501.
- 7.- Chamy, M. C., Jimenez, I., Piovano, M., Garbarino, J. A., Didyk, B. *Bol. Soc. Chil. Quim.* 1993, **38**, 187.
- 8.- Ruedi, P., Eugstern, C. *Helv. Chim. Acta* 1977, **60**, 945.
- 9.- Inoue, K., Ueda, S., Nayeshiro, H., Inouet, H. *Phytochem.* 1983, **22**, 737.
- 10.- Riva, D., Barison, A., Stefanello, M. E. A., Poliquesi, C. B., Ruiz, A. L. T. G., de Carvalho, J. E., Salvador, M. J. *Quim. Nova* 2012, **35**, 974-977.
- 11.- Muñoz, E., Avila, J. G., Alarcón, J., Kubo, I., Werner, E., Céspedes, C. L. *J. Agric. Food Chem.* 2013, **61**, 4336.

EVALUACIÓN DE LA INHIBICIÓN DE LIPOPEROXIDACIÓN (TBARS) EN ERITROCITOS HUMANOS POR EXTRACTOS DE EPIDERMIS DE TEJOCOTE (*CRATAEGUS MEXICANA*) *IN VITRO*

Daniel Méndez Iturbide¹, Miriam Yannet Grada Sánchez¹, Margarita Cervantes Rodríguez¹, Lisbet Argüelles Martínez¹, Leobardo González Barraza², Martha Navid Mendoza Rodríguez²

1. Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Nutrición, Universidad Autónoma de Tlaxcala, México. 2. Maestría en Biotecnología y Manejo de Recursos Naturales, Centro de Investigación en Ciencias Biológicas Universidad Autónoma de Tlaxcala, México. E-mail: danychem@yahoo.com.mx

Resumen

Se utilizaron extractos de acetato de etilo y acetona de la epidermis de tejocote (*Crataegus mexicana*) para evaluar la inhibición de la lipoperoxidación de eritrocitos humanos bajo estrés oxidativo usando la técnica de TBARS (thiobarbituric acid reactive species). Los extractos de acetato de etilo y acetona a 100 y 50 mg/L inhibieron la lipoperoxidación en 49.9 y 47.9% respectivamente. Para comparar, se utilizó bajo estas condiciones experimentales el antioxidante quercetina a 1000 mg/L y se cuantificó una inhibición de 59.8%.

Introducción

El tejocote es un fruto común que se produce en el estado de Tlaxcala reportes y estudios han demostrado que el fruto contiene una gran capacidad antioxidante en pruebas *in vitro* como ABTS radical catiónico de la sal diamonio del 2,2'-azino-bis(3- etil benzotiazolina-6-acido sulfónico), DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil) y TBARS (en cerebro de rata *wistar*), utilizando extractos obtenidos de la epidermis del tejocote, estos ensayos son utilizados para evaluar la actividad antioxidante en frutos¹.

En base a lo anterior, se ajustó la metodología de TBARS para aplicarla *in vitro* a muestras de eritrocitos humanos en lugar del cerebro de rata², se seleccionaron los extractos de acetato de etilo y acetona de epidermis de tejocote en base a estudios previos³ que demostraron que estos extractos eran los más eficientes con un porcentaje de inhibición de lipoperoxidación mayor al 80% para cada extracto, inicialmente se realizó el experimento con el mismo inductor al estrés oxidativo (FeSO₄) y proporcionándole un tratamiento adecuado a la sangre, sin embargo, los resultados no fueron satisfactorios ya que se obtenía un porcentaje de inhibición de lipoperoxidación negativo, se decidió cambiar de inductor al estrés por AAPH (2,2'-Azobis(2-metilpropionamida) di-hidrocloruro) a diferentes concentraciones, usando diversos diluyentes para los extractos, se agregó un inhibidor de la enzima catalasa (azida de sodio) presente en la sangre ya que se conoce que actúa como defensa antioxidante, los extractos se trabajaron a diferentes concentraciones y finalmente también se extrajo la hemoglobina rompiendo la membrana de los eritrocitos por medio de PBS a un pH más alcalino (7.4 a 8.0) obteniendo así células fantasmas.

Exposición

De 6.25 kg de Tejocote se obtuvo 423.6 g de epidermis fresca de la cual al liofilizarla se obtuvo 181.81 g. Se utilizaron 30 g de epidermis liofilizada y se usaron 300 mL para obtener los extractos, se inició con *n*-hexano, diclorometano, acetato de etilo, acetona, etanol y metanol para la misma muestra biológica de manera secuencial. Se obtuvieron 762.5 mg y 476.5 mg de extracto de acetato de etilo y acetona respectivamente.

Inicialmente se tomaron muestras sanguíneas de 12 hombres de 20-30 años de diferentes tipos de sangre, siendo 3 de ellos del tipo O+ mostrando los mejores resultados, por lo que se trabajó únicamente con muestras del tipo de sangre O+ de tres individuos con previo consentimiento informado.

Los mejores porcentajes de inhibición de la lipoperoxidación en eritrocitos humanos fueron usando el AAPH 600 mM como inductor más adecuado, concentraciones de 50 y 100 mg/L del extracto para esta metodología, con células fantasma (eritrocitos sin hemoglobina) a concentraciones de trabajo de 5.73% v/v. En la tabla 1 se muestran los mejores resultados bajo las condiciones experimentales antes mencionadas.

Tabla 1: Comparación de los extractos y el antioxidante puro

	Acetato de Etilo	Acetona	Quercetina
Conc. extractos mg/L	% de inhibición	% de inhibición	% de inhibición
10	34.67 ± 1.427	31.346 ± 1.461	37.86 ± 0.701
30	37.813 ± 2.575	35.26 ± 2.278	36.61 ± 0.661
50	46.736 ± 1.155	47.913 ± 3.462	37.19 ± 1.988
100	49.973 ± 2.795	39.03 ± 1.412	42.313 ± 3.028
1000	34.063 ± 2.546	34.563 ± 3.035	59.843 ± 2.009

Discusión de Resultados

Se realizaron 14 pruebas con diferentes características entre las principales, encontramos la utilización de eritrocitos totales (eritrocitos que contenían la hemoglobina en su interior y eritrocitos sin hemoglobina, células fantasmas). Se usaron diferentes tipos de inductores en diferentes concentraciones (FeSO₄ 10 µM, AAPH 200, 400, 600, 1000 y 2000 mM), una mezcla de estos inductores (AAPH 600 mM + FeSO₄ 10 µM, FeSO₄ 10 µM + H₂O₂ 500 µM, FeSO₄ 10 µM + H₂O₂ 1000 µM y también H₂O₂ + 2000 µM en relación 1:1 al momento de agregar el inductor), diferentes volúmenes de eritrocitos (se realizaba el conteo de proteínas por medio del método de Lowry, se trabajó con 150 µL de eritrocitos sin diluir modificando el volumen de trabajo, se diluyeron los eritrocitos en una relación de 1:5 es decir a 1mL de eritrocitos y se le agregaban 5 mL de PBS, se calculó el porcentaje al que se trabajaba y se llevó a un porcentaje de 5.73, 3.18 y 1.91% de eritrocitos en el volumen final), respecto a los extractos; se utilizaron diferentes concentraciones (10, 30, 50, 100 y 1000 ppm), diferentes vehículos como etanol y DMSO, y también a algunas de estas pruebas se le agrego al PBS azida de sodio (NaN₃) 7.8 mM para inhibir la acción de la catalasa.

Materias y Métodos

Material de laboratorio como: Balanza analítica, rotavapor, lector de Elisa, micropipetas, centrifuga, incubadora y material de vidriería en general.

Para eritrocitos con hemoglobina Se coloca la sangre directamente en los tubos vacutainer con EDTA y se agita vigorosamente durante 10 segundos, se centrifugan los tubos a 3000 rpm durante 3 minutos, se separa la fracción de plasma de los eritrocitos y se le retiran las células blancas. Se lavan agregándole a los eritrocitos PBS (pH 7.4 relación 1:1) se agita vigorosamente y se centrifuga a 3000 rpm durante 3 minutos (3 veces), en cada lavado (3 lavados) se retira la parte superior (sobrenadante) para dar paso a la siguiente lavado.

Para células fantasma de eritrocitos (metodología que se siguió para obtener los resultados de esta investigación) En el 3er lavado (de la metodología anterior) se lava ahora con PBS (pH 8.0 - 4 veces) para asegurar que se ha extraído la mayor cantidad de hemoglobina de los eritrocitos y se deja con PBS 2 horas para asegurar la salida de toda la hemoglobina de los eritrocitos. Posteriormente se vuelve a lavar con PBS (pH 7.4 - 2 veces), si no se utilizan inmediatamente las células fantasmas se refrigeran a 6° C.

Cuenta de proteínas por el método de Lowry y ajuste a la concentración deseada Se realiza el conteo para ajustar el contenido de proteínas de las muestras obtenidas de los eritrocitos (con hemoglobina o células fantasmas) a una concentración de 2.666 mg/mL, esto nos permite asegurar la cantidad de lípidos a los que se expondrá a la lipoperoxidación.

Inducción de estrés oxidante con AAPH a 600 mM

Se coloca por triplicado 375 µL de eritrocitos (2.666 mg prot. /mL) en tubos Eppendorf de 1.5 mL. Agregar 50 µL de EDTA 10 µM disuelto en PBS (concentración final 1 µM). Adicionar 25 µL de la muestra (20 veces más concentrada), incubar 30 minutos a 37 °C con agitación orbital. Agregar 50 µL AAPH a una

concentración de 600 mM (preparar al momento). Incubar 1 hora a 37 °C con agitación orbital. Agregar 500 µL de reactivo TBA (ácido tiobarbitúrico-ácido tricloroacético 1:1). Incubar 50 minutos en baño de agua a 90 °C. Centrifugar 5 minutos a 12,000 rpm. Tomar de cada tubo 200 µL de sobrenadante y colocarlo en un pozo de la placa de 96 pozos. Medir absorbancia a 540 nm e interpolar los valores en la curva estándar para obtener la concentración de TBARS en solución. (concentración µM)

$$\text{TBARS } (\mu\text{M}) = \frac{A_{540\text{nm}} + 0.07386}{0.09042}$$

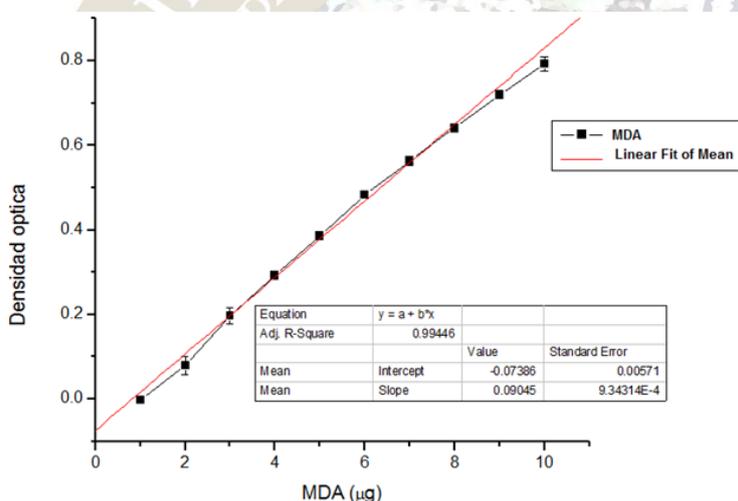
Para calcular el % de inhibición (Se calcula con la concentración µM) es por la siguiente ecuación:

Ecuación $(C - E / C) \times 100$, donde C (Control) es el promedio de la densidad óptica del AAPH + vehículo.

Calculo de % de inhibición de TBARS

Interpolar los valores obtenidos, en la curva estándar de Malondialdehído (Grafica1) generado a partir de Tetrametoxipropano, para obtener el contenido de TBARS en solución.

Grafica 1: Curva estándar de malondialdehído



Conclusiones

En base a la cuantificación de malondialdehído en el experimento, comparado con una curva patrón realizada con anterioridad, el porcentaje de inhibición de la lipoperoxidación en la membrana celular de los eritrocitos humanos por los extractos de acetato de etilo fue de 49.9% a 100 mg/L, para acetona de 47.91% a 50 mg/L y en el caso de quercetina fue de 59.84% a 1000 mg/L. Finalmente, los extractos de tejocote ayudan a proteger la membrana del eritrocito por lo que podría utilizarse como un complemento en el tratamiento de diversas enfermedades en donde la etiología es la sobreproducción de radicales libres.

Bibliografía

- 1.-Méndez-Iturbide Daniel, Banderas-Tarabay José Antonio, Nieto-Camacho Antonio, Rojas- Chávez Agustina and García-Meza Maria G. Antioxidant capacity of extracts from hawthorn (*Crataegus mexicana*) skin. *Afr. J. Food Sci.* 2013, 7(6), 150-158.
- 2.-Banderas-Tarabay José Antonio, Cervantes-Rodríguez Margarita, Grada-Sánchez Miriam, Espíndola-Lozano Marlen, Cuevas-Romero Estela, Navarro-Ocaña Arturo, and Méndez-Iturbide Daniel. Antioxidant-mediated protective effect of hawthorn (*Crataegus mexicana*) peel extract in erythrocytes against oxidative damage. *Afr. J. Food Sci.* 2015, 9(4), 208-222.
- 3.-Banderas-Tarabay José Antonio, Cervantes-Rodríguez Margarita, Méndez-Iturbide Daniel. Biological properties and antioxidant activity of hawthorn *Crataegus mexicana*. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics* 2015, 6:3

EVALUACIÓN ANTIFÚNGICA Y CONTENIDO FENÓLICO EN TRES ESPECIES DE DATURA (*D. STRAMONIUM*, *D. INNOXIA* Y *D. DISCOLOR*) DE MÉXICO

Lucía Barrientos Ramírez¹, José Salamanca Delgadillo¹, J. Jesús Vargas Radillo¹

Departamento de Madera, Celulosa y Papel. Universidad de Guadalajara

Las Agujas, Nextipac, km.15.5 carr. Nogales, Zapopan, Jal.

C.P. 45100 Correo:lbarrien@dmcyp.cucei.udg.mx

Resumen

El género *Datura* presenta gran cantidad de metabolitos secundarios, entre los cuáles los más estudiados han sido los alcaloides en el género *stramonium*, sin embargo en este trabajo se han estudiado dos especies más, que contienen gran cantidad de compuestos fenólicos en el extracto metanólico se obtuvieron los mayores resultados 4.6903 y *D. innoxia* 4.1773 y 2.3923 para *D. discolor*, la cantidad de taninos fue mayor en *stramonium* con 5.644 mg/L en metanol. Debido a estos resultados podemos determinar que estas especies pueden ser alternativas de uso económico.

Introducción

La familia *Solanácea* integra algunos grupos taxonómicos de interés económico, con aplicaciones en sectores como el farmacéutico y alimenticio. Dentro de esta familia se encuentra el género *Datura spp* integrado por 13 especies el género, identificado principalmente por las propiedades tóxicas. Se considera a las especies del género *Datura* como plantas indeseables, o maleza en los sistemas agroindustriales, pero cabe destacar que el uso en la medicina tradicional o herbolaria es vigente y está envuelto en prácticas rituales de diversas culturas en distintos momentos de la historia, se emplea cotidianamente en la herbolaria tradicional de pueblos y etnias distribuidas desde América hasta Australia (Aqib, 2014). Las propiedades terapéuticas que se asocian a este género derivan de la producción de sustancias químicas presentes en los órganos de las plantas llamados metabolitos secundarios, Estos compuestos ejercen efectos sobre otros organismos en base a las características químicas que poseen, lo cual ofrece propiedades específicas bajo condiciones especiales, la producción de estos compuestos puede ser inducida por factores bióticos como la competencia con otras plantas (alelopatía), la defensa contra el ataque de insectos, bacterias, nematodos, hongos o virus y en respuesta a cambios abióticos como temperatura, luz, humedad y altitud. (Dheeba, 2014).

Entre algunos MS determinados en el género *Datura* podemos mencionar fenoles, terpenoides, saponinas, flavonoides, alcaloides que han sido estudiados y que se consideran de gran interés pero no son los únicos que presentan, otro grupo de importancia son los polifenoles, La importancia de este trabajo es evaluar las diferencias del efecto fungicida de los extractos acuosos, metanólico y etéreo de las hojas de tres especies del género *Datura* (*D. stramonium*, *D. innoxia* y *D. discolor*) sobre el hongo fitopatógeno *Fusarium oxysporum f. sp. melonis*, mediante cultivo in vitro, incluyendo la determinación espectrofotométrica de polifenoles totales, flavonoides y taninos en dichos extractos (Aqib, 2014)., En este estudio se utilizará el hongo *Fusarium oxysporum*, esto es debido al poder antifúngico que presentan estas especies, La aplicación de fungicidas sintéticos para el control de este patógeno genera cepas resistentes, deteriora el ambiente agrícola donde se aplican, aumenta los costos de producción y genera dependencia económica incrementando el riesgo a la salud de los trabajadores del campo. Ante esta problemática se han abordado alternativas económicas y benéficas para el ambiente, como la evaluación de la actividad fungicida de extractos de diferentes plantas para el control biológico de distintas especies del género *Fusarium spp* en algunos casos encontrando inhibición en el desarrollo del micelio por los compuestos presentes en dichos extractos

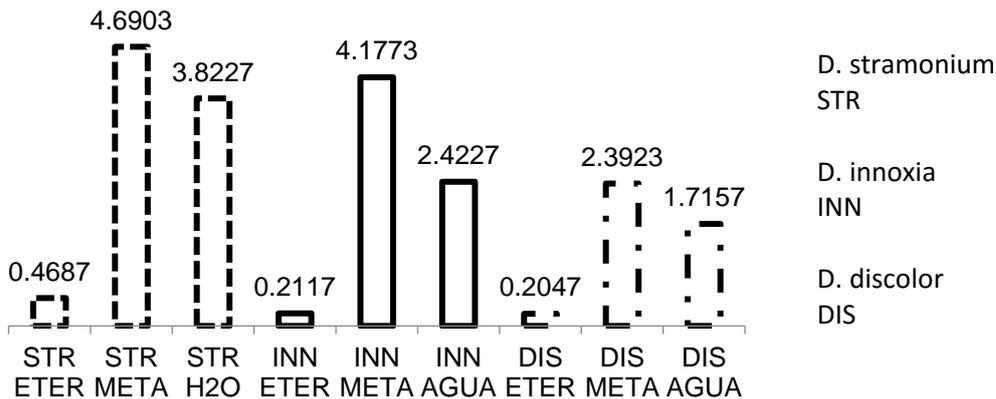
Resultados y Discusión

En el rendimiento de los extractos, la cantidad de sólidos muestran una mayor cantidad obtenida con solventes como metanol y agua en muestras de los extractos hojas correspondientes a *D. estramonio* y *D.*

innoxia, siendo el metanol el que presenta mayor capacidad de arrastre, mientras que el solvente éter de petróleo extrajo la menor cantidad de sólidos en las tres muestras. (Solomón, 2015). Caso particular se presente en las hojas de *D. discolor* donde el solvente con mayor cantidad de sólidos es el agua.

La determinación de Polifenoles totales muestra que en extracto en metanol la especie *stramonium* tiene 4.6903 mg/L, y 3.8227 en agua así como para *D.innoxia* en metanol obtuvo 4.1773 mg/L y en agua 2.4227mg/L, *D. discolor* obtuvo 2.3923 en metanol y en agua 1.7157mg/L

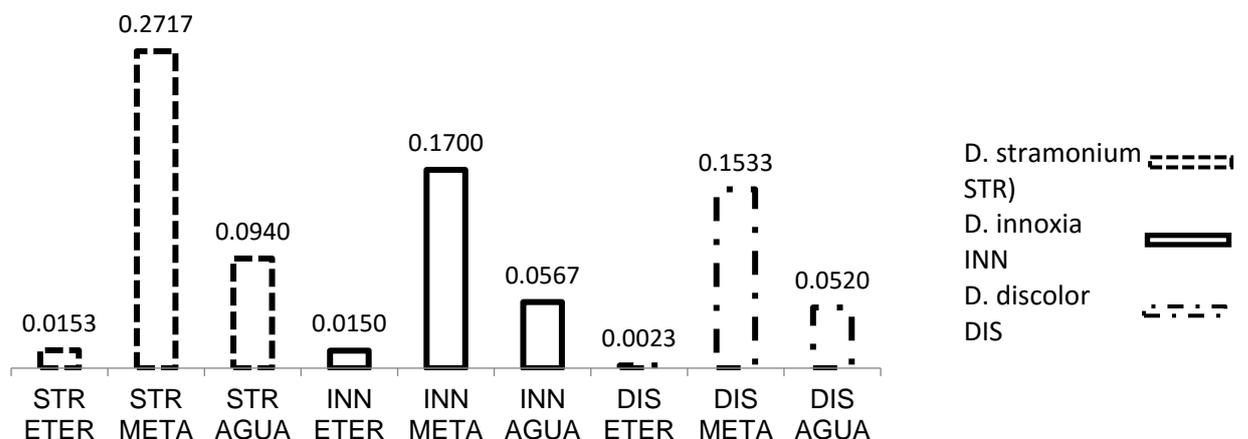
Poifenoles totales en extractos expresados en mg/L



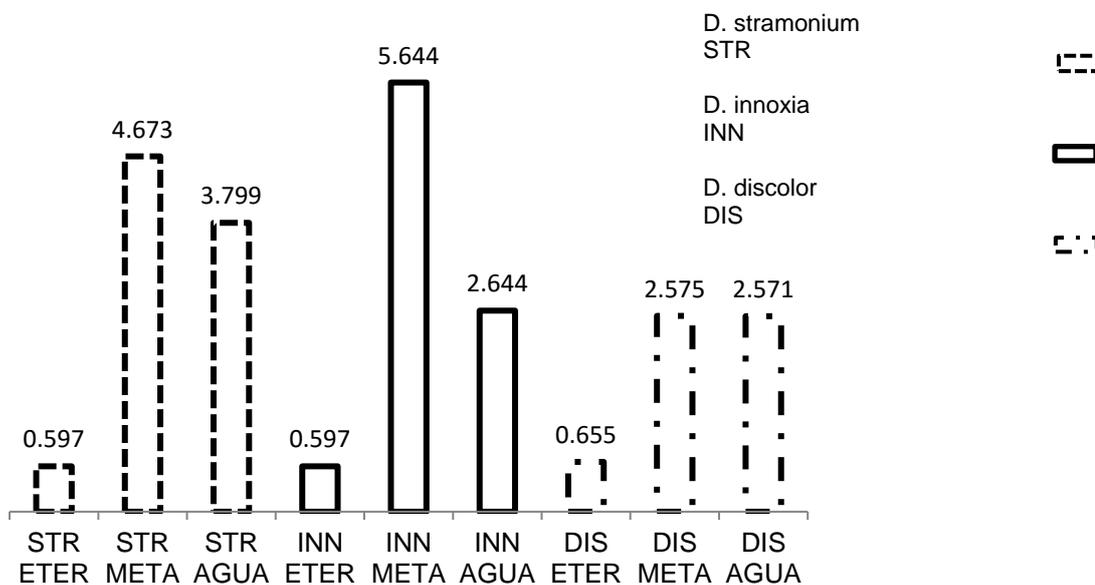
En flavonoides

Para la cuantificación de los flavonoides los resultados presentados son para *D.stramonium* presentó 0.2717 para metanol así como para *D. innoxia* 0.1700 para metanol y 0.1533 mg/L en éter no presentaron valores significativos pero para agua presentaron 0.0940 para *stramonium* 0.0567 para *D. innoxia* y 0.0520 mg/L. cabe señalar que para la especie *discolor* presentó en agua 0.0520 mg/L porcentaje mayor que para los otros compuestos.

Flavonoides totales en extractos expresados en mg/L



Taninos totales en extractos expresados en mg/L



Los taninos presentaron la mayor concentración en *D. innoxia* con 5.644 y 4.673mg/L en metanol así como no se encontró diferencia significativa en *D. discolor* tanto en metanol como agua. Los polifenoles mostraron mayor cantidad en los solventes de agua y metanol no así en el solvente de éter que no mostró una diferencia significativa. Respecto a los flavonoides el género *D. innoxia* presentó un porcentaje aceptable de este compuesto

Material y métodos

Las especies se colectaron de un predio rural sobre la carretera Tepic-Guadalajara km 15 coordenadas 20.719719, -103.482141, se obtuvo la planta completa incluyendo raíz, tallo, hoja, flores, fruto y semilla. Se identificó en el Instituto de Botánica, Herbario IBUG del Departamento de Botánica y Zoología. Del CUCBA, de la Universidad de Guadalajara, con referencia a los especímenes almacenados en dicho herbario *D. discolor* Bernh. (123476), *D. innoxia* P mil. (5025), *D. stramonium* L. (19303). Se retiraron las hojas manualmente y se guardaron envueltas dentro de bolsas de plástico en un refrigerador Las plantas presentaban fructificaciones con semilla expuesta y floración al momento de la recolección., las hojas de cada planta se molieron y tamizaron con una malla de 1mm (se pesaron 30 gramos de cada especie, se maceraron en 300 ml de cada solvente esto es extracciones secuenciales, iniciando con éter etílico, seguido metanol y finalmente con agua destilada, durante 72 horas. en cada ocasión al cambio de solvente, se concentró en un roto evaporador a 40 °C en vacío hasta obtener 250 mL de solución.

Los polifenoles se determinaron con el método de Folin-Ciocalteu se ensayó con la concentración correspondiente a 0,20, 40, 60, 80 y 100 partes por millón de una solución patrón de ácido gálico con una concentración de 100 mg en 100mL de agua destilada, se realizó una curva de calibración, Para la determinación espectrofotométrica de los Flavonoides se empleó la técnica de cloruro de aluminio la cual requiere la preparación de una curva de calibración empleando una solución patrón de Quercitina a diferentes concentraciones previamente establecidas (20, 40, 60, 80 y 100 partes por millón) contra la cual se compara la reacción colorimétrica de los compuestos presentes en la muestra a evaluar. Para la determinación de taninos totales, se realizó con ácido tánico en 10 mililitros de agua destilada. De la cual se tomaron alícuotas de 20, 40 60, 80 y 100 microlitros, la absorbancia en medida fue de 700 nanómetros

de cada estándar, obteniendo una curva de calibración contra la cual se midieron las muestras de cada extracto.

Conclusión:

Los rendimientos de estas especies fueron mayores en los solventes con metanol, seguido con agua, Los polifenoles mostraron mayor cantidad en los solventes de agua y metanol no así en éter que no mostró una diferencia significativa. Respecto a los flavonoides el género *D. innoxia* presentó un porcentaje aceptable de este compuesto. La cantidad de taninos que presentó *innoxia* fue la que presentó mayor cantidad en metanol.

Bibliografía

1. Aqib Sayyed, et al. 2014. Phytochemistry, pharmacological and traditional uses of *Datura stramonium* L. review. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry 2014; 2 (5): 123-125.
2. Dheeba. et al. 2014. Comparison of Herbicidal Activity of *Datura metel* L. and *Nerium oleander* on the Weed, *Parthenium hysterophorus* in Green Gram Crop Natl. Acad. Sci. Lett. (May-June 2014) 37(3):269-274.
3. Solomon, G. 2015. Preliminary Phytochemical Screening and in vitro Antimicrobial Activity of *Datura stramonium* Leaves Extracts Collected from Eastern Ethiopia. International. Research Journal of Biological Sciences Vol. 4(1), 55-59.
- 4.-.Kagale, et al. 2004. Antimicrobial activity and induction of systemic resistance in rice by leaf extract of *Datura metel* L. against *Rhizoctonia solani* and *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*. Physiological and Molecular Plant Pathology 65 (2004) 91-100.



2016
Pachuca, Hidalgo

51° Congreso Mexicano de Química
35° Congreso Nacional de Educación Química

KAURENOS AISLADOS DE *LASIANTHAEA AUREA*

Rosalba Cruz-Corona¹, Ana K. Villagómez-Guzmán¹, Mario A. Gómez-Hurtado¹, Gabriela Rodríguez-García¹, Carlos M. Cerda-García-Rojas², Pedro Joseph-Nathan², Rosa E. del Río¹

¹Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Edificio B1, Ciudad Universitaria, Morelia, Michoacán 58030. Correo e: ndelrio@umich.mx

²Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apartado 14-740, Ciudad de México, 07000.

La *Lasianthaea aurea*, comúnmente llamada hierba del cangro o té de llano, pertenece a un género poco explorado químicamente. Esta especie forma parte de la familia de las Asteráceas y es endémica de México en donde se ha encontrado en la zona Centro-Occidente. Del extracto hexánico de la raíz se aislaron dos diterpenos con esqueleto de kaureno, cuyas estructuras se determinaron como ácido kaurenoico y ácido peryménico mediante sus datos espectroscópicos de RMN y por difracción de rayos X del segundo compuesto. Se discute la reasignación total del espectro de RMN de ¹³C del ácido peryménico.

INTRODUCCIÓN

El género *Lasianthaea* pertenece a la familia Asteraceae. Durante muchos años este grupo se consideraba como parte integral del género *Zexmenia*, actualmente subdividido en varios géneros. *L. aurea* (sinonimias *Wedelia aurea*, *Zexmenia aurea*, *Verbesina aurea*, *Telesia aurea*) es una planta herbácea perenne de hasta 60 cm de alto¹ que crece abundantemente en Michoacán y se conoce comúnmente como hierba del cangro o té de llano. Esta especie no cuenta con estudios químicos o biológicos. Los estudios realizados a otras especies de este género describen la presencia de sesquiterpenos y kaurenos. Estos últimos representan un grupo importante de diterpenos tetracíclicos ya que poseen un amplio espectro de actividad biológica como antiinflamatorios, antibacterianos, antifúngicos, antimaláricos, leishmanicidas y antiprotozoarios²⁻⁵.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Del primer extracto hexánico de la raíz de *Lasianthaea aurea* se tomó una pequeña muestra para medir su espectro de RMN de ¹H y observar de manera preliminar la composición y abundancia de los compuestos presentes. En este espectro se detectaron señales características de terpenos de manera abundante. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna para dar cristales del ácido kaurenoico (**1**). Su espectro de RMN de ¹H mostró dos señales simples características de hidrógenos vinílicos en δ 4.80 (H-17a) y δ 4.74 (H-17b) típicas de un doble enlace exocíclico. En δ 2.64 se encontró una señal triple ancha correspondiente a un hidrógeno alílico (H-13) con $J = 4.0$ Hz; de δ 2.16 a δ 0.81 se encontraron señales de hidrógenos alifáticos y adicionalmente, se observaron dos señales simples de metilos terciarios CH₃-18 y CH₃-20 en δ 1.24 y δ 0.95 respectivamente.

En el espectro de RMN de ¹³C se observaron 20 señales que son características de un diterpeno; destacaron las señales en δ 184.8(C-19) debida al carbonilo del ácido y en δ 155.8 C-16 y δ 103.0 C-17 se observaron dos señales pertenecientes a carbonos sp². En δ 57.0, δ 55.1 y δ 43.8 se observaron las señales de los carbonos metínicos C-5, C-9 y C-13 respectivamente. Las señales de los grupos metilos se observaron en δ 28.9 y δ 15.6 asignadas a C-18 y a C-20, respectivamente, y cuya multiplicidad fue corroborada por el experimento DEPT. En la región de δ 50.0 a δ 18.0 se observó el resto de las señales de la estructura. Los datos físicos y espectroscópicos obtenidos fueron comparados con los datos reportados para el ácido *ent*-kaur-16-en-19-oico conocido como ácido kaurenoico (**1**)⁶.

Continuando con la cromatografía del extracto hexánico de raíz, se obtuvo el ácido peryménico (**2**). En el espectro de RMN de ¹H se observó una señal cuádruple ancha en δ 6.04 correspondiente a hidrógenos vinílicos (H-3', $J = 7.2$ Hz), en δ 4.79 una señal simple ancha base de éster asignada a H-15, en δ 3.11 y 2.76 se observan dos señales dobles que características de hidrógenos base de epóxido H-17a y H-17b con $J = 5.3$ Hz, en δ 2.18 una señal doble ancha con $J = 12.9$ Hz correspondiente a H-3a, en δ 1.97 y δ 1.91 se observaron las señales de los metilos vinílicos y de δ 2.04 a δ 0.85 se observaron el resto de las señales. La presencia de la señal cuádruple del hidrógeno vinílico y los metilos vinílicos indicaron la existencia de un

grupo angelato. En el espectro de RMN de ^{13}C se observaron 25 señales confirmando la presencia de un diterpeno funcionalizado con un grupo angelato, destacando las siguientes señales: en δ 184.1 (C-19) y δ 167.9 (C-1') señales características de un carbonilo de ácido y de un carbonilo de éster conjugado respectivamente; en δ 137.4 (C-3') y δ 128.0 (C-2') se observaron señales de carbonos vinílicos del angelato, en δ 81.9 se encontró la señal de un carbono base de éster asignado a C-15, en δ 66.4 y δ 49.7 las señales de los carbonos cuaternario C-16 y metileno C-17 del anillo de epóxido. La asignación total del espectro de RMN de ^{13}C fue corroborado por el experimento HMBC. La comparación de los datos de RMN de ^{13}C de este compuesto con los del ácido peryménico (**2**) aislado de *Polymnia sonchifolia*⁷ y *Chromolaena odorata*³, mostraron diferencias por lo que estos desplazamientos deben ser corregidos. La asignación del fragmento del grupo angelato fue corroborado con datos de la literatura⁸.

PARTE EXPERIMENTAL

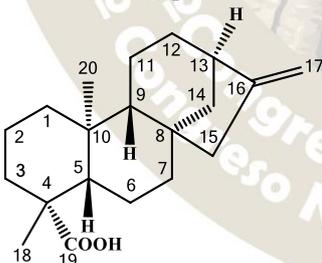
Material vegetal

La especie de *Lasianthaea aurea* fue colectada en el km 3.5 a la orilla de la carretera Tiripetío-Villa Madero, Michoacán durante julio de 2014 e identificada por el Dr. Jerzy Rzedowski del Instituto de Ecología de Pátzcuaro, A.C.

Extracción y aislamiento

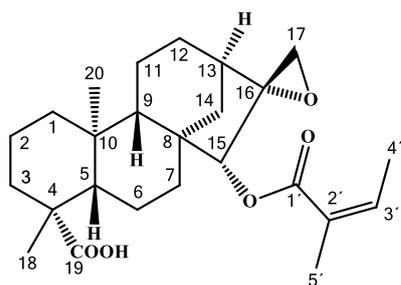
Un lote de 405 g de raíz seca y triturada se maceró a temperatura ambiente durante tres días con 1.5 L de hexanos como disolvente, pasado este tiempo, se filtró y se concentró en rotavapor. Este procedimiento se realizó en tres ocasiones para la obtención de los tres extractos hexánicos, obteniendo en total 39 g del extracto. Una muestra de 20 g se purificó por cromatografía en una columna de 4 cm de diámetro empacada hasta una altura de 12 cm con gel de sílice como fase estacionaria y mezclas de hexanos-acetato de etilo en orden ascendente de polaridad como eluente. De las fracciones 14-40 eluidas con hexanos-acetato de etilo 19:1 se obtuvieron cristales blancos con p.f. 175-177 °C correspondientes al diterpeno **1** con rendimiento de 24%, mientras que de las fracciones 52-66 eluidas con hexanos-acetato de etilo 4:1 se obtuvo el diterpeno **2** con un rendimiento de 1.7%. La cromatografía fue monitoreada por cromatografía en capa fina.

Ácido kaurenico o *ent*-kaur-16-en-19-oico (**1**)

Cristales blancos, punto de fusión: 175-177 °C; $[\alpha]_{589} -104$, $[\alpha]_{578} -108$, $[\alpha]_{546} -123$, $[\alpha]_{436} -207$, $[\alpha]_{365} -322$ (*c* 1, CHCl_3) a 25 °C; literatura $[\alpha]_{589} -105.20$ (*c* 0.102, CHCl_3) a 20 °C⁹.

 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ 4.80 (1H, s, H-17a), 4.74 (1H, s, H-17b), 2.64 (1H, ta, $J = 4.0$ Hz, H-13), 2.16 (1H, da, $J = 14.6$ Hz, H-3a), 2.05 (2H, m, H-15), 1.99 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-14a), 1.90 (1H, m, H-1a), 1.86 (1H, m, H-2a), 1.82 (2H, m, H-6), 1.62 (1H, m, H-12a), 1.58 (2H, m, H-11), 1.51 (2H, m, H-7), 1.46 (1H, m, H-12b), 1.24 (3H, s, H-18), 1.13 (1H, dd, $J = 11.0, 4.6$ Hz, H-14b), 1.08 (1H, m, H-5a), 1.60 (1H, dda, $J = 10.6, 4.3$ Hz, H-9), 1.01 (1H, m, H-3b), 0.95 (3H, s, H-20), 0.88 (1H, m, H-5b), 0.81 (1H, td, $J = 13.3, 4.0$ Hz, H-1b). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 184.8 (C, C-19), 155.8 (C, C-16), 103.0 (CH_2 , C-17), 155.8 (CH, C-16), 57.0 (CH, C-5), 55.1 (CH, C-9), 48.9 (CH_2 , C-15), 44.2 (C, C-8), 43.8 (CH, C-13), 43.7 (C, C-4), 41.3 (CH_2 , C-7), 40.7 (CH_2 , C-1), 39.7 (CH_2 , C-14), 39.6 (C, C-10), 37.7 (CH_2 , C-3), 33.1 (CH_2 , C-12), 28.9 (CH_3 , C-18), 21.8 (CH_2 , C-6), 19.1 (CH_2 , C-2), 18.4 (CH_2 , C-11), 15.6 (CH_3 , C-20). EMIE m/z 302 $[\text{M}]^+$ (calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$, 302 g/mol).

Ácido peryménico o 15 α -angeloiloxi-16 α ,17-epoxi-*ent*-kauran-19-oico (**2**)

Cristales blancos, punto de fusión: 235-237 °C; $[\alpha]_{589} -47$, $[\alpha]_{578} -48$, $[\alpha]_{546} -55$ (c 1, CHCl₃) a 25 °C;



literatura $[\alpha]_{589} -61$ (c 0.8, hexanos/acetato de etilo 4:1) a 24 °C³.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 6.04 (1H, q, $J = 7.2$, H-3'), 4.79 (1H, sa, H-15), 3.11 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, H-17a), 2.76 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, H-17b), 2.18 (1H, da, $J = 12.9$ Hz, H-3a), 2.04 (1H, m, H-14a), 1.97 (3H, dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, H-4'), 1.92 (1H, m, H-1a), 1.91 (2H, m, H-6), 1.91 (3H, m, H-5'), 1.89 (1H, m, H-2a), 1.88 (1H, m, H-13), 1.86 (1H, m, H-7a), 1.84 (1H, m, H-6b), 1.81 (1H, m, H-11a), 1.75 (1H, m, H-14b), 1.61 (1H, m, H-11b), 1.57 (2H, m, H-12), 1.47 (1H, m, H-2b), 1.31 (1H, m, H-7b), 1.25 (3H, m, H-18), 1.23 (1H,

m, H-9), 1.11 (1H, m, H-5), 0.99 (3H, m, H-20), 0.85 (1H, m, H-1b). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 184.1 (C, C-19), 167.9 (C, C-1'), 137.4 (CH, C-3'), 128.0 (C, C-2'), 81.9 (CH, C-15), 66.4 (C, C-16), 56.7 (CH, C-5), 52.9 (CH, C-9), 49.7 (CH₂, C-17), 47.8 (C, C-8), 43.6 (C, C-4), 41.2 (CH, C-13), 40.6 (CH₂, C-1), 39.8 (C, C-10), 37.6 (CH₂, C-3), 36.5 (CH₂, C-14), 35.4 (CH₂, C-7), 28.9 (CH₂, C-12), 28.9 (CH₃, C-18), 20.8 (CH₂, C-6), 20.7 (CH₃, C-5'), 19.8 (CH₂, C-11), 19.0 (CH₂, C-2), 15.9 (CH₃, C-20), 15.7 (CH₃, C-4').

CONCLUSIONES

Del estudio químico de los extractos hexánicos de raíz de *Lasianthaea aurea* se logró la separación e identificación del ácido kaurenoico (**1**) en buenos rendimientos y ácido peryménico (**2**). Cabe destacar que este es el primer estudio químico realizado a la especie *Lasianthaea aurea*. La asignación del espectro de RMN de ¹³C del ácido peryménico (**2**) fue soportada por estudios en 2D.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rzedowski J, Calderón de Rzedowski G, Carrillo-Reyes P, (2011) Flora del Bajío y de Regiones Adyacentes, *INECOL*, 172: 1-100.
2. Anselmo P, Braga A, Batista R (2007) Occurrence, biological activities and synthesis of kaurane diterpenes and their glycosides, *Molecules*, 13: 455-483.
3. Pascal W, Kamdem R, Ali Z, Anjum S, Begum A, Oluyemisi O, Khan S, Ngadjui B, Etoa XF, Choudhary MI (2011) Kaurane-type diterpenoids from *Chromolaena odorata*, their X-ray diffraction studies and potent α -glucosidase inhibition of 16-kuren-19-oic acid, *Fitoterapia*, 82: 642-646.
4. Mottakin AKM, Chowdhury R, Haider MS, Rahman KM, Hasan CM, Rashid MA (2004) Cytotoxicity and antibacterial activity of extractives from *Wedelia calendulacea*, *Fitoterapia*, 75: 355-359.
5. Batista R, García P, Castro MA, del Corral JM, Speziali N, Varotti F, de Paula R, García-Fernández L, Francesch A, Feliciano A, Oliveira A (2013) Synthesis, cytotoxicity and antiplasmodial activity of novel ent-kaurane derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 62: 168-176.
6. Safer S, Cicek SS, Pieri V, Schwaiger S, Schneider P, Wissemann V, Stuppner H (2011) Metabolic fingerprinting of *Leontopodium* species (Asteraceae) by means of ¹H NMR and HPLC-ESI-MS, *Phytochemistry*, 72: 1379-1389.
7. Kakuta H, Seki T, Hashidoko Y, Mizutani J, (1992) Ent-kaurenic acid its related compounds from glandular trichome exudate and leaf extracts of *Polymnia sonchifolia*, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 56: 1562-1564.
8. Joseph-Nathan P, Wesener JR, Günther H (1984) A two-dimensional NMR study of angelic and tiglic acid, *Organic Magnetic Resonance*, 22: 190-191.
9. Haraguchi SK, Silva AA, Vidotti, GJ, dos Santos PV, Garcia FP, Pedroso RB, Nakamura CV, de Oliveira CMA, da Silva CC (2011) Antitrypanosomal activity of novel benzaldehyde-thiosemicarbazone derivatives from kaurenoic acid, *Molecules*, 16: 1166-1180.

QUÍMICA DE RESTAURACIÓN Y ARTE (QRYA)

ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO APLICADO A LA RESTAURACIÓN Y CONSERVACIÓN DE LA ESCULTURA POLICROMADA

Orlando Martínez Zapata¹, Ignacio Castillo Gonzáles¹

1. Escuela Nacional de Conservación, Restauración y Museografía, Instituto Nacional de Antropología e Historia. Laboratorio de Físicoquímica, San Diego Churubusco 187, Coyoacán, Ciudad de México, C.P.: 04210.

orlando_martinez@inah.gob.mx

Resumen

En el presente trabajo se ocupa del estudio de los materiales constitutivos presentes en las esculturas de maderas policromadas pertenecientes a la época Novohispana, con el propósito de aportar información sobre la composición que guardan sus diferentes capas pictóricas. Para ello se utilizaron los análisis microquímicos, histoquímicos, por microscopía óptica y microscopía electrónica de barrido, acoplada con la espectroscopia de dispersión de energía de rayos X. La metodología se aplicó al caso de estudio de la Virgen de la Defensa, perteneciente a la catedral de Puebla, México.

Introducción

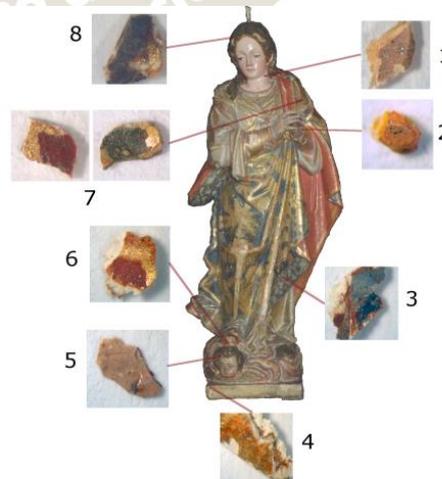
Una etapa esencial durante el proceso de restauración corresponde al análisis material de los bienes culturales, que puede involucrar un proceso de toma y análisis de los materiales del objeto de estudio. Esto sirve para obtener información sobre la composición, la técnica pictórica empleada, tener evidencia de deterioro a nivel microscópico o molecular y posteriormente aplicar las operaciones más adecuadas para su restauración. A partir de la información vertida en los tratados, el registro de contratos y contrataciones [1], es posible establecer relaciones históricas a partir de los resultados experimentales, y en algunos casos se llega a proponer una temporalidad y/o ubicación geográfica. En el caso de la escultura policromada Novohispana, se tiene documentada información sobre ciertos materiales y técnicas empleadas en la época. Sin embargo, el empleo de nuevos pigmentos y tecnologías, puede hacer que resulte compleja esta correlación.

En el presente trabajo se emplea una metodología para el estudio físicoquímico de diferentes materiales constitutivos, con el propósito de aportar datos de utilidad en el conocimiento sobre la composición química que guarda una escultura policromada. Para ello se utilizaron análisis microquímicos, histoquímicos, microscopía óptica (OM) y microscopía electrónica de barrido, acoplada con espectroscopia de dispersión de energía de rayos X (MEB-EDS). La metodología se aplicó al caso de estudio de la Virgen de la Defensa, perteneciente a la catedral de Puebla, México.

Procedimiento experimental

Previo a la restauración de la escultura, se realizó el registro y ubicación de la toma de diversas muestras de la policromía de la escultura. Las muestras estratigráficas se obtuvieron mecánicamente con escarpelo, la ubicación de estas zonas se muestran en la figura 1.

Figura 1. Vista frontal de la escultura Virgen de la Defensa y ubicación de las zonas analizadas.



Tratamiento previo de las muestras

Se inició con un registro fotográfico con lupa de las muestras, adquiriendo imágenes de las bases de preparación y capas pictóricas. Posteriormente, las muestras se dividieron en un número determinado de fragmentos para completar los estudios necesarios, en algunos casos los fragmentos se incluyeron en resina poliéster, obteniendo cortes transversales para su análisis por microscopía óptica y electrónica de barrido.

La identificación microquímica e histoquímica se realizó según Gettens [2]. Las reacciones químicas se agruparon de acuerdo al tipo de material, estos consistieron en la base de preparación, hojas metálicas y capa pictórica [3-4].

Los cortes estratigráficos se analizaron con un microscopio óptico petrográfico Leica DML, con luz reflejada en campo oscuro. Las imágenes se adquirieron con una cámara Leica DFC280, acoplada al microscopio. Los análisis por microscopía electrónica de barrido, se realizaron en un equipo Jeol modelo 6460 LV.

Resultados

A partir de los cortes estratigráficos, se determinó que actualmente la escultura conserva las encarnaciones originales del rostro y manos. Sin embargo, en la mayoría de los cortes estratigráficos analizados, se encontró evidencia de una primera policromía constituida por una base de preparación, bol y hoja de oro. Posteriormente se determinó que la policromía actual está compuesta por una segunda base de preparación, en algunos casos bol y hoja de oro, y en otras una segunda base de preparación y capa pictórica. Se encontró que el cabello inicialmente estaba dorado y posteriormente se cubrió con una policromía café. En la imagen 2 se muestra uno de los cortes transversales que presenta las dos policromías.

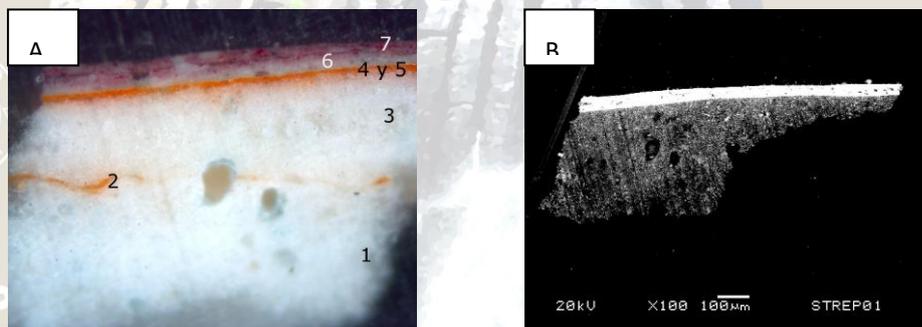


Figura 2. A) Análisis estratigráfico de la muestra 7: 1) primera base de preparación, 2) restos del primer de bol y dorado, 3) segunda base de preparación, 4 y 5) segundo bol y dorado, 6) capa de albayalde, 7) capa pictórica rosa. B) Imagen obtenida por MEB.

En la tabla 1 se muestran los resultados obtenidos por microquímica, histoquímica y EDS. Se encontró que la base de preparación está principalmente formada por sulfato de calcio (yeso blanco), en la base y en una zona del manto externo se identificó carbonato de calcio (cal). Se confirmó la presencia de oro en los restos de la primera policromía, como en la más reciente. Por otra parte, las pruebas histoquímicas indicaron la presencia de un aglutinante oleoso en la capa pictórica. Se identificó un aglutinante proteico en las bases de preparación, así como en la interface entre la base de preparación y la capa pictórica. En la policromía reciente se encontró que la cenefa contiene una mezcla de albayalde y azul de Prusia, el manto contiene minio. El verde es una mezcla entre oropimente, índigo y azul de Prusia.

Tabla 1. Resultados obtenidos de los análisis fisicoquímicos.

No.	Ubicación	Base de preparación	Hoja metálica	Aglutinante	Pigmento
1	Cuello	yeso++			ocre
2	Dedo			proteico*	
3	Cenefa	yeso++	bol rojo‡ y oro‡	oleoso*	azul de prusia++ y albayalde‡
4	Base	yeso y cal‡	bol rojo‡ y oro‡	oleoso*	
5	Encarnación ángel				bermellón‡ y albayalde‡
6	Rojo manto	yeso y cal‡	bol rojo‡ y oro‡	oleoso*	rojo minio‡
7	Tallo verde	yeso++	bol rojo‡ y oro‡	proteico*	índigo‡, oropimente‡, albayalde‡
7'	Flor roja		bol rojo‡ y oro‡		laca roja‡, negro de huesos‡, albayalde‡
8	cabello	yeso++	Bol rojo‡ y oro‡		

+: microquímica, *: histoquímica, ‡: MEB-EDS.

Discusión

A partir de los resultados obtenidos de los cortes estratigráficos, es posible establecer que la escultura fue intervenida, modificando gran parte de su apariencia. La presencia de una encarnación en cara y brazos, sugiere que ésta pudiera ser original. Al cotejar los resultados con datos históricos, se establece que al identificar azul de Prusia en el manto de la virgen, el repolicromado se realizó posterior a la segunda mitad del siglo XVIII [moles].

Por otro lado, para la obtención del color verde empleado en las decoraciones de hojas, se empleó una técnica, ya descrita por Cennini, mezclando oropimente, azul de Prusia e índigo [5]. Estas decoraciones también se localizan en el ropaje, indicando que se siguieron empleando técnicas descritas por los maestros del siglo XIV, en el que Cennino Cennini se formó.

Conclusiones

A partir del empleo de un determinado conjunto de técnicas fisicoquímicas, fue posible identificar los materiales empleados en la manufactura de una escultura que posiblemente se repolicromó a partir de la segunda mitad del siglo XVIII, fecha en que se generalizó el uso del pigmento azul de Prusia y que se identificó en parte del ropaje de la virgen. Sin embargo se siguió empleando la técnica del siglo XIV.

Bibliografía

- [1] R. J. Gettens. Identification of the materials of paintings. *Studies in Conservation* 11 (1966) 52-53.
- [2] B. Hasbach. Escultura policromada del siglo XVI en España. "El entierro de cristo", de Juan de Juni en Valladolid, España. Tesis de licenciatura. Escuela Nacional de conservación, restauración y Museografía, INAH, 1980.
- [3] Ma. L. Gómez. La restauración. Examen científico aplicado a la conservación de obras de arte. Tercera edición. Editorial Catedra. Madrid, 2002.
- [4] M. Matteni y A. Moles. La química en la restauración, los materiales del arte pictórico. Editorial Nerea. Primera edición, Sevilla, 2001.
- [5] C. Cennini. El libro del arte. Editorial Akal. Quinta edición, Madrid, 2010.

QUÍMICA INORGÁNICA(QINO)

SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE Pt^{II} DERIVADOS DE 2-PIRIDIN-HIDROBENZOTIAZOLES SUSTITUIDOS

a.¹ **Jesús Alberto Alvarez Hernández**, a.² Noemí Andrade López, a.³ José Guadalupe Alvarado Rodríguez, a.⁴ Simplicio González Montiel, b.⁵ Jorge A. López.

^a Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Área Académica de Química. Carretera Pachuca-Tulancingo, km. 4.5. Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, C.P. 42076. Hidalgo, México.

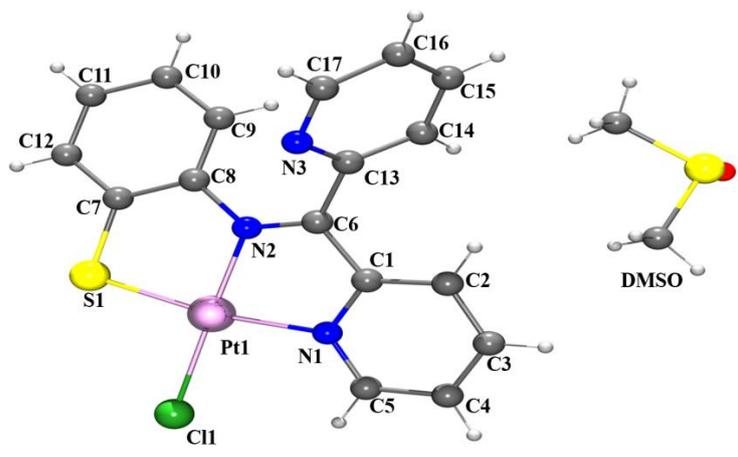
^b Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato, Cerro de la Venada s/n, Col. Pueblito de Rocha. Guanajuato, Gto., C.P. 36040, México.

Correo electrónico: ¹ jaah_1988@hotmail.com; ² nandrade@uaeh.edu.mx; ³ jgar@ueh.edu.mx; ⁴ gmontiel@uaeh.edu.mx; ⁵ albinol@ugto.mx

Resumen

Los compuestos L^1-L^3 en presencia de $PtCl_2$ y a temperaturas elevadas presentaron la apertura del anillo hidrobenzotiazólico, originando que se coordinaran como una base Schiff desprotonada hacia Pt^{II} . Los datos de RMN en solución y en estado sólido por IR confirmaron la pérdida del protón del grupo NH. En los complejos tricoordinados obtenidos $L^1PtCl - L^3PtCl$, el modo de coordinación fue $\square^2N\square S$. La estructura molecular del complejo $L^1PtCl \cdot DMSO$ muestra la formación de dos anillos quelato de cinco miembros con una geometría local cuadrada distorsionada alrededor del ion Pt^{II} .

La estructura molecular de $L^1PtCl \cdot DMSO$ confirmó la obtención de un complejo tricoordinado, con la formación de dos anillos quelato de cinco miembros y en donde la geometría alrededor del ion Pt^{II} es cuadrada distorsionada, figura 1.



Antecedentes:

Las reacciones de condensación de aminas primarias y compuestos carbonílicos han sido utilizadas para la síntesis de bases de Schiff, ^{i, ii} las cuales son de interés en química de coordinación por su amplia versatilidad hacia la coordinación metálica. Sin embargo, cuando en las reacciones de condensación se utiliza el 2-aminotiofenol, el producto formado es el derivado hidrobenzotiazólico (forma de anillo) en lugar de la base de Schiff correspondiente (forma abierta). Asimismo, se ha reportado que los derivados hidrobenzotiazólicos en presencia de iones metálicos permiten obtener la base de Schiff coordinada ^{iii, iv, v} debido a que estos compuestos en solución pueden existir en equilibrio con su forma abierta. ^{vi, vii}

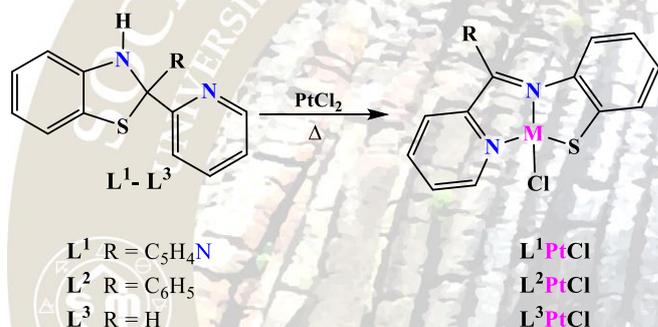
Los compuestos hidrobenzotiazólicos se han descrito como precursores para la formación de benzotiazoles a través de reacciones de oxidación catalizadas por Cu^{viii} y por pirólisis. ^{ix} Estos compuestos son utilizados

en la protección del grupo tiol ante la oxidación a su correspondiente disulfuro^x y se han usado, además, como agentes reductores de iminas.^{xi} Asimismo, los hidrobentotiazoles han sido utilizados en la obtención de compuestos para la detección fluorogénica de ácido hipocloroso, los que al oxidarse a su forma bentotiazólica desarrollan fluorescencia.^{xiii}

Con base en los antecedentes mencionados y continuando con el estudio del comportamiento coordinante de compuestos nitrogenados hacia metales del grupo 10, en este trabajo se describe la capacidad coordinante de tres hidrobentotiazoles del tipo 2-piridin sustituidos [R = C₅H₄N (**L**¹); R = C₆H₅ (**L**²) y R = H (**L**³)] hacia Pt^{II}, los que actúan como ligantes tridentados aniónicos coordinados en su forma abierta (base de Schiff), esquema 1.

Discusión de resultados

Los complejos **L**¹PtCl – **L**³PtCl se obtuvieron de la reacción equimolar de **L**¹ – **L**³ con PtCl₂, utilizando acetonitrilo como disolvente, calentamiento y agitación constante. Los complejos metálicos se obtuvieron como sólidos estables a temperatura ambiente; ellos fueron parcialmente solubles en dimetilsulfóxido, esquema 1. La desaparición del protón del grupo NH así como la presencia del carbono imínico base del sustituyente R fueron confirmadas por RMN de ¹H y ¹³C. Los datos de difracción de rayos X de monocristal del complejo **L**¹PtCl•DMSO comprobaron la formación de dos anillos quelato de cinco miembros y la geometría cuadrada distorsionada alrededor del ion metálico.



Esquema 1. Síntesis de los complejos de Pt^{II} derivados de **L**¹ – **L**³

Conclusiones:

Los compuestos **L**¹ – **L**³ en presencia del ion Pt^{II} presentaron reacciones de hormado metálico, coordinándose como bases de Schiff aniónicas que presentaron el modo $\square^{\square}N^{\square}S$. En los complejos obtenidos se estableció la formación de dos anillos quelato de cinco miembros, en donde la geometría alrededor del ión platino es cuadrada.

Materiales y métodos.

Los disolventes fueron previamente secados y purificados mediante métodos convencionales y utilizando técnicas Schlenk.

Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrofotómetro FT-IR 200 Perkin Elmer en el intervalo de 4,000 a 400 cm⁻¹, en pastillas de KBr. Los espectros de RMN de una y dos dimensiones se obtuvieron en un espectrómetro Varian VNMRS 400 utilizando DMSO-*d*₆ para **L**¹ – **L**³ y los complejos **L**¹PtCl – **L**³PtCl. Los espectros de ¹H, ¹³C{¹H} y COSY fueron obtenidos a 399.78 y 100.53 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos de estos núcleos se reportan con respecto a la frecuencia interna del tetrametilsilano (TMS). La estructura cristalina de **L**¹PtCl fue determinada a temperatura ambiente en un difractor CCD Xcalibur, modelo Gemini. Los datos fueron procesados, clasificados y promediados con el software CrysAlisPro. La estructura de este complejo fue resuelta utilizando la paquetería del software Olex2.

Síntesis de los complejos **L**¹PtCl – **L**³PtCl

Método general: Una mezcla equimolar de PtCl_2 en acetonitrilo con el ligante L^n correspondiente fue calentada y mantenida a agitación constante. Posteriormente, el sólido obtenido fue filtrado y secado con vacío.

L^1PtCl

80 mg (0.230 mmol) de $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$, 30 mL de CH_3CN , 66.8 mg (0.230 mmol) de L^1 , 20 mL de DMSO, 150°C , 5 min. Cristales de color café. Rendimiento 38%. Punto de descomposición 245 a 250°C . IR (\square , en cm^{-1}): 1595, 1520 (C=N); 1582, 1459 (C=C). Cristales de color café fueron obtenidos por evaporación lenta de una solución saturada de DMSO.

L^2PtCl

80 mg (0.230 mmol) de $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$, 50 mL de CH_3CN , s 66.7mg (0.230 mmol) de L^2 , 5 h, 50°C . Sólido verde. Rendimiento 41%. Punto de descomposición 305 a 310°C . IR (\square , en cm^{-1}): 1596, 1577 (C=N); 1596, 1471 (C=C).

L^3PtCl

80 mg (0.230 mmol) de $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$, en 50 mL de CH_3CN , 49.3 mg de L^3 (0.230 mmol), 2 h, reflujo. Sólido café. Rendimiento 58%. No funde a 330°C . IR (\square , en cm^{-1}): 1605, 1568 (C=N); 1580, 1473 (C=C).

Agradecimientos

Este trabajo fue parcialmente apoyado por el proyecto “Integración de Redes Temáticas de Colaboración Académica 2015 SEP”. JAAH agradece al CONACYT la beca otorgada para sus estudios (No. becario 573330).

Referencias:

- I. Z. Hussain, E. Yousif, A. Ahmed, A. Altaiei, Org. Med. Chem. Lett. (2014), 4, 1–4.
- II. A. Jha, S. Yashmeen, D. N. Kumar, Int. J. Pharm. Bio. Sci. (2013), 4, 197–204.
- III. J. R. Anacona, V. E. Marquez, Y. Jimenez, J. Coord. Chem. (2009), 62, 1172–1179.
- IV. M. T. Bogert, B. Naiman, J. Am. Chem. Soc. (1935), 57 1529–1533.
- V. K. Mahajan, M. Swami, R. V. Singh. Russ. J. Coord. Chem. (2009), 35, 179–185
- VI. E. Bouwman, R. K. Henderson, A. K. Powell, J. Reedijk, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, N. Veldman, S. Wocadlo, J. Chem. Soc., Dalton Trans. (1998) 3495–3500.
- VII. J. Hyvl., J. Srogl. Eur. J. Org. Chem. (2010), 2849–2851.
- VIII. R. C. Elderfiel, E. C. McClenachan. J. Am. Chem. Soc. (1960), 82, 1982–1988.
A. C. Gaumont, M. Gulea, J. Levillain, Chem. Rev. (2009), 109, 1371–1401
- IX. Ch. Zhu, T. Akiyama. Tetrahedron Lett. (2012), 53, 416–418.
- X. Z. Wu, X. Wu, Z. Li, Y. Yang, J. Han, S. Han. Bioorgan. Med. Chem. Lett. (2013), 23, 4354–4357.

HIDROGENACIÓN DE IMINAS EN LIGANTES TIPO SALEN. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DE COBRE CON LIGANTES TIPO SALAN

Claudia Nathall1Gómez Reynoso¹; Lena Ruiz Azuara.¹

¹ Departamento de Química Inorgánica y Nuclear, Facultad de Química,
Universidad Nacional Autónoma de México, Avenida Universidad 3000,
04510 Ciudad de México, México. E-mail: c.nathalli@gmail.com

La síntesis de nuevos compuestos de coordinación es importante debido a su uso en catálisis, conductividad, sensores, química supramolecular y química inorgánica medicinal. Uno de los ligantes importantes es el Salen, base de Schiff muy utilizada para la obtención de complejos. Sin embargo, poco se ha estudiado de sus derivados conocidos como Salan, cuya estructura tiene dos aminas en lugar de dos iminas. El objetivo de este trabajo es la síntesis y caracterización de los complejos de Cu con ligantes tipo Salan, los cuales se obtuvieron a partir de la reducción de los puentes imino del Salen con borohidruro de sodio.

➤ **Introducción.**

La síntesis de nuevos compuestos de coordinación es de gran importancia debido a sus múltiples usos en áreas tales como catálisis, conductividad electrónica, sensores, química supramolecular., también son relevantes en la investigación en química inorgánica medicinal, ya que muchos de ellos están inspirados en los sitios activos de algunas enzimas.

Uno de los ligantes que ha adquirido importancia debido a su versatilidad de uso en química inorgánica, orgánica y bioquímica es el conocido como Salen, notación abreviada del nombre molecular [bis(salicilaldehido)etilendiimina]. Debido a su estructura, provee al metal coordinado en un ambiente rígido y estable, mismo que influye en las propiedades electrónicas y estéricas de sus complejos, mismas que pueden ser predecibles.

Algunos ejemplos de uso de estos ligantes, son el complejo de manganeso tri-butilado como catalizador específico para promover la epoxidación asimétrica y un complejo catiónico de níquel que se une covalentemente a los residuos de guanina que puedan ser accesibles en el ADN.

Los derivados de Salen pueden prepararse fácilmente en una reacción de condensación entre dos equivalentes de salicilaldehido con una diamina, variando los procesos con la adición de algún metal, e inclusive se pueden adicionar dos salicilaldehidos distintos para formar ligantes asimétricos, así como la variación en la longitud y composición de las diaminas, para así dar un conjunto muy variado de ligantes (Figura 1). Éstos mismos son clasificados como bases de Schiff, lo que es importante para la posterior coordinación con los metales. Tienen la particularidad de ser ligantes tetradentados, lo cual permite que adopte principalmente una configuración cuadrada plana, dependiendo del metal que se trabaje.

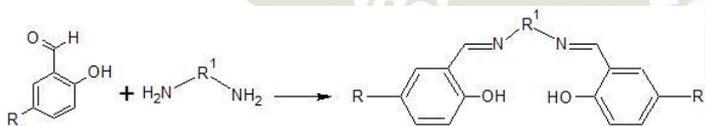


Figura 1. Reacción de condensación entre dos moléculas de salicilaldehido y una diamina para formar el Salen. La posición del sustituyente R puede variar en el anillo o ser diferente en cada anillo; así mismo, la cantidad de carbonos en la posición R¹ puede variar para dar lugar a diferentes moléculas de Salen.

La posición del sustituyente R puede variar en el anillo o ser diferente en cada anillo; así mismo, la cantidad de carbonos en la posición R¹ puede variar para dar lugar a diferentes moléculas de Salen.

A pesar de que este ligante ha sido ampliamente estudiado, existen pocas variaciones a su estructura, ya que solo se le modifica al insertar diversos sustituyentes. Sin embargo, se han hecho algunos estudios con un derivado, conocido como Salan: [N,N'-Bis(2-hidroxi-benzil)etilenediamina]. Este derivado se caracteriza por tener dos aminas en vez de dos iminas. Este hecho es importante, debido a que la pérdida de rigidez del

ligante por la ausencia de las dobles ligaduras de la imina podría proporcionar al metal una configuración distinta a la cuadrada plana, así como un cambio en sus propiedades y actividad.

Los complejos que se han estudiado hasta el momento con este tipo de ligantes son los obtenidos con zinc y aluminio, y se ha intercambiado el metal con algunos otros como el estaño o el galio, así como algunos estudios de actividad del complejo hidroxisalan con Fe(III). Sin embargo, existe poca información de complejos con otros metales, su configuración espacial y la utilidad que pueden tener.

La caracterización de estos ligantes y de sus complejos es muy importante para poder determinar su comportamiento y propiedades, así como si están correctamente sintetizados de acuerdo con lo que se propone. Entre los métodos más importantes de caracterización se encuentran la espectroscopía de infrarrojo, UV-Visible, la Resonancia Magnética Nuclear con sus diversas técnicas en una y dos dimensiones; Análisis elemental, susceptibilidad magnética y conductimetría.

➤ Hipótesis

El cambio de conformación del ligante por la reducción del doble enlace proporcionado por la imina en la molécula de Salen provocará que la configuración del ligante al coordinarse con un metal como el cobre cambie, así como sus propiedades y actividad biológica.

➤ Objetivos

- Sintetizar y caracterizar ligantes tipo Salen con diferentes sustituyentes en los anillos aromáticos como cloro, bromo, metilo, nitro y metóxido, entre otros.
- Modificar los ligantes tipo Salen obtenidos mediante una reacción de reducción de las iminas para obtener los ligantes tipo Salan.
- Observar el efecto que puede tener la pérdida de rigidez en la formación del complejo con el ion metálico de transición Cu^{2+} .
- Buscar si los complejos mencionados pueden tener cierta actividad biológica en líneas celulares cancerígenas y parásitos.

➤ Metodología

Para la obtención del ligante Salan se propone la realización de una reacción de reducción con borohidruro de sodio del ligante Salen. Para ello, se tomó inicialmente la molécula de [bis(salicilaldehído)etilendiimina] para determinar las condiciones a las que se llevaría a cabo la reacción (Figura 2). Las condiciones de reacción fueron 8, 6 y 4.5 equivalentes de NaBH_4 , a temperatura ambiente y en CHCl_3 como disolvente. Una vez terminada la reacción el producto se purificó mediante extracción y posterior evaporación de la fase orgánica obtenida.



Figura 2. Reacción de reducción de Salen a Salan mediante el uso de NaBH_4 . X= H, Cl, Br, Me, MeO, OH y NO_2 , R= CH_2CH_2 y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$.

Una vez obtenidas las condiciones de reacción, se realizaron pruebas de caracterización por diversas técnicas, CCF, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR, UV-vis, AE y solubilidad para determinar que la reacción se llevó a cabo y sí se obtuvo el ligante deseado. Una vez obtenidas todas las condiciones de reacción para el ligante sin sustituir se procedió a la reducción de los ligantes sustituidos en la posición 5 con diversos sustituyentes: Me, MeO, Cl, Br, NO_2 y OH. Finalmente, tras la síntesis de todos los ligantes reducidos, se obtuvieron los compuestos de coordinación con Cu^{2+} , mismos que se están purificando y caracterizando por medio de IR, UV-Vis, AE, solubilidad, conductividad y susceptibilidad magnética.

➤ Resultados y discusión.

En el transcurso del presente semestre se pudieron obtener las condiciones de reacción para todos los ligantes. Se determinó que los ligantes sustituidos con OH y NO₂ no pueden ser reducidos con el método aquí propuesto, por lo que se trabajará con el resto de los ligantes.

Las condiciones de reacción se establecieron con 8 equivalentes de NaBH₄, un tiempo de reacción de entre 10-25 min a temperatura ambiente, y un rendimiento de reacción del 70 al 90%.

Por medio de IR se observó que la reacción se llevó a cabo en todos los casos, ya que se aprecia la aparición de la banda en ~3270-3290, correspondiente al protón de la amina (Figura 3). La CCF mostró que la purificación de los productos fue efectiva, ya que sólo se observó una mancha en la placa.

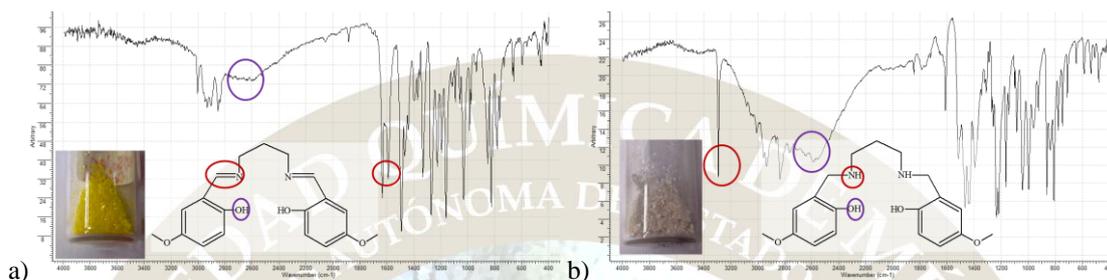


Figura 3. Espectros de IR obtenidos para a) el ligante sin reducir y b) el ligante reducido. La presencia de una banda intensa alrededor de 3240-3260 indica la presencia de un grupo amina, por lo cual puede decirse que la reducción de las iminas se lleva a cabo.

Se probó la solubilidad de los ligantes en diversos disolventes, donde la mejor solubilidad fue en disolventes medianamente polares como MeOH, EtOH, CHCl₃, MeCN y Acetona. La mayoría de los ligantes se recrystalizaron de ACN, siendo la excepción los sustituidos con Br y Cl, los cuales se recrystalizaron de Acetona.

Los ligantes obtenidos se sometieron a análisis de RMN de una y dos dimensiones para verificar su estructura. La asignación realizada a cada espectro confirma la presencia de los grupos amina y que cada uno tiene los desplazamientos adecuados al tipo de molécula asignado.

Tras la recrystalización de los ligantes, se comenzó a trabajar con los ligantes reducidos tipo Salen para la obtención del complejo de Cu. Para ello se empleó Acetato de Cu en ACN para la síntesis del complejo en una reacción de estequiometría 1:1. Las reacciones se llevaron a cabo de dos maneras, dependiendo de la solubilidad del ligante; la primera mediante la simple adición por goteo del acetato de cobre a la disolución del ligante a temperatura ambiente y la segunda por el aumento de temperatura de las disoluciones para favorecer la solubilidad de ambos reactivos.

Se obtuvieron 10 complejos de Cu²⁺ color verde, los cuales se recrystalizaron y se llevó a cabo la caracterización por IR para ver los efectos de la coordinación (Figura 4). Hasta este momento se está a la espera de los resultados de las pruebas de análisis elemental, UV-Vis, conductividad y espectrometría de masas, para poder determinar que el producto está plenamente caracterizado y bien purificado y así poder iniciar con las pruebas biológicas.

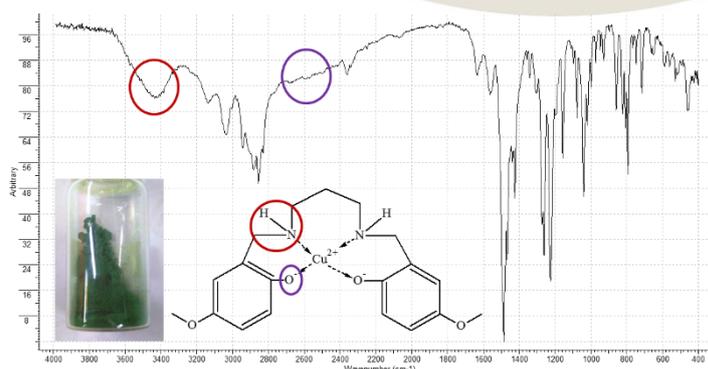


Figura 4. Espectro de IR del complejo de coordinación. En este espectro puede apreciarse que el metal está coordinándose por la disminución de las bandas que indican la presencia de grupos OH y de la desaparición de la banda de amina.

➤ Conclusiones y Perspectivas

Con el avance obtenido en el presente proyecto, se encontraron las condiciones de trabajo para realizar las reducciones de las iminas en los ligantes tipo Salen a Salan, incluyendo a los compuestos que tienen la posición 5 sustituida en los anillos aromáticos. Al obtenerse 10 de estos ligantes, se realizó la síntesis de los compuestos de coordinación, mismos que se encuentran en proceso de caracterización, y en la última etapa del proyecto se obtendrán compuestos quelatos mixtos del tipo $[\text{CuSalan}(\text{E-E})]^+$.

Lo relevante de la caracterización es buscar si existe un cambio de conformación por la flexibilidad del nuevo ligante. Con los complejos obtenidos, se pretende realizar pruebas biológicas en algunas líneas celulares y saber si tienen una posible actividad biológica.

➤ Bibliografía

- Balsells, J., Carroll, P. J., & Walsh, P. J. (2001). Achiral Tetrahydro salen Ligands for the Synthesis of C2-Symmetric Titanium Complexes: A structure and Diastereoselectivity Study. *Inorg. Chem.*, 40, 5568-5574.
- Billman, J. H., & Diesing, A. C. (1957). Reduction of Schiff Bases with Sodium Borohydride. *Journal of Organic Chemistry*, 9(22), 1068-1070.
- Koth, D., Gottschaldt, M., Görts, H., & Pohle, K. (2006). The first salen-type ligands derived from 3'-5'-diamino-3',5'-dideoxythymidine and -dideoxyxylthymidine and their corresponding copper(II) complexes. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2(17).
- Larrow, J. F., & Jacobsen, E. N. (2004). Assymmetric Processes Catalyzed by Chiral (Salen)Metal Complexes. *Topics Organomet. Chem.*, 6, 123-152.
- Mitra, A., Parkin, S., & A., A. D. (2006). Aluminum Phosphinate and Phosphates of Salen Ligands. *Inorganic Chemistry*, 45, 3970-3975.
- Olivera Venturo, F. L. (Noviembre de 2013). *Síntesis y caracterización de Complejos de Niquel (II) con ligandos tipo SalEn*. Informe de Estancia, Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México, Departamento de Química Inorgánica y Nuclear, México, D.F.
- Rivera, A., Rojas, J. J., Salazar-Barrios, J., Maldonado, M., & Ríos-Motta, J. (2010). Synthesis of a New Series of N,N'-Dimethyltetrahydro salen ($\text{H}_2[\text{H}_2\text{Me}]_{\text{salen}}$) Ligands by the Reductive Ring-Opening of 3,3'-Ethylene-bis(3,4-dihydro-6-substituted-2H-1,3-benzoxazines). *Molecules*, 15, 40102-4110.
- Rokito, S. E., & Burrows, C. J. (2003). Salen-Metal Complexes. En C. B. Martine Demeunynck, *DNA and RNA Binders. From Small Molecules to Drugs* (Vol. I, págs. 126-145). Alemania: John Wiley & Sons.
- Yamada, S. (1999). Advancement in stereochemical aspects of Schiff base metal complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 191, 537-555.

ESTUDIO DE PROPIEDADES ÓPTICAS DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN CON IONES LANTÁNIDOS

Jesús Durán Hernández¹, Silvia Elena Castillo Blum²

Jesusdh92@gmail.com¹, blum@unam.mx²

Resumen

En este trabajo se muestran las condiciones óptimas para la síntesis de compuestos de coordinación con los iones lantánidos: La³⁺, Nd³⁺, Sm³⁺, Eu³⁺, Gd³⁺, Tb³⁺, Dy³⁺ y Tm³⁺ con el ligante 2,6-bis(2-bencimidazolil)piridina (bbimpy). Los compuestos de coordinación así como el ligante fueron caracterizados en disolución y en estado sólido empleando técnicas analíticas y espectroscópicas como: análisis elemental, espectroscopía de ATR-FT-IR, RMN de ¹H y de ¹³C (excepto para los compuestos de coordinación), espectroscopía UV-Vis, espectroscopía de emisión y susceptibilidad magnética.

Además se realizaron cálculos teóricos para el ligante, empleando DFT y TD-DFT con los funcionales híbridos de intercambio y de correlación B3LYP y PBE0, con el conjunto base 6-31G**, con el fin de calcular y conocer los estados excitados de dicha molécula.

Introducción

La importancia del diseño y construcción de compuestos de coordinación con iones lantánidos ha recibido mucha atención recientemente debido a sus potenciales aplicaciones; en virtud de que estos materiales presentan propiedades magnéticas y ópticas características. Son de gran interés las propiedades luminiscentes, ya que los iones lantánidos coordinados a cromóforos o fluoróforos orgánicos tienen aplicaciones como materiales, que van desde los diodos emisores de luz (LEDs) hasta su uso en medicina y telecomunicaciones.

Se sabe que los iones lantánidos presentan transiciones electrónicas intraconfiguracionales **4f-4f** al ser irradiados en la región del UV para dar lugar a la emisión de luz. Una forma de lograr una emisión eficiente es mediante el empleo de cromóforos o fluoróforos (ligantes) como sensibilizadores para la luminiscencia de los iones lantánidos. Estos ligantes deben ser capaces de absorber y transferir su energía hacia el ion lantánido además de proteger al centro metálico del ambiente químico que los rodea.

Objetivos

Sintetizar un ligante que funcione como sensibilizador para los iones lantánidos (Nd³⁺, Sm³⁺, Eu³⁺, Gd³⁺, Tb³⁺, Dy³⁺ y Tm³⁺) y estudiar sus propiedades ópticas.

Sintetizar los compuestos de coordinación de La³⁺ y Gd³⁺ con el fin de estudiar cómo se modifican los estados excitados del ligante bbimpy además de compararlos con los cálculos teóricos a nivel DFT y TD-DFT y elaborar un posible mecanismo de transferencia de energía de acuerdo con los resultados de los estudios de luminiscencia.

Resultados

La metodología para la síntesis del ligante se muestra en la figura 1.

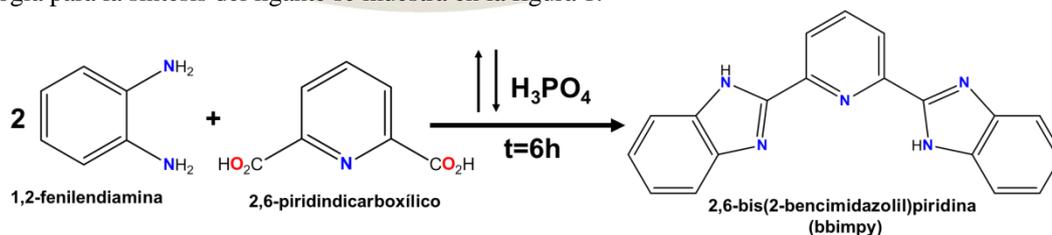


Figura 1. Síntesis del ligante bbimpy.

En un matraz de 50 mL se añadieron la 1,2-fenilendiamina (10 mmol) y el ácido 2,6-piridindicarboxílico (5 mmol) en 10 mL de H₃PO₄ a reflujo durante seis horas. Enseguida se adicionaron a la mezcla de reacción 100 mL de agua destilada fría y posteriormente se filtró y lavó con una disolución

saturada de NaHCO₃. Se lavó con agua desionizada para eliminar el exceso de NaHCO₃, finalmente se purificó con carbón activado y se recrystalizó en metanol obteniendo un sólido de color blanco.

La síntesis de los compuestos de coordinación se muestra en la figura 2.

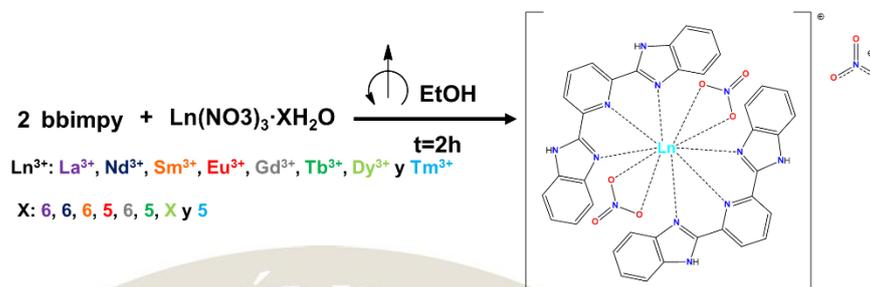


Figura 2. Síntesis general de los compuestos de coordinación.

En un vaso de precipitados de 200 mL se agregó el ligante (1mmol) en 50 mL de etanol después se añadió una disolución de sal de lantánido (0.5 mmol) previamente disuelta en 10 mL de etanol mediante una pipeta Pasteur, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y bajo agitación constante durante dos horas. Al finalizar la reacción los compuestos se aíslan por filtración y se obtienen sólidos de color blanco. En la siguiente tabla se muestran los resultados de análisis elemental así como las fórmulas propuestas que ajustan a dichos análisis.

Tabla 1. Análisis elemental de cada uno de los compuestos de coordinación.

Compuesto	%Rendimiento	%C (exp/cal)	%H (exp/cal)	%N (exp/cal)
[La(bbimpy) ₂ (NO ₃) ₂](NO ₃)·4H ₂ O	52.52	44.65/44.76	3.00/3.36	18.13/17.85
[Nd(bbimpy) ₂ (NO ₃) ₂](NO ₃)·5H ₂ O	42.12	43.94/43.75	3.11/3.47	17.88/17.45
[Sm(bbimpy) ₂ (NO ₃) ₂](NO ₃)·5H ₂ O	42.95	43.28/43.50	2.88/3.45	17.86/17.35
[Eu(bbimpy) ₂ (NO ₃) ₂](NO ₃)·4H ₂ O	36.74	43.93/44.19	3.03/3.31	17.90/17.63
[Gd(bbimpy) ₂ (NO ₃) ₂](NO ₃)·4H ₂ O	40.61	43.19/43.21	3.07/3.43	17.31/17.24
[Tb(bbimpy) ₂ (NO ₃) ₂](NO ₃)·5H ₂ O	12.77	43.24/43.15	3.05/4.43	17.37/17.21
[Dy(bbimpy) ₂ (NO ₃) ₂](NO ₃)·6H ₂ O	31.46	42.76/42.28	2.97/3.54	17.32/16.87
[Tm(bbimpy) ₂ (NO ₃) ₂](NO ₃)·7H ₂ O	30.61	41.74/41.35	3.25/3.65	16.81/16.49

A continuación se muestran algunos resultados de los estudios de sus propiedades ópticas (tanto para el ligante como para los compuestos de coordinación de Sm³⁺, Eu³⁺ y Tb³⁺), los espectros de absorción UV-Vis así como los espectros de emisión se realizaron en estado sólido a temperatura ambiente.

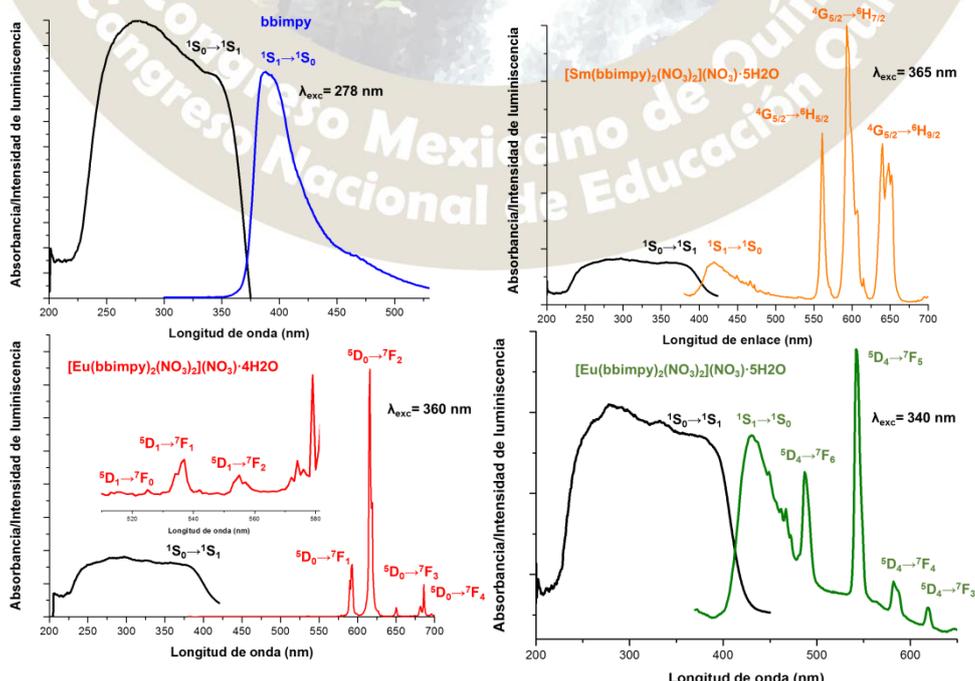


Figura 3. Espectros de absorción y de emisión en estado sólido para el bbimpy los compuestos de coordinación de Sm³⁺, Eu³⁺ y Tb³⁺.

Mediante los cálculos TD-DFT se pudieron conocer los estados excitados del bbimpy y en conjunto con los datos experimentales se elaboró un diagrama de un posible mecanismo de transferencia de energía; en la figura 5 se muestra un ejemplo de posible mecanismo, empleando para el bbimpy nivel de teoría TD-DFT con el funcional PBE0 y con el conjunto base 6-31G**.

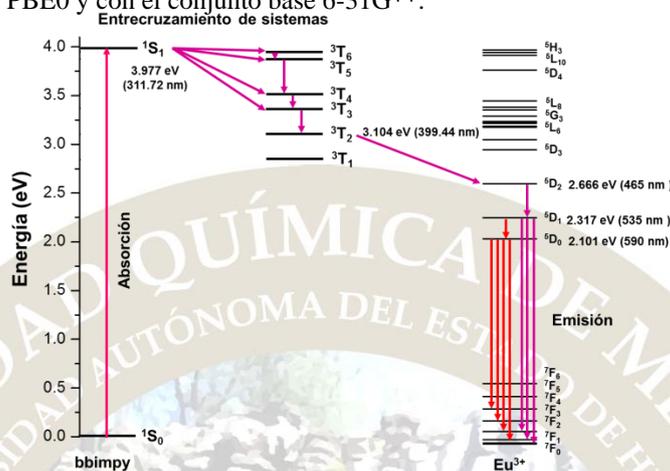


Figura 5. Mecanismo de transferencia de energía del bbimpy al ion Eu³⁺.

Conclusiones

Se sintetizaron el ligante 2,6-bis(2-bencimidazolil)piridina (bbimpy) y los compuestos de coordinación con los iones lantánidos (Nd³⁺, Sm³⁺, Eu³⁺, Gd³⁺, Tb³⁺, Dy³⁺ y Tm³⁺).

El bbimpy lleva a cabo una transferencia de energía óptima al europio(III).

Con ayuda de los cálculos TD-DFT y con los datos experimentales fue posible elaborar un posible esquema de transferencia de energía.

Referencias

L. Armelao, S. Quici, F. Barigelletti, G. Accorsi, G. Bottaro, M. Cavazzini, E. Tondello. Coordination Chemistry Reviews 254 (2010) 487–505.

C. Huang, Rare Earth Coordination Chemistry. Fundamentals and Applications, **John Wiley & Sons Pte Ltd.** Peking China, (2010).

2016
Pachuca, Hidalgo

ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES LUMINISCENTES DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN CON IONES LANTÁNIDOS Y EL LIGANTE 1,2-BIS[(1H-BENCIMIDAZOL-2-1-IL)METOXILEN]BENCENO

Erika Armenta Jaime¹, Silvia Elena Castillo Blum²erika92arjai@gmail.com¹, blum@unam.mx²

Resumen

Se sintetizaron compuestos de coordinación con los iones lantánidos Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} y Dy^{3+} empleando el ligante 1,2-bis[(1H-bencimidazol-2-1-il)metoxilen]benceno (*mbb*). Se caracterizaron mediante análisis elemental, FT-IR, ^1H RMN, conductividad eléctrica, susceptibilidad magnética, difracción de rayos X en polvo y espectroscopia Raman, además se estudiaron sus propiedades ópticas utilizando espectroscopía de absorción y emisión en estado sólido.

Introducción

En los últimos años los compuestos de coordinación con iones Ln^{3+} se han estudiado dada su amplia gama de aplicaciones en tecnologías LED, pantallas de plasma, sensores, láseres, imagenología médica, entre otras. Los lantánidos *per se* presentan propiedades luminiscentes debidas a transiciones $f \rightarrow f$ que, al ser prohibidas por la regla de Laporte (y por espín en algunos casos) provoca que sus coeficientes de extinción molar sean bajos, dificultando su estudio por excitación directa. En disolución acuosa sus tiempos de vida emisivos son cortos a causa del apagamiento provocado por las moléculas de disolvente. Una forma de mejorar estas propiedades es por excitación indirecta, fenómeno conocido como *efecto antena*. Éste consiste en coordinar al ión lantánido con ligantes capaces de absorber energía la cual será transferida al centro metálico, dando como resultado un incremento en el tiempo de vida.

Metodología

Síntesis del ligante 1,2-bis[(1H-bencimidazol-2-1-il)metoxilen]benceno (*mbb*).

En un matraz bola se adicionaron 0.1 mol de ácido 1,2-difenoxiacético, 0.2 mol de o-fenilendiamina y 10 mL de ácido fosfórico. La reacción se llevó a cabo bajo reflujo por 7 horas a 170°C . Terminado el tiempo de reacción, la mezcla se adicionó a 100 mL de agua fría observándose la formación de un precipitado azul el cual se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Posteriormente se realizaron 3 lavados con etanol y finalmente se purificó con carbón activado. Se obtuvo un precipitado blanco.

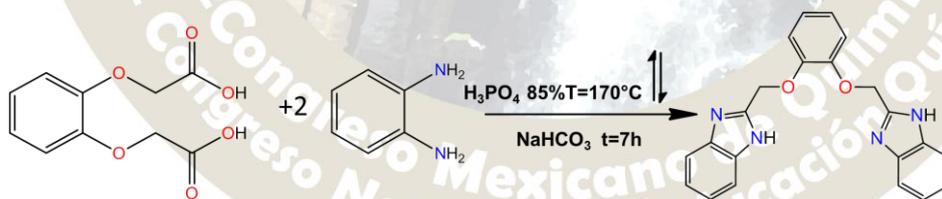


Figura1. Esquema de reacción para la síntesis de 1,2-bis[[1H-bencimidazol-2-1-il]]metoxilenbenceno (*mbb*)

Procedimiento general para los compuestos de coordinación con los iones Eu^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} y Dy^{3+} y el ligante 1,2-bis[(1H-bencimidazol-2-1-il)metoxilen]benceno (*mbb*)

En un matraz bola se añadieron 0.1 mol del ligante *mbb* y 25 mL de acetonitrilo. La mezcla se dejó en agitación y con calentamiento moderado por 10 minutos. Posteriormente se adicionó gota a gota una disolución de 0.1 mol de la sal lantánida $\text{Ln}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln}^{3+} = \text{Eu}^{3+}$, Tb^{3+} , Dy^{3+} y Gd^{3+}) en 5 mL de acetonitrilo. Se observó la formación de un precipitado blanco en todos los casos.

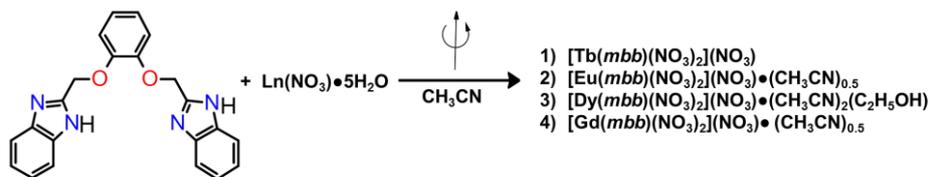


Figura2. Esquema de reacción para la síntesis de los compuestos de coordinación con el ligante *mbb*.

Resultados

Tabla 1. Análisis elemental, rendimiento de reacción, momento magnético efectivo (μ_{eff}) y conductividad eléctrica (Λ_M) para los compuestos de coordinación 1-4 y el ligante *mbb*.

Compuesto	% (calc/exp)			%R	μ_{eff} (M.B)	Λ_M (ohm ⁻¹ cm ² mol ⁻¹)
	C	H	N			
<i>mbb</i>	71.30/71.20	4.89/4.66	15.13/15.56	57.3	-	-
[Tb(<i>mbb</i>)(NO ₃) ₂](NO ₃)	36.94/36.57	2.54/2.17	13.71/13.46	93.3	9.9	94.8
[Eu(<i>mbb</i>)(NO ₃) ₂](NO ₃)•0.5(CH ₃ CN)	37.90/37.94	2.70/2.22	14.41/14.24	90.8	3.1	92.4
[Dy(<i>mbb</i>)(NO ₃) ₂](NO ₃)•2(CH ₃ CN)(C ₂ H ₅ OH)	39.70/40.44	3.57/2.46	14.88/14.53	72.4	11.4	93.3
[Gd(<i>mbb</i>)(NO ₃) ₂](NO ₃)•0.5(CH ₃ CN)	37.57/37.51	2.67/1.75	14.29/14.16	85.1	7.5	89.3

Las mediciones de conductividad eléctrica se realizaron en metanol como disolvente. El tipo de electrolito se determinó comparando el resultado de conductividad molar anterior con el informado en la literatura para metanol (80-115 ohm⁻¹cm²mol⁻¹). Se encontró que los compuestos 1-4 corresponden a electrolitos 1:1.

➤ Espectroscopia infrarroja

Mediante esta técnica se dedujo la presencia nitratos coordinados de manera bidentada así como iónicos en los compuestos de coordinación.

Tabla 2. Principales bandas vibracionales de nitratos para los compuestos de coordinación 1-4.

Compuesto	Vibración (cm ⁻¹)				
	ν_1 (N=O)	ν_a O=N-O	ν_s O=N-O	$\Delta\nu(\nu_1-\nu_a)$	ν NO ₃ (iónico)
[Tb(<i>mbb</i>)(NO ₃) ₂](NO ₃)	1473	1295	1026	178	1387
[Eu(<i>mbb</i>)(NO ₃) ₂](NO ₃)•0.5(CH ₃ CN)	1496	1292	1026	204	1395
[Dy(<i>mbb</i>)(NO ₃) ₂](NO ₃)•2(CH ₃ CN)(C ₂ H ₅ OH)	1497	1279	1027	218	1397
[Gd(<i>mbb</i>)(NO ₃) ₂](NO ₃)•0.5(CH ₃ CN)	1470	1294	1024	176	1393

➤ Difracción de rayos X en polvo.

Mediante esta técnica se observó que todos los compuestos de coordinación 1-4 son cristalinos además de presentar la misma fase.

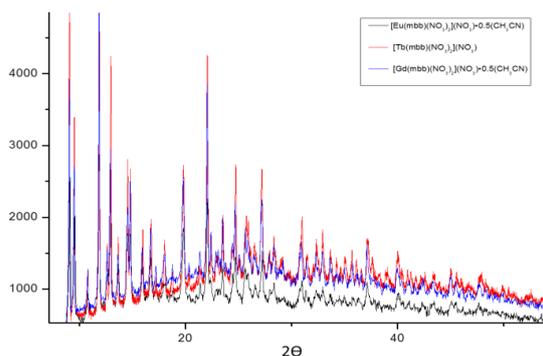


Figura3. Difractogramas de rayos X en polvo para los compuestos de europio, terbio y gadolinio.

➤ Espectroscopia de absorción y emisión en estado sólido.

Los espectros de absorción en estado sólido para los compuestos de coordinación 1-4 muestran un máximo en 365 nm. Los espectros de emisión se obtuvieron irradiando a dicha longitud de onda ($\lambda_{exc}=365$ nm).

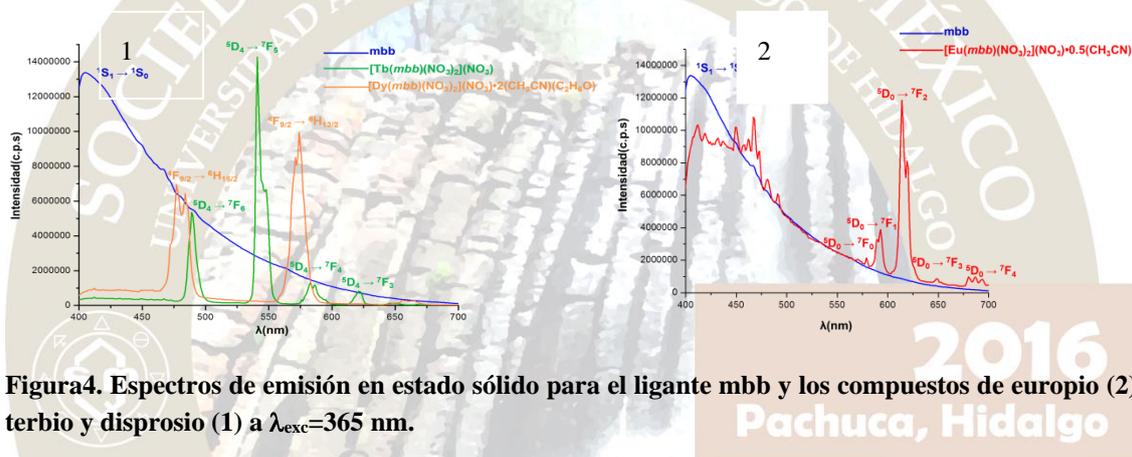


Figura4. Espectros de emisión en estado sólido para el ligante mbb y los compuestos de europio (2), terbio y disprosio (1) a $\lambda_{exc}=365$ nm.

Discusión de resultados

Los espectros de emisión para los compuestos de terbio y disprosio muestran las transiciones características de cada ión además de que no se observa la emisión del ligante, lo que indica que se está llevando a cabo una transferencia de energía a los centros metálicos. En el caso del compuesto de europio es posible observar sus transiciones emisivas, sin embargo la emisión del ligante no desaparece por completo, por lo tanto, la transferencia para este ión no es óptima. La presencia de la transición $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ proporciona información sobre la simetría del centro metálico, en donde al ser tan intensa para este caso, indica que los compuestos son no-centrosimétricos.

Conclusiones

- ✓ El ligante mbb funciona como antena para los iones terbio y disprosio, mientras que para el ión europio la transferencia de energía no es óptima.
- ✓ Todos los compuestos (1-4) presentan la misma esfera de coordinación y se propone un número de coordinación de 8 para el ión lantánido, en donde el ligante mbb es tetradentado y hay 2 nitratos coordinados de manera bidentada además de un nitrato iónico.

Bibliografía

- 1) S. Cotton, (2006), "Lanthanide and actinide Chemistry", Editorial Board, Rutland, UK, pp (2-22).
- 2) K. Nakamoto "Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination compounds" (1986), Wiley-Interscience Publication.
- 3) Johanna V. T soukka, J. Methods and Applications in Fluorescence, (2014), 2, 28 pp.

COMPLEJOS HETEROLÉPTICOS DE NÍQUEL (II) Y PALADIO (II) CONTENIENDO LIGANTES TIPO B-TIOCETOIMINATOS.

José C. Alvarado M.,¹ Christopher E. Rivas L.,¹ Gabriel A. Andreu de R.,¹ Crispin S. Cristóbal G.,¹

Gerardo García G.,¹ Veridiana Reyes Z.,¹ Gloria Sánchez C.,² Jorge A. López.^{*1}

¹Departamento de Ciencias Naturales y Exactas. Universidad de Guanajuato. Campus Guanajuato. Noria Alta s/n. C.P. 36050. Guanajuato, Gto. México.

albinol@ugto.mx

²Universidad Autónoma del estado de Hidalgo. Carr. Pachuca-Tulancingo Km. 4.5. Mineral Reforma, Hgo., Mexico 42184.

Se presenta la síntesis y caracterización de complejos heterolépticos de fórmula general $[M(\text{SacNac})(\text{Cl})(\text{X})]$, donde: $M = \text{Ni}$ o Pd ; $\text{SacNac} = [\text{H}_3\text{CC}(\text{S})\text{CHC}(\text{NAr})\text{CH}_3]$ ($\text{Ar} = 2,6$ -diisopropilfenil (Diip) o $2,4,6$ -trimetilfenil (Mes)); $\text{X} = \text{PMe}_3$, PPh_3 o Py (**1-6**), derivados de la reacción estequiométrica de los ligantes tipo β -tioacetoinminatos (SacNac) con los precursores de $[\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2]$, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ y $[\text{PdCl}_2(\text{Py})_2]$. Su caracterización se llevó a cabo por espectroscopia IR, RMN de ^1H y ^{13}C . La estructura de los complejos **1**, **3** y **5** fue determinada por difracción de rayos-X de monocristal.

Introducción.

Los ligantes NacNac, junto con los ligantes Acac representan un hito tanto en química de coordinación como en química Organometálica. Los ligantes NacNac tienen ciertas ventajas sobre los ligantes Acac, debido a que los parámetros estéricos y electrónicos pueden ser ajustados para afinar y sintonizar las propiedades de un ion metálico coordinado, y así estabilizar complejos que presentan propiedades inusuales: fotoquímicas, estados de oxidación, números de coordinación, geometrías, enlaces y reactividades.¹ En las últimas tres décadas se ha prestado especial interés a los ligantes asimétricos X,Y-donadores, especialmente cuando $\text{X} =$ átomo duro y $\text{Y} =$ átomo blando, lo cual les puede conferir propiedades hemilábiles.² Estos aspectos han inspirado a investigar la síntesis de nuevas especies bidentadas que incorporen un átomo donador blando tal como el azufre. De nuestro conocimiento, actualmente la química de los ligantes β -tioacetoinminatos, SacNac, es escasa, de tal forma que solo existen escasos reportes de ellos.³ Por tal motivo, hemos iniciado en nuestro grupo de trabajo una línea de investigación enfocada a la síntesis de nuevos complejos conteniendo ligantes tipo AcNac y SacNac, así como, a su potencial aplicación como catalizadores y/o compuestos con propiedades farmacológicas. Recientemente, hemos descrito la síntesis y la caracterización de complejos de Pd(II) y de Pt(II) de tipo $[M(\text{SacNac})\text{Me}(\text{PMe}_3)]$ (donde $M = \text{Pd}(\text{II})$, $\text{Pt}(\text{II})$ y $\text{SacNac} = [\text{H}_3\text{CC}(\text{S})\text{CHC}(\text{NAr})\text{CH}_3]$ ($\text{Ar} = \text{Diip}$ o Ms).⁴ Como continuación natural de dichos estudios, en este trabajo se presenta la síntesis y caracterización de nuevos compuestos de coordinación (heterolépticos) de níquel y paladio conteniendo ligantes AcNac y SacNac.

Resultados y Discusión.

La preparación de los ligantes SacNac, **L3** y **L4**, que contienen átomos donadores de N y S, se realizó en dos etapas: inicialmente, con la obtención de los ligantes AcNac, **L1** y **L2**, a partir de la reacción de condensación entre las aminas 2,6-diisopropilnilina (Diip) y 2,4,6-trimetilnilina (Mes), con la acetilacetona, respectivamente. Y la segunda etapa, por la posterior sustitución del átomo de oxígeno por azufre mediante la reacción con el reactivo de Lawesson.⁵ La caracterización de éstos ligantes se llevó a cabo mediante el registro de sus espectros de RMN de ^1H y ^{13}C {1H} y su comparación con los reportados en la bibliografía.⁴

Los ligandos SacNac (**L₃** y **L₄**) se trataron con los precursores de $[\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2]$, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ y $[\text{PdCl}_2(\text{Py})_2]$, y las reacciones se llevaron a cabo utilizando relaciones estequiométricas. Así, la reacción de un equivalente de los ligandos **L₃** y **L₄** con un equivalente de $[\text{NiCl}_2(\text{PMe}_3)_2]$, a temperatura ambiente en presencia de una base, conduce a la obtención de los complejos **1** y **2** (Ec. 1). En los espectros de RMN de ^1H se aprecian las señales de los ligandos con un ligero desplazamiento y la ausencia de la señal del hidrógeno puente en ambos complejos, lo cual pone de manifiesto la desprotonación y coordinación del ligante al metal. Por otra parte, el protón metínico resuena como un singulete a 6.34 ppm y 6.36 ppm para

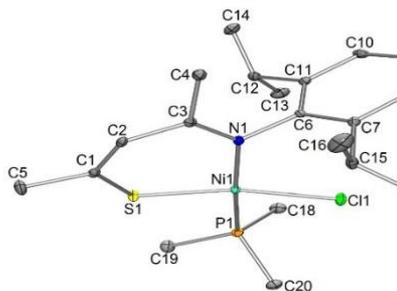
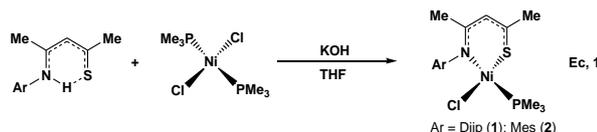


Figure 1. Perspectiva ORTEP del complejo **1** $[\text{Ni}(\text{Cl})(\text{L}_3)(\text{PPMe}_3)]$. Distancias [Å] y ángulos (°) de enlace seleccionados: Ni(1)-S(1) 2.1200(5), Ni(1)-Cl(1) 2.2097(5), Ni(1)-P(1) 2.2014(5), Ni(1)-N(1) 1.9606(14), S(1)-C(1) 1.7182(18), N(1)-C(3) 1.312(2), S1-Ni1-Cl1 166.87(2), S1-Ni1-P1 87.381(19), P1-Ni1-Cl1 82.773(18), N1-Ni1-S1 96.24(4), N1 Ni1 Cl1 94.73(4), N1 Ni1 P1 171.30(4), Cl1-S1-Ni1 110.68(6).

1 y **2**, respectivamente. Además, se observa a campo alto, un doblete a 1.33 (**1**) y a 1.30 (**2**), que integran para 9H cada uno, asignados a los protones metílicos de la trimetilfosfina coordinada, lo que concuerda con lo mostrado en el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los complejos, por la ausencia de la señal de fosfina libre y la presencia de las señales a -18.0 ppm para **1** y a -16.5 para **2**; así junto con el Cl, completan la esfera de coordinación del metal. La estructura propuesta para estos compuestos fue confirmada mediante estudios de difracción de rayos X de monocristal para el compuesto **1** (Figura 1), en donde se pone de manifiesto la geometría y el modo de coordinación $\kappa^2\text{-N,S}$ del ligante **L₃**.

En el caso de paladio se prepararon los complejos **3** y **4** con los ligante **L₃** y **L₄** en relación M:L (1:1) cuando se parte de la especie trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II). Sin embargo, cuando el material de partida tiene como ligandos piridinas en posición trans, se logra observar una mezcla de isómeros que varían en concentración relativa dependiendo del efecto estérico del grupo aromático contenido en el fragmento tiocetoiminato; para el caso de mesitilo (Mes) se obtiene una relación de 2:1 entre estas especies **5A** y **5B**, respectivamente; mientras que un grupo aromático más voluminoso, como el diisopropilfenilo, favorece la especie **6A** menos impedida. En el espectro de RMN de ^1H de los complejos **3** y **4**, el protón metínico se observa desplazado a campo alto a 5.21 y 6.02 ppm, respectivamente, con respecto a los ligandos libres, lo cual sugiere su coordinación. Por otro lado, en RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ se presenta un singulete a 33.1 ppm para **3** y, a 33.58 ppm para **4** sugiriendo la presencia de fosfina coordinada en ambos casos. En los espectros RMN de ^1H de los complejos **5** y **6** se observan señales duplicadas en ambos complejos. Por ejemplo, las correspondientes al protón del grupo metino, lo que sugiere la formación de isómeros; ver la Figura 2 correspondiente al complejo **5A** y **5B**. La estructura propuesta para el complejo **3** y **5A** fue confirmada mediante estudios de difracción de rayos X de monocristal, (ver Figura 3 y 4), en donde se pone de manifiesto la geometría y el modo de coordinación $\kappa^2\text{-N,S}$ del ligante **L₃**, para ambos casos.

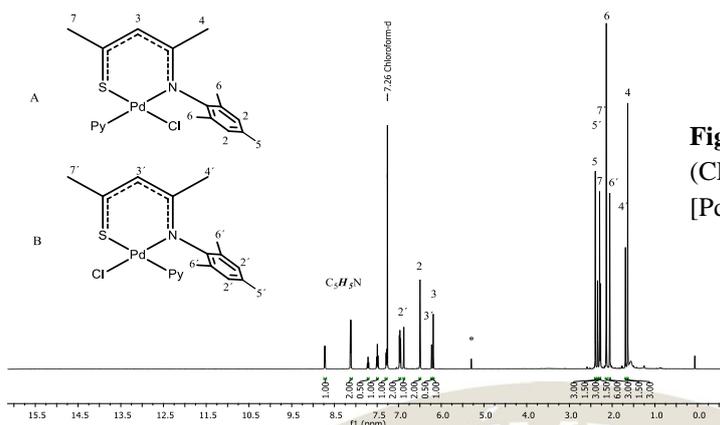


Figura 2. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) del complejo **X**, $[\text{PdCl}(\text{L}_4)\text{Py}]$.

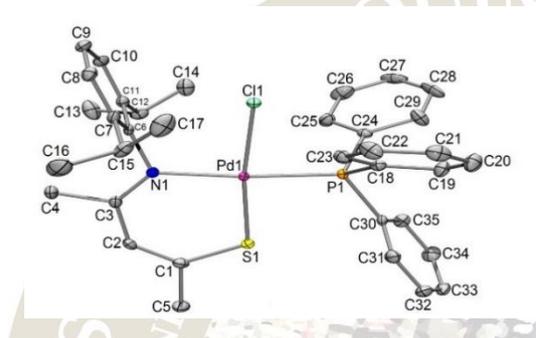


Figure 3. Perspectiva ORTEP del complejo **3** $[\text{PdCl}(\text{L}_3)(\text{PMe}_3)]$.

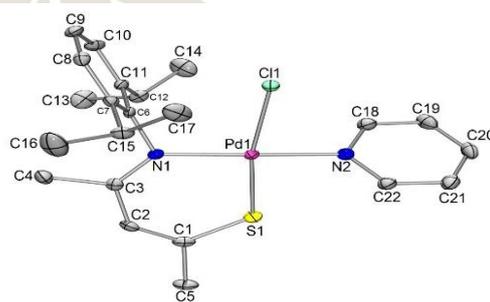


Figure 4. Perspectiva ORTEP del complejo **5A** $[\text{PdCl}(\text{L}_3)(\text{Py})]$.

Materiales y métodos

Los reactivos utilizados para la presente investigación fueron de la marca SIGMA-ALDRICH o KEM, y se usaron sin previa purificación. Los disolventes se utilizaron secos y desoxigenados. Todas las reacciones que se efectuaron fueron bajo atmósfera de nitrógeno utilizando la técnica Schlenk. La caracterización de los complejos (1-4) se llevó a cabo mediante técnicas espectroscópicas y analíticas comunes. A más de, el complejo 1, 3 y 4 mediante difracción de rayos-X de monocristal. La síntesis general de los complejos fue la siguiente: en un matraz de tres bocas se colocan 83 mg (0.25 mmol) de $[\text{M}(\text{Cl})_2(\text{X})_2]$ donde $\text{M} = \text{Ni}, \text{Pd}$, $\text{X} = \text{PMe}_3, \text{PPh}_3, \text{Py}$, 60 mg (0.25 mmol) de L_3 se adicionan 20 mL de THF previamente desoxigenado. Se mantiene la mezcla de reacción en agitación y reflujo durante 12 h, bajo atmósfera de N_2 . Luego de ese tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente. Se filtra la solución y se evapora el disolvente a presión reducida obteniendo un sólido colorido, que se lava con éter y se seca a vacío.

Conclusiones

Se sintetizaron los complejos de Níquel y de Paladio de tipo heterolépticos, mediante reacciones en relación estequiométrica 1:1, ligante:metal. En los compuestos de Níquel y Paladio tetra-coordinados, los ligantes SacNac (Diip, Mes) ocupan dos sitios de coordinación, otro sitio lo ocupa un coligante, como puede ser PMe_3 en los de níquel, y en caso de los compuestos de paladio la PPh_3 y la Py . El otro sitio de coordinación restante es ocupado por un átomo de cloro, lo cual completa la esfera de coordinación del metal. Los resultados obtenidos en los complejos de paladio heterolépticos, indican que hay una diferencia apreciable en las características estéricas de los ligantes SacNac (Diip, Mes). Ambos ligantes en el complejo de $[\text{Pd}(\text{SacNac})(\text{Cl})(\text{Py})]$ dan isómeros en relaciones diferentes. Mientras que en los complejos $[\text{Pd}(\text{SacNac})(\text{Cl})(\text{PPh}_3)]$ solo se produce un solo complejo, por impedimento estérico de la PPh_3 .

Bibliografía.

1. (a) D. J. Mindiola, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 6198. (b) C. J. Cramer, W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 601. (c) H.W. Roesky, S. Singh, V. Jancik, V. Chandrasekhar, *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 969.
2. (a) D. J. Mindiola, *Acc. Chem. Res.* 2006, 39, 813. (b) J. Spielmann, D. Piesik, B. Wittkamp, G. Jansen, S. Harder, *Chem. Commun.* 2009, 3455. (c) H. Fan, D. Adhikari, A. A. Saleh, R. L. Clark, F. J. Zuno-Cruz, G. Sanchez Cabrera, J. C. Huffman, M. Pink, D. J. Mindiola, M.-H. Baik, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 17351. (d) A. Jana, S. P. Sarish, H.W. Roesky, C. Schulzke, A. Dring, M. John, *Organometallics* 2009, 28, 2563
3. (a) Corbin, J. L. *Syn. React. Inorg. Metal-Org. Chem.* 1974, 4, 347-354. (b) Zharkova, G. I. and Baidina, I. A. *Russ. J. Coord. Chem.*, 2009, 35, 36–41. (c) Jones, D.; Cavell, K. and Keim, W. J. *Mol. Cat. A: Chem.*, 1999, 138, 37–52.
4. Ruiz Plaza, D.; Alvarado-Monzón, J. C.; Andreu de Riquer, G. A.; González-García, G.; Höpfl, H.; de León-Rodríguez, L. M.; López, J. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2016.
5. R. Rojas, G. C. Bazan, B. M. Boardman, J. M. Valderrama, F. Munoz, G. Wu, *Organometallics* 2008, 27, 1671–1674. b) D. M. Granum, P. J. Riedel, J. A. Crawford, T. K. Mahle, C. M. Wyss, A. K. Begej, N. Arulsamy, B. S. Pierceand, M. P. Mehn, *Dalton Trans.* 2011, 40, 5881–5890.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la SEP “Integración de Redes Temáticas de Colaboración Académica 2015”, por el apoyo otorgado para la realización de este proyecto.



2016
Pachuca, Hidalgo

51° Congreso Mexicano de Química
35° Congreso Nacional de Educación Química

ESTUDIO TEÓRICO-EXPERIMENTAL DE LA LUMINISCENCIA EN COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DE AU(I) Y 1,2-(BIS-DIFENILFOSFINO)BENCENO Y FLUOROFENILTIOLOS.

Luis Guillermo Moreno Alcántar, Miguel Castro Martínez, Marcos Flores Álamo, Hugo Torrens Miquel

¹Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. lgma@comunidad.unam.mx

RESUMEN

En este trabajo se presentan la síntesis, estructura y propiedades de una serie de compuestos binucleares de oro (I) con 2(bis-difenilfosfinofosfina)benzeno y polifluorofeniltiolatos $[Au_2SRf_2(dppB)]$ ($Rf=C_6F_4CF_3$ **1**, C_6F_5 **2**, C_6HF_4 **3**, $C_6H_3F_2$ -2,3 **4**, $C_6H_3F_2$ -3,4 **5**, C_6H_4F -2 **6**, C_6H_4F -3 **7**, C_6H_3F -4 **8**, $C_6H_4(CF_3)$ -2 **9**, $C_6H_4(CF_3)$ -4 **10**) en los que se ha observado evidencia de la existencia de interacciones aurofílicas (Au-Au). Se analiza la influencia del ligante fluorado sobre las propiedades de los compuestos por medio de cálculos teóricos.

INTRODUCCIÓN

El oro es uno de los metales más inertes sobre la faz de la tierra, es estable al aire y a la mayoría de los agentes químicos corrosivos, el procedimiento más extendido para oxidarlo involucra el uso de agua regia para obtener el ácido tetracloroáurico; desde la última mitad del siglo XX el estudio de la química de los compuestos de oro en estados de oxidación +1, +3 y, más recientemente, +2 ha venido en aumento [1]. La evidencia de las interacciones Au-Au fueron descritas por primera vez en la década de 1980 cuando Schmidbaur trató una fosfina con una sal de oro(I). Se espera que la mayoría de los cationes metálicos por la naturaleza de sus cargas se repelan, sin embargo un importante número de ejemplos de cationes que contienen configuraciones $[d^8-d^{10}-s^2]$ presentan interacciones metalofílicas. Se ha encontrado evidencia de que particularmente los compuestos que presentan la capa d llena tienen interacciones metalofílicas más fuertes. Schmidbaur definió a las interacciones aurofílicas como “una afinidad sin precedentes entre átomos de oro con configuraciones electrónicas de capa llena y cargas eléctricas similares”[2].

Muchos compuestos de oro (I) han mostrado tendencia a establecer interacciones Au-Au cuando las características estéricas de los ligandos lo permiten pueden observarse interacciones intermoleculares M—M, a las cuales se les denomina “no soportadas” (Figura 1 A), en el caso de que exista un ligante tipo puente que favorezca la interacción M—M intramolecular, pero presente libertad rotacional se habla de interacciones parcialmente soportadas (Figura 1 B) y cuando existen ligandos puente que obliguen la prevalencia de la interacción se dice que son interacciones soportadas (Figura 1 C) [3].

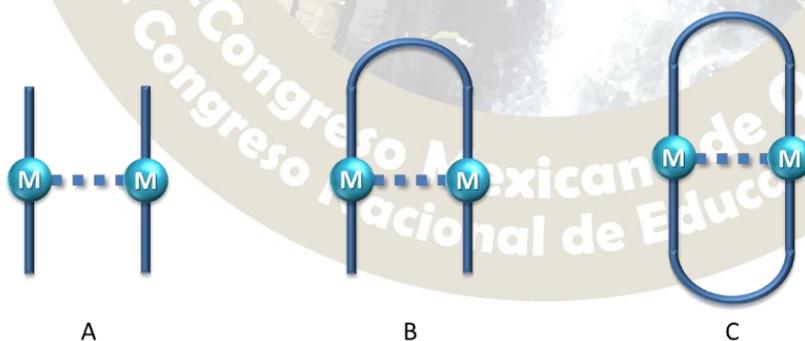


Figura 1 Tipos de interacción metal-metal.

En muchas ocasiones se ha visto que la existencia de interacciones Au-Au genera luminiscencia. La potencial aplicación de los sistemas luminiscentes en la elaboración de sensores ha venido a más, y existen ya reportes de varios sensores químicos luminiscentes basados en interacciones aurofílicas, lo cual es un incentivo a continuar el estudio de este tipo de sistemas [4].

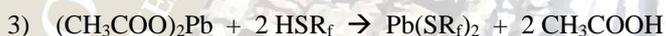
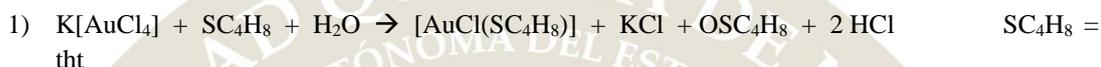
La teoría de los funcionales de densidad (DFT) es un método computacional de modelado molecular que se emplea para investigar la estructura electrónica (principalmente el estado fundamental) de un sistema multielectrónico para determinar sus propiedades mediante funcionales de densidad electrónica. Se

emplearan los cálculos de DFT para estudiar la naturaleza energética y electrónica de las interacciones aurofílicas.

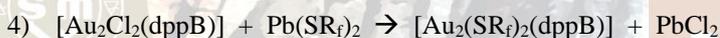
Nuestro grupo de investigación ha estudiado la influencia de ligantes que contienen recursos naturales mexicanos, azufre y flúor, versátiles cuyas propiedades estéricas y electrónicas pueden ser controladas racionalmente, esto ha permitido estudiar los efectos de esas propiedades sobre centros metálicos y sus propiedades: actividad catalítica, efecto *trans*, RMN, etc. [5], este tipo de estudios pueden llevarse a cabo a fin de estudiar la interacción aurofílica.

EXPOSICIÓN

Las reacciones químicas relevantes para la discusión presentada en este trabajo son las siguientes



$\text{R}_f = \text{C}_6\text{F}_4\text{CF}_3$ **1**, C_6F_5 **2**, C_6HF_4 **3**, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ -2,3 **4**, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ -3,4 **5**, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ -2 **6**, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ -3 **7**, $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}$ -4 **8**, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CF}_3)$ -2 **9**, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CF}_3)$ -4 **10**



DISCUSION DE RESULTADOS

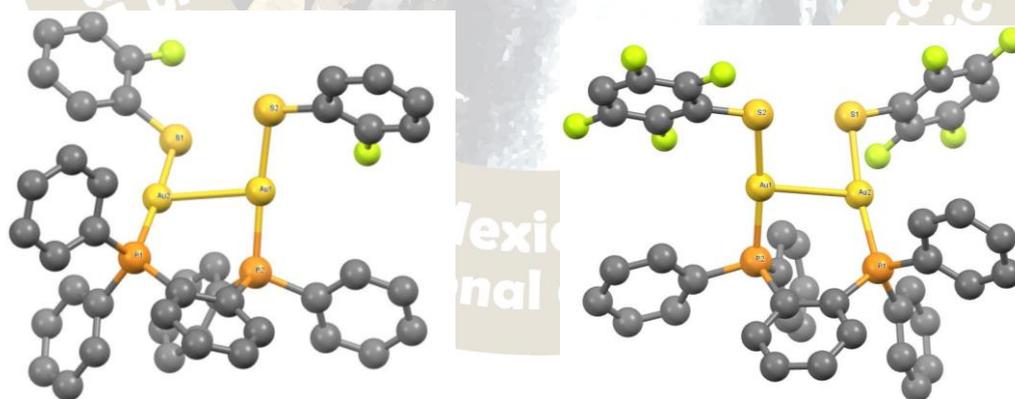


Figura 2 Estructuras determinadas por difracción de rayos x para los compuestos 3 y 6. Los hidrógenos han sido omitidos para mayor claridad.

La figura 2 Muestra las estructuras obtenidas por difracción de RX de monocristal de los compuestos $[\text{Au}_2(\text{SC}_6\text{HF}_4-4)_2(\text{dppB})]$ (**3**) y $[\text{Au}_2(\text{SC}_6\text{H}_4\text{F}-2)_2(\text{dppB})]$ (**6**), ambas estructuras muestran la existencia de interacciones aurofílicas soportadas por la difosfina, la presencia del puente rígido de tipo fenilo favorece la interacción generando estructuras análogas. Las distancias Au-Au para este par de estructuras son de 2.986 y 2.921 Å respectivamente lo cual denota fuertes interacciones aurofílicas. La geometría de

coordinación alrededor del oro es lineal. La tabla muestra algunos ángulos y distancias relevantes en estas dos estructuras.

Tabla 2 Principales distancias y ángulos observados en las estructuras 3 y 6.

	Compuesto	[Au ₂ (SC ₆ H ₄ -4) ₂ (dppB)] (3)	[Au ₂ (SC ₆ H ₄ F-2) ₂ (dppB)] (6)
Distancias (Å)	Au1-Au2	2.9862	2.9213
	Au1-P2	2.2572	2.2635
	Au2-P1	2.2602	2.2649
	Au1-S2	2.2929	2.3016
	Au2-S1	2.2939	2.3015
	P1-C7	1.825	1.837
	P2-C8	1.826	1.838
	Ángulos	P2-Au1-S2	172.59
P1-Au2-S1		171.75	174.95
C8-P2-Au1		110.67	109.08
C7-P1-Au2		119.87	120.37
Au1-S2-C1		102.2	107.59
Au2-S1-C37		104.8	104.75
P1-C7-C8-P2		12.69	9.85
Torsiones	S2-Au1-Au2-S2	43.58	58.86

Es destacable que en las estructuras mostradas los átomos de fósforo resultan no ser equivalentes, esto debido en gran medida a la torsión generada por la interacción Au-Au. En el caso del compuesto **6** (Figura 2 A) uno de los fósforos se encuentra 9.8° fuera del plano del benceno, mientras que para el compuesto **3** la torsión es de 12.7°. Los átomos de azufre en las estructuras mostradas presentan una geometría cercana a la tetraédrica. En ambas estructuras uno de los átomos de fósforo presenta una distorsión importante del tetraedro con ángulo C-P-Au de ~120°.

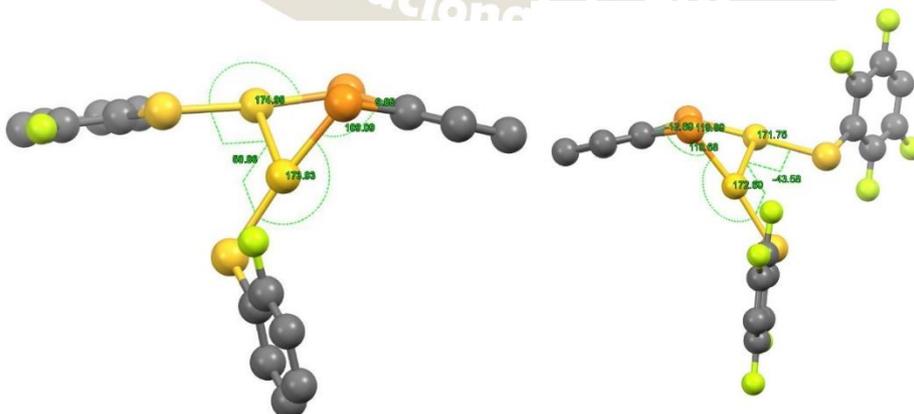


Figura 3 Vistas laterales a través del plano de los anillos de benceno para los compuestos 3 y 6.

MATERIALES Y METODOS

Los disolventes y reactivos fueron obtenidos de fuentes comerciales y utilizados sin tratamiento adicional a menos que se indique algo diferente. El precursor $[\text{Au}_2\text{Cl}_2(\text{dppB})]$ se sintetizó de acuerdo a lo reportado en la literatura [2]. Los estudios de difracción de rayos X se realizaron en un difractómetro de rayos X-monocristal gemini con detector atlas de 135 mm de área activa. Los espectros de RMN se obtuvieron con un espectrómetro Varian modelo VNMRS de 400 MHz. Los estudios de IR se realizaron en un Perkin-Elmer Spectrum 400. La espectrometría de masas FAB⁺ se efectuó en una unidad The MStation JMS-700.

Síntesis de los compuestos $[\text{Au}_2(\text{SR}_f)_2(\text{dppB})]$

A una suspensión del tiolato de plomo fluorado $\text{Pb}(\text{SR}_f)_2$ correspondiente (0.22 mmol) en 10 mL de acetona se agrega una disolución de 200 mg (0.22 mmol) de $[\text{Au}_2\text{Cl}_2(\text{dppB})]$ en 10 mL de diclorometano, tras 5 horas de agitación a temperatura ambiente se observa la desaparición del color amarillo del tiolato, y la prevalencia de un precipitado blanco que se elimina por filtración, tras disminuir el volumen de la solución remanente hasta ~2 mL, se agregan 10 mL de hexano para obtener un polvo blanco estable al aire que se filtra y lava con hexano. Los rendimientos observados van del 70 al 85%. Los compuestos obtenidos se caracterizan mediante técnicas espectroscópicas y espectrométricas de uso común (AE, IR, UV-Vis, ¹H-RMN, ³¹P-RMN, ¹⁹F-RMN y MS-FAB⁺) en algunos casos se han conseguido cristales de calidad suficiente para realizar estudios de difracción de rayos X. Todos los compuestos obtenidos presentan luminiscencia en el visible al irradiar UV en 365 nm.

CONCLUSIONES

Las metodologías sintéticas utilizadas permiten obtener los compuestos de coordinación buscados en rendimientos aceptables.

Existen evidencias de que en estado sólido los compuestos obtenidos establecen interacciones aurofílicas intramoleculares, soportadas por el puente de la dppB, estas interacciones tienen importante influencia en el arreglo estructural de los compuestos.

Los compuestos sintetizados presentan luminiscencia visible.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Janiak, C.; Hoffmann, R. *Inorg. Chem.* **1989**, 28 (25), 2743–2747.
- [2] Schmidbaur, B. H., & Graa, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27(3), 417-419
- [3] Schmidbaur, H.; Schier, A. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37 (9), 1931–1951.
- [4] He, X.; Yam, V. W. W. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255 (17-18), 2111–2123.
- [5] Moreno-Alcántar, G.; Arroyo, M.; Bautista, J. L.; Bernès, S.; Esturau-Escofet, N.; Torrens, H. *J. Fluor. Chem.* **2013**, 156, 61–65.

COMPUESTOS DINUCLEARES DE HIERRO CON POSIBLE APLICACIÓN EN UNA HOJA ARTIFICIAL.

Reyes-López, Ottmar¹; Rosales-Hoz, María del Jesús².

¹UPIITA-IPN. Av. Instituto Politécnico Nacional 2580, Col. Barrio la Laguna Ticomán, México D.F. C.P. 07340.

²Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, Col. San Pedro Zacatenco, México D.F. C.P. 07000

e-mail: oreyesl@ipn.mx.

Resumen.

Se reportan los resultados preliminares en la obtención de análogos artificiales de sistemas enzimáticos basados en arreglos dinucleares de hierro. El estudio de estos compuestos tiene por intención contribuir en el desarrollo de dispositivos para la fotosíntesis artificial, como una alternativa para generar fuentes de energía limpias y renovables a través de la oxidación de la molécula de agua y la consecuente generación de hidrógeno. Con la finalidad de estabilizar cinéticamente a los compuestos, se ha propuesto que estos contengan en la estructura ligantes tiolato puente sobre la estructura base del $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$, para luego provocar una polarización en el enlace Fe-Fe por medio de diversas bases de Lewis, como la bipyridina, fenantrolina y trifenilfosfina. Aunque aún está en curso la determinación de las propiedades químicas de las especies generadas, se reportan algunos de los datos concernientes a la caracterización espectroscópica de los compuestos $\text{Fe}_2(\text{CO})_5\text{PPh}_3(\mu\text{-SPh})_2$, $\text{Fe}_2(\text{CO})_5\text{PPh}_3(\mu\text{-SC}_6\text{H}_5\text{F})_2$ y $\text{Fe}_2(\text{CO})_5\text{PPh}_3(\mu\text{-SC}_6\text{F}_5)_2$ y $\text{Fe}_2(\text{CO})_6(\mu\text{-SC}_6\text{F}_5)(p\text{-SC}_6\text{F}_5\text{-}\mu\text{-SC}_6\text{F}_4)$, este último obtenido de manera fortuita al hacer la reacción con una muestra de pentafluorotiofenol que llevaba algún tiempo almacenada.

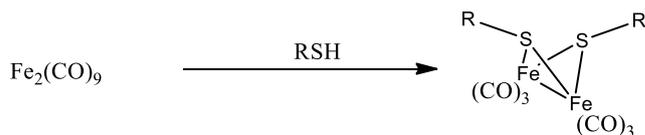
Introducción

En años recientes se ha planteado la posibilidad de desarrollar la fotosíntesis artificial como una alternativa para generar fuentes de energía limpias y renovables [1 - 3], las metodologías para lograrlo son muy variadas, muchas están encaminadas a la imitación del "complejo de evolución de oxígeno" (CEO) para producir la oxidación de la molécula de agua y la consiguiente generación de huecos y electrones sobre un material semiconductor. Algunos estudios han planteado la posibilidad de imitar la acción de algunas enzimas como las Fe-hidrogenasas, propias de algunas bacterias, en las que se estima que la parte reactiva es un arreglo dinuclear de átomos de hierro [4, 5]. la intención de este trabajo es la de sintetizar análogos de estos sistemas enzimáticos para su implementación futura en una hoja artificial.

Es posible que la actividad catalítica resida en el hecho de provocar la aparición de un hidruro terminal localizado sobre uno de los átomos de hierro de la estructura, mismo que se vería favorecido al provocar cierta polarización del enlace Fe-Fe. Esto podría verse adicionalmente acentuado si se introduce un ligante que sea buen electrodonador en uno de los centros metálicos. Con esa intención se han preparado diversos derivados del nonacarbonildihierro, en los que se han introducido ligantes tiolato para conseguir una estructura tipo mariposa. La función de dichos ligantes es mantener la integridad del sistema dinuclear, al tiempo de producir diferentes grados de donación σ y aceptación π , para luego intentar la sustitución de un ligante carbonilo por otro ligante electrodonador, como pueden ser fosfinas y aminas.

Resultados y discusión.

El esquema de reacción para la obtención de materias primas se muestra en el esquema 1, todas las reacciones procedieron bajo condiciones suaves (hexano y temperatura ambiente) para dar como producto mayoritario al compuesto tipo "mariposa", en el que se han integrado a la estructura dinuclear dos ligantes tiolato (aún cuando se disminuye la proporción estequiométrica del ligante). Sólo ha podido aislarse al producto monosustituído en la reacción con el ligante Ph-SH, pero este se obtiene sólo en trazas y descompone rápidamente.



Esquema 1. Reacciones en hexano (a temperatura ambiente) para la obtención de derivados disustituídos, con R = -C₆H₅, -C₆H₄F y -C₆F₅.

Con la finalidad de provocar polarización del enlace Fe-Fe se hicieron reacciones exploratorias entre el Fe₂(CO)₆(μ-SPh)₂ y ligantes bidentados como la fenantrolina y la bipyridina. Las reacciones parecen estar gobernadas por la termodinámica en la forma del efecto quelato, de tal suerte que los productos de reacción son derivados de la descomposición del sistema dinuclear de hierro. De estos, ha sido identificado el compuesto mononuclear Fe₂(phen)₃Cl₂, que al parecer fue producido a partir de la solvólisis con cloroformo, que era el medio de reacción.

Con la intención de minimizar los productos de descomposición del sistema dinuclear, los compuestos tipo mariposa fueron puestos en presencia de un equivalente de trifenilfosfina, y se obtuvieron los derivados (Fe₂(CO)₅PPh₃(μ-SPh)₂, Fe₂(CO)₅PPh₃(μ-SC₆H₅F)₂ y Fe₂(CO)₅PPh₃(μ-SC₆F₅)₂, es decir; el producto de sustitución de un carbonilo en todos los casos. La resonancia magnética nuclear revela que los compuestos presentan un comportamiento dinámico en el que parecen coexistir por lo menos dos conformeros, pero hasta el momento no es concluyente si estos se deben al intercambio entre posiciones axial y ecuatorial de la fosfina o a la inversión del par electrónico libre sobre los átomos de azufre, que daría por resultado el intercambio entre los isómeros *syn-anti* y *anti-anti*.

En el estado sólido, los compuestos Fe₂(CO)₅PPh₃(μ-SPh)₂ y Fe₂(CO)₅PPh₃(μ-SC₆H₅F)₂ presentan un ligero sesgo en uno de los anillos unidos al átomo de azufre, de modo que coincide cara a cara con uno de los fenilos de la fosfina, posiblemente a causa de una interacción entre nubes π, como se muestra en la figura 1.

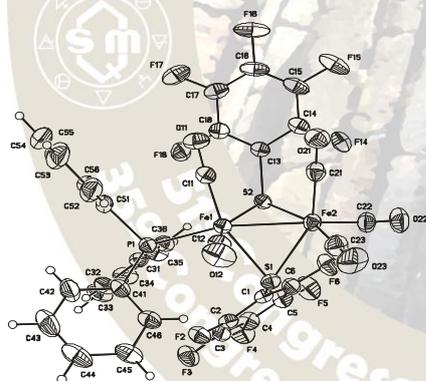


Figura 1. ORTEP del compuesto Fe₂(CO)₅(PPh₃)(μ-SC₆F₅)₂.

Mientras se preparaba el compuesto Fe₂(CO)₆(μ-SC₆F₅)₂ a partir de nonacarbonildihierro y una muestra de pentafluorotiofenol que llevaba cierto tiempo almacenada, se obtuvo el compuesto Fe₂(CO)₆(μ-SC₆F₅)(*p*-SC₆F₅-μ-SC₆F₄) en un rendimiento del 10% e identificado inicialmente a partir de la difracción de rayos X de monocristal (figura 2). Los posibles caminos de reacción para obtenerlo son: *i*) aquel en el que el C₆F₅SH sufriera una dimerización por medio de una sustitución nucleofílica aromática para generar *p*-SC₆F₅-C₆F₄SH, que luego reaccionaría con el nonacarbonildihierro, o bien; *ii*) que la dimerización en el ligante ocurra posteriormente a su coordinación con el cúmulo dinuclear de partida. Se llevaron a cabo diversos ensayos para obtener la estructura dimérica del ligante que validan la primera hipótesis [6], de modo que la ruta sintética es la mostrada en el esquema 2.

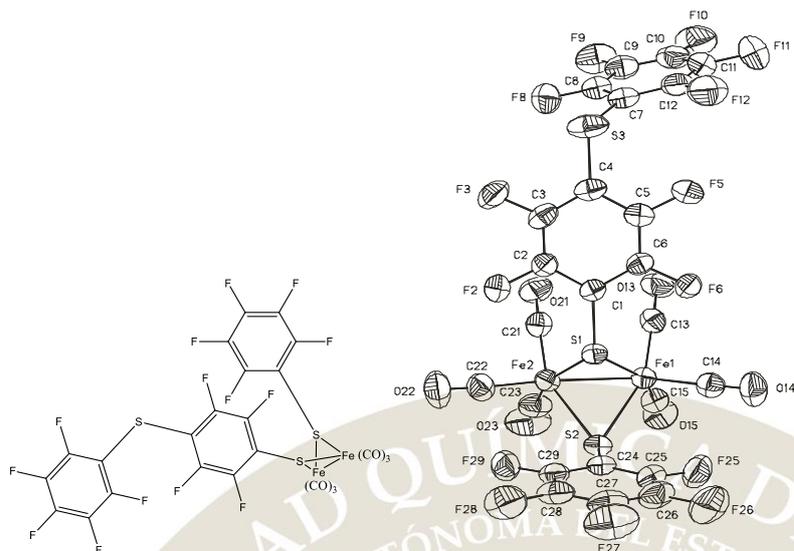
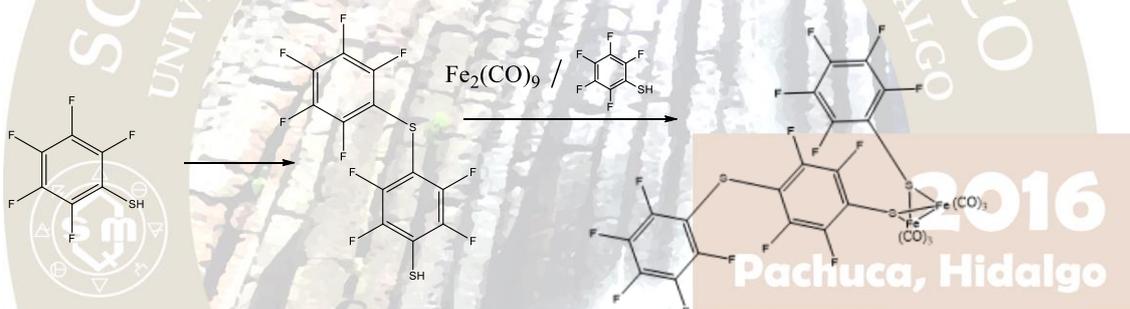


Figura 2. Estructura molecular del $\text{Fe}_2(\text{CO})_6(\mu\text{-SC}_6\text{F}_5)(p\text{-SC}_6\text{F}_4)$. Algunas distancias interatómicas (angstrom) y ángulos relevantes son: Fe(1)-Fe(2) 2.4894(6), Fe(1)-S(1) 2.2771(7), Fe(1)-S(2) 2.2876(8), Fe(2)-S(1) 2.2737(7), Fe(2)-S(2) 2.2969(8), C(7)-S(3)-C(4) 101.53(13)°.



Esquema 2: Ruta de síntesis para la obtención del $\text{Fe}_2(\text{CO})_6(\mu\text{-SC}_6\text{F}_5)(p\text{-SC}_6\text{F}_4)$.

Materiales y métodos.

Todas las reacciones se han llevado a cabo bajo atmósfera inerte de nitrógeno gaseoso, utilizando técnicas Schlenk. Los disolventes empleados fueron despojados de trazas de humedad. Los productos fueron separados empleando sílica gel 230-400 empleando hexano como fase móvil. Una vez puros, los productos son relativamente estables y en algunos casos fue posible manipularlos en contacto con el aire. Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos con un equipo Perkin-Elmer FT-IR 16F PC, mientras que la resonancia magnética nuclear con equipos JEOL ECA-500 (^1H , 500 MHz; ^{13}C 125.76 MHz; ^{31}P 161.8 MHz), usando CDCl_3 ó CD_2Cl_2 como disolventes y TMS como referencia externa. La espectrometría de masas fue llevada a cabo empleando un equipo Agilent LC/LCMSD modelo 1969A con detector de tiempo de vuelo y ionización por electrospray (ESI-TOF).

Conclusiones

La aparición de derivados mononucleares como el compuesto $\text{Fe}(\text{phen})_3\text{Cl}_2$ puede deberse a efectos termodinámicos importantes como el efecto quelato, por lo que resulta importante la correcta selección de ligantes, que sean buenos electrodonadores, pero que no promuevan la fragmentación de la estructura. En este sentido las fosfinas pueden ser buenos candidatos, sin embargo, será necesario modular las características sigma-donador/pi-aceptor para alcanzar las diferencias en la polaridad y la estabilidad estructural deseadas.

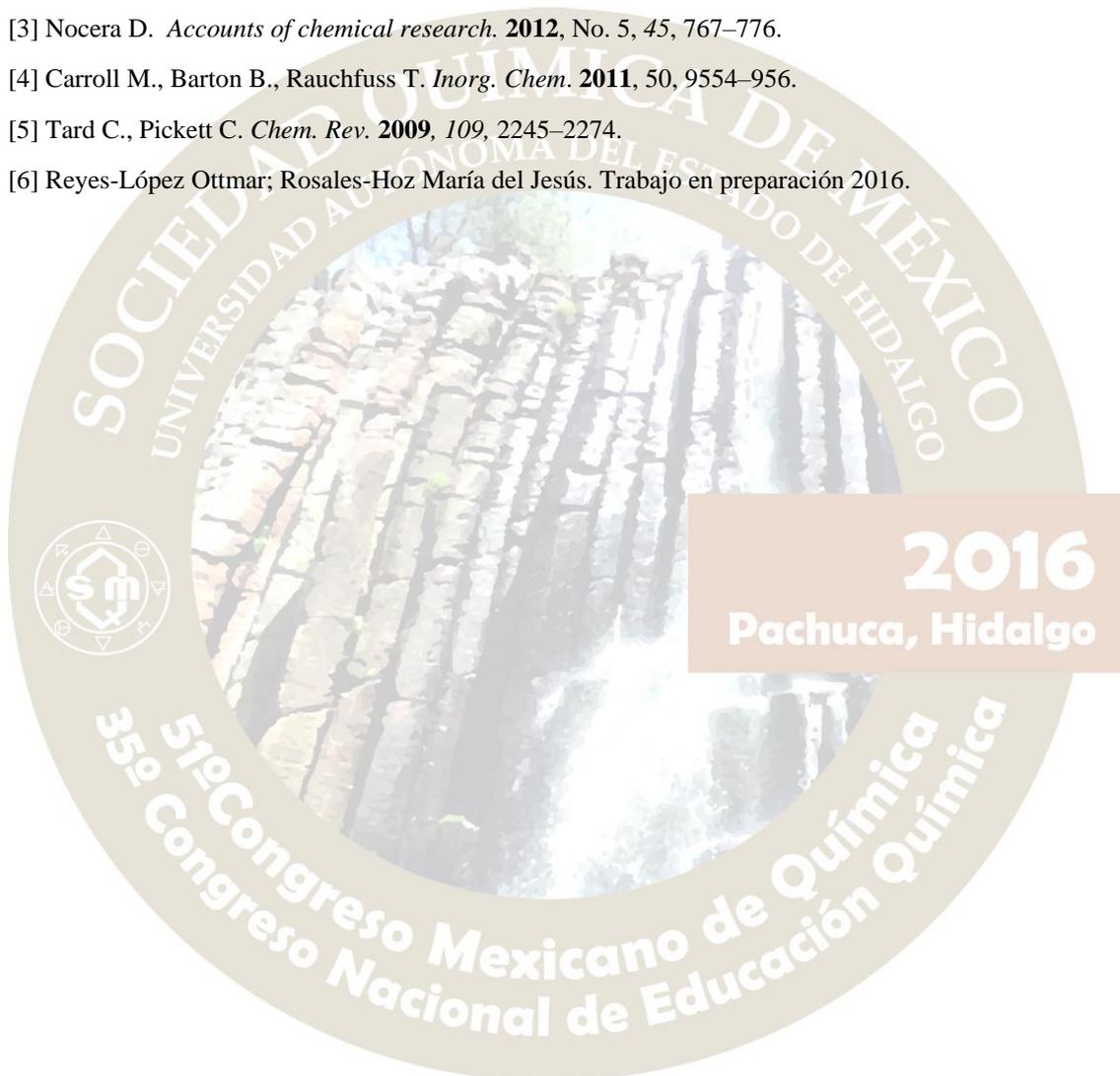
El complejo $\text{Fe}_2(\text{CO})_6(\mu\text{-SC}_6\text{F}_5)_2$ no produce al $\text{Fe}_2(\text{CO})_6(\mu\text{-SC}_6\text{F}_5)(p\text{-SC}_6\text{F}_5\text{-}\mu\text{-SC}_6\text{F}_4)$ en presencia de pentafluorotiofenol, la formación del segundo resulta de la sustitución nucleofílica aromática previa la coordinación con el sistema dinuclear $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$, al parecer promovida por una base de Lewis.

Agradecimientos

Ana Lilia Carrasco González, Instituto Politécnico Nacional, CONACyT y Cinvestav

Referencias

- [1] Han Z., Tongxiang F., Di Z., *Chem. Cat. Chem.*, **2011**, 3, 513 – 528.
- [2] Michl J, Albinsson B., *Nature Chem.*, **2011**, 3, 268-269
- [3] Nocera D. *Accounts of chemical research.* **2012**, No. 5, 45, 767–776.
- [4] Carroll M., Barton B., Rauchfuss T. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 9554–956.
- [5] Tard C., Pickett C. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2245–2274.
- [6] Reyes-López Ottmar; Rosales-Hoz María del Jesús. Trabajo en preparación 2016.



QUÍMICA MEDICINAL(QMED)

SÍNTESIS, ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA Y SIMULACIONES *IN SILICO* DE DERIVADOS DE BIS[4-(1H-BENCIMIDAZOL-2-IL) FENOXI]PROPANO.

Carlos A. Méndez-Cuesta^a, Miguel Ángel Herrera-Rueda^b, Sergio Hidalgo-Figueroa^b, Hugo Tlahuext^c, Rosa Moo-Puc^d, Manuel Chan-Bacab^e, Emanuel Hernández-Núñez^f, Oscar Mendez-Lucio^g, José L. Medina-Franco^h, Gabriel Navarrete-Vázquez^b.

^aUniversidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, Calzada del Hueso 1100, Ciudad de México, 04960, México.

^bFacultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos 62209, México.

^cCentro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos 62209, México.

^dUnidad Interinstitucional de Investigación Médica, IMSS-Facultad de Medicina, UADY, Mérida, Yucatán 97000, México.

^eDepartamento de Microbiología Ambiental y Biotecnología, Universidad Autónoma de Campeche, Campeche 24030, México.

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

^gCentre for Molecular Informatics, Department of Chemistry, University of Cambridge, Cambridge, CB2 1EW, UK

^hFacultad de Química, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional Autónoma de México, Avenida Universidad 3000, México City 04510, México.

Correo: cmendezc@correo.xoc.uam.mx

RESÚMEN

Doce nuevos híbridos de bencimidazol y propamidina se prepararon empleando una ruta corta de síntesis. Se evaluaron *in vitro* contra *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis* y *Leishmania mexicana*. La mayoría de los análogos mostraron buena actividad ($CI_{50} < 1 \mu M$). El compuesto **2** (1,3-bis[4-(5-metil-1H-bencimidazol-2-il)fenoxi]propano) fue el más activo contra todos los protozoarios evaluados. El estudio de relaciones estructura-actividad de estos híbridos proporcionará nuevos compuestos contra enfermedades causadas por protozoarios.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por protozoos como *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis* y *Leishmania mexicana*, son enfermedades extendidas en todo el mundo que afectan principalmente a países en vía de desarrollo, donde no sólo prevalecen las temperaturas tropicales, sino también las malas condiciones sanitarias y de higiene, así como la migración a otros países [1,2]. *G. intestinalis* es un protozoario que causa calambres abdominales, náuseas, distensión abdominal, vómitos, diarrea y mala absorción intestinal, lo cual es un problema grave sobre todo en niños, que son la población más vulnerable [3,4]. *T. vaginalis* afecta principalmente el tracto urogenital de los hombres y las mujeres, invade el epitelio escamoso que conduce a la vaginitis/prostatitis, aumentando el riesgo de transmisión del VIH e incrementa el riesgo de bajo peso en los recién nacidos [5]. La leishmaniasis se manifiesta desde pequeños nódulos cutáneos hasta la destrucción de los tejidos. En su forma más grave, los parásitos pueden migrar hasta los órganos vitales [6]. Los tratamientos contra la giardiasis y trichomoniasis como los 5-nitroheterociclos (metronidazol,

secnidazol, nitazoxanida, etc.), así como contra la leishmaniasis (antimoniales pentavalentes, anfotericina B, pentamidina, propamidina, miltefosina, etc.) son largos, costosos y se tienen reportes de cepas resistentes a estos fármacos [2, 7, 8]. Nuevas alternativas como los derivados de bencimidazol proporcionan alternativas terapéuticas debido a su amplio espectro antiprotozoario [9-14]. Por otro lado, la propamidina es el homólogo inferior de la pentamidina, la cual se utiliza para el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana (enfermedad del sueño), leishmaniasis visceral y neumonía por *Pneumocystis jiroveci* [14, 15].

En este trabajo se reporta el diseño y la síntesis de nuevos compuestos híbridos entre propamidina y bencimidazol (**Fig. 1**). Esto como parte de nuestro continuo esfuerzo hacia la búsqueda de información básica respecto a los requerimientos estructurales para una amplia actividad antiprotozoaria de híbridos de bencimidazol [14].

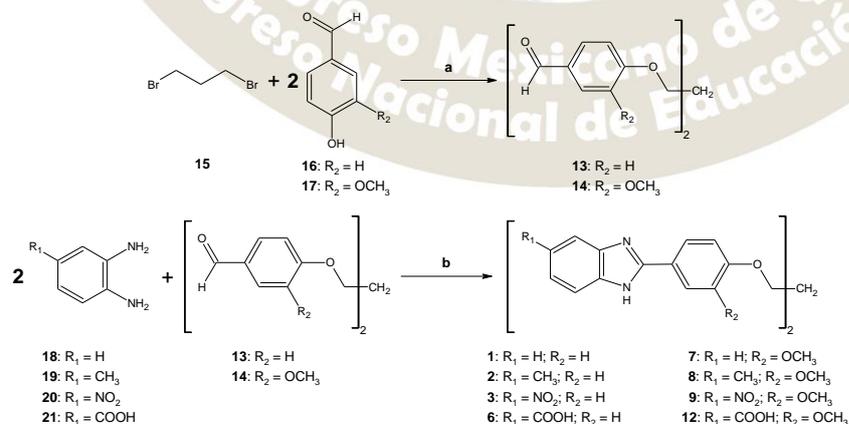


Fig 1. Diseño de los compuestos híbridos 1-12.

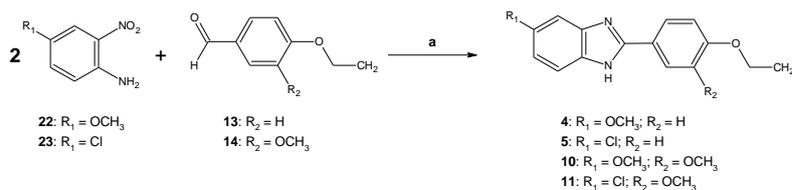
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Parte Química

Los bis-aldehídos sustituidos **13** y **14** se prepararon utilizando reacciones similares a la reportada por Torres-Gómez y colaboradores [14]. 4-Hidroxibenzaldehído (**16**) o 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (**17**) se hicieron reaccionar con 1,3-dibromopropano (**15**) en presencia de carbonato de potasio en condiciones S_N2 para dar los éteres **13** y **14**. La reacción de ciclocondensación de éstos con las correspondientes 4-substituido-1,2-fenilendiaminas **18-21** y metabisulfito de sodio en etanol, dio como resultado los correspondientes híbridos **1-3**, **6-9** y **12** con rendimientos moderados (**Esquema 1**).



Esquema 1. Reactivos y condiciones: (a) acetona, K_2CO_3 , t.a., 4 h; (b) 2.2 equivalentes de $Na_2S_2O_5$, $H_2O:EtOH$, t.a., 8 h.

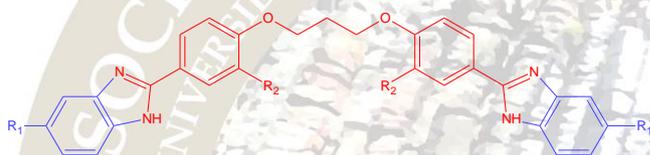


Esquema 2. Reacción de reducción y ciclación de un solo paso: (a) 10 equivalentes de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, $\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH}$, t.a., 8 h.

Los compuestos **4**, **5**, **10** y **11** se prepararon usando una reacción de reducción-ciclación de un solo paso, donde se hicieron reaccionar los bis-aldehídos **13** y **14** con el correspondiente 5-sustituido-2-nitroanilina (**22**, **23**) en presencia de ditionito de sodio y una mezcla de agua:etanol como disolvente (**Esquema 2**). Los productos brutos se obtuvieron con un rendimiento del 83-89 %. Las estructuras de los bis (1*H*-bencimidazoles) se corroboraron mediante el uso de técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

Evaluación biológica

Los nuevos híbridos de propamidina y bencimidazol (**1-12**) se probaron *in vitro* como agentes antiprotozoarios. Los ensayos biológicos resultados contra los tres protozoos ensayados se resumen en la Tabla 1.



Compuesto	R ₁	R ₂	CI ₅₀ (□M)		
			<i>G. intestinalis</i>	<i>T. vaginalis</i>	<i>L. mexicana</i>
1	-H	-H	0.295	1.811	4.02
2	-CH ₃	-H	0.007	0.913	1.22
3	-NO ₂	-H	7.312	6.157	na
4	-OCH ₃	-H	0.686	0.068	12.57
5	-Cl	-H	0.482	0.201	>10
6	-COOH	-H	0.428	0.127	na
7	-H	-OCH ₃	0.262	0.449	5.18
8	-CH ₃	-OCH ₃	1.061	0.091	na
9	-NO ₂	-OCH ₃	1.141	0.197	na
10	-OCH ₃	-OCH ₃	0.154	0.353	na
11	-Cl	-OCH ₃	0.673	2.981	na
12	-COOH	-OCH ₃	0.692	0.147	na
Pentamidine	-	-	0.891	2.414	13.32
Metronidazole	-	-	1.286	0.286	na
Propamidine	-	-	1.417	2.832	2.70

na: No activo a 50 μM

Modelado Molecular

Basado en los ensayos *in vitro*, se seleccionó el compuesto **2** para realizar el estudio de acoplamiento molecular con la secuencia de ADN d(CGCAAATTTGCG)₂, observándose que se une el surco menor

mediante puentes de hidrógeno e interacciones de van der Waals (Fig 2), interacciones similares reportadas con propamidina [16, 17].

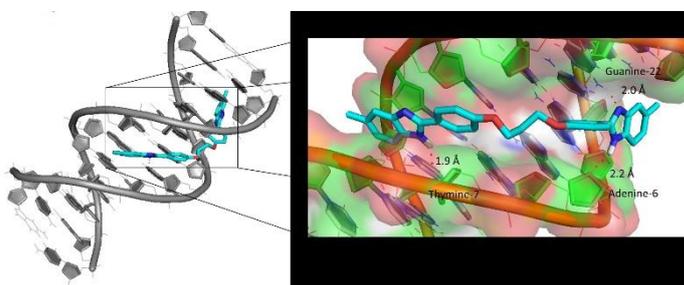


Fig. 2. Modelado molecular del compuesto 2 con el dodecamero de ADN.

CONCLUSIÓN

Se sintetizaron y evaluaron *in vitro* 12 híbridos de propamidina y bencimidazol frente a un panel de tres protozoarios. Los resultados muestran que la mayoría de los compuestos demuestran actividad comparable con fármacos como metronidazol y pentamidina. El compuesto **2** muestra la mejor actividad, en particular contra *G. intestinalis* y *L. mexicana*. El estudio demuestra que el reemplazamiento bioisostérico de amidina por bencimidazol en la propamidina resulta en un aumento de la actividad antiprotozoaria.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Escobedo, A. A.; Almirall, P.; Robertson, L. J.; Franco, R. M. B.; Hanevik, K.; Mørch, K.; Cimerman, S. Giardiasis: The Ever-Present Threat of a Neglected Disease. *Infect. Disord. Drug Targets*, **2010**, 10(5), 329–348.
- [2] Hernández-Luis, F.; Hernández-Campos, A.; Castillo, R.; Navarrete-Vázquez, G.; Soria-Arteche, O.; Hernández-Hernández, M.; Yépez-Mulia, L. Synthesis and Biological Activity of 2-(trifluoromethyl)-1*H*-Benzimidazole Derivatives against Some Protozoa and *Trichinella Spiralis*. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 3135–3141.
- [3] Khan, S.; Khan, I.; Chauhan, P. M. S. Antileishmanial Chemotherapy: Present Status and Future Perspectives. *Chem. Biol. Interface*, **2015**, 5(1), 1–28.
- [4] Valladares-Méndez, A.; Hernández-Núñez, E.; Cedillo-Rivera, R.; Moo-Puc, R.; Barbosa-Cabrera, E.; Orozco-Castellanos, L. M.; Rivera-Leyva, J. C.; Navarrete-Vázquez, G. Synthesis, *in vitro* and *in vivo* Giardicidal Activity, and Pharmacokinetic Profile of a New Nitazoxanide Analog. *Med. Chem. Res.*, **2014**, 23(6), 3157–3164.
- [5] Kusdian, G.; Gould, S. B. The Biology of *Trichomonas Vaginalis* in the Light of Urogenital Tract Infection. *Mol. Biochem. Parasitol.*, **2014**, 198(2), 92–99.
- [6] Navarrete-Vázquez, G.; Chávez-Silva, F.; Colín-Lozano, B.; Estrada-Soto, S.; Hidalgo-Figueroa, S.; Guerrero-Álvarez, J.; Méndez, S. T.; Reyes-Vivas, H.; Oria-Hernández, J.; Canul-Canché, J.; Ortiz-Andrade, R.; Moo-Puc, R. Synthesis of Nitro(benzo)thiazole Acetamides and *in Vitro* Antiprotozoal Effect against Amitochondriate Parasites *Giardia Intestinalis* and *Trichomonas Vaginalis*. *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, 23(9), 2204–2210.
- [7] Argüello-García, R.; Cruz-Soto, M.; Romero-Montoya, L.; Ortega-Pierres, G. In Vitro Resistance to 5-Nitroimidazoles and Benzimidazoles in *Giardia Duodenalis*: Variability and Variation in Gene Expression. *Infect. Genet. Evol.*, **2009**, 9(6), 1057–1064.
- [8] Enumula, S.; Pangal, A.; Gazge, M.; Shaikh, J. A.; Ahmed, K. Diverse Pharmacological Aspects of Benzimidazole Derivatives : A Review. *Research J. Chem. Sci.*, **2014**, 4(4), 78–88.

- [9] Salahuddin; Shaharyar, M.; Mazumder, A. Benzimidazoles: A Biologically Active Compounds. *Arab. J. Chem.*; **2012**.
- [10] Keri, R. S.; Hiremathad, A.; Budagumpi, S.; Nagaraja, B. M. Comprehensive Review in Current Developments of Benzimidazole-Based Medicinal Chemistry. *Chem Biol Drug Des*, **2015**, *86*, 19–65.
- [11] Singh, N.; Pandurangan, A.; Rana, K.; Anand, P.; Ahamad, A.; Tiwari, A. K. Benzimidazole: A Short Review of Their Antimicrobial Activities. *Int. Curr. Pharm. J.*, **2012**, *1*(5), 119–127.
- [12] Navarrete-Vázquez, G.; Cedillo, R.; Hernández-Campos, A.; Yépez, L.; Hernández-Luis, F.; Valdez, J.; Morales, R.; Cortés, R.; Hernández, M.; Castillo, R. Synthesis and Antiparasitic Activity of 2-(Trifluoromethyl)-Benzimidazole Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 187–190.
- [13] Navarrete-Vázquez, G.; Yépez, L.; Hernández-Campos, A.; Tapia, A.; Hernández-Luis, F.; Cedillo, R.; González, J.; Martínez-Fernández, A.; Martínez-Grueiro, M.; Castillo, R. Synthesis and Antiparasitic Activity of Albendazole and Mebendazole Analogues. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*(21), 4615–4622.
- [14] Torres-Gómez, H.; Hernández-Núñez, E.; León-Rivera, I.; Guerrero-Alvarez, J.; Cedillo-Rivera, R.; Moo-Puc, R.; Argotte-Ramos, R.; Rodríguez-Gutiérrez, M. del C.; Chan-Bacab, M. J.; Navarrete-Vázquez, G. Design, Synthesis and in Vitro Antiprotozoal Activity of Benzimidazole-Pentamidine Hybrids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*(11), 3147–3151.
- [15] Alizadeh, H.; Silvany, R.; Meyer, D.; Dougherty, J.; McCulley, J. In Vitro Amoebicidal Activity of Propamidine and Pentamidine Isethionate against *Acanthamoeba* Species and Toxicity to Corneal Tissues. *Cornea*, **1997**, *16*(1), 94–100.
- [16] Nunn, C. M.; Neidle, S. Sequence-Dependent Drug Binding to the Minor Groove of DNA: Crystal Structure of the DNA Dodecamer d(CGCAAATTTGCG)₂ Complexed with Propamidine. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 2317–2325.
- [17] Nunn, C. M.; Jenkins, T. C.; Neidle, S. Crystal Structure of d(CGCGAATTCGCG) Complexed with Propamidine, a Short-Chain Homologue of the Drug Pentamidine. *Biochemistry*, **1993**, *32*(50), 13838–13843.

EVALUACION IN SILICO DE OXINDOLES Y QUINOLINONAS COMO INHIBIDORES DE β -SECRETASA

Gelacio Martínez-Gudiño^{1,2}, Nadia A. Pérez-Rojas¹, Martha S. Morales-Ríos^{1,2,*}. ¹Departamento de Química, ²Programa de Posgrado en Farmacología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Apartado 14-740, Ciudad de México, 07000 México. *smorales@cinvestav.mx

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por la pérdida de memoria y de la capacidad cognitiva. Actualmente se ha identificado a la enzima β -secretasa como un blanco terapéutico para el tratamiento de la EA. En este trabajo se realizó la síntesis de quinolin-2(1H)-onas a partir de ácidos 2-oxo-3-indolilacéticos. Con el fin de predecir la energía libre de unión (ΔG) del complejo enzima-inhibidor, se realizó una simulación in silico. Los resultados del estudio docking muestran que estos compuestos son potenciales inhibidores competitivos de la enzima β -secretasa.

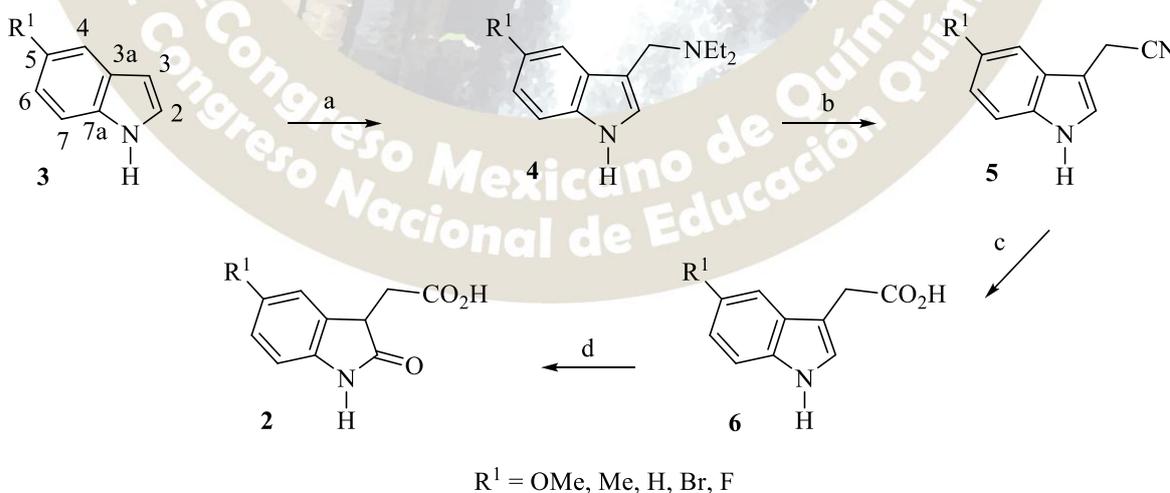
INTRODUCCIÓN

Las subestructuras oxindol y quinolinona son constituyentes importantes de agentes farmacológicamente activos [1]. Las quinolinonas presentan una gran variedad de actividades biológicas, como antibióticos, antineoplásicos, antivirales inmunosupresores [2] y como inhibidores de β -secretasa para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer [3]. En la actualidad, uno de los blancos terapéuticos más atractivos para el diseño de moléculas bioactivas son las enzimas secretasas debido a que se ha demostrado que la inhibición parcial de las enzimas γ -secretasa y β -secretasa disminuye la concentración del péptido β -amiloide de 40-42 aminoácidos que es responsable de la formación de las placas neuríticas que caracterizan a la EA [4].

Se han descrito varias metodologías para la síntesis de quinolinonas incluyendo la ciclización de Diels-Alder [5], catálisis con paladio [6] e hidrólisis ácida o alcalina de oxindoles [7, 8]. Sin embargo, el desarrollo de nuevas metodologías para la síntesis de quinolinonas basadas en la química verde representa un reto en química medicinal.

METODOLOGIA

Síntesis de derivados del ácido 2-oxo-3-indolilacético 2



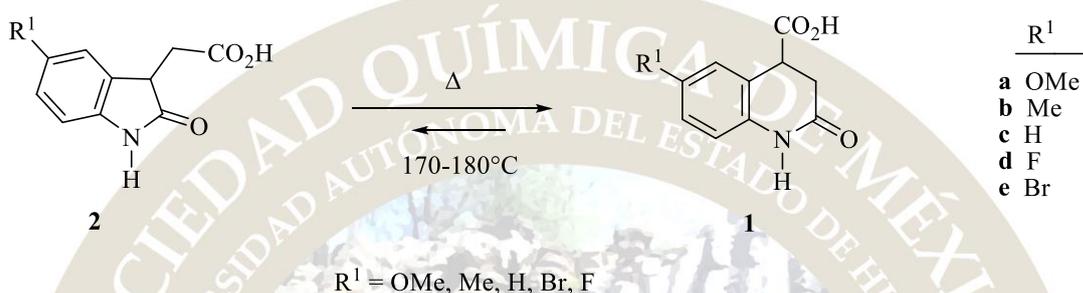
Esquema 1. Estrategia de síntesis de oxindoles **2**. (a) $\text{NH}(\text{Et})_2$, AcOH , COH_2 ; (b) MeI/MeOH , $\text{KCN}/\text{H}_2\text{O}$; (c) $\text{KOH}/\text{H}_2\text{O}$; (d) HCl , DMSO .

La síntesis de los derivados del ácido 2-oxo-3-indolilacético C5-sustituídos **2**, precursores sintéticos de las quinolinonas **1**, se realizó en 4 etapas de reacción a partir del indol correspondiente ($R^1 = \text{OMe, Me, H, Br, F}$,

F) **3** (Esquema 1). Así, el tratamiento de los indoles **3** con dietilamina en presencia de formaldehído generó los 3-dietilaminometilindoles **4**, substratos que por reacción con MeI y KCN formaron los 3-acetonitrilindoles **5**. El siguiente paso consistió en la hidrólisis del grupo ciano que dio los correspondientes ácido 3-indolilacéticos **6**, que por oxidación con dimetilsulfóxido (DMSO) y HCl al 37% generaron los derivados del ácido 2-oxo-3-indolilacético C5-sustituídos **2**, precursores sintéticos de las quinolinonas **1**.

Síntesis de quinolin-2(1H)-onas **1**

En general, la transformación de ácidos 2-oxo-3-indolilacéticos en quinolinonas se ha llevado a cabo por hidrólisis ácida ó básica. En este proyecto, se planteó realizar la expansión del anillo de lactama de los ácidos 2-oxo-3-indolilacéticos **2** en condiciones de química verde, por vía térmica en ausencia de disolvente (esquema 2).



Esquema 2. Reordenamiento térmico de los ácidos 2-oxo-3-indolilacéticos **2** en quinolinonas **1**

Con el fin de predecir la energía libre de unión (ΔG) del complejo enzima-ligando, se realizó la simulación in silico de la unión entre los compuestos representativos de cada serie **1c** y **2c** ($R^1 = \text{H}$) y la enzima β -secretasa humana, cuya estructura cristalina se obtuvo del <Protein Data Bank> (PDB). Igualmente, se sometieron a docking molecular los compuestos comparables estructuralmente **7** y **8** (Figura 1), inhibidores conocidos de la enzima β -secretasa.

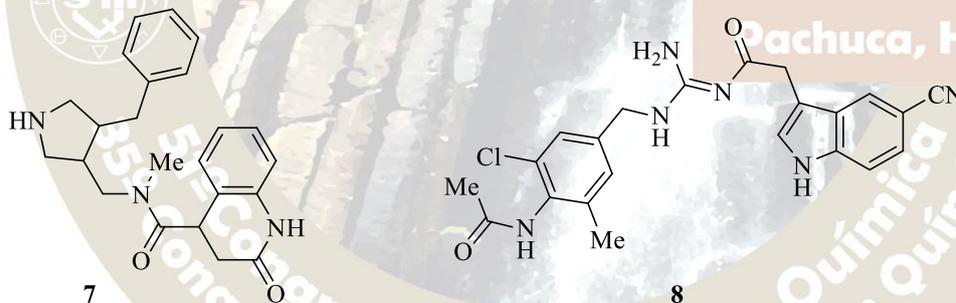


Figura 1. Estructura de los compuestos **7** y **8**, inhibidores de la enzima β -secretasa

Los compuestos **1c** y **2c** fueron sujetos a un análisis conformacional por el método Monte-Carlo, optimizado por HF/6-31G(d). Se seleccionó el conformero de menor energía de cada compuesto y este se sometió a un estudio docking ciego flexible frente a la enzima β -secretasa humana. Para llevar a cabo el docking se utilizaron los servidores del Instituto Suizo de Bioinformática.

RESULTADOS

La ruta de síntesis condujo a la obtención de quinolin-2(1H)-onas 6-sustituídas (MeO, Me, H, F, Br). Los productos e intermediarios fueron caracterizados por métodos espectroscópicos y espectrométricos (RMN de ^1H y ^{13}C , EM, EMAR e IR). La expansión del anillo de γ -lactama de los ácidos 2-oxo-3-indolilacéticos **2a-e** se realizó por vía térmica en ausencia de disolvente, para dar una mezcla al equilibrio en favor de las quinolin-2(1H)-onas **1a-1e** (Tabla 1).

Tabla 1. Fracción molar determinada al equilibrio por RMN de ^1H

R^1	Fracción Molar	
	Quinolinona	Oxindol
OMe	0.7453	0.2547
Me	0.7143	0.2857
H	0.6957	0.3043
F	0.6619	0.3381
Br	0.6584	0.3416

Los resultados del estudio docking indican que los compuestos **1c** y **2c** se unen al sitio de activo de la enzima, al igual que los compuestos **7** y **8** inhibidores conocidos de la enzima β -secretasa, esto nos indica que los compuestos **1c** y **2c** son potenciales inhibidores competitivos de la enzima β -secretasa (Tabla 2).

Tabla 2. Energía libre de unión del complejo enzima-inhibidor

Compuesto	ΔG (kcal/mol)	Compuesto	ΔG (kcal/mol)
1c	-6.41	7	-8.04
2c	-6.76	8	-8.39

Conclusiones

Se sintetizaron las quinolin-2(1H)-onas 6-substituidas **1** a partir de los indoles 5-substituidos (MeO, Me, H, F, Br) **2**, se encontró un equilibrio termodinámico entre oxindoles **2** y quinolinonas **1** que está influenciado por las propiedades electrónicas del sustituyente en posición 5, de tal modo que los sustituyentes electrodonadores favorecen la formación del anillo de δ -lactama. Los estudios de docking ciego muestran que los compuestos **1c** y **2c** son potenciales inhibidores competitivos de la enzima β -secretasa debido a que se unen preferencialmente al sitio activo de la enzima, sin embargo la energía libre de unión de los compuestos propuestos es menor que la de las moléculas **7** y **8** conocidos inhibidores de la enzima β -secretasa. Se espera que la inclusión de grupos farmacóforos en la posición 1 del anillo indólico aumenten la afinidad de los compuestos **1** y **2** por el sitio activo de la enzima.

Bibliografía

1. Malik S, Choudhary A, Kumar S, Avasthi G (2010), *J Pharm Res* 3:1519.
2. Hradil P, Hlavac J, Soural M, Hajdich M, Kolar M, Vecerova R. (2009), *Mini Rev Med Chem* 9:696.
3. Rogel O, Rondeau J-M, Rueeger H, Simic O, Sirockin F, Tintelnot-Blomley M (2007), *PCT Int. Appl.*, WO 2007140980 A1 20071213
4. Vassar R, Kovacs DM, Yan R, Wong PC (2009). *J. Neurosci.* 29: 12787-12794
5. Huang CC, Chang NC (2008), *Org Lett* 10:673.
6. Manley PJ, Bilodeau MT (2004), *Org Lett* 6:2433.
7. Rivera-Becerril E, Pérez-Hernández N, Joseph-Nathan P, Morales-Ríos MS (2006), *Heterocycles* 68:1459.
8. Morales-Ríos MS, Rivera-Becerril E, López Camacho PY, Pérez-Rojas NA, Suárez-Castillo OR (2012), *Nat Prod Comm* 7:1445.

MODELADO FARMACOFÓRICO BASADO EN LA ESTRUCTURA DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA DEL VIH TIPO 1 Y ANÁLISIS DOCKING DE UN BIPIRIMIDINILINDOL

Tonatiuh Benítez-González^{1,2}, Humberto L. Mendoza-Figueroa^{1,2}, Yolanda Mora-Pérez¹, Martha S. Morales-Ríos^{1,2,*}. ¹Departamento de Química, ²Programa de Posgrado en Farmacología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Apartado 14-740, Ciudad de México, 07000 México. *smorales@cinvestav.mx

RESUMEN

Se realizó el mapeo farmacofórico del bupirimidinilindol **1** por alineamiento con los elementos farmacofóricos del modelo de “mariposa”, típico de los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa en uso clínico. El alineamiento de tres puntos de **1** mostró una interacción puente de hidrógeno aceptor y dos interacciones hidrofóbicas. El modelo farmacofórico se generó a partir de los modos de unión cristalográficos de la transcriptasa reversa (RT) del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

INTRODUCCIÓN

Las estrategias para el tratamiento de infecciones de VIH se basan en fármacos que interfieren con la replicación viral inhibiendo diferentes enzimas que intervienen en el proceso: proteasa, integrasa y/o transcriptasa reversa (RT). La RT es una proteína heterodimérica de 66 kDa compuesta por dos subunidades relacionadas la p66 y la p51. La subunidad más grande p66 está conformada por 560 aminoácidos y contiene dos sitios catalíticos: la DNA polimerasa (POL) y la ribonucleasa (RNasa H) [1].

Los fármacos que tienen como blanco terapéutico la inhibición de la RT se dividen en dos tipos: nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (NRTIs) y no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (NNRTIs) [2]. El mecanismo de inhibición de los NNRTIs consiste principalmente en el acoplamiento y alineación de éstas moléculas en un sitio alostérico de unión conocido como bolsa de unión a NNRTIs (NNIBP, por sus siglas en inglés), que está constituido por una región hidrofóbica adyacente al sitio activo de la DNA polimerasa. [3].

El trabajo en conjunto de áreas como la química medicinal, la cristalografía y la química computacional han sido fundamentales para el descubrimiento de nuevos fármacos. Gracias al uso de herramientas de modelado molecular y a estudios de rayos-X, en donde la RT ha sido cocrystalizada con ligandos representativos de NNRTIs, se ha diseñado un modelo tridimensional para los NNRTIs que contiene los elementos estructurales que son determinantes y críticos en la actividad anti-VIH. El modelo farmacofórico de los NNRTIs está constituido por un dominio central hidrofílico (“cuerpo”) capaz de formar interacciones por puente de hidrógeno (con elementos donadores, aceptores o ambos) al cual se le anexan dos dominios hidrofóbicos (“alas”) que normalmente están compuestos por sistemas aromáticos (sistema extendido de enlaces π) y cadenas alifáticas (Fig. 1) [2].



Figura 1. Modelo farmacofórico de NNRTIs: “Estructura de mariposa”

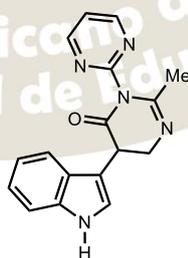


Figura 2. Estructura del bupirimidinilindol **1**

El objetivo de este trabajo fue predecir, mediante un análisis asistido por computadora, la posible actividad NNRTIs del bupirimidinilindol **1** (Fig. 2) a través de la alineación de dicha molécula al modelo farmacofórico de “mariposa” de tres puntos que caracteriza a los fármacos NNRTIs con actividad anti-VIH.

Otro aspecto relevante fue dilucidar la potencial afinidad del bupirimidinindol **1** por la enzima RT haciendo uso del docking molecular.

METODOLOGÍA

Análisis conformacional. La minimización energética por mecánica molecular y la búsqueda conformacional se realizó con Spartan 14 empleando el algoritmo Monte Carlo en combinación con el campo de fuerza Merck (MMFF). Las optimizaciones se procesaron con Gaussian 09 a un nivel de cálculo DFT HF/6-31+G(d,p) y mediante polarización continua en medio acuoso. Finalmente se empleó el software Chimera 1.8 para la visualización y alineación de confórmeros.

Modelado molecular. El mapeo farmacofórico se realizó alineando los confórmeros energéticamente más estables del bupirimidinilindol **1** con los elementos del modelo farmacofórico de “mariposa” típico de los NNRTIs. En este caso, dicho modelo farmacofórico se generó a partir de la estructura de rayos-X del complejo RT–delaviridina® (código PDB: 1KLM). El mapeo se llevó a cabo utilizando el programa LigandScout 3.12 generando las hipótesis de manera automática usando los parámetros por default.

Análisis “Docking”. La simulación por computadora de la unión entre la enzima RT y el ligando **1** se realizó incluyendo o no la flexibilidad conformacional inherente del ligando dentro de los algoritmos de docking (software LigandScout 3.12). La finalidad fue caracterizar como la flexibilidad del ligando afecta la afinidad de la enzima por el ligando.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Análisis conformacional

La información estructural 3D de un ligando es un componente esencial en el análisis farmacofórico 3D ya que éste depende de la estructura molecular del ligando. La caracterización de los confórmeros de mínima energía en fase acuosa del bupirimidinilindol **1** se indica en la Tabla 1.

Tabla 1. Confórmeros de mínima energía del bupirimidinilindol **1** (ΔG en kcal/mol; fracción molar χ en %)

Conf	G (Hartree)	ΔG	χ	Conf	G (Hartree)	ΔG	χ
1	-1005.910841610	0.00	47.77	3	-1005.910841610	0.49	20.81
2	-1005.907614020	0.26	30.74	4	-1005.907614020	2.54	0.68

Mapeo farmacofórico

La alineación del confórmero más estable del bupirimidinilindol **1** (ca. 50% de la población total) con el modelo de “mariposa” mostró una interacción puente de hidrógeno aceptor (vector rojo) y dos interacciones hidrofóbicas (esferas amarillas) (Fig. 3, A). Por comparación se muestra también la alineación con la delaviridina®, ligando representativo de NNRTIs en uso clínico, que presentó una interacción puente de hidrógeno donador adicional (vector en verde) (Fig. 3, B).

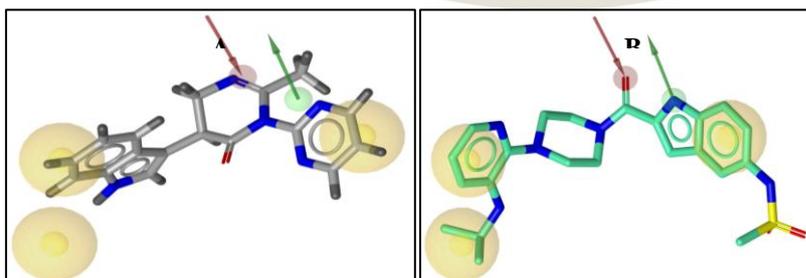


Figura 3. Mapeo farmacofórico de **1** (A) y de la delaviridina® (B).

Análisis docking

El análisis docking rígido de **1** dirigido a la bolsa de unión a NNRTIs muestra interacciones moleculares con residuos identificados como característicos de la bolsa de unión y que son reconocidas en el modelo farmacofórico de “mariposa”. Estas son: una interacción puente de hidrógeno de tipo hidrofílico aceptor entre el átomo de nitrógeno en posición 3 del anillo central 1,3-pirimidinona de la estructura **1** y el residuo LYS103 (vector rojo, Fig. 4 A) y dos interacciones hidrofóbicas, una de ellas entre el anillo bencénico del fragmento indol y el residuo TYR188 y la otra entre el anillo de pirimidina y los residuos TYR181, VAL106 y LEU100 (contornos amarillos, Fig. 4 A). Al habilitar la flexibilidad inherente del bupirimidinilindol **1** y delimitar el sitio de búsqueda de unión, se observó que **1** presenta un mayor número de interacciones hidrofóbicas con los residuos de aminoácido de la bolsa de unión y son HIS235, LEU 234, PRO236, TYR318 y GLY190 (Fig. 4B). De particular interés es la interacción hidrofílica puente de hidrógeno con la LYS103, característica de los NNRTIs en uso clínico, presente en ambos análisis docking.

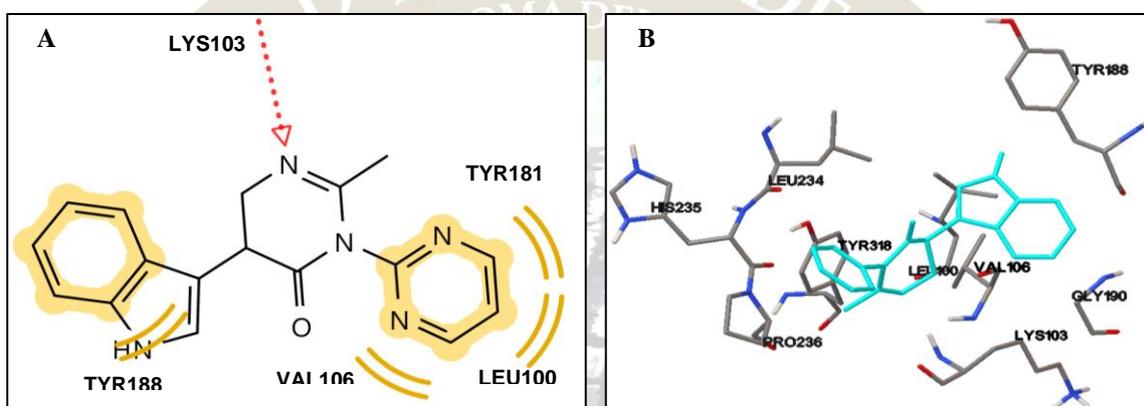


Figura 4. (A) Docking rígido, vista bidimensional de las interacciones del bupirimidinilindol **1** en la bolsa de unión a NNRTIs. (B) Docking flexible, vista tridimensional del posicionamiento de **1** en la bolsa de unión a NNRTIs. El bupirimidinilindol **1** se representa en modelo de bastones en azul.

CONCLUSIONES

El alineamiento de tres puntos del conformero más estable de **1** con los elementos farmacofóricos del modelo de “mariposa”, típico de los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NNRTIs), mostró una interacción puente de hidrógeno aceptor y dos interacciones hidrofóbicas. En tanto que el docking flexible de **1** mostró interacciones moleculares con residuos identificados como característicos de la bolsa de unión a NNRTIs y que están presentes en el modelo farmacofórico de “mariposa” por lo que ambos resultados predicen que el bupirimidinilindol **1** puede actuar como un inhibidor de RT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sarafianos S., *et al.* Structure and function of HIV-1 reverse transcriptase: molecular mechanisms of polymerization and inhibition, *Journal of molecular biology*, Review article, 693–713 (2010).
2. de Béthune, M. P. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), their discovery, development, and use in the treatment of HIV-1 infection: A review of the last 20 years (1989–2009), *Antiviral Research* 85, 75–90 (2010)
3. Zhan P., Chen X., Li D., Fang Z., De Clercq E., Liu X. HIV-1NNRTIs: Structural Diversity, Pharmacophore Similarity, and Implications for Drug Design, *Medicinal Research Reviews*, E1–E72 (2013).

ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN QUELATOS MIXTOS DE COBRE (II) CON ADN.

Yeshenia Figueroa-De Paz¹, Abel Moreno-Carcamo², Jorge Serment-Guerrero³, Lena Ruiz-Azuara¹.

¹Facultad de Química, Departamento de Química Inorgánica y Nuclear, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 3000, México DF 04510, México

²Intituto de Química, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria. Delegación Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México.

³Departamento de Biología, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Carretera México Toluca S/N, La Marquesa, Ocoyoacac, México.

yeshita_19@hotmail.com

Resumen

Se estudia la interacción de compuestos de coordinación quelatos mixtos de cobre patentados y registrados bajo el nombre de Casiopeínas® con ADN plasmídico, con el objetivo encontrar modos de interacción entre ambos. Se ha observado mediante resultados de electroforesis en gel de agarosa que, estos compuestos de coordinación interactúan con el ADN y se propone que los modos de unión de estos compuestos son diferentes de acuerdo a las sustituciones en el ligante primario y del cambio en el ligante secundario. Se presentan los resultados observados del daño provocado en el ADN por la Casiopeína® menos y más activa; según los resultados de un estudio de actividad proliferativa¹.

Introducción

En las últimas décadas, la búsqueda de nuevos agentes antineoplásicos basados en compuestos que contienen metales de transición, han llamado la atención de investigadores para el diseño, síntesis y la evaluación de nuevos fármacos que posean una menor toxicidad pero mayor actividad biológica respecto a compuestos conocidos antitumorales como los compuestos de platino (cisplatino y carboplatino). Las casiopeínas® son algunos de los compuestos de coordinación más representativos de cobre con potencial antitumoral², ya que han mostrado actividad biológica sobre una gran cantidad de tumores tanto *in vitro*, así como han mostrado tener actividad *in vivo*.³ La fórmula general de estos compuestos de coordinación $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{N-O})]\text{NO}_3$ o $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{O-O})]\text{NO}_3$, donde N-N corresponde a bipyridinas o fenantrolinas sustituidas; N-O corresponde a α -aminoácido o péptidos, mientras que O-O corresponde a acetilacetato o salicilaldehidato. Varias hipótesis sobre el mecanismo de acción se han desarrollado, y éstos incluyen la generación de especies reactivas de oxígeno³ (ERO), toxicidad mitocondrial o la reacción Fenton que comúnmente se asocia con el cobre y sus complejos^{2,4}, llevando a una muerte celular por apoptosis.

Datos experimentales sugieren que estos compuestos interactúan directamente con el ADN², sin embargo, las interacciones y los modos de unión moleculares específicas no están claramente establecidos. En este trabajo el objetivo que se persigue es encontrar una tendencia respecto a los modos de unión de 21 casiopeínas® cuyas sustituciones se muestran en la tabla 1 con ADN plasmídico PBR322 de *E. coli* RRI; adicionalmente observar si existe alguna correlación entre los resultados obtenidos y los resultados de un estudio computacional donde se realizó una dinámica molecular de las 21 Casiopeínas® estudiadas en este trabajo y un fragmento de ADN dodecamero que realizó Cortés y colaboradores, donde proponen que esta familia de compuestos pueden interactuar por alguno de los siguientes 5 modos de unión con los pares de bases del ADN, dentro de estos 5 modos de unión se destacan 3 tipos de interacción que son: apilamiento sobre los anillos aromáticos de las pares de bases, interacción en el surco menor e intercalación de los complejos (Casiopeínas®).

Tabla 1. Lista de los compuestos sintetizados y su análisis elemental

^a X sustituyentes; ^b Datos experimentales de Análisis Experimental (Datos teóricos)

No.	x ^a	Ligante secundario	A.E ^b (%C, %H, %N)	P. (g/mol)	M	Formula condensada
Grupo biperidina						
1	H	Acetilacetato	48.85; 3.77; 10.94 (47.3; 3.96; 11.03)	380.84		C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₅ Cu
2	4,4'-dimetil	Acetilacetato	47.52; 4.78; 10.3 (46.81; 4.97; 10.91)	384.87		C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₅ Cu
Grupo fenantrolina						
3	H	Acetilacetato	47.01; 4.03; 10.03 (48.05; 4.5; 9.88)	424.89		C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₆ Cu.H ₂ O
4	4-metil	Acetilacetato	48.80; 4.25; 10.14 (49.48; 4.38; 9.61)	436.9		C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₆ Cu.H ₂ O
5	5-metil	Acetilacetato	49.02; 4.45; 9.85; 436.9 (49.48; 4.34; 9.61)	436.9		C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₆ Cu.H ₂ O
6	4,7-dimetil	Acetilacetato	48.69; 4.35; 9.173 (50.6; 4.69; 9.31)	450.93		C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₆ Cu.H ₂ O
7	5,6-dimetil	Acetilacetato	48.367; 4.67; 9.02 (48.66; 4.94; 8.96)	468.94		C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₇ Cu.2H ₂ O
8	3,4,7,8-tetrametil	Acetilacetato	52.68; 5.32; 8.84 (52.65; 5.26; 8.77)	478.98		C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₅ Cu.H ₂ O
9	5-fenil	Acetilacetato	56.715; 3.49; 8.685 (57.43; 3.98; 8.73)	480.96		C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₅ Cu
10	4,7-difenil	Acetilacetato	60.88; 4.42; 7.24 (60.46; 4.54; 7.29)	575.07		C ₂₉ H ₂₅ N ₃ O ₆ Cu.H ₂ O
11	5-cloro	Acetilacetato	43.68; 3.44; 9.05 (44.64; 3.52; 9.18)	457.32		C ₁₇ H ₁₆ N ₃ O ₆ CuCl
12	5-Nitro	Acetilacetato	44.7; 3.23; 12.07 (45.38; 3.13; 12.45)	449.86		C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₇ Cu
13	H	Glicinato	43.01; 3.22; 14.25 (42.26; 3.54; 14.08)	397.83		C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₆ Cu.H ₂ O
14	4-metil	Glicinato	43.01; 3.68; 13.63 (43.74; 3.91; 13.6)	411.85		C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₆ Cu.H ₂ O
15	5-metil	Glicinato	42.01; 3.88; 13.63 (43.74; 3.91; 13.6)	411.85		C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₆ Cu.H ₂ O
16	4,7-dimetil	Glicinato	43.07; 4.32; 12.92 (43.29; 4.54; 12.62)	443.89		C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₇ Cu.2H ₂ O
17	5,6-dimetil	Glicinato	43.75; 4.35; 12.92 (45.12; 4.26; 13.15)	425.88		C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₆ Cu.H ₂ O
18	3,4,7,8-tetrametil	Glicinato	47.925; 4.71; 13.03 (49.59; 4.62; 12.85)	435.92		C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₅ Cu
19	4,7-difenil	Glicinato	52.51; 3.86; 9.75 (56.77; 4.03; 10.18)	550.02		C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₆ Cu.H ₂ O
20	5-cloro	Glicinato	36.89; 3.077; 13.067 (38.89; 3.03; 12.96)	432.27		C ₁₄ H ₁₃ N ₄ O ₆ CuCl.H ₂ O
21	5-Nitro	Glicinato	35.12; 3.03; 15.13 (37.97; 2.95; 15.81)	442.82		C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₈ Cu.H ₂ O

Material y Metodología

Todos los reactivos fueron empleados grado reactivo, sin purificación adicional. Los 21 compuestos de coordinación quelatos mixtos de cobre fueron sintetizados y caracterizados (ver tabla 1) de acuerdo a la patente^{4,5,6}. Estos fueron recristalizados y se confirmó su purificación por análisis experimental y espectroscopia de infrarrojo. Para el estudio de la interacción Casiopeína-ADN, se incubaron (300ng) en agua estéril en presencia o ausencia de Casiopeínas[®] a distintos radios molares ($r_1 = \frac{\text{moles de complejo}}{\text{moles de pares de bases}}$) y en un volumen final de reacción de 20 µl por 20 minutos a 37°C (incubación corta) y a 24 h a 37°C (incubación larga). El efecto sobre el ADN plasmídico fue determinado por electroforesis horizontal (0.7%

agarosa en una buffer TBE 0.5x), el gel de agarosa se tiñó previamente con bromuro de etidio y al término de la corrida el gel fue visualizado utilizando un trans-iluminador.

Resultados

El efecto de dos casiopeínas sobre la estructura terciaria del ADN plasmídico fue estudiado utilizando diferentes relaciones de radio molar a 37°C por 20 minutos y 24 h (Figura 1). En los geles obtenidos se observaron las formas circular y superenrollado del ADN plasmídico. Para las Casiopeína III-Da y Casiopeína II-gly (1 y 16 respectivamente) incubadas por 20 minutos se observó un cambio en la intensidad de las bandas tanto circular como superenrollado la cual no depende de la dosis, ya que se observó que la intensidad se mantuvo constante. Por otro lado, los geles obtenidos para los mismos compuestos pero incubados por 24 horas, se observa que la cantidad de ADN superenrollado disminuye a medida que la concentración de complejo de cobre se incrementa y se observa un aumento en la intensidad de la banda asignada a la forma circular del ADN.

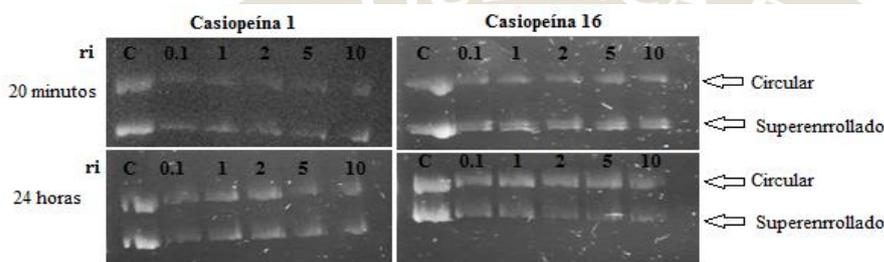


Figura 4. Análisis de electroforesis de la interacción del ADN plasmídico con dos Casiopeínas®. El control se indica con la letra (C) y ri indica la relación de radio molar entre el ADN y la Casiopeína®. Las diferentes isoformas del ADN son se señaladas con flechas

Conclusión

Hasta el momento se logró la síntesis y purificación de los compuestos de coordinación quelatos mixtos de cobre (II) que serán sometidos para el estudio de la interacción de estos con el ADN, además de que se optimizaron las condiciones de trabajo para la técnica de electroforesis en gel de agarosa que permitirá obtener resultados confiables y sistemáticos para el conjunto de las 21 Casiopeínas®.

Trabajo a futuro

Para lograr cumplir con el objetivo de este trabajo de investigación, se utilizarán las técnicas de espectrofotometría de UV-visible, dicroísmo circular y microscopia de fuerza atómica, que permitirán llegar a una clasificación de las Casiopeínas® basado en los modos de unión molecular con el ADN.

Referencias:

1. Bravo-Gómez, M.E., García-Ramos, J.C., Gracias-Mora, I. and Ruiz-Azuara, L. (2009) Antiproliferative activity and QSAR study of copper(II) mixed chelate [Cu(N-N)(acetylacetonato)]NO₃ and [Cu(N-N)(glycinato)]NO₃ complexes, (Casiopeínas). *J. Inorg. Biochem.*, 103, 299-309.
2. Lorena Becco, A. Rodríguez, M.E. Bravo, M.J. Prieto, L. Ruiz-Azuara, B. Garat, V. Moreno, D Gambino. *J. Inorg. Biochem.* 109 (2012) 49-56.
3. Gutierrez, A.G., Vazquez-Aguirre, A., Garcia-Ramos, J.C., Flores-Alamo, M., Hernandez-Lemus, E., Ruiz-Azuara, L. Mejia, C. (2013) Copper(II) mixed chelate compounds induce apoptosis through reactive oxygen species in neuroblastoma cell line CHP-212. *J. Inorg. Biochem.*, 126, 17-25.
4. Rodrigo Galindo-Murillo, J.C. García-Ramos, L. Ruiz-Azuara, T.E. Cheatham III, F. Cortés-Guzmán. *Nucl. Acids Res.* 43 (2015).
5. L. Ruiz-Azuara, 07/628,628: RE 35,458, Feb. 18 (1997), United States Patent 1992.
6. L. Ruiz-Azuara, 07/628,628: 5,576,326, United States Patent 1996.
7. L. Ruiz-Azuara, 07/628,843: RE 35,458, Feb. 18 (1997). United States Patent 1992.

SÍNTESIS DE DERIVADOS 2H-INDAZOL Y SU ACTIVIDAD CONTRA GIARDIA INTESTINALIS, TRICHOMONA VAGINALIS Y ENTAMOEBA HISTOLYTICA

Karen Rodríguez-Villar¹, Lilián Yépez Mulia², Olivia Soria Arteché¹, Andrés Mendoza-Salgado¹, Francisco Palacios-Espinosa¹, Jaime Pérez Villanueva¹

¹Departamento de Sistemas Biológicos, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco (UAM-X), México DF 04960, México. ²Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México DF 06720, México.

E- mail: qkarenrodv@hotmail.com; jpvillanueva@correo.xoc.uam.mx

Resumen

En el presente trabajo se reporta la síntesis y evaluación biológica de siete derivados del 2H-indazol como antiprotozoarios. Los compuestos se obtuvieron en rendimientos que van de moderados a buenos (53-92%). Los ensayos de evaluación biológica mostraron que la mayoría de los compuestos tienen mayor actividad contra *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis* y *Entamoeba histolytica* que los fármacos de referencia (metronidazol y albendazol). Todos los compuestos evaluados mostraron actividad en el rango nanomolar.

Introducción

Las enfermedades parasitarias producidas por protozoarios que afectan las mucosas representan un grave problema de salud que afecta a más de mil millones de personas, principalmente en los países en vías de desarrollo.¹ Entre los microorganismos más comunes causantes de infecciones se encuentran los protozoarios *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* y *Trichomonas vaginalis*, que son los agentes causales de la giardiasis, amebiosis y tricomonosis, respectivamente.^{1,2} Actualmente se dispone de pocos agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de estas enfermedades, resaltando el metronidazol como fármaco de elección, molécula que lleva casi 60 años en el mercado. La falta de interés de las industrias farmacéuticas por desarrollar fármacos antiparasitarios, aunado a la creciente resistencia de los microorganismos a los fármacos de elección,³ han despertado nuestro interés por desarrollar compuestos con actividad como antiprotozoarios.^{3,4}

El presente trabajo muestra la síntesis de siete derivados de 2H-indazol **4–11** y su evaluación como antiprotozoarios (Figura 1). Es importante resaltar que en nuestro grupo de investigación estamos trabajando en la síntesis de derivados de indazol para ser evaluados como antiprotozoarios. La información obtenida de los ensayos biológicos será el punto de partida para realizar estudios de relaciones estructura-actividad y búsquedas virtuales de compuestos activos mediante métodos de quimioinformática.

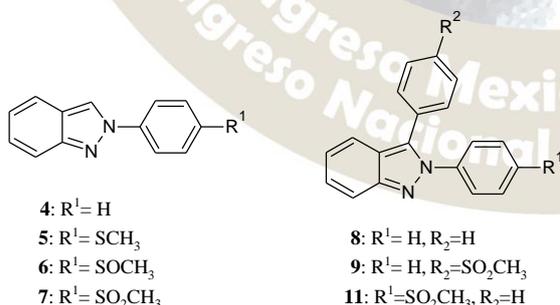


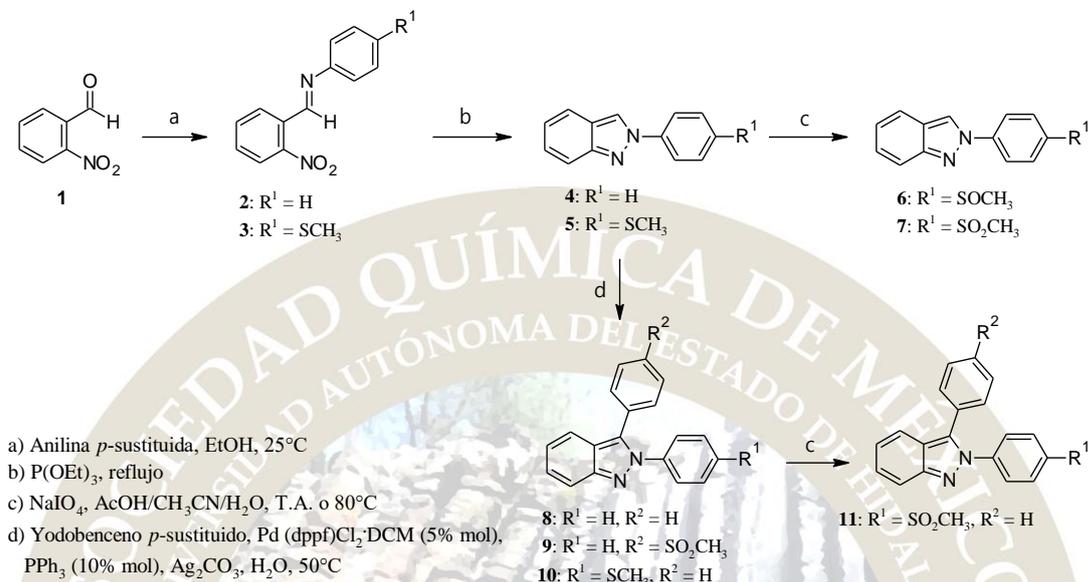
Figura 5. Estructura de los derivados de 2H-indazol sintetizados en este trabajo **4–11**

Material y métodos

Parte química

Se sintetizaron las iminas **2** y **3** mediante calentamiento a reflujo de 2-nitrobenzaldehído **1** y la correspondiente anilina *para*-sustituida en etanol. Posteriormente, los compuestos **2** y **3** se sometieron a

una ciclación empleando la reacción de Cadogan para dar los 2-fenilindazoles **4** y **5**, mientras que los compuestos **6** y **7** se obtuvieron por *S*-oxidación de **5** empleando metaperyodato de sodio.⁷ Por otra parte los derivados de 2,3-difenil-2*H*-indazol **8–10** se obtuvieron mediante una arilación catalizada por paladio de los compuestos **4** y **5**, empleando la metodología descrita por Ohnmacht, *et al.*⁶ Finalmente el compuesto **11** se obtuvo por *S*-oxidación de **10**, Esquema 1.



Esquema 1. Ruta general de síntesis para los compuestos **4–11**

Evaluación biológica

Los compuestos fueron evaluados *in vitro* contra los parásitos *G. intestinalis*, *E. histolytica* y *T. vaginalis* empleando el método de subcultivo descrito por Cedillo-Rivera.⁸

Resultados

Los compuestos derivados de 2-fenil-2*H*-indazol **4–7** se obtuvieron con rendimientos que van de moderados a excelentes (61–92 %). De manera similar los compuestos de tipo 2,3-difenil-2*H*-indazol **8–11** se obtuvieron en rendimientos van de moderados a buenos (53–77 %). Cabe mencionar que los compuestos muestran puntos de fusión cerrados y que coinciden con los reportes registrados en la literatura para los compuestos **4**, **5** y **8**; mientras que los compuestos **6**, **7** y **9–11** son novedosos. Los rendimientos y propiedades físicas de los compuestos se describen en la Tabla 1. Todos los compuestos fueron caracterizados empleando RMN (¹H y ¹³C).

Tabla 3. Rendimientos y propiedades físicas de los derivados de 2*H*-indazoles **4–11**

Compuesto	R ¹	R ²	% R	P.F (°C)	Aspecto
4	H	-	64	81.2–81.6	Sólido blanco
5	SCH ₃	-	61	148.3–149.7	Sólido amarillo pálido
6	SOCH ₃	-	92	150.1–152.7	Sólido blanco
7	SO ₂ CH ₃	-	68	200.6–201.5	Sólido blanco
8	H	H	77	107.4–107.9	Sólido blanco
9	H	SO ₂ CH ₃	53	-	Sólido amarillo pálido
10	SCH ₃	H	71	87.7–89.0	Sólido amarillo pálido
11	SO ₂ CH ₃	H	77	101.8–102.7	Sólido amarillo pálido

Los ensayos biológicos muestran de manera general que los compuestos derivados de 2*H*-indazol presentan una mejor actividad contra *G. intestinalis*, *E. histolytica* y *T. vaginalis* que los fármacos de referencia, metronidazol y albendazol. Los resultados de la evaluación de la actividad antiprotozoaria de los compuestos sintetizados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 4. Actividad antiprotozoaria de los derivados de indazol **4–9, 11**

Compuesto	R ¹	R ²	Ci ₅₀ (µM)	CI ₅₀ (µM)	Ci ₅₀ (µM)
			<i>G. intestinalis</i>	<i>E. histolytica</i>	<i>T. vaginalis</i>
4	H	-	0.1133 ± 0.0218	0.0798 ± 0.0036	0.1184 ± 0.0218
5	SCH ₃	-	0.2185 ± 0.0088	0.0978 ± 0.0147	0.2725 ± 0.0147
6	SOCH ₃	-	0.1678 ± 0.0110	0.0878 ± 0.0083	0.3121 ± 0.0110
7	SO ₂ CH ₃	-	0.0900 ± 0.0234	0.1359 ± 0.0052	0.1450 ± 0.0026
8	H	H	0.0518 ± 0.0052	0.3033 ± 0.0105	0.0573 ± 0.0026
9	H	SO ₂ CH ₃	0.1062 ± 0.0081	0.0459 ± 0.0081	0.1837 ± 0.0162
11	SO ₂ CH ₃	H	No evaluado*	No evaluado*	No evaluado*
metronidazol	-	-	1.2260 ± 0.1250	0.3798 ± 0.1461	0.2360 ± 0.0160
albendazol	-	-	0.0370 ± 0.0030	56.5334 ± 18.8445	1.5905 ± 0.0113

*Evaluación biológica en proceso.

Comparando los valores de CI₅₀ de los compuestos de tipo 2-fenil-2*H*-indazol **4–7** se puede observar que la actividad biológica se ve favorecida contra todos los parásitos en el compuesto no sustituido **4**, no obstante el compuesto **7** muestra una mejor actividad contra *G. intestinalis* y *T. vaginalis*, comparado con los compuestos sustituidos **5** y **6**. Por esta razón, resulta de interés evaluar los compuestos **8, 9** y **11**. Aunque los resultados obtenidos no muestran un cambio muy importante en la actividad biológica con la introducción de un fenilo en la posición 3, el compuesto **8** tiene la mejor actividad entre todos los derivados contra *G. intestinalis* y *T. vaginalis* y el compuesto **9** muestra el mejor valor de actividad contra *E. histolytica*. Es importante resaltar que todos los compuestos evaluados mostraron actividad potente, en el rango nanomolar.

Conclusiones

Los compuestos **4–11** fueron obtenidos en rendimientos que van de moderados a buenos en todos los casos.

Los ensayos de actividad antiprotozoaria revelaron que todos los compuestos tienen actividad potente, mostrando en la mayoría de los casos ser más activos que el fármaco de referencia metronidazol.

Los resultados obtenidos no muestran cambios importantes en la actividad biológica con la introducción de un fenilo en la posición 3. Sin embargo, el compuesto **8** presentó la mejor actividad contra *G. intestinalis* y *T. vaginalis* y el compuesto **9** mostró el mejor valor de actividad contra *E. histolytica*.

Referencias

1. Upcroft, P. and Upcroft, J. A. *Clin. Microbiol. Rev.* **2001**, *14*, 150.
2. Cudmore, S. L., Delgaty, K. L., Hayward, S. F., Petrin, D., Garber, G. *Clin. Microbiol. Rev.* **2004**, *17*, 783.
3. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/SpGlobal2.pdf>
4. López, F., Castillo, R., Yépez, L., Medina, J. L. *J Biomol Screen.* **2011**, *16*, 862.
5. Cadogan, J.; Mackie, R. *Organic Syntheses, Coll.* **1973**, *5*, 941.
6. Ohnmacht, S. A.; Culshaw, A. J.; Greaney, M. F. *Organic Lett.* **2010**, *12*, 224.
7. Soria-Arteche, O., Castillo, R., Hernández-Campos, A., Hurtado-de la Peña, M., Navarrete-Vázquez, G., Medina-Franco, J. L., Gómez-Flores, K. *J. Mex. Chem. Soc.* **2005**, *49*, 353.
8. Cedillo-Rivera, R. and Munoz, O. *J Med Microbiol.* **1992**, *37*, 221.

ESTUDIO DE ACOPLAMIENTO MOLECULAR DE DIHIDROPIRIMIDINTIONAS CON ACTIVIDAD CITOTÓXICA SOBRE LA ENZIMA CINESINA EG5

Karen Rodríguez-Villar¹, Olivia Soria Arteche², Ma. Teresa Ramírez-Apan,³ Jaime Pérez-Villanueva²

¹ Maestría en Ciencias Farmacéuticas, UAM-X, ² Departamento de Sistemas Biológicos, UAM-X, Calzada del Hueso 1100, Villa Quietud, Coyoacán, México, D.F. 04960, ³ Laboratorio de Pruebas Biológicas, Instituto de Química, UNAM,

Email: jpvillanueva@correo.xoc.uam.mx, qkarenrodv@hotmail.com

Resumen

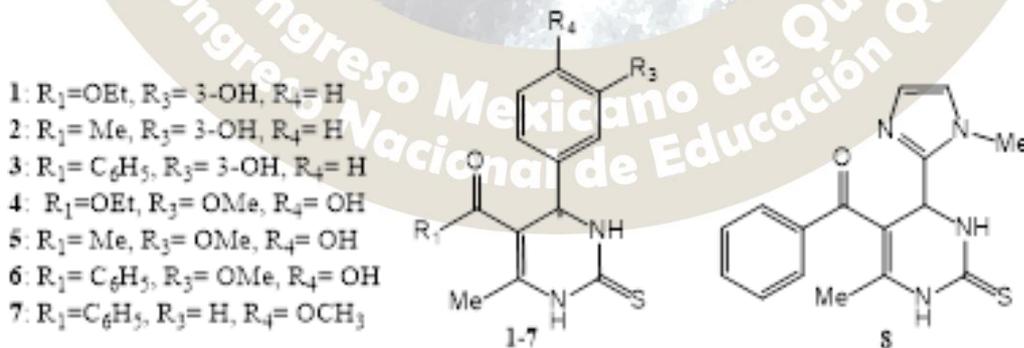
En el presente trabajo se reporta el estudio de estudio de acoplamiento molecular entre las DHPT (1-8) y la enzima Eg5, para establecer una relación entre el modo y energía de unión calculados *in silico* y la actividad citotóxica obtenida experimentalmente. Encontrando que los compuestos más activos tienen los mejores valores de afinidad hacia Eg5 y modos de unión similares. Estudio de acoplamiento molecular de dihidropirimidintionas con actividad citotóxica sobre la enzima cinesina Eg5

Introducción

El diseño de fármacos asistido por computadora (DiFAC) es un conjunto de técnicas multidisciplinarias cuyo objetivo es coadyuvar en el diseño, optimización y selección de compuestos con actividad biológica. Una de las técnicas más empleadas para diseñar y/o seleccionar compuestos que puedan interactuar en el sitio de acción es el acoplamiento molecular (*docking*), el cual permite encontrar el modo de unión más favorecido del ligando en un receptor, junto con una valoración de su afinidad (*score*). La información obtenida puede emplearse para seleccionar un conjunto de moléculas para su síntesis y posterior evaluación, o bien para explicar los resultados de la evaluación biológica encontrados experimentalmente.¹

Por otro lado, en la literatura existen reportes de algunas dihidropirimidintionas (DHPT) que presentan actividad anticancerígena, siendo la más importante el (S)-Monastrol; el cual ha demostrado ser un inhibidor de la enzima cinesina Eg5 relacionada con la división celular.^{2,3} Con el objetivo de mejorar la actividad del (S)-Monastrol, en un trabajo previo, hemos sintetizado algunos derivados que incluyen modificaciones en las posiciones 4 y 5 del anillo de pirimidina (Figura 1). Cabe mencionar que para las moléculas 1-8 se determinó su actividad citotóxica sobre seis líneas celulares de cáncer.⁴

Con base en lo anterior se llevó a cabo un estudio de acoplamiento molecular entre las DHPT (1-8) y la enzima Eg5, para establecer una relación entre el modo y energía de unión calculados *in silico* y la actividad citotóxica obtenida experimentalmente.



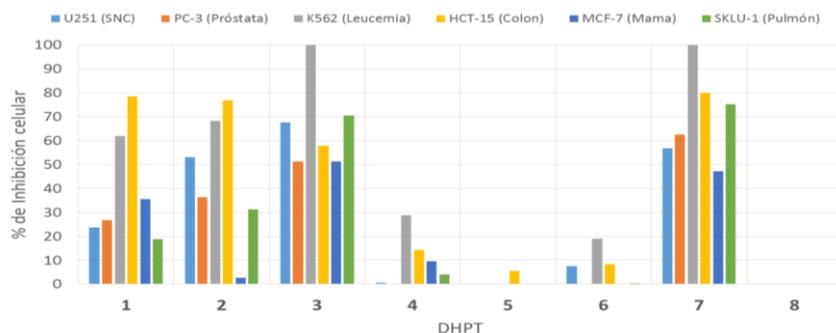


Figura 6. Estructura y actividad citotóxica de las dihidropirimidintiones 1–8

Material y métodos

Preparación del receptor y ligandos

La estructura de la proteína Eg5 se obtuvo del *Protein Data Bank* (RCSB) usando el código 1Q0B en formato **PDB* como proteína dimérica. El archivo fue procesado en *Maestro 10.4* para eliminar el monómero B, las moléculas de agua, cofactores y ligandos presentes en la estructura. Enseguida, la energía de la proteína fue minimizada aplicando el campo de fuerza OPLS-AA, usando la función *Protein Preparation Wizard* de *Maestro 10.4*. Finalmente el archivo fue exportado a *AutoDock Tools 1.5.6* (ADT), donde se determinaron las coordenadas de la caja de búsqueda (Grid) centrado en el sitio de unión del (S)-monastrol con una dimensión de 60 x 60 x 60 Å.

Los ligandos 1–8 fueron construidos en *Maestro 9.1* y se sometieron a un proceso de minimización aplicando el campo de fuerza UFF. La preparación de los ligandos se realizó empleando ADT.

Acoplamiento molecular

Los cálculos de acoplamiento molecular se realizaron con *AutoDock Vina 1.1.2*, empleando los parámetros preestablecidos y 50 repeticiones. El análisis de los resultados para cada uno de los ligandos se realizó en ADT, seleccionando las conformaciones de mínima energía (“menor $\Delta G_{\text{unión}}$ ”), las cuales fueron comparadas con la estructura cristalográfica del (S)-monastrol unido a Eg5.

Resultados

Los resultados del acoplamiento molecular muestran dos modos de unión más favorecidos para el (S)-monastrol (1). El modo de unión B es muy similar a la estructura cristalográfica, mientras que el modo de unión A muestra al compuesto en una posición invertida, Figura 2.² A continuación se analizaron los enantiómeros (S) de los compuestos 2–8, los resultados para los modos de unión de mínima energía se muestran en la Tabla 1.

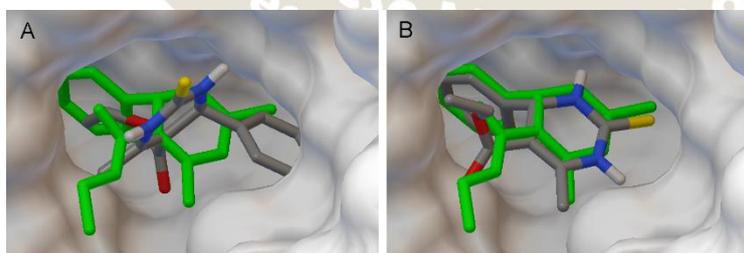


Figura 7. Modos de unión encontrados por acoplamiento molecular para (S)-monastrol (1).

En verde: (S)-Monastrol de la estructura cristalografía; En gris: molécula obtenida por acoplamiento molecular

Tabla 1. Afinidad, modo de unión encontrado por acoplamiento molecular y valores de CI_{50}

DHPT		1	2	4	5	3	6	7	8	
ΔG (kcal/mol)	unión	-7.5	-7.0	-7.3	-6.7	-6.5	-8.8	-8.0	-8.4	-7.9
Modo de unión		A	B	B	Diferente	Diferente	A	A	A	A
$CI_{50 K562}$ ($\mu\text{g/mL}$)		45.46		28.70			6.97		12.07	
CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	HCT-15	46.18		54.25			8.26		7.50	

Los compuestos **1** (monastrol), **2**, **4** y **5**, los cuales poseen un éster etílico o un grupo metilcarbonil en posición 5, presentaron menor afinidad calculada por *Autodock Vina* en comparación con los compuestos **3**, **6–8**, que tienen un benzoilo en la posición 5. No obstante, es importante resaltar que el compuesto **2** presentó actividad biológica importante (Figura 1), similar a la encontrada para **1** (monastrol) y los resultados de acoplamiento molecular sugieren que se une de manera similar al (*S*)-monastrol en la estructura cristalográfica; mientras que **4** y **5** que no mostraron actividad importante se unen con menor afinidad y en modo distinto, Figura 3.

Adicionalmente, el análisis de los modos de unión mostró que no existen interacciones entre el sustituyente de la posición 5 del monastrol con Eg5, ya que se encuentra ubicado fuera del sitio de unión, mientras que el hidroxilo sobre la posición 3 del sustituyente aromático y el nitrógeno de la posición 3 del anillo de pirimidina mostraron interacciones importantes por puente de hidrógeno con Glu-118 y Glu-116 respectivamente,² de tal forma que cuando el hidroxilo se sustituye por un metoxilo o se cambia de posición en el anillo, la actividad citotóxica se pierde (comparar compuestos **1** y **2** con **4** y **5**).

En el caso de los compuestos **3**, **6–8**, que poseen un grupo benzoilo en la posición 5, se observaron mayores valores de afinidad, principalmente los compuestos activos **3** y **7**, los cuales tienen los mejores valores de afinidad calculada y actividad citotóxica. En este caso todos los compuestos adoptaron un modo de unión similar al modo A sobre la proteína Eg5, Figura 3.

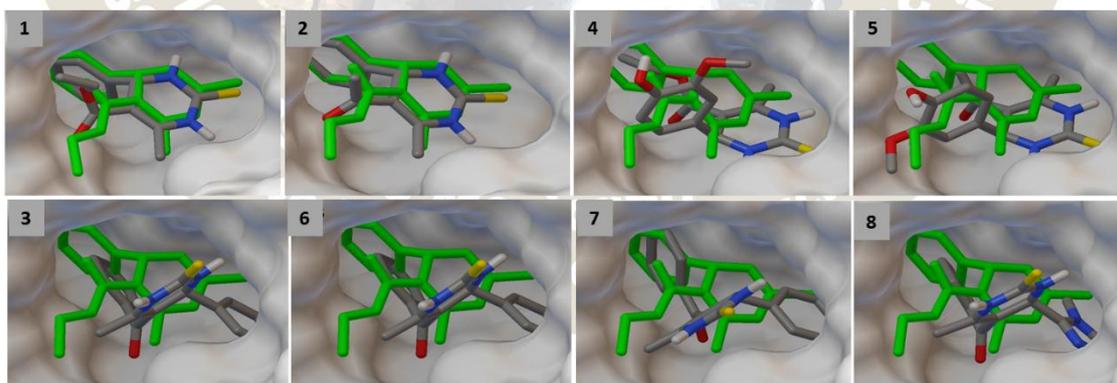


Figura 3. Modos de unión para los compuestos **1–8**

Por otro lado, es importante observar que los valores de CI_{50} para los compuestos activos **1**, **2**, **3** y **7** (Tabla 1) presentaron una relación clara con los valores de afinidad, donde los compuestos más activos tienen mejores valores de afinidad hacia Eg5.

Conclusiones

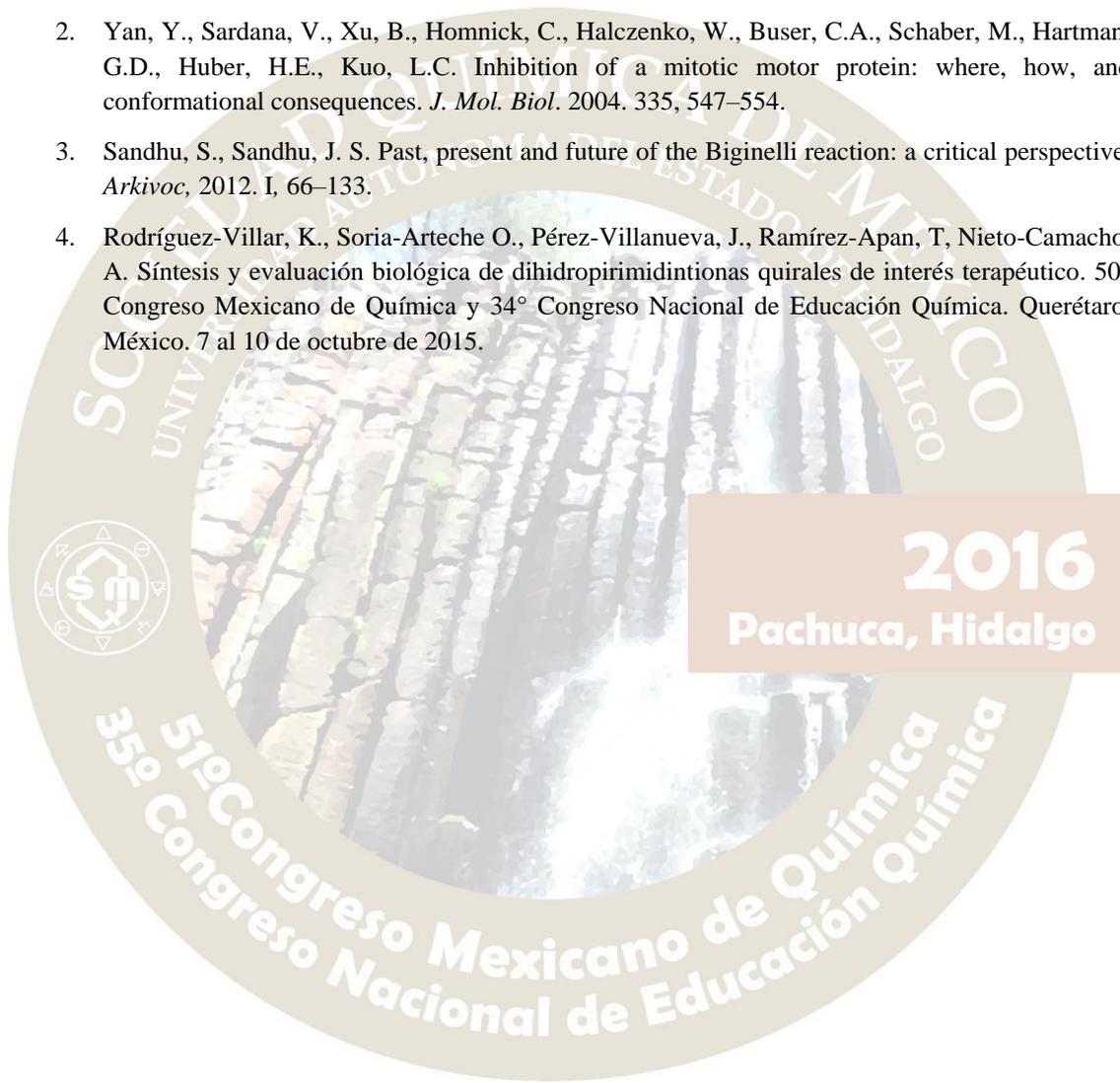
Empleando acoplamiento molecular se encontraron dos modos de unión de mínima energía para el (*S*)-monastrol. Uno de ellos coincide con la estructura cristalográfica del complejo (*S*)-monastrol-Eg5.

Los ensayos de citotoxicidad muestran una relación clara con los modos de unión y los valores de afinidad calculados por acoplamiento molecular, donde los compuestos más activos tienen los mejores valores de afinidad hacia Eg5.

Los compuestos **1** y **2** presentaron modos de unión similar (modo B) y valores cercanos de afinidad, así como actividad biológica equiparable. Mientras, que los compuestos **3** y **7** tienen los mejores valores de afinidad y muestran la mejor actividad citotóxica entre los compuestos estudiados.

Referencias

1. Medina-Franco, J. L., López-Vallejo, F. and Castillo, R. Diseño de Fármacos Asistido por Computadora. *Edu. Quím.* 2006. 17(4), 452-457.
2. Yan, Y., Sardana, V., Xu, B., Homnick, C., Halczenko, W., Buser, C.A., Schaber, M., Hartman, G.D., Huber, H.E., Kuo, L.C. Inhibition of a mitotic motor protein: where, how, and conformational consequences. *J. Mol. Biol.* 2004. 335, 547-554.
3. Sandhu, S., Sandhu, J. S. Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective. *Arkivoc*, 2012. I, 66-133.
4. Rodríguez-Villar, K., Soria-Arteche O., Pérez-Villanueva, J., Ramírez-Apan, T, Nieto-Camacho, A. Síntesis y evaluación biológica de dihidropirimidintionas quirales de interés terapéutico. 50° Congreso Mexicano de Química y 34° Congreso Nacional de Educación Química. Querétaro, México. 7 al 10 de octubre de 2015.



2016
Pachuca, Hidalgo

SÍNTESIS DE BENZO[F]INDOLO-4,9-DIONAS CON ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE Y CITOTÓXICA

Julia Jimena Falcón Gerónimo¹, Ma. Concepción Lozada García,^{2†} Jaime Pérez Villanueva,² J. Francisco Palacios,² Antonio Nieto Camacho.³ Ma. Teresa Ramírez Apan.³ Olivia Soria Arteche²

¹ Maestría en Ciencias Farmacéuticas,² Departamento de Sistemas Biológicos, DCBS. UAM-X, Calzada del Hueso 1100, Villa Quietud, Coyoacán, México, D.F. 04960, ³ Laboratorio de Pruebas Biológicas, Instituto de Química, UNAM,

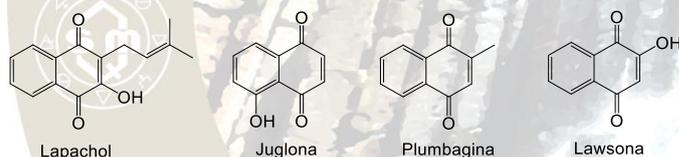
Email: jimena.falcong@hotmail.com, soriao@correo.xoc.uam.mx

RESUMEN

Las benzo[f]indolo-4,9-dionas son núcleos importantes en la química medicinal debido a su variada actividad biológica. Existen una gran cantidad de métodos para su obtención; en este trabajo se propone la síntesis de cuatro nuevas benzoindoloquinonas con actividad citotóxica y antioxidante a partir de naftoquinona y enaminonas quirales. Se obtuvieron los productos esperados en rendimientos de moderados a buenos y tiempos de reacción de 5-12 horas. El compuesto **8** presentó actividad citotóxica y antioxidante superior a las referencias, lo que lo posiciona como una potencial molécula líder para la síntesis de este tipo de derivados.

INTRODUCCIÓN

Las quinonas son compuestos que se encuentran presentes en plantas y microorganismos como metabolitos secundarios, participan en varios procesos biológicos oxidativos y representan una defensa química para muchas plantas.¹ Las quinonas son pigmentos naturales de las plantas y se dividen en benzoquinonas, antraquinonas, naftoquinonas y quinonas isoprenoides.² Ejemplos de naftoquinonas aisladas de plantas son lapachol, juglona, plumbagina y lawsona (**Figura 1**), todas estas han demostrado actividades farmacológicas importantes.³



2016
Pachuca, Hidalgo

Figura 1. Compuestos bioactivos con el grupo quinona en su estructura.

Otra unidad estructural básica que contiene al grupo quinona es la indoloquinona, que también posee importante actividad biológica como antibacterianos, fungicidas, anticoagulantes y antineoplásico;⁴ tal es el caso de la mitomicina, que es un antitumoral de origen natural, o la apaziquna (**Figura 2**), que es un análogo sintético de la mitomicina que se encuentra en fases clínicas para su uso contra el cáncer de vejiga.⁵ Así, las indoloquinonas son compuestos de interés para el tratamiento contra el cáncer, no sólo como fármacos antiproliferativos, sino también como profármacos,⁶ es por esto que la síntesis de indoloquinonas y benzoindoloquinonas ha tomado relevancia en los últimos años. Existen en la literatura diversos métodos para sintetizar indoloquinonas y derivados,⁴ una propuesta interesante para la preparación de éstas, es la reacción de naftoquinona con enaminonas.⁴

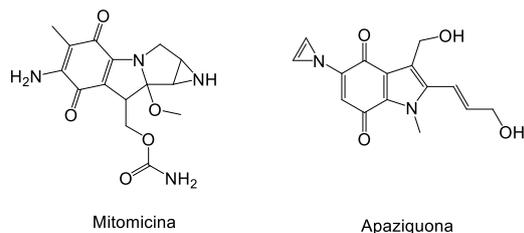


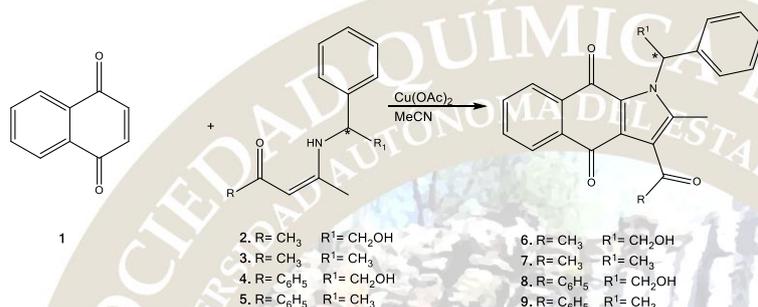
Figura 2. Compuestos anticancerígenos de tipo indoloquinonas.

En este trabajo se sintetizaron 4 nuevas benzoindoloquinonas, empleando naftoquinona (**1**) y cuatro enamionas quirales (**2-5**) sintetizadas previamente por reacción entre 2,4-pentanodiona y 1-fenil-1,3-butanodiona con (*R*)-fenilglicinol y (*S*)-feniletilamina, todas las materias primas utilizadas para la síntesis de las benzoindoloquinonas y sus precursores se encuentran disponibles comercialmente.⁷

MATERIALES Y MÉTODOS

Síntesis de derivados benzoindoloquinonas

Para la síntesis de los derivados **6-9** se siguió la metodología propuesta por Sun,⁴ con naftoquinona (**1**) y las cuatro enamionas quirales (**2-5**), utilizando acetato de cobre (II) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$) como catalizador en acetonitrilo (MeCN) como disolvente, con agitación y calentamiento. (**Esquema 1**). Los compuestos fueron caracterizados por sus datos de IR y RMN.



Esquema 1. Síntesis de derivados benzoindoloquinonas quirales.

Evaluación biológica de los compuestos obtenidos

La evaluación citotóxica de las indoloquinonas sintetizadas se realizó por el método de la Sulforrodamina B,⁸ mientras que la actividad antioxidante, se evaluó por los modelos de DPPH y TBARS.⁸ Todos los modelos de evaluación biológica se llevaron a cabo de acuerdo con el protocolo establecido por el Laboratorio de Pruebas Biológicas del Instituto de Química de la UNAM.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Síntesis de benzoindoloquinonas derivadas de naftoquinona 6-9.

La síntesis de las benzoindoloquinonas **6-9** se llevó a cabo utilizando la metodología propuesta, observando la formación de los compuestos esperados en tiempos de reacción de 5-12 horas, los cuales fueron purificados por cromatografía en columna flash. En la **Tabla 1** se muestran los tiempos de reacción, rendimientos, puntos de fusión y rotación óptica de las indoloquinonas **6-9**.

Tabla 1. Condiciones de reacción y propiedades fisicoquímicas de benzoindoloquinonas 6-9

Compuesto	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)	P.f. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ en MeOH
6	12	45.26	70-72	+134.62 (c. 0.104)
7	5	80.01	71-73	+233.01 (c. 0.103)
8	8	55.12	92-94	+133.33 (c. 0.075)
9	12	50.81	58-60	+316.19 (c. 0.105)

c. concentración de la muestra en g/100 mL

Evaluación de actividad citotóxica

Las determinaciones de la actividad citotóxica se realizaron en las líneas celulares humanas de PC-3 (próstata), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama), U-251 (glía del SNC) y SKLU-1 (pulmón) a una concentración de 50 μM . La **Tabla 2** muestra los porcentajes de inhibición del crecimiento por línea celular que presentaron los compuestos.

Tabla 2. Porcentaje de inhibición del crecimiento por línea celular a una concentración de 50 μM

Muestra	U-251	PC-3	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
6	100	89.7 \pm 2.0	87.4 \pm 1.2	73.9 \pm 2.3	42.2 \pm 4.0
7	100	89.6 \pm 5.3	64.3 \pm 3.3	89.0 \pm 6.6	91.0 \pm 4.7
8	100	100	100	100	100
9	91.8 \pm 2.2	88.7 \pm 2.0	84.0 \pm 1.3	58.0 \pm 7.5	77.6 \pm 4.6
1	100	100	100	100	100

Los resultados muestran que la actividad citotóxica de los compuestos sintetizados es menor que la de naftoquinona, con excepción del compuesto **8**, el cual posee una actividad comparable a esta concentración. Al analizar ambas a una concentración menor, el compuesto **8** muestra una actividad citotóxica superior a la de naftoquinona para las líneas celulares de SNC, próstata, colon y mama. De acuerdo a lo anterior, es recomendable continuar las pruebas para calcular la CI_{50} , del compuesto **8** en las líneas celulares de SNC, próstata y pulmón; así como también la toxicidad de los compuestos en células sanas para determinar la selectividad de los mismos.

Evaluación actividad antioxidante

Para ambos modelos, las determinaciones se realizaron para los compuestos (**6-9**) y para naftoquinona utilizando quercetina y/o α -tocoferol como referencia. Los compuestos no mostraron actividad atrapadora de radicales libres a bajas concentraciones por el método de DPPH. Para el método de TBARS, todos los compuestos presentan muy buena actividad a 10 y 100 μM superior a la del tocoferol y comparable a la quercetina. Esto concuerda con los resultados esperados, pues los compuestos sintetizados tienen grupos hidroxilo, o una quinona o ambos, los cuales se sabe que contribuyen fuertemente a la actividad antioxidante de las moléculas que los contienen. La **Tabla 3** muestra los resultados de ambos modelos.

Tabla 3. Actividad antioxidante de los compuestos sintetizados por los modelos de TBARS y DPPH

Compuesto	TBARS		DPPH		
	% de inhibición		% de reducción		
	10 μM	100 μM	1 μM	10 μM	100 μM
1	79.38	88.2	0.2	0.36	3.47
6	89.53	95.38	0	0	1.13
7	97.4	96.3	0	1.43	1.44
8	97.36	96.42	0	0.41	6.63
9	96.26	95	0	0	3.24
Quercetina	95.65	100			
α -Tocoferol	59	79.09	11.74	32.08	87.41

El modelo de DPPH se basa en el atrapamiento de un radical que no existe fisiológicamente; mientras que en el modelo de TBARS se evalúa la capacidad de la molécula de intervenir el proceso de lipoperoxidación que sí se lleva a cabo en el cuerpo humano, por lo que podemos considerar que los compuestos sintetizados presentan actividad antioxidante. Así, de acuerdo a los resultados obtenidos, los compuestos sintetizados presentan alta actividad por el modelo TBARS.

CONCLUSIONES

Se sintetizaron cuatro nuevas benzoindoloquinonas quirales en rendimientos de moderados a buenos, el compuesto **8** presentó actividad citotóxica superior a la naftoquinona y actividad antioxidante superior a los compuestos de referencia.

El compuesto **8** puede considerarse como una molécula líder para el diseño de análogos con gran actividad antioxidante, sin embargo, son necesarios más estudios para determinar la selectividad de la toxicidad de los compuestos y así, su potencial como agentes contra el cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rahmoun, N. Boucherit-Otmani, Z. Boucherit, K. Benabdallah, M. Villemin, D. Chouckchou-Braham, N. *Médecine et Maladies Infectieuses*. **2012**, 42, 270-275.
2. Chansukh, K. Charoensup, R. Palanuvej, C. Ruangrunsi, N. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2014**, 5(2), 425-432.
3. Jali, B.R. Kuang, Y. Neamati, N. Barruah, J.B. *Chem-Biol. Interact.* **2014**, 214, 10-17.
4. Sun, J. Wang, X. Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10560-10566.
5. Luu, Q. Mito, S. *Tetrahedron*. **2015**, 71, 895-916.
6. Inman, M. Moody, C. *Eur J. Org. Chem.* **2013**, 2179-2187.
7. Falcón. *Tesis de maestría, UAM-X*. **2016**.
8. Lozada, M. Soria-Arteche, O. Ramírez, M. Nieto-Camacho, A. Enríquez, R. Izquierdo, T. Jiménez-Corona, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 5077- 5084.

2016

51° Congreso Mexicano de Química
35° Congreso Nacional de Educación Química

SÍNTESIS DE IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINAS E IMIDAZO[1,2-A]PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS CON EL GRUPO FUNCIONAL AMIDA. EVALUACIÓN *IN SILICO*.

Juan Emmanuel Reynoso Lara^{1,2}; Héctor Jaime Salgado Zamora (qepd)¹; María Elena Campos Aldrete^{1,3}; Jesús Cruz Noli^{1,4}.

¹ Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Prolongación de Carpio y Plan de Ayala. Col. Casco de Santo Tomás. Delegación Miguel Hidalgo.

² jurel30@hotmail.com

³ camesol22@gmail.com

⁴ avec_sistem87@msn.com

RESUMEN

Las imidazopiridinas e imidazopirimidinas se consideran moléculas pre-validadas en cuanto a actividad biológica se refiere, sin embargo su uso en la interrupción del QS no ha sido reportado. Aunque previamente se han realizado de manera exitosa cálculos computacionales para la síntesis de diversos inhibidores de QS ninguno de estos estudios ha sido realizado sobre imidazopiridinas y sus análogos pirimidinas. Este trabajo resume el esfuerzo para la evaluación *in silico* de un grupo de compuestos de diseño y su síntesis experimental, así como su potencial para el ensayo biológico posterior.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por bacterias resistentes a fármacos son una de las principales preocupaciones de la salud a nivel mundial. El *quórum sensing* (QS) se refiere a un sistema de comunicación intercelular bacteriana que permite a los microorganismos sincronizar la expresión específica de genes en función de la densidad poblacional (Sabbah; *et al*; **2012**). Dicha comunicación se basa en la síntesis y liberación de pequeñas moléculas capaces de difundir de manera pasiva e interactuar con una serie de receptores específicos que promueven la expresión de factores de virulencia tales como bioluminiscencia, producción de biofilms o producción de antibióticos (Latifi; *et al*; **1995**).

Sahner y colaboradores (**2013**) combinaron métodos *in silico* y biofísicos para el desarrollo de inhibidores del QS en *P. aeruginosa*. En el programa MOE se diseñaron 11 ácidos derivados de ureidotiofeno con CI₅₀ que van desde 0.5 hasta 170 μM.

Esquema retrosintético

El enfoque retrosintético para la obtención de los compuestos ha sido propuesta a realizarse en 4 etapas que incluyen la síntesis del núcleo de imidazopiridina a través de la reacción de condensación entre 2-aminopiridina y la α-bromoacetofenona para generar los compuestos **2**, los cuales serán nitrosados para evitar la formación de compuestos bifuncionalizados en el anillo de fenilo (**3**), la reducción de los nitroso intermedios llevará a la amina aromática **4** que será funcionalizada para generar las amidas y ureas del tipo **5** (Figura 1).

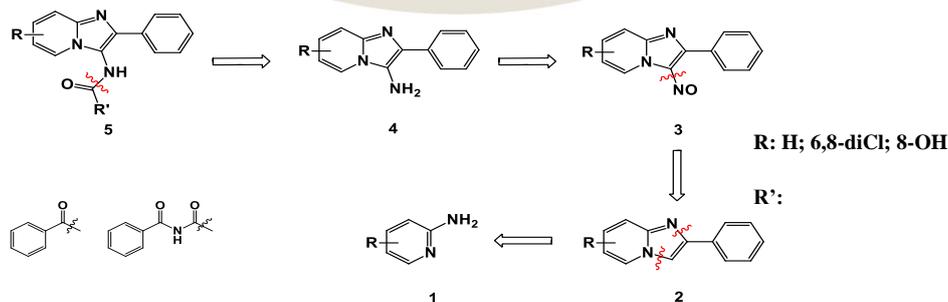


Figura 1. Esquema retrosintético para la síntesis de los compuestos de la serie I

Los núcleos de 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina fueron obtenidos de manera directa por la condensación entre las 2-aminopiridinas sustituidas y la α -bromoacetofenona sin disolvente a 60 °C (Zhu; *et al*; 2009; Figura 2).

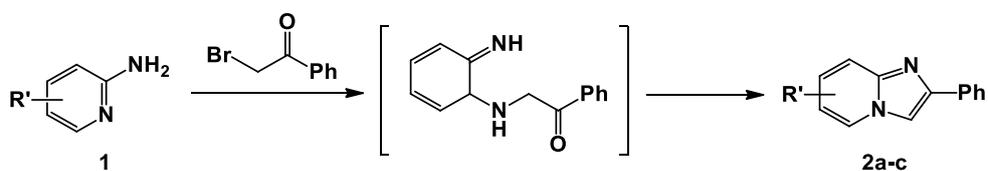


Figura 2. Síntesis de las 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridinas (2)

El acetato de 2-aminopiridin-3-ilo (**1d**) fue obtenido en un 75% de rendimiento tras la reacción con cloruro de acetilo y piridina, sin embargo el compuesto no generó la condensación para la obtención del compuesto **2d** (Figura 3).

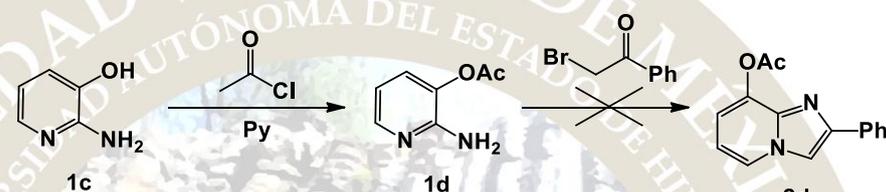


Figura 3. Síntesis de 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridinas (**2d**)

Síntesis de las 3-nitroso-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridinas (**3**) y reducción para obtener las aminas aromáticas (**4**)

A partir de los compuestos de tipo **2**, se planteó la obtención del nitroso compuesto correspondiente (**3**) y su posterior reducción para la obtención de las aminas correspondientes (**4**). Los nitroso compuestos fueron obtenidos por la reacción entre los núcleos de imidazopiridina con NaNO_2 en ácido acético y fueron recuperados por filtración sin realizar otro procedimiento para el aislamiento de los mismos. La reducción correspondiente en ácido bromhídrico y estaño metálico (Rival; *et al*; 1991) generó las aminas aromáticas puras que no mostraron la presencia de diaminas por nitrosación en el anillo de fenilo con rendimientos moderados (Figura 4).

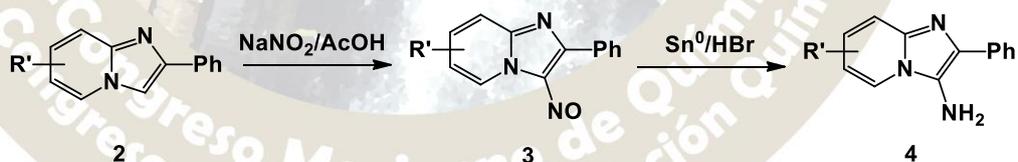


Figura 4. Síntesis de las 3-amino-2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridinas (**4**)

Síntesis de *N*-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilo)benzamididas (**5a,b**)

La síntesis de las benzamididas (**5a** y **5b**) fue realizada usando cloruro de benzoilo en presencia de trietilamina en THF anhidro conforme a lo reportado por Bazin y colaboradores (2013). El aislamiento de estos compuestos se realizó de manera práctica por precipitación por adición de agua para obtener los compuestos esperados **5a** y **5b** los cuales mostraron una potencial interacción con los residuos de aminoácidos involucrados en el fenómeno de QS en el modelo *in silico*.

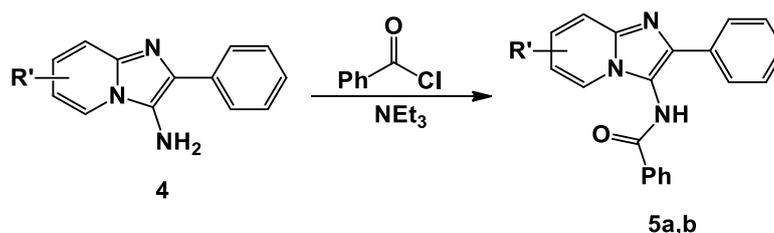


Figura 5. Síntesis de las *N*-(2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)benzamid (5a,b)

Síntesis de *N*-((2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)carbamoil)benzamid (5c,d)

De manera análoga, la síntesis de las benzoilureas (**5c** y **5d**) fue realizada en una primera etapa en DMF a 60 °C (Bazin; *et al*; **2013**), aunque las condiciones para la obtención de los compuestos usando THF anhidro resultaron considerablemente mejores al evitar la formación de subproductos y facilitar el aislamiento. Para la purificación de dichos compuestos se recurrió nuevamente a la adición de agua y posterior eliminación del disolvente orgánico para la precipitación del compuesto deseado libre de impurezas.

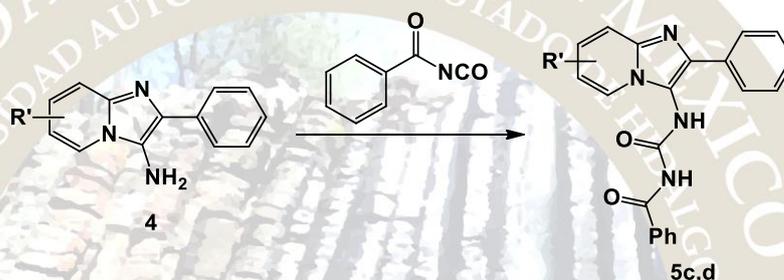


Figura 6. Síntesis de *N*-((2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)carbamoil)benzamid (5c,d)

CONCLUSIONES

Siguiendo las metodologías previas se sintetizaron las benzamid y benzoilureas **5a-d**, **9a,b** y **18a,b** cuya interacción con el receptor CviR había sido previamente ensayada por métodos *in silico* y había mostrado resultados prometedores. De igual forma se obtuvieron los compuestos análogos **13a-d**, de los cuales aún no se ha realizado el estudio de acoplamiento molecular. Los compuestos antes mencionados (a excepción de los compuestos **5a** y **18a**) son compuestos nuevos, cuya síntesis y estructura no ha sido previamente reportada. La síntesis de los intermediarios necesarios para llegar a los productos finales también ha sido descrita entre los cuales destaca la síntesis de los aductos de tipo 3-amino-2-fenilo los cuales se obtuvieron en solo tres etapas. Las metodologías para la síntesis, extracción y separación fueron simplificadas para obtener de manera rápida y eficiente los compuestos deseados en rendimientos moderados.

BIBLIOGRAFÍA

- Fisher, M. H.; Lusi, A. *J. Med. Chem.* **1972**, 15, 982.
 Latifi, A.; Winson, M. K.; Foglino, M.; Bycroft, B. W.; Stewart, G.; Lazdunski, A.; Williams, P. *Mol. Microbiol.* **1995**, 17, 333.
 Bazin, M. A.; Marhadour, S.; Tonnerre, A.; Marchand, P. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5378
 Rival, Y.; Grassy, G.; Taudou, A.; Ecalle, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 13.
 Sabbah, M.; Fontaine, F.; Grand, L.; Boukraa, M.; Efrif, M. L.; Doutheau, A.; Soullère, L.; Queneau, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 4727.
 Sahner, J. H.; Brengel, C.; Storz, M. P.; Groh, M.; Plaza, A.; Müller, R.; Hartmann, R. W. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 8656.
 Salgado-Zamora, H.; Rizo, B.; Campos, E.; Jiménez, R.; Reyes, A. *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, 41, 91.
 Trott, O.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2009**, 31, 455.
 Zhu, D.; Chen, J.; Liu, M. Ding, J.; Wu, H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 20, 482.

SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD ANTIMICROBIANA DE B-AMINOALCOHOLES DERIVADOS DE EUGENOL

Javier Peralta Cruz¹, **Alejandro Hernández Tanguma**¹, Nayeli Deni Flores Saldaña¹, Oscar Rodolfo Rodas Suárez²

¹Escuela Nacional de Ciencias Biológicas – Instituto Politécnico Nacional, Departamento de Química Orgánica. Prolongación de Carpio s/n, Col. Santo Tomás, C.P. 11340, Del. Miguel Hidalgo, Ciudad de México. tanguma.qbp@gmail.com

² Escuela Nacional de Ciencias Biológicas – Instituto Politécnico Nacional, Departamento de Microbiología. Prolongación de Carpio s/n, Col. Santo Tomás, C.P. 11340, Del. Miguel Hidalgo, Ciudad de México.

Se obtuvo una serie de β-aminoalcoholes por apertura anular del epóxido de eugenol con aminas alifáticas primarias, ensayándose la actividad contra una amplia gama de bacterias multi-resistentes como *Pseudomonas aeruginosa*. Se observó una buena capacidad antimicrobiana por medio de una prueba de microdilución en caldo, por lo que este tipo de compuestos presentan un notable potencial como antimicrobianos para el control de enfermedades nosocomiales y en el control de poblaciones bacterianas.

Hidalgo, Ciudad de México.

INTRODUCCIÓN

El eugenol es el componente principal del clavo de olor¹ y ha presentado una notable actividad como antimicrobiano^{4,5,6}, lo cual se ha presentado y aprovechado en diversos trabajos publicados en los últimos años. Adicionalmente, los grupos funcionales que presenta esta molécula, permiten realizar una gran variedad de transformaciones, de las cuales en este trabajo se aprovecha el enlace doble presente en la cadena alílica (figura 1), dando como producto intermedio un epóxido que de igual forma representa una gran oportunidad para introducir diferentes grupos a la molécula estudiada.

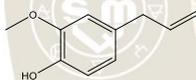
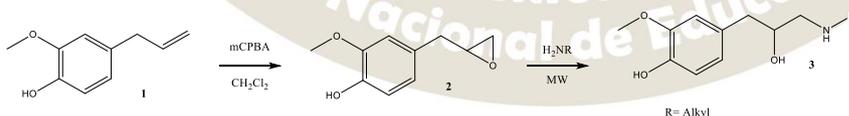


Figura 1. Estructura química del eugenol 1.

La investigación dirigida a la obtención de nuevos antimicrobianos es actualmente una necesidad³ debido a la constante aparición de cepas resistentes a los antimicrobianos de circulación actual², por lo cual, este trabajo tiene como objetivo obtener nuevos compuestos a partir de eugenol, adicionando grupos funcionales que puedan aumentar su capacidad antimicrobiana.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se siguió el siguiente esquema de síntesis:



La epoxidación se llevó a cabo a 0 °C utilizando cantidades equimolares de los reactivos. La apertura se llevó a cabo vía microondas a 600 watts sin uso de disolventes. Se purificó por cromatografía en columna. La caracterización de los compuestos fue llevado a cabo por RMN. La apertura con hidróxido de amonio acuoso se realizó a temperatura ambiente, el producto de purificó por cromatografía.

La prueba antimicrobiana se realizó por el método de microdilución en caldo Mueller-Hinton siguiendo la metodología del CLSI y utilizando como referencia la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) reportada en la bibliografía.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La reacción de epoxidación de eugenol presentó un rendimiento promedio de 67%. El epóxido fue obtenido como una mezcla racémica, y presentó una buena estabilidad, lo que permitió separarlo por cromatografía en sílica gel, a pesar de la acidez que presenta esta fase estacionaria. La reacción de apertura asistida por microondas presentó una alta regioselectividad, observando únicamente el producto de tipo **3** en rendimientos promedio del 60% a los 15 segundos de irradiación, mismo rendimiento que se observa si la reacción se lleva a cabo en agua como disolvente a los 30 minutos de reacción, por lo cual la síntesis asistida por microondas es una metodología altamente eficiente en la síntesis de estos compuestos. Todos los aminoalcoholes se obtuvieron como mezcla racémica.

De los compuestos obtenidos resalta aquel que se obtuvo por apertura con butilamina (compuesto **4**) (figura 2), ya que presentó una buena actividad antimicrobiana como se observa en la figura 3.

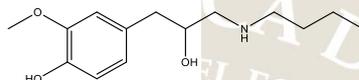
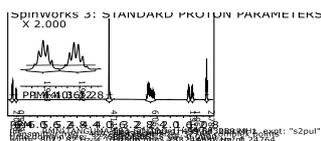


Figura 2. Estructura y espectro ^1H RMN del aminoalcohol **4**.

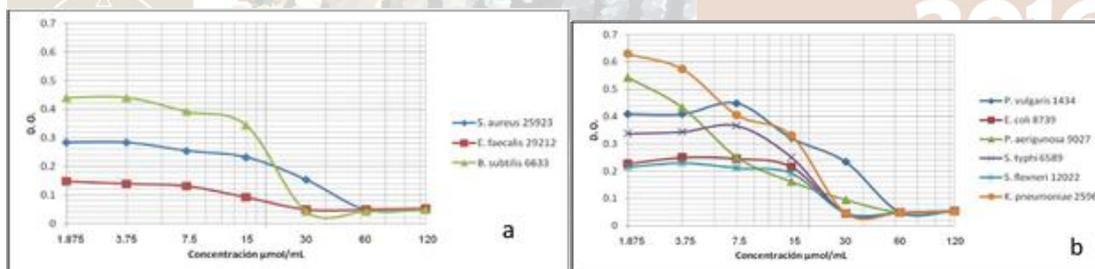


Figura 3. a) Actividad antimicrobiana contra bacterias Gram (+). b) Actividad antimicrobiana contra bacterias Gram (-).

El compuesto presenta actividad antimicrobiana como mezcla racémica a concentraciones menores a la MIC del eugenol reportada en la bibliografía consultada (1600 mg/mL en caldo Mueller-Hinton⁷), lo que nos hace notar que los grupos adicionados permiten aumentar la capacidad antimicrobiana del eugenol. Resalta también que los enantiómeros del aminoalcohol no presentan antagonismo entre ellos, por lo cual se puede observar actividad a pesar de ser una mezcla racémica. Cabe mencionar que depende del mecanismo por el cual el aminoalcohol este actuando, que la actividad puede aumentar o mantenerse al resolver la mezcla racémica.

Entre los compuestos sintetizados se obtuvo el producto de apertura con propilamina, el cual no tuvo actividad antimicrobiana, por lo cual se sabe que el mecanismo de acción depende de la longitud de la cadena alifática utilizada.

Es importante mencionar que no se adicionaron aminas aromáticas debido a la menor nucleofilicidad que estas presentan, lo cual dificulta su utilización en la apertura anular del epóxido. Para ampliar el rango de compuestos y buscar alternativas que aumenten los rendimientos de síntesis, se realizó la apertura con hidróxido de amonio. El equilibrio ácido base en las soluciones de hidróxido de amonio está desplazado a

la formación de amoniaco, el cual tiene una mayor nucleofilicidad respecto al agua, lo que permite que la apertura se dé por parte del amoniaco presente, obteniéndose un aminoalcohol primario **5** (figura 4). Se observó una gran estabilidad del aminoalcohol, lo que facilitará su utilización. Este compuesto permite incorporar cadenas alifáticas mediante reacciones que ya no generan nuevos centros estereogénicos, facilitando la síntesis y permitiendo la introducción de sustituyentes aromáticos para seguir explorando las propiedades de los β -aminoalcoholes.

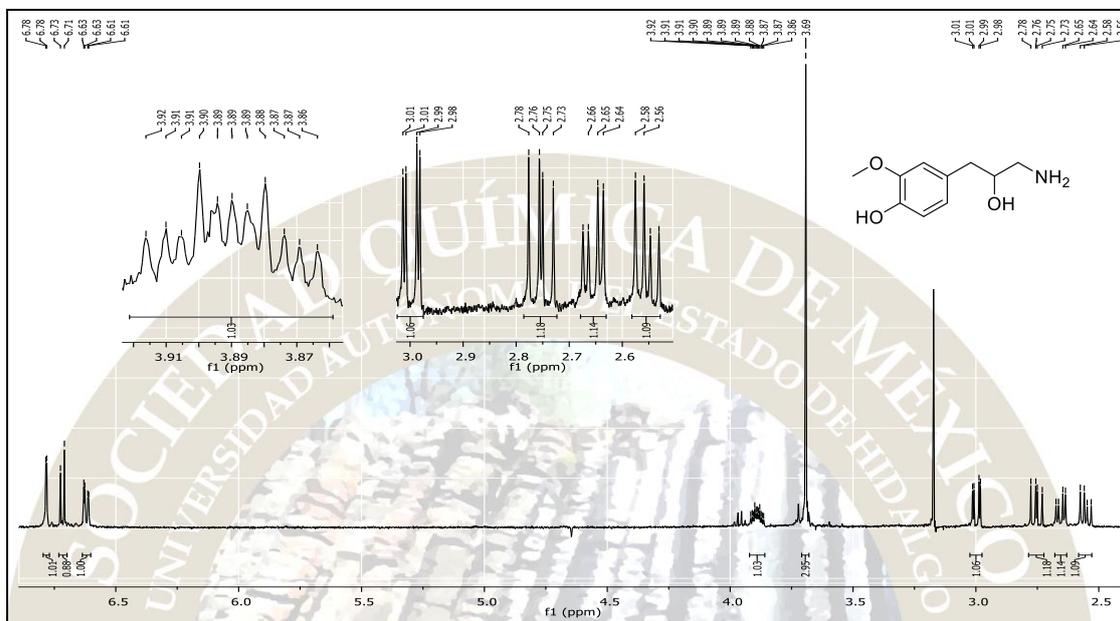


Figura 4. Estructura y espectro ¹H RMN del compuesto **5**.

CONCLUSIONES

El compuesto **4** presenta efecto potencial como antimicrobiano, principalmente contra bacterias resistentes como *Pseudomonas aeruginosa*.

El aminoalcohol **5** representa una buena alternativa para la síntesis de aminoalcoholes, ya que permite la introducción de sustituyentes aromáticos, lo que permitirá buscar otros compuestos con actividad antimicrobiana y facilitará su síntesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jirovetz, L; Buchbauer, G; Stoilova, I; Stoyanova, A; Krastanov, A; Schmidt, E. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 6303.
2. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva N° 194, Resistencia a los antimicrobianos. **2015**.
3. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. **2001**.
4. Oyedemi, S; Okoh, A; Mabinya, L; Pirochenva, G; Afolayan, A. *African Journal of Biotechnology.* **2009**, 8, 1280.
5. Remmal, A; Bennis, S; Chami, F; Chami, N; Rhayour, K; Tantaoui-Elaraki, A. *Moroccan J. Biol.* **2004**, 1, 33.
6. Tripathi, A; Dhara, L. *European Journal of Integrative Medicine.* **2013**, 5, 527.
7. Zhou, F; Pei, R; Ji, B; Xu, J. *Journal of Food Science.* **2009**, 74, M379.

MAPEO FARMACOFÓRICO Y ANÁLISIS CONFORMACIONAL DE REGIOISOMÉROS ANÁLOGOS DE LA MELATONIA

Humberto Mendoza-Figueroa,^{a,b} Gelacio Martínez-Gudiño,^{a,b} Joel J. Trujillo-Serrato,^a Martha S. Morales-Ríos^{a,b*}

^aDepartamento de Química y ^bPrograma de Posgrado en Farmacología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apartado 14-740, Ciudad de México, 07000 México. *smorales@cinvestav.mx

Resumen

Se realizó el diseño, el análisis virtual y la síntesis de derivados de 2-(*N*-acilaminoalquil)indoles como potenciales ligandos melatoninérgicos. La alineación geométrica de dichos compuestos sobre las hipótesis farmacofóricas generadas a partir de ligandos agonistas y antagonistas melatoninérgicos, así como el alineamiento de los conformeros estadísticamente significativos, calculados usando el método PCM de solvatación, coinciden con la predicción de la actividad antagonista de los derivados indólicos.

Introducción

La melatonina (MLT), es una neurohormona que ha adquirido especial atención por estar relacionada con la modulación de importantes procesos fisiológicos y también por considerarse una molécula terapéutica multipropósito, de acuerdo con las aplicaciones clínicas registradas en la última década [1]. Dados estos hechos, existe un creciente interés en el desarrollo de moléculas capaces de mimetizar los efectos de la MLT. Al respecto, una gran cantidad de trabajos experimentales y teóricos se han dedicado a la comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a tales propiedades únicas de la MLT y de moléculas novedosas capaces de imitar sus efectos [2].

Estudios previos sobre un gran número de ligandos estructuralmente diferentes de la MLT, han demostrado que el espaciado adecuado del núcleo alcoxiarilo con respecto a la cadena lateral etilamida es crítico en la determinación de la afinidad de unión y la actividad biológica de estos ligandos sobre los receptores MT1 y MT2 [3]. El objetivo de este trabajo fue realizar el diseño, el análisis virtual y la síntesis de 2-(*N*-acilaminoalquil)indoles **1a-1d** caracterizados por presentar un sustituyente *p*MeOBn convenientemente separado de la cadena etilamida por un anillo indólico. El diseño de la estructura se basó en el análisis del alineamiento de **1a-1d** sobre las hipótesis farmacofóricas generadas a partir de ligandos agonistas y antagonistas melatoninérgicos conocidos.

Metodología

Modelado molecular. El mapeo farmacofórico basado en el alineamiento tridimensional de las entidades químicas que confieren actividad melatoninérgica, tanto agonista como antagonista, se exploró con el fin de predecir si las indolilbencilamidas **1a-1d** cumplen los requisitos de alguna de las dos hipótesis farmacofóricas (agonista o antagonista) y por lo tanto, si pueden ser considerados como ligandos melatoninérgicos potenciales. El análisis se inició con la identificación de las entidades farmacofóricas de conjuntos representativos conformados por 8 agonistas y 8 antagonistas conocidos. La selección de estas moléculas se basó en su diversidad estructural, afinidad y potencia descrita frente a los receptores MT1 y MT2. El análisis se llevó a cabo utilizando el programa LigandScout 3.12 que generó las hipótesis de manera automática usando los parámetros por default.

Búsqueda conformacional. La minimización energética por mecánica molecular y la búsqueda conformacional se realizó con Spartan '04 empleando el algoritmo Monte Carlo en combinación con el campo de fuerzas Merck (MMFF). Las optimizaciones se procesaron con el programa Gaussian 09 a un nivel de cálculo DFT HF/6-31+G(d,p). Finalmente se empleó Molden y Chimera 1.8 para la visualización y el alineamiento de los conformeros.

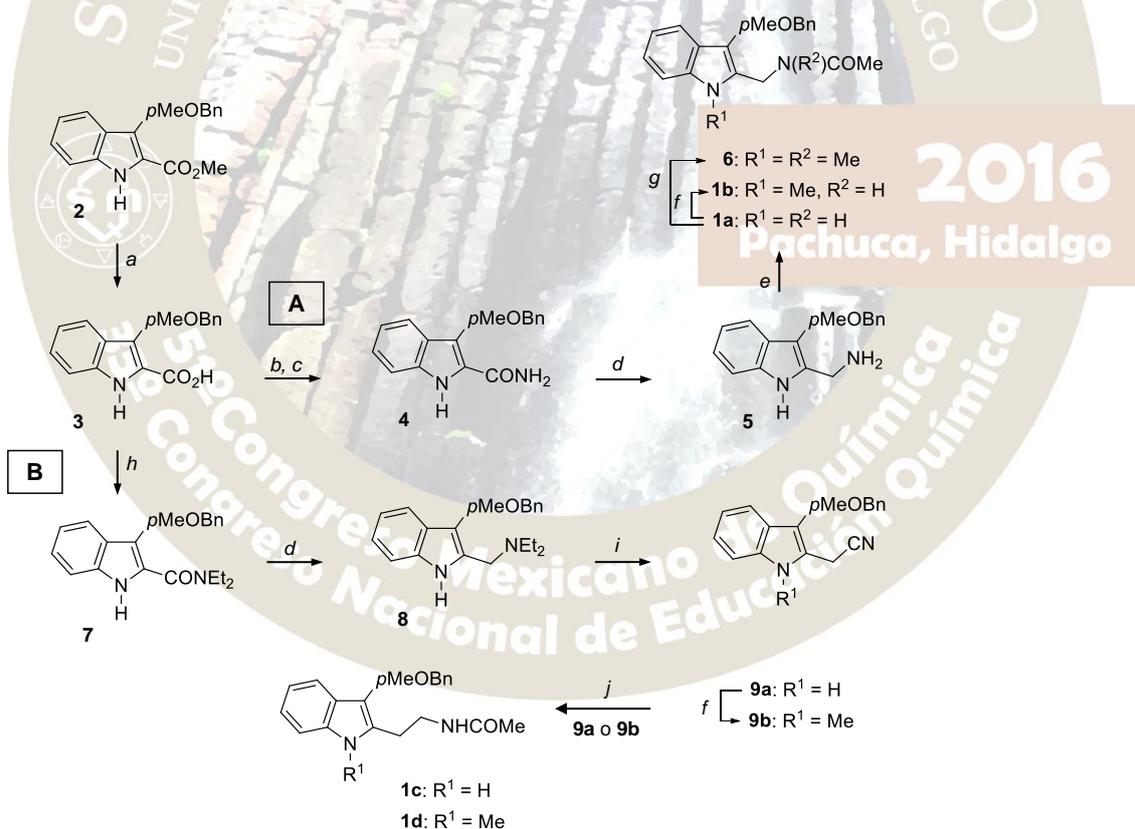
Síntesis Química. La metodología de síntesis empleada y las condiciones de reacción están indicadas en el Esquema 1.

Resultados y Discusión

Mapeo farmacofórico. La hipótesis farmacofórica del modelo agonista se compone de seis elementos esenciales para la actividad: dos aceptores de enlaces de hidrógeno (HBA); un donador de enlace de hidrógeno (HBD); un área hidrofóbica (H) y dos elementos característicos de anillos aromáticos (AR), Figura 1. Los elementos farmacofóricos permiten una cierta tolerancia esférica que rodea la posición ideal de una característica particular en el espacio 3D. Por otro lado, el modelo antagonista se compone de ocho elementos clave, seis de los cuales son compartidos con el modelo agonista anteriormente descrito. La interacción hidrofoba adicional localizada sobre un sistema aromático fuera del plano del indol podría contribuir a conferir la actividad antagónica frente a los receptores.

Análisis Conformacional. El análisis de la estabilidad conformacional de las estructuras **1a-1d** en fase gas y en fase acuosa es relevante, ya que en estas moléculas las interacciones intramoleculares del tipo puente de hidrógeno pueden verse favorecidas en fase gas y desfavorecidas en fase acuosa. Se observó que el medio acuoso modifica severamente las geometrías de los conformeros de mínima energía de **1a-1d**, alterando los ángulos diedros implicados en la formación de las interacciones por puente de hidrógeno intramolecular previstas en las correspondientes estructuras en fase gas. El alineamiento de los conformeros de mínima energía de **1a-1d**, calculados con el método de solvatación, sobre el mapa farmacofórico de ligandos melatoninérgicos antagonistas se muestra en la Figura 2.

Síntesis Química. La síntesis de los 2-(*N*-acilaminoalquil) indoles **1a** y **1b** se realizó a partir del indol-2-carboxilato de metilo **2** siguiendo la ruta **A**, en tanto que **1c** y **1d** se obtuvieron a partir de **2** siguiendo la ruta **B**, como se indica en el Esquema 1.



Esquema 1. Síntesis de 2-(*N*-acilaminoalquil)indoles **1a-1d**. Reactivos y condiciones: (a) 20% aq NaOH, MeOH, THF, reflujo, 6 h; (b) cloruro de oxalilo, CH₂Cl₂, DMF, t.a., 4.5 h; (c) NH₄OH, t.a., 18 h; (d) LiAlH₄, THF, reflujo, 6 h; (e) (Ac)₂O, NEt₃, THF, t.a, 6 h; (f) Cs₂CO₃, DMF, MeI, t.a., 24 h; (g) KOH, DMSO, MeI, reflujo, 4 h; (h) DMPA, DCC, CHCl₃, Et₂NH, reflujo, 24 h; (i) MeI, MeOH, t.a., 2 h, 40% aq KCN, reflujo, 1.5 h (j) H₂, Raney-Ni, Ac₂O, 3 atm, t.a., 6 h.

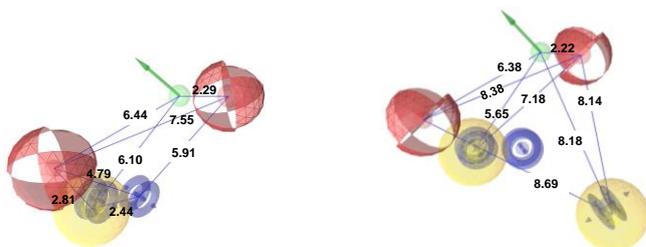


Figura 1. Hipótesis farmacofórica agonista (izq), hipótesis farmacofórica antagonista (der). Las entidades químicas identificadas en el modelado están representadas por esferas de tolerancia: interacción por puente de hidrógeno aceptor (rojo), interacción por puente de hidrógeno donador (verde), sistemas aromáticos (azul), interacciones hidrofóbicas (amarillo).

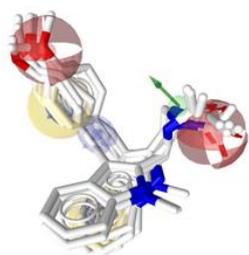


Figura 2. Alineamiento de los conformeros de mínima energía de **1a-1d**, optimizados en solvatación (DFT HF/6-31+G(d,p) PCM=water), sobre el mapa farmacofórico de ligandos melatoninérgicos antagonistas.

Conclusiones

Se generaron las hipótesis farmacofóricas melatoninérgicas agonista y antagonista y estos modelos se utilizaron como referencia en el cribado virtual de los compuestos **1a-1d**. El análisis del alineamiento geométrico de **1a-1d** mostró que el mejor ajuste ocurre con el modelo de farmacóforo antagonista de ocho puntos, en gran parte porque la entidad química hidrofóbica, representada por el grupo bencilo, no tiene ningún componente comparable con el modelo agonista. Los compuestos **1c** y **1d** mostraron un mejor alineamiento con el modelo antagonista que sus homólogos inferiores **1a** y **1b**. El análisis conformacional en fase gas predice que el enlace intramolecular puente de hidrógeno es un factor esencial en la determinación de la estabilidad conformacional de **1a-1d**. Estos resultados difieren de los obtenidos en fase acuosa, donde los conformeros de mínima energía muestran cambios conformacionales significativos que no permiten la formación de enlaces puente de hidrógeno intramoleculares. Cabe resaltar que la alineación de los conformeros optimizados en fase acuosa sobre el modelo antagonista mostró el mejor ajuste.

Bibliografía

- [1] Zlotos D. P., Jockers R., Cecon E., Rivara S., Witt-Enderby P. A., MT1 and MT2 melatonin receptors: ligands, models, oligomers, and therapeutic potential, *J. Med. Chem.* (2014), 24, 3161-3185.
- [2] Garratt P. J., Travard S., Vonhoff S., Mapping the Melatonin Receptor. 4. Comparison of the Binding Affinities of a Series of Substituted Phenylalkyl Amides, *J. Med. Chem.* (1996), 39, 1797-1805.
- [3] Carocci A., Catalano A., Angelo-Lovece A., Lentini G., Duranti A., Lucini V., Marilou Pannacci M., Scaglione F., Franchini C., Design, synthesis, and pharmacological effects of structurally simple ligands for MT1 and MT2 melatonin receptors, *Bioorg. Med. Chem.* (2010), 18, 6496-6511.

NANOENCAPSULACIÓN DE CASIOPEÍNA® III-IA EN UN SISTEMA NIOSOMAL Y ESTUDIO DE SU LIBERACIÓN *IN VITRO*

Aguilar-Jiménez, Zenayda^a; Bernad-Bernad, María Josefa^a; Ruiz-Azuara, Lena^a.

^a Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito exterior S/N, Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México. zenayda_aj@hotmail.com.

Con el objetivo de disminuir los efectos tóxicos y aumentar la biodisponibilidad del compuesto de coordinación casiopeína® IIIia [Cu(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)(acetilacetato)(H₂O)](NO₃), se llevó a cabo su nanoencapsulación mediante un sistema niosomal (sistemas vesiculares formados por tensoactivos no iónicos). Se evaluó la eficiencia de encapsulación (~80 %), tamaño de partícula (<210 nm), potencial zeta (0 mV) y se estudió su perfil de liberación (65 % liberado en 89 horas) de la casiopeína® III-ia en los niosomas.

Introducción

El cáncer es un término que designa un amplio grupo de enfermedades. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se trata de un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células y puede aparecer en cualquier parte del organismo³. El tratamiento del cáncer se da generalmente por medio de cirugía, radioterapia y/o quimioterapia; éste último referido al uso de medicamentos para destruir las células cancerosas¹. Existen diversos fármacos en el mercado para el tratamiento de esta enfermedad, sin embargo, éstos pueden causar algunos efectos adversos como son náuseas, pérdida de cabello, falta de apetito, así como resistencia a múltiples fármacos. Es por lo anterior que se busca la formación de nuevos compuestos para el tratamiento del cáncer. En este sentido, se han buscado alternativas usando metales esenciales, como es el caso de las casiopeínas®, que son compuestos de coordinación con cobre como centro metálico, sintetizados por el grupo de investigación de la Dra. Lena Ruiz Azuara; las cuales han mostrado actividad citostática, citotóxica y antineoplásica². Sin embargo, es importante incrementar su biodisponibilidad *in vivo* (modelos animales) por lo que se ha propuesto la nanoencapsulación de casiopeína® IIIia {[Cu(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)(acetilacetato)(H₂O)](NO₃)} mediante un sistema nanoacarreador (niosomas).

Estrategia experimental

Se realizó la formación de los niosomas, por medio de dos métodos: Formación de la película delgada y método de inyección del éter. En ambos casos se utilizó Span60 como tensoactivo y colesterol como aditivo (relación molar 1:1). Se varió la concentración de la mezcla Span60/colesterol (S/C) para conocer la influencia de la concentración S/C en el tamaño de partícula. Los sistemas obtenidos fueron caracterizados mediante dispersión dinámica de luz (DLS, por sus siglas en inglés), que fue tomado como parámetro principal para seleccionar el método de formación del sistema niosomal, así como la concentración de la mezcla S/C a utilizar para la nanoencapsulación de la casiopeína® IIIia. Los sistemas obtenidos con y sin fármaco fueron caracterizados mediante dispersión dinámica de luz (n=3), potencial zeta (n=3), microscopía electrónica de transmisión, eficiencia de encapsulación (%) (n=3), espectroscopia de infrarrojo y UV-visible y perfil de liberación del compuesto.

Resultados y discusiones

Los sistemas niosomales presentados en este trabajo se formaron por el método de hidratación de la película delgada (MHPD) y por el método de inyección del éter (IE), en el primero caso se sonicó durante 60 minutos. En la figura 1a, se reporta el tamaño de partícula obtenido con el MHPD, donde las concentraciones utilizadas de S/C fueron de 0.2 y 20 mM; se observa que cuando se usó 20 mM se obtuvieron tres poblaciones, mientras que cuando se utilizó una concentración más baja (0.2 mM) se obtuvieron dos poblaciones. Este mismo comportamiento se observó con el método de inyección del éter (figura 1b), cuando se tuvo una mayor concentración de S/C (2 mM) se obtuvieron tres poblaciones de tamaño de partícula, mientras que con 0.2 mM se observaron dos. Se cree que este comportamiento se debe a que cuando se tiene un mayor número de monómeros de Span60 en dispersión acuosa, éstos tienden a coalescer ocasionando precipitación y posible formación de vesículas multilamelares.

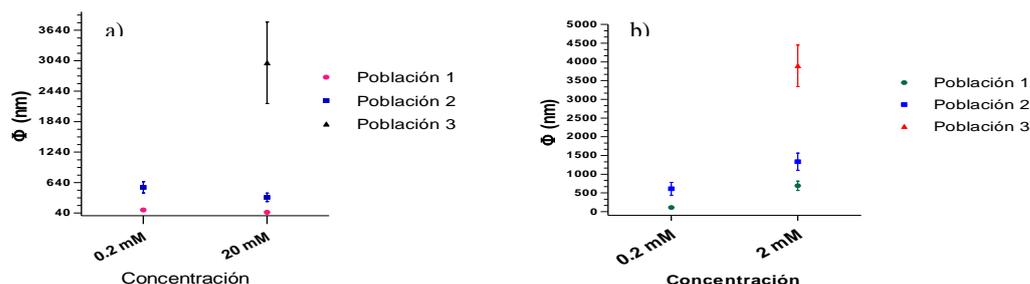


Figura 1. Tamaño de partícula obtenido con a) método de la película delgada con dos diferentes concentraciones de S/C (0.2 y 20 mM) y b) método de inyección del éter con dos diferentes concentraciones (0.2 y 2 mM).

En el cuadro 1, se presenta una comparación del tamaño de partícula obtenido por ambos métodos fijando la concentración de la mezcla S/C a 0.2 mM. Para ambos métodos en las dos poblaciones se obtienen tamaños de partículas semejante. Sin embargo en el MHPD las muestras fueron sonicadas, en este sentido se ha visto que el sonicado causa una mayor polidispersidad y un difícil escalamiento industrial. Con base en lo anterior, se decidió trabajar con el método de inyección del éter.

Cuadro 1. Comparación del tamaño de partícula obtenido por ambos métodos para una concentración de S/C de 0.2 mM.

Método	$\Phi \pm DE$ (nm)	porcentaje en número
Hidratación de la película delgada	101 ± 22	99.5
	545 ± 110	0.5
Inyección del éter	108 ± 30	99
	610 ± 170	1

Se evaluó la eficiencia de encapsulación (EE) variando la concentración de S/C de 0.1 a 0.5 mM, y usando una concentración fija de CasIII-ia de 9×10^{-5} M, con el objeto de observar la influencia de la concentración S/C en la EE. En la figura 2a, se observa que se obtuvieron encapsulaciones de hasta un 80 %, se realizó un ANOVA de un factor, y se encontró que no existía diferencia significativa entre las concentraciones evaluadas, por lo que ésta no influye en la eficiencia de encapsulación de la CasIII-ia. Se escogió 0.4 mM debido que fue donde se observó un menor error estándar, una vez obtenidos estos resultados, se varió la concentración del soluto (CasIII-ia) para conocer la influencia de éste en la EE. Se tomó 0.4 mM de concentración de S/C y la concentración del soluto se varió desde 9×10^{-5} hasta 7×10^{-4} M. Se observó que conforme incrementaba la concentración de la casIII-ia, la EE disminuía, el análisis ANOVA de un factor indicó que la concentración del soluto si influye en la eficiencia de encapsulación. Dados los resultados se escogió 9×10^{-5} M como concentración fija para el compuesto.

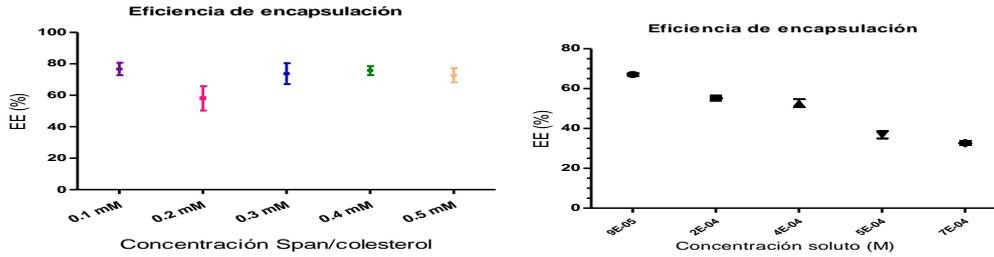


Figura 2. Eficiencia de encapsulación con a) diferentes concentraciones S/C y b) con diferente concentración de CasIII_a.

Se midió el tamaño de partícula y potencial zeta para el sistema niosomal con una concentración de C/S de 0.4 mM y una concentración del soluto de 9×10^{-5} M. En el cuadro 2 se presentan los valores obtenidos para estas mediciones con y sin casiopeína III-ia.

Cuadro 2. Tamaño de partícula y potencial zeta para los sistemas niosomales con y sin casiopeína III-ia.

Tamaño de partícula $\Phi \pm SD$ (nm)		Potencial zeta (mV)	
Con CasIII-ia	Sin CasIII-ia	Con CasIII-ia	Sin CasIII-ia
208 \pm 2	27 \pm 15	0 \pm 0	0 \pm 0

Cuando el sistema niosomal no contiene casiopeína se obtuvo un tamaño de partícula de 27 ± 15 nm, sin embargo, cuando el compuesto es agregado a la formulación se observa un incremento en el tamaño de partícula. Para el potencial zeta, se obtuvo para ambos casos, 0 mV. En la figura 3, se presentan las micrografías obtenidas mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM, por sus siglas en inglés) para: a), b) niosomas sin fármaco, c) niosomas con fármaco.



Figura 3. a, b) Microscopía electrónica de transmisión para niosomas sin fármaco c) con fármaco.

En la figura 4a, se observa las interacciones d-d del cobre de la casIII-ia, sin S/C (línea negra) y con S/C (línea roja). No se observa un cambio en la longitud de onda máxima de absorción, por lo que se propone no ocurre un cambio en la estructura de la CasIII-ia. En la figura 4b se observa el espectro de absorción en la región ultravioleta, donde se encuentran las transferencias de carga $\pi \rightarrow \pi^*$. No existe un desplazamiento

en la longitud de onda máxima de absorción, cuando la casiopeína se encuentra con el sistema coloidal, por lo que se propone no existe una coordinación del niosoma con el compuesto, aunque se propone, podrían estarse formando interacciones débiles con la membrana niosomal. Esto dado el perfil de liberación obtenido de la CasIII-ia (figura 5), donde se obtuvo una liberación de hasta el 70 % en 3.2 días, mientras que para el fármaco libre se observó una difusión de 10 horas.

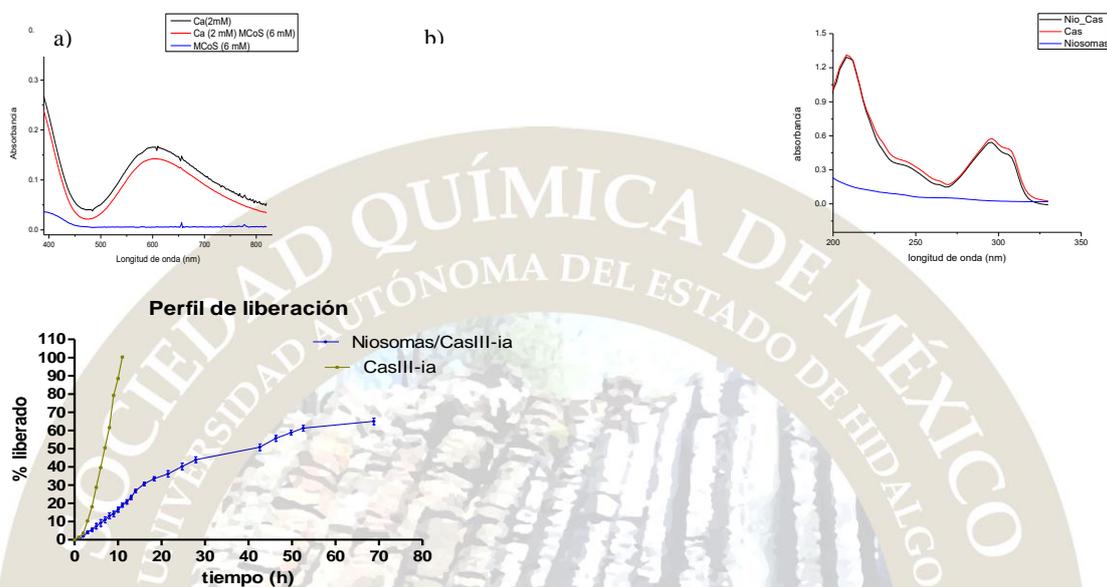


Figura 4. Evaluación de la interacción de CasIII-ia con la mezcla C/S en la región a) visible y b) ultravioleta.

Figura 5. Perfil de liberación de la CasIII-ia y Cas/Niosoma.

Conclusiones

Se comparó la formación de los niosomas mediante dos métodos, donde se escogió el método de inyección del éter dado el proceso de formación del sistema niosomal.

Se obtuvo un sistema niosomal cargado con casiopeína III-ia, que fue observado mediante TEM con una población de partículas por debajo de 210 nm, según estudios de DLS.

Se obtuvieron altos porcentajes de encapsulación y se evaluó el perfil de liberación, comprobando una liberación modificada para el sistema.

Referencias

- ¹ACS. (06 de Diciembre de 2012). American Cancer Society . Recuperado el 05 de Mayo de 2016, de <http://www.cancer.org/espanol/servicios/comohablar sobrecancer/fragmentado/cuando-alguien-en-su-trabajo-tiene-cancer-questions-and-answers-about-cancer-treatment>
- ²Jarquín, J. A. (2002). Farmacocinética de casiopeína III-I. Estudio preclínico en conejos. Ciudad de México: UNAM.
- ³OMS. (Febrero de 2014). Organización Mundial de la Salud. Recuperado el 05 de Mayo de 2016, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>

DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS HETEROCOMPUESTOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Eliezer Chuc Meza,¹ Blanca Estela García Pérez,¹ José Antonio Serrato Pérez, **Rogelio Jiménez Juárez**¹

¹Departamentos: Fisiología, Microbiología y Química Orgánica de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. ²Departamento de Bioquímica de la Unidad de Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. rogeliojj@gmail.com

La humanidad está muy preocupada por la fuerte incidencia de enfermedades como la tuberculosis, declarada primer enfermedad infecciosa en el mundo en 2015, desórdenes de sistema nervioso central, como la ansiedad y la depresión, que afectan 30 % de la población mundial y 20 % en nuestro país, el cáncer, que en 2012 la OMS comunicó ocho millones de muertes y catorce millones de nuevos casos en 2014 y se espera que en los próximos veinte años haya un incremento del 70 %. El participación presentará la contribución de nuestro grupo de trabajo.

Informes de la Organización Mundial de Salud (OMS) manifiestan la alta incidencia de enfermedades como: la tuberculosis, el cáncer y las relacionadas con desórdenes de sistema nervioso central como la ansiedad y la depresión.

Así, la Organización Mundial de Salud (OMS),¹ declaró en 2015 a la tuberculosis como la primer enfermedad infecciosa en el mundo, antes del sida. Causa aproximadamente dos millones de muertes anuales, ocho millones de nuevos casos se detectaron en 2014 y se estima que un tercio de la población del mundo se encuentra infectada con esta enfermedad. México, según el informe de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) de 2012,² contribuyó con 19,857 pacientes, de un total de 218 mil enfermos de tuberculosis en América Latina, que lo ubica en el tercer lugar, después de Brasil y Perú.

Aunado, a la mala prescripción de medicamentos, el escaso seguimiento de los tratamientos y al abandono de los mismos por parte de los pacientes, ha dado lugar a la aparición de cepas multidroresistentes (MDR-*Mtb*) y extremadamente resistentes EXDR-*Mtb* de *Micobacterium tuberculosis* que, dificultan un tratamiento efectivo.

De forma similar, se ha estimado que 16.6 % de la población mundial padece algún trastorno de ansiedad.³ En México la encuesta de epidemiología psiquiátrica revela que 14.3 % de los habitantes son pacientes con ansiedad y/o depresión.⁴ La quimioterapia actual para el tratamiento de la ansiedad y la depresión solo adormece al paciente, lejos de ser un tratamiento curativo.

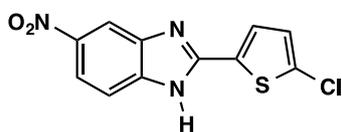
A su vez, la OMS informó en 2012⁵ que ocho millones de muertes estuvieron relacionadas con algún tipo de cáncer y que catorce millones de nuevos casos fueron registrados en 2014. Así mismo se espera que haya un incremento del 70 % de pacientes en los próximos veinte años. En México, según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía,⁶ cada año se suman más de 128,000 casos. La tasa de mortalidad por cáncer es de 65 por cada 100,000 habitantes.

Los tratamientos actuales son poco eficientes y específicos y traen consigo muchos efectos secundarios para los pacientes, mientras que la quimioterapia que cura, resulta muy cara y poco accesible para la gran mayoría de los enfermos.

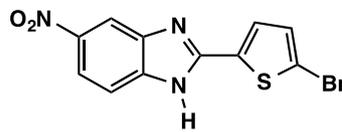
Por lo anteriormente dicho, existe la urgente necesidad de diseñar y sintetizar nuevos compuestos con similar o mayor actividad biológica y con menores efectos secundarios y más selectivo, para que los pacientes tengan mejor calidad de vida en sus tratamientos. Con el propósito de contribuir al conocimiento en las áreas antes mencionadas, se trabajaron proyectos multidisciplinarios y se obtuvieron los resultados que a continuación se describen.

Tuberculosis

La bacteria *Micobacterium tuberculosis* tiene una pared celular multicapa y lipofílica que dificulta la penetración de los medicamentos. Además, tiene carácter negativo y se espera que pudiera interactuar con entes positivos. Con el propósito de dirigir los nuevos principio sintetizados hacia pared celular, se sintetizaron los bencimidazoles electrodeficientes que posiblemente pudieran reconocer a la pared celular y perturben su formación y se evaluó su actividad antimicobacteriana.



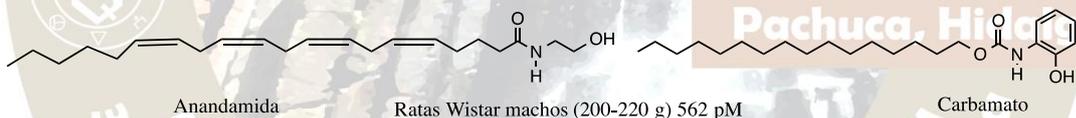
MIC: 6.25 $\mu\text{g/mL}$ (22.4 nM)



MIC: 3.125 $\mu\text{g/mL}$ (11.2 nM)

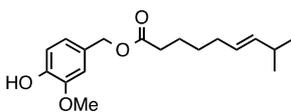
Ansiedad

La quimioterapia actual que se prescribe a los paciente con ansiedad y depresión están vinculados a los sistemas GABAérgicos como las benzodiazepinas, azpironas, entre otros. Sin embargo, poca atención se ha puesto al sistema endocanabinoide (receptores CB1 y CB2) y el papel que puede jugar para modular conductas que son consecuencia de transtornos del sistema nervioso central. El neurotransmisor anandamida regula variados señaladores. Unos de ellos son los que regulan nuestras emociones como la ansiedad y la depresión. La anandamida es la 2-hidroxiethylamida del ácido araquidónico. Nuestro laboratorio sintetizó una estructura análoga a anandamida, *O*-hexadecil,*N'*-(2-hidroxifenil)carbamato, considerando que al tener el carbamato un grupo "aminohidroxietyl" mas rígido y una cadena alifática larga, pudiera tener mayor número de interacciones no covalentes y mejor actividad ansiolítica. Los resultados obtenidos confirmaron nuestra hipótesis, ya que el nuevo compuesto mostró actividad muy similar a la anandamida. Sin embargo, aún no sabemos si el carbamato es un agonista directo o indirecto a la anandamida.

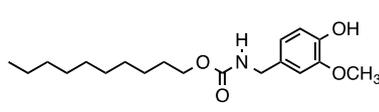


Cáncer

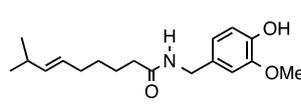
La capsaicina,⁷ metabolito responsable del sabor picante de los chiles, se ha descrito que tiene actividad citotóxica en la línea celular KB de cáncer de pulmón. Así mismo se ha informado que el capsiato,⁸ éster de la capsaicina, muestra actividad citotóxica en la línea celular 293T de riñón embrionario humano. Basados en la información descrita en la literatura, se diseñó y sintetizó una nueva estructura análoga a capsaicina, *O*-decil,*N'*-(4-hidroxi-3-metoxifenil)metilcarbamato y se determinó su actividad citotóxica contra la línea celular A549 de carcinoma de pulmón humano. Los resultados obtenidos mostraron que el análogo produjo a 250 μM arresto celular en la fase 1 del ciclo celular, apoptosis y desintegración celular, significativamente mayor a la exhibida por capsaicina, a la misma concentración.



293T (cáncer de riñón) 200 μM



A549 (carcinoma de pulmón)



KT (cáncer de pulmón) 100 μM

La contribución mostrará los resultados obtenidos por nuestro grupo multidisciplinario de investigación sobre el diseño y síntesis de nuevas estructuras orgánicas, así como los resultados sobre la evaluación de la actividad biológica obtenidos de los mismos.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Instituto Politécnico Nacional por el apoyo económico recibido SIP 20140283, 20150299 y al Dr. Daniel Arrieta Báez del CNMN del mismo instituto por su apoyo en espectrometría de alta resolución.

Referencias

- 1 WHO (2015). *Global Tuberculosis Report*. Francia: WHO Press. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
- 2 OPS (2012). Misión de Evaluación Externa del Programa de Control de Tuberculosis: OPS México.
- 3 The WHO World Mental health Survey Consortium. Prevalence, severity and unmet need for treatment of mental disorders in the world mental health surveys; *JAMA*, **2004**, *291*(21), 2581-2590.
- 4 Medina-Mora M-E, Borges G, Lara C, Benjet C, Blanco J, Fleiz C, Villatoro J, Rojas E, Zambrano J, Casanova L, Aguilar-Gaxiola S; Prevalence of mental disorders and use of services: Results from the Mexican National Survey of Psychiatric Epidemiology; *Salud Mental* **2003**, *26*(4), 1-16.
- 5 Farley J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
- 6 Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadísticas de mortalidad 2012. <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/biinegi/?e=15&m=0&ind=3106022001>.
- 7 Chian-Han Lin.; et al. Capsaicin induces cell cycle arrest and apoptosis in human KB cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2013.
- 8 Macho, A.; Lucena C.; et. al. Non-pungent capsaicinoides from sweet pepper Synthesis and evaluation of the chemopreventive and anticancer potential. *Eur J Nutr*. 2002 *42*: 2-9 doi 10.1007/s00394-003-0394-6.

Pachuca, Hidalgo

51° Congreso Mexicano de Química
35° Congreso Nacional de Educación Química

LIGANDO MULTICOMPONENTE EN LA REGULACIÓN DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR.

José Guadalupe Trujillo Ferrara¹, Erik Andrade Jorge¹.

¹Departamento de Bioquímica, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Díaz Mirón, México D. F. CP 11340, México
e-mail: jtrujillo@ipn.mx

Resumen:

El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células, la terapéutica actual es dar diversos medicamentos con la finalidad de atacar distintos blancos farmacológicos, por lo tanto, en este trabajo se propone generar un compuesto multi-target que sea capaz de interactuar con dichos blancos, los resultados muestran que estamos en presencia de un compuesto bi-target con capacidad de disminuir la viabilidad celular, mientras que las maleimidias lo hacen por disminución de tioles. Finalmente el ligando tri-target: Mal-lisina es capaz interactuar con los tres blancos terapéuticos.

Introducción:

La regulación epigenética tiene lugar por cambios producidos en el DNA y/o histonas sin cambios en la secuencia genética de las bases púricas y pirimídicas. Estas modificaciones incluyen metilaciones del DNA y modificaciones covalentes (acetilación, biotilación, fosforilación, etc.) de residuos específicos en las regiones N-terminal de las histonas. La acetilación de la histona representa una de las modificaciones que han sido más estudiadas y depende de las actividades opuestas pero complementarias de dos enzimas: la histona acetil transferasa (HAT) e histona desacetilasa (HDAC)^{1,2,3,4}, por otro lado, otro cambio epigenético está asociado a la actividad aumentada de ornitina descarboxilasa (ODC) produciendo poliaminas a alta velocidad y concentración.⁵⁻⁷ El DNA se caracteriza por tener una carga negativa que puede interactuar con las histonas y poliaminas con carga positiva. En dichas condiciones, el DNA tiende a estar en su conformación de superenrollamiento, sin embargo, si cambiamos las cargas positivas del medio que rodea al DNA, podemos hacer que el DNA se extienda y de esta manera se module el encendido y apagado de genes y regular la proliferación celular. Como medida de protección al estrés las células normalmente aumentan los agentes reductores, entre estos agentes el glutatión es el más abundante. Así mismo, los bajos niveles de este tripéptido se asocian con la muerte celular programada (apoptosis). Una de las causas por la cual los niveles de glutatión reducido disminuye en la célula, es por la presencia de agentes oxidantes como cumarinas, ciclohexanona, acroleína, entre otros. Este mecanismo de muerte celular (apoptosis) puede ser aprovechado en células de cáncer, en donde se ha visto una elevada presencia de grupos tioles (glutatión y N-acetilcisteína) que protegen a dichas células del estrés por radiación, radicales libres, quimioterapia, etc. haciendo más difícil el combate contra el cáncer. Una estrategia para disminuir los niveles de glutatión es utilizar compuestos α,β -insaturados, con la finalidad de llevar a cabo una reacción selectiva 1,4-tipo Michael y de esta manera disminuir los niveles de glutatión.⁸ El objetivo de esta contribución fue diseñar una molécula de direccionamiento multitarget que pueda inhibir tanto la ornitina descarboxilasa (ODC), la histona desacetilasa (HDAC) así como disminuir los niveles de glutatión. Con esta intención desarrollamos dos moléculas que sirven para un triple propósito, es decir tienen la capacidad de inhibir la ODC y la HDAC, además estas moléculas tienen un componente maleamida con el fin de inducir apoptosis por disminución de los niveles de glutatión, por lo que posee tres acciones asociadas a una sola molécula, dichas moléculas son derivadas de ornitina o lisina.

Resultados:

Se obtuvo la geometría de mínima energía de los ligandos propuestos utilizando el método AM1, con esta geometría se realizó el acercamiento molecular con la HDAC y ODC, los ligandos elegidos como inhibidores duales fueron las moléculas Cl-A-ornitina y Cl-A-lisina, las cuales se sintetizaron y se probaron en un modelo *in vitro*.

Las principales interacciones de Cl-A-ornitina y ODC son las siguientes: 3 enlaces por puente de hidrógeno: SER160:H--O:CAO a 2.70 Å, Thr157:H--O:CAO a 3.50 Å, SER200:H--O:CAO a 3.00 Å; dos

interacciones hidrofóbicas: Val198:C---C:CAO a 2.60 Å, PLP:C---C:CAO a 3.55 Å. Las interacciones de Cl-A-ornitina y HDAC8 son las siguientes: dos enlaces por puente de hidrógeno: Glu347:O---H:CAO a 2.02 Å, Ser329:O---H:CAO a 2.09 Å; cuatro interacciones hidrofóbicas: Leu346:C---C:CAO a 4.27 Å, Leu327:C---C:CAO a 4.61 Å, Tyr317:C---C:CAO a 3.83 Å, Pro281:C---C:CAO a 3.55 Å. Las interacciones para la molécula Cl-A-lisina y OCD son las siguientes: 3 enlaces por puente de hidrógeno: Arg277:H---O:CAL a 2.40 Å, Arg154:H---O:CAL a 2.80 Å; una interacción hidrofóbica: PLP69:C---C:CAO a 2.30 Å. Las interacciones de Cl-A-lisina y HDAC8 son las siguientes: 3 enlaces por puente de hidrógeno: Tyr306:H---O:CAL a 1.60 Å, His180:H---O:CAL a 2.08 Å, His142:H---O:CAL a 1.85 Å; tres interacciones hidrofóbicas: Phe152:C---C:CAL a 3.61 Å, Trp141:C---C:CAL a 4.31 Å, Phe208:C---C:CAL a 3.69 Å; un enlace coordinado: Zn400:Zn---O:CAL a 2.06 Å. Dichas interacciones descritas anteriormente están reportadas como importantes en el reconocimiento ligando enzima.

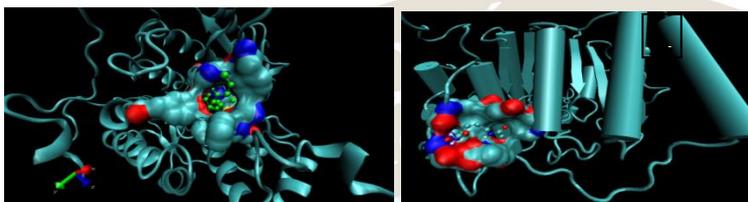


Figura 1: (A) complejo molecular entre Cl-A-lisina y ODC, ΔG -6.23 Kcal/mol; (B) complejo molecular entre Cl-A-ornitina y ODC, ΔG -6.00 Kcal/mol.

Adicionalmente al estudio de Docking se incorporó un análisis de las propiedades moleculares, el cual se llevó a cabo con los servidores en línea Molinspiration y OSIRIS Property Explorer, los parámetros evaluados se basan en las reglas de cinco de Lipinski, además se evaluaron los aspectos de mutagénesis, teratogénesis, irritabilidad y efectos sobre la reproducción. Los datos se muestran en la **tabla 1** y se puede observar que los parámetros fisicoquímicos cumplen las reglas de Lipinski.

Tabla 1. Propiedades y puntuaciones de los ligandos calculadas por Molinspiration y OSIRIS Property Explorer basadas en las reglas de Lipinski

Ligando	Log P	LogS (-5 a 1)	PSA (<12)	MM (g/mol) (<500)	nO N (<10)	nOHN H (<5)	nrotb (10)	M T I E R
Cl-A-ORNITHINE	-2.77	-1.11	96.86	208.64	5	4	6	0 0 1 0
Cl-A-LISINE	-2.31	-1.38	96.72	222.67	5	4	7	0 0 1 0

Se llevó a cabo la evaluación *in vitro* de los compuestos Cl-A-lisina y Cl-A-ornitina por el método de MTT:

a) En el ensayo de citotoxicidad sobre células del linfoma L5178-Y a 24 y 48 h para el compuesto Cl-A-ornitina se obtuvo diferencia significativa en las concentraciones 1×10^{-3} a 1×10^{-5} M respecto del control a 24 y 48 h.

b) En la determinación de la actividad específica de ODC en tumor sólido se demostró que hay una inhibición de esta enzima estadísticamente significativa respecto del control a una concentración de 50 y 10 μ M.

Dos compuestos sintetizados, ácido 3-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il) benzoico (1f) y ácido 3,5-bis(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il) benzoico (1h), se pusieron a prueba en modelos *in vitro* para evaluar su capacidad de reacción con tioles y su actividad en las células del linfoma L5178-Y y otros 4 modelos.

Las reacciones *in vitro* mostraron una reacción selectiva 1,4 tipo Michael entre los tioles y las aril maleimidadas, no así para grupos amino y alcohol. En cultivos de los 5 modelos de células transformadas, los compuestos indujeron una disminución de la viabilidad celular y un efecto apoptótico que va de 59 a 80% en los diferentes modelos celulares a las 48 h. El modelo experimental *ex vivo* mostró una reducción importante de los niveles de tioles en las células tratadas con los compuestos a una concentración de 5 mg/kg. La disminución de la viabilidad celular y el aumento de la apoptosis se confirmaron por citometría de flujo y fragmentación del DNA. Se sugiere que el aumento en la apoptosis en las células tratadas se produjo al menos en parte, por una disminución en los niveles de glutatión y un aumento en la concentración de los radicales libres. Los bajos niveles de glutatión parecen hacer que las células cancerosas sean más susceptible a la muerte por apoptosis y ciertamente deberían hacerlos más vulnerables a la respuesta inmune o a tratamientos menos agresivos que la quimioterapia usada hasta ahora.

Basados en los resultados obtenidos con las moléculas bi-target y las maleimidadas se generó dos compuestos tri-target derivados de lisina y ornitina (**figura 2**), posteriormente se llevó a cabo el ensayo del ligando Mal-lisina (tri-target) *in vitro* sobre células MCF-7 observándose una disminución importante en la viabilidad celular. Dichos resultados muestran que la combinación de maleimida (glutatión) más lisina (ODC y HDAC) genera una molécula tri-target con un efecto más potente que sus precursores.

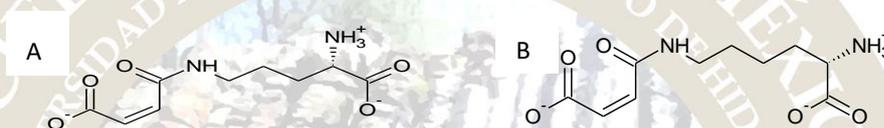


Figura 2: (A) Mal-ornitina; (B) Mal-lisina.

Materiales y métodos:

Modelado molecular: Para generar la conformación molecular energéticamente más estable se utilizaron los paquetes computacionales GaussView 5 donde se desarrollaron los diseños de las moléculas y Gaussian 09 para la optimización geométrica de las mismas. El método que se utilizó para la optimización de las moléculas en esta parte del trabajo es AM1 **Docking:** Antes de iniciar el acoplamiento, se debe contar con la estructura de la proteína de interés (HDAC y ODC). Posteriormente con el programa AutoDockTools 1.4.5 se establecieron las condiciones en el cual los ligandos y el receptor interactuaron. La visualización de estas interacciones moleculares se realizó con el programa Visual Molecular Dynamics 1.8.6.

Propiedades moleculares: La determinación de las propiedades moleculares se llevaron a cabo con los servidores en línea Molinspiration y OSIRIS Property Explorer. **Experimentos *in vitro*:** Los experimentos fueron llevados a cabo con células L5178-Y implantadas a ratones de la cepa Balb/C y otras líneas celulares, en todos los casos se usaron los blancos correspondientes.

Conclusiones:

Los estudios de acoplamiento molecular muestran claramente que los compuestos Cl-A-ornitina y Cl-A-lisina reconocen a la HDAC por el lado de cloroacetilo y a la ODC por el lado del carboxilato. Así mismo, los resultados *in vitro* muestran una inhibición de la proliferación celular a bajas concentraciones, por otra parte los compuestos α,β -insaturados muestran una disminución de la viabilidad celular por disminución en los niveles de glutatión. La contribución principal de este trabajo resulta en la generación de una molécula tri-target con la capacidad de interactuar con estas tres dianas terapéuticas (HDAC, ODC, Glutatión), lo cual es un gran beneficio en la terapéutica actual, en donde se utilizan diversos fármacos para cada blanco terapéutico.

Bibliografía:

1. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 89: smokeless tobacco and some tobacco-specific nitrosamines. Lyon: IARC Press (in press).
2. Winn, DM, Blot, WJ, Shy, CM et al. Snuff dipping and oral cancer among women in the southern United States. NEnglJMed. 1981; 304: 745-749

3. Laird PW. Cancer epigenetics. *Hum Mol Genet* 2005; 14:65-76.
4. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 3:415-28.
5. Guarente L. Sirtuins in Aging and Disease. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2007. 72: 483-488
6. Nakagawa M, et al. Expression profile of class I histone deacetylases in human cancer tissues. *Oncol Rep.* 2007; 18:769-774.
7. Chihiro Shinji, et al. Design and synthesis of phthalimide-type histone deacetylase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2005; 15: 4427-4431
8. Andrade J. E. et al. Aryl maleimides as apoptosis inducers on L5178-Y murine leukemia cells (*in silico*, *in vitro* and *ex vivo* study). *Anticancer Agents Med Chem.* 2016; 16.



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ENTRE COMPUESTOS DE COBRE Y CISPLATINO EN LA LÍNEA TUMORAL HELA

Silvia Graciela Dávila-Manzanilla, Lena Ruiz Azuara

Departamento de Química Inorgánica y Nuclear, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 3000, Coyoacán, Cd. de México, 04510

Resumen:

Se evaluaron las interacciones farmacológicas *in vitro* existentes entre un compuesto de cobre(II), conocido como CasIII-ia, en combinación con seis compuestos análogos y con Cisplatino en la línea tumoral HeLa. Debido a que la toxicidad de los compuestos con centro metálico de cobre es inherente a su actividad, se propone que la combinación de los compuestos más activos con CasIII-ia permita disminuir las concentraciones requeridas con respecto a aquellas concentraciones de los compuestos individuales (Efecto superaditivo). Es por lo anterior que se realizó un análisis isoblográfico que permita establecer las concentraciones de dos compuestos que presenten efectos superaditivos al combinarse con CasIII-ia.

Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, en el 2015, aproximadamente murieron a causa de cáncer. [1] En México en el año de 2014, esta enfermedad fue responsable de 72 mil muertes, siendo próstata y pulmón, las más representativas para hombres y cérvico-uterino y mama para mujeres. [2]

Por otro lado, las Casiopeínas son una familia de compuestos con centro metálico de cobre(II) con fórmulas generales: $[Cu(N-N)(O-O)]NO_3$ y $[Cu(N-N)(N-O)]NO_3$, donde N-N pueden ser fenantrolinas o bipyridinas sustituidas, O-O puede ser acetilacetato o salicilaldehído y N-O pueden ser α -L-aminoácidos o α -L-péptidos [3,4]. Estos compuestos han sido evaluados en diversas líneas tumorales, incluyendo de células tumorales de adenocarcinomas cérvico-uterino, mama, colorrectal [5], neuroblastoma [6] y meduloblastoma [7], así como en ensayos anti-*Trypanosoma cruzi* [8], encontrándose toxicidad diferencial entre los análogos [5,9,10]. Actualmente, el compuesto conocido como Casiopeína III-ia (CasIII-ia, Figura 1) está iniciando el proceso para ser evaluado en Fase Clínica 1; lo anterior debido a su disminuida citotoxicidad, con respecto al de los análogos con fenantrolinas [5] y es una de las moléculas más estudiadas del grupo. Adicionalmente, se han realizado estudios entre estos compuestos con fármacos antituberculosos, en los cuales se demostró la presencia de sinergia para algunas combinaciones [11]. Finalmente, se ha encontrado que la exposición a ADN plasmídico a combinaciones de tres de estos compuestos con Distmicina A, un intercalante del surco menor en el ADN, produce un incremento en la actividad nucleasa de las Casiopeínas® [8].

La terapia combinatoria se emplea para el tratamiento de diversas enfermedades, siendo particularmente importante para el tratamiento del cáncer, en el cual, es común que los pacientes reciban más de un medicamento para favorecer su prognosis [12], sin embargo, el riesgo de que se incremente la toxicidad debido a la administración de más de un compuesto debe considerarse [13, 14]. Entre los efectos tóxicos comunes de este tipo de medicamentos, se pueden encontrar daño renal, hepático, gastrointestinal y hematológico, por mencionar algunos [15], por lo que se sugiere emplear combinaciones de fármacos en concentraciones menores que causen efectos adversos en diferentes órganos, en contraste con el uso de concentraciones altas de un compuesto que pudiera dañar permanentemente a un solo órgano. El análisis isoblográfico es un análisis estadístico que permite evaluar el incremento o disminución de la actividad de una combinación de dos compuestos, a una dosis fija (e.g. IC_{50}) y los compara con la actividad de los compuestos administrados de manera individual [16-18]; se dice que el efecto es *superaditivo* si la actividad observada en la combinación es significativamente mejor que el efecto de los compuestos administrados individualmente, *subaditivo*, si la actividad es menor o *aditiva* si no hay diferencia entre la combinación y los compuestos. Adicionalmente, se sugiere que se consideren los mecanismos de acción de ambos compuestos, ya que el efecto de uno puede inhibir el efecto del segundo [16].

En este trabajo, se evaluaron las interacciones farmacológicas presentes entre el compuesto CasIII-ia con seis análogos más activos (Figura 2a), con el objetivo de incrementar la actividad del primero y disminuir la toxicidad del segundo; así como con el Cisplatino, un compuesto con centro metálico de platino capaz de formar enlaces covalentes con el ADN [19] (Figura 2b), empleando la estrategia del uso de un compuesto con mecanismo de acción diferente.

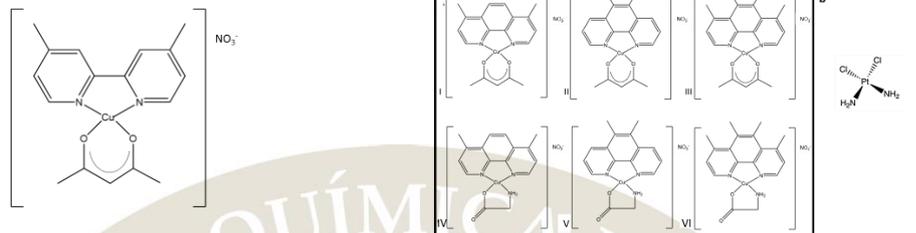


Figura 1. CasIII-ia. [Cu(4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine)(acetylacetonato)]NO₃

Figura 2. Compuestos empleados en combinación con CasIII-ia. a) CasIII-Ea. (I), CasIII-La (II), CasIII-Ma (III) CasII-gly (IV), CasVI-gly, CasVIII-gly (VI) y b) Cisplatino (CisPt).

Metodología

Para establecer las interacciones farmacológicas presentes en las combinaciones de compuestos, se determinaron la concentración inhibitoria media de cada compuesto en la línea tumoral HeLa (adenocarcinoma cérvico-uterino) a través del ensayo de inhibición de la proliferación y tinción con sulforrodamina B propuesto por Skehan. [20], las cuales se emplearon para realizar siete diluciones de los compuestos en las siguientes proporciones CasIII-ia:2° compuesto, 8:1, 4:1, 2:1, 1:1, 2:1, 4:1, 8:1. La inhibición de la proliferación se determinó para cada combinación por cuadruplicado y se interpoló el efecto en las curvas dosis-respuesta de los compuestos individuales para calcular la concentración requerida para obtener el mismo efecto. A partir de las concentraciones empleadas (a y b) y las concentraciones calculadas (A y B), se calculó el coeficiente de interacción (γ) de cada combinación, de acuerdo a la Ecuación 1. Las interacciones *subaditivas*, *superaditivas* y *aditivas* se establecieron considerando una prueba *t* de student con una $\alpha=0.05$ y la referencia de 1 (*aditividad*).

$$\gamma = \frac{a}{A} + \frac{b}{B}$$

Si $\gamma = 1$, la interacción es *aditiva*.

Si $\gamma > 1$, la interacción es *subaditiva*.

Si $\gamma < 1$, la interacción es *superaditiva*.

Resultados y Discusión

El resumen de los resultados se describe en la Tabla 1. En el caso de los análogos con fenantrolinas, se encontraron interacciones *superaditivas*, *subaditivas* y *aditivas* dependiendo de las sustituciones presentes en los anillos de la diimina, siendo las combinaciones entre CasIII-ia y los compuestos tetrametilados las combinaciones preferencialmente *superaditivas*. En el caso del Cisplatino, se observaron los tres tipos de interacción, sin embargo, la *superaditividad* se presentó cuando el Cisplatino se encontraba en mayor proporción. Los resultados sugieren que los compuestos que en combinación presentaron efectos no aditivos, podrían deberse a que los compuestos actúan por mecanismos de acción y homeostáticos independientes.

Ligante diimina	Segundo ligante: acetilacetato		Segundo ligante: glicinato	
	Compuesto	Interacciones presentes	Compuesto	Interacciones presentes
4,7-dimetil-1,10-fenantrolina	CasIII-Ea	Aditivas	CasII-gly	Aditivas Subaditivas
5,6-dimetil-1,10-fenantrolina	CasIII-La	Aditivas Subaditivas	CasVI-gly	Aditivas
3,4,7,8-dimetil-1,10-fenantrolina	CasIII-Ma	Superaditivas Aditivas	CasVIII-gly	Aditivas Superaditivas
Cisplatino	--	--	--	Aditivas Subaditivas Superaditivas

Conclusión

Las combinaciones de CasIII-ia con los compuestos tetrametilados y con el cisplatino que presentaron un incremento en la actividad con respecto al efecto de los compuestos puede ser evaluada posteriormente en ensayos *in vivo* para determinar si la disminución en la concentración de ambos, produce a su vez, un decremento en su toxicidad. Asimismo, el estudio de las combinaciones que presentaron efectos no aditivos podría a su vez dar mayor información acerca del mecanismo de acción de los compuestos de cobre(II).

Agradecimientos

SGDM agradece la beca a CONACyT. Este trabajo fue realizado gracias a los apoyos económicos de los siguientes proyectos: UNAM-PAIP 4290-19 y 5000-9047, UNAM-PAPIIT 204511, CONACYT 87806 y 179119. Los autores agradecen al Dr Mariano Vázquez por la ayuda en la discusión de los resultados y a Biol. Exp. Gonzalo Acero y Dra. Goar Gevorkian del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM y al Dr. Antonio Alvarado de la Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, IMSS, por permitirnos el uso de sus laboratorios para las determinaciones de las CI_{50} .

Referencias.

- [1] Cancer Key Facts, 2015, World Health Organization, [Acceso: Mayo 25,2016] <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2007/np31/en/>
- [2] “Perfiles oncologicos de los países” 2014, World Health Organization [Acceso: May 08, 2015] <http://www.who.int/cancer/country-profiles/es/>.
- [3] L. Ruiz-Azuara, “Proceso para obtener nuevos compuestos mixtos de cobre con fenentraolinas metiladas y aminoacidatos para ser usados como agentes anticarcinogénicos. Tipo II S.18802,” 172248, 1993.
- [4] L. Ruiz-Azuara, “Process to obtain new mix copper aminoacidate from methylate phenantroline complexes to be used as anticancerigenic agents” 5,576,326.

- [5] Bravo-Gómez, M.E., García-Ramos, J.C., Gracia-Mora, I., and Ruiz-Azuara, L. 2009. "Antiproliferative Activity and QSAR Study of Copper(II) Mixed Chelate [Cu(N-N)(acetylacetonato)]NO₃ and [Cu(N-N)(glycinato)]NO₃ Complexes, (Casiopéinas®)" *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103 (2): 299–309.
- [6] Gutiérrez, A.G., Vázquez-Aguirre, A., García-Ramos, J.C., Flores-Alamo, M., Hernández-Lemus, E., Ruiz-Azuara, L., et al., 2013. "Copper(II) Mixed Chelate Compounds Induce Apoptosis Through Reactive Oxygen Species in Neuroblastoma Cell Line CHP-212," *Journal of Inorganic Biochemistry*, 126 (3): 17–25.
- [7] Mejia C. and Ruiz-Azuara, L., 2008. "Casiopéinas IIgly and IIIia Induce Apoptosis in Medulloblastoma Cells," *Pathology and Oncology Research*, 14 (4): 467–472.
- [8] Becco, L., Rodríguez, A., Bravo, M.E., Prieto, M.J., Ruiz-Azuara, L., Garat, B., et al., 2012. "New Achievements on Biological Aspects of Copper Complexes Casiopéinas®: Interaction with DNA and Proteins and Anti-*Trypanosoma cruzi* Activity," *Journal of Inorganic Biochemistry*, 109: 49–56.
- [9] Bravo-Gómez, M.E., Hernández A.L., and Gracia-Mora, I., 2013. "Antineoplastic Evaluation of Two Mixed Chelate Copper Complexes (Casiopéinas(R)) in HCT-15 Xenograft Model," *Journal of the Mexican Chemical Society*, 57 (3): 205–211.
- [10] De Vizcaya-Ruiz, A., Rivero-Müller, A., L. Ruiz-Ramirez, L., Howarth, J.A. and Dobrota, M., 2003. "Hematotoxicity response in rats by the novel copper-based anticancer agent: Casiopéina II," *Toxicology*, 194 (1–2): 103–113.
- [11] Barbosa, A.R., Caleffi-Ferracioli, K. R., Leite, C. Q. F., García-Ramos, J. C., Toledano-Magaña, Y., Ruiz-Azuara, L., et al., 2015. "Potential of Casiopéinas® Copper Complexes and Antituberculosis Drug Combination against *Mycobacterium tuberculosis*," *Chemotherapy*, 16 (61): 249–255.
- [12] Al-Lazikani, B., Banerji, U., and Workman, P., 2012. "Combinatorial Drug Therapy for Cancer in the Post-genomic Era" *Nature Biotechnology*, 30 (7): 679–92.
- [13] Miles, D., von Minckwitz, G., and Seidman, A. D., 2002. "Combination Versus Sequential Single-Agent Therapy in Metastatic Breast Cancer," *Oncologist*, 7 (6): 13–9.
- [14] K.M. Stamper, D.O. Holtz, C.J. Dunton 2011. "Reducing Excessive Toxicity in Ovarian Cancer Treatment." *Future Oncology* 7(6): 789-798. Accessed May 15, 2016 http://www.medscape.com/viewarticle/745458_3.
- [15] Remesh, A., 2012. "Toxicities of Anticancer Drugs and Its Management," *International Journal of Basic and Clinical Pharmacology*, 1 (1): 2.
- [16] Tallarida, R.J., 2006. "An Overview of Drug Combination Analysis with Isobolograms" *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 319 (1): 1–7.
- [17] Tallarida R.J. and Raffa, R.B., 2010. "The Application of Drug Dose Equivalence in the Quantitative Analysis of Receptor Occupation and Drug Combinations" *Pharmacology and Therapeutics*, 127 (2): 165–174.
- [18] Tallarida, R.J. 2001. "Drug synergism: its detection and applications" *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 298 (3): 865–872.
- [19] Wang, D., Lippard, S.J., 2004 "Cellular Processing of Platinum Anticancer Drugs". *Nature reviews* 4: 307-320 [Acceso: 23-May-2016]. <http://www.nature.com/nrd/journal/v4/n4/pdf/nrd1691.pdf>.
- [20] Skehan, P., Storeng, R., Scudiero, D., Monks, A., McMahon, J., Vistica, D., et al., 1990. "New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening," *Journal of the National. Cancer Institute*, 82 (13):1107–1112.

USO Y APLICACIÓN TERAPÉUTICA DE NANODISPOSITIVOS (FÁRMACOS INTELIGENTES) PARA LA PREVENCIÓN Y REMEDIACIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

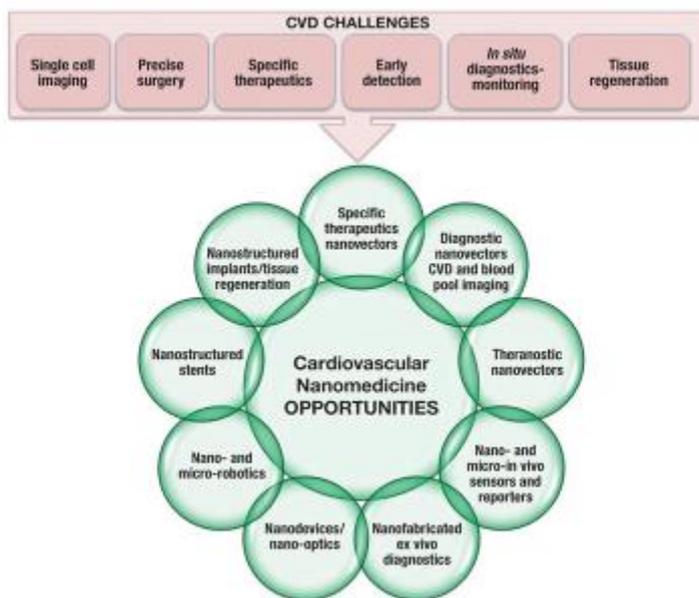
Juan Manuel Vélez Reséndiz¹ Juan Jesús Vélez Arvízu²

¹Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis esq. Salvador Díaz Mirón, Col. Casco de Sto. Tomás, Delegación Miguel Hidalgo, CP: 11340, Ciudad de México, México. jvelezz@ipn.mx

²Facultad de Ciencias de la UNAM.

RESUMEN: La **Nanomedicina** se define como el monitoreo, reparación, construcción y control de los procesos biológicos humanos a escala atómica y molecular, usando Ingeniería de Nanodispositivos y Nanomateriales.¹ Ha iniciado una de las nuevas vertientes más prometedoras dentro de los nuevos avances potenciales tecnológicos de la actualidad con enorme impacto en la Medicina y en la Salud, se trata de la Nanomedicina, esta tendrá inmensas y extraordinarias implicaciones de largo y profundo alcance para varias disciplinas y subdisciplinas de la medicina.² La *Nanomedicina* transformara la capacidad diagnóstica, preventiva y terapéutica de la medicina actual, permitirá la posibilidad de curar enfermedades desde dentro del cuerpo humano a nivel celular y molecular, al interactuar y controlar la materia biológica a escala molecular y atómica.

Las Enfermedades Cardiovasculares son la principal causa de morbilidad en el mundo. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa.³ La OMS señala que las ECV ocupan el primer lugar de las enfermedades más mortales. Anualmente más de 600 000 personas fallecen por esta causa, se estima que en 2011 murieron 23 millones de personas, que representa el 35% del total de las muertes registradas en el mundo;³ se calcula que para 2030 morirán aproximadamente 23.3 millones de personas y se prevé que seguirá siendo la principal causa de muerte.^{3,4} En nuestro país representa el 30% de muertes. El objetivo es influir en la aplicación de Nanodispositivos para la prevención, regresión y remediación de las patologías cardiovasculares antes citadas. Para tal propósito se emplearan los siguientes Estudios y Pruebas de Laboratorio como complemento del proyecto.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: Las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) son la principal causa de morbilidad en el mundo. La OMS señala que las ECV ocupan el primer lugar de las

enfermedades más mortales. En nuestro país representa el 30% de muertes. Es imperioso disminuir significativamente las Estadísticas de este problema real y actual, implementar estrategias y procedimientos para lograr esta meta es un objetivo de capital importancia. Será importante prevenir y remediar las ECV mediante el uso y aplicación de diferentes técnicas, herramientas e instrumentos, mediante el diseño, construcción/fabricación, desarrollo y aplicación de los Nanodispositivos que contribuirán a disminuir significativamente la morbimortalidad provocada por las enfermedades cardiovasculares.

JUSTIFICACIÓN: En nuestro país representa el 30% de muertes. Es imperioso disminuir significativamente las Estadísticas de este problema real y actual, implementar estrategias y procedimientos para lograr esta meta es un objetivo de capital importancia.

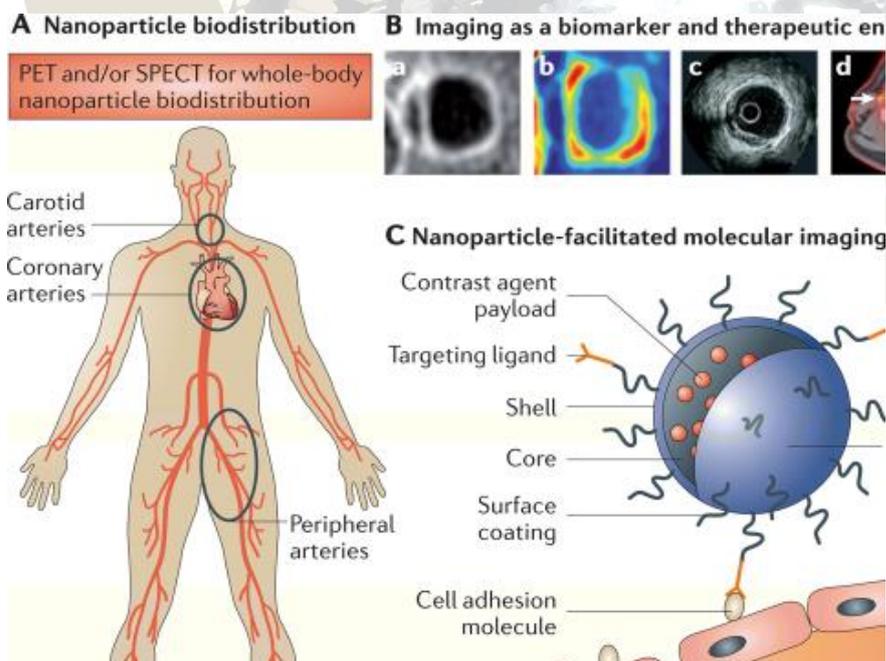
OBJETIVO GENERAL: Diseñar, construir y aplicar Nanodispositivos (*Medicamentos inteligentes*) que actúen como *Transportadores* para la liberación dirigida y controlada de Fármacos a través del organismo hasta el sitio blanco con implementación en la Farmacología Cardiovascular.

OBJETIVOS PARTICULARES: Prevenir y revertir Enfermedades Cardiovasculares con el uso y aplicación de Nanodispositivos, aportando estabilidad frente a la degradación, facilitando su difusión a través de las distintas barreras biológicas minimizando o eliminando los efectos adversos.

Evaluar y caracterizar las propiedades físicas, químicas, biológicas, bioquímicas, anatómicas, morfológicas, fisiológicas, farmacológicas, toxicológicas, mecánicas, eléctricas, magnéticas, termodinámicas, ópticas y arquitectónicas de los Nanodispositivos a emplear como del medio (organismo) donde se aplicaran.

Seleccionar las Técnicas, Herramientas e Instrumentos a utilizar para la prevención y regresión de las patologías cardiovasculares mediante el uso de los Nanodispositivos.

MÉTODOS: El procedimiento consiste en 3 etapas: 1. Diseñar, 2. Construir (Fabricar y desarrollar) y 3. Aplicar Nanodispositivos (*Medicamentos inteligentes*) que actúen como *Nanoacarreadores* para la liberación dirigida y controlada de Fármacos a través del organismo hasta el sitio blanco por diferentes rutas con énfasis en la prevención y corrección de enfermedades cardiovasculares; usando las técnicas, herramientas e instrumentos citados en cada etapa, evaluando y caracterizando las propiedades generales de los Nanodispositivos y del Organismo vivo (principalmente en el Sistema Cardiovascular).⁵



CONCLUSIONES: La oportunidad de adentrarse al maravilloso mundo de la Nanomedicina y de viajar en el conocimiento del interior del cuerpo humano, principalmente el Sistema Cardiovascular, que considerara

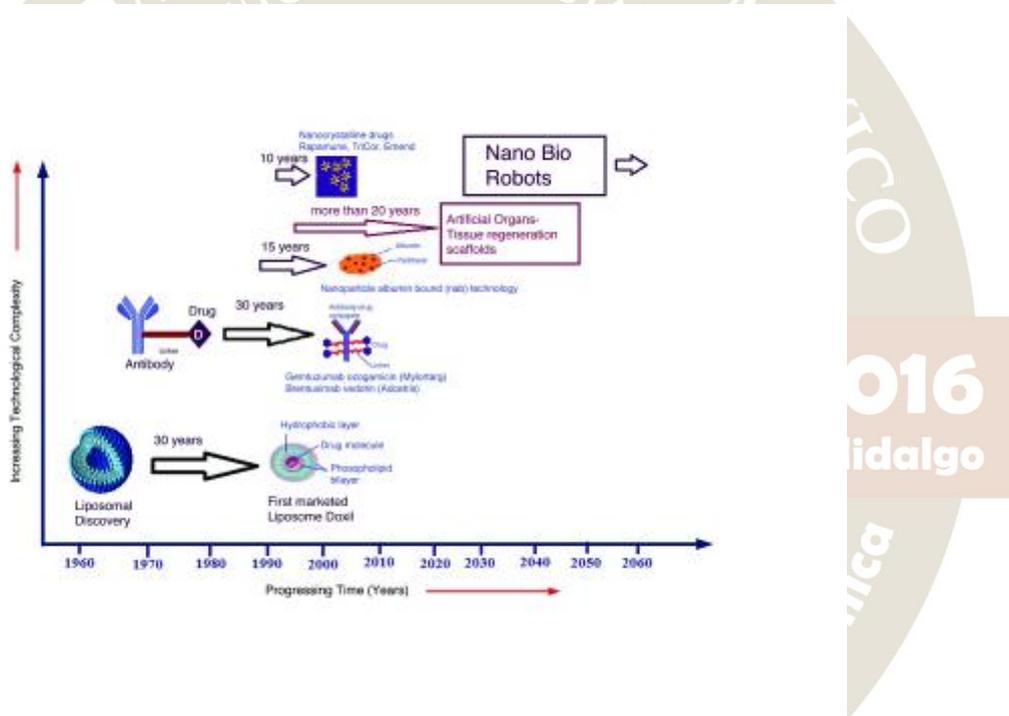
el rango completo de aplicaciones nanomédicas la cual emplea la Nanotecnología Molecular, desde la perspectiva de un futuro profesional en la era de la Nanomedicina ampliamente disponible ya existe y dependerá de nosotros aceptarla y experimentarla.⁵

PERSPECTIVAS A FUTURO: Innovar *Nanodispositivos* de trascendencia con aplicación útil, práctica y esaltarlos comercialmente.

Garantizar la seguridad, eficacia y utilidad de los *Nanodispositivos* y convertirlos en nanoherramientas y nanoinstrumentos inocuos.

Crear Sistemas Artificiales para reproducir con gran similitud a la Estructura de componentes fisiológicos de organismos vivos (por ejemplo, la célula).

Crear Modelos de Simulación del funcionamiento de organismos vivos y sus componentes para su posterior aplicación en Sistemas Artificiales y Naturales, para la interpretación de los resultados experimentales y predecir las propiedades de la materia biológica a escala nanométrica.



REFERENCIAS:

1. Freitas RA Jr. The future of nanofabrication and molecular scale devices in nanomedicine. *Stud Health Technol Inform.* 2002; 80:45-59.
2. Nanomedicine and protein misfolding diseases. Kransnoslobodtsev AV, Shlyakhtenko LS, Ukraintsev E, Zaikova TO, Keana JF, Lyubchenko YL. *Nanomedicine.* 2005 Dec;1(4):300-5.
3. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva. World Health Organization, 2011.
4. Mathers CD, Loncar D. Protections of global mortality and burden of disease from 2002 at 2030. *PLoS Med.* 2006, 3(11):e442.
5. Vélez JM, Vélez JJ. The eminent need for an academic program in universities to teach nanomedicine. *Int J Nanomedicine.* 2011;6:1733-8.

Elaboró: Dr. Juan Manuel Vélez Reséndiz©. 2010.

SÍNTESIS, ACTIVIDAD CITOTÓXICA Y ACOPLAMIENTO MOLECULAR DE NUEVOS DERIVADOS DE 9-ANILINOTIAZOLO[5,4-*B*]QUINOLINA CON SUSTITUYENTES DE DIETILAMINOALQUILAMINO COMO POTENCIALES ANTITUMORALES

Verónica Tinajero-Delgado¹, José Solano Becerra², Alfonso Lira-Rocha³. Facultad de Química, ^{1,3}Departamento de Farmacia, ²Departamento de Biología, UNAM, Ciudad Universitaria, Coyoacán, D.F. 04510, México. lira@unam.mx, veronicatinajero1911@gmail.com

Resumen

Se obtuvieron nuevos derivados de 9-anilino[5,4-*b*]quinolina con sustituyentes de dialquilaminoalquilamino, dietilaminoalquiletoxi e hidroxialquilamino con rendimientos de reacción de buenos a moderados. Los intermediarios se obtuvieron a través de una reacción de acoplamiento C-N catalizada por paladio, una de sustitución bimolecular y una de acoplamiento catalizada con cobre, respectivamente. Los compuestos novedosos se intercalan, *in silico*, entre las bases del DNA y tienen interacciones con la DNA-Topo IIβ.

Introducción

El cáncer es una enfermedad multifactorial que ha cobrado miles de vidas a nivel mundial y actualmente es una de las principales enfermedades que aqueja a nuestra sociedad, además de que su incidencia va en aumento.¹ Para su tratamiento se usan diversas estrategias, siendo la quimioterapia la ruta terapéutica más utilizada en la actualidad; gracias a los avances en los últimos 30 años es que se ha podido progresar de manera por demás sustancial en el tratamiento de los pacientes con cáncer.

La meta de la quimioterapia es eliminar a todas las células cancerosas hasta la remisión de la enfermedad y evitar su reincidencia. Sin embargo, debido a que la mayoría de los fármacos actúan sobre células en crecimiento, muchas células sanas con tasas de crecimiento elevadas como las de médula ósea, epitelio intestinal, folículo piloso, mucosa bucal, difícilmente evitan la toxicidad de estos fármacos. Además, la quimioterapia se enfrenta con el problema de la quimiorresistencia que se origina en ciertos tumores. Lo anterior se ve reflejado en una baja eficacia del tratamiento y una pobre calidad de vida con beneficios mínimos para los pacientes.

Para solucionar estos problemas, la investigación en quimioterapia se enfoca en descubrir sustancias que incrementen el número de fármacos para combatir la enfermedad, que tengan mayor selectividad sobre las células tumorales, que reúnan características farmacocinéticas y farmacodinámicas adecuadas, reduciendo con ello el número de efectos secundarios y mejorando las probabilidades de remisión.

Una de las formas de obtención de nuevos fármacos se basa en la modificación estructural de una molécula patrón, es decir, modificaciones racionales en la estructura molecular de dicho compuesto que ha presentado actividad contra el cáncer y su posterior evaluación biológica; lo anterior con el fin de optimizar su actividad farmacológica. Bajo este enfoque, Lira-Rocha y colaboradores² desarrollaron una nueva familia de derivados de 9-anilino[5,4-*b*]quinolinas, híbridos de las 9-anilinoacridinas y de los derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina (Figura 1), explorando ampliamente el patrón de sustitución.

Particularmente, se ha reportado que la presencia de cadenas alquílicas en posición 2 del núcleo tricíclico favorece la actividad biológica, (Figura 2, compuestos **A**) independientemente del sustituyente presente en el anillo de anilino y de su patrón de sustitución, 3' o 4'.³ También los compuestos con un anilino sustituido con una amida con una cadena alquílica tuvieron buena actividad citotóxica (Figura 2, compuestos **B**), sin embargo, en otros estudios se determinó que la presencia del grupo carbonilo sobre el anillo de anilina causaba una disminución de la actividad citotóxica.⁴ (Figura 2, compuestos **C**)

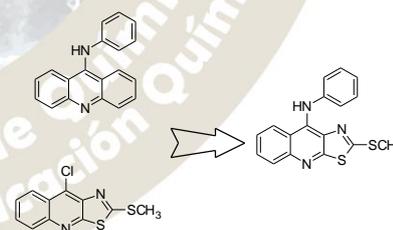


Figura 1. Compuestos híbridos de 9-anilinoacridinas y de los derivados de tiazolo[5,4-

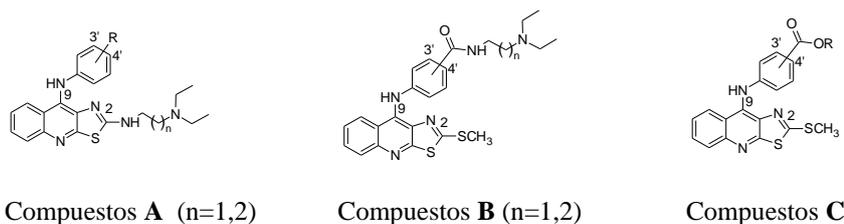


Figura 2. Derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina

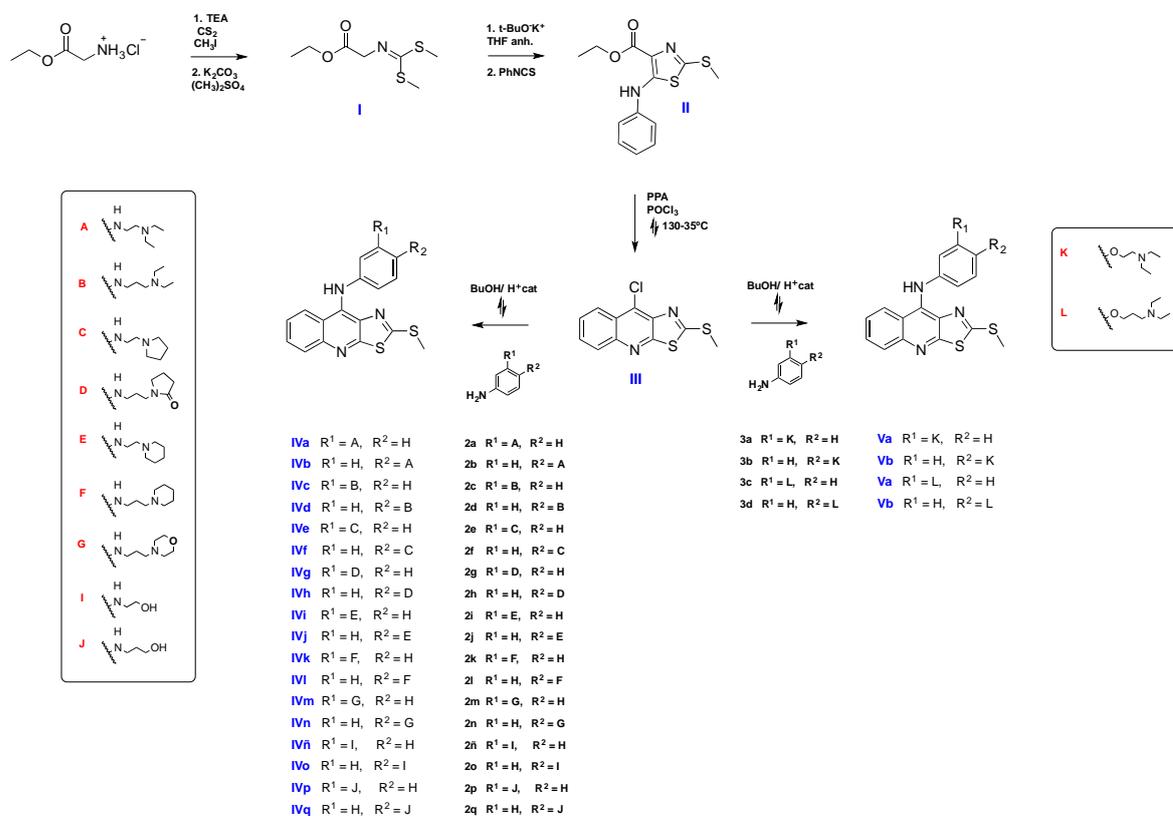
Bajo esta perspectiva surgió el interés por obtener nuevos derivados de 9-anilino tiazolo[5,4-*b*]quinolina sustituidos con cadenas de dialquilaminoalquilamino, dietilaminoalquiletoxi e hidroxialquilamino de dos y tres átomos de carbono en posiciones 3' y 4' del anillo de anilino con un grupo metilto en posición 2, esto es, preparar análogos a los previamente reportados pero que carecieran del grupo carbonilo y evaluar el efecto de esta remoción sobre la actividad citotóxica.

Planteamiento del problema

Desarrollar la síntesis de nuevos derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina que presenten un grupo anilino sustituido con grupos dialquilaminoalquilamino, dietilaminoalquiletoxi e hidroxialquilamino de dos y tres átomos de carbono con un patrón de sustitución *meta* y *para*, y sustituidos en posición 2 con un grupo metilto, evaluar su actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares de cáncer humanas.

Metodología

La síntesis de los novedosos compuestos se ilustra el esquema 1.



Esquema 1. Ruta general de síntesis para la obtención de derivados de 9-anilino tiazolo[5,4-*b*]quinolina.

Discusión de resultados

Para la síntesis de los intermediarios **2a~2q** se realizó la evaluación de un gran número de condiciones de reacción, la mayoría de las cuales presentaron desventajas tales como bajos rendimientos de reacción, un gran número de pasos, mezclas de reacción complejas de difícil purificación, etc. Por lo cual se optó por el uso de reacciones de acoplamiento C-N catalizadas por paladio (reacción de Buchwald-Hartwig)⁵ mediante el empleo de un ligante y una base inorgánica, que no son condiciones comunes para aminas de naturaleza alifática. Empleando dicha metodología se obtuvieron los intermediarios **2a~2n** con buenos rendimientos de reacción, en tiempos de reacción cortos y cantidades de Pd y ligante de 3 y 4.5 mol%, respectivamente. Además, se obtuvieron los intermediarios **2ñ~2q** con rendimientos superiores al 90% empleando como catalizador CuO (1 mol%) en presencia de un exceso de la amina y acetonitrilo como medio de reacción. En lo que respecta a los intermediarios **3a~3b** se logró su obtención a través de una reacción de sustitución bimolecular a partir del 3' y 4' nitrofenol y el cloruro de alquilo correspondiente. La obtención de los intermediarios anteriores se verificó a través de sus constantes físicas (compuestos previamente reportados) y espectroscópicas (RMN ¹H). La reducción de los intermediarios de la serie 2 se llevó a cabo con H₂ en MeOH anhidro y Pd/C 5%, haciendo reaccionar inmediatamente los productos obtenidos con el compuesto III, ya que se ha reportado que son compuestos inestables. La incorporación de las anilinas al sistema tricíclico de tiazolo[5,4-*b*]quinolina se llevó a cabo en *n*-BuOH y catálisis ácida, de acuerdo a lo reportado previamente por nuestro grupo de trabajo.

Hasta el momento se han obtenido los compuestos finales **IVb, IVd, IVn, IVo, IVq, Va** y **Vb** con rendimientos de reacción de buenos a moderados los cuales se han caracterizado por sus constantes físicas (punto de fusión, R_f y aspecto) y espectroscópicas (IR, RMN ¹H, EM) que confirman su obtención, Tabla 1.

Tabla 1. Propiedades físicas de los compuestos de la serie IV.

Compuesto	Aspecto	pf (°C)	R _f	%R
IVb	Sólido amarillo	97	0.46 ^a	67
IVd	Sólido amarillo	102-103	0.42 ^b	58
IVn	Sólido amarillo	120-121	0.50 ^b	92
IVo	Sólido naranja	153-155	0.75 ^a	75
IVq	Sólido naranja	182-183	0.79 ^a	82
Va	Sólido amarillo	108-110	0.46 ^b	43
Vb	Sólido amarillo	115-116	0.58 ^b	78

Sistema de elución: CHCl₃/MeOH (7:3)^a, CHCl₃/MeOH (9:1)^b

Para explicar los resultados de citotoxicidad a nivel molecular con la posible diana farmacológica, la DNA-topoisomerasa II β , se realizó el estudio docking de los compuestos anteriores. Inicialmente se validó la metodología con la amsacrina (*m*-AMSA, inhibidor co-cristalizado con la proteína), cuya estructura se optimizó usando el semiempírico AM1 (Spartan 10) y se comparó con el modo de unión en el cristal (Figura 3), así como las interacciones con ciertos residuos clave como GLU522, ARG503, entre otros, de la enzima en complejo con el ADN (PDB: 4G0U). Para la construcción de las moléculas nuevas se consideró una geometría trigonal plana para el nitrógeno que une al sistema tricíclico con el anillo de benceno y el nitrógeno de la sulfonamida, como se ha reportado previamente en estudios cristalográficos.⁶ La elección del complejo Ligando-Topo II más estable se realizó considerando el valor de la energía libre de unión y el número de integrantes de cada clúster. Los resultados se presentan en la Tabla 2. Los resultados indican que, en principio, los nuevos compuestos tienen alta probabilidad de ejercer un efecto citotóxico.

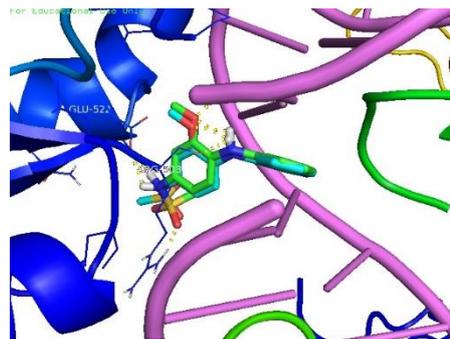


Figura 3. Comparación de ligando cocristalizado y el ligando generado en Spartan

Tabla 2. Energía libre de unión y tamaño de clúster de los derivados de 9-anilino-tiazolo[5,4-*b*]quinolina.

Compuesto	<i>m</i> -AMSA	IVb	IVd	IVn	IVo	IVq	Va	Vb
ΔG_{bind} (kcal/mol)	-11.08	-8.28	-8.66	-8.88	-9.31	-8.85	-9.27	-8.47
Tamaño de clúster	3/20	5/20	11/20	4/20	3/20	4/20	7/20	7/20

La evaluación citotóxica en líneas tumorales humanas de los nuevos compuestos obtenidos se encuentra en progreso.

Conclusiones

Se propusieron tres metodologías para la obtención de los intermediarios **2a~2q** y **3a-3b** con buenos rendimientos de reacción, tiempos cortos de reacción y trabajo de reacción simples.

Se ha logrado la obtención de los compuestos finales **IVb**, **IVd**, **IVn**, **IVo**, **IVq**, **Va** y **Vb** con rendimientos de reacción moderados.

Se realizó el estudio docking de los compuestos finales obteniendo energías de unión favorables con el complejo Topo II β -ADN.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud [OMS] (2011). *Cáncer*. Nota descriptiva No. 297, de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>.>
2. Loza-Mejía M. A., Solano-Becerra J., Rodríguez-Sotres. R., Lira-Rocha A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 3266-3277.
3. Loza Mejía M.A. “Síntesis, modelado molecular y actividad citotóxica in vitro de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina e imidazo [4,5-*b*]quinolina”. Tesis doctoral, UNAM, México, **2009**.
4. Martínez, V. R. “Síntesis y evaluación citotóxica de derivados de tiazolo[5,4-*b*]quinolina con grupos dietilaminoalquilamino”. Tesis de Licenciatura, UNAM, México; **2012**.
5. Wolfe, A.J., Buchwald, S.L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1133-1135.
6. Wu, C.C., Li, Y. C., Wang, Y.R., Li, T.K., Chan, N. L. *Nucleic Acids Research*. 2013, 41, 10630-10640.

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE BAJO PESO MOLECULAR Y SU EVALUACIÓN COMO
MOLÉCULAS ANTIQUORUM SENSING EN *C. ALBICANS* Y *S. MARCESCENS*

Delfino Javier Vera Mercado¹, **Jenifer Torres Jaramillo**¹, Gabriela Licona Cabrera¹ Aida Rodríguez Tovar², César Hugo Hernández² y Alicia Reyes Arellano¹

Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Departamento de Química Orgánica¹, Departamento de Microbiología². Campus Casco de Santo Tomás. Carpio y Plan de Ayala S/N. Colonia Santo Tomás. Postal CP 11340. Ciudad de México. E-mail: areyesarellano@yahoo.com.mx

El *quorum sensing* (QS) es un fenómeno de comunicación que se lleva a cabo en bacterias, hongos y levaduras, el cual se logra mediante la liberación y detección de señales químicas llamadas semioquímicos, generando con ello, entre otros procesos, la expresión de factores de virulencia. En el presente trabajo se realizó el diseño y la síntesis de 1,2-dioles y derivados de 2-tiazolinas, así como su evaluación como posibles inhibidores del QS en *Candida albicans* y *Serratia marcescens* respectivamente.



QUÍMICA NUCLEAR(QNUC)

APLICACIÓN DE LA ELECTROCOAGULACIÓN EN LA DESCONTAMINACIÓN RADIATIVA DE ACERO INOXIDABLE

Alberto Alejandro Pujol Pozo^{1,2}, Fabiola Monroy Guzmán², Erika Bustos Bustos¹

¹Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica S.C. Parque Tecnológico s/n Sanfandila, Pedro Escobedo, Querétaro. C. P. 76703, México.

² Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares. Carretera México-Toluca s/n, La Marquesa, Ocoyoacac, Edo. de México, C. P. 52750, México.

apujol@cideteq.mx, fabiola.monroy@inin.gob.mx, ebustos@cideteq.mx

Resumen

La descontaminación de piezas y equipos de acero inoxidable clasificados como desechos radiactivos no compactables, se puede realizar empleando técnicas electroquímicas, como la electrocoagulación (EC). En este estudio se probaron diferentes arreglos de configuraciones en serie y en paralelo para una celda rectangular de acrílico empleando electrodos de placas planas, para realizar el proceso de remoción del contaminante con las mejores condiciones. La EC se efectuó manejando electrodos de Ti como cátodos y electrodos de acero revestidos con WO_3 como ánodos simulando la contaminación de uranio sobre la pieza de acero. Determinadas las mejores condiciones de remoción de W, se aplicó el arreglo de electrodos utilizando ánodos contaminados artificialmente con $UO_2(NO_3)_2$. Se obtuvieron eficiencias de remoción de U cercanas al 70% por 1 hora, empleando una solución molar de H_2SO_4 , como electrolito soporte, a 2.4 V.

Introducción

La gestión de desechos radiactivos tiene por objetivo evitar la dispersión de los radioisótopos a la biósfera. Dentro de la gestión de desechos radiactivos no compactables, como piezas y equipos metálicos, se emplean técnicas de tratamiento enfocadas a su descontaminación, con el objetivo de reducir su volumen mediante la remoción de los radionúclidos presentes en el desecho.

La selección del tratamiento de descontaminación depende de las características del material a descontaminar como composición, dimensiones, tipo de contaminación y uso final que se le pretenda dar al material descontaminado: reclasificación, reutilización o liberación como desecho convencional [1].

Los métodos electroquímicos son útiles en la descontaminación de piezas de acero inoxidable pequeñas y geometrías simples; en principio las piezas se sumergen en soluciones y se aplica una diferencia de potencial. Estos métodos de descontaminación son eficientes y generan bajos volúmenes de desechos secundarios [2]. La electrocoagulación (EC) es un método electroquímico que puede ser aplicado en la descontaminación de desechos radiactivos no compactables como piezas de acero [3].

En este trabajo se estudió la viabilidad de utilizar la EC para descontaminar acero inoxidable conteniendo en su superficie uranio. Para ello, se realizaron pruebas primeramente en piezas artificialmente contaminadas con WO_3 , a fin de determinar las condiciones para el tratamiento de acero contaminado con U, con el fin de disminuir el volumen de desechos radiactivos generados en nuestro estudio y limitar la exposición a la radiación del personal que realiza las pruebas; finalmente se aplicaron las condiciones previamente establecidas en probetas de acero contaminadas artificialmente con U para determinar su eficiencia de descontaminación.

Metodología

Electrodos de acero 304 en forma de placas planas (3.0 x 0.5 x 0.05 cm) para el caso de las configuraciones de arreglos en paralelo y en serie fueron recubiertos con WO_3 disperso en una emulsión de poliácritilo (EPA), con el propósito de simular una contaminación radiactiva en la superficie de los electrodos [4].

Para el tratamiento por electrocoagulación, con el fin de remover el WO_3 presente en placas de acero, se empleó una solución de ácido sulfúrico a 0.1M y una celda de acrílico de (150 mL), separando los electrodos a 1cm de distancia entre ellos. La figura 1 muestra esquemáticamente el arreglo conectado en serie y en paralelo respectivamente.

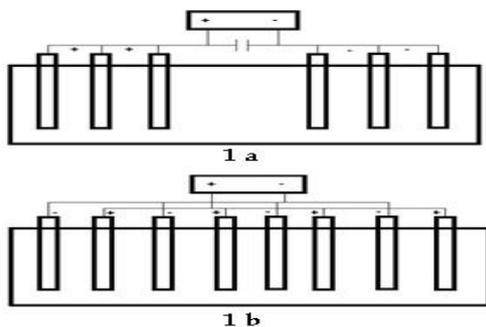


Fig. 1 Configuración de electrodos en celda rectangular conectados en (a) serie y (b) paralelo.

Se emplearon 5 arreglos diferentes y todas las pruebas se realizaron por triplicado, colocando desde 1 hasta 5 electrodos de Ti como cátodos y electrodos de Fe recubiertos con el WO_3 como ánodos conectados en serie y en el caso de las diferentes configuraciones de electrodos con arreglo rectangular en paralelo, se emplearon 4 arreglos diferentes, colocando desde 2 hasta 5 electrodos de Ti como cátodos y electrodos de Fe recubiertos con el WO_3 como ánodos.

Se monitoreó la concentración de WO_3 en la solución electrolítica, durante el tiempo de duración de la electrocoagulación, mediante la técnica de espectrofotometría de UV-Vis (Perkin Elmer). Esta técnica se empleó con el objetivo de seguir la concentración de WO_3 en la solución electrolítica mediante la absorbancia registrada a una longitud de onda de 296 nm en intervalos de 15 minutos durante 1 hora.

Finalmente, con los arreglos paralelos y en serie más eficientes obtenidos para la remoción del WO_3 del acero por EC, se aplicaron estos procedimientos con acero contaminado con $UO_2(NO_3)_2$ disuelto en EPA. En este caso, el proceso de descontaminación del acero se realizó monitoreando antes y después del proceso de EC, las placas de acero con un monitor Eberline SMR-200 unido a un detector HP-100A para contaminación de emisores alfa, beta y gamma. Para el trabajo con piezas reales contaminadas estas harían función de ánodos dentro del proceso de EC, siendo electrodos de sacrificio pues a medida que avanza el proceso se van desgastando y arrastrando el contaminante.

Resultados y discusión

Remoción de W en arreglo rectangular en paralelo

En la figura 2 se presenta la concentración de WO_3 en la solución electrolítica al finalizar la EC al cabo de 1 hora de tratamiento, dado en niveles de absorbancias en los cuatro diferentes arreglos paralelos estudiados. En el arreglo de 4 electrodos se remueve la mayor cantidad de WO_3 , por lo que se propone para esta configuración utilizar 4 electrodos de acero contaminados con uranio conectados en paralelo con sus correspondientes cátodos de Ti.

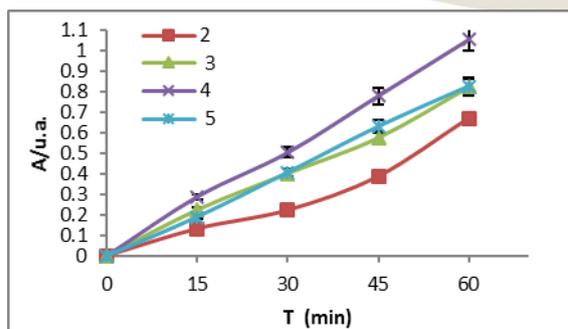


Fig. 2 Absorbancia respecto al tiempo para las configuraciones de electrodos en paralelo.

Remoción de W en arreglo rectangular en serie

En la figura 3 se presenta la concentración de WO_3 en la solución electrolítica al finalizar la EC dado en niveles de absorbancias, en los cinco arreglos en serie estudiados. El arreglo de 3 electrodos remueve la mayor cantidad de WO_3 , por lo que se propone para esta configuración utilizar 3 electrodos de acero conectados en serie con sus correspondientes cátodos de Ti, para las pruebas en el acero contaminado con U.

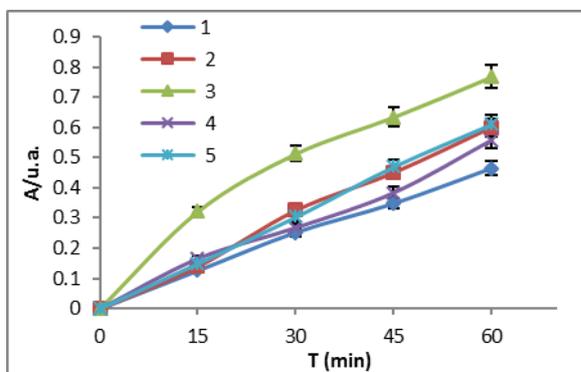


Fig. 3 Absorbancia respecto al tiempo para las configuraciones de electrodos en serie.

Remoción de U en arreglo rectangular en paralelo y serie

La figura 4 muestra las eficiencias de remoción del U aplicando el proceso de EC en acero contaminado con U, en los arreglos paralelo y serie.

En el arreglo en paralelo se empleó una configuración de 4 electrodos alcanzando eficiencias del 70% mientras que con el arreglo rectangular en serie de 3 electrodos la eficiencia del proceso de EC alcanzó valores del 63.56%.

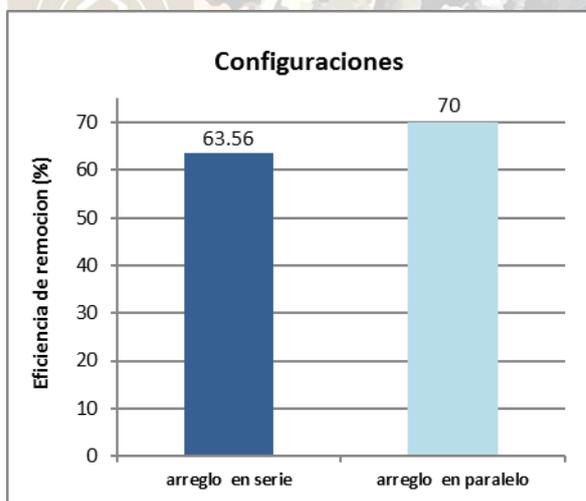


Fig. 4 Eficiencias de remoción de U en acero inoxidable, al aplicar la electrocoagulación en un arreglo rectangular con electrodos en serie y paralelo de celda.

Conclusiones

Es posible descontaminar acero contaminado con uranio aplicando EC bajo las siguientes condiciones: solución electrolítica de H_2SO_4 0.1M, $E_{celda} = 2.4V$, ánodo acero inoxidable contaminado con U, cátodo Ti, distancia de separación entre electrodos de 1cm, por 1 hora de tratamiento.

Se obtiene una eficiencia de remoción de U del 63% empleando un arreglo en serie de 3 electrodos y del 70% empleando 4 electrodos en el arreglo en paralelo, bajo las condiciones antes citadas. El arreglo en

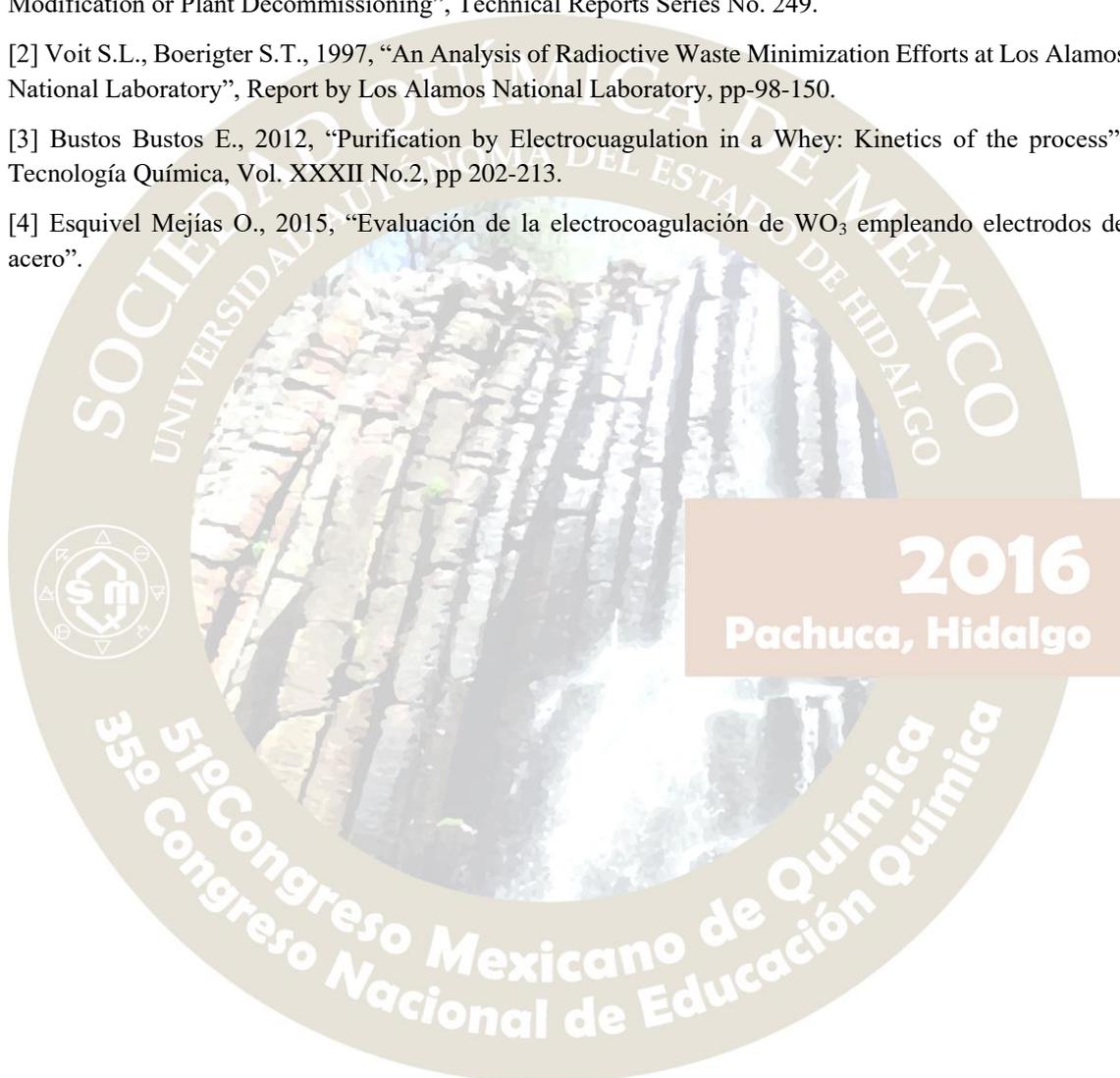
paralelo es más eficiente para descontaminar piezas de acero contaminadas con U, empleando la electrocoagulación como técnica electroquímica.

Agradecimientos

A.A. Pujol Pozo agradece al (CONACyT) por la beca de maestría en Ingeniería Ambiental otorgada para el desarrollo de este tema de investigación, igualmente al CIDETEQ e ININ por la estancia en ambas instituciones.

Referencias

- [1] (IAEA), 1985, "Decontamination of Nuclear Facilities to Permit Operation, Inspection, Maintenance, Modification or Plant Decommissioning", Technical Reports Series No. 249.
- [2] Voit S.L., Boerigter S.T., 1997, "An Analysis of Radioactive Waste Minimization Efforts at Los Alamos National Laboratory", Report by Los Alamos National Laboratory, pp-98-150.
- [3] Bustos Bustos E., 2012, "Purification by Electrocoagulation in a Whey: Kinetics of the process", Tecnología Química, Vol. XXXII No.2, pp 202-213.
- [4] Esquivel Mejías O., 2015, "Evaluación de la electrocoagulación de WO_3 empleando electrodos de acero".



ESPECTROMETRÍA ALFA DE U-232

F. Monroy-Guzmán, L. Escobar, E. Quintero, B. B. Estañol Díaz

Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares. Carretera México-Toluca S/N,

La Marquesa, Ocoyoacac, Edo. de México, 52750, México.

fabiola.monroy@inin.gov.mx

Resumen

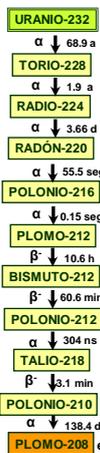
El U-232, emisor alfa puro, es utilizado como trazador radiactivo en el proceso de separación y cuantificación de U-238, U-235 y U-234 en desechos radiactivos y nucleares, con el fin de determinar la eficiencia de dichos procesos. Por ello, en este trabajo se establecieron las condiciones de cuantificación de U-232 por espectrometría alfa, mediante electrodeposición y por centelleo líquido. Las planchetas de U-232 preparadas por electrodeposición fueron analizadas por Espectrometría Raman para definir la forma química en la que fue depositado el U. La actividad mínima detectable de U-232 por centelleo líquido fue de 49 mBq y por espectrometría alfa de 0.244 ± 0.052 mBq. El U fue depositado en forma de hidróxidos y fluoruros.

Introducción

La caracterización radiológica de desechos nucleares y radiactivos involucra la detección y cuantificación de los radionúclidos presentes en éstos, con el fin de determinar si el desecho cumple con los criterios de aceptación impuestos por los órganos reguladores, para su manipulación, procesamiento, transporte, almacenamiento y/o disposición final. En particular, la cuantificación de radioisótopos emisores alfa puros (Pu-240, Pu-239, U-238, Cm- 244, U-234, U-238, etc.) contenidos en esos desechos, requieren de métodos de separación específicos para cada radioisótopo, a fin de poder aislarlos y cuantificarlos. Los métodos más utilizados para la cuantificación de emisores alfa son la espectrometría alfa, centelleo líquido o espectrometría de masas con fuente de plasma (ICP-Masas). Cualquiera de estos métodos requiere de la separación del elemento de interés, comúnmente realizadas por técnicas cromatográficas o de extracción por solventes, en donde son utilizados trazadores radiactivos para cuantificar la eficiencia del proceso de separación y determinar la actividad del radioisótopo de interés [1].

Fig. 1 Decaimiento radiactivo de U-232.

En el caso del uranio, los desechos pueden contener U-235, U-234 o U-238, y el trazador comúnmente utilizado para dar seguimiento a los procesos de separación y cuantificación es el U-232, emisor alfa de 68.9 años de vida media, que decae en diferentes radioisótopos hasta Pb-208 (Ver Figura 1). Por tanto, este trabajo tiene por objetivo caracterizar mediante espectrometría alfa y centelleo líquido una fuente de U-232 que será utilizada como estándar en los procesos de separación y cuantificación de desechos radiactivos.



Metodología

Estándar de U-232 de 101.6 mBq del National Physical Laboratory (NPL) fue utilizado en la preparación de muestras para su análisis por centelleo líquido y por espectrometría alfa.

Centelleo Líquido: Se adicionaron 1.036 Bq de U-232 a un vial especial para centelleo líquido, más 10 mL de líquido de centelleo INSTAL GEL®X, se homogenizó perfectamente la mezcla; y posteriormente fue analizada por 60000 seg en el Contador de Centelleo Líquido MikroWin 2013 Version 5.

Espectrometría alfa: El U-232 fue depositado en planchetas de acero inoxidable pulidas a espejo de 2 cm de diámetro mediante dos métodos: evaporación directa y electrodeposición.

Evaporación directa: Se adicionaron 10 mBq de U-232 disuelto en HNO₃ al 5% v/v sobre la plancheta, en aproximadamente 100 µL, y se evaporó la solución sobre una placa de calentamiento hasta sequedad. La plancheta fue entonces analizada por espectrometría alfa. Posteriormente a esa misma plancheta se le adicionaron nuevamente 10 mBq de U-232, y se analizó por espectrometría alfa. Este proceso se realizó 5 veces hasta completar sobre la misma plancheta, una actividad de 50 mBq de U-232.

Electrodeposición: Se evaporaron 100 µL de U-232 (50 mBq) hasta sequedad y se recuperó en una solución de NaF

ajustada a pH 9 con NaOH 5 M. Esta solución fue introducida a una celda de electrolítica. El cátodo, donde se electrodeposita el U, es la plancheta de acero inoxidable y el ánodo es un alambre de platino de 1mm de diámetro y 10 cm de longitud. Se aplicaron 50 mA a 5 V durante 20 h [2]. Posteriormente se lavó la plancheta con agua destilada y se analizó por espectrometría alfa en un espectrómetro Dual Alpha marca ORTEC 576A, integrado por dos detectores de barrera superficial con un área activa de 300 mm², conectados a un multicanal buffer ORTEC 920E y operado a < 30 torr. La distancia del detector a la fuente fue de 6 mm. El análisis espectral se realizó mediante el software Alpha Vision 3.2 de ORTEC. La plancheta de electrodeposición fue caracterizada por Espectrometría Raman, con un sistema micro-Raman de alta resolución marca Horiba Jovin Yvon model LabRAM 800 con un láser de Nd:YAG (532 nm). La plancheta fue enfocado con un microscopio a 100X y el espectro Raman fue adquirido de 200 to 1800 cm⁻¹ con una resolución 2 cm⁻¹. Una cámara CCD fue utilizada para registrar el espectro a un tiempo de adquisición de 10 s a 50 acumulaciones. El espectro fue calibrado con Si (521 cm⁻¹) y se sustrajo el fondo. Múltiples puntos de análisis de diferentes áreas de la plancheta fueron realizados para asegurar la representatividad de los resultados.

Resultados y discusión

En la figura 2 se presenta el espectro alfa obtenido por centelleo líquido, cuyo conteo fue 26.2 cpm. La eficiencia de conteo del centellador fue de 0.4227 cps/Bq y la actividad mínima detectable de U-232 de 49 mBq. El U-232 emite partículas alfa de tres diferentes energías a los siguientes porcentajes: 5.32 MeV (68%), 5.263 (31.55%) y 5.139 (0.3%), sin embargo, el espectro alfa mostrado en la figura 2, sólo presenta un solo pico, la suma de las partículas alfa emitidas por el U-232. El espectro alfa de U-232 obtenido por espectrometría alfa (figura 3), presenta claramente la presencia de los pico originados por las partículas alfa de 5.32 MeV (68%), 5.263 (31.55%), y adicionalmente dos picos en 5.42 y 5.685 MeV producidos por Th-228 y Ra-224 respectivamente, productos del decaimiento radiactivo del U-232 (Ver figura 1). La espectrometría alfa es por tanto un método más sensible que el centelleo líquido, que cuantifica las contribuciones de todos los radioisótopos contenidos en la muestra.

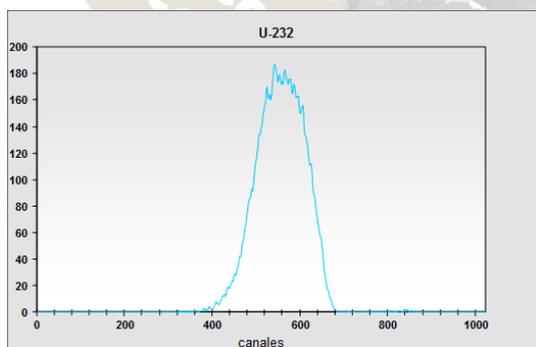


Fig 2. Espectro alfa de U-232 obtenido por centelleo líquido.

La actividad mínima detectable de U-232, considerando la suma de todas las partículas alfa emitidas por el U-232 (5.32 MeV (68%), 5.263 (31.55%) y 5.139 meV (0.3%)) es de 0.244±0.052 mBq por espectrometría alfa. El FWHM del pico 5.32 MeV de U-232 disminuye de 21.3 KeV a 50mBq a 14.9 keV a 10 mBq, como se muestra en la figura 3, debido al incremento del espesor del depósito de U-232 sobre la plancheta al aumentar la actividad del estándar.

La figura 4 presenta el espectrómetro alfa del U-232 preparado mediante electrodeposición. El FWHM de U-232 a 5.32 MeV fue de 10.4 keV, en comparación con el valor obtenido por evaporación de 14.9 keV. La electrodeposición permite depositar películas menores a 0.1 μm , mejorando la resolución del espectro alfa. Considerando que el 100% del U-232 está depositado en la plancheta por evaporación, el porcentaje de U-232 electrodepositado fue del 72%.

El espectro Raman y la fotografía del U-232 electrodepositado se muestra en la figura 5. Las bandas en el espectro Raman correspondientes al hidróxido de uranilo ($1054, 1021, 447, 200 \text{ cm}^{-1}$) y UF_4 (915 cm^{-1}) nos permiten concluir que el U fue depositado en la plancheta en forma de hidróxidos y fluoruros, y posiblemente en alguna otra forma química, dado que aún no se han podido identificar las bandas a $610, 682, 1432$ y 1494 cm^{-1} [3]. El depósito de U-232 forma cristales con aspecto semejante al de una de hoja palmeada.

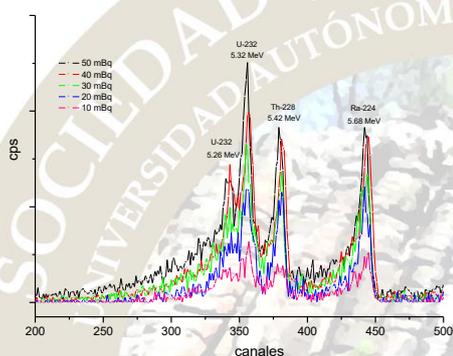


Fig. 3 Espectrómetros alfa de U-232 en función de su actividad, en planchetas preparadas por evaporación.

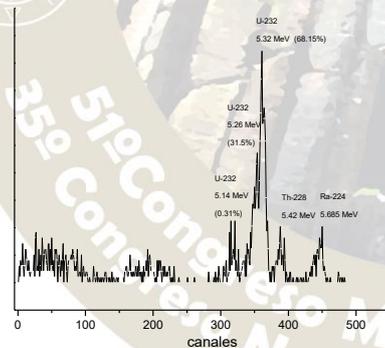


Fig. 4 Espectrómetro alfa de U-232 en planchetas preparadas por electrodeposición.

Conclusiones

La actividad mínima detectable de U-232 utilizando un contador de centelleo líquido es de 49 mBq y por espectrometría alfa $0.244 \pm 0.052 \text{ mBq}$. El estándar de U-232 contiene trazas de Th-228 y Ra-224, hijos del U-232. La resolución del espectro alfa de U-232 es mayor cuando es depositado el U mediante electrodeposición (FWHM 10.4 keV en 5.32 MeV). Un aumento del espesor del depósito de la plancheta una disminución de la resolución del espectro alfa. El U está depositado en las planchetas en forma de hidróxido y fluoruros.

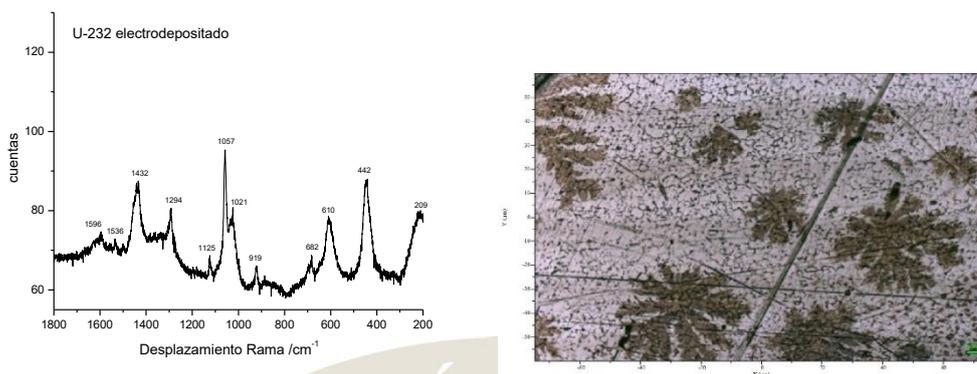


Fig. 5 Espectrómetro Raman y microfotografía de U-232 electrodepositado en planchetas de acero inoxidable,

Agradecimientos

Al proyecto CONACYT-SENER 212707 por el soporte económico de este trabajo.

Referencias

- [1] Holm E. Source preparations for alpha and beta measurements. NKS-40, Denmark, 2001.
- [2] Monroy-Guzmán F. Isolation of Uranium by Anionic Exchange Resins. J. Chem. Chem. Eng. (2016) En prensa.
- [3] Mer Lin Ho D., Jones A. E., Goulermas J.Y., Turner P., Varga Z., Fongaro L., Fanghanel T., Mayer K. Raman spectroscopy of uranium compounds and the use of multivariate analysis for visualization and classification. Forensic Science International, 251, 2015, 61-68.



2016
Pachuca, Hidalgo

51º Congreso Mexicano de Química
35º Congreso Nacional de Educación Química

QUÍMICA ORGÁNICA(QORG)

SÍNTESIS DE NUEVOS ANÁLOGOS DE LA RUFINAMIDA VÍA CICLOADICIONES [3+2] AZIDA-ENOLATO

José Guadalupe Aguirre-de Paz¹, Aydeé Fuentes-Benítez¹, Carlos González-Romero¹ y Davir González-Calderón¹

¹ Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Colón/Paseo Tollocan s/n, Toluca, Estado de México, 50120, México.

Correspondencia: jaguirred874@alumno.uaemex.mx (J. G. Aguirre-de Paz) y cgonzalezr@uaemex.mx (C. González-Romero)

Resumen

Recientemente, la FDA aprobó el uso de la Rufinamida (**Fig. 1**) como nuevo fármaco anti-epiléptico, primer y único derivado triazólico para este tratamiento médico. Con el fin de incursionar en el entendimiento de la química de dicho compuesto, para este trabajo se llevó a cabo la obtención de análogos de la Rufinamida, aplicando como estrategia sintética a la cicloadición [3+2] azida-enolato, metodología recientemente publicada por Carlos González et al.

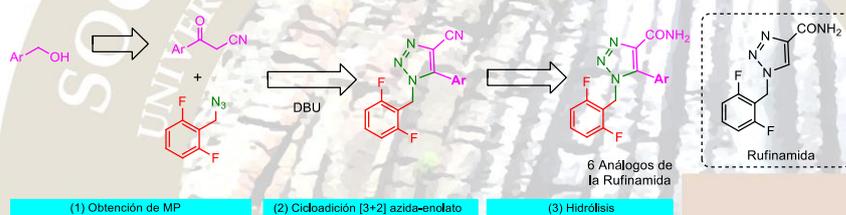


Fig. 1: Cicloadición [3+2] azida-enolato como estrategia sintética para la obtención de análogos de la Rufinamida.

Introducción

Los 1,2,3-triazoles han demostrado ser importantes agentes farmacológicos. En los últimos quince años los 1, 2,3-triazoles han sido descritos en la síntesis orgánica como una continua búsqueda y desarrollo de moléculas con alta actividad biológica¹. En 2008, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de la Rufinamida (1-(2,6-difluorofenil)metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida) como agente anticonvulsivante, especialmente indicado en el síndrome de Lennox-Gastaut, una variedad de epilepsia.² Este fármaco fue descubierto por Novartis Pharmaceuticals y actualmente es comercializado (desde 2009) por Eisai Corporation bajo el nombre de Banzel® o Inovelon®.

A pesar de la gran versatilidad de la Cicloadición de Dimroth, ésta ha sido poco explorada (tal vez hasta olvidada), misma que se ve reflejada en los pocos ejemplos publicados para tal método. Aunque la Cicloadición Alquino-Azida Catalizada por Cobre (CuAAC) ha sido el método tradicional para obtener 1, 2,3-triazoles ésta aún tiene limitantes significativas, así mismo con este trabajo se demostró la versatilidad de la Cicloadición de Dimroth para poder obtener moléculas biológicamente activas a partir de materias primas accesibles y metodologías sencillas.

Discusión de resultados

Se llevó a cabo la formación de diversos β-cetonitrilos a partir de sus respectivos alcoholes según lo describe Liu et al.³ (**Fig. 2**).

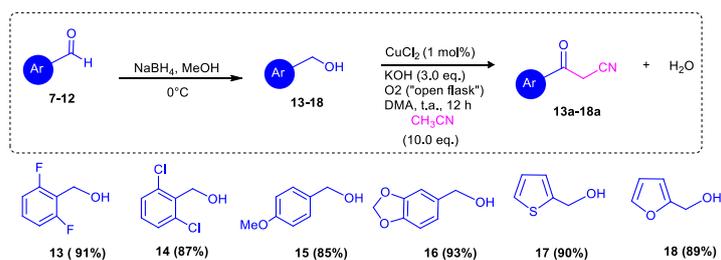


Fig. 2: Obtención de β -cetonitrilos a partir de diversos alcoholes, materias fácilmente accesibles, a través de acoplamiento C-C catalizada por Cu.

Una vez obtenidos los diversos β -cetonitrilos, se procedió a la reacción *one-pot* con la 2,6-difluorobencilazida para la obtención de los correspondientes 1,2,3-triazoles-4-carboxamidas de acuerdo a los protocolos de Gonzalez et al.⁴ (**Fig. 3**). Se logró determinar las condiciones óptimas de reacción (temperatura, base y disolvente). Se observó que a 60 °C en presencia de 1.2 eq. de DBU y DMF anhidra como disolvente se obtenían los mejores rendimientos.

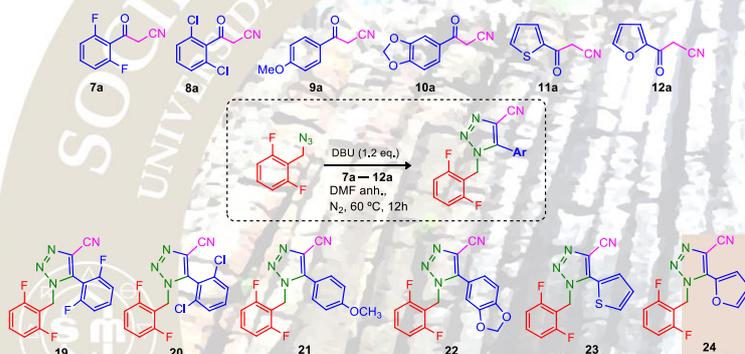


Fig. 3: Obtención de triazoles trisustituidos vía One-Pot entre 2,6-difluorobencilazida y diversos β -cetonitrilos.

Posteriormente se realizó el estudio para así encontrar las condiciones idóneas de hidrólisis (ácida y básica) obteniendo buenos resultados con los diversos protocolos⁵⁻⁸, sin embargo el protocolo con mayores beneficios fue el **5** (**Fig. 4**).

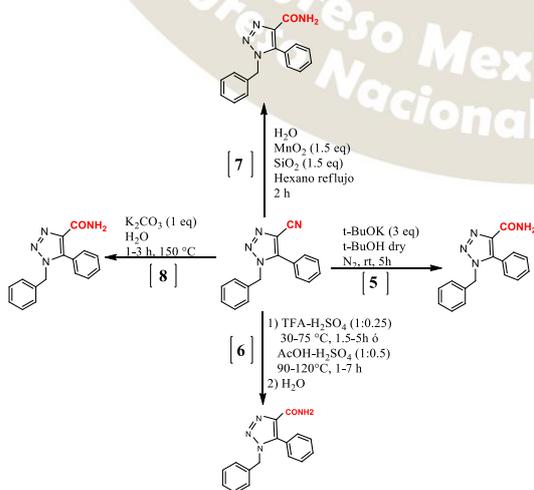


Fig. 2: Protocolos diversos para llevar a cabo la hidrólisis de los respectivos nitrilos.

Metodología

Antes de llevar a cabo estos experimentos, primero se obtuvieron los alcoholes a partir de los respectivos aldehídos.

La obtención de los 1,2,3-triazoles se llevó a cabo conforme al siguiente procedimiento: En un matraz redondo equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se disolvieron 1.0 mmol de la 2,6-Difluorobencilazida en 1.0 mL de DMF anhidra. La mezcla de reacción se agitó magnéticamente a 60 °C por 15 min. Entonces se adicionaron 1.2 eq. del β -cetonitrilo correspondiente y 1.2 eq. de DBU. La reacción continuó bajo las mismas condiciones por 1.5 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se adicionaron 8 mL de agua corriente lavando la fase acuosa con 2 mL de acetato de etilo (x3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro evaporando el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía por columna aislando los productos puros correspondientes los cuales fueron caracterizados por RMN. Para el proceso de amidación se llevaron estudios de diversos protocolos, todos ellos en matraz redondo equipado con agitación magnética y atmósfera inerte. Posterior a cada reacción se adicionaron 8 mL de agua corriente lavando la fase acuosa con 2 mL de acetato de etilo (x3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro evaporando el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía por columna aislando los productos puros correspondientes los cuales fueron caracterizados por RMN.

Conclusiones

Se desarrolló el primer método de obtención de análogos de Rufinamida a partir de alcoholes, mediante la cicloadición azida-enolato (Cicloadición de Dimroth) bajo condiciones suaves de reacción (uso de DBU como base) vía una reacción One-Pot/Multicomponentes y posterior proceso de amidación en diversos medios. Este estudio permitirá la obtención versátil, fácil y sencilla de este tipo de compuestos altamente apreciados en la química medicinal.

Referencias

- 1) (a) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today*, 2003, 8, 1128–1137. (b) Thirumurugan, P.; Matusiuk, D.; Jozwiak, K. *Chem. Rev.* 2013, 113, 4905–4979. (c) Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R. F. *Chem Rev.* 2009, 109, 4207–4220.
- 2) (a) Wheless, J.W.; Vazquez, B. *Epilepsy Curr.* 2010, 10, 1-6. (b) Deeks, E. D.; Scott, L. J. *CNS Drugs* 2006, 20, 9, 751-760. (c) Kessler, S. K.; McCarthy, A.; Cnaan, A.; Dlugos, D. J. *Epilepsy Res.* 2015, 112, 18-26. (d) Olson, H. E.; Loddenkemper, T.; Vendrame, M.; Poduri, A.; Takeoka, M.; Bergin, A. M.; Libenson, M. H.; Duffy, F. H.; Rotenberg, A.; Coulter, D.; Bourgeois, B.F.; Kothare, S.V. *Epilepsy Behav.* 2011, 20, 344–348. (e) Kluger, G.; Glauser, T.; Krauss, G.; Seeruthun, R.; Perdomo, C.; Arroyo, S. *Acta Neurol.Scand.* 2010, 122, 202–208. (f) Glauser, T.; Kluger, G.; Sachdeo, R.; Krauss, G.; Perdomo, C.; Arroyo, S. *Neurology.* 2008, 70, 1950-1958.
- 3) Shen, J.; Yang, D.; Liu, Y.; Qin, S.; Zhang, J.; Sun, J.; Liu, C.; Liu, C.; Zhao, X.; Chu, C.; Liu, R. *Org.Lett.* 2014, 16, 350–353.
- 4) González-Calderón, D.; Aguirre- De Paz, J. G.; González-González, C. A.; Fuentes-Benites, A.; González-Romero, C. *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 1713-1715.
- 5) G. C. Midya, A. Kapat, S. Maiti, and J. Dash. *JOC.* 2015, 8, 4148-4151.
- 6) J. N. Moorthy and N. Singhal. *JOC.* 2005, 70, 1926-1929.
- 7) K. T. Liu, M. H. Shih, H. Wen Huang, C. J. Hu. *Synthesis* 1988, 9, 715-717.
- 8) T. Tu, Z. Wang, Z. Liu, X. Feng and Q. Wang. *Green Chem.* 2012, 14,921

ESTUDIO Y DESARROLLO DE UN NUEVO MÉTODO DE OBTENCIÓN DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS A PARTIR DE α -BROMOARILCETONAS VÍA SALES DE PIRIDONIO

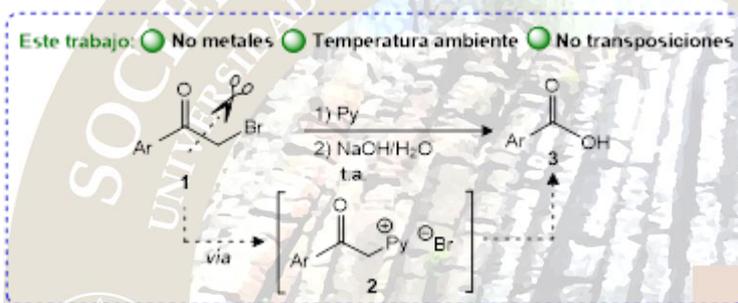
José Aguirre-De Paz, Mariela Crisell Villarejo-Sáenz, Aydeé Fuentes-Benítes, Davir González-Calderón* y Carlos González-Romero*

¹ Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Colón/Paseo Tollocan s/n, Toluca, Estado de México, 50120, México.

Correspondencia: jaguirred874@alumno.uaemex.mx (J. G. Aguirre- de Paz), cgonzalezr@uaemex.mx (C. González-Romero) y qfb_dgonzalez@yahoo.com.mx (D. González-Calderón)

Resumen:

Se desarrolló una metodología sintética para la conversión directa de α -bromoarilcetonas **1** a derivados de ácido benzoico **3** vía bromuro de fenacil piridonio **2**. La escisión eficiente del enlace C(CO)-C(alquil) fue promovido por un sistema NaOH/H₂O. La ausencia de catalizadores metálicos a temperatura ambiente, así como ausencia de transposiciones de las especies intermedias se destacan en este trabajo. Los rendimientos de reacción varían de buenos a excelentes.

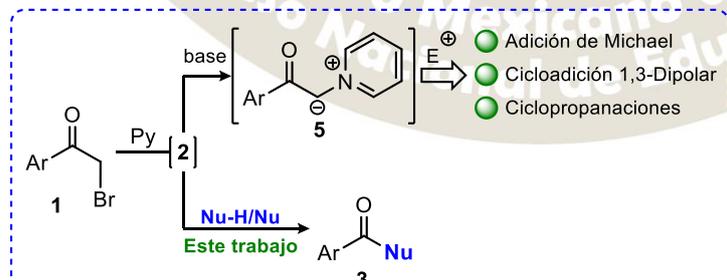


Esquema 1. Método general propuesto para la obtención de ácidos carboxílicos a partir de α -bromoarilcetonas.

INTRODUCCIÓN

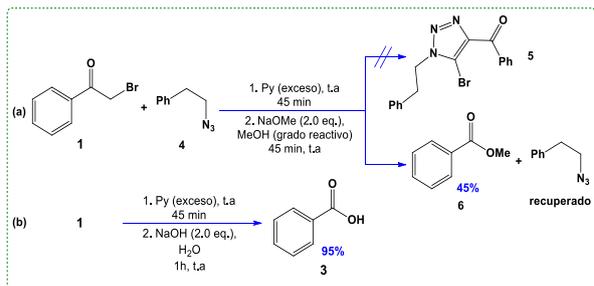
La química y la versatilidad de cetonas se distinguen por su ruptura de enlace C-H y C-O, lo que ha permitido que estos compuestos sean productos intermedios convencionales en la síntesis orgánica. Sin embargo, la obtención de grupos funcionales a través de la ruptura de enlace C(CO)-C(CH₂) es muy limitado y se ha convertido en un enorme desafío para los químicos. Con los años, las reacciones como el reordenamiento de Favorskii,^[1] la reacción del haloformo,^[2] la reacción de Baeyer-Villiger,^[3] la reacción Haller-Bauer^[4] y la reacción de Schmidt^[5] han sido consideradas metodologías excepcionales y únicas en la literatura para estos propósitos.

Las α -bromocetonas **1** (**Esquema 2**) son compuestos fácilmente accesibles^[6] y su activación como *N*-iluros **5** (nucleófilos) se ha estudiado ampliamente^[7] incluyendo el uso de OH⁻ aq. como base.^[8] La reacción de



Esquema 2. Formación *in-situ* de los *N*-iluros **5** (nucleófilo) representa el comportamiento principal del bromuro de fenacil piridonio **2** en condiciones básicas. una estrategia sintética muy común en la química orgánica.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

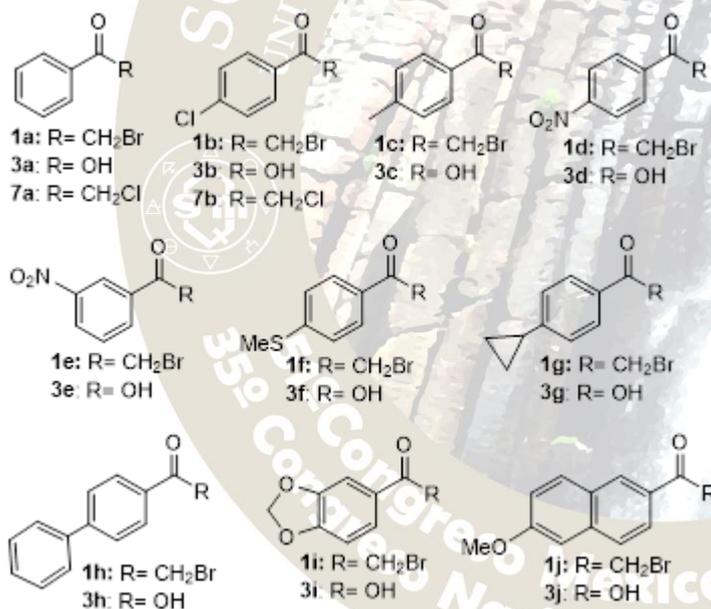
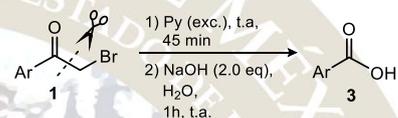


Esquema 3.

Alentados por estos resultados, se decidió investigar otra posibilidad: la síntesis de ácidos carboxílicos usando un sistema de NaOH/ H₂O. Claramente, un posterior tratamiento con HCl aq. era necesario para obtener el correspondiente ácido benzoico **3** con buenos rendimientos. Los datos de la Tabla 1 indican los rendimientos de reacción obtenidos, respecto a los ácidos carboxílicos sintetizados.

Durante uno de nuestros proyectos de investigación en curso, centrado en el desarrollo de nuevas metodologías para la síntesis de 1,2,3-triazoles,^[12] tratamos de llevar a cabo una cicloadición 1,3-dipolar azida-iluro *vía* *N*-iluros a partir de α -bromocetonas. En esta etapa, nos dimos cuenta de que cuando se utilizó una solución metanólica de metóxido de sodio (2.0 eq.) (Esquema 3), se obtuvo benzoato de metilo **6** en rendimientos bajos (45%) en lugar de cualquier producto de cicloadición (la alquil azida **5** se mantuvo intacta).

Tabla 1: Conversión directa de α -bromocetonas **1** a derivados de ácido benzoico **3**.



Ent ry	α - Bromoceto na	Ácido	Rendimie nto (%) ^[a]
1	1b	3b	94
2	1c	3c	94
3	1d	3d	95
4	1e	3e	74
5	1f	3f	80
6	1g	3g	87
7	1h	3h	93
8	1i	3i	85
9	1j	3j	91
10 ^[b]	7a	3a	92
11 ^[b]	7b	3b	90

METODOLOGÍA

En un matraz redondo de 10 mL se disolvió la α -bromoarilcetona (~1 eq.) en piridina anhidra (2 mL/ mmol). La mezcla de reacción se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 45 min observándose la precipitación del bromuro de fenacilpiridonio. Entonces se agregó hidróxido de sodio (2.0 eq.) disueltos en agua desionizada (~1.5 mL; 1.33 M) manteniendo la agitación por 1 h a temperatura ambiente observándose en todos los casos un viraje de color beige (mezcla heterogénea) a rojo (mezcla homogénea) de la reacción. Después de este tiempo se agregó HCl 1N (~12 mL) agitando vigorosamente por 1 min antes de lavar con AcOEt (3x5 mL). La fase orgánica se secó sobre

^[a] Los rendimientos se refieren a los compuestos puros cromatográficamente aislados.

^[b] Estas reacciones se realizaron a 60 °C antes de la adición de la base.

sulfato de sodio (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna usando un sistema de elución Hex/AcOEt en distintas proporciones. Todos los productos finales fueron completamente identificados por ^1H - y ^{13}C -RMN

CONCLUSIONES

Se ha desarrollado un método sencillo y eficaz para obtener derivados de ácido benzoico a partir de alfa-halocetonas vía haluro de fenacil piridonio, con buenos rendimientos de reacción. La escisión eficiente del enlace $\text{C}(\text{CO})\text{—C}(\text{alquil})$ fue promovido por un sistema $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$. La presencia de sustituyentes electroattractores o electrodonadores en las α -haloarilcetonas no afecta el rendimiento global de la reacción.

REFERENCIAS

- (a) J. J. Li, Favorskii rearrangement, in: Name Reactions, A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications, 5th Ed., Springer International Publishing, Switzerland, **2014**, pp. 239–242. DOI: 10.1007/978-3-319-03979-4_100. (b) F. G. Bordwell, M. W. Carlson, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3370–3377. (c) H. Takeshita, H. Kawakami, Y. Ikeda, A. Mori, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6490–6492. (d) E. Lee, C. H. Yoon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 479–481.
- R. M. Bain, C. J. Pulliam, S. A. Raab, R. G. Cooks, *J. Chem. Educ.* **2016**, *93*, 340–344.
- (a) J. J. Li, Baeyer–Villiger oxidation, in: Name Reactions, A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications, 5th Ed., Springer International Publishing, Switzerland, **2014**, p. 12. DOI: 10.1007/978-3-319-03979-4_6. (b) M. Uyanik, K. Ishihara, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 513–520. (c) Y. Imada, H. Iida, S. I. Murahashi, T. Naota, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1704–1706.
- (a) J. J. Li, Haller–Bauer reaction, in: Name Reactions, A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications, 5th Ed., Springer International Publishing, Switzerland, **2014**, p. 299. DOI: 10.1007/978-3-319-03979-4_126. (b) K. Ishihara, T. Yano, *Org. Lett.* **2004**, *6*, pp. 1983–1986.
- (a) J. J. Li, Schmidt rearrangement, in: Name Reactions, A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications, 5th Ed., Springer International Publishing, Switzerland, **2014**, pp. 539–540. DOI: 10.1007/978-3-319-03979-4_244. (b) H. F. Motiwala, C. Fehl, S. W. Li, E. Hirt, P. Porubsky, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, pp. 9000–9009.
- (a) H. V. Rajesh, D. P. Hitesh, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3949–3961. (b) A. W. Erian, S. M. Sherif, H. M. Gaber, *Molecules* **2003**, *8*, 793–865. (c) N. De Kimpe, R. Verhé, Synthesis and reactivity of α -halogenated ketones, in: α -Haloketones, α -Haloaldehydes and α -Haloimines, John Wiley & Sons, Inc., Chichester, UK. **1988**.
- (a) J. Jacobs, E. Van Hende, S. Claessens, N. De Kimpe, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1340–1362. (b) A. Kakehi, *Heterocycles* **2012**, *85*, 1529–1577. (c) H. J. Koh, K. L. Han, H. W. Lee, I. Lee, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4706–4711. (d) Y. Fu, H. J. Wang, S. S. Chong, Q. X. Guo, L. Liu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 810–819. (e) Z. Dega-Szafran, G. Schroeder, M. Szafran, A. Szwajca, B. Łeska, M. Lewandowska, *J. Molecular Struct.* **2000**, *555*, 31–42. (f) M. Szafran, A. Szwajca, B. Łeska, G. Schroeder, Z. Dega-Szafran, *J. Molec. Struct.* **2002**, *643*, 55–68. (g) W. G. Phillips, K. W. Ratts, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3144–3147. (h) D. S. Allgäuer, P. Mayer, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15216–15224 and references therein.
- I. I. Druta, M. A. Andrei, C. I. Ganj, P. S. Aburel, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13063–13070.
- (a) Y. Han, J. Chen, L. Hui, C. G. Yan, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7743–7748, (b) D. S. Allgäuer, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6379–6388. (c) F. Kröhnke, W. Zecher, J. Curtze, D. Drechsler, K. Pflegar, K. E. Schnalke, W. Weis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 626–632.
- (a) J. Brioché, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2800–2803. (b) X. Xu, M. P. Doyle, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1396–1405. (c) R. Liu, X. Wang, J. Sun, C. G. Yan, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6711–6714.
- (a) S. Matsumura, R. Takagi, S. Kojima, K. Ohkata, M. Abe, *Heterocycles* **2010**, *81*, 2479–2495. (b) J. Banothu, S. Basavoju, R. Bavantula, *J. Heterocyclic Chem.* **2015**, *52*, 853–860.
- (a) D. González-Calderón, A. Fuentes-Benites, E. Díaz-Torres, C. A. González-González, C. González-Romero, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 668–672. (b) D. González-Calderón, I. Santillán-Iniesta, C. A. González-González, A. Fuentes-Benites, C. González-Romero, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 514–516. (c) D. González-Calderón, J. G. Aguirre-De Paz, C. A. González-González, A. Fuentes-Benites, C. González-Romero, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1713–1715.

USO DE AMINOÁCIDOS EN LA SÍNTESIS DE PIRROLES

J. Alfredo Vázquez Martínez,¹ Lynay Santacruz Gutiérrez² y Diego F. Madroño Carvajal¹

¹Departamento de Q. Orgánica, Facultad de Química, UNAM, Ciudad Universitaria, 04510, CDMX

²Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Nariño, San Juan Pasto, Colombia

joseavm@unam.mx

Resumen

Los pirroles son compuestos heterocíclicos privilegiados, cuyo núcleo se encuentra ampliamente distribuido en productos tanto de origen natural como sintético. Ejemplos de tales pirroles son el funebral, compuesto aislado de la planta *Quararibea funebris* que crece en el estado mexicano de Oaxaca y la pirralina, compuesto que se forma durante el procesado de alimentos. Se presenta la síntesis y caracterización estructural de pirroles a partir de glucosa y los aminoácidos glicina, leucina y lisina, así como la bencilamina.

Introducción

Los pirroles son compuestos heterocíclicos privilegiados, cuyo núcleo se encuentra ampliamente distribuido en productos tanto de origen natural como sintético. Ejemplos de tales pirroles son el funebral (**1**),¹ compuesto aislado de la planta *Quararibea funebris* que crece en el estado mexicano de Oaxaca y que se utiliza en medicina tradicional como antipirético, antitumoral, para el tratamiento de desórdenes menstruales y como aditivo que da olor y sabor a bebidas tradicionales preparadas con base en chocolate. Otro ejemplo lo constituye la pirralina (**2**),^{2,3} compuesto que al igual que el hidroximetilfurfural (HMF, **1**) se forma durante el procesado de alimentos mediante la reacción de hexosas y aminoácidos.

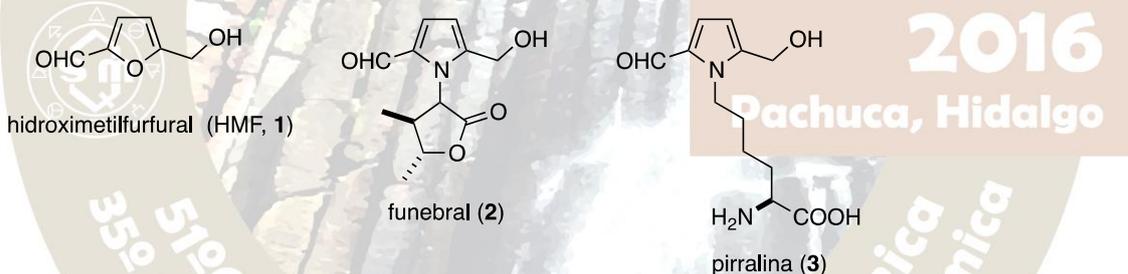


Figura 1. Estructuras del hidroximetilfurfural (HMF, **1**), funebral (**2**) y pirralina (**3**).

En 2015, Koo⁴ reportó la síntesis de pirroles con el mismo patrón de sustitución en el anillo aromático que el HMF, el funebral y la pirralina mediante el calentamiento de glucosa y aminas en DMSO anh. como disolvente en presencia de ácido oxálico.

Exposición

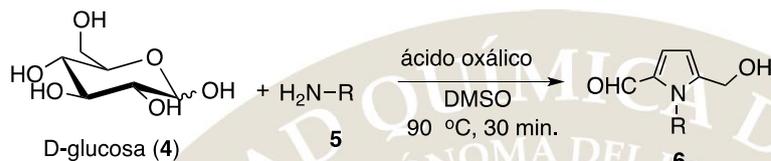
Debido a la importancia creciente en el estudio de la formación de pirroles a partir de hexosas y aminoácidos, tanto en el procesado de alimentos, como en el cuerpo humano, es importante el desarrollo de métodos de síntesis sencillos, que permitan obtener pirroles con el patrón de sustitución de los compuestos que aparecen en la Figura 1. Recientemente, la pirralina ha sido identificada en el organismo (principalmente ojos) de individuos con un nivel alto de glucosa en la sangre, y el disponer de métodos de síntesis que permitan su obtención de manera rápida es conveniente. Por tal motivo, se planteó el siguiente objetivo general:

- Llevar a cabo la síntesis de pirroles a partir de glucosa y los aminoácidos glicina, leucina y lisina como se muestra en la Tabla 1.

Discusión de resultados

Con base en la metodología del artículo mencionado anteriormente, en un primer ensayo se probó la reacción entre glucosa (**4**) y bencilamina (**5a**) con el fin de familiarizarse con la reacción mostrada en la Tabla 1, para posteriormente probarla con los aminoácidos. La reacción se logró reproducir obteniéndose un 40% de rendimiento, y el pirrol obtenido se caracterizó por RMN ¹H y ¹³C y EM. Es importante mencionar que el experimento requiere un control riguroso de la temperatura y el tiempo de reacción, ya que de lo contrario, además de obtener el producto deseado, se obtienen cantidades variables de hidroximetilfurfural (HMF, **1**) producto de la ciclodeshidratación de la glucosa.

Tabla 1. Reacción general para la síntesis de pirroles a partir de glucosa y aminas.



Amina	R	%
bencilamina (5a)		6a 40
glicina (5b)		6b 38
leucina (5c)		6c 35
lisina (5d)		6d 30

Una vez que se obtuvo el pirrol **6a**, se utilizaron las mismas condiciones para la obtención de los pirroles **6b-d**. En el caso de **6b** y **6c** los aminoácidos se utilizaron en forma de clorhidratos, los cuales fueron preparados a partir del correspondiente aminoácido libre y MeOH/SOCl₂. Para el caso del aminoácido lisina, en grupo carboxilo y el grupo alfa-amino fueron protegidos en forma de oxazaborolidinona haciendo reaccionar el aminoácido libre con 9-BBN.⁵

Materiales y Métodos

Ejemplo de la reacción de glucosa con aminas. Preparación de **6a** (1-bencil-5-(hidroximetil)-1H-pirrol-2-carbaldehído)

A una solución de glucosa (360 mg, 2 mmol) en DMSO anhidro (1.5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó bencilamina (218 µL, 2 mmol) y ácido oxálico (198 mg, 2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90° C por 30 min., se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó H₂O (5 mL). Se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL); los extractos orgánicos se juntaron, se lavaron con agua y NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel, eluyendo con Hex/AcOEt 7:3. Se obtuvieron 86 mg de un aceite de color amarillo con un rendimiento de 40%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.48 (s, 1H), 7.29-7.18 (m, 3H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.23 (s, 1H). ¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 179.9, 142.3, 137.8, 132.7, 128.8, 127.4, 126.1, 124.6, 110.8, 56.6, 48.6.

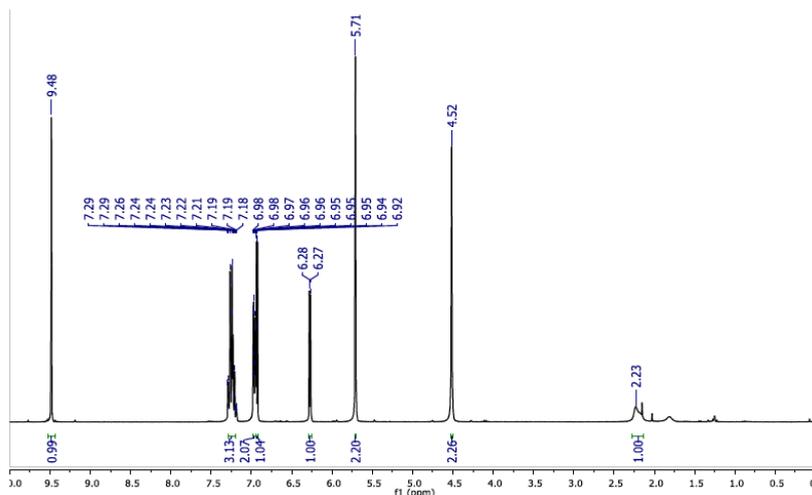


Figura 2. Espectro de RMN ^1H del pirrol **6a**.

Conclusiones

- Se llevó a cabo de manera satisfactoria la síntesis del pirrol derivado de glucosa y bencilamina, así como de los derivados de glucosa y los aminoácidos protegidos glicina, leucina y lisina.
- Si bien los rendimientos son modestos, el procedimiento permite obtener en una sola operación los pirroles con el patrón de sustitución presente en varios pirroles bioactivos y que no son fáciles de obtener mediante reacciones de sustitución sobre el núcleo de pirrol.
- La desprotección del pirrol **6d**, permitió obtener con facilidad a la pirralina, compuesto presente tanto en alimentos procesados, como en el organismo de pacientes diabéticos, sobre todo en los ojos.
- Actualmente se estudia el uso de esta metodología para la síntesis de pirroles con mayor complejidad estructural.

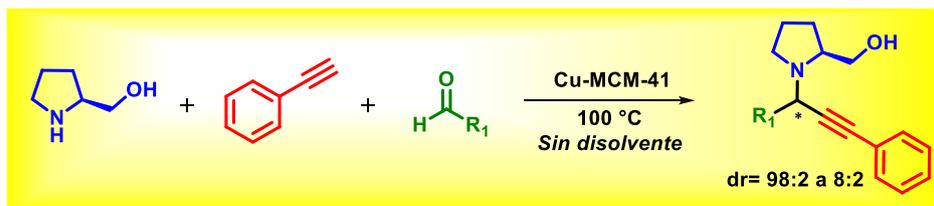
Bibliografía

- (1) Dong, Y.; Pai, N. N.; Ablaza, S. L.; Yu, S. X.; Bolvig, S.; Forsyth, D. A.; Le Quesne, P. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2657-2666.
- (2) Paul, R. G.; Avery, N. C.; David A. Slatter, D. A.; Trevor J. Sims, T. J.; Bailey, A. J. *Biochem. J.* (1998) 330, 1241-1248.
- (3) Lerche, H.; Pischetsrieder, M.; Severin, T. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 2984-2986.
- (4) Adhikary, N. D.; Kwon, S.; Chung, W.; Koo, S. J. *Org. Chem.* **2015**, *80*, 7693-7701.
- (5) Sánchez, A.; Calderón, E.; Vazquez, A. *Synthesis* **2013**, *45* (10), 1364-1372.

Cortezano Arellano Omar¹, Negrón Silva Guillermo Enrique^{1*}

¹ Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias Básicas. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México. C.P. 02200. México.

gns@correo.azc.uam.mx



A través de una reacción de tres componentes (MCR) catalizada por Cu-MCM-41, se describe una síntesis rápida, eficiente, estereoselectiva y en buenos rendimientos de propargilaminas cuya importancia radica en ser intermediarios sintéticos para la preparación de numerosos productos naturales. La mayoría de las reacciones se llevaron a cabo sin disolvente, salvo la del acetaldehído que fue en solución acuosa.

Introducción

Las propargilaminas han sido ampliamente utilizadas como fragmentos sintéticos para la síntesis total de algunos productos naturales y de compuestos biológicamente activos.¹ Adicionalmente, algunos derivados de propargilamina muestran actividad terapéutica importante como el caso particular del compuesto PF9601N (figura 1) que presenta excelentes propiedades neuroprotectoras para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.²

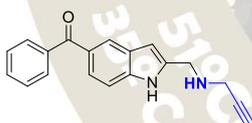
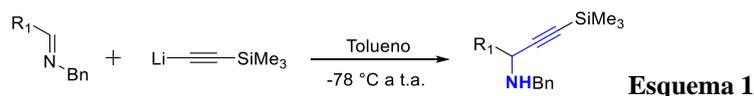


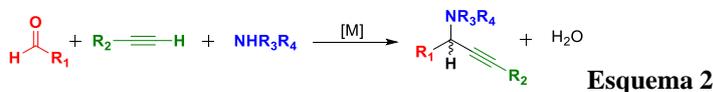
Figura 1: Estructura de PF9601N

Tradicionalmente las propargilaminas son preparadas a partir de la adición de carbaniones hacia los enlaces C=N de iminas.³ Debido a la baja acidez del grupo C-H acetilénico, es necesario utilizar especies organometálicas de litio y magnesio principalmente. (Esquema 1)



La primordial desventaja de utilizar sales alquino-metálicas para la preparación de propargilaminas, es la cantidad estequiométrica necesaria del reactivo organometálico. Adicionalmente, el uso de reactivos sensibles a la humedad como los de Grignard y de litio, requieren de un control estricto en las condiciones de reacción y desde luego, de una atmósfera inerte. En consecuencia, se requiere de una ruta suave y de economía atómica⁴ más eficiente hacia la síntesis de propargilaminas.

La reacción-A³ es una reacción de multicomponentes que permite la preparación de propargilaminas a partir de aldehídos, aminas y alquinos terminales en un procedimiento *one-pot* empleando un catalizador con un metal de transición y generando agua como único subproducto. (Esquema2)



El primer trabajo aplicando la reacción A³ se reportó en 1998 por el grupo de Dax⁵ describiendo la síntesis de propargilaminas en fase sólida de tres componentes tipo Mannich. A partir de este reporte inicial, diversos complejos y ligantes con metales de transición de Cu,⁶ Ir,⁷ y Au⁸ principalmente.

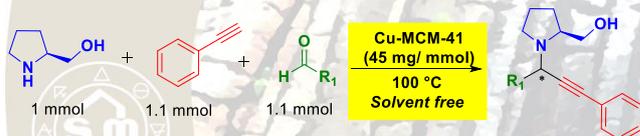
Recientemente el uso de sílicas mesoporosas (MCM-41) dopadas con metales como catalizador heterogéneo, ha demostrado ser eficiente en reacciones de transformación orgánica,⁹ incluyendo una síntesis racémica de propargilaminas catalizadas por Cu-MCM-41 nanoparticulado.¹⁰

La conciencia de la comunidad sintética hacia el medio ambiente, ha conducido a la búsqueda de métodos más eficientes y amigables para la síntesis química.¹¹

Metodología

Síntesis MCR diastereoselectiva catalizada por Cu-MCM-41 de las propargilaminas.

En un matraz de 5 mL con agitador magnético, se colocó 1.1 mmol de fenilacetileno, 1 mmol de *L*-prolinol, 1.1 mmol del aldehído correspondiente y 45 mg del catalizador Cu-MCM-41. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se monitoreó por TLC hasta el consumo total del prolinol. (Esquema 3)



Esquema 3

Posteriormente, a la mezcla de reacción se adicionó 5 mL de EtOAc, se centrifugó a 2500 rpm durante 10 minutos y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se utilizó directamente para determinar la relación diastereomérica (dr) por medio de la RMN ¹H al comparar el valor de las integrales de cada hidrógeno de los nuevos centros asimétricos generados en cada una de las reacciones.

Discusión y Resultados

En la Tabla 1 se resumen los resultados obtenidos de acuerdo a nuestro protocolo establecido.

Ensayo	R ₁	Rendimiento químico	Relación diastereomérica (d.r.)
1		65%	9:1
2		82%	86:14
3		75%	98:2
4	 (Solución al 60% en H ₂ O)	45%	8:2

Tabla 1

Hasta ahora la reacción se ha realizado con cuatro aldehídos comercialmente disponibles y se ha obtenido en buenos rendimientos químicos. Se encontró una diastereoselectividad alta con aldehídos de cadena abierta como el ensayo 2 y de forma inesperada, dicha reacción también procedió en presencia de agua y de modo diastereoselectivo (ensayo 4). Tal resultado, es un aliciente para seguir explorando esta reacción bajo condiciones acuosas con nuestro protocolo establecido.

Conclusiones

Se logró establecer una metodología simple y eficiente para la síntesis diastereoselectiva de propargilaminas catalizada por el material sólido Cu-MCM-41. El producto de reacción con el acetal del acetaldehído merece una mención especial, ya que la reacción ocurrió en agua y la propargilamina generada constituye un síntón muy versátil para su mayor funcionalización.

Agradecimientos

Nuestro más sincero agradecimiento a la UAM-Azcapotzalco por las facilidades brindadas para la realización de este proyecto y a CONACyT por el apoyo económico otorgado (proyecto No. 181448). Agradecemos también al grupo de trabajo de la Dra. Deyanira Ángeles Beltrán por el catalizador Cu-MCM-41 proporcionado para llevar a cabo estos estudios

Referencias

1. (a) Jiang, B.; Xu, M. *Angew. Chem., Int. Ed* **2004**, *43*, 2543.; (b) Fleming, J. J.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3926.
2. Unzeta, M.; Sanz, E. In *International review of neurobiology*; Elsevier Inc., **2011**; Vol. 100, pp. 217.
3. (a) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407.; (b) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895.; (c) Blanchet, J.; Bonin, M.; Micouin, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 467.
4. (a) Trost, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 259. (b) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471.
5. McNally, J.; Youngman, M.; Dax, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 967.
6. (a) Bisai, A.; Singh, V. K. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2405.; (b) Cardoso, F.S.P.; Abboud, K.; Aponick, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 14548. ; (c) Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5763.; (d) Lu, T. C. Johnstone.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 11284.
7. (a) Sakaguchi, S.; Kubo, T.; Ishii, Y. *Angew. Chem., Int. Ed* **2001**, *40*, 2534.; (b) Fischer, C.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4319.
8. (a) Lo, V. K. Y.; Liu, Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1529.; (b) Bauer, J. T.; Hadfield, M. S.; Lee, A.-L. *Chem. Commun.* **2008**, *5*, 6405.; (c) Graf, T. A.; Anderson, T. K.; Bowden, N. B. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1033.
9. Zang, J.; Yunjie, D.; Li, Y.; Tao, W.; Yuan, L.; Leifeng, G.. *Catal. Commun.* **2014**, *51*, 24.
10. Abdollahi-Alibeik, M.; Moaddeli, A. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 3975.
11. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford 1998.

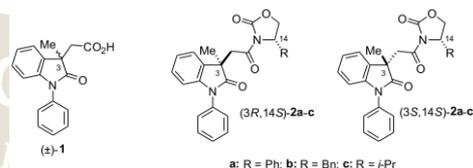
DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE 2-OXAZOLIDINONAS CON
OXINDOLES QUIRALES MEDIANTE RMN DE ^1H .

Erick Alfredo Zúñiga-Estrada, Myriam Meléndez-Rodríguez, **Oscar Rodolfo Suárez-Castillo**, Luis Enrique Castelán-Duarte.

Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Mineral de la Reforma, Hidalgo, 42184 México.

osuarez@uaeh.edu.mx

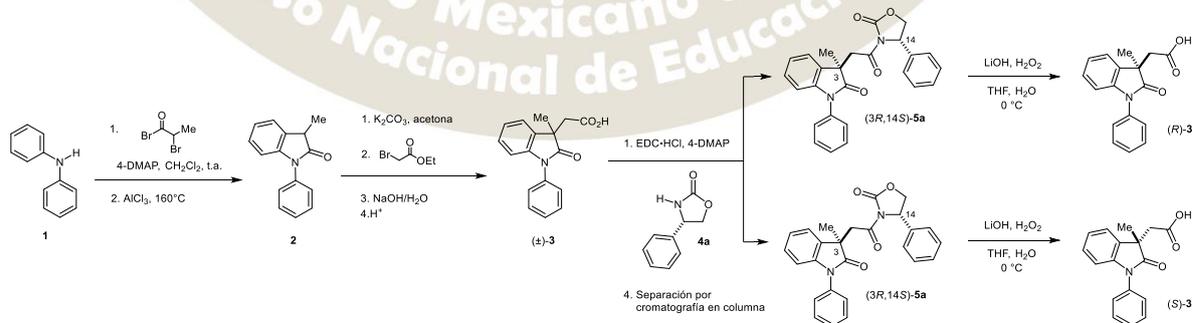
Se describe la síntesis de los pares de indolioxazolidinonas diastereoisoméricas **2a-c** y la asignación de su configuración absoluta mediante RMN de ^1H evidenciando el potencial uso de **1** como reactivo de derivación quiral (RDQ) para la determinación de la configuración absoluta de 2-oxazolidinonas quirales.



Debido a que la quiralidad influye en numerosos aspectos del funcionamiento de los organismos vivos, ésta juega un papel muy importante en la industria farmacéutica y en la medicina.¹ Por esto, los químicos requieren de métodos de análisis estructural sencillos que permitan deducir la configuración absoluta de compuestos quirales. La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ha tenido un gran auge en los últimos años en el análisis de la quiralidad molecular mediante el uso de reactivos de derivación quiral (RDQ).²

Las 2-oxazolidinonas quirales son compuestos versátiles que se usan frecuentemente en síntesis asimétrica,^{3a,b} algunos ejemplos lo constituyen la síntesis de β -lactamas, aminoácidos no proteínogénicos y antibióticos. Así también, las oxazolidinonas son una nueva clase de antibióticos totalmente sintéticos, por lo que al no ser de origen natural no se han desarrollado genes de resistencia. Los laboratorios Eli Lilly (1987) desarrollaron estos antibióticos a partir de moléculas inhibidoras de la monoaminooxidasa, en las que se vio un efecto antimicrobiano.⁴ Es así como el núcleo de oxazolidin-2-ona ha formado parte de la estructura base de un elevado número de compuestos con actividad antimicrobiana.

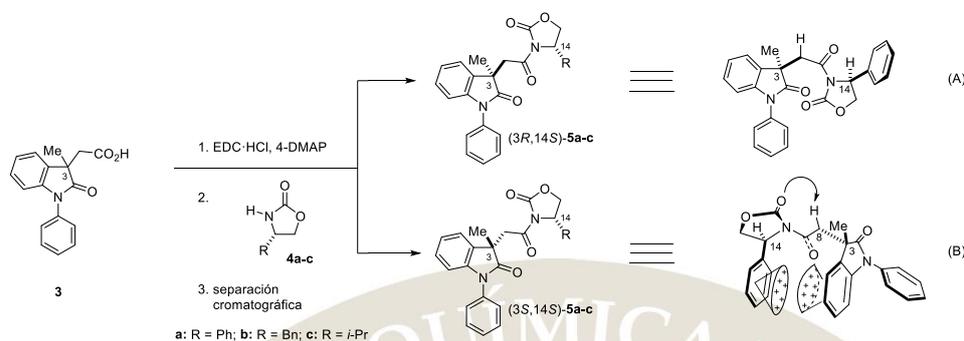
En nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo la síntesis y resolución del ácido 2-(1-fenil-3-metil-2-oxindolil-3-il)acético (**3**) (Esquema 1) y se ha explorado su uso como RDQ en la asignación de la configuración absoluta de aminas primarias y alcoholes secundarios quirales con buenos resultados.^{5b} La resolución y determinación de la configuración absoluta de ambos enantiómeros del ácido **3** se llevó a cabo mediante RMN de ^1H siguiendo la metodología establecida en nuestro grupo de trabajo usando la (*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona (**4a**) como RDQ (Esquema 1).^{5a}



Esquema 1.

Con base en estos antecedentes y considerando la importancia sintética y biológica de las oxazolidinonas, resultó interesante explorar el uso del ácido **3** como RDQ para la asignación de la configuración absoluta de oxazolidinonas quirales. Así, el racemato o los enantiómeros puros de **3** se trataron por separado con

cada una de las siguientes oxazolidinonas (*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona (**4a**), (*S*)-4-bencil-2-oxazolidinona (**4b**) y (*S*)-4-isopropil-2-oxazolidinona (**4c**) obteniéndose los correspondientes pares de imidas diastereoisoméricas (*3R,14S*)- y (*3S,14S*)-**5a-c** (Esquema 2).



Esquema 2.

Al comparar y analizar los espectros de RMN de ^1H del par de imidas diastereoisoméricas **5a** se obtuvieron valores significativos de $\Delta\delta^{RS}$ ($\Delta\delta^{RS} = \delta^R - \delta^S$, donde *R* y *S* son los descriptores que aluden a la configuración del centro estereogénico en C3) para las señales correspondientes a los protones aromáticos H4-H7, H16-20 y a los protones metilénicos H8 (Figura 1). Los protones aromáticos mostraron valores de $\Delta\delta^{RS}$ positivos, siendo más evidente para H5 (+0.02), H7 (+0.14) y H16, H20 (+0.34 ppm). Por su parte para las imidas diastereoisoméricas (*3R,14S*)- y (*3S,14S*)-**5b** se obtuvieron también valores positivos destacando los correspondientes a los protones aromáticos H7 (+0.04), H17, H21 (+0.19) y H25 (+0.02) y a los protones bencílicos H15A (+0.27) y H15B (+0.38 ppm). En el caso de las imidas diastereoisoméricas **5c** se observaron diferencias significativas para los protones alifáticos H8, H13-17 (Figura 2) resaltando los valores de $\Delta\delta^{RS}$ positivos para los protones del fragmento isopropilo H15 (+0.33), H16 (+0.11) y H17 (+0.21 ppm). Algo que resulta especialmente interesante en las imidas **5c** es que en el diastereoisómero menos polar (*3R,14S*)-**5c** las señales de los metilos del fragmento isopropilo (H16, H17) y de los protones metilénicos H13A y H13B presenten el mismo desplazamiento químico, observándose en el espectro una señal doble para cada tipo de protones, mientras que en el diastereoisómero más polar (*3S,14S*)-**5c** dichas señales tienen diferente desplazamiento químico (Figura 2).

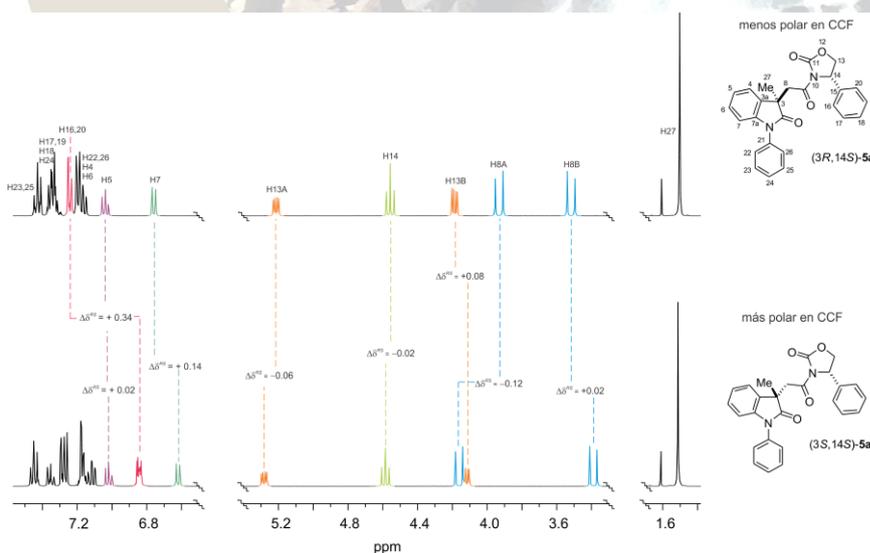


Figura 1. Diferencias de desplazamientos químicos para las imidas diastereoisoméricas (*3R,14S*)- y (*3S,14S*)-**5a**.

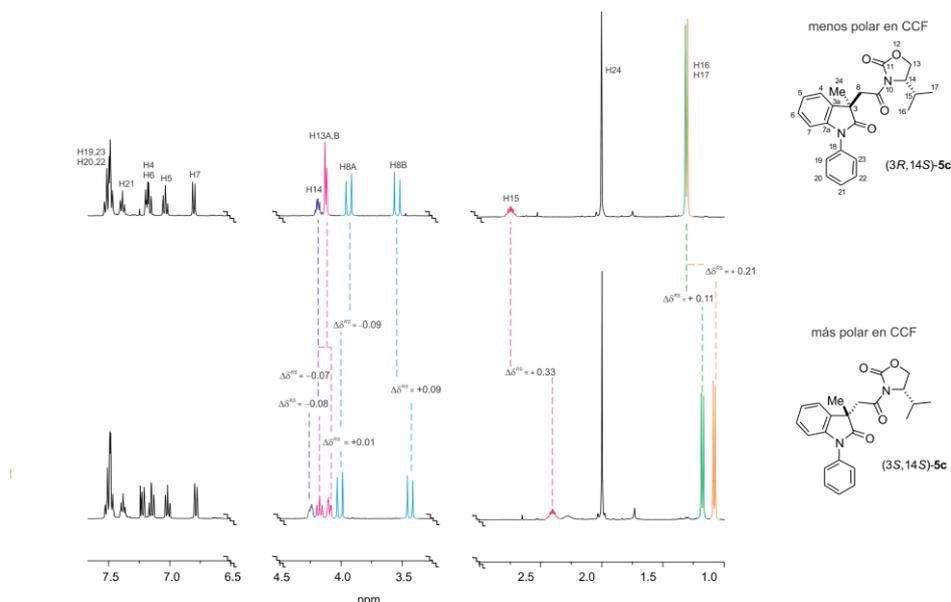


Figura 2. Diferencias de desplazamientos químicos para las imidas diastereoisoméricas (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**5c**.

Los valores de $\Delta\delta^{RS}$ obtenidos para los tres pares de imidas diastereoisoméricas **5a-c** (Figura 3) y un modelo conformacional previamente establecido en nuestro grupo de investigación para imidas análogas^{5a,b} (Esquema 2) sugieren que en el diastereoisómero más polar (3*S*,14*S*)-**5a-c** (Esquema 2B) el fragmento *N*-feniloxindólico se orienta frente a los protones del sustituyente en C14 del fragmento oxazolidinona originando el desplazamiento de sus señales a menor frecuencia, mientras que en el diastereoisómero menos polar (3*R*,14*S*)-**5a-c** (Esquema 2A) ambos fragmentos se orientan en lados opuestos y no se afectan. Así también, en los tres pares de imidas diastereoisoméricas se aprecia una mayor separación entre las señales del sistema AB ($\Delta\delta^{H8A,H8B}$) para el diastereoisómero de configuración (3*S*,14*S*)-**5a-c**, lo cual se puede deber a que, como se observa en el esquema 2B, el protón H8A se encuentra en la zona de desprotección del grupo carbonilo en C11.

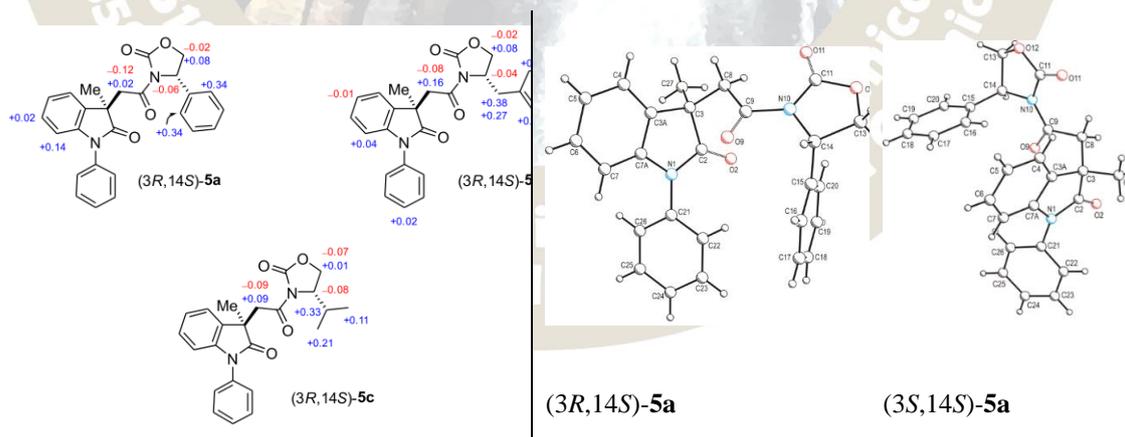


Figura 3. Valores de $\Delta\delta^{RS}$ de las imidas diastereoisoméricas **5a-c** y estructuras de rayos X de las imidas **5a**.

Conclusiones

Al comparar los espectros de RMN de ^1H de los pares diastereoisoméricos **5a-c** se obtuvieron importantes diferencias de desplazamientos químicos $\Delta\delta^{RS}$ que mostraron sistematicidad en el signo para los protones

de los sustituyentes en C14 del fragmento oxazolidinona (Figura 3), lo que sugiere que las imidas diastereoisoméricas **5a-c** adoptan conformaciones similares (Esquema 2) logrando así asignar la configuración absoluta de las oxazolidinonas mediante RMN de ^1H vía la formación de las correspondientes imidas oxindolicas **5a-c**. La eficacia del método se demostró al confirmar la configuración absoluta de (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**5a** mediante difracción de rayos X de monocristal (Figura 3), mostrando al ácido 2-(1-fenil-3-metil-2-oxoindolil-3-il)acético (**3**) como potencial RDQ en la asignación de la configuración absoluta de oxazolidinonas quirales.

Referencias bibliograficas

1. Latypov, S. K.; Galiullina, N. F.; Aganov, A. V.; Kataev, V. E.; Riguera, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2231.
2. Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.
3. (a) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Mielgo, A.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9186. (b) Quian, X.; Russell, K. C.; Boteju, L. W.; Hruby, V. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1033.
4. Donowitz G. *Oxazolidinones. In Principles and Practice of Infectious Diseases*. Mandell, Douglas y Ben-net. 6th Edition. Philadelphia: Elsevier, **2005**, 417-435.
5. (a) Suárez-Castillo, O. R.; Meléndez-Rodríguez, M.; Castelán-Duarte, L. E.; Zúñiga-Estrada, E. A.; Cruz-Borbolla, J.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 2085. (b) Zúñiga Estrada Erick Alfredo, Tesis de maestría. *Determinación de la configuración absoluta de aminas primarias y alcoholes secundarios quirales mediante RMN de protón con el uso del ácido 2-(1-fenil-3-metil-2-oxoindolin-3-il) acético*. Área Académica de Química, de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería. Mineral de la Reforma (2012).



2016
Pachuca, Hidalgo

TRANSPOSICIONES SIGMATRÓPICAS EN SISTEMAS ARILVINILCICLOBUTÁNICOS Y SU
APLICACIÓN EN LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES

Adrián Vázquez Sánchez¹ y José Gustavo Ávila Zárrega¹

1. Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 3000, Coyoacán, 04510. México

gavila@unam.mx

Resumen

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos al realizar un estudio sobre reacciones de transposición sigmatrópicas en sistemas arilvinilciclobutánicos y como esta estrategia fue utilizada en la síntesis de dos productos naturales. El paso clave en ambos casos es una transposición regioselectiva sobre ciclobutanos controlada por bases.

Introducción

Los sistemas ciclooctánicos están presentes en muchos aspectos de la vida cotidiana, cabe recordar cómo en la química de productos naturales los derivados de tipo ciclooctánico forman parte de un variado número de compuestos, un caso particular es de la parvifolina, un sesquiterpeno que presenta un esqueleto de tipo trimetilbenzociclooctánico; esta clase de compuestos benzociclooctánicos son cada vez más usados en investigación aplicada¹ e inclusive en el ámbito comercial se han desarrollado recientemente aplicaciones en el campo de la fotolitografía que incorporan el uso de estructuras benzoctacíclicas en sus metodologías.²

Sin embargo, las metodologías existentes para la síntesis de ciclooctanos ya suelen ser complicadas, razón por la cual se hace fundamental explorar a detalle nuevas rutas de síntesis que permitan, no solo una sistematización en la construcción este tipo de estructuras.



Fig. 1 Estructuras de a) la Parvifolina y b) benzociclooctano utilizado en procesos de fotolitografía

Exposición

En nuestro grupo de trabajo hemos estado interesados en la química de los compuestos ciclobutánicos, hace algún tiempo reportamos el uso de transposiciones [3.3] tipo Cope en sistemas arilvinilciclobutánicos para lograr la construcción de estructuras de tipo benzociclooctánicas³. En el transcurso de nuestros estudios nos hemos percatado que a través de este tipo de reacciones es posible obtener dos compuestos diferentes, si se controla el grado de basicidad de la reacción; un resultado que no esperábamos en principio Fig. 2.

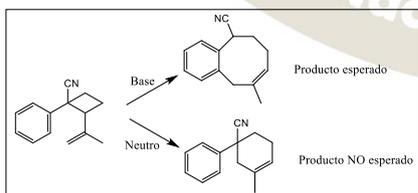


Fig. 2 Resultados obtenidos al realizar expansiones de anillo en sistemas arilvinilciclobutánicos

Esta divergencia observada es de suma importancia ya que nos permite la formación de dos estructuras cíclicas completamente diferentes a través de una materia prima común y este regiocontrol se logra adicionando o no la base al iniciar la reacción.

Así con esta información nos dimos a la tarea de diseñar la síntesis total de dos productos naturales que presentasen dicha conectividad; y resulta que existen dos sesquiterpenos naturales que poseen estructuras que son accesibles *vía* nuestra metodología (Fig. 3)

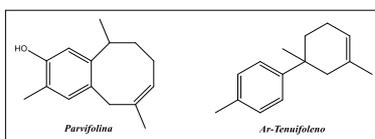
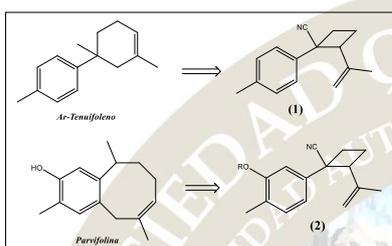


Fig. 3 Estructuras de sesquiterpenos naturales

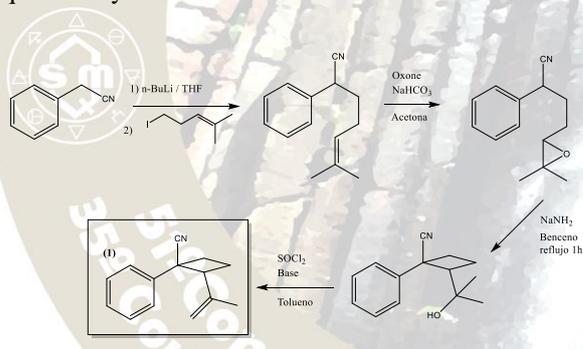
Al realizar los análisis retrosintéticos adecuados nos percatamos que las materias primas requeridas para aplicar nuestra metodología son los correspondientes ciclobutanos (1) y (2) según el esquema 1.



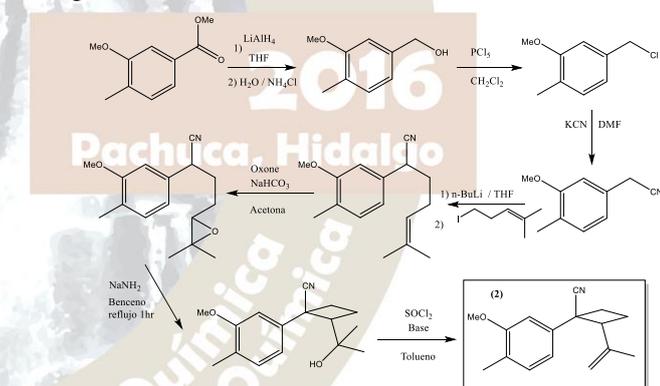
Esquema 1. Arilvinilciclobutanos necesarios para las síntesis de Ar-Tenuifoleno y Parvifolina

Resultados

Una vez que determinamos las estructuras requeridas para realizar nuestras síntesis nos dimos a la tarea de construir los arilvinilciclobutanos clave (1) y (2), para ello se siguió la ruta sintética descrita en los esquemas 2 y 3.



Esquema 2. Ruta de síntesis para la construcción del compuesto (1)

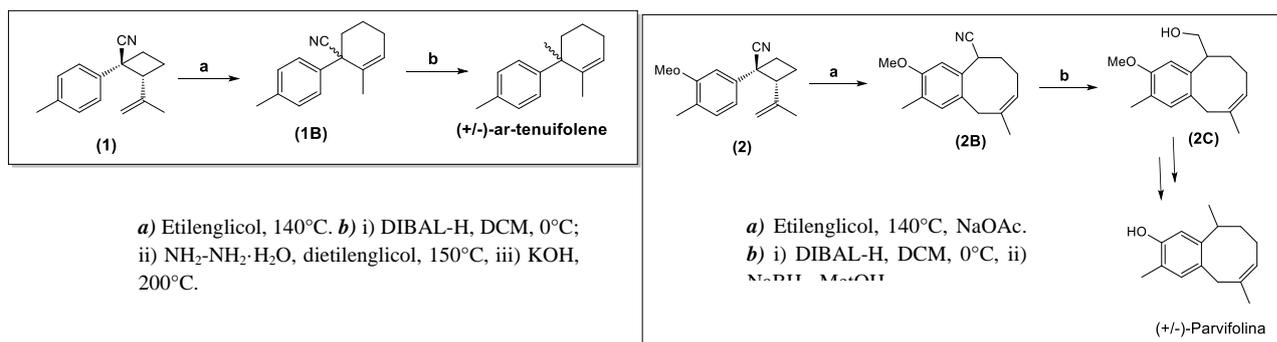


Esquema 3. Ruta de síntesis para la construcción del compuesto (2)

Los rendimientos globales para (1) fueron del 34% mientras que para (2) se obtuvo un 29% de rendimiento. Tomando en cuenta que los esquemas sintéticos involucran un número considerable de pasos, podemos ver estos rendimientos como bastante aceptable sobre todo porque hay un factor muy importante que debemos tener en cuenta y es el hecho de que la estereoquímica del sistema ciclobutánico debe ser obligadamente de tipo *cis* entre el anillo bencénico y el sistema vinílico para que la reacción de anillación pueda ocurrir, esto se logra de manera estereoespecífica con nuestra metodología justo en el paso donde se construye el anillo de cuatro miembros.

Una vez lograda la síntesis de los compuestos (1) y (2) se procedió a terminar cada uno de los productos naturales como se muestra en los esquemas 4 y 5.

Esquema 4. Conversión de (1) en el producto natural *Ar-Tenuifoleno*



Esquema 5. Conversión de (1) en el aducto (2C)

Como se puede ver en el esquema 4, el intermediario clave (1) se somete a las condiciones de expansión descritas logrando con ello la formación del compuesto (1B) el cual ya presenta la estructura base del producto natural, así que este sustrato (1B) se somete a condiciones reductivas en primer lugar con DIBAL-H generando de esta manera el aldehído correspondiente, el cual sin ser purificado se somete a una reacción tipo Wolff-Kishner lo cual tiene como resultado la obtención del producto natural Ar-tenuifoleno en rendimientos bastante aceptables cercanos al 70%, es decir se tiene la síntesis total del producto con rendimiento global del 22% en seis pasos de reacción.

En el esquema 5 se puede ver la secuencia de pasos efectuada para llegar a la parvifolina. En primer lugar, se lleva a cabo la transposición tipo Cope sobre el aducto (2) se trata en condiciones básicas lo cual nos permite convertir a (2) en una estructura de tipo benzociclooctánica (2B) que ya presenta el núcleo básico de la parvifolina. Este sustrato (2B) se reduce con DIBAL-H y el aldehído generado sin purificar se reduce con NaBH_4 para obtener de esta manera al alcohol (2C), este intermediario ha sido ya utilizado por otro grupo de investigación en el pasado para lograr la síntesis de la parvifolina⁴, así que con la obtención de (2C) podemos hablar de la síntesis formal de la parvifolina. Aunque se trabaja actualmente en la síntesis total de la parvifolina, hasta este punto podemos hablar su síntesis formal en un 7% de rendimiento global, el cual es bastante aceptable considerando la compleja estructura del producto natural.

Conclusiones

Las transposiciones sigmatrópicas de ciclobutanos son una estrategia muy útil en la construcción de estructuras carbocíclicas, ya que estos sistemas presentan un alto poder divergente en cuanto a los posibles compuestos formados, lo cual convierte a estos derivados arilvinilciclobutánicos en valiosos intermediarios clave.

Así mismo se implementaron rutas de síntesis para dos productos naturales a través de esta serie de transposiciones sigmatrópicas, logrando con ello la síntesis total del Ar-tenuifoleno y la síntesis formal de la Parvifolina.

Bibliografía

- 1) a) Hertwig, R.H.; Seemeyer, K.; Schwarz, H.; Koch, W.; *Chem. Eur. J.*, **1997**, 3, 1315. c) Yasuda, M.; Kojima, R.; Tsutsui, H.; Utsunomiya, D.; Ishii, K.; Jinnouchi, K.; Shiragami, T.; *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 7618. d) Salamci, E.; *Tetrahedron*, **2010**, 66, 4010.
- 2) Bucchignano, J.J.; Huang, Wu-Song.; Varanasi, P.R.; Yu, R.R.; *United States Patents "Fused aromatic structures and methods for photolithographic applications"*, **2009**, Pub. No. US 2009/0004596 A1.
- 3) Ávila-Zárraga, J. G.; Vázquez-Sánchez, A.; Maldonado, L. A. *Helv. Chim. Acta.* **2013**, 96, 1331.
- 4) Covarrubias-Zuñiga, A.; Cantú, F.; Maldonado, L. A. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 2918.

EL USO DE BROMURO DE TETRADECIL TRIMETIL AMONIO COMO AGENTE ALQUILANTE DE HETEROCICLOS NITROGENADOS AROMÁTICOS

Ricardo García Monroy, Carlos Augusto González González, Davir González Calderón, María Paulina Aydeé Gracia Fuentes Benítez, Carlos González Romero, Joaquín Tamariz Mascarua.

En el presente trabajo, se N-metilaron 8 heterociclos nitrogenados aromáticos a partir de sus análogos 2-9, mediante el uso de bromuro de tetradeciltrimetilamonio 1 (Figura 1).

La reacción de alquilación tiene un único paso mediante condiciones de temperatura controladas; obteniendo rendimientos del 42% hasta un 97%, dependiendo del heterociclo nitrogenado aromático utilizado como sustrato.

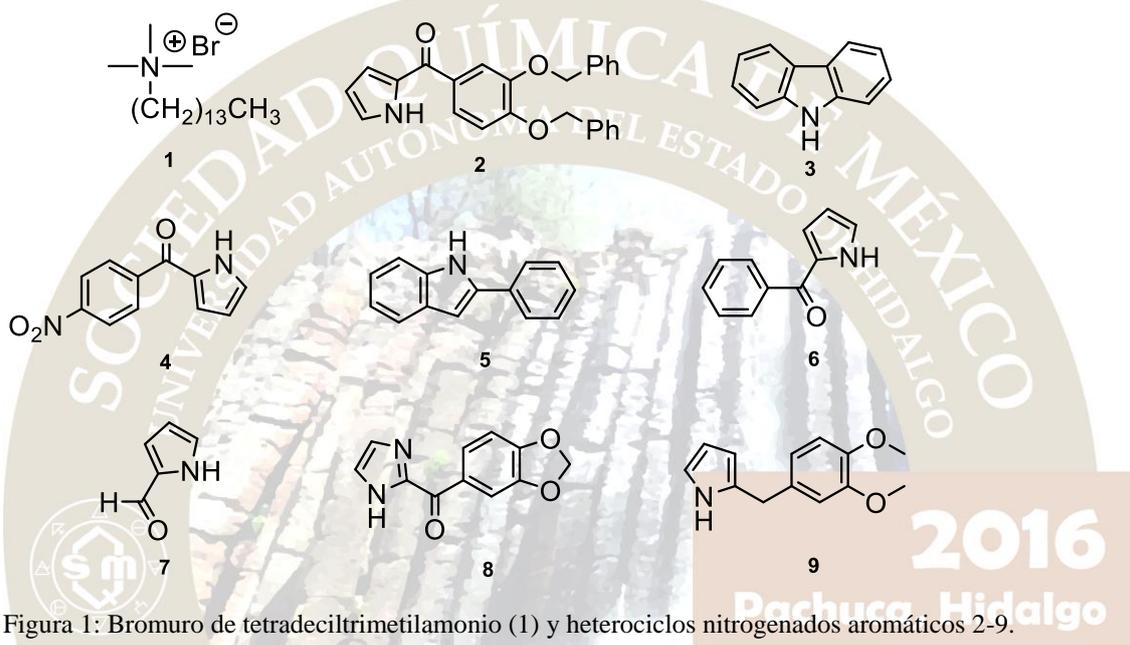


Figura 1: Bromuro de tetradeciltrimetilamonio (1) y heterociclos nitrogenados aromáticos 2-9.

INTRODUCCIÓN

La alquilación es un proceso sumamente importante dentro de la química orgánica y es llevada a cabo mediante diversas y amplias metodologías descritas a lo largo de los años. La alquilación consiste en la transferencia de un grupo o varios grupos alquilo de una molécula a otra, pudiendo estar estos en forma de carbaniones, carbocationes, carbenos y radicales libres.¹

Como es conocido, la formación del nuevo enlace carbono-carbono o carbono-heteroátomo, tiene lugar por la interacción de un compuesto aromático, que actúa como nucleófilo, y un reactivo electrófilo que presenta un carbono con deficiencia electrónica.

La interacción de estos dos reactivos genera el correspondiente intermedio de Wheland, el cual por la acción de una base pierde un protón y regenera la aromaticidad conduciendo al producto final alquilado.²

Así los esqueletos de indol y pirrol que son estructuras presentes en una extensa variedad de productos naturales, agroquímicos, farmacéuticos y que siendo compuestos aromáticos con elevada densidad electrónica, identificados como estructuras privilegiadas presentes en más de 3000 productos naturales pueden alquilarse de distintas maneras.³

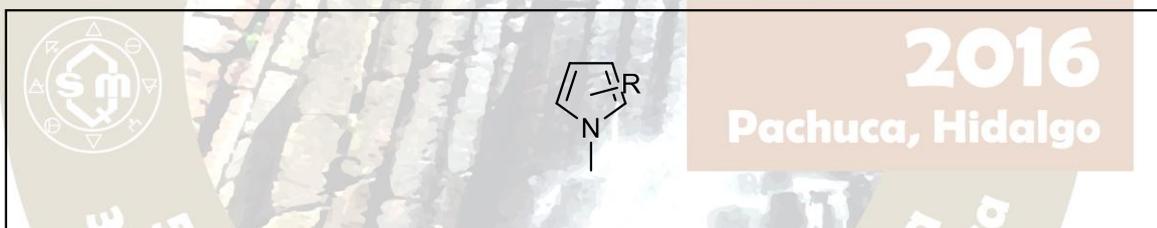
Hoy en día la investigación y desarrollo para la síntesis de nuevas moléculas es de suma importancia para el desarrollo de la Química Orgánica, de igual forma lo es el desarrollo y empleo de nuevas rutas sintéticas con un fácil manejo y reducción de tiempo. Por otro lado, la industria química está trabajando para minimizar el daño al medio ambiente, y por tal motivo el desarrollo de nuevos métodos sintéticos es vital.⁴

La alquilación no solo se puede llevar a cabo con benceno o formando enlaces carbono-carbono, sino que también puede llevarse a cabo en otros ciclos o cadenas que contengan heteronúcleos en este caso al nitrógeno, siendo principalmente aminas. En principio, la alquilación se lleva a cabo por el mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular (SN2), mediante reacciones con halogenuros de alquilo y amoníaco, para formar halogenuros de alquilamonio.⁵

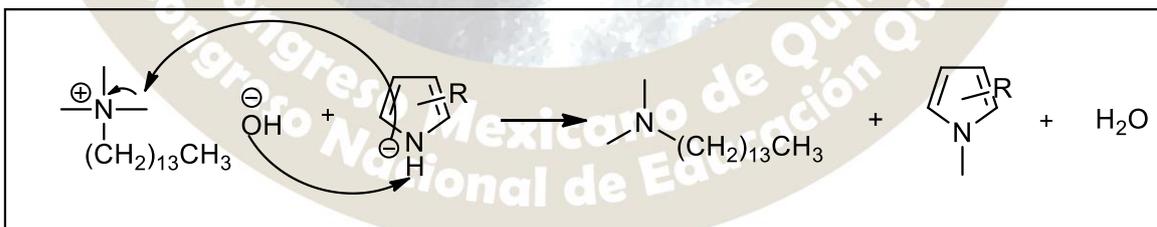
La reacción *N*-alquilación se puede llevar a cabo en moléculas como indoles, los pirroles e imidazol, encontradas en alimentos, colorantes, plantas y aceites esenciales.⁶ Poseen actividad biológica contra enfermedades neurodegenerativas⁷, infecciones^{8,9}, contra la hipertensión¹⁰, tienen propiedades anticancerígenas¹¹, además de ser usados como suplementos alimenticios¹².

En el presente trabajo se llevó a cabo la *N*-alquilación de los compuestos descritos mediante el uso de un catalizador de transferencia de fase como lo es el bromuro de tetradeciltrimetil amonio **1** como agente alquilante, en condiciones de reflujo con NaOH al 50% y Tolueno.

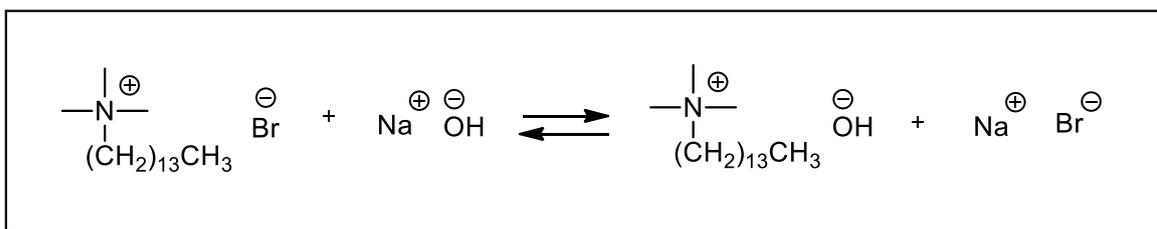
3. Fase Orgánica (Tolueno)



2. Interfase



1. Fase Acuosa



Posible mecanismo llevado a cabo en la reacción tipo SN2 durante la N-alquilación.

En la tabla 1 que se presenta a continuación se muestran los rendimientos de reacción en cada una de las síntesis logradas, así como el tiempo total de reacción. Se demuestra que la metodología utilizada para llevar a cabo la N-metilación tiene en general resultados excelentes en cuanto al rendimiento se refiere, siendo estos superiores al 70% en la mayoría de los experimentos. Respecto al tiempo de reacción, de igual forma esta metodología cuenta con resultados favorables, demostrando que se puede llevar a cabo hasta en 3 horas.

Ensayo	Materia Prima	Compuesto Alquilado	Tiempo (horas)	Rendimiento
1			3	73 %
2			4.5	97 %
3			4	78 %
4			3	73 %
5			4.5	76 %
6			4.5	44 %

2016
Pachuca, Hidalgo

7	<p>8 8'</p>	18	51 %
8	<p>9 9'</p>	6	43 %
9	<p>X X1</p>	3	Descomposición
10	<p>Y Y1</p>	8	Descomposición
11	<p>Z Z1</p>	12	No Reaccionó

Tabla 1: Obtención de los compuestos heterociclos nitrogenados aromáticos N-alquilados.

CONCLUSIONES

- La metodología seguida en este trabajo para la obtención de los compuestos *N*-metilados fue sumamente exitosa dado que los rendimientos de las reacciones realizadas fueron aceptables, estando en un promedio del 70%.
- Es un método eficaz e innovador para realizar *N*-metilación, puesto que evita la necesidad de hacer uso de halogenuros de alquilo sumamente tóxicos para el investigador y para el ambiente, reduce costos además de que la reacción se lleva a cabo en un solo paso.
- Las condiciones de los disolventes utilizados en esta metodología reducen el tiempo general de trabajo y reacciones pues no es necesaria una condición anhidra en la metodología.
- El tiempo de reacción en comparación con otras metodologías modernas para realizar *N*-alquilaciones es corto, estando entre un intervalo de tiempo de 3 a 8 horas, con lo cual se dice que este método es sumamente eficaz y rápido.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Smith, M., and March, J. (2007) March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure 6th ed. Wiley-Interscience, Hoboken, N.J.

- (2) Vila Descals, C. (2011) Reacciones de Friedel-Crafts enantioselectivas catalizadas por complejos de metales de transición del grupo (IV) y binol. Tesis Doctoral, Universitat de València, Servei de Publicacions, València.
- (3) Bergman, J., and Janosik, T. (2008) Pyrroles and their Benzo Derivatives: Synthesis, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, pp 269–351. Elsevier, Oxford.
- (4) Parthasarathy, G., Hart, R., Jamro, E., and Miner, L. (2005) Value of sustainability: perspectives of a chemical manufacturing site. *Clean Technol. Environ. Policy* 7, 219–229.
- (5) Carda Usó, Miguel, J. Ventura, Alberto Marco, and Falomir Ventura, Eva. (2011) © 2011 Grupo de Síntesis Orgánica. *Quím. Orgánica*. Academico.
- (6) Dua, A., Chauhan, K., and Pathak, H. (2014) Biotransformation of Indigo Pigment by Indigenously Isolated *Pseudomonas* sp. HAV-1 and Assessment of Its Antioxidant Property. *Biotechnol. Res. Int.* 2014, 1–6.
- (7) Artigas, F., Celada, P., Laruelle, M., and Adell, A. (2001) How does pindolol improve antidepressant action? *Trends Pharmacol. Sci.* 22, 224–228.
- (8) Zhang, M.-Z., Chen, Q., and Yang, G.-F. (2015) A review on recent developments of indole-containing antiviral agents. *Eur. J. Med. Chem.* 89, 421–441.
- (9) E. Aiello, Susan. (2016, March 28) Imidazoles: Antifungal Agents: Merck Veterinary Manual. *Merck Vet. Man.*
- (10) Navarrete-Vázquez, G., Hidalgo-Figueroa, S., Torres-Piedra, M., Vergara-Galicia, J., Rivera-Leyva, J. C., Estrada-Soto, S., León-Rivera, I., Aguilar-Guardarrama, B., Rios-Gómez, Y., and Villalobos-Molina, R. (2010) Synthesis, vasorelaxant activity and antihypertensive effect of benzo[d]imidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 18, 3985–3991.
- (11) Bellei, B., Pitisci, A., Izzo, E., and Picardo, M. (2012) Inhibition of Melanogenesis by the Pyridinyl Imidazole Class of Compounds: Possible Involvement of the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *PLoS ONE* (Slominski, A. T., Ed.) 7, e33021.
- (12) Gribble, G. W. (Ed.). (2010) *Heterocyclic scaffolds. 2: Reactions and applications of indoles*. Springer, Heidelberg.

SINTESIS DE ANALOGOS DEL CARBAZOL ELIPTICINA Y DERIVADOS.

Carlos Augusto González González , Davir González Calderón , María Paulina Aydeé Gracia Fuentes Benítez , Carlos González Romero, Joaquín Tamariz Mascarua.

La Elipticina (**10**), 9-Metoxielipticina (**11**) y la 9-Hidroxielipticina (**12**) son integrantes de la familia de los carbazoles, las cuales presentan gran actividad antitumoral y son empleados en terapéutica clínica para el tratamiento de leucemia mieloblástica, cáncer de mama y otros tumores sólidos. Debido a esto, en los últimos 50 años se han desarrollado innumerables síntesis de estos carbazoles, partiendo de diferentes materias primas y a través de distintos métodos.

En este trabajo de investigación se realizó la síntesis total de análogos de Elipticina, 9-metoxielipticina e hidroxielipticina a partir de dos reactivos tan simples como aril isocianatos y 3-hidroxiбутanona, empleando energías alternativas como la radiación de microondas y luz ultravioleta; teniendo como paso clave la obtención de una naftoxazolona y el posterior cierre de la diaril amina para generar el análogo de elipticina.

Alternativamente, este proyecto puede servir como antecedente para la síntesis de otro tipo de carbazoles análogos como la Olivacina (**14**) y derivados de esta.

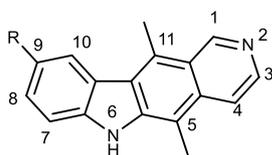
INTRODUCCIÓN

Los carbazoles son una familia de productos naturales formados por núcleos heterocíclicos aromáticos con la estructura general mostrada en la Figura 1 y poseen propiedades antibióticas, antifúngicas, antitumorales, antibacterianas, antiinflamatorias, psicotrópicas y antihistamínicas y recientemente se emplea en ciencia de materiales como materiales de optoelectrónica, polímeros conductores, pigmentos sintéticos y materiales básicos para dispositivos emisores de luz orgánica.

El interés de este trabajo se centra en la síntesis de análogos de los alcaloides pirido[4,3-b]carbazoles, particularmente en la Elipticina y la 9-metoxielipticina, quienes constituyen un grupo de compuestos naturales biológicamente activos que ha sido conocido por más de 40 años y que presentan gran actividad antitumoral y algunos derivados son empleados en terapéutica clínica para el tratamiento de leucemia mieloblástica, cáncer de mama y tumores sólidos³.

En 1959, Goodwin y colaboradores describieron el aislamiento de elipticina y 9-metoxielipticina, alcaloides carbazólicos pirido [4,3-b] completamente aromatzados a partir de las hojas de *Ochrosia elliptica* Labill y *Ochrosia sandwicensis* A.D.C. de la familia Apocinaceae.

En los siguientes años, otros grupos de investigación, informaron el aislamiento de otros compuestos del mismo tipo (esquema 1).

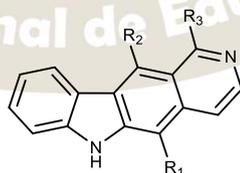


10, Elipticina, R = H

5,11-Dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol

11, 9-Metoxielipticina, R = OMe

12, 10-Hidroxielipticina, R = OH



13, Oxoelepticina

13-Oxoelepticina-5-formilelepticina

R₁ = CHO; R₂ = Me; R₃ = H

14, Olivacina

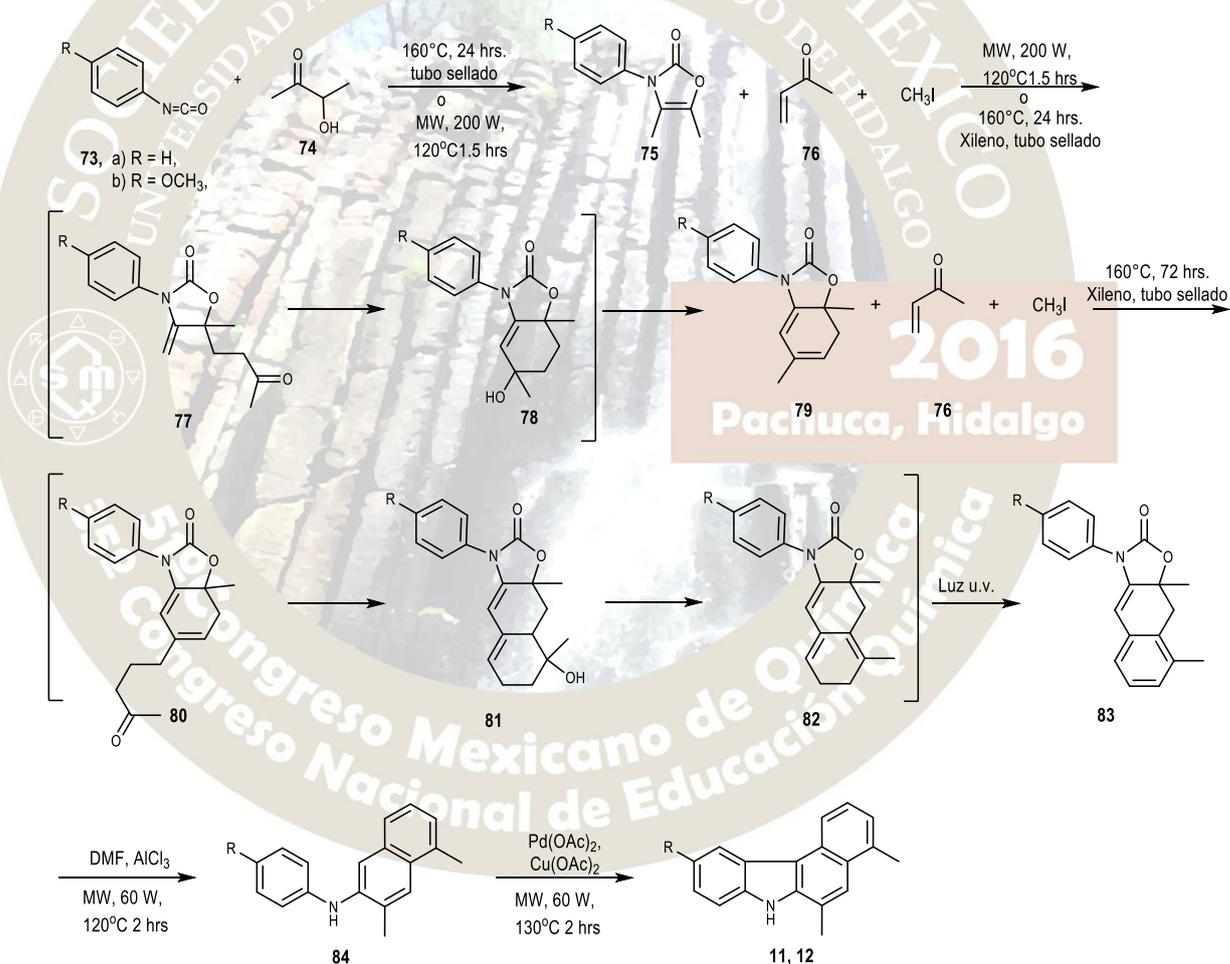
R₁ = Me; R₂ = H; R₃ = Me

Esquema 1: carbazoles que presentan alta actividad anticancerígena.

Desde el primer aislamiento de elipticina (**10**) y sus congéneres de fuentes naturales, y el descubrimiento de su actividad anticáncer en varios sistemas de tumor humano, los carbazoles han atraído un interés generalizado en la química, la biología y la farmacología.

Aunque se han desarrollado numerosas síntesis para la obtención de la elipticina y sus derivados, la tendencia de la química orgánica sintética se basa en el mejoramiento de los métodos descritos utilizando nuevos reactivos o metodologías, evitando el uso, en la medida de lo posible, de disolventes, que es uno de los principios de la química verde. Dentro de este contexto, el diseño de reacciones sin disolvente apoyado con el uso de energías alternativas como la radiación de microondas o el ultrasonido son alternativas que cada vez son más empleadas en síntesis orgánica. En este trabajo se propone la síntesis de análogos de la elipticina partiendo de sustratos que hasta el momento no han sido empleados como son los isocianatos y las α -hidroxicetonas.

Para llevar a cabo este trabajo se desarrolló el siguiente esquema de síntesis:



Este trabajo se inició con la preparación de la oxazolón-2-ona **75** por condensación a través de calentamiento, además de radiación de microondas del correspondiente isocianato **73** y 3-hidroxiбутанона (**2**) en ausencia de disolvente para generar el producto deseado **75a** en altos rendimientos,²⁸ tanto en calentamiento convencional como en microondas, siendo un sólido blanco con punto de fusión de 73-75°, mientras que el producto **75b** fue un sólido amarillo con punto de fusión de 80-82°, y por último **75c** que fue un sólido cristalino blanco, los resultados se pueden observar en la Tabla 1.

Materia prima	Sustituyentes	Método	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Producto formado	Rendimiento
73a	R ₁ =H	Calentamiento en tubo sellado	150	24 hrs	75a	85%
73a	R ₁ =H	Microondas	100	1 hr	75a	92%
73b	R ₁ =OMe	Calentamiento en tubo sellado	150	24 hrs	75b	82%
73b	R ₁ =OMe	Microondas	100	1 hrs	75b	93%

Tabla 1.

Una vez obtenida e identificada la oxazolin-2-ona **75** se sometió a una reacción *one pot* en donde la 4-oxazolin-2-ona reaccionó bajo una adición conjugada con metilvinilcetona, bajo condiciones térmicas, para dar el aducto **82**, que al ser irradiado con luz u.v. genero la naftoxazolona **83** (esquema 16, Tabla 2).

Materia prima	Sustituyentes	Método	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Producto formado	Rendimiento
75a	R ₁ =H	Calentamiento y luz u.v.	150	72 hrs	83a	56%
75b	R ₁ =OMe	Calentamiento y luz u.v.	150	72 hrs	83b	59%

Tabla 2.

Una vez obtenida la dihidronaftoxazolona **83**, se sintetizo la diarilamina **84** a través de una descarboxilación de, mediante catálisis ácida,²⁸ en calentamiento convencional y microondas, los resultados se pueden observar en la Tabla 3.

Materia prima	Sustituyentes	Método	Producto obtenido	Rendimiento
83a	R ₁ =H, R ₂ =H	Tubo sellado, TFA	84a	57%
83a	R ₁ =H, R ₂ =H	Tubo sellado, TFA, AlCl ₃	84a	68%
83a	R ₁ =H, R ₂ =H	Microondas, AlCl ₃	84a	89%
83b	R ₁ =OMe, R ₂ =H	Tubo sellado, TFA	84b	61%
83b	R ₁ =OMe, R ₂ =H	Tubo sellado, TFA, AlCl ₃	84b	70%
83b	R ₁ =OMe, R ₂ =H	Microondas, AlCl ₃	84b	91%

Tabla 3.

Por último se llevó a cabo el cierre del anillo para formar el carbazol 11 y 12, con ayuda de $\text{Pd}(\text{AcOEt})_2$ y $\text{Cu}(\text{AcOEt})_2$.

Los resultados se pueden observar en la Tabla 4.

Materia prima	Sustituyentes	Método	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Producto formado	Rendimiento
84a	$\text{R}_1=\text{H}$	Microondas	130	1 hrs	11a	60%
84b	$\text{R}_1=\text{OMe}$	Microondas	130	1 hrs	1b	52%

CONCLUSIONES

1. La síntesis propuesta resultó ser eficaz, pues se obtuvieron las moléculas objetivo de este trabajo con un rendimiento global de entre el 27% y el 28%, partiendo de sustratos fáciles de obtener.
2. La obtención de la naftoxazolona se vio mejorada al añadir luz u.v. al llevar a cabo la oxidación de uno de los anillos aromáticos.
3. La reactividad del cierre del anillo para formar el carbazol, se encuentra dominada por la concentración de la reacción.
4. La espectroscopia aplicada de RMN y espectrometría de masas auxiliados por el Infrarrojo nos permitió la completa elucidación de la estructura de los compuestos, sobre todo los experimentos bidimensionales de RMN para poder definir cada hidrogeno y carbono en la molécula.

BIBLIOGRAFIA

1. a) Knölker H. J., Reddy K. R. Isolation and Synthesis of Biologically Active Carbazole Alkaloids. *Chem. Rev.* 2002, 102, 4303-4427. b) Schmidt, A. W., Reddy, K. R., Knölker, H. J. Occurrence, biogenesis, and synthesis of biologically active carbazole alkaloids, *Chem. Rev.* 2012, 112 (6). 3193-3328.
2. a) Yaqub, G., Hannan, A., Usman, M., Akbar, E., Mateen, B. In vitro antifungal and antibacterial activity of carbazoles. *Asian J. Chem.* 2012, 24 (11), 5121-5123. b) Indumathi, T., Jamal Ahamed, V.S., Moon, S.-S., Fronczek, F.R., Rajendra Prasad, K.J.L. Proline anchored multicomponent synthesis of novel pyrido[2,3-a] carbazoles; Investigation of in vitro antimicrobial, antioxidant, cytotoxicity and structure activity relationship studies, *Eur. J. Med. Chem.* 2011, 46(11), 5580-5590. c) Zhang, F.-F., Gan, L.-L., Zhou, C.-H., Synthesis, antibacterial and antifungal activities of some carbazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 2010, 20(6), 1881-1884. d) Thevissen, K., Marchand, A., Chaltin, P., Meert, E. M.K., Cammue, B.P.A. Antifungal carbazoles. *Cur. Med. Chem.* 2009, 16(17), 2205-2211
3. a) Maneerat, W., Laphookhieo, S. Antitumoral alkaloids from *Clausena lansium*. *Heterocycles*, 2010, 81(5), 1261-1269. b) Issa, S., Walchshofer, N., Kassab, I., Termoss, H., Chamat, S., Geahchan, A., Bouaziz, Z. Synthesis and antiproliferative activity of oxazinocarbazole and N,N-bis(carbazolylmethyl)amine derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45(6), 2567-2577.

EVALUACIÓN POR RMN DE LA REGIOSELECTIVIDAD EN LA REDUCCIÓN DE 6-NITROQUINOXALINAS.

Alejandro Hernández Tanguma, Erick Desposorio Quezada, Nayeli Deny Flores Saldaña, Javier Peralta Cruz.

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas – Instituto Politécnico Nacional, Departamento de Química Orgánica. Prolongación de Carpio s/n, Col. Santo Tomás, C.P. 11340, Del. Miguel Hidalgo, Ciudad de México. ericknorbornano@gmail.com

Se analizó por RMN la mezcla obtenida de la condensación vía microondas de la orto- fenilendiamina y la 1-fenil -2,3-propanodiona, realizando la asignación del espectro de protón de los regioisómeros presentes. Esto permitió conocer el comportamiento de la reacción al observar la formación preferente de uno de los regioisómeros. Posteriormente se llevó a cabo la reducción química del grupo 6-Nitro, el espectro de RMN evidencia una reducción regioselectiva orientada por los sustituyentes 2,3 del sistema quinoxalínico.

INTRODUCCION

Las quinoxalinas son heterociclos que consisten en un anillo de benceno fusionado a una pirazina (Benzo[α]pirazinas). Son formadas a partir de la condensación directa entre 1,2 diaminobenceno y compuestos 1,2 dicarbonílicos. La reacción fue hecha en el año 1884 por Hinsberg y Körner. En la actualidad existe una amplia variedad de métodos de síntesis de quinoxalinas que recurren a metodologías libres de disolventes y métodos alternativos de síntesis como lo son las microondas.

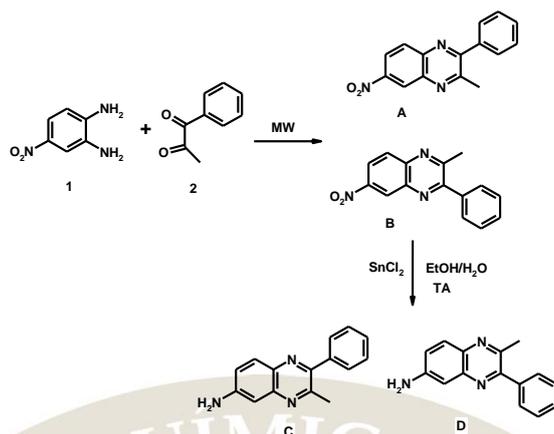
La actividad biológica de un gran número de quinoxalinas ha sido evaluada *in vitro*¹ y algunas de ellas son utilizadas en la medicina veterinaria^{2,3} como agentes antimicrobianos, antifúngicos y agentes antivirales, esto los hace compuestos de interés biológico. El conocer el comportamiento electrónico de estos sistemas brinda información útil para mejorar los métodos de síntesis y la comprensión de su actividad biológica.

La RMN es una técnica espectroscópica que brinda información estructural de la molécula bajo estudio. Partiendo de la evaluación de los desplazamientos químicos, las constantes de acoplamiento y la forma de las señales se puede indagar en el ambiente químico, efectos electrónicos, inductivos e hiperconjugativos bajo los cuales se encuentran expuestos los núcleos de dicha molécula y que afectan su reactividad.

Estudiar una mezcla de regio isómeros directamente del crudo de la reacción por RMN permite comparar el ambiente electrónico entre cada regio isómero y determinar la regioselectividad de la reacción. Los estudios enfocados en la reactividad de quinoxalinas regio isoméricas son escasos. En el 2016 se reporta un estudio experimental y teórico que describe el efecto del sustituyente 6 en la oxidación intermolecular regioselectiva de derivados 6 sustituidos de 2,3-dimetilquinoxalinas⁴, el cual describe con base a cálculos teóricos el cambio de la densidad electrónica del nitrógeno 4 en la quinoxalina por efectos hiperconjugativos provocados por el sustituyente 6. Esto demuestra la importancia de continuar el estudio de la reactividad de los regio isómeros quinoxalínicos.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Obtención de quinoxalinas 6 sustituidas regioisoméricas.



Esquema 1. Síntesis de 6-nitroquinoxalinas y 6-aminoquinoxalinas.

La síntesis de los regioisómeros quinoxalínicos (A y B) se realizó vía microondas a 600 watts monitoreando la reacción por cromatografía en capa fina. Posteriormente se recrystalizó el crudo de reacción en una mezcla AcOEt/MetOH 1:4, el sólido obtenido se disolvió en CDCl₃ para su estudio en un equipo Varian de 500 MHz adquiriendo el espectro de ¹H y ¹³C.

La mezcla regioisomérica de las nitroquinoxalinas A/B (Esquema 1) se hizo reaccionar a temperatura ambiente en agitación continua con cuatro equivalentes de SnCl₂, en EtOH/H₂O 7:3 durante 24 horas, la reacción se monitoreó por cromatografía en placa fina. Se realizaron lavados con acetato de etilo para extraer la fase orgánica y se secó al vacío. La mezcla de reacción fue disuelta en CDCl₃ para la obtención del espectro de ¹H y ¹³C.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El espectro de la mezcla de reacción vía microondas (Figura 1) muestra la formación predominante de uno de los regioisómeros derivados de la 6-nitroquinoxalina sintetizados por vía microondas. La asignación de cada regioisómero se realizó por medio de un experimento HMQC ¹⁵N-¹H, la proporción de cada regioisómero A y B se efectuó tomando como referencia la diferencia del desplazamiento químico de los metilos (9a y 9b). El desplazamiento químico de la señal correspondiente al metilo que se encuentra en posición trans al sustituyente 6 nitro de la quinoxalina (regioisómero B), se vio más desplazada con respecto a la señal del metilo en posición cis al grupo nitro (Figura 1), esto puede atribuirse al efecto trans anular ejercido por el grupo nitro, observado en la 2-metil-3-fenil 6-nitro quinoxalina (isómero B).

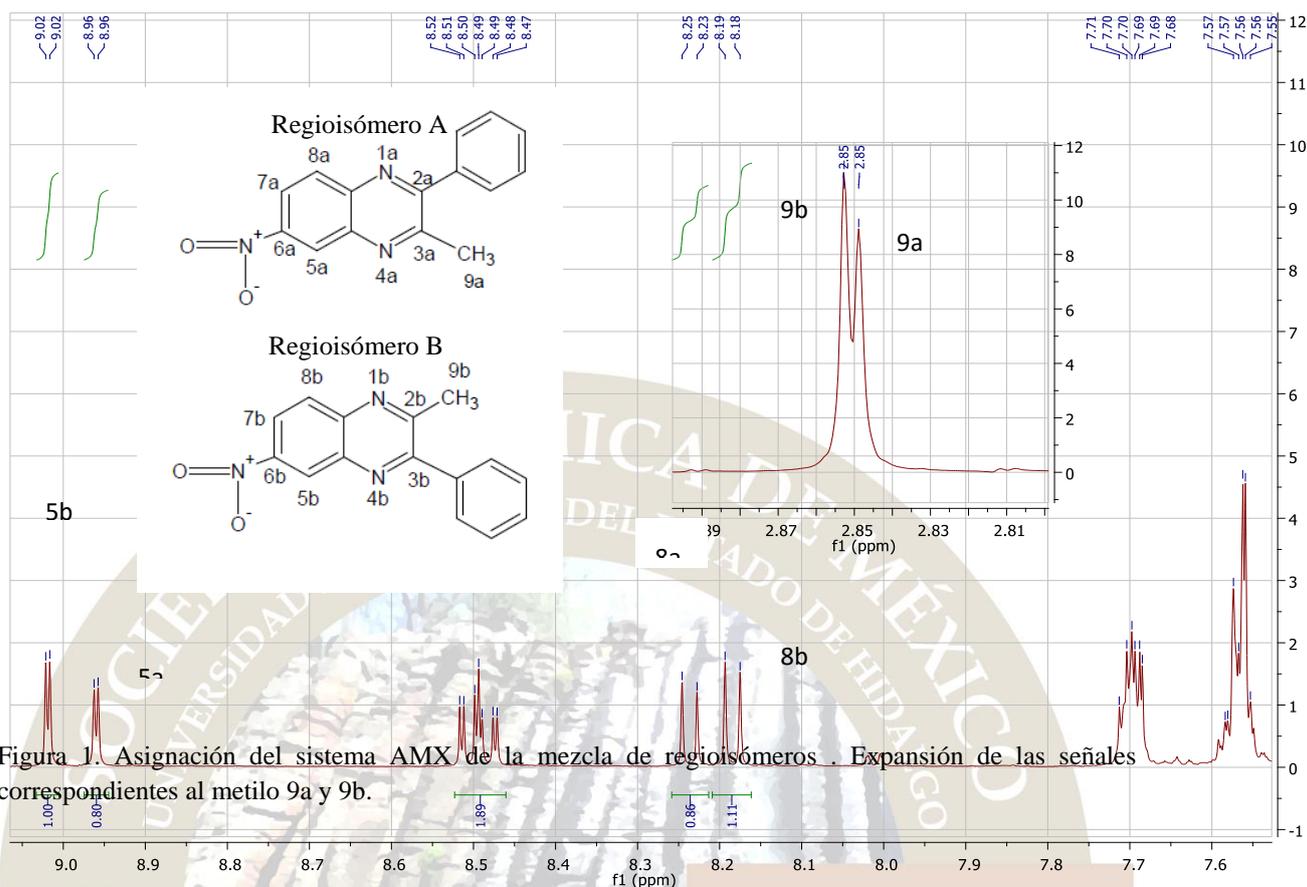
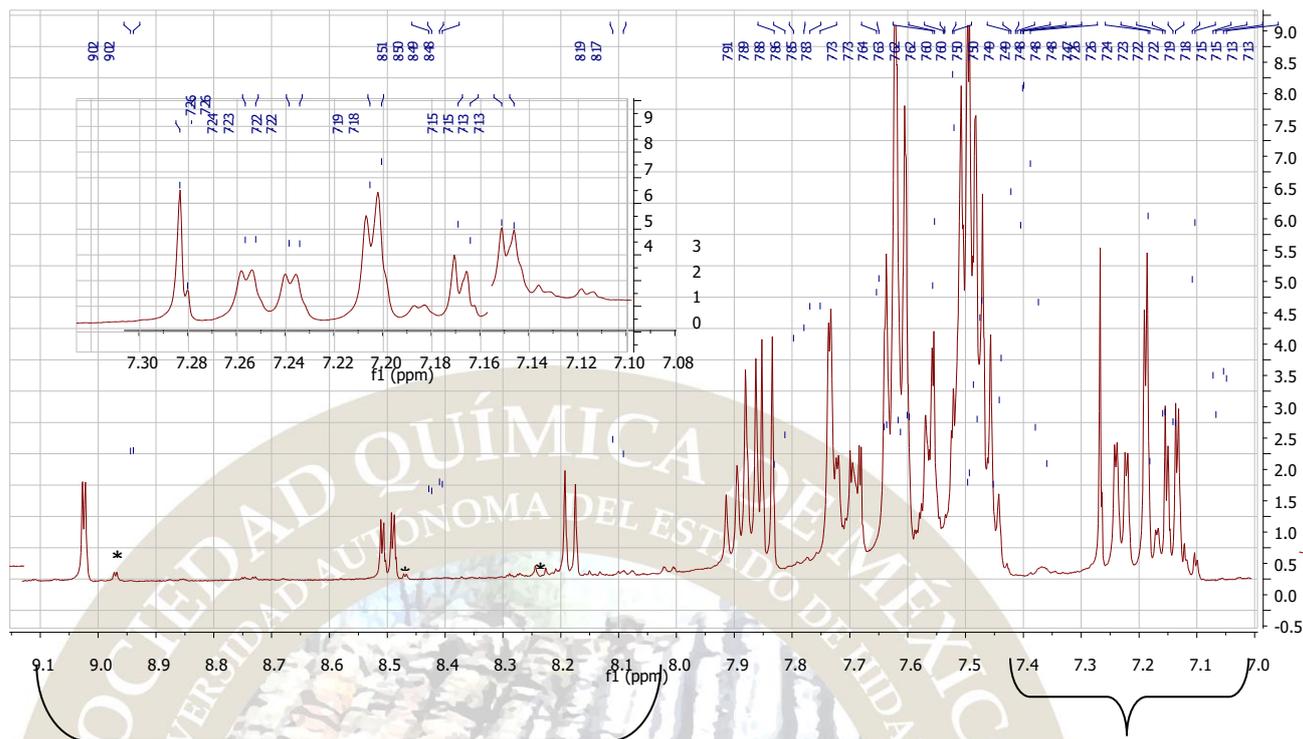


Figura 1. Asignación del sistema AMX de la mezcla de regioisómeros. Expansión de las señales correspondientes al metilo 9a y 9b.

Se asignaron y se integraron las señales del sistema AMX de cada regio isómero. Se seleccionaron los valores de las integrales de las señales 5a y 5b con los cuales se calculó la proporción del regioisómero A con respecto al B, el cual fue 58% para la 3-fenil-2-metil-6-nitroquinoxalina (regio isómero B) y 42% la 2-fenil-3-metil 6 nitroquinoxalina (regioisómero A).

En la reducción de la mezcla regioisomérica a temperatura ambiente y en agitación, se observó en el espectro ¹H la reducción preferente del regioisómero A produciendo en mayor proporción el regioisómero reducido C (Figura 2).

La mezcla de reacción de los compuestos A y B reducidos se muestran en la figura 2. Las señales marcadas con asterisco corresponden a las señales residuales del regioisómero A, las señales del regio isómero B se encuentran en mayor proporción dado a que el regioisómero B no se redujo. El sistema AMX correspondiente a la aminoquinoxalina C se encuentra entre 7.2 ppm y 7.1 ppm, más protegido en comparación a su correspondiente 6 nitroquinoxalina A, posiblemente debido al efecto electro donador del grupo amino al sistema aromático.



Sistema AMX perteneciente a las 6-nitroquinoxalinas A y B.

Sistema AMX
perteneciente a la 6-
aminoquinoxalina C.

Figura 2. Espectro de ^1H de la reducción de la mezcla regioisomérica A y B.

2016
Pachuca, Hidalgo



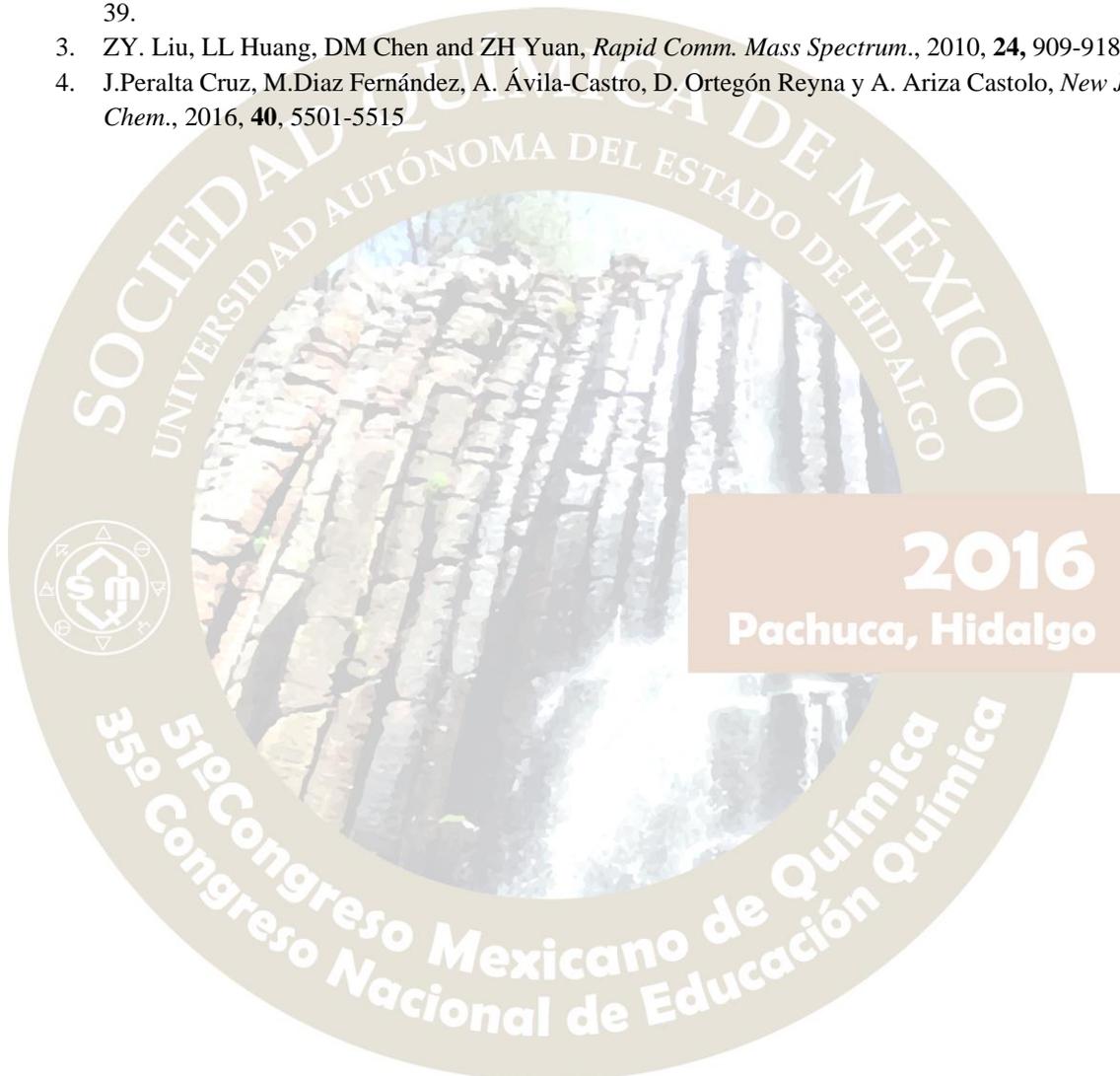
51° Congreso Mexicano de Química
35° Congreso Nacional de Educación Química

CONCLUSIONES

La síntesis asistida por microondas de nitroquinoxalinas 6-sustituidas fué analizada por $^1\text{H-RMN}$, los resultados indican que se llegó a la obtención de una mezcla regioisomérica 48/52 de los compuestos A /B. La reducción química con SnCl_2 de la mezcla regioisomérica A/B dió como resultado la formación preferencial de la 2-fenil-3-metil aminoquinoxalina C proveniente del regioisómero A.

BIBLIOGRAFÍA

1. A. Jaso, B.-Zarranz, I. Aldana and A. Monge. *J. Med Chem.*, 2005, **48**, 2019-2025.
2. J. Zhang, Q. Peng, S. Zhang, Y. Li, S. Li, H. Gao and Z. Zhou, *J. Mol. Structure.*, 2011, **987**, 34-39.
3. ZY. Liu, LL Huang, DM Chen and ZH Yuan, *Rapid Comm. Mass Spectrum.*, 2010, **24**, 909-918.
4. J.Peralta Cruz, M.Díaz Fernández, A. Ávila-Castro, D. Ortegón Reyna y A. Ariza Castolo, *New J. Chem.*, 2016, **40**, 5501-5515



SÍNTESIS DE BIS(INDOLIL)METANOS VÍA ORGANOCATALIZADORES BIFUNCIONALES
DERIVADOS DE UREA Y TIUREA

Juan Antonio Rivas-Loaiza,¹ Rocío Huanosto-Vázquez,¹ Heraclio López-Ruiz,² Susana Rojas-Lima,² Mario A. Gómez-Hurtado,¹ Rosa E. del Río,¹ Yliana López,¹ J. Pablo García-Merinos.¹ ¹Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, UMSNH, Edificio B-1, Ciudad Universitaria, Morelia, Mich., C.P. 58030, ²Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5, Mineral de La Reforma, Hidalgo, CP 42076, México. e-mail: jpgarciam@gmail.com.

Resumen

El aislamiento y síntesis de bis(indolil)metanos (BIMs) es de gran interés en el área de química orgánica, debido a la gran diversidad de compuestos heterocíclicos derivados de indol con importantes aplicaciones en la industria farmacéutica, en el área de agroquímicos y además por sus actividades anticancerígenas, entre otras. En este trabajo se describe la síntesis de diferentes BIMs utilizando derivados de ureas y tioureas bifuncionales como organocatalizadores.

Introducción

Los compuestos heterocíclicos derivados de indol son de importancia sintética debido a la variedad de aplicaciones como productos farmacéuticos, agroquímicos y propiedades biológicas benéficas como anticancerígena, antibacteriales, antifúngicos y antiinflamatorios.^{1,2} Considerando lo anterior, en relación a los BIMs en los últimos años se han descrito diversos trabajos relacionados con su actividad biológica además de interesantes aplicaciones como sensores colorimétricos de varios metales y fluoruros. Este amplio rango de aplicaciones ha dado como resultado el desarrollo de diferentes métodos sintéticos para tener acceso a estos compuestos,³ sin embargo muchos de estos procedimientos presentan algunos inconvenientes como son, el requerimiento de cantidades estequiométricas del catalizador, tiempos de reacción largos, el uso de catalizadores caros, bajos rendimientos, condiciones de reacción drásticas, así como el uso de reactivos tóxicos. En la naturaleza algunos de los BIMs más importantes han sido encontrados en fuentes terrestres o marinas y algunos de estos han sido sintetizados de manera exitosa (Figura 1).⁴



Figura 1. Ejemplos de BIMs.

Debido a lo anterior en síntesis orgánica diversas metodologías se han desarrollado con el uso de diferentes organocatalizadores que ofrecen ventajas como tiempos menores de reacción, sencillez y economía en los procedimientos experimentales así como el uso de residuos no tóxicos. En este sentido el empleo de ureas y tioureas han demostrado ser organocatalizadores versátiles por su capacidad para formar puentes de hidrógeno y esta facilidad les confiere la disponibilidad de actuar como ácidos de Brønsted activando un gran número de reacciones, convirtiéndose en pieza clave en el avance y evolución de la organocatálisis.⁵

Discusión y resultados

La tiourea **1** y la urea **2** (Figura 2) se obtuvieron mediante el tratamiento de la 2-aminopiridina con el fenilisotiocianato o fenilisocianato en diclorometano a temperatura ambiente en un periodo de 4 a 24 horas respectivamente. Después de la purificación mediante cristalización y/o cromatografía en columna los compuestos fueron obtenidos en rendimientos del 99% y 98%.

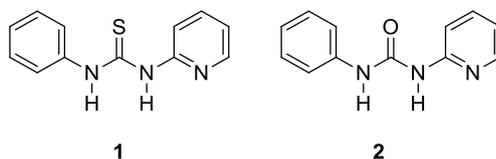


Figura 2. Organocatalizadores.

Los catalizadores **1** y **2** se hicieron reaccionar con el indol y los compuestos **3-9** mostrados en la tabla 1; logrando obtener los BIMs **10-16** (Figura 3) en rendimientos que van del 10 al 66% (Tabla 2).

Tabla 1. Sustratos carbonílicos utilizados.

 3	 4	 5	 6
 7	 8	 9	

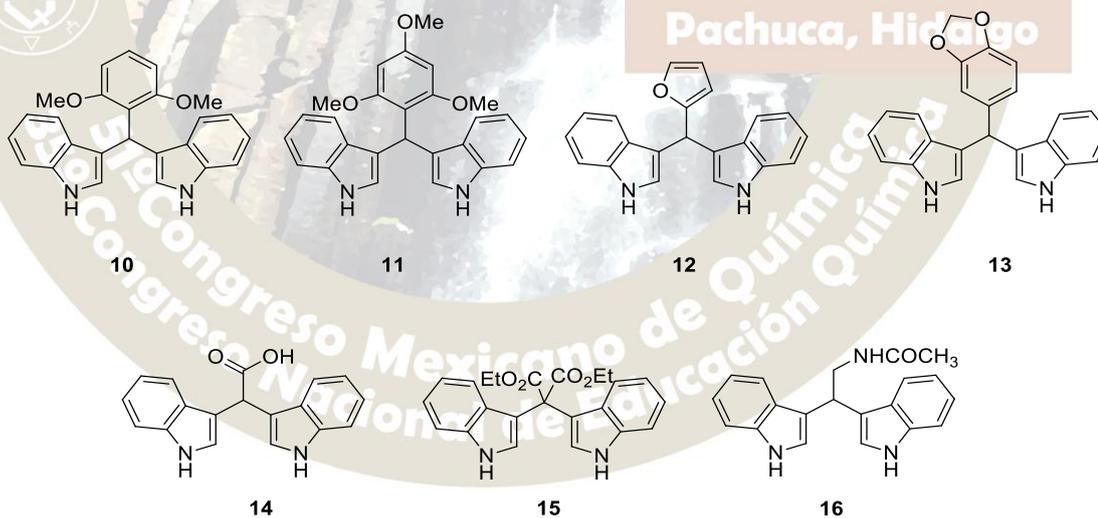


Figura 3. Bis(indolil)metanos.

Tabla 2. Resultados obtenidos con los catalizadores 1 y 2.

Reacción	Catalizador	Aldehído	Productos	Rendimiento %
1	1	3	10	30
2	2	3	10	15
3	1	4	11	31
4	2	4	11	10
5	1	5	12	66
6	2	5	12	20
7	1	6	13	50
8	2	6	13	10
9	1	7	14	50
10	2	7	14	21
11	1	8	15	64
12	2	8	15	25
13	1	9	16	32
14	2	9	16	15

Materiales y métodos

La asignación estructural inequívoca de los compuestos se realizó con ayuda de los métodos espectroscópicos y espectrométricos. Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrómetro Thermo Scientific Nicolet iS10 usando reflectancia total atenuada ($\bar{\nu}$, cm^{-1}). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Scientific y Fisher-Johns, y no están corregidos. Los espectros de RMN de (^1H , ^{13}C , DEPT, HETCOR y COSY) se determinaron en espectrómetro Varian Mercury Plus 400, usando CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna. Los espectros de masas fueron obtenidos a 70 eV en espectrómetro thermo scientific trace 1300-ISQ. Los reactivos se compraron de la casa comercial Sigma-Aldrich. El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina (CCF) y la separación de los productos obtenidos se realizó mediante cromatografía en columna, empacadas con gel de sílice grado (70-230 Mesh).

Conclusiones

La tiourea **1** y urea **2** se obtuvieron en buenos rendimientos y condiciones suaves de reacción, además se describen los primeros resultados demostrando la utilidad de estos compuestos como organocatalizadores en la síntesis de diferentes derivados de BIMs. Actualmente se trabaja en diferentes condiciones de reacción para incrementar el rendimiento y con el uso de otros catalizadores derivados de urea y tiourea.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo económico del CONACYT (183980) y CIC de la UMSNH.

Bibliografía

1. Joule, J. A. y Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell Science, Oxford, 2000.
2. Eicher, T. Hauptmann, S. y Speicher, A. *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim, 2^{ed}, 2003.
3. García-Merinos, J. P. López-Ruiz, H. López, Y. Rojas-Lima, S. *Lett. Org. Chem.* 2015, 12, 33.
4. Cai, S.-X. Li, D.-H. Zhu, T.-J. Wang, F.-P. Xiao, X. Gu, Q.-Q. *Helv. Chim. Acta* 2010, 93, 791.
5. a) Dalko, P. I. Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 3726; b) Dalko, P. I. Moisan L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 5138.



2016
Pachuca, Hidalgo

51° Congreso Mexicano de Química
35° Congreso Nacional de Educación Química

SÍNTESIS DE O-ETIL XANTATOS COMO AGENTES DE TRANSFERENCIA PARA POLIMERIZACIÓN TIPO RAFT

Martha Menes Arzate^{1,2}, Fernando León Cedeño², Tania Segura Moctezuma³, Rene Peralta³.

Universidad Nacional Autónoma de México.

¹Facultad de Medicina. Departamento de Farmacología.

²Facultad de Química. Departamento de Química Orgánica. División de Estudios de Posgrado.

Circuito Interior, Ciudad Universitaria,

Delegación Coyoacán. 04510, México, Distrito Federal.

³Centro de Investigación en Química Aplicada CIQA. Departamento de Procesos de Polimerización.

Blvd. Enrique Reyna No. 140, Saltillo Coahuila, México.

mmenesar@gmail.com

RESUMEN

La polimerización por adición, fragmentación y transferencia reversible de cadena (RAFT), por sus siglas en inglés *Reversible Addition Fragmentation chain Transfer*, ha recibido especial atención debido a su habilidad de crear estructuras poliméricas de peso molecular controlado y baja polidispersidad.¹ Con la finalidad de llevar a cabo reacciones de polimerización tipo RAFT en miniemulsión y empleando irradiación γ , se realizó la síntesis de cuatro Xantatos, en la que se utilizó como materia prima en común el bis-*O*-etil xantato **2**, el cual se sintetizó a partir de metóxido de sodio y disulfuro de carbono. Los Xantatos finales se generaron mediante una reacción entre el bis-*O*-etil xantato **2**, y el azobisnitrilo correspondiente.

INTRODUCCIÓN

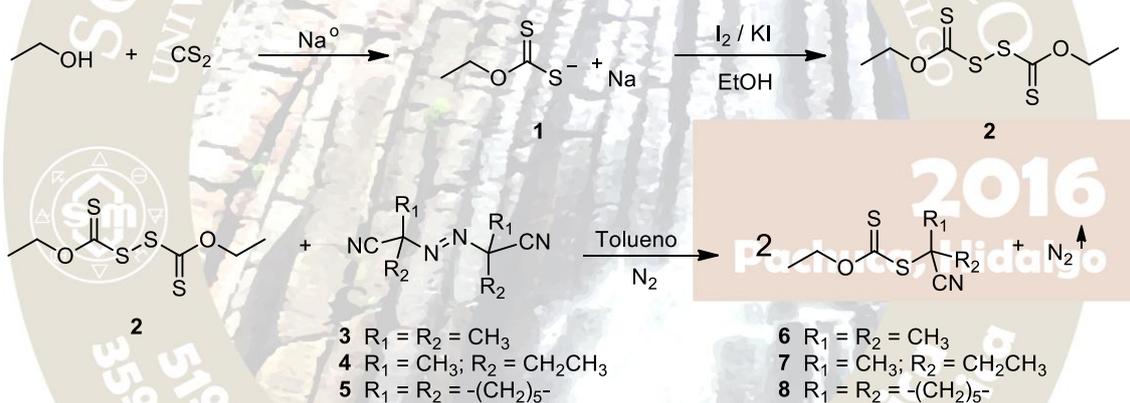
La polimerización por adición, fragmentación y transferencia reversible de cadena (RAFT), por sus siglas en inglés *Reversible Addition Fragmentation chain Transfer*, ha recibido especial atención debido a su habilidad de crear estructuras macromoleculares complejas y estructuras poliméricas de peso molecular controlado y baja polidispersidad.¹ En este tipo de polimerización se incorpora en la estructura un tiocarbonil, el cual actúa como agente de transferencia en una adición reversible a través de un mecanismo de fragmentación de transferencia.² Este método se basa en una rápida evolución de un equilibrio dinámico entre especies activas y durmientes (desactivadas), con el fin de lograr una polimerización radicalaria controlada de manera eficiente. Para lograr esto se deben tener en cuenta algunos criterios: 1) Una iniciación rápida comparada con la propagación, ya que es necesario que todas las cadenas sean creadas y crezcan simultáneamente. 2) La concentración de los radicales propagantes debe ser lo suficientemente baja como para disminuir sustancialmente los eventos de terminación al tiempo que se permite el crecimiento de las cadenas y 3) una velocidad rápida de intercambio entre las especies activas y durmientes, de tal forma que la mayoría de las cadenas en crecimiento estén en el estado durmiente y solo una pequeña fracción presente de radicales activos como grupos terminales en la cadena.

En la polimerización tipo RAFT generalmente se emplean Xantatos como agentes de transferencia, los cuales permiten llevar a cabo ese proceso controlado de polimerización radicalaria.³ La polimerización RAFT es la más versátil en términos de la diversidad de monómeros diferentes que pueden ser polimerizados con éxito.

Este trabajo tiene como objetivo llevar a cabo la síntesis de cuatro Xantatos, los cuales, se utilizarán como agentes de transferencia para procesos de polimerización por adición, fragmentación y transferencia reversible de cadena (RAFT), en miniemulsión e irradiación gama □

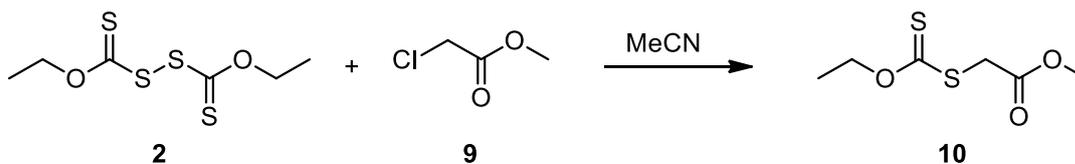
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La secuencia de síntesis que se llevó a cabo para obtener los Xantatos, que serán probados como agentes de transferencia para procesos de polimerización tipo RAFT en miniemulsión e irradiación gama, se inició con una reacción entre metóxido de sodio y disulfuro de carbono, el primero se generó a partir de metanol anhidro y sodio metálico, el producto obtenido fue un sólido amarillo que corresponde a la sal de *O*-etil carbonoditioato de sodio **1**, que después de ser recristalizada con etanol se obtuvo con un rendimiento del 91 %. Posteriormente se realizó una reacción de dimerización, haciendo reaccionar la sal **1** con yodo y yoduro de potasio disueltos en una pequeña cantidad de agua y utilizando etanol como disolvente. De esta manera se generó el dimero, bis-*O*-etil xantato **2**, el cual fue purificado por cromatografía en columna, y se obtuvo como un líquido amarillo con un rendimiento del 51 %. El bis-*O*-etil xantato **2**, se utilizó como materia prima común para obtener tres diferentes Xantatos, haciéndolos reaccionar con los azobisnitrilos **3**, **4** y **5**, para obtener los correspondientes Xantatos, el *O*-etil-S-(2-ciano-2-propil) ditiocarbonato **6**, *O*-etil-S-(2-ciano-2-butil) ditiocarbonato **7** y *O*-etil-S-(2-ciano-ciclohexil) ditiocarbonato **8**, los cuales fueron purificados por cromatografía en columna, empleando un gradiente de elución 100 a 97:03 de una mezcla Hexano:AcOEt los rendimientos de los productos obtenidos fueron del 80, 73, y 62 %, respectivamente, en todos los casos el producto es un líquido amarillo de olor desagradable. (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de los Xantatos **6**, **7** y **8**.

El *O*-etil-S-(acetato de metilo) ditiocarbonato **10**, también se probará como agente de transferencia RAFT, y se sintetizó a partir del bis-*O*-etil xantato **2** y el cloroacetato de metilo **9**, utilizando acetonitrilo como disolvente, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente. El compuesto **10**, así obtenido, se purificó por cromatografía en columna y dio como resultado un líquido ligeramente amarillo con un rendimiento del 85 %. (Esquema 2).



Esquema 2. Obtención del *O*-etil-S-(acetato de metilo) ditiocarbonato **10**.

El intermediario y los productos finales se caracterizaron por espectroscopia de IR, RMN ^1H y ^{13}C , así como, espectrometría de masas. Los desplazamientos químicos, la multiplicidad, las constantes de acoplamiento y la integración de los espectros de RMN, así como las señales características de los grupos funcionales del IR y el ion molecular y el pico base en los espectrómetros de masas obtenidos, se describen a continuación:

Bis-*O*-etil xantato **2**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.70 (q, $J=7.14$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J=7.14$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 207.5, 71.6, 13.6; IR (cm^{-1}) ν_{max} 2979, 1460, 1439, 1233, 1106, 1012; MS (EI) m/z (intensidad relativa) 242 (M^+ , 20), 76 (100).

O-Etil-S-(2-ciano-2-propil) ditiocarbonato **6**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.76 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.54 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 207.7, 121.1, 70.6, 40.8, 27.2 (2), 13.4; IR (cm^{-1}) ν_{max} 2983, 2236, 1463, 1365, 1230, 1112, 1036, 998, 851. Anal. MS (EI) m/z (intensidad relativa) 189 (M^+ , 20), 74 (100).

O-Etil-S-(2-ciano-2-butil) ditiocarbonato **7**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.75 (q, $J=7.12$ Hz, 2H), 2.09-1.84 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.53 (t, $J=7.12$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J=7.41$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 207.9, 120.2, 70.6, 46.3, 32.5, 24.9, 13.4, 9.3; IR (cm^{-1}) ν_{max} 2979, 2235, 1458, 1365, 1229, 1113, 1036, 999, 851. Anal. MS (EI) m/z (intensidad relativa) 203 (M^+ , 20), 74(100).

O-Etil-S-(2-ciano-ciclohexil) ditiocarbonato **8**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.74 (q, $J=7.12$ Hz, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 1.83-1.65 (m, 7H), 1.52 (t, $J=7.12$ Hz, 3H), 1.41-1.25 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 207.9, 119.7, 70.5, 47.2, 35.5, 24.6, 22.8, 13.4, 11.1.; IR (cm^{-1}) ν_{max} 2937, 2237, 1450, 1366, 1228, 1112, 1038, 1007, 852. Anal. MS (EI) m/z (intensidad relativa) 229 (M^+ , 27), 108 (100).

O-Etil-S-(acetato de metilo) ditiocarbonato **10**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.65 (q, $J=7.12$ Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.42 (t, $J=7.12$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 212.4, 168.3, 70.6, 52.7, 37.6, 13.6; IR (KBr , cm^{-1}) ν_{max} 2953, 1738, 1435, 1216, 1149, 1110, 1042, 1000, 883. Anal. MS (EI) m/z (intensidad relativa) 194 (M^+ , 92), 74 (100).

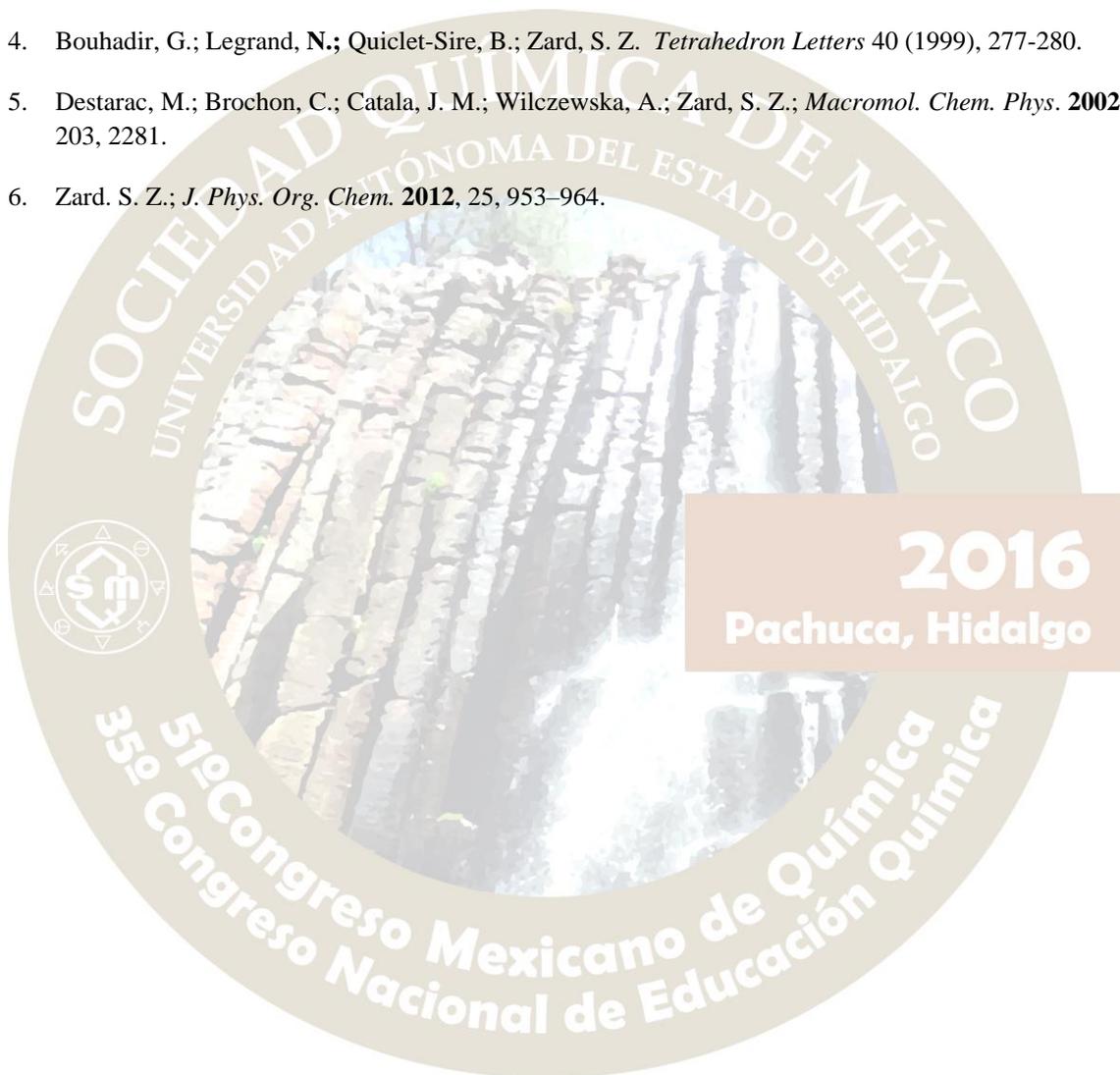
CONCLUSIONES

Se propuso una secuencia sintética modificada con respecto a la reportada en la bibliografía^{4,5,6} para obtener Xantatos. De acuerdo a esta metodología fue posible sintetizar los Xantatos: *O*-etil-S-(2-ciano-2-propil) ditiocarbonato **6**, *O*-etil-S-(2-ciano-2-butil) ditiocarbonato **7**, *O*-etil-S-(2-ciano-ciclohexil) ditiocarbonato **8** y *O*-etil-S-(acetato de metilo) ditiocarbonato **10** a partir del bis-*O*-etil xantato **2**, materia prima en común. Los productos obtenidos se caracterizaron con base a sus propiedades espectroscópicas mediante IR, RMN ^1H y ^{13}C y por espectrofotometría de masas.

Los Xantatos obtenidos se probarán como agentes de transferencia para polimerización tipo RATF en miniemulsión y empleando irradiación gama.

REFERENCIAS

1. Moad G.; Rizzarde, E.; Thang, S. H.; *Accounts of chemical research*, **2008**, 41 (9), 1133. b) Moad G.; Rizzarde, E.; Thang, S. H.; *Australian Journal of Chemistry*, **2006**, 59 (10), 669. c) Mayadunn, R. T.; *Macromolecules*, **1999**, 32, 6077.
2. Chiefari, J.; *Macromolecules*, **2003**, 36 (7), 2273. b) Keddie, D. J.; *Macromolecules*, **2012**, 45 (13), 5321.
3. Perrier, S.; Takolpuckdee, P.; *Journal of Polymer Science, Parte A, Polymer Chemistry*, **2005**, 43 (22), 5347.
4. Bouhadir, G.; Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters* 40 (1999), 277-280.
5. Destarac, M.; Brochon, C.; Catala, J. M.; Wilczewska, A.; Zard, S. Z.; *Macromol. Chem. Phys.* **2002**, 203, 2281.
6. Zard, S. Z.; *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, 25, 953-964.



SÍNTESIS Y RESOLUCIÓN DE LA 2-(*tert*-BUTIL)-3-METIL-2,3-DIHI-DROQUINAZOLIN-4(1H)-ONA COMO PRECURSOR EN LA SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE ÁCIDOS 2-AMINOCICLOHEXAN-CARBOXÍLICOS.

Adrian Méndez Ochoa¹, Montserrat Juarez Cruz², Jaime Escalante García¹

¹Centro de Investigaciones Químicas, Instituto de Investigación en Ciencias Básica y Aplicadas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

²Escuela de Técnicos Laboratoristas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

2009404340@uaem.mx

Resumen

Existen diversas metodologías para la síntesis racémica y resolución de ácidos 2-aminociclohexancarboxílicos. Dichos compuestos han resultado de gran interés debido a las aplicaciones sintéticas y biológicas que pueden presentar.

En este trabajo se realizó la síntesis y resolución de la 2-(*tert*-butil)-3-metil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona como potencial precursor en la síntesis enantioselectiva de los derivados ácidos 2-aminociclohexancarboxílicos.

Introducción

Los β-amino ácidos están presentes en los péptidos y diferentes heterociclos, y sus formas libres y derivados exhiben efectos farmacológicos interesantes.¹ Las síntesis de los β-amino ácidos cíclicos han despertado un interés considerable en las últimas 2 décadas como resultado de su presencia en compuestos farmacológicamente activos, otros productos biológicamente relevantes, y péptidos importantes. Los grupos más grandes e importantes de aminoácidos cíclicos son los que tienen cinco o de seis eslabones.²

La presencia de dos centros estereogénicos en la molécula da como resultado cuatro configuraciones posibles; dos isómeros *cis* [(*R,S*) y (*S,R*)] y dos *trans* [(*R,R*) y (*S,S*)] como se muestra en la Figura 1.

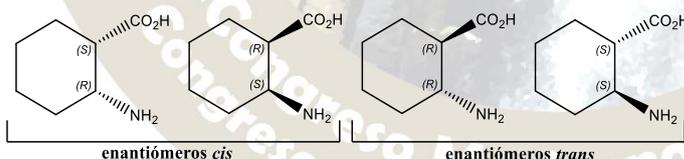


Figura 1. Ácidos 2-aminociclohexan-1-carboxílicos.

En 2004 Priego y colaboradores reportaron la síntesis de los cuatro ácidos 2-aminociclohexancarboxílicos enantioméricamente puros, partiendo de la hidrogenación catalítica de una 4-(1*H*)-Quinazolinona (Figura 2) obteniendo los isómeros *cis*- y los *trans*- a partir de la epimerización de las octahidroquinazolinonas *cis*- finalmente la hidrólisis con HCl de estas dio como resultado la síntesis de los ácidos enantioméricamente puros.³

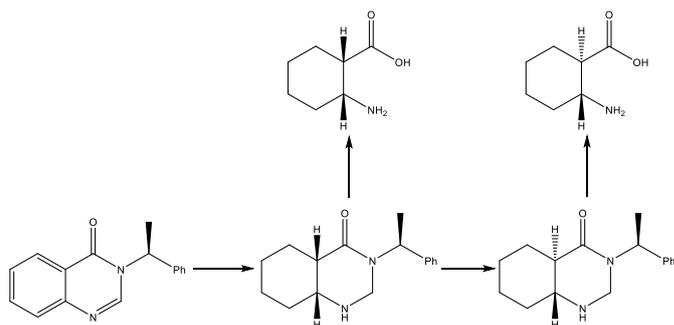


Figura 2. Ruta de síntesis general para la obtención de los ácidos 2-aminociclohexancarboxílicos.

Estos resultados motivaron a hacer un análisis de la molécula utilizada por Priego, proponiendo así el presente trabajo con el fin de obtener una ruta de síntesis diastereoselectiva para un solo isómero de los ácidos 2-aminociclohexancarboxílicos.

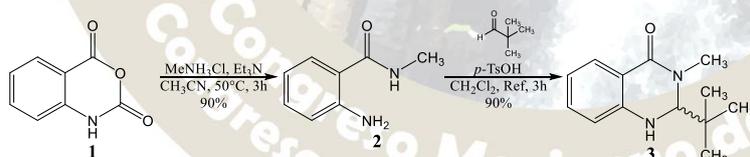
Justificación

La incorporación de un grupo *tert*-butilo en la posición 2 es una nueva estrategia hacia una hidrogenación enantioselectiva sobre un enantiómero de la 2-(*tert*-butil)-3-metil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona. Estructuras de rayos X demuestran que este sustituyente tiene una disposición pseudo-axial, misma puede dirigir la hidrogenación por la cara opuesta.

La resolución de la 2-(*tert*-butil)-3-metil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona representa un reto importante pues son precursores importantes en la síntesis enantioselectiva de octahidroquinazolinonas y sus respectivos derivados ácidos 2-aminociclohexancarboxílicos. En el presente trabajo se discuten las variantes utilizadas para la resolución de estas quinazolinonas.

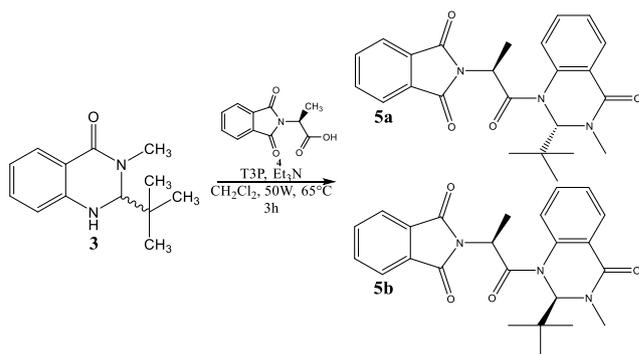
Discusión de resultados

La síntesis de la 2-(*tert*-butil)-3-metil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (**4**) comenzó con la preparación de la 2-amino-*N*-metilbenzamida (**2**), donde el anhídrido isatóico (**1**) sufre un ataque nucleofílico en la posición 4 por parte de la metil amina, produciendo así el compuesto **2**, posteriormente se realizó la ciclocondensación de la 2-amino-*N*-metilbenzamida (**2**) con pivalaldehído (Esquema 1).



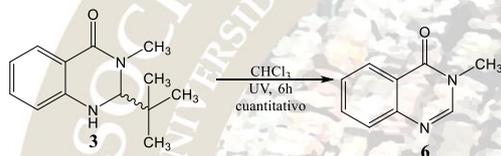
Esquema 1. Síntesis de la 2-(*tert*-butil)-3-metil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona.

La resolución de la mezcla racémica de la quinazolinona **3** se realizó utilizando el ácido (*S*)-2-(1,3-dioxisoindolin-2-il) propanoico (**4**)⁴ como auxiliar quiral para obtener los diastereoisómeros **5a** y **5b** (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de los diastereoisómeros **5a** y **5b**.

Debido a que en la estrategia de síntesis se emplea un exceso de 0.2 equivalentes de materia prima y con el objetivo de una mejor purificación de los compuestos **5a** y **5b** se realizó la descomposición de la materia prima (**3**) por acción de la luz ultravioleta como ha sido reportado previamente por nuestro grupo de investigación para obtener la quinazolinona **6** (Esquema 3)⁵, un compuesto con un RF menor, lo que permitió la purificación de los diastereoisómeros de manera eficiente.



Esquema 3. Descomposición de la quinazolinona **3**.

La reacción de formación de los compuestos **5a** y **5b** se optimizó, las condiciones de reacción experimentadas se resumen en la tabla 1.

Exp.	Disolvente	QNZ 3 (mmol)	AQ 4 (eq)	T3P (eq*)	TEA (eq*)	T (°C)	t (h)	P (W)	5a (%)	5b (%)
1	CH ₂ Cl ₂	0.5	0.8	1.7	7.5	0-24	24	/	11	/
2	CH ₂ Cl ₂	0.5	1.2	1.7	7.5	80	5	/	/	/
3 ^a	AcOEt	0.5	2	4	8	165	2	70	/	/
4	CH ₂ Cl ₂	0.5	2	3	8	65	3	50	18	/
5 ^b	CH ₂ Cl ₂	0.275	2	3	8	65	3	50	18	/
6	CHCl ₃	1	1.5	3	6	65	8	50	12	13
7	CH ₂ Cl ₂	1	2	6	8	65	10	50	39	

*Equivalentes con respecto al AQ **4**
^a No se realizó purificación por formación de muchos subproductos
^b Se adicionó 0.1 eq DMAP como catalizador

Tabla 1. Condiciones de reacción.

Los rendimientos para el compuesto **5b** de los experimentos 1, 4 y 5 no se determinaron debido a que la purificación por columna no fue posible pues en esos momentos no se había explorado la reacción de descomposición de la quinazolinona **3** como estrategia para facilitar la purificación de los compuestos **5a** y **5b**.

En la figura 3 se muestran los espectros de RMN de hidrogeno correspondientes a los compuestos **5a** y **5b** con los cuales se comprueba la formación de los derivados de interés.

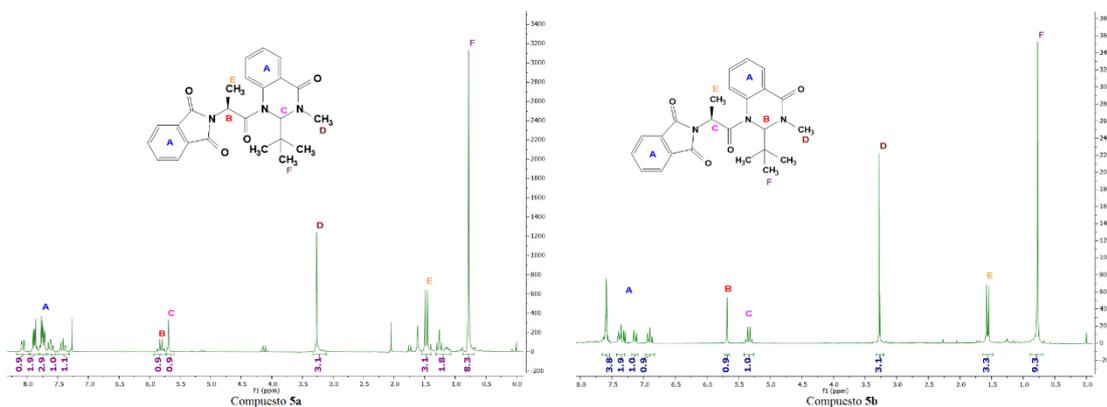


Figura 3. Espectros de RMN de Hidrogenos de **5a** y **5b**.

Conclusiones

- ✓ Se sintetizó la 2-(*tert*-butil)-3-metil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (**3**) con un buen rendimiento a partir del anhídrido isatoico.
- ✓ Se obtuvieron los diastereoisómeros **5a** y **5b** con lo cual se resolvió el centro estereogénico de la quinazolinona **3**.
- ✓ Se caracterizaron los compuestos **5a** y **5b** por Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno.

Bibliografía.

1. Fülöp F., *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2181.
2. Kiss L.; Fülöp F., *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1116.
3. Priego J., Flores P., Ortiz-Nava C., Escalante J., *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3545.
4. Cabrera-Rivera, F.A.; Escalante, J. *Int. J. Org. Chem.*, **2014**, *4*, 48.
5. Cabrera-Rivera, F.A.; Ortiz-Nava, C.; Escalante, J.; Hernández-Pérez, J.; Hô, M. *Synlett* **2012**, *23*, 1057.

SÍNTESIS TOTAL DE LOS CARBAZOLES NATURALES CLAURAILA A Y 7-METOXI-O-METILMUKONAL

Roberto Israel Hernández Benítez, Vanessa G. Pelayo González,
Francisco Delgado y Joaquín Tamariz*
Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas,
Instituto Politécnico Nacional, Prol. Carpio y Plan de Ayala S/N, 11340 Cd. México
E-mail: la_caida_de_israel@yahoo.com.mx, jtamarizm@yahoo.com.mx

RESUMEN

Se describe la síntesis total de dos carbazoles naturales, Clauraila A (**1**) y 7-Metoxi-O-metilmukonal (**2**). La ruta sintética comprendió la formación de las enamionas **5a-b** derivadas de la reacción entre las anilinas **3a-b** y la 1,3-ciclohexanodiona (**4**). La posterior aromatización empleando Pd/C a elevada temperatura y metilación con yoduro de metilo condujo a las diarilaminas **6a-b**. Finalmente, la ciclación de estas últimas catalizada con Pd(OAc)₂ y oxidación del metilo procuró los carbazoles naturales en buenos rendimientos globales: **1** (42-46%) y **2** (75-85%) y en cinco etapas de reacción.

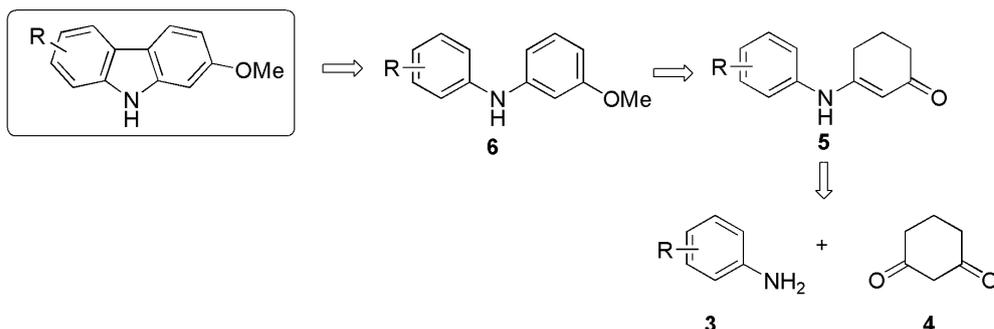
INTRODUCCION

Los carbazoles naturales aislados de fuentes naturales han despertado un gran interés recientemente en química medicinal, debido a su comprobada actividad biológica frente a diversos tipos de cáncer, ya que es conocida su acción antitumoral, así como antiinflamatoria, antimicrobiana, y antioxidante, entre otras.¹ Recientemente, el carbazol natural Clauraila A (**1**) fue aislado de raíces de la planta *Clauseana harmandiana* y ha presentado una importante actividad citotóxica frente a cáncer de pulmón en humanos de línea celular NCI-H187.²

Por otro lado, el carbazol natural 7-Metoxi-O-metilmukonal (**2**) fue aislado de las raíces de la planta *Murraya siamesis* en Tailandia. A este carbazol se le ha asociado una gran variedad de actividades biológicas, entre las cuales destacan su actividad antiplaquetaria en conejos, así como su actividad anti-VIH en humanos.³

Previamente, hemos reportado la obtención de diversos carbazoles naturales y no naturales a través de la preparación de las enamionas **5** mediante la condensación de diversas anilinas **3** y 1,3-ciclohexanodiona (**4**), los cuales fueron aromatizados en presencia de Pd/C (10%) y alta temperatura, seguido por protección del fenol resultante con yodometano para obtener así las diarilaminas **6**. Finalmente, estas últimas fueron cicladas mediante catalisis de Pd(II) bajo irradiación de microondas (MW) proporcionando así los carbazoles precursores de los productos naturales.⁴ El carbazol natural Clauraila A (**1**) fue sintetizado previamente en nuestro grupo de investigación mediante una estrategia sintética diferente, la cual consistió como etapa clave en la cicloadición regioselectiva de dienos exocíclicos de oxazolidinona frente a la acroleína.⁵

Esquema 1



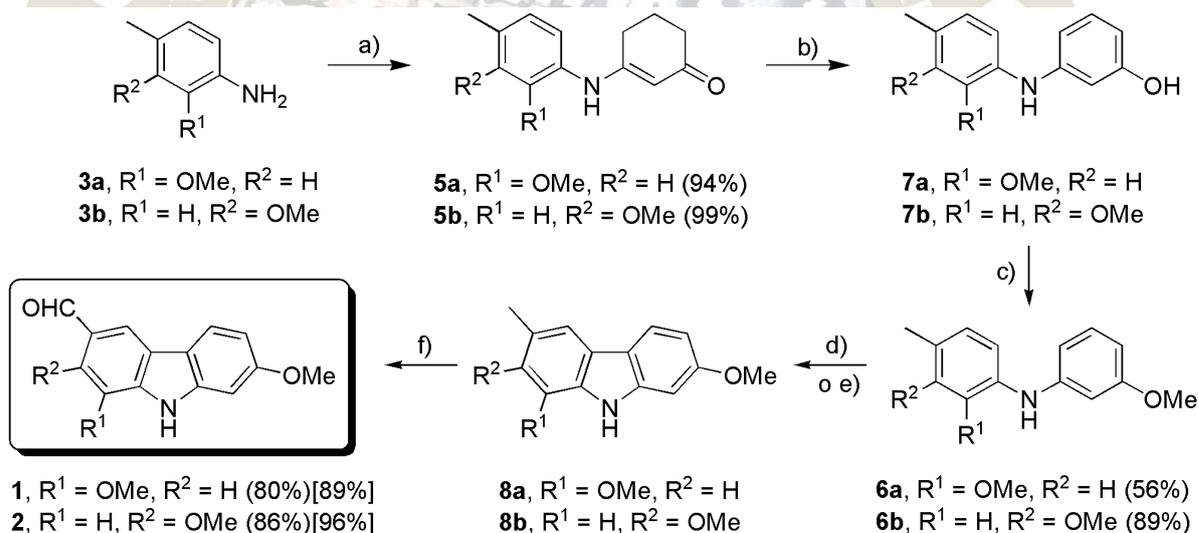
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Aplicando la ruta sintética previamente descrita,⁴ se llevó a cabo la condensación de las anilinas **3a-b** con **4** mediante irradiación de MW obteniendo las enaminonas **5a-b** (Esquema 2). La aromatización de estas últimas en presencia de Pd/C (10%) en xileno, bajo condiciones de alta temperatura (350 °C) y prolongados tiempos de reacción (168 h), y posterior protección de los fenoles resultantes **7a-b** con yodometano condujo a las correspondientes diarilaminas **6a-b** en rendimientos de moderados a buenos.

Las diarilaminas **6a-b** fueron cicladas a los correspondientes carbazoles mediante catálisis con Pd(OAc)₂. Se exploraron dos condiciones de reacción: (a) en presencia de Cu(OAc)₂ e irradiación con microondas (130 °C, 60 min); (b) ácido píválico, K₂CO₃ (140 °C, 12 h). Posteriormente, los crudos de reacción fueron tratados con un exceso de DDQ para llevar a cabo la oxidación del metilo aromático y así obtener los carbazoles naturales Clauraila A (**1**) y 7-Metoxi-*O*-metilmukonal (**2**) en buenos rendimientos (Esquema 2).

Como se observa, la diferencia en rendimientos entre ambos métodos es muy similar (los rendimientos entre paréntesis son el resultados del método (a), en tanto que los rendimientos entre corchetes son debidos al método (b)). Sin embargo, la obtención de los carbazoles mediante irradiación de MW reduce considerablemente los tiempos de reacción de 12 horas a tan sólo 60 minutos.

Esquema 2



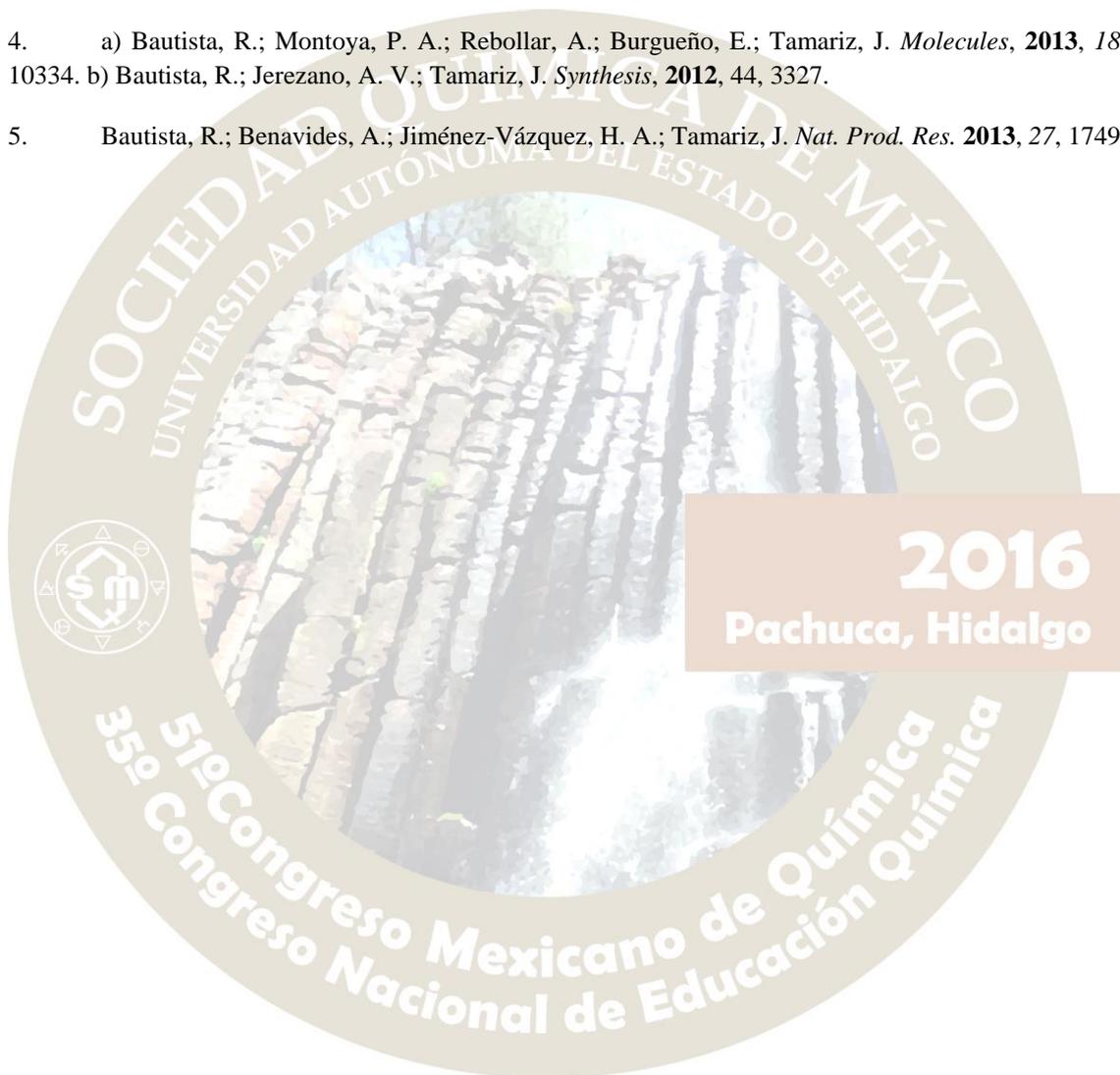
- a) 1,3-ciclohexanodiona (**4**) (1.0 eq), pTsOH (10% mmol), MW (100 W), 130 °C, 4.5 h.
 b) Pd/C (10%) (1.0 eq), xileno, 350 °C, 7 días.
 c) Mel (3.0 eq), K₂CO₃ (2.0 eq), acetona, 60 °C, 12 h.
 d) Pd(OAc)₂ (10% mmol), Cu(OAc)₂ (2.5 mol eq.), MW (100 W), 130 °C, 0.5 h.
 e) Pd(OAc)₂ (10% mmol), K₂CO₃ (10% mmol), ácido píválico, 140 °C, 12 h.
 f) DDQ (4.0 eq), MeOH/acetona/H₂O (6:3:1), 20 °C, 15 - 60 min.

CONCLUSIONES

Se describió una metodología versátil para las síntesis de carbazoles naturales Clauraila A (**1**) y 7-Metoxi-*O*-metilmukonal (**2**) a través de la reacción de aromatización de las enaminonas **5a-b** empleando Pd/C como etapa clave, así como la ciclación de las diarilaminas **6a-b** mediante dos metodologías: irradiación de MW y calentamiento térmico empleando ácido píválico en donde la catálisis fue llevada a cabo mediante el uso de Pd(II), obteniéndose buenos rendimientos globales para ambas metodologías: **1** (42-46%) y **2** (75-85%), y en tan solo cinco etapas de reacción.

REFERENCIAS

1. a) Shen, D. Y.; Chan, Y.- Y.; Hwang, T.- L.; Huang, S. -C.; Kuo, P.-C.; Thang, T. D.; Lee, E. J.; Damu, A. G.; Wu, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1215. b) Pieroni, M.; Girmay, S.; Sun, D.; Sahu, R.; Tekwani, B. L.; Tan, G. T.; *ChemMedChem*, **1895**, *2012*, *7*. c) Fumagalli, F.; da Silva Emery, F. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56(18)*, 2307-2310.
2. Sonsiang, U.; Thongthoom, T.; Boonyarat, C.; Yenjai, C. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 208.
3. Hesse, R.; Krahl, M. P.; Jäger, A.; Kataeva, O.; Schmidt, A. W.; Knölker, H. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4014-4018.
4. a) Bautista, R.; Montoya, P. A.; Rebollar, A.; Burgueño, E.; Tamariz, J. *Molecules*, **2013**, *18*, 10334. b) Bautista, R.; Jerezano, A. V.; Tamariz, J. *Synthesis*, **2012**, *44*, 3327.
5. Bautista, R.; Benavides, A.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Tamariz, J. *Nat. Prod. Res.* **2013**, *27*, 1749.



SÍNTESIS DE LA MEZCLA ENANTIOMÉRICA DE LOS DERIVADOS *CIS*-HIDROGENADOS 3-(ACETAMIDOMETIL)-2,3-DIHIROBENZOFURANO-2-CARBOXILATO DE ETILO

Arturo Coaviche Yoval a.cy2@hotmail.com, Héctor Luna¹, Ricardo Tovar Miranda², José G. Trujillo Ferrara³.

¹Departamento de Sistemas Biológicos, UAM-Xoc. Calz. del Hueso No. 1100, Col. Villa Quietud, Coyoacán, C.P. 04960, Cd. de México. ²Instituto de Ciencias Básicas, Universidad Veracruzana, Av. Dr. Luis Castelazo Ayala s/n Col. Industrial Animas, C.P. 91190 Xalapa, Ver. México. ³Escuela Superior de Medicina, IPN, Plan de San Luis y Díaz Mirón s/n Col. Casco de Santo Tomas, Del. Miguel Hidalgo, C.P. 11340, Cd. de México.

RESUMEN:

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor del SNC en los mamíferos y se ha documentado que la deficiencia de GABA se asocia con importantes desórdenes neurológicos tales como la epilepsia y enfermedad de Parkinson. Por otro lado los benzofuranos son compuestos heterocíclicos que ocupan un lugar destacado en la química medicinal debido a su amplia gama de actividades biológicas. En el presente trabajo se describe la síntesis del benzofurano análogo de GABA (2-carboxi-3-metilaminobenzofurano) y sus derivados *cis*-hidrogenados.

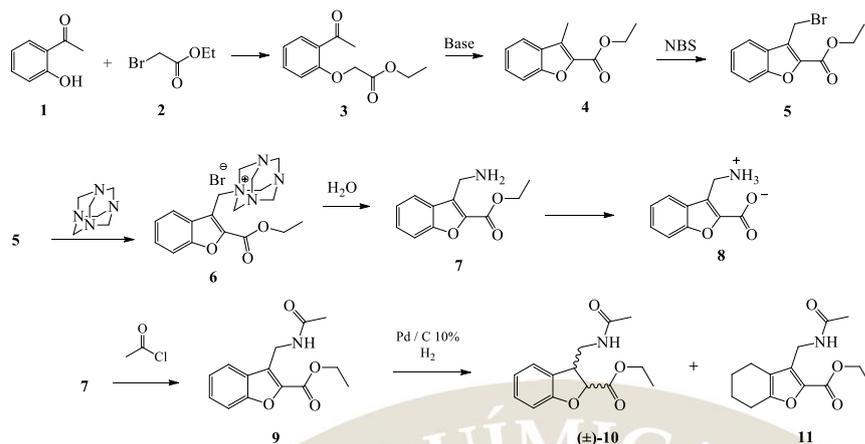
INTRODUCCIÓN:

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es un importante neurotransmisor en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos donde juega un papel inhibitor moderando la actividad cerebral, ya que amortigua los efectos de neurotransmisores excitadores tales como glutamato y la acetilcolina. La deficiencia de GABA está asociada con importantes desórdenes neurológicos tales como la epilepsia, Huntington corea, Parkinson, enfermedad de Alzheimer y dolor neuropático en adición a desordenes psiquiátricos, tales como la ansiedad, insomnio y la depresión.¹

Los benzofuranos son compuestos heterocíclicos muy versátiles y de gran valor medicinal que han sido aplicados en diversas áreas terapéuticas como el cáncer, trastornos psicotrópicos, desordenes del SNC, VIH, diabetes, etc., y en otros campos de la química y la agricultura.² Algunos fármacos sintéticos o de productos naturales y candidatos con valor clínico contienen ya sea un benzofurano o una subunidad 2,3-dihidrobenzofurano³ que a menudo es incorporado como núcleo central en diversos agentes farmacéuticos⁴ como por ejemplo la amiodarona, galantamina, efaroxan, entre otros.⁵ Por lo tanto, los derivados de benzofuranos son de especial interés en el diseño y descubrimiento de nuevas moléculas fisiológica y farmacológicamente activas.²

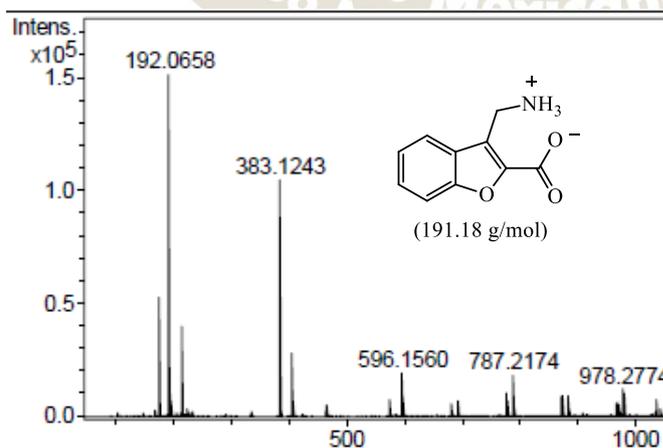
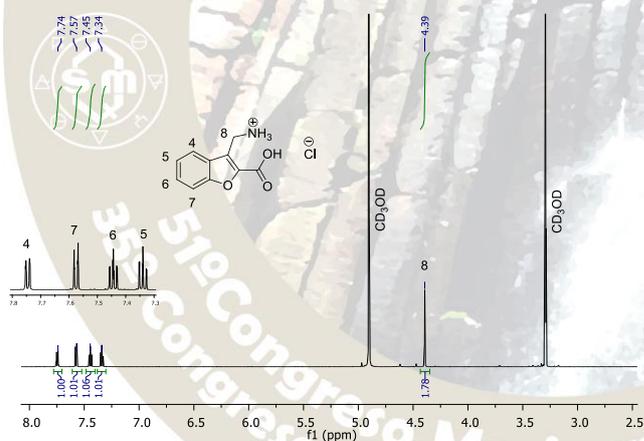
El objetivo de esta contribución es diseñar una ruta de síntesis de una serie de benzofuranos 2,3-disustituidos análogos de GABA así como sus isómeros hidrogenados (Esquema 1).

RESULTADOS:



Esquema 1. Esquema de síntesis.

A partir de una eterificación tipo Williamson entre 2-acetilfenol y bromoacetato de etilo, seguida de una condensación aldólica intramolecular se obtuvo el núcleo de benzofurano.⁶ Posteriormente se realizó la bromación bencílica por radicales libres y el bromo fue sustituido por el grupo amino mediante una reacción S_N2 con hexametilentetramina, el aminoéster fue hidrolizado en medio alcalino para obtener el aminoácido final *2-carboxi-3-metilaminobenzofurano* **8** (25%) Figura 1. Por otro lado se acetilo el grupo amino del aminoéster **7** para la hidrogenación catalítica⁷ y de esta manera obtener la mezcla racémica de los derivados *cis*-hidrogenados del compuesto *3-(acetamidometil)-2,3-dihidrobenzofurano-2-carboxilato de etilo* (±)-**10** (10.34%) [α]_D²⁰ -0.002, Figura 2. Todos los productos fueron caracterizados mediante RMN, IR y HRMS, la mezcla racémica se analizó por HPLC.



2016
Pachuca, Hidalgo

Figura 1. Caracterización del compuesto **8** por RMN ^1H y HRMS.

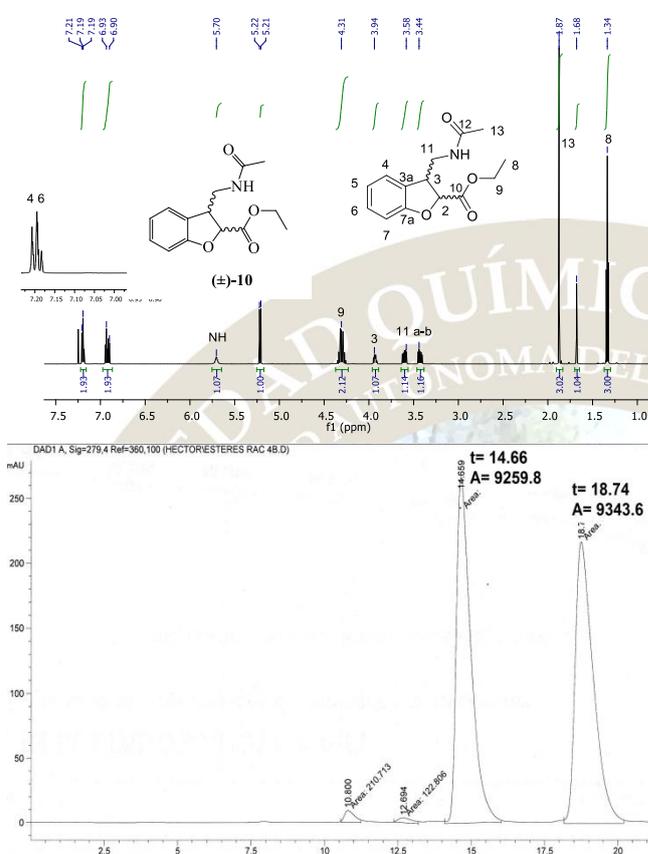


Figura 2. Espectro de RMN ^1H de (\pm)-**10** análisis de HPLC

MATERIALES Y MÉTODOS:

Los reactivos y disolventes se obtuvieron de Sigma- Aldrich. La cromatografía en capa fina se realizó en placas de aluminio de sílicagel 60 F₂₅₄ de Merck eluidas con Hexano-AcOEt y detectadas con lámpara de UV a 254 nm. Los productos fueron purificados en columna cromatográfica usando sílicagel Flash 60 (0.040 - 0.063 mm) comprado de Merck, y se elucidaron por RMN desarrollado en un Bruker AV-500 MHz en CDCl₃ y CD₃OD (^1H 300 MHz, ^{13}C 75 MHz). Para el análisis de HPLC (Agilent 1260) se utilizó una columna Chiralcel OJ-H (4.6 x 250 mm.) y como fase móvil una mezcla de hexano / *i*-PrOH (70:30) a una velocidad de flujo de 0.4 mL/min y detector de UV a una longitud de onda de 279 nm. a 25 °C. La rotación específica $[\alpha]_D^{20}$ fue medida en un polarímetro Perkin-Elmer 241. La espectrometría de Masas de alta resolución (HRMS) se realizó por el método (ESI) desarrollada con un equipo Bruker micrOTOF-Q-II instrument.

CONCLUSIONES:

- Se estableció la ruta de síntesis para preparar benzofuranos 2,3-disustituidos análogos de GABA obteniéndose el compuesto **8** con un rendimiento global de 25 %.
- Se sintetizaron los derivados hidrogenados del compuesto **8** mediante hidrogenación catalítica obteniéndose la mezcla racémica (\pm)-**10** en un rendimiento global del 10.34%.

- Se logró caracterizar por métodos espectroscópicos los derivados *cis*-hidrogenados de (\pm)-**10** así como el subproducto **11**.
- Se desarrolló el método de HPLC para analizar la mezcla racémica de (\pm)-**10**.

BIBLIOGRAFÍA:

1. [a] Petersen, J. G.; Bergmann, R.; Krogsgaard-Larsen, P.; Balle, T.; Frølund, B. *Neurochem Res.* **2014**, *39*, 1005-1015. [b] Schmitt, S.; Höfner, G.; Wanner, K. T. *Anal. Chem.* **2014**, *86*, 7575-7583.
2. Shamsuzzaman, H. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *30*, 1-22.
3. Kraus, G. A.; Zhang, N.; Verkade, J. G.; Nagarajan, M.; Kisanga, P. B. *Org. Lett.* **2000**, *2* (16), 2409-2410.
4. Pawar, M. J.; Karale, B. K. *Synth. Comm.* **2010**, *40*, 3603-3608.
5. Radadiya, A. Shah A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *30*, 1-21.
6. Suzuki, T.; Tanemura, K.; Horaguchi, T.; Shimizu, T.; Sakakibara, T. *J. Heteroc. Chem.* **1992**, *29*, 423-429.
7. Shi, G. Q.; Dropinski, J. F.; Zhang, Y.; Santini, C.; Sahoo, S. P.; Berger, J. P.; MacNaul, K. L.; Zhou, G.; Agrawal, A.; Alvaro, R.; Cai, T.; Hernández, M.; Waright, S. D.; Moller, D. E.; Heck, J. V.; Meinke, P. T. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (17), 5589-5599.

2016
Pachuca, Hidalgo

51° Congreso Mexicano de Química
35° Congreso Nacional de Educación Química

HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DE DERIVADOS DE BENZOFURANOS 3-METILENSUSTITUIDOS

Arturo Coaviche Yoval a.cy2@hotmail.com, Héctor Luna¹, Ricardo Tovar Miranda², José G. Trujillo Ferrara³, Cuauhtémoc Pérez Gonzáles¹.

¹Departamento de Sistemas Biológicos, UAM-Xoc. Calz. del Hueso No. 1100, Col. Villa Quietud, Coyoacán, C.P. 04960, Cd. de México. ²Instituto de Ciencias Básicas, Universidad Veracruzana, Av. Dr. Luis Castelazo Ayala s/n Col. Industrial Animas, C.P. 91190 Xalapa, Ver. México. ³Escuela Superior de Medicina, IPN, Plan de San Luis y Díaz Mirón s/n Col. Casco de Santo Tomas, Del. Miguel Hidalgo, C.P. 11340, Cd. de México.

RESUMEN:

Algunos derivados 2,3-dihidrobencofuranos han sido útiles en el tratamiento de lesiones traumáticas e isquemia del SNC y enfermedades cerebrovasculares, la hidrogenación a partir del correspondiente benzofurano podría ser la ruta más directa para la síntesis de 2,3-dihidrobencofuranos. Sin embargo, la hidrogenación de O-heterociclos como el núcleo benzofurano a menudo no siempre proceden selectivamente para dar derivados 2,3-dihidro ya que se ve complicada por la formación de derivados octahidro y productos de hidrogenólisis del anillo heterocíclico así como la hidrogenólisis de grupos como amina, bromo y el grupo acetato en posición tipo bencílica.

INTRODUCCIÓN:

El interés en los compuestos de la serie benzofurano y sus derivados hidrogenados se asocia, por un lado, a su diversidad de actividades biológicas reportadas en décadas pasadas (las principales incluye el tratamiento de lesiones traumáticas e isquémicas del SNC, la efectividad en el tratamiento de arterioesclerosis, hepatopatías y afecciones cerebrovasculares, etc.), y por otro, con su carácter específico en sus transformaciones químicas (particularmente catalíticas).^{1,2}

En la literatura numerosos reportes se pueden encontrar respecto a la síntesis de 2,3-dihidrobencofuranos. Uno podría pensar que la hidrogenación a partir del correspondiente benzofurano 2,3-disustituido debe ser la ruta más directa para su síntesis. Sin embargo, la hidrogenación de O-heterociclos ha demostrado ser más problemático que el de N-heterociclos. A menudo, se observa la descomposición parcial del anillo furano a 2-etilciclohexanol y en alcohol β -ciclohexiletilo.³

La velocidad de absorción de hidrogeno para benzofuranos a 25 °C en presencia de Paladio/Carbono es considerablemente inferior a la tasa observada para indeno y furano pero es apreciable en comparación con la proporción observada para benceno, que no absorbe hidrogeno en absoluto bajo estas condiciones.²

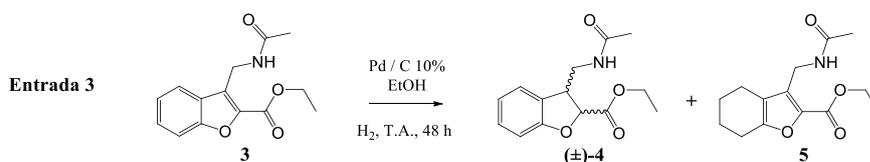
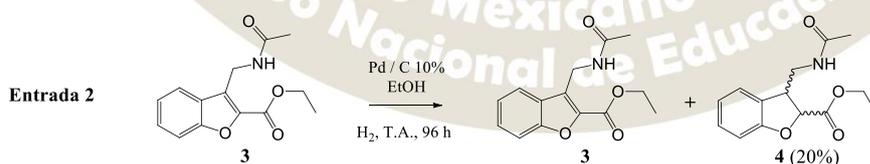
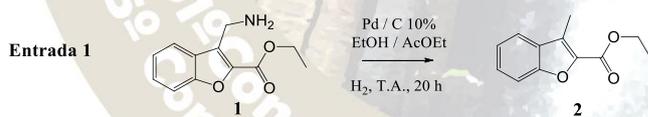
El objetivo del presente trabajo es determinar las condiciones de reacción para la hidrogenación del doble enlace en la posición 2,3 del anillo benzofurano. Con este propósito se realizaron diferentes reacciones de hidrogenación catalítica con paladio sobre carbono (Pd/C 10%) en diferentes benzofuranos 2-carboxietil-3-metilensustituidos.⁴

RESULTADOS:

Las condiciones de reacción se resumen en la **TABLA-1**. Los resultados fueron analizados mediante RMN y HPLC.

TABLA-1.

Ent.	Sustrato (S) mg / mmol	Catalizador mg / mmol Pd	Rel. Molar S / Pd	Disolvente / Concent.	Atmosfera de H ₂ / tiempo	Resultados
1	100 / 0.45	300 / 0.28	1.6 / 1	20 mL EtOH: AcOEt (1:3) [0.026 M]	65 Psi 20 h	Hidrogenólisis del grupo amino
2	71 / 0.27	70 / 0.065	4.15 / 1	17 mL EtOH [0.016 M]	65 Psi 96 h	Solo se hidrogeno Aprox. el 20% del sustrato
3	100 / 0.38	404 / 0.38	1 / 1	27 mL EtOH [0.014 M]	65 Psi 48 h	Se obtiene el prod. (<i>rac</i> - 6 33%) más el subproducto 7 (25%)
4	106 / 0.37	212 / 0.2	1.85 / 1	50 mL Hexano [0.0075 M]	65 Psi 45 h	Hidrogenólisis del Bromo
5	126 / 0.48	300 / 0.28	1.7 / 1	10 mL EtOH [0.048 M]	65 Psi 46 h	Hidrogenólisis del acetato e hidrogena- ción total del sistema
6	50 / 0.19	25 / 0.0235	8 / 1	4 mL EtOH [0.0475 M]	65 Psi 24 h	Hidrogenólisis del acetato más la mezcla <i>rac</i> - 11 y el comp. 4



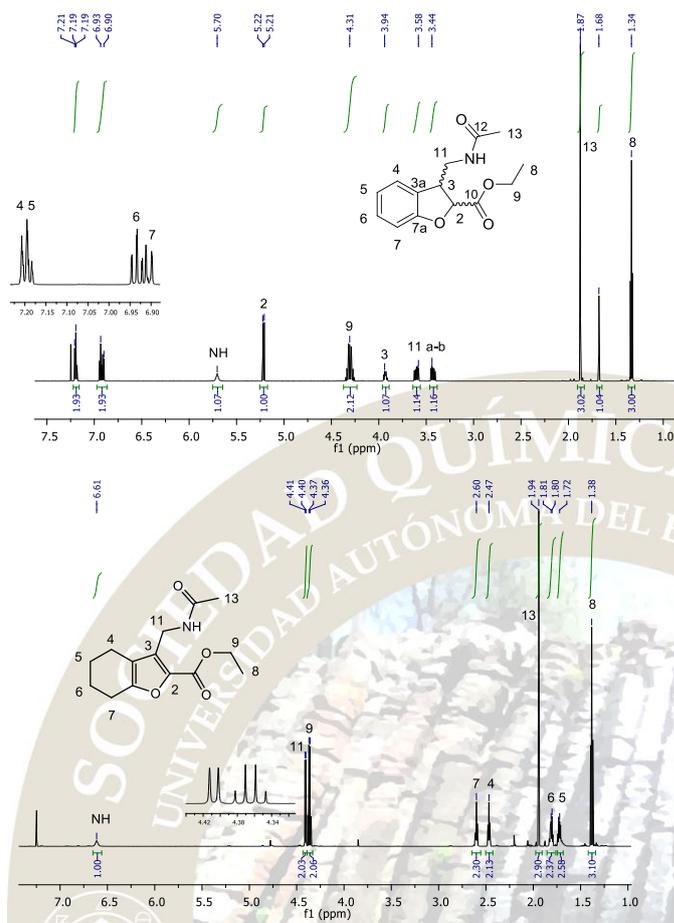
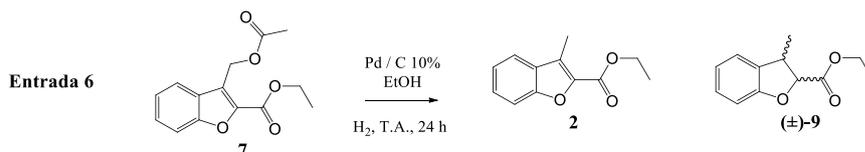
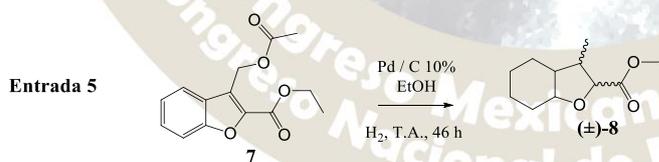
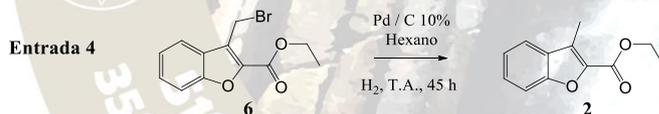


Figura 1. RMN ^1H (CDCl_3) de los productos de reacción (entrada 3).

2016
Pachuca, Hidalgo



MATERIALES Y MÉTODOS:

Los derivados benzofurano fueron sintetizados en el laboratorio, los reactivos y disolventes se obtuvieron de Sigma- Aldrich. Todas las reacciones de hidrogenación se llevaron a cabo en atmosfera de hidrogeno

(65 Psi) en un aparato de hidrogenación con agitación a temperatura ambiente. La cromatografía en capa fina se realizó en placas de aluminio de sílicagel 60 F₂₅₄ de Merck eluidas con Hexano-AcOEt y detectadas con lámpara de UV a 254 nm. Los productos fueron purificados en columna cromatográfica usando sílicagel Flash 60 (0.040 - 0.063 mm) comprado de Merck, y se elucidaron por RMN desarrollado en un Bruker AV-500 MHz en CDCl₃. La mezcla racémica de los productos (±)-**4** fue separada por HPLC (Agilent 1260) en una columna Chiralcel OJ-H (4.6 x 250 mm.) y como fase móvil una mezcla de hexano / *i*-PrOH 80:20 a una velocidad de flujo de 0.6 mL/min y detector de UV a una longitud de onda de 279 nm. a 25 °C.

CONCLUSIONES:

- Las reacciones de hidrogenación con benzofuranos 3-metilensustituídos como por ejemplo CH₂NH₂, CH₂Br y CH₂OCOCH₃ experimentan hidrogenólisis de los grupos funcionales.
- Se logró la hidrogenación del derivado benzofurano **3** (entrada 3) con un exceso de catalizador obteniéndose la mezcla racémica del compuesto (±)-**4**. Sin embargo, la reacción procede con la hidrogenación parcial del anillo de benceno obteniéndose como subproducto el compuesto **5**.
- La hidrogenación del compuesto **7** procede con la hidrogenólisis del grupo acetato seguida por la hidrogenación del doble enlace 2,3 y posteriormente la hidrogenación total del sistema para dar el compuesto octahidrobenzofurano **8**.
- Los datos de la investigación de hidrogenación catalítica de benzofuranos 3-metilensustituídos presentados anteriormente muestran que no siempre proceden selectivamente para dar derivados 2,3-dihidro ya que se ve complicada por la formación de derivados octahidro y productos de hidrogenólisis del anillo heterocíclico.

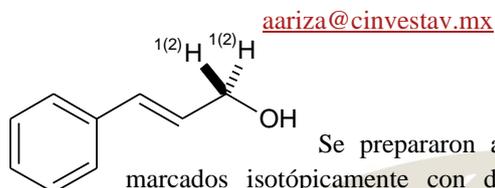
BIBLIOGRAFÍA:

- [a] Chen, P.-Y.; Wu, Y.-H.; Hsu, M.-H.; Wang, T.-P.; Wang, E.-Ch. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 653-657.
- [b] Radadiya, A. Shah A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *30*, 1-21. [c] Baragona, F.; Lomberger, T.; Duchamp, C. Henriques, N.; Lo Piccolo, E.; Diana, P.; Montalbano, A.; Barret, R. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8731-8739.
- Karakhanov, E. A.; Viktorova, E. A. *Chem. Heteroc. Comp.* **1976**, *12*(4), 367-375.
- Ortega, N.; Beiring, B.; Urban, S.; Glorius, F. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5185-5192.
- [a] Shi, G. Q.; Dropinski, J. F.; Zhang, Y.; Santini, C.; Sahoo, S. P.; Berger, J. P.; MacNaul, K. L.; Zhou, G.; Agrawal, A.; Alvaro, R.; Cai, T.; Hernández, M.; Waright, S. D.; Moller, D. E.; Heck, J. V.; Meinke, P. T. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (17), 5589-5599. [b] Chambers, J. J.; Parrish, J. C., Jensen, N. H.; Kurrasch-Orbaugh, D. M.;
- Marona-Lewicka, D.; Nichols, D. E. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3526-3535.

EFFECTOS EN LAS PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE LOS ISOTOPÓLOGOS DEUTERADOS DEL ALCOHOL CINAMOÍLICO

Jorge Camacho Ruiz, Armando Ariza Castolo

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Departamento de Química.



Se prepararon a partir del cinamaldehído, los tres posibles alcoholes marcados isotópicamente con deuterio así como sus derivados benzoilados. Dichos isotopólogos fueron caracterizados espectroscópicamente y sus efectos en espectrometría de masas, espectroscopias IR y resonancia magnética nuclear serán presentados y analizados.

INTRODUCCIÓN

El deuterio es uno de los dos isótopos estables del hidrógeno, el cual tiene una abundancia natural de solo el 0.015%, es ampliamente utilizado en química orgánica, farmacología, química organometálica, espectroscopia entre otros campos. Recientemente se ha acrecentado el interés de preparar compuestos marcados con deuterio debido a sus múltiples aplicaciones como el incremento en la estabilidad de los fármacos, utilizarse como estándares internos para espectrometría de masas, permiten la identificación de las rutas biosintéticas, los mecanismos de reacción y el tipo de selectividad.¹

De todos los métodos que existen para su caracterización, el que brinda información inequívoca sobre el porcentaje de deuteración, la selectividad y cinética de las reacciones es la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), por medio de ésta espectroscopia es posible determinar el efecto isotópico secundario en el desplazamiento químico y en las constantes de acoplamiento espín-espín. Existen algunas otras técnicas, como el IR, que permiten determinar la fuerza del enlace C-D y la medición de la diferencia de masa entre cada especie. Es por ello que se utilizó la RMN, el IR y la espectrometría de masas como las principales herramientas para tener evidencia de la obtención de compuestos selectivamente deuterados.

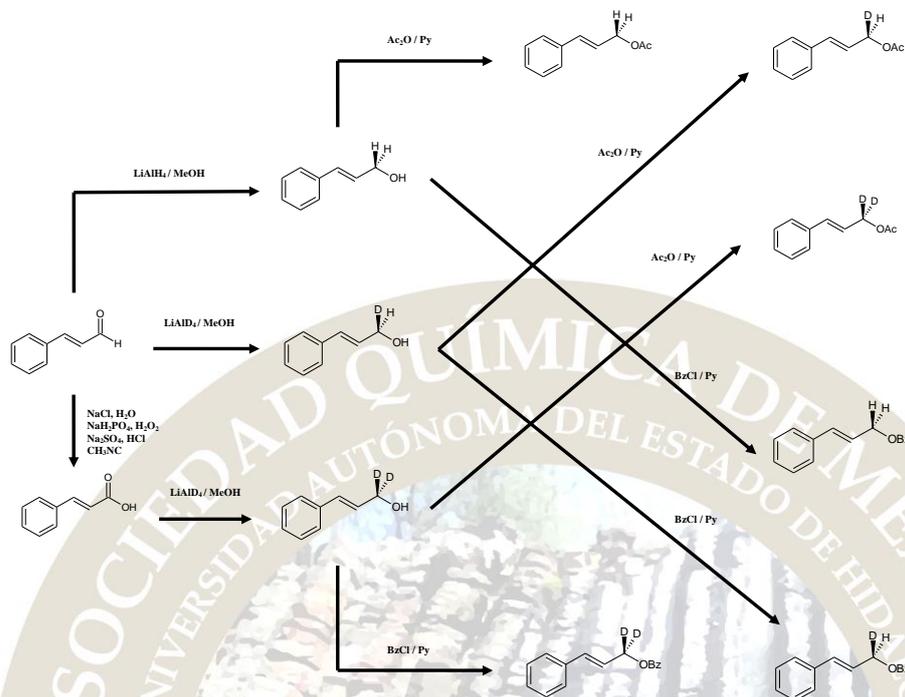
La preparación de los compuestos selectivamente deuterados se realizó utilizando como materia prima cinamaldehído, éste compuesto es responsable del aroma agradable de la canela. Se encuentra en la naturaleza como *trans*-cinamaldehído, su estructura molecular está formada por un fenilo unido a través de un doble enlace a un carbonilo (aldehído). Nuestro objetivo es obtener su alcohol correspondiente con el metileno marcado isotópicamente por cero, uno y dos átomos de deuterio. En el presente trabajo se analiza la estrategia sintética para preparar los compuestos deseados, los intermediarios estables así como los ésteres benzoilados o acetilados de dichos alcoholes.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Los compuestos fueron preparados a partir del cinamaldehído el cual fue oxidado para obtener ácido cinámico; ambos fueron sometidos a una reducción con LiAlH_4 o LiAlD_4 dependiendo del compuesto deseado, como se muestra en el esquema. Cada uno de los alcoholes fue esterificado mediante procedimientos conocidos obteniendo los compuestos acetilados y benzoilados que nos permiten comparar los isotopólogos. Todos los compuestos mostrados en el esquema fueron caracterizados mediante espectrometría de masas y espectroscopia IR y RMN.

El espectro de RMN del alcohol cinamoílico, muestra los siguientes desplazamientos en el carbono base de alcohol, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 4.32 (s 1H) y RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 63.25 (1C) los cuales se ven afectados con el intercambio de los H por 1 y 2 D. IR (Ordenado) 3307.7, 3025.4, 1493.5, 1448.5, 1091.4, 1068.6,

1007.9, 964.6, 732.9 y 690.5 cm^{-1} . Masas de alta resolución para $\text{C}_9 \text{H}_{10} \text{O}_1$: calculado 134.1691; experimental 117.0698 ($\text{C}_9 \text{H}_9$) perdiendo una molécula de H_2O .



CONCLUSIÓN

El intercambio de H por D produce los efectos isotópicos secundarios esperados en el desplazamiento químico que deben ser analizados en una mezcla por ser efectos muy pequeños, del orden de ppb. También se encontró de acuerdo con la teoría que no existen efectos isotópicos secundarios en la magnitud de las constantes de acoplamiento determinando con los espectros acoplados de hidrógeno ($^1J_{\text{C,H}}$), a través de las constantes de acoplamiento reducidas⁵ ($^1K_{\text{C,H}}$).

REFERENCIAS

1. Halford, Bethany, *Chemical & Engineering News*, 2016, 94(27), 32-36.
2. Ei-Ichi Negishi, Larri D. Boardman, Hiroyuki Sawada, Vahid Bagheri, A. Timothy Stoll, James M. Tour, and Cynthia L. Rand, *Journal American Chemistry Society*, 110 (1988) 5383–5396.
3. M. R. Naimi-Jamal, j; Mokhtari, Mohammad G. deKamin, *11th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*, (ECSOC-11) 1-30 November 2007.
4. D'Accorso, Norma B.; Thiel, Inge M. E.; Schueller, Matthias, *Carbohydrate Research*, 124 (1983) 177-184.
5. N. D. Sergeyeva, N. M. sergeyev, W. T. Raynes, *Magnetic Resonance in Chemistry*, 1998, **36**, 255-260

SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE LIGANTES QUIRALES CON GEOMETRÍA C₂ DERIVADOS DEL L-(+)-ÁCIDO TARTÁRICO

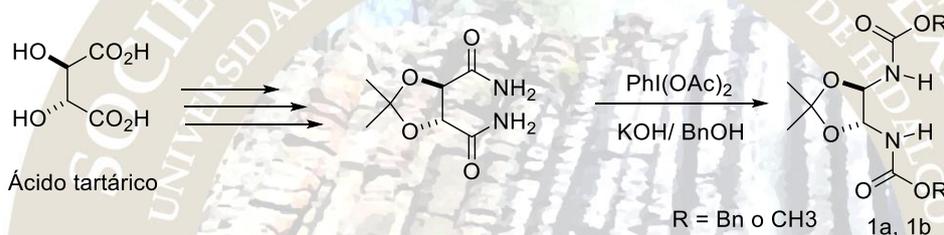
Gonzalo Gamboa^a, Israel Bonilla Landa^a, Ángela Suárez Rojas^b, V. Maricela Mastranzo Corona^b, José Luis Olivares Romero^a

^aInstituto de Ecología A.C. Red de Estudios Moleculares Avanzados. Clúster Científico y Tecnológico Biomimic®. Carretera antigua a Coatepec 351, El Haya 91070, Veracruz, México.

^bUniversidad Autónoma de Tlaxcala (UAT), Facultad de Ciencias Básicas, Ingeniería y Tecnología Calzada Apizaquito S/N 90300, Apizaco Tlaxcala, México.

E-mail: jose.olivares@inecol.mx

En el presente trabajo se sintetizaron y evaluaron en la reacción de epoxidación novedosos ligantes **1a**, **1b** partiendo del L-(+)-ácido tartárico, el cual es comercialmente disponible en ambas formas enantioméricas.



Introducción

El área de las epoxidaciones asimétricas es una herramienta muy poderosa en química orgánica por que permite la obtención de epóxidos enantioenriquecidos que se encuentran en compuestos biológicamente activos así como en importantes intermediarios sintéticos. Debido a lo anterior, en las últimas décadas se han desarrollado avances significativos para la obtención de epóxidos enantioenriquecidos.¹ Aunque existen diferentes métodos de oxidación como los desarrollados por Katzuki,² Jacobsen,³ Shi,⁴ etc., La reacción de oxidación de Sharpless⁵ es la más importante; sin embargo, cada uno de estos métodos tiene sus limitantes (Figura 1).

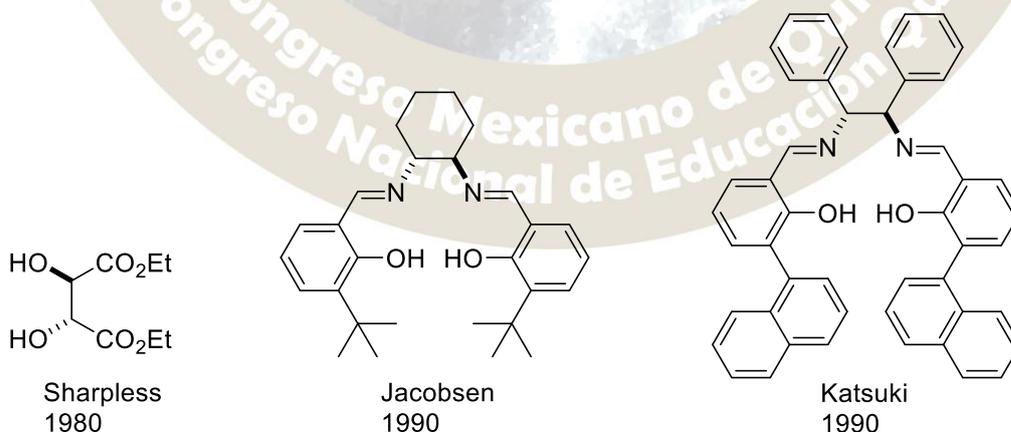
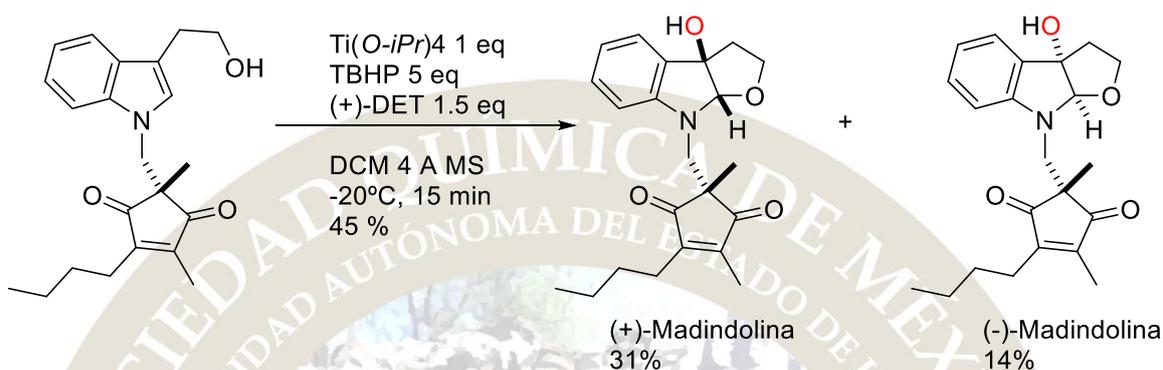


Figura 1. Ligantes privilegiados empleados en epoxidaciones enantioselectivas

La síntesis enantioselectiva de moléculas bioactivas empleando reacciones de oxidación asimétrica catalizadas por ácidos de Lewis quirales, han sido una herramienta extremadamente valorada en la industria farmoquímica. Esta metodología ha permitido la síntesis de diferentes compuestos con actividad biológica un ejemplo es la (+)-Mandolina A y la (-)-Mandolina B son potentes y selectivos inhibidores de la interleucina,⁶ El paso clave de esta síntesis fue la reacción de epoxidación tipo Sharpless en el indol, Esquema 1.



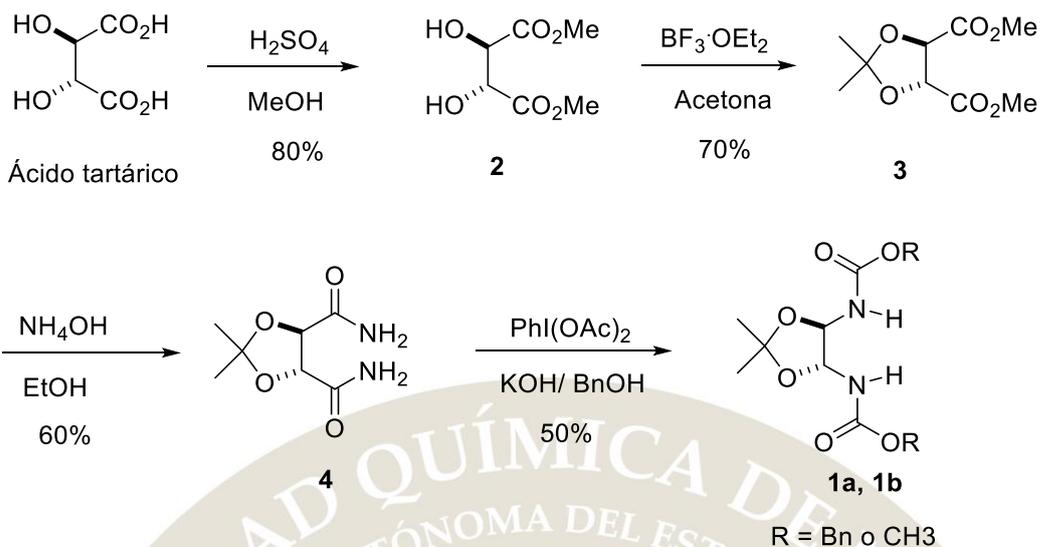
Esquema 1

Es importante mencionar que hasta el momento las reacciones de oxidación estereoselectiva estudiadas en nuestro país aún no han alcanzado el potencial deseado, por lo tanto, el presente trabajo será pionero en esta área de estudio en México.

Por otro lado, el diseño y síntesis de catalizadores quirales es una parte muy importante dentro del área de la síntesis asimétrica ya que nos permite llevar a cabo reacciones altamente estereoselectivas, en la actualidad existen una gran variedad de ligantes; En el caso particular de ligantes derivados de las bis-hidroxiámidas y de simetría C_2 que se coordinan de manera estable con diferentes ácidos de Lewis, permitiendo catalizar reacciones en las que se emplea al grupo hidroxilo como grupo ancla en el complejo, por lo tanto la estereoselectividad en los substratos será transferida desde el ácido de Lewis quiral hacia el sustrato, permitiendo la síntesis parcial ó total de diferentes moléculas bioactivas.

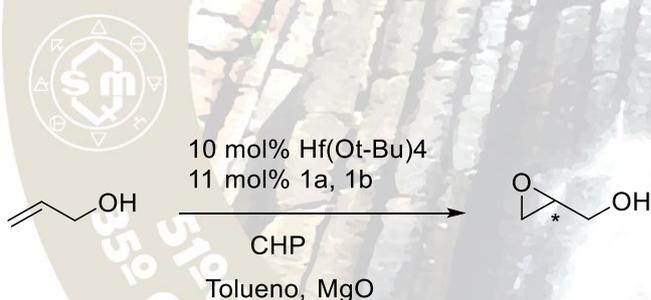
Resultados y discusión

En el presente trabajo se sintetizaron novedosos ligantes partiendo del *L*-(+)-ácido tartárico, el cual es comercialmente disponible en ambas formas enantioméricas además de ser de bajo costo. La síntesis se inició en la obtención del éster **2** a partir del *L*-(+)-ácido tartárico, posteriormente en presencia de dieterato de trifluoruro de boro (ácido de Lewis) y acetona, se logró obtener el cetol **3**, dicho compuesto se hizo reaccionar con hidróxido de amonio en etanol, obteniendo la amida **4**, la cual se hizo reaccionar con diacetato de iodo benceno en un medio básico y como disolvente alcohol bencílico o metanol, siendo este el paso clave de la ruta sintética llevándose un rearrreglo de Hofman, de esta manera se logró obtener el compuesto **1a**, (Esquema 2).



Esquema 2

En la segunda parte del trabajo se llevó a cabo la evaluación de los ligantes previamente sintetizados en reacciones de epoxidación asimétrica, (Esquema 3) Una de las limitantes en esta reacción es que únicamente se han observado que se pueden obtener altas enantioselectividades cuando se emplea el grupo hidroxilo como grupo coordinante con el complejo quiral. Debido a esto se encuentra en exploración nuevos ligantes para descubrir grupos coordinantes que contengan oxígenos nucleofílicos como grupos ancla, que nos permitan obtener epóxidos enantioenriquecidos.



2016
Pachuca, Hidalgo

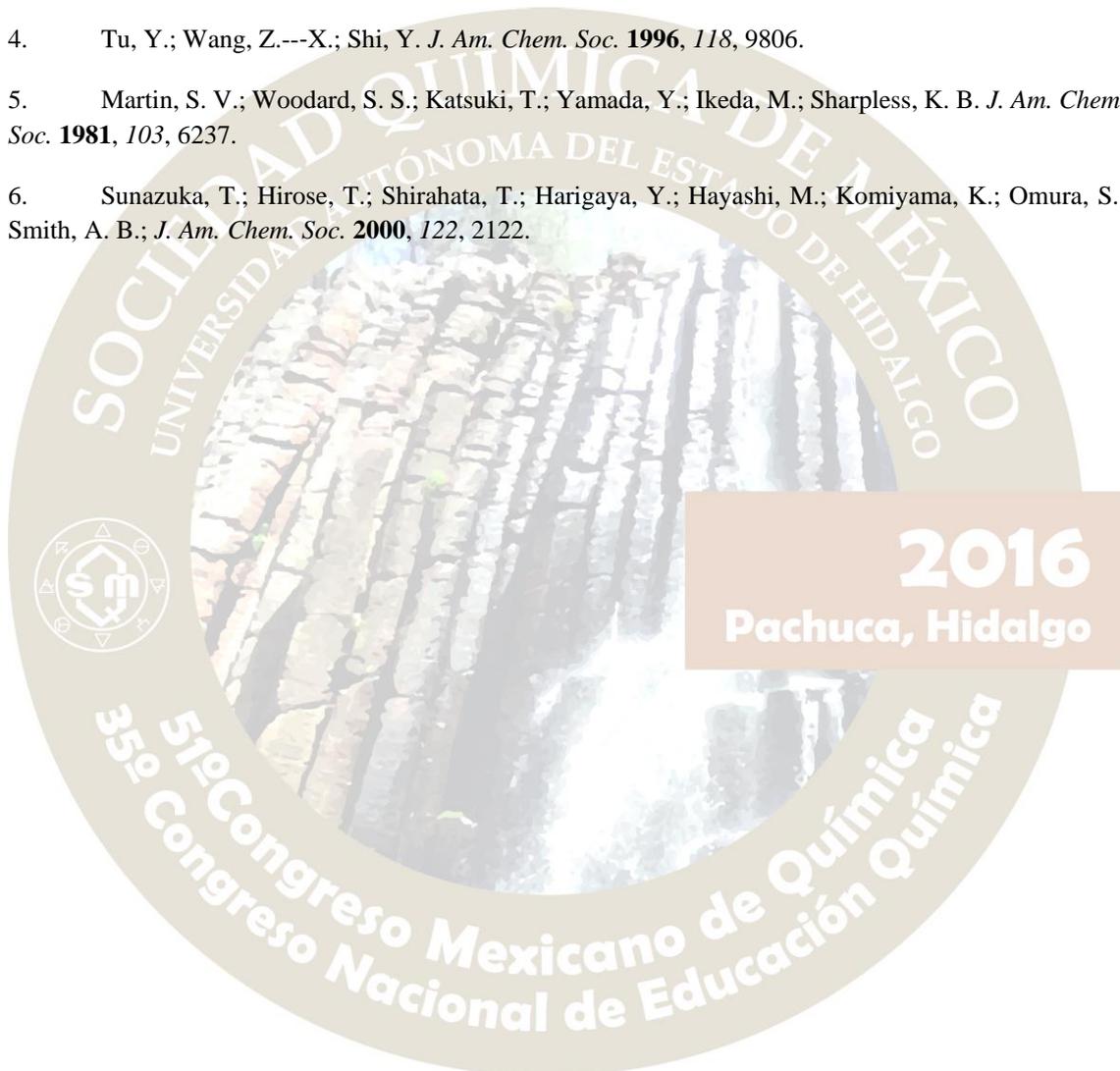
Esquema 3

Conclusiones

Se logró llevar a cabo la síntesis de dos nuevos ligantes quirales a partir del *L*(+)-ácido tartárico, conteniendo en su estructura al oxígeno, grupo ancla para la formación del complejo, los rendimientos de las reacciones fueron moderados. De los ligantes sintetizados hasta el momento se encuentran en evaluación en la reacción de epoxidación del alcohol bencílico, empleando Hf(IV) como ácido de Lewis.

Bibliografía

1. (a) Katsuki, T.; Martin, V. S. *Org. React.* **1996**, *48*, 1. (b) Katsuki, T.; En *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A. Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, 1999; Vol. 2, p 621. (c) Keith, J. M.; Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5. (d) Chattejee, D. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*. (e) Díez, D.; Núñez, M. G.; Antón, A. B.; García, P.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 186.
2. Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1055.
3. Zhang, W.; Loebach, J. L., Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801.
4. Tu, Y.; Wang, Z.---X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806.
5. Martin, S. V.; Woodard, S. S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237.
6. Sunazuka, T.; Hirose, T.; Shirahata, T.; Harigaya, Y.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Omura, S.; Smith, A. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2122.



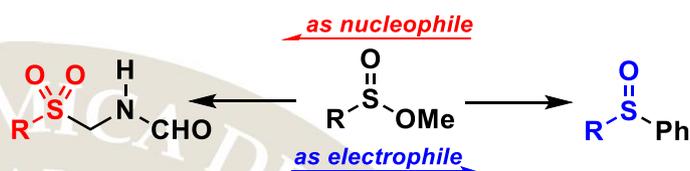
ALKYL SULFINATES: NOVEL PROBES TO ILLUSTRATE UMPOLUNG REACTIVITY

Jesús Armando Luján-Montelongo.^{1*} Carolina Silva Cuevas, Ehecatl Paleo, Adabelia Tapia Pineda, Carlos Pérez Arrieta.

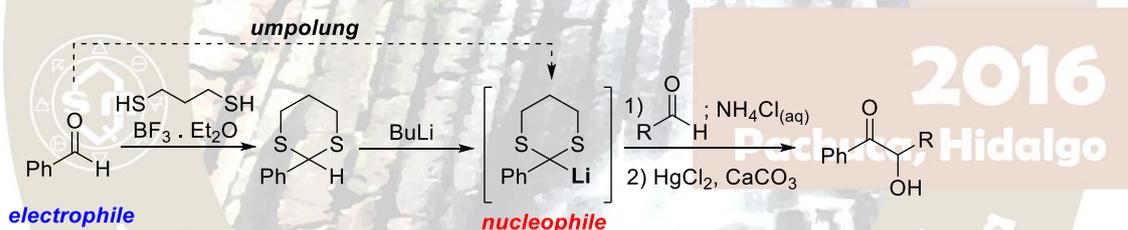
Departamento de Química, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, San Pedro Zacatenco, 07360 Ciudad de México, México

¹ jalujanm@cinvestav.mx

An experiment aimed to upper-division undergraduate students was developed for the demonstration of *umpolung* in synthetic Organic Chemistry. Starting from a simple alkyl sulfinate, students performed a polarity inversion through a Grignard-based sulfoxide synthesis and a Mannich-type formamide synthesis.

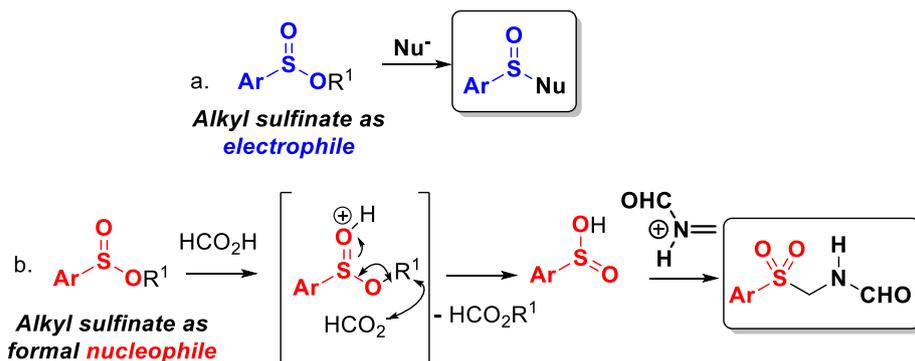


The polarity reversal in organic functional groups, has been known since early 1950s, and is a common strategy applied in organic synthesis. Unfortunately, in the academic scene, this strategy has been historically confined to carbon based functional groups. This has been patent extensively when the *umpolung* (IUPAC accepted term for performing a reversal of reactivity)^{xiii} strategy is taught as an example of advanced synthetic methods, where examples are focused almost exclusively in the Corey-Seebach dithiane anions,^{xiv} Stetter reactions,^{xv} and benzoin condensations,^{xvi} which are ubiquitously found in the Chemical Education literature (Scheme 1).



Scheme 1. Classical *umpolung* example based on Corey-Seebach dithiane chemistry.

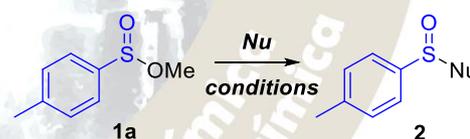
Recently we proposed a novel preparation of N-(arylsulfonylmethyl)formamides, through the Mannich-type condensation of methyl arylsulfonates and a Mannich reagent derived from formaldehyde and formamide (Scheme 2b).^{xvii} This was an improvement above the existent methods, since these were strictly limited to the use of metallic sulfinic acids and their salts as starting materials.^{xviii} The lack of low cost sulfonates^{xix} have hampered in some degree the development of structural diversity in arylsulfonylmethyl isocyanides (TosMIC^{xx} being probably the most acknowledged and employed member of this class). Moreover, this method represented, as far as we know, the first time an alkyl sulfinate was used as a formal nucleophile since this class has been exploited as electrophiles only (Scheme 2a).^{xxi}



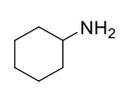
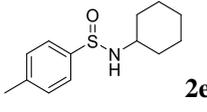
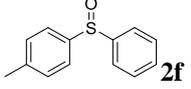
Scheme 2. Electrophilic and nucleophilic reactivity of alkyl sulfonates.

As we are interested in the implementation of advanced synthetic methods in the undergraduate organic chemistry curricula, a microscale experiment was designed to illustrate the *umpolung* concept in synthetic chemistry by using a different probe departing from the traditional carbon-based functional groups.^{xxii} Simple commercial methyl arylsulfonates^{xxiii} were chosen as common reactants (Ar: p-tolyl **1a** and phenyl **1b**) for both electrophilic and nucleophilic demonstrations. Initially, a number of literature reported methods were screened to find their suitability to be used to demonstrate the electrophilic role of sulfonates. However, we could not get a positive result in the expected timeframe since a reaction time of less than an hour seemed optimal considering the additional time dedicated to reaction set-up and purification. We attempted to use the methyl sulfonates as electrophiles reacting with arenes,^{xxiv} enolates^{xxv} and amines without success. A well-known method for the preparation of sulfoxides, where an alkyl sulfinate is reacted with an organometallic nucleophile, was considered.^{xxvi} This method has been considered as a preferred one for the generation of chiral sulfoxides.^{xxvii} Treatment of the methyl sulfonates **1a-b** with phenyl magnesium bromide or chloride, in either tetrahydrofuran or toluene, yielded the desired diaryl sulfoxide **2a-b** in outstanding yield (>90%). In the early experiments, dry solvent was needed for the reaction; however, we found that not strictly dried solvents (e. g. toluene dried with sodium sulfate) were sufficient for a positive result, although an excess of Grignard reagent was needed (Table 1).

Table 1. Reaction survey of sulfinate **1** as electrophile



Entry	Nucleophile	Conditions	Product	Conv.
1		AlCl ₃ , rt, overnight		-
2		AlCl ₃ , rt, 1h		-
3		20 min, rt		-

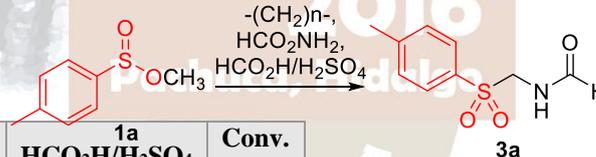
4		60 min, reflux		-
5	PhMgBr	Toluene, 15 min, 0 °C		>95%

selected our Mannich synthesis of formamides to illustrate the nucleophilicity of sulfinates.¹¹ However, optimization was needed since our reported method needs heating for 2-3 h which was unsuitable for our time requirements. Mechanistic rationale led us to speculate that the use of a stronger acid would accelerate the process. After using a 10% sulfuric acid in formic acid instead of formic acid, we pleasantly found the reaction could be completed in 30 min heating at 80 °C (Table 2). This temperature could be reached by a common water or salt bath, which represented a lower safety risk compared to the normal oil bath used in the original protocol. Differing from what we found on the sulfoxide synthesis, the formamides **3a-b** were obtained in lower yields (20-50%). In most of the cases, difficulties arose from a non-efficient heating or stirring, which leads to incomplete conversions causing crystallization issues.

Spectroscopic analyses through ¹H-NMR and FTIR, were useful for characterization of all the products. In special, discussion about 3-atom delocalization equilibria^{xxviii} was appealing to the students when the ¹H-NMR of formamides **2a-b** were analyzed. Overall, the students exhibited positive feedback to the experimental experience, and we could asset diverse goals such as 1) Students could harness the *umpolung* concept in synthetic chemistry by exploring both a sulfoxide and a sulfone synthesis, 2) strengthening of characterization skills through ¹H and IR experiments, 3) reinforcement of arrow pushing modeling mechanisms, among others.^{xxiii}

Table 2. Optimization of formamide **3** Mannich-type synthesis

Entry	T (°C)	Time (min)	Heating	HCO ₂ H/H ₂ SO ₄	Conv. (3a)
1	60	45	Oil bath	1:0	0%
2	80	60	Oil bath	1:0	46%
3	~100	60	Salt bath	1:0	40%
4	80	90	water	1:0	64%
5	80	90	water	8:2	95%
6	80	60	water	8:2	90%
7	80	60	water	1:1	73%
9	80	60	water	9:1	>95%
10	80	45	water	9:1	>95%
11	80	30	water	9:1	>95%



References

1. Wittig, G.; Davis, P.; Koenig, G. Chem. Ber. 1951, 84 (7), 627-632.
2. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org> (2006-) created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8. doi:10.1351/goldbook.
3. Ball, D. B. J. Chem. Educ. 2006, 83 (1), 101-105.
4. Snider, B. B. J. Chem. Educ. 2015, 92 (8), 1394-1397.

5. Williamson, K. L.; Masters, K. M. The Benzoin Condensation: Catalysis by the Cyanide Ion and Thiamine. *Macroscale and Microscale Organic Experiments*, 6th ed.; Cengage Learning: Belmont, CA, 2011; pp 655-660.
6. Lujan-Montelongo, J. A.; Ojeda Estevez, A.; Fleming, F. F. *Eur. J. Org. Chem.* 2015, (7), 1602-1605.
 - a) Olijnsma, T.; Engberts, J. B. F. N.; Strating, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1972, 91 (2), 209-212. b) Hoogenboom, B. E.; Oldenzil, O. H.; van Leusen, A. M. *Org. Synth.* 1977, 57, 102-106.
7. Comercial sulfinates are arbitrarily considered cheap if the price is less than 100 USD per gram.
8. van Leusen, D.; van Leusen, A. M. *Synthetic Uses of Tosylmethyl Isocyanide (TosMIC)*. *Org. React.* (Hoboken, NJ, U. S.) 2001, 57 (3), 424-425 references included within.
9. Alkyl sulfinates have been used mainly as electrophiles. Selected examples: a) Nath, D.; Fleming, F. F. *Chem. - Eur. J.* 2013, 19 (6), 2023-2029. b) Rayner, P. J.; Gelardi, G.; O'Brien, P.; Horan, R. A. J.; Blakemore, D. C. *Org. Biomol. Chem.* 2014, 12 (21), 3499-3512. c) Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* 1999, 64 (4), 1403-1406.
10. Tapia-Pineda, A.; Perez-Arrieta, C.; Silva-Cuevas, C.; Paleo, E.; Lujan-Montelongo, J. A. *J. Chem. Educ.* 2016, 93. ASAP. DOI: 10.1021/acs.jchemed.6b00102
11. Methyl p-tolylsulfinate and methyl benzenesulfinate are commercially available or easily prepared from the corresponding thiols (see ref. 6).
12. Yuste, F.; Hernández Linares, A.; Mastranzo, V. M.; Ortíz, B.; Sánchez-Obregón, R.; Fraile, A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* 2011, 76 (11), 4635-4644.
13. Coates, R. M.; Pigott, H. D. *Synthesis* 1975, (5), 319-320.
14. Rayner, P. J.; Gelardi, G.; O'Brien, P.; Horan, R. A. J.; Blakemore, D. C. On the synthesis of α -amino sulfoxides. *Org. Biomol. Chem.* 2014, 12 (21), 3499-3512 and references included within.
 - a) Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* 1962, (3), 93-95. b) Andersen, K. K.; Foley, J.; Perkins, R.; Gaffield, W.; Papanikolaou, N. J. *Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 5637.
15. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2nd ed; Oxford University Press: Oxford, U.K., 2012. pp 154-156, 241-243.

Pachuca, Hidalgo

51° Congreso Mexicano de Química
35° Congreso Nacional de Educación Química

HACIA EL USO DE LA CO-CRISTALIZACIÓN PARA LA CONSTRUCCIÓN DE MATERIALES MOLECULARES MICROPOROSOS.

Ramirez Montes Pedro Ivan¹, Angeles Beltrán Deyanira¹, Negrón Silva Guillermo Enrique^{1*}, Santillan Rosa², Lomas Romero Leticia³, Farfán García José Norberto⁴.

1. Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias Básicas. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México. C.P. 02200. México.

2. Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Departamento de Química. Av. Instituto Politécnico Nacional No. 2508, Gustavo A. Madero, Ciudad de México. C.P. 07360. México.

3. Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Química. San Rafael Atlixco No. 186, Iztapalapa, Ciudad de México. C.P. 09340, México.

4. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. Circuito Exterior S/N Cd. Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México. C.P. 04510, México.

* Autor para correspondencia: gns@correo.azc.uam.mx

RESUMEN

La síntesis de nuevos materiales porosos moleculares (MPM), con áreas específicas reportadas en un rango de 10 a 2796 m²g⁻¹ (BET), es un tema de interés en ingeniería de cristales. Estos sistemas son interesantes ya que es posible ajustar los componentes moleculares para cambiar la naturaleza química de los poros. En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización por RMN (¹H, ¹³C) y difracción de rayos X de monocristal del 1,4-bis(4,4'-(2-metilbut-3-in-2-ol))benceno (compuesto 1), además de la caracterización mediante difracción de rayos X de polvos de sólidos cristalinos obtenidos de la evaporación lenta de soluciones de metanol y acetonitrilo conteniendo el compuesto 1 y la *meta*-y *para*-fenilendiamina.

INTRODUCCIÓN

Los materiales con poros menores a 2 nm (20 Å) denominados microporosos son importantes en aplicaciones como separación y almacenamiento de gases y catálisis heterogénea, entre otras. Los materiales microporosos son comúnmente zeolitas, carbones activados, marcos metal-orgánicos (MOFs), marcos orgánicos covalentes (COF) o polímeros¹. Una clase distinta de materiales microporosos la constituyen los materiales moleculares porosos (MPMs), en los cuales moléculas discretas forman una red cristalina porosa.^{1,2} Los MPMs se obtienen normalmente como solvatos en los cuales parte o todo el volumen de las cavidades es ocupado por moléculas de disolvente. A menudo la remoción de los disolventes conduce al colapso de la red cristalina, dando como resultado un material amorfo o una fase cristalina no porosa. El método más usual para remover las moléculas de disolventes es la aplicación de vacío y temperatura, sin embargo, para algunos de estos sistemas se requiere un cuidadoso intercambio del disolvente dentro del sólido cristalino por otro que permita la activación del material a temperatura ambiente. La caracterización de porosidad de MPMs mediante técnicas de adsorción de gases han mostrado áreas específicas (BET) que van desde 10 a los 2,796 m²g⁻¹. Existen diversas estrategias para el diseño de MPMs: a) Utilización de moléculas con arquitecturas macrocíclicas o de caja en las cuales un empaquetamiento en el que se permita el alineamiento parcial o total de las aberturas permite generar una red cristalina micro o mesoporosa (porosidad intrínseca). b) Síntesis de moléculas en las cuales los diversos planos moleculares se colocan de forma perpendicular lo que genera una forma que es incómoda para el empaquetamiento (porosidad extrínseca). c) El uso de moléculas que permitan un posicionamiento adecuado de grupos capaces de formar interacciones intermoleculares específicas (en particular puentes de hidrógeno). Una de las características más atractivas de estos sistemas consiste en que los componentes moleculares pueden ser ajustados para cambiar la naturaleza química de los poros. Lo que permite un

control en la selectividad hacia algunas moléculas huéspedes, es así que algunos de estos materiales han mostrado una alta absorción y selectividad hacia CO₂.^{3,4}

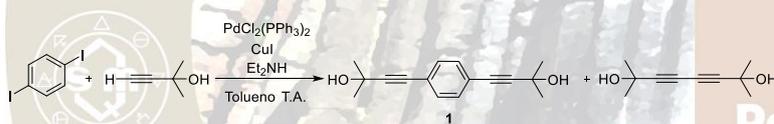
Por otro lado los co-cristales, que son sólidos cristalinos formados por al menos dos especies moleculares diferentes, han emergido como una forma atractiva para obtener y modular propiedades deseadas de un sólido cristalino. Por ejemplo los co-cristales farmacéuticos permiten modificar las propiedades fisicoquímicas de ingredientes farmacéuticos activos permitiendo mejorar características como la solubilidad o la biodisponibilidad.⁵ La selección de los co-formadores se basa en un análisis juicioso de la complementariedad en cuanto a grupos capaces de formar interacciones intermoleculares como puentes de hidrógeno, halógeno, apilamiento π entre otras.

Se ha planeado múltiples veces en la literatura^{1,2} que es posible formar sólidos cristalinos microporosos empleando la técnica de la co-cristalización, sin embargo los reportes de estos son escasos y únicamente para MPMS con porosidad intrínseca, por lo que en este trabajo se busca emplear la co-cristalización como método para sintetizar MPMS de moléculas capaces de presentar porosidad extrínseca.

Resultados y Discusión.

La síntesis del 1,4-bis(4,4'-(2-metilbut-3-in-2-ol))benceno compuesto 1 se llevó a cabo mediante un acoplamiento cruzado de Sonogashira entre el 1,4-diiodobenceno y el 2-metil-3-butin-2-ol empleando diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) como precursor de las especies de Pd (0) formadas in situ que son las especies catalíticamente activas,⁶ también se usó ioduro de cobre (I) como co-catalizador en diferentes proporciones con rendimiento superiores al 80 % (Tabla 1), se empleó dietilamina como base y tolueno como disolvente, las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente.

Tabla 1. Efecto % mol de Catalizador Pd (II) y Cu (I) en el rendimiento de 1.



2016
Pachuca, Hidalgo

Paladio (%)	Cobre (%)	Rendimiento 1 (%)	Tiempo (hr)
1	6	87	12
1	6.5	88	12
1	6	82*	48
0.4	5	77	48

Para todas las reacciones se emplearon 8 equivalentes de 2-metil-3-butin-2-ol, *se emplearon 7 equivalentes de alquino,

La síntesis de este compuesto se encuentra descrita previamente en la literatura⁷ y los datos espectroscópicos de RMN de ¹H y ¹³C en solución son consistentes con lo descrito previamente, sin embargo una búsqueda en la base de datos cristalográfica de Cambridge señala que un estudio de la estructura cristalina de este compuesto no ha sido reportado, probablemente debido a que el 1,4-diiodobenceno y 2-metil-3-butin-2-ol son usados como sustratos modelo para probar el alcance de nuevas metodologías sintéticas⁸ y su potencial como en ingeniería de cristales cae fuera de los alcances de dichos estudios. En el espectro de ¹H se observan una tres señales sencillas una en 7.33 ppm que corresponden a los 4 hidrógenos aromáticos, otra en 2.16 ppm que corresponde a los dos hidrógenos de los grupos hidroxilos y finalmente

una señal intensa que integra para doce en 1.61 ppm correspondiente a los cuatro grupos CH_3 presentes en la molécula de 1. En el espectro de ^{13}C se observan seis señales con desplazamientos químicos de 131.50 (C5), 122.63(4), 95.48 y 81.77 (C2-C3), 65.66(C1), 31.45(CH_3).

Se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos X de monocristal del compuesto 1 mediante evaporación lenta de una solución saturada de 1 en CDCl_3 . También se obtuvieron cristales adecuados para difracción mediante evaporación lenta de soluciones de DMSO y acetona, los datos cristalográficos del compuesto 1 se recopilan en la Tabla 2. Los datos fueron colectados en equipo Enraf Nonius Kappa-CCD, a temperatura ambiente (298 K), la primera solución se obtuvo empleando métodos directos usando SIR2011,⁹ para el refinamiento y salida de datos se empleó el programa SHELXL-2013.¹⁰ La creación y modificación de archivos de entrada se realizó empleando el juego de programas de WinGX¹¹ y las imágenes se crearon usando el programa Mercury.¹² Se emplearon restricciones para fijar la distancia de enlace entre el oxígeno y el hidrógeno de los dos grupos hidroxilo (0.85 (3) Å), la posición y desplazamientos isotrópicos se refinaron. Para el compuesto 1 se observa 1 molécula dentro de la unidad asimétrica ($Z' = 1$), este valor resulta de sumar dos mitades de moléculas centrosimétricas cristalográficamente distintas en la unidad asimétrica. Este resultado es interesante ya que recientemente se ha sugerido que el descriptor $Z' = 1/2 + 1/2$ es más adecuado en estos casos,¹³ esto es relevante si se consideran ejemplos anteriores de estudios que recuperan numerosas estructuras de la Base de Datos de Cambridge con $Z' > 1$ mediante procedimientos automáticos, un gran número de estructuras con $Z' > 1$, dejando fuera estructuras como la del compuesto 1, El estudio de estructuras con $Z' > 1$ es un tema emergente en ingeniería de cristales con implicaciones en industrias como la farmacéutica en la que un control de la forma cristalina es prioritario,¹⁴ el estudio de este fenómeno en cristales moleculares de diversos tipos ha sido reportadas por diversos grupos¹⁵ incluidos el nuestro¹⁶ y señala una posible ramificación de estas investigaciones ya que pone en evidencia la utilidad de descriptores adicionales. La diferencia entre moléculas es conformacional y se origina en que en la primera molécula el enlace C-OH se encuentra perpendicular al plano del anillo aromático y en la segunda se encuentra paralelo a este anillo.

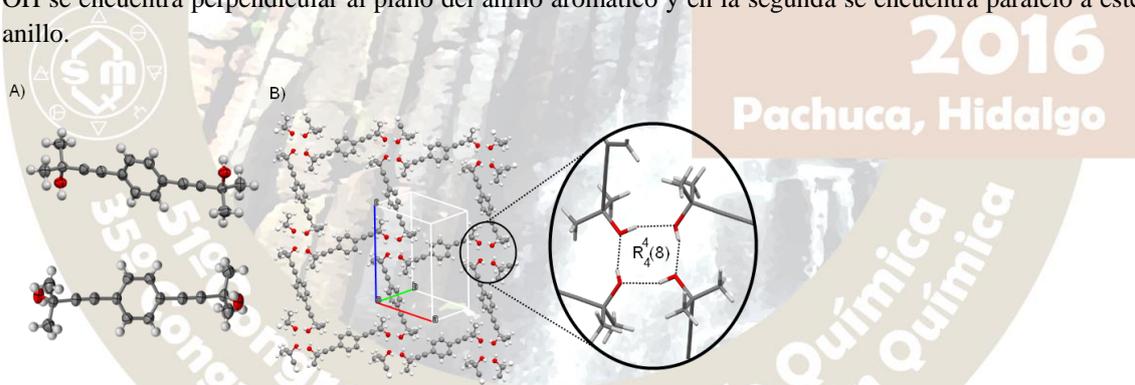


Figura 1. Estructura Cristalina del Compuesto 1. A) Diagrama tipo Ortep mostrando las dos conformaciones distintas del compuesto 1 en el estado sólido, todos los elipsoides se muestran a un 50% de probabilidad excepto los hidrógenos que se muestran con un radio fijo. B) Diagrama de empaquetamiento las que muestra las red cuadrada formada por interacciones por puentes de hidrogeno $R^4_4(8)$.

El empaquetamiento del compuesto 1 consiste en una red cuadrada cuyos nodos consisten en interacciones por puente de hidrogeno formando un ciclo homodrómico (que los puentes de hidrogeno corren en una misma dirección) la clasificación según un análisis de conjunto grafico es del tipo $R^4_4(8)$ en el que moléculas cristalográficamente distintas alternan posiciones, probablemente este arreglo de puentes de hidrogeno es el resultado del impedimento estérico alrededor del grupo donador-aceptor de puentes de hidrogeno, aliviado gracias a dos conformaciones distintas de la molécula de 1 en la estructura cristalina. Esta red cuadrada se encuentra doblemente interpenetrada generando un arreglo cristalino en el que la eficiencia de empaquetamiento es del 65 % (P.E. = 65.1).

Tabla 2. Datos cristalográficos del compuesto 1.

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
Fórmula	C ₁₆ H ₁₈ O ₂	Rango de colección θ , grad.	4.3 a 27.5	Z	4
Peso molecular	242.30	Temperatura, K	298	Reflexiones Colectadas	28138
Grupo espacial	P2 ₁ /c	Rango de Índices	-12 ≤ h ≤ 13 -11 ≤ k ≤ 12 -19 ≤ l ≤ 19	Reflexiones Únicas (Rint)	3184 (0.1488)
Sistema Cristalino	Monoclínico	Tamaño, mm	0.4 × 0.3 × 0.125	Datos / Restricciones / Parámetros	3184 / 2 / 175
a, Å	10.14990(70)	α , grad.	90.0	Índice R [$I \geq 2\sigma(I)$]	R ₁ = 0.0950 wR ₂ = 0.1850
b, Å	9.53660(59)	β , grad.	99.5054(38)	Índices R (todos los datos)	R ₁ = 0.1613 wR ₂ = 0.2156
c, Å	14.87260(90)	γ , grad.	90.0	Bondad de ajuste en F ² (S)	1.128
Volumen, Å ³	1419.836(158)	ρ_{calc} (mg/mm ³)	1.133	Densidad residual pico y Hueco (\bar{e} Å ⁻³)	0.365 / - 0.217

Para las pruebas de co-cristalización se selecciona la *meta*- y *para*-fenilendiamina ya que estos grupos funcionales son complementarios en cuanto a su capacidad receptora y donadora de puentes de hidrógeno. Para las pruebas con la *para*-fenilendiamina se colocaron 80 mg del compuesto 1 y 30.5 mg de co-formador en un recipiente de teflón y se disolvieron en 10 ml de metanol, además se disolvieron 202.5 mg del compuesto 1 y 90.4 mg de co-formador en 15 ml de acetonitrilo y se dejaron evaporar lentamente. De la solución de acetonitrilo se obtuvo un sólido policristalino de color rojo intenso que fue caracterizado mediante difracción de rayos X de polvos como se muestra en la Figura 2. Se observa la coincidencia de los picos con los calculados a partir de las estructuras cristalinas del compuesto 1 descrita en este trabajo y la *para*-fenilendiamina previamente reportada.¹⁷ Para las pruebas con la *meta*-fenilendiamina se colocaron por separado 68.2 y 94.0 mg del compuesto 1 y 65.4 y 86.4 mg de co-formador en un recipiente de teflón y se disolvieron en 10 ml de metanol o acetonitrilo respectivamente. De la reacción de acetonitrilo se observaron dos sólidos cristalinos de color rojo intenso que se caracterizaron mediante difracción de rayos X de polvos (Figura 3) en el caso del sólido con hábitos cristalinos acicular se observa una coincidencia

parcial con picos con los difractogramas calculados para 1 y la *meta*-fenilendiamina previamente reportada.¹⁸ En el caso del sólido cristalino que exhibe una morfología de bloques se observa una mezcla de fases como en el caso anterior (Figura 3). En el caso de las pruebas de cristalización usando metanol se obtienen principalmente mieles.

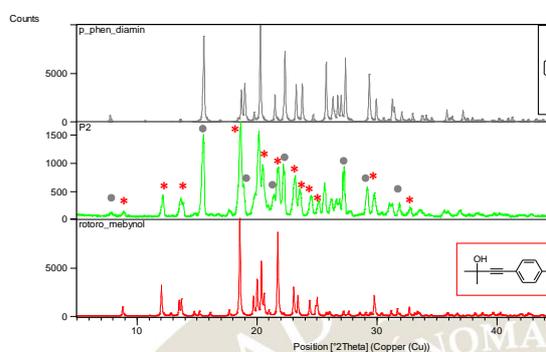


Figura 2. Difractogramas de rayos X de polvos (Cu- $K\alpha$) para los sólidos obtenidos mediante evaporación de acetonitrilo (compuesto 1 y *para*-fenilendiamina) y los difractogramas calculados. Se observa la coincidencia de los picos característicos indicando una mezcla de fases.

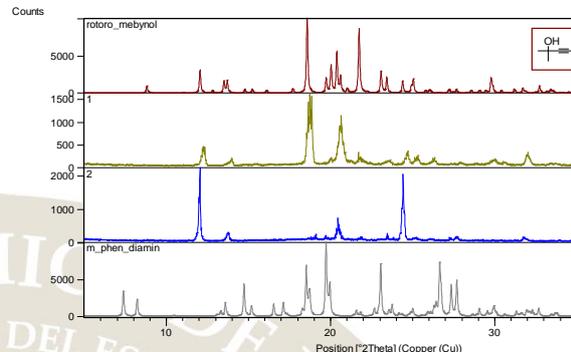


Figura 3. Difractogramas de rayos X de polvos (Cu- $K\alpha$) para los sólidos obtenidos mediante evaporación de acetonitrilo (compuesto 1 y *meta*-fenilendiamina) y los difractogramas calculados. Para el sólido 1 (habito acicular) se observa una mezcla de fases mientras que para la segunda la coincidencia es parcial sugiriendo la formación de una fase distinta.

Conclusiones

La síntesis del compuesto 1 permitió determinar por primera vez la estructura cristalina de este compuesto, mostrando un claro ejemplo de la necesidad de descriptores adicionales del contenido de la unidad asimétrica. La formación de ciclos de puentes de hidrogeno utilización más de una molécula dentro de la unidad asimétrica sugiere congestión estérica alrededor de los grupos hidroxilo del compuesto 1 y que la co-cristalización con aminas puede modificar el arreglo cristalino observado. Los resultados mediante la caracterización mediante difracción de rayos X de polvos sugieren que el compuesto 1 no forma co-cristales con la *para*-fenilendiamina en las condiciones probadas y la posible formación de una nueva fase cuando se emplea *meta*-fenilendiamina de manera incompleta ya que se observa además la presencia de las formas cristalinas de los compuestos de partida.

Referencias

- Holst, J. R.; Trewin, A.; Cooper, A. I. Porous Organic Molecules. *Nat Chem* **2010**, 2 (11), 915–920.
- Tian, J.; Thallapally, P. K.; McGrail, B. P. Porous Organic Molecular Materials. *CrystEngComm* **2012**, 14 (6), 1909–1919.
- Nugent, P. S.; Rhodus, V. L.; Pham, T.; Forrest, K.; Wojtas, L.; Space, B.; Zaworotko, M. J. A Robust Molecular Porous Material with High CO₂ Uptake and Selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (30), 10950–10953.
- Nandi, S.; Chakraborty, D.; Vaidhyanathan, R. A Permanently Porous Single Molecule H-Bonded Organic Framework for Selective CO₂ Capture. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (45), 7249–7252.
- Espinosa-Lara, J. C.; Guzman-Villanueva, D.; Arenas-García, J. I.; Herrera-Ruiz, D.; Rivera-Islas, J.; Román-Bravo, P.; Morales-Rojas, H.; Höpfl, H. Cocrystals of Active Pharmaceutical Ingredients—

Praziquantel in Combination with Oxalic, Malonic, Succinic, Maleic, Fumaric, Glutaric, Adipic, And Pimelic Acids. *Crystal Growth & Design* **2013**, *13* (1), 169–185.

6.- Chinchilla, R.; Nájera, C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (3), 874–922.

7.- Juriček, M.; Felici, M.; Contreras-Carballada, P.; Lauko, J.; Bou, S. R.; Kouwer, P. H. J.; Brouwer, A. M.; Rowan, A. E. Triazole–pyridine Ligands: A Novel Approach to Chromophoric Iridium Arrays. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21* (7), 2104–2111.

8.- Cheng, J.; Sun, Y.; Wang, F.; Guo, M.; Xu, J.-H.; Pan, Y.; Zhang, Z. A Copper- and Amine-Free Sonogashira Reaction Employing Aminophosphines as Ligands. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (16), 5428–5432.

9.- Burla, M. C.; Caliendo, R.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; Cuocci, C.; Giacovazzo, C.; Mallamo, M.; Mazzone, A.; Polidori, G. Crystal Structure Determination and Refinement via SIR2014. *Journal of Applied Crystallography* **2015**, *48* (1), 306–309.

10.- Sheldrick, G. M. A Short History of SHELX. *Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography* **2008**, *64* (1), 112–122.

11.- Farrugia, L. J. WinGX and ORTEP for Windows: An Update. *Journal of Applied Crystallography* **2012**, *45* (4), 849–854.

12.- Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; van de Streek, J.; Wood, P. A. Mercury CSD 2.0 – New Features for the Visualization and Investigation of Crystal Structures. *Journal of Applied Crystallography* **2008**, *41* (2), 466–470.

13.- Bond, A. D. Automated Derivation of Structural Class Symbols and Extended Z' Descriptors for Molecular Crystal Structures in the Cambridge Structural Database. *CrystEngComm* **2008**, *10* (4), 411–415.

14.- Steed, K. M.; Steed, J. W. Packing Problems: High Z' Crystal Structures and Their Relationship to Cocrystals, Inclusion Compounds, and Polymorphism. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (8), 2895–2933.

15.- Taylor, R.; Cole, J. C.; Groom, C. R. Molecular Interactions in Crystal Structures with Z' > 1. *Crystal Growth & Design* **2016**, *16* (5), 2988–3001.

16.- Ramirez-Montes, P. I.; Ochoa, M. E.; Santillan, R.; Ramírez, D. J.; Farfán, N. Steroidal Wheel-and-Axle Host Type Molecules: Insights from Awkward Shape, Conformation, Z' > 1 and Packing. *Crystal Growth & Design* **2014**, *14* (9), 4681–4690.

17.- Czapik, A.; Konowalska, H.; Gdaniec, M. P -Phenylenediamine and Its Dihydrate: Two-Dimensional Isomorphism and Mechanism of the Dehydration Process, and N—H...N and N—H... π Interactions. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications* **2010**, *66* (3), o128–o132.

18.- Betz, R.; Klüfers, P.; Mayer, P. M -Phenylenediamine. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online* **2008**, *64* (12), o2501–o2501.

SÍNTESIS Y APLICACIONES DE LOS SISTEMAS BODIPY'S-CHALCONA

Yaneth C. Pino, Ignacio A. Rivero.

Centro de Graduados e Investigación en Química del Instituto Tecnológico de Tijuana, Apartado Postal 1166, Tijuana, B.C. 22000 México.

yanethpino@hotmail.com irivero@tectijuana.mx

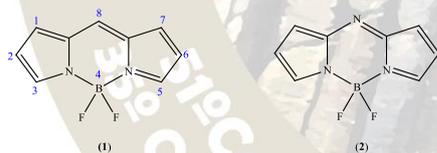
Resumen

En este trabajo se realizó la síntesis del compuesto aza-BODIPY el cual se llevó a cabo en tres pasos. Primero se utilizó el método típico para la obtención de chalconas, por medio de la reacción de condensación Claisen-Schmidt, el segundo paso consistió en la adición del grupo ciano y el nitrometileno en la posición β de las chalconas por medio de la reacción de adición de Michael y por último se hizo reaccionar en un medio de acetato de amonio para obtener el aza-dipirrometeno y éste a su vez se le adicionó $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, obteniéndose el aza-BODIPY.

Introducción

Los BODIPYs son una familia de colorantes fluorescentes, cuya estructura base consiste en una molécula denominada dipirrometeno, que se encuentra acomplejado con un átomo de boro (1). Es considerada como uno de los colorantes más útiles y versátiles que existen, porque presenta propiedades espectrales únicas como intensa absorción en la región UV, intensa fluorescencia y un alto rendimiento cuántico, los cuales han captado el interés de los investigadores para modificar su estructura base con el objetivo de mejorar las propiedades espectrales y de fluorescencia por lo cual se obtiene el aza-BODIPY de la sustitución del átomo meso-carbono (posición 8) con un átomo de nitrógeno (2).¹

Esquema 1. Estructura base de BODIPY y aza-BODIPY.



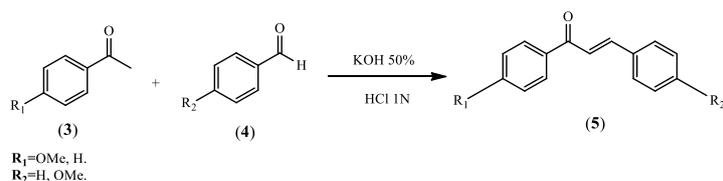
Los aza-BODIPY (2) han sido reportados como una clase de cromóforos con una alta absorción y un coeficiente de extinción ($70000\text{-}80000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) y un rendimiento cuántico de fluorescencia (0.23-0.36) entre 650 y 750 nm. Además, se ha demostrado que este tipo de estructuras se pueden adaptar para actuar como fluorosensores basados en un mecanismo de transferencia de electrones fotoinducida. Estas características sugieren que los aza-BODIPYS pudieran ser una excelente plataforma para construir nuevos análogos.²

Metodología

a) Síntesis de Chalconas.

La síntesis de chalconas se llevó a cabo por medio reacción de condensación de Claisen-Schmidt, en un matraz bola de 100 mL provisto con agitación magnética se adicionaron p-metoxiacetofenona (3) (6.5 g, 43.1 mmoles) y p-metoxibenzaldehído (4) (6.7 g, 49.3 mmoles) en etanol (30 mL) y KOH al 50 % (12 mL). La mezcla de reacción se refluyó por 12 horas y se mantuvo a temperatura ambiente por media hora. El producto (5) se purificó por filtración y recrystalizó en etanol.

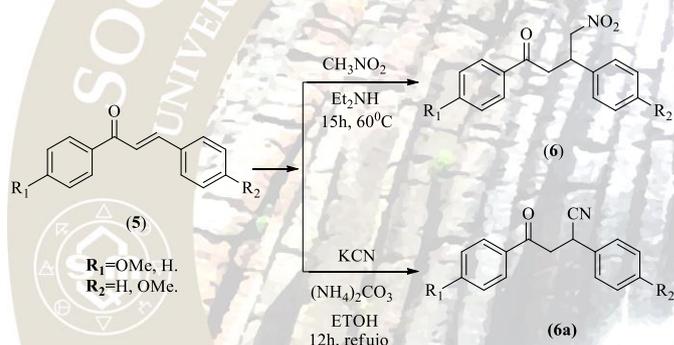
Esquema 2. Síntesis de chalconas.



b) Síntesis de los compuestos diarilnitro cetona y diarilciano cetona.

La síntesis de los compuestos diarilnitro cetonas se llevó a cabo por medio de la reacción de adición de Michael en un matraz bola de 25 mL provisto con agitación magnética, se adicionaron la chalcona (5) (2.0 g, 7.5 mmoles), CH_3NO_2 (2.0 mL) y Et_2NH (3.9 mL). La mezcla de reacción se colocó en un recirculador manteniendo una temperatura de 60°C por 15 horas. Se mantuvo a temperatura ambiente por media hora y se colocó en un embudo de separación de 250 mL se disolvió en acetato de etilo y se realizaron extracciones con NaCl saturado (3 x 30 mL). La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 anhidro, por último, se removió el exceso de solvente. Se realiza purificación por columna de sílice utilizando una fase móvil 8.0-2.0 Éter de petróleo-Acetato de etilo.

Esquema 3. Síntesis de compuestos diarilnitro cetona (6) y diarilciano cetona (6a).

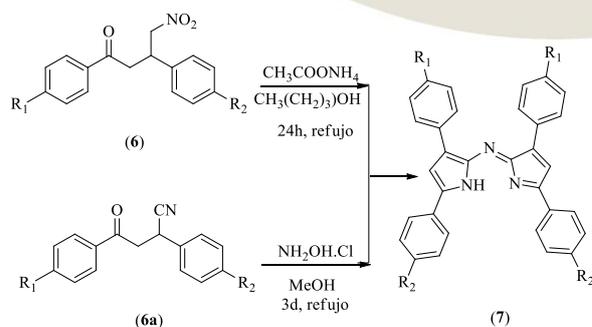


2016
Pachuca, Hidalgo

c) Síntesis del compuesto aza-dipirrometeno (7).

En un matraz bola de 250 mL provisto con agitación magnética, se adicionaron el compuesto diarilnitro cetona (6) (0.6 g, 2.0 mmoles), $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (5.3 g, 69 mmoles) en butanol (100 mL). La mezcla de reacción se colocó a reflujo por 24 horas. Se mantuvo a temperatura ambiente por media hora. Se removió el exceso de solvente.

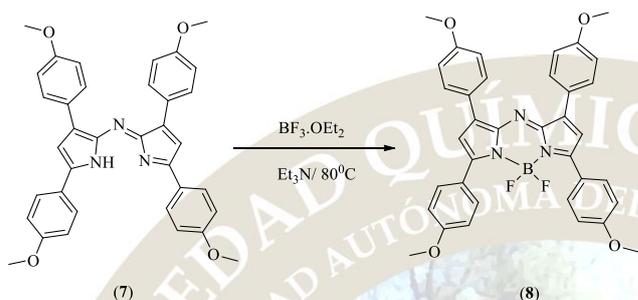
Esquema 4. Síntesis de aza-dipirrometeno (7).



d) Síntesis del compuesto aza-BODIPY.

En un matraz bola de 50 mL provisto con agitación magnética, se adicionaron el aza-dipirrometeno (**7**) (0.03 g, 0.23 mmoles), Et₃N (0.07 g, 0.75 mmoles). La mezcla de reacción se colocó a 80 °C en un baño controlado por 1 hora y 30 minutos. Se colocó en un embudo de separación de 250 mL se disolvió en 50 mL de DCM y se neutralizó con HCl 1N (1 x 60 mL), posteriormente con una solución saturada de NaCl (1 x 60 mL) por último. A la fase orgánica se le removió el exceso de disolvente.

Esquema 5. Síntesis de aza-BODIPY (**8**).



Discusión de Resultados

Tabla 1. Desplazamientos químicos en RMN de los compuestos.

	Rendimiento (%)	RMN de ¹ H CDCl ₃ , 200 MHz δ (ppm)	RMN de ¹³ C CDCl ₃ , 50 MHz δ (ppm)
5	99.0	δ 8.03 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz), 7.68 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, β-H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, α-H), 6.94 (dd, <i>J</i> ₁ = <i>J</i> ₂ =9.0 Hz, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).	δ 188.7, 163.3, 161.5, 143.8, 131.4, 131.7, 130.1, 127.8, 119.54, 114.3, 113.8, 55.49, 55.4.
6	32.0	δ 7.90 (dt, <i>J</i> ₁ = 5.0 Hz, <i>J</i> ₂ = 3.0 Hz, 2H), 7.20 (dd <i>J</i> ₁ = 6.6 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.1 Hz, 2H), 6.90 (dd <i>J</i> ₁ = 6.9 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.1 Hz, 2H), 6.80 (dd <i>J</i> ₁ = 6.7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.1 Hz, 2H), 4.70 (dd de dd, <i>J</i> ₁ = 12.3 Hz, <i>J</i> ₂ = 7.0 Hz 1H), 4.10 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.30 (dd, <i>J</i> ₁ = 7.0 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.0 Hz 2H).	δ 195.5, 163.5, 159.3, 130.9, 130.3, 129.4, 128.5, 114.6, 113.6, 80.0, 55.5, 55.2, 41.1, 38.8.
6a	99.7	δ 7.90 (dd, <i>J</i> ₁ = <i>J</i> ₂ = 6.9 Hz, 2H), 7.4 (m, 5H), 6.9 (dd, <i>J</i> ₁ = <i>J</i> ₂ = 6.9 Hz, 2H), 4.5 (dd, <i>J</i> ₁ = <i>J</i> ₂ = 7.9 Hz, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (dd de dd, <i>J</i> ₁ = <i>J</i> ₂ = 7.0 Hz; <i>J</i> ₃ = <i>J</i> ₄ = 17.7 Hz).	δ 193.1, 163.3, 135.5, 130.5, 129.3, 129.0, 128.3, 127.5, 120.8, 114.0, 55.6, 44.2, 32.1.
7	47.0	δ 8.00 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 4H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 4H), 7.00 (dd, <i>J</i> ₁ = 6.8 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.0 Hz 6H), 6.90 (dd, <i>J</i> ₁ = 6.9 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.1 Hz, 4H), 3.84 (s, 6H), 3.81 (s, 6H).	
7a	13.0	δ 7.80 (s, 8H), 7.50 (s, 8H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 4H), 3.86 (s, 6H).	δ 163.5, 162.0, 154.0, 135.7, 132.0, 131.0, 129.0, 128.1, 126.5, 124.0, 114.6, 55.4.

En la presentación se mostrarán los espectros, así como también las condiciones de reacción y su perfil de fluorescencia.

Conclusión

- Se realizó la síntesis de la chalconas (**5**) por medio de la reacción de condensación de Claisen-Schmidt obteniéndose buenos rendimientos.
- Se optimizó el método para sintetizar los productos (**6 y 6a**) por medio de la reacción de Michael.
- El producto (**6a**) se obtuvo utilizando la chalcona (**5**) por medio de una adición nucleofílica del grupo ciano.
- Los productos (**6**) se obtuvieron por medio de la adición del nucleófilo nitrometano.
- Se logró obtener dos productos Aza-dipirrometenos (**7 y 7a**).
- Se estableció la ruta sintética para obtener los compuestos de tipo Aza-BODIPY (**8**).

Bibliografía

Gorman, A.; Killoran J.; O'Shea, C.; Kenna, T.; Gallagher, W. M.; O'Shea, D.F. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10619.

Killoran, J.; Allen, L.; Gallagher, J. F.; Gallagher, W. M.; O'Shea, D. F. *Chem. Commun.* **2002**, 1862.

Killoran, J.; O'Shea, D. F. *Chem. Commun.* **2006**, 1503.



2016
Pachuca, Hidalgo

51° Congreso Mexicano de Química
35° Congreso Nacional de Educación Química

SENSOR DE *N*-(AMINOALQUIL)-BIOTINAMIDAS Y SU EVALUACIÓN POR RESONANCIA DE PLASMÓN SUPERFICIAL (SPR)

Samantha S. Suszek, Ignacio A. Rivero.

Centro de Graduados e Investigación en Química del Instituto Tecnológico de Tijuana, Apartado Postal 1166, Tijuana, B.C. 22000 México.

samantha.suszek@tectijuana.edu.mx irivero@tectijuan.mx

Resumen

En este trabajo se describe de un sensor biomimético compuesto por un sistema de reconocimiento de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas con una variación en la longitud de la cadena *N*-(aminoalquil) enlazante a la superficie de oro del sensor para la evaluación en tiempo real por SPR de la interacción con analitos enzimáticos de avidina y estreptavidina.

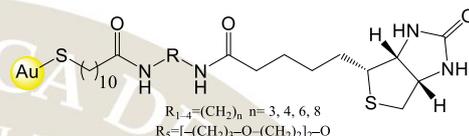


Figura 1. Sensor de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas.

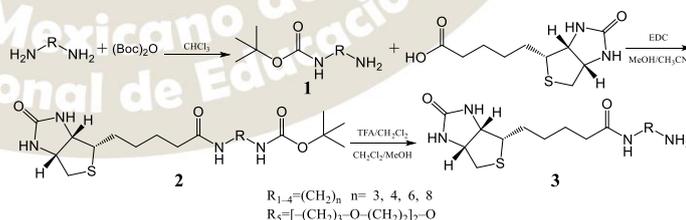
Introducción

Los sensores biomiméticos de SPR miden los cambios en el índice de refracción en la superficie de un metal que presenta el plasmón superficial y pueden ser dispositivos altamente sensibles para detectar interacciones biomoleculares cuando un elemento de reconocimiento biológico adecuado se inmoviliza en la proximidad de la superficie de la capa metálica. Las moléculas de analito que entran en contacto con el sensor biomimético de SPR, se unen al elemento de reconocimiento biológico, produciéndose un incremento del índice de refracción local en la superficie metálica con cambios en la constante de propagación del plasmón superficial registrando de forma continua la luz reflejada, obteniendo un perfil de los cambios del índice de refracción en el medio adyacente a la superficie metálica obteniendo información en tiempo real de las interacciones que ocurren en él. Una de las interacciones únicas no covalente, es la que se produce en los sistemas de biotina-(estrept)avidina, debido a que, cada molécula de (estrept)avidina contiene un máximo de cuatro sitios de unión para biotina cuya interacción puede ser utilizada para mejorar la intensidad de la señal en los sistemas de sensores con una afinidad alta, sensibilidad alta y especificidad alta en la aplicación de sensores biomiméticos de SPR.

Materiales y Métodos

a) Síntesis de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas

La síntesis de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas representado en el Esquema 1 se llevó a cabo utilizando 1 equivalente de una diamina alifática disuelto al 10% en cloroformo, a los cuales se agregó a 0 °C con agitación constante 0.1 equivalente de una solución de di-*tert*-butil dicarbonato disuelto al 10% en cloroformo, la mezcla de reacción permaneció en agitación por un periodo de 16 horas a temperatura ambiente para la obtención de *N*-(*Boc*-aminoalquil)-carbamatos (1). Posteriormente, se utilizó 1.2 equivalente de *N*-(*Boc*-aminoalquil)-carbamato, 1 equivalente de *D*-biotina y 1.6 equivalente de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida disuelto en una solución de metanol:acetonitrilo, la mezcla de reacción permaneció en agitación constante durante 5 horas a temperatura ambiente para la obtención de *N*-(*Boc*-aminoalquil)-biotinamida (2). Finalmente, se utilizó 1



Esquema 1. Síntesis de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas.

equivalente de un *N*-(Boc-aminoalquil)-biotinamida disuelto en una solución de ácido trifluoroacético:diclorometano en una proporción de 1:5, la mezcla de reacción permaneció en agitación constante durante 12 horas a temperatura ambiente para la obtención de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas (**3**).

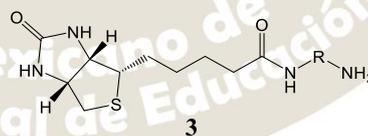
b) Sensor de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas

La preparación del sensor de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas se llevó a cabo utilizando un sensor de monocapas auto-ensambladas de oro (SpotReady™ Chip Substrates de GWC Technologies) y una solución 10 mM de ácido mercaptoundecanoico disuelto en etanol en inmersión por un periodo de 12 horas a temperatura ambiente para la formación del sensor de monocapas auto-ensambladas de oro-alcanotiol. Posteriormente, se colocaron en el sensor de monocapas auto-ensambladas de oro-alcanotiol volúmenes equivalentes de una solución 100 mM de *N*-hidroxisuccinimida disuelta en etanol y una solución 400 mM de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en etanol en inmersión por un periodo de 30 minutos para la activación del sensor de monocapas auto-ensambladas de oro-alcanotiol. Finalmente, se realizó el acoplamiento en el sensor de monocapas auto-ensambladas de oro-alcanotiol activado de soluciones 10 mM de cada una de las cinco *N*-(aminoalquil)-biotinamidas (**3**) disueltas en etanol y una solución de 10 mM de polietilenglicol 6000 disuelto en etanol en inmersión por un periodo de 30 minutos para la activación del sensor de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas. El orden de acoplamiento de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas, se designó alternando las moléculas de una *N*-(aminoalquil)-biotinamidas (**3.1–3.5**) y un polietilenglicol (**P**) para evitar el entrecruzamiento durante la interacción de los sensores de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas con avidina y de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas con estreptavidina en la evaluación por resonancia de plasmón superficial.

c) Evaluación del Sensor de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas por Resonancia de Plasmón Superficial

La primera evaluación de los dos sensores de monocapas auto-ensambladas de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas se llevaron a cabo utilizando soluciones con una concentración de 0.2–1 μM de las enzimas avidina (Avidine from egg white de Sigma-Aldrich®) y estreptavidina (Streptavidin from *Streptomyces avidinii* de Sigma-Aldrich®) en solución amortiguadora de fosfato salino a pH 7.4 y una solución amortiguadora de fosfato salino a pH 7.4. La segunda evaluación de los dos sensores de monocapas auto-ensambladas de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas se llevaron a cabo utilizando una solución amortiguadora de fosfato salino a pH 7.4, soluciones con una concentración de 1 μM de las enzimas avidina (Avidine from egg white de Sigma-Aldrich®) y estreptavidina (Streptavidin from *Streptomyces avidinii* de Sigma-Aldrich®) en solución amortiguadora de fosfato salino a pH 7.4, una solución amortiguadora de fosfato salino a pH 7.4 y una solución de hidróxido de sodio al 1%.

Discusión de Resultados



3.1–3.4: R=(CH₂)_n n= 3, 4, 6, 8

3.5: R=[-(CH₂)₃-O-(CH₂)₂]₂-O

a) Síntesis de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas

Figura 2. *N*-(aminoalquil)-biotinamidas.

Durante la síntesis de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas se obtuvieron cinco *N*-(aminoalquil)-biotinamidas representadas en la Figura 2 con rendimientos del 90–95% y una caracterización de los productos 3.1–3.5 por IR, RMN y EM-IES representada en la Tabla 1.

Tabla 1. Síntesis de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas.

	R. (%)	EM-IES (<i>m/z</i>)	IR (ATR) cm ⁻¹	RMN de ¹ H CDCl ₃ , 200 MHz δ (ppm)	RMN de ¹³ C CDCl ₃ , 50 MHz δ (ppm)
3.1	93	301 [M+H] ⁺	3197.5, 2933.0, 2873.0, 1661.4	δ 5.74 (s, 1H, NH), 5.49 (s, 1H, NH), 5.31 (s, 1H, NH), 4.52 (t, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H, CH ₂ CHNH), 4.33 (t, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H, CHCHNH), 3.31 (q, 1H, CHCHS), 3.16 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 2H, NHCH ₂ CH ₂), 2.88 (dd, <i>J</i> =13.1, 4.7 Hz, 1H, CHCH ₂ S), 2.78 (t, <i>J</i> =10.2 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ NH), 2.35 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ C), 2.06–1.88 (m, 2H, CHCH ₂ CH ₂), 1.68 (p, <i>J</i> =13.2, 6.4 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1.55–1.37 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1.11 (p, <i>J</i> =7.1, 3.5 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 0.88 (s, 2H, NH ₂)	δ 174.2, 163.9, 64.7, 60.2, 51.7, 42.9, 40.6, 39.3, 33.7, 29.6, 28.1, 24.7, 21.2
3.2	95	315 [M+H] ⁺	3385.5, 3200.6, 2863.4, 1656.0	δ 5.49 (s, 1H, NH), 5.23 (s, 2H, NH), 4.52 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H, CH ₂ CHNH), 4.33 (t, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H, CHCHNH), 3.15 (q, 1H, CHCHS), 2.89 (dd, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H, CHCH ₂ S), 2.77 (t, <i>J</i> =10.5 Hz, 2H, NHCH ₂ CH ₂), 2.34 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ NH), 2.14 (t, <i>J</i> =5.1 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ C), 2.00–1.96 (m, 2H, CHCH ₂ CH ₂), 1.75 (p, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1.67 (p, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1.57–1.49 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1.15–1.03 (m, 2H, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 0.87 (s, 2H, NH ₂)	δ 177.0, 163.8, 64.9, 59.8, 53.8, 43.9, 40.6, 38.8, 34.3, 31.0, 29.8, 25.0, 24.1, 21.4
3.3	95	344 [M+H] ⁺	3303.9, 2939.5, 1661.5	δ 6.26 (s, 1H, NH), 4.92 (s, 2H, NH), 4.59 (dd, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H, CH ₂ CHNH), 4.40 (dd, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H, CHCHNH), 3.34 (q, 1H, CHCHS), 3.17 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H, NHCH ₂ CH ₂), 2.91 (dd, <i>J</i> =4.8 Hz, 2H, CHCH ₂ S), 2.81 (s, 2H, CH ₂ CH ₂ NH), 2.35 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ C), 2.08–1.94 (m, 2H, CHCH ₂ CH ₂), 1.69 (p, <i>J</i> =7.2 Hz, 4H, (CH ₂ CH ₂ CH ₂) ₂), 1.45 (p, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1.14 (p, <i>J</i> =8.7 Hz, 4H, (CH ₂ CH ₂ CH ₂) ₂), 1.12 (p, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 0.85 (s, 2H, NH ₂)	δ 175.3, 162.3, 65.9, 61.5, 55.3, 40.6, 39.7, 37.0, 32.2, 30.5, 29.4, 28.2, 28.0, 26.1, 24.4
3.4	90	371 [M+H] ⁺	3227.8, 2928.7, 2858.0, 1667.0	δ 5.34 (s, 1H, NH), 5.08 (s, 2H, NH), 4.54 (t, <i>J</i> =7.8, 5.3 Hz, 1H, CH ₂ CHNH), 4.34 (t, <i>J</i> =8.7, 3.9 Hz, 1H, CHCHNH), 3.16 (q, 1H, CHCHS), 2.92 (dd, <i>J</i> =12.8, 5.0 Hz, 2H, CHCH ₂ S), 2.77 (s, 2H, NHCH ₂ CH ₂), 2.35 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ NH), 2.08–1.99 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ C), 1.79–1.61 (m, 6H, (CH ₂ CH ₂ CH ₂) ₃), 1.53–1.40 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1.36–1.27 (m, 4H, (CH ₂ CH ₂ CH ₂) ₂), 1.18–1.06 (m, 4H, (CH ₂ CH ₂ CH ₂) ₂), 0.88 (p, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 0.68 (s, 2H, NH ₂)	δ 175.3, 162.6, 69.5, 62.5, 56.1, 41.2, 40.6, 37.6, 32.4, 31.0, 29.5, 29.0, 27.6, 27.4, 26.5, 25.2
3.5	91	447 [M+H] ⁺	3244.0, 2934.0, 1667.0	δ 5.24 (s, 2H, NH), 5.06 (s, 1H, NH), 4.54 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H, CH ₂ CHNH), 4.34 (s, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H, CHCHNH), 3.64–3.54 (m, 4H,	δ 175.7, 162.7, 72.7, 71.7, 69.8, 69.0,

				(CH ₂ CH ₂ O) ₂ , 3.48 (t, <i>J</i> =11.9 Hz, 4H, 62.3, 55.3, (CH ₂ CH ₂ O) ₂ , 3.33 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H, 40.5, 36.8, CH ₂ CH ₂ O), 3.30 (t, <i>J</i> =3.4 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ S), 36.4, 33.6, 2.97–2.88 (m, 2H, CHCH ₂ S), 2.82 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 31.6, 31.2, 2H, NHCH ₂ CH ₂), 2.34 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H, 28.3, 24.7, CH ₂ CH ₂ NH ₂), 2.17 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H, 22.5 CH ₂ CH ₂ C), 2.03–1.86 (m, 2H, CHCH ₂ CH ₂), 1.72–1.52 (m, 4H, (CH ₂ CH ₂ CH ₂) ₂), 1.50–1.32 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1.12 (p, <i>J</i> =4.8 Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 0.92 (s, 2H, NH ₂)
--	--	--	--	--

b) Sensor de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas con Avidina

En la evaluación por resonancia de plasmón superficial representada en la Figura 3 de la interacción del sensor de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas con la enzima avidina se obtuvo un coeficiente de adsorción (K_{ads}) de $6.632 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$, una constante de disociación (K_d) de $1.508 \times 10^{-12} \text{ M}$ y un cambio en la intensidad de luz reflejada Tabla 2.

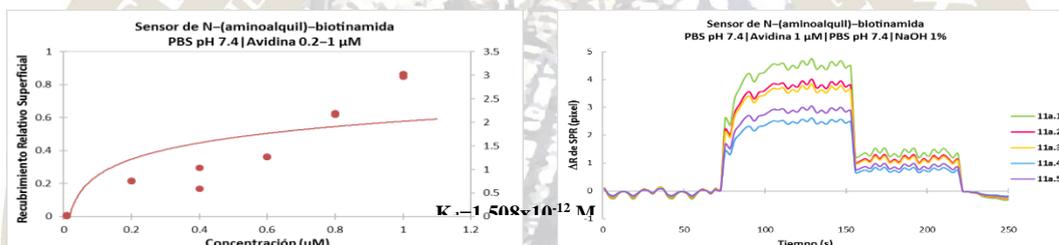


Figura 3. Espectros de a) afinidad y b) SPR de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas con avidina (0–1 µM).

Tabla 2. Asociación de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas con avidina.

<i>N</i> -(aminoalquil)-biotinamidas	Tiempo (s)	R_{max}	% R_{max}
3.1 <i>N</i> -(3-aminopropil)-biotinamida	129	4.7512	0.5671
3.2 <i>N</i> -(4-aminobutil)-biotinamida	129	4.0206	0.4799
3.3 <i>N</i> -(6-aminohexil)-biotinamida	129	3.8448	0.4589
3.4 <i>N</i> -(8-aminooctil)-biotinamida	129	2.6174	0.3124
3.5 <i>N</i> -(3-(2-(2-(3-aminopropoxi)etoxi)etoxi)propil)-biotinamida	129	3.0449	0.3634

c) Sensor de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas con Estreptavidina

En la evaluación por resonancia de plasmón superficial representada en la Figura 4 de la interacción del sensor de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas con la enzima avidina se obtuvo un coeficiente de adsorción (K_{ads}) $1.915 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$, una constante de disociación (K_d) de $5.222 \times 10^{-10} \text{ M}$, y un cambio en la intensidad de luz reflejada Tabla 3.

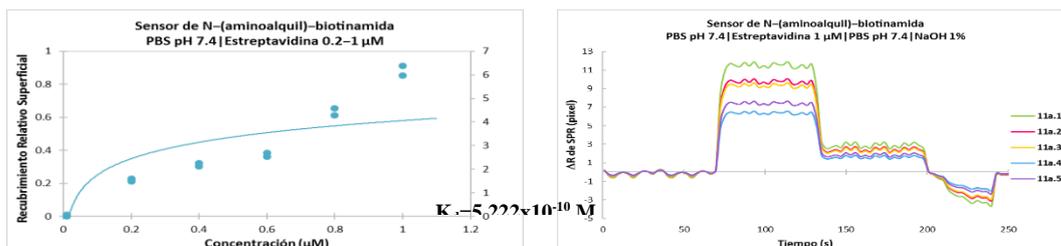


Figura 4. Espectros de a) afinidad y b) SPR de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas con estreptavidina (0–1 µM).

Tabla 3. Asociación de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas con estreptavidina.

<i>N</i> -(aminoalquil)-biotinamidas	Tiempo (s)	R _{max}	%R _{max}
3.1 <i>N</i> -(3-aminopropil)-biotinamida	114	11.9027	0.5198
3.2 <i>N</i> -(4-aminobutil)-biotinamida	114	10.0724	0.4399
3.3 <i>N</i> -(6-aminohexil)-biotinamida	114	9.6320	0.4206
3.4 <i>N</i> -(8-aminooctil)-biotinamida	114	6.5571	0.2864
3.5 <i>N</i> -(3-(2-(2-(3-aminopropoxi)etoxi)etoxi)propil)-biotinamida	114	7.6282	0.3331

Conclusión

Los cambios en la intensidad de luz reflejada de los sensores de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas por resonancia de plasmón superficial presentaron un decremento dependiente de la longitud de la cadena aminoalquil enlazante, debido a que la densidad entre el sustrato metálico y el grupo terminal contribuyó a un decremento de la adhesión covalente a medida que aumento la longitud de la cadena *N*-(aminoalquil) enlazante a la superficie de oro. La evaluación por resonancia de plasmón superficial de la interacción de los sensores de *N*-(aminoalquil)-biotinamidas con las enzimas avidina y estreptavidina presentó una respuesta a los cambios en la intensidad de luz reflejada mayor (2.7 veces) para la interacción del sensor *N*-(aminoalquil)-biotinamidas con estreptavidina que con avidina.

Bibliografía

- Bush, J. T.; Walport, L. J.; McGouran, J. F.; Leung, I. K. H.; Berridge, G.; van Berkel, S. S.; Basak, A.; Kessler, B. M.; Schofield, C. J. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4115–41120.
- Mathur, A.; Hamad, E. M.; Mukhopadhyay, S.; Roy, S. S.; McLaughlin, J. A. *MRS Proceedings* **2009**, *1205*, 1205–L09–12.
- GWC Technologies Inc. *SPRImager®II User Manual*; 2006, V4.1.50.

SELENAZOLINAS BICÍCLICAS DERIVADAS DE CARBOHIDRATOS COMO POTENCIALES INHIBIDORES DE HEXOSAMINIDASA

Martha Velueta Viveros,¹ Penélope Merino Montiel,² Sara Montiel Smith,³ Socorro Meza Reyes,⁴ Óscar López,⁵ José María G. Bolaños⁶

¹Facultad de Ciencias Químicas, BUAP 18martha.velueta@gmail.com, ²Facultad de Ciencias Químicas, BUAP penelope.merino@correo.buap.mx, ³Facultad de Ciencias Químicas, BUAP maria.montiel@correo.buap.mx, ⁴Facultad de Ciencias Químicas, BUAP maria.meza@correo.buap.mx ⁵Facultad de Química, Universidad de Sevilla, España osc-lopez@us.es, ⁶Facultad de Química, Universidad de Sevilla, España bolaños@us.es

Resumen

Se usó el hidrocloreto de *D*-glucosamina per-*O*-acetilada, se obtiene mediante protección del grupo amino en forma de imina, acetilación de los hidroxilos, y desprotección final de la imina. Su acoplamiento con diferentes isoselenocianatos de arilo dio como resultado diferentes selenoureas *p*-sustituidas, alternativamente, la *N*-formilación del hidrocloreto de *D*-glucosamina per-*O*-acetilada, y su tratamiento con trifosgeno y selenio condujo al 2-isoselenocianato per-*O*-acetilado; y su acoplamiento con hidrocloreto de metilamina dio la selenourea correspondiente, todas las selenoureas fueron sometidas a reflujo en tolueno y dieron los correspondientes bicíclicos, a los que se llevó a cabo la desprotección con una disolución metanólica de NaOMe.

Introducción

El funcionamiento anómalo de las hexosaminidasas conduce a la acumulación de glicoconjugados parcialmente degradados [1], lo cual origina algunas enfermedades de almacenamiento lisosomal, como el Tay-Sachs, o Sandhoff [2]. Desde un punto de vista terapéutico, los inhibidores de esta familia de enzimas pueden usarse en el tratamiento de estas enfermedades; entre ellos destacan las tiazolinas bicíclicas derivadas de carbohidratos.

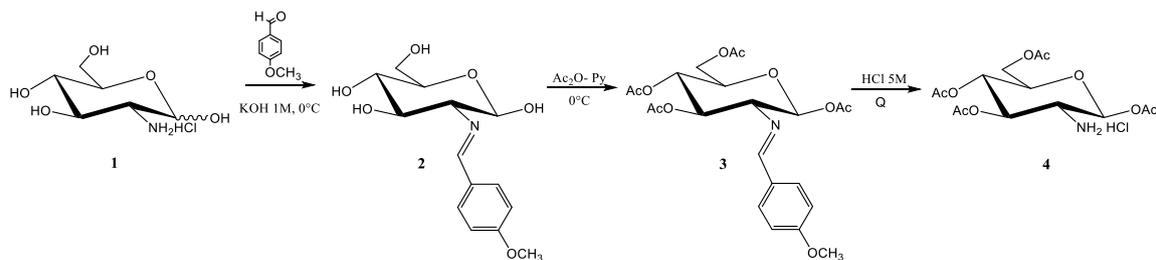
La sustitución isostérica del átomo de azufre por selenio podría, mantener la actividad inhibitoria, y además conferirle capacidad antioxidante, que puede ser también de utilidad para combatir el estrés oxidativo presente en las enfermedades de almacenamiento lisosomal, e incluso neurodegenerativas, como el Alzheimer.

Objetivos

Preparación de 2-alkil(aril)aminoselenazolininas bicíclicas derivadas de *D*-glucosamina, mediante funcionalización adecuada de ésta.

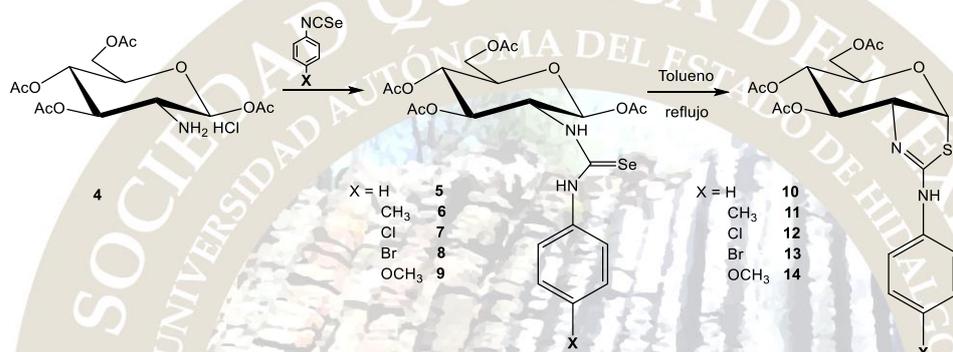
Metodología

El acceso a las 2-aminoselenazolininas propuestas se llevó a cabo usando el hidrocloreto de la *D*-glucosamina per-*O*-acetilada **4** como intermedio clave. Este compuesto es fácilmente accesible mediante una protección quimioselectiva del grupo amino del hidrocloreto de la *D*-glucosamina en forma de imina, lo cual fija la configuración β en el derivado **2**, seguido de acetilación convencional de los hidroxilos, y desprotección final de la imina en medio ácido (Esquema 1).



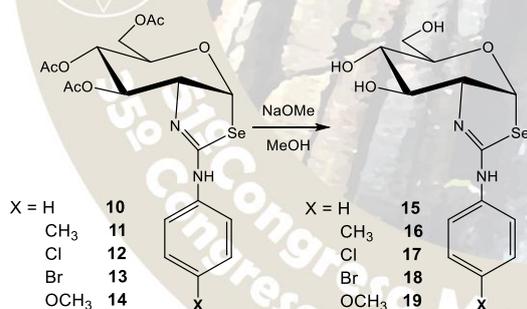
Esquema 1.

Posteriormente se llevó a cabo el acoplamiento de **4** con diferentes isoselenocianatos de arilo para dar como resultado las selenoureas **5-9**, que mediante su tratamiento a reflujo en tolueno dieron como resultado las 2-arilaminoselenazolinas bicíclicas **10-14** (Esquema 2).



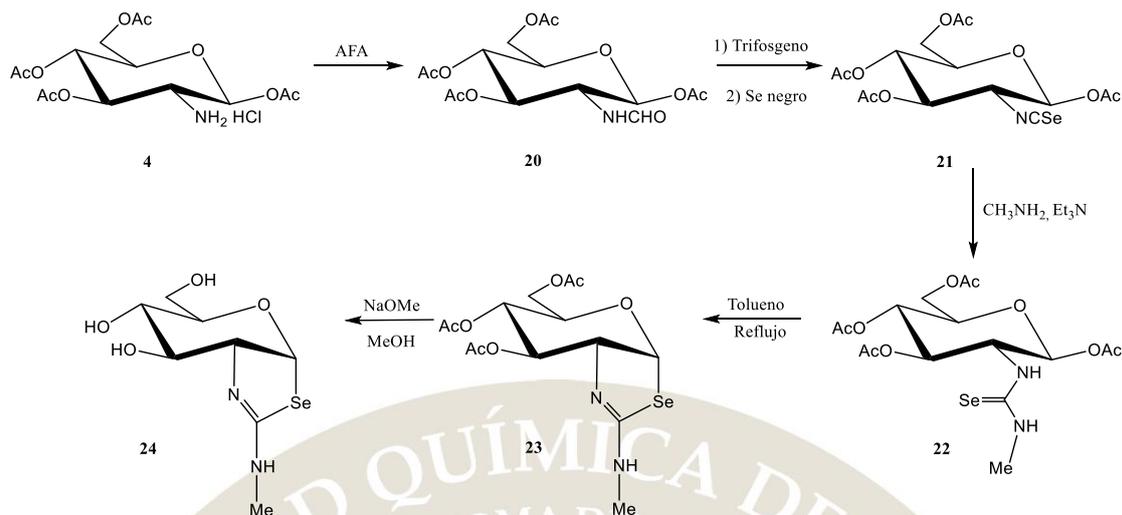
Esquema 2.

Posteriormente se llevó a cabo la desprotección de todos los bicíclicos preparados mediante tratamiento con una disolución metanólica de NaOMe para dar los productos **15-19** (Esquema 3).



Esquema 3.

Por otro lado el hidrocloreto **4** se hizo reaccionar con anhídrido acético-formico (AFA) para dar la formamida **20**, que posteriormente se utilizó para la formación del isoselenocianato **21** utilizando trifosgeno como agente deshidratante seguido de adición *in situ* de Se negro; el acoplamiento posterior con hidrocloreto de metilamina proporciona la selenourea **22**, que mediante su calentamiento en tolueno seguido de la desprotección en medio básico origina la 2-metilaminoselenazolina **24** (Esquema 4).



Esquema 4

Resultados

Los bicíclicos obtenidos son el resultado de un ataque nucleófilo intramolecular del átomo de selenio de la selenourea sobre el carbono anomérico del azúcar, con pérdida de acetato en dicha posición, lo que nos permite obtener los diferentes bicíclicos con un sustituyente de tipo 2-alquil o 2-arilamino.

Conclusiones

Se llevó a cabo la síntesis de selenazolininas bicíclicas. Esta síntesis consistió en una ruta lineal, siendo el paso clave la ciclación intramolecular del átomo de selenio del grupo selenourea de la posición 2 del azúcar sobre el carbono anomérico. El uso de distintos sustituyentes en el grupo 2-alquil(aril)amino permitirá analizar la influencia, tanto de efectos electrónicos, como estéricos en las propiedades biológicas de los compuestos finales.

Los autores agradecen a la VIEP de la BUAP y al CONACyT (I000/321/2016) y a la Junta de Andalucía (España, P11-CVI-7427, FQM134) por el financiamiento para el desarrollo de este proyecto.

Referencias

- [1] Hall, P.; Minnich, S.; Teigen, C.; Raymond, K. *Current Protocols in Human Genetics*, **2014**, 83:17.16:17.16.1–17.16.8.
- [2] Macdonald, J.M.; Tarling, C.A.; Taylor, E.J.; Dennis, R.J.; Myers, D.S.; Knapp, S.; Davies, G.J.; Withers, S.G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2599–2602.

TRANSFORMACIÓN DE LA CADENA LATERAL DE LAS SAPOGENINAS ESTEROIDALES.

María Antonieta Fernández-Herrera,¹ Jazmín Ciciolil Hilario-Martínez,^{1,2} Reyna Zeferino-Díaz,^{1,2} Anallely Huepalcalco-Guevara,² Bertha Fuentes Portillo,² Gabriel Merino,¹ Jesús Sandoval-Ramírez.²

¹Cinvestav-Mérida. Departamento de Física Aplicada. Mérida, Yuc. México. ²BUAP. Facultad de Ciencias Químicas. Puebla, Pue. México.

mfernandez@cinvestav.mx

RESUMEN

La apertura de la cadena lateral de las saponinas esteroidales, ya sea en uno o ambos anillos (E y F), genera nuevas estructuras 22-oxocolestánicas y dihidropiranos y a través de las cuales se pueden obtener nuevos espirostanos, pirroles y lactonas bisnorcolánicas. Este tipo de cadenas laterales se generan mediante una acetólisis catalizada con un ácido de Lewis seguida de un tratamiento en medio acuoso o alcalino, para los 22-oxocolestanos y los dihidropiranos, respectivamente. Los mecanismos de reacción se han analizado vía una serie de cálculos empleando la Teoría de Funcionales de la Densidad y tanto la evidencia experimental como la computacional confirman la formación de un intermediario oxacarbenio.

INTRODUCCIÓN

Las saponinas esteroidales constituyen un grupo particular de productos naturales cuya disponibilidad y diversidad sostuvieron a la industria farmacéutica en México alrededor de la década de los 40.¹ Más tarde se produjo un declive en su uso debido a los excesos en la explotación de los recursos vegetales que las contienen. En años recientes, su empleo en síntesis química ha registrado un repunte, dado que se han encontrado nuevas rutas de transformación en su estructura, principalmente en la cadena lateral. Con respecto a su estructura, éstas pueden ser espirostánicas, colestánicas o furostánicas. Entre las saponinas que han tenido mayor utilidad, sobre todo en la medicina, se encuentran los espirostanos. Estos compuestos contienen una estructura hexacíclica (anillos A-F, figura 1). Algunos ejemplos son la diosgenina, la hecogenina y la sarsasapogenina, cuya concentración en algunas las plantas es relativamente alta (hasta un 9% en peso), por lo que han tenido importante repercusión industrial.²

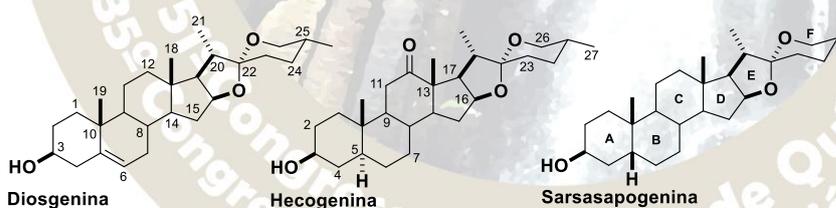


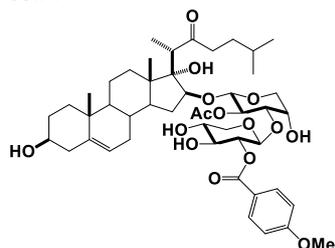
Figura 1. Espirostanos encontrados con más frecuencia en el reino vegetal.

Nuestro grupo ha obtenido, a partir de saponinas esteroidales, esqueletos de alta importancia sintética y biológica como 22-oxocolestanos, dihidropiranos, pirroles, así como nuevas rutas de acceso a lactonas bisnorcolánicas, pirroles y espirostanos funcionalizados. Las nuevas estructuras se han caracterizado por RMN de una y dos dimensiones, así como por infrarrojo, polarimetría, espectrometría de masas y rayos X.

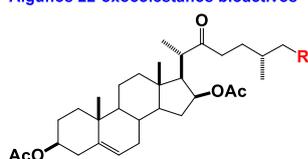
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La cadena lateral 22-oxocolestánica cobró fuerza con el descubrimiento del OSW-1, una saponina colestánica que fue aislada por primera vez en 1992 de *Ornithogalum saundersiae* (figura 2).³

OSW-1



Algunos 22-oxocolestanos bioactivos

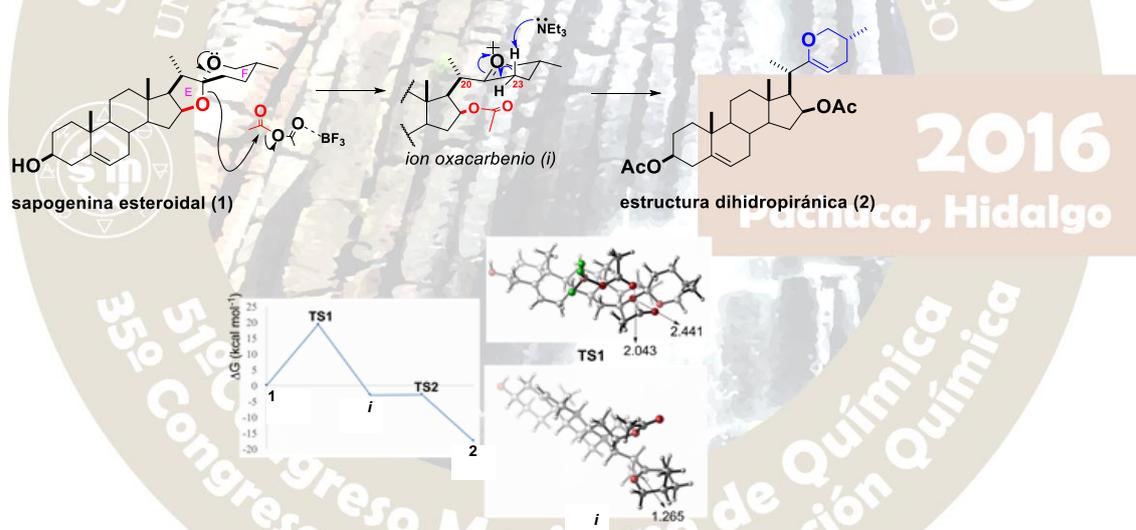


R = OH, OAc, Glu, SeCN, H

Figura 2. Estructura del OSW-1 y algunos análogos 22-oxocolestanos.

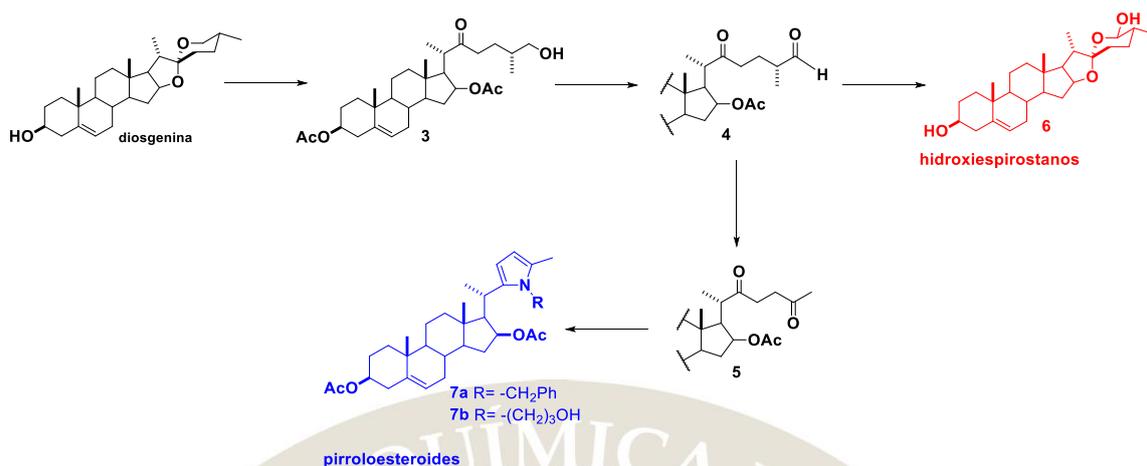
Este compuesto ha mostrado una actividad citotóxica 100 veces mayor a la del taxol y un mecanismo de acción particular.⁴ En 2009, reportamos una ruta sintética para obtener la cadena lateral 22-oxocolestánica a partir de espirostanos con excelentes rendimientos.⁵ Años más tarde, logramos sintetizar compuestos 22-oxocolestánicos con actividad anticancerígena y promotora de crecimiento vegetal (figura 2).⁶

Recientemente publicamos la apertura regioselectiva del anillo E de sapogeninas esteroidales la cual produjo nuevos esqueletos dihidropiránicos (esquema 1).⁷ Esta nueva cadena lateral se obtuvo a través de una acetólisis catalizada con ácido de Lewis, seguida de un tratamiento básico. El mecanismo de reacción se estudió vía una serie de cálculos empleando la Teoría de Funcionales de la Densidad y tanto la evidencia experimental como la computacional confirman la formación de un intermediario oxacarbenio. Los nuevos dihidropiranos son extremadamente reactivos frente a medios ácidos y su correspondiente transformación hacia 22-oxocolestanos funcionalizados en C-26 también se investigó.



Esquema 1. Síntesis de esqueletos dihidropiránicos y trayectoria del mecanismo de reacción que evidencia la formación de un intermediario tipo oxacarbenio.

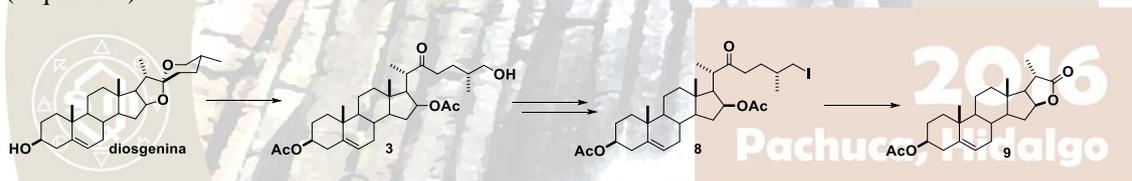
La posición 26 de los espirostanos (compuesto **6**) se funcionalizó a través de la ciclización intramolecular estereoselectiva de un aldehído 22-oxocolestánico (**4**), el cual se sintetizó a partir de una sapogenina esteroidal. El rendimiento global de la reacción es mayor al 80% lo cual hace de esta ruta una alternativa viable (esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de hidroxiespirostanos y pirroloesteroides.

Dicho aldehído también se hizo reaccionar con una amina primaria rica en electrones la cual generó la imina correspondiente. La imina se tautomerizó a la enamina y ésta, después de la adición de agua sufrió la eliminación del carbono 26, generando una estructura 27-norcolestánica (5). Finalmente la reacción de Paal-Knorr condujo a los pirroloesteroides 7.

Por último se investigó una nueva ruta de síntesis de lactonas bisnorcolánicas vía la ruptura inusual del enlace carbono-carbono 22,23 del compuesto 26-yodo-22-oxocolestánico 8. Esta reacción se lleva a cabo empleando carbonatos de metales alcalinos y las condiciones de reacción son relativamente suaves (esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de lactonas bisnorcolánicas.

CONCLUSIONES

A través de la apertura de la cadena lateral espirocetálica se han obtenido esqueletos de alta importancia sintética y biológica, así como nuevas rutas de acceso a lactonas bisnorcolánicas y esteroesteroides funcionalizados. Las nuevas estructuras se han caracterizado por RMN de una y dos dimensiones, así como por infrarrojo, polarimetría, espectrometría de masas y rayos X. Algunos de los mecanismos propuestos se han estudiado vía cálculos computacionales, lo cual ha validado la hipótesis de la participación de un intermediario tipo oxacarbenio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ver por ejemplo: (a) Marker, R. E.; Rohrmann, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 846. (b) Marker, R. E.; Rohrmann, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 3592. (c) Marker, R. E.; Rohrmann, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 518.
2. (a) Hostettmann, K.; Marston A. *Saponins, Chemistry and Pharmacology of Natural Products*; Cambridge University Press: New York. 1995. (b) Waller, G. R.; Yamasaki, K. Eds. *Saponins Used in Traditional and Modern Medicine*; Plenum Press: New York. 1996. (c) Waller, G. R.; Yamasaki, K. Eds. *Saponins Used in Food and Agriculture*; Plenum Press: New York. 1996.

3. Kubo, S.; Mimaki, Y.; Terao, M.; Sashida, Y.; Nikaido, T.; Ohmoto, T. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3639.
4. Zhou, Y.; Garcia-Prieto, C.; Carney, D. A.; Xu, R.; Pelicano, H.; Kang, Y.; Yu, W.; Lou, C.; Kondo, S.; Liu, J.; Harris, D. M.; Estrov, Z.; Keating, M. J.; Jin, Z.; Huang, P. *J. Natl. Cancer Inst.* **2005**, *97*, 1781.
5. Fernández-Herrera, M. A.; Sandoval-Ramírez, J.; Meza-Reyes, S.; Montiel-Smith, S. *J. Mex. Chem. Soc.* **2009**, *53*, 126.
6. (a) Fernández-Herrera, M. A.; López-Muñoz, H.; Hernández-Vázquez, J. M. V.; López-Dávila, M.; Escobar-Sánchez, M. L.; Sánchez-Sánchez, L.; Pinto, B. M.; Sandoval-Ramírez, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2474-2484. (b) Fernández-Herrera, M. A.; Mohan, S.; López-Muñoz, H.; Hernández-Vázquez, J. M. V.; Pérez-Cervantes, E.; Escobar-Sánchez, M. L.; Sánchez-Sánchez, L.; Regla, I.; Pinto, B. M.; Sandoval-Ramírez, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4827. (c) Fernández-Herrera, M. A.; López-Muñoz, H.; Hernández-Vázquez, J. M. V.; López-Dávila, M.; Mohan, S.; Escobar-Sánchez, M. L.; Sánchez-Sánchez, L.; Pinto, M.; Sandoval-Ramírez, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3877. (d) Fernández-Herrera, M. A.; Sandoval-Ramírez, J.; Sánchez-Sánchez, L.; López-Muñoz, H.; Escobar-Sánchez, M. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 451. (e) Zeferino-Díaz, R.; Hilario-Martínez, J. C.; Rodríguez-Acosta, M.; Sandoval-Ramírez, J.; Fernández-Herrera, M. A. *Steroids* **2015**, *98*, 126.
7. Hilario-Martínez, J. C.; Zeferino-Díaz, R.; Muñoz-Hernández, M. A.; Hernández-Linares, M. G.; Cabellos, J. L.; Merino, G.; Sandoval-Ramírez, J.; Jin, Z.; Fernández-Herrera, M. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1772.



2016
Pachuca, Hidalgo

51° Congreso Mexicano de Química
35° Congreso Nacional de Educación Química

APLICACIÓN DE UN ORGANOCATALIZADOR MÚLTIPLE FORMADO POR EL ENSAMBLE DEL (1*S*,4*S*)-2,5-DIAZABICLO-[2.2.1]HEPTANO Y EL ÁCIDO *D*-MANDÉLICO EN UNA REACCIÓN TIPO CASCADA.

C. Gabriela Ávila-Ortiz,¹ Manuel López-Ortiz,² Ignacio Regla,² Eusebio Juaristi*¹

¹ Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional, Apartado Postal 14-740, 07000-México D.F. (Mexico). Fax: (+52) 55-5747-3897. E-mail: gabriela@relaq.mx

² Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Batalla del 5 de Mayo y Fuerte de Loreto, Iztapalapa, 09230, México, D.F. (Mexico).

juaristi@relaq.mx

Resumen:

El ensamble entre el (1*S*,4*S*)-2,5-diazabiclo-[2.2.1]heptano y el ácido *D*-mandélico da origen a un organocatalizador múltiple que ha mostrado conseguir buena diastereo- y enantioselectividad primero en la reacción de Michael y ahora en una cascada Michael-Henry entre la 1,4-ciclohexanodiona y el *trans*-nitroestireno. En el presente trabajo se muestra el alcance de este organocatalizador empleando diferentes nitroolefinas que conducen a selectividades de moderadas a buenas en la generación de 4 centros de quiralidad.

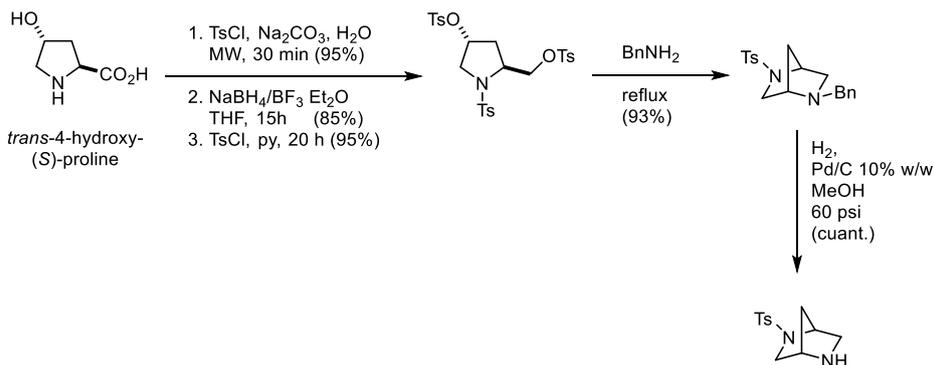
Introducción

En años recientes, la organocatálisis se ha convertido en una de las herramientas más útiles en la síntesis orgánica.¹ Desde los artículos de List, Lerner y Barbas III y el de McMillan en el 2000, la organocatálisis ha sido una línea de investigación en crecimiento con un gran número de publicaciones por año.² En particular, la organocatálisis múltiple ofrece ventajas al lograr la obtención de una gran variedad de sistemas catalíticos sin necesidad de llevar a cabo síntesis complejas.³ Particularmente, las reacciones en cascada resultan de interés debido a que se pueden generar en un solo paso varios centros de quiralidad.⁴ En el año 2013, Kokotos y colaboradores reportan una cascada Michael-Henry entre la 1,4-ciclohexanodiona a varios estirenos organocatalizada por tiohidantoínas quirales como se muestra en el esquema 1.⁵



Esquema 1

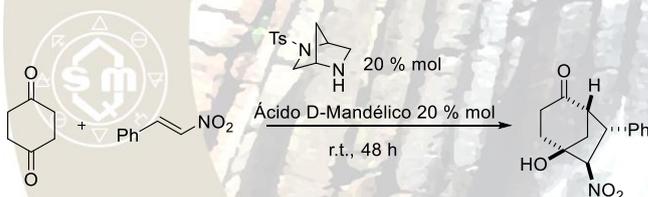
Por otra parte, en nuestro grupo de investigación se ha trabajado en la síntesis de diferentes derivados del diazabicloheptano partiendo de la *trans*-hidroxi-*L*-prolina.⁶ El esquema 2 muestra la síntesis en particular del (1*S*,4*S*)-2,5-diazabiclo-[2.2.1]heptano que es el organocatalizador que se emplea en el presente trabajo.



Esquema 2

Resultados y Discusión

La combinación del (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]heptano con el ácido *D*-mandélico en organocatálisis ya había sido estudiada por nuestro grupo en la reacción de Michael con buenos resultados.⁷ Es así que en el presente trabajo se decidió explorar este organocatalizador múltiple en una reacción más compleja. En este caso, se estudió la reacción cascada Michael-Henry explorada por Kokotos en 2013.⁵ Primeramente, se realizaron ensayos empleando una carga de catalizador del 20% mol y se emplearon diferentes disolventes en la mínima cantidad necesaria para asistir la homogeneidad de la reacción. En resultados previos con la reacción Michael modelo, encontramos que los disolventes no-polares resultaban ser la mejor elección en cuanto a selectividad.⁷ La tabla 1 muestra que tolueno y cloroformo resultan ser los mejores disolventes conduciendo a los mejores resultados. El tolueno resultó ser el disolvente de elección debido a que es menos volátil por lo que se empleó en los siguientes experimentos.



2016
Pachuca, Hidalgo

Tabla 1: Efecto del disolvente en la cascada Michael-Henry entre la 1,4-ciclohexanodiona y el *trans*-β-nitrostireno.

Ensayo ^a	Disolvente	Rendimiento [%] ^b	r.d. ^c	r.e. ^d
1	Tolueno	95	98 : 2	94 : 6
2	Cloroformo	97	98 : 2	94 : 6
3	THF	91	80 : 20	88 : 12

a. Se empleó 0.5 mmol del estireno, 1 mmol (2 equiv.) de la diona, 0.1 mmol del catalizador y co-catalizador y 0.3 mL de disolvente. b. Del producto aislado. c. Obtenido mediante de 1H RMN del crudo de reacción. d. Obtenido mediante HPLC quiral.

Posteriormente, se evaluaron algunos aditivos sólo para confirmar, como lo muestra la tabla 2, que el ácido *D*-mandélico es el que proporciona los mejores resultados de rendimiento y selectividad en comparación incluso con su enantiómero. Por lo que la combinación del (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]heptano con el ácido *D*-mandélico sigue conformando el mejor sistema catalítico.

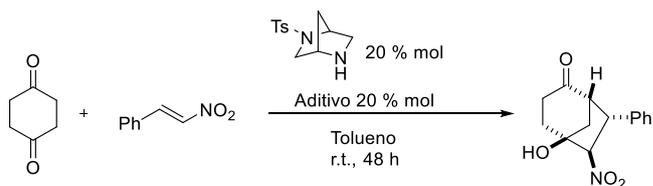
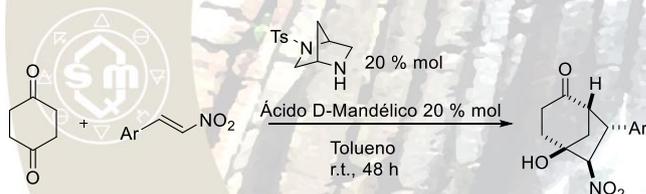


Tabla 2: Efecto del co-catalizador en la cascada Michael-Henry entre la 1,4-ciclohexanodiona y el *trans*-β-nitrostireno.

Ensayo ^a	Co-catalizador	Rendimiento [%] ^b	r.d. ^c	r.e. ^d
4	<i>L</i> -Mandélico	90	80 : 20	87 : 13
5	<i>p</i> -Cl-BzOH	66	66 : 34	90 : 10
6	<i>p</i> -NO ₂ -BzOH	52	59 : 41	70 : 30

a. Se empleó 0.5 mmol del estireno, 1 mmol (2 equiv.) de la diona, 0.1 mmol del catalizador y co-catalizador y 0.3 mL de tolueno como disolvente. b. Del producto aislado. c. Obtenido mediante de 1H RMN del crudo de reacción. d. Obtenido mediante HPLC quirral.

Una vez encontradas las mejores condiciones de reacción se evaluó el alcance del sistema catalítico en la reacción cascada empleando diferentes nitroolefinas que condujeron a los resultados que se resumen en la tabla 3.



2016
Pachuca, Hidalgo

Tabla 3: Cascada Michael-Henry entre la 1,4-ciclohexanodiona y diferentes *trans*-β-nitrostirenos.

Ensayo ^a	Ar	Rendimiento [%] ^b	r.d. ^c	r.e. ^d
7	2-Cl-Ph	89	69 : 31	84 : 16
8	2-MeO-Ph	94	76 : 24	72 : 28
9	2-Br	69	63 : 37	73 : 27
10	4-MeO-Ph	91	75 : 25	97 : 3
11	4-BnO-Ph	95	75 : 25	75 : 25
12	4-Me-Ph	98	74 : 26	78 : 22
13	4-F-Ph	93	74 : 26	51 : 49

a. Se empleó 0.5 mmol del estireno, 1 mmol (2 equiv.) de la diona, 0.1 mmol del catalizador y co-catalizador y 0.3 mL de tolueno como disolvente. b. Del producto aislado. c. Obtenido mediante de ¹H RMN del crudo de reacción. d. Obtenido mediante HPLC quiral.

Parte Experimental

En un matraz provisto con agitación magnética se pesaron 25 mg del catalizador, 15 mg de ácido *D*-mandélico, 112 mg de 1,4-ciclohexadiona y se disolvieron en 0.3 mL de tolueno. Se adicionaron después 0.5 mmol del estireno correspondiente y la reacción se dejó en agitación durante 48 horas. Al cabo de este tiempo, TLC mostró que la materia prima se había consumido en su totalidad. Se tomó una alícuota para analizar por ¹H RMN y determinar la relación diastereomérica por lo que la mezcla de reacción se aplicó en una columna de cromatografía que se eluyó con fase Hexano : AcOEt (90/10-60/40) para la obtención del producto esperado. La relación enantiomérica se determinó por HPLC quiral en columna Chiralpak AD-H.

Conclusiones

Se llevó a cabo una co-catálisis con el (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]heptano con el ácido *D*-mandélico en la reacción de tipo cascada Michael-Henry. La primera reacción (Michael) es determinante para el control de la selectividad.

Bibliografía

1. a) Melchiorre P., Marigo M., Carlone A., Bartoli G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 6138-6171. b) MacMillan D.W.C. *Nature*, 2008, **455**, 304-308.
2. a) Ahrendt K.A., Borths C.J., MacMillan D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 4243-4244. b) List B., Lerner R.A., Barbas III C.F. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 2395-2396.
3. Piovesana S., Scarpino Schietroma D.M., Bella M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 6216-6232.
4. Enders D., Grondal C., Huttel M.R.M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 1570-1581.
5. Tsakos, M.; Elsegood, M.R.J.; Kokotos, C.G. *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 2219-2221.
6. Melgar-Fernandez R., Gonzalez-Olvera R., Olivares-Romero J.L., Gonzalez-Lopez V., Romero-Ponce L., Ramirez-Zarate M.R., Demare P., Regla I., Juaristi E. *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 655-672.
7. Avila-Ortiz, C.G.; López-Ortiz, M.; Vega-Peñaloza, A.; Regla, I.; Juaristi, E. *Asymmetric Catalysis*, Topical issue on Organocatalysis, 2015, **2**, 37-44.

LÍQUIDOS IÓNICOS QUIRALES DE IMIDAZOLIO DERIVADOS DE (S)-PROLINAMINA COMO ORGANOCATALIZADORES EN LA REACCIÓN DE MICHAEL ASIMÉTRICA Y LA REACCIÓN CASCADA MICHAEL-ALDÓLICA ASIMÉTRICA EN CONDICIONES LIBRES DE DISOLVENTE

Arturo Obregón-Zúñiga¹, Marco Guerrero-Robles¹, Eusebio Juaristi^{1,2*}

1. Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional 2508, Colonia Zacatenco, 07360 Ciudad de México, México. 2. El Colegio Nacional, Luis González Obregón 23, Centro Histórico, 06020 Ciudad de México, México. *Correo: juaristi@relaq.mx

Resumen

En el presente trabajo se reporta la síntesis de tres nuevos líquidos iónicos quirales derivados de imidazolio y su aplicación en la reacción de Michael enantioselectiva entre ciclohexanona y nitroestirenos sustituidos en condiciones libres de disolvente. Además, reportamos la primera reacción cascada Michael-Aldólica asimétrica entre ciclohexanona y bencilidenpiruvato organocatalizada por líquidos iónicos quirales. Se evaluó el reciclaje del catalizador en ambas reacciones y no se observó pérdida en la estereoselectividad hasta el tercer ciclo.

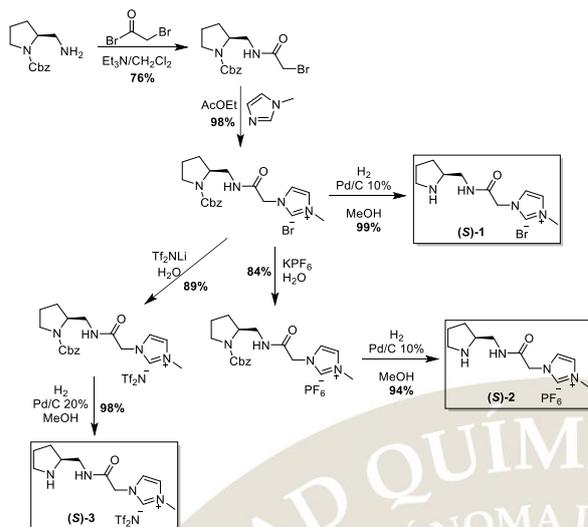
Introducción

Los líquidos iónicos (LI) son sales que contienen un catión orgánico y un anión que puede ser tanto orgánico como inorgánico, y que presentan puntos de fusión menores a 100 °C. Esta propiedad permite su uso como disolventes altamente polares y no volátiles. Una de las clases de LIs más versátiles y estudiados son los que contienen el catión imidazolio. Estos LIs se han usado en diferentes transformaciones orgánicas con excelentes resultados.¹ Con el surgimiento de la organocatálisis asimétrica,² se han desarrollado y empleado diversos líquidos iónicos quirales (LIQ) como organocatalizadores reciclables en transformaciones enantioselectivas.³ En este contexto, la adición de Michael es una reacción en la cual los LIQs derivados de (S)-Prolina y (S)-Prolinamina se han usado de manera satisfactoria.⁴ Cabe destacar que esta reacción es de suma importancia, ya que permite el acceso a productos de alto valor como fármacos, y es un importante punto de partida para muchas reacciones cascada.⁵ Por este motivo, en el presente trabajo nos dimos a la tarea de preparar nuevos LIQs de imidazolio incorporando (S)-prolinamina para aplicarlos a la reacción de Michael asimétrica.

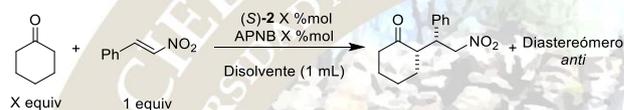
Resultados y discusión

Inicialmente se llevó a cabo la síntesis de tres nuevos LIQs de imidazolio con (S)-prolinamina, (S)-**1**, (S)-**2** y (S)-**3**, de acuerdo a la ruta sintética mostrada en el Esquema 1.

Los LIQs (S)-**1**, (S)-**2** y (S)-**3** se probaron en la reacción Michael modelo entre ciclohexanona y α -nitroestireno y en presencia de ácido *p*-nitrobenzoico (APNB) como aditivo, encontrándose que tanto (S)-**2** como (S)-**3** dieron resultados similares: 92% de rendimiento, 90:10 de relación diastereomérica (rd) y 89:11 de relación enantiomérica (re). Debido a que el anión TF_2N^- de (S)-**3** es más costoso, el PF_6^- de (S)-**2**, se usó como catalizador “estrella”. Hecho esto, se procedió a encontrar las condiciones óptimas variando disolvente, cantidad de catalizador y de ciclohexanona (Tabla 1). Con base en este screening, se halló que las mejores condiciones fueron: sin disolvente, 10 %mol de catalizador y ácido *p*-nitrobenzoico y 6 equivalentes de ciclohexanona (Tabla 1, entrada 6).



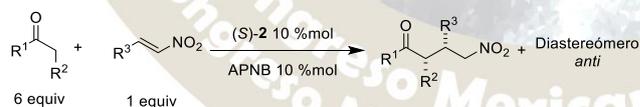
Esquema 1. Ruta sintética de los LIQs utilizados



Entrada	Disolvente	APNB % mol	Cat. % mol	Equiv. Cetona	Rend.	rd (syn/anti)	re (syn)
1	H ₂ O	10%	10%	10	60%	85:15	84:16
2	Tolueno	10%	10%	10	75%	90:10	85:15
3	BMI ₆ PF ₆	10%	10%	10	60%	90:10	90:10
4	Neat	5%	5%	10	75%	91:9	89:11
5	Neat	15%	15%	10	88%	88:12	87:13
6	Neat	10%	10%	6	92%	90:10	90:10
7	Neat	10%	10%	2	76%	89:11	90:10

Tabla 1. Búsqueda de condiciones óptimas para la reacción de Michael

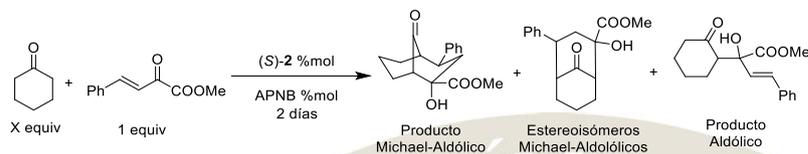
Luego de encontrar las condiciones de reacción más adecuadas, se procedió a evaluar la eficiencia del LIQ (S)-2 en diferentes sustratos, resultados que se muestran en la Tabla 2.



Entrada	R ¹	R ²	R ³	Rend.	rd (syn/anti)	re (syn)
1	-(CH ₂) ₄ -		2-Cl-Ph	97%	93:7	94:6
2	-(CH ₂) ₄ -		2-MeO-Ph	99%	93:7	92:8
3	-(CH ₂) ₄ -		2-Br-Ph	99%	93:7	88:12
4	-(CH ₂) ₄ -		4-F-Ph	94%	85:15	95:5
5	-(CH ₂) ₄ -		4-MeO-Ph	92%	91:9	84:16
6	-(CH ₂) ₄ -		4-Cl-Ph	96%	91:9	90:10
7	-(CH ₂) ₄ -		4-BnO-Ph	85%	88:12	65:35
8	-(CH ₂) ₄ -		4-Me-Ph	95%	89:11	84:16
9	-(CH ₂) ₂ C[O(CH ₂) ₂ O]CH ₂ -		Ph	85%	88:12	90:10
10	Me	H	Ph	99%	-	55:45

Tabla 2. Alcance de la Reacción de Michael catalizada por (S)-2 en diferentes sustratos

Una vez obtenidos estos resultados, en su mayoría satisfactorios, se decidió probar la eficiencia del LIQ (S)-2 en la reacción cascada Michael-Aldólica que conduce a la formación de una molécula bicíclica con 4 estereocentros a partir de ciclohexanona y bencilidenpiruvato. Se hizo un pequeño screening de condiciones y se halló que las mismas condiciones que funcionaron para la reacción modelo también fueron óptimas para la reacción cascada (Tabla 3, entrada 1)



Entrada	% mol de (S)-2 y APNB	equiv. cetona	Rend	re
1	10%	6	50%	91:9
2	20%	6	52%	89:11
3	20%	10	50%	88:12

Tabla 3. Búsqueda de condiciones óptimas para la reacción Michael-Aldólica

El producto se obtiene con un rendimiento del 50% y una re de 91:9; sin embargo, se obtiene como subproductos 14% de otros estereoisómeros y 16% de producto aldólico. Cabe destacar que se evaluó el reciclaje del catalizador, tanto en la reacción cascada como en la modelo, y se encontró que en ambas reacciones el rendimiento decaía drásticamente en cada reutilización, debido posiblemente a la pérdida de catalizador en cada ciclo de reciclaje. En contraste, cabe destacar que la selectividad de las reacciones pudo mantenerse hasta el tercer ciclo de reciclaje.

Conclusiones

Se sintetizaron y probaron tres nuevos LIQs de imidazolio (S)-1, (S)-2 y (S)-3 en la reacción de Michael asimétrica entre ciclohexanona y varios α -nitroestirenos sustituidos, obteniendo rendimientos y selectividades de moderadas a excelentes. Por otro lado, por primera vez se usó un LIQ como un organocatalizador reciclable en la reacción cascada Michel-Aldólica asimétrica con buenas selectividades y rendimientos moderados. Además, se evaluó la reutilización del catalizador en ambas reacciones, encontrando que no hubo pérdida de estereoselectividad.

Bibliografía

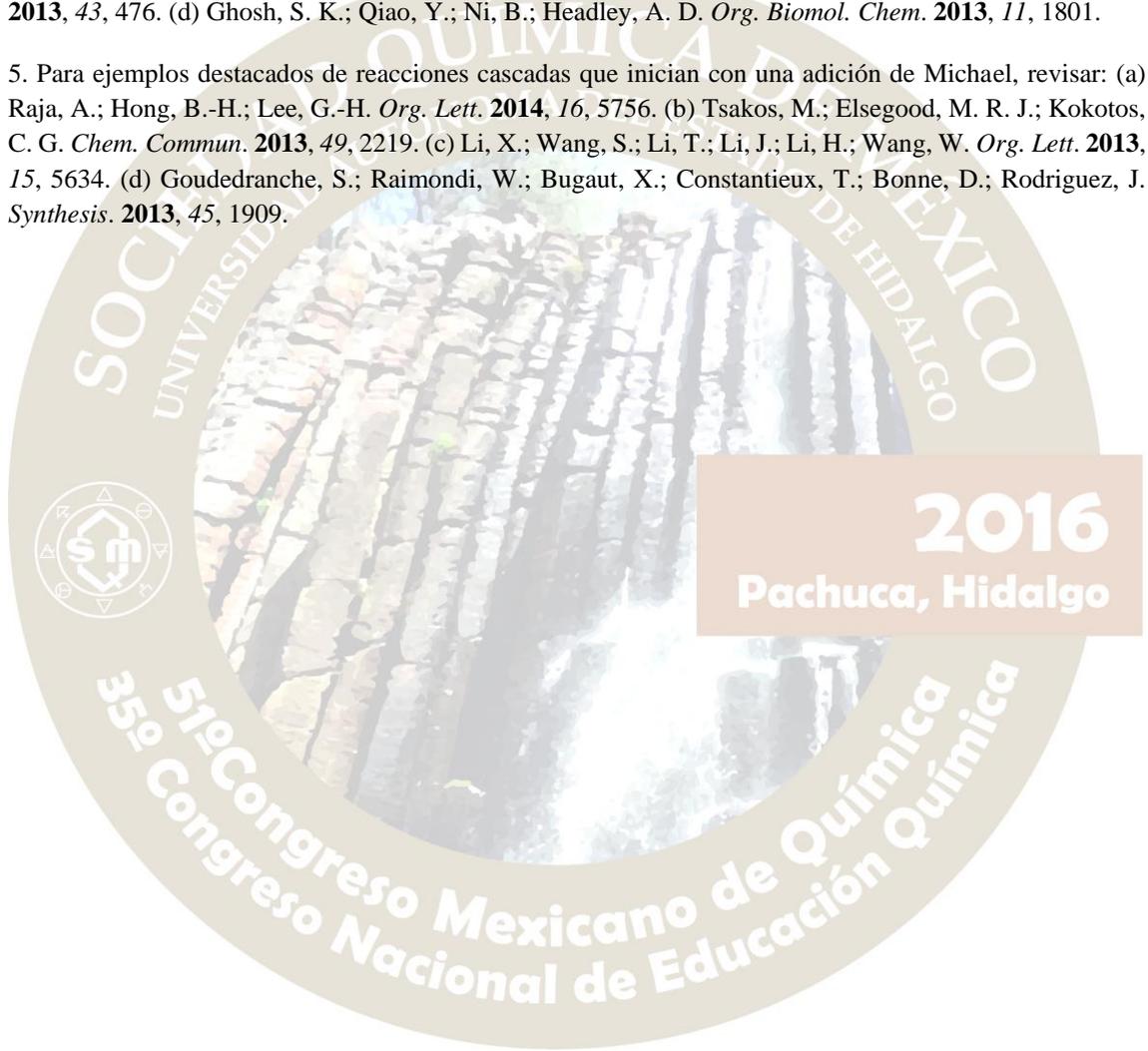
1. Para aplicaciones recientes de líquidos iónicos derivados de imidazolio en diversas transformaciones orgánicas, revisar: (a) Kumar, S.; Dixit, S. K.; Awasthi, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3802. (b) Kühn, T.; Chen, M.; Teichmann, K.; Stark, A.; Imhof, D. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3658. (c) Ren, Y.-M.; Shao, J.-J.; Wu, Z.-C.; Yang, R.-C.; Zhang, Z.; Tao, T.-X. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2529. (d) Majumdar, S.; De, J.; Pal, A.; Ghosh, I.; Nath, R. K.; Chowdhury, S.; Roy, D.; Maiti, D. K. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 24681. (e) Majumdar, S.; De, J.; Chakraborty, A.; Roy, D.; Maiti, D. K. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 3200.
2. Para ejemplos actuales en organocatálisis asimétrica, ver: (a) MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, *455*, 304. (b) List, B. *Chem. Commun.*, **2006**, 819. (c) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*,

5138. (d) Alemán, J.; Cabrera, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774. (e) Bertelsen S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178.

3. Para aplicaciones recientes de líquidos iónicos quirales en organocatálisis, revisar: (a) Yong, F.-F.; Teo, Y.-C. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1293. (b) Shen, Z.-L.; Goh, K. K. K.; Wong, C. H. A.; Loo, W.-Y.; Yang, Y.-S.; Lu, J.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5856. (c) Kucherenko, A. S.; Gerasimchuk, V. V.; Lisnyak, V. G.; Nelyubina, Y. V.; Zlotin, S. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5649. (d) Lisnyak, V. G.; Kucherenko, A. S.; Valeev, E. F.; Zlotin, S. G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9570.

4. Para ejemplos recientes en el uso de líquidos iónicos quirales derivados de (S)-Prolina en la adición de Michael, ver: (a) Ni, B.; Zhang, Q.; Dhungana, K.; Headley, A. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1037. (b) Maltsev, O. V.; Kucherenko, A. S.; Zlotin, S. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5134. (c) Li, J.; Liu, L. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 476. (d) Ghosh, S. K.; Qiao, Y.; Ni, B.; Headley, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1801.

5. Para ejemplos destacados de reacciones cascadas que inician con una adición de Michael, revisar: (a) Raja, A.; Hong, B.-H.; Lee, G.-H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5756. (b) Tsakos, M.; Elsegood, M. R. J.; Kokotos, C. G. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2219. (c) Li, X.; Wang, S.; Li, T.; Li, J.; Li, H.; Wang, W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5634. (d) Gouedranche, S.; Raimondi, W.; Bugaut, X.; Constantieux, T.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Synthesis.* **2013**, *45*, 1909.



REDUCCIÓN DE ALQUINOS α,β -INSATURADOS MEDIADA POR FOSFINAS Y CATALIZADORES DE AG(I) Y AU(I)

Ilse Biridiana Ruiz Sánchez¹, Susana Porcel García²

¹ilsebruiz@gmail.com, ²sporcel@unam.mx

RESUMEN

Alquinos α,β -insaturados son reducidos de manera eficiente a alquenos en presencia de fosfinas, empleando agua como fuente de hidrógeno. La reacción es catalizada por sales de Ag(I) y complejos de Au(I), y permite el control de la estereoselectividad del alqueno mediante la selección del tipo de fosfina.

INTRODUCCIÓN

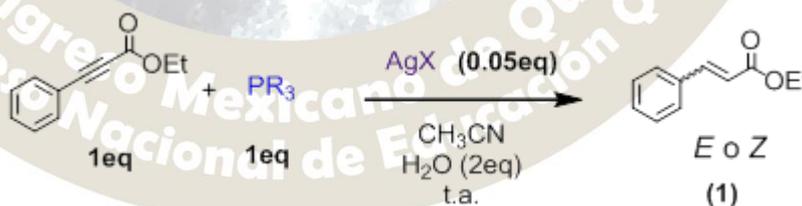
Una gran variedad de moléculas biológicamente activas incorporan dobles enlaces C-C con configuraciones *E* o *Z* definidas, como los β -carotenos, pesticidas, hormonas, fragancias, etcétera.¹ Debido a su importancia, existen diversas metodologías que permiten la obtención estereoselectiva de alquenos. Entre ellas, la reducción de alquinos, mediante el uso de metales de transición como catalizadores homogéneos y heterogéneos,² que ha tomado enorme relevancia en las últimas décadas.³ Algunas de estas metodologías, en lugar de emplear hidrógeno molecular como fuente de hidrógeno emplean agentes de transferencia de hidrógeno.⁴

Por otro lado, en la literatura se ha reportado que fosfinas terciarias reaccionan con alquinos activados con grupos electroattractores, en presencia de agua obteniéndose el correspondiente alqueno vía un intermediario de vinilfosfonio,⁵ en rendimientos moderados y baja estereoselectividad.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, en nuestro grupo de trabajo nos propusimos estudiar si la reducción de alquinos mediada con fosfinas podía acelerarse en presencia de sales de Ag(I) y complejos de Au(I), dada la gran actividad que presentan ambos metales, en reacciones de adición de nucleófilos sobre alquinos.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

En primer lugar estudiamos la reacción de reducción del 3-fenilpropiolato de etilo con agua (2 equiv.) empleando acetonitrilo como disolvente, en presencia de distintas sales de plata y fosfinas (Tabla 1).



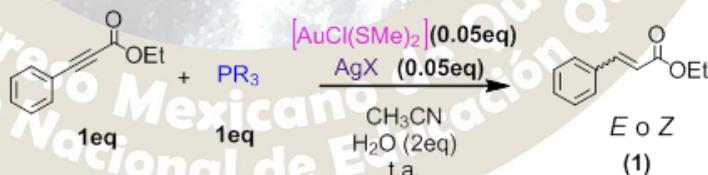
Entrada	AgX	PR ₃	Rendimiento (%)	(E:Z)
1	-	P(<i>n</i> Bu) ₃	87	83:17
2	Ag ₂ CO ₃	P(<i>n</i> Bu) ₃	98	>99 (<i>E</i>)
3	AgOAc	P(<i>n</i> Bu) ₃	92	>99 (<i>E</i>)
4	AgBF ₄	P(<i>n</i> Bu) ₃	99	>99 (<i>E</i>)
5	AgOTf	P(<i>n</i> Bu) ₃	98	>99 (<i>E</i>)
6	AgSbF ₆	P(<i>n</i> Bu) ₃	68	>99 (<i>E</i>)

7	-	PPh ₃	<5	<5 (Z)
8	Ag ₂ CO ₃	PPh ₃	80	05:95
9	AgOAc	PPh ₃	82	>99 (Z)
10	AgBF ₄	PPh ₃	58	02:98
11	AgOTf	PPh ₃	99	01:99
12	AgSbF ₆	PPh ₃	78	01:99
13	-	P(Me) ₃	85	17:83
14	Ag ₂ CO ₃	P(Me) ₃	80	33:67
15	AgOAc	P(Me) ₃	63	17:83
16	AgBF ₄	P(Me) ₃	69	17:83
17	AgOTf	P(Me) ₃	55	23:77
18	AgSbF ₆	P(Me) ₃	30	34:66

Tabla 1. Estudio de la reacción de reducción de alquinos a alquenos en presencia de fosfinas y sales de plata.

Como puede observarse en la Tabla 1, la estereoselectividad depende fundamentalmente del tipo de fosfina empleada. Aquellas reacciones llevadas a cabo con P(*n*Bu)₃ dan preferentemente el isómero *trans* (entradas 1-6), mientras que si se emplea PPh₃ se obtiene preferentemente el isómero *cis* (entradas 7-12), y con PMe₃ se obtiene mayoritariamente el isómero *cis* aunque en menor selectividad (entradas 13-18). No obstante, la adición de una sal de Ag(I) afecta la estereoselectividad de la reacción cuando la reacción es mediada por P(*n*Bu)₃ o PPh₃. Así, empleando cualquiera de las sales de Ag(I) se observa la formación exclusiva del isómero *trans* en presencia del P(*n*Bu)₃ (entradas 2-6), y la formación exclusiva del isómero *cis* cuando se emplea AgOAc en presencia de PPh₃ (entrada 9). Adicionalmente, la incorporación de una sal de Ag(I) acelera la velocidad de la reducción de manera notable cuando la reacción es mediada por PPh₃. Comparativamente, en ausencia de Ag(I) tras 72 h de reacción **1** se obtiene en un rendimiento inferior al 5% (entrada 7), mientras que en presencia de las sales de Ag(I), tras 72 h de reacción **1** se obtiene con rendimientos que van del 58% con AgBF₄ (entrada 10) al 99% con AgOTf (entrada 11). Por el contrario los tiempos de reacción con P(*n*Bu)₃ y PMe₃ se mantuvieron en 1 h y 30 min respectivamente, independientemente de si la reacción se llevó o no a cabo en presencia de sales de Ag(I) (entradas 1-6 y 13-18, respectivamente).

Puesto que el efecto de la Ag(I) sobre la velocidad de la reacción sólo era apreciable en el caso de la PPh₃, decidimos estudiar si complejos de Au(I) podrían acelerar la reacción con el resto de fosfinas y analizar si este metal también producía un incremento de la estereoselectividad de la reacción (Tabla 2).



Entrada	P(R) ₃	Rendimiento (%)	(E:Z)	Tiempo
1	P(<i>n</i> Bu) ₃	81	>99 (E)	15 min
2	PMe ₃	67	23:77	10 min
3	PPh ₃	90	>99 (Z)	6 h

Esquema 2. Estudio de la reacción de reducción de alquinos a alquenos en presencia de fosfinas y [AuCl(SMe₂)].

Acorde con lo esperado, el complejo $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ resultó ser mucho más activo reduciendo los tiempos de reacción de manera notable. Las reacciones mediadas por $\text{P}(\text{nBu})_3$ y PMe_3 se completaron en tan sólo 15 y 10 min respectivamente (entradas 1 y 2), y la mediada por PPh_3 se completó en 6 h (entrada 3). Con respecto a la estereoselectividad, al igual que en el caso de las sales de $\text{Ag}(\text{I})$, el complejo $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ permite la obtención estereoselectiva del isómero *trans* con $\text{P}(\text{nBu})_3$ (entrada 1), o del *cis* con PPh_3 (entrada 3). Sin embargo, en presencia de PMe_3 los valores de estereoselectividad se mantienen aproximadamente del mismo orden que en ausencia del complejo de $\text{Au}(\text{I})$ (Tabla 2 entrada 18 vs Tabla 1 entrada 2).

De acuerdo a lo observado en nuestro estudio, a los reportes sobre reacciones mediadas por fosfinas,⁵ y sobre activación de alquinos con oro⁶ y plata,⁷ proponemos que la reacción comienza vía coordinación del metal al alquino. Una vez coordinado la fosfina ataca a este alquino activado, formándose una sal de vinilfosfonio que en presencia de agua permite la liberación de óxido de fosfina, obteniéndose así el alquino.

Actualmente nos encontramos trabajando en la síntesis de diversos sustratos para estudiar el alcance de la reacción. Asimismo, se están realizando algunos estudios de resonancia magnética nuclear, que nos ayuden a comprender cómo se produce el cambio en la estereoselectividad de la reacción.

METODOLOGÍA

Los reactivos comerciales marca Sigma-Aldrich fueron utilizados sin previa purificación. Los disolventes se secaron y purificaron conforme a los procedimientos descritos en la literatura.

Procedimiento general para llevar a cabo la reacción de reducción: bajo atmósfera de nitrógeno, en un schlenk de 10 mL provisto con una barra magnética, se disuelve la correspondiente sal de plata AgX (0.05 equiv.) en acetonitrilo anhidro. En el caso de las reacciones mediadas por $\text{Au}(\text{I})$, posteriormente se adiciona $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ (0.05 equiv.), observándose un precipitado blanco (AgCl). Finalmente se agrega agua (2 equiv) seguida del 3-fenilpropionato de etilo (1 equiv) y la fosfina correspondiente (1 equiv).

CONCLUSIONES

Se puede llevar a cabo la reducción de alquinos α,β -insaturados mediada por fosfinas, estereoselectivamente en presencia de sales de $\text{Ag}(\text{I})$ y complejos de $\text{Au}(\text{I})$. De manera notable el método desarrollado permite la obtención selectiva tanto de alquenos *E* como de alquenos *Z* mediante la selección del tipo de fosfina empleado. Comparativamente, el $\text{Au}(\text{I})$ produce una mayor aceleración de la velocidad de la reacción que la $\text{Ag}(\text{I})$.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Lehninger, A. L.; Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4th ed.; Freeman, H.W. New York City, 2005.

² Lu, X.; Zhang, C.; Xu, Z. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535.

³ Oger, C.; Balas, L.; Durand, T.; Galano, J.-M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1313.

⁴ Musa S, Ghosh A, Vaccaro L, Ackermann L, Gelman D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2351; Whittaker A.M, Lalic G. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1112; Richmond E, Moran J., *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6922.

⁵ Xu, S.; He, Z. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 16885.

⁶ A. S. K. Hasmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232.

⁷ G. Fang, X. Bi, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8124.

SÍNTESIS ESTERESELECTIVA DE 6-PENTIL-2H-PIRAN-2-ONAS QUIRALES: PRIMERA SÍNTESIS ENANTIOPURA DE METABOLITOS DE *TRICHODERMA SPP.*

José Alvano Pérez Bautista, Rosa Luisa Meza León, Silvano Cruz Gregorio, Verónica Vázquez Valdivia, Leticia Quintero, Fernando Sartillo Piscil.

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), Facultad de Ciencias Químicas, 14 Sur, Esq. San Claudio, San Manuel, 72570, Puebla, Mexico

rsjp2013@gmail.com

En años recientes se ha incrementado el interés de estudio de algunos metabolitos aislados de la especie *Trichoderma spp* debido a su elevada actividad fitotóxica. En este trabajo comunicamos la primera síntesis estereoselectiva de 4 metabolitos secundarios de la especie *Trichoderma spp* a partir de 7,3-LXF. Esto permitió corroborar la configuración absoluta de dos de ellos y proponer la configuración absoluta de los otros dos

Uno de los metabolitos más activos es el 6-pentil-2H-piran-2-ona (6PP).^{xxix} Otros metabolitos secundarios, como los mostrados en la Figura 1 (1-4), se han biosintetizado a partir de 6PP para estudiar el modo de acción de estos agentes de biocontrol.^{xxx}

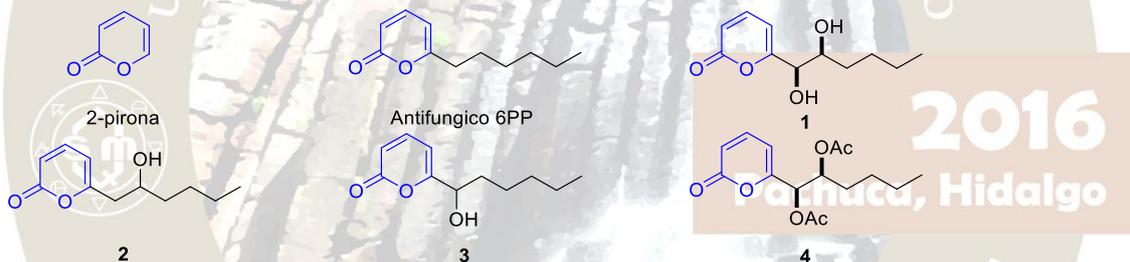


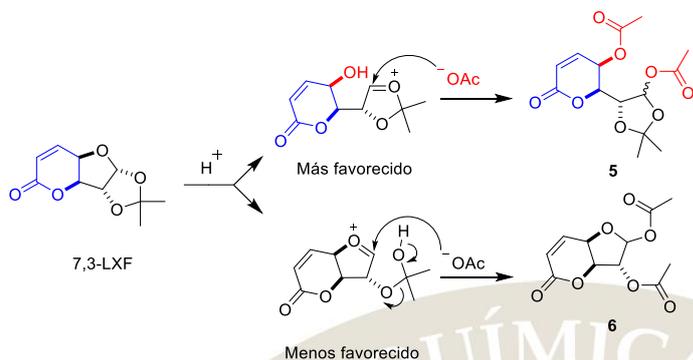
Figura 1. Productos naturales que contienen la 2-pirona como parte de su estructura química.

A pesar de la importancia biológica de estos metabolitos, no existen reportes de la síntesis estereoselectiva de estos compuestos; solo se encuentra reportada una síntesis racémica de **1** y **2** a partir de 6PP donde la configuración absoluta fue determinada únicamente mediante estudios de RMN de sus respectivos derivados de ésteres de Mosher.^{xxxi} Por otra parte los metabolitos **2** y **3** obtenidos por biotransformación a partir de 6PP no tienen asignada una configuración absoluta y su rotación óptica tampoco ha sido reportada. Por ello es importante desarrollar de una ruta sintética estereoselectiva para la construcción de estos metabolitos de forma enantiopura.

En este trabajo comunicamos el uso del “*Chiron Approach*” empleando la 7,3-lactona- α -D-xylofuranosa (7,3-LXF)^{xxxii} como un *chiron* versátil para la construcción del núcleo estructural 2H-piran-2-ona y como fuente de quiralidad de la cadena *n*-pentil en **1-4**.

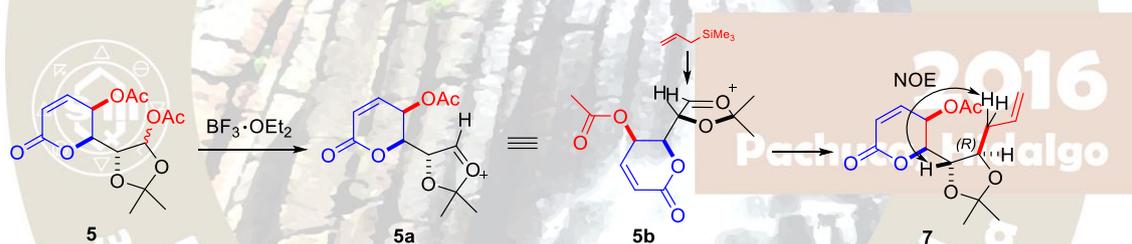
Nuestro trabajo inició con la obtención del compuesto diacetilado **5** siguiendo un protocolo establecido en nuestro laboratorio de hidrólisis selectiva y acetilación del anillo de la furanosa de 7,3-LXF en la posición anomérica, utilizando anhídrido acético en medio ácido.^{xxxiii} La selectividad de esta reacción de hidrólisis-

acetilación se puede atribuir a la liberación de la tensión angular inherente al sistema bicíclico y al carácter básico del átomo de oxígeno del furano (Esquema 1).



Esquema 1. Apertura selectiva del furano en medio ácido.

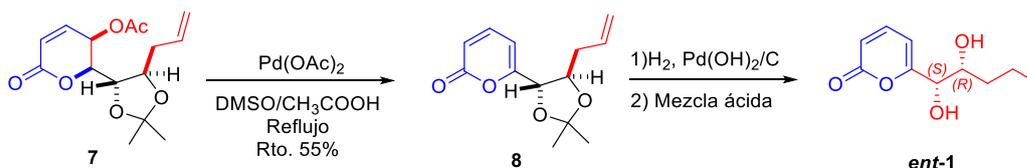
La síntesis del diacetilo **5** representó un logro muy importante debido a que estructuralmente es una δ -lactona α,β -insaturada funcionalizada con un grupo acetiloxi en posición C5. Con el compuesto **5** en nuestras manos procedimos a introducir de forma estereoselectiva el grupo funcional alilo para alargar la cadena de **5** y así construir un nuevo centro quiral con una configuración absoluta orientada a la síntesis enantiopura de **1-4** (Esquema 2).



Esquema 2. Alilación estereoselectiva de **5**.

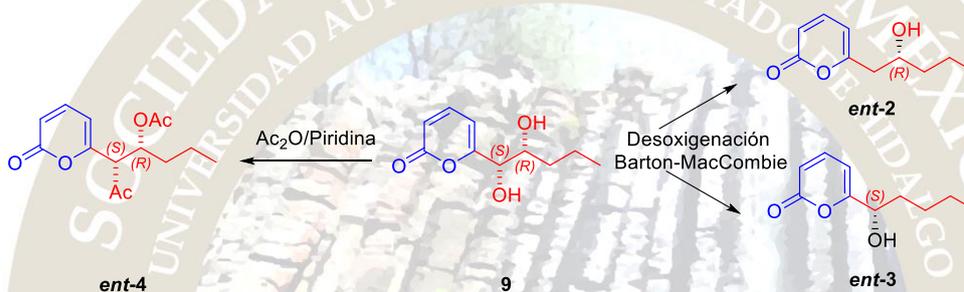
Para realizar la alilación de **5**, lo tratamos con alil trimetilsilano y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y se obtuvo el producto **7** en 80% de rendimiento. Este resultado fue muy interesante ya que pudimos observar en el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción una diastereoselectividad absoluta. La estereoselectividad de esta reacción se atribuye a la rigidez conformacional de la molécula de partida al llevarse a cabo la inserción nucleofílica sobre la cara menos impedida del ión oxocarbenio **5b**.

Una vez que tuvimos completamente caracterizado el producto de alilación **7**, el siguiente paso fue la construcción del fragmento 2H-piran-2-ona, mediante una β -eliminación mediada con $\text{Pd}(\text{AcO})_2$. Después de aislar el derivado de 2-pirona **8** realizamos un proceso de hidrogenación empleando $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ como catalizador, seguido de una desprotección del dioxolano empleando una mezcla de $\text{CH}_3\text{COOH}:\text{H}_2\text{SO}_4:\text{H}_2\text{O}$ para obtener el enantiómero de **1** (Esquema 3).



Esquema 3. Construcción del fragmento 2H-piran-2-ona a partir de 7.

El *ent-1* se sometió a un procedimiento de diacetilación para obtener *ent-4*. Para la obtención de **2** y **3** de forma enantiopura se realizaron procesos de monodesoxigenación sobre la cadena quiral *n*-pentil de *ent-1* empleando condiciones clásicas de desoxigenación radicalaria de Barton-McCombie. Conociendo la configuración absoluta de los carbonos asimétricos C4 y C5 en *ent-1* asignamos una configuración absoluta para *ent-2* y *ent-3* (ver el esquema 4). Esta nueva información podría permitir establecer la configuración absoluta de los metabolitos **2** y **3**.



Esquema 4. Síntesis enantiopura de *ent-2* y *ent-3*.

Conclusiones

Se logró desarrollar la primer síntesis estereoselectiva de 4 metabolitos secundarios de la especie *Trichoderma spp* a partir de 7,3-LXF. Esto permitió corroborar la configuración absoluta de dos de ellos y proponer la configuración absoluta de los otros dos.

Bibliografía.

- I. Claydon, N.; Allan, M.; Hanson, J. R.; Avent, A. G. Br. mycol. Soc. 1987, 88, 503.
- II. Cooney, J. M.; Lauren, D. R. J. Nat. Prod. 1999, 62, 681.
- III. Daoubi M.; Pinedo-Rivilla, C.; Rubio, M. B.; Hermosa, R.; Monte, E.; Aleu, J.; Collado, I. G. Tetrahedron 2009, 65, 4834.
- IV. Ramírez, E.; Sánchez, M.; Meza-León, R. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. Tetrahedron Lett. 2010, 51, 2178.
- V. Valdivia, V.; Henandez, A.; Rivera, A.; Sartillo, F.; Loukaci, A.; Fourrey, J. L.; Quintero, L. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 6511.

SÍNTESIS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS DERIVADOS DE DIHIDROSANGUINARINA
OBTENIDOS MEDIANTE REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DESHIDROGENATIVO
CATALIZADAS CON CUBR

Adriana Romo-Pérez¹, María del Rayo Camacho-Corona¹, Luis D. Miranda Gutiérrez², Abraham García^{1*}

¹ División de Estudios de Posgrado, Universidad Autónoma de Nuevo León, Guerrero y Progreso, Col. Treviño, CP 64570, Monterrey N.L.

² Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S.N., Ciudad Universitaria, Coyoacán, CP 04510, México, D.F.

*edgar.garciazp@uanl.edu.mx

Los alcaloides benzo[c]fenantridínicos han adquirido gran relevancia por sus propiedades anticancerígenas y antibacterianas, siendo la sanguinarina y la dihidrosanguinarina algunos de los más destacados. A pesar de que sanguinarina posee mayor actividad anticancerígena que dihidrosanguinarina, este último no es hepatotóxico y por ello presenta mayor potencial para estudios posteriores. Asumiendo que las propiedades citotóxicas de la dihidrosanguinarina se podían modular mediante la funcionalización de su carbono *sp*³ intracíclico, en el presente proyecto de investigación se sintetizaron ocho derivados de dihidrosanguinarina mediante reacciones de acoplamiento cruzado deshidrogenativo con diversos nucleófilos, usando diferentes catalizadores, agentes oxidantes y disolventes. De acuerdo con los resultados observados, las mejores condiciones de reacción ocurrieron con CuBr como catalizador en presencia de aire y acetonitrilo, obteniéndose los ocho derivados en rendimientos moderados y buenos (33-77%). Adicionalmente, los derivados fueron evaluados en el ensayo de citotoxicidad de la sulforrodamina B, encontrándose que cinco derivados presentaron 100% de inhibición de crecimiento, a 50 μ M, frente a tres líneas celulares cancerosas (cáncer de próstata (PC-3), cáncer de mama (MCF-7) y adenocarcinoma de colon (HCT-15)). Considerando los resultados obtenidos, se desarrolló una metodología sintética eficiente para la funcionalización de alcaloides dihidrobenzo[c]fenantridínicos con una amplia variedad de nucleófilos y en un sólo paso de reacción, los cuales tengan buen potencial para el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos.

Introducción

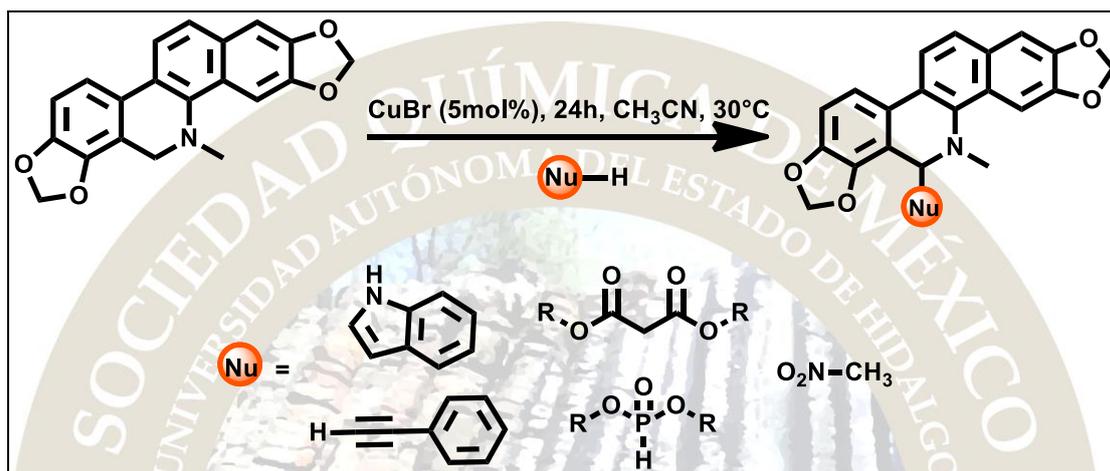
Los alcaloides benzo[c]fenantridínicos han adquirido gran relevancia por sus propiedades anticancerígenas y antibacterianas [1]. Entre ellos destaca la sanguinarina, un alcaloide en forma de ion benzofenantridinio que posee potente actividad anticancerígena y antileucémica, pero que no llegó a la fase de estudios clínicos porque exhibió hepatotoxicidad en ensayos *in vivo* [2]. En otros estudios se reportó que la dihidrosanguinarina, la forma reducida de la sanguinarina, no es hepatotóxica y posee menor actividad anticancerígena que su forma oxidada [3]. Aunado a estos estudios, recientemente se reportó que el análogo reducido, 6-acetonildihidroqueleritrina, posee significativa actividad citotóxica frente a dos tipos de líneas celulares de cáncer de colon humano mediante la inducción de apoptosis [4]. Dichos resultados permiten inferir que las propiedades citotóxicas se pueden modular en alcaloides carentes de grupo iminio y con sustituyentes contiguos al átomo de nitrógeno. Considerando lo antes expuesto, en el presente proyecto de investigación se propuso la semisíntesis de ocho derivados de dihidrosanguinarina mediante reacciones de acoplamiento cruzado deshidrogenativo con diversos nucleófilos y catalizadas con CuBr, aunado a la determinación de sus propiedades citotóxicas frente a tres líneas celulares cancerosas y una línea celular normal de humano.

Materiales y Métodos

La dihidrosanguinarina fue aislada y purificada a partir del extracto metanólico de las semillas de *Bocconia latisejala* mediante cristalización y cromatografía en columna a presión. Posteriormente, la dihidrosanguinarina fue sometida a reacciones de acoplamiento cruzado deshidrogenativo con diversos nucleófilos empleando diferentes catalizadores (CuBr, FeCl₂, I₂), agentes oxidantes (*t*BuOOH, H₂O₂, DDO)

y disolventes (THF, tolueno, CH₃CN, MeOH y *N,N*-dimetilformamida). Las condiciones óptimas de reacción son mostradas en el esquema 1.

Las estructuras químicas de los derivados de dihidrosanguinarina fueron confirmadas mediante resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas. Posteriormente, las propiedades citotóxicas de los derivados fueron determinadas mediante el ensayo de la sulforrodamina B frente a tres líneas celulares de cánceres humanos (cáncer de próstata (PC-3), cáncer de mama (MCF-7) y adenocarcinoma de colon (HCT-15)) y frente a una línea de células normales (fibroblastos gingivales humanos (FGH)).

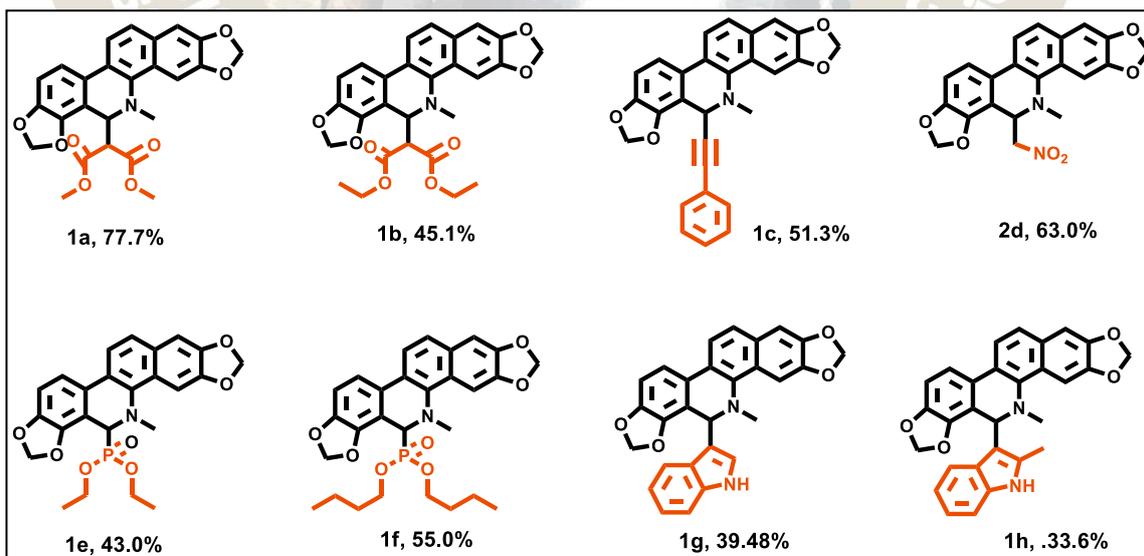


Esquema 1. Reacción de acoplamiento cruzado deshidrogenativo entre dihidrosanguinarina y nucleófilos

Resultados

Se obtuvieron 700 mg de dihidrosanguinarina a partir de las semillas de *Bocconia latisejala*. Se sintetizaron ocho derivados de dihidrosanguinarina en rendimientos que oscilan entre 33.6-77.7%.

Figura 1. Derivados de dihidrosanguinarina



Por otro lado, se determinó la actividad citotóxica de los derivados de dihidrosanguinarina obtenidos en tres líneas de células de cáncer humano. Los resultados se muestran en la tabla 1, lo cual permite observar

que cinco de los compuestos semisintéticos presentaron 100% de inhibición del crecimiento a 50 μM . Sin embargo, los derivados de malonato y el derivado de nitrometano resultaron más tóxicos frente a los fibroblastos gingivales humanos al presentar un porcentaje de inhibición de crecimiento superior a 80. En los α -aminofosfonatos se observa que el número de carbonos presentes en la cadena tiene impacto en las propiedades tóxicas frente a los fibroblastos gingivales humanos; es decir, el compuesto de cadena corta resultó menos tóxico (22.57% de inhibición de crecimiento) que el de cadena más larga (90.77%).

Tabla 1. Porcentaje de inhibición de crecimiento a 50 μM

Derivado	PC-3	HCT-15	MCF-7	FGH	Derivado	PC-3	HCT-15	MCF-7	FGH
	100	100	75.8	93.1 \pm 2.2		100	100	100	22.57 \pm 2.7
	100	100	100	94.6 \pm 1.5		100	100	100	90.77 \pm 1.4
	17	26	8	26.6 \pm 3.8		100	100	100	80.81 \pm 2.0
	ND	ND	ND	ND		50.3	55.3	NC	19.11 \pm 4.5

Conclusiones

Se desarrolló una metodología sintética eficiente para la funcionalización de alcaloides dihidrobenzo[*c*]fenantridínicos con una amplia variedad de nucleófilos y en un sólo paso de reacción. Algunos de los derivados obtenidos tienen buen potencial para estudios posteriores en el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos.

Bibliografía

- [1] A. Jun Deng, H. lin Qin, Cytotoxic dihydrobenzophenanthridine alkaloids from the roots of *Macleaya microcarpa*, *Phytochemistry*. 71 (2010) 816–822.
- [2] E. Debiton, J.-C. Madelmont, J. Legault, C. Barthelemy, Sanguinarine-induced apoptosis is associated with an early and severe cellular glutathione depletion., *Cancer Chemother. Pharmacol.* 51 (2003) 474–82.
- [3] J. Ulrichová, Z. Dvořák, J. Vičar, J. Lata, J. Smržová, A. Šedo, V. Šimánek, Cytotoxicity of natural compounds in hepatocyte cell culture models: The case of quaternary benzo[*c*]phenanthridine alkaloids, *Toxicol. Lett.* 125 (2001) 125–132.
- [4] T.A. Mansoor, P.M. Borralho, X. Luo, S. Mulhovo, C.M.P. Rodrigues, M.-J.U. Ferreira, 6-Acetyldihydrochelerythrine Is a Potent Inducer of Apoptosis in HCT116 and SW620 Colon Cancer Cells, *J. Nat. Prod.* 77 (2014) 1825–1830.

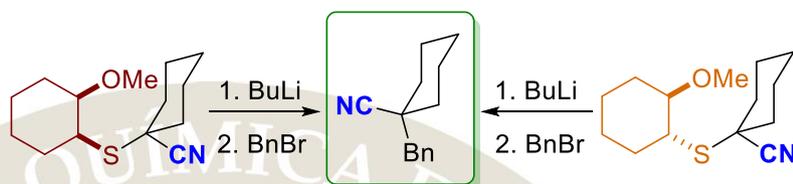
EARLY STUDIES ON A *CHIRAL* SYNTHETIC EQUIVALENT OF TRIANIONIC ACETONITRILE

Carolina Silva Cuevas, Jesús Armando Luján Montelongo*

Departamento de Química, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, San Pedro Zacatenco, 07360 Ciudad de México, México

jalujanm@cinvestav.mx

Two concise preparative routes were developed in order to prepare synthetic probes for a novel alkylsulfanylmethylcyanide exchange reaction.



Experimental surveys prove that the sulfur-exchange and alkylation sequence on substrates different than aromatics is possible, suggesting that a tailored *chiral* synthetic equivalent of trianionic acetonitrile is within reach.

The nitrile group is an important structural motif in functional materials, natural products and pharmaceutical molecules used for the treatment of a diverse range of conditions.^{1,2} As examples, anastrozole, vildagliptin and cilomilast (**Figure 1**) are widely prescribed and well-studied nitrile-containing pharmaceuticals.³ Also, nitriles play a key role as building blocks and precursors due to they may be transformed to other functional groups.

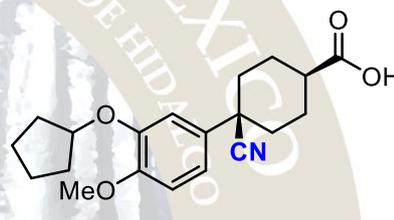
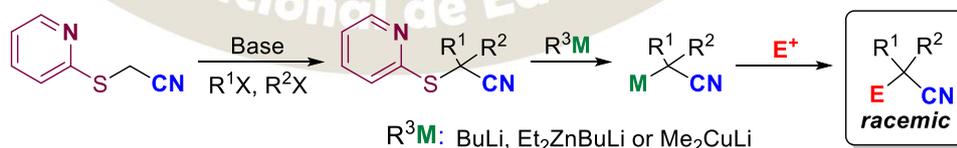


Figure 1. Cilomilast: an oral phosphodiesterase IV inhibitor.

Some methodologies for the preparation of nitrile compounds include functional group interconversion,⁴ nucleophilic displacements,⁵ transition-metal mediated hydrocyanations⁶ or metalation/electrophilic quench sequences.¹ The structural requirement for this strategy lies in the availability of *C-H* bonds located at the adjacent site of the cyanide group. Although there are many examples on this approach to increase molecular complexity in nitriles, the process is often intricate by lack of selectivity when monoalkylation is desired.⁷

In the last years, a sulfanyl-metal exchange in nitriles has caught attention since the method allows in most cases alkylations to proceed with outstanding selectivity. Fleming and Coldham,⁸ showed that the 2-pyridil scaffold is a suitable promoter of this exchange, leading to metalated nitriles that can be quenched with a good range of electrophiles (**Scheme 1**). Although the method features outstanding efficiency and versatility, unfortunately, is not enabled for the generation of asymmetric nitriles.



Scheme 1. Fleming's sulfur-metal exchange for the generation of racemic polysubstituted nitriles.

Here we present a first contribution for

the validation of an integrative protocol, aiming for the establishment of a genuine acetonitrile tri-anion *chiral* synthetic equivalent (Figure 2a). A first goal was to show that a non-aromatic scaffold with stereochemical identity was suitable to be alkylated and able to suffer attack from an organometallic reagent in the sulfur center to perform the exchange and alkylation. We designed and developed expeditious routes

(Scheme 3) to access *cis*-2-methoxycyclohexyl and *trans*-2-methoxycyclohexyl scaffolds (Figure 2b and 2c respectively).

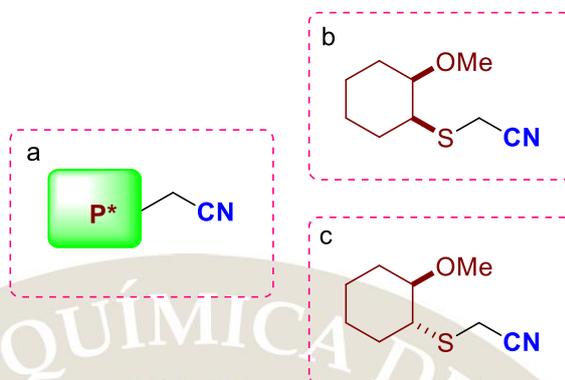
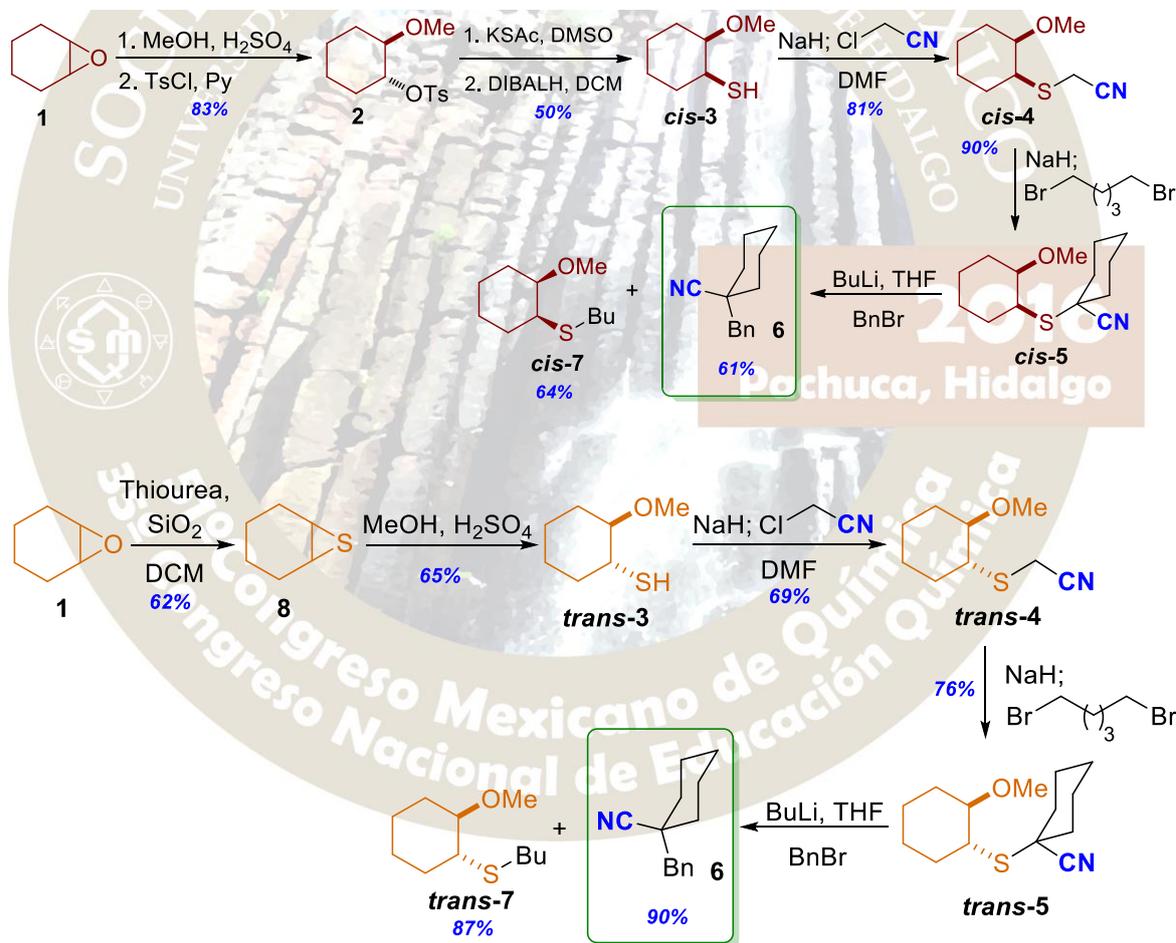


Figure 2. ^aA general chiral synthetic equivalent of trianionic acetonitrile. ^b*cis*-2-methoxycyclohexylsulfanyl acetonitrile ^c*trans*-2-methoxycyclohexylsulfanyl acetonitrile.



Scheme 3. Concise synthetic sequences for the preparation of quaternarized probes *cis*-5 and *trans*-5. Synthe^aA general chiral synthetic equivalent of trianionic acetonitrile. ^b*cis*-2-methoxycyclohexylsulfanyl acetonitrile ^c*trans*-2-methoxycyclohexylsulfanyl acetonitrile.

Once the □□□-dialkylated derivatives **5** were accessed, we attempted the sulfur exchange (**Scheme 3**). To our delight, we could recover the benzylated nitrile derivative **6**, with the thioether byproducts *cis*-**7** and *trans*-**7**.

This proved the exchange-alkylation sequence on quaternarized sulfanylmethyl nitriles was achievable on fully aliphatic substrates. Moreover, we could prove that the chelation effect of the -OMe effectively assist, by chelation, the direction of the alkylation at the □-position of the nitrile scaffold. Currently, we are evaluating the stereoselectivity of diverse mono and dialkylations of substrates **4** and also some derivatized from the *chiral pool*.

References

1. Barker, G.; Alshawish, M. R.; Skilbeck, M.C.; Coldham, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7700–7703
2. Miller, J. S.; Manson, J. L. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 563–570
3. Fleming F.; Yao, L. *J. Med. Chem.* **2010**, *22*, 7902–7917
4. a) Dai, Y.; Hartandi, K. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1584–1597, b) Czekelius, C.; Carreira, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 612–615, c) Gröger, H.; Metzner, R.; Okazaki, S.; Asano, Y. *Chem. Cat. Chem.* **2014**, *6*, 3105–3109
5. a) Rokade, B. V.; Prabhu, J. R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5364–5370, b) Labroli, M. A.; et al. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2601–2603, c) Luján-Montelongo, J. A.; et al. *Heterocycles.* **2009**, *78* (8), 1955–1976
6. a) Falk, A.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1576–1580, b) Yan, Q.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10177–10181
7. Nath, D.; Fleming, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11790–11793
8. Nath, D.; Skilbeck, M. C.; Coldham, I.; Fleming, F. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 62–65

2016
Pachuca, Hidalgo

RECONOCIMIENTO MOLECULAR DE CARBOXILATOS QUIRALES POR ESCUARAMIDAS QUIRALES

Howard Yoav Díaz Salazar, Marcos Hernández Rodríguez.

Departamento de Química Orgánica, Instituto de Química, UNAM, Circuito Escolar, Ciudad Universitaria, 04510, Cd. Mx., México.

howard406@hotmail.com

Se utilizaron escuaramidas quirales con simetría C_2 como receptores para reconocer enantiómeros de carboxilatos quirales. En el proceso de reconocimiento molecular, una mayor acidez de los NH de las escuaramidas confiere una mayor asociación y una mayor selectividad. Las interacciones secundarias, como el apilamiento π - π son importantes para aumentar la capacidad de enantiodiscriminación. El tamaño óptimo del grupo aromático en las escuaramidas, es naftilo (escuaramidas **2** y **6**), ya que presentan una mayor asociación y mayor selectividad.

Introducción

El reconocimiento de aniones es un proceso con aplicaciones directas en la detección y regulación de actividades biológicas.¹ Las escuaramidas juegan un papel importante en el reconocimiento de aniones² debido a su capacidad para donar enlaces de hidrógeno al anión y en organocatálisis³ a través de la activación de sustratos por enlaces de hidrógeno. Los enantiómeros de los aminoácidos y de algunos fármacos que tienen un ion carboxilato (a pH fisiológico) en su estructura pueden exhibir diferentes propiedades en los sistemas biológicos, por lo que se ha dedicado un esfuerzo importante al estudio del mecanismo de reconocimiento de enantiómeros. En este trabajo, se describen los estudios de enantiodiscriminación de carboxilatos quirales empleando escuaramidas quirales como receptores.

Metodología

Las aminas quirales utilizadas para la síntesis de las escuaramidas son comercialmente disponibles o pueden ser preparadas fácilmente por aminación reductiva⁴ empleando la sulfonamida de Ellman como auxiliar quiral. Las escuaramidas se obtuvieron por la reacción de la correspondiente amina quiral y dimetilescuato (**Esquema 1**). Por otro lado, se sintetizó la tiourea **5** para comparar su capacidad de enantiodiscriminación con la escuaramida **4** análoga.



Esquema 1. Aminación reductiva y síntesis de escuaramidas quirales.

El estudio de reconocimiento molecular se realizó por titulación de ^1H RMN en $\text{DMSO}-d_6$ de las escuaramidas quirales (**Figura 2**) con los dos enantiómeros del mandelato de tetrabutilamonio. Los datos se procesaron con el programa BindFit disponible en <http://supramolecular.org> para calcular la constante de asociación. A modo de ejemplo, durante la titulación de la escuaramida **2** con (*R*)-Mandelato de tetrabutilamonio, el desplazamiento químico del NH se movió de 7.790 ppm a 9.881 ppm (**Figura 1**). Se

realizó modelado molecular para explicar las interacciones presentes en los aductos escuaramida/carboxilato; para ello se utilizó Gaussian 09 revisión D.01. al nivel de teoría M06-2x/6-31+G(d,p).

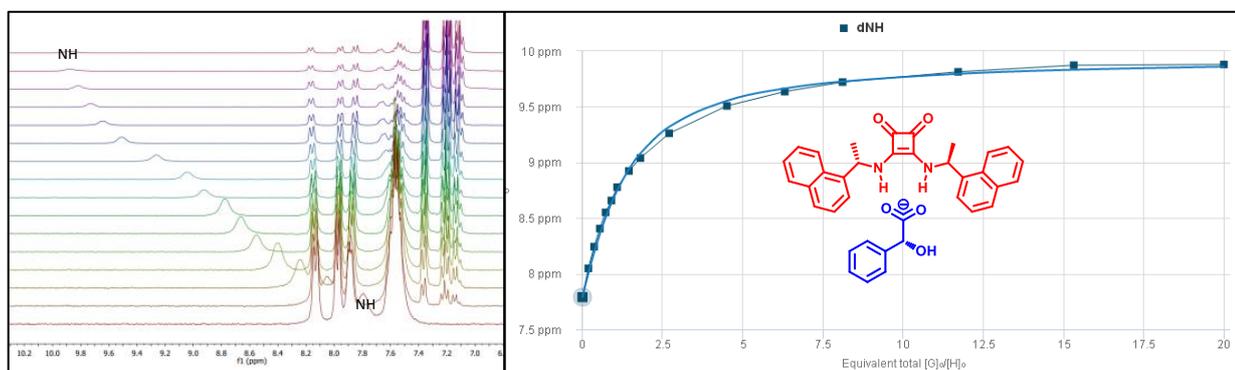


Figura 1. Titulación de escuaramida **2** con (*R*)-Mandelato de tetrabutilamonio.

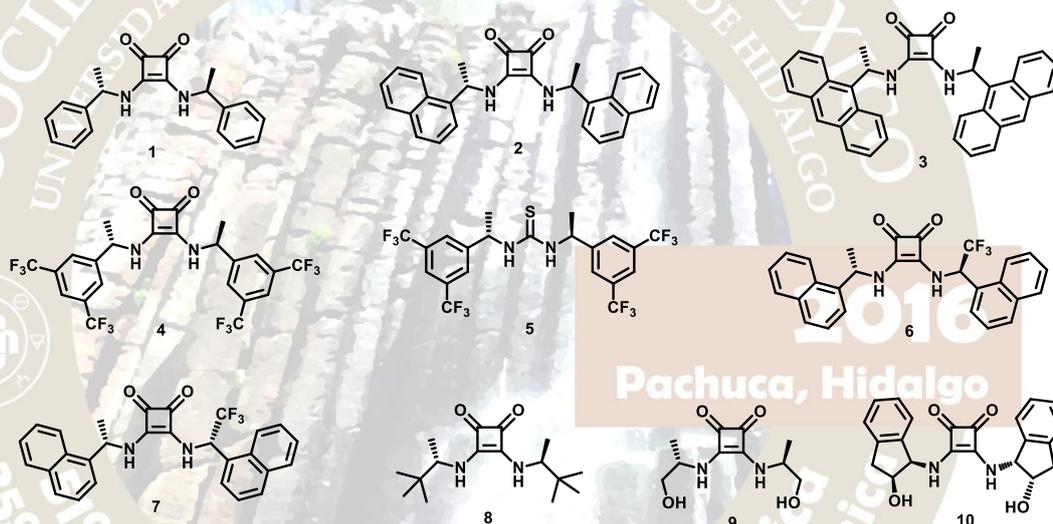


Figura 2. Escuaramidas quirales.

Discusión de Resultados

En la **Tabla 1** se encuentran las constantes de asociación experimentales de los aductos receptor/mandelato, la selectividad, que es una medida de la capacidad de los receptores para discriminar entre los enantiómeros del mandelato; y la energía relativa de asociación calculadas por métodos DFT (M06-2x/6-31+G(d,p)). Se hacen las siguientes observaciones para la **Tabla 1**: (1) las constantes de asociación son moderadas debido al disolvente (DMSO-*d*₆, disolvente aprótico polar) empleado para el estudio, de todas maneras son en promedio 5 veces mayores que las tioureas análogas, lo cual muestra una mayor capacidad para donar puentes de hidrógeno; (2) las escuaramidas **1**, **3**, **7**, **9** y **10** reconocen (*S*)-Mandelato, mientras que los receptores **2**, **4**, **5**, **6**, y **8** reconocen el enantiómero opuesto; (3) el tamaño óptimo del grupo aromático es naftilo; (4) la acidez del NH tiene un impacto directo sobre la fuerza de enlace de hidrógeno⁵, la asociación en la escuaramida **4** es mayor que con la tiourea **5** análoga, debido a que las escuaramidas son más ácidas que la tioureas; (5) una mayor asociación implica un mayor reconocimiento por uno de los enantiómeros del mandelato, como se ejemplifica por las escuaramidas **2** y **6** con propiedades estéricas casi idénticas pero la escuaramida **6** presenta una mayor enantiodiscriminación; (6) es importante que los receptores tengan un eje de simetría C₂ para que su capacidad de enantiodiscriminación sea mayor, la escuaramida pseudo-meso **7** tiene una menor selectividad (1.32) sobre los enantiómeros del mandelato que la escuaramida pseudo-C₂

análoga **6** (1.64); (7) las interacciones secundarias son fundamentales para incrementar la fuerza de asociación, por ejemplo, la escuaramida **4** tiene una constante de asociación mayor que la escuaramida **1**, debido a que el CH-orto altamente polar del grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenil participa formando enlaces de hidrógeno adicionales en el aducto escuaramida/mandelato, sin embargo la capacidad de enantiodiscriminación se mantiene constante en ambos casos (1.07).

Tabla 1. Constantes y energías relativas de asociación entre las escuaramidas quirales y las sales de mandelato.

Receptor	K _{asociación}		S ^a	E _{relativa} de asociación, kcal/mol		E _{enantiodiscriminación} kcal/mol
	(R)-Mand	(S)-Mand		(R)-Mand	(S)-Mand	
1	94	101	1.07	-2.8	-3.4	0.6
2	118	96	1.23	---	---	---
3	22	23	1.05	-5.5	-6.6	1.1
4	387	361	1.07	-13.7	-13.9	0.2
5	93	63	1.48	-10.8	-8.3	2.5
6	198	121	1.64	---	---	---
7	152	201	1.32	---	---	---
8	49	36	1.36	-1.3	0.000	1.3
9	14	61	4.36	---	---	---
10	5	17	3.40	---	---	---

^aFactor de Selectividad k_S/k_R para las escuaramidas **1, 3, 7, 9** y **10**; y el inverso para los receptores **2, 4, 5, 6** y **8**.

De acuerdo al modelado molecular, los dos enlaces de hidrógeno entre la escuaramida y el carboxilato son lineales, limitando a la escuaramida, el carboxilato y los carbonos vecinos a estos grupos funcionales a estar prácticamente en el mismo plano. El OH del mandelato forma un enlace de hidrógeno intramolecular en el mismo plano que el carboxilato, orientando el fenilo y el hidrógeno del mandelato fuera del plano. En las escuaramidas, debido a la tensión 1,3-alílica, el CH del estereocentro es *syn*-periplanar al enlace N-C-C=O. Con estas consideraciones, se propone que en los diastereoisómeros (*S,S*-*S*) de los aductos con escuaramidas **1, 3** y **7**, los grupos arilo de las escuaramidas y el grupo fenilo del mandelato se encuentran del mismo lado haciendo una interacción π - π en forma T, formando un aducto más estable. Los receptores **2, 4, 5** y **6** reconocen el enantiómero opuesto, debido a que además de las interacciones π , están presentes las interacciones CH-F; la escuaramida **2** presenta un efecto estereoelectrónico óptimo para reconocer (*R*)-mandelato. Las escuaramidas **8, 9**, y **10** muestran un efecto propiamente estérico, por ello su baja asociación.

Teniendo en cuenta este mecanismo, un receptor con simetría C_2 , un huesped conformacionalmente rígido, los enlaces de hidrógeno con el carboxilato y las interacciones π - π entre los anillos arilo o algún tipo de interacciones secundarias, es posible diseñar receptores quirales que sean capaces de reconocer carboxilatos quirales con una alta enantiodiscriminación (**Figura 3**).

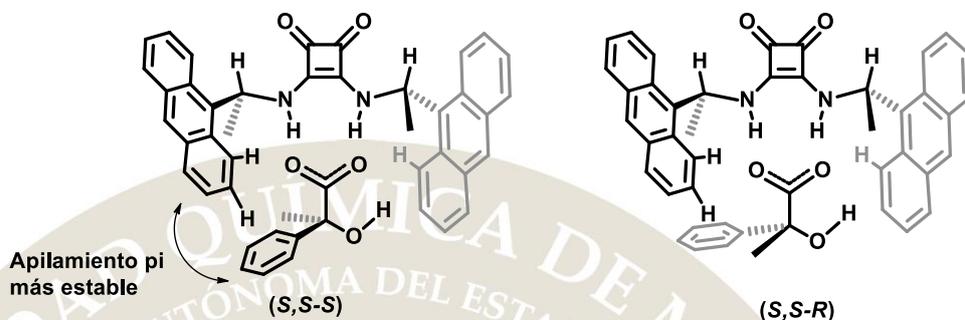


Figura 3. Estructura de aductos diastereoméricos.

Conclusiones

En conclusión, se requieren escuaramidas quirales con simetría C_2 para lograr discriminar entre enantiómeros de carboxilatos. Una mayor acidez de los NH de las escuaramidas confiere una mayor asociación y una mayor selectividad. Las interacciones secundarias, como el apilamiento π - π son importantes para aumentar la capacidad de enantiodiscriminación. El tamaño óptimo del grupo aromático en las escuaramidas es naftilo (escuaramidas **2** y **6**), ya que presentan una mayor asociación y mayor selectividad.

Bibliografía

- (a) J. L. Sessler, P. Gale, W.-S. Cho, *Anion Receptor Chemistry*, Royal Society of Chemistry, London, UK, **2006**; (b) M. Wenzel, J. R. Hiscock, P. A. Gale, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 480.
- (a) Nathalie Busschaert, Isabelle L. Kirby, Sarah Young, Simon J. Coles, Peter N. Horton, Mark E. Light, Philip A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 2059. (b) Ali Rostami, Alexis Colin, Xiao Yu Li, Michael G. Chudzinski, Alan J. Lough, Mark S. Taylor, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3983.
- (a) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jorgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6890. (b) Pankaj Chauhan, Suruchi Mahajan, Uğur Kaya, Daniel Hack, Dieter Enders, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 253.
- (a) Guangcheng Liu, Derek A. Cogan, Timothy D. Owens, Tony P. Tang, Jonathan A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1278. (b) Jian Xu, Zhen-Jiang Liu, Xian-Jin Yang, Li-Min Wang, Guan-Long Chen, Jin-Tao Liu, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 8933.
- (a) G. Jakab, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert and P. R. Schreiner, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 1724. (b) Karla Elisa Trejo-Huizar, Ricardo Ortiz-Rico, María de los Angeles Peña-González and Marcos Hernández-Rodríguez, *New J. Chem.*, **2013**, 37, 2610.

QUÍMICA ORGANOMETÁLICA(QOME)

CARBENOS *N*-HETEROCÍCLICOS DE PLATA Y COBRE A PARTIR DE SALES CUATERNARIAS DE IMIDAZOLIO SIMÉTRICAS

Erik Gerardo Rojo Gómez¹; Miguel Francisco Caviedes Téllez¹; Gloria Sánchez Cabrera¹; Francisco Javier Zuno Cruz¹

¹Área 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, Hgo. México.

frik_gerardo@hotmail.com

Resumen

En este trabajo se presenta la síntesis de sales cuaternarias de imidazolio simétricas a partir de derivados de 1,4-diazadienos o a partir de 1-(trimetilsilil)-*1H*-imidazolio, y sus estudios de reactividad con Ag₂O y [Cu(NCMe)₄][BF₄] para la obtención de los carbenos *N*-heterocíclicos metálicos correspondientes. Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados mediante RMN de ¹H y ¹³C, IR, espectroscopia de masas y difracción de rayos X de monocristal para aquellos compuestos en los que fue posible.

Introducción

Los compuestos imidazol-2-ilidenos mejor conocidos como carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) se han estudiado ampliamente en los últimos años debido a las características que presentan, así como la facilidad de síntesis y las reacciones en las que pueden verse involucrados; los carbenos *N*-heterocíclicos son especies químicas en la cual el carbono 2 de tipo carbénico está directamente enlazado a, al menos, un átomo de nitrógeno dentro del heterociclo, estos ligandos se pueden estabilizar tanto electrónicamente como estéricamente permitiendo que el complejo metálico formado al coordinarse a un metal de transición aumente su tiempo de vida ^[1].

Generalidades

Carbenos *N*-Heterocíclicos de plata

Se han estudiado los complejos carbénicos de plata (I) debido a que tienen la habilidad de actuar como un agente de transferencia de carbenos para la síntesis de complejos de otros metales de transición; considerándose uno de los mejores métodos para la síntesis de complejos M-carbénico debido a la labilidad del enlace Ag-C y la estabilidad termodinámica de los halogenuros de plata que se obtienen como subproducto, además de la baja solubilidad que presentan lo que permite su fácil separación del compuesto de interés ^[2].

Carbenos *N*-Heterocíclicos de cobre

La química de complejos de Cu (I) y Cu (II) con NHC ha sido relativamente poco estudiada en comparación con otros carbenos metálicos como en el caso de los compuestos carbénicos de plata; entre las rutas de síntesis más utilizadas para la formación de estos complejos se encuentra la reacción del precursor de la especie de cobre con el carbénico libre, que involucra una desprotonación *in situ* o la reacción de trasmetalación partiendo del complejo de plata ^[3].

Metodología

Síntesis de ligandos 1,4-diazabutadieno

Para la síntesis del ligante bis(2,6-diisopropilfenil)-1,4-diazadieno [(DIPF)₂(CH)₂N₂] (**1a**) se hizo reaccionar 5 g de la 2,6-diisopropil anilina y glicoxal en estequiometría 2:1 en etanol a temperatura ambiente, con agitación durante 24 horas. Para la síntesis bis(2,6-dimetilfenil)-1,4-diazadieno [(DMeF)₂(CH)₂N₂] (**1b**) se siguió la misma ruta de síntesis que para **1a**, pero utilizando la 2,6-dimetil anilina.

Síntesis de sales cuaternaria de imidazolio

Para la síntesis de la sal cloruro de 1,3-(2,6-diisopropilfenil) imidazolio [(DIPF)₂Im]Cl (**2a**), se hizo reaccionar el compuesto **1a** con paraformaldehído en estequiometría 1:1 usando tolueno como disolvente en presencia de HCl. Se siguió la misma ruta de síntesis para el compuesto análogo cloruro de 1,3-(2,6-dimetilfenil) imidazolio [(DMeF)₂Im]Cl (**2b**) a partir de **1b**. En cuanto a la síntesis del compuesto análogo cloruro de 1,3-(*p*-aminofenil) imidazolio [(PAF)₂Im]Cl (**2c**), se optó por una metodología alterna en la que se hizo reaccionar la *p*-cloroanilina con 1-(trimetilsilil)-1*H*-imidazolio en relación estequiométrica 2:1.

Síntesis de carbenos NHC de plata

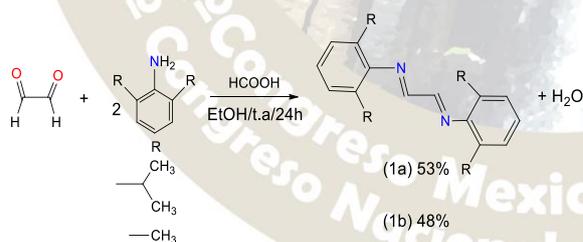
Para la síntesis de los compuestos carbénicos **3a** y **3b** se siguió la metodología descrita en la literatura [4], en la cual se hace reaccionar la sal de imidazolio (**2a** o **2b**) con Ag₂O en estequiometría 2:1, usando diclorometano como disolvente, a temperatura de reflujo durante 5 horas.

Síntesis de carbenos NHC de cobre (I)

Para la síntesis de los compuestos carbénicos **4a**, **4b** y **4c**, se siguió la metodología descrita en la literatura [5], en la cual se hace reaccionar la sal de imidazolio con un equivalente de *tert*butóxido de potasio y un equivalente del complejo [Cu(NCMe)₄][BF₄] en agitación, usando diclorometano como disolvente, a temperatura ambiente durante 24 horas.

Resultados y discusión

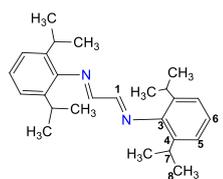
En el esquema 1 se muestra la ruta sintética para los compuestos del **1a** y **1b**, los cuales se obtuvieron en rendimientos favorables. Ambos compuestos, **1a** y **1b** son sólidos de color amarillo y solubles en compuestos clorados, metanol y tolueno. Se realizó la caracterización mediante RMN de ¹H y ¹³C, apoyándose para la asignación de experimentos de dos dimensiones y de la espectroscopia IR. En la tabla 1 se muestran los desplazamientos de ¹H, ¹³C y las bandas de vibración para **1a**.



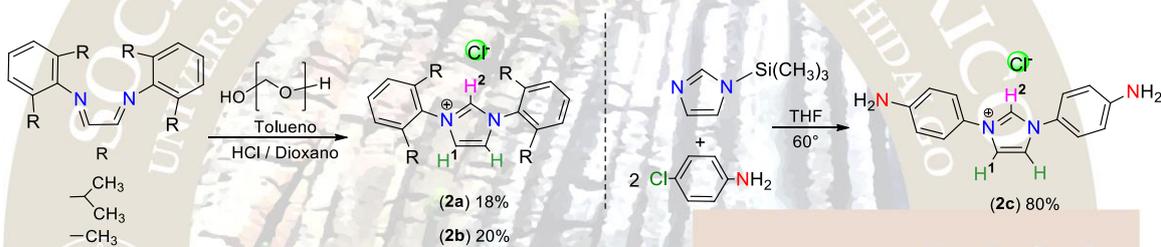
Esquema 1. Síntesis de los compuestos 1a y 1b

Tabla 5. Desplazamientos químicos de ¹H y ¹³C y frecuencias de vibración del compuesto 1a

Compuesto	¹ H δ (ppm)	¹³ C δ (ppm)	Vibración y □□□ cm ⁻¹
-----------	------------------------	-------------------------	----------------------------------

 <p>(1a)</p>		163 (s, 1C, C ¹)	C-H aromáticos (st), 3063
	8.10 (s, 2H, H ¹)	148.2 (s, 1C, C ³)	=CH (st), 3022
	7.19 (t, 2H, H ⁶)	136.9 (s, 2C, C ⁴)	C-H alifático (st), 2961
	7.18 (d, 4H, H ⁵)	125.4 (s, 1C, C ⁶)	C=N (st), 1627
	2.94 (sep, 4H, H ⁷)	123.4 (s, 2C, C ⁵)	CH ₃ -C isopropilo (d), 1383
	1.21 (d, 24H, H ⁸)	28.3 (s, 4C, C ⁷)	C-H aromáticos (d), 818
		23.6 (s, 4C, C ⁸)	

En el esquema 2 se muestra la ruta de síntesis de las sales cuaternarias de imidazolio de los compuestos **2a**, **2b** y **2c** los cuales son sólidos y de color blanco, obteniéndose a **2a** y **2b** en rendimientos moderados y **2c** en buenos rendimientos. Su caracterización se realizó utilizando RMN ¹H y ¹³C, en el espectro de ¹H se observaron señales características correspondientes al hidrogeno H-2 del anillo de imidazol, en 9.99, 11.19 y 7.70 ppm para **2a**, **2b** y **2c** respectivamente.



Esquema 2. Síntesis de las sales cuaternarias de imidazolio 2a, 2b y 2c.

Para la síntesis de los complejos carbénicos de plata, se partió de los compuestos **2a** o **2b**, y se hicieron reaccionar con Ag₂O empleando CH₂Cl₂ como disolvente a temperatura de reflujo durante 5 horas. Obteniéndose en ambos casos un sólido de color blanco, correspondiente a los complejos carbénicos de plata **3a** y **3b**. Ambos compuestos se caracterizaron por RMN ¹H y de ¹³C, mientras que para **3a** fue posible su caracterización por espectrometría de masas y por difracción de rayos X de mono cristal. En ambos compuestos ya no se observó la señal correspondiente al protón 2 del anillo de imidazolio, debido a la formación del carbeno metálico. Cabe resaltar que en el espectro de RMN de ¹³C se observa la señal del carbono carbénico C-2 en 185.8 ppm para **3a** y en 184.0 ppm para el compuesto **3b**, desplazamientos característicos para este tipo de carbonos [7]. La síntesis del compuesto **3c** bajo esta metodología no ha sido favorable.

En el esquema 3 se muestra la ruta de síntesis para los compuestos carbénicos de cobre (I) **4a**, **4b** y **4c**, en los tres casos se obtuvieron como sólido amarillo opaco. La caracterización de estos compuestos se realizó empleando RMN de ¹H y de ¹³C, nuevamente se tiene la ausencia de la señal correspondiente al protón 2 del anillo de imidazolio debido a la formación del carbeno metálico de Cu; en estos compuestos los protones H¹ siguen siendo equivalentes a diferencia de los compuestos análogos de plata que se volvieron no equivalentes. Además, en el espectro de RMN de ¹³C se observa la señal del carbono carbénico en 180.5 ppm para **4a** y 177.0 ppm para **4b**. La caracterización del compuesto **4c** aún se encuentra en proceso. En la tabla 2 se muestra la comparación de los desplazamientos de los protones H¹, H^{1'} y H², de los compuestos sintetizados, justificando el desplazamiento químico de los H² a frecuencias altas por la interacción con el contraión Cl⁻ como se describe la literatura [6].

moderados. A diferencia de los compuestos análogos de plata los protones H¹ en **4a** y **4b** siguen presentando equivalencia y solo muestran una señal en RMN de ¹H a 7.13 y 7.11 ppm respectivamente; sin embargo, el compuesto **4c** muestra una señal doble a 7.12 ppm lo que hace suponer que los protones H¹ ya no son equivalentes.

Referencias:

- [1] (a) Cavallo, L., *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 5407-5413; (b) Mattheww, N., Hopkinson, C. R., Glorius, F., *Chem. Rev.*, **2014**, 510, 485-496.
- [2] Jafarpour L., Stevens E. D.; *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 606, 49-54.
- [3] Chiao, J., Bhattacharyya, A., Tsung, R., Hwang, W., *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 3561-3598.
- [4] Cabeza, J; Damonte, M; García, P; *Organometallics*, **2011**, 30, 2371-2376.
- [5] Egbert, J. D., *J. Catal. Sci. Technol.*, **2013**, 3, 912-926; Xile H; Castro, I., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12237-12245.
- [6] Laus, G; Bentivoglio, G., *Lenzinger Berichte*, **2005**, 84, 71-85.
- [7] Frémont, P; Scott, N; Stevens, E; *Organometallics* **2005**, 24, 6301-6309



REACTIVIDAD DE $\text{H}_2\text{Os}_3(\text{CO})_{10}$ FRENTE A LIGANTES ACETILÉNICOS DE ESTAÑO Y DE SILICIO

Ana Lilia Carrasco-González^a, Eugenia Josefina Aldeco-Pérez^{b*}, María de Jesús Rosales-Hoz^a, Marco Antonio Leyva^a

a. Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del I.P.N. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, Col. San Pedro Zacatenco, 07360 México, D.F. México

b. Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro, Centro Universitario Cerro de las Campanas S/N Col. Las Campanas, 76010, Querétaro, México.

eugeniajosefina@gmail.com, carrasco@cinvestav.mx

Resumen

El estudio estructural y de reactividad de las especies multinucleares con ligantes que contienen enlaces múltiples es de vital importancia, ya que su análisis ha llevado a establecer propuestas mecanísticas de catálisis, entre otras.

En este trabajo, se describen los resultados obtenidos de la reacción entre acetilenos sustituidos con estaño y silicio; y el cúmulo de $\text{H}_2\text{Os}_3(\text{CO})_{10}$, donde se observa que ocurre la ruptura de los enlaces C-Sn y C-Si y también adición de H al triple enlace del alquino inicial. Dos ligantes de Sn y uno de Si, fueron sintetizados, así como los productos de la adición, la caracterización se llevó a cabo mediante técnicas espectroscópicas y difracción de rayos x, cuando fue posible. Se aislaron siete compuestos, de los cuales se obtuvieron cuatro estructuras cristalinas, que representan a los compuestos $(\text{H})\text{Os}_3(\text{CHCSnPh}_3)(\text{CO})_{10}$ **1**, $\text{Os}_3(\text{SnPh}_3)(\text{CHCSnPh}_3)(\text{CO})_{10}$ **2** y $\text{Os}_3(\text{SnPh}_3)(\text{CHCH}_2)(\text{CO})_{10}$ **3** y $\text{Os}_3(\text{SiPh}_3)(\text{CHCH}_2)(\text{CO})_{10}$ **4**

Introducción

Los cúmulos metálicos han sido considerados como modelos de estudio para la comprensión de la reactividad y el mecanismo por el cual actúan ciertos catalizadores, así que sus estructuras contienen parámetros de extrema importancia en ciencia básica.

La literatura muestra evidencia de que el $\text{H}_2\text{Os}_3(\text{CO})_{10}$ cataliza la hidrogenación e isomerización de alquinos a alquenos, inclusive a temperatura ambiente.(1) Otro patrón de reactividad que presenta cuando interactúa con alquinos, es la dimerización y la ciclización de dichos fragmentos.(2). En el caso específico del uso de ligantes alquínicos con silicio, se presenta ruptura del enlace C-Si, debido a la labilidad del enlace.

Aunque se han realizado reacciones de cúmulos trinucleares de osmio con alquinos, los reportes de caracterización estructural son escasos, como se puede consultar en la literatura.(3,4), sobre todo cuando se trata de obtención de cristales adecuados para un análisis por difracción de rayos x de monocristal.

El motivo de la investigación en curso es observar las tendencias en reactividad que presentan algunos derivados mono y di sustituidos de Sn y de Si del acetileno, los cuales fueron sintetizados, purificados y caracterizados con las técnicas habituales.

Metodología

Todas las reacciones y manipulaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno y los disolventes se destilaron y secaron por los procedimientos comunes. Los espectros de infrarrojo se corrieron en un espectrómetro Perkin Elmer 2000, los espectros de RMN se obtuvieron de equipos JEOL 500, Bruker 400, JEOL Eclipse 400. Los reactivos fueron adquiridos y utilizados sin tratamiento alguno: n-BuLi 2.5M e n hexanos (Aldrich), $\text{Os}_3(\text{CO})_{12}$ (Aldrich), SnPh_3Cl (Merck), SiPh_3Cl (Aldrich), $\text{Ph}_3\text{SiC}_2\text{H}$ (Aldrich). El $\text{H}_2\text{Os}_3(\text{CO})_9$ se preparó por el método ligeramente modificado encontrado en la literatura (5) y los ligantes

acetilénicos: trifenilestanilacetileno, bis(trifenilestanil)acetileno y bis(trifenilsilil)acetileno utilizando la técnica de Seitz y colaboradores (6)

Reacciones con trifenilestanilacetileno y bis(trifenilestanil)acetileno:

Se colocan 100 mg (0.11 mmoles, 1 eq) de $\text{H}_2\text{Os}_3(\text{CO})_{10}$ y 0.14 mmoles (1.2 eq.) del ligante acetilénico correspondiente, con 100mL de hexano y se someten a agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Al término de la reacción se evapora el disolvente y se purifica mediante cromatografía en placa, obteniéndose para el caso del trifenilestanilacetileno, siete productos, siendo los mayoritarios, **1** (32%), **2** (21%) y **3** (14%). Adicionalmente se detectaron en la placa otros cuatro productos, los cuales suman un 2% de rendimiento.

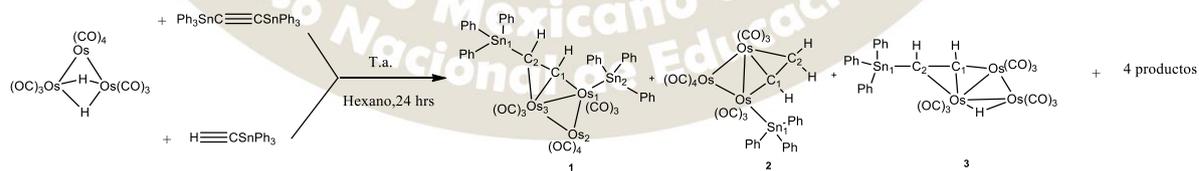
Para el bis(trifenilestanil)acetileno, se observan cinco productos, los cuales, según la RMN y una estructura de rayos x, son los mismos que se forman en la reacción anterior. Los rendimientos son los siguientes: **1** (28%), **2** (19%), **3** (31%). Los otros dos productos se detectaron en un 3%.

En las reacciones con compuestos de silicio, se utilizaron 40 mg (4.6×10^{-2} mmol, 1 eq) de $\text{H}_2\text{Os}_3(\text{CO})_{10}$, y 5.6×10^{-2} mmol (1.2 eq) de bis(trifenilsilil)acetileno y de trifenilsililacetileno. De la primera, se obtienen 3 productos, los rendimientos son, respectivamente **4** (36%), **5** (40%) y trazas de 4 productos (2%), de la segunda, en el crudo de reacción se observan al menos dos productos de reacción **6** + **7**, los cuales están siendo purificados y caracterizados. Esta última se sometió a reflujo de octano, ya que bajo las condiciones de reacción de las otras reacciones, no se observó desaparición de la materia prima.

Resultados y discusión

En la reacción con el bistrifenilestanilacetileno con $\text{H}_2\text{Os}_3(\text{CO})_{10}$, se obtienen siete productos de reacción, de los cuales tres cristalizaron adecuadamente para su análisis por difracción de rayos x de monocristal. El primero **1** es el que corresponde a la ruptura del fragmento ShPh_3 del acetileno disustituído, lo que lleva a la inserción del acetileno monosustituído, hidrógenos y del SnPh_3 enlazado directamente a un átomo de Os. El segundo, **2**, que es producto de la ruptura de dos enlaces C-Sn y adición dos fragmentos distintos al cúmulo, el SnPh_3 y el CH_2CH . El tercero, **3**, es el que lleva a cabo primero una decarbonilación, seguida de adición del alquino, posterior ruptura de enlace C-Sn y es el único donde uno de los hidruros metálicos se conserva. Las reacciones se presentan en el esquema 1.

Con el derivado acetilénico monosustituído, se observan los mismos productos de reacción, desde el crudo de reacción. Indicando que, seguramente, la labilidad del enlace C-Sn es muy alta, por lo que seguramente se liberan fragmentos SnPh_3^- , los cuales se adicionan al cúmulo que contiene al acetileno.



Esquema 1

Reacciones con los ligantes acetilénicos de estaño

Se presentan los datos espectroscópicos y las estructuras de rayos x de los compuestos **1**, **2** y **3** a continuación (tabla 1).

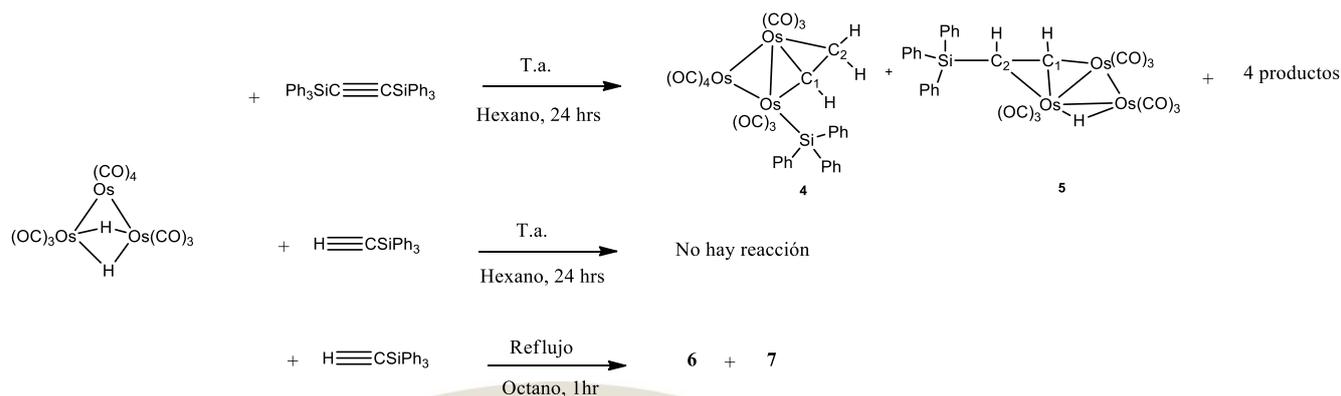
Tabla 1. Datos de los compuestos **1**, **2** y **3**

Compuesto	1	2	3
IR(nCO/cm ⁻¹) CDCl ₃	2115 (f), 2051 (f), 2031 (mf), 1988 (f)	2108 (f), 2080 (mf), 2055 (mf), 2018 (mf), 1977 (m)	2105 (f), 2060 (mf), 2018 (mf), 1992 (m)
RMN ¹ H (CDCl ₃) δ (ppm)	9.63 (d, CH); 7.4 (m, Ph); 4.37 (d, CH, J= 15Hz)	9.31 (ddd, C1H, J _{cis} = 9Hz J _{trans} = 13Hz); 7.55, 7.36 (m, Ph); 5.13 (d, C2H, J _{cis} = 9Hz); 3.42 (d, C2H, J _{trans} = 13Hz)	7.88 (d, C1H, J = 16Hz); 7.58, 7.42 (m, Ph); 4.18 (d, C2H, J = 17Hz); -18.72 (s, Os-H-Os)
RMN ¹³ C (CDCl ₃) δ (ppm)	207.1, 190.4, 190.3, 188.9, 186.1, 183.3, 181.8, 176.8, 164.9, 163.0, 137.2, 136.9, 129.5, 128.9, 128.6, 128.5, 57.9	217.4, 216.8, 215.3, 214.6, 207.2, 140.6, 137.4, 137.1, 137.0, 136.9, 136.2, 130.6, 129.2, 128.7, 128.4, 48.9	184.4, 181.6, 178.4, 174.3, 174.2, 170.2, 137.3, 137.0, 129.7, 129.0, 113.1, 81.7

El compuesto **3**, en la reacción con Ph₃SnC₂H, cristalizó como un polimorfo de la estructura obtenida con anterioridad. Los análisis comparativos de las estructuras están en curso.

Acerca de la reacción con los derivados de silicio, ya se exploraron las condiciones de reacción. Con el derivado disustituído se forman los compuestos análogos a **2** y **3**. Los cuales se cree que son los primeros compuestos que se forman en el mecanismo de reacción propuesto.

En el esquema 2, se muestra la reacción, así como los dos productos principales y en la tabla 2, los resultados del análisis espectroscópico realizado a la fecha. Cabe mencionar que ya se tienen los resultados preliminares de la estructura cristalina de **5**. Con el derivado monosustituído de silicio, la reacción sólo tuvo lugar, luego de someter a calentamiento por una hora en octano, en donde se observa incluso presencia del cúmulo de partida, además de otras señales de importancia en la RMN. Esta reacción aún se encuentra en análisis y purificación.



Esquema 2. Reacciones con los ligandos acetilénicos derivados de silicio

Tabla 2. Datos de los compuestos **4**, **5** y **6 + 7**

Compuesto	4	5	6 + 7
RMN ¹ H (CDCl ₃) δ (ppm)	9.05 (dd, CH, J= 8.4Hz, J=12.6Hz); 4.94 (d, CH, J= 8.4Hz); 3.26 (d, CH, J= 12.6 Hz), -17.81, -20.69	8.0 (d, CH, J= 16.8 Hz), 4.2 (d, CH, J=16.9 Hz)	Espectro del crudo de reacción -11.46, -18.69, -20.48, -20.94
RMN ¹³ C (CDCl ₃) δ (ppm)	191.2, 189.9, 184.9, 183.1, 181.8, 177.9, 171.3, 165.4, 159.1, 140.2, 136.0, 135.9, 128.7, 127.6, 127.5, 47.4, 31.3, 29.8		
RMN ²⁹ Si (CDCl ₃) δ (ppm)	-14.08	-13.72	-29.11

En general, podemos observar que la reactividad de los acetilenos de Sn y de Si son distintos, cuando se trata de los que tienen un solo sustituyente. Es notorio también, que mientras con los compuestos de estaño se pueden obtener cúmulos que poseen enlaces Sn-Os, con el silicio no fue posible aislarlos hasta ahora, quizá porque dicho fragmento tiene mayor reactividad con el medio, o quizá por la afinidad del Sn a formar este tipo de interacciones directas con el cúmulo.

Conclusiones

Se caracterizaron los productos mayoritarios de las reacciones de acetilenos mono y disustituídos de Sn y de Si con el H₂Os₃(CO)₁₀, en donde se lleva a cabo la ruptura de los enlaces C-Sn y C-Si.

El modo de coordinación del fragmento acetilénico en todos los casos, se realiza de modo puente, sólo enlazado a dos átomos de Os.

Se puede suponer la migración de átomos de H del cúmulo, hacia el acetileno, así como la migración del fragmento SnPh_3 al cúmulo; sin embargo en el caso del SiPh_3 , no se observa este tipo de migración.

Agradecimientos

Dr. Ottmar Reyes López, UPIITA, Q. Victor Manuel González Díaz, Q.F.B. Ma. Teresa Cortez Picasso, técnicos del CINVESTAV, Zacatenco.

Referencias

1. Clarke LP, Davies JE, Raithby PR, Rennie M-A, Shields GP, Sparr E. *J Organomet Chem.* **2000**; 609(1-2):169-76.
2. Reyes-López O, Sánchez-Ruiz SA, Flores-Parra A, Leyva MA, Alvarez-Méndez RJ, Vela A, et al. *J Organomet Chem.* **2014**;772-773:248-57.
3. Sappa E, Tiripicchio A, Manotti Lanfredi AM.. *J Organomet Chem.* **1983**;249(2):391-404.
4. Zuno-Cruz FJ, Carrasco AL, Rosales-Hoz MJ. *Polyhedron.* **2002**;21(11):1105-15.
5. Kaesz HD, Knox SAR, Koepke JW, Saillant RB. *J Chem Soc Chem Commun.* **1971**;(10):477.
6. Bottaro JC, Hanson RN, Seitz DE. *J Org Chem.* **1981**;46(25):5221-2.

2016
Pachuca, Hidalgo

51° Congreso Mexicano de Química
35° Congreso Nacional de Educación Química

Síntesis y reactividad de complejos metálicos de plata y oro con ligantes carbenos *N*-heterocíclicos insaturados

Daniel Omar González Abrego¹, Mariana Carpio Granillo¹, Gloria Sánchez Cabrera¹, Francisco Zuno Cruz^{1*}, José Guadalupe Alvarado Rodríguez¹, María del Jesús Rosales Hoz².

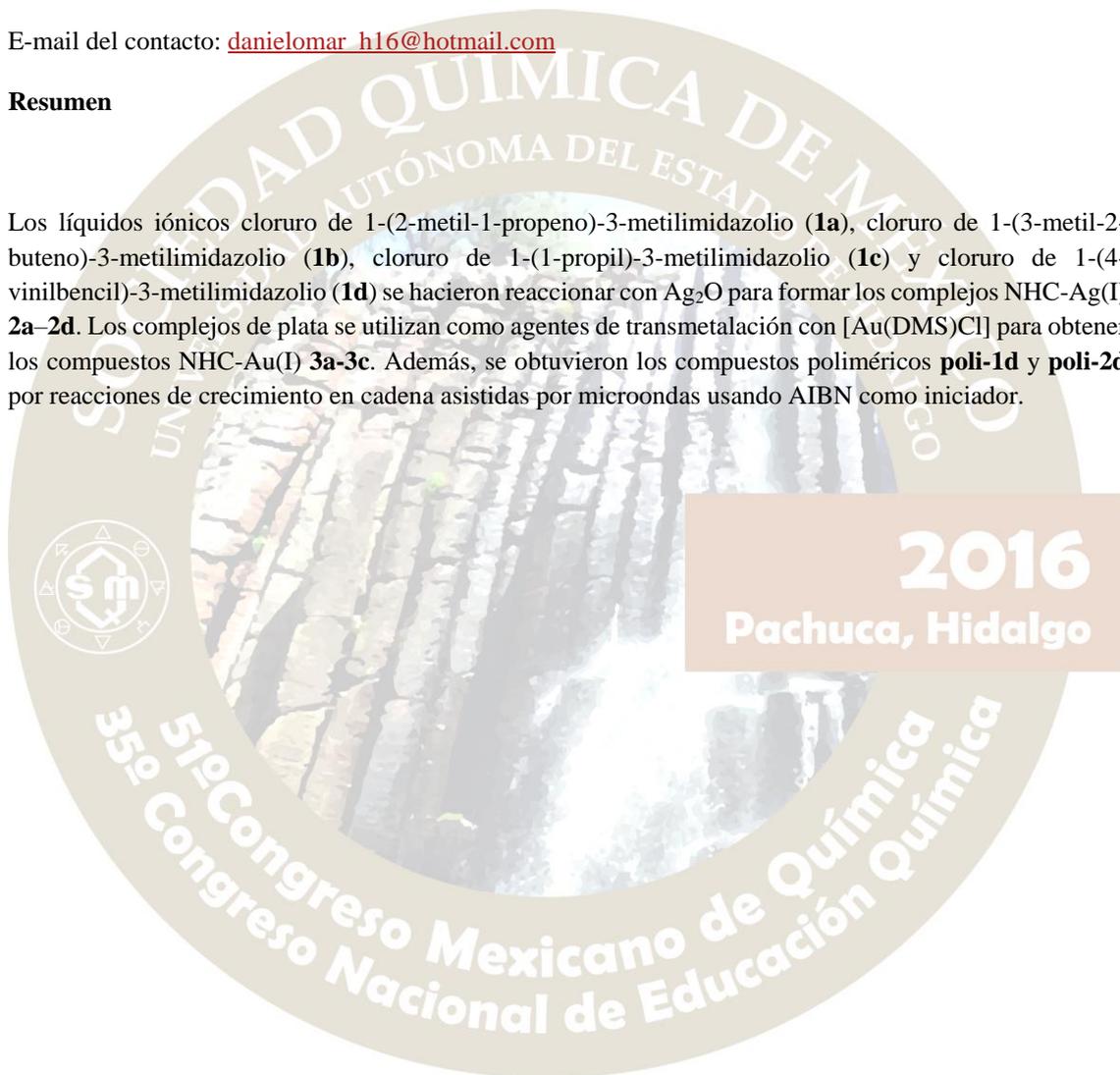
¹Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km 4.5. C. P. 42076. Pachuca, Hgo. México.

² Departamento de Química, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del I. P. N. Apdo. postal 14-740. Ciudad de México. 07000. México.

E-mail del contacto: danielomar_h16@hotmail.com

Resumen

Los líquidos iónicos cloruro de 1-(2-metil-1-propeno)-3-metilimidazolio (**1a**), cloruro de 1-(3-metil-2-buteno)-3-metilimidazolio (**1b**), cloruro de 1-(1-propil)-3-metilimidazolio (**1c**) y cloruro de 1-(4-vinilbencil)-3-metilimidazolio (**1d**) se hicieron reaccionar con Ag₂O para formar los complejos NHC-Ag(I) **2a-2d**. Los complejos de plata se utilizan como agentes de transmetalación con [Au(DMS)Cl] para obtener los compuestos NHC-Au(I) **3a-3c**. Además, se obtuvieron los compuestos poliméricos **poli-1d** y **poli-2d** por reacciones de crecimiento en cadena asistidas por microondas usando AIBN como iniciador.



SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE COMPLEJOS METÁLICOS DE PLATA Y ORO CON LIGANTES CARBENOS *N*-HETEROCÍCLICOS INSATURADOS

Daniel Omar González Abrego¹, Mariana Carpio Granillo¹, Gloria Sánchez Cabrera¹, Francisco Zuno Cruz^{1*}, José Guadalupe Alvarado Rodríguez¹, María del Jesús Rosales Hoz².

¹Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km 4.5. C. P. 42076. Pachuca, Hgo. México.

² Departamento de Química, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del I. P. N. Apdo. postal 14-740. Ciudad de México. 07000. México.

E-mail del contacto: danielomar_h16@hotmail.com

I. Introducción

Los líquidos iónicos (LI) son compuestos versátiles formados generalmente por un catión orgánico y un anión inorgánico que se encuentran en estado líquido a temperatura ambiente, ejemplo de ellos son las sales de imidazolio. Estos compuestos han sido utilizados como disolventes de compuestos poco solubles, en reacciones catalíticas o como precursores de ligandos carbénicos *N*-heterocíclicos (NHC) coordinados hacia metales de transición [1,2].

Un ejemplo de la formación de NHC a partir de líquidos iónicos son los complejos carbénicos formados con metales del grupo 11 de la tabla periódica (Cu, Ag y Au). En la literatura se han descrito principalmente dos rutas para la formación de estas especies. En el primer caso la sal de imidazolio reacciona con un halogenuro metálico en presencia de una base o con óxidos metálicos [3-7], en el segundo método de síntesis, se utilizan complejos carbénicos de plata formados previamente como agentes de transmetalación, estos tienen la capacidad de transferir carbenos hacia otros núcleos metálicos gracias a la labilidad del enlace Ag-C y a que los subproductos obtenidos (halogenuros de plata) tienen una alta estabilidad termodinámica [8].

Los polímeros inorgánicos son compuestos en los que los monómeros que integran la cadena polimérica se forman por átomos diferentes a carbono o que tienen una mezcla de componentes orgánicos con fragmentos inorgánicos [9]. La síntesis de especies poliméricas, de bajo peso molecular, de este tipo de compuestos se han reportado en las últimas dos décadas, sin embargo, también es posible la formación de polímeros de alto peso molecular si se usan ligandos que contengan en su estructura instauraciones susceptibles a reacciones de polimerización [10,11].

II. Metodología

Síntesis de líquidos iónicos

Se hizo reaccionar 1-metilimidazol con el correspondiente halogenuro de alquilo, en estequiometría 1:2 en reflujo de THF por 16 horas, los productos son líquidos viscosos color ámbar llamados cloruro de 1-(2-metil-1-propeno)-3-metilimidazolio (**1a**), cloruro de 1-(3-metil-2-buteno)-3-metilimidazolio (**1b**) y cloruro de 1-(1-propil)-3-metilimidazolio (**1c**). El ligando **1d** se formó por la reacción de 1-metilimidazol con el 1-(clorometil)-4-vinilbenzénico a cero grados Celsius [12], como producto se obtuvo un líquido incoloro altamente viscoso, al cual se le hicieron lavados con éter etílico y que corresponde al cloruro de 1-(4-vinilbencil)-3-metilimidazolio (**1d**).

Síntesis de complejos NHC-Ag(I)

Los complejos de plata se obtuvieron haciendo reaccionar dos equivalentes de la correspondiente sal de imidazolio (**1a-1d**) con un equivalente de Ag₂O, a reflujo de THF por 5 horas. La mezcla de reacción se

percolo en celita y se llevó a sequedad a presión reducida. Con lo cual, se logró aislar las especies **2a–2d** [13].

Síntesis de complejos NHC-Au(I)

La síntesis de los complejos de Au(I) se logró mediante la reacción del complejo [Au(DMS)Cl] [14] con los compuestos **2a–2d** a temperatura ambiente en CH₂Cl₂ con agitación moderada por 24 horas. Al finalizar la reacción, la mezcla se percoló en celita y la solución incolora se evaporó en vacío. Como producto en las cuatro reacciones se obtuvo un sólido blanco que corresponde a los compuestos NHC-Au(I) **3a–3d**.

Reacciones de polimerización de sales de imidazolio y complejos metálicos

Las pruebas de polimerización se realizaron en un horno de microondas para síntesis química, y se usaron como monómeros los compuestos **1d** y **2d**, que se calentaron a una temperatura de 70° C, en 1.5 mL de dicloroetano desoxygenado y con una potencia de irradiación de 5 W en presencia de AIBN como iniciador [15]. En ambas reacciones se obtuvieron como productos sólidos blancos insolubles denominados **poli-1d** y **poli-2d** respectivamente.

III. Discusión de resultados

Reactividad de los líquidos iónicos con plata(I)

La reacción de los líquidos iónicos **1a–1d**, [13], con Ag₂O permitió la formación de los complejos de plata **2a–2d**, figura 1. Los complejos se estudiaron por RMN en una y dos dimensiones, infrarrojo, espectrometría de masas y en el caso de **2a** (figura 2) y **2c** por difracción de rayos X de monocristal. Los desplazamientos de RMN de ¹H y ¹³C{¹H} relevantes para la identificación de los compuestos se muestran en la tabla 1.

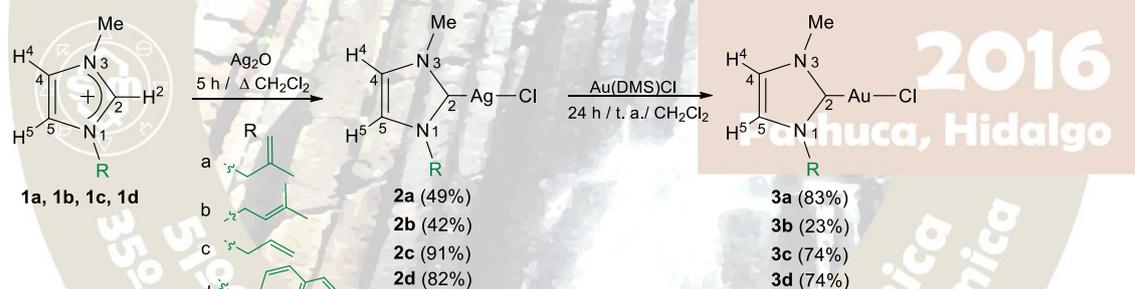


Figura 1. Ruta de síntesis de los complejos NHC-Au(I).

Reactividad de complejos NHC-Ag con oro(I)

Las reacciones de los complejos NHC-Ag(I), anteriormente descritos, [Au(DMS)Cl] permitieron la formación de los complejos carbénicos de oro **3a–3d**, figura 1. Los compuestos de coordinación se estudiaron por técnicas espectroscópicas convencionales como RMN (tabla 1), infrarrojo, espectrometría de masas y por difracción de rayos X en el caso del compuesto **3a** (figura 2), el cual muestra la sustitución de los átomos de plata externos por oro, pero no así los internos generando un dímero mixto Au-Ag.

Tabla 1. Desplazamientos químicos de los complejos de plata y oro sintetizados.

Compuesto	$\delta\text{-H}^2$ (ppm)	$\delta\text{-H}^4$ (ppm)	$\delta\text{-H}^5$ (ppm)	$\delta\text{-C}^2$ (ppm)
1a	10.23	7.66	7.22	137.6
2a	-----	7.00	6.96	180.1
3a	-----	7.19	7.06	184.6
1b	9.71	7.35	7.02	141.8

2b	-----	6.96	6.94	179.6
3b	-----	7.14	7.03	183.7
1c	10.78	7.47	7.32	180.4
2c	-----	7.00	6.97	180.4
3c	-----	7.19	7.11	184.0
1d	11.06	7.23	7.17	139.1
2d	-----	6.97	6.92	180.6

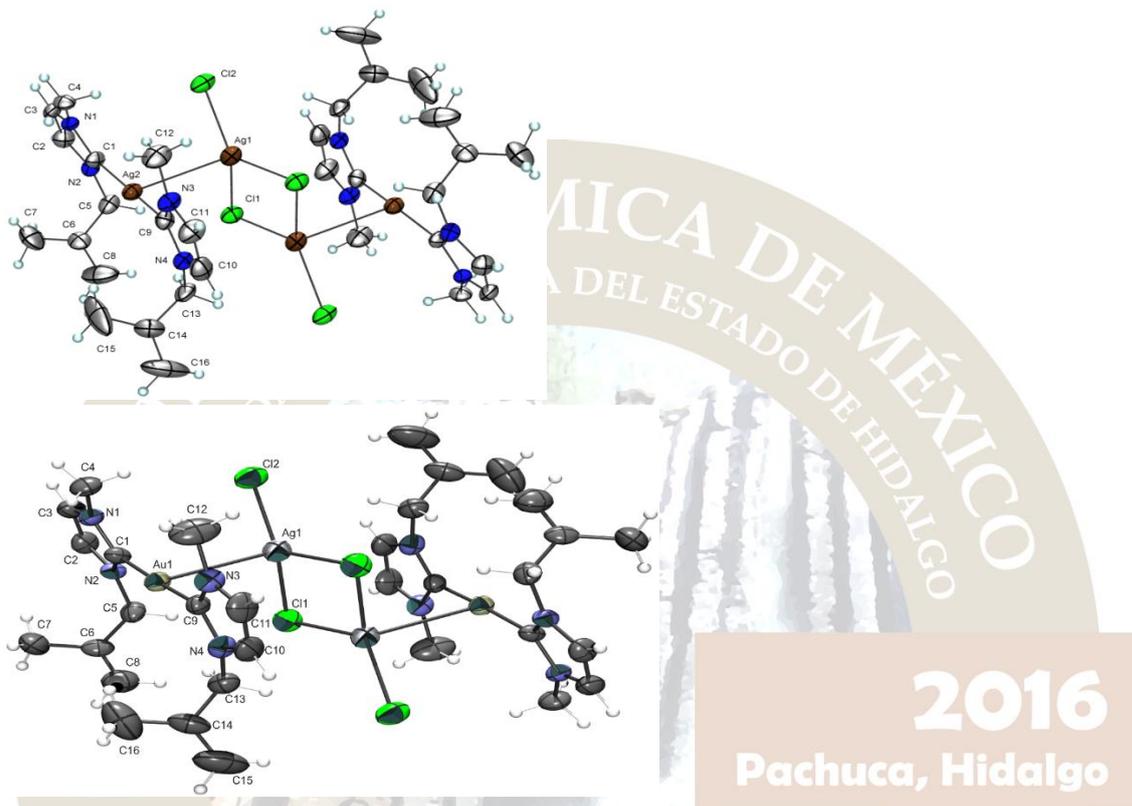


Figura 2. Estructuras moleculares de los complejos **2a** (izquierda) y **3a** (derecha).

Formación de compuestos poliméricos

En la tabla 2 se resumen las reacciones de polimerización de los monómeros **1d** y **2d** que permitieron la síntesis de los compuestos poliméricos **poli-1d** y **poli-2d**, insolubles en disolventes orgánicos convencionales. A partir de su estudio por infrarrojo y por RMN de ^1H en DMSO- d_6 se propone que el compuesto **poli-2d** mantiene la coordinación hacia el átomo de plata a través del carbono carbénico.

Tabla 2. Reacciones de polimerización en microondas.

Monómero	Activación	Iniciador	Temperatura (°C)	Estequiometría (Inic.-monómero)	Disolvente	Producto	Solubilidad
1d	Térmica en microondas	AIBN	70	1:100	dicloroetano	Sólido blanco	DMSO
2d	Térmica en microondas	AIBN	68	1:100	dicloroetano	Sólido blanco	DMSO

IV. Conclusiones

A partir de los líquidos iónicos **1a-1d** y Ag_2O , se sintetizaron los complejos carbénicos de plata(I) **2a-2d** con buenos rendimientos, los cuales se caracterizaron por técnicas espectroscópicas convencionales y por difracción de rayos X de monocristal en el caso de los compuestos **2a** y **2c**.

Los compuestos de coordinación **3a-3c** se sintetizaron por una reacción de transmetalación partiendo de los complejos NHC-Ag(I). Estos compuestos de coordinación se caracterizaron por técnicas convencionales y en el caso de compuesto **3a** también se estudió por difracción de rayos X de monocristal.

Los compuestos **1d** y **2d**, derivados de estireno, se usaron como monómeros en reacciones de polimerización en cadena con AIBN como iniciador y con una activación térmica de microondas, formándose los compuestos macromoleculares **poli-1d** y **poli-2d** que se estudiaron por IR y RMN, con lo cual, se permite proponer que se tiene un polímero inorgánico (**poli-2d**) que mantiene el fragmento metálico anclado a la cadena principal del compuesto.

V. Bibliografía

- [1] a) Hallett, J. P., Welton, T., *Chemical Reviews*, **2011**, *111*, 3508-3576. b) Handy, S.T., *Ionic liquids—Classes and properties*, **2011**, *1-5*, 153-170. [Versión Adobe Digital editions]. DOI: 10.5772/853.
- [2] Johnson, K. E., *The Electrochemical Society Interface*, **2007**, 38-41.
- [3] Lin, I. J. B., Vasam, C. S., *Coordination Chemistry Reviews*, **2007**, *251*, 642-670.
- [4] Furst, M. R. L., Cazin, C. S. J., *Chemical Communication*, **2010**, *46*, 6924-6925.
- [5] Díez-González, S., Stevens, E. D., Scott, N. M., Petersen, J. L., Nolan, S. P., *Chemistry - A European Journal*, **2008**, *14*, 158-168.
- [6] Collado, A., Gómez-Suárez, A., Martin, A. R., Slawin, A. M. Z., Nolan, S. P., *Chemical Communication*, **2013**, *49*, 5541-5543
- [7] a) Lee, K., Brown, M. K., Hird, A. W., Hoveyda, A. H., *Journal of the American Chemical Society*, **2008**, *128*, 7182-7184.
- [8] Peris, E., **2007**, *Routes to N-Heterocyclic Carbene Complexes. En F. Glorius, N-Heterocyclic Carbenes in Catalysis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, págs. 83-112.
- [9] Archer, R. D., *Inorganic and Organometallic Polymers*, Wiley-VCH, USA, **2001**, págs 1-19, 58-63.
- [10] M. Lim, K. A. De Castro, S. Oh, K. Lee, Y.-W. Chang, H. Kimb, H. Rhee, *Applied Organometallic Chemistry*, **2011**, *25*, 1-8.
- [11] M. Islam, P. Mondal, A. S. Roy, K. Tuhina, *Transition Metal Chemistry*, **2010**, *35*, 427.
- [12] Lin B., Dong H., Li Y., Si Z., Gu F., Yan F., *Chemistry of material*, **2013**, *25*, 1858-1867.
- [13] González-Abrego, D. O., Tesis de licenciatura, “Reactividad de líquidos iónicos de tipo carbénico N-heterocíclicos hacia cúmulos trinucleares de rutenio”, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. **2014**. México.
- [14] Ray, L., Shaikh, M. M., Ghosh, P., *Inorganic Chemistry*, **2008**, *47*, 230-240.
- [15] Brown, S. L., Rayner, C. M., Perrier, S., *Macromol. Rapid. Commun.*, **2007**, *28*, 478-483.

COMPLEJOS DE ELEMENTOS DEL GRUPO 10 QUE CONTIENEN LIGANTES TIPO SACNAC

Victoria M. Rendón,¹ Oracio Serrano T., Veridiana Reyes Z., Gerardo González G., Jorge A. López.*¹

¹Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas. Universidad de Guanajuato. Campus Guanajuato.

Calle Noria Alta s/n. C.P. 36050. Guanajuato, Gto. México.

victoria.rndon@gmail.com

Resumen:

En el presente trabajo se reporta la preparación de cloro- y alquil-complejos de metales del grupo 10 soportados por un ligante tipo *SacNac*, $[M(R)(\kappa^3-L_2)]$, $M = Pd, Pt$ y Ni ; $R = Cl, CH_3$; $L_2 = Ph(SH)CHC(N(CH_2CH_2NHPH))CH_3$. Se aborda también la síntesis del complejo $[Pt(DMSO)(\kappa^3-L_2)]$, así como los complejos $[Ni(X)(\kappa^3-L_2)]$ ($X = N_3, SMe$) y $[Ni(PPh_3)(\kappa^3-L_2)]BPh_4$, obtenidos a partir de la sustitución del cloruro del complejo **6**. El análisis de rayos X de monocristal de los complejos **2**, **4**, **6**, **8** y **10** muestra que los metales forman una geometría plano cuadrada con el ligante.

Complejos de Elementos del Grupo 10 que contienen Ligantes Tipo *SacNac*

Victoria M. Rendón,¹ Oracio Serrano T., Veridiana Reyes Z., Gerardo González G., Jorge A. López.*¹

¹Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas. Universidad de Guanajuato. Campus Guanajuato.

Calle Noria Alta s/n. C.P. 36050. Guanajuato, Gto. México.

victoria.rndon@gmail.com

Introducción.

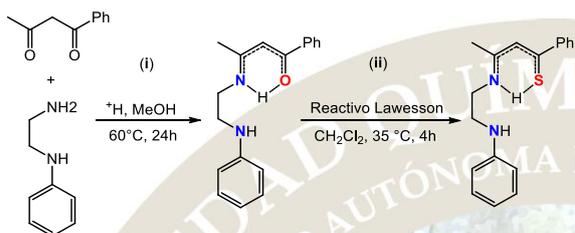
En las últimas dos décadas se ha prestado considerable atención al diseño de ligantes híbridos que contienen al menos dos tipos de funcionalidades químicas distintas.¹ La mayoría de estos ligantes presenta átomos donadores duros *p.e.* oxígeno y nitrógeno, como es el caso de los sistemas *AcNac*. Asimismo, la combinación de átomos donadores duros y blandos en un solo sistema, da como resultado ligantes híbridos hemilábiles. En 2007, Tokitoh y col. reportaron una síntesis elegante de ligantes β -cetofosfonatos, *AcPac*, conteniendo un átomo donador duro y uno blando, lo que representó un hecho fundamental en la estabilización de los complejos.² Estos aspectos sobre los ligantes asimétricos X,Y-donadores nos ha estimulado a investigar la síntesis de nuevas especies que incorporen un átomo donador blando tal como el azufre. De nuestro conocimiento, actualmente la química de los ligantes β -tiocetoiminatos, *SacNac*, es escasa de tal forma que solo existen escasos 3 reportes, que involucran rutas sintéticas complejas.³ Recientemente en nuestro grupo de investigación se ha reportado la síntesis y caracterización de complejos que contienen ligantes bidentados *SacNac*.⁴ Con el presente trabajo, se continuarán dichos estudios hacia la síntesis y caracterización de complejos que contienen ligantes tridentados cuyo esqueleto es el fragmento *SacNac*.

Por otra parte, un número importante de estudios dentro de la Bioquímica, Química de Coordinación y Bioinorgánica, se ha enfocado en la comprensión de la naturaleza y la reactividad de las metaloenzimas.⁵ Además, la introducción de iones metálicos en un sistema biológico ha demostrado ser útil para el tratamiento y el diagnóstico de enfermedades; este campo de conocimiento es la Química Inorgánica Medicinal.⁶ En este sentido, el uso de fármacos basados en metales ha tomado importancia para los investigadores desde el descubrimiento de las propiedades contra el cáncer del cisplatino por Rosenberg en la década de los 60.⁷ La presente investigación está dirigida hacia la síntesis de nuevas especies

organometálicas y de coordinación de metales del grupo 10 soportados por ligantes tridentados *SacNac* de los cuales se evaluará su citotoxicidad hacia distintas líneas celulares.

Resultados.

El ligante **HL**₁ se preparó mediante una reacción de condensación entre la N-feniletildiamina y la 1-fenil-1,3-butanodiona; los experimentos de RMN sugieren que el isómero ceto-amina existe en solución. Del intercambio del átomo de O por S, a través del tratamiento con el reactivo de Lawesson, se obtiene en forma de cristales color naranja el ligante **HL**₂ (Esquema 1). Su caracterización se llevó a cabo por las técnicas comunes de análisis, RMN, IR, y difracción de rayos X de monocristal.



Esquema 1. Síntesis general de los ligantes **HL**₁ y **HL**₂

Los complejos alquilo de Pd(II) y Pt(II) con fórmula $[M(CH_3)(\kappa^3-L_2)]$ (donde $M=Pd$, **2**; $M=Pt$, **4**) (Esquema 2), se obtuvieron mediante la reacción de protonación del correspondiente dimetil-complejo con fórmula $[M(Me)_2(L')]$ ($M=Pd$, $L'=TMEDA$; $M=Pt$, $L'=NBD$) con un equivalente de **HL**₂. El análisis por RMN nos ha permitido establecer su naturaleza estructural; adicionalmente, sus estructuras han sido corroboradas por rayos X de monocristal, (Figura 1) observando que presentan geometría plano cuadrada distorsionada.

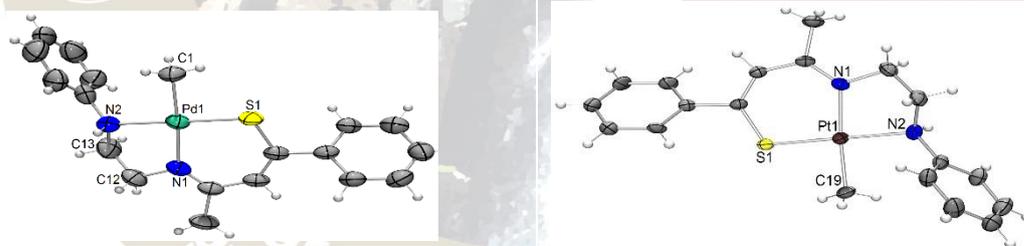
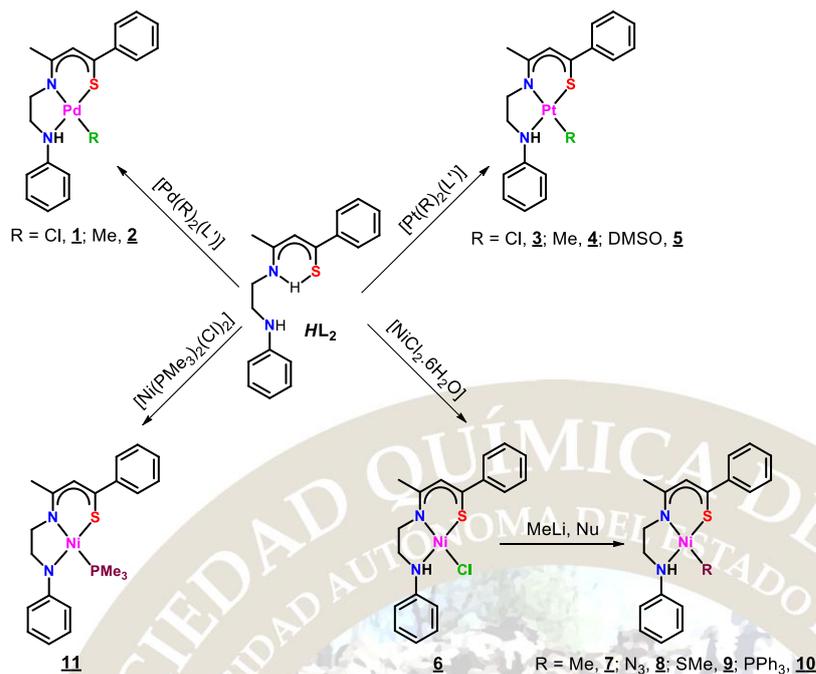


Figura 1. Diagramas ORTEP con elipsoides al 50% de probabilidad electrónica de los complejos **2**, $[Pd(CH_3)(\kappa^3-L_2)]$ y **4**, $[Pt(CH_3)(\kappa^3-L_2)]$.

Por otro lado, para sintetizar el alquilo complejo de níquel análogo a los de paladio y platino discutidos anteriormente, fue necesario preparar inicialmente el cloro complejo de níquel **6**, $[Ni(Cl)(\kappa^3-L_2)]$, mediante la reacción de **HL**₂ con $[NiCl_2 \cdot 6H_2O]$ en presencia de una base. El posterior tratamiento de **6** con un equivalente de MeLi, a baja temperatura conduce a la formación de **7**, $[Ni(CH_3)(\kappa^3-L_2)]$. Estos complejos han sido caracterizados mediante RMN e IR; la estructura del complejo **6** ha sido corroborada por estudios de difracción de rayos X de monocristal.



Esquema 2. Rutas sintéticas para complejos organometálicos y de coordinación **1-11**, conteniendo el ligante **HL₂**.

Con la idea de hacer una comparación de los metil complejos con los análogos cloro complejos, nos dimos a la tarea de preparar los cloro complejos de paladio y platino con fórmula $[M(Cl)(\kappa^3-L_2)]$, (M=Pd (**1**), M=Pt (**3**)) (Esquema 2) mediante la reacción de los cloruros de partida $[M(Cl)_2(L')]$ (M=Pd, L'=COD; M=Pt, L'=(DMSO)₂), con un equivalente del ligante **HL₂**, utilizando exceso de KOH. Con respecto a los complejos de platino, se encontró que la base tiene un papel importante, ya que el utilizarla de manera equimolar o en exceso conduce a complejos diferentes. Así cuando la reacción se lleva a cabo en cantidades estequiométricas 1:1, se produce el complejo $[Pt(Cl)(\kappa^3-L_2)]$ **3**, mientras que, con un exceso de base, se obtiene el compuesto $[Pt(DMSO)(\kappa^3-L_2)]$ **5** con la doble desprotonación del ligante. Todos los productos anteriormente mencionados se caracterizaron por RMN, IR y análisis elemental.

Los complejos **8**, **9** y **10**, ver Esquema 2, se sintetizaron a través de la reacción de **6** con NaN₃, NaSMe y PPh₃/NaBPh₄, respectivamente. El complejo **11** se preparó mediante la reacción de **HL₂**, con $[NiCl_2(PMe_3)_2]$ y un exceso de KOH, con lo cual se logró la doble desprotonación del ligante. Estos complejos han sido caracterizados en su totalidad por RMN y las estructuras de los complejos **8** y **10** se han corroborado por difracción de rayos X de monocristal. En la figura 2 se recoge el diagrama ORTEP de éstos.

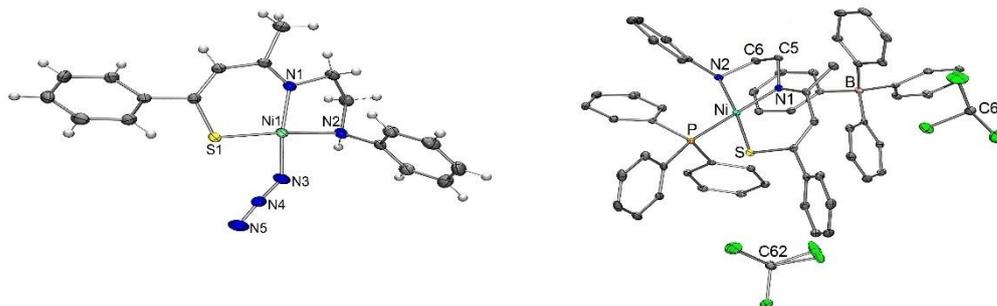


Figura 2. Diagramas ORTEP con elipsoides al 50% de probabilidad electrónica de los complejos **8**, $[\text{Ni}(\text{N}_3)(\kappa^3\text{-L}_2)]$ y **10**, $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)(\kappa^3\text{-L}_2)]^+ \text{BPh}_4^-$.

Conclusiones.

Se obtuvo una serie de complejos de elementos del grupo 10 conteniendo ligantes tridentados N,N,S-donadores de tipo *SacNac*: metil complejos, cloro complejos y complejos iónicos. El ligante tridentado puede actuar de manera aniónica o dianiónica, dependiendo de las condiciones de reacción. Todos ellos se caracterizaron por las técnicas espectroscópicas y analíticas comunes, y algunos de ellos por difracción de rayos X de monocristal.

Agradecimientos.

Los autores agradecen a la SEP, “Integración de Redes Temáticas de Colaboración Académica 2015” por el apoyo otorgado para la realización de este proyecto, y al Conacyt por la beca otorgada.

Bibliografía.

- [1] Balder A. and Linder E., *Coord. Chem. Rev.*, **1991**, 108, 27.
- [2] T. Sasamori, T. Matsumoto, N. Takeda and N. Tokitoh, *Organometallics*, **2007**, 26, 3621–3623.
- [3] (a) J. L. Corbin, *Syn. React. Inorg. Metal-Org. Chem.* **1974**, 4, 347-354. (b) G. I. Zharkova and I. A. Baidina, *Russ. J. Coord. Chem.*, **2009**, 35, 36–41. (c) D. Jones, K. Cavell and W. Keim, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **1999**, 138, 37–52.
- [4] Ruiz Plaza, D.; Alvarado-Monzón, J. C.; Andreu de Riquer, G. A.; González-García, G.; Höpfl, H.; de León-Rodríguez, L. M.; López, J. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 3, 874–879.
- [5] In Bioactive Molecules, “*Metalloproteins: Chemical Properties and Biological Effects*”, S. Otsuka and T. Yamanaka, Eds., Elsevier, **1998**, vol. 8, 311-317.
- [6] In Encyclopedia of Inorganic Chemistry, R.B. King, John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, UK, **2011**; Chap 1, pp 1-10.
- [7] B. Rosenberg, L. Van Camp, J.E. Trosko, V.H. Mansour, *Nature*, **1969**, 222, 385.

COMPLEJOS DE IRIDIO(I) E IRIDIO(III) CON LIGANTES DE TIPO B-CETOIMINATOS Y B-TIOCETOIMINATOS.

Crispin Cristóbal,¹ Jesús Rangel G.,¹ Gerardo González G.,¹ Veridiana Reyes Z.,¹ José C. Alvarado M., Verónica Salazar,² Jorge A. López.*¹

¹Departamento de Química. División de Ciencias Naturales y Exactas. Universidad de Guanajuato. Campus Guanajuato.

Calle Noria Alta s/n. 36050. Guanajuato, Guanajuato, México.

²Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Pachuca-Tulancingo Km 4.5, 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México

crispin39@hotmail.com.

Resumen.

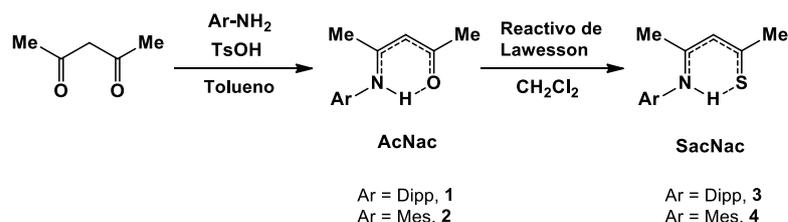
En el presente trabajo se muestra la reactividad de complejos de Ir(I) e Ir(III) hacia ligantes de tipo β -cetoiminatos (**AcNac**) y β -tIOCETOIMINATOS (**SacNac**) donde $\text{ArNC}(\text{Me})\text{CHC}(\text{Me})\text{L}$; $\text{L} = \text{O}, \text{S}$; $\text{Ar} = \text{Dipp}, \text{Mes}$. Se han observado que los ligantes son potencialmente bidentados en las especies plano cuadradas $[\text{Ir}(\kappa^2\text{-AcNac})(\text{cod})]$ y $[\text{Ir}(\kappa^2\text{-SacNac})(\text{cod})]$ de Ir(I), y en especies de Ir(III) se favorecen los complejos octaédricos $[\text{Ir}(\text{H})(\kappa^2\text{-SacNac})_2(\text{PPh}_3)]$, $[\text{Ir}(\text{H})(\kappa^3\text{-SacNac})(\text{PPh}_3)_2]$ y $[\text{Ir}(\text{H})(\kappa^1\text{-SacNac})_2(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]\text{Cl}$, donde los ligantes **SacNac** presentan además modos coordinación κ^1 y κ^3 .

Introducción.

Los ligantes β -dicetonatos (**AcAc**) y β -diiminatos (**NacNac**) se han usado ampliamente en química de coordinación y organometálica.¹ Los segundos se han modificado en mayor medida, tanto estérica como electrónicamente, logrando con ello estabilizar complejos que demuestran propiedades fotoquímicas, estados de oxidación, números de coordinación, geometrías estructurales, reactividad o tipos de enlace inusuales.²⁻⁵ La sustitución de los átomos donadores ha conducido a la formación de una gran variedad de ligantes, como ejemplo es posible mencionar a los β -ditiionato (**SacSac**), que presentan actividad catalítica en la oligomerización de propileno,⁶ y los ligantes β -cetofosfonatos (**AcPac**), de reciente creación por el grupo de Tokitoh.^{7,8} Precisamente, esa combinación de un átomo duro con uno blando presentes en los ligantes **AcPac**, es lo que ha motivado el desarrollo reciente de nuestra investigación sobre los ligantes β -tIOCETOIMINATOS (**SacNac**).⁹ En este trabajo se presenta la reactividad de los ligantes β -cetoiminatos (**AcNac**) y β -tIOCETOIMINATO (**SacNac**) hacia complejos organometálicos Ir(I) e Ir(III).

Resultados.

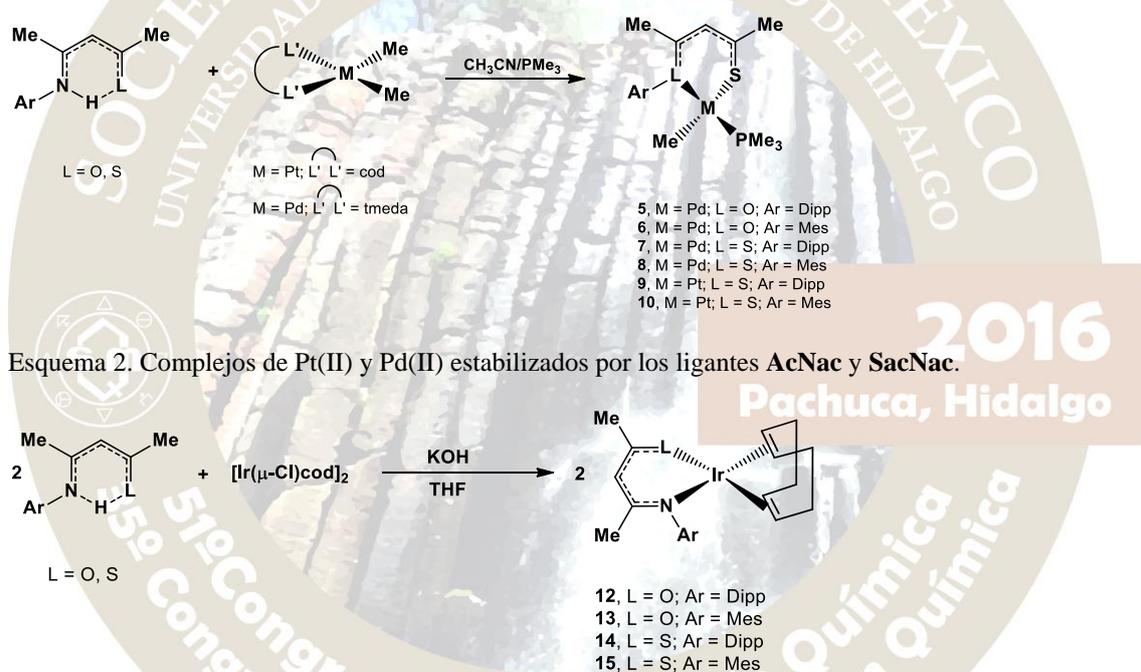
La preparación de los ligantes **AcNac**, **1** y **2**, que contienen átomos donadores de N y O, se realizó mediante la reacción de condensación entre una amina primaria y acetilacetona. La posterior sustitución del átomo de oxígeno por azufre se efectúa mediante la reacción con el reactivo de Lawesson,¹⁰ dando lugar a los correspondientes ligantes de tipo **SacNac**, **3** y **4**.



Esquema 1. Síntesis general de los ligantes **AcNac** y **SacNac**

Recientemente, nuestro grupo de trabajo reportó la síntesis y la caracterización de alquil complejos de paladio (II) y platino (II) conteniendo los ligandos **1-4**,⁹ con un ligante bidentado como 1,5-ciclooctadieno, cod; o tetrametiletildiamina, tmeda; y en presencia de trimetilfosfina, PMe_3 , como se muestra en el Esquema 2. Los ligandos bidentados permanecen enlazados al metal a través de los átomos de nitrógeno y oxígeno, o azufre según sea el caso, independientemente de la característica estérica de los sustituyentes aromáticos estudiados.

Cuando los ligandos **1** y **2** se hacen reaccionar con el dímero de Ir(I) $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})\text{cod}]_2$, **11**, suceden compartimientos similares, de tal manera que las reacciones conducen a la formación de los complejos **12-15**, cuyas estructuras propuestas en base a los datos espectroscópicos se muestran en el Esquema 3. Estas especies, cuya geometría de Iridio(I) con los ligandos es plano-cuadrada, son estables en estado sólido, y estructuralmente mantienen al ligante coordinado de la misma forma que se ha observado en complejos de Pd(II) y Pt(II).⁹ Además, una molécula del ligante cod estabiliza la estructura en todos los casos presentados, ya sea el ligante N,O (en las especies **12** y **13**) o N,S donador (en las especies **14** y **15**). La estructura propuesta para estos compuestos fue confirmada mediante estudios de difracción de rayos X de monocristal para el compuesto **14** (Figura 1), en donde se pone de manifiesto la geometría y el modo de coordinación $\kappa^2\text{-N,S}$ del ligante.



Esquema 3. Síntesis de los complejos tipo $[\text{Ir}(\text{SacNac})(\text{cod})]$.

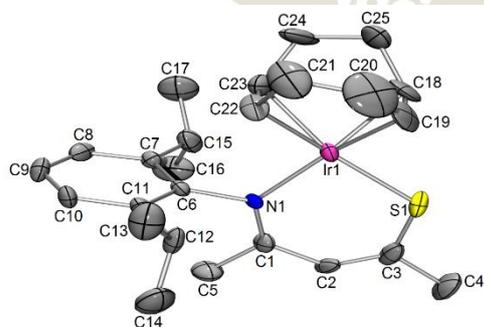
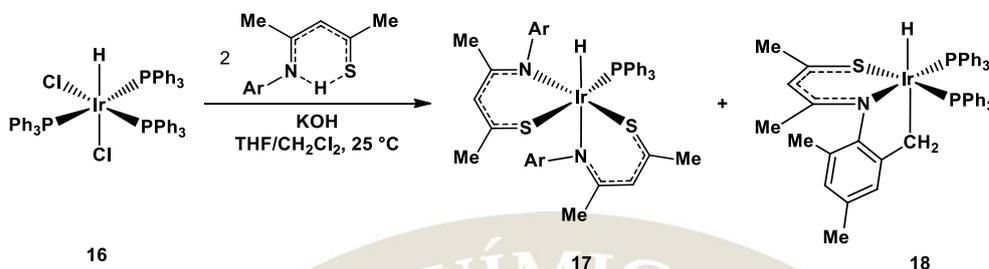


Figura 1. Diagrama ortep con elipsoides al 50% de probabilidad del complejo **14**.

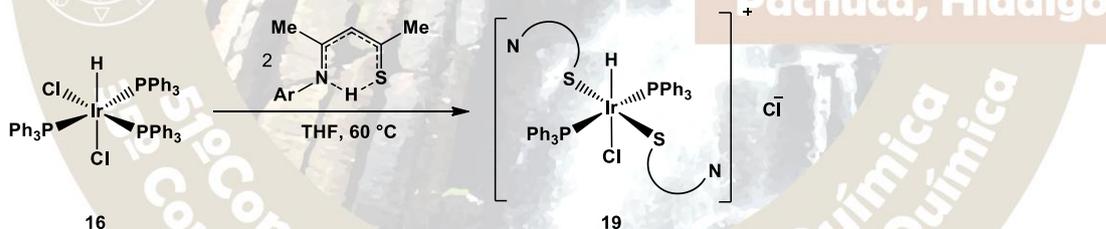
En contraste con Ir(I), la reactividad mostrada por los ligantes **AcNac** y **SacNac** resultó ser diferente hacia Ir(III). De esta manera, mientras que los ligantes **AcNac** no reaccionan con $[\text{Ir}(\text{H})(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_3]$, **16**,¹¹ el ligante **SacNac** **4**, si lo hace, obteniéndose de manera mayoritaria las especies de Ir(III), **17** y **18**, que se muestran en el Esquema 4.



Esquema 4. Coordinación κ^2 -N,S y κ^3 -C,N,S del ligante **SacNac** en **17** y **18**, respectivamente.

Ambas especies de tipo hidruro son sensibles al aire, mientras que en disolución evolucionan con el tiempo a nuevas especies aún sin caracterizar. El complejo **17** está formado por dos moléculas del ligante **SacNac** unidas al centro metálico, mientras que un hidruro y una molécula de trifenilfosfina completan el número de coordinación 6 del iridio. Por su parte en **18**, además de la coordinación del ligante a través de los átomos N,S donadores, se produce la activación C—H de un grupo metilo del sustituyente aromático mesitilo, dando como resultado un modo de coordinación κ^3 sobre el metal. En la formación de estas especies de Ir(III), el hidróxido de potasio utilizado favorece tanto la desprotonación del ligante en la posición NHS como en el desplazamiento de los átomos de cloro del material de partida; cabría esperar entonces, un comportamiento diferente de la reacción en ausencia de esta base.

Efectivamente, los resultados han demostrado un comportamiento diferente cuando se hace la reacción de **16** con dos equivalentes del ligante **SacNac**, dando como resultado la formación de la especie **19** que se muestra en el Esquema 5.



Esquema 5. Coordinación κ^1 del ligante **SacNac** en **19**.

La característica principal del hidruro **19** es que contiene dos ligantes **SacNac** protonados y ambos coordinados al metal de manera monodentada mediante átomos de azufre. Además, dos grupos PPh_3 localizados entre ellos en posición *trans*, junto con un hidruro y un átomo de cloro ocupan la esfera de coordinación del iridio, mientras que un segundo átomo estabiliza la carga del metal en su forma de ion cloruro.

Conclusión.

Ambos ligantes **AcNac** y **SacNac** son capaces de estabilizar complejos de iridio(I) en donde el cod completa la esfera de coordinación del metal. Mientras que los ligantes **AcNac** no reaccionan con el complejo $[\text{Ir}(\text{H})(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_3]$ para formar especies de iridio(III) bajo las condiciones de estudio, los ligantes **SacNac** experimentan una mayor reactividad, e incluso un proceso de activación C—H intramolecular.

Bibliografía.

- (1) Bourget-Merle, L.; Lappert, M. F.; Severn, J. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102* (9), 3031–3066.
- (2) Feldman, J.; McLain, S. J.; Parthasarathy, A.; Marshall, W. J.; Calabrese, J. C.; Arthur, S. D. *Organometallics* **1997**, *16* (8), 1514–1516.
- (3) Holland, P. L.; Cundari, T. R.; Perez, L. L.; Eckert, N. A.; Lachicotte, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (48), 14416–14424.
- (4) Pffirmann, S.; Limberg, C.; Herwig, C.; Stöber, R.; Ziemer, B. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48* (18), 3357–3361.
- (5) Zhang, D.; Jin, G. X.; Weng, L. H.; Wang, F. *Organometallics* **2004**, *23* (13), 3270–3275.
- (6) Carlini, C.; Marchionna, M.; Patrini, R.; Raspolli Galletti, A. M.; Sbrana, G. *Appl. Catal. A Gen.* **2001**, *207* (1-2), 387–395.
- (7) Sasamori, T.; Matsumoto, T.; Takeda, N.; Tokitoh, N. *Organometallics* **2007**, *26* (15), 3621–3623.
- (8) Sasamori, T.; Matsumoto, T.; Tokitoh, N. *Polyhedron* **2010**, *29* (1), 425–433.
- (9) Ruiz Plaza, D.; Alvarado-Monzón, J. C.; Andreu de Riquer, G. A.; González-García, G.; Höpfl, H.; de León-Rodríguez, L. M.; López, J. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, *3*, 874–879.
- (10) Jesberger, M.; Davis, T. P.; Barner, L. *Synthesis (Stuttg.)* **2003**, No. 13, 1929–1958.
- (11) Landau, S. E.; Groh, K. E.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *Inorg. Chem.* **2002**, *41* (11), 2995–3007.

Agradecimientos.

Se agradece a la “Integración de Redes Temáticas de Colaboración Académica 2015 SEP” por el apoyo otorgado para la realización de este trabajo, y al CONACyT por la beca posdoctoral 2015-2016.

2016
Pachuca, Hidalgo

VISIBLE LIGHT PROMOTED Au(I)-Au(III) OXIDATION IN TRIAZOL-5-YLIDENE COMPLEXES

Daniel Mendoza-Espinosa,^a Guillermo E. Negrón Silva,^a Alejandro Álvarez Hernández^b, Oscar R. Suárez Castillo

a) Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco, Avenida San Pablo No. 180, México D.F., 02200, México.

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

Email: gns@correo.azc.uam.mx

Abstract

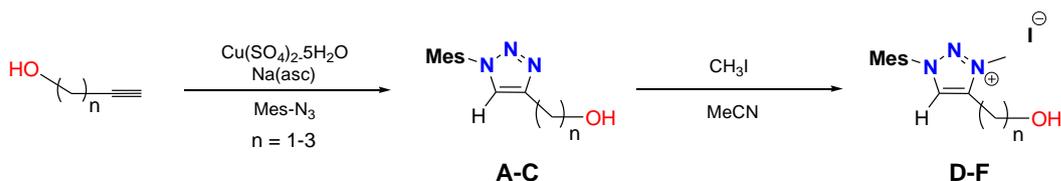
Reaction of triazolium salt precursors $[\text{MIC}(\text{CH}_2)_n\text{-H}^+]\text{I}^-$ ($n = 1-3$) with potassium hydride (KH) and $\text{AuCl}(\text{SMe}_2)$ generates the mononuclear mesoionic carbene gold(I) complexes of the type $\text{MIC}(\text{CH}_2)_n\cdot\text{AuI}$. Visible light exposure of chloroform solutions of the latter complexes promotes a spontaneous disproportionation process rendering gold(III) complexes of the type $[\{\text{MIC}(\text{CH}_2)_n\}_2\cdot\text{AuI}_2]^+\text{I}^-$. Both the Au(I) and Au(III) complex series were tested in the catalytic hydroazination of terminal alkynes using hydrazine as nitrogen source.

Introduction

The renaissance of organometallic gold chemistry was initially associated with catalysis using the Au(0)/Au(I) redox couple.¹ More recently, the Au(I)/Au(III) couple has seen increase use in catalysis, with particular effectiveness in oxidative coupling of non-activated arenes.² Organogold chemistry is finding increasing utility in a range of catalytic and biomedical applications.³ Many of the complexes used in these applications contain gold ions in either the +1 or +3 oxidation state and are stabilized with phosphine-based or N-heterocyclic carbene (NHC)-based ligands.⁴ The Au complexes supported by NHCs, in particular, have been widely studied for their abilities to facilitate C–C, C–O, and C–N bond-forming reactions as well as for their potential to function as anticancer, antiarthritis, and antibacterial agents.⁵ While the majority of literature reports describing the chemistry of Au–NHC complexes involve gold ions in the +1 oxidation state, recent attention has been directed toward Au(III)–NHC complexes.⁶ Due to the high redox potential of the Au(I)/Au(III) couple ($E_0 = +1.41$ V), the oxidation of Au(I) in most cases has been achieved by adding external oxidants such as fluorinating or hypervalent iodine reagents or via treatment of the corresponding Au(I) complex with Cl_2 , Br_2 , or I_2 .⁷ For comparison, more direct syntheses that utilize a Au(III) precursor (e.g., KAuCl_4) typically require specially designed NHC ligands. Recently a new family of carbenes named mesoionic carbenes (MICs) has been discovered.⁸ Experimental and theoretical data indicates that MICs are stronger donors than classical NHCs opening a new alternative of ligands for highly stable gold (I-III) complexes. In the present work we will describe the one pot synthesis of Au(I)-MIC complexes and their mild visible light conversion to cationic gold(III) complexes. This unprecedented room temperature one step redox transformation will be discussed along with the structural diversity in solution and solid state. Preliminary catalytic activities of the Au(I)-MIC and Au(III)-MIC complexes in dihydroazination of terminal alkynes using parent hydrazine will be discussed.

Results and discussion

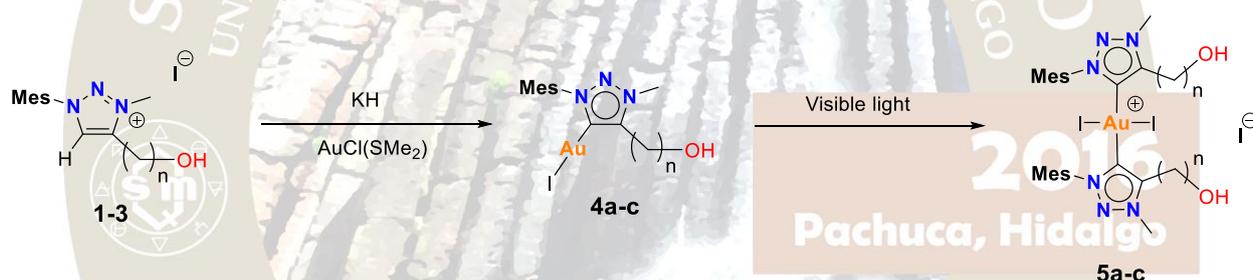
The preparation of the triazolium salts **D-F** was performed according to Scheme 1. The first step involves the copper catalyzed cycloaddition of the proper alkyne with mesityl azide in acetonitrile at 100°C providing triazoles **A-C** in good yields (87-93%). Further treatment of the latter precursors with excess methyl iodide, delivers the expected triazolium salts **1-3** obtained after recrystallization of the crude materials with acetonitrile/diethyl ether (83-89% yields). All compounds were characterized by NMR spectroscopy, FT-IR, UV-Vis, and elemental analysis.



Scheme 1 Synthesis of triazolium salts **D-F**.

Formation of the desired salts was easily monitored by the emergence of a new signal in the ^1H NMR spectrum at ca. δ 4.5, indicating methylation of the triazolyl moiety (at N-3). Most of the other resonances in the ^1H NMR spectrum shift only slightly, with the exception of the now-acidic triazolium proton, which moves to higher frequency (ca. δ 9.0 ppm). The salts were also analyzed in solid state by X-Ray crystallography (Figure 1).

The initial exploration on the coordination capabilities of salts **D-F** was carried out by its “one pot” reaction with KH and $\text{AuCl}(\text{SMe}_2)$ (Scheme 2). After work up the products were obtained in good yields (85-92%) as white crystalline powders. NMR spectroscopy studies confirmed the formation of the expected Au(I)-MIC complexes **4a-c** by the disappearance of the acidic CH^+ proton in the ^1H nucleus and the observation of a low field signal around 173 ppm in ^{13}C NMR. Interestingly, after the preparation of the NMR samples in CDCl_3 and exposure of the solutions to visible light, we observed that complexes **4a-c** underwent a color change from colorless to deep red along with the formation of a small amount of grey solid. Further analysis of the NMR samples showed the presence of new carbene peaks at ca. 160 ppm in mixture with a small amount of free MIC. Purification of this new species by column chromatography unveiled the formation of



Au(III) complexes of the type $[\{\text{MIC}(\text{CH}_2)_n\}_2\text{AuI}_2]^+\text{I}^-$ (Scheme 2).

Scheme 2 Synthesis of Au(I) complexes **4a-c** and Au(III) complexes **5a-c**.

Confirmation of the structural features of complexes of the type **5** was achieved by the X-ray analysis of complex **5a**. The molecular structure of **5a** depicted in Figure 1 shows a cationic gold center coordinated to two iodine atoms and two MIC ligands in an overall square planar geometry. The Au-C and Au-I bond distances are 2.024(8) and 2.617(9) Å, respectively, both similar to reported MIC-Au-I complexes.⁹

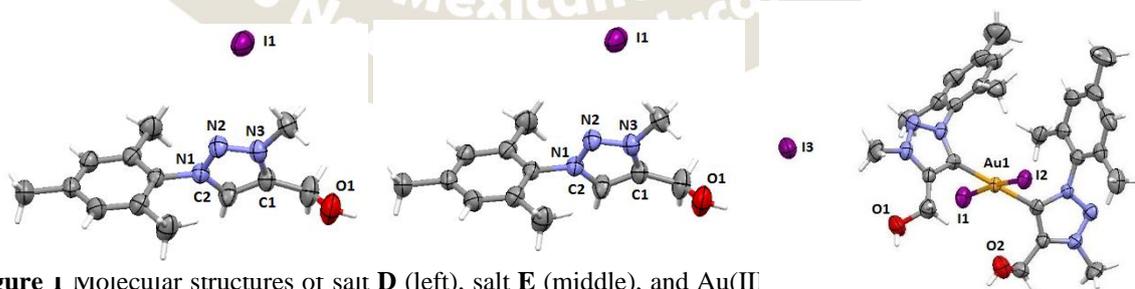


Figure 1 molecular structures of salt **D** (left), salt **E** (middle), and Au(III) shown at 50% of probability.

Driven by environmental and industrial concerns, the development of sustainable methodologies providing clean and selective synthetic transformations has risen over the years to become a major research challenge. In this context, the development of atom-efficient routes to carbon–nitrogen containing products using

readily accessible bulk materials such as parent hydrazine is of special interest. However, NH_2NH_2 is a strong reducing agent, which can induce the formation of inactive metal(0), or lead to the formation of inert Werner complexes. Consequently, very few examples of catalytic reactions involving this reagent have been reported. Lundgren, Stradiotto, and Buchwald et al. have demonstrated that Pd- and Cu-catalysed cross-coupling of hydrazine with aryl chlorides and tosylates was possible providing the use of an electron rich bulky P-ligand.

Based on the positive results observed in the hydrohydrazination of unactivated alkynes and allenes promoted by cationic (NHC)Au(I) complexes, we decided to test our Au(I) and Au(III) MIC series in the hydroazination of terminal alkynes.

Optimization of the reaction was performed using a stoichiometric mixture of parent hydrazine and phenylacetylene as a model substrate, at 45 °C for 4 h with 3 mol% of complexes **4a-c** and **5a-c**. From the series the best results were obtained using complex **5c** (74% yield) and complex **4c** in the presence of 3 mol% AgSbF_6 (97% yield).

Having identified the best catalytic mixture as complex **4c** (3 mol%) and AgSbF_6 (3 mol%) we then evaluated the scope of the reaction with a broad range of terminal aryl alkynes and parent hydrazine to yield the hydrazones **6a-f** in good to excellent yields (Table 1). During our study we observed the formation of trace amounts of products resulting from a bishydrohydrazination reaction. These compounds also known as azines have been used as synthetic intermediates, and recently received much attention due to their interesting physical and biological properties. Under the standard catalytic conditions and using half equivalent of parent hydrazine we were able to obtain the corresponding azines **7a-c** in good yields after purification by chromatographic column (Table 2).

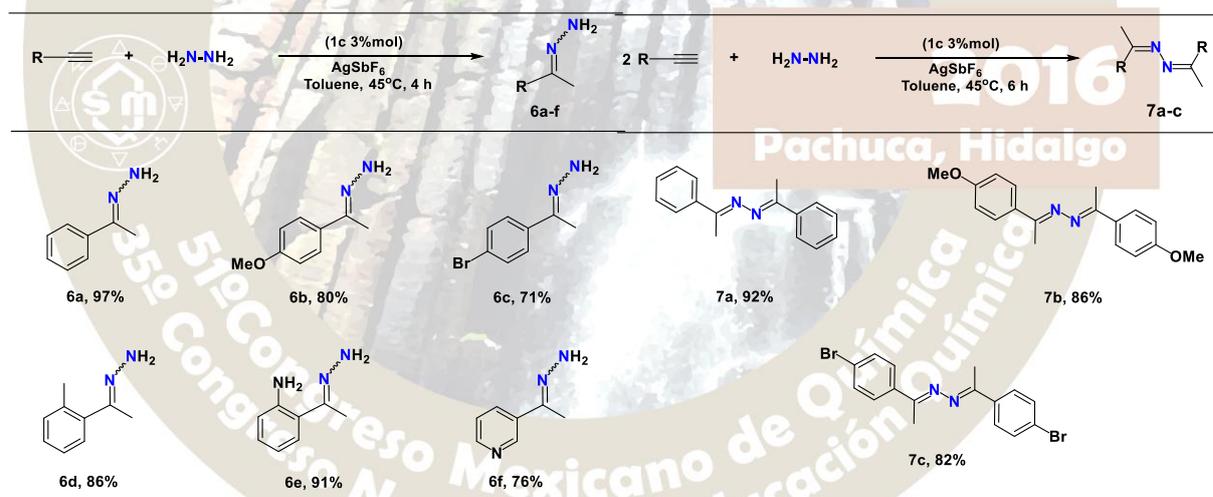


Table 1

Table 2

Conclusions

In conclusion we report the facile preparation of a series of $\text{MIC}(\text{CH}_2)_n \cdot \text{AuI}$ complexes by the one-pot reaction of the triazolium precursors $[\text{MIC}(\text{CH}_2)_n\text{-H}^+]\text{I}^-$ ($n = 1-3$) with potassium hydride (KH) and $\text{AuCl}(\text{SMe}_2)$. Visible light exposure of chloroform solutions of the latter gold(I) complexes results in a spontaneous oxidation process rendering gold(III) complexes of the type $[\{\text{MIC}(\text{CH}_2)_n\}_2 \cdot \text{AuI}_2]^+\text{I}^-$ through a disproportionation route. All complexes have been characterized in solution and solid state and both the Au(I) and Au(III) complex series were tested in the catalytic hydroazination of terminal alkynes using hydrazine as nitrogen source. From the catalytic conversions, we can observe that although both the Au(I)

and Au(III) complexes are successful to generate the hydroazination products, complex **4c** together with AgSbF₆ as additive display the best performance of the series.

References

- [1] Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.
- [2] Kar, A.; Mangu, N.; Kaiser, H. M.; Beller, M.; Tse, M. K. *Chem. Commun.* **2008**, 386.
- [3] Glorius, F., Ed. *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*; Springer-Verlag: Berlin, **2007**.
- [4] Ball, L. T.; Lloyd-Jones, G. C.; Russell, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 254.
- [5] a) Nolan, S. P., Ed. *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2006**. b) Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1776–1782. c) Hahn, F. E.; Jahnke, M. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122–3172.
- [6] Gaillard, S.; Slawin, A. M. Z.; Bonura, A. T.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2010**, *29*, 394–402.
- [7] Liu, W.; Bendorf, K.; Proetto, M.; Abram, U.; Hagenbach, A.; Gust, R. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8605–8615.
- [8] Guisado-Barrios, G.; Bouffard, J.; Donnadiou, B.; Bertrand, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4759–4762.
- [9] Mendoza-Espinosa, D.; Gonzalez-Olvera, R.; Negrón-Silva, G. E.; Angeles-Beltrán, D.; Suarez-Castillo, O. R.; Alvarez-Hernández, A.; Santillan, R. *Organometallics*, **2015**, *34*, 4529–4542.



2016
Pachuca, Hidalgo

51° Congreso Mexicano de Química
35° Congreso Nacional de Educación Química

QUÍMICA SUPRAMOLECULAR(QSML)

SÍNTESIS MECANOQUÍMICA Y CARACTERIZACIÓN DE UN COCRISTAL FARMACÉUTICO DE TEOFILINA CON UN FENILÉN BIS-CARBAMATO

González-González, J. S.,¹ Zúñiga-Lemus, O.,¹ Martínez-Martínez, F. J.,² Magaña-Vergara, N. E.,² Mendoza-Barraza, S.²

¹Instituto de Farmacobiología, Universidad de la Cañada, Carretera Teotitlán - San Antonio Nanahuatipán Km 1.7 s/n, Teotitlán de Flores Magón, Oax. México, C.P. 68540, ²Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Colima, Km 9 Carretera Colima-Coquimatlán, C.P. 28400, Coquimatlán, Col. juan_saulo@unca.edu.mx

Los cocrystal farmacéuticos han surgido como una alternativa en el control y eliminación de los problemas que presentan los ingredientes farmacéuticos activos. En este trabajo se reporta la síntesis mecanoquímica y la caracterización (espectroscopía de infrarrojo, resonancia magnética nuclear ¹³C CP/MAS, difracción de rayos X de polvos y de monocristal) de un cocrystal farmacéutico de teofilina con el 1,3-fenilén bis-carbamato de difenilo.

Introducción

Los cocrystal farmacéuticos han surgido como una alternativa en el control y eliminación de los problemas que presentan los ingredientes farmacéuticos activos (IFA's), como solubilidad, higroscopicidad, velocidad de disolución, polimorfismo y otras de origen tecnológico que afectan a la industria farmacéutica.

Los cocrystal farmacéuticos son definidos como materiales cristalinos constituidos por un IFA y uno o más formadores de cocrystal (coformador), los cuales son sólidos a temperatura ambiente¹.

Los cocrystal farmacéuticos se preparan principalmente por métodos en solución y por métodos en estado sólido. Los métodos en solución consisten en mezclar cantidades equimolares del IFA y del formador en un disolvente adecuado, con la finalidad de que al evaporarse el disolvente se obtengan los cocrystal. Los métodos sólidos son una aplicación de la síntesis mecanoquímica y consisten en moler en un mortero o en un molino, cantidades equimolares del IFA y del formador. Una modificación de esta técnica consiste en agregar gotas de algún disolvente al momento de hacer la molienda².

La teofilina es un fármaco de comprobada acción antiastmática, eficaz en la obstrucción crónica reversible de las vías aéreas. Su uso se ha visto incrementado en los últimos años, enfocado actualmente al tratamiento preventivo del asma crónico. No obstante, presenta problemas de solubilidad (poco soluble), por lo cual su administración como aminofilina (teofilina-etilendiamina en una relación 2:1) puede favorecer la solubilidad en agua, sin embargo, la etilendiamina puede inducir varias reacciones alérgicas en muchos pacientes.

El grupo orgánico carbamato constituye un motivo estructural clave en muchos fármacos y profármacos³. Este grupo orgánico permiten formar interacciones no covalentes por puentes de hidrógeno, lo que los vuelve atractivos para el estudio de sistemas huésped-receptor⁴. Tratando de aprovechar esta capacidad de reconocimiento molecular, en este trabajo se reporta la síntesis mecanoquímica y la caracterización de un cocrystal farmacéutico de teofilina con el 1,3-fenilén bis-carbamato de difenilo (Figura 1).

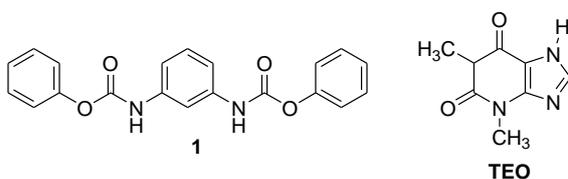
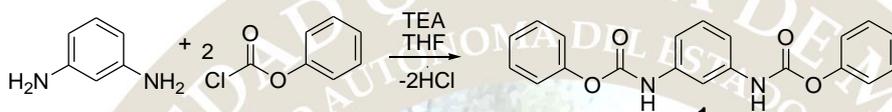


Figura 1. Compuestos utilizados.

Metodología

Síntesis del 1,3-fenilen bis-carbamato de fenilo **1**

A una solución de 1,3-fenilendiamina (1g, 9.25 mmol) (esquema 1) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) y trietanolamina (TEA) (2.58 ml, 18.5 mmol) con vigorosa agitación y en baño de hielo, se le adicionó gota a gota 2.3 ml de clorocarbato de fenilo (2.30 ml, 18.5 mmol). La mezcla se dejó agitando durante 2 horas a temperatura ambiente y se filtró al vacío. El líquido filtrado con THF se dejó evaporar y se obtuvo un sólido que fue solubilizado en metanol y se filtró al vacío para separar los sólidos insolubles. La solución de metanol se evaporó para obtener como producto final, cristales transparentes.



Esquema 1. Síntesis del 1,3-fenilen bis-carbamato de difenilo **1**.

Síntesis mecanoquímica del cocristal **1-TEO**

En un mortero de porcelana el agente cocristalizante **1** y teofilina (**TEO**) en relación molar 1:1 se muelen durante un minuto. Antes de la molienda se adicionan 0.5 ml de diclorometano; al final de la molienda se recoge el polvo en el centro del mortero. Se repite el ciclo de molienda de un minuto con diclorometano hasta completar 5 minutos de molienda. Al final se obtuvo un polvo (**1-TEO**) que fue analizado por las técnicas de espectrofotometría de infrarrojo (IR) y difracción de rayos X de polvos y resonancia magnética nuclear de sólidos CP/MAS; y que se disolvió con la finalidad de obtener cristales adecuados para difracción de rayos X de monocristal.

Espectroscopia de IR

Los espectros IR del agente cocristalizante **1** y de **TEO** fueron obtenidos por separado, posteriormente se obtuvo el espectro IR del producto de la mezcla **1-TEO** con el fin de observar si existe interacción entre ambos componentes, viendo si hay desplazamientos en las bandas de los grupos funcionales que actúan como sitios de reconocimiento entre el agente cocristalizante **1** y **TEO**.

Difracción de rayos X de polvos

Los difractogramas de polvos de las fases cristalinas del compuesto **1** y **TEO** se obtuvieron por separado y posteriormente de la mezcla **1-TEO**. La aparición de una fase cristalina diferente a la de los componentes por separado es indicativo de la interacción entre el agente cocristalizante y el IFA.

Resonancia Magnética Nuclear de sólidos CP/MAS

Se obtuvieron los espectros de RMN de sólidos CP/MAS de ^{13}C del compuesto **1**, **TEO** y **1-TEO**. Los cambios en los desplazamientos químicos de **1-TEO** con respecto a las materia primas indican la formación del complejo en estado sólido.

Difracción de rayos X de monocristal

La mezcla **1-TEO** se solubilizó en una mezcla etanol:acetona 1:1. Una vez evaporado el disolvente se obtuvieron monocristales adecuados para difracción.

Resultados y discusión

Caracterización del compuesto **1**

El compuesto **1** se caracterizó por las técnicas de RMN de ^1H y ^{13}C en DMSO d_6 . Las señales características en RMN de ^1H fueron: el protón N-H en 10.28 ppm y los hidrógenos aromáticos en un rango que va de 7.24-7.84 ppm. Las señales de RMN de ^{13}C fueron: el carbono del grupo carbonilo en 153.0 ppm, mientras que los carbonos aromáticos se observaron en un rango que va de 108.5-149.9 ppm. El espectro de infrarrojo del compuesto **1** mostró la banda de estiramiento del grupo amino en 3297 cm^{-1} y la banda del grupo carbonilo en 1747 y 1697 cm^{-1} .

Caracterización del cocrystal **1-TEO**

El espectro de infrarrojo de la mezcla molida **1-TEO** mostró señales diferentes a la de los compuestos iniciales. La tabla 1 muestra los desplazamientos en las bandas de estiramiento de los grupos carbonilo y amino, sugiriendo la formación del complejo mediante una interacción del tipo N-H...O=C.

Compuesto	N-H	C=O
Compuesto 1	3298	1747, 1696
TEO	3120	1705, 1662
1-TEO	3340, 3302, 3321	1725, 1706, 1637, 1611
1-TEO (cristal)	338, 3301, 3220	1722, 1704, 1637, 1610

Tabla 1. Frecuencias de estiramiento (cm^{-1}) de infrarrojo de la mezcla **1-TEO** y sus materias primas.

El espectro de RMN CP/MAS de ^{13}C de **1-TEO** (figura 2b) mostró cambios en los desplazamientos químicos de los grupos carbonilos con respecto a **TEO** y al compuesto **1** (tabla 2), debido a la formación de la interacción N-H...O=C.

Compuesto	-CH ₃	C=O
Compuesto 1	-----	155.8, 151.5
TEO	30.0	154.9, 150.9
1-TEO	31.7, 27.9	152.1, 149.9, 148.2

Tabla 2. Desplazamientos químicos (ppm) de RMN CP/MAS de ^{13}C de la mezcla **1-TEO** y sus materias primas.

El difractograma de polvos de la mezcla **1-TEO** (figura 2c) permitió confirmar la formación del cocrystal, ya que fue diferente al de las materias primas. La difracción de rayos X de monocristal permitió obtener información acerca de la estructura molecular del cocrystal **1-TEO**, en el que se observa la formación de la interacción N-H...O=C (figura 2d).

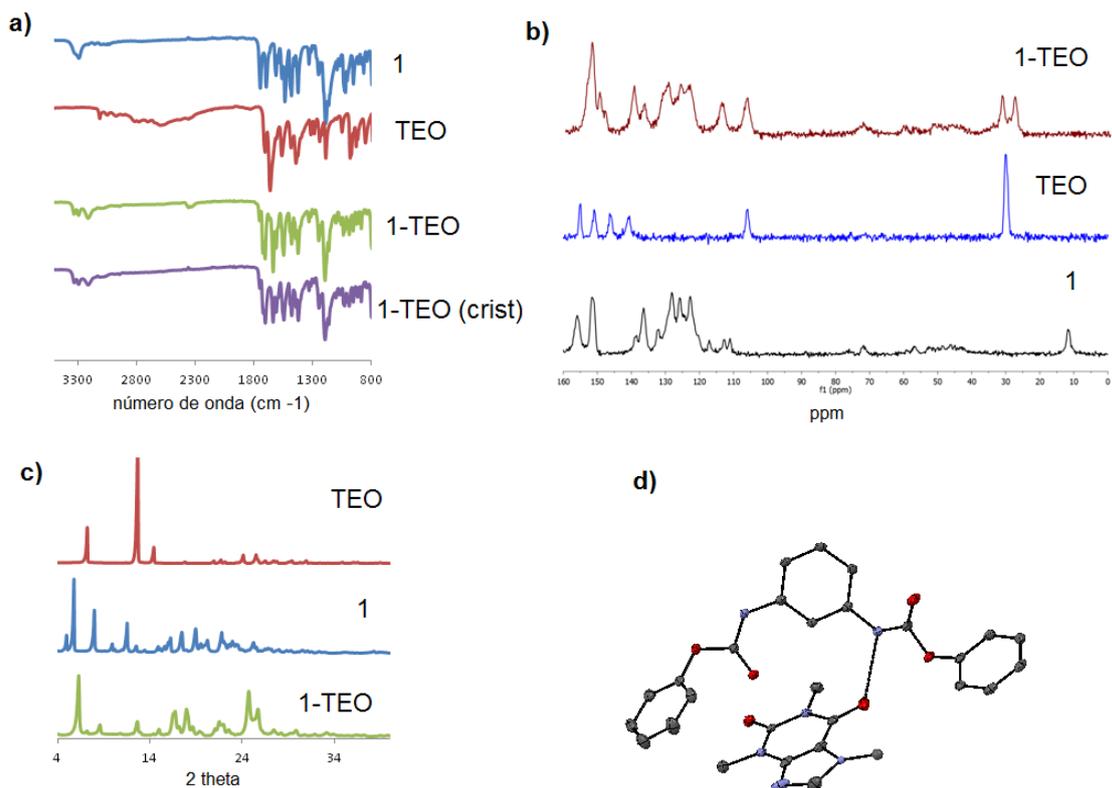


Figura 2. Caracterización del cocrystal **1-TEO**. a) espectroscopía de infrarrojo, b) RMN de ^{13}C de sólidos, c) difracción de rayos X de polvos y d) difracción de rayos X de monocristal.

Conclusiones

Se obtuvo un cocrystal farmacéutico a partir del 1,3-fenileno bis-carbamato de fenilo y teofilina, los cuales se mantienen unidos mediante interacciones $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$, y se caracterizó por espectroscopía de infrarrojo, resonancia magnética nuclear de ^{13}C de sólidos, difracción de rayos X de polvos y difracción de rayos X de monocristal.

Referencias

- [1] Herrera-Ruiz, D. (2010). *Rev. Mex. Cienc. Farm.* **2010**, 41, 55-56.
- [2] Almarsson, Ö., & Zaworotko, M. J. *Chem. Comm.*, **2004**, 1889-1896.
- [3] Ghosh, A. K.; Brindisi, M. J. *Med. Chem.* **2015**, 58, 2895.
- [4] Osmialowsky, B.; Kolehmainen, E.; Ikonen S.; Valkonen, A.; Kwiatkowski, A.; Grela, I.; Haapaniemi, E. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9609.

SÍNTESIS MECANOQUÍMICA DE COCRISTALES FARMACÉUTICOS DE CAFÉINA Y TEOFILINA CON BENCENDIOLES

González-González, J. S.,¹ Jiménez-López R.,¹ Zúñiga-Lemus, O.,¹ Hernández-Galindo M. C.,¹ Martínez-Martínez, F. J.,² González-Carrillo, G.,² Ortegón-Reyna, D.³

¹Instituto de Farmacobiología, Universidad de la Cañada, Carretera Teotitlán - San Antonio Nanahuatipán Km 1.7 s/n, Teotitlán de Flores Magón, Oax. México, C.P. 68540, ²Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Colima, Km 9 Carretera Colima-Coquimatlán, C.P. 28400, Coquimatlán, Col. ³Centro de Estudios Tecnológicos e Industriales y de Servicios No. 84, Concha Nacar No. 184, Residencial la Joya II, Salahua-Manzanillo, Colima, C.P. 28869, juan_saulo@unca.edu.mx

Los cocristales farmacéuticos están constituidos por un ingrediente farmacéutico activo y un formador. En este trabajo se reporta la síntesis mecanoquímica y la caracterización (espectroscopía de infrarrojo, resonancia magnética nuclear ¹³C CP/MAS, difracción de rayos X de polvos) y estructura molecular (DFT B3LYP/6-31G(d,p)) de nuevos cocristales farmacéuticos de teofilina y cafeína con bencendioles.

Introducción

Un ingrediente farmacéutico activo (IFA) es toda sustancia química o biológica utilizada en el tratamiento, la curación, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad, o para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado (Flórez et al., 1997). Algunos ingredientes activos farmacéuticos pueden presentar problemas de solubilidad, estabilidad, higroscopicidad, compactibilidad, polimorfismo, etc. Tal es el caso de las metilxantinas (teofilina, cafeína, teobromina). Para solucionar estos inconvenientes, se ha desarrollado una estrategia basada en la formación de cocristales farmacéuticos.¹

Los cocristales farmacéuticos pueden ser definidos como complejos cristalinos constituidos por un Ingrediente Farmacéutico Activo y uno o más formadores de cocristales (formador), que se encuentran en una celda cristalina manteniéndose unidos mediante interacciones no covalentes, principalmente por puentes de hidrógeno, siendo los cocristales sólidos a temperatura ambiente.² Los cocristales ofrecen la oportunidad de mejorar las características biofarmacéuticas y farmacotécnicas de estos principios activos.

Un agente cocrystalizante debe poseer en su estructura química grupos funcionales que permitan la formación de interacciones no covalentes con el ingrediente farmacéutico activo. Los polifenoles poseen en su estructura grupos OH que pueden formar puentes de hidrógeno, ya que tienen en su estructura molecular átomos de hidrógenos unidos a un átomo electronegativo (en este caso, el oxígeno), disponibles para la formación de este tipo de interacciones con otro átomo electronegativo como el oxígeno, nitrógeno o azufre. Esta característica los convierte en potenciales agentes cocrystalizantes.

Para el diseño de los cocristales farmacéuticos se tomaron en cuenta los grupos funcionales del IFA que permitieron el reconocimiento molecular por parte del agente cocrystalizante. Además de los problemas fisicoquímicos ya mencionados por parte de los IFA's utilizados. En este trabajo se buscó que presentaran en su estructura grupos carbonilos (C=O), los cuales facilitaron la formación de interacciones de tipo no covalentes (puentes de hidrógeno OH...O=C) con los hidrógenos de los grupos O-H (hidroxilos) de los bencendioles.

Por todo lo anterior en esta investigación se buscó sintetizar nuevos cocristales farmacéuticos, utilizando como formadores, bencendioles (4,6-di-terbutilresorcinol y 1,2-di-hidroxi-benceno), con los principios activos cafeína y teofilina (figura 1). El método de preparación para la síntesis fue molienda asistida con gotas de solvente (solvent-drop grinding). Para determinar la formación del cocrystal se emplearon distintos métodos de caracterización estructural de cocristales: espectrofotometría de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear ¹³C CP/MAS y difracción de rayos X de polvos. Para obtener la estructura molecular de los complejos se realizaron cálculos de química computacional.

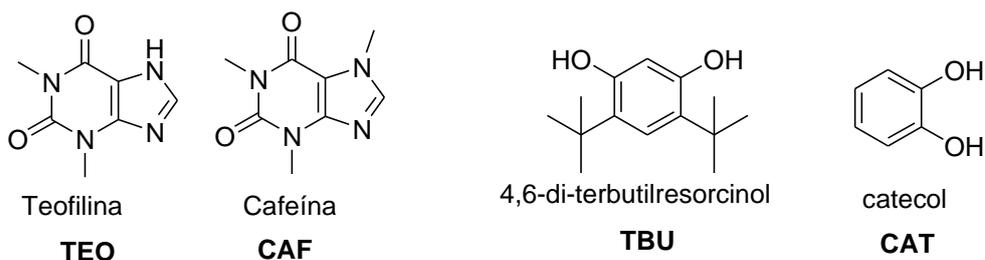


Figura 1. Compuestos utilizados.

Metodología

Síntesis mecanoquímica

En un mortero de porcelana se colocan el IFA y el formador en relación molar 1:1. Antes de iniciar la molienda se agrega 0.5 ml de diclorometano, posteriormente se muelen por 3 minutos. El polvo se junta y se repiten los ciclos de molienda con disolvente de 3 minutos, hasta completar 12 minutos. El polvo obtenido se guarda en un vial de vidrio para la caracterización por espectroscopía de IR, CP/MAS RMN de ^{13}C y difracción de rayos X de polvos.

Espectrofotometría de infrarrojo (IR)

A los productos de la molienda IFA + formador se les obtuvo su espectro de IR, utilizando un accesorio de ATR, acoplado al espectrofotómetro de IR. Se observó si hubo desplazamientos de las bandas de los grupos funcionales responsables de la formación de puentes de hidrógeno (carbonilo e hidroxilo) con respecto a los espectros de los componentes en forma libre (IFA's y formadores).

Resonancia magnética nuclear de sólidos CP/MAS

Se obtuvieron los espectros de RMN de las mezclas de TEO y CAF con los bencendiolos y de las materias primas. Los cambios en los desplazamientos químicos en los espectros de las mezclas molidas con respecto a los productos iniciales indican la formación del complejo.

Difracción de rayos X de polvos

Los polvos microcristalinos que presentaron cambios en las frecuencias de IR de los grupos funcionales involucrados en la formación de las interacciones no covalentes se caracterizaron por difracción de rayos X de polvos para confirmar la formación de la nueva fase cristalina correspondiente al cocrystal.

Optimización de las estructuras de los complejos

Para obtener la estructura molecular de los complejos (se utilizó el programa Gaussian 09) se realizaron cálculos de química computacional de teoría de funcionales de la densidad (DFT). Se utilizó el funcional híbrido B3LYP y el conjunto de bases 6-31G(d,p).

Resultados y discusión

Los espectros de infrarrojo de las mezclas del IFA + formador fueron diferentes a los de las materias iniciales. Se observaron desplazamientos (figura 2a) de las bandas de estiramiento de los grupos O-H, N-H y C=O (tabla 1), indicando la formación de los complejos mediante interacciones $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}$ y $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$.

Compuesto	O-H	C=O	N-H
TBU	3516, 3304	-----	-----
CAT	3444, 3320	-----	-----
TEO	-----	1705, 1662	3120
TBU-TEO	3340, 3306	1708, 1647	3122
CAT-TEO	3337	1687, 1666, 1641	3120
CAF	-----	1694, 1645	-----
TBU-CAF	3369	1706, 1651	-----
CAT-CAF	3477, 3425	1695, 1639	-----

Tabla 1. Frecuencias de estiramiento (cm^{-1}) de infrarrojo de los complejos de TEO y CAF, y sus materias primas.

Los espectros de RMN CP/MAS de ^{13}C de los complejos (figura 2b) mostraron cambios en los desplazamientos químicos de los grupos carbonilos con respecto a los compuestos de partida (tabla 2), debido a la formación de la interacción $\text{O-H}\cdots\text{O}=\text{C}$.

Compuesto	$-\text{CH}_3$	C=O
TEO	30.0	154.9, 150.9
TBU-TEO	30.1, 28.4	154.7, 152.7
CAT-TEO	31.7, 27.6	154.5
CAF	35.1, 31.4, 29.9	154.4, 150.9
TBU-CAF	34.0, 31.0, 29.3	154.3
CAT-CAF	33.4, 31.1, 28.9	157.0, 154.4, 152.8

Tabla 2. Desplazamientos químicos (ppm) de RMN CP/MAS de ^{13}C de los complejos de TEO y CAF, y sus materias primas.

El estudio por difracción de rayos X de polvos (figura 2c) permitió confirmar la formación de los cocristales, TBU-TEO, CAT-TEO, TBU-CAF y CAT-CAF, ya que fueron diferentes al de las materias primas.

Las estructuras optimizadas muestran que la formación de los complejos se da mediante interacciones $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}$ (figura 2d).

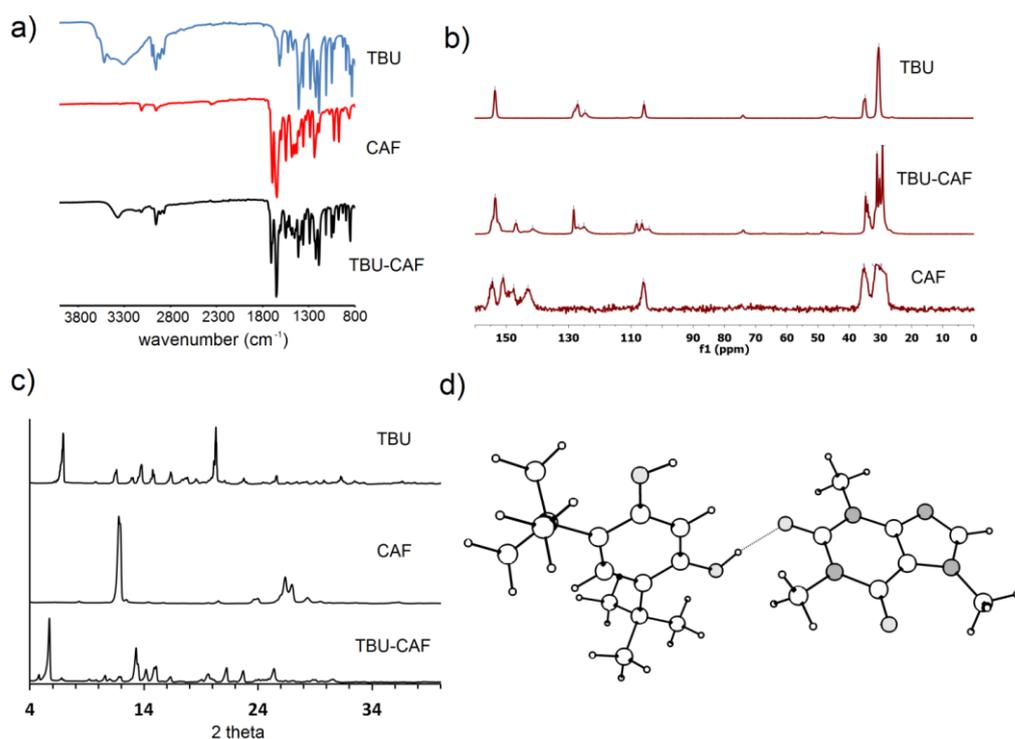


Figura 2. Caracterización del cocrystal **TBU-CAF**. a) espectroscopía de infrarrojo, b) RMN de ¹³C de sólidos, c) difracción de rayos X de polvos y d) estructura optimizada con DFT B3LYP/6-31G(d,p).



Conclusiones

Se obtuvieron 4 cocrystal farmacéuticos a partir de teofilina y cafeína con bencendiolos, los cuales se mantienen unidos mediante interacciones N-H...O=C, y se caracterizaron por espectroscopía de infrarrojo, resonancia magnética nuclear CP/MAS de ¹³C y difracción de rayos X de polvos.

Referencias

[1] Najjar A., Azim, Y. *J. Indian Inst. Sci.* **2014**, *94*, 45-67.

[2] Herrera-Ruiz, D. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* **2010**, *41*, 55-56.

2016
Pachuca, Hidalgo

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN CON DERIVADOS DE TERPIRIDINA.

Rocío Viridiana Velázquez Castillo, Simón Hernández Ortega, Jesús Valdés Martínez*.

Instituto de química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Delegación Coyoacán C.P. 04510, Ciudad de México, México. correo: r.v.v.c@outlook.com, jvaldes@unam.mx

Resumen

El presente trabajo describe la síntesis y caracterización de compuestos con un ligante derivado de la terpiridina: 4'-(4-Bromofenil)-2,2':6',2''-terpiridina y cuatro iones metálicos de la primera serie de transición Co(III), Ni(II), Cu(II), Zn(II). La *terpi* se coordina como un ligante tridentado que comparado con sus análogos bidentados disminuyen la posibilidad de formaciones diasteroméricas^{xxxiv}; En este trabajo se presenta una síntesis sencilla para la obtención de 4 compuestos con ligante 4'-(4-Bromofenil)-2,2':6',2''-terpiridina.

Introducción

La síntesis de compuestos de coordinación es un área de interés de la ingeniería de cristales. El introducir un ion metálico en una red cristalina permite obtener propiedades físicas y químicas que no son comunes en la química orgánica, e introducir geometrías que no se presentan en la química del carbono. Como objetivo de trabajo se propone sintetizar compuestos de coordinación con el sistema: M(III) / 4'-(4-Bromofenil)-2,2':6',2''-terpiridina, y estudiar sus interacciones dentro de una red cristalina. Para la síntesis de los compuestos se utilizaron iones metálicos de la misma serie y estado de oxidación, pero diferente grupo para poder hacer comparaciones entre la diversidad de reactividad. Presentamos 4 compuestos de coordinación de fórmula general $[ML_2]^{2+/3+}$ en donde M= Co(III), Ni(II), Cu(II), y L= 4'-(4-Bromofenil)-2,2':6',2''-terpiridina. Los compuestos se caracterizaron por: análisis elemental, IR y difracción de rayos X en cristal único.

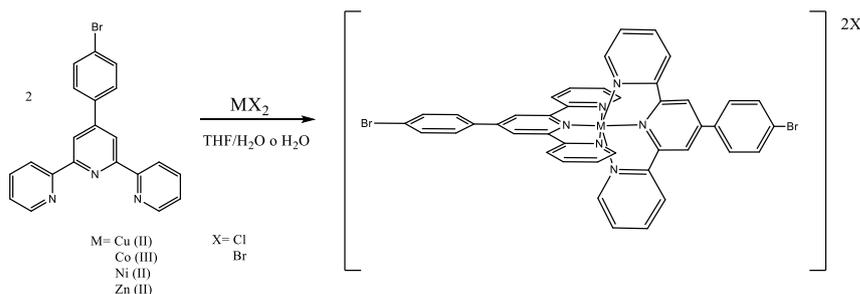
Aunque es predecible que la 4'-(4-Bromofenil)-2,2':6',2''-terpiridina, L, se comportará como ligante igual que la *terpi*, el empaquetamiento cristalino de los compuestos que forme no lo es. La presencia de un anillo aromático más, modificará el patrón clásico de interacción entre las *terpi*, el llamado “abrazo de terpiridina”,² adicionalmente los átomo de bromo pueden formar enlaces de halógeno.

Discusión de resultados

Los complejos **1-3** se sintetizaron haciendo reaccionar una disolución de 4'-(4-Bromofenil)-2,2':6',2''-terpiridina en THF con una solución ácida de las sales metálicas, con una relación estequiométrica 2:1 Se obtuvieron cristales por evaporación lenta a temperatura ambiente.

El compuesto **1**, resultó ser de Co(III) por la oxidación del ion Co(II) en medio ácido en presencia de oxígeno del aire. El compuesto tiene una fórmula $[Co^{III}(L)_2].3Cl \cdot 2[(H_3O)Cl].4H_2O$. Las dos moléculas de L se coordinan al átomo central como ligantes tridentados, con una geometría octaédrica, como se muestra en la Esquema 1.

El compuesto **4** se obtuvo utilizando la metodología anterior, haciendo reaccionar 4'-(4-Bromofenil)-2,2':6',2''-terpiridina con una solución de $Cu(ClO_4)_2$ en una relación estequiométrica 2:1 en solución acuosa en medio básico.



Esquema 1. Condiciones generales de reacción para la obtención de los compuestos 1-4.

Tabla 7 Resumen de características de las reacciones para la obtención de los compuestos $[M(L)_n] X_n$, 1-4.

Comp.	Centro metálico	Contra ion	Disolventes	Color del cristal
1	Co (III)	Cl ⁻	THF/H ₂ O	Amarillo
2	Ni (II)	Br ⁻	THF/H ₂ O	Anaranjado
3	Zn (II)	Cl ⁻	THF/H ₂ O	Incoloro
4	Cu (II)	ClO ₄ ⁻	H ₂ O	Verde

En la gráfica 1 se muestran los espectros de la 4'-(4-Bromofenil)-2,2':6',2''- terpiridina y sus complejos. En los espectros de Co(III), Cu(II) y Ni(II) en la banda de 3233 cm⁻¹ la cual se desplaza a frecuencias en el rango 3400-3410 cm⁻¹ y la banda en 1505 cm⁻¹ se desplaza a frecuencias en el rango de 1586 a 1545 cm⁻¹, lo que confirma la coordinación del L al centro metálico.

La difracción de rayos X de monocristal del compuesto **1** indica que tiene una fórmula $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{L})_2] \cdot 3\text{Cl}^- \cdot 2[(\text{H}_3\text{O})\text{Cl}] \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot (1)$ cristaliza en un sistema cristalino triclinico con grupo espacial P-1, ver Figura 1.

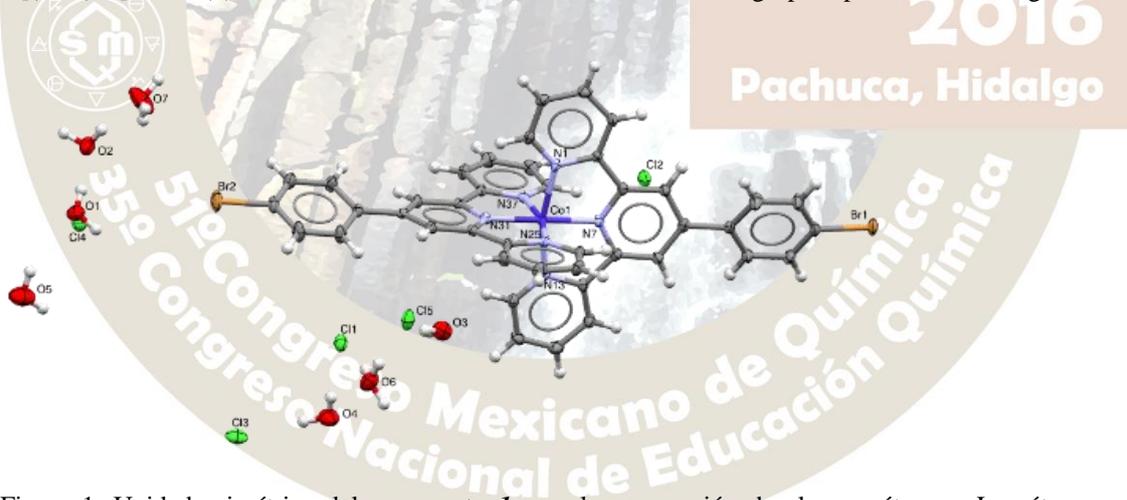
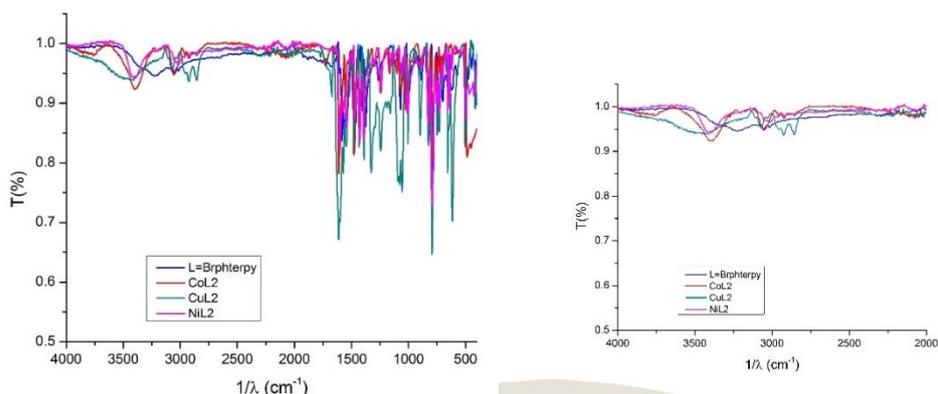


Figura 1. Unidad asimétrica del compuesto **1**, con la numeración de algunos átomos. Los átomos se muestran con elipsoides térmicos al 50 % de probabilidad.



Grafica 1 Espectros de IR-ATR de L y 1-4 compuestos 1-4

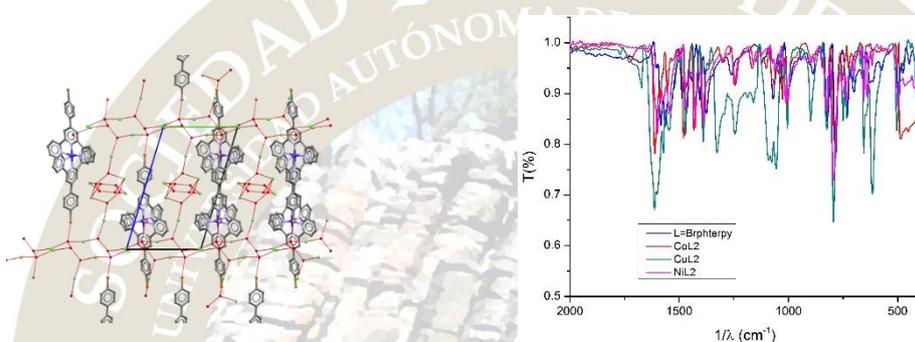


Figura 2. Vista parcial del empaquetamiento cristalino de **1** a lo largo del eje *a*, en la que se muestra la red 3D formada por los iones cloruro, las moléculas de agua y los iones hidrónio a través de enlaces de hidrógeno.

Pachuca, Hidalgo

Parte experimental.

Los disolventes se secaron y destilaron antes de su uso, por métodos convencionales.

Los estudios de difracción de los compuestos se realizaron en un difractómetro de rayos X de monocristal Bruker, modelo Smart Apex, CCD con doble fuente de irradiación (Cu y Mo). Las reflexiones se colectaron a 295K usando una radiación de Mo-K α ($\lambda=0.71073$ Å). Los datos obtenidos se trataron con el paquete de software SHELXTL NT versión 6.14 utilizando refinamiento de mínimos cuadrados F. Los parámetros de desplazamiento de átomos no hidrogenoides se refinaron anisotrópicamente. Las posiciones de los átomos de hidrógeno se fijaron con un parámetro isotrópico común. Los espectros de IR se obtuvieron en un equipo FT-IR Alpha marca Bruker.

Los compuestos expuestos fueron sintetizados bajo condiciones estándar utilizando agua y tetrahidrofurano como disolventes.

Los compuestos de fórmula general $[(Brphtpy)_2-M] X_2$ de Co(II), Ni(II), Zn(II) se obtuvieron a temperatura ambiente en agitación constante mediante la mezcla de dos disoluciones: una de 2 equivalentes del ligante en 10mL de THF y otra de la sal metálica correspondiente en 15 mL de H₂O. La mezcla de soluciones se mantuvo a temperatura ambiente y agitación constante durante 30 minutos. Las aguas madres se filtraron y se obtuvieron cristales por evaporación lenta a temperatura ambiente.

El compuesto **4** de Cu (II) se obtuvo utilizando la metodología anterior, haciendo reaccionar 4'-(4-Bromofenil)-2,2':6',2''-terpiridina con una solución de Cu(ClO₄)₂ en una relación estequiométrica 2:1 en



MEMORIAS DE LOS TRABAJOS PROFESIONALES PRESENTADOS EN EL
51° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA
35° CONGRESO NACIONAL DE EDUCACIÓN QUÍMICA

solución acuosa. Se obtuvieron cristales de color verde, los cuales se analizaron por IR y difracción de rayos X de monocristal.

McMurtrie, J. and Dance, I.; CrystEngComm, 2005, 7, 216–229.



RECONOCIMIENTO IÓNICO Y MOLECULAR DE ESPECIES CON IMPORTANCIA BIOLÓGICA
UTILIZANDO RECEPTORES FLUORESCENTES BASADOS EN COMPLEJOS DINUCLEARES DE ZN
(II) Y EN PIRIDIN-2,6-DICARBOXIAMIDA

Iván Jonathan Bazany Rodríguez¹, Alejandro Dorazco González².

¹⁻²Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable, UNAM-UAEMex. ¹⁻²Instituto de Química, UNAM.

adg@unam.mx

RESUMEN

El desarrollo de quimiosensores fluorescentes para aniones es un área activa y de frontera en química supramolecular analítica. El presente trabajo discute: diseño, síntesis, caracterización y estudios espectroscópicos de reconocimiento de nucleótidos, aniones inorgánicos y dicarboxilatos de dos series de receptores fluorescentes, funcionales en medio acuoso. La primera serie se basa en un complejo dinuclear de Zn (II), la segunda serie es un derivado de piridin-2,6-dicarboxiamida que presenta gran afinidad por Cl⁻ ($K_A = 5050 M^{-1}$) frente a otros receptores reportados en la bibliografía, ambas series contienen como unidad fluorescente grupos quinolina.

INTRODUCCIÓN

Un reto de la química moderna es generar receptores artificiales que mimeticen los sistemas biológicos con alta afinidad y selectividad. Investigación científica enfocada en el diseño racional de receptores artificiales que involucran sitios específicos de unión con especies químicas que tienen relevancia biológica en enfermedades y procesos bioquímicos, abre la posibilidad de generar conocimiento que puede ser usado para desarrollar nuevas tecnologías químicas eficientes para la detección en fase temprana y control de enfermedades, así como también para la elucidación y comprensión de un sinfín de desórdenes metabólicos. Durante la última década se han reportado un gran número de receptores para aniones y moléculas con relevancia biológica que tienen éxito en medios no acuosos,¹ sin embargo estos pierden por completo su eficacia en agua, lo cual limita seriamente sus aplicaciones como sensores químicos, es por ello que el diseño de un sensor molecular potente y selectivo para aniones en agua es un tema pendiente en química debido a las elevadas energías libres de hidratación que presentan los aniones y a que el agua es un medio muy competitivo por los sitios de asociación,² es así que el presente trabajo se enfoca en el diseño y síntesis de dos nuevas series de receptores fluorescentes, funcionales en agua. La primera serie de receptores se basa en un complejo dinuclear de Zinc (II) que es funcional a pH 7.0 como quimiosensor luminiscente para aniones y moléculas con relevancia biológica. La segunda serie se basa en un receptor catiónico orgánico basado en el grupo piridin,2-6,dicarboxamida como sitio de asociación y grupos quinolinio como unidades luminiscentes, a partir de la estructura cristalina de este receptor, estudios de sus propiedades ácido-base y experimentos de RMN, se observa que la cavidad formada por grupos amida convergentes está fuertemente acidificada y puede operar como sitio de asociación en agua para reconocer aniones inorgánicos por interacciones del tipo N-H...Anión.

JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo explora uno de los retos modernos de la química, que es el desarrollo y estudio de nuevos sistemas receptor-huésped con selectividad y afinidad que mimeticen los procesos biológicos. El proyecto ataca el diseño de nuevos quimiosensores, su síntesis química y estudio de asociación con moléculas que tienen relevancia biológica en enfermedades, procesos bioquímicos y química medicinal. Se ha reportado en la bibliografía un gran arsenal de sensores para una gran variedad de analitos, sin embargo muy pocos realizan el estudio de reconocimiento en medios prácticos como lo es el agua, ya que en muchos casos el agua compite con los sitios de asociación que comúnmente son enlaces de hidrógeno, en este contexto la presente investigación realiza todo el estudio de reconocimiento iónico y molecular de nucleótidos,

dicarboxilatos y aniones inorgánicos en solución acuosa con la finalidad de potencializar sus aplicaciones como quimiosensores. Sintéticamente hablando los sensores químicos para nucleótidos y halogenuros reportados a la fecha resultan ser moléculas complejas y multifuncionalizadas que prácticamente hacen laborioso, costoso y complicado el proceso de síntesis, por ello, el presente estudio aborda la síntesis de quimiosensores partiendo de moléculas sencillas y baratas, en consecuencia, la ruta de síntesis resulta ser más sustentable. Por otra parte, los quimiosensores son técnicas analíticas poderosas que requieran poco equipo especializado (por ejemplo, un espectrofotómetro de UV-Vis o de fluorescencia de emisión) y pueden ser aplicados confiablemente por personal no especializado en química, lo cual convierte a este proyecto en incluyente con la sociedad y sectores fundamentales para México como son el sector salud, clínico, etc.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

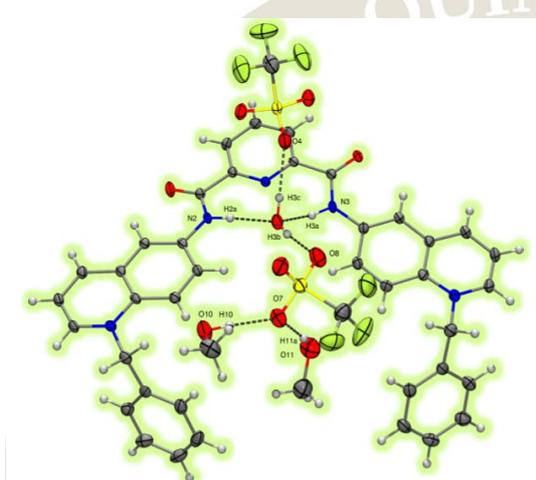
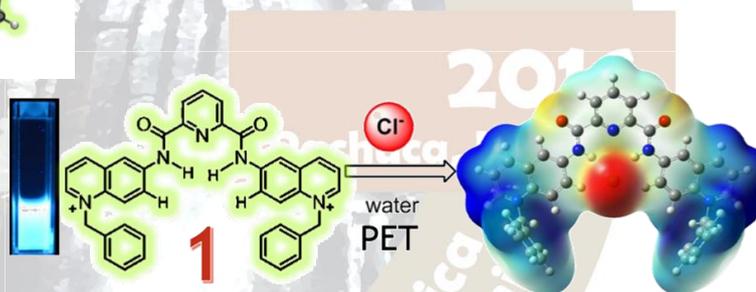


Figura 1. Perspectiva de la estructura cristalina de la sal de triflato de 1 (1-TfO³⁻). Los elipsoides térmicos se muestran con una probabilidad del 50%.

El compuesto fluorescente dicatiónico 1-TfO³⁻ fue sintetizado y caracterizado a través de difracción de rayos X de monocristal, métodos espectroscópicos, propiedades ácido-base y fue estudiado como un sensor químico para aniones inorgánicos en agua pura. A pH = 5.0 el ion cloruro extingue la fluorescencia azul de 1-TfO³⁻ con una constante de Stern-Volmer de $K_{SV} = 380$, se asocia con una constante de afinidad muy alta de $K_A = 5050 \text{ M}^{-1}$.



Esquema 1. Emisión de fluorescencia de 1 y propuesta del modo de unión entre el receptor 1 y Cloruro.

Los perfiles de Stern-Volmer indican un mecanismo de transferencia electrónica fotoinducida con complejación simultánea receptor-cloruro en el estado excitado y en el estado fundamental. De acuerdo a las titulaciones de ¹H-RMN y de UV-Vis, experimentos ESI-MS, estructura cristalina y estudios DFT del complejo 1:1 receptor-cloruro, se propone el modo de unión de 1 con Cl⁻, que implica dos interacciones de enlace de hidrógeno NH⁺...Cl⁻ con simultánea formación de contactos cortos CH...Cl⁻, esta interacción se favorece por la complementariedad que existe entre la cavidad que presenta 1 formada por grupos bisamida y el ion cloruro. El cambio óptico de emisión de 1 permite la detección de cloruro en el intervalo de concentración micromolar con buena selectividad sobre otros aniones comunes como bromuro, fosfato, pirofosfato y acetato.

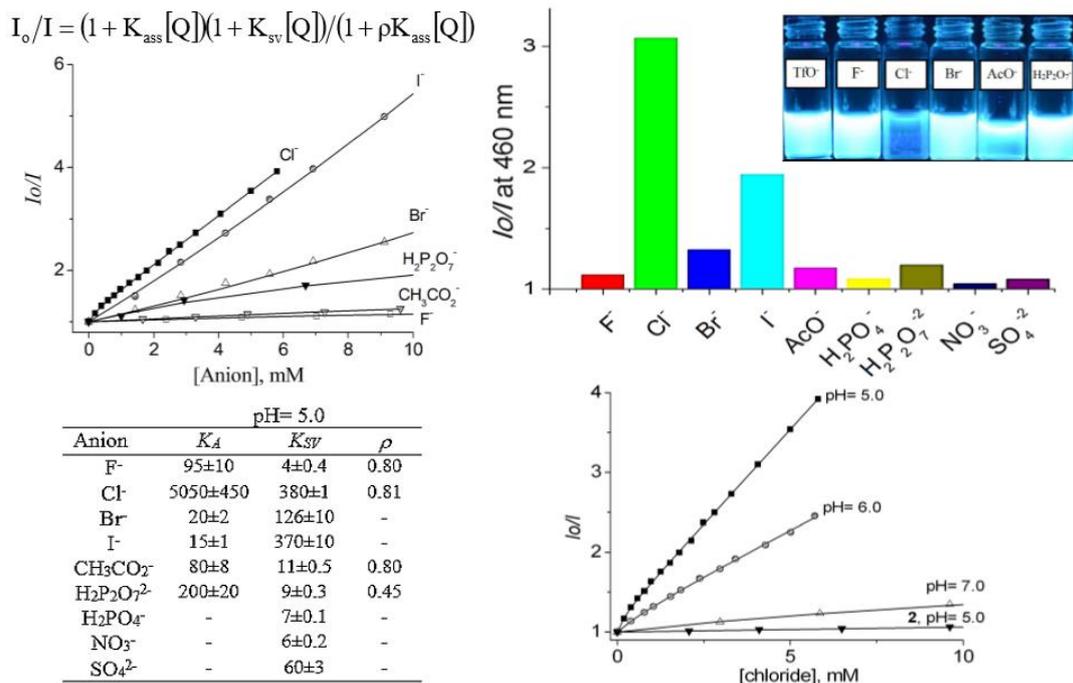


Figura 3. (Superior-Izquierda) Perfiles de Stern-Volmer de 1 a pH= 5 con diferentes aniones. (Superior-Derecha) Cambios Óptico en la emisión de fluorescencia de 1 en presencia de diferentes aniones. (Inferior-Izquierda) Constantes de afinidad y constantes de Stern-Volmer a pH= 5.0 de 1 con diferentes aniones. (Inferior-Derecha) Perfiles de Stern-Volmer de 1 variando el pH en presencia de cloruro.

El compuesto fluorescente 2-Zn es un complejo dinuclear de Zinc (II), este fue sintetizado y caracterizado a través de métodos espectroscópicos y espectrométricos. El receptor 2 presenta como unidad fluorescente un anillo heterocíclico aromático de quinolina, este se encuentra sustituido en las posiciones 5 y 8 por el ligante di-(2-picolil)amina (DPA) que coordina los núcleos de zinc (II), los tres nitrógenos de DPA se coordina fuertemente a zinc (II) con constantes de asociación alrededor de $10^7 M^{-1}$ en H₂O, dejando uno o tal vez dos sitios de coordinación vacante para un huésped aniónico. El diagrama de Job realizado por espectroscopia de fluorescencia sugiere una relación estequiométrica 1:2 ligante-metal. Los estudios unidimensionales de ¹H-RMN, ¹³C-RMN y bidimensionales de ¹³C,¹H-HSQC indican una fuerte afinidad del receptor hacia los núcleos de zinc (II), adicionalmente se observa que el hidrógeno orto a la quinolina sufre una desprotección, lo que sugiere que el nitrógeno de la quinolina participa en la coordinación de uno de los núcleos de zinc (II).

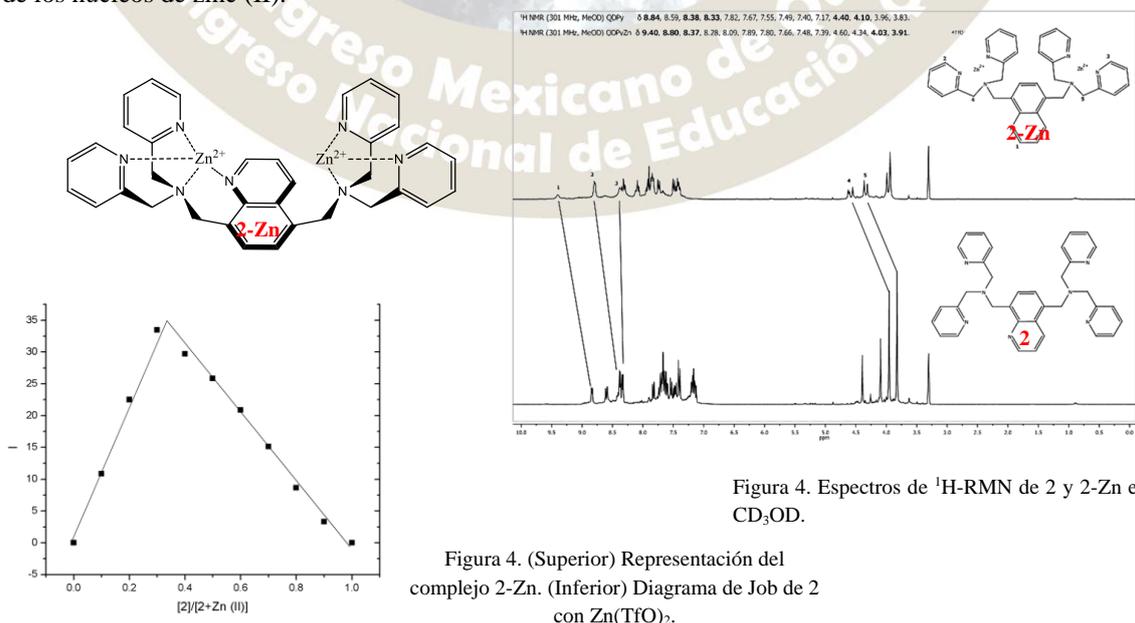


Figura 4. Espectros de ¹H-RMN de 2 y 2-Zn en CD₃OD.

Figura 4. (Superior) Representación del complejo 2-Zn. (Inferior) Diagrama de Job de 2 con Zn(OTf)₂.

CONCLUSIONES

Se han diseñado y sintetizado tres nuevos quimiosensores fluorescentes para nucleótidos y aniones inorgánicos con relevancia biológica. Cada sensor químico ha sido caracterizado por técnicas espectroscópicas. El receptor 2-Zn indica una estequiometría 1:2 receptor-zinc de acuerdo al diagrama de Job, la coordinación de los iones zinc (II) se monitorearon a través de experimentos unidimensionales y bidimensionales de RMN, se observa que uno de los núcleos de zinc (II) se coordina de manera tetradentada, lo que sugiere que la quinolina se coordina a uno de los núcleos de zinc (II). El receptor dicatiónico 1, puede ser usado como un quimiosensor fluorescente para la detección de Cl⁻ en solución acuosa amortiguada a pH= 5.0. Bajo en estas condiciones, los grupos amida convergentes de 1 poseen alta afinidad por cloruro, los resultados espectroscópicos indican que el modo de unión se favorece por la complementariedad que existe entre la cavidad de 1 formada por los grupos amida y el ion coluro.

BIBLIOGRAFIA

1. Amendola, L. Fabbrizzi and L. Mosca, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3889-3915.
2. (a) Butler, S. J.; Parker, D. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 1652-1666; (b) Fabbrizzi, L.; Poggi, A. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 1681-1699; (c) Kubik, S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3684-3663.
3. (a) Wenzel, M.; Hiscock, J. R.; Gale, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 480-520; (b) Dydio, P.; Lichosyt, D.; Jurczak, J.; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2971-2985; (c) Amendola, V.; Fabbrizzi, L.; Mosca, L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3889-3915; (d) Cort, A. D.; De Bernardin, P.; Forte, G.; Mihan, F. Y.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3863-3874; (e) Li, A. F.; Wang, J. H.; Wang, F.; Jiang, Y. B. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3729-3745; (f) Mercer, D. J.; Loeb, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3612-3620; (g) Bates, G. W.; Gale, P.A. *Struct. Bonding (Berlin)*, **2008**, 129, 1-44.
4. (a) Dorazco-González, A., Höpfl, H., Medrano, F., Yatsimirsky, A.K. *J.Org.Chem.* **2010**, 75(7), 2259-73 (b) Dorazco-González, A., Alamo, M. F., Godoy-Alcántar, C., Höpfl, H., Yatsimirsky, A. K. *RSC Advances*. **2014**, 4, 455-466.

Pachuca, Hidalgo

51º Congreso Mexicano de Química
35º Congreso Nacional de Educación Química

QUÍMICA SUSTENTABLE / VERDE(QSUS)

Sustitución Nucleofílica Aromática (SNAr) bajo el contexto de Química Verde empleando diferentes fuentes de energía

Ricardo Alfredo Luna Mora, Francisco Barrera Téllez, Ángeles Torres Reyes, Fernando Ortega Jiménez,
José Guillermo Penieres Carrillo

Sección de Química Orgánica, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-Universidad Nacional Autónoma de México, Campo 1 Avenida 1 de mayo, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México, C.P. 54740. penieres@unam.mx

Resumen.

En este trabajo se presenta un método de transformación eficiente por reacciones de SNAr de 5-fluoro(cloro)-2-nitroanilina y 5-fluoro(cloro)-2-nitroacetanilida con una serie de aminas aromáticas y alifáticas primarias empleando diferentes fuentes de energía para la activación de las reacciones.



SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA (SNAR) BAJO EL CONTEXTO DE QUÍMICA VERDE EMPLEANDO DIFERENTES FUENTES DE ENERGÍA

Ricardo Alfredo Luna Mora, Francisco Barrera Téllez, Ángeles Torres Reyes, Fernando Ortega Jiménez, José Guillermo Penieres Carrillo

Sección de Química Orgánica, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-Universidad Nacional Autónoma de México, Campo 1 Avenida 1 de mayo, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México, C.P. 54740. Email: penieres@unam.mx

Resumen.

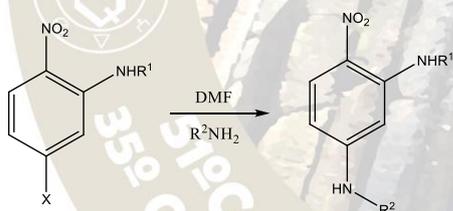
En este trabajo se presenta un método de transformación eficiente por reacciones de SNAr de 5-fluoro(cloro)-2-nitroanilina y 5-fluoro(cloro)-2-nitroacetanilida con una serie de aminas aromáticas y alifáticas primarias empleando diferentes fuentes de energía para la activación de las reacciones.

Introducción.

Las reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática (SNAr) de compuestos halasnitroaromáticos con aminas generalmente son difíciles que procedan bajo condiciones suaves,¹ limitándose a algunos fluoruros o cloruros, teniendo un grupo electroatractor fuerte, como el grupo nitro en posiciones *orto* y/o *para*. Se propone que estas reacciones proceden *vía* adición-eliminación, a través de un intermediario tipo Meisenheimer,² generando buenos rendimientos de los correspondientes productos. Otras rutas para la obtención de compuestos equivalentes es mediante reacciones de acoplamiento cruzado con el empleo de catalizadores de paladio⁴ o con el uso de temperaturas elevadas.^{5,6}

Resultados y Discusión

Reacción General



R¹= H, Ac, R²= -H, -NHAc, -(CH₂)₂OH, -NHC₆H₅, X=F,Cl.

Tabla 1. Reacción de SNAr a partir de 5-fluoro-2-nitroanilina

AMINA	TÉRMICA	IR	US*	IR-US**	MICROONDAS***
Hidrazina acetilada	2.5 h 150°C 40%	2 h 20 min 100°C 39%	1 h 55 min 90°C 40%	3 h 100°C 38%	26 min 100°C 59%
Anilina	1 h 150°C 72%	4.5 h 100°C 12%	1 h 50 min 90°C 9%	7 h 100°C 42%	45 min 100°C 51%
Etanolamina	2 h 150°C 69%	20 min 100°C 70.12%	2 h 90°C 65%	20 min 100°C 53.12%	25 min 100°C 69%
Fenilhidrazina ^a	2 h 150°C 69%	2 h 100°C 36%	2 h 90°C 14%	6 h 100°C 54%	24 min 100°C 52%

2016
Pachuca, Hidalgo

^aRealizada con DMSO.

Aunque los resultados son variados para la SNAr, cuando se emplea la 5-fluoro-2-nitroanilina se observa una tendencia a que la energía de MO es la que mejores resultados genera, ya que disminuye tiempos y aumenta rendimientos en comparación con las demás técnicas.

Tabla 2. Reacción de SNAr a partir de 5-cloro-2-nitroanilina

AMINA	TÉRMICA	IR	US*	IR-US**	MICROONDAS***
Hidrazina acetilada	8 h 150°C 58%	7 h 100°C 73%	20 min 90°C 64%	4 h 30 min 100°C 55%	1 h 100°C 59%
Anilina	24 h 150°C no hubo reacción	10h 100°C 20%	15 min 90°C 9%	10 h 100°C 12 %	5 h 100°C 15%
Etanolamina	2 h 40 min 150°C 62%	4 h 30 min 100°C 47%	15 min 90°C 54%	1 h 15 min 100°C 63%	45 min 100°C 69%
Fenilhidrazina ^a	6 h 150°C 20%	3.5 h 100°C 17%	20 min 90°C 10%	10 h 100°C 47%	1 h 10 min 100°C 52%

^aRealizada con DMSO.

La fuente de energía de US dio mejores resultados, ya que disminuye tiempos y aumenta rendimientos, con la excepción de la fenilhidrazina, en donde se observa que la mejor fuente de energía fue la de microondas.

Tabla 3. Reacción de SNAr a partir de 5-fluoro-2-nitroacetanilida

AMINA	TÉRMICA	IR	US*	IR-US***	MICROONDAS***
Hidrazina acetilada	2 h 150°C 31%	2h 20 min 100°C 39%	1 h 90°C 48%	2 h 100°C 69%	45 min 100°C 48%
Anilina	40 min 70°C 78%	8 h 15 min 100°C 56%	1 h 20 min 90°C 12%	10 h 100°C 49%	1 h 100°C 12%
Etanolamina	40 min 70°C 85%	1 h 100°C 92%	35 min 90°C 70%	18 min 100°C 63%	35 min 100°C 78%
Fenilhidrazina ^a	40 min 70°C 70%	1.5 h 100°C 42%	45 min 9°C 36%	2 h 30 min 100°C 50%	40 min 100°C 31%

^aRealizada con DMSO.

En general, no se observa una tendencia uniforme; así, al emplear hidrazina monoacetilada la mejor fuente es MO, mientras que con anilina la mejor vía es el calentamiento convencional; con la etanolamina, por tiempos y rendimientos, se observa que la mejor fuente de energía es la mezcla IR-US, mientras que en el caso de la fenilhidrazina la mejor fuente de energía fue el calentamiento convencional.

Tabla 4. Reacción de SNAr a partir de 5-cloro-2-nitroacetanilida

AMINA	TÉRMICA	IR	US*	IR-US**	MICROONDAS***
Hidrazina acetilada	7 h 150°C 47%	8 h 100°C 80%	1 h 30 min 90°C 68%	5 h 100°C 77%	1 h 100°C 48%
Anilina	10 h 150°C 27%	8h 100°C 27%	2 h 90°C 15%	8 h 100°C 14%	2.5 h 100°C 20%
Etanolamina	1 h 45 min 150°C 70%	4 h 100°C 57%	1 h 15 min 90°C 74.24%	4 h 100°C 70.15%	55 min 100°C 64%
Fenilhidrazina ^a	7 h 150°C 40%	5 h 100°C 19%	1 h 15 min 90°C 24%	4 h 100°C 52%	1h 100°C 29%

^aRealizada con DMSO.

Se observa una tendencia general, en donde la mejor fuente de energía empleada fue la de microondas, por tiempo y rendimiento, seguida de la energía de ultrasonido, pero esto es debido a que las pulsaciones se dan en intervalos de 2 minutos y se dejan enfriar 5 minutos, de lo contrario, al alcanzar la mezcla el punto de ebullición, ésta se derrama, por lo que se considera que la mejor fuente son las microondas la que se da en una sola pulsación con el tiempo indicado.

Materiales y Métodos.

Los reactivos empleados fueron marca Sigma-Aldrich y se usaron sin previa purificación. Para energía de infrarrojo se usó una lámpara OSRAM de 250W, filamento de titanio. El equipo de ultrasonido es Cole-Parmer Inst. CPX500 de 20 KHz. El equipo de microondas es ESEVE-MIC-1 de 762W y 60Hz de frecuencia.

Procedimiento experimental. Se colocan 0.5 g de la 5-halo-2-nitroacetanilida y 5-halo-2-nitroanilina respectivas con 4 equivalentes de la amina correspondiente en 5 mL de DMF y se aplica la energía respectiva.

Conclusiones

Se ha logrado sintetizar las moléculas objetivo con rendimientos de regulares a buenos, según la fuente energética empleada. Con base a los resultados obtenidos, se contempla que no hay una fuente específica de energía que predomine sobre las otras, ya que dependiendo de los sustratos es cómo se comportan frente a cada energía usada, aunque en la mayoría de ellos se observa que las energías alternativas dan mejores resultados en tiempos y/o rendimientos.

Agradecimientos

Agradecemos a la DGAPA-UNAM el apoyo al Proyecto IN218515.

Bibliografía

- 1) J. F. Bunnett, R. E. Zahler. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273.
- 2) J. Sauer, R. Huisgen. *Angew. Chem.*, **1960**, *72*, 294.
- 3) O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, H.C. van der Pas. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1-34.
- 4) M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita. *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 927-928.
- 5) S.R. Stauffer, S. Lee, J.P. Stambuli, S.I. Hauck, F. Hartwig. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1423-1426.
- 6) J.P. Wolfe, S.L. Buchwald. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413-2416.
- 7) T. Ibata, Y. Isogami, J. Toyoda. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 42-49.

OBTENCIÓN DE CLORURO FÉRRICO A PARTIR DE LA RECUPERACIÓN DE RESIDUOS DE LABORATORIO

M. en C. Imelda Velázquez Montes^a, Jiménez Zárate Allison^a, Crespo Estrella Judith Itzel^a, Lucía Alicia Cruz Yañez^b. Servicios de Información Digital, Hemeroteca, Edificio B, ^aFACULTAD DE QUÍMICA. ^bFES-IZTACALA. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO. Ciudad Universitaria, Circuito Interior, Coyoacán, CP. 04510, México, DF, México. Email: ivela@yahoo.com

Resumen.

Partiendo de los residuos de Hierro, de los experimentos realizados en el laboratorio de Química Inorgánica, se realizó una recuperación de los mismos, tanto para optimizar el uso de reactivos, también para evitar tirarlos al drenaje, evitando así un fuerte impacto al medio ambiente, por tratarse de un Metal altamente contaminante y dañino a la salud. Con la finalidad de obtener el compuesto Cloruro de Hierro (III) con la mayor pureza posible. Se trataron los residuos con HCl, verificándose la obtención de cloruro de Hierro (II), el cual se transformó a Cloruro de Hierro (III) por medio de una oxidación, también se realizó la purificación de los productos obtenidos, así como la caracterización espectroscópica, por lo anterior se concluye que se realizó un proceso llamado detoxificación. Una ventaja de la detoxificación es que hace una aportación a la sustentabilidad, por la re-utilización de reactivos y, por tanto, también se evitan riesgos de contaminación ambiental.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo al Acta de reciclado y Gestión de Residuos (KrW-/AbfG) se define como “residuo”, aquellas mercancías móviles de las que sus dueños pretenden deshacerse o las que su eliminación de forma adecuada es imprescindible para salvaguardar el bienestar público y para proteger el medio ambiente.

Para calcular el rendimiento de la síntesis se puede proceder de varias formas:

Pesando el hierro que no ha reaccionado con un sublimador en un atmósfera inerte.

Formando el complejo hexa-acuo, luego el hidróxido de hierro (III) que se calcina a óxido de hierro (III), pesándolo y calculando el rendimiento mediante la estequiometría de las reacciones llevadas a cabo.

También se puede obtener introduciendo trozos de hierro bien oxidado en una solución de ácido clorhídrico



La eliminación de los residuos de laboratorio, que puede ser de diferentes procedencias, de forma adecuada depende del tipo de experimentos llevados a cabo y de los productos químicos usados. Pero algunos tipos de residuos peligrosos producidos, algunos no pueden eliminarse en su forma original y deben ser acondicionados primero. Con ayuda de procesos adecuados estos residuos pueden detoxificarse en el lugar de formación. Una ventaja de la detoxificación es que se reduce también el riesgo de contaminación del personal sin experiencia al manejarlo, o de accidentes con dichos residuos y, por tanto, también se evitan riesgos de contaminación medioambiental.

• OBJETIVO

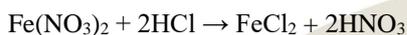
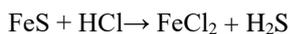
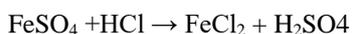
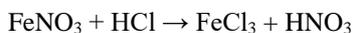
Recuperar el hierro presente en las disoluciones residuales de los experimentos realizados en el laboratorio de Química Inorgánica, por medio de reacciones específicas, para que posteriormente se reutilice el compuesto estable como Cloruro Férrico; evitando así la contaminación del medio ambiente al derramar los residuos de Hierro en el drenaje.

EXPOSICIÓN

Los residuos (FeNO_3 , FeSO_4 , FeS , $\text{Fe}(\text{NO}_3)_2$, FeO , Fe_2O_3) se colocan en un vaso de precipitados de vidrio, se trabaja en un sistema abierto a temperatura y presión ambiente

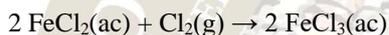
Formación de Cloruro de Hierro III y II

Se disuelven los compuestos de Hierro precipitados en ácido clorhídrico, como sigue:



Formación de Cloruro de Hierro III

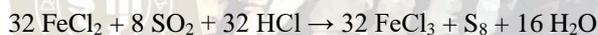
- Se oxida el cloruro de hierro (II) con cloro



- Se oxida cloruro de hierro II con agua oxigenada



- Se oxida el cloruro de hierro (II) con dióxido de azufre:



DISCUSIÓN DE RESULTADOS

TRATAMIENTO INICIAL DE LOS RESIDUOS

- 1.- Se colocaron los residuos en un matraz Erlenmeyer, en una sola fase.
- 2.- Se realizó una filtración al vacío con Matraz Kitasato y embudo Kirsch para recuperar el sólido, lavar el precipitado con agua destilada caliente, posteriormente agregar etanol para quitar la humedad o bien evaporar el agua contenida en el sólido

Procedimiento para la formación de Cloruro de Hierro III y II

Agregar gota a gota el Ácido Clorhídrico concentrado al sólido y obtener el compuesto deseado que se guarda en un frasco para que posteriormente se caracterice y purifique.

Para formar Cloruro de Hierro III se puede agregar:

- a) Cloro en su forma gaseosa
- b) Agua oxigenada
- c) Dióxido de azufre

El precipitado se lava con agua destilada caliente porque a esta temperatura se separa todo el hierro metálico que reaccionará con el HCl, eliminando nitratos, sulfuros y otros compuestos que están mezclados.

Se agrega HCl porque al interactuar con el precipitado, los iones Fe(III) se encontraran rodeados por iones cloruro en una coordinación octaédrica lo que le confiere estabilidad, obteniéndose como sólido cristalino al FeCl₃ con su color marrón que lo caracteriza.

Al adicionar etanol se fomentó la deshidratación del compuesto.

Se agrega H₂O₂ porque el hierro también se encuentra como ión Fe(II) debido a que en los residuos se encontraban óxidos y nitratos, por lo tanto al reaccionar con H₂O₂, oxidará al Fe(II) a Fe(III) para que pueda interactuar con el HCl y formar FeCl₃, que es el compuesto estable que se quiere obtener.

- BIBLIOGRAFÍA

1 López, Raymond Chang, Kenneth A. Goldsby; revisión técnica, Rodolfo Álvarez Manzo, Silvia Ponce (2013). *Química*, 11a. ed. Edición, México, editoriales McGraw-Hill, p. 523

2. Hill, John W. y Ralph H. Petrucci, *Química General*, 2ª edición, editoriales Prentice Hall, 1999

3. P. Atkins, T. Overton, J. Rourke, M. Weller, F. Armstrong; "Química Inorgánica", McGraw-Hill, 4a. ed. México, 2006.

4. Harris, C.P. *Análisis químico cuantitativo*. Editorial Reverte. 3a edición, México, (2006)

5. Occidental Chemical Chile, *Manual de cloruro ferrico*, Nueva de Lyon 070, 10° piso, Santiago, Chile, (2010).

6. Rombo de toxicidad del FeCl₃ y propiedades, disponible en :

- <http://www.gtm.net/images/industrial/c/CLORURO%20FERRICO.pdf> [Consultado 07/04/2016 a las 3:45 p.m.]

- 7. Datos sobre la purificación del Cloruro de Hierro (III), disponible en: http://www.ecured.cu/index.php/Cloruro_de_hierro_III [Consultado 07/06/2016 a las 3:40 p.m.]

SÍNTESIS DE BENZIMIDAZOLES 2-SUSTITUIDOS USANDO DIFERENTES FUENTES ALTERNAS DE ENERGÍA

Ricardo Alfredo Luna Mora, Francisco Barrera Téllez, Ángeles Torres Reyes, José Guillermo Penieres Carrillo

1 Sección de Química Orgánica, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-Universidad Nacional Autónoma de México, Campo 1 Avenida 1 de mayo, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México, C.P. 54740. paulricardo1@yahoo.com.mx

Resumen

En el presente trabajo se presenta la síntesis directa de benzimidazoles a partir de *o*-fenilendiamina y diferentes aldehídos, en presencia de metabisulfito de sodio como agente oxidante del 2,3-dihidrobenzimidazol formado *in situ*, y de *o*-nitroanilinas con ditionito de sodio como agente reductor del grupo nitro, que genera *in situ* bisulfito de sodio que oxida al 2,3-dihidrobenzimidazol intermediario, usando diversas fuentes alternas de energía (térmica, infrarrojo, ultrasonido, la combinación simultánea de las dos últimas, y microondas), estableciendo la mejor opción energética para cada serie.

Introducción.

El benzimidazol es un núcleo muy versátil ya que contenida en varias sustancias que poseen un amplio espectro de actividad farmacológica como propiedades anticancerígenas, antimicrobianas, plaguicidas, antihelmínticas,¹ antivirales y antihistamínicas.² por lo tanto, el desarrollo de nuevos métodos sintéticos de benzimidazoles, se considera importante por los químicos orgánicos.

Las rutas sintéticas más populares generalmente involucran la condensación de una 1,2-fenilendiamina con ácidos carboxílicos empleando ácidos orgánicos,³ ácido polifosfórico^{4,5} o ácido *p*-toluensulfónico como catalizador.⁶ Sin embargo, todas estas reacciones a menudo requieren tiempos de reacción más largos. Varios procedimientos mejorados para la preparación de benzimidazoles han sido divulgados por la reacción de *o*-fenilendiamina y ácidos orgánicos utilizando FeCl₃/O₂ en un enfoque redox de FeCl₂/FeCl₃.⁷ También se han preparado benzimidazoles a partir de *o*-nitroanilinas con ditionito de sodio en presencia de aldehídos,⁸ por la condensación de ortoésteres con *o*-fenilendiamina en un medio seco bajo irradiación de microondas.⁹

En este trabajo se ha avanzado en el desarrollo de nuevas rutas experimentales, empleando irradiación infrarroja en combinación con ultrasonido, evitando también el empleo de catalizadores, lo que genera la mejora de tiempos de reacción, mayores rendimientos, mayor selectividad y facilidad de manipulación.

Resultados y Discusión

Síntesis de benzimidazoles 2-sustituídos

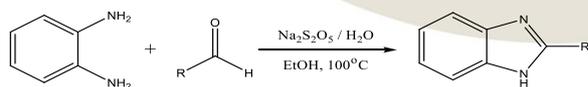


Tabla 1. Síntesis de benzimidazoles monosustituídos en la posición 2.

BENZIMIDAZOL	TÉRMICA*	IR	US**	IR-US	MICROONDAS
A1 R = H	10 h / 90%	15 min / 70%	25 min / 80%	9 min / 78%	3 min / 87%
A2 R = C ₆ H ₅	4 h / 96%	40 min / 85%	9 min / 93%	2 min / 90%	1 min / 88%
A3 R = C ₆ H ₄ - <i>p</i> -NH ₂ ^a	6 h / 80%	48 min / 78%	60 min / 82%	20 min / 83%	1.4 min / 70%
A4 R = C ₆ H ₄ - <i>m</i> -NH ₂ ^a	6 h / 84%	32 min / 82%	30 min / 80%	10 min / 76%	1.3 min / 82%
A5 R = C ₆ H ₄ - <i>o</i> -NH ₂ ^a	6 h / 76%	60 min / 60%	50 min / 75%	15 min / 70%	1 min / 72%
A6 R = C ₆ H ₄ - <i>p</i> -N(CH ₃) ₂	5.5 h / 89%	40 min / 66%	60 min / 83%	15 min / 88%	1 min / 88%
A7 R = C ₆ H ₃ -3,4-(OMe) ₂	6 h / 88%	50 min / 78%	35 min / 80%	10 min / 87%	1 min / 85%

* T= 80 °C. ** T= 90 °C

Para la formación de benzimidazoles partiendo *o*-fenilendiamina, la mejor fuente de energía empleada es la de microondas, puesto que en tiempos y rendimientos fueron muy eficientes y como segunda opción está la energía combinada de IR-US.

Síntesis de benzimidazoles 2-sustituídos, partiendo de 2-nitroanilina

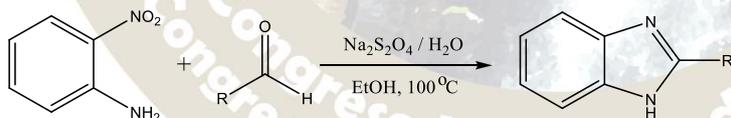


Tabla 2. Síntesis de benzimidazoles monosustituídos en la posición 2.

BENZIMIDAZOL	TÉRMICA*	IR	US**	IR-US	MICROONDAS
A1 R = H	5 h / 86%	30 min / 50%	45 min / 65%	40 min / 87%	4 min / 90%
A2 R = C ₆ H ₅	5 h / 93%	25 min / 63%	20 min / 73%	17 min / 91%	6 min / 97%

A3 R = C ₆ H ₄ - <i>p</i> -NH ₂	5.3 h / 84%	16 min / 47%	50 min / 72%	18 min / 72%	7 min / 83%
A4 R = C ₆ H ₄ - <i>m</i> -NH ₂	4.7 h / 86%	25 min / 46%	57 min / 68%	22 min / 78%	5 min / 85%
A5 R = C ₆ H ₄ - <i>o</i> -NH ₂	4 h / 78%	25 min / 70%	35 min / 80%	12 min / 77%	6 min / 82%
A6 R = C ₆ H ₄ - <i>p</i> -N(CH ₃) ₂	4.6 h / 83%	30 min / 75%	47 min / 61%	20 min / 69%	7 min / 94%
A7 R = C ₆ H ₃ -3,4-(OMe) ₂	4.6 h / 89%	20 min / 82%	39 min / 73%	14 min / 70%	6 min / 93%

* T= 80 °C. ** T= 90 °C

Los resultados mostrados en la tabla anterior, muestran que la mejor forma de energía para la generación de las moléculas objetivo es la de microondas.

Con base a los resultados generales mostrados en las tablas 1-2, se resalta que con todas las fuentes de energía empleadas para la activación de las reacciones es posible la formación de benzimidazoles, resaltando que un tipo de energía en particular favorece la formación de los productos esperados de manera preferencial.

Materiales y Métodos.

Los reactivos empleados fueron marca Sigma-Aldrich y se usaron sin previa purificación. Para energía de infrarrojo se usó una lámpara OSRAM de 250W, filamento de titanio. El equipo de ultrasonido es Cole-Parmer Inst. CPX500 de 20 KHz. El equipo de microondas es ESEVE-MIC-1 de 762W y 60Hz de frecuencia.

Procedimiento general: En un matraz de 50 mL se disolvieron *o*-fenilendiamina (5 mmol, 0.554g) o la *o*-nitroanilina (5 mmol, 0.70 g) y el aldehído correspondiente (5 mmol) en etanol (5-8 mL). A esta solución se agregó Na₂S₂O₅ (5 mmol, 0.95 g) o Na₂S₂O₄ (20 mmol, 3.5 g) disuelto en 5-8 mL de agua. La mezcla de reacción fue irradiada con la energía correspondiente por el tiempo indicado en las Tablas 1-2. Después de completada la reacción (según lo monitoreado por cromatografía en capa fina), la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y entonces se agregó hielo-agua, se agitó y se filtró en sólido formado.

Conclusiones.

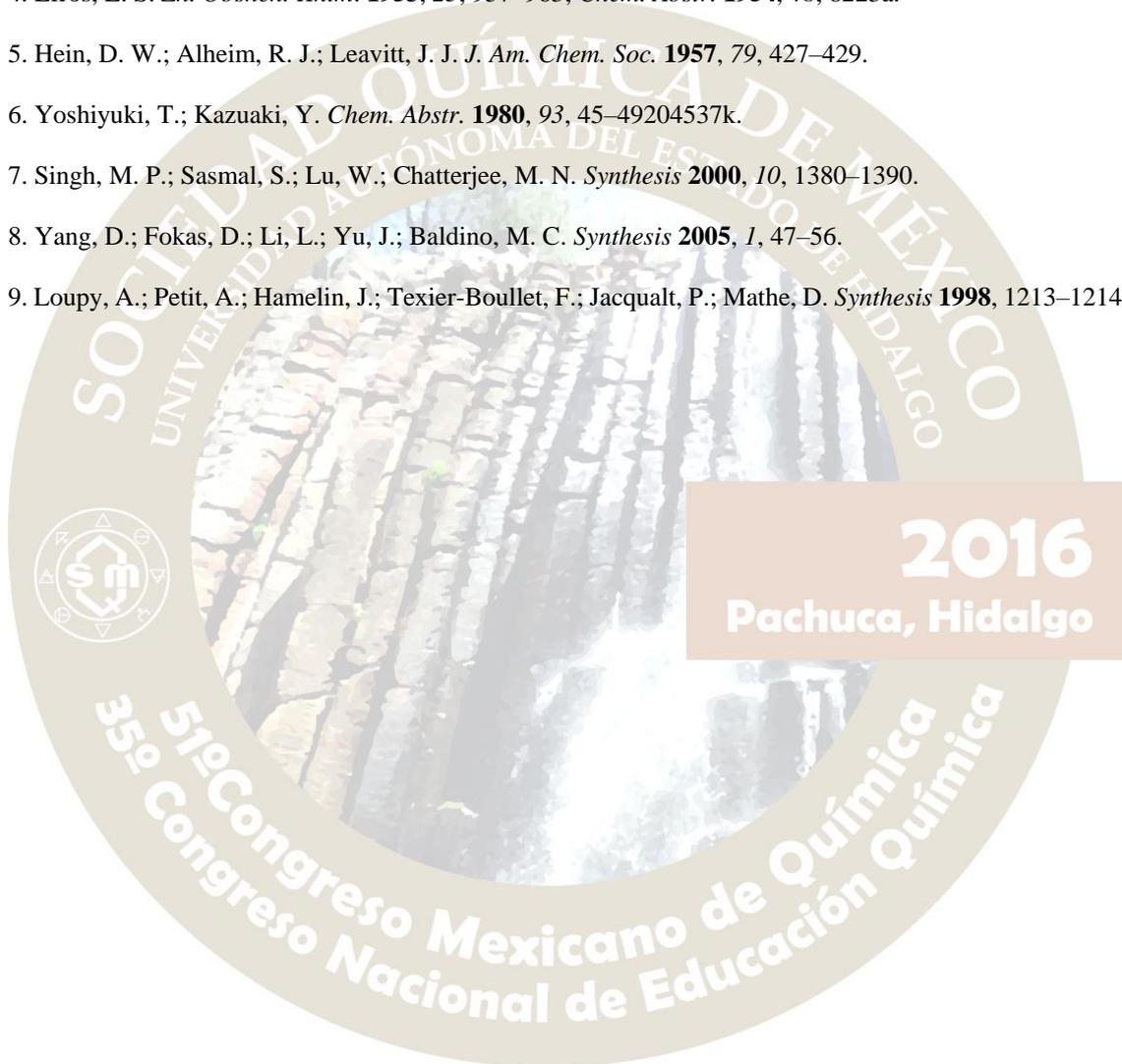
La combinación de las energías IR-US dan buenos resultados, en tiempos cortos de reacción. Por lo que hemos desarrollado un método simple, rápido y eficiente para la preparación de 2-aril-1*H*-benzimidazoles, utilizando reactivos fácilmente disponibles y baratos.

Agradecimientos

Agradecemos a la DGAPA-UNAM el apoyo al Proyecto IN218515.

Referencias.

1. (a) Tebbe, M. J.; Jensen, C. B.; Spitzer, W. A.; Franklin, R. B. *Antiviral Res.* **1999**, *42*, 25–33; (b) Sharma, S.; Abuzar, S. *Prog. Drug. Res.* **1983**, *27*, 85–161.
2. (a) Spasov, A. A.; Yozhitsa, I. N.; Bugaeza, L. L.; Anisimova, V. A. *Pharma.Chem. J.* **1999**, *33*, 232; (b) Preston, P. N. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds*; John Wiley & Sons: New York, **1980**; Vol. 40, Part 2; Chap. 10.
3. Wright, J. B. *Chem. Rev.* **1951**, *48*, 397; (b) Preston, P. N. *Chem Rev.* **1974**, *74*, 279.
4. Efras, L. S. *Zh. Obshch. Khim.* **1953**, *23*, 957–963; *Chem. Abstr.* **1954**, *48*, 8223a.
5. Hein, D. W.; Alheim, R. J.; Leavitt, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 427–429.
6. Yoshiyuki, T.; Kazuaki, Y. *Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 45–49204537k.
7. Singh, M. P.; Sasmal, S.; Lu, W.; Chatterjee, M. N. *Synthesis* **2000**, *10*, 1380–1390.
8. Yang, D.; Fokas, D.; Li, L.; Yu, J.; Baldino, M. C. *Synthesis* **2005**, *1*, 47–56.
9. Loupy, A.; Petit, A.; Hamelin, J.; Texier-Boullet, F.; Jacqualt, P.; Mathe, D. *Synthesis* **1998**, 1213–1214.



SÍNTESIS DE 5-NITRO-1*H*-BENZIMIDAZOLES Y 5-AMINO-1*H*-BENZIMIDAZOLES 2-SUSTITUIDOS CON EL EMPLEO DE DIFERENTES FUENTES ALTERNAS DE ENERGÍA

Ricardo Alfredo Luna Mora, Francisco Barrera Téllez, Ángeles Torres Reyes, José Guillermo Penieres Carrillo

1 Sección de Química Orgánica, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-Universidad Nacional Autónoma de México, Campo 1 Avenida 1 de mayo, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México, C.P. 54740. paulricardo1@yahoo.com.mx

Resumen.

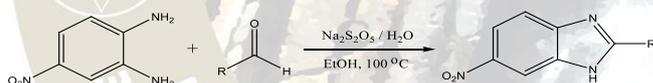
Se presentan los resultados de la síntesis de una serie de 5-nitro-1*H*-benzimidazoles y 5-amino-1*H*-benzimidazoles 2-sustituidos empleando diferentes fuentes de energía (térmica, infrarrojo, ultrasonido, la combinación simultánea de las dos últimas, y microondas), estableciendo la mejor opción energética para cada serie.

Síntesis de 5-nitro-1*H*-benzimidazoles y 5-amino-1*H*-benzimidazoles 2-sustituidos con el empleo de

Introducción.

El núcleo de benzimidazol es una importante estructura en química medicinal que muestra un amplio espectro de actividades farmacológicas. Teniendo actividades de índole antiparasitario, antimicrobiano^{1,2} antitumoral,³ antihistamínicos.⁴ Generalmente, 2-arilbenzimidazoles han sido preparados por ciclocondensación de 1,2-feilendiamina con ácidos carboxílicos bajo condiciones de deshidratación⁵ o con aldehídos bajo condiciones oxidativas,⁶ en donde se han empleado diversos reactivos como el nitrobenzeno,⁷ y aire.⁸ En la mayoría de los casos, se requieren por lo menos 4 a 48 h, dando rendimientos entre 30 a 75%.

Resultados y Discusión.



2016
Pachuca, Hidalgo

Tabla 1. Síntesis de benzimidazoles sustituidos en la posición 2 y 5

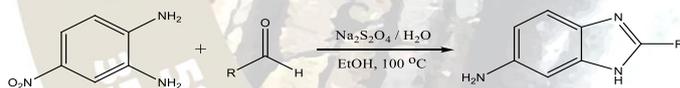
BENZIMIDAZOL	TÉRMICA*	IR	US**	IR-US	MICROONDAS
B1 R = H	2 h / 98%	40 min / 45%	32 min / 55%	28 min / 67%	25 min / 70%
B2 R = C ₆ H ₅	4 h / 89%	50 min / 49%	17 min / 60%	19 min / 71%	18 min / 87%
B3 R = C ₆ H ₄ - <i>p</i> -NO ₂	5h / 82%	1 h 15 min / 39%	24 min / 53%	20 min / 63%	22 min / 82%
B4 R = C ₆ H ₄ - <i>m</i> -NO ₂	4 h / 87%	1 h / 38%	43 min / 46%	36 min / 57%	28 min / 80%

B5 R = C ₆ H ₄ -o-NO ₂	3 h / 86%	40 min / 36%	48 min / 69%	15 min / 59%	20 min / 74%
B6 R = C ₆ H ₄ -p-NH ₂	3 h / 58%	50 min / 32%	54 min / 42%	38 min / 42%	12 min / 67%
B7 R = C ₆ H ₄ -m-NH ₂	2 h 45 min / 54%	55 min / 36%	47 min / 48%	32 min / 50%	40 min / 73%
B8 R = C ₆ H ₄ -o-NH ₂	2 h min / 70%	40 min / 55%	38 min / 70%	29 min / 77%	30 min / 75%
B9 R = C ₆ H ₄ -p-N(CH ₃) ₂	2 h 10 min / 90%	50 min / 37%	37 min / 61%	30 min / 59%	24 min / 87%
B10 R = C ₆ H ₃ -3,4-(OMe) ₂	2h25min/93%	55 min / 34%	39 min / 53%	29 min / 60%	30 min / 88%

* T= 80 °C. ** T= 90 °C

En la síntesis de 5-nitro-1*H*-benzimidazoles-2-sustituidos, las microondas fueron la mejor fuente de energía y posteriormente a segunda mejor opción es la fuente de energía IR-US, seguida de la energía de IR, entendiéndose nuevamente que las energías combinadas de IR-US y US tienen que ser empleadas en pulsaciones de 2 minutos y dejándolas enfriar mientras que en microondas la irradiación es continua.

Síntesis de 5(6)-aminobenzimidazoles 2-sustituidos



2016
Pachuca, Hidalgo

Tabla 2. Síntesis de benzimidazoles sustituidos en la posición 2 y 5

BENZIMIDAZOL	TÉRMICA* 80°C	IR 100°C	US** 90°C	IR-US 100°C	MICROONDAS 100°C
C1 R = H	3 h / 86%	40 min / 65%	18 min / 65%	12 min / 87%	21 min / 90%
C2 R = C ₆ H ₅	2.5 h / 93%	30 min / 73%	14 min / 73%	12 min / 91%	15 min / 97%
C3 R = C ₆ H ₄ -p-NO ₂	3.6 h / 83%	40 min / 60%	30 min / 78%	20 min / 83%	5 min / 90%
C4 R = C ₆ H ₄ -m-NO ₂	4 h / 83%	30 min / 50%	33 min / 76%	23 min / 77%	6 min / 91%

C5 R = C ₆ H ₄ - <i>o</i> -NO ₂	5 h / 76%	25 min / 72%	28 min / 89%	15 min / 69%	8 min / 89%
C6 R = C ₆ H ₄ - <i>p</i> -NH ₂	3 h / 84%	47 min / 57%	37 min / 72%	22 min / 72%	14 min / 83%
C7 R = C ₆ H ₄ - <i>m</i> -NH ₂	3 h / 86%	30 min / 56%	20 min / 68%	19 min / 78%	13 min / 85%
C8 R = C ₆ H ₄ - <i>o</i> -NH ₂	3 h / 78%	40 min / 80%	35 min / 80%	27 min / 77%	18 min / 82%
C9 R = C ₆ H ₄ - <i>p</i> -N(CH ₃) ₂	2 h / 83%	30 min / 85%	26 min / 61%	20 min / 69%	12 min / 94%
C10 R = C ₆ H ₃ -3,4-(OMe) ₂	2 h / 89%	25 min / 86%	20 min / 73%	13 min / 70%	10 min / 93%

* T= 80 °C. ** T= 90 °C

Los resultados obtenidos hasta el momento, muestran que la mejor fuente de energía es la de microondas; si se pudiera dar en una sola pulsación la combinación de energías IR-US y con US, pudiera ser que éstas dos últimas fueran igual de efectivas que las microondas o inclusive hasta mejores.

Materiales y Métodos.

Los reactivos empleados fueron marca Sigma-Aldrich y se usaron sin previa purificación. Para energía de infrarrojo se usó una lámpara OSRAM de 250W, filamento de titanio. El equipo de ultrasonido es Cole-Parmer Inst. CPX500 de 20 KHz. El equipo de microondas es ESEVE-MIC-1 de 762W y 60Hz de frecuencia.

Procedimiento general: En un matraz de 50 mL se disolvieron *o*-fenilendiamina (5 mmol, 0.554g) o la *o*-nitroanilina (5 mmol, 0.70 g) y el aldehído correspondiente (5 mmol) en etanol (5-8 mL). A esta solución se agregó Na₂S₂O₅ (5 mmol, 0.95 g) o Na₂S₂O₄ (20 mmol, 3.5 g) disuelto en 5-8 mL de agua. La mezcla de reacción fue irradiada con la energía correspondiente por el tiempo indicado en las Tablas 1-2. Después de completada la reacción (según lo monitoreado por cromatografía en capa fina), la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y entonces se agregó hielo-agua, se agitó y se filtró en sólido formado.

Conclusiones

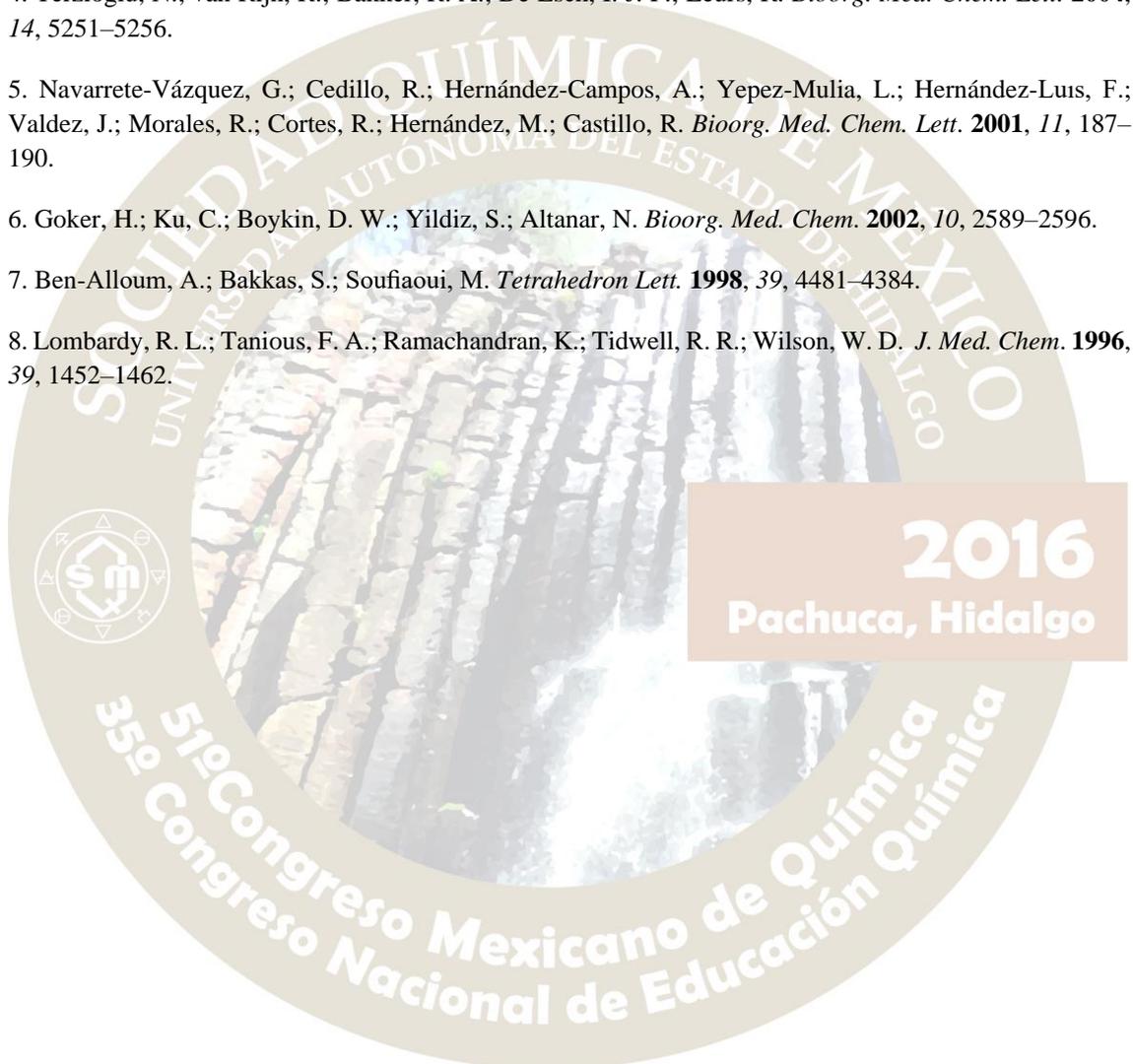
La combinación de las energías IR-US dan buenos resultados, en tiempos cortos de reacción. Por lo que hemos desarrollado un método simple, rápido y eficiente para la preparación de 2-aril-1*H*-benzimidazoles utilizando reactivos fácilmente disponibles y baratos y una lámpara de infrarrojo y un equipo de ultrasonido. Reacciones que requieren horas de calentamiento convencional se pueden lograr a menudo en minutos por el calentamiento por infrarrojo (IR) y una combinación de las energías infrarrojo-ultrasonido (IR-US).

Agradecimientos

Agradecemos a la DGAPA-UNAM el apoyo al Proyecto IN218515.

Referencias.

1. Navarrete-Vázquez, G.; Yepez-Mulia, L.; Hernández-Campos, A.; Tapia, A.; Hernández-Luis, F.; Cedillo, R.; González, J.; Martínez-Fernández, M.; Martínez-Grueiro, M.; Castillo, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4615–4622.
2. Ozden, S.; Atabey, D.; Yıldız, S.; Goker, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1587–1597.
3. Andrzejewska, M.; Yepez-Mulia, L.; Cedillo-Rivera, R.; Tapia, A.; Vilpo, L.; Vilpo, J.; Kazimierczuk, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 973–978.
4. Terzioglu, N.; van Rijn, R.; Bakker, R. A.; De Esch, I. J. P.; Leurs, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5251–5256.
5. Navarrete-Vázquez, G.; Cedillo, R.; Hernández-Campos, A.; Yepez-Mulia, L.; Hernández-Luis, F.; Valdez, J.; Morales, R.; Cortes, R.; Hernández, M.; Castillo, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 187–190.
6. Goker, H.; Ku, C.; Boykin, D. W.; Yıldız, S.; Altanar, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2589–2596.
7. Ben-Alloum, A.; Bakkas, S.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4481–4384.
8. Lombardy, R. L.; Tanius, F. A.; Ramachandran, K.; Tidwell, R. R.; Wilson, W. D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1452–1462.



ACERCAMIENTO VERDE PARA PRODUCIR DIINDOLILMETANOS MEDIANTE TRIBOQUÍMICA

Amira Jalil Fragoso Medina¹, María Olivia Noguez Córdova¹, Gabriel Arturo Arroyo Razo¹, Francisco Javier Pérez Flores², Vladimir Carranza Tellez³, René Miranda Ruvalcaba¹.

1) Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. 1ro de Mayo s/n, Colonia Santa María las Torres, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 54740, México.

2) Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria. Delegación Coyoacán, Ciudad de México, 04510, México.

3) Laboratorio de espectrometría de masas, Centro de Química ICUAP, BUAP, Puebla México C.P. 72570.

1) amirakhalil2001@yahoo.com.mx

Resumen:

En este trabajo se presentan los resultados correspondientes a la producción de una serie amplia de moléculas de la clase de los diindolilmetanos; lo anterior mediante un acercamiento verde (ausencia de solvente, uso de una arcilla bentónica como catalizador y utilizando triboquímica para la activación). Los tiempos de reacción son cortos y los rendimientos buenos en comparación a los previamente publicados en la literatura. Agradecimiento Beca doctoral CONACyT 259603.

Introducción:

Los diindolilmetanos (**DIIMs**) y sus análogos (diseñados específicamente) son una clase importante de compuestos orgánicos, debido a sus interesantes aplicaciones farmacéuticas, resaltando su efecto apoptótico sobre varias líneas cancerígenas; en lo particular el 3,3'-diindolilmetano (**DIM**), producto principal de la condensación ácida del 3-indolilcarbinol (**I3C**), la cual se realiza de forma natural en el estómago al consumir vegetales de la familia *crucífer* (1); tanto el **I3C** como el **DIM** inducen apoptosis en células cancerígenas (2-4).

Por otro lado, como consecuencia de la preocupación por el daño ambiental en la década de los 90's surgió, la Química Verde, una filosofía para prevenir la contaminación a través del diseño e implementación de procesos y productos que minimicen o eliminen el uso y generación de productos químicos que puedan tener un efecto adverso al entorno; ésta es una alternativa **eco-amigable** a las prácticas convencionales. La Química Verde, se encuentra protocolizada en 12 principios establecidos por Anastas y Warner, mismos que enmarcan su protocolo (5). Respecto a lo anteriormente mencionado, cabe resaltar el principio 6 (eficiencia energética: los requerimientos energéticos en un proceso químico se catalogan por su impacto económico y al ambiente) en el cual se logra incidir, al activar las reacciones con diferentes métodos alternos (infrarrojo, microondas, ultrasonido y triboquímica, es necesario hacer notar que la esta última es el de mayor actualidad y relevante por su alta incidencia en la química verde, como se describe en la literatura química) al tradicional (mantilla de calentamiento). De particular interés para este trabajo lo es la triboquímica (TQ), la cual se realiza usando un molino mezclador o molino planetario en el que se logra llegar a la energía de activación, debido a la fricción de los materiales involucrados, lográndose un arreglo cristalino diferente al inicial, regularmente en condiciones exentas de solvente (6).

De acuerdo a lo anterior el objetivo del presente trabajo fue incidir en el protocolo de la química verde activando las reacciones mediante triboquímica, empleándose una arcilla bentónica (TAFF) como catalizador, en ausencia de solvente, adecuaciones que sirvieron para generalizar la obtención de moléculas de la clase de los **DIIMs**.

Resultados y discusión de resultados

En la Figura 1 y en la Tabla 1, se presentan de manera resumida las condiciones de reacción empleadas así como los resultados correspondientes.

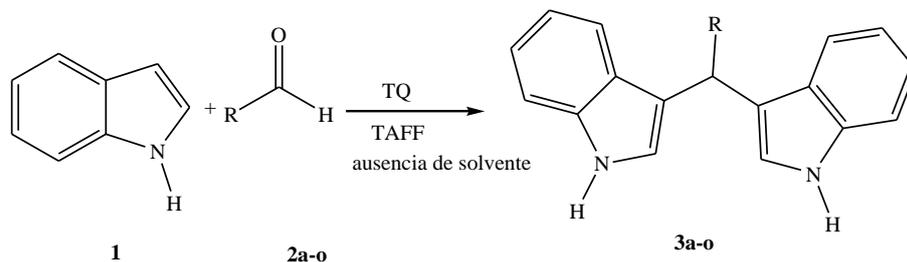


Figura 1.

Tabla 1. Producción de diindolilmetanos asistida por triboquímica **3a-o**.

Experimento	Sustrato/Producto	tiempo (min)	Rendimiento (%)
1	2a : Formaldehído/ 3a : di(1 <i>H</i> -indol-3-il)metano	90	40
2	2b : Acetaldehído/ 3b : di(1 <i>H</i> -indol-3-il) metilmetano	90	49
3	2c : Benzaldehído/ 3c : di(1 <i>H</i> -indol-3-il) fenilmetano	40	90
4	2d : Ácido 2-formilfenilborónico/ 3d : ácido 2-(di(1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)fenilborónico	60	53
5	2e : Ácido 3-formilfenilborónico / 3e : ácido 3-(di(1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)fenilborónico	60	42
6	2f : Ácido 4-formilfenilborónico / 3f : ácido 4-(di(1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)fenilborónico	60	42
7	2g : 4- <i>N,N</i> -Dimetilaminobenzaldehído/ 3g : (4- <i>N,N</i> -dimetilaminofenil) di(1 <i>H</i> -indol-3-il)metano	90	45
8	2h : 2-Nitrobenzaldehído/ 3h : (2-nitrofenil)di(1 <i>H</i> -indol-3-il)metano	90	93
9	2i : 3-Nitrobenzaldehído/ 3i : (3-nitrofenil)di(1 <i>H</i> -indol-3-il)metano	60	80
10	2j : 4-Nitrobenzaldehído/ 3j : (4-nitrofenil)di(1 <i>H</i> -indol-3-il)metano	60	70
11	2k : 4-Metoxybenzaldehído/ 3k : (4-metoxifenil)di(1 <i>H</i> -indol-3-il)metano	90	39

12	2l: 2-Clorobenzaldehído/ 3l: (2-clorofenil)di(1 <i>H</i> -indol-3-il)metano	120	69
13	2m: 4-Clorobenzaldehído/ 3m: (4-clorofenil)di(1 <i>H</i> -indol-3-il)metano	90	68
14	2n: Isoftalaldehído/ 3n: bis-[(3-fenil)di(1 <i>H</i> -indol-3-il)]metano	90	74
15	2o: Tereftaldehído/ 3o: bis-[(4-fenil)di(1 <i>H</i> -indol-3-il)]metano	120	76

El análisis de la tabla 1 indica que los productos se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos (39-92 %) además de que los tiempos de reacción (40-120 minutos) son comparables con los reportados en la literatura con respecto al método tradicional, se hace adecuado mencionar que la variación en los rendimientos obtenidos se atribuye a la naturaleza de los aldehídos. Los productos de reacción fueron identificados o caracterizados por métodos espectroscópicos comunes ¹H RMN, ¹³C RMN, EMIE, EMIE-AR; a continuación se presentan los datos inherentes a uno de ellos información congruente con lo descrito en la literatura.

3a.- Sólido rojo; p.f. 167 °C; rendimiento 40 %; EMIE (70 eV) *m/z* (ar %) [asignación]: 246 (30) M⁺, 245 (31) [M-1]⁺, 217 (15) [M-29]⁺, 117 (100) [M-indolilo]⁺; EMIE-AR: Composición elemental C₁₇H₁₄N₂; observado 246.1147; estimado 246.1157, error ppm: -4.1; US 12, datos consistentes para C₁₇H₁₄N₂; ¹H RMN (acetona-d₆) δ ppm: 4.22 s, (CH₂); 6.46 d, (CH); 7.33 m, (CH Ar); 9.96 s, (NH); ¹³C RMN (acetona-d₆) δ ppm: 39 (CH₂), 100 (CHNH), 112 (C), 110-125 (C-Ar).

Materiales y Equipo

Los reactivos empleados en este trabajo fueron adquiridos de la compañía Aldrich; estos fueron utilizados sin tratamiento previo. Los solventes: *n*-hexano, AcOEt, EtOH y acetona fueron grado analítico siendo utilizados sin tratamiento alguno. La arcilla bentonítica utilizada como catalizador fue adquirida de manera comercial como TAFF.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en capa preparativa utilizando una placa de vidrio (20 X 20 cm) recubierta por sílica gel G/UV254 (Macherey-Nagel).

Para la activación se utilizó un molino de bolas marca "Retsch" Modelo PM100 con agitación planetaria de alta velocidad usando un reactor de acero inoxidable de forma cilíndrica con capacidad de 12 mL (30 x 30 mm de diámetro), 6 balines de acero inoxidable de 1 cm de diámetro.

En cuanto a la espectroscopia; los espectros de ¹H RMN fueron registrados en un espectrómetro Varian Mercury-300 a 300 MHz y a 75 MHz en el caso de los espectros de ¹³C RMN usando TMS como referencia interna y los espectros de masas se obtuvieron utilizando un espectrómetro de masas JEOL MStation MJS-700.

Método

Se colocaron el 0.5 mmol del aldehído correspondiente y 1 mmol de indol (2 mmol en el caso del isoftaldehído y del tereftaldehído) para formar el **DIIM** correspondiente, se agregaron 70-90 mg de arcilla

bentonítica (TAFF), como catalizador, y se agregaron los balines metálicos al reactor, enseguida se puso en funcionamiento el molino de bolas durante el tiempo determinado (40-120 minutos) y cuando éste transcurrió la reacción se trasvasó a un frasco de vidrio limpio y seco se filtró a gravedad la mezcla de reacción con el fin de eliminar la arcilla bentonítica que se utilizó como catalizador.

Conclusión: Se generó un nuevo método para obtener una serie de moléculas de la clase de los **DIIMs** mediante activación triboquímica con una adecuada incidencia en el protocolo de la química verde.

Agradecimiento Amira Jalil Fragoso Medina agradece por la Beca CONACYT 259603

Referencias:

- (1) M. Beaver, Y. T. Wei, E. I. Skolowski, D. E. Williams, *Toxicology and Applied Pharmacology*, **2012**, 263, 345.
- (2) D. Chen, M. Qi, K. Auburn, T. Carter, *The Journal of Nutrition*, **2001**, 131, 3294-3302.
- (3) M. Rahimi, K. L. Huang, C. K. Tang, *Cancer Letters*, **2010**, 295, 59.
- (4) M. Chakrabarty, R. Basak, Y. Harigaya, *Heterocycles*, **2001**, 55, 2431.
- (5) Anastas P. y Warner J. *Green Chemistry. Theory and Practice*. Oxford University Press New York, USA, **1998**.
- (6) G.-W. Wang, Mechanochemical Organic Synthesis, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 7668.

2016
Pachuca, Hidalgo

51° Congreso Mexicano de Química
35° Congreso Nacional de Educación Química

RELEVANCIA DE LA PLANEACIÓN EXPERIMENTAL PARA TRANSITAR DE LA QUÍMICA ORGÁNICA CLÁSICA A LA QUÍMICA ORGÁNICA VERDE¹ (SÍNTESIS DE UNA HIDANTOÍNA EMPLEANDO ENERGÍA ALTERNA) PAPIME PE203916.

Judith García Arellanes, María del Pilar Castañeda Arriaga, René Miranda Ruvalcaba, María Olivia Noguez Córdova, Gabriel Arturo Arroyo Razo.

Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1, Universidad Nacional Autónoma de México, Edificio L-1, Lab. L-122. Av. 1º de Mayo s/n, esquina con Av. del vidrio, Colonia Santa María de las Torres, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, C.P. 54740, Tel 56 23 20 56. maestra3judithgarcia@hotmail.com

Resumen.

Este trabajo dimensiona la relevancia de la planeación experimental en los laboratorios, proponiendo la estructura de un diagrama de flujo verde, con elementos que correlacionen *beneficio-integridad física-bajo o nulo impacto ambiental-costo-acercamiento verde* y propicien la concientización del experimentador acerca de su actuación e influencia sobre el medio contribuyendo a un trabajo experimental que tienda a la sostenibilidad, para transitar de la Química Orgánica Clásica a la Química Orgánica Verde.

Introducción.

La contaminación ambiental ha tomado gran relevancia en las últimas décadas, principalmente por la notoriedad de los daños que el planeta ha recibido. Para abatir dicha afectación, se necesita de un desarrollo ecológicamente sostenible, así como de la implementación de la educación con conciencia ambiental y de respeto a la naturaleza, acompañada de acciones concretas que disminuyan el deterioro ambiental². Indudablemente, los nuevos retos del siglo XXI deben impactar en la enseñanza a nivel experimental en la formación de profesionistas, comenzando en los centros de educación media y continuarla en la superior, por lo que se busca mejorar la enseñanza en diferentes rubros que sigan apoyando y refuercen no tan solo los contenidos de los programas de estudio de las asignaturas del área de las Ciencias Químicas, sino también, concientizando, modificando acciones y procedimientos que conduzcan a mantener el medio ambiente viable y disminuir en lo posible, el deterioro de los ecosistemas y de la salud de las personas, animales y vegetales³.

Exposición.

En este trabajo se pone de manifiesto, la relevancia de la planeación experimental tanto en los laboratorios de docencia, de investigación así como a nivel industrial, cuyo inicio parte de un cambio de paradigma que propicie acciones responsables durante la actividad experimental en el laboratorio, y que atienda el compromiso que se tiene con el ambiente en nuestro ámbito laboral y profesional, que ayude a contribuir a un trabajo experimental que tienda a la sostenibilidad⁴ de manera crítica.

Método.

En primera instancia, proponemos la elaboración de un diagrama de flujo verde (Figura 1), que permita visualizar de forma rápida y ágil, a modo de escaparate, algunos elementos que propicien la concientización del experimentador acerca de su actuación e influencia sobre el medio, que correlacionen *beneficio-integridad física-bajo o nulo impacto ambiental-costo-acercamiento verde*⁵ como:

- El **trabajo a microescala** abate: costos, riesgos, tiempo, etc.; reduce la exposición a sustancias potencialmente tóxicas y la posibilidad de explosión e incendios, mejorando el aprovechamiento presupuestal.

- El **costo de la práctica**: guía decisiones de inversión, permite comparar los costos entre otros métodos, fija precio, etc., cuya ponderación hace viable o no un proyecto
- El **rendimiento alto** del producto: disminuye la generación de residuos, mejorando los costos etc., y desencadena un máximo aprovechamiento de la materia prima.
- La **cultura de higiene y seguridad** resalta como previsor de: riesgos, accidentes, daños, altos costos de operación, apoya los lineamientos que establece la Secretaría del Trabajo y Previsión social y a las normas NOM-005-STPS-199, relativas a las condiciones de seguridad e higiene, etc.
- Los **pictogramas CRETIB⁶** que: alertan de peligros y riesgos de sustancias químicas, previniendo con ello accidentes, apoya a la norma NOM-118-STPS-2000, relativa al sistema para la identificación de peligros y riesgos por sustancias químicas.

Figura 1. Diagrama de flujo verde de la síntesis de 5,5-difenilhidantoina utilizando energía alterna de activación

a) Mezcle								
12(2)	0.5g	Bencilo						
12(9)	0.25g	Urea						
5(9)	7.5 mL	Etanol						
5(2)	1.5 mL	Hidróxido de sodio						

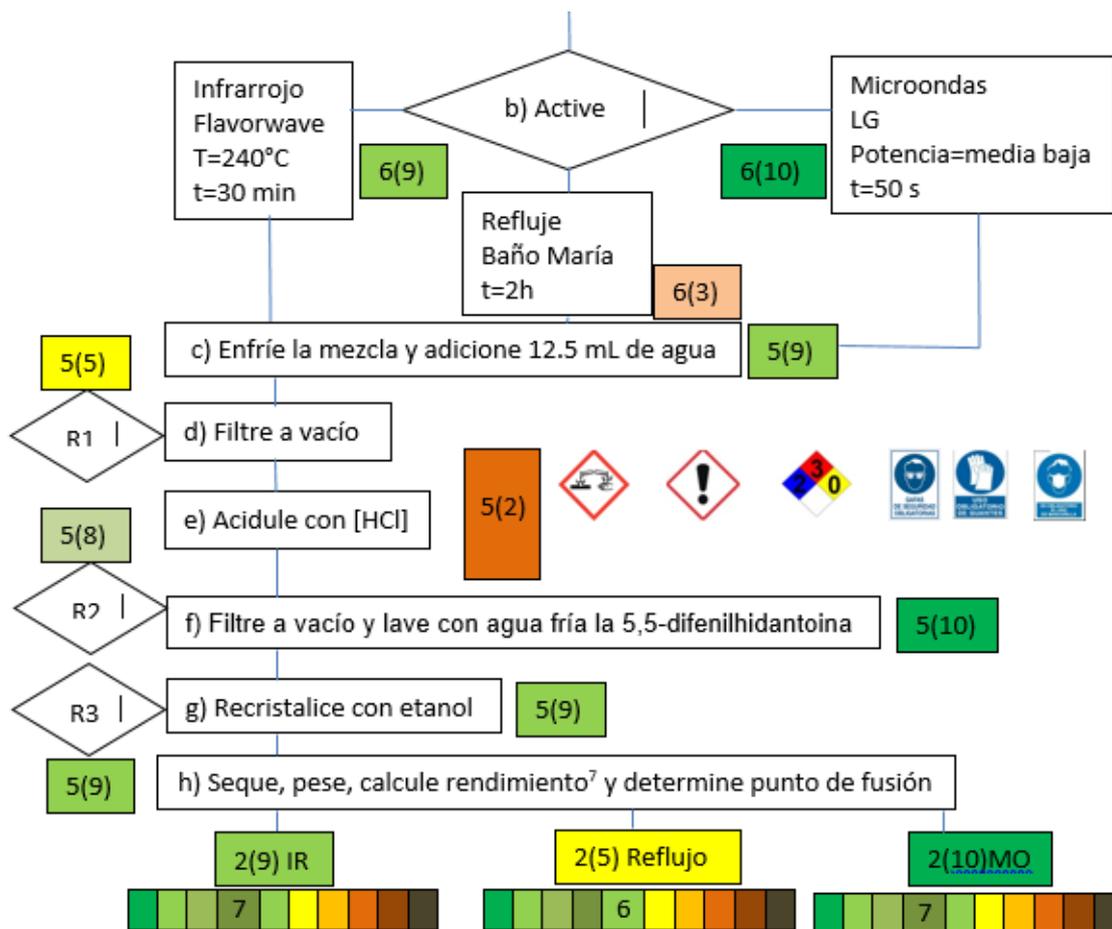


Tabla 1. Tratamiento de residuos (R).

R	Compuesto	Tratamiento
R1	Difenilacetilendiurea	Guardar para su estudio.
R2	Fase acuosa	Medir pH, neutralizar y desechar a la tarja.
R3	Etanol con trazas de producto	Filtrar, destilar y reusar.

- Los **rombos NFPA**: advierten grados y niveles de peligrosidad, promoviendo protección y prevención contra el fuego.
- Los **indicadores verdes**: aportan criterios cualitativos y semicuantitativos de lo amigable (verde) que es el experimento, que nos permiten continuar o hacer una pausa para modificar al proceso.
- Los **residuos generados**: conllevan a analizar su naturaleza y demandan su gestión para evitar daños al ambiente y a la salud.
- El **tratamiento de residuos**: promueve la recuperación de recursos, el aprovechamiento de material de reciclaje, ahorro en costos por reutilización de un efluente tratado o materia prima reciclada, disminución en la necesidad de mantenimiento de equipos (aire más limpio), pone en marcha el cumplimiento de normas y permisos, que evita el pago de multas, etc. (Tabla 1). Aquí

es conveniente resaltar, que como versa el principio uno, es preferible no generar residuos y como sabemos en el ámbito químico eso es difícil, entonces se opta por planear que los residuos que se generen no dañen al ambiente, por lo que al planear el tratamiento de los residuos desde el diseño del proceso, también se estará incidiendo tanto en el principio número 1 como el 10, es decir que lo que quede al final podrá ser reutilizado, reciclado o reducido y lo que se vierta al drenaje será biodegradable, por lo tanto, se tendrá un mínimo impacto ecológico.

CRETIB=Corrosivo, reactivo, explosivo, tóxico, inflamable, biológico infeccioso.

NFPA= National Fire Protection Association.

LGPGIR=Ley General para la Prevención y Gestión Integral de los Residuos.

R=Residuo **MO**=Microndas **IR**=Infrarrojo

Conclusiones. La estructura de un diagrama de flujo experimental verde, es enriquecido si se consideran elementos que propicien la concientización del experimentador acerca de su actuación e influencia sobre el medio, que correlacionen *beneficio-integridad física-bajo o nulo impacto ambiental-coste-acercamiento verde*, y por un lado, conduce a realizar prácticas experimentales seguras, pues se manifiestan a favor de reforzar la seguridad en el laboratorio resguardando con ello, la integridad física de las personas, el medio ambiente y el inmueble; por otra parte, permite aplicar los conocimientos del practicante en su trabajo experimental, lo habilita para identificar problemas y presentar alternativas de solución y le permite desarrollar capacidades como: tomar decisiones oportunas donde pone en juego su capacidad metodológica y creativa de resolución científica y profesional de los problemas fundamentales del campo Químico en el contexto real, lo cual conduce a generar áreas de oportunidad en su planeación experimental, cumpliendo así el objetivo: seguir abriendo brecha para transitar de la Química Orgánica Clásica a la Química Orgánica Verde.

Referencias.

1. Anastas, P. T. & Warner J. C. (1998). Green Chemistry: Theory and Practice (p.30). New York, U.S.A.: Oxford University Press.
2. Educación para la sostenibilidad (2005). Década por una educación para la sostenibilidad. <http://www.oei.es/decada/compromiso.htm>
3. Reyes-Sánchez, L.B. (2012). Aportación de la química verde a la construcción de una ciencia socialmente responsable. Educ. quim., 23 (2), 222-229.
4. Doria, S.M.C. (2009). Química verde: un nuevo enfoque para el cuidado del medio ambiente. Educ. quim., 20 (4), 412-420.
5. Morales, G. M. L., Martínez, J. O., Reyes-Sánchez, L. B., Hernández, O. M., Arroyo, R. G. A., Obaya, V. A., et al. (2011). ¿Qué tan verde es un experimento? Educ. Quim., 22(3), 240-248.
6. CEP hazard symbols (2009). penarth management. New Hazard Symbols (Pictograms) introduced under the CLP Regulations. <http://www.penarth.co.uk/about/Guides/CLP-Hazard-symbols-for-Resource.pdf>
7. Lancaster, M. Green Chemistry: an introductory text, UK, RSC, Cambridge, 2002.

TRANSFORMACIÓN DE LA ENSEÑANZA EXPERIMENTAL DE LA QUÍMICA ORGÁNICA CLÁSICA HACIA LA QUÍMICA ORGÁNICA VERDE (NITRACIONES VERDES EN ANILLOS BENCÉNICOS) PAPIME PE203916.

Ángel Reyes González¹, Judith García Arellanes¹, María del Pilar Castañeda Arriaga¹, Bernardo Francisco Torres¹, René Miranda Ruvalcaba¹, María Olivia Noguez Córdova¹, Gabriel Arturo Arroyo Razo¹.

UNAM Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1, Edificio L-1, Lab. L-122. Av. 1ro de Mayo s/n, esquina con Av. del vidrio, Colonia Santa María de las Torres, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, C.P. 54740, Tel 56 23 20 56. garroyo@unam.mx.

Resumen

Los anillos se pueden nitrar con una mezcla de HNO_3 y H_2SO_4 concentrados, este proceso es realmente importante para la industria de los explosivos, pigmentos y farmacia pero genera residuos muy corrosivos y tóxicos, por lo tanto contaminantes, por lo que el motivo de transformar esta práctica es utilizar reactivos menos dañinos para el ambiente como lo son el nitrato de calcio y el ácido acético empleando fuentes alternas de activación como la irradiación en el infrarrojo todo lo anterior para estar acorde con la filosofía de la Química Verde.

La Química Verde, también denominada Química Sostenible, es la química para la prevención de la contaminación. Se ha definido como el diseño, la manufactura y el uso de sustancias químicas y procesos que reducen o eliminan el uso o la generación de residuos y productos nocivos para el medio ambiente.

La Química Verde, en sus diferentes vertientes, es un ámbito científico actual, innovador y en rápido desarrollo alrededor del mundo que utiliza principios químicos que garantizan no solamente el logro de los objetivos económicos de las industrias, sino también los objetivos de calidad ambiental.

Esta orientación de la ciencia juega un papel decisivo para reducir la contaminación y simultáneamente asegurar el desarrollo competitivo industrial, porque sus objetivos básicos son la minimización del flujo de materia desde los recursos naturales hasta los procesos productivos de la economía humana, el incremento de la selectividad de los procesos sintéticos, la reducción del uso de la energía, la disminución de la dispersión de contaminantes que dañan la capa de ozono o son persistentes y bioacumulables. Algunas de sus metas por alcanzar son las siguientes:

- Rutas sintéticas de bajo impacto ambiental: para proporcionar nuevas síntesis que reduzcan, en su conjunto, el uso intensivo de materias primas, energía y la formación de residuos, especialmente aquellos que son más tóxicos o difíciles de tratar.
- Sustitución de los disolventes orgánicos: disolventes que no sean inflamables, ni tóxicos, que no produzcan emisiones de compuestos orgánicos volátiles.
- Generar reacciones en ausencia de disolventes.
- Reactivos "verdes": sustituyendo reactivos peligrosos por otros más benignos.
- Productos químicos más seguros: reduciendo la toxicidad de una molécula sin sacrificar la eficacia de su función.
- Materias primas renovables: utilizando materias primas que reduzcan los efectos adversos tanto respecto a la exposición de las personas como respecto a su impacto ambiental.

Con relación a lo anterior, actualmente estamos desarrollando un nuevo manual de prácticas para la enseñanza experimental de la Química Orgánica, integrando tanto los conceptos fundamentales de los principios de la Química Verde, como la aplicación de la microescala y las diversas fuentes de activación

de reacciones, asimismo se incluirá una propuesta fundamentada con base al protocolo de la Química Verde y a nuestra experiencia académica, donde se vincula la docencia y la investigación y se analice “Que tan verde es una metodología o proceso” porque es revelador analizar, evaluar y visualizar que tan benignos son los diversos procedimientos experimentales relacionados con las diversas áreas de la química.

Porque además dentro de esta propuesta con enfoque en la Química Verde, se enmarcara que la enseñanza tanto teórica como experimental debe propiciar la utilización racional de recursos, hacer conciencia sobre la contaminación y conservación del medio ambiente, desarrollar capacidades para trabajar en el laboratorio con mayor precisión, reducir el nivel de riesgo de sustancias tóxicas, minimizar el número de accidentes, reducir la cantidad de residuos, fomentar la creatividad e inventiva en el diseño de materiales de laboratorio, tomar conciencia de la importancia del escalamiento de los experimentos, integrar interdisciplinariamente la enseñanza experimental.

Así con todos estos conceptos integrar y proveer a la UNAM-FESC y en particular para la Sección de Química Orgánica, un Manual de Química Orgánica Verde, porque con esto se resolvería el inconveniente de que la Sección de Química Orgánica de la UNAM-FESC se sigan realizando los mismos experimentos de antaño, con todo lo que eso con lleva, despilfarro de reactivos, disolventes y material diverso y lo peor de todo es que se sigue poniendo en riesgo la seguridad de la comunidad universitaria involucrada en los laboratorios y se continua generando una gran cantidad de residuos peligrosos y por lo tanto contaminantes del medio ambiente.

Una de las reacciones más importante de los compuestos aromáticos es la sustitución electrofílica aromática. Esto es, un electrófilo (E^+) reacciona con un anillo aromático y sustituye uno de los hidrógenos.

Mediante este tipo de reacción es posible anexar distintos sustituyentes al anillo aromático. Se le puede Halogenar, Nitrary, Sulfonar, Alquilar etc. Todas estas reacciones pueden ser llevadas a cabo seleccionando los reactivos y condiciones apropiadas.

Nitración Aromática: Los anillos se pueden nitrar con una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico concentrados. Se piensa que el electrófilo es el ion nitronío, NO_2^+ , que se genera a partir del ácido nítrico por protonación y pérdida de H_2O . Este reacciona con el anillo aromático generando un carbocatión intermediario, cuando este sistema pierde un protón se regenera la aromaticidad y se obtiene la nitración sobre el anillo aromático como producto de sustitución, este proceso es realmente importante para la industria: de los explosivos, de los pigmentos y farmacéutica.

Por eso al trabajar rigiéndonos por la filosofía de la química verde nos propusimos transformar esta práctica utilizando reactivos menos dañinos para el ambiente como lo son las sales metálicas de nitrato, en esta ocasión utilizamos el nitrato de calcio y el ácido acético, en sinergismo con una fuente de activación como la irradiación en el infrarrojo cercano. Como resultado de esta propuesta se obtuvo la nitración de un sistema aromático, con buenos rendimientos y condiciones de reacción muy amigables al ambiente.

Desarrollo Experimental

Método convencional

Para tener un punto de comparación, en primera instancia se desarrolló el método de nitración con la mezcla sulfonítrica y benceno: Para recordar cómo se lleva a cabo esta práctica y por motivo de ahorro de espacio, me permito poner solo la primera parte de la práctica: Coloque 10 g (7 mL.) de ácido nítrico concentrado en un matraz de bola de 100 mL poner en baño de hielo. Agregar en porciones y agitando, 7.4 g (8 mL) de ácido sulfúrico concentrado. Ponga un termómetro en la mezcla ácida, agregue 5.2 g (6 mL) de benceno en porciones de 2 mL. Agite el matraz perfectamente después de cada adición cuidando que la temperatura no exceda los 55 °C (enfriando en baño de agua o hielo-agua de ser necesario). Cuando se ha agregado todo el benceno, adaptar un condensador a reflujo al matraz y caliente (mechero Bunsen) en baño de agua manteniendo la temperatura a 60 °C durante 40-45 minutos, agitando vigorosamente de vez en cuando.

La parte final: Filtre el precipitado, reciba el filtrado en un matraz de bola de 50 mL con un refrigerante de aire. Destile y colecte la fracción entre 206 y 211 °C. Deje residuo y no permita que la mezcla rebese los 214 °C, pues podría haber *m*-dinitrobenceno o compuestos polinitrados mayores que pueden provocar una explosión.

Método verde

Colocar en un matraz Erlenmeyer de 50 mL, 2 mL de ácido acético, y calentar, agregar 0.5 g de nitrato de calcio tetrahidratado al ácido acético y disolver, una vez disuelto el nitrato de calcio tetrahidratado, agregar 0.3 g de ácido salicílico (como sustrato aromático), una barra magnética y taparlo con una bolita de algodón, colocar en el Flavor Wave Turbo® sobre un agitador magnético, introducir el matraz al Flavor Wave Turbo® y calentar a 121 °C (250°F) por 15 min, una vez transcurrido el tiempo, verter la solución del matraz en 10 mL de agua helada, observar la formación de los cristales, filtrar y lavar los cristales con la mínima cantidad de agua fría (hasta quitar la coloración rojiza), secar en la estufa de ser necesario, pesar el producto para calcular su rendimiento y punto de fusión.

Método Convencional (Sustancias): Análisis de costos para la nitración del benceno

Sustancia	Por Kg o L	Por Equipo		Por Grupo (prom. 8 equipos)	Por Curso 5 Licenciaturas (2 gpos por Lic.)
Benceno	\$1,378.00	48 mL	\$66.00	\$528.00	\$5,280.00
H₂SO₄	\$629.00	64 mL	\$40.0	\$320.00	\$3,200.00
HNO₃	\$1,555.00	56 mL	\$87.00	\$696.00	\$6,960.00
CaCl₂	\$1,748.00	8 G	\$14.0	\$112.00	\$1,120.00
Total			\$207.00	\$1,656.00	\$16,560.00

Método Verde (Sustancias): Análisis de costos para la nitración del ácido salicílico

Sustancia	Kg o L	Por Equipo		Por Grupo (prom. 8 equipos)	Por Curso 5 Licenciaturas (2 gpos por Lic.)
Ácido salicílico	\$2,762.5	2.4 G	\$6.60	\$52.8	\$528.00
Ácido acético	\$292.00	16 mL	\$4.60	\$36.8	\$368.00
Ca(NO₃)₂	\$1,723.00	4 G	\$6.90	\$55.2	\$552.00
Total			\$18.1	\$144.8	\$1,448.00

Comparación General

Rubro	Método Convencional	Método Verde
	8 equipos x 10 grupos/semestre	8 equipos x 10 grupos/semestre
Costo de reactivos	\$ 16,560.00	\$ 1,448.00
Cantidad de agua residual	480 L	1.6 L
Energía	Mayor(6,400 min de uso de gas LP)	Menor(1,200 min electricidad)
Residuos	Mezcla sulfonítrica, benceno, dinitrobencenos o compuestos polinitrados.	Solución en agua de ácidos salicílico-acético y nitrato de calcio
Costo del equipo	El laboratorio cuenta con lo necesario	Reactor Infrarrojo (flavor wave) \$ 900.00
Tiempo (experimental)	200 min	45 min
Riesgo (PÓLIZAS)	mayor	menor
Espacio de bodega	Grande	Pequeño
Que tan verdes son*	Totalmente Café	Totalmente verde

*Que tan verdes son los experimentos, este análisis se basa en la escala de medida tomada del artículo publicado en la revista de Educación Química **XXII**, 240-248, 2011 por Morales *et al.*

Discusión y Conclusiones

Como podemos observar un simple cambio de visión para ejemplificar una nitración, hace una gran diferencia, en la que pasamos de la utilización de sustancias altamente corrosivas y tóxicas, además empleadas en gran cantidad y por lo tanto residuos que tratar, además de generar una cantidad excesiva de gastos como lo son: sustancias, agua, energía, tiempo y por lo tanto económicas, dándonos un proceso experimental totalmente café; mientras que la alternativa que proponemos es un proceso totalmente verde, ya que subsana prácticamente todos los rubros anteriores, los residuos son inocuos, no hay desperdicio de agua, economiza energía y por lo tanto se economiza dinero, que puede ser utilizado para tener mejor infraestructura, transformar los manuales y mejorar las condiciones de seguridad en los laboratorios. Es conveniente mencionar que en el congreso se profundizará más sobre la metodología empleada rigiéndonos por la filosofía de la química verde.

EVALUACIÓN ECOLÓGICA: UN CRITERIO IDÓNEO EN LA EXPERIMENTACIÓN DE QUÍMICA ORGÁNICA. (UNA VÍA PARA CONTRIBUIR AL DESARROLLO SOSTENIBLE IMPLEMENTADO EN LA UNAM-FESC) PAPIME PE 203916

Bernardo Francisco Torres, María del Pilar Castañeda Arriaga, Judith García Arellanes, María Olivia Noguez Córdova, Inés Nicolás Vázquez, Gabriel A. Arroyo Razo, René Miranda Ruvalcaba

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Campo 1, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli, C. P. 54740, Estado de México, México. bfcotorres@yahoo.com.mx

RESUMEN

Los profesores de química orgánica de la FES-Cuautitlán, se han interesado en incursionar en el proyecto académico-docente a cargo de la Unidad de Gestión Ambiental de la UNAM. Al respecto, su objetivo es incorporar a la enseñanza experimental y la investigación el cuidado del ambiente. En ese sentido, en este trabajo se pretende promover en los alumnos del área de química la enseñanza de la Química Verde, así como una propuesta metodológica de evaluación del acercamiento verde de experimentos y así contribuir a la introducción de esta metodología. Lo anterior enmarcado en el proyecto académico docente antes mencionado para motivar al alumno sobre el poder de decisión que él tiene para optar por la realización de procesos amigables al medio. **Los autores agradecen al proyecto PAPIME PE 203916**

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la química ha tenido en gran impacto en nuestra sociedad actual, ya que a partir de ella se han generado nuevos estilos de vida, esto debido a los conocimientos aportados por la química, un ejemplo de esto, es el surgimiento de la industria química en las áreas de salud, alimentación, construcción, transporte, entre otras, además de esto ha generado fuentes de trabajo y la apertura de nuevas licenciaturas universitarias que forman profesionales en las diferentes áreas del quehacer químico. Sin embargo, el desarrollo de la industria química ha traído como consecuencia la acumulación de residuos y productos de desecho que afectan al ser humano y deterioran el ambiente.¹ Un ejemplo de esto es el hecho de que en los últimos años se ha observado la acumulación: de plásticos, detergentes, plaguicidas y gases tóxicos que han generado un desequilibrio ambiental.

Al respecto, ha surgido un nuevo enfoque que tiene como objetivo prevenir o minimizar el daño al ambiente, este nuevo enfoque se conoce como Química Verde cuyo objetivo hace referencia al diseño de productos y procesos químicos que implican la reducción o eliminación de productos químicos peligrosos para el ser humano y el medio, al ofrecer alternativas de mayor compatibilidad ambiental, comparadas con los productos o procesos disponibles actualmente cuya peligrosidad es mayor y que son usados tanto por el consumidor como en aplicaciones industriales. Lo anterior implica, el uso de la química para prevenir la contaminación mediante el empleo de procesos que reduzcan la generación de subproductos, con la consiguiente maximización del aprovechamiento de las materias primas.^{2,3,4}

La aparición de estos efectos sobre el ambiente inició el desarrollo de legislaciones que tienen como finalidad abatir la emisión de contaminantes. El objetivo marcado es la sustitución de sustancias peligrosas usadas en la industria, y la mejora de los métodos de producción ya existentes, para minimizar el impacto ambiental.

Así, en 1991, se puso en marcha en los Estados Unidos el programa modelo de subvenciones a la investigación “Rutas sintéticas para la prevención de la contaminación”. Este programa proporcionó por primera vez ayuda para proyectos de investigación que incluyeron la prevención de la contaminación en la síntesis de sustancias químicas. De esta forma nació el concepto de Química Verde, que se rige por doce principios propuestos por Paul Anastas y John Warner (1998); con éstos se hace adecuado el analizar procesos químicos y establecer que tan verde puede ser una reacción química o un proceso industrial para la generación de un producto.³

Actualmente, los estudiantes de cualquier ámbito, y en especial en la educación superior, deben tender a formarse en las diferentes disciplinas dentro del marco de un aprendizaje integral que contemple amplios criterios de responsabilidad ética, cívica y ambiental. Desde esta perspectiva, el profesorado debe comprometerse a ofrecer los recursos necesarios y la información adecuada para una plena reflexión del estudiante en temas de materia medio ambiental para un desarrollo sostenible.⁵ La finalidad de este trabajo es aumentar las posibilidades de percepción de los estudiantes en estas materias por medio de la realización de prácticas bajo los criterios de “Química Verde” en las diferentes Áreas de incidencia.

Es conveniente mencionar que después de una profunda revisión en la literatura se encontró lo siguiente:

- Ningún manual de prácticas de Química Orgánica incluye la evaluación del factor de aceptabilidad ambiental en cada experimento.
- Los manuales de prácticas de laboratorio suelen obviar la importancia de proponer diferentes rutas sintéticas para un mismo producto, de manera que los estudiantes puedan hacer una comparación de los aspectos inherentes a la dimensión ambiental.

Con estos antecedentes, se ha implementado una evaluación verde como criterio idóneo en las prácticas de química orgánica, a los alumnos de las carreras de: Química Industrial, Ingeniería Química, Química, Bioquímica Diagnóstica y Farmacia que cursan la asignatura Química Orgánica I en la FES-Cuautitlán UNAM, con la finalidad de contribuir a un cambio en la cultura y la educación basadas en la filosofía de la Química Verde.

II.- OBJETIVOS

Proporcionar a los estudiantes una serie de conocimientos relacionados con la utilización de tecnologías alternativas en los procesos químicos que impliquen la economía atómica, el ahorro de energía, con el empleo de materias primas renovables y minimizar la generación de residuos. Todos estos conocimientos en el marco de los principios de la Química Verde, para propiciar el desarrollo Sostenible.

Incentivar a los estudiantes a reflexionar sobre la ética profesional a través de un accionar responsable acorde a los conocimientos adquiridos y la búsqueda constante de nuevos conocimientos que permitan el desarrollo de métodos y procesos más seguros.

III.- METODOLOGÍA

En este trabajo se sugiere los parámetros a seguir para la transformación de una práctica convencional, elegida entre las que se imparten o contempla en los planes de estudio y que pueda acoplarse a la Química Verde y la microescala. Al respecto se pretenden los siguientes objetivos: i) concientización de los estudiantes en materia de sostenibilidad por medio de la realización de prácticas como: (técnicas básicas y reacciones químicas) bajo los criterios de “Química Verde” y trabajo a microescala, ii) disminuir los costos económicos asociados al consumo de reactivos y energía, y iii) disminuir la generación de residuos, iv) evaluación del acercamiento verde del experimento. v) fichas de seguridad de reactivos y productos para asegurarse de la toxicidad de los mismos. vi) finalmente hacer un tratamiento *in situ* de los residuos que pudiesen haberse generado.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

La Química Verde es actualmente una filosofía que permite prever un futuro hacia la sostenibilidad para las nuevas generaciones, motivo por el cual es necesaria la enseñanza de sus principios a los químicos del mañana para incentivar su adopción y práctica. Por ello, resulta fundamental que los profesionales químicos reciban una educación formal sobre esta nueva filosofía de la química.

IV.- CONCLUSIONES

La Química Verde no puede considerarse como una nueva especialidad dentro de la química sino como un conjunto de principios para abordar el desarrollo sostenible, previniendo la contaminación desde antes que se genere. En este sentido es una materia multidisciplinaria que implica a las distintas especialidades de la química, bioquímica, ingeniería química, toxicología y legislación.

V.- BIBLIOGRAFÍA

1. Anastas, P.T., Lauren, B., Bartlett., Kirchoff, M. *Acc. Chem. Res.*, **35**, 686, 2000.
2. Gunnibhham, N., Siclair, D. *A Final Report: Barriers and Motivator To Adoption of Cleaner Production Practices*, Environment Australia, Australian for Environmental Law, The Australian National University, Canberra, July 1997.
3. Anastas, P. T., Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1998.
4. De la Hoz, A., Diaz, A. *Seg. Med. Amb.* **110**, 32, 2008.
5. Miranda, R. R. (Compilador), Penieres, C. G., Obaya, V. A., Velasco B. B., Palma, A., Fontana, U.B., Nicolás, V. I., Martínez O, J., Reyes, S, L, B., Martin, H. O., Arroyo, R. G. A., Llano, L. M. G., Noguez, C. O., Rios G. M. Y., Morales, G, M. L. *Química Verde Experimental.*, Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, 2011.



2016
Pachuca, Hidalgo

51° Congreso Mexicano de Química
35° Congreso Nacional de Educación Química

TRANSFORMACIÓN DE LA ENSEÑANZA EXPERIMENTAL HACIA LA QUÍMICA ORGÁNICA VERDE (OBTENCIÓN VERDE DE ÁCIDO CINÁMICO CON UN ENFOQUE A LA QUÍMICA VERDE, IMPLEMENTADA EN LA FESC-UNAM) PAPIME PE203916

María del Pilar Castañeda Arriaga¹, Judith García Arellanes¹, Bernardo Francisco Torres¹, René Miranda Ruvalcaba¹, María Olivia Noguez Córdova¹, Gabriel Arturo Arroyo Razo¹.

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1, UNAM. Edificio L-1, Lab. L-122. Av. 1ro de Mayo s/n, esquina con Av. del vidrio, Colonia Santa María de las Torres, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, C.P. 54740, Tel 56 23 20 56. garroyo@unam.mx

ANTECEDENTES

Durante la última década se ha incrementado notablemente el interés por la “Química Verde”, de manera que actualmente incide en un número significativo de las diversas disciplinas de la química. De especial interés son las aplicaciones en Química Verde que tienen un impacto en la industria y en laboratorios de investigación¹, ya que se ha comentado que la sobrevivencia de la humanidad depende de nuestra capacidad para producir los compuestos químicos de una manera económica, que no agote los recursos naturales y que no afecte negativamente nuestro ambiente².

Dentro de los experimentos de laboratorio es común que los estudiantes adquieran conocimientos y desarrollen nuevas habilidades básicas para resolver diferentes problemas relativos a la síntesis, análisis, técnicas fundamentales, etc. Lo que conlleva a que solo estén interesados en los objetivos químicos y no pongan atención al cuidado del ambiente, ni a los residuos generados durante la realización de los experimentos, los cuales en su mayoría, son peligrosos.

En éste sentido, en nuestro grupo de trabajo, se ha involucrado de forma muy activa en la difusión de la Química Verde y sus principios que la fundamentan, ésta filosofía es dirigida a los alumnos de nivel licenciatura, con la finalidad de que conozcan ésta metodología y rediseñar o proponer prácticas experimentales regidas por la Química Verde.

PROPUESTA

Obtención Verde de Ácido Cinámico con un enfoque a la Química Verde.

Generalidades

La condensación de Knoevenagel es una reacción en la que intervienen, por una parte, aldehídos y cetonas y por la otra, enlaces metilénicos activados, influenciados por la participación de bases débiles. Esta reacción se relaciona con las de adición aldólica, condensación de Claisen y síntesis de éster malónico.

En particular, nos enfocaremos en la reacción para la obtención de ácido cinámico que consiste en la unión de un aldehído aromático (benzaldehído) con un grupo metileno activo, en presencia de un catalizador básico (piridina y piperidina) empleándose ácido malónico para la obtención de un compuesto α,β -insaturado.³

El ácido cinámico es usado en condimentos, índigo sintético, y ciertos **fármacos**, aunque su uso primario es en la fabricación de **ésteres** metílico, etílico y bencílico para la industria de la perfumería.⁴

En ese sentido habría que hacer notar que en párrafos anteriores se menciona las condiciones clásicas de reacción de obtención del ácido cinámico. Cabe destacar el medio básico, en el cual ambas sustancias son altamente tóxicas. En la búsqueda de generar metodologías más benignas con el medio y de seguridad para los alumnos, el objetivo del presente trabajo es transformar la química orgánica clásica de la obtención de ácido cinámico hacia un método dentro de la filosofía de la Química Verde, ya que sabemos que tiene como finalidad encontrar un posible camino para ser más amigable al ambiente teniendo en cuenta la búsqueda

de procesos fáciles que nos permitan diseñar prácticas y trabajar en micro escala haciendo un análisis de los principios de la Química Verde como: minimizar la formación de residuos y así reducir costos, así como el empleo de fuentes alternas para activar una reacción que faciliten y disminuyan tiempos de reacciones sin que los rendimientos se vean alterados.

RESULTADOS

A continuación se mostrarán los diagramas de flujo de la parte experimental, tanto el modificado acorde a la Química Verde como el clásico, seguidos de las tablas de resultados experimentales obtenidos:

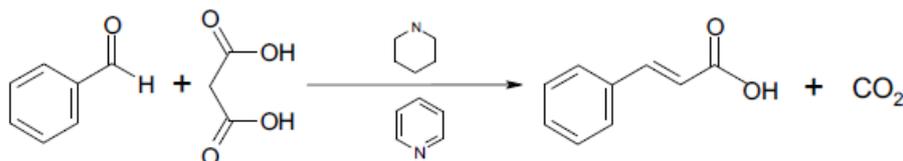


Diagrama de flujo 1. Ácido Cinámico Modificado

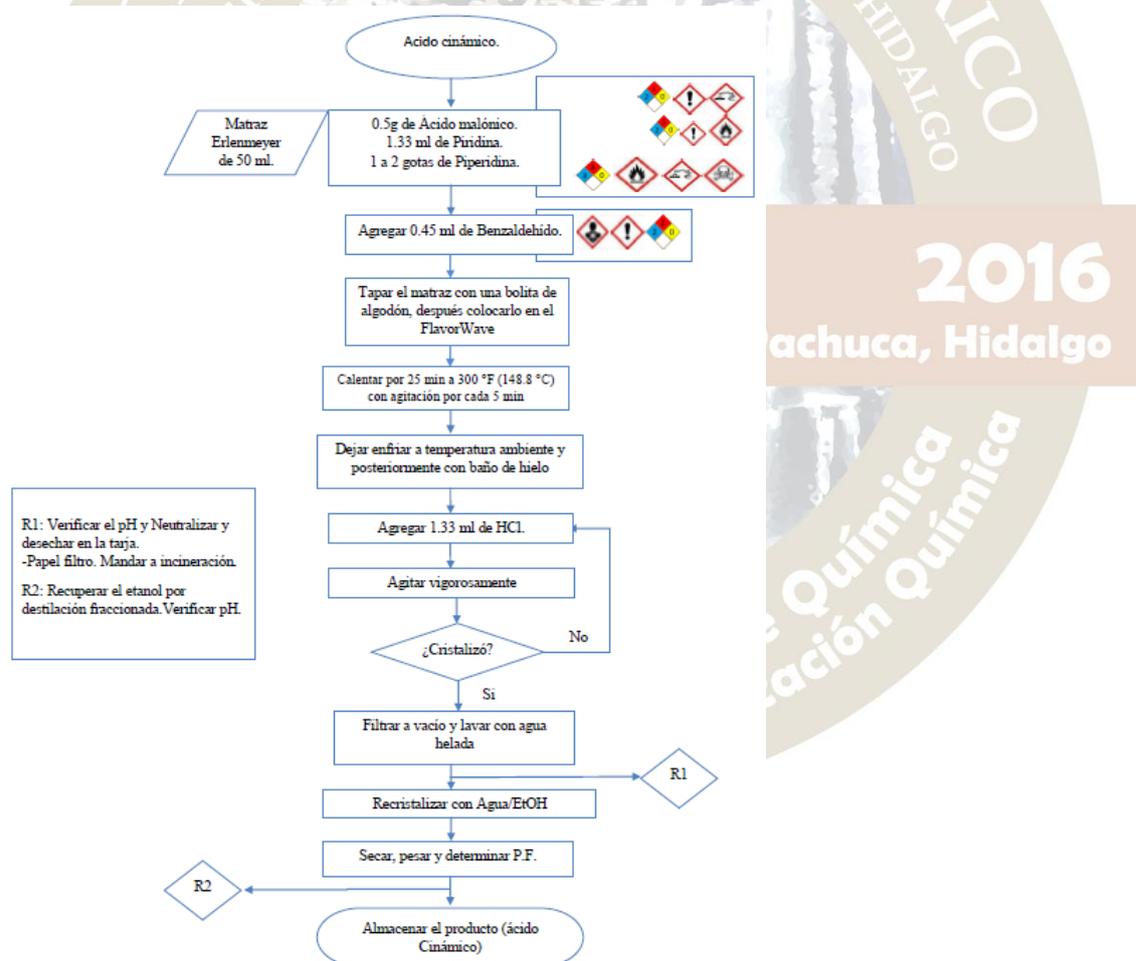


Diagrama de Flujo 2. Ácido Cinámico Convencional

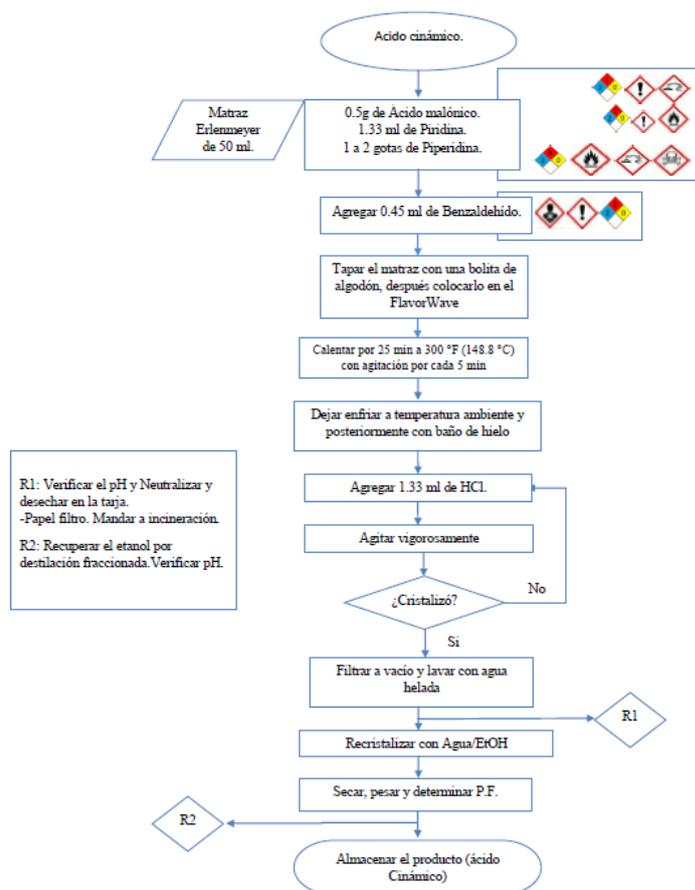


Tabla 1. Resultados Experimentales comparativos de la Obtención de Ácido Cinámico.

Grupo de trabajo	Método	Propiedades Físicas	Solubilidad en Agua	Tiempo de Reacción	Punto de Fusión (°C)	Rendimiento (%)
1	Tradicional	Sólido blanco	insoluble	Reflujo 1 hr	127	75
2	Modificado	Sólido blanco	insoluble	I.R cercano 20 min	128	92.45
3	Modificado	Sólido Blanco	insoluble	I.R cercano 25 min	128	90.95

Tabla 2. Datos Bibliográficos del Ácido Malónico y Ácido Cinámico.

Nombre	Propiedad Física	Color	Punto de Fusión	Solubilidad en Agua
Ac. Malónico	sólido	blanco	135-136	soluble
Ac. Cinámico	sólido	blanco	130	insoluble

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como podrán observar en los diagramas de flujo, en el método modificado (diagrama 1), se hizo un cambio, con respecto al método convencional (diagrama 2), en relación a la fuente de energía y en los tiempos de reacción. En el método clásico se ocupa un reflujo a fuego directo con un tiempo de 1 hr. En cambio, en el modificado, se utilizó irradiación en el infrarrojo cercano (principio 6) a través del Flavor Wave a una

temperatura de 148.88 °C (300 °F) con un tiempo de reacción de 20 a 25 min. Así como también, puede observarse que las cantidades se optimizaron a una tercera parte (microescala, vinculado al principio 1).

A pesar de que las características físicas del producto y del ácido malónico son similares en cuanto a color, ambos son sólidos blancos, puntos de fusión muy cercanos: Ac. Cinámico (133 °C) y ácido malónico (135 °C), aun así se pudieron identificar los productos a través de su solubilidad y realizando la técnica de puntos de fusión mixtos. (Tabla 1). Del mismo modo se realizó *ccf* (verificación en tiempo real-principio 11) comparando al benzaldehído, ácido malónico y el producto, eluyéndose con un sistema 70:30 Hex: AcOEt y revelándose con luz U.V.

Los mejores tiempos de reacción fueron para I.R, obteniéndose el mejor rendimiento de la reacción a un tiempo de 20 min de acuerdo a la *ccf* observándose que, en comparación con el producto, tanto el benzaldehído y el ácido malónico casi terminaron de reaccionar. Se considera que el rendimiento es aceptable en la técnica modificada, obteniéndose al ácido cinámico en comparación con el método convencional.

Conclusión

Basándonos en nuestros resultados, tanto bibliográficos como experimentales se comprobó que la metodología más adecuada para la obtención del ácido cinámico, es la técnica empleando irradiación en el Infrarrojo cercano, ya que se obtuvieron mejores rendimientos que en la técnica tradicional, empleando menos tiempo y reactivos, lo que disminuye drásticamente los residuos y la contaminación, lo que conlleva a un ahorro monetario y por ende se optimizan los recursos de la FESC y de la UNAM.

Se sugiere la posterior evaluación de la técnica propuesta, regida por la Química Verde para hacer una comparación de ambas técnicas; esto se puede hacer sugiriendo cambio de los reactivos que se están usando como bases por unos menos tóxicos, así como también el medio ácido, es así como se podrá hacer un análisis de ver que tan verde es la técnica.

A nivel Licenciatura, el implementar prácticas que lleven un cambio de energía, reducir tiempos, así como minimizar el uso de reactivos y disolventes a las prácticas tradicionales, hacen que el riesgo de contaminación, tanto a los alumnos como para el ambiente, sea mucho menor ya que la generación de residuos es mínima y la disminución del costo de la experimentación, también es significativa.

Bibliografía:

1. Anastas. P. Eghbali. N. *Chem Soc. Rev.* 2010, 39 301.
2. Noyori, R. *Tetrahedron*, 2010. 66, 10.
3. L.G Wade, Jr. *Química Orgánica*. Ed. Pearson 7a ed. México (2012)
4. Budavari, Susan, *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals* (12a ed.), Merck ed. (1996)

MODELADO Y SIMULACIÓN DE LA DIGESTIÓN ANAEROBIA DE LAS VINAZAS DE LA INDUSTRIA ALCOHOLERA

Pablo Morales-Rivera¹, **Jorge Del Real-Olvera**^{2*}, Alberto Coronado-Mendoza¹, Virgilio Zúñiga-Grajeda¹

1. Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, Jalisco, México

2. Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco

*jdelreal@ciatej.mx

Resumen

El modelado matemático es una herramienta útil para describir las transformaciones que se dan dentro de un sistema. En este trabajo se propone un modelo matemático simple para simular el comportamiento de un digestor anaerobio, considerando las reacciones de hidrólisis y metanogénesis. Para validar los resultados derivados de la simulación numérica, se cotejaron con los datos obtenidos experimentalmente a nivel laboratorio en un digestor metanogénico en el régimen mesofílico, donde se trataron las vinazas generadas en una industria alcoholera, usando como consorcio microbiano fluido ruminal vacuno. Los resultados muestran un factor de ajuste para el biogás acumulado de $R^2 = 0.9142$, mientras que para la degradación de carga orgánica (DQO) de 0.8347. Los datos experimentales justifican el uso del modelo propuesto en este trabajo de investigación.

Palabras claves: digestión anaerobia, modelado matemático, simulación, vinazas alcoholeras.

1. Introducción

En las últimas décadas se ha visto un incremento importante en la población que habita en las ciudades por todo el mundo, esto con las consecuencias de aumentos en la cantidad de los desechos generados. Así mismo cada vez son más serios los problemas por contaminación debido a las aguas residuales de las industrias y la sociedad, teniendo una tendencia a endurecer las normas para regular la depuración de los efluentes de las empresas que hacen uso de esta. La digestión anaerobia ofrece una solución para este tipo de problemática, ya que no solamente se encarga de depurar este tipo de efluentes, sino que además es capaz de producir energía alterna gracias al biogás que se produce durante el proceso. La digestión anaerobia es un proceso microbiano complejo por el cual se degradan moléculas orgánicas grandes en compuestos más simples, a través de la participación de varias clases de organismos, generando la transformación de la materia orgánica y teniendo como producto de reacción diversas cantidades de biogás, compuesto principalmente por metano, bióxido de carbono [1].

La descripción matemática de este proceso no es lineal, una descripción completa de este proceso es desarrollado por el modelo IWA llamado (ADM1) [2], el cual incluyendo 26 ecuaciones dinámicas y requiere de información de parámetros como pH, balances iónicos y reacciones bioquímicas. Los reactores anaeróbicos por lotes son bien considerados para tratar ésta problemática, llegando a ser una buena opción para el tratamiento de aguas residuales urbanas e industriales [3]. Este tipo de reactores son muy populares gracias a los mínimos costos generados en la puesta en marcha y operación del sistema al momento de tratar aguas residuales. Son atractivos por su diseño, además de que el espacio que ocupan es reducido comparado con otros sistemas, acompañado también por una alta remoción de carga orgánica y generación de bajo volumen de lodos [4].

Dentro del modelado matemático de la digestión anaerobia para reactores por lotes existen propuestas de diversos autores [5,6]. Por ejemplo, Bhunia y colaboradores establecen una reacción global para describir todo el proceso de transformación, para lo cual realizaron un estudio sobre la optimización para este tipo

de sistemas usando tres diferentes tipos de cinéticas, aplicando regresiones lineales y no lineales; aunque existen varios reportes en la literatura que desarrollan modelos muy complejos [7-9].

2. Materiales y métodos

La vinaza tratada en el laboratorio mediante digestión anaerobia fue colectada de la planta destiladora "La Aurora" localizada en el municipio de Actopan, Ver., donde se obtiene alcohol a partir del jugo de caña. A continuación se muestra la caracterización del efluente empleado.

Tabla 1. Caracterización de las vinazas alcoholeras

Parámetro	Interv	Digeri
Temperatura	82.5-	86.3
DOO (g/L)	12.2-	59.2
DBO ₅ (g/L)	1.21-	8.43
Sólidos totales	15.54-	25.87
Sólidos volátiles	1.234-	2.33
Nitrógeno	21.3-	35.0
Fenoles	2.8-20	9.87
Materia	94.9-	-----

Se utilizó fluido ruminal vacuno como cultivo primario de bacterias. El proceso de degradación anaerobia se realizó en un digestor de vidrio de 4 litros, con agitación mecánica operado por lotes. El proceso digestivo se realizó al colocar 0.5 L de inóculo metanogénico en el reactor y se añadieron vinazas neutralizada y a temperatura ambiente. Los parámetros considerados para el seguimiento de la reacción son la cantidad de biogás obtenido (mL) y demanda química de oxígeno (DQO).

El modelo propuesto en este trabajo propone describir el proceso anaerobio tomando en cuenta la hidrólisis y metanogénesis como lo establece [10], las consideraciones del modelo son:

1. Se consideran dos reacciones bioquímicas en el sistema
2. El crecimiento microbiano obedecen los modelos de 1^{er} orden/Moser
3. Se considera al proceso isotérmico, con agitación perfecta y el valor de pH es estable
4. El biogás está compuesto sólo por CH₄ y CO₂

El modelo incluye sólo dos fases: hidrólisis y metanogénesis. En esta propuesta se considera la producción de CO₂ hasta la fase de metanogénesis, describiendo las reacciones bioquímicas como se muestran a continuación:

Hidrólisis



Metanogénesis



Finalmente, las ecuaciones que modelan el sistema quedan establecidas de acuerdo a Eqs. (3) (4), (5), (6) y (7):

$$\frac{dX_1}{dt} = D(X_{1in} - X_1) + (k_{hyd} S_1) - (K_d X_1) \quad (3)$$

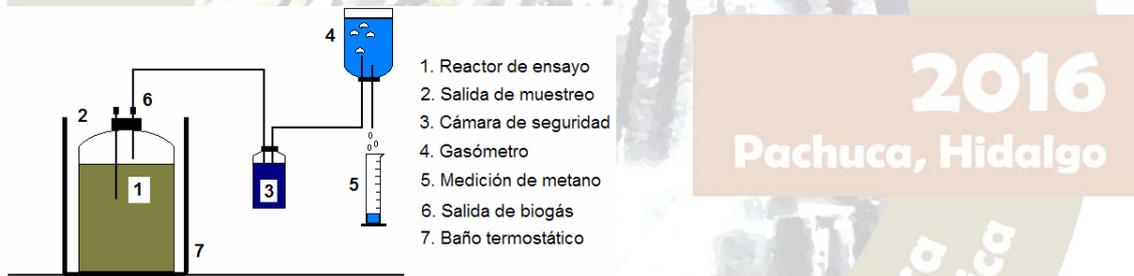
$$\frac{dS_1}{dt} = D(S_{1in} - S_1) - \left(\frac{k_1 k_{hyd} S_1}{Y} \right) \quad (4)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = D(X_{2in} - X_2) + \left(\frac{k_1 \mu_{1max} S_2^\gamma}{K_S + S_2^\gamma} X_2 \right) - (K_d X_2) \quad (5)$$

$$\frac{dS_2}{dt} = D(S_{2in} - S_2) + \left(k_2 k_{hyd} S_1 \right) - \left(\frac{k_3 \mu_{1max} S_2^\gamma}{K_S + S_2^\gamma} X_2 \right) \quad (6)$$

$$\frac{dBio}{dt} = Y_{CH_4} \left(\frac{\mu_{1max} S_2^\gamma}{K_S + S_2^\gamma} X_2 \right) + Y_{CO_2} \left(\frac{\mu_{1max} S_2^\gamma}{K_S + S_2^\gamma} X_2 \right) \quad (7)$$

Algunos de los parámetros tomados para este modelo se encuentran en la literatura [10, 11, 6]. El primer paso en el estudio experimental, fue la selección de una fuente de biomasa anaerobia capaz de mantener un alto nivel de actividad en diversas condiciones de operación. Debido a que en el sector alcohólico se carece de una colonia microbiana especializada en degradar las vinazas, aquí se propone utilizar un consorcio microbiano proveniente del primer estómago de la vaca; es decir del fluido ruminal. La degradación natural del fluido ruminal (sin sustrato) y la adaptación del consorcio microbiano se realizaron como primer paso para lograr identificar las etapas de actuación de los cuatro grupos tróficos. El equipo utilizado se muestra en la figura 1.



2016
Pachuca, Hidalgo

Figura 1 Esquema experimental para los ensayos de adaptación

Una vez comprobada la capacidad de degradación de la colonia microbiana, se procedió a poner en marcha la estrategia de operación del biorreactor, bajo diversas condiciones de operación. Para esto, se diseñó el equipo experimental mostrado en la figura 2.

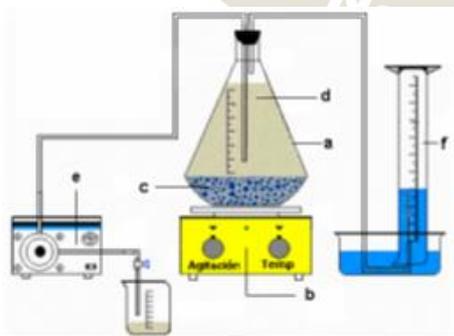


Figura 2 Diagrama del equipo experimental (a) matraz (b) parrilla de agitación (c) fluido ruminal (d) vinazas (e) bomba (f) medidor de biogás.

3. Resultados y discusión

La biodegradación se midió mediante el cambio en la DQO, el volumen de biogás generado y sólidos. Los resultados experimentales se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Evolución del proceso de biodegradación de vinazas

Tiem	DQ	Volume	ST	SVS
0	59	0	5.08	4.46
1	55.1	200	5.16	4.54
2	53.1	300	6.42	5.24
3	52.6	325	6.30	4.78
4	52.1	350	4.52	3.26
5	51.9	360	5.62	4.54
6	51.6	375	6.00	4.74
7	50.9	410	5.98	4.56
8	48.6	530	5.72	4.54
9	47.4	590	6.06	4.78
10	45.2	700	5.66	4.28
11	40.8	925	5.20	4.04
12	39.3	1000	5.68	4.14
13	36.3	1150	5.76	4.32
14	33.4	1300	5.68	4.36
15	32.4	1350	5.58	4.24
16	31.4	1400	6.08	4.62
17	30.4	1450	5.84	4.50
18	28.9	1525	6.04	3.90
19	27.7	1590	5.66	4.32
20	26.5	1650	5.32	4.02

Los resultados obtenidos a través de la experimentación y la simulación fueron graficados para corroborar el grado de ajuste que muestran las ecuaciones modeladas. En la figura 3, se puede observar que para la disminución de la DQO se obtiene una correlación R^2 de 0.8347.

A partir de lo anterior se puede considerar que los resultados de la simulación son aceptables, pues se está intentando representar un proceso biológico complejo. Las desviaciones de los datos experimentales pueden ser atribuidas a las restricciones impuestas al modelo, como es considerar el pH contante en todo el proceso, además de proponer sólo dos etapas del proceso anaerobio.

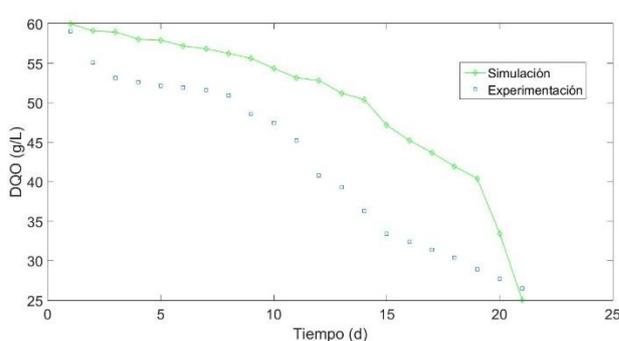


Figura 3 Perfil de cambio de la DQO en el tiempo

Por otro lado, también se graficaron los datos generados por la simulación para la producción de biogás acumulado a través del tiempo, con los obtenidos en el laboratorio. En este caso se obtuvo una correlación mayor a la anterior ($R^2 = 0.9142$), como se puede apreciar en la figura 4.

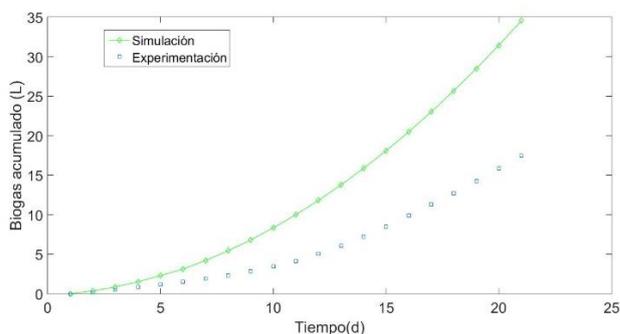


Figura 4 Producción de biogás a través del tiempo

En la gráfica anterior se puede observar que ambas curvas presentan la misma tendencia de crecimiento, con lo cual se puede asumir que las restricciones impuestas al sistema de ecuaciones matemáticas no afecta significativamente a este parámetro. No obstante lo anterior, estos perfiles puede ser mejorados con la ayuda de un sistema de optimización, lo cual es el siguiente paso de este estudio.

4. Conclusiones

A través del presente trabajo se puede establecer que se justifica el uso de fluido ruminal como medio de cultivo microbiano para el proceso de digestión anaerobia de las vinazas alcoholeras. Por otro lado, el modelo matemático propuesto genera resultados aceptables con los obtenidos en la experimentación, a pesar de ser ecuaciones sencillas. Lo anterior da como resultado una buena fiabilidad para su uso futuro con un sistema de optimización para este tipo de modelo matemático.

5. Referencias

1. Archer, D. B. (1983). The microbiological basis of process control in methanogenic fermentation of soluble wastes. *Enzyme and Microbial Technology*, 5(3), 162-170.
2. Batstone D, Keller J, Angelidaki R, Kalyuzhnyi S, Pavlostathis S, Rozzi A, Sanders W, Siegrist H, Vavilin V (2002) Anaerobic Digestion Model No. 1 (ADM1), Scientific and Technical Report No. 13. IWA Publishing, London.
3. Castillo, A., Llabres, P., Alvarez, M.J., 1999. A kinetic study of a combined anaerobic-aerobic system for treatment of domestic sewage. *Water Res.* 33, 1742-1747.
4. Ghangrekar, M.M., Asolekar, S.R., Joshi, S.G., 2005. Characteristics of sludge developed under different loading conditions during UASB reactor start-up and granulation. *Water Res.* 39, 1123-1133.
5. Rodriguez, R., & Moreno, L. (2009). Modeling of substrate degradation and microorganism growth in an UASB reactor. *Chemical, Biological and Environmental Engineering*, 76.

6. Bhunia, P., & Ghangrekar, M. M. (2008). Analysis, evaluation, and optimization of kinetic parameters for performance appraisal and design of UASB reactors. *Bioresource Technology*, 99(7), 2132-2140.
7. Batstone D., Keller J., Angelidaki I., Kalyuzhnyi S., Pavlostathis S., Rozzi A., Sanders W., Siegrist H., Vavilin V. (2002). *Anaerobic Digestion Model No.1 (ADM1)*. International Water Association (IWA).
8. Kalyuzhnyi S., Fedorovich V., Lens P. (2001). Novel Dispersed Plug Flow Model for UASB Reactors Focusing on Sludge Dynamics. In *Proceedings of the 9th International Conference on Anaerobic Digestion*, Antwerpen, Belgium. 123-128
9. López I., Borzacconi L. (2009). Modelling a Full Scale UASB Reactor Using a COD Global Balance Approach and State Observers. *Chemical Engineering Journal* 146: 1-5.
10. Owhondah, R. O., Walker, M., Ma, L., Nimmo, B., Ingham, D. B., Poggio, D., & Pourkashanian, M. (2016). Assessment and parameter identification of simplified models to describe the kinetics of semi-continuous biomethane production from anaerobic digestion of green and food waste. *Bioprocess and biosystems engineering*, 1-16.
11. Bernard O, Hadj-Sadok Z, Dochain D, Genovesi A, Steyer JP (2001) Dynamical model development and parameter identification for an anaerobic wastewater treatment process. *Biotechnol Bioeng* 75:424-438



2016
Pachuca, Hidalgo

51° Congreso Mexicano de Química
35° Congreso Nacional de Educación Química

QUÍMICA TEÓRICA Y COMPUTACIONAL (QTYC)

APLICACIÓN DE LA ENERGÍA Y TEMPERATURA INFORMACIONAL EN ESPACIO DE POSICIONES EN SISTEMAS ATÓMICOS

Nelson Flores Gallegos¹, Erick Jorge Roberto Guerrero Muñoz¹, Jorge Alberto Ochoa Rodríguez¹.

¹Centro Universitario de los Valles, Universidad de Guadalajara, Carretera Guadalajara - Ameca Km. 45.5, C.P. 46600, Ameca, Jalisco, México.

nelson.flores@profesores.valles.udg.mx

Resumen.

En este trabajo se presentan los resultados de un par de nuevas definiciones de la energía y la temperatura basados en criterios de la teoría de información, nuestras definiciones tienen como variable natural la densidad electrónica en espacio de posiciones, y pueden reproducir la estructura de capas de los átomos, asimismo mostramos que la temperatura informacional está relacionada a la energía del modelo de Thomas-Fermi.

Introducción

Desde la década de 1990, la teoría de información [1] ha sido empleada para caracterizar átomos, moléculas, reacciones químicas e incluso sistemas macromoleculares [2]. Los resultados han mostrado que las entropías informacionales están relacionadas a las propiedades físicas y químicas de los sistemas. Hoy día existe una gran diversidad de definiciones acerca de la entropía tales como: entropía de Kullback-Leibler [3], entropía de Jaynes [4], entropía de Rényi [5], entropías trigonométricas [6], entropía de Tsallis [7] y matemáticamente es posible demostrar que cada una de ellas puede ser reducida a la entropía de Boltzmann [8], entonces, es posible extrapolar las ideas de la teoría de información hacia la termodinámica y viceversa. En 1966 Onicescu [9] definió la llamada energía informacional,

$$E(p(x)) = \int p(x)^2 dx, \tag{1}$$

en donde $p(x)$ es una distribución continua de probabilidad, sujeta a $\int p(x)dx = 1$ y $0 \leq p(x) \leq 1$, esta ecuación no tiene unidades de energía y su nombre se debe a que, como en el caso de la energía termodinámica, esta es una función convexa y es mínima cuando $p(x) = 1$.

Por otra parte, para aplicar la Ec. (1) en química es necesario considerar las unidades de las definiciones a emplear, ya que en caso contrario las unidades resultantes, en algunos casos, podrían no tener ningún significado físico. Recientemente [10], propusimos una redefinición de la entropía de Shannon en espacio de posiciones que es estrictamente positiva sobre todo el espacio y es adimensional,

$$S_{\rho_{max}} = - \int \sigma(r) \ln \frac{\rho(r)}{\rho_{max}} dr, \tag{2}$$

en donde $\sigma(r)$ es el factor de traslape y ρ_{max} es el valor de la densidad en el núcleo cuando el sistema es un átomo, mientras que para una molécula ρ_{max} es el valor máximo de la densidad electrónica en el núcleo más pesado.

Para sistemas atómicos hemos redefinido la Ec. (1) como,

$$E_\rho = \frac{1}{V_\rho \rho_{max}^2} \int \sigma(r)^2 dr, \quad (3)$$

en donde V_ρ , es el volumen del sistema.

Considerando el paralelismo de estas definiciones con sus correspondientes versiones termodinámicas, entonces es posible definir la temperatura informacional como,

$$T_\rho = \frac{E_\rho}{S_{\rho_{max}}} = \frac{\frac{1}{V_\rho \rho_{max}^2} \int \sigma(r)^2 dr}{-\int \sigma(r) \ln \frac{\rho(r)}{\rho_{max}} dr}, \quad (4)$$

esta ecuación es adimensional y estrictamente positiva sobre todo el espacio.

En la siguiente sección mostramos los resultados obtenidos de las Ecs. (2-4) en sistemas atómicos y moleculares.

Resultados y Discusión

En esta sección mostramos los resultados de las ecuaciones (2-4) para los primeros 54 átomos de la tabla periódica en su estado basal, las funciones de onda fueron obtenidas con Gaussian 09, y las siguientes metodologías: B3LYP, CCSD, CCSD, CISD, HF y MP2, la densidad electrónica se calculó con una precisión de 10^{-5} , éstos resultados se muestran en la Figura (1), también se corroboró que nuestras definiciones no tuviesen dependencia de la base empleada, para ello calculamos las Eqs. (2-4) con CCSD y las bases: 6-311++G, 6-311++G*, 6-311++G**, 6-311+G, 6-311+G*, 6-311+G**, 6-311G, 6-311G*, 6-311G**. En ambas figuras los escalones corresponden a los periodos de la tabla periódica.

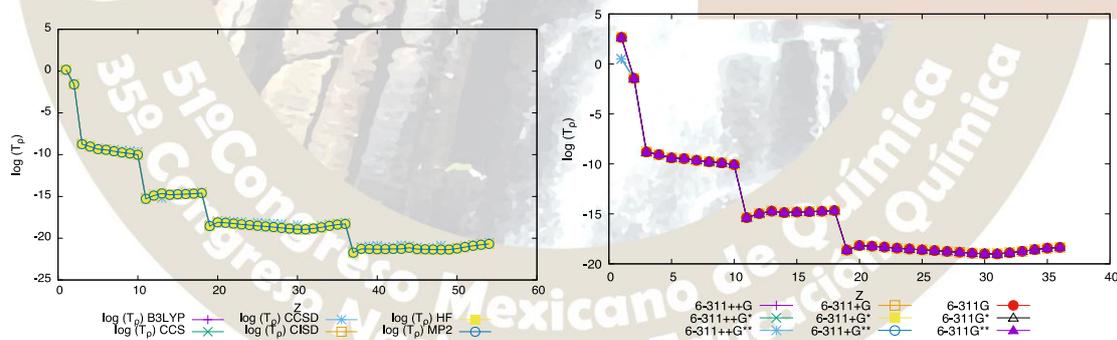


Figura 1. Escala logarítmica de la temperatura informacional con empleando diferentes metodologías. Figura 2. Dependencia de la temperatura informacional respecto a las funciones de base.

Finalmente en las figuras (3) y (4) muestra el perfil de la temperatura y la energía informacional para el átomo de xenón, en el primer caso se observa que los máximos del perfil de la temperatura, están a la misma distancia que los máximos del perfil de distribución radial y que los máximos del perfil de la energía electrónica local, siendo ésta última definida como la suma de la energía cinética del modelo de Thomas-Fermi, la energía de intercambio de Dirac, y la energía de repulsión coulombica del modelo de Parr-Gadre-Bartolotti.

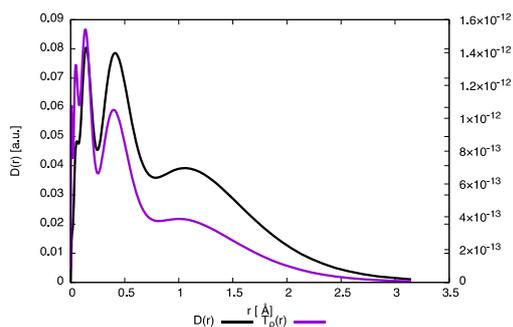


Figura 3. Comparación del perfil de temperatura informacional con el perfil de distribución radial.

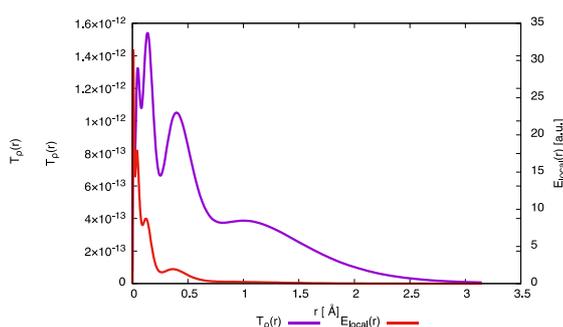


Figura 4. Comparación del perfil de temperatura informacional con la energía electrónica local.

Conclusiones

En este trabajo, hemos mostrado que la temperatura informacional puede reproducir el perfil de distribución radial de los átomos y está vinculada a la energía electrónica local.

Bibliografía

- [1] C.E. Shannon. *Bell Syst. Tech. J.* 27 (1948) 379 and 623.
- [2] Gadre, S. R., *Phys. Rev. A.*, 30 (1984) 620; Gadre, S. R. and Bendale, R. D., *Int. J. Quant. Chem.*, XXVIII (1985) 311; Gadre, S. R. and Bendal, R. D., *Curr. Sci.*, 54 (1985) 970; Gadre, S. R., Bendal, R. D. and Geji, S. P., *Chem. Phys. Lett.*, 138 (1985) 117; Gadre, S. R. and Sears, S. B., *Phys. Rev. A.*, 32 (1985) 2602; Gadre, S. R. and Bendal, R. D., *Phys. Rev. A.*, 36 (1987) 1932; Gadre, S. R., Kulkarni, S. A., and Shrivastava, H., *Chem. Phys. Lett.*, 445 (1990) 166. Minh Huy Hô, Robin P. Sagar, José M. Pérez-Jordá, Vedene H. Smith Jr.; Rodolfo O. Esquivel. *Chem. Phys. Lett.* 219 (1994) 15; Minh Huy Hô. Robin P. Sagar, Vedene H. Smith Jr. and Rodolfo O. Esquivel. *J. Phys. B: At. Mol. Opt. Phys.* 5149 (1994) 27; Rodolfo O. Esquivel and Ana L. Rodríguez, Robin P. Sagar, Minh Huy Hô, and Vedene H. Smith, Jr. *Phys. Rev. A.* 259 (1996) 54; Minh Huy Hô, B. James Clark, Vedene H. Smith Jr., Donald F. Weaver, Carlo Gatti, Robin P. Sagar, and Rodolfo O. Esquivel. *J. Chem. Phys.* 112 (2000) 7572; Robin P. Sagar, Juan Carlos Ramírez, and Rodolfo O. Esquivel. *Phys. Rev. A.* 022509-1 (2001) 63; Nicolais L. Guevara, Robin P. Sagar, and Rodolfo O. Esquivel. *Phys. Rev. A.* 012507-1 (2003) 67;
- Shubin Liu. *J. Chem. Phys.* 126 (2007) 191107; Hô M., Schmider H.L., Waver D.E., Smith Jr. V., Sagar R.P. Esquivel R.O. *Int. J. Quant. Chem.* 77 (2000) 376; Nelson Flores-Gallegos and Rodolfo O. Esquivel. *J. Mex. Chem. Soc.* 52 (2008) 17; Rodolfo O. Esquivel, Nelson Flores-Gallegos, Cristina Iuga, Edmundo Carrera, Juan Carlos Angulo and Juan Antolín.
- [3] Kullback, S, Leibler. R.A. *Ann. of Mat. Stat.* 22 (1951) 79.
- [4] E. T. Jaynes. *Phys. Rev.* 106 (1957) 620; E. T. Jaynes. *Phys. Rev.* 108 (1957) 171.
- [5] A. Rényi. *Proc. Fourth Berkeley Symp. Math. Stat. Prob.* 1 (1961) 547.
- [6] Annibal P. Santanna. *Inf. Sci.* 35 (1985) 145.
- [7] C. Tsallis. *J. Stat. Phys.* 52 (1986) 479.
- [8] Ludwig Boltzmann. *Wiener Berichte.* 53 (1866) 195.
- [9] O. Onicescu. *Stud. Cercet. Matem.* 18 (1966) 1419.
- [10] N. Flores-Gallegos. *Chem. Phys. Lett.* 650 (2016) 57.

CARACTERIZACIÓN DE UN PROCESO QUÍMICO SENCILLO MEDIANTE LA TEMPERATURA INFORMACIONAL

Nelson Flores Gallegos¹, Erick Jorge Roberto Guerrero Muñoz¹, Jorge Alberto Ochoa Rodríguez¹

¹Centro Universitario de los Valles, Universidad de Guadalajara, Carretera Guadalajara - Ameca Km. 45.5, C.P. 46600, Ameca, Jalisco, México.

nelson.flores@profesores.valles.udg.mx

Resumen.

En este trabajo se presenta una caracterización de la reacción $H_2 + H^- \rightarrow H_2 + H^-$ mediante una definición de la temperatura construida considerando la entropía de von Neumann y la energía informacional de Onicescu, las cuales han sido definidas considerando teoría de la matriz de densidad de primer orden.

Introducción

La temperatura es un concepto el cual lo hemos asociado al comportamiento macroscópico de los sistemas, siendo parte del lenguaje común términos como ‘frio’ o ‘caliente’, a nivel microscópico ha sido vinculado al movimiento de las partículas y por ende a la energía cinética de las partículas. No obstante, dentro del contexto de la mecánica cuántica, basta dar un vistazo a la ecuación de Schrödinger e inmediatamente podemos concluir que no hay ningún término que nos permita incorporar de una manera sencilla este concepto, recientemente se han hecho algunos intentos de incorporar la temperatura dentro del contexto de la Teoría de Funcionales de la Densidad [1].

Por otra parte, la entropía de von Neumann [2], se define como

$$S(\rho) = -Tr\{\rho \ln \rho\}, \quad (1)$$

y si consideramos la matriz de densidad de primer orden para un sistema de N electrones que se define como,

$$\gamma(1|1') = N \int \psi(1,2, \dots, N) \psi^*(1,2, \dots, N) d2 \dots dN, \quad (2)$$

en donde los índices nos denotan las coordenadas espaciales y de espín de cada electrón, de hecho el conocimiento de esta matriz es suficiente para determinar las propiedades monoeléctricas del sistema. Si seleccionamos un conjunto ortonormal de espín orbitales naturales, entonces se puede definir la matriz de la siguiente manera:

$$\gamma(1|1') = \sum_{i,j} C_i C_j^* \phi_i(1) \phi_j^*(1'), \quad (3)$$

la cual ser diagonalizada para obtener la matriz de densidad de primer orden libre de espín,

$$\gamma(1|1') = \sum_i \lambda_i \varphi_i(1) \varphi_i^*(1'), \quad (4)$$

en donde λ_i son los números de ocupación, y cada uno de los elementos diagonales puede ser expresado como,

$$\rho_i(r) = \lambda_i |\varphi_i|^2, \quad (5)$$

a partir de ésta última expresión se puede definir entropía de von Neumann como,

$$S(\rho) = - \sum_{i=1}^n \lambda_i \ln \lambda_i, \quad (6)$$

en donde,

$$\sum_{i=1}^n \lambda_i = N, \quad \text{y} \quad 0 \leq \lambda_i \leq 1, \quad (7)$$

considerando ahora la definición de energía informacional de Onicescu,

$$E(\rho) = \sum_{i=1}^n \lambda_i^2, \quad (8)$$

y teniendo en cuenta el paralelismo entre estas expresiones con sus equivalentes termodinámicas, podemos entonces definir la temperatura informacional como,

$$T(\rho) = \frac{\sum_{i=1}^n \lambda_i^2}{-\sum_{i=1}^n \lambda_i \ln \lambda_i} = - \sum_{i=1}^n \frac{\lambda_i}{\ln \lambda_i}, \quad (9)$$

las Ecs. (8) y (9), son adimensionales y estrictamente positivas sobre todo el espacio.

Resultados y Discusión

Para el estudio de las Ecs. (8) y (9), consideramos la siguiente reacción química: $H_2 + H^- \rightarrow H_2 + H^-$, para ello calculamos el IRC con MP2/6-311++G** en Gaussian 09 [3], mientras que el análisis de población empleamos los orbitales atómicos naturales fueron calculados con NBO 5.0. En la Figura (1) se muestra una comparación de la temperatura informacional con la energía del sistema, en dicha figura podemos observar que la temperatura tiene una imagen especular con respecto a la energía. En la zona de $-1 \leq RX \leq 1$, es donde se lleva a cabo el proceso de ruptura y formación del enlace de la molécula del H_2 , esto lo podemos observar en la Figura (2), y es en este intervalo en donde la tendencia de la distancia internuclear entre los átomos presenta un cambio en la curvatura.

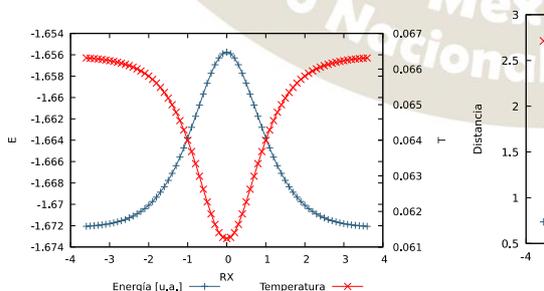


Figura 1. Comparación de la Energía electrónica con la temperatura informacional con

la temperatura informacional.

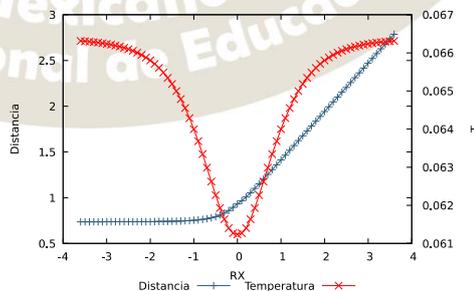


Figura 2. Comparación de la temperatura

la distancia internuclear.

Finalmente, en la Figura (3), mostramos una comparación de la temperatura informacional, con los modos normales de vibración. En esta figura observamos que el intervalo $-1.5 \leq RX \leq 1.5$ corresponde a un intervalo de frecuencias negativas, por lo que posiblemente corresponde a una zona de transición, siendo como es habitual el punto más negativo de dicha zona el que corresponde a los modos normales de vibración de la estructura de transición.

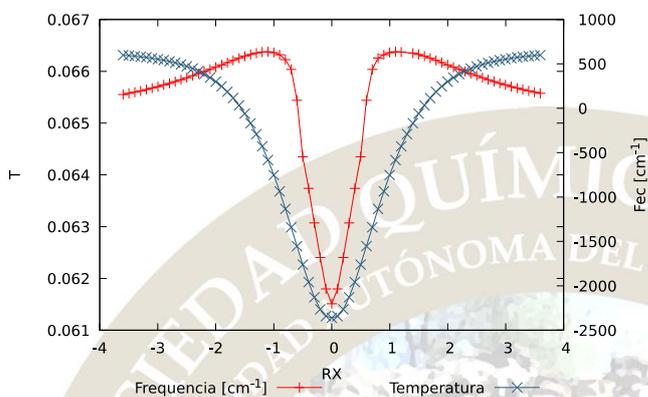


Figura 3. Comparación de la temperatura de informacional con las frecuencias.

Conclusiones

En este trabajo, hemos presentado una nueva versión de la temperatura, la cual está relacionada a los cambios físicos y químicos que ocurren durante la reacción $H_2 + H^- \rightarrow H_2 + H^-$.

Bibliografía

[1] Stillinger F.H. Jr. and Buff, F.P., J. Chem. Phys. 37 (1962) 1; N. D. Mermin, Phys. Rev. 137 (1965) 1441; Ebner, C. and Saam W.F. Phys. Rev B. 12 (1975) 923; Ebner, C. and Saam W.F. Phys. Rev A. 14 (1976) 2264; Evans, R. Adv. Phys. 28 (1979) 143; Marco Franco-Pérez, José L. Gázquez, and Alberto Vela. J. Chem. Phys. 143 (2015) 024112; Marco Franco-Pérez, Paul W. Ayers, José L. Gázquez, and Alberto Vela. 143 (2015) 244117; Marco Franco-Pérez, José L. Gázquez, Paul W. Ayers, and Alberto Vela. 143 (2015) 154103.

[2] Von Neumann, John (1955). Mathematical Foundations of Quantum Mechanics. Princeton University Press. ISBN 978-0-691-02893-4.

[3] Gaussian 09, Revision E.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers,

K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.

IMPLEMENTACIÓN Y DESARROLLO DE ENTROPÍAS INFORMACIONALES NO EXTENSIVAS EN SISTEMAS QUÍMICOS

Erick Jorge Roberto Guerrero Muñoz¹, Nelson Flores Gallegos¹, Jorge Alberto Ochoa Rodríguez¹,

¹Centro Universitario de los Valles, Universidad de Guadalajara, Carretera Guadalajara - Ameca Km. 45.5, C.P. 46600, Ameca, Jalisco, México. ejrgm1991@gmail.com

Resumen

En el presente trabajo presentamos la implementación de la entropía de Tsallis la cual, es calculada a partir de los elementos de una matriz de densidad diagonalizada, dicha entropía también depende de un parámetro real “q” denominado “parámetro de no extensividad”. A partir de los resultados mostrados, se concluye que es importante tratar de incorporar el parámetro de no extensividad para tratar de mejorar la descripción de los sistemas.

Introducción

Desde la década de los 80’s se comenzó con la aplicación de las entropías informacionales para caracterizar sistemas químicos tales como átomos y moléculas, a partir de dichos trabajos se mostró que las entropías informacionales ya sea en su versión discreta o continua, nos permiten obtener información de cómo es que un proceso químico o físico se lleva a cabo. En este trabajo presentamos la implementación de la entropía de Tsallis [1],

$$S_q(p) = k \frac{1 - \sum_{i=1}^n p_i^q}{q-1}, \tag{1}$$

La cual es calculada a partir de los elementos de una matriz de densidad de primer orden diagonalizada, en donde,

$$\sum_{i=1}^n p_i = 1 \quad y \quad 0 \leq p_i \leq 1, \tag{2}$$

La correspondiente matriz de densidad, está definida como:

$$\gamma(1|1') = N \int \Psi(1, 2, \dots, N) \Psi^*(1, 2, \dots, N) d2d3 \dots dN, \tag{3}$$

En donde los índices denotan las coordenadas espaciales y de espín de cada electrón. El conocimiento de dicha matriz, es suficiente para determinar las propiedades monoeléctricas del sistema. Ésta matriz puede ser definida en términos de spin-orbitales de la siguiente manera:

$$\gamma(1|1') = \sum_{i,j} C_i C_j^* \phi_i(1) \phi_j^*(1'), \tag{4}$$

La cual, puede ser diagonalizada para obtener,

$$\gamma(1|1') = \sum_j \lambda_j \psi_j(1) \psi_j^*(1), \tag{5}$$

En donde ψ_j son los espín orbitales naturales y λ_j los números de ocupación.

La entropía de Tsallis, depende también del parámetro “q” que se le denomina “parámetro de no extensividad” este parámetro nos permite modular el comportamiento extensivo o no extensivo de los

sistemas y surge de la generalización del logaritmo natural a partir de la solución de la ecuación diferencial [2]:

$$\frac{dy}{dx} = y^q \quad (y(0) = 1); q \in \mathbb{R}, \quad (6)$$

Cuya solución general corresponde a la función exponencial generalizada,:

$$y = [1 + (1 - q)x]^{1/(1-q)} \equiv e_q^x, \quad (7)$$

Por tanto el logaritmo generalizado (o también llamado logaritmo deformado) será:

$$y = \frac{x^{1-q} - 1}{1-q} \equiv \ln_q x, \quad (8)$$

Por lo que en la entropía de Boltzmann-Gibbs, se sustituye el logaritmo natural por este logaritmo “deformado” dando lugar así, a la entropía de Tsallis que aplicaremos a sistemas químicos. La constante “k” es la constante de Boltzmann, que consideramos con un valor numérico de “k=1”. Se dice que un sistema es extensivo o aditivo cuando cumple la propiedad:

$$S(A + B) = S(A) + S(B), \quad (9)$$

Por otro lado cuando un sistema es no extensivo tenemos la condición de pseudoaditividad:

$$S_q(A + B) = S_q(A) + S_q(B) + \frac{1-q}{k} S_q(A)S_q(B), \quad (10)$$

Uno de los resultados importantes de éste trabajo consiste tratar de contestar la siguiente pregunta ¿los procesos químicos tienen comportamiento extensivo o no extensivo?

Resultados y discusión

A continuación, mostramos los resultados obtenidos de la ecuación de Tsallis comparando el perfil de la entropía S_q con el perfil de la energía durante la disociación del H_2 . Los resultados fueron obtenidos con CISD/cc-pvTZ mediante Gaussian 09 [3], mientras que los números de ocupación fueron obtenidos con el programa NBO 5.0 [4]. En la Figura (1) se muestra una comparación de la entropía de Tsallis con la energía electrónica del proceso de disociación del H_2 , en la cual notamos que el mínimo de la energía que se encuentra asociado a la distancia internuclear de equilibrio corresponde aproximadamente con el máximo global de la entropía, a medida que el proceso de disociación ocurre, observamos que la energía del sistema tiende a un valor de -1 a.u. que es la energía de dos átomos de hidrógeno en su estado basal, con lo que tenemos que en términos generales la energía de un sistema que no tiene interacciones entre sí, es una propiedad extensiva, es decir,

$$E_T = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i, \quad (11)$$

En donde ε_i , es la energía de los subsistemas. Sin embargo, en la Figura (2) comparamos la tendencia de la entropía de Tsallis con un valor de $q = 1.5$, y notamos que dicha definición de la entropía es no-extensiva, esto es, desde una perspectiva tradicional, cuando un sistema no presenta interacciones, todas sus propiedades globales pueden ser expresadas como la suma de sus partes, ello implicaría que la entropía debería de cumplir:

$$S_{qT} = \sum_{i=1}^n S_{qi}, \quad (12)$$

Sin embargo, como se observa en la Figura (2), la entropía tiende a un valor constante de aproximadamente 0.602 J/K, que es aproximadamente el valor de la entropía de un solo átomo de hidrógeno (línea continua) aun cuando el sistema no presenta interacciones, es decir que para este caso encontramos que,

$$S_{qT} \neq \sum_{i=1}^n S_{qi}, \quad (13)$$

Es decir, que cuando el sistema no presenta interacciones, este tipo de entropía tiene un comportamiento conservativo, mas no extensivo.

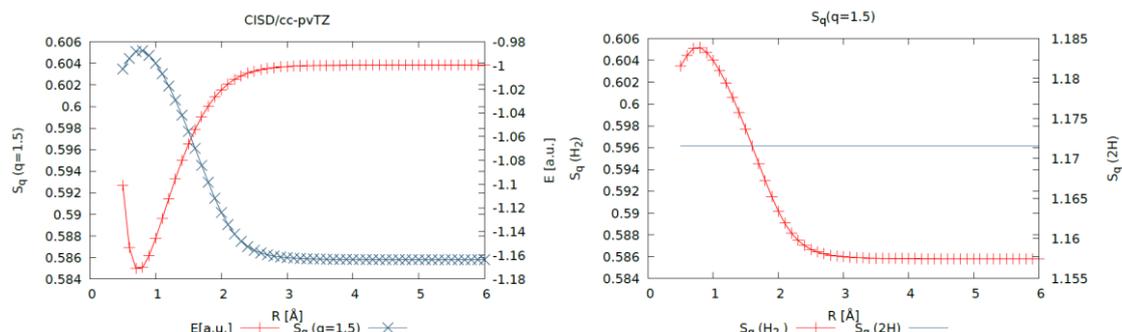


Figura 1. Gráfica de energía (rojo) vs S_q con un valor para q de 1.5. Figura 2. Entropía del hidrógeno molecular (H_2) vs dos veces la entropía de un átomo de hidrógeno ($2H$) con un valor de q de 1.5.

Conclusiones

En el presente trabajo, hemos mostrado el comportamiento no extensivo de la entropía de los sistemas mediante la disociación homonuclear más simple, además, mostramos que dicha entropía es capaz de reproducir el perfil de la energía durante el proceso de disociación. A partir de los resultados mostrados, se concluye que es importante tratar de incorporar el parámetro de no extensividad para tratar de mejorar la descripción de los sistemas, para ello hemos considerado de primera instancia como casos de estudio un proceso de disociación del H_2 , la cual fue calculada mediante el formalismo de la Química Cuántica y para la cual hemos encontrado que el valor de “ q ” puede estar asociado a los diferentes cambios tanto físicos como químicos del sistema.

Bibliografía

- [1] C. Tsallis. (1988) Possible Generalization of Boltzmann-Gibbs Statistics, *Journal of Statistical Physics*. Vol. 52, 479-487.
- [2] C. Tsallis. “Generalizing What We Learnt: Nonextensive Statistical Mechanics” in *Introduction to nonextensive Statistical Mechanics, Approaching a complex world*, New York, 2009, pp. 37-38.
- [3] Gaussian 09, Revision E.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr. J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.
- [4] NBO 5.G. E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, and F. Weinhold (Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 2004); <http://www.chem.wisc.edu/~nbo5>

ESTUDIO TEÓRICO DEL MECANISMO DE ACTIVACIÓN DEL PROFÁRMACO DACARBAZINA

Flor Pilar Pineda García¹, Hugo Hernández Fragozo¹, Juan Carlos Ramírez García¹, Blanca Martha Cabrera Vivas¹.

1. Facultad de Ciencias Químicas – Laboratorio de Físicoquímica-Orgánica Teórica de la Universidad Autónoma de Puebla. Av. San Claudio s/n. Col. San Manuel. C.P. 72570. Puebla, Pue. México.

Correo electrónico: flor_pilarpineda@hotmail.com

Resumen

Utilizando la química computacional como herramienta en el estudio teórico de moléculas de interés biológico se realizó el análisis del mecanismo de activación de un profármaco utilizado en el tratamiento de cáncer. El cáncer es un padecimiento de alta incidencia en nuestro país y se ubica como la tercera causa de muerte, sólo después de la diabetes y de las enfermedades hipertensivas.

La dacarbazina se utiliza en el tratamiento de melanoma, la enfermedad de Hodgkin y los sarcomas. Es un agente citostático alquilante. Se metaboliza en los microsomas hepáticos a monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC). MTIC, a su vez, se descompone espontáneamente a 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), un precursor purínico, y un catión metildiazonio. MTIC es un inhibidor de la incorporación de nucleósidos. El mecanismo de acción definitivo de DTIC, no bien determinado, pudiera ser multifactorial.

Introducción

El cáncer es un padecimiento de alta incidencia en nuestro país y se ubica como la tercera causa de muerte, sólo después de la diabetes y de las enfermedades hipertensivas.

De acuerdo con las estadísticas de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), el número absoluto de defunciones por cáncer se incrementó, entre los años 2004 y 2013, en casi 20%, al haber pasado de 64 mil 333 en el primer año de referencia, a una suma de 78 mil 582 en 2013, en el que se llegó al récord histórico en el número absoluto de defunciones anuales por tumores (neoplasias).

La dacarbazina (DTIC) tiene un efecto antineoplásico, el cual se debe a una inhibición del crecimiento de la célula, que es independiente del ciclo de la célula y a una inhibición de la síntesis del DNA. También se ha demostrado un efecto de alquilación; otros mecanismos citostáticos pueden igualmente ser influenciados por la dacarbazina.

La dacarbazina no presenta un efecto antineoplásico por sí misma. Sin embargo, por N-desmetilación microsomal es convertida rápidamente en 5-amino-imidazol-4-carboxamida y un catión de metilo responsable del efecto de alquilación del fármaco (Figura 1).

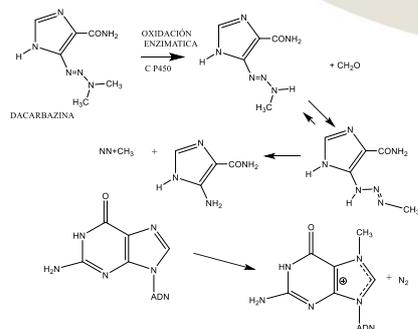


Figura 1. Estructura molecular del profármaco Dacarbazina y el metabolito activo 5-amino-imidazol-4-carboxamida y un catión de metilo

Para la determinación de los sitios reactivos del profármaco Dacarbazina se aplicaron métodos de química teórica, una herramienta que nos permite visualizar el tipo de reacciones que pueden llevarse a cabo por su activación dentro del organismo del paciente.

Resultados

Debido a que no se conocen los mecanismos de activación de la Dacarbazina, se busca explicar la formación de su metabolito terapéuticamente activo 5-aminoimidazol-4-carboxamida y un catión de metilo; el cual tiene el efecto alquilante sobre el ADN.

Debido a que las moléculas cuentan con electrones π y con heteroátomos, se prefiere utilizar métodos de cálculo de estructura electrónica que contengan en su esquema correlación electrónica como el Hartree Fock (HF) y bases doble zeta con funciones polarizadas para los átomos mayores que el C.

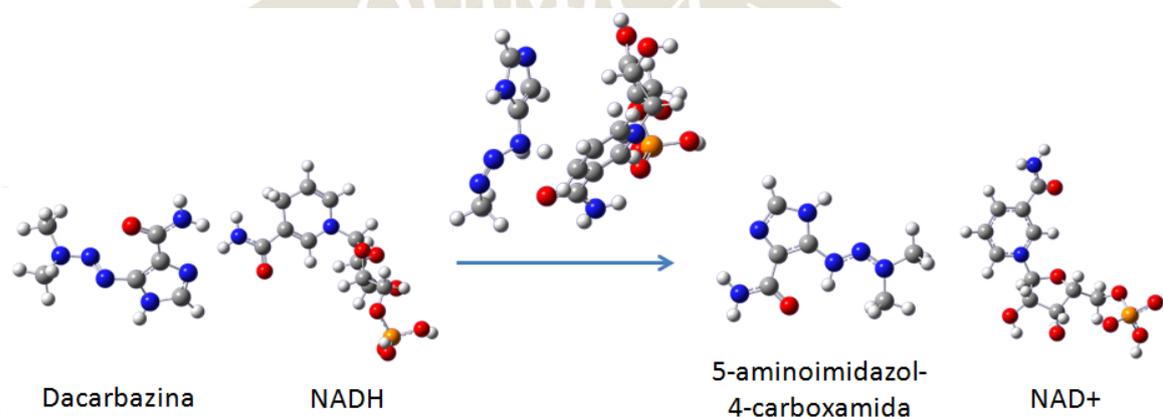


Figura 2. Mecanismo de activación de Dacarbazina.

Gaussian provee la suma de entalpías térmicas y electrónicas. Este trabajo el número de átomos de cada elemento es el mismo sobre ambos lados de la reacción, pero solamente se utilizan los datos moleculares.

De forma que la entalpía de reacción puede ser calculada simplemente con ecuación:

$$\Delta_r H^0(298K) = \sum_{prod} (\epsilon_0 + H_{corr})_{prod} - \sum_{react} (\epsilon_0 + H_{corr})_{react}$$

Y de la misma forma se calcula la energía libre de reacción:

$$\Delta_r G^0(298K) = \sum_{prod} (\epsilon_0 + G_{corr})_{prod} - \sum_{react} (\epsilon_0 + G_{corr})_{react}$$

Para la activación del Dacarbazina se obtuvieron los valores de ΔG (kcal/mol) y ΔH (kcal/mol) en estado estándar a 298.15 K.

$\Delta_r G^0(298 K)$ Kcal/mol	$\Delta_r H^0(298 K)$ Kcal/mol
160	221.69

Para esta reacción se encontró el estado de transición (Figura 3) con una frecuencia de -1186.45 cm^{-1} .

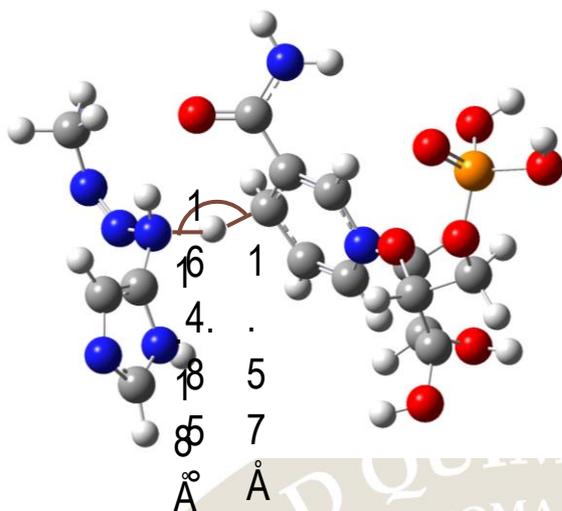


Figura 3. Estado de transición donde el NADH pierde un átomo de H y la Dacarbazina lo gana para volverse el fármaco activo.

Conclusiones

- Se aplicó la metodología que permite visualizar el mecanismo de activación de un profármaco.
- En base a los resultados obtenidos, con el mecanismo propuesto los valores de $\Delta_r G$ y $\Delta_r H$ no favorecen una reacción espontánea, por lo que se propondrá otro mecanismo.

Referencias

1. <http://www.infocancer.org.mx/cncer-en-cifras-con487i0.html>
2. <http://www.cancer.org/espanol/servicios/tratamientosyefectossecundarios/quimioterapia/fragmentado/principios-de-la-quimioterapia-analisis-exhaustivo-de-las-tecnicas-y-su-papel-en-el-tratamiento-contra-el-cancer-types-of-chemo-drugs>.
3. Marinella G. Sandros, Chady B. Sarraf and Maryam Tabrizian. (2008). Prodrugs in Cardiovascular Therapy. 10 Marzo 2015, de Department of Biomedical Engineering, McGill University, 3775 University Street, Montreal, QC, Canada.
4. Radom, L.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. Molecular Orbital Theory of the electronic structure of organic compounds. VII. A systematic study of energies, conformations, and bond interactions. *Journal of the American Chemical Society*. 1971;93(2):289-300.
5. Dewar, M. J.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. P. J. *Am. Chem. Soc.* 1985; 107:3902-3909.

ESTUDIO EXPERIMENTAL-TEÓRICO SOBRE REACCIONES DE ELIMINACIÓN EN ALCOHOLES
CICLOBUTIL SUSTITUIDOS

Adrián Vázquez Sánchez¹ y José Gustavo Ávila Zárraga¹

2. Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 3000,
Coyoacán, 04510. México

gavila@unam.mx

Resumen

Se presentan los resultados de un estudio experimental-teórico realizado sobre reacciones de deshidratación de alcoholes ciclobutil sustituidos para determinar cuáles son las características conformacionales que el sistema presenta antes de realizar las eliminaciones. Estos resultados se utilizaron para poder explicar las proporciones de compuesto cinético y termodinámico obtenidas experimentalmente.

Introducción

Es sabido que cuando un alcohol con sustituyentes diferentes es sometido a reacciones de deshidratación, el resultado de dicha reacción puede ser una mezcla de alquenos con grados de sustitución diferente. Estos alquenos han sido históricamente denominados como alquenos tipo Hofmann o tipo Saytzeff¹ y son también conocidos como alquenos *termodinámicos* (Saytzeff) o *cinéticos* (Hofmann) (Fig. 1)

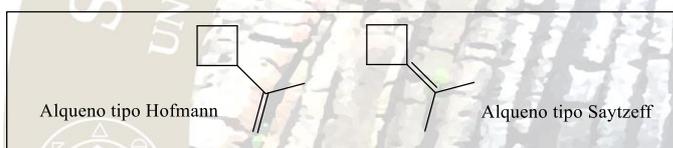


Fig. 1 Ejemplos de alquenos cinéticos o termodinámicos con un sustituyente ciclobutilo

Existen variadas metodologías experimentales que permiten la síntesis regiodiferenciada de dichos alquenos. Algunas de ellas sugieren el uso de alcoholes, los cuales en presencia de una base adecuada y el correcto agente deshidratante conducen a la formación de los alquenos tipo Saytzeff o Hofmann generalmente como mezcla de productos². Sin embargo, dependiendo de las condiciones utilizadas y del sustrato a deshidratar, se puede controlar la proporción en la cual se forma uno u otro alqueno, es decir se puede lograr *regiocontrol* en la deshidratación.

Aunque no es una regla absoluta, de manera general se dice que el uso de bases muy voluminosas conduce a la formación de los alquenos cinéticos en mayor proporción (regla de Hofmann), mientras que las bases más pequeñas favorecen la formación de alquenos termodinámicos (regla de Saytzeff)³. Estas observaciones se justifican desde el punto de vista estérico, sin embargo, en esta clase de eliminaciones es también fundamental cumplir con una condicionante conformacional muy importante, la cual demanda que los grupos salientes y los hidrógenos que serán abstraídos de la estructura, se encuentren en una conformación *antiperiplanar*, es decir a 180° uno con respecto al otro (Fig.2).

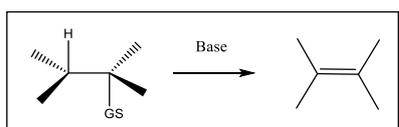


Fig. 2 Disposición antiperiplanar de los hidrógenos y los grupos salientes en una eliminación catalizada por base.

Es claro que dependiendo del tipo de estructura que se trabaje los arreglos conformacionales pueden ser complejos en menor o mayor medida y esto a su vez, puede limitar o favorecer las reacciones de eliminación para un conformero dado, permitiendo de esta manera modular la regioselección del proceso.

Exposición

Nuestro grupo de trabajo se ha dedicado al estudio de la química relacionada con los ciclobutanos, en particular con sistemas de tipo arilvinilciclobutánico⁴. Recientemente hemos utilizado este tipo de sustratos en la síntesis de algunos productos naturales⁵ (Fig. 3).

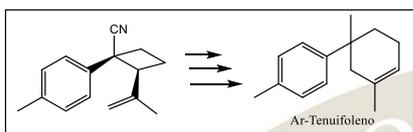


Fig.3 Sistema arilvinilciclobutánico utilizado en la síntesis del producto natural *Ar-Tenuifoleno*

Una de las maneras de obtener este tipo de estructuras ciclobutánicas experimentalmente es mediante la deshidratación de los alcoholes correspondientes (Fig. 4).

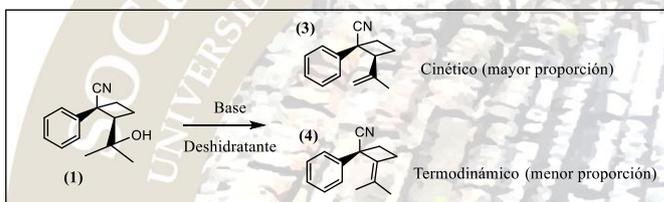


Fig 4. Síntesis de los alquenos vinilciclobutánicos cinético y termodinámico

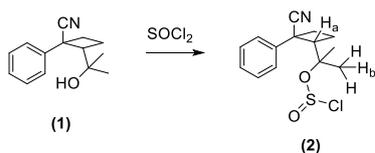
Sin embargo, cuando se observan las proporciones de alqueno tipo Hofmann (**3**) y tipo Saytzeff (**4**) formado, se nota que en general se obtienen proporciones cercanas a 2:1 favoreciendo al alqueno cinético, cuando se esperarían una proporción más importante debido al gran número de hidrógenos abstraibles que están presentes en la materia prima. Por esta razón es que nos dimos a la tarea de realizar un estudio experimental-teórico para tratar de determinar las causas por las cuales se observan estas proporciones experimentales.

Resultados

En una primera parte iniciamos un estudio experimental para lograr la obtención de nuestro alqueno cinético, para esto se variaron diferentes condiciones como: disolventes, bases, temperatura y reactivo deshidratante.

Se utilizaron diferentes disolventes polares y no-polares tales como: piridina, benceno, diclorometano y tolueno. En relación a las bases se emplearon no voluminosas y bases voluminosas como: amoníaco, Piridina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trietilamina, N,N-Diisopropiletilamina (DIPEA), Bis(trimetilsilil)amina (HMDS), dietilamina. En cuanto a la temperatura se probaron diferentes rangos. Finalmente los reactivos deshidratantes empleados fueron el oxitricloruro de fósforo (POCl_3) y cloruro de tionilo (SOCl_2). (Ver Tabla 1.)

Para dar una posible explicación de la formación de alquenos y de la proporción nos dimos a la tarea de efectuar un análisis conformacional dihedral tanto de la materia prima 2-(2-hidroxypropan-2-yl)-1-phenylcyclobutane-1-carbonitrile (**1**) como del intermediario clave, el éster clorosulfito (**2**).



Esto nos permitió determinar las geometrías de mínima energía para cada sistema. Posteriormente se reoptimizaron dichas estructuras y se realizaron los análisis de frecuencia correspondiente para evaluar las proporciones obtenidas teóricamente. Para esto se realizaron cálculos mecánico-cuánticos utilizando la teoría de funcionales de la densidad (DFT) a través el software Gaussian 09 Rev. D en la supercomputadora Miztli de la UNAM.

Disolvente	Base / Condiciones	Proporción Cinético / Termodinámico
Piridina	Piridina / 100°C	2 // 3
Piridina	Piridina / 0 °C	1 // 1
Benceno	DABCO / 25°C	2.6 // 1
CH ₂ Cl ₂	DABCO / 25°C	2.57 // 1
Benceno	Et ₃ N / 25°C	2.89 // 1
Benceno	Et ₃ N / 0°C	3.29 // 1
Benceno	NH ₃ / 0°C	3.16 // 1
Benceno	Piridina / 0°C	2.23 // 1
Benceno	DIPEA / 0°C	1 // 1
Benceno	HMDS / 0°C	No Reacción
Tolueno	NH ₃ / -78°C	3.27 // 1
Tolueno	Et ₃ N / -78°C	3.56 // 1
Tolueno	Et ₂ NH / -78°C	4.12 // 1 (47% rend.)
Tolueno	DIPEA / -78°C	1 // 1
Tolueno	HMDS / -78°C	No Reacción

Tabla 1. Diferentes condiciones experimentales probadas en las reacciones de deshidratación.

Una vez obtenidas las geometrías necesarias se observaron algunos aspectos importantes como por ejemplo que la posición del clorosulfito (**2**) se encuentra en posición antiperiplanar a el hidrógeno (H_a) que daría lugar al producto de eliminación termodinámico (**4**), esta misma estructura de mínima energía tiene dos hidrógenos (H_b) en la misma disposición espacial anteriormente descrita, la cual daría lugar al producto de eliminación Cinético (**3**). Con estas observaciones puede decirse que uno de los fenómenos más importantes que pudo determinarse es el hecho de que, aunque existen un total de seis hidrógenos abstraibles, estos no son equivalentes y no muestran el acomodo estereoquímico necesario para llevar a cabo la eliminación, es decir los metilos no son equivalentes y esto da pie a la caída de la regioselección. Esta aseveración se hace ya que, aunque las bases voluminosas arrojan mejores proporciones, estas no defieren demasiado en comparación con las bases no impedidas, así que nos inclinamos a pensar que es de mayor peso el efecto estereoquímico generado por el ciclobutilo que el meramente estérico presente en la base.

Este mismo análisis se efectuó para el derivado de fósforo.

Conclusiones

Se lograron determinar las geometrías de mínima energía participantes en la reacción de eliminación de sistemas arilviniclibutánicos. De esta manera se determinó que la formación del producto tipo Hofmann está favorecida, sobre todo por efectos conformacionales, es decir, se logra tener un regiocontrol de la eliminación asistido por fenómenos estereoquímicos presentes en la estructura de la materia prima. En este sentido el sustituyente ciclobutilo juega un papel muy importante para modular el proceso ya que las demandas estéricas que aporta son considerables, impidiendo el correcto acomodo conformacional del intermediario clave que conduciría al alqueno tipo Hofmann.

Bibliografía

- 1) Sayseff, A.; *Justus Liebigs Annalen der Chemie*; **1875**, 179, 296.
- 2) a) Chugaev, L.A.; *Ber.*, **1899**, 32, 332. b) Benkeser, R.A.; Hazdra, J.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81(1), 228. c) Burgess, E.M.; Atkins, G.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 4744
- 3) IUPAC Compendium of Chemical Terminology, Electronic version, <http://goldbook.iupac.org/S05481.html>
- 4) Luján-Montelongo, J.A.; Vázquez-Sánchez, A.; Ávila-Zárraga, J.G.; *Heterocycles*, **2009**, 78(8), 1955.
- 5) Vázquez-Sánchez, A.; Ávila-Zárraga, J.G.; *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56(39), 5321.

ESTUDIO TEÓRICO DE LA ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DEL α -AMINO ÁCIDO TRIPTÓFANO Y SUS METABOLITOS VÍA TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA SIMPLE.

Adriana Pérez-González,¹ Annia Galano²

¹CONACyT - Departamento de Química. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina. Iztapalapa. C. P. 09340. México D. F. México. aperezgo@conacyt.mx

²Departamento de Química. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina. Iztapalapa. C. P. 09340. México D. F. México. agal@xanum.uam.mx

Resumen

Se estudió la actividad antioxidante del α -amino ácido Triptófano y ocho de sus metabolitos por Transferencia Electrónica Simple, en solución a $pH=7.4$, usando la Teoría de Funcionales de la Densidad y la Teoría de Marcus. Para este propósito se analizó un conjunto de 30 radicales libres. Se reportan datos termodinámicos y cinéticos por primera vez. En base al análisis cinético se predice al ácido xanturénico y al ácido quinurénico como 24 y 12 veces más eficientes que el Trolox para depurar el radical hidropéroxilo.

Introducción

Recientemente la discusión sobre la actividad antioxidante de compuestos químicos, también conocidos como depuradores de radicales libres, ha incrementado notablemente. Esto se debe a que su función primera en los organismos vivos, y en especial en los seres humanos, es proteger los componentes celulares tales como proteínas, carbohidratos, lípidos e incluso el ADN del daño causado por especies oxigenadas y nitrogenadas reactivas (ROS y RNS) y por radicales libres.^{xxxv,xxxvi} El daño ocasionado por estas especies es conocido como estrés oxidativo y se ha relacionado con el desarrollo de numerosas enfermedades y desordenes degenerativos tales como: el Alzheimer,^{xxxvii-xlii} el Parkinson, algunos tipos de cáncer,^{xliii} la arterosclerosis,^{xliiv} las enfermedades cardiovasculares,^{xliiv} e incluso neuropatías, inmunodeficiencias y envejecimiento prematuro.

Por todo esto es importante analizar cuál es la reactividad química intrínseca de compuestos de interés denominados como antioxidantes en presencia de especies dañinas; además de saber cuál es su actividad como posibles reparadores del daño ocasionado en componentes celulares como el ADN.^{xlvi,xlvii}

Los humanos tenemos un amplio rango de defensas antioxidantes en nuestro organismo, incluyendo las proteínas Superóxido Dismutasa (SOD) y la Catalasa, y varias moléculas pequeñas como el Glutatión reducido y las Vitaminas C y E.^{xlviii} Además existe evidencia que productos metabólicos tales como el ácido úrico, la bilirrubina, y el ácido homovallínico son también antioxidantes fisiológicos importantes.^{xlix,li} En particular existen aminoácidos relacionados en procesos antioxidantes, como lo es la N-acetil Cisteína que es un precursor del Glutatión, al que aventaja por disponer de una vida media biológica más prolongada y estable. Su capacidad para neutralizar los radicales libres contribuye a muchos efectos benéficos pues ayuda a mantener sanos los pulmones, combate infecciones por estafilococos y propicia la actividad anti fúngica, por mencionar algunos.^{lii} En particular es de nuestro interés el α -aminoácido Triptófano que al igual que el ácido Aspártico, el ácido Glutámico y la Tirosina promueve la formación de neurotransmisores empleados en las células neuronales, particularmente se ha reportado que el Triptófano está relacionado con la biosíntesis de la melatonina y serotonina^{liiii} vitales para el funcionamiento cerebral, ya que su deficiencia está relacionada con los síntomas de depresión, insomnio, ansiedad e irritabilidad. También se ha reportado que los metabolitos del α -aminoácido Triptófano pueden comportarse como antioxidantes, inhibiendo efectivamente radicales peróxilo.^{liiv} Stephan y col. encontraron que los metabolitos 5-hidroxitriptofano, 3-hidroxi-kynurenine, ácido xanturénico y 3-hidroxi-antranílico resultaron tener una actividad depuradora de radicales peróxilo muy efectiva; sin embargo la información resulta ser escasa. En esta última no se reportan los mecanismos mediante los cuales actúan como antioxidantes y/o cuál es su cinética de reacción hacia

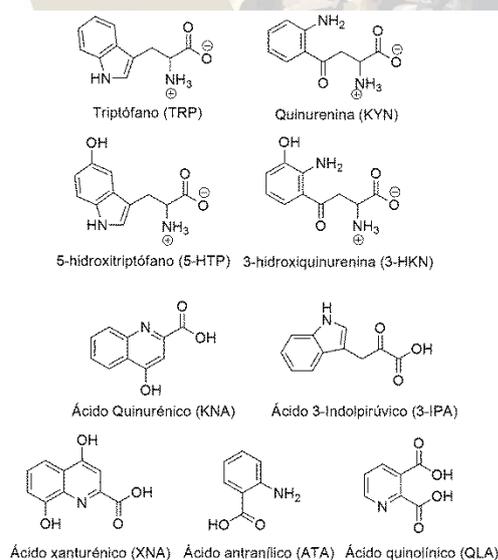
especies dañinas, pues es importante analizar por ejemplo si pueden inhibir los radicales peróxido ($\cdot\text{OOH}$) y evitar la oxidación lipídica.^{lv}

Exposición

Un estudio en este sentido implica conocer las constantes de velocidad del α -aminoácido Triptófano y sus metabolitos frente a una serie de diferentes ROS, RNS o radicales libres presentes en los organismos vivos, para lo cual es necesario conocer en detalle los mecanismos de reacción. También es importante establecer una relación estructura-actividad que pueda ser usada con carácter predictivo de actividad antioxidante. El presente estudio se realizó dentro del marco de la Teoría de Funcionales de la Densidad,^{lvi,lvii} que ha demostrado ser una herramienta muy poderosa en el estudio de la reactividad química debido al excelente compromiso calidad-tiempo de computo que lo caracteriza. En particular se usó nivel de cálculo M05-2X/6-311+G(d)/SMD este funcional de la densidad^{lviii} se ha recomendado ampliamente para realizar estudios termodinámicos y cinéticos. También se usó el método QM-ORSA (Quantum mechanics-based test for overall free radical scavenging activity)^{lix} recientemente desarrollado para la predicción exacta de constantes de velocidad para reacciones químicas en solución acuosa o lipídica. De esta manera se pretende contribuir al incremento de datos termodinámicos y cinéticos para las reacciones molécula-radical relevantes para combatir el estrés oxidativo, los cuales actualmente son escasos.

Discusión de Resultados

Primero se realizó un análisis conformacional del α -aminoácido Triptófano y sus metabolitos (Esquema 1), definiendo los conformeros más estables. A partir de estas especies y considerando que los compuestos estudiados presentan equilibrios ácido – base en solución acuosa, se calcularon las constantes de acides de los metabolitos del α -aminoácido Triptófano para los cuales no se tienen pK_a s experimentales reportados (5-HTP, KYN, 3-HKN, ATA y KNA). Se usó el método Isodésmico o método de intercambio de protón. También se obtuvieron sus respectivas fracciones molares calculadas en solución acuosa a pH fisiológico ($pH=7.4$) considerando la cero, primera, segunda y tercera deprotonación de las especies según fuera el caso (0D, 1D, 2D y 3D).



Esquema 1. Compuestos químicos estudiados

La viabilidad termodinámica de las reacciones entre los radicales estudiados y las especies con 1D y 2D fueron analizadas en término de sus energías libres de Gibbs de reacción (DG , kcal/mol). Se encontró que, en general, así como el grado de deprotonación incrementa también incrementa la factibilidad

termodinámica de las reacciones. Dependiendo de la reactividad de los radicales libres las reacciones fueron exergónicas para las especies con 1D y 2D. Aunque 12 de los 30 radicales libres estudiados reaccionaron endergónicamente con la mayoría de los compuestos, reportándose valores de energías libres de Gibbs superiores a 10 kcal/mol. Por lo tanto estos radicales no se espera que sean depurados por el α -aminoácido Triptófano y sus metabolitos. Aunque no necesariamente valores positivos en energías libres de Gibbs de reacción significa que el proceso de transferencia electrónica simple sea insignificante, de hecho muchos de ellos pueden llevarse a cabo a constantes de velocidad importantes. Además, procesos endergónicos pueden jugar un papel importante en sistemas biológicos cuando no existen reacciones paralelas que sean más favorables energéticamente. Por ello para analizar totalmente el potencial de cada uno de los compuestos estudiados como antioxidantes se realizó el correspondiente estudio cinético para cada una de sus reacciones con los diferentes 30 radicales libres. Para obtener los coeficientes de velocidad del mecanismo de transferencia electrónica simple, en solución acuosa a pH fisiológico, se utilizó la Teoría de Marcus, donde se obtuvieron las energías de reorganización (λ) y sus correspondientes barreras energéticas en termino de energías libres de Gibbs (ΔG^\ddagger). Los coeficientes de velocidad globales se calcularon considerando las fracciones molares de las diferentes especies a pH fisiológico. En la Tabla 1 se reportan los coeficientes de velocidad globales para el mecanismo de transferencia electrónica del α -aminoácido Triptófano y sus metabolitos. En general KNA, ATA y XNA son los metabolitos con mejor actividad depuradora de radicales libres, no solo de los más reactivos sino también de los radicales libres con reactividad moderada, convirtiéndolos en antioxidantes muy versátiles. Por otro lado los metabolitos con grupos fenólicos mostraron tener mejor actividad antioxidante que los no fenólicos. Con los datos de este estudio se comprueba que la actividad antioxidante atribuida al α -aminoácido Triptófano se debe principalmente a sus metabolitos, y en particular a los hidroxilados. Para las reacciones entre el Trolox y el radical $\cdot\text{OOH}$ se ha reportado un coeficiente de velocidad de $8.96 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ en solución acuosa a pH fisiológico, los coeficientes de velocidad estimados en el presente trabajo para KNA y XNA hacia el mismo radical son 24 y 12 veces más grandes, respectivamente, que el del Trolox.

Tabla 1. Coeficientes de velocidad globales para el mecanismo de transferencia electrónica del α -aminoácido Triptófano y sus metabolitos, en solución acuosa a pH=7.4.

	TRP	5-HTP	KYN	3-HKN	KNA	ATA	3-IPA	XNA	QLA
R1	7.0E+09	6.5E+09	7.5E+09	7.4E+09	5.7E+08	6.3E+09	5.0E+09	4.1E+09	1.7E+08
R2	< 1.00	2.2E+00	< 1.00	2.6E+00	9.8E+06	3.5E+03	< 1.00	1.1E+06	< 1.00
R5	3.4E+00	1.8E+00	< 1.00	3.9E+00	2.0E+07	8.2E+03	< 1.00	1.5E+06	< 1.00
R7	7.6E+09	7.6E+09	7.7E+09	7.6E+09	5.9E+08	7.3E+09	7.3E+09	4.2E+09	1.8E+09
R8	7.0E+07	1.9E+08	1.7E+06	2.1E+08	7.0E+09	1.4E+09	3.9E+08	3.4E+09	< 1.00
R11	7.7E+09	7.8E+09	7.5E+09	7.6E+09	7.1E+09	7.5E+09	7.6E+09	7.3E+09	1.4E+05
R12	1.1E+06	2.6E+06	2.6E+04	1.3E+06	5.4E+09	4.4E+07	4.3E+06	2.4E+09	< 1.00
R13	4.6E+02	1.1E+03	5.6E+00	4.7E+02	4.5E+07	3.9E+04	1.2E+03	1.2E+07	< 1.00
R14	4.0E+07	6.9E+07	1.9E+06	4.4E+07	6.7E+09	3.9E+08	1.6E+08	3.2E+09	< 1.00
R16	7.1E+09	7.1E+09	7.5E+09	7.3E+09	5.9E+08	6.8E+09	6.5E+09	4.1E+09	7.4E+09
R17	2.1E+08	3.1E+08	1.1E+07	2.6E+08	6.8E+09	1.1E+09	9.1E+08	3.3E+09	< 1.00
R19	1.8E+02	1.7E+02	< 1.00	1.6E+02	4.3E+08	1.6E+05	1.7E+01	6.0E+07	< 1.00
R21	1.7E+00	2.3E+00	< 1.00	1.3E+00	2.2E+06	7.8E+02	< 1.00	3.5E+05	< 1.00
R22	< 1.00	< 1.00	< 1.00	< 1.00	4.4E+03	1.5E+00	< 1.00	6.6E+02	< 1.00
R23	2.8E+00	2.9E+00	< 1.00	2.4E+00	6.8E+06	2.4E+03	< 1.00	8.9E+05	< 1.00
R25	1.8E+02	8.0E+01	< 1.00	2.2E+02	9.3E+08	4.2E+05	2.5E+00	8.1E+07	< 1.00
R26	6.7E+00	1.5E+01	< 1.00	6.2E+00	1.4E+06	8.4E+02	1.3E+01	3.4E+05	< 1.00
R30	< 1.00	< 1.00	< 1.00	< 1.00	2.0E+06	1.4E+03	< 1.00	8.0E+04	< 1.00

Conclusiones

Basándose en datos termodinámicos y cinéticos concluimos que en general los metabolitos con grupo fenólico tienen mejor actividad antioxidante que aquellos que no lo tienen. Se propone también que la actividad antioxidante atribuida al α -aminoácido Triptófano se debe a sus metabolitos, principalmente a KNA y XNA que fueron los depuradores de radicales libres más versátiles con coeficientes de velocidad más altos comparados con los otros metabolitos estudiados; incluso son 24 y 12 veces más mejores que el Trolox. Se encontraron dos mecanismos de reacción como los principales, éstos son la transferencia secuencial protón – electrón y la transferencia secuencial doble protón – electrón.

Bibliografía

1. Marcus, S. C.; Mark, D.E.; Miral, D.; Joseph, L., *FASEB J.*, 2003, 17, 1195.
2. Mukul, D.; Kishore, B.; Naveen, P. R.; Lalit, M. S., *Biochim Biophys Acta*, 2005, 209, 1722.
3. Butterfield, D. A.; Hensley, K.; Harris, M.; Mattson, M.; Carney, J., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994, 200, 710.
4. Hensley, K.; Carney, J. M.; Mattson, M. P.; Aksenova, M.; Harris, M.; Wu, J. F.; Floyd, R. A.; Butterfield, D. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994, 91, 3270.
5. Butterfield, D. A.; Martin, L.; Carney, J. M.; Hensley, K., *Life Sci.* 1996, 58, 217.
6. Butterfield, D. A., *Chem. Res. Toxicol.* 1997, 10, 495.
7. Mattson, M. P., *Alz. Dis. Rev.* 1997, 2, 1.
8. Fay, D. S.; Fluet, A.; Johnson, C. J.; Link, C. D., *J. Neurochem.* 1998, 71, 1616.
- a. Boyd, N. F.; McGuire, V., *Free Radic. Biol. Med.* 1991, 10, 185. (b) Nelson, R. L., *Free Radic. Biol. Med.* 1992, 12, 161. (c) Knekt, P.; Reunanen, A.; Takkunen, H.; Aromaa, A.; Heliovarara, M.; Hakulinen, T., *Int. J. Cancer* 1994, 56, 379. (d) Omenn, G. S.; Goodman, G. E.; Thornquist, M. D., *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 1150.
- (b) Panasenko, O. M.; Nova, T. V.; Azizova, O. A.; Vladimirov, Y. A., *Free Radic. Biol. Med.* 1991, 10, 137. (b) Steinberg, D., *Circulation* 1991, 84, 1421. (c) Janero, D. R., *Free Radic. Biol. Med.* 1991, 11, 129. (d) Hodis, H. N.; Mack, W. J.; LaBree, L.; Cashin-Hemphill, L.; Sevanian, A.; Johnson, R.; Azen, S., *J. Am. Med. Assoc.* 1995, 273, 1849.
- (c) Riemersma, R. A.; Wood, D. A.; Macityre, C. C. A.; Elton, R. A.; Gey, K. F.; Oliver, M. F., *Lancet* 1991, 337, 1. (b) Salonen, J. T.; Nyyssonen, K.; Korpela, H.; Tuomilehto, J.; Seppanen, R.; Salonen, R., *Circulation* 1992, 86, 803. (c) Street, D. A.; Comstock, G.; Salkeldy, R.; Klag, M., *Circulation* 1994, 90, 1154. (d) Kushi, L. H.; Folsom, A. R.; Prineas, R. J.; Mink, P. J.; Wu, Y.; Bostick, R., *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 1156. (e) Stephens, N. G.; Parsons, A.; Schofield, P. M.; Kelly, F.; Cheesman, K.; Mitchinson, M. J.; Brown, M. J., *Lancet* 1996, 347, 781.
9. Galano, A.; Alvarez-Idaboy J. R., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2012, 14, 12476.
10. Alvarez-Idaboy, J. R.; Galano, A. J. *Phys. Chem. B*, 2012, 116, 9316.
11. Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. C., in "Free Radicals in Biology and Medicine" (Clarendon, Oxford), 1985
12. Ames, B. N.; Cathcart, R.; Schwiers E.; Hochstein, P., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981, 78, 6858.
13. DeLange, R. J.; Glazer, A. N., *Anal. Biochem.*, 1989, 177, 300.
14. Stocker, R.; Yamamoto, Y.; McDonagh, A. F.; Glazer, A. N.; Ames, B. N., *Science*, 1987, 235, 1043.
15. Gutiérrez, J. B., en "Calidad de vida, alimentos y salud humana: fundamentos científicos", Ed. Díaz de Santos, España, 2005, 285.
16. Murch, S. J.; KrishnaRaj, S.; Saxena, P. K., *Plant Cell Reports*, 2000, 19, 698.
17. Christen, S.; Peterhans, E.; Stocker, R., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 87, 2506.
18. Sies, H., *Exp Physiol*, 1997, 82, 291.
19. Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.*, 1964, 136, B864.
20. Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.*, 1965, 140, A1133.
21. Y. Zhao, N. E. Schultz and D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.*, 2006, 2, 364.
22. Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R., *J. Comput. Chem.*, 2013, 34, 2430.

INFLUENCIA DE LA ESTRUCTURA ELECTRÓNICA DE LOS ÁNODOS EN SU ELECTROACTIVIDAD PARA OXIDAR MATERIA ORGÁNICA VÍA RADICALES HIDROXILO

Raciel Jaimes-López¹, Jorge Vazquez-Arenas¹, Ignacio González¹, Marcelo Galván¹.

¹ Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Av. San Rafael Atlixco No. 186, C.P 09340, Del. Iztapalapa, Ciudad de México, México. racieljaimes@gmail.com

La electrocombustión de contaminantes orgánicos en medio acuoso, aún no ha sido implementada masivamente, debido al costo o inestabilidad de los ánodos. Con el fin de conocer los parámetros que definen la reactividad, para el diseño de nuevos materiales, este trabajo reproduce, por métodos *ab-initio*, las tendencias de reactividad experimental de oxidación de orgánicos vía $\bullet\text{OH}$ de los ánodos: $\text{BDD} > \text{PbO}_2 \approx \text{TiO}_2 \approx \text{SnO}_2 > \text{RuO}_2 \approx \text{IrO}_2$. La reactividad está relacionada con la energía de adsorción de dichos radicales, por lo que se identifican los descriptores electrónicos que determinan la energía de adsorción.

RESUMEN

En la mineralización electroquímica de contaminantes orgánicos, en medio acuoso, la naturaleza del ánodo es decisiva. Sin embargo, aún no ha sido implementada masivamente, debido al costo o inestabilidad de estos. El diseño de nuevos materiales, exige conocer los parámetros que definen su reactividad. En este trabajo, se determina, por métodos *ab-initio*, la energía de adsorción del $\bullet\text{OH}$, para coberturas del 50 y 100%: Ésta varía de la forma: $\text{IrO}_2 > \text{RuO}_2 > \text{SnO}_2 \approx \text{TiO}_2 \approx \text{PbO}_2 > \text{BDD}$. Mientras que la energía de reacción de los radicales adsorbidos, frente a un orgánico modelo (catecol) tiene la tendencia contraria: $\text{IrO}_2 < \text{RuO}_2 < \text{SnO}_2 \approx \text{TiO}_2 \approx \text{PbO}_2 < \text{BDD}$, similar a la conocida experimentalmente para la oxidación de materia orgánica en general.

1. INTRODUCCIÓN

La investigación efectuada en la oxidación electroquímica de contaminantes orgánicos del agua, en ausencia de sales de cloruros, ha sido llevada a cabo principalmente con electrodos de platino, grafito, y los óxidos: PbO_2 , IrO_2 , RuO_2 , TiO_2 , SnO_2 , soportados en Titanio¹ y boro dopado con diamante (BDD), habiéndose demostrado, que la selección del ánodo, determina en gran medida el mecanismo y tipo de reacciones químicas que ocurren en el tratamiento². De ellos, el BDD, el PbO_2 y el SnO_2 han tenido el mejor desempeño, mientras el IrO_2 y RuO_2 son ejemplos de ánodos que no presentan capacidades de electrocombustión. Se acepta comúnmente que la diferencia en el desempeño se debe a la generación de radicales hidroxilo débilmente adsorbidos; sin embargo persiste la falta de una demostración contundente de cómo la naturaleza química de los electrodos, determina decisivamente la capacidad de electrocombustión. La intención de este trabajo es utilizar procedimientos teóricos, para reproducir las tendencias en reactividad experimental de estos materiales, e identificar las propiedades comunes asociadas con la electrocatálisis, con el fin de proyectar las propiedades de estructura electrónica necesarias de un material ideal para la combustión electroquímica. Se realiza el estudio termodinámico de las tres reacciones principales del proceso de electro-oxidación por radicales hidroxilo: Adsorción de agua, oxidación del agua para generar radicales hidroxilo y reacción del radical hidroxilo generado con una especie orgánica contaminante (catecol como orgánico modelo). Las superficies modeladas son BDD, IrO_2 , SnO_2 , PbO_2 , RuO_2 y TiO_2 .

2. METODOLOGÍA

Se usaron métodos DFT implementados en el código Vienna Ab-Initio Simulated Package (VASP)³, empleando el método de Perdew–Burke–Ernzerhof (PBE)⁴, y un conjunto base de ondas planas, con el método de ondas planas aumentadas proyectadas (método PAW)⁵. El modelo de superficie empleado para el BDD, está descrito en un estudio publicado recientemente⁶, ver Figura 1. Para modelar la adsorción de las moléculas de agua y radicales hidroxilo (referidos al vacío), a coberturas del 50 y 100%, se utilizó el modelo tipo hielo propuesto por L. Mayrhofer⁷. No se modela la presencia de solvente en bulto, debido a

que varios estudios han mostrado que el efecto de éste, en las energías de adsorción es marginal^{8,9}. En los óxidos metálicos (SnO₂, PbO₂, IrO₂, RuO₂, TiO₂), la estructura cristalina es tipo rutilo, y la cara cristalina más estable es la (110). Los parámetros de red de la estructura del bulto, fueron tomados de optimizaciones reportadas en la literatura¹⁰⁻¹⁴, en los que el funcional utilizado fue PBE implementado en VASP. Como guía general para el modelado, se siguió la metodología de A. Heine¹⁵. Además, los cálculos fueron realizados con espín polarizado con el método de Tkatchenko-Scheffler. Para la adsorción de agua, se aprovechó la información reportada en la literatura en algunos de los sistemas¹⁶⁻¹⁹. Con el radical hidroxilo, se evaluaron diferentes orientaciones iniciales y se seleccionaron, los resultados de menor energía.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La estructura tipo hielo utilizada para el agua y el •OH en el BDD, no se ve fuertemente distorsionada por el proceso de relajación de geometría; sin embargo, cabe esperar que las estructuras optimizadas representen un mínimo local, pero similar en energía, al mínimo global. En el caso de los óxidos, cuando la cobertura es del 50% de agua, del 100% de agua, y del 50% de •OH, las estructuras relajadas del radical •OH y agua en la superficie, presentan sus mínimos de energía con el H dirigido hacia el oxígeno en posición O_b, en todos los óxidos. Sin embargo, en las demás casos, correspondientes a una cobertura de 100% de radicales hidroxilo ó 50% •OH/50% agua, las estructuras de menor energía difieren en cada óxido.

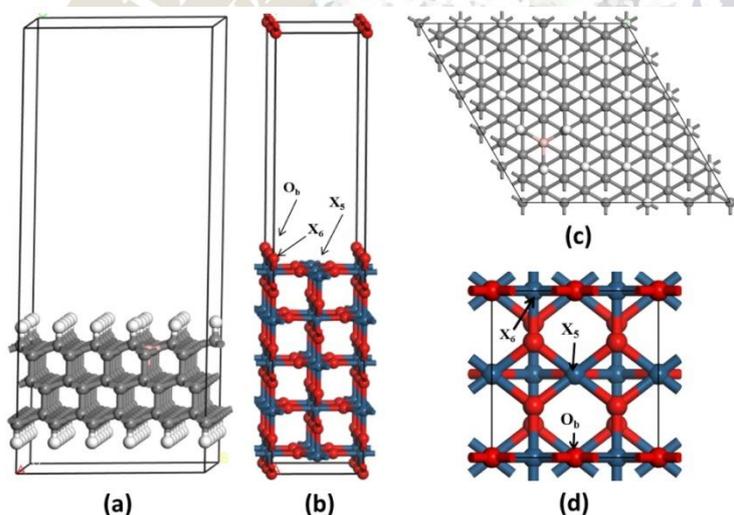


Figura 1: a) Vista lateral del modelo de superficie utilizado para el diamante dopado con boro. Las esferas blancas representan átomos de hidrógeno, las grises los átomos de carbono, y la rosa al átomo de boro. b) Modelo general de superficie empleado para los óxidos metálicos y nomenclatura utilizada en el texto. Los átomos de oxígeno son representados por las esferas rojas, las azules representan a átomos de X=Sn, Pb, Ir, Ru ó Ti. X₅ representa un átomo pentacoordinado, X₆ un átomo hexacoordinado, y O_b, un átomo de oxígeno en posición “puente”. c) Vista superior del modelo de BDD. d) Vista superior de los modelos de óxidos metálicos.

La energía de adsorción del agua y el •OH fueron calculadas de acuerdo con las ecuaciones 1 y 2, y los resultados se grafican en la figura 2. n corresponde al número de moléculas que se adsorben en la superficie, y x es el número de moléculas de agua que se encuentran previamente adsorbidas. E_{agua} y E_{OH} es la energía de la especie calculada en el vacío.

$$E_{ADS\text{agua}} = E_{\text{superficie}+(n+x)H_2O} - E_{\text{superficie}+xH_2O} - n \cdot E_{H_2O} \quad (1)$$

$$E_{ADS\text{OH}} = E_{\text{superficie}+xH_2O+nOH} - E_{\text{superficie}+xH_2O} - n \cdot E_{OH} \quad (2)$$

La mayor modificación en los resultados se encuentran en la superficie del BDD, debido a que la interacción de esta superficie con las moléculas de agua es relativamente débil, y gobernada por interacciones de Van der Waals⁷. Por lo que la presencia de un número mayor de moléculas, puede generar una interacción más fuerte por puentes de hidrógeno entre ellas, estabilizando el sistema. La energía de adsorción del agua en todos los óxidos es mayor que en el BDD (figura 2a). La adsorción del radical hidroxilo sigue una tendencia similar (figura 2b); sin embargo, en este caso, hay una clara diferencia entre los materiales denominados *no activos* para la evolución de oxígeno, es decir, el BDD, PbO₂, TiO₂ y SnO₂, y los materiales *activos*, el IrO₂ y RuO₂, cuya energía de adsorción es significativamente mayor a los primeros.

La reactividad de los radicales hidroxilo con la materia orgánica, fue calculada a partir de la ecuación 3:

$$E_R = m * E_{Superficie + xH_2O} + (m * n) / 2 * E_{benzoquinona} + (m * n) E_{H_2O} - m * E_{Superficie + nOH + xH_2O} - (m * n) / 2 * E_{catecol} \quad (3)$$

Como se puede apreciar en la figura 2c, el material que proporciona la mayor energía de reacción es el BDD, seguido por el PbO₂, TiO₂ y SnO₂, siendo el IrO₂ y el RuO₂ significativamente menos reactivos. Esta tendencia es ampliamente reconocida en diversos estudios experimentales, por ejemplo²⁰⁻²². Además, comparando las figuras 2b y 2c, se aprecia una correspondencia notable entre la debilidad de la energía de adsorción de los •OH y energía de reacción con el catecol. Desafortunadamente, no existe, hasta el conocimiento de los autores, una cuantificación estandarizada, de la electroactividad experimental de los materiales para la electrodegradación orgánica, ver por ejemplo, las revisiones de Martínez-Huitle² y Panizza²². Más aún, la determinación del área activa, es fundamental para distinguir la electroactividad intrínseca de los ánodos y no es reportada. Otros factores que influyen en el desempeño observado macroscópicamente, son el régimen de transporte de masa, tipo y concentración de electrolito soporte y agente contaminante, así como las particularidades del material anódico, producto del método de síntesis empleado. Por estos motivos, la tendencia general es la que es viable comparar con los resultados teóricos. En la figura 2d se aprecia, el potencial eléctrico reversible, respecto del electrodo estándar de hidrógeno, aplicando el procedimiento del Linear Gibbs Energy relationship (LGER) de A. B. Anderson²³. Aquí se ha calculado el potencial a partir únicamente de las *energías internas*, habiéndose demostrado que existe una cancelación de las energías de punto cero y energías de solvatación en esta semirreacción²⁴. Se puede apreciar que la diferencia en comportamiento electroquímico entre los materiales *activos* y *no activos* es importante: El IrO₂ y el RuO₂, son reconocidos como los mejores catalizadores para la oxidación de agua, con un bajo sobrepotencial. El SnO₂, TiO₂, PbO₂ y BDD tienen un alto sobrepotencial para esta reacción.

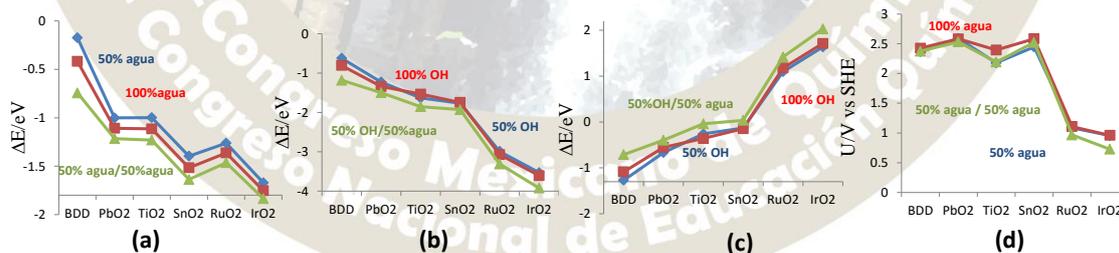


Figura 2. a) Energía de adsorción del agua, *50% agua* y *100% agua* representan la ecuación 1, cuando se adsorbe el número de moléculas de agua para el 50 y 100% de cobertura respectivamente. *50% agua/agua* corresponde a la situación donde se adsorben moléculas de agua en un sistema que ya está cubierto al 50% con otras moléculas de agua. b) La simbología es equivalente, correspondiendo a la ecuación 2, adsorción del radical hidroxilo, c) energía de reacción calculada por la ecuación 3. *50%OH*, *100%OH* y *50%OH/50%agua* significa la proporción de radicales superficiales que se encuentran adsorbidos y que reaccionarían con las moléculas de catecol. d) Potencial reversible para el •OH adsorbido, de acuerdo con el modelo del LGER, en las diferentes superficies. *50%agua*, *100%agua* y *50%agua/agua* representan el porcentaje de moléculas de agua que se encuentran adsorbidas en la superficie, y que se oxidarían para generar radicales hidroxilo.

4. CONCLUSIONES

La metodología teórica empleada muestra que la reactividad hacia la electrooxidación indirecta de compuestos orgánicos, observada experimentalmente, es principalmente consecuencia de la energía de adsorción de los $\bullet\text{OH}$. La tendencia de reacción en función del potencial, en estos materiales, es un compromiso entre la energía de adsorción del agua y la del radical hidroxilo. Un material ideal para la degradación orgánica sería aquel que adsorba débilmente los radicales hidroxilo, pero cuya adsorción de la molécula de agua sea más débil, de lo que es en los materiales estudiados, pues mientras menor sea la diferencia $E_{\text{superficie}+\text{n(OH)}}-E_{\text{superficie}+\text{n(H}_2\text{O)}}$ menor es el potencial al que se generan los radicales hidroxilo, y menor el costo de la energía eléctrica del tratamiento.

5. REFERENCIAS

- (1) Peralta-Hernández, J. M.; Méndez-Tovar, M.; Guerra-Sánchez, R.; Martínez-Huitle, C. A.; Nava, J. L. A Brief Review on Environmental Application of Boron Doped Diamond Electrodes as a New Way for Electrochemical Incineration of Synthetic Dyes. *Int. J. Electrochem.* **2012**, *2012*, 1–18.
- (2) Martínez-Huitle, C. A.; Brillas, E. Decontamination of Wastewaters Containing Synthetic Organic Dyes by Electrochemical Methods: A General Review. *Appl. Catal. B Environ.* **2009**, *87*, 105–145.
- (3) Kresse, G.; Furthmüller, J. VASP the Guide. *Comput. Physics, Fac. Physics, Univ. Wien*, **2012**.
- (4) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M., Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77* (18), 3865–3868.
- (5) Kresse, G. From Ultrasoft Pseudopotentials to the Projector Augmented-Wave Method. *Phys. Rev. B*, **1999**, *59* (3), 1758–1775.
- (6) Jaimes-López, R.; Vázquez-Arenas, J.; González, I.; Galván, M. Delimiting the Boron Influence on the Adsorptive Properties of Water and $\bullet\text{OH}$ Radicals on H-Terminated Boron Doped Diamond Catalysts: A Density Functional Theory Analysis. *Surf. Sci.* **2016**, *653*, 27–33.
- (7) Mayrhofer, L.; Moras, G.; Mulakaluri, N.; Rajagopalan, S.; Stevens, P. A.; Moseler, M. Fluorine-Terminated Diamond Surfaces as Dense Dipole Lattices: The Electrostatic Origin of Polar Hydrophobicity. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, jacs.5b04073.
- (8) Sakong, S.; Naderian, M.; Mathew, K.; Hennig, R. G.; Groß, A. Density Functional Theory Study of the Electrochemical Interface Between a Pt Electrode and an Aqueous Electrolyte Using an Implicit Solvent Method. *J. Chem. Phys.* **2015**, *142* (23), 234107.
- (9) Nørskov, J. K.; Rossmeisl, J.; Logadottir, A.; Lindqvist, L.; Kitchin, J. R.; Bligaard, T.; Jónsson, H. Origin of the Overpotential for Oxygen Reduction at a Fuel-Cell Cathode. *J. Phys. Chem. B*. **2004**, *108*, 17886–17892.
- (10) Payne, D. J.; Egdell, R. G.; Law, D. S. L.; Glans, P. A.; Learmonth, T.; Smith, K. E.; Guo, J. H.; Walsh, A.; Watson, G. W. Experimental and Theoretical Study of the Electronic Structures of Alpha-PbO and Beta-PbO₂. **2007**, 267–277.
- (11) Xu, C.; Jiang, Y.; Yi, D.; Zhang, H.; Peng, S.; Liang, J. Prediction on the Surface Phase Diagram and Growth Morphology of Nanocrystal Ruthenium Dioxide. *J. Am. Ceram. Soc.* **2014**, *97* (11), 3702–3709.

- (12) Sen, F. G.; Kinaci, A.; Narayanan, B.; Gray, S. K.; Davis, M. J.; Sankaranarayanan, S. K. R. S.; Chan, M. K. Y. Towards Accurate Prediction of Catalytic Activity in IrO₂ Nanoclusters via First Principles-Based Variable Charge Force Field. *J. Mater. Chem.* **A2015**, 18970–18982.
- (13) Erdem, I.; Kart, H. H.; Cagin, T. High Pressure Phase Transitions in SnO₂ Polymorphs by First-Principles Calculations. *J. Alloys Compd.* **2014**, 587, 638–645.
- (14) Moellmann, J.; Ehrlich, S.; Tonner, R.; Grimme, S. A DFT-D Study of Structural and Energetic Properties of TiO₂ Modifications. *J. Phys. Condens. Matter.* **2012**, 24 (42), 424206.
- (15) Hansen, H. A.; Man, I. C.; Studt, F.; Abild-Pedersen, F.; Bligaard, T.; Rossmeisl, J. Electrochemical Chlorine Evolution at Rutile Oxide (110) Surfaces. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, 12 (1), 283–290.
- (16) Siahrostami, S.; Vojvodic, A. Influence of Adsorbed Water on the Oxygen Evolution Reaction on Oxides. *J. Phys. Chem. C.* **2015**, 119 (2), 1032–1037.
- (17) Sahoo, S. K.; Nigam, S.; Sarkar, P.; Majumder, C. DFT Study of H₂O Adsorption on TiO₂ (110) and SnO₂ (110) Surfaces. **2013**, 2 (110), 292–293.
- (18) Hahn, K. R.; Tricoli, A.; Santarossa, G.; Vargas, A.; Baiker, A. First Principles Analysis of H₂O Adsorption on the (110) Surfaces of SnO₂, TiO₂ and Their Solid Solutions. *Langmuir.* **2012**, 28 (2), 1646–1656.
- (19) Evarestov, R. A.; Bandura, A. V.; Proskurov, E. V. Plain DFT and Hybrid HF-DFT LCAO Calculations of SnO₂ (110) and (100) Bare and Hydroxylated Surfaces. *Phys. Status Solidi Basic Res.* **2006**, 243 (8), 1823–1834.
- (20) Li, X. Y.; Cui, Y. H.; Feng, Y. J.; Xie, Z. M.; Gu, J. D. Reaction Pathways and Mechanisms of the Electrochemical Degradation of Phenol on Different Electrodes. *Water Res.* **2005**, 39, 1972–1981.
- (21) Costa, C. R.; Montilla, F.; Morallón, E.; Olivi, P. Electrochemical Oxidation of Synthetic Tannery Wastewater in Chloride-Free Aqueous Media. *J. Hazard. Mater.* **2010**, 180, 429–435.
- (22) Panizza, M.; Cerisola, G. Direct and Mediated Anodic Oxidation of Organic Pollutants. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 6541–6569.
- (23) Anderson, A. B. Insights into Electrocatalysis. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, 14 (4), 1330.
- (24) Anderson, A. B.; Uddin, J.; Jinnouchi, R. Solvation and Zero-Point-Energy Effects on OH (Ads) Reduction on Pt (111) Electrodes. **2010**, No. 111, 14946–14952.

ESTUDIO TEÓRICO DE LA CAPACIDAD FOTOSENSIBILIZADORA DE FENALENONA EN MEDIO ACUOSO Y LIPÍDICO

Cesar Espinoza,¹ Ángel Trigos,¹ Manuel E. Medina²

¹Laboratorio de Alta Tecnología de Xalapa, Universidad Veracruzana, Calle Médicos 5, Col. Unidad del Bosque 91010, Xalapa, Veracruz.

²Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Veracruzana, Luis Castelazo Ayala s/n, Col. Industrial las Animas 91190, Xalapa, Veracruz.

Correo electrónico del autor principal: manmedina@uv.mx

Resumen

Se estudió el mecanismo de la capacidad fotosensibilizadora de la fenalenona en medio acuoso y lipídico a través de reacciones de transferencia electrónica, empleando DFT. La capacidad fotosensibilizadora de la fenalenona muestra una fuerte dependencia del medio en donde ocurre la reacción; además, la fenalenona es un mejor fotosensibilizador a través del mecanismo tipo II en medio lipídico que en medio acuoso. La capacidad fotosensibilizadora de las moléculas puede ser estudiada empleando reacciones de transferencia electrónica.

Introducción

Las moléculas prooxidantes son cualquier endobiótico o xenobiótico que induzca estrés oxidativo por generación de ROS o por la inhibición de los mecanismos antioxidantes.^{lx} Los colorantes fotosensibilizadores son moléculas prooxidantes que pueden llevar a cabo reacciones de oxidación a través de dos mecanismos de reacción, en el primero (tipo I) se propone la generación de radicales libres y en el segundo se obtiene el oxígeno singulete (tipo II). Las moléculas fotosensibilizadoras que pueden formar la molécula de $^1\text{O}_2$ tienen gran aplicación en la terapia fotodinámica contra cáncer, en el tratamiento de aguas residuales, en la esterilización sanguínea y como insecticidas y herbicidas.^{lxi, lxii} La fenalenona (1H-phenalen-1-one, PN) es una cetona aromática que es miembro del grupo de las fenalenonas que se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza; son considerados metabolitos secundarios y son llamados fitoalexinas en plantas, también se ha reportado que estos compuestos se han aislado de hongos.^{lxiii, lxiv} Se ha reportado que los derivados de la fenalenona presentan actividad leishmanicida,^{lxv} antifúngica,^{lxvi} antioxidante,^{lxvii} anti-VIH,^{lxviii} antimicrobiana^{lxix} y anticancerígena^{lxx}. La fenalenona es ampliamente utilizada como un $^1\text{O}_2$ sensibilizador de referencia, y se conoce que es un fotosensibilizador tipo II. La meta del presente trabajo es llevar a cabo un estudio detallado del mecanismo de reacción involucrado en la propiedad prooxidante a través de la habilidad fotosensibilizadora de fenalenona y proveer datos cinéticos de tal proceso. Para este propósito, se modeló la reacción entre la fenalenona neutra, excitada, oxidada y reducida con una u otra molécula $^3\text{O}_2$ y $\text{O}_2^{\cdot-}$, en medio acuoso y lipídico. Se considera el mecanismo de transferencia electrónica en este estudio.

Resultados

De acuerdo con los resultados en medio acuoso de la capacidad fotosensibilizadora de la fenalenona, la ^1PN es consumida a través de tres rutas de reacción que compiten entre ellas; en la primera de ellas la $^1\text{PN}^*$ evoluciona a ^3PN , en la segunda reacción se lleva a cabo la oxidación de $^1\text{PN}^*$ a $\text{PN}^{+\cdot}$ y la molécula de oxígeno se reduce a $\text{O}_2^{\cdot-}$; en la tercera ruta de reacción la $^1\text{PN}^*$ se reduce a $\text{PN}^{\cdot-}$ y la molécula de $\text{O}_2^{\cdot-}$ se oxida a $^1\text{O}_2$. La ^3PN se reduce a $\text{PN}^{\cdot-}$ en la presencia de $\text{O}_2^{\cdot-}$ y genera como producto $^1\text{O}_2$; la molécula de $\text{PN}^{\cdot-}$ puede ser oxidada para regenerar ^1PN en la presencia de $^3\text{O}_2$, para obtener $\text{O}_2^{\cdot-}$ como producto. La $\text{PN}^{+\cdot}$ se puede reducir con $\text{O}_2^{\cdot-}$ a través de dos reacciones que compiten entre ellas, en la primera reacción la ^3PN y $^3\text{O}_2$ se generan como productos, mientras que en la segunda reacción se obtienen como productos ^1PN y $^1\text{O}_2$, en esta última reacción se regenera la fenalenona.

Los resultados anteriores muestran que la capacidad fotosensibilizadora de la fenalenona en medio acuoso es atribuido a los mecanismos tipo I y II. Se puede calcular una velocidad de reacción para cada tipo de mecanismo ($k_{\text{tipo I}}$ y $k_{\text{tipo II}}$) y una constante de velocidad total (k_{total}), de acuerdo con las siguientes ecuaciones:

$$k_{\text{tipo I}} = k_2 + k_{20} \quad (7)$$

$$k_{\text{tipo II}} = k_6 + k_8 + k_{16} \quad (8)$$

$$k_{\text{total}} = k_{\text{tipo I}} + k_{\text{tipo II}} \quad (9)$$

Los resultados de la velocidad de reacción obtenida de la capacidad fotosensibilizadora de la phenalenona en medio acuoso se muestra en la Tabla 2. La relación que guardan ambos mecanismos es muy cercana al 50%; por lo tanto, en medio acuoso la capacidad fotosensibilizadora se atribuye a ambos mecanismos de reacción.

Tabla 1. Energía libre de Gibbs de activación (ΔG^\ddagger , kcal/mol), lambda (λ , kcal/mol) y constant de velocidad de diffusion y aparente (k_D y k_{app} , $M^{-1} s^{-1}$) de la capacidad fotosensibilizadora de fenalenona en medio acuoso.

número	Reacción	ΔG^\ddagger	λ	k_D	k_{app}
2	$^1\text{PN}^* + ^3\text{O}_2 \rightarrow \text{PN}^{*+} + \text{O}_2^{\cdot-}$	0.18	14.84	7.89×10^9	7.88×10^9
6	$^1\text{PN}^* + \text{O}_2^{\cdot-} \rightarrow \text{PN}^{\cdot-} + ^1\text{O}_2$	0.40	14.84	7.70×10^9	7.68×10^9
7	$^1\text{PN}^* + \text{O}_2^{\cdot-} \rightarrow \text{PN}^{\cdot-} + ^3\text{O}_2$	28.16	15.15	7.70×10^9	1.42×10^{-8}
8	$^3\text{PN} + \text{O}_2^{\cdot-} \rightarrow \text{PN}^{\cdot-} + ^1\text{O}_2$	4.67	14.69	7.85×10^9	1.81×10^9
9	$^3\text{PN} + \text{O}_2^{\cdot-} \rightarrow \text{PN}^{\cdot-} + ^3\text{O}_2$	6.58	15.00	7.85×10^9	9.25×10^7
11	$^1\text{PN} + ^1\text{PN}^* \rightarrow \text{PN}^{*+} + \text{PN}^{\cdot-}$	2.38	6.46	7.41×10^9	6.95×10^9
13	$^1\text{PN}^* + ^1\text{PN}^* \rightarrow \text{PN}^{*+} + \text{PN}^{\cdot-}$	271.93	3.80	7.41×10^9	2.91×10^{-187}
14	$^1\text{PN}^* + ^3\text{PN} \rightarrow \text{PN}^{*+} + \text{PN}^{\cdot-}$	134.56	3.44	7.43×10^9	1.44×10^{-86}
15	$^3\text{PN} + ^3\text{PN} \rightarrow \text{PN}^{*+} + \text{PN}^{\cdot-}$	35.41	3.29	7.41×10^9	6.84×10^{-14}
16	$\text{PN}^{*+} + \text{O}_2^{\cdot-} \rightarrow ^1\text{PN} + ^1\text{O}_2$	0.20	17.34	7.80×10^9	7.79×10^9
17	$\text{PN}^{*+} + \text{O}_2^{\cdot-} \rightarrow ^1\text{PN} + ^3\text{O}_2$	22.86	17.66	7.80×10^9	1.09×10^{-4}
19	$\text{PN}^{*+} + \text{O}_2^{\cdot-} \rightarrow ^3\text{PN} + ^3\text{O}_2$	0.90	18.02	7.80×10^9	7.76×10^9
20	$\text{PN}^{\cdot-} + ^3\text{O}_2 \rightarrow ^1\text{PN} + \text{O}_2^{\cdot-}$	0.36	18.11	7.96×10^9	7.94×10^9

De acuerdo con los resultados cinéticos en medio lipídico de la capacidad fotosensibilizadora de la fenalenona, la $^1\text{PN}^*$ evoluciona al ^3PN ; la ^3PN puede reaccionar a través de dos rutas de reacción, en la primera reacción la ^3PN se reduce a $\text{PN}^{\cdot-}$ con $\text{O}_2^{\cdot-}$ y la molécula de $^1\text{O}_2$ se obtiene como producto, en la segunda reacción dos molécula de ^3PN reaccionan para formar las moléculas PN^{*+} y $\text{PN}^{\cdot-}$; la PN^{*+} puede generar ^3PN en la presencia de la molécula de $\text{O}_2^{\cdot-}$ y generar como producto $^1\text{O}_2$; finalmente, el ^1PN se puede reducir a $\text{PN}^{\cdot-}$ en la presencia de $\text{O}_2^{\cdot-}$ y rendir como producto al $^3\text{O}_2$. El mecanismo tipo II es la ruta más importante en la capacidad fotosensibilizadora de fenalenona en medio lipídico. La velocidad de reacción obtenida para el mecanismo tipo II en la capacidad fotosensibilizadora de la fenalenona en medio lipídico es de $1.64 \times 10^{10} M^{-1} s^{-1}$.

Table 2. Velocidad de reacción de los mecanismos tipo I, II y total (k , $M^{-1} s^{-1}$) y proporción relativa (Γ , %) de la capacidad fotosensibilizadora de la fenalenona en medio acuoso.

Ruta	k	Γ
tipo I	1.58×10^{10}	47.8
tipo II	1.73×10^{10}	52.2
Total	3.31×10^{10}	

Metodología

Todos los cálculos electrónicos se llevaron a cabo con el paquete de programas Gaussian 09.^{lxxi} La optimización de geometría y los cálculos de las frecuencias vibracionales se llevó a cabo empleando el funcional M06-2X^{lxxii} acompañado de la base 6-311++G(d,p), utilizando el SMD como modelo de inclusión del disolvente^{lxxiii} con etanoato de pentilo y agua como disolventes para simular el medio fisiológico lipídico y acuoso. La constante de velocidad de reacción (k) se calculó empleando la teoría del estado de transición convencional (TST),^{lxxiv,lxxv,lxxvi} de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger/RT} \quad (1)$$

Donde k_B y h son la constante de Boltzmann y Planck, T es la temperatura, ΔG^\ddagger es la energía libre de Gibbs de activación y R es la constante de los gases. Todas las reacciones consideradas en este estudio involucran una transferencia electrónica, para calcular el barrido de la reacción, se empleó la teoría de Marcus. La energía libre de Gibbs de activación (ΔG_{SET}^\ddagger) se definió de dos parámetros termodinámicos, la energía libre de Gibbs de reacción (ΔG_{SET}^0) y la energía de reorganización nuclear (λ).

$$\Delta G_{SET}^\ddagger = \frac{\lambda}{4} \left(1 + \frac{\Delta G_{SET}^0}{\lambda} \right)^2 \quad (2)$$

La reorganización nuclear (λ) se calculó de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\lambda = \Delta E_{SET} - \Delta G_{SET}^0 \quad (3)$$

Donde la ΔE_{SET} es la diferencia de la energía no adiabática entre reactantes y el producto vertical. Esta aproximación es similar a la propuesta por Nelsen y col.^{lxxvii} Para un gran número de reacciones de intercambio electrónico intramolecular.

Conclusiones

La capacidad fotosensibilizadora de la fenalenona se estudió en medio acuoso y lipídico a través de reacciones de transferencia electrónica, empleando DFT. Se consideraron condiciones fisiológicas, por lo tanto, se tomaron en cuenta las especies 3O_2 y O_2^- . En medio acuoso la capacidad fotosensibilizadora de la fenalenona se llevó a cabo a través de ambos mecanismos tipo I y II; la velocidad de reacción total de la capacidad fotosensibilizadora de la fenalenona es de $3.31 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. En medio lipídico la capacidad fotosensibilizadora de la fenalenona se atribuyó al mecanismo tipo II, la velocidad de reacción calculada para este mecanismo fue de $1.64 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Los resultados indican que la capacidad fotosensibilizadora de la fenalenona muestra una gran dependencia por el medio en que ocurre la reacción, si este se lleva a cabo en medio acuoso o lipídico. De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, la fenalenona en un mejor fotosensibilizador a través del mecanismo tipo II en medio lipídico que en medio acuoso. Finalmente, las reacciones de transferencia electrónica pueden ser empleadas en el estudio de la capacidad fotosensibilizadora de las moléculas.

Bibliografía

1. Rahal, A; Kumar, A.; Singh, V.; Yadav, B.; Tiwari, R.; Chakraborty, S.; Dhama, K. BioMed Research International 2014, 761264.

- DeRosa, M. C.; Crutchley, R. J. *Coordin. Chem. Rev.* 2002, 233-234, 351-371.
- Schweitzer, C.; Schmidt, R. *Chem. Rev.* 2003, 103, 1685-1757.
- Flors, C.; Nonell, S. *Accounts Chem. Res.* 2006, 39(5), 293-300.
- Elsebai, M. F.; Saleem, M.; Tejesvi, M. V.; Kajula M.; Mattila S.; Mehiri, M.; Turpeinenc A.; Pirttila, A. M. *Nat. Prod. Rep.* 2014, 31, 628-645.
- Luque-Ortega, J. R.; Martínez, S.; Saugar, J. M.; Izquierdo, L. R.; Abad, T.; Luis, J. G.; Piñero, J.; Valladares B.; Rivas, L. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2004, 48(5), 1534-1540.
- Lazzaro, A.; Corominas, M.; Martí, C.; Flors, C.; Izquierdo, L. R.; Grillo, T. A.; Luis J. G.; Nonell, S. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2004, 3, 706-710.
- Ishikawa, Y.; Morimoto K.; Iseki, S. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1991, 68(9), 666-668.
- Shiomi, K.; Matsui, R.; Isozaki, M.; Chiba, H.; Sugai, T.; Yamaguchi, Y.; Masuma, R.; Tomoda, H.; Chiba, T.; Yan, H.; Kitamura, Y.; Sugiura, W.; Omura, S.; Tanaka, H. *J. Antibiot.* 2005, 58(1), 65-68.
- Elsebai, M. F.; Kehraus, S.; Lindequist, U.; Sasse, F.; Shaaban, S.; Gütschow, M.; Josten, M.; Sahle, H.-G.; König, G. M. *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 802-808.
- Perpelescu, M.; Kobayashi, J.; Furuta, M.; Ito, Y.; Izuta, S.; Takemura, M.; Suzuki, M.; Yoshida, S. *Biochemistry* 2002, 41, 7610-7616.
- Gaussian 09, Revision B.01, Frisch, M. J.; et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Account.* 2008, 120, 215-241.
- Marenich, A. V.; Cramer C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B.* 2009, 113, 6378-6396.
- Eyring, H. *J. Chem. Phys.* 1935, 3, 107-115.
- Evans, M. G.; Polanyi, M. *Trans. Faraday Soc.* 1935, 31, 875-894.
- Truhlar, D. G.; Hase, W. L.; Hynes, J. T. *J. Phys. Chem.* 1983, 87, 2664-2682.
- Nelsen, S. F.; Weaver, M. N.; Luo, Y.; Pladziejewicz, J. R.; Ausman, L. K.; Jentzsch, T. L.; O'Konek, J. J. *J. Phys. Chem. A* 2006, 110, 11665-11676.



2016
Pachuca, Hidalgo

51° Congreso Mexicano de Química
35° Congreso Nacional de Educación Química

- ⁱ Z. Hussain, E. Yousif, A. Ahmed, A. Altaiei, *Org. Med. Chem. Lett.* (2014), **4**, 1–4.
- ⁱⁱ A. Jha, S. Yashmeen, D. N. Kumar, *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* (2013), **4**, 197–204
- ⁱⁱⁱ J. R. Anacona, V. E. Marquez, *Transition Met. Chem.* (2008), **33**, 579–583.
- ^{iv} J. R. Anacona, V. E. Marquez, Y. Jimenez, *J. Coord. Chem.* (2009), **62**, 1172–1179.
- ^v M. T. Bogert, B. Naiman, *J. Am. Chem. Soc.* (1935), **57** 1529–1533.
- ^{vi} K. Mahajan, M. Swami, R. V. Singh, *Russ. J. Coord. Chem.* (2009), **35**, 179–185
- ^{vii} E. Bouwman, R. K. Henderson, A. K. Powell, J. Reedijk, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, N. Veldman, S. Wocadlo, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1998) 3495–3500.
- ^{viii} J. Hyvl., J. Srogl, *Eur. J. Org. Chem.* (2010), 2849–2851.
- ^{ix} R. C. Elderfiel, E. C. McClenachan, *J. Am. Chem. Soc.* (1960), **82**, 1982–1988.
- ^x A. C. Gaumont, M. Gulea, J. Levillain, *Chem. Rev.* (2009), **109**, 1371–1401
- ^{xi} Ch. Zhu, T. Akiyama, *Tetrahedron Lett.* (2012), **53**, 416–418.
- ^{xii} Z. Wu, X. Wu, Z. Li, Y. Yang, J. Han, S. Han, *Bioorgan. Med. Chem. Lett.* (2013), **23**, 4354–4357.
- ^{xiii} IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org> (2006-) created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8. doi:10.1351/goldbook.
- ^{xiv} Ball, D. B. *J. Chem. Educ.* **2006**, 83 (1), 101-105.
- ^{xv} Snider, B. B. *J. Chem. Educ.* **2015**, 92 (8), 1394-1397.
- ^{xvi} Williamson, K. L.; Masters, K. M. *The Benzoin Condensation: Catalysis by the Cyanide Ion and Thiamine. Macroscale and Microscale Organic Experiments*, 6th ed.; Cengage Learning: Belmont, CA, 2011; pp 655-660.
- ^{xvii} Lujan-Montelongo, J. A.; Ojeda Estevez, A.; Fleming, F. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, (7), 1602-1605.
- ^{xviii} a) Olijnsma, T.; Engberts, J. B. F. N.; Strating, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1972**, 91 (2), 209-212. b) Hoogenboom, B. E.; Oldenzel, O. H.; van Leusen, A. M. *Org. Synth.* **1977**, 57, 102-106.
- ^{xix} Commercial sulfinates are arbitrarily considered *cheap* if the price is less than 100 USD per gram.
- ^{xx} van Leusen, D.; van Leusen, A. M. *Synthetic Uses of Tosylmethyl Isocyanide (TosMIC)*. *Org. React.* (Hoboken, NJ, U. S.) 2001, 57 (3), 424-425 references included within.
- ^{xxi} Alkyl sulfinates have been used mainly as electrophiles. Selected examples: a) Nath, D.; Fleming, F. F. *Chem. - Eur. J.* **2013**, 19 (6), 2023-2029. b) Rayner, P. J.; Gelardi, G.; O'Brien, P.; Horan, R. A. J.; Blakemore, D. C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12 (21), 3499-3512. c) Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (4), 1403-1406.
- ^{xxii} Tapia-Pineda, A.; Perez-Arrieta, C.; Silva-Cuevas, C.; Paleo, E.; Lujan-Montelongo, J. A. *J. Chem. Educ.* **2016**, 93. ASAP. DOI: 10.1021/acs.jchemed.6b00102
- ^{xxiii} Methyl p-tolylsulfinate and methyl benzenesulfinate are commercially available or easily prepared from the corresponding thiols (see ref. 6).
- ^{xxiv} Yuste, F.; Hernández Linares, A.; Mastranzo, V. M.; Ortíz, B.; Sánchez-Obregón, R.; Fraile, A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (11), 4635-4644.
- ^{xxv} Coates, R. M.; Pigott, H. D. *Synthesis* **1975**, (5), 319-320.
- ^{xxvi} Rayner, P. J.; Gelardi, G.; O'Brien, P.; Horan, R. A. J.; Blakemore, D. C. On the synthesis of α -amino sulfoxides. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12 (21), 3499-3512 and references included within.
- ^{xxvii} a) Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, (3), 93-95. b) Andersen, K. K.; Foley, J.; Perkins, R.; Gaffield, W.; Papanikolau, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5637.
- ^{xxviii} Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2nd ed; Oxford University Press: Oxford, U.K., 2012. pp 154-156, 241-243.
- ^{xxix} Claydon, N.; Allan, M.; Hanson, J. R.; Avent, A. G. *Br. mycol. Soc.* **1987**, 88, 503.
- ^{xxx} Cooney, J. M.; Lauren, D. R. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 681.
- ^{xxxi} Daoubi M.; Pinedo-Rivilla, C.; Rubio, M. B.; Hermosa, R.; Monte, E.; Aleu, J.; Collado, I. G. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4834.
- ^{xxxii} Ramírez, E.; Sánchez, M.; Meza-León, R. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2178.
- ^{xxxiii} Valdivia, V.; Henandez, A.; Rivera, A.; Sartillo, F.; Loukaci, A.; Fourrey, J. L.; Quintero, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6511.
- ^{xxxiv} McMurtrie, J. and Dance, I.; *CrystEngComm*, 2005, 7, 216–229.

- xxxv Marcus, S. C.; Mark, D.E.; Miral, D.; Joseph, L., *FASEB J.*, **2003**, *17*, 1195.
- xxxvi Mukul, D.; Kishore, B.; Naveen, P. R.; Lalit, M. S., *Biochim Biophys Acta*, **2005**, *209*, 1722.
- xxxvii Butterfield, D. A.; Hensley, K.; Harris, M.; Mattson, M.; Carney, J., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, *200*, 710.
- xxxviii Hensley, K.; Carney, J. M.; Mattson, M. P.; Aksenova, M.; Harris, M.; Wu, J. F.; Floyd, R. A.; Butterfield, D. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **1994**, *91*, 3270.
- xxxix Butterfield, D. A.; Martin, L.; Carney, J. M.; Hensley, K., *Life Sci.* **1996**, *58*, 217.
- xl Butterfield, D. A., *Chem. Res. Toxicol.* **1997**, *10*, 495.
- xli Mattson, M. P., *Alz. Dis. Rev.* **1997**, *2*, 1.
- liii Fay, D. S.; Fluet, A.; Johnson, C. J.; Link, C. D., *J. Neurochem.* **1998**, *71*, 1616.
- liiii (a) Boyd, N. F.; McGuire, V., *Free Radic. Biol. Med.* **1991**, *10*, 185. (b) Nelson, R. L., *Free Radic. Biol. Med.* **1992**, *12*, 161. (c) Knekt, P.; Reunanen, A.; Takkunen, H.; Aromaa, A.; Heliovarara, M.; Hakulinen, T., *Int. J. Cancer* **1994**, *56*, 379. (d) Omenn, G. S.; Goodman, G. E.; Thornquist, M. D., *N. Engl. J. Med.* **1996**, *334*, 1150.
- liiv (a) Panasenko, O. M.; Nova, T. V.; Azizova, O. A.; Vladimirov, Y. A., *Free Radic. Biol. Med.* **1991**, *10*, 137. (b) Steinberg, D., *Circulation* **1991**, *84*, 1421. (c) Janero, D. R., *Free Radic. Biol. Med.* **1991**, *11*, 129. (d) Hodis, H. N.; Mack, W. J.; LaBree, L.; Cashin-Hemphill, L.; Sevanian, A.; Johnson, R.; Azen, S., *J. Am. Med. Assoc.* **1995**, *273*, 1849.
- liv (a) Riemmersma, R. A.; Wood, D. A.; Macityre, C. C. A.; Elton, R. A.; Gey, K. F.; Oliver, M. F., *Lancet* **1991**, *337*, 1. (b) Salonen, J. T.; Nyssonner, K.; Korpela, H.; Tuomilehto, J.; Seppanen, R.; Salonen, R., *Circulation* **1992**, *86*, 803. (c) Street, D. A.; Comstock, G.; Salkeldy, R.; Klag, M., *Circulation* **1994**, *90*, 1154. (d) Kushi, L. H.; Folsom, A. R.; Prineas, R. J.; Mink, P. J.; Wu, Y.; Bostick, R., *N. Engl. J. Med.* **1996**, *334*, 1156. (e) Stephens, N. G.; Parsons, A.; Schofield, P. M.; Kelly, F.; Cheesman, K.; Mitchison, M. J.; Brown, M. J., *Lancet* **1996**, *347*, 781.
- lvii Galano, A.; Alvarez-Idaboy J. R., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2012**, *14*, 12476.
- lviii Alvarez-Idaboy, J. R.; Galano, A. J. *Phys. Chem. B*, **2012**, *116*, 9316.
- lix Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. C., in *“Free Radicals in Biology and Medicine”* (Clarendon, Oxford), **1985**
- lx Ames, B. N.; Cathcart, R.; Schwiers E.; Hochstein, P., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1981**, *78*, 6858.
- li DeLange, R. J.; Glazer, A. N., *Anal. Biochem.*, **1989**, *177*, 300.
- lii Stocker, R.; Yamamoto, Y.; McDonagh, A. F.; Glazer, A. N.; Ames, B. N., *Science*, **1987**, *235*, 1043.
- liii Gutiérrez, J. B., en *“Calidad de vida, alimentos y salud humana: fundamentos científicos”*, Ed. Díaz de Santos, España, **2005**, 285.
- liiii Murch, S. J.; KrishnaRaj, S.; Saxena, P. K., *Plant Cell Reports*, **2000**, *19*, 698.
- liiv Christen, S.; Peterhans, E.; Stocker, R., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1990**, *87*, 2506.
- lv Sies, H., *Exp Physiol*, **1997**, *82*, 291.
- lvi Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.*, **1964**, *136*, B864.
- lvii Kohn, W.; Sham, L. *J. Phys. Rev.*, **1965**, *140*, A1133.
- lviii Y. Zhao, N. E. Schultz and D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.*, **2006**, *2*, 364.
- lix Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R., *J. Comput. Chem.*, **2013**, *34*, 2430.
- lx Rahal, A.; Kumar, A.; Singh, V.; Yadav, B.; Tiwari, R.; Chakraborty, S.; Dhama, K. *BioMed Research International* **2014**, 761264.
- lxi DeRosa, M. C.; Crutchley, R. J. *Coordin. Chem. Rev.* **2002**, *233-234*, 351-371.
- lxii Schweitzer, C.; Schmidt, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1685-1757.
- lxiii Flors, C.; Nonell, S. *Accounts Chem. Res.* **2006**, *39(5)*, 293-300.
- lxiv Elsebai, M. F.; Saleem, M.; Tejesvi, M. V.; Kajula M.; Mattila S.; Mehiri, M.; Turpeinenc A.; Pirttila, A. M. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 628-645.
- lxv Luque-Ortega, J. R.; Martínez, S.; Saugar, J. M.; Izquierdo, L. R.; Abad, T.; Luis, J. G.; Piñero, J.; Valladares B.; Rivas, L. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2004**, *48(5)*, 1534-1540.
- lxvi Lazzaro, A.; Corominas, M.; Martí, C.; Flors, C.; Izquierdo, L. R.; Grillo, T. A.; Luis J. G.; Nonell, S. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2004**, *3*, 706-710.
- lxvii Ishikawa, Y.; Morimoto K.; Iseki, S. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1991**, *68(9)*, 666-668.
- lxviii Shiomi, K.; Matsui, R.; Isozaki, M.; Chiba, H.; Sugai, T.; Yamaguchi, Y.; Masuma, R.; Tomoda, H.; Chiba, T.; Yan, H.; Kitamura, Y.; Sugiura, W.; Omura, S.; Tanaka, H. *J. Antibiot.* **2005**, *58(1)*, 65-68.
- lxix Elsebai, M. F.; Kehraus, S.; Lindequist, U.; Sasse, F.; Shaaban, S.; Gütschow, M.; Josten, M.; Sahle, H.-G.; König, G. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 802-808.
- lxx Perpelescu, M.; Kobayashi, J.; Furuta, M.; Ito, Y.; Izuta, S.; Takemura, M.; Suzuki, M.; Yoshida, S. *Biochemistry* **2002**, *41*, 7610-7616.
- lxxi Gaussian 09, Revision B.01, Frisch, M. J.; et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- lxxii Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Account.* **2008**, *120*, 215-241.
- lxxiii Marenich, A. V.; Cramer C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B.* **2009**, *113*, 6378-6396.
- lxxiv Eyring, H. *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 107-115.
- lxxv Evans, M. G.; Polanyi, M. *Trans. Faraday Soc.* **1935**, *31*, 875-894.
- lxxvi Truhlar, D. G.; Hase, W. L.; Hynes, J. T. *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 2664-2682.
- lxxvii Nelsen, S. F.; Weaver, M. N.; Luo, Y.; Pladzewicz, J. R.; Ausman, L. K.; Jentzsch, T. L.; O’Konek, J. J. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 11665-11676.