SAIQO
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica

LIBRO DE RESUMENES



XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
5 al 8 de noviembre de 2019
Mendoza, Argentina





XXII Simposio Nacional de Química Orgánica

Mendoza, Argentina

Libro de Resúmenes del XXII Simposio Nacional de Química Orgánica

Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica

San Luis, Argentina, octubre de 2019

Diseño, compilación, diagramación, compaginación y edición: Florencia Carmona Viglianco, Francisco Cecati, Mónica Ferrari, Marcela Kurina, Cynthia Magallanes Noguera, Martín Palazzolo, Alejandro Orden y Guillermo Reta.

Comisión Directiva SAIQO 2017-2019

Presidente	Dr. Gabriel Radivoy
Vice-Presidente	Dra. Marcela Kurina-Sanz
Presidente Saliente	Dr. Carlos Stortz
Secretario	Dr. Darío C. Gerbino
Pro-Secretaria	Dra. Viviana Dorn
Tesorera	Dra. A. Paula Murray
Vocales Titulares	Dra. Laura Rossi
	Dra. Rosalía Agustí
	Dr. Cristian Vitale
Vocales Suplentes	Dra. Celeste Aguirre
	Dr. Sebastián Testero
Revisores de Cuentas	Dr. Juan Carlos Oberti
	Dr. Gerardo Burton

Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica

Intendente Güiraldes 2160. Pabellón 2, 3er Piso

C1428 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

http://www.saiqo.org.ar/

saiqo.org@gmail.com

Comisión Organizadora XXII SINAQO

Presidente	Dra. Marcela Kurina-Sanz (UNSL)
Secretaria	Dra. Gabriela Feresin (UNSJ)
Secretario	Dr. Dario Gerbino (UNS)
Pro-Secretario	Dr. Alejandro Orden (UNSL)
Tesorero	Dr. Osvaldo Donadel (UNSL)
Pro-Tesorero	Dr. Guillermo Reta (UNSL)
Vocales	Dra. Celeste Aguirre (UNSL)
	Dr. Francisco Cecati (UNSL)
	Dra. María Paula Fabani (UNSJ)
	Dra. Beatriz Lima (UNSJ)
	Dra. Lorena Luna (UNSJ)
	Dra. Cynthia Magallanes (UNSL)
	Dr. Javier Esteban Ortiz (UNSJ)
	Dr. Martín Palazzolo (UNSL)

Comité Científico SAIQO

Síntesis Orgánica

Dr. Alejandro Fracaroli	(UNC)
Dr. David González	(UdelaR)
Dra. María Teresa Lockhart	(UNS)
Dra. Liliana Orelli	(UBA-FFyB)
Dr. Javier Ramírez	(UBA-FCEN)
Dr. Ariel Sarotti	(UNR)

Fisicoquímica Orgánica

Dr. Franco Cabrerizo	(UNSAM)
Dr. Darío Falcone	(UNRC)
Dra. Mariana Fernández	(UNC)
Dra. Silvina Pellegrinet	(UNR)

Productos Naturales y Bioorgánica

Dra. Alicia Couto	(UBA-FCEN)
Dr. Guillermo Labadié	(UNR)
Dra. Elizabeth Lewkowicz	(UNQ)
Dr. Jorge Palermo	(UBA-FCEN)

Auspiciantes

Universidad Nacional de San Luis

Universidad Nacional de Cuyo

Universidad Nacional de San Juan

Municipalidad de la Ciudad de Mendoza

Faculta de Química, Bioquímica y Farmacia, UNSL

Facultad de Ingeniería, UNSJ

Honorable Cámara de Diputados de Mendoza

Agradecimientos

María José Sanz

Guillermo Scarpuzza

Adrián Parejas

José Sarmiento

Guillermo Cruz

Bernardo Iglesias

Ignacio Soia

Juan Pablo Paez

Mariana Juri

Felipe Rinaldo

Fernando Lorenzo

Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, UNSL

Facultad de Ingeniería, UNSJ

Fundación ArgenINTA

Honorable Cámara de Diputados de Mendoza

Instituto de Investigaciones en Tecnología Química, UNSL-CONICET

A todos los conferencistas, expositores y participantes

A todas las Instituciones y Empresas patrocinantes

Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
http://www.saiqo.org.ar/

Universidad Nacional de San Luis
http://www.unsl.edu.ar/

Universidad Nacional de Cuyo
http://www.uncuyo.edu.ar/

Universidad Nacional de San Juan
http://www.unsj.edu.ar/

CONICET
http://www.unsj.edu.ar/

INTEQUI
CONICET-UNSL
https://intequi-unsl.conicet.gov.ar/

Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica
https://www.argentina.gob.ar/ciencia/agencia

Municipalidad Ciudad de Mendoza
https://ciudaddemendoza.gob.ar/

Nave Cultural Ciudad de Mendoza
https://navecultural.ciudaddemendoza.gov.ar/

Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria
https://www.argentina.gob.ar/inta

Fundación ArgenINTA
https://www.argeninta.org.ar/

D'AMICO Sistemas
https://www.damicosistemas.com/

Cementos Avellaneda
http://www.cavellaneda.com.ar/

Gador
http://www.gador.com/

Cámara Argentina de Productores Farmoquímicos
http://www.capdrofar.com.ar/

La Química Quirúrgica
http://www.laqq.com/



JENCK
https://www.jenck.com



Domados Wines
https://www.domadoswines.com.ar/



Jerárquico Salud
http://www.jerarquicos.com/



Espumantes Contexto
http://contextoactual.com/



MAPRIMED
https://www.maprimed.com.ar/



Triquim
http://www.triquim.com.ar/



YPF Tecnología
https://y-tec.com.ar/paginas/home.aspx



BRUKER
https://www.bruker.com/



ACER-MAT
http://www.acermat.com.ar/

IFA y Producto Farmacéutico

Triquim es socio comercial clave CDMO y CMO para la industria farmacéutica a nivel mundial

Triquim



- QbD implementado en I + D
- Selección de ruta
- Desarrollo y optimización de procesos
- Investigación de procesos contractuales
- Desarrollo analítico y validación
- Síntesis y purificación de estándares de referencia analíticos
- Estudios de estabilidad ICH
- Evaluaciones de seguridad y toxicología
- Sustancias controladas I + D
- Unidad de Flow Chemistry de I + D
- Fabricación a escala de laboratorio, kilo y piloto para todas las fases de los ensayos clínicos que suministran cantidades de mg a kilogramos
- Proceso y validación analítica
- Fabricación comercial para lanzamiento de producto y suministro en el mercado
- Aseguramiento de la Calidad y Control de Calidad
- Soporte regulatorio y presentaciones

anmat · Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria · GMP · PIC/S · Cofepris

Más de 3 décadas de experiencia en IFAs de alta calidad

Jorge Stephenson 2973, Área de Promoción El Triángulo (1667) | Malvinas Argentinas, Buenos Aires, Argentina
+54 3327 444009 | triquim@triquim.com | www.triquim.com

Gador

Compañía Farmacéutica Argentina



Investigación y desarrollo, producción y
distribución de medicamentos
de alta calidad para que la Argentina
y el mundo cuenten con moléculas
de última generación.

Un lema siempre vigente:
Al cuidado de la vida

Gador
Al cuidado de la vida



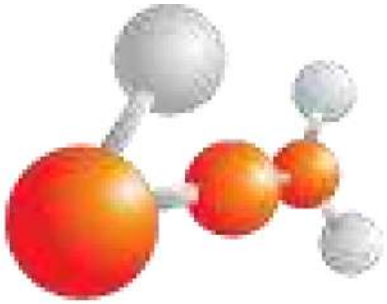
LA QUÍMICA
Quirúrgica

Provisión integral de laboratorios. Suministro de reactivos analíticos, instrumental, muebles de laboratorio y reactores para procesos de síntesis. Service y asesoramiento técnico.

2mag magnetic motion
ACE GLASS INCORPORATED
ACROS ORGANICS Part of Thermo Fisher Scientific
Thermo SCIENTIFIC
BOECO Germany
Caframo
CANNON INSTRUMENT COMPANY
fisher scientific part of Thermo Fisher Scientific
HIRSCHMANN
Honeywell
IONOMEX
Julabo
Koehler INSTRUMENT COMPANY, INC.
köttermann Das Systemlabor
KRÜSS A.KRÜSS OPTRONIC GERMANY
Protecting your laboratory environment LABCONCO
memmert
modulab
Retsch MILLING · SIEVING · ASSISTING
SI Analytics
SYRRIS
TANAKA Petroleum Testing & Beyond
THALESNano
VELP SCIENTIFICA
DURAN WHEATON KIMBLE



D'AMICO
SISTEMAS



Capdrofar

Instituto de Investigación en Tecnología Química (INTEQUI)

Áreas de Conocimiento :

Catálisis e Ingeniería de Procesos

Tecnología de Alimentos

Metalurgia Extractiva

Química Inorgánica

Química Bioorgánica

Electrónica LCA

Herramientas de transferencia:

Servicios Tecnológicos de Alto Nivel (STAN)

Convenios de Asistencia Técnica

Convenio de Investigadoren Empresas

Proyectos de Desarrollo Tecnológico y Social

Convenios de Licencia de Tecnología

EQUIPAMIENTO DISPONIBLE:

* **Equipos para Análisis Termo-Gravimétricos**
* **Equipos para Caracterización**
- TPR-TPD
- Difractómetro de RX
- Espectrómetro FTIR
- Espectrómetro de absorción atómica
* **Equipos para determinaciones analíticas cuali y cuantitativas**
- Espectrofotómetro para análisis colorimétrico en coordenadas Cielab
- Espectrómetro UV-Visible: Shimadzu, UV-160
- GC-FID
- HPLC-UV, HPLC-semipreparativo
- Espectrofotómetro UV-Visible
- RMN Bruker 400
- GC-MS-MS ITQ 900 (SNEM).

Si te interesa obtener más información contáctate a la:
Oficina Transferencia Tecnológica
Información de contacto

Dra. Sandra Mosconi
samosconi@yahoo.com.ar

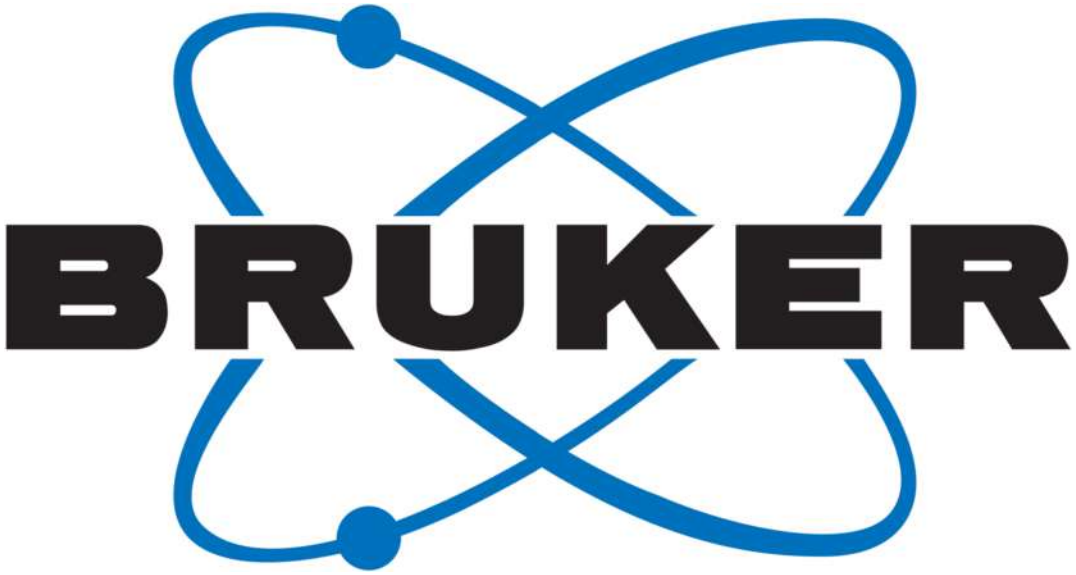
Dra. Xenia Hernández
xeniaeh17@gmail.com

Almirante Brown 1455
CP D5700HGC- San Luis, Argentina
Tel/FAX +54(0266)45203000
Int. 3135/3136
www.intequiunsl-conicet.Gob.ar
intequi@unsl.edu.ar



CEMENTOS AVELLANEDA

100 años DEJANDO HUELLA


BRUKER


Y-TEC
YPF TECNOLOGÍA



OPCW



PROGRAMA RESUMIDO

MARTES 5		MIERCOLES 6		JUEVES 7		VIERNES 8	
09:00-11:30	Recepción y Acreditación	09:00-10:00	C4 Ana Moore	09:00-10:00	C9 Benjamin List		
		10:00-11:00	C5 Bernhard Breit	10:00-11:00	C10 Francesco Mutti	10:00-11:00	Presentaciones Orales 7 y 8
11:30-12:30	Acto Inaugural	11:00-11:30	Intervalo y Café	11:00-11:30	Intervalo y Café	11:00-11:30	Intervalo y Café
12:30-13:30	C1 Patrick Steel	11:30-12:30	C6 Mônica Tallarico Pupo	11:30-12:30	C11 David Crich	11:30-12:30	C15 Ramón Eritja
13:30-15:00	Almuerzo libre	12:30-14:00	Almuerzo libre	12:30-14:00	Almuerzo libre	12:30-14:00	Almuerzo libre
15:00-16:00	C2 Marta Maier	14:00-15:00	Presentaciones Orales 3 y 4	14:00-15:00	Presentaciones Orales 5 y 6	14:00-15:00	Presentaciones Orales 9 y 10
16:00-17:00	C3 José Alberto Postigo	15:00-16:00	C7 Daniela Gamenara	15:00-16:00	C12 María Fernanda Silva	15:00-16:00	Sesión de Pósteres 3 y Café
17:00-17:30	Intervalo y Café	16:00-17:30	Sesión de Pósteres 1 y Café	16:00-17:30	Sesión de Pósteres 2 y Café	16:00-17:30	C16 Darío Falcone
17:30-18:30	Presentaciones Orales 1 y 2	17:30-18:30	C8 Francisco Alonso	17:30-18:30	C13 Christian Roussel	17:30	Entrega de Premios y Acto de Clausura
18:30-19:00	Conferencia Enológica	18:30	Asamblea de Socios	18:30-19:30	C14 Patrick Lacroix-Desmazes		
19:00	Cóctel de Bienvenida						

XXII SINAQO - Programa Extendido

Martes 05 de noviembre

09:00	Recepción y acreditación al XXII SINAQO
11:30	Ceremonia Inaugural – Sala Roja Presentación del programa "Vivero Musical" de la Universidad Nacional de Cuyo
12:30	Conferencia N° 1 (PNB) – Sala Roja **Dr. Patrick Steel** Universidad de Durham - Reino Unido *Identifying and Validating New Drug Targets for Neglected Tropical Diseases* Presenta: Dr. Guillermo R. Labadie
13:30	Almuerzo
15:00	Conferencia N° 2 (PNB) – Sala Verde **Dra. Marta Maier** Universidad de Buenos Aires - Argentina *Caracterización de compuestos orgánicos en bienes culturales mediante técnicas de espectrometría de masa* Presenta: Dra. Rosa Erra-Balsells
16:00	Conferencia N° 3 (FQO) – Sala Verde **Dr. José Alberto Postigo** Universidad de Buenos Aires - Argentina *Visible-light photocatalyzed fluoroalkylation reactions in organic synthesis. Reaction mechanisms* Presenta: Dr. Roberto Rossi
17:00	Intervalo – Café – Sala 1
17:30	Sesión de Presentaciones Orales 1 (PNB) – Sala 2 1. María de los Ángeles Mesurado (PNB – 63) 2. Andrea Escalante (PNB – 85) 3. Florencia Carmona Viglianco (PNB – 22) 4. Jean Paulo De Andrade (PNB – 37) Modera: Dra. Alicia Couto Sesión de Presentaciones Orales 2 (SO) – Sala Verde 1. Carolina Sofía Touloumdjian (SO – 158) 2. Juan Ángel Bisceglia (SO – 12) 3. Eduardo Buxaderas (SO – 22) 4. Iván Cortés (SO – 38) Modera: Dr. N. Mariano Correa
18:30	Conferencia Enológica – Sala 2 **Ing. Daniel Spigatin** Bodega Domados
19:00	Cóctel de Bienvenida

Miércoles 06 de noviembre

09:00	Conferencia N° 4 (FQO) – Sala Roja **Dra. Ana Moore** Universidad del Estado de Arizona - EEUU *Multiple proton transfers coupled to a single electron transfer in artificial photosynthesis* Presenta: Dr. Daniel Heredia
10:00	Conferencia N° 5 (SO) – Sala Roja **Dr. Bernhard Breit** Universidad de Freiburg - Alemania *Rhodium-catalyzed addition of pronucleophiles to alkynes and allenes: an atom-efficient alternative to the Tsuji-Trost reaction* Presenta: Dra. Silvia E. Asis
11:00	Intervalo – Café – Sala 1
11:30	Conferencia N° 6 (PNB) – Sala Roja **Dra. Mônica Tallarico Pupo** Universidad de São Paulo - Brasil *Discovery of natural products based on chemical interactions between insects and symbiotic microbes* Presenta: Dra. Gabriela E. Feresin
12:30	Colocación de pósteres de la Sesión N° 1 – Sala 1
12:30	Almuerzo
14:00	Sesión de Presentaciones Orales 3 (SO) – Sala 2 1. Micaela Denise Heredia (SO – 86) 2. Bruno Rodrigo González Núñez (SO – 78) 3. María Leticia Lafuente (SO – 96) 4. Laura Isabel Rossi (SO – 142) Modera: Dr. Javier Ramírez Sesión de Presentaciones Orales 4 (FQO) – Sala Verde 1. Manuela García (FQO – 26) 2. Antonela Soledad Stagnoli (FQO – 74) 3. Fernando Villarruel (FQO – 81) 4. Sebastián Osvaldo Simonetti (FQO – 73) Modera: Dra. Mariana A. Fernández
15:00	Conferencia N° 7 (SO) – Sala Verde **Dra. Daniela Gamenara** Universidad de La República - Uruguay *Estrategias órgano- y biocatalíticas en la síntesis de derivados de azúcares y glicomiméticos* Presenta: Dra. Elizabeth Lewkowicz
16:00	Sesión de Pósteres N°1 y Café – Sala 1 SO: Nº 1 a 57 PNB: Nº 1 a 35 FQO: Nº 1 a 28
17:30	Conferencia N° 8 (SO) – Sala Verde **Dr. Francisco Alonso** Universidad de Alicante - España *Copper nanoparticles and heterocyclic chemistry* Presenta: Dra. Yanina Moglie
18:30	Asamblea de Socios SAIQO – Sala 2

Jueves 07 de noviembre

09:00	Conferencia N° 9 (SO) – Sala Roja **Dr. Benjamin List** Max-Planck-Institut für Kohlenforschung - Alemania *Very strong and confined acids enable a general approach to asymmetric Lewis acid catalysis* Presenta: Dra. Silvina C. Pellegrinet
10:00	Conferencia N° 10 (PNB) – Sala Roja **Dr. Francesco Mutti** Universidad de Ámsterdam - Holanda *Sustainable chemistry via biocatalytic cascades using novel oxidoreductases* Presenta: Dr. Alejandro A. Orden
11:00	Intervalo – Café – Sala 1
11:30	Conferencia N° 11 (SO) – Sala Roja **Dr. David Crich** Wayne State University, Detroit - EEUU *Saccharides, pseudosaccharides and their mimetics.* Presenta: Dra. Carola Gallo Rodríguez
12:30	Colocación de pósteres de la Sesión N° 2 – Sala 1
12:30	Almuerzo
14:00	Sesión de Presentaciones Orales 5 (SO) – Sala 2 1. Hugo Sebastián Steingruber (SO – 155) 2. Franco Vairoletti Taborda (SO – 161) 3. Fernando Alonso (SO – 3) 4. Mariana Vardé (SO – 163) Modera: Dra. Liliana Orelli Sesión de Presentaciones Orales 6 (PNB) – Sala Verde 1. Tanja Knaus (PNB – 52) 2. Estefanía Cordisco (PNB – 34) 3. Romina Noelia Fernández Varela (PNB – 44) 4. Yuliet Andrea Rincón Galán (PNB – 79) Modera: Dr. Jorge Palermo
15:00	Conferencia N° 12 (FQO) – Sala Verde **Dra. María Fernanda Silva** Universidad Nacional de Cuyo - Argentina *Solventes eutécticos naturales: nuevas tendencias para la caracterización de compuestos bioactivos* Presenta: Dra. Marcela Kurina-Sanz
16:00	Sesión de Pósteres N°2 y Café – Sala 1 SO: Nº 58 a 114 PNB: Nº 36 a 70 FQO: Nº 29 a 56
17:30	Conferencia N° 13 (SO) – Sala Verde **Dr. Christian Roussel** Universidad Aix-Marseille - Francia *Atropisomerism in a 10-membered ring with multiple chirality axes: (3Z,9Z)-1,2,5,8-dithiadiazecine-6,7(5H,8H)-dione series* Presenta: Dra. Liliana Orelli
18:30	Conferencia N° 14 (SO) – Sala Verde **Dr. Patrick Lacroix-Desmazes** Institut Charles Gerhardt Montpellier (ICGM) - Francia *Radical emulsion polymerization: a green synthesis pathway for the production of biobased-polymer colloids and hybrid materials in aqueous media* Presenta: Dr. Martín A. Palazzolo

Viernes 08 de noviembre

10:00	Sesión de Presentaciones Orales 7 (SO) – Sala Roja 1. Maximiliano Colobbio de la Cruz (SO – 31) 2. Didier Farley Vargas (SO – 169) 3. Florencia Parpal (SO – 123) 4. Nadia Martiren (SO – 106) Modera: Dr. David González Sesión de Presentaciones Orales 8 (FQO) – Sala Verde 1. María Eugenia Pérez (FQO – 53) 2. Silvana Carina Pamies (FQO – 52) 3. Celeste Onaindia (FQO – 48) 4. Nicolás Arrupe (FQO – 6) Modera: Dr. Darío Falcone
11:00	Intervalo - Café – Sala 1
11:30	Conferencia N° 15 (SO) – Sala Roja **Dr. Ramón Eritja** Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC) - España *Nuevas estrategias terapéuticas mediante la utilización de ácidos nucleicos* Presenta: Dr. Adolfo Iribarren
12:30	Colocación de pósteres de la Sesión N° 3 – Sala 1
12:30	Almuerzo
14:00	Sesión de Presentaciones Orales 9 (SO) – Sala 2 1. Carmen Cori-Calizaya (SO – 65) 2. Natividad Herrera Cano (SO – 87) 3. Guillermo Valdomir Esteves (SO – 162) 4. Carolina Brindisi Cazalá (SO – 19) Modera: Dr. Ariel Sarotti Sesión de Presentaciones Orales 10 (PNB y FQO) – Sala Verde 1. Patricia Antonia Lucero (PNB – 55) 2. Julia Fernández de Luco (PNB – 43) 3. Giselle Anahí Berenstein (FQO – 8) 4. María Victoria Cooke (FQO – 17) Modera: Dr. Franco M. Cabrerizo
15:00	Sesión de Pósteres N°3 y Café – Sala 1 SO: Nº 115 a 171 PNB: Nº 71 a 104 FQO: Nº 58 a 84
16:30	Conferencia de Cierre: Premio Dr. Eduardo G. Gros – Sala 2 **Dr. Darío Falcone** Universidad Nacional de Rio Cuarto - Argentina *Avances en la generación de sistemas organizados alternativos en el marco de la Química Sostenible y con aplicaciones en nanotecnología* Presenta: Dra. Juana Chessa
17:30	Entrega de premios – Sala 2 Ceremonia de Clausura

Conferencias



IDENTIFYING AND VALIDATING NEW TARGETS FOR NEGLECTED TROPICAL DISEASES

Patrick G. Steel

Department of Chemistry and Biophysical Sciences Institute, Durham University, Durham DH1 3LE.
p.g.steel@durham.ac.uk

The protozoan kinetoplastid parasites Leishmania spp, Trypanosoma brucei and Trypanosoma cruzi are responsible for potentially fatal diseases that affect over 22 million people worldwide, with an estimated 450 million people at risk. Current therapies are expensive and not widely accessible. In addition, drug toxicity and emerging resistance are major concerns and there is a major need for new tractable drug targets. In this presentation we will present examples of both phenotypic and target based approaches towards the discovery of new leishmanial drug targets and the identification of tractable chemical starting points for future drug discovery programmes. For the former we have used a natural chalcone, with antileishmanial properties, as a starting point to develop and apply probes to identify the molecular target. In the second target based strategy, we have identified the essential kinetoplastid sphingolipid synthase (SLS) as an attractive pharmaceutical target due to the divergence of function compared with the mammalian orthologue. We have developed screening assays to identify potential inhibitors against the Leishmania major enzyme. Several structural classes of potential lead compounds showing good selectivity for the protozoan enzyme have been identified and studies to explore and refine these initiated.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

CARACTERIZACION DE COMPUESTOS ORGANICOS EN BIENES CULTURALES MEDIANTE TECNICAS DE ESPECTROMETRIA DE MASA

Marta S. Maier

CONICET-UMYMFOR, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1428EHA, Argentina,
maier@qo.fcen.uba.ar
Centro de Investigación en Arte, Materia y Cultura, IIAC, Universidad Nacional de Tres de Febrero, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1104ACA, Argentina

Espectrometría de masa, lípidos, proteínas.

La química cumple un papel fundamental en la caracterización de los materiales y sus procesos de degradación en bienes culturales.[1] Dado que estos bienes son únicos e irrepetibles, la tendencia actual es la realización de análisis no invasivos o micro-destructivos. Un desafío permanente en este campo de investigación es la caracterización de compuestos orgánicos, los cuales son sensibles a factores ambientales y a interacciones físicas y químicas con matrices inorgánicas. Los materiales orgánicos naturales, como colorantes, resinas, aglutinantes de pigmentos, o residuos de alimentos en cerámicas arqueológicas, se presentan generalmente como mezclas de compuestos químicamente relacionados y, por consiguiente, las técnicas analíticas más utilizadas para su identificación comprenden las cromatografías gaseosa y líquida y diversas técnicas de espectrometría de masa. Por ejemplo, los métodos de ionización suaves como electrospray (ESI-EM) y desorción/ionización por láser asistida por matriz (MALDI-EM), ya sea por inserción directa o acoplados a cromatografía líquida de alta resolución (HPLC-EM), han posibilitado la caracterización de lípidos y proteínas en materiales arqueológicos y obras pictóricas.[2]

En nuestro grupo de investigación hemos explorado la aplicación de técnicas cromatográficas y de espectrometría de masa para la identificación de colorantes orgánicos en micro-muestras de pintura mural andina y en textiles arqueológicos, así como para la caracterización de lípidos y materiales proteicos en pinturas y en residuos de alimentos en cerámicas arqueológicas. En base a estos resultados, estudiamos los procesos de degradación de aceites vegetales, huevo y colágeno en réplicas de pintura mural sobre yeso mediante CG-EM, FTIR-ATR y técnicas quimiométricas. Recientemente, hemos avanzado en la caracterización por HPLC-ESI de mezclas de acilglicéridos de vegetales y grasas animales de interés arqueológico con el objeto de encontrar biomarcadores y construir una base de datos para identificar fuentes de alimentos en residuos de cerámicas.

Referencias:

1- R. Mazzeo; A. Roda; S. Prati. *Anal. Bioanal. Chem*. 2011, **399**, 2885–2887.
2- M. P. Colombini ; F. Modugno. Organic mass spectrometry in art and archaeology. John Wiley & Sons, Chichester, 2009.

VISIBLE-LIGHT PHOTOCATALYZED FLUOROALKYLATION REACTIONS IN ORGANIC SYNTHESIS. REACTION MECHANISMS

Postigo, A.

Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 954-CP1113, Buenos Aires, Argentina. alberto.postigo@ub.edu.ar

Visible light photocatalysis has evolved over the last decade into a widely employed method in organic synthesis. For many important transformations, such as cross-coupling reactions, homolytic aromatic substitutions, arylations, cycloadditions, ATRA reactions, or fluorinations, photocatalytic variants have been informed. This is accomplished by photocatalysts used in sub-stoichiometric quantities that absorb light in the visible region of the electromagnetic spectrum. In many cases, the photocatalytic reactions proceed under milder reaction conditions, typically at room temperature, and stoichiometric reagents are replaced by simple oxidants or reductants, like air, amines, carbonates or other electron donors.

On the other hand, methods for the synthesis of fluorinated systems are high on the agenda of many synthetic chemists within the life science industries. Incorporation of fluorine or fluorinated groups such as trifluoromethyl, perfluoroalkyl, difluoromethyl and other fluorinated scaffolds into pharmaceutical and veterinary drugs to increase their pharmacological properties is nowadays a standard practice.

Visible-light photocatalytic protocols are convenient for the late-stage introduction of fluorinated groups into organic substrates. The “late-stage” introduction of fluorinated groups refers to strategies that enable the incorporation of fluoroalkyl moieties into already-functionalized organic scaffolds ordinarily in a last step of a synthetic route. This approach demands protocols highly-tolerant with the presence of many functional groups, mild reaction conditions, and diverse electronic demands. In this venue is where the employment of photocatalytic reactions plays a dominant role.

We will show photocatalytic synthetic strategies to incorporate fluorinated groups such as CF_3, CF_2, C_nF_{2n+1}, etc. into organic and biological relevant substrates such as (hetero)aromatic compounds, carbohydrates, etc. employing organic or organometallic photocatalysts that absorb in the visible region of the electromagnetic spectrum.

As photocatalysis is entering a more refined stage of development where the consolidation of experimental and mechanistic studies will play an assertive role in sustaining further innovation we will outline key mechanistic studies for acquiring relevant information. The discussion will use selected case studies to highlight how mechanistic investigations can be instrumental in guiding the invention and development of synthetically useful photocatalytic transformations.

References

“*Late-stage Fluorination of Bioactive Molecules and Biological Relevant Substrates*”. Ed. Al Postigo. Copyright ©2019 Elsevier Inc. Netherlands, United Kingdom, United States. ISBN: 978-0-12-8112958-6

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

MULTIPLE PROTON TRANSFERS COUPLED TO A SINGLE ELECTRON TRANSFER IN ARTIFICIAL PHOTOSYNTHESIS

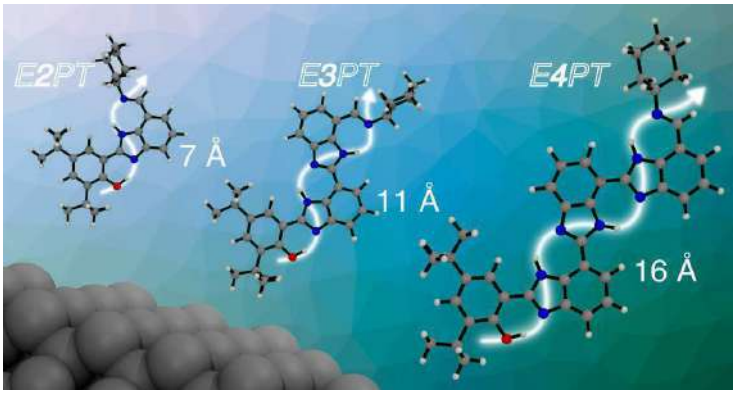
Ana L. Moore[1], S. Jimena Mora[1], Emmanuel Odella[1], Daniel A. Heredia[2], Brian Wadsworth[1], Gary F. Moore[1], Devens Gust[1], and Thomas A. Moore[1]

[1] Center for Bioenergy and Photosynthesis, School of Molecular Sciences, Arizona State University, Tempe, AZ 85257-1604, USA. amoore@asu.edu

[2] Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Físico-Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto, Agencia Postal No 3, 5800 Río Cuarto, Córdoba, Argentina

Proton-coupled electron transfer, hydrogen bond network, tyrosine

In photosystem II, tyrosine Z (Y_z) functions as a redox relay between the photo-oxidized primary donor ($P680^{\bullet+}$) and the oxygen-evolving complex, where water oxidation takes place. In an iconic proton-coupled electron transfer (PCET) process, the oxidation of Y_z by $P680^{\bullet+}$ occurs with the transfer of the proton to a hydrogen-bonded histidine (His190). Benzimidazole phenol (BIP) and several of its derivatives have been synthesized to mimic the behavior of the Y_z-His190 pair. The phenol is a model of Y_z, and the benzimidazole is a model of His190.[1] With a simple BIP, proton transfer to the imidazole takes place upon oxidation of the phenol; this is known as a one-electron one-proton transfer (E1PT) process. A one-electron two-proton transfer event, known as an E2PT process, has been shown to take place in amino-substituted BIPs upon electrochemical oxidation of the phenol. In this case, a decrease in the redox potential of the phenoxyl radical/phenol couple by ~300 mV relative to unsubstituted BIP is observed.[2] Theoretical calculations predicted that substituents with lower pK_a's, such as imines attached to BIP, would still undergo an E2PT process while maintaining considerably higher potential for the phenoxyl radical/phenol couple. Thus, as alternative models of the Y_z-His190 pair, BIP with imine substituents were synthesized and results indicate that the phenol oxidation in these derivatives occurs at ~300 mV higher potential than in the amino-BIPs. Protonation of the benzimidazole indicating an E1PT process, and protonation of the imine indicating an E2PT process can be unambiguously detected by infrared spectroelectrochemistry (IRSEC). IRSEC results demonstrate that an E2PT process takes place with sufficiently strong electron-donating groups at the *para*-position of the *N*-phenylimine group (e.g.,–OCH_3 substitution). But when the imine basicity is reduced (e.g., with –CN substitution), an E1PT product is dominant.[3] In new constructs, proton translocation up to ~16 Å along extended H-bond networks has been observed to occur by E3PT and E4PT mechanisms.[4] The aims of this study include determining how many proton transfers can be associated with a PCET process and how to manage the thermodynamic consequences. In the long view, we would like to engineer molecular proton wires where proton transport across lipid bilayers would generate proton-motive force in conjunction with PCET redox processes.



References

1. Mora, S. J.; Odella, E.; Moore, G. F.; Gust, D.; Moore, T. A.; Moore, A. L., Proton-Coupled Electron Transfer in Artificial Photosynthetic Systems. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 445-453.
2. Huynh, M. T.; Mora, S. J.; Villalba, M.; Tejeda-Ferrari, M. E.; Liddell, P. A.; Cherry, B. R.; Teillout, A.-L.; Machan, C. W.; Kubiak, C. P.; Gust, D.; Moore, T. A.; Hammes-Schiffer, S.; Moore, A. L., Concerted One-Electron Two-Proton Transfer Processes in Models Inspired by the Tyr-His Couple of Photosystem II. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 372-380.
3. Odella, E.; Mora, S. J.; Wadsworth, B. L.; Huynh, M. T.; Goings, J. J.; Liddell, P. A.; Groy, T. L.; Gervaldo, M.; Sereno, L. E.; Gust, D.; Moore, T. A.; Moore, G. F.; Hammes-Schiffer, S.; Moore, A. L., Controlling Proton-Coupled Electron Transfer in Bioinspired Artificial Photosynthetic Relays. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15450-15460.
4. Odella, E.; Wadsworth, B. L.; Mora, S. J. J.; Goings, J. J.; Huynh, M. T.; Gust, D.; Moore, T. A.; Moore, G. F.; Hammes-Schiffer, S.; Moore, A. L., Proton-Coupled Electron Transfer Drives Long-Range Proton Translocation in Bioinspired Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**. doi.org/10.1021/jacs.9b06978

Acknowledgements

This research was supported by the U.S. Department of Energy, Office of Science, Office of Basic Energy Sciences, under Award DE-FG02-03ER15393.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

Rhodium-Catalyzed Addition of Pronucleophiles to Alkynes and Allenes: An Atom-Efficient Alternative to the Tsuji-Trost Reaction

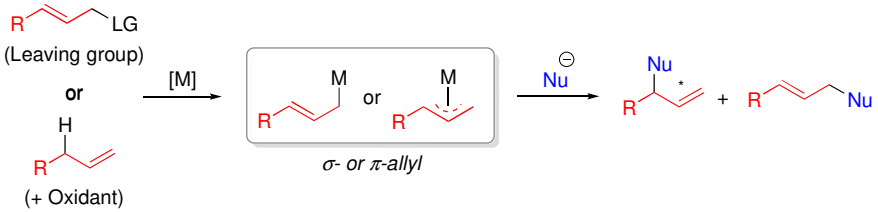
Breit, Bernhard

Institute of Organic Chemistry, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Albertstr. 21, 79104 Freiburg i. Br., Germany, bernhard.breit@chemie.uni-freiburg.de

Keywords: **Allenes, Alkynes, Allylation**

Transformation of simple and readily accessible starting materials to branched allylic derivatives is an important topic in organic synthesis because of the versatility of the allylic moiety for further elaboration and the stereogenic center for asymmetric synthesis.[1] In the last decades, significant progress toward this goal has been achieved, in particular with allylic substitution[1] and allylic C-H oxidation[2] chemistry. However, these methods require pre-installation of a leaving group or stoichiometric amounts of an oxidant, respectively.

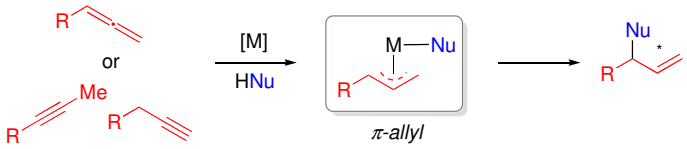
Established: Tsuji-Trost Allylic Substitution & Allylic Oxidation



Drawbacks: Stoichiometric Amounds of LG Couple Product, Oxidants, Base

---

Alternative: Atom Economic Addition of Pronucleophiles to Alkynes & Allenes



As an alternative to these methods, we have developed a set of new reactions enabling the addition of pronucleophiles to alkynes and allenes furnishing branched allylic derivatives in a completely atom-economic fashion under neutral conditions. By choice of the right catalyst, a wide range of regio- and stereoselective C/O, C/N, C/S and C/C-bond-forming reactions could be achieved.[3,4] Applications in target-oriented synthesis will also be presented.

References

1. Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921–2943.
2. Chen, M. S; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346–1347.
3. Koschker P.; Breit, B. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1524-1536; L. J. Hilpert, S. V. Sieger, A. M. Haydl, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3378-3381.

DISCOVERY OF NATURAL PRODUCTS BASED ON CHEMICAL INTERACTIONS BETWEEN INSECTS AND SYMBIOTIC MICROBES

Mônica T. Pupo

Laboratory of Microbial Chemistry (LQMo), University of Sao Paulo, School of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, Department of Pharmaceutical Sciences. Avenida do Café s/n Monte Alegre, Ribeirao Preto, SP, Brasil. mtpupo@fcfrp.usp.br

Microorganisms have re-emerged as prolific sources for prospecting new chemical scaffolds with pharmacological applications due to new advances in chemical and genetic tools. Our research program aligns chemical ecology and natural products discovery by studying chemical defenses provided by bacterial symbionts to host insects. Ants in the Attini tribe (leaf-cutter ants) collect plant material in the environment to feed a fungus they farm in their colonies for nutritional purposes. Specialized fungal pathogens can suppress the ant colony by growing over the fungal food source. Ants cope with this fungal threat using physical methods of spores' removal and also the symbiotic association with actinobacteria in their exoskeleton, which produce selective antifungal compounds active against the pathogen but not against the food source. We have systematically studied the chemical defenses produced by Attini-associated actinobacteria collected in different Brazilian biomes and also evaluated the natural products against human fungal, bacterial and protozoan pathogens. In this presentation, I will discuss examples of antimicrobial compounds, highlighting the potential of natural products involved in complex natural microbial interspecies interactions to guide the discovery of new hits.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

ESTRATEGIAS ORGANO- Y BIOCATALÍTICAS EN LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE AZÚCARES Y GLICOMIMÉTICOS

Gamenara, Daniela

Laboratorio de Síntesis Orgánica, Departamento de Química Orgánica,
Facultad de Química, Universidad de la República (UdelaR)
Av. Gral. Flores 2124, (11800) Montevideo, Uruguay, dgamenar@fq.edu.uy

Palabras clave: **Glicomiméticos, Organocatálisis, Biocatálisis**

Los carbohidratos son el grupo más abundante de compuestos orgánicos en la naturaleza. Durante décadas, se creía que su función se limitaba a ser la fuente de energía necesaria para los procesos bioquímicos. En la década de 1980 se reconoció la importancia de su diversidad, y su papel en los procesos bioquímicos. Entre sus funciones, se destacan las de reconocimiento intercelular, participación en procesos de infección bacteriana y viral, procesos inflamatorios, y de desarrollo neuronal.

De las hexosas y pentosas naturales, sólo siete (D-glucosa, D-galactosa, D-manosa, D-fructosa, D-xilosa, D-ribosa, y L-arabinosa) se encuentran en cantidades significativas, y el resto se definen como azúcares raros.[1] A este grupo pertenecen los azúcares de la serie configuracional L- (con excepción de L-arabinosa) y los polioles. Los L-azúcares presentan diversas actividades, y se destaca su actividad antiviral al formar parte de L-nucleósidos no naturales.[2] El uso comercial de los polioles se vio impulsado al resultar una buena alternativa como edulcorantes.

Los glicomiméticos son moléculas con estructura análoga a los carbohidratos.[3] Las ventajas del remplazo de azúcares naturales por compuestos glicomiméticos, es que generalmente conlleva a una mayor estabilidad metabólica y selectividad hacia la proteína blanco.

En relación con nuestro trabajo en la preparación de azúcares raros y glicomiméticos para la preparación de análogos de nucleósidos con potencial actividad antiviral y antitumoral, se presenta la síntesis de azúcares ramificados, desoxiazúcares,[4] azúcares oxidados,[5] y azúcares raros,[6] así como la exploración en el desarrollo de metodologías órgano- y biocatalíticas para la obtención de los compuestos de interés.

Referencias

1. https://sites.google.com/site/raresugars/about-rare-sugars.
2. Frihed, T. G., Bols, M., Pedersen, C. M., Chem. Rev. **2015**, 115, 3615-3676.
3. Sattin, S., Bermardi, A., *in Carbohydrate Chemistry*, Vol. 41, RSC, **2016**, pp. 1-25.
4. Ramos, J. C., Bracco, P., Mazzini, M., Fernández, J. R., Gamenara, D., Seoane, G., *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 969-972.
5. Dibello, E., Suescun, L., Seoane, G. A., Gamenara, D., *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28, 344-348.
6. Dibello, E., Gamenara, D., Seoane, G. A., *Synthesis* **2017**, 49, 1087-1092.

Agradecimientos

CSIC, PEDECIBA (Proyecto URU/97/016), OPCW, ANII, Facultad de Química (UdelaR)

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

COPPER NANOPARTICLES AND HETEROCYCLIC CHEMISTRY

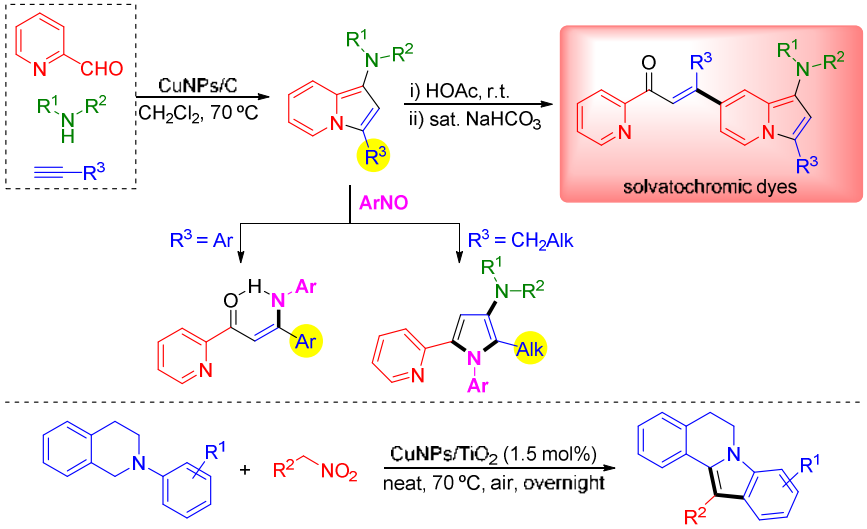
Alonso, Francisco; González-Soria, María José; Martín-García, Iris

Instituto de Síntesis Orgánica (ISO) and Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Alicante, Alicante (03080), Spain, falonso@ua.es

Keywords: **Copper nanoparticles, Heterocycles, Heterogeneous catalysis**

Some years ago, we developed a catalyst consisting of copper nanoparticles on activated carbon (CuNPs/C) which was shown to be very versatile in Click Chemistry.[1] More recently, we effectively accomplished the multicomponent synthesis of indolizines using 0.5 mol% CuNPs/C as catalyst (Scheme 1).[2] We set forth herein the metal-free regio- and diastereoselective C-H alkenylation of indolizines, through a very simple and mild acid-base approach, to furnish a new family of solvatochromic dyes (Scheme 1).[3] Pyridine-containing β-enaminones and *N*-aryl pyrroles have been prepared from these indolizines and nitrosocompounds in the absence of catalyst, at room temperature, in air, in one-pot from commercial materials and in gram scale.[4]

Owing to our interest in cross-dehydrogenative coupling (CDC) reactions catalyzed by CuNPs,[5] we also present some singular results on the application of CuNPs to the synthesis of dihydroindoloisoquinolines through CDC reactions.[6]



References

1. Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2516–2528.
2. (a) Albaladejo, M. J.; Alonso, F.; Yus, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5242-5245. (b) Albaladejo, M. J.; Alonso, F.; González-Soria, M. J. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3446–3456.
3. Albaladejo, M. J.; González-Soria, M. J.; Alonso, F. *Green Chem.* **2018**, *20*, 701–712.
4. González-Soria, M. J.; Alonso, F. *Adv. Synth. Catal.*, in press. DOI: 10.1002/adsc.201900837.
5. Alonso, F.; Arroyo, A.; Martín-García, I.; Moglie, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3549–3561.
6. Martín-García, I.; Alonso, F. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 18857–18862.

Acknowledgements

Spanish Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICIU; grant no. CTQ2017-88171-P), the Generalitat Valenciana (GV; grant no. AICO/2017/007 and the ISO (contract no. I-PAS-11/16).

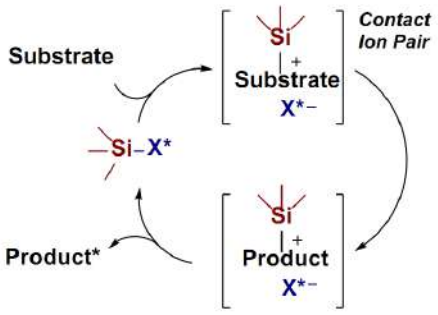
VERY STRONG AND CONFINED ACIDS ENABLE A GENERAL APPROACH TO ASYMMETRIC LEWIS ACID CATALYSIS

Prof. Dr. Benjamin List

Max-Planck-Institut fuer Kohlenforschung, Muelheim an der Ruhr, Germany. Department of Homogeneous Catalysis. list@kofo.mpg.de

As a fundamental activation mode, Lewis acid catalysis enables key reactions in chemical synthesis, such as the Diels–Alder and Friedel–Crafts reactions, and various aldol, Mannich, and Michael reactions. Consequently, substantial efforts have been directed towards the development of enantiopure Lewis acids, which have enabled important asymmetric variations of such reactions. Despite the plethora of elegant catalysts and methodologies developed in this context, a key limitation of enantioselective Lewis acid catalysis is the frequent need for relatively high catalyst loadings, which result from issues such as insufficient Lewis acidity, product inhibition, hydrolytic instability, and background catalysis.

We have recently proposed a new design for asymmetric Lewis acid catalysis. We developed in situ silylated disulfonimide-based organocatalysts, which address some of the above problems in various highly enantioselective Mukaiyama-type reactions involving silicon-containing nucleophiles with unprecedentedly low catalyst loadings. As an example of asymmetric counteranion-directed catalysis (ACDC), these reactions proceed via silylation of an electrophile, generating a cationic reactive species that ion-pairs with an enantiopure counteranion and reacts with a silylated nucleophile. We became interested in expanding this “silylium-ACDC” concept to, in principle, all types of Lewis acid catalyzed reactions, including those that do not involve silylated reagents. In my presentation, I will discuss how the concept evolved from our studies on ACDC. I will furthermore describe its first realization with the development of extremely active organic Lewis acid catalysts that enable asymmetric versions of highly challenging Diels–Alder reactions. The confined acids that form the basis of our latest catalyst design not only enable the utilization of small and unbiased substrates but, because of their high acidity, also the activation of previously inaccessible substrates for organocatalysis.



Silylium-ACDC

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

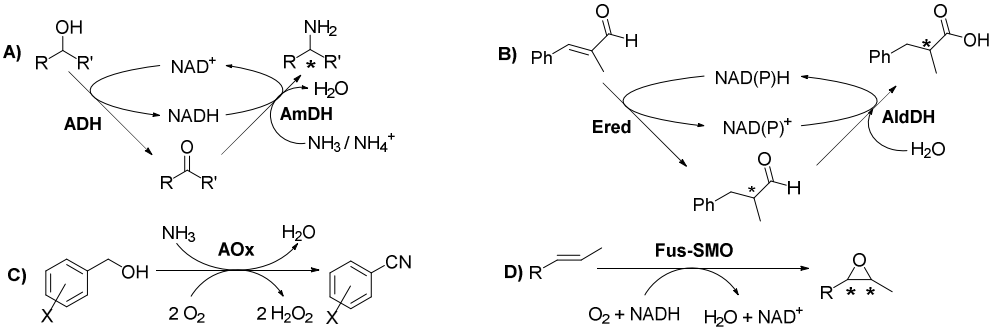
SUSTAINABLE CHEMISTRY VIA BIOCATALYTIC CASCADES USING NOVEL OXIDOREDUCTASES

Mutti, Francesco G.[1]

Van 't Hoff Institute for Molecular Sciences, HIMS-Biocat, University of Amsterdam, Amsterdam (1098 XH), The Netherlands, f.mutti@uva.nl

Keywords: **Biocatalysis, Oxidoreductases, Cascades, Asymmetric synthesis**

Oxidoreductase enzymes enable the selective manipulation of functional groups with unrivalled efficiency (examples in Figure **A-D**).[1] For instance, amine dehydrogenases (AmDHs) are a new class of enzymes that performs the reductive amination of carbonyl compounds with high chemo- and stereo-selectivity.[2] This exquisite selectivity of AmDHs and alcohol dehydrogenases (ADHs) enabled the development of the biocatalytic 'hydrogen-borrowing' amination (**A**), a reaction that converts racemic alcohols into enantiopure amines consuming only ammonia and producing water as the sole by-product.[3] The 'hydrogen-borrowing' concept was applied similarly by combining ene-reductases (EReds) with aldehyde dehydrogenases (AldDHs) towards the synthesis of optically active α-substituted carboxylic acids from α,β unsaturated aldehydes (**B**).[4] During our studies on alcohol oxidation, we also discovered an unprecedented enzymatic conversion of alcohols into nitriles at the sole expense of ammonia and dioxygen from air (**C**).[5] Finally, the last example will be the asymmetric biocatalytic epoxidation whose applicability was improved by the engineering of a chimeric enzyme (Fus-SMO, **D**).[6]



References

1. Dong, J. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9238-9261. 2. a) Knaus, T. et al. *Green Chem.* **2017**, *19*, 453-463; b) Tseliou, V. et al. *Nat. Commun.* **2019**, 10, 3717. 3. a) Mutti, F. G. et al. *Science* **2015**, *349*, 1525-1529; b) Böhmer, W. et al. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 731-735; c) Houwman, J. H. et al. *Green Chem.* **2019**, *21*, 3846-3857. 4. a) Knaus, T. et al. *Green Chem.* **2018**, *20*, 3931-3943. b) Knaus, T. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 223-233. 5. Vilím, J. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14240-14244. 6. Corrado, M. L. et al. *ChemBioChem* **2018**, *19*, 679-686.

Acknowledgements

This project has received funding from the European Research Council (ERC) under the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation programme (ERC-StG, No. 638271, BioSusAmin).

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

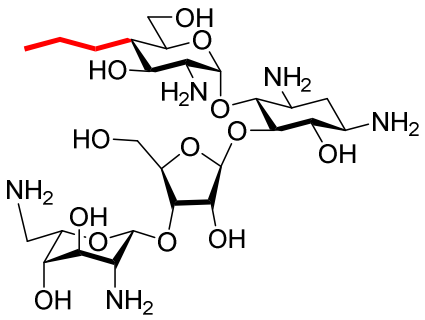
SACCHARIDES, PSEUDOSACCHARIDES AND THEIR MIMETICS

Crich, David[1,2,3]

[1]Department of Pharmaceutical and Biomedical Sciences, 250 West Green Street, University of Georgia, Athens, GA 30602, USA, david.crich@uga.edu
[2]Department of Chemistry, 140 Cedar Street, University of Georgia, Athens, GA 30602, USA
[3]Complex Carbohydrate Research Center, 315 Riverbend Road, University of Georgia, Athens, GA 30602, USA

Keywords: **Antibacterials, Aminoglycosides, RibosomesGlycosylation**

This lecture will cover recent work from the Crich laboratory on the design, synthesis, and evaluation of next generation aminoglycoside antibiotics for the treatment of multidrug resistant infections, including work in the paromomycin and apramycin series. Topics covered will include the interaction of aminoglycosides with bacterial and eukaryotic ribosomes giving rise to antibacterial activity and ototoxicity, respectively, mechanisms of antibacterial resistance to aminoglycosides, compound design, synthesis, and biological evaluation.[1]



Propylamycin

References

1. Crich, D., et al *J. Am. Chem. Soc*, **2019**, *141*, 5051

Acknowledgements

US PHS NIAID RO1 123352

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SOLVENTES EUTÉCTICOS NATURALES: NUEVAS TENDENCIAS PARA LA CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS BIOACTIVOS

Silva, María F.[1]; Boiteux, Joana[1], Fernández, María De Los A.[1]; Espino, Magdalena[1], Gómez, Federico J.[1]

[1]Instituto de Biologia Agricola de Mendoza (IBAM), Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Cuyo, CONICET, Mendoza (5501), Argentina, mfsilvamb@gmail.com

Keywords: **NADES, Quimica Analitica Verde**, **Bioextractos**

Un sistema eutéctico del griego "ευ" (eu = fácil) and "Τήξις" (teksis = fusión) es una mezcla que forma una súper-estructura en red que se funde a una temperatura única que es menor que los puntos de fusión de los componentes individuales que le dan origen. Cuando los compuestos que componen el DES son metabolitos naturales se denominan solventes eutécticos naturales (NADES). Los NADES han sido propuestos como un medio celular alternativo, además del agua y los lípidos. En este medio se podrían explicar un gran número de procesos biológicos que ocurren en todos los organismos vivos, como la biosíntesis de metabolitos y macromoléculas poco solubles en agua y la supervivencia de los organismos en condiciones extremas de sequía y frío. Además de sus implicancias en la bioquímica celular y los mecanismos fisiológicos, los NADES tienen un gran potencial en distintas aplicaciones. Nuestro equipo trabaja desde hace dos décadas en el desarrollo de metodologías analíticas alineadas con los principios de la química analítica verde destinadas a la extracción, purificación, preconcentración y determinación de analitos bioactivos. Durante la presentación, se mostrarán las contribuciones más recientes de nuestro grupo en relación a los NADES con especial énfasis en su diseño quimiométrico, su caracterización fisicoquímica, procedimientos de extracción y su potencialidad en cada etapa del proceso analítico global.

References

1. Espino, E., Solari, M., Fernández, M. A., Boiteux, J., Gómez, M., Silva, M. F. *J Pharm Biomed Analysis*, **2019,** 167, 15-20.
2. Fernandez, M., Espino, M. Gomez, F., Silva, M, *Food Chem* **2018**, 239, 671–678,.
3. Gomez, F., Espino. M., Fernandez, M., Raba, J., Silva, M, *Anal Chim Acta*, **2018,** 936, 91-96, 20166
4. Gomez, F., Espino, M., Fernandez, M., Silva, M., *ChemistrySelect* **2018** 3, 6122 – 6125.

Acknowledgements

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Cuyo, (Mendoza, Argentina), FONCyT.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

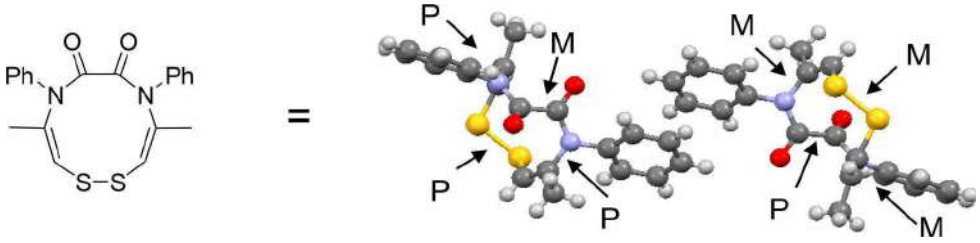
ATROPISOMERISM IN A 10-MEMBERED RING WITH MULTIPLE CHIRALITY AXES: (3Z,9Z)-1,2,5,8-DITHIADIAZECINE-6,7(5H,8H)-DIONE SERIES

Roussel, Christian

Chirosciences, Institut de chimie moléculaire de Marseille, Aix-Marseille Université 13397 CEDEX 20 Marseille France, christian.roussel@univ-amu.fr

Keywords: **Atropisomerism, Barriers to interconversion, Enantiomers**

For the first time, chirality in (3Z,9Z)-1,2,5,8-dithiadiazecine-6,7(5H,8H)-dione series was revealed. Enantiomers of the 4,9-dimethyl-5,8-diphenyl analogue were isolated at room temperature, and their thermal stability was determined. X-ray crystallography confirmed the occurrence of a pair of enantiomers in the crystal. Absolute configurations were assigned by comparing experimental and calculated vibrational/electronic circular dichroism spectra of isolated enantiomers. A distorted tesseract (four-dimensional hypercube) was used to visualize the calculated enantiomerization process, which requires the rotation around four chirality axes. Conformers of higher energy as well as several concurrent pathways of similar energies were revealed[1]. The benzoanalogue was also investigated as well as its mono and dioxidation products at sulfur[2]



References

1. Risso V., Farran D., Javierre, G., Naubron J-V., Giorgi M., Piras P., Jean M., Vanthuyne N., Fruttero R., Lorcy D., Roussel C. *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 7566-7573.
2. Risso V., Romano A., Lindamulage da Silva A., Farran D., Vanthuyne N., Mazzanti A., Roussel C. *in preparation*

Acknowledgements

ERASMUS supports to V. Risso (Torino University, Italy) and A. Romano (Bologna University, Italy) are gratefully acknowledged

RADICAL EMULSION POLYMERIZATION: A GREEN SYNTHESIS PATHWAY FOR THE PRODUCTION OF BIOBASED-POLYMER COLLOIDS AND HYBRID MATERIALS IN AQUEOUS MEDIA

Lacroix-Desmazes P.[1]

[1]Institut Charles Gerhardt de Montpellier, UMR 5253, CNRS, ENSCM, Univ Montpellier, Montpellier (34090, France, patrick.lacroix-desmazes@enscm.fr

Keywords: **radical polymerization, emulsion polymerization, green chemistry**

In the frame of the principles of green chemistry, safer solvents are recommended. Water is the mostly used solvent in radical emulsion polymerization, which is a process of polymerization widely employed in the industry. In this talk, we will present several challenges, which were faced in the last decade in our laboratory. Firstly, based on organic iodine chemistry, controlled radical polymerization mediated by sodium iodide has been successfully implemented in emulsion polymerization to grow surfactant-free block copolymer latexes.[1] Secondly, composite and hybrid latexes containing glycidyl moieties[2] and ceria nanoparticles[3], respectively, have been prepared, partly by RAFT polymerization derived from the radical organic chemistry of dithioesters, leading to gas-barrier coatings with improved thermal- and UV-resistance. Such hybrid latexes have also been used to prepare Pt-supported silica catalysts showing hierarchical porosity.[4] Thirdly, following our efforts to promote a sustainable chemistry, we will show our last results concerning the synthesis of renewable monomers derived from cardanol,[5] ferulic acid,[6] and eugenol,[7] to prepare biosourced latexes[8] by (mini)emulsion and seeded emulsion polymerizations (Figure 1). Finally, recent progress regarding organocatalyzed miniemulsion ring-opening metathesis polymerization will be presented.[9]

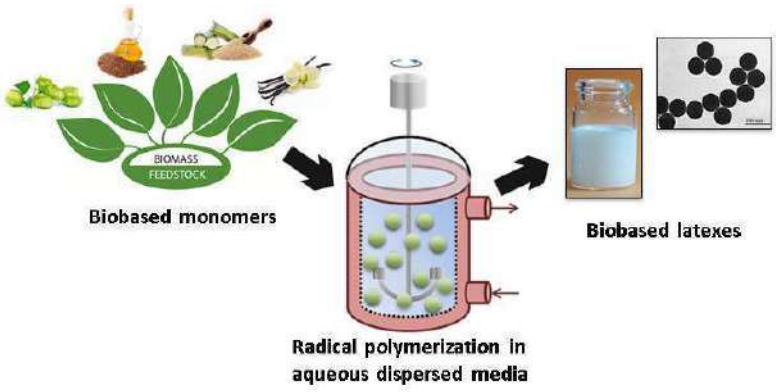


Figure 1. Preparation of biobased latexes by radical emulsion polymerization[8]

References

1. Tonnar, J.; Lacroix-Desmazes, P. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 1294-1297.
2. Garnier, J.; Dufils, P.E.; Vinas, J.; Vanderveken, Y.; van Herk, A.; Lacroix-Desmazes, P. *Polymer Degradation and Stability* **2012**, *97*, 170-177.

3. Warnant, J.; Garnier, J.; Van Herk, A.; Dufils, P.E.; Vinas, J.; Lacroix-Desmazes, P. *ACS Symposium Series* **2015**, *1188*, 309-325.
4. Sierra-Salazar, A.F.; Ayral, A.; Chave, T.; Hulea, V.; Nikitenko, S.I.; Perathoner, S.; Lacroix-Desmazes, P. *Topics in Catalysis* **2018**, *61*, 1424-1436.
5. Li, W.S.J.; Negrell, C.; Ladmiral, V.; Lai-Kee-Him, J.; Bron, P.; Lacroix-Desmazes, P.; Joly-Duhamel, C.; Caillol, S. *Polymer Chemistry* **2018**, *9*, 2468-2477.
6. Li, W.S.J.; Ladmiral, V.; Takeshima, H.; Satoh, K.; Kamigaito, M.; Semsarilar, M.; Negrell, C.; Lacroix-Desmazes, P.; Caillol, S. *Polymer Chemistry* **2019**, *10*, 3116-3126.
7. Molina-Gutiérrez, S.; Ladmiral, V.; Bongiovanni, R.; Caillol, S.; Lacroix-Desmazes, P. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2019**, doi/10.1021/acs.iecr.9b02338.
8. Molina-Gutiérrez, S.; Ladmiral, V.; Bongiovanni, R.; Caillol, S.; Lacroix-Desmazes, P. *Green Chemistry* **2019**, *21*, 36-53.
9. Pichavant, L.; Lacroix-Desmazes, P.; Chemtob, A.; Pinaud, J.; Héroguez, V. *Polymer Chemistry* **2018**, *9*, 5491-5498

Acknowledgements

PLD acknowledges all his co-authors of the cited papers for their great collaboration, and Solvay, Synthomer, ANR (ASAP: ANR-2010-RMNP-005-05; photondrop: ANR-16-CE07-0016) and SINCHEM Joint Doctorate Program-Erasmus Mundus Action (framework agreement No. 2013-0037) for financial support.

NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

María Dellafiore,[a] Andreia F. Jorge,[b],[c] Adele Alagia,[c],[d] Anna Aviñó,[c],[d] Santiago Grijalvo,[c],[d] Carme Fàbrega,[c],[d] Adolfo M. Iribarren, [e,f] Javier M. Montserrat,[f,g] **Ramon Eritja**[c],[d]

a INGEBI (CONICET), Vuelta de Obligado 2490, 1428 Buenos Aires, Argentina, b CQC, Departamento de Química. Universidade de Coimbra, Rua Larga, 3004-535 Coimbra, Portugal, c Centro de Investigación Biomédica en red Bioingeniería, Biomateriales and Nanomedicina (CIBER-BBN), Jordi Girona 18-26, E-08034 Barcelona, España, d Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC) (CSIC) Jordi Girona 18-26, E-08034 Barcelona, España, e Universidad Nacional de Quilmes, Roque Saenz Peña 352, 1876 Bernal, Argentina, f CONICET, g Universidad Nacional de General Sarmiento, J.M. Gutiérrez 1150, 1613 Los Polvorines, Argentina. recgma@cid.csic.es

Papiroflexia del ADN, siRNA, Oligonucleótidos terapéuticos

En los últimos años se ha demostrado que los oligonucleótidos pueden ser una alternativa para el diseño de nuevas drogas. De las varias estrategias que se están utilizando destacaremos el RNA de interferencia que utiliza una doble cadena de RNA (denominada siRNA) para dirigir la eliminación selectiva de un RNA mensajero determinado. Esta estrategia ha generado en Agosto de 2018 el primer siRNA aprobado por la FDA para el tratamiento de una enfermedad humana. Con el fin de incrementar la eficacia de estos tratamientos la investigación en este campo se dirige hacia dos direcciones importantes: 1) el desarrollo de modificaciones que aumenten la estabilidad de los siRNA en el suero y aumenten a su vez la eficacia de la acción inhibitoria; y 2) el desarrollo de formulaciones eficientes para los oligonucleótidos terapéuticos. En este trabajo se detallaran posibles soluciones generadas por nuestros grupos para estos dos problemas. En el primer estudio se detallará la síntesis y propiedades de siRNA modificados con 2'-C-metil-2'-desoxi-pirimidinas[1] mientras que en la segunda parte se detallará el uso de la papiroflexia del ADN (ADN origami) para la administración de 2'-deoxy-5-fluorouridina (FdU) a células de cáncer de colón resistentes al 5-fluorouracilo (FU).[2] En la papiroflexia del ADN se parte de una gran cadena de ADN que se va plegando de forma natural gracias a otros pequeños segmentos de ADN que actúan como si fueran grapas hasta obtener diversas estructuras tridimensionales. Las estructuras de ADN preparadas se han modificado con varias unidades de FdU. Además, se les han añadido varias moléculas de colesterol para incrementar su entrada celular. La combinación de estas estructuras de ADN modificadas con FdU y colesterol ha sido capaz de generar un sistema de administración que permite la entrada del medicamento en las células de cáncer de colon y ser degradadas en su interior generando el producto activo FdUMP evitando, de esta forma, la proliferación de estas células cancerosas que son resistentes al FU.

Referencias:

1- siRNA modified with 2'-deoxy-2'-*C*-methylpyrimidine nucleosides, M. Dellafiore; A. Aviñó; A. Alagia; A. Iribarren; J. Montserrat; R. Eritja, *ChemBioChem*, **2018**, *18*, 1123-1128.

2- DNA-based nanoscaffolds as vehicles for 5-fluoro-2'-deoxyuridine oligomers in colorectal cancer therapy. A.F. Jorge; A. Aviñó; A.A.C.C. Pais; R. Eritja; C. Fàbrega. *Nanoscale*, **2018** *10*, 7238-7249.

Resúmenes Área Fisicoquímica Orgánica



SÍNTESIS DE TRICARBOCIANINAS CON ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE Y FOTOESTABILIDAD MEJORADA

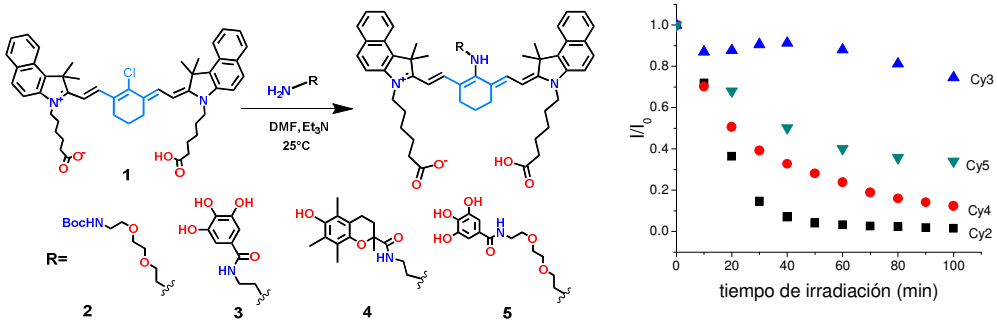
Javier M. Abbas[1], Alejandro Wolosiuk[2] y Carla C. Spagnuolo[1]

1-CIHIDECAR-UBA-CONICET, Dpto. de Química Orgánica, 3er piso, Pabellón II, Int. Güiraldes 2160, Ciudad Universitaria, C1428EGA, C.A.B.A., Argentina. 2- Gerencia Química – Centro Atómico Constituyentes, Comisión Nacional de Energía Atómica, CONICET, Av. Gral. Paz 1499 B1650KNA San Martín, Buenos Aires, Argentina. carlacs@qo.fcen.uba.ar

Tricarbocianinas, antioxidantes, fotoestabilidad

Las tricarbocianinas rígidas resultan especialmente atractivas como sondas fluorescentes en estudios biológicos debido a su emisión en el infrarrojo cercano (NIR), minimizando la interferencia por la autofluorescencia celular. El objetivo es la síntesis de sondas basadas en estas cianinas con propiedades fotofísicas mejoradas para su aplicación en técnicas de fluorescencia, especialmente microscopías avanzadas.

Siguiendo la hipótesis de que la unión covalente de compuestos antioxidantes a la estructura del fluoróforo permitirá lograr una mejora en la fotoestabilidad y el brillo[1], se optimizaron rutas sintéticas para la derivatización de ácido gálico y el TROLOX®. Estos compuestos se insertaron en la tricarbocianina **1** por sustitución nucleofílica radicalaria en la posición *meso*. Se observó una notable mejora en la fotoestabilidad de estos nuevos fluoróforos (**3**, **4** y **5**), mediante experimentos sobre la cinética de fotoblanqueo en distintos solventes, comparando con una molécula de referencia (**2**) y una cianina comercial (verde de indocianina, ICG). A su vez, se compararon estos estudios con la capacidad de generación de oxígeno singulete y poder antioxidante. En base a estos experimentos, se puede postular que la presencia de antioxidantes podría inhibir la vía de decaimiento no radiactiva, minimizando la formación de radicales desde el estado excitado.



Referencias:

1- Altman, R. B.; Terry, D. S.; Zhou, Z.; Zheng, Q.; Geggier, P.; Kolster, R. A.; Zhao, Y.; Javitch, J. A.; Warren, J. D.; Blanchard, S. C. *Nat Meth* 2012, **9**, 68-71.

FTALOCIANINA Y PORFIRINA CATIÓNICAS PARA LA FOTOINACTIVACIÓN DE BACTERIAS

Rocío B. Acosta, Verónica E. Gonzalez, Mariana B. Spesia y **Edgardo N. Durantini**.

IDAS-CONICET, Departamento de Química, FCEFQYN, Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta Nacional 36 Km 601, X5804BYA Río Cuarto, Córdoba, Argentina. E-mail: edurantini@exa.unrc.edu.ar.

Ftalocianina, Porfirina, Inactivación fotodinámica

En estos últimos años, la generación de resistencia a los antibióticos entre las bacterias patógenas hizo necesaria la búsqueda de nuevos tratamientos antimicrobianos efectivos.[1] La inactivación fotodinámica (PDI) puede ser propuesta como una alternativa para controlar una infección bacteriana, tanto cuando se desarrollan de forma plantónica y como biofilm. La PDI utiliza un fotosensibilizador, luz visible y oxígeno para producir especies reactivas de oxígeno (ROS) capaces de ocasionar daños en las biomoléculas celulares, conduciendo a la muerte celular.[2]

En este trabajo se estudiaron las propiedades espectroscópicas y fotodinámicas de cinc(II) 2,9,16,23-tetrakis[4-(*N*-metilpiridiloxi)]ftalocianina ($ZnPPc^{4+}$) y 5,10,15,20-tetra(4-*N*,*N*,*N*-trimetilamoniofenil)porfirina ($TMAP^{4+}$). Conjuntamente se investigó la actividad fotodinámica de ambos fotosensibilizadores *in vitro* sobre la bacteria Gram negativa *Escherichia coli* y diferentes cepas de la bacteria Gram positiva *Staphylococcus aureus*, desarrollándose de manera plantónica y biofilm. Los fotosensibilizadores seleccionados representan familias de agentes fotodinámicos con propiedades diferentes. La ftalocianina $ZnPPc^{4+}$ presenta una banda de absorción intensa ($\varepsilon > 10^5$ M^{-1} cm^{-1}) en la región denominada ventana fototerapéutica (~ 600-800 nm), específicamente a 680 nm. Contrariamente la porfirina $TMAP^{4+}$ presenta su mayor absorción a 412 nm. Por otro lado, ambos se caracterizan por producir oxígeno molecular singlete, $O_2(^1\Delta_g)$, con elevado rendimiento, alcanzando valores de 0,59 para $ZnPPc^{4+}$ y 0,65 para $TMAP^{4+}$.

Las suspensiones celulares de *E. coli* fueron tratadas con 1 µM de $TMAP^{4+}$, mientras que los biofilm requirieron mayor concentración (2 µM) para obtener resultados similares de inactivación. Por otro lado, las diferentes cepas de *S. aureus* fueron tratadas con concentraciones muy bajas de $ZnPPc^{4+}$ (500-25 nM) e irradiadas con luz visible por cortos periodos de tiempo (5-15 min). El tratamiento fotodinámico resultó altamente efectivo en suspensiones celulares de ambos microorganismos con sendos agentes. Así, se observó un 99,99 % de inactivación de las células plantónicas de *E. coli* tratadas con 1 µM de $TMAP^{4+}$, y un 99,9 % del biofilm. La fotoinactivación de *S. aureus* inducida por ambas moléculas fue rápida y efectiva en todos los casos estudiados.

Los resultados sugieren que $ZnPPc^{4+}$ y $TMAP^{4+}$ presentan propiedades interesantes como agentes fotosensibilizadores para su aplicación en la PDI de bacterias en suspensiones líquidas o que se desarrollan como biofilms.

Referencias:

1- Jenkins, D. R. *Medicine* 2017, **46**, 629-633.

2- Reynoso, E.; Ferreyra, D. D.; Durantini, E. N.; Spesia, M. B. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2019. DOI:10.1111/phpp.12477.

VOLTAMETRIA CÍCLICA COMO CONTROL DE LAS ESPECIES PRESENTES EN LÍQUIDOS IÓNICOS PROTICOS

Claudia G. Adam[a], Ma Virginia Bravo[a], Claudia D. Della Rosa[a] y José L. Fernández[a,b]

[a] IQAL (UNL-CONICET), Lab. Fisicoquímica Orgánica, Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, , Santiago del Estero 2829, Santa Fe, 3000, Argentina, e-mail: cadam@fiq.unl.edu.ar

[b] Programa de Electroquímica Aplicada e Ingeniería Electroquímica (PRELINE), Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santiago del Estero 2829, Santa Fe, 3000, Argentina

voltametría cíclica, líquidos iónicos próticos, calidad espectroscópica

Los líquidos iónicos (LIs) surgen como alternativa a los solventes orgánicos volátiles y son considerados amigables con el medio ambiente principalmente porque no son inflamables ni volátiles. La síntesis, caracterización, aplicaciones, además de los reportes acerca de su activa participación en los procesos de síntesis clásicos convirtió a este tópico en un apasionante campo de investigación. Los efectos específicos causados por su carácter iónico único, así como por sus estructuras particulares y auto-organización, confirman que su participación en las síntesis no se reduce a la de un simple disolvente. Muchos de los "novedosos" comportamientos reportados pueden entenderse a partir de las especies naturalmente presentes en el LIs, por lo cual su participación en un proceso de síntesis debe analizarse con precaución.

Los LIs próticos (LIPs) son considerado un subgrupo dentro de los LIs, forman una red enlace hidrógeno compleja que le confiere propiedades únicas y además poseen un protón en la estructura catiónica capaz de ser transferido a otras especies presentes. El objetivo de este trabajo es demostrar que el comportamiento reactivo de los LIPs se rige no solo por sus estructuras químicas, sino también por sus composiciones globales, que incluyen la presencia de ácidos y bases libres en equilibrio con los pares iónicos.

En esta dirección se analizaron seis LIPs compuestos por nitratos y acetatos de etilamonio (NEA y AEA), de dietilamonio (NDEA y ADEA), y de tributilamonio (NTBA y ATBA). Las especies presentes en estos LIPs fueron identificadas por voltametría cíclica (Tabla 1). Se logró demostrar que solo el NTBA se encuentra como par iónico, y que los otros cinco LIPs contienen cantidades variables de sus especies progenitoras (ácido y amina libre).

Tabla 1. Análisis cualitativo de especies presentes en los LIPs fundidos analizados a 60°C

LIP	Ácido libre / Cantidad	Amina libre / Cantidad
NEA	HNO_3 / significativa	EA / detectable
DEA	HNO_3 / detectable	DEA / detectable
TBA	HNO_3 / indetectable	TBA / indetectable[a]
EA[b]	AcOH/significativa	EA / indetectable
DEA	AcOH/significativa	DEA / detectable
TBA	AcOH/significativa	TBA / significativa

[a] TBA es insoluble en NTBA. [b] Analizado a 89°C.

Referencias:

1- Bravo, M. V.; Fernández J. L.; Adam C. G.; Della Rosa C. D. *ChemPlusChem* 2019, 84, 919–926

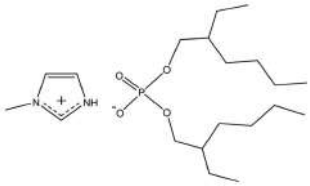
VESÍCULAS UNILAMINARES NO TRADICIONALES BASADAS EN EL SURFACTANTE PRÓTICO IMIM-DEHP

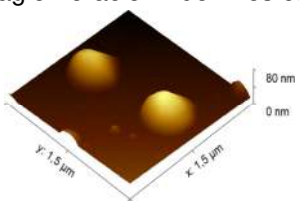
Andrada H. E. [1], Silva O. F. [2], Correa N. M.[1], Falcone R. D.[1]

1-Departamento de Química, Instituto para el Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS, UNRC-CONICET) Universidad Nacional de Río Cuarto, Agencia postal # 3. (X5804ALH) Río Cuarto, Córdoba, Argentina. 2-Departamento de Química Orgánica, Universidad Nacional de Córdoba. Medina Allende s/n (X5000HUA), Córdoba, Argentina. Email: handrada@exa.unrc.edu.ar

Palabras claves: Tensión Superficial, Dispersión dinámica de Luz, Microscopia de fuerza atómica.

La Química Supramolecular plantea el desarrollo y estudio de sistemas (organizados) altamente complejos formados por la interacción de varios componentes a través de fuerzas intermoleculares no covalentes. En este sentido, se destacan las micelas inversas y vesículas, que constituyen un grupo de agregados supramoleculares que presentan un rango muy amplio de aplicaciones. Los líquidos iónicos (LIs) son sales líquidas con punto de fusión < 100 ºC. En los últimos años, ha surgido un nuevo grupo de LIs con propiedades anfifílicas que pueden formar una variedad de sistemas organizados, entre ellos vesículas.[1] En el presente trabajo se utilizó el surfactante con características de LI bis- (2-etilhexil) fosfato de 1-metilimidazolio (imim-DEHP) para formar espontáneamente vesículas en agua, evaluando su comportamiento a diferentes pHs y en solución salina. Para la caracterización se emplearon técnicas tales como: Tensión Superficial (TS), Dispersión Dinámica de Luz (DLS) y Microscopia de Fuerza Atómica (AFM). Los resultados obtenidos mediante TS arrojaron valores de concentración vesicular crítica (CVC) de alrededor de $4x10^{-4}$ M en agua a pHs = 4-8 y de $2x10^{-4}$ M en solución salina a pH = 7. A pH = 2, el sistema muestra un valor de CVC de $6x10^{-4}$ M. Por otra parte, para un rango de [imim-DEHP] de $3x10^{-5}$ a $2x10^{-3}$ M mediante DLS se obtuvieron tamaños de vesículas de aproximadamente 130 nm de diámetro para pHs: 7 y 8 y en solución salina (0.9 %m/v). Del análisis de los índices de polidispersidad (PDI = 0.1 - 0.3) a estos pHs y la independencia con la concentración de surfactante se sugiere la presencia de vesículas unilaminares. Por otro lado, a pHs más bajos (2 y 4) la distribución de tamaños fue grande (PDI = 0.4-0.6) con diámetros entre 290-860 nm. Debido a la protonación del grupo fosfato (pK_a = 3.24) se estima un cambio en la carga superficial de las vesículas el cual altera el tamaño del sistema en agua. Este hecho se evidencia con una fuerte aglomeración de vesículas y/o formación de multicapas. Complementariamente, mediante imágenes de AFM se obtuvieron tamaños de alrededor de 70-80 nm de alto y 150-160 nm de ancho a pH 7 y aglomeración a pH 2. Se concluyó mediante TS que las CVC calculadas son del orden encontrado en literatura. Se observó una marcada estabilidad a pH > 4 y en solución salina. Por otra parte, mediante AFM se observó que las vesículas presentan tamaños y homogeneidad consistentes con las mediciones de DLS.





Referencias

1- C. Lepori, J. Silber, R. Falcone and N. Correa. RSC Adv., 2017, **7**, 44743-44750.

UTILIZACIÓN DE MICELAS INVERSAS EN LA SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE QUITOSANO MODIFICADO POR REACCIÓN DE MAILLARD

Joaquín Arata Badano[1], R. Darío Falcone[2], Mariana A. Montenegro[1]

[1]Centro de Investigaciones y Transferencia (CIT), Universidad Nacional Villa María. Villa María, Córdoba, Argentina.

[2]Instituto para el Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS). UNRC-CONICET. Departamento de Química. Facultad de Ciencias Exactas, Físico-Químicas y Naturales. Río Cuarto, Córdoba, Argentina.

Quitosano, Micelas Inversas, Nanopartículas.

La administración de moléculas bioactivas en su forma libre resulta, generalmente, en una baja biodisponibilidad. Esto se atribuye principalmente a un tiempo de residencia gástrico no adecuado, baja permeabilidad y/o solubilidad en el intestino, así como a la inestabilidad en el procesamiento de alimentos (temperatura, oxígeno o luz) o en el tracto gastrointestinal (TG) (pH, enzimas). La formación de nanopartículas (NPs) poliméricas mejora notablemente la biodisponibilidad de dichos compuestos, aumentando la solubilidad, la resistencia al TG y al procesamiento de los alimentos. Sin embargo, la metodología de formación de NPs de tamaño controlado es aún una etapa limitante en la aplicación de las mismas en industrias como la alimenticia y/o farmacéutica. En este trabajo se propone emplear micelas inversas (MIs) como nanorreactor[1] en la síntesis de NPs de quitosano (CH) y de dos derivados de quitosano con lactosa (CHL48 y CHL60). Para su formación los polímeros fueron entrecruzados iónicamente con tripolifosfato de sodio (TPP) dentro de dos tipos diferentes de MIs: isooctano/bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato de sodio (AOT)/H_2O e isooctano/octanol/Triton X-100 (TX100)/H_2O a contenido acuoso (W_0 = [H_2O]/[surfactante] = 5) constante. El tamaño y polidispersidad (IP) de las NPs de CH/TPP fue evaluado por dispersión dinámica de luz (DLS) y los resultados obtenidos (Tabla 1) fueron comparados en ambos tipos de MIs.

Tabla 1. Tamaños e índices de polidispersidad (IP) de las NPs sintetizadas en micelas de AOT y de TX100. W_0 = 5, [AOT] = 0.1 M y [TX100] = 0.2 M.

Polímero	**Isooctano/AOT/H_2O**		**Isoctano/octanol/TX100/H_2O**	
	Diámetro (nm)	IP	Diámetro (nm)	IP
CHNat/TPP	526 ± 40	0,07 ± 0,04	306 ± 12	0,15 ± 0,03
CHL48/TPP	491 ± 33	0,10 ± 0,06	353 ± 10	0,17 ± 0,02
CHL60/TPP	546 ± 36	0,15 ± 0,10	309 ± 20	0,25 ± 0,07

El uso de MIs como nanorreactores resulta útil en la obtención de NPs de tamaño controlado y monodispersas. Es de destacar que se observa la influencia de la naturaleza del surfactante y tipo de polímero empleado en la síntesis de las NPs lo que permitiría seleccionar el nanorreactor/polímero para una dada aplicación.

Referencias:

1- Orellano, M. S.; Porporatto, C.; Silber, J J.; Falcone, R. D.; Correa, N. M. Carbohydrate Polymers; 2017,171, 85 – 93.

DISEÑO Y SINTESIS DE LIGANDOS FLUORESCENTES PARA LA DETECCION DE PROTEINAS BLANCO

Nicolas Arrupe[a], Ana Bellomo[b] y Luciana Giordano[a]

[a]CIBION-CONICET, Ciudad de Buenos Aires, 1425, Argentina, E-mail: nicolas.arrupe@cibion.conicet.gov.ar; luciana.giordano@cibion.conicet.gov.ar

[b]Instituto Nacional de Tecnología Industrial (Departamento de Ingredientes Activos y Biorefinerías, San Martin, B1650WAB, Buenos Aires, Argentina)

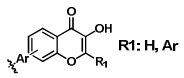
Screening, fluorescencia, sonda

Las interacciones proteína-ligando se encuentran vinculadas a diversos procesos bioquímicos y el estudio de estas puede ser aprovechado para desarrollar sistemas selectivos de detección, imágenes y descubrimiento de nuevos fármacos. Dentro de esta última área una de las herramientas más utilizadas es el screening, técnica que permite encontrar potenciales fármacos dentro de un gran número de compuestos con capacidad de modular la actividad biológica de blancos terapéuticos. Los ensayos usados para realizar esta selección deben ser reproducibles, robustos y confiables. Las técnicas basadas en fluorescencia son simples, económicas sensibles y ampliamente usadas en screening. El encendido de la fluorescencia puede llevarse a cabo luego de generar una sonda fluorescente acoplando un fluoróforo a un ligando activo que se une al domino de la proteína blanco.[1] Muchas sondas de este tipo son diseñadas para monitorear actividades enzimáticas en donde la sonda es activada por una reacción enzimática, pero, el diseño de sondas que se encienden en proteínas no enzimáticas se encuentra poco explorado por lo que es novedoso y deseable.

En nuestro grupo nos focalizamos en dos conceptos de detección: (i) sondas sensibles al entorno que exhiben una fluorescencia muy débil en un medio polar y/o prótico, pero una fluorescencia fuerte en un medio hidrofóbico, 3-hidroxicromonas[2] (**1**) y (ii) sondas de rotores moleculares, en donde bajo irradiación se produce una transferencia de carga intramolecular mediante una vía de relajación torsional no radiativa, siendo así sensibles a cambios en la viscosidad del medio, BODIPY (**2**).[3]

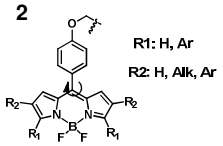
Se presentará la síntesis y la respuesta de fluorescencia de: 3-hidroxicromas y BODYPYs *meso* sustituidos acoplados a un ligando/inhibidor específico de la Carboanhidrasa Humana II, proteína modelo usada como blanco (**3**).

1



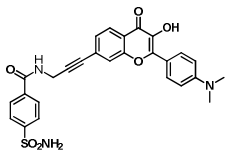
3-Hidroxicromonas

2



BODIPYs meso sustituidos

3



Sonda fluorescente: Ligando acoplado a 3-hidroxicromona

Referencias:

1- H. Kobayashi. Chem. Rev. 2010, **110** (5), 2620-2640.
2- L. Giordano. *J. Phys. Chem. Lett.* 2012, **3** (8), 1011-1016.
3- A. Loudet.; *Chem. Rev.* 2007, **107** (11), 4891-4932.

MODELADO POR DFT/SMD DE LA FORMACION DE EPOXIDOS Y SU RUPTURA EN GALACTANOS SULFATADOS

Tomás Benech Arnold, Diego A. Navarro y Carlos A. Stortz

Depto. Química Orgánica-CIHIDECAR, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Univ. Buenos Aires, C. Universitaria, 1428 Buenos Aires, Argentina. E-mail: tbenech@qo.fcen.uba.ar

desulfatación, galactanos, modelado molecular.

La desulfatación de polisacáridos mediante tratamiento alcalino es utilizada como herramienta para la elucidación estructural y como modulador de las propiedades fisicoquímicas. Aunque los grupos sulfato generalmente se consideran estables a la hidrólisis alcalina, pueden perderse en el curso de una reacción de eliminación que requiere condiciones estereoquímicas adecuadas para la sustitución nucleofílica intramolecular[1]. Un ejemplo de ello es la formación del derivado bicíclico 3,6-anhidrogalactosa a partir del precursor α-galactopiranosa 6-sulfato en medio básico acuoso que ocurre en galactanos de algas rojas. No ha podido determinarse otro tipo de desulfatación alcalina en estos galactanos, aunque sí en otros polisacáridos[2].

Mediante el uso de modelado molecular, se realizó un estudio termodinámico y cinético de una serie de reacciones propuesta a partir de la desulfatación en medio alcalino de unidades de α-D-galactosa enlazadas en posición 4 que contienen un grupo éster sulfato ubicado en el C-2 o en el C-3 en galactanos. En primer lugar, se planteó una reacción intramolecular del tipo S_N2 para la formación de un epóxido, obteniéndose como productos el derivado de 2,3 anhidro-α-talosa o de 2,3 anhidro-α-gulosa según la posición del sulfato. Una vez generado el epóxido, se propone su apertura mediante una reacción S_N2 por ataque nucleofílico del ion OH^- al C-2 ó C-3 del anillo del azúcar dando lugar a dos posibles productos: α-D-idosa y α-D-galactosa. A modo comparativo, se hizo el mismo estudio a partir de derivados de α-D-glucosa 2-sulfato y α-D-glucosa 3-sulfato.

Con el objetivo de disminuir la complejidad en todos los cálculos realizados, se reemplazaron los enlaces glicosídicos involucrados en el C-1 y C-4 por grupos metoxilos y el grupo –OH del C-6 por un –H. Se optimizaron todas las estructuras involucradas y se determinaron las estructuras de transición de las reacciones mediante el método de DFT utilizando el funcional de interacción/correlación M06-2X, la base 6-31+G(d,p) y el modelo de solvente continuo de campo de reacción autoconsistente SCRF=SMD.

A partir de los cálculos se determinó que todas las reacciones son exergónicas, siendo siempre más favorable la apertura del epóxido respecto a la formación del mismo. Por otro lado, no se encontraron diferencias apreciables al comparar la magnitud de los valores de ΔG y las energías de activación de cada una de las reacciones estudiadas según el derivado utilizado, con excepción de la α-D-glucosa 2-sulfato, donde la barrera de energía para formar el epóxido es considerablemente más alta que para el resto.

Referencias:

1- Turvey J. R. *Adv. Carbohydr. Chem.* 1965, **20**, 183–218.
2- Jaseja M.; Rej R. N.; Sauriol F.; Perlin A. S. *Can. J. Chem.*1989, **67**, 1449–1456.

FOTODEGRADACIÓN DE FTALATO DE DI-*n*-BUTILO EN FASE HOMOGÉNEA Y EN CUBIERTAS PLÁSTICAS DE USO HORTÍCOLA

Giselle A. Berenstein[1,2,3], Javier Montserrat[1,2], Silvana B. Basack[1] y Sergio Bonesi[3]

[1] Área de Química, Instituto de Ciencias, Universidad Nacional de General Sarmiento, Los Polvorines, CP: B1613, Argentina, gberenst@campus.ungs.edu.ar). [2] CONICET. [3] Dpto. Química Orgánica, CIHIDECAR-CONICET, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina.

Fotodegradación; Polietileno; Ftalatos.

En este trabajo se estudió la cinética de fotodegradación del ftalato de di-*n*-butilo (DBP) en cubiertas plásticas agrícolas (mulching y polietileno cristal) utilizadas en horticultura. En estos sistemas productivos una vez que los plásticos cumplen su ciclo de vida útil, quedan acumulados y abandonados cerca de los cultivos.[1,2] Los plásticos y sustancias químicas sorbidas en los mismos, como por ejemplo los ésteres ftálicos (PAEs),[3] podrían experimentar fenómenos de degradación foto-inducida por la radiación solar UV. El objetivo de este trabajo fue estudiar los mecanismos de las reacciones de fotodegradación del DBP en películas plásticas de polietileno utilizadas comercialmente. Para ello, se realizó un estudio mecanístico por irradiación a λ = 254 nm y λ = 310 nm de soluciones de DBP en distintos solventes como ciclohexano, metanol o agua. Una vez identificados los productos de fotodegradación en fase homogénea se procedió a estudiar las cinéticas de fotodegradación sobre films de mulching negro y polietileno cristal dopados con DBP. Los productos de fotodegradación se identificaron por GC-MS, previa derivatización con *N,O*-bis(trimetilsilil) trifluoroacetamida. Las cinéticas se analizaron por HPLC-DAD UV VIS y GC-MS. La irradiación de DBP a λ = 254 nm en agua, metanol y ciclohexano dio ftalato ácido de *n*-butilo (MBP) y ácido ftálico (AP) con un consumo de DBP en ciclohexano de sólo 64 % en 8 horas de irradiación mientras que, en agua, el consumo de DBP fue cuantitativo luego de 4 horas (ver Figura 1). Por otro lado, la cinética de fotodegradación pareciera ser más lenta sobre el mulching negro y el polietileno cristal que en ciclohexano (50 % y 46 % de degradación a las 8 horas, respectivamente). Estos estudios representan una primera aproximación al análisis del impacto ambiental producido por el abandono de cubiertas plásticas con ftalatos en suelos frutihortícolas.

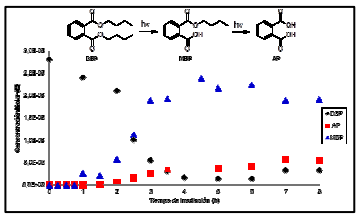


Figura 1. Reacción y cinética de fotodegradación del DBP en agua.

Referencias:

1- Liu, E. K.; He, W. Q. Yan, C. R. *Env. Res. Lett.* 2014, **9**, 1–3.
2- Ramos, L., Berenstein, G., Hughes, E. A., Zalts, A., Montserrat, J. M. *Sci. Tot. Env.* 2015, **523**, 74–81.
3- Wang, J., Luo, Y., Teng, Y., Ma, W., Christie, P. y Li, Z. *Env. Poll.* 2013, **180**, 265–273.

CORRELACIÓN ENTRE REACTIVIDAD, ENERGÍA DE FORMACIÖN DEL DÍMERO E INTENSIDAD DE LA UNIÓÓN HIDRÓGENO EN EL NUCLEÓFILO EN REACCIONES DE S_NAr EN SOLVENTES APRÓTICOS

Federico D. Bergero[1], Susana B. Ramos[1] y **Cecilia E. Silvana Alvaro[2]**

[1]Depto de Física, Fac. de Ingeniería, Univ. Nac. del Comahue.PROBIEN, CONICET - UNCo
[2]Área Química Orgánica, Fac. de Ingeniería. Univ. Nac. del Comahue. PROBIEN, CONICET - UNCo. Buenos Aires 1400 (8300) Neuquén. Argentina. e-mail: silvanitaces@gmail.com

Unión Hidrógeno, Mecanismo del Nucleófilo Dímero, Cálculos Mecánico cuánticos.

La Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr) es un tipo de reacción de importancia en sistemas biológicos y procesos industriales que puede proceder a través de diferentes mecanismos. Si reacciones S_NAr con aminas y sustratos aromáticos activados por grupos atractores de electrones se realizan en solventes de baja permitividad, se establecen interacciones débiles no covalentes como la unión hidrógeno (unión H), las que determinan un tercer orden en amina en la ley cinética[1]. En estos casos se ha propuesto el mecanismo nucleófilo dímero, en que el nucleófilo atacante es un dímero de la amina formado por unión H.

En estudios anteriores[1] determinamos experimentalmente la reactividad de reacciones S_NAr de 2,4-dinitroclorobenceno con 3-dimetilamino-1-propilamina, 1-(2.aminoetil)piperidina, N-(3-aminopropil)morfolina, 2-guanidinobencimidazol y las aminas biológicas histamina, arginina, agmatina, lisina y dopamina. En el presente trabajo informamos cálculos teóricos de dímeros y monómeros de dichas aminas. Se realizaron con el modelo DFT B3LYP/6-31++G(d,p) y el modelo de solvente SMD, calculando la energía de formación de dímeros con corrección de error de superposición de base (BSSE). Realizamos cálculos AIM[2] para determinar la densidad electrónica en los puntos críticos de enlace de las uniones H inter- e intramoleculares, la cual se ha observado que es proporcional a la energía de estabilización asociada a la unión H[2].

Encontramos correlación positiva con un modelo exponencial (R=0.82), entre la energía de formación del dímero calculada y la reactividad (k_ψ,s^{-1}) hallada experimentalmente, en los casos que la reacción procede mediante el mecanismo nucleófilo dímero. También encontramos correlación positiva exponencial (R=0.91) entre la suma de las densidades electrónicas de las uniones H (inter- e intramoleculares) del dímero, y del "*dímero intramolecular*" calculadas cuando la cinética de reacción es compatible con el mecanismo S_NAr clásico, que determina segundo orden en amina en la ley cinética. Se discutirán estos resultados.

Referencias:

1- Alvaro, C. E. S.; Bergero, F.; Bolcic, F. M.; Ramos, S. B.; Nudelman N. S. *J. Phys. Org. Chem.* 2016, **29**(11), 565-573. doi: 10.1002/poc.3519.
2- Matta, C. F.; Boyd, R. J. 2007, An Introduction to the Quantum Theory of Atoms in Molecules. In *The Quantum Theory of Atoms in Molecules* (eds. C. F. Matta and R. J. Boyd).

CARACTERIZACIÓN DE UN AGLUTINANTE ACRÍLICO COMERCIAL SOMETIDO A ENVEJECIMIENTO

Astrid Blanco Guerrero[1], Norma D'Accorso[2], **Marta S. Maier[1,3]**

[1]UMYMFOR, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1428EGA, Argentina, maier@qo.fcen.uba.ar

[2]CIHIDECAR, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1428EGA, Argentina

[3]Centro de Investigación en Arte, Materia y Cultura, IIAC, Universidad Nacional de Tres de Febrero, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1104ACA, Argentina

Aglutinante, envejecimiento acelerado, espectroscopia

Desde la década del 50 los materiales acrílicos se incorporaron en la producción de obras de arte, en conservación y restauración puesto que son insolubles en agua (una vez secos), fáciles de aplicar y seguros para la salud. Además, su compatibilidad con una amplia variedad de pigmentos y aditivos ha posibilitado la comercialización de este tipo de pinturas en diferentes tonos y combinaciones cromáticas[1]. Las pinturas acrílicas artísticas están compuestas principalmente por un copolímero, pigmentos, rellenos y otros aditivos, como surfactantes, agentes antiespumantes, estabilizantes, espesantes, entre otros; produciendo una mezcla bastante compleja. Por lo tanto, se requiere de un análisis multianalítico para la caracterización de estos materiales.

En este trabajo nos centramos en la caracterización de un aglutinante acrílico no pigmentado de la marca comercial Alba y en el estudio de su estabilidad en dos condiciones de envejecimiento. La preparación de las muestras consistió en extender el acrílico sobre papel de aluminio, secando a temperatura ambiente hasta peso constante. Una de las muestras fue sometida a exposición solar directa en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (los datos de la radiación solar fueron proporcionados por el Servicio Meteorológico Nacional) durante 2 meses. Otra muestra fue expuesta en una cámara de envejecimiento acelerado Atlas Ci4000 Weather-Ometer® a 1,10 W/m^2/nm @ 420 nm de acuerdo con los lineamientos de la norma ISO 105-B02, durante el mismo tiempo.

Se determinó por espectroscopia de Fluorescencia de Rayos X la ausencia de rellenos inorgánicos. El análisis por RMN (^{1}H y ^{13}C) sugiere que el acrílico correspondería al copolímero PMMA/PBA. Por espectroscopia FTIR-ATR se observó que después del envejecimiento las muestras registraron un incremento en la intensidad de la banda del hidroxilo (3600-3100 cm^{-1}) y un ensanchamiento de la banda del carbonilo en 1729 cm^{-1} que indicaría la formación de productos de degradación. Por calorimetría de barrido diferencial (DSC) se determinó que después del envejecimiento, en ambos casos, hubo un incremento en la temperatura de transición vítrea (Tg) debido a la evaporación del vehículo generando pérdida en la flexibilidad de este material. Estos resultados son importantes para evaluar la influencia de pigmentos inorgánicos y orgánicos en la estabilidad de la formulación acrílica final.

Referencias:

1- Pintus, V.; Manfred, S. *Anal Bioanal Chem*. 2011, **399**, 2961-2976.

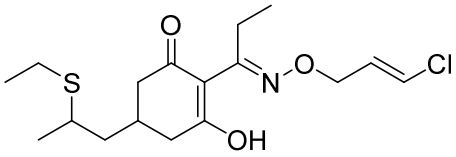
ESTUDIO ESTRUCTURAL DE EQUILIBRIOS RÁPIDOS EN EL HERBICIDA CLETODIM POR MEDIO DE RMN Y CÁLCULOS TEÓRICOS

Maricel Caputo, Diego D. Colasurdo y **Sergio L. Laurella.**

CEDECOR (Departamento de Química, FCE, UNLP – CIC). 47 y 115 s/n, La Plata, CP1900, Argentina, sllaurella@quimica.unlp.edu.ar).

Cletodim, equilibrios rápidos, RMN.

El cletodim ((E,E)-2-[1-[((3-cloro-2-propenil)oxi)imino]propil]-5-[2-(etiltio)propil]-3-hidroxi-2-ciclohexan-1-ona) es un herbicida sistemático postemergente que pertenece a la familia de las ciclohexanodiona oximas. Es efectivo para el control de varias gramíneas en cultivos tales como soja, algodón, tabaco, entre otros.[1] La degradación de este herbicida en agua clorada[2] ha permitido identificar sulfonas y sulfóxidos entre sus productos de degradación. También se ha observado que se descompone en medio acuoso (especialmente en medio ácido) en presencia de radiaciones UV, dando lugar a más de 30 productos de degradación de variada toxicidad.[3]



Se registraron espectros ^{1}HRMN, ^{13}CRMN y COSY de cletodim puro en $CDCl_3$, DMSO-d_6, acetona-d_6 y D_2O encontrándose dos conjuntos de señales correspondientes a dos isómeros mayoritarios. La posición del equilibrio mostró una fuerte dependencia con la polaridad del solvente. Los espectros RMN registrados a diferentes temperaturas permitieron determinar las variables termodinámicas para los equilibrios involucrados. Los resultados muestran que cletodim exhibe dos isómeros predominantes cuya proporción depende fuertemente de la polaridad del solvente: una estructura que presenta un puente hidrógeno interno O–H···N=C (predominante en solventes poco polares) y una estructura estabilizada por puentes de hidrógeno O–H···solvente (predominantes en solventes polares protofílicos).

A fin de apoyar los resultados experimentales, se llevó a cabo un estudio conformacional de la molécula de cletodim. Las estructuras de mínima energía fueron optimizadas primero en vacío y luego en cada solvente. Se calcularon los tensores de apantallamiento que corresponden a cada una de estas estructuras, calculando todos los desplazamientos usando factores de escala.[4] Los resultados obtenidos por cálculos respaldan las estructuras propuestas por medio de RMN experimental.

Referencias:

1- Iwataki, I. (ISBN 0-8493.5859-0), *CRC Press*, 1992, 397-426.
2- Sandín-Espana, P.; Magrans, J. O.; García-Baudín, J. *Chromatographia* 2005, **62**, 133-137.
3- Falb, L. N.; Bridges, D. C.; Smith, A. E. *J.;Assoc. Off. Anal. Chem.* 1991, **74**, 999-1002.
4- Lodewyk, M.; Siebert, M.; Tantillo, D.; Chem. Rev. 2012, **112**, 1839-1862.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

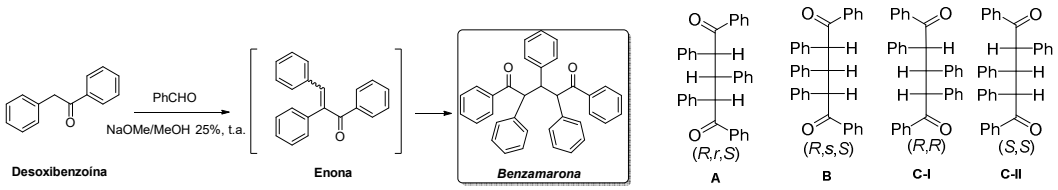
BENZAMARONA, ÚNICO DIASTEREÓMERO DE 1,2,3,4,5-PENTAFENILPENTAN-1,5-DIONA. ¿POR QUÉ?

Juan José Casal[a], José Manuel Aguirre[b] y **Beatriz Lantaño[a,b]**

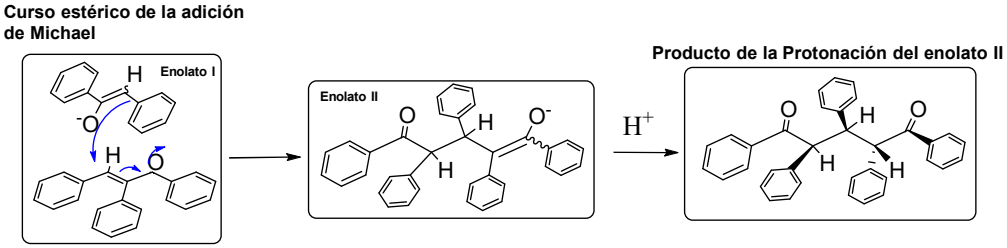
[a]Química Orgánica II. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, CP1113, beatrizl@ffyb.uba.ar [b]Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Nacional de Luján, Luján.

Benzamarona, enolato, condensación de Claisen-Schmidt

La estructura de la Benzamarona, 1,2,3,4,5-pentafenilpentan-1,5-diona, obtenida en las condiciones de Claisen-Schmidt ha sido informada en la literatura desde fines del siglo XIX, sin embargo recién en 2011 nosotros publicamos un estudio en el cual empleando NMR y Difracción Rx[1] asignamos la configuración al único diastereómero formado (racemato: 2*R/S*,4*R/S*).



Aún hoy queda por dar respuesta a: *¿Por qué a partir de desoxibenzoína y benzaldehído en las clásicas condiciones de la Condensación de* Claisen-Schmidt *se forma una pentan-1,5-diona y como un único diastereómero?* y *¿Cuáles son las características estructurales de la α-fenilchalcona que en estas condiciones conduce a la adición de Michael?* Intentando dar respuestas estudiamos, a través de cálculos a nivel *ab initio*[2] y de la teoría del funcional de la densidad (DFT)[3], el contenido energético de los tres posibles diastereómeros de la pentan-1,5-diona en vistas a justificar la formación exclusiva del racemato **C**. Además, se realizaron los cálculos tendientes a echar luz sobre el curso estérico de: *La adición del enolato de la desoxibenzoína al aceptor de Michael (Enolato **I**); *La estabilidad del nuevo enolato formado (Enolato **II**) y *El paso de protonación de dicho enolato. Los resultados obtenidos indican que la reacción de condensación seguida de adición de Michael es debido a la diferente reactividad de la enona y que la estereoquímica del producto, la Benzamarona, depende de la protonación del enolato **II**.



Referencias:

1- Mufato, J.D.; Vega, D.R.; Aguirre, J.M.; de la Faba, D.J.; Lantaño, B. *J. Mol. Struct.* 2011, **987**, 119-125.
2- Cucinotta, C. S.; Ruini, A.; Catellani, A.; & Stirling, A. *ChemPhysChem* 2006, **7**(6), 1229-1234.
3- Alagona G.; Ghio C. *Int. J. Quantum Chem.* 2008, **108**, 1840-1855.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

BENCIL SELENOCIANATOS COMO SELENOLES ENMASCARADOS. REDUCCIÓN QUÍMICA CON RONGALITA Y SU APLICACIÓN EN SINTESIS

Willber D. Castro-Godoy y **Juan E. Argüello**

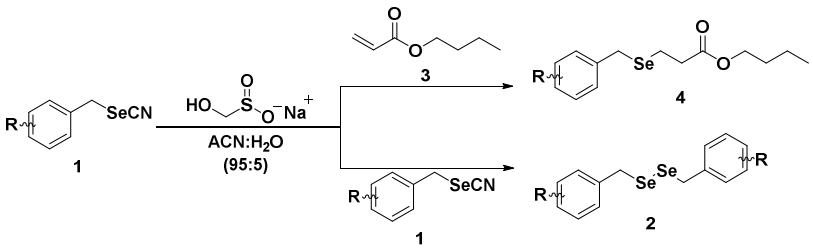
Departamento de Química Orgánica, INFIQC-CONICET, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, 5000, Argentina, jea@fcq.unc.edu.ar.

Selenoles enmascarados, reducción, seleno éteres asimétricos.

El átomo de selenio se puede introducir en un sustrato orgánico a través de reactivos nucleofílicos, electrofílicos o como un radical. Actualmente, se han desarrollado un gran número de metodologías para preparar nucleófilos de selenio. Éstas involucran la inserción de Se en reactivos organolíticos u organomagnesianos, hidrólisis de selenocianatos y reducción de diselenios o selenio elemental. Los aniones de Se generalmente se preparan *in situ* por su sensibilidad a la oxidación en presencia de oxígeno (aire). Tomando en cuenta esto, en el presente trabajo nos planteamos la síntesis de bencil selenocianatos (**1**), los cuales presentan la ventaja de ser estables y fáciles de manipular, además de su posterior reducción generando nucleófilos de Se. En este caso el grupo SeCN puede actuar como un pseudo halógeno o como un selenol enmascarado.

Se estudió la reducción química una familia de bencil selenocianatos (**1**) empleando agentes reductores, tales como: rongalita, ditionito de sodio y tiosulfato de sodio. De acuerdo con los resultados obtenidos, el empleo de rongalita brindó de manera cuantitativa y selectiva los correspondientes productos diselenuros (**2**), los cuales provienen del ataque nucleofílico al sustrato. Empleando esta metodología fue posible obtener rendimientos de muy buenos a excelentes (85-100%) de los correspondientes productos dibencil diselenuros (**2**) en tiempos cortos de reacción. Adicionalmente, se desarrolló una metodología simple la cual emplea los aniones bencil selenatos ($ArCH_2Se^-$) generados *in situ* para llevar a cabo reacciones de sustitución nucleofílica alifática y aromática, apertura de anillo epóxido y adición de tipo Michael ampliando de esta manera la diversidad estructural de los compuestos sintetizados.

En base a las evidencias experimentales podemos concluir que los bencil selenocianatos pueden actuar como selenoles enmascarados formando nucleófilos de Se a través de reacciones de transferencia de electrones. Posteriormente, estos nucleófilos pueden participar en reacciones con otras moléculas orgánicas formando seleno éteres asimétricos de manera eficiente.



Referencias:

1- Bouchet, L. M.; Peñéñory, A. B.; Robert, M.; Argüello, J. E. *RSC Adv,* **2015**, 5, 11753-11760.

EVIDENCIA DE LA PRESENCIA DE TAUTÓMEROS MINORITARIOS EN NITROANILINAS SELECCIONADAS

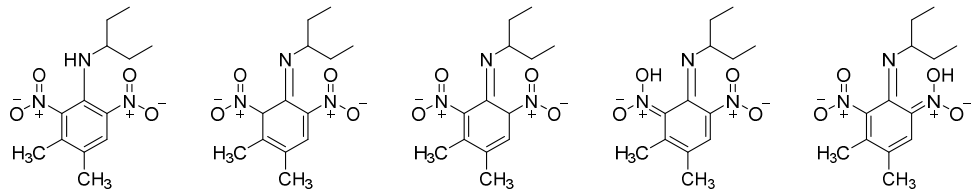
Diego D. Colasurdo, Matías N. Pila, Sergio L. Laurella, Danila L. Ruiz y Patricia E. Allegretti.

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas CONICET
Centro de Estudio de Compuestos Orgánicos CEDECOR, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de la Plata FCE-UNLP La Plata B1900BJW, Argentina
Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires CICBA.,
diego.colasurdo@quimica.unlp.edu.ar.

Tautomerismo, Pendimetalina, Espectrometría de masas.

Como es sabido, algunos tautómeros (incluso aún si existen como formas minoritarias) pueden jugar un papel importante en algunos mecanismos de reacción. El objetivo de este trabajo es analizar la posibilidad de ocurrencia del tautomerismo *nitro-aci* en el plaguicida pendimetalina, que ha sido tomada como modelo para el presente trabajo y en otras *o*-nitroanilinas, tratando de comprobar la existencia de formas tautoméricas minoritarias por asignación de picos específicos en el espectro de masa de impacto electrónico de los compuestos. Adicionalmente, con el objetivo de apoyar los datos experimentales, se realizó la optimización teórica de las formas tautoméricas utilizando el software Gaussian con nivel de teoría B3LYP y 6-31G(d,p) más 6-311++G(d,p) como bases.[1]

Las 2,5-dinitroanilinas pueden existir *a priori*, como cinco tautómeros en equilibrio. Estas estructuras (nombradas **I-V** de aquí en adelante) se muestran a continuación para la pendimetalina (**1**).



I II III IV V

Todos los caminos de fragmentación que se propusieron pueden ser utilizados para explicar picos análogos en los espectros de la butralina (**2**) y del alcohol 4-[(1-etilpropil) amino]-2-metil-3,5-dinitrobencílico (**3**). En todos los casos se encontró un pico a m/z = M-90, el cual solo puede ser explicado a partir de los tautómeros **II** y **III** por un único camino de fragmentación. Este fue confirmado por experimentos MS-MS. Con el objetivo de encontrar evidencia adicional sobre este camino de fragmentación se analizó el espectro de masa de 2,4,6-trinitro-N-metilanilina y de 4-(1,1-dimetiletil)-N-(1-metilletil)-2,6-dinitroanilina, las cuales no pueden seguir el mencionado camino de fragmentación, no encontrando el pico a m/z = M-90.

Referencias:

1- J. J. P. Furlong, J.J.P, Schiavoni, M.M; Castro, E.A. *Russ J Org Chem.* 2008.

COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DE ADSORCIÓN DE METOLACLOR SOBRE PARTÍCULAS DE SÍLICE FUNCIONALIZADA

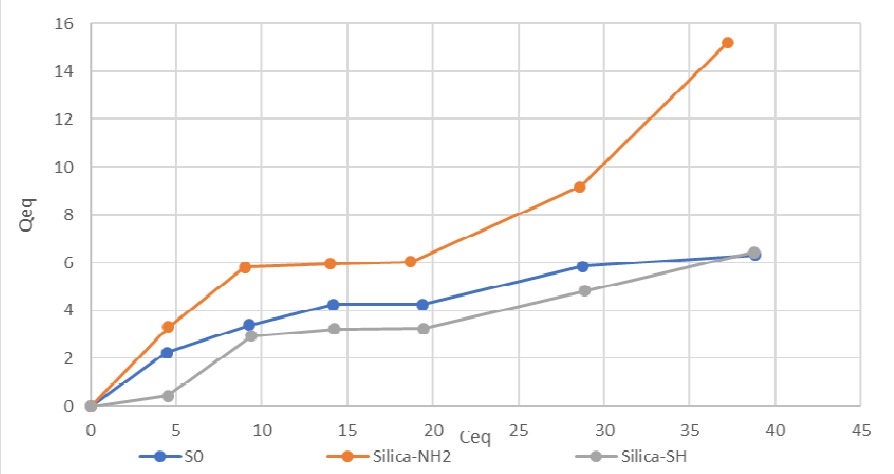
Diego D. Colasurdo, Sergio L. Laurella y Patricia E. Allegretti.

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas CONICET
Centro de Estudio de Compuestos Orgánicos CEDECOR, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de la Plata FCE-UNLP La Plata B1900BJW, Argentina
Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires CICBA.,
diego.colasurdo@quimica.unlp.edu.ar.

Adsorción, Metolaclor, Funcionalización.

El metolaclor es un herbicida selectivo preemergente de la familia de las cloroacetanilidas perteneciente al grupo II. Actúa evitando la germinación y el alargamiento de los tallos.[1] La adsorción es una de las técnicas más eficientes, prometedoras y ampliamente utilizadas en los procesos de tratamiento de aguas residuales. Es una técnica de gran importancia tecnológica.

En este trabajo se realizaron varias reacciones de funcionalización de partículas de dióxido de silicio amorfas a fin de mejorar la capacidad de adsorción de estas para remediar aguas contaminadas con metolaclor. En un balón de 100ml se colocó la sílica activada y tolueno seco, luego se calentó a reflujo. Se adicionó 3-aminopropiltrietoxisilano, manteniendo el reflujo durante 48hs. Luego se filtró, se lavó con etanol y éter etílico y se secó en tambor de vacío. A esta sílica se le asignará la nomenclatura sílica-NH_2. Se realizó el mismo procedimiento utilizando como reactivo derivatizante 3- mercaptopropiltrimetoxisilano. A esta sílica se denominó Sílica-SH.



Se observó una marcada mejora en la capacidad de adsorción al realizar la funcionalización con 3-aminopropiltrietoxisilano.

Referencias:

1- Rose, M.T.; Cavagnaro C.A. *Adv. in Agro.* 2016, **136**, 2016, 133-220

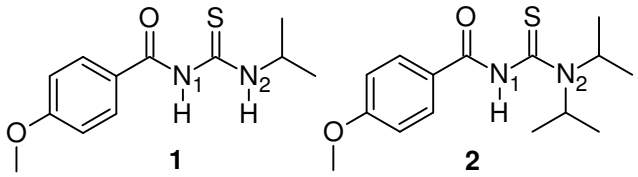
SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESPECTRÓSCOPICA DE NUEVOS CARBONIL TIOUREIDOS

Elizabeth Contreras Aguilar,[1] Edeimis Espitia Cogollo, [1] Oscar E. Piro,[2] Gustavo A. Echeverría,[2] Sonia E. Ulic,[1,3] Jorge L. Jios,[4] Rocío D. I. Molina[5] y Mario E. Arena[5].

[1]CEQUINOR, Dpto. de Química, Fac. Cs. Exactas, UNLP, (1900) La Plata; [2]Dpto. de Física, Fac. de Cs. Exactas, UNLP e Instituto IFLP (CONICET, CCT-La Plata), C.C. 67, 1900 La Plata; [3]Dpto. Cs. Básicas, UNLu, Rutas 5 y 7 (6700) Luján; Argentina, [4]Unidad Plapimu- Laseisic (CIC-UNLP), Dpto. de Química, Fac. Cs. Exactas, UNLP, Camino Centenario e/505 y 508, CP1897, Gonnet. [5]INBIOFAL-CONICET (Instituto de Biotecnología Farmacéutica y Alimentaria) Universidad Nacional de Tucumán, Argentina. E-mail: econtreras@quimica.unlp.edu.ar

Carboniltioureidos, Espectroscopia, Difracción de Rayos X.

Los derivados de ariltiourea (Ar-NHC(S)NH-R) han demostrado ser ligandos potencialmente muy versátiles con la capacidad de coordinarse con una variedad de centros metálicos, presentan actividad tanto biológica como antifúngica y poseen propiedades antivirales, herbicidas, insecticidas y antibacterianas, entre otras.[1-3]



1 **2**

En este trabajo se presenta la síntesis de dos nuevos carbonil tioureidos, N-isopropilcarbamotioil-4-metoxibenzamida (**1**) y N-[di(isopropil)carbamatiol]-4-metoxibenzamida (**2**) cuya síntesis se llevó a cabo en dos pasos: i) obtención de los correspondientes carbonil isotiocianatos y ii) reacción con una amina primaria y una secundaria para la obtención de los carbonil tioureidos **1** y **2**, respectivamente.

Estos nuevos carbonil tioureidos fueron analizados mediante espectroscopia vibracional (IR-Ra), electrónica (UV-Vis) y de RMN, las que se complementaron con cálculos teóricos. Además, se hicieron ensayos de actividad biológica (crecimiento celular y formación de biofilm) para ambos compuestos.

El estiramiento C-S se detectó en 846 y 751 cm^{-1} para **1** y **2**, el corrimiento de este modo hacia frecuencias bajas se corresponde con la disminución del carácter de doble enlace del grupo C=S. La estructura de **2** fue elucidada por DRX, el que cristaliza en sistema ortorrómbico adoptando el grupo espacial Pbcn, con Z=16 y a=22,3245(9) Å, b=10,3700(3) Å, c=27,3107(9) Å, $\alpha=\beta=\gamma=90°$, detectándose dos moléculas cristalográficamente equivalentes pero estructuralmente diferentes.

Ambos compuestos presentan capacidad de inhibir de la formación de biofilm y una baja actividad antimicrobiana en las concentraciones ensayadas.

Referencias:

1- Kang, I.-J. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, **19,** 1950–1955.
2- Brito, T. O. *et al.* Design, *RSC Adv* 2015, **5,** 44507–44515.
3- Saeed, A., Flörke, U. & Erben, M. F. *J. Sulfur Chem.*2013, **35,** 318–355.

FLUORALQUILACIÓN FOTOCATALÍTICA DE ALILOXIBENCENO A DIFERENTES LONGITUDES DE ONDA DEL ESPECTRO VISIBLE

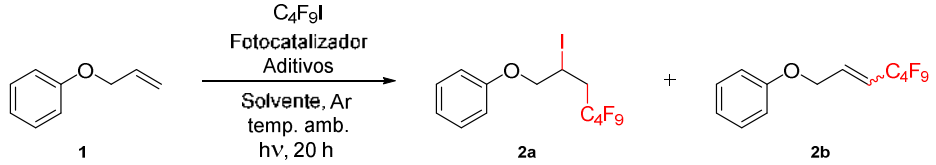
María V. Cooke, Damian Yerien, Erwin W. Mora Flores, Sebastián Barata-Vallejo y Al Postigo.

Institución: Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CABA, Junín 954, C.P. 1113, Argentina, victoriacookehamity@gmail.com

Tres palabras claves: Fluoroalquilación, fotocatalizadores, aliloxibenceno

Las reacciones de formación de enlaces C-C son de gran interés en la síntesis orgánica. Para esto, la catálisis ha adquirido relevancia ya que posibilita la entrada a vías de reacción que se encuentran energéticamente inaccesibles.[1] En particular, la fotocatálisis permite realizar estas reacciones sin utilizar condiciones extremas (altas temperaturas), las cuales pueden traer un sinfín de productos no deseados disminuyendo el rendimiento. Dentro de los tipos de reacciones a estudiar se puede destacar la fluoralquilación de sustratos orgánicos.[2]

En este trabajo se realizó la fluoralquilación de aliloxibenceno **1** mediante vías radicalarias utilizando diversos fotocatalizadores (PC) que absorben en la región del azul ($Ir[df(CF_3)ppy]_2(dtbpy)PF_6$), verde (rosa de bengala) y rojo (Zn ftalocianina) del espectro electromagnético. Se observó por RMN la conversión total de **1** al producto de adición **2a** y el producto insaturado **2b** (Figura). Este último proviene de la oxidación del aducto radicalario seguido por una desprotonación y su proporción con respecto a **2a** varía según el PC utilizado. La distribución de productos **2a** y **2b** en la mezcla de reacción está influenciado por el potencial de oxidación del PC interviniente. Se realizaron cálculos mecano-cuánticos con el programa Gaussian09 para evaluar los procesos de transferencia electrónica. Se discutirán los mecanismos de reacción para la obtención de los productos **2a** y **2b**.[3]



1 **2a** **2b**

PC (mol %)	λ_{exc}	Aditivos	Solvente	Rendimiento (%)	
				2a	**2b**
$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)PF_6$ (0,5)	460 nm (LED Azul)	$CsCO_3$ (1,5 eq)	CH_3CN	51,5	48,5
Rosa de Bengala, RB (5)	535 nm (LED verde)	$CsCO_3$ (1,5 eq)	CH_3CN	83,6	16,4
Zn ftalocianina, ZnPC (5)	650 nm (LED rojo)	Ac. Ascórbico (1,5 eq) + Colidina (1,5 eq)	DMF	100	0

Figura. Condiciones de reacción de perfluoralquilación de aliloxibenceno y rendimientos de los productos.

Referencias:

1- Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S.M.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* 2015, **13**, 11153-11183.
2- Barata-Vallejo, S.; Yerien, D.E.; Postigo, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2015, 7869-7875.
3- Manuscrito en preparación: Mechanistic insights into the photocatalized homolytic aromatic substitutions, radical addition to olefins (ATRA and ATRE reactions), and thiol radical substitution reactions.

COMPLEJOS MONONUCLEARES DE COBRE Y COBALTO A PARTIR DE LIGANDOS ORGÁNICOS HETEROCICLICOS: OBTENCIÓN, Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL

Ayelen F. Crespi, Daniel Vega, Verónica M. Sánchez y Juan M. Lázaro Martínez

Departamento de Química Orgánica/IQUIMEFA, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1113AAD, Argentina, ayelencrespi@gmail.com.

RMN, Rayos-X, Complejos metálicos

Los complejos de cobre(II) y el cobalto(II) son utilizados como catalizadores, con aplicaciones medioambientales, debido a su capacidad de activar oxidantes como el H_2O_2[1]. Comprender la química y las propiedades de coordinación es decisivo para el desarrollo de métodos sintéticos que permitan obtener nuevos complejos metálicos. Por esa razón, no solo desarrollamos complejos inéditos de Cu(II) y de Co(II) empleando ligandos orgánicos que contienen la funcionalización *gem*-diol[2] obtenidos a partir de la hidratación de formilpiridinas, sino que también proponemos un estudio estructural novedoso que combina el uso de RMN en estado sólido (RMN-*es)* y en solución (RMN-*sol)* junto con la espectroscopia de rayos-X de monocristal complementado con metodologías computacionales basadas en DFT. La combinación de las metodologías de rayos-X, RMN-*sol*, RMN-*es* permitieron estudiar la funcionalización química del ligando en el complejo incluso en aquellos casos donde la muestra no rindió monocristales. Los experimentos bidimensionales de RMN-*es* (^{13}C-^{1}H HETCOR, ^{1}H-^{1}H NOESY, ^{1}H-^{1}H BaBa) fueron claves en la asignación de las señales observadas. Los estudios computacionales nos permitieron estudiar parámetros estructurales y de estabilidad, como así también el efecto paramagnético que ejercen los iones metálicos sobre los espines del sistema ayudando en la comprensión del estudio espectroscópico.

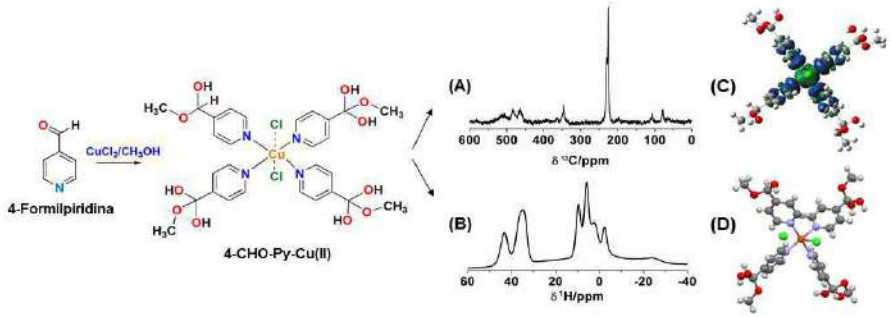


Figura 1: Resultados para el complejo 4-CHO-Py-Cu(II). Espectros de ^{1}H-MAS (@60kHz) (A) y ^{13}C CP-MAS (@18kHz) (B). Distribución de la densidad de spin obtenido mediante DFT (C) y su estructura monocristalina obtenida por rayos-X (D).

Referencias:

1. Lázaro-Martínez JM, Lombardo Lupano LV, Piehl LL, Rodríguez-Castellón E, Campo Dall Orto V. *J Phys Chem C*. 2016;120, **51**, 29332-29347
2. Crespi AF, Vega D, Chattah AK, Monti GA, Buldain GY, Lázaro-Martínez JM. *J Phys Chem A*. 2016, 120, **39**, 7778-7785.

MICELAS INVERSAS BIOCOMPATIBLES FORMADAS POR EL SURFACTANTE LÍQUIDO IÓNICO BMIM-AOT: CARACTERIZACIÓN POR ESPECTROSCOPÍA ^{1}H RMN

Nahir Dib[1], **N. Mariano Correa[1]**, R. Darío Falcone[1], Ángel Acuña[2], Luis García-Río[2]

[1] Instituto para el Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS), CONICET-UNRC, Río Cuarto. Argentina.
[2] Dpto. de Química Física, CIQUS, Universidad de Santiago de Compostela, España.
ndib@exa.unrc.edu.ar

Solvente biocompatible, líquido iónico, micela inversa

El desarrollo de productos alimenticios, cosméticos y farmacéuticos a partir de sistemas micelares inversos suele estar limitado por el grado de toxicidad que presentan los solventes orgánicos no polares utilizados en su conformación. Una de las alternativas es reemplazar estos solventes convencionales por solventes biocompatibles como miristato de isopropilo (IPM) y laurato de metilo (ML) (Fig. 1). En este sentido, se empleó el líquido iónico anfifílico 1,4-bis(2-etilhexil) sulfosuccinato de 1-butil-3-metilimidazolio (bmim-AOT, Fig. 1) para la generación de micelas inversas (MIs) utilizando IPM y ML como solventes no polares. Estos sistemas fueron caracterizados mediante espectroscopía ^{1}H RMN. Los resultados obtenidos para bmim-AOT en IPM y ML se compararon con los encontrados para bmim-AOT en n-heptano. A su vez, también se compararon con los encontrados para MIs formadas por el surfactante tradicional Na-AOT. De esta manera se evaluó el efecto del cambio de solvente externo y cambio de contraión sobre las propiedades de la interfaz generada. Para el análisis de los datos de RMN se eligieron las señales de los protones del agua, HA´ de la cabeza polar de AOT y H2 del contraión bmim$^+$.

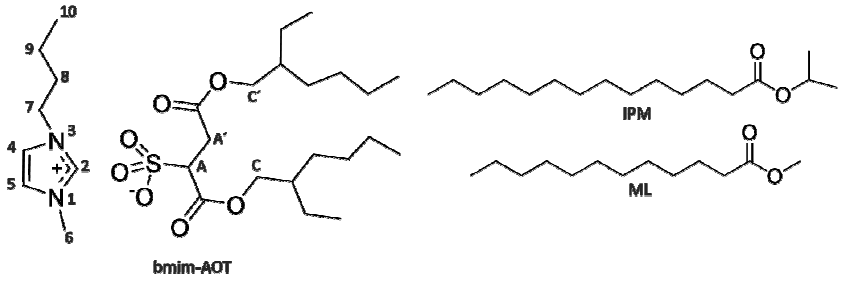


Figura 1. Estructura molecular de bmim-AOT, IPM y ML.

Los resultados evidencian la interacción del agua encapsulada con la cabeza polar del componente aniónico del surfactante en todos los sistemas analizados; sin embargo, en el caso de MIs de bmim-AOT esta interacción es más débil que para MIs de Na-AOT. Por otro lado, al comparar MIs de bmim-AOT formadas en los solventes biocompatibles y en el solvente tradicional n-heptano, los resultados sugieren que IPM y ML penetran la interfaz e interactúan con el catión; esto hace que la densidad de carga negativa sobre el anión AOT aumente y, por lo tanto, también sobre los H del agua que interactúan con AOT. De este modo, tanto el cambio de solvente externo como el cambio de contraión del surfactante permiten obtener sistemas micelares con una conformación interfacial marcadamente diferente, lo cual influye sobre las propiedades de la interfaz generada.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

APLICACIONES DE CICLODEXTRINAS FUNCIONALIZADAS

Hugo M. Elero[a,b], Johannes S. Ramírez Carvajal[a,b], A. Guillermo, Bracamonte[a,b], Alicia V. Veglia[a,b*]

[a] Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Química Orgánica, Córdoba, Argentina, X5000HUA
[b] Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), INFIQC, Córdoba, Argentina.
* e-mail: aveglia@fcq.unc.edu.ar

Complejos, Fluorescencia, Supramolecular.

Las ciclodextrinas nativas (**CDs**, oligómeros cíclicos de glucosa, **βCD** = 7 unidades) son ampliamente empleadas como modificadoras de las propiedades fisicoquímicas (señal espectroscópica, solubilidad, estabilidad, etc.) de los compuestos con los cuales interactúan. En muchos casos el empleo de sus derivados funcionalizados (**CD-F**, grupos hidroxilos sustituidos) resulta ser más ventajoso al incrementar aún más los cambios observados en el analito. Por otra parte, las **CD-F** permiten la obtención de nuevas estructuras supramoleculares.[1] En este trabajo se informan resultados recientes de nuestro laboratorio concernientes con ambas aplicaciones.

En vías de mejorar la detección de aminocarb (**AC**, insecticida ampliamente usado en campos de algodón, cultivos y bosques) y de harmano (**HO**, alcaloide β-carbolínico utilizado como analgésico y alucinógeno) se estudiaron los cambios espectroscópicos por UV-Vis y fluorescencia (F) con hidroxipropil-β-ciclodextrina (**HPCD**). En el caso de **AC**, el espectro de absorción mostró corrimientos batocrómicos de los máximos y disminución de la señal; en tanto que con **HO** no se observaron cambios. Por F se evidenció exaltación de la señal para **AC** hasta 10 mM de HPCD y para **HO** a muy bajas concentraciones de **HPCD** (0,4 mM). Las constantes de asociación (K_A/M^{-1}) fueron iguales dentro de los errores experimentales por ambas técnicas para **AC** (3,8 ± 0,2) 10^2 y por F de un orden de magnitud mayor (2,6 ± 0,6) 10^3 para **HO**, con aumentos de F_λ o F de 70 %, respectivamente, permitiendo mejores determinaciones de ambos compuestos.

Por otra parte, se realizó la modificación de nanopartículas de Au de 40 nm con espaciadores de cadena corta y **βCD** tosiladas en los hidroxilos primarios, las cuales en presencia de rodamina B (**RB**) mostraron F incrementada por el metal (MEF, Metal Enhanced Fluorescence) por protección del estado excitado y disminución de tiempos de vida de F de **RB**. Además, se realizó la modificación de los grupos hidroxilos primarios de la **βCD** con espaciadores cortos como propil-1,3-ditiano (**PDT**) y con aminopropiltrimetoxisilano (**APS**) y se evaluó la formación de estructuras supramoleculares enlazadas covalentemente en 3D para posibles aplicaciones en la modificación de nano superficies.

Estos resultados ejemplifican las ventajas del empleo de **CD-F** en diferentes áreas como la analítica y de materiales.

Referencias:

1- Steed, J. W.; Gale, P. A. (eds) *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, (8 Volume Set), Wiley, Chichester, 2012.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

EFECTO DE CALIXARENOS Y CICLODEXTRINAS SOBRE LAS PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE HARMINA Y QUININA

Hugo M. Elero [a,b], Alicia V. Veglia [a,b *]

a Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Química Orgánica, Córdoba, Argentina, X5000HUA
b Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), INFIQC, Córdoba, Argentina.
* e-mail: aveglia@fcq.unc.edu.ar

Fluorescencia, Desactivación, Exaltación

Los calixarenos (**CAs**) y las ciclodextrinas (**CDs**) pueden ser empleados para la construcción de dispositivos supramoleculares diseñados para interactuar y producir una señal en presencia de un determinado sustrato, es decir un sensor químico.[1]

La harmina (**HA**) es un alcaloide beta-carbolina ampliamente distribuido en la naturaleza, que exhibe diversos efectos psicofarmacológicos. Sin embargo, una dosis excesiva de **HA** puede causar toxicidad sobre el sistema nervioso, entre otros efectos.[2]

La quinina (**QNN**) es un alcaloide natural que tiene propiedades antipiréticas, antipalúdicas, analgésicas y antiinflamatorias, pero es potencialmente tóxico y causa efectos secundarios, entre ellos náuseas, visión borrosa, fiebre y asma.[3]

En el presente trabajo se estudió por espectroscopias UV-Vis y Fluorescencia (F), la interacción entre **HA** y **QNN** con **CAs** solubles en agua (p-sulfonatocalix[6]areno, **CA[6]S** y p-sulfonatocalix[8]areno, **CA[8]S**) y con **CDs** (**α-CD, β-CD** e **HPβ-CD**). Los efectos observados en los espectros UV-Vis de **HA** y **QNN** con los **CAs** y todas las **CDs** mostraron aditividad. En tanto que por F, los mayores cambios permitieron proponer la formación de complejos de **HA** y **QNN** con **CA[8]S** y con **HPβ-CD**. En presencia de **CA[8]S** la intensidad de F de **HA** como de **QNN** fue inhibida; mientras que, la F de ambos analitos se vio incrementada hasta 1 mM de **HPβ-CD** perdiéndose paulatinamente este efecto a concentraciones mayores. Con los cambios obtenidos, se determinaron las constantes de asociación (K_A/ M^{-1}, a 25 ºC y pH= 6,994) considerando una estequiometria de complejación 1:1 para los complejos estudiados, por quenching estático de F debido a la formación de un complejo no fluorescente en el estado basal con **CA[8]S** y por exaltación de F por formación de complejos con mayor rendimiento cuántico de fluorescencia que los sustratos con **HPβ-CD**. Los valores de K_A fueron: (2,4 ± 0,1) x 10^3 para **HA-CA[8]S** y (10,0 ± 0,5) x 10^3 para **QNN-CA[8]S**, y de (5,0 ± 1,0) x 10^3 para **HA-HPβ-CD** y de (1,8 ± 0,1) x 10^3 para **QNN- HPβ-CD**.

Los valores de las K_A reflejan la complementariedad y las interacciones predominantes que se establecen en estos sistemas huésped-receptor.

Referencias:

1 Schneider, H.-J.; Yatsimirsky, A. K. *Principles and methods in supramolecular chemistry*, Wiley, 2000.
2 Zhang, Y.; Li, S.; Wang, Y.; Deng, G.; Cao, N.; Wu, C.; Ding, W.; Wang, Y.; Cheng, X. Wang, C. *Molecules*, 2019, **24**, 1430 (1/17).
3 Shrivas, K.; Wu, H. F. *Anal. Chim. Acta*, 2007, **605**, 153–158.

ESTUDIO ESTRUCTURAL DE UN NUEVO TRIAZOL: 4-(2'-HIDROXI-3',5'-DIMETILFENIL)CARBONIL-5-TRIFLUOROMETIL-2H-1,2,3-TRIAZOL

Edeimis Espitia-Cogollo[1], Elizabeth Contreras A.,[1] Oscar E. Piro,[2] Gustavo A. Echeverría,[2] Sonia Ulic[1,3] y Jorge Jios[1,4]

[1]CONICET/Departamento de Química, Facultad de Cs Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, 1900, Argentina, edeimisespitia@gmail.com [2]IFLP e Instituto – CONICET. Dpto. de Física, Fac. de Cs. Exactas, UNLP, CC. 67 (1900) La Plata, Argentina. [3]Dpto. Cs. Básicas, UNLu, Rutas 5 y 7 (6700) Luján; Argentina. [4]Unidad Plapimu - Laseisic (CIC-UNLP). Dpto. de Química, Fac. Cs. Exactas, UNLP, Camino Centenario e/505 y 508, CP1897, Gonnet.

Palabras claves: 1,2,3-triazoles, espectroscópica, difracción de rayos X.

Los 1,2,3-triazoles representan una familia de heterociclos de interés farmacológico. A partir de los métodos de síntesis que se desarrollaron con la llegada de la química "click", se expandió enormemente el número de compuestos investigados, aunque en su mayoría se trata de triazoles 1,4 o 1,5 di-sustituidos. En este trabajo se reporta el estudio de 4-(2'-hidroxi-3',5'-dimetilfenil)carbonil-5-trifluorometil-2H-1,2,3-triazol (**1**).

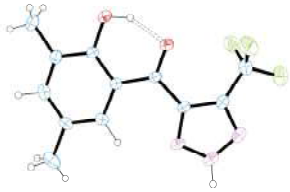


Figura 1. Diagrama Ortep de la estructura cristalina de **1** (elipsoides con un 50% probabilidad)

La síntesis se llevó a cabo empleando 6,8-dimetil-2-trifluorometilcromona y azida de sodio en DMSO como solvente, a 120º por 0,5 horas. El producto fue caracterizado por espectroscopia IR-Raman y RMN (en cloroformo-d1), se determinó su estructura por DRX y se realizaron cálculos teóricos.

Las vibraciones νO-H, νC=O, $\nu_{as}CF_3$, ν_sCF_3 y δTRZ son características de estos compuestos y para su asignación se recurrió a cálculos teóricos (B3LYP/6-31g(d,p)) que reproducen con buena aproximación la geometría de la estructura cristalina y los espectros vibracionales experimentales. Los espectros de ^{1}H-RMN indican la presencia de los dos protones aromáticos y de los grupos CH_3, además de una señal asignada al hidrógeno fenólico afectado por la interacción intramolecular O-H···O. Como en otros ejemplos de esta serie, el hidrógeno de amina no es detectable en las condiciones de medida, probablemente debido a que la tautomeria entre los 3 átomos de nitrógeno del heterociclo ocurre a frecuencias de intercambio superiores a la escala de medida del RMN, el efecto de ensanchamiento de banda y saturación que produce el ^{14}N. La molécula cristaliza en el grupo espacial triclínico P-1 con a=7,336(1), b=8,971(2), c=10,587(1) A, α = 75.23(1), β = 78.92(1), γ = 69.90(2)º y Z = 2. Se observan interacciones de puente de hidrógeno intra- e intermoleculares O-H···O=C y H-O···H-N, respectivamente. Ésta última es, en gran parte, responsable de la disposición de las moléculas en forma de láminas a lo largo de la red.

Referencias:

1- Belskaya, N.; Subbotina, J.; Lesogorova. S.; *Top Heterocycl Chem*, 2015, **40**, 51-116.
2- Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew Chem*. 2001, **40**, 2004-2021.
3- Sosnovskikh, V. Y.; Usachev, B. I. *Mendeleev Commun*, 2002, **12**(2), 75-76.

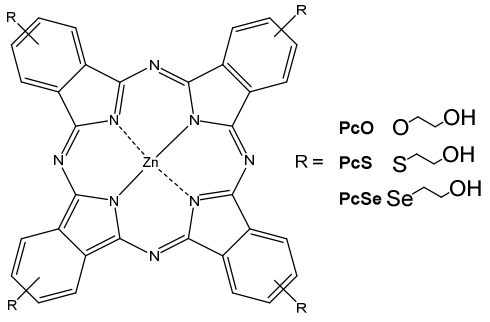
FTALOCIANINAS ANFIFILICAS: SINTESIS Y EVALUACION FOTOFISICA DEL EFECTO DEL REEMPLAZO ISOSTERICO (O, S, Se) PERIFERICO

Sergio D. Ezquerra Riega, Beatriz Lantaño, María C. García Vior

Universidad de Buenos Aires, CONICET, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Química Orgánica, Junín 956, C1113AAD Buenos Aires, Argentina. sezquerrar@ffyb.uba.ar.

Ftalocianinas de zinc, propiedades espectroscópicas, oxígeno singlete

Las ftalocianinas de zinc (Pc) se encuentran entre los fotosensibilizadores (PS) más prometedores empleados como agentes fototóxicos para terapia fotodinámica (TFD) en el tratamiento y diagnóstico del cáncer debido a su elevada eficiencia de generación de especies reactivas de oxigeno tras la iluminación, estabilidad química y fluorescencia. Sin embargo, una de las problemáticas que poseen las Pc es su escasa anfifilicidad de manera de asegurar una adecuada biodistribución y rápida eliminación, así como facilitar la penetración celular para un mejor efecto fototerapéutico[1]. De acuerdo a ello se sintetizaron tres nuevas ftalocianinas de zinc(II) isostéricas anfifílicas: 2,9(10),16(17),23(24)-tetrakis[(2-hidroxi)etoxil]ftalocianinato de zinc (II) (PcO), 2,9(10),16(17),23(24)-tetrakis[(2-hidroxi)etilsulfanil]ftalocianinato de zinc (II) (PcS) y 2,9(10),16(17), 23(24)-tetrakis[(2-hidroxi)etilselanil]ftalocianinato de zinc (II) (PcSe) con la finalidad de evaluar la influencia del reemplazo isostérico en sus propiedades espectroscópicas y fotofísicas para su potencial aplicación en TFD.



Pc (DMSO)	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	Φ_F	Φ_Δ
PcO	684	689	0.15	0.58
PcS	694	699	0.11	0.70
PcSe	693	698	0.08	0.75

Las ftalocianinas PcO, PcS y PcSe obtenidas resultaron ser solubles en solventes orgánicos y parcialmente solubles en agua. Presentaron un característico espectro de absorción UV-visible en DMSO evidenciando un desplazamiento batocrómico en la banda Q de 9-10 nm cuando el oxígeno se lo intercambió por selenio o azufre, efecto que incrementa la profundidad de penetración de la luz a través de los tejidos. Cuando se las excitó a 620 nm, las Pc fluorescen, presentando PcO el mayor valor de rendimiento cuántico de fluorescencia. Por otro lado, PcSe fue el generador de oxigeno singlete más eficiente de los tres análogos isostéricos convirtiéndolo en un potencial PS para realizar futuros ensayos biológicos en TFD.

Referencias:

1- Sekkat, N.; Bergh, H.; Nyokong, T.; Lange N. *Molecules*, 2012, **17**, 98-144.

FORMACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE QUITOSANO/ALGINATO EMPLEANDO MICELAS INVERSAS COMO NANOREACTORES

Airam K. Cobo Solis, N. Mariano Correa, Fernando Moyano y **R. Darío Falcone**

Instituto para el Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS). UNRC-CONICET. Departamento de Química. Facultad de Ciencias Exactas, Físico-Químicas y Naturales. Agencia Postal # 3. C.P. X5804BYA Río Cuarto. ARGENTINA.

Micelas Inversas, Nanopartículas, Quitosano.

En los últimos años las nanopartículas (NPs) poliméricas se han investigado exhaustivamente para contener enzimas, medicamentos y otros compuestos atrapándolos o uniéndolos a la matriz de la partícula, proporcionando varios beneficios como, mejorar la eficiencia de la entrega, proteger al principio activo de su degradación, entre otros. En este trabajo se propone el empleo de micelas inversas (MIs) como molde en la formación de NPs poliméricas a través del entrecruzamiento de dos polímeros naturales que no presentan toxicidad y son biocompatibles: el polímero catiónico Quitosano (Q) y el aniónico Alginato de sodio (A). Es de destacar que en la actualidad el empleo de MIs es una metodología de síntesis muy poco explorada en la obtención de NPs de Q-A. En este sentido, se propuso llevar a cabo el entrecruzamiento de Q con A, empleando MIs de isooctano/bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato de sodio (AOT)/H_2O a contenido acuoso (W_0 = [H_2O] / [AOT]) constante. La formación de las NPs de Q-A fue monitoreada mediante la técnica de dispersión dinámica de luz (DLS) y comparada frente a la reacción en medio homogéneo. La metodología de síntesis es relativamente sencilla y se basa en preparación dos soluciones micelares a un mismo W_0.[1] Una de las cuales contiene Q y otra A en el H_2O encapsulada y luego ambas soluciones son mezcladas. Como las micelas son agregados dinámicos que continuamente están cambiando su contenido, al encontrarse Q y A en el corazón polar se combinan electrostáticamente y originan la formación de NPs. Los resultados preliminares obtenidos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Diámetros (D) e índices de polidispersidad (IP) de las NPs en medio acuoso y en MIs de isooctano/AOT/H_2O. W_0=10 y [AOT] = 0.1 M. [Q] = 2.4x10^{-7} M y [A] = 1.5 x10^{-8} M. PM_Q = 212.7 kDa, PM_A = 339.2 kDa.

Medio de reacción	D (nm)	IP
Homogéneo	3206 ± 200 (18.3 %) 88416 ± 400 (81.7 %)	0.7
MIs de AOT	597 ± 20 (100%)	0.1

Los resultados por DLS muestran que las MIs permiten obtener NPs de dimensiones nanométricas, de tamaño controlado y con alta monodispersidad en comparación con las obtenidas en medio acuoso (sin control de tamaño), donde las mismas son heterogéneas y de tamaños disímiles. Por lo tanto, el uso de MIs como nanoreactores se presenta como una alternativa muy buena en la síntesis de NPs de Q-A.

Referencias:

1- Orellano, M. S.; Porporatto, C.; Silber, J J.; Falcone, R. D.; Correa, N. M. *Carbohydrate Polymers*; 2017,**171**, 85 – 93.

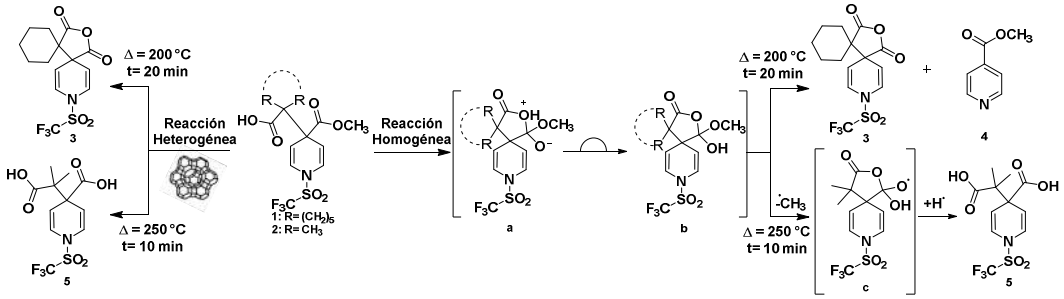
ESTABILIDAD TÉRMICA DE ÁCIDOS DIHIDROPIRIDINCARBOXÍLICOS EN SISTEMA HOMOGÉNEO Y HETEROGÉNEO

Guadalupe Firpo[a], Eliana Diguilio[b], Guillermo M. Chans[c], Gustavo A. Argüello[a], Elizabeth Gómez[d], Cecilio Alvarez-Toledano[d], María S. Renzini[b] y Walter J. Peláez[a].

[a]INFIQC–CONICET, Dpto. de Fisicoquímica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria (X5000HUA), Córdoba, Argentina. [b]CITEQ–CONICET–Universidad Tecnológica Nacional, Facultad Regional Córdoba, Córdoba, Argentina. [c]Facultad de Ingeniería, Universidad Anáhuac (México Norte), Huixquilucan, México. [d]Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México; Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, México 04510, D.F., México. gfirpo@fcq.unc.edu.ar

Pirólisis, Zeolitas, Dihidropiridinas trifluorometilsulfonadas.

Las piridinas y dihidropiridinas (**1**,**2**), presentan importantes actividades biológicas, razón por la cual son muy utilizadas en el área farmacéutica y agroquímica.[1] El objetivo principal de este trabajo es investigar la descomposición térmica homogénea y heterogénea (sobre catalizadores zeolíticos) de este tipo de compuestos y proponer un posible mecanismo de reacción. En el esquema 1 se presentan las dihidropiridinas **1** y **2** estudiadas en éste trabajo. Las reacciones de termólisis se llevaron a cabo en ampollas de vidrio pyrex, selladas al vacío (0.06 mbar) e introducidas en un horno pirolítico con controlador de temperatura. Cada reacción de termólisis se analizó por CG-EM y RMN a través de las cuales se pudo determinar que para la termólisis homogénea de **1** se forman dos productos (**3** y **4**) siendo el mayoritario el anhídrido **3**, y que además resultó ser el único producto en la termólisis heterogénea. Por otro lado, en ambos sistemas (homogéneo y heterogéneo) la termólisis de **2** originó un único producto (**5**). Es importante remarcar que en cuanto a las estabilidades térmicas de estas dihidropiridias, la ciclohexano derivada **1** resultó ser más lábil que la **2**, ya que reaccionó completamente a menor temperatura que su contraparte metilada. A su vez ambas resultaron ser mucho más estables que otras dihidropiridinas previamente estudiadas en el grupo de investigación donde la reacción principal es la ruptura del enlace N-S (pérdida del grupo trifluormetil sulfonilo).[1] Por otro lado, el uso de catalizadores favoreció únicamente a la reacción de descomposición de **1** volviéndola completamente selectiva al producto **3**.



Esquema 1: Dihidropiridinas estudiadas y sus productos de termólisis correspondientes.

Referencias:

1- G. Firpo, M. V. Cooke, W. J. Peláez, G. M. Chans, G. A. Argüello, E. Gómez, C. Alvarez-Toledano. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 2019;32:e3789, DOI:10.1002/poc.3789.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

EVALUACIÓN DE DIASTEREOSELECTIVIDAD EN LA OXIDACIÓN DE TIODISACÁRIDOS ASISTIDA POR NOE CUANTITATIVO Y RDC

Manuela E. García,[a,b] Juan Pablo Colomer,[a,c] Oscar Varela,[d] Armando Navarro-Vázquez[e] y Roberto R. Gil[f]

[a] Depto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Córdoba, Argentina [b] IMBIV-CONICET [c] INFIQC-CONICET [d] Depto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, CIHIDECAR-UBA [e] Depto. de Química Fundamental, Universidad Federal de Pernambuco, Recife, Brasil, [f] Depto. de Química, Carnegie Mellon University, Pittsburgh, Estados Unidos. manuelagarcia@fcq.unc.edu.ar

Tiodisacáridos, RDCs, NOE cuantitativo.

La elucidación estructural de moléculas orgánicas pequeñas es una tarea desafiante, que normalmente es llevada a cabo mediante RMN. Una vez que se conoce la constitución química, si la molécula posee múltiples centros estereogénicos, también debe determinarse la configuración relativa. En el caso de moléculas flexibles, la determinación de la configuración a menudo no está desacoplada de la del espacio conformacional. En ciertas ocasiones los métodos convencionales no proporcionan una solución inequívoca, por lo que se debe recurrir al uso de otras "herramientas espectroscópicas". Este trabajo se basa en la aplicación conjunta, complementaria y aditiva de parámetros isotrópicos y anisotrópicos como serían ^{3}J, NOE cuantitativo y Acoplamientos Dipolares Residuales (*RDCs*), que permiten lograr una discriminación estructural sumado a la precisión en la determinación del espacio conformacional en moléculas con un grado moderado de flexibilidad.[1]

En un trabajo previo, para evaluar la diastereoselectividad de la reacción de oxidación de tiodisacáridos, se determinó la configuración en el estereocentro de azufre de una familia de sulfóxidos sintetizados, mediante el análisis de los efectos de protección/desprotección del enlace S-óxido en la conformación *syn* ϕ/*syn* φ.[2] En este caso, se realizó la determinación automatizada de la configuración relativa y el espacio conformacional del diastereoisómero sintetizado mediante un ajuste secuencial utilizando *RDC* y *q*NOE. Si bien ambos métodos ajustan independientemente, la suma de ambos parámetros aporta una mejor selección al diastereoisómero previamente reportado.



Referencias:

1- (a) Navarro-Vázquez, A.; Gil, R. R.; Blinov, K. *J. Nat. Prod.* 2018, **81**, 203–210. (b) Troche-Pesqueira, E.; Anklin, C.; Gil, R. R.; Navarro-Vázquez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, **56**, 3660–3664.
2- Colomer, J.P.; Peñéñory, A.B.; Varela, O. *RSC Adv.*, 2017, **7**, 44410–44420.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS TENSIOACTIVOS

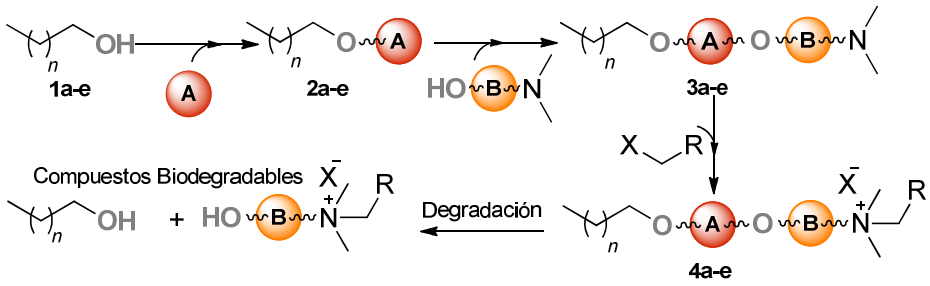
Elangeni A. Gilbert, Rocío A. Nicollier, Carolina G. Gutierrez, Julia Oggero, M. Verónica Lancelle, Karen Russell-White, Javier F. Guastavino y Marcelo C. Murguía.

Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química INTEC-CONICET-UNL, Santa Fe, 3000, Argentina, egilbert@santafe-conicet.gov.ar

Tensioactivos, Síntesis, Antimicrobianos.

Los tensioactivos (detergentes, desinfectantes, emulsionantes, antimicrobianos) son de uso masivo y de difícil recuperación. En América Latina la mayor parte de las aguas servidas y efluentes industriales se descargan a los cursos de agua sin tratamiento alguno provocando, con frecuencia, la contaminación del agua para consumo. Esto ha generado una necesidad urgente de sustitución de los tensioactivos comerciales convencionales por moléculas biodegradables.[1]

Se estudiaron diferentes estrategias para la obtención de sales de amonio cuaternario potencialmente biodegradables a partir de reactivos provenientes de fuentes naturales. Las moléculas sintetizadas están constituidas por una zona hidrofílica unida a través de un grupo lábil a una región hidrofóbica. La síntesis de las mismas comprende la reacción de 1 eq. de un alcohol natural (**1a-e**) de cadena lineal (C_{8-16}) con 1 eq. de la molécula **A** que aporta el grupo lábil, para obtener los intermediarios **2a-e**. A continuación, se agregan a la reacción 2 eq. del dimetilamino alcohol **B**. Las aminas intermediarias (**3a-e**) son cuaternizadas para obtener las sales catiónicas degradables (**4a-e**) con buenos rendimientos globales.



Las moléculas **4a-e** fueron caracterizadas estructuralmente por RMN y fueron evaluadas sus propiedades tensioactivas y antimicrobianas. Tanto los parámetros obtenidos a partir de medidas de tensión superficial como los relacionados con la actividad antimicrobiana frente a bacterias, levaduras y mohos, resultaron comparables con los reportados para un conocido tensioactivo antimicrobiano comercial.

Referencias:

1- Brycki, B., Waligórska, M.; Szulc, A. J. Hazard. Mater. 2014, **280**, 797-815.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

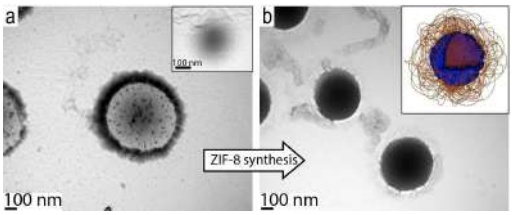
MICROGELES RESPONSIVOS COMO PLANTILLAS PARA LA SÍNTESIS DE REDES METALO-ORGÁNICAS

Juan M. Giussi, Juan A. Allegretto, Matías Rafti, Omar Azzaroni.

Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA) – Universidad Nacional de La Plata (UNLP) – Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). jmgiussi@inifta.unlp.edu.ar

Termo- y pH-respuesta, ZIF-8, Sinergia

Los microgeles son arquitecturas coloidales basadas en sistemas macromoleculares entrecruzados. Se comenzaron a investigar en las últimas décadas convirtiéndose en novedosos materiales viables y versátiles para bio-aplicaciones, como liberación controlada, integración celular, biosensado y reconocimiento molecular.[1] Cuando están formados por unidades monoméricas que son sensibles a la temperatura, al pH, a la fuerza iónica o a la naturaleza del solvente, los microgeles se convierten en sistemas responsivos a esas variables y las mismas pueden ser estímulos que afecten o cambien su arquitectura, tamaño, densidad de carga, etc.[2] Previamente, hemos sintetizados microgeles basados en *N*-isopropilacrilamida (NIPAm) y ácido metacrílico (MAA) con respuesta a la temperatura, a la fuerza iónica y al pH.[3] Los sistemas obtenidos presentaron interesantes propiedades en dispersión que fueron evaluadas combinado estudios de dispersión dinámica de la luz, tiempos de relajación (T_2) mediante resonancia magnética nuclear y cálculos teóricos. Seguidamente, estos microgeles responsivos fueron empleados, entre otros fines, como plantillas para el crecimiento confinado de ZIF-8. Estos sistemas fueron caracterizados por numerosas técnicas y todos los estudios realizados confirmaron la exitosa integración microgel-MOF. La figura muestra una imagen TEM del microgel con tinción (A) y el composite formado por el microgel con ZIF-8, sin tinción (B). En el caso del composite no se fue necesaria la tinción debido a la presencia del ZIF-8, en cambio en el caso del microgel solo si, el cuadro adicional en la figura muestra la baja transmisión del microgel sin tinción.



El composite evidenció una excelente sinergia entre las propiedades aportadas por el microgel y por el ZIF-8. Tal es así que las propiedades de carga y liberación de una molécula modelo, mostró ser dependiente de la temperatura y a su vez estar modulada por la presencia de la red metalo-orgánica en su interior.

Referencias:

1- Saxena, S.; Hansen, C. E.; Lyon, L. A. *Acc. Chem. Res.* 2014, 47, 2426–2434.
2- Plamper, F.A.; Richtering, W.H. *Acc. Chem. Res.* 2017, 50, 131-140.
3- Giussi, J.M.; Velasco, M.I.; Longo, G.S.; Acosta, R.H.; Azzaroni, O. *Soft Matter*, 2015, 11, 8879-8886.

ELUCIDACIÓN DEL MECANISMO ENZIMÁTICO EN SISTEMAS CONFINADOS MEDIANTE LAHIDROLISIS DE ACETILTIOCOLINA

Esteban I. Gomez Rodriguez, Paola R. Beassoni, N. Mariano Correa, Fernando Moyano.

Departamento de Química. Universidad Nacional de Río Cuarto. Ruta Nacional. 36 – Km 601. Río Cuarto, Córdoba, Argentina Email: egomez@exa.unrc.edu.ar.

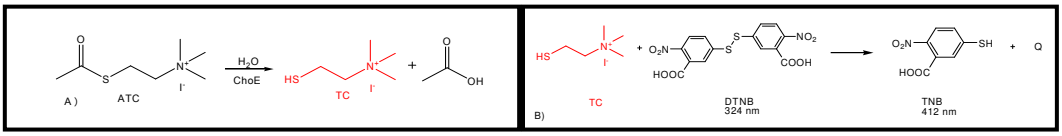
Micelas inversas, Hidrolisis, Enzima.

Las micelas inversas son un tipo de sistema supramolecular autoensamblado que se obtiene disolviendo moléculas anfifílicas, llamadas surfactantes, en un solvente orgánico no polar. Dentro de los surfactantes capaces de formar micelas inversas se destaca el aniónico dioctil sulfosuccinato de sodio (AOT) y el catiónico cloruro de bencil-hexadecil-dimetil amonio (BHDC). Estos sistemas han sido aplicados en catálisis química, síntesis de nanoestructuras, en el desarrollo de materiales, como nanoreactores, entre otros.[1]

La enzima (ChoE) es una Colinesterasa proveniente de Pseudomonas aeruginosa, que se encuentra en el espacio periplasmico de la bacteria. Este organismo, es un patógeno oportunista y resulta de interés estudiarla en medios confinados ya que no tiene homología con la colinesterasa humana, convirtiéndola en un posible blanco de acción farmacológico para combatir a este importante patógeno sin afectar al humano.

En este trabajo se mostrará, la inducción, la extracción y la purificación de la enzima, para ser empleada en la reacción de hidrolisis del sustrato ATC, en micelas aniónicas de AOT y catiónicas de BHDC para luego comparar los parámetros obtenidos con el medio homogéneo, agua.

Luego de la inducción, extracción y purificación de ChoE, se estudió la hidrolisis enzimática en medio micelar de un sustrato para ChoE tal como acetiltiocolina ATC (Reacción A), mimetizando las condiciones naturales de la enzima; Mediante el empleo de un derivatizador (DTNB), el cual reacciona con la tiocolina (TC), se siguió la reacción mediante espectroscopia UV-visible ya que el producto final es un compuesto que absorbe a λ= 412 nm (Reacción B).



Los resultados obtenidos indican que la eficiencia catalítica de la Colinesterasa ChoE es más alta en Heptano/AOT/Agua, comparada con el medio homogéneo. Llamativamente la reacción en micelas inversas de BHDC no ocurre.

Al variar la cantidad de agua disponible en el nanoreactor, observamos un aumento en la eficiencia catalítica a medida que aumenta el tamaño de la micela, es decir a medida de que existe más agua disponible para solvatar la enzima. Quedó evidenciado como un cambio [i]en la interfaz puede afectar el comportamiento de la enzima, ya que como vimos, en los sistemas formados por BHDC (interfaz catiónica), la reacción es inhibida, mientras que en las micelas de AOT (interfaz aniónica) la eficiencia catalítica es mucho más alta que en medio homogéneo.

1- E. I Gómez Rodríguez, R. D. Falcone, P. R. Beassoni, F. Moyano*, N. M. Correa. ChemistrySelect. 4, 7204-7210, 2019

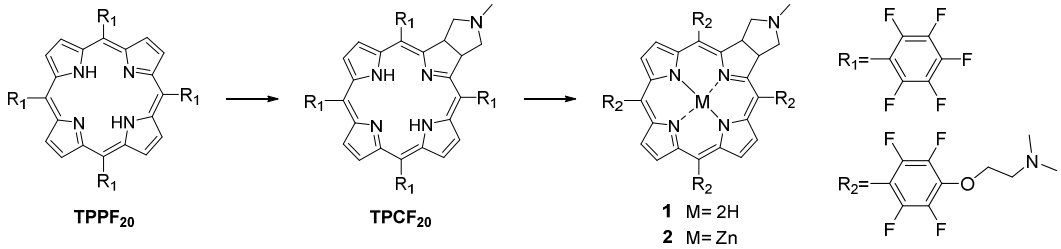
CLORINAS COMO AGENTES FOTOINACTIVANTES DE LEVADURAS

Edwin J. González, Daniel A. Heredia, Melina N. Usorach, Paula V. Cordero, M. Gabriela Alvarez y Edgardo N. Durantini

IDAS-CONICET, Departamento de química, Facultad de ciencias exactas Físico-Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Rio Cuarto, Rio Cuarto, 5800, Argentina. E-mail: edwin_gonzalez15@hotmail.com

Clorinas, Inactivación fotodinámica, Especies reactivas de oxígeno

Las clorinas son agentes fotosensibilizadores con aplicaciones potenciales en la inactivación fotodinámica (PDI) de microorganismos patógenos.[1] Las mismas se caracterizan por poseer una intensa banda de absorción entre 650-670 nm y un alto rendimiento cuántico de oxígeno molecular singlete.[2] En el presente trabajo se reporta la síntesis de dos nuevos derivados de clorinas (**1** y **2**). Inicialmente, se obtuvo la porfirina $TPPF_{20}$ a partir de la condensación de pentafluorobenzaldehído y pirrol, catalizada por ácido trifluoroacético. Luego, la clorina $TPCF_{20}$ se formó por una cicloadición 1,3 dipolar entre de $TPPF_{20}$ con *N*-metilglicina en tolueno a reflujo. Posteriormente, la clorina de base libre **1** se sintetizó a partir de una sustitución nucleofílica aromática con 2-dimetilaminoetanol en KOH/THF. Finalmente, se llevó a cabo una reacción de metalación con $Zn(AcO)_2$ en DCM/MeOH para dar lugar al macrociclo quelato **2**. Ambas estructuras poseen aminas terciarias básicas las cuales adquieren cargas positivas a pH fisiológico.



El estudio de las propiedades fotodinámicas reveló que ambos macrociclos tienen la capacidad de generar especies reactivas de oxígeno eficientemente. En este marco, se evaluó la acción fotodinámica de **1** y **2** en suspensiones celulares y biopelículas de *Candida albicans*. Los dos fotosensibilizadores se unieron rápidamente a las células de *C. albicans* a cortos períodos de incubación (<2 min). Ambas clorinas a 5 µM produjeron una disminución de la viabilidad celular de 5 log (>99,999%) a 30 min de irradiación. Además, estos fotosensibilizadores fueron efectivos para erradicar *C. albicans* en biopelículas. Estos resultados demuestran que ambas clorinas son fotosensibilizadores eficientes y poseen una gran capacidad fungicida.

Referencias:

1- Heredia, D. A.; Durantini, A. M.; Sarotti, A. M.; Gsponer, N. S.; Ferreyra, D. D.; Bertolotti, S. G.; Milanesio, M. E.; Durantini, E. N. *Chem. Eur. J.* 2018, **24**, 5950-5961.

2- Ferreyra, D. D.; Reynoso, E.; Cordero, P.; Spesia, M. B.; Alvarez, M. G.; Milanesio, M. E.; Durantini, E. N. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 2016, **158**, 243-251.

PROTOPORFIRINA IX CONJUGADA A QUITOSANO PARA LA DESCONTAMINACIÓN MICROBIANA DE ALIMENTOS

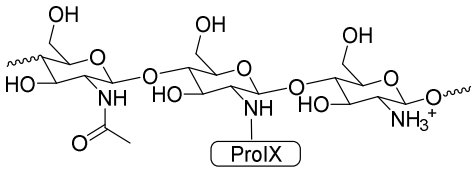
Natalia S. Gsponer, Daniel A. Heredia y **Edgardo N. Durantini**

IDAS-CONICET, Departamento de Química, FCEFQYN, Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta Nacional 36 Km 601, X5804BYA Río Cuarto, Córdoba, Argentina. E-mail: edurantini@exa.unrc.edu.ar.

Porfirina, Quitosano, Inactivación Fotodinámica

El consumo de frutas y verduras (FV) es un componente necesario en una dieta saludable. Debido a los cambios en los hábitos dietéticos, la tendencia del consumo de FV crudas se ha incrementado.[1] La descontaminación es crucial para disminuir la aparición de microorganismos potencialmente peligrosos en estos alimentos.[2] De esta manera, la fotosensibilización ha sido propuesta como una modalidad antimicrobiana alternativa.

En este trabajo, se sintetizó un nuevo conjugado de origen natural a partir de la unión covalente de la Protoporfirina IX (ProIX) a quitosano (CS). Este fotosensibilizador fue desarrollado para la reducir de la carga microbiana en FV y envases de alimentos, mediante la inactivación fotodinámica (PDI). Este conjugado (ProIX-CS) presenta una banda Soret típica a ~ 420 nm y cuatro bandas Q entre 515-650 nm, características de las porfirinas de base libre. Produce oxígeno molecular singlete, $O_2(^1\Delta_g)$ (Φ_Δ), con rendimientos cuánticos de 0,64. Además, induce eficientemente la fotodecomposición del aminoácido L-triptófano, posiblemente con una contribución del fotoproceso tipo I.



Los experimentos *in vitro* de PDI se realizaron con la bacteria Gram-positiva *Staphylococcus aureus*. Se observó que, a los 30 min de irradiación con 1 y 5 µM de ProIX-CS la inactivación fue mayor a 99,99%. La capacidad de fotoinactivación también se evaluó en células inmovilizadas sobre superficies de agar. No se observó desarrollo microbiano con las diferentes concentraciones utilizadas para ProIX-CS. Finalmente, se estudió la PDI sobre la superficie de FV y envases contaminados con *S. aureus.* Luego de tratar dichas superficies con 10 nmol de CS-ProIX e irradiar por 30 min, se observó una inactivación de ~99,99% para manzanas, peras y empaque de nylon y plástico.

Por lo tanto, estos resultados indican que el conjugado ProIX-CS presenta propiedades adecuadas para su potencial aplicación como PS en tratamientos contra microrganismos contaminantes de FV y envases de alimentos.

Referencias:

1- Medeiros Barbosa, I.; Medeiros, J. A. C.; Oliveira, K. A. R.; Gomes-Neto, N.J.; Fechine Tavares, J.; Magnani, M.; Souza, E. L.; *Food Control* 2016, **59**, 468-477.
2- Ramos, B.; Miller, F. A.; Brandão, T. R. S.; Teixeira, P.; Silva, C. L. M.; *Innov. Food Sci. Emerg. Technol*. 2013, **20**, 1-15.

PROPIEDADES CATALÍTICAS DE NANOHILOS DE FePd MODIFICADOS CON CICLODEXTRINA.

Elisa Herrera[a], Soledad Aprea[b,c,d], Julieta Riva[b,c], O. Fernando Silva [a,c], Paula Bercoff[b,c,d] y Alejandro Granados [a,c].

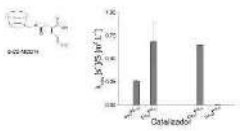
[a]INFIQC-Departamento de Química Orgánica. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria, 5000, Córdoba (5000), Argentina.
[b]Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación, Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria, Córdoba(5000), Argentina.
[c]Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Argentina.
[d]Instituto de Física Enrique Gaviola – CONICET. Córdoba(5000), Argentina.
eherrera@fcq.unc.edu.ar

FePd, Nanohilos, ciclodextrina

La capacidad catalítica del Pd, ha sido ampliamente estudiada en las últimas tres décadas. Nanopartículas (NPs), nanohilos (NWs) y otras nanoestructuras resultan de gran interés en el área de la catálisis, dada su alta relación superficie/volumen. Los NWs bimetálicos con propiedades magnéticas facilitan la recuperación del nanocatalizador y además, en algunos casos, se postula un efecto sinérgico entre los metales. Este comportamiento ha sido reportado para FePd.[1] Para evitar la pérdida de área superficial por coalescencia de los NWs en medio acuoso, las ciclodextrinas (CDs) representan una alternativa accesible y no tóxica, que se pueden adsorber a su superficie confiriéndole excelente estabilidad coloidal, además de la capacidad de reconocimiento quiral.

En el presente trabajo se estudió la estabilidad de NWs de FePd funcionalizados con una β-CD modificada (β-CD-MOD14) y su capacidad catalítica se evaluó frente a la reducción de p-nitro fenol (4-NP) en presencia de $NaBH_4$ en medio acuoso. Los NWs de diferente composición $Fe_xPd_{(100-x)}$ (en % atómico) se sintetizaron por electrodeposición y se caracterizaron mediante SEM, EDS, DRX, IR-ATR y XPS.

Se comprobó la presencia de CD en la superficie de los nanohilos para todas las composiciones estudiadas. Las velocidades de reacción para la reducción de 4-NP siguen el orden: $Fe_{55}Pd_{45}$> $Fe_{35}Pd_{65}$> Fe_0Pd_{100}> $Fe_{85}Pd_{15}$. Los resultados cinéticos fueron analizados y descriptos a través del modelo de Langmuir-Hinshelwood y considerando la contribución del Fe en la catálisis y a la formación de una fases cristalina debido al método de síntesis. Para los NWs $Fe_{55}Pd_{45}$ la presencia de CD sobre la superficie eleva k_{obs} en14 veces respecto de los sin CD. Los NWs pudieron ser reusados reactivándolos con CD recuperando un 85% de su capacidad catalítica.



Referencias:
1- Jiang, G.; Li, X.; Lv, X.; Chen, L. *Sci. Bull.* 2016, **61** (16), 1248–1254

FORMULACIÓN DE INSECTICIDAS DE BANDA VERDE POR INCORPORACIÓN EN NIOSOMAS

Noelia D. Machado, Carolina Tissera, Rita H. de Rossi, Mariana A. Fernández

INFIQC-Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universdad Nacional de Córdoba, Córdoba, X5000HUA, Argentina. e-mail: nmachado@fcq.unc.edu.ar

Nanovesículas, Insecticidas, Encapsulamiento

El crecimiento de la población mundial y la demanda de alimentos han llevado a la necesidad de optimizar la producción agrícola, disminuyendo las pérdidas causadas por insectos, malezas y enfermedades. La búsqueda urgente de pesticidas (incluyendo insecticidas) de acción específica y más amigables con el ambiente, resultó en el desarrollo de insecticidas denominados “de banda verde”, entre los cuales se encuentran los insecticidas reguladores del crecimiento (IGR). Estos compuestos alteran el desarrollo normal de los insectos, su reproducción y su comportamiento y en general tienen baja toxicidad para humanos y otros mamíferos. Sin embargo, los IGR presentan muy baja solubilidad en agua, lo que genera la necesidad de formularlos de manera adecuada para incrementar su concentración en solución acuosa, asegurar una actividad óptima y localizada, y que al mismo tiempo resulten eco-amigables.

En este trabajo se presentan resultados obtenidos en la búsqueda de nuevas estrategias de formulación de IGR, utilizando niosomas (vesículas de surfactantes no-iónicos) producidos a partir de mezclas equimolares de los emulsionantes polisorbato 80 (Tween 80) y sorbitan monooleato (Span 80). Se ha estudiado además, la incorporación de β-CD a las vesículas con el objetivo de mejorar aún más la capacidad de los sistemas. Los IGR estudiados fueron un derivado de benzoil fenil urea, teflubenzuron (TF), y un derivado de isopreno, *S*-(+)-metopreno (MET). Ambos insecticidas se incorporaron en los niosomas obteniéndose considerables incrementos de su concentración en agua. En el caso de TF, la cantidad dispersada en agua fue aproximadamente 2000 y 400 veces mayor en niosomas con y sin β-CD, en tanto que para MET los incrementos resultaron en 10 y 47 veces respectivamente. Las vesículas presentaron morfología esférica en todos los casos (con y sin IGR, con y sin β-CD) y los tamaños de las vesículas no se vieron afectados por la presencia del macrociclo (~ 400 nm). Los porcentajes de encapsulamiento oscilaron entre 80 y 90% para MET y entre 70 y 96 % para TF, en presencia y ausencia de ciclodextrina respectivamente. Estos resultados son excelentes en cuanto a la cantidad de IGR dispersado en agua, pero los sistemas presentaron una estabilidad limitada en solución, ya que al cabo de 20 días los porcentajes de encapsulamiento se redujeron a la mitad en ambos sistemas, debido a la precipitación de los IGR. Sin embargo, si las vesículas cargadas con los IGR se someten a un proceso de secado por liofilización inmediatamente luego de ser preparadas, y al cabo de un tiempo se vuelven a hidratar antes de usar, las propiedades no se ven afectadas, obteniéndose nuevamente sistemas en solución con una interesante cantidad de IGR incorporado. Esta estrategia representa un potencial sistema transportador de IGR sustentable, que podría prepararse y aplicarse de manera inmediata.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS BIOINSPIRADA DE CATECOLES FUNCIONALES A PARTIR DE ADICIÓN CONJUGADA DE TIOLES

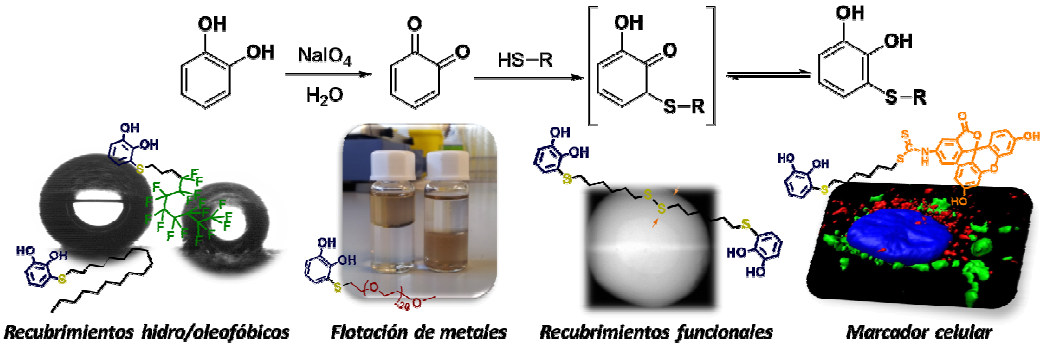
Juan Mancebo-Aracil,[a] Josep Sedó,[b] Daniel Ruiz-Molina[b]

[a]INQUISUR – Instituto de Química del Sur, CONICET-UNS, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca 8000 (Argentina), E-mail: juan.mancebo@uns.edu.ar
[b]ICN2 - Institut Català de Nanociència i Nanotecnologia, Campus de la Universidad Autónoma de Barcelona

Catecol, recubrimientos, polímeros, Tia-Michael.

En las últimas décadas, los biomateriales han inspirado el diseño y desarrollo de nuevos recubrimientos funcionales abarcando una amplia variedad de campos de investigación.[1] La fabricación de estos nuevos materiales bioinspirados basados en estructuras de catecol es un buen ejemplo de este útil enfoque que comprende distintas disciplinas, aprovechando las propiedades adhesivas de este grupo.[2]

En este trabajo se han sintetizado una serie de derivados de catecol con diferentes tipos de sustituyentes, siguiendo una metodología sencilla que implica la oxidación de pirocatecol a *o*-quinona, seguida del ataque nucleofílico de distintos tioles.[3]



De esta forma, puede introducirse a la función catecol determinados grupos con potenciales funcionalidades, de manera que puedan usarse las propiedades adhesivas y quelantes del anillo de catecol, junto con cada una de las funciones introducidas mediante la reacción con los respectivos tioles. A través de esta reacción siguiendo una metodología sintética simple y eficiente, pudieron incorporase una gran variedad de fragmentos funcionales con relevancia tecnológica,[4] singularmente en los campos de la hidrofobicidad, oleofobicidad, solubilidad en medios acuosos, compatibilidad en medios fisiológicos, propiedades bacteriostáticas y bactericidas, capacidad detergente y surfactante, fluorescencia, etc.

Referencias:

1- a) Liu, K.; Jiang, L. *Nano Today* 2011, **6**, 155-175. b) Xia, F.; Jiang, L. *Adv. Mater.* 2008, **20**, 2842-2858. c) Dujardin, E.; Mann, S. *Adv. Mater.* 2002, **14**, 775-788.
2- Saiz-Poseu, J.; Mancebo-Aracil, J.; Nador, F.; Busqué, F.; Ruiz-Molina, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, **58**, 696-714.
3- Mancebo-Aracil, J. y colaboradores. *Chem. Eur. J.* 2019, **DOI**: 10.1002/chem.201901914.
4- Mancebo-Aracil, J.; Sedó-Vegara, J.; Ruiz-Molina, D. Patente internacional: "*Catechol-derivatives compounds and their use*" **WO2019025498**

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

DESARROLLO DE NOVEDOSAS METODOLOGÍAS COMPUTACIONALES PARA LA ASIGNACIÓN ESTEREOQUÍMICA DE SISTEMAS POLIHIDROXILADOS

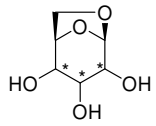
Maribel O. Marcarino[1], María Marta Zanardi,[1,2] Ariel M. Sarotti[1]

1) Instituto de Química Rosario (CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario (2000), Argentina. 2) Facultad de Química e Ingeniería del Rosario, Pontificia Universidad Católica Argentina, Av. Pellegrini 3314, Rosario (2000), Argentina.
sarotti@iquir-conicet.gov.ar

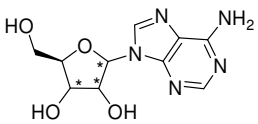
DP4+, sistemas polihidroxilados, configuración relativa.

En los últimos años se han desarrollado y utilizado exitosamente herramientas de química computacional para la resolución de problemas de validación estructural.[1] Entre ellas se destaca la probabilidad DP4+ desarrollada en nuestro grupo de trabajo, que ha sido empleada en la elucidación estructural y estereoquímica de una gran variedad de moléculas complejas. [2] Sin embargo, la determinación de la configuración relativa de moléculas polihidroxiladas representa uno de los mayores desafíos en la actualidad principalmente debido a las inexactitudes en el cálculo de energía relativa que ofrecen los distintos métodos DFT. De este modo, la presencia de puentes de hidrógeno intramoleculares muchas veces favorece energéticamente a conformaciones anómalas incrementando considerablemente su contribución a la distribución de Boltzmann y afectando consecuentemente los procesos de cálculo de RMN.

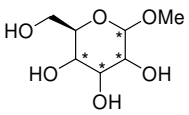
En el presente trabajo, con el objetivo de solucionar este inconveniente, se han seleccionado para su estudio diversos sistemas polihidroxilados, los cuales comparten la posibilidad de formar múltiples puentes de hidrógeno intramoleculares. La identificación y remoción de conformaciones anómalas empleando valores experimentales y calculados de constantes de acoplamiento y desplazamientos químicos permitió mejorar sensiblemente los resultados en los casos en que el procedimiento original de DP4+ arrojó asignaciones incorrectas. Asimismo, para evitar la remoción "manual" de conformaciones se estudiaron los efectos del modelo de solvatación (PCM y SMD), niveles de teoría para el cálculo de las energías relativas (B3LYP, M06-2X y mPW1PW91) así como la implementación de filtros energéticos. Se obtuvieron resultados muy prometedores al establecer un corte inferior en energía relativa respecto a la conformación más estable para cada isómero, removiendo todas las conformaciones halladas por debajo de este límite.



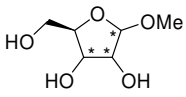
1,6-anhidro hexopiranósidos
8 isómeros



Nucleótidos de adenina
8 isómeros



O-metil hexapiranósidos
16 isómeros



O-metil pentafuranósidos
8 isómeros

Referencias:

1- Smith, S. G.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, **132**, 12946-12959.

2- Grimblat, N.; Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M. *J. Org. Chem.* 2015, **80**, 12526-12534.

ANALISIS DE DIFERENCIAS DE DENSIDAD PARA LA CARACTERIZACION DE PROCESOS FOTOREDOX EN COMPLEJOS DE RUTENIO

Jose E. Medina[1] y Balazs Pinter[1].

[1]Departamento de Química. Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso. C.P. 2340000. Chile
jose.medinaa@sansano.usm.cl

Fotocatalizador, proceso redox, diferencias de densidad.

Los fotocatalizadores basados en complejos rutenio están entre los más prometedores candidatos para la transformación de compuestos orgánicos usando como fuente de energía luz solar. Con la absorción de luz en estos complejos, se generan estados electrónicos altamente reactivos, los cuales están constituidos por huecos de baja energía centrados en el metal, y electrones de alta energía deslocalizados en los ligandos.[1] El análisis por diferencias de densidad (EDD) es una herramienta que permite claramente diferenciar y localizar los cambios electrónicos de cada proceso redox tanto en el estado fundamental como en el estado excitado, **Figura 1**.[2] Usando Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) y análisis por EDD hemos logrado recientemente en nuestro grupo implementar protocolos computacionales para el estudio de estos procesos redox.

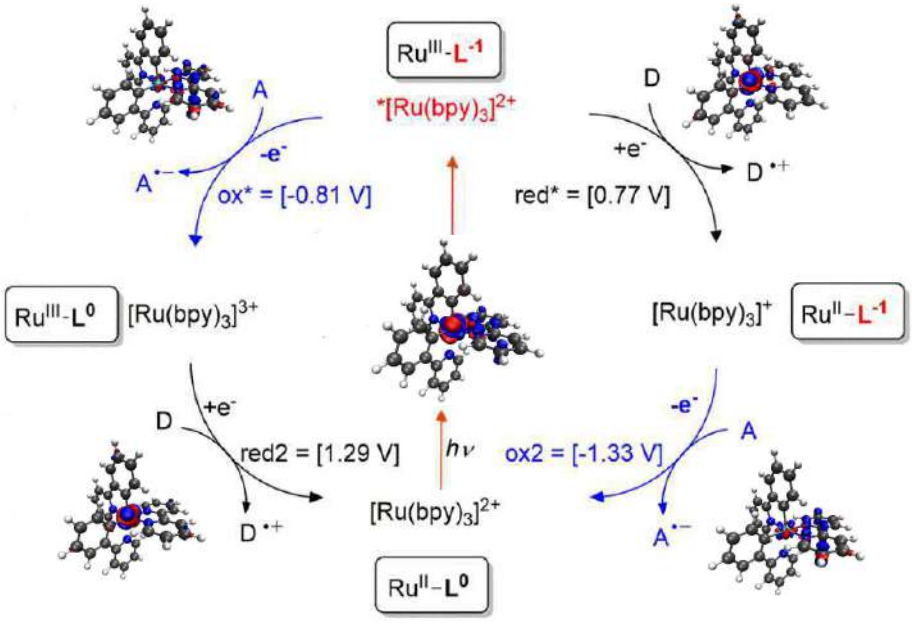


Figura 1. Ciclo fotocatalítico y diferencias de densidad de eventos redox en $[Ru(bpy)_3]^{2+}$

Reconocimientos: Se agradece a la Universidad Técnica Federico Santa María y al Centro Científico Tecnológico de Valparaíso por el tiempo de computo en el Clúster.

Referencias:

1- Nicewicz, D. A., MacMillan, D. W. C. Science (80). 322, 77–80 (2008)
2- Skara, G., Gimferrer, M., De Proft, F., Salvador, P., Pinter, B. *Inorg. Chem.*2016 55, 2185-2199

PROPIEDADES FOTO-FÍSICAS DE CHALCONAS SINTÉTICAS Y DISEÑO DE PIGMENTOS BASADOS EN ANALISIS DE HANSCH.

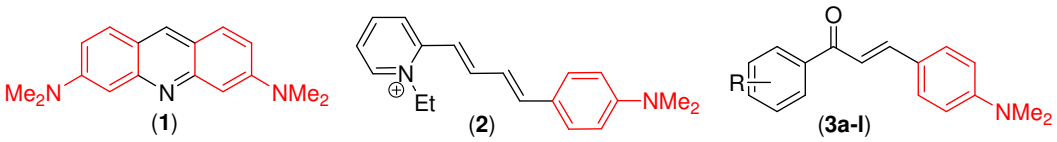
Marco Mellado, Rafaela Sariego-Kluge, Manuel A. Bravo, Luis F. Aguilar.

Instituto de Química, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso. Valparaíso, Chile. E-mail: marco.mellado@pucv.cl

Chalconas; Pigmentos; Análisis de Hansch.

Resumen:

Uno de de los fragmentos estructurales comúnmente encontrado en diversos pigmentos y colorantes es el fenil-dimetilamino y sus derivados, por ejemplo, acridine orange (**1**) y pyridine 1 (**2**).[1] En este contexto, las chalconas además de presentar una amplia gama de actividades biológicas, también presentan propiedades foto-físicas y algunas de ellas han sido usadas como sondas.[2]



Diversas aproximaciones computacionales han sido usadas para la descripción de fenómenos foto-físicos, y el análisis de Hansch emerge como una herramienta útil para entender las propiedades físico-químicas que afectan algún proceso (biológico o foto-físico).[3] Debido a lo anterior, en nuestra investigación sintetizamos doce chalconas (**3a-l**) con fragmento dimetilamino mediante la reacción de Claisen-Schmidt y fueron evaluadas sus propiedades foto-físicas. Así mismo, mediante cálculos de Teoría Funcional de Densidad (DFT) en fase gaseosa fueron obtenidos los diferentes descriptores para el análisis de Hansch.

Como resultado para del análisis de Hansch, se obtuvo que el $\lambda_{absorción}$ es modulado por la diferencia LUMO-HOMO y la carga en el carbono $C_{6'}$, mientras que el ε se ve afectado por $LUMO^{+2}$ y el momento dipolar. Adicionalmente, se determinó que el $\lambda_{excitación}$ está influenciado por la dureza y el índice de electrofilia global, mientras que el $\lambda_{emisión}$ es modulado por la blandura y LUMO. En el caso de la intensidad de fluorescencia se encontró que el potencial químico y $LUMO^{+2}$ pueden modificar este parámetro. Finalmente, el Stoke Shift se encuentra relacionado con la dureza y la carga en el carbono CO. Con estos resultados es posible proyectar el diseño racional de pigmentos con características definidas basados en el núcleo de chalcona.

Referencias:

1. Lakowicz, J.R. Principles of Fluorescence Spectroscopy. 2007. 3rd Ed. Springer. New York.
2. Zhuang, C.; Zhang, W.; Sheng, C.; Zhang, W.; Xing, C.; Miao, Z. *Chem Rev.* 2017, **117**, 7762−7810
3. Mellado, M.; Madrid, A.; Martínez, U.; Mella, J.; Salas, C.O.; Cuellar, M. *Chem Pap.* 2018, **72**, 703-709

SOLUBILIDAD DE MELOXICAM EN MEZCLAS ETANOL Y PROPILENGLICOL-AGUA EN EL RANGO DE 288 A 308K

Tatiana Castro, **Gisela Melo** y María C. Almandoz.

Institución: Departamento de Química, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, 5700, Argentina, e-mail: gisela22arg@gmail.com.

Meloxicam, cosolvencia, solubilidad

El meloxicam (MLX) es un ingrediente farmacéutico activo indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la osteoartritis y es también usado como analgésico. Presenta una solubilidad en agua reducida ($1{,}8.10^{-5}$M a 20°C), por lo cual uno de los métodos para mejorar este parámetro es utilizar la cosolvencia; esto es, añadir otro solvente miscible en el que sea soluble el compuesto. Asimismo, es importante obtener información sobre el componente energético involucrado en el proceso de disolución incluyendo las contribuciones entálpicas y entrópicas a la energía libre de Gibbs. El objetivo del presente trabajo es analizar la solubilidad de MLX (S_{MLX}) en mezclas de etanol (EtOH) y propilenglicol (PrGl) en agua en el rango de 288 a 308K y calcular además las propiedades termodinámicas involucradas en la solubilización.

Se prepararon por pesada los sistemas conteniendo MLX en exceso y las mezclas de solventes en el rango $0 \geq X_{agua} \geq 1$ y termostatizaron durante 72 h en un agitador (SI Lab Companion 300R) a cada de las cinco temperaturas ensayadas. Se determinó la concentración de MLX, mediante espectrofotometría UV-visible, usando metanol como solvente de dilución (ε=18571 L $mol^{-1}cm^{-1}$). Los resultados de las experiencias muestran que la S_{MLX} aumenta con el incremento de la temperatura y con la concentración de los cosolventes estudiados siendo mayor en la mezcla con EtOH

La S_{MLX} aumenta a 4.10^{-4}M y 6 10^{-4}M en las mezclas con PrGl y EtOH respectivamente. Además, el sistema EtOH-H_2O exhibe un efecto sinérgico sobre la S_{MLX} siendo máxima a X_{agua}=0,3. Las propiedades termodinámicas involucradas en el proceso de disolución se determinaron con la ecuación de Van´t Hoff modificada[1] graficando ln X_{MLX} en función de la diferencia de la recíproca de la temperatura y la temperatura armónica. En ambas mezclas y en todas las proporciones de cosolvente se observa que la variación de la entropía es positiva, el proceso es endotérmico y no espontáneo. Sin embargo, al disminuir la proporción de agua en la mezcla el proceso se vuelve más espontáneo. Asimismo, en todos los casos es evidente que la contribución entálpica es mayor (>85% en mezclas EtOH-H_2O y >70% en PrGl-H_2O) que la entrópica y ésta aumenta a mayor concentración de agua en el sistema.

Referencias:

1- Krug, R.R., Hunter, W.G., Grieger, R.A. *J Phys Chem* 1976, **80**, 2335-2341

USO DE APROXIMACIONES MULTIPARAMETRICAS PARA EL ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL SOLVENTE EN LA SOLUBILIDAD DE TRIMETOPRIMA

Gisela Melo, Verónica Lanaro, Virginia Davin, Mauricio A. Filippa y Estela I. Gasull

Institución: Departamento de Química, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, 5700, Argentina, e-mail: gisela22arg@gmail.com

Solubilidad, trimetoprima, aproximaciones.

El conocimiento de la solubilidad de los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) y las variables que la afectan es vital para el diseño de sus formulaciones. De hecho, los tipos de interacciones soluto-solvente que se establecen son determinantes en el proceso de disolución. Estas interacciones dependen de la capacidad donora u aceptora de uniones hidrógeno del solvente, de su polaridad y polarizabilidad. Existen varias aproximaciones multiparamétricas que permiten racionalizar la solubilidad de un soluto, siendo las más utilizadas las de Kamlet-Taft (KAT) y Catalán. El objetivo del presente trabajo fue utilizar dichos modelos, para explicar el efecto de las interacciones específicas y no específicas de los solventes sobre la solubilidad de Trimetoprima (TMP), un IFA perteneciente a la familia de las diaminopirimidinas. Para lo cual, los sistemas conteniendo TMP en exceso y cada uno de los 18 solventes fueron colocados en un agitador termostatizado a 298K por un período de 96 horas. Posteriormente se determinó la concentración de TMP en el sobrenadante, mediante espectrofotometría UV-visible, utilizando metanol como solvente de dilución (ε=6575 L $mol^{-1}cm^{-1}$) y la calibración previamente obtenida.

TMP presenta una solubilidad (a 298K) que varía ampliamente con el solvente, entre 0,002 M en agua y 0,35 M en dimetilformamida. Las relaciones multiparamétricas obtenidas de la solubilidad y los parámetros de KAT y Catalán son, respectivamente:

$$\log S = -2{,}294(\pm 0{,}326)+2{,}089(\pm 0{,}663).\pi - 0{,}898(\pm 0{,}365)\,(\delta_H^2/1000)\ ;\ R=0{,}64$$

$$\log S = -5{,}040(\pm 1{,}11)+3{,}669(\pm 1{,}53).SP+1{,}749(\pm 0{,}35).SdP - 1{,}414(\pm 0{,}37).SA\ ;\ R=0{,}85$$

Siendo: π parámetro de polaridad de solvente, δ_H^2: coeficiente de Hildebrand (representa la energía requerida para la formación de la cavidad del solvente). Y en la expresión de Catalán: SP: polarizabilidad, SdP: dipolaridad y SA: parámetro de acidez de solvente.

Los resultados muestran que las contribuciones de los coeficientes relacionados con las interacciones no específicas son mayores (> 70%) indicando que éstas tienen un rol fundamental en la solubilidad de TMP. En tanto que el signo de π, SP y SdP revelan que la polarizabilidad y dipolaridad aumentan la solubilidad. Analizando las relaciones multiparamétricas de los solventes próticos cuyos R=0,9, se observa que las interacciones no específicas son las únicas responsables en la solubilidad. Sin embargo, en el caso de los solventes no próticos no hay una relación clara con los parámetros de solvente.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

ARILSULFUROS DERIVADOS DE 4-HIDROXICUMARINA CON ACTIVIDAD ANTIRRADICALARIA POTENCIADA: UN ENFOQUE TEÓRICO-EXPERIMENTAL

Leandro D. Mena y María T. Baumgartner

INFIQC-CONICET. Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba- Ciudad Universitaria X5000HUA. Córdoba, Argentina. e-mail: lmena@fcq.unc.edu.ar

4-hidroxicumarina, DPPH, DFT

Las cumarinas (1-2-benzopironas) son una fascinante familia de compuestos que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza.[1] Desde su descubrimiento, hace casi 200 años, las cumarinas han sido unas de las estructuras más estudiadas en química, debido a sus singulares características y a su increíble versatilidad. Como prueba de esto, el ubicuo núcleo de 4-hidroxicumarina (4-HC) puede ser encontrado como protagonista en una vasta cantidad de aplicaciones de lo más diversas, desde drogas de uso farmacéutico hasta láseres de colorante, pasando por sondas fluorescentes, agentes de contraste en resonancia magnética nuclear de tejidos, entre muchas otras.[2] Dentro del número considerable de aplicaciones biológicas que existen para la 4-HC, la capacidad antioxidante aparece como una de las actividades más interesantes y, al mismo tiempo, una de las menos exploradas. Por esta razón, en este trabajo se exploró la actividad antirradicalaria de una serie de 4-hidroxicumarinas azufradas, con el objetivo de desarrollar ejemplos nuevos y prometedores de antioxidantes no fenólicos.

La instalación de una unidad S-arilo en la posición 3 de 4-HC conduce a un aumento significativo de la actividad secuestrante de radicales DPPH, siendo los compuestos sustituidos con grupos donadores de electrones los derivados más activos. Se encontró que el derivado OMe-sustituido fue 23 veces más eficiente que 4-HC como secuestrante de DPPH, y sólo 2 veces menos activo que el antioxidante comercial butil hidroxitolueno, lo que lo convierte en un compuesto con un interesante potencial como antioxidante. Los cálculos teóricos de DFT indicaron que la reacción entre los compuestos estudiados y el DPPH exhibe un marcado carácter de transferencia de protón y electrón acoplados. A diferencia de lo que ocurre en otros casos, el átomo de azufre puede jugar un rol protagónico en la transferencia de spin desapareado hacia el DPPH en este sistema, lo que permitiría explicar la incrementada actividad secuestrante de radicales. Los resultados de este trabajo constituyen un ejemplo sólido de cómo la capacidad antirradicalaria de un compuesto puede ser mejorada de manera metódica, mediante específicas modificaciones químicas.

Referencias:

1- O'Kennedy, R.; Thornes, R. D. Coumarins: Biology, Applications and Mode of Actions; John Wiley and Sons: Chichester, 1997.

2- Trenor, R.; Shultz, A. R.; Love, B. J.; Long, T. E. *Chem. Rev.* 2004, **104**, 3059−3077; Li, X.; Gao, X.; Shi, W.; Ma, H. *Chem. Rev.* 2014, **114**, 590−659; Stefanachi, A.; Leonetti, F.; Pisani, L.; Catto, M.; Carotti, A. *Molecules*, 2018, **23**, 250.

TRANSFERENCIA DE PROTÓN EN ESTADO EXCITADO EN SISTEMAS ORGÁNICOS: CLAVES PARA UN DISEÑO MOLECULAR EFICIENTE

Leandro D. Mena, Liliana B. Jiménez y María T. Baumgartner

INFIQC-CONICET. Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba- Ciudad Universitaria X5000HUA. Córdoba, Argentina. e-mail: lmena@fcq.unc.edu.ar

ESIPT, fototautomerización, TD-DFT

La transferencia de protón intramolecular en estado excitado (ESIPT) es esencialmente una fototautomerización (usualmente enol→ceto). El tautómero ceto emite fluorescencia corrida al rojo, lo que ha sido aprovechado para distintas aplicaciones, desde sondas fluorescentes hasta dispositivos fotovoltaicos y OLEDs.[1] Dada la importancia de este fenómeno, resulta necesario ampliar los límites del conocimiento actual, y dirigirlo hacia el desarrollo de estructuras nuevas y eficientes. En este trabajo se resaltan algunos aspectos que pueden frustrar el proceso de transferencia de protón de manera parcial o total; el objetivo es conocer las debilidades de los sistemas ESIPT y tenerlas en cuenta a la hora de diseñar moléculas que sean más eficientes.

La acidez de los grupos donadores de protón (OH o NHR) aumenta considerablemente en estado excitado (*fotoacidez*). En un estudio reciente,[2] hemos demostrado que el aumento de la fotoacidez en la familia del 2-fenilfenol va en detrimento de la eficiencia de ESIPT. La deprotonación adiabática se impone como una importante vía competitiva, siendo la alternativa preferida a medida que el compuesto se hace un mejor fotoácido y haciendo el rendimiento de ESIPT casi nulo. A diferencia de la fotoacidez, la fotobasicidad es más difícil de controlar. La mejor estrategia consiste en controlar la transferencia de carga intramolecular en estado excitado y dirigirla hacia el centro aceptor. Si esto no sucede, puede desfavorecerse la formación del tautómero ceto de manera total o parcial.

La distribución desfavorable de rotámeros (*syn* y *anti*) es otra de las causas de la baja eficiencia de ESIPT en fenoles. Esta limitación puede ser superada colocando grupos voluminosos adyacentes al OH, gracias a lo cual la eficiencia del proceso puede ser mejorada considerablemente.

Por último, otro factor que puede ocasionar la frustración de la ESIPT es una disposición desfavorable de los heteroátomos dentro de la molécula. P. ej, la ESIPT en el 2-(2'-hidroxifenil)-tiazol da lugar a la formación del tautómero ceto fluorescente, pero cuando el azufre está en la posición 4 la transferencia se produce originando una forma ceto que decae hacia el estado basal sin emitir fluorescencia.

Referencias:

1- Padalkar, V.S.; Seki, S. *Chem. Soc. Rev.* 2016, **45**, 169-202.
2- Mena, L.D.; Vera, D.M.A; Baumgartner, M.T; Jiménez, L.B. *Phys. Chem. Chem. Phys,* 2019, **21**, 12331-12340.

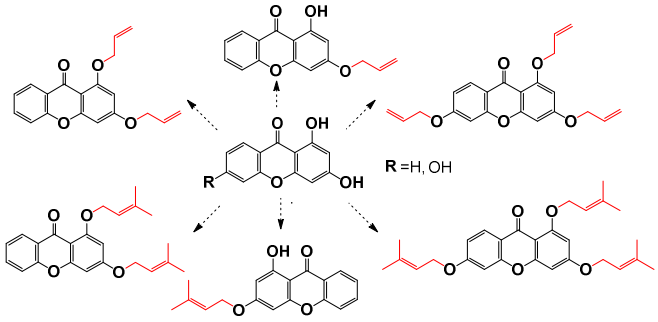
XANTONAS SINTÉTICAS BIOACTIVAS. ESTUDIO FISICOQUIMICO DE SU INTERACCIÓN CON MEMBRANAS DE FOSFATIDILCOLINAS

Pamela Mendioroz**, Darío C. Gerbino**, Marcela A. Morini, María Belén Sierra, Viviana I. Pedroni y Gustavo A. Appignanesi

INQUISUR, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, 8000, Argentina. Email: pamelamendioroz@gmail.com

Xantonas sintéticas, Interacción, Membranas de DPPC

Los heterociclos tricíclicos fusionados desempeñan un papel importante en el diseño y descubrimiento de nuevos compuestos farmacológicamente activos. Una estructura destacada dentro de esta familia lo constituyen las xantonas, esqueletos heterocíclicos constituidos por una unidad γ-pirona. Las Xantonas presentan bio-compatibilidad, baja toxicidad y gran versatilidad. En un trabajo previo, determinamos que este tipo de moléculas efectivamente interaccionan con la membrana lipídica de fosfatidilcolinas.[1] En el presente trabajo, se sintetizaron xantonas *O*-aliladas/preniladas mono, di y trisustituídas, según el siguiente Esquema.



Condiciones de reacción: haluro de alquenilo, K_2CO_3, acetona seca, temperatura ambiente.

La interacción de estas estructuras con vesículas multilamelares (MLV) de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) se estudió mediante técnicas de Potencial Zeta, densidad y velocidad del sonido. Los resultados muestran que, si bien no hay un descenso importante en la temperatura de transición del lípido, las xantonas preniladas disustituidas serían las más efectivas para fluidificar la membrana. En todos los sistemas estudiados hay modificaciones importantes en lo que se refiere a la disposición de los grupos cabeza en la superficie, reflejado en los cambios de potencial zeta de las diferentes membranas mixtas en relación a la pura. En referencia a las propiedades mecánicas de las membranas mixtas, hay afectación de la compresibilidad en todos los sistemas, disminuyéndola, aunque una estructura xantonica disustituida en particular, es más efectiva en este aspecto. Como resultado de los diferentes comportamientos de la membrana en presencia de estos efectores, se espera que la permeabilidad de la misma se modifique, así como el agua de hidratación, probablemente debido al cambio en la densidad de empaquetamiento de las moléculas lipídicas. Este efecto sería útil desde la perspectiva de su posible aplicación, tal como sistema de liberación controlada de un medicamento.

Referencias:

4- Sierra, M. B.; Alarcón, L.; Gerbino, D.; Pedroni, V.; Buffo, F.; Morini, F. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2017, **206**, 1-8.

SINTESIS DE HIDROXIFTALONITRILOS. ESTUDIOS FOTOFISICOS.

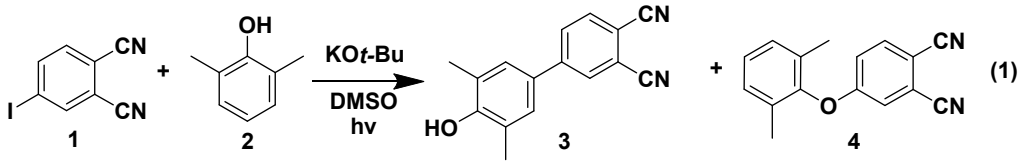
Laura Suchetti, Jezabel Gigena, M. Antonella Gonzalez, **Mariana Miretti**, Tomas C. Tempesti, María T. Baumgartner.

INFIQC, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, X5000HUA. Argentina. *tempesti@fcq.unc.edu.ar*

Síntesis, ftalonitrilos, fotofísicos

Los ftalonitrilos son precursores de las ftalocianinas (Pcs), las cuales son muy utilizadas como fotosensibilizadores en Terapia fotodinámica y antimicrobiana[1]. Debido a esto es importante contar con la mayor diversidad posible de ftalonitrilos, cuyos derivados pueden obtenerse por reacciones de sustitución nucleofílica aromática (SNAr) o por reacciones fotoinducidas[2].

En este trabajo, se llevó a cabo la síntesis de derivados de ftalonitrilos mediante reacciones fotoinducidas en DMSO, del 4-iodoftalonitrilo **1** (sintetizado a partir del 4-aminoftalonitrilo) con el 2,6-dimetilfenol **2** obteniéndose dos productos de sustitución, el 4-(4-(2,6-dimetil-1-ol-fenil))-ftalonitrilo y el 4-(2,6-dimetilfenoxi)-ftalonitrilo (ec. 1). Ambos son isómeros estructurales y difieren en la posición de sustitución del 2,6-dimetilfenol (sustitución sobre el C *para* o sobre O).



Se analizaron los espectros de absorción y los efectos solvatocrómicos de distintos solventes, y los correspondientes espectros de fluorescencia (emisión) (Figura 1). Así mismo se determinó el rendimiento cuántico de fluorescencia (ϕ_f :0,64) en etanol, utilizando como referencia 2-naftol (ϕ_f :0,41).

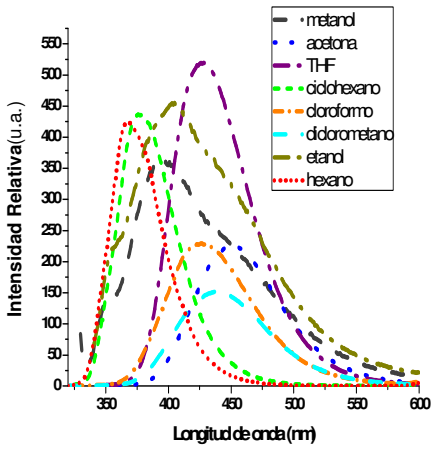


Figura 1

Dependiendo del solvente (polares próticos, apróticos y no polares) los espectros de emisión presentan diferentes intensidades y puede observarse un corrimiento de Stokes importante (que va desde los 60 nm a 120 nm), esto nos permite obtener una mayor versatilidad a la hora de su utilización.

Finalmente se compararon estos resultados con el comportamiento fotofísico de los productos obtenidos de la reacción de **1** con 2,6-diterbutilfenol y 2,4-dimetilfenol.

1. Li, X.; Zheng, B. De; Peng, X. H.; Li, S. Z.; Ying, J. W.; Zhao, Y.; Huang, J. D.; Yoon, J. *Coordination Chemistry Reviews* 2019, **379**, 147-160.
2. Tempesti, T. C.; Baumgartner, M.T. *J. Porphyrins Phthalocyanines* 2015, **19**, 1–7.

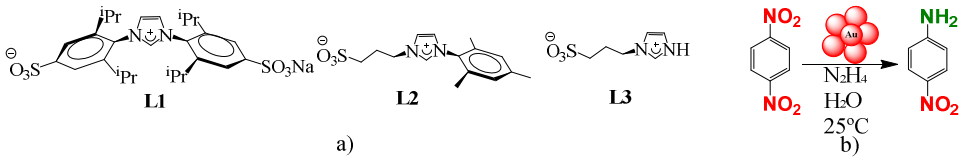
NANOPARTÍCULAS DE ORO SOLUBLES EN AGUA: CATALIZADORES RECICLABLES PARA LA REDUCCIÓN DE NITROCOMPUESTOS AROMÁTICOS EN AGUA A TEMPERATURA AMBIENTE

Gustavo A. Monti[1], N. Mariano Correa[1], R. Darío Falcone[1], Gustavo F. Silbestri[2] y Fernando Moyano[1]

[1] IDAS, Departamento de Química, UNRC-CONICET, Río Cuarto, Argentina. Email: gmonti@exa.unrc.edu.ar
[2] INQUISUR, Departamento de Química, UNS-CONICET, Bahía Blanca, Argentina

Nanopartículas, catálisis, sales de imidazolio.

En los últimos años el interés en las nanopartículas de oro (Au-NPs) ha crecido considerablemente debido a sus numerosas aplicaciones, tales como en medicina, ciencia de materiales y, especialmente, a su potencial uso en catálisis. En este aspecto, el empleo de nanopartículas (NPs) como catalizadores trae como resultado una gran superficie de contacto entre el material activo del catalizador y el entorno.[1] Asimismo, se conoce que debido a la elevada energía superficial de las NPs es necesario el uso de estabilizantes para evitar su aglomeración. Sin embargo, los mismos pueden impedir la actividad catalítica de las Au-NPs para una reacción dada. Con el objetivo de evaluar el poder catalítico y la reciclabilidad de diferentes NPs a menudo se utilizan reacciones modelos sencillas y que no generen subproductos. En tal sentido, estudiamos la actividad catalítica de las Au-NPs estabilizadas con diferentes sales de imidazolio sulfonadas[2] (Figura a) en la reducción de nitrocompuestos aromáticos en medio acuoso (Figura b).



Hemos determinado las contantes de velocidad para cada una de estas NPs en la reacción de reducción del 1,4-dinitrobenceno en agua a diferentes temperaturas (25 ºC, 35 ºC y 45 ºC). Los resultados muestran que la velocidad de reacción depende de la sal de imidazolio empleada como estabilizante de la Au-NPs. Así, los valores obtenidos a 25 °C para las Au-NPs estabilizadas con **L1**, **L2** y **L3** son 0,01341 mol/m^2 s, 0,00279 mol/m^2 s y 0,04683 mol/m^2 s, respectivamente. Las energías de activación de la reacción junto con las constantes de velocidad demuestran que las Au-NPs más eficientes como catalizador son las estabilizadas con **L3**. Es importante mencionar que todas las Au-NPs estudiadas se mostraron activas hasta por 4 ciclos catalíticos. La modificación de sustituyentes en el estabilizante puede potenciar la eficiencia catalítica de la nanopartícula. Además, el hecho que el catalizador se pueda reciclar abre una vía para su recuperación y reutilización.

1- Hervés, P.; Pérez-Lorenzo, M.; Liz-Marzán, L. M.; Dzubiella, J.; Lu, Y.; Ballauff, M. Chemical Society reviews **2012**, 41 (17), 5577.
2- Monti, G. A.; Fernández, G. A.; Correa, N. M.; Falcone, R. D.; Moyano, F.; Silbestri, G. F. *Royal Society Open Science* **2017**, *4* (7), 170481.

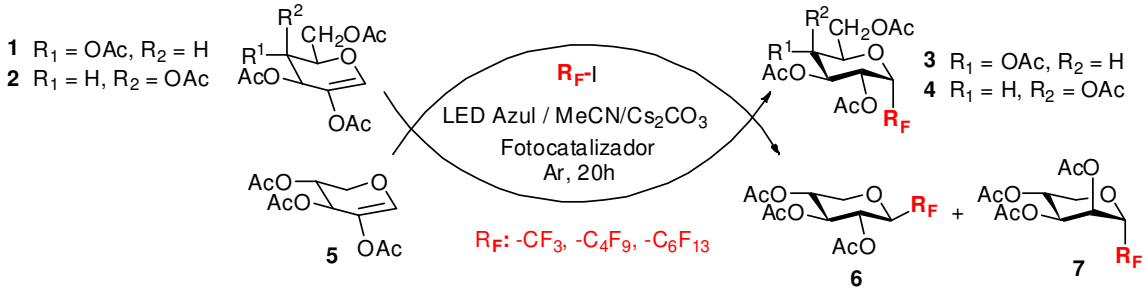
XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

FLUORALQUILACIÓN FOTOCATALÍTICA DE 2-ACETOXIGLICALES

Erwin W. Mora F., María L. Uhrig y Alberto Postigo.

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CABA, CP1113, Argentina, mora.erwin@gmail.com

Perfluoralquilación, fotocatálisis, carbohidratos.



La introducción de átomos de flúor o restos perfluoralquílicos en sustratos orgánicos conduce a la reducción de la hidrofilicidad, aumentando la estabilidad oxidativa y la biodisponibilidad de la molécula. Estas características se consideran sumamente beneficiosas en el desarrollo de fármacos y de compuestos con actividad biológica en general.[1] En particular, los perfluoroalquil C-glicósidos presentan un gran potencial como inhibidores enzimáticos y/o como ligandos de lectinas, considerando su alta estabilidad en medios biológicos. En este trabajo nos propusimos investigar si los 2-acetoxiglicales, que han sido exhaustivamente empleados como donores de glicosilo en síntesis de oligosacáridos,[2] podían resultar sustratos convenientes de reacciones de perfluoralquilación a través de mecanismos radicalarios por acción de la luz. Los derivados obtenidos podrían tener gran relevancia para su extrapolación en sistemas complejos tales como oligosacáridos.

En efecto, por tratamiento de los 2-acetoxiglicales (0.2 mmol), con un ioduro de perfluoroalquilo (C_nF_{2n+1}-I, 4 equiv.), en presencia de Cs_2CO_3 y de $(Ir[dF(CF_3)PPy]_2(dtbPy))PF_6$ (0.5 mol%) como fotocatalizador, irradiando con LEDs azul (λ_{max} = 470 nm, 10 Watt) se pudieron obtener los C-glicósidos **3**, **4**, **6** y **7**, como productos de la adición del radical perfluoralquílico al doble enlace de los glicales. Se llevaron a cabo pruebas con el propósito de elucidar el mecanismo de reacción interviniente. Se observó que se obtenía exclusivamente el C-glicósido de configuración α en el caso de los 2-acetoxiglicales derivados de hexosas, mientras que los derivados de pentosas dieron lugar a ambos anómeros.

Referencias:

1- Purser, S.; Moore, P.; Swallowb, S.; Gouverneur. V. *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 320–33.
2- Alexei V. Demchenko Ed. En Handbook of chemical glycosylation. 2008, Wiley-VCH Verlag Gmbhz co Weinheim

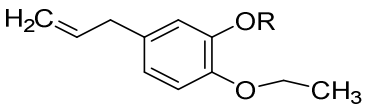
DERIVADOS PROPENIL GUAETOL CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIOMICETE

Ana Morales[1], Freddy Celis[2], Iván Montenegro[3], Luis Espinoza[4], Alejandro Madrid[1]

[1] laboratorio de productos naturales (LPNSO), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Playa Ancha, Avda. Leopoldo Carvallo 270, Playa Ancha, Valparaíso, CP 2340000, Chile. ana.abularach1995@gmail.com, [2] Laboratorio de procesos fotónicos y electroquímicos, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Playa Ancha, Avda. Leopoldo Carvallo 270, Playa Ancha, Valparaíso, CP 2340000, Chile. [3] escuela de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, CP 2520000, Chile. [4]Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa Maria, Casilla 110-V, Valparaíso, CP 2340000, Chile

Propenil guaetol, *Saprolegnia*, esteres.

El compuesto Propenil guaetol (**1**) también conocido como vinatrope, es un compuesto natural, caracterizado por su intenso aroma a vainilla y clavo de olor, utilizado principalmente para la industria alimenticia y cosmética [1]. Por otra parte, la industria del salmón en Chile aparece hoy como el segundo sector de exportación más importante del país, sin embargo, atraído consigo distintos problemas ambientales debido al mal manejo de enfermedades que afecta a la industria, una de las enfermedades es la saprolegniosis, patología que ha ocasionado una disminución significativa de la productividad del sector provocando graves pérdidas económica [2]. En este estudio, como solución a esta patología se sintetizó una serie de seis esteres, mediante la reacción del compuesto **1** con una serie de seis anhidros (Figura 1). El compuesto **1** y sus derivados **2-7** fueron evaluados *in vitro* frente a la cepa patógena de *Saprolegnia australis* y comparados con el control comercial Bronopol, mediante el método de microdilución.



1-R= H
2-R= $COCH_3$
3-R= $COCH_2CH_3$
4-R= $COCH_2CH_2CH_3$
5-R= $COCH_2CH(CH_3)_2$
6-R= $COCH_2CH_2CH_2CH_3$
7-R= $COCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$

Figura 1= Compuestos derivados de **1**

Los derivados **6** y **7** presentaron la mayor actividad anti-oomicete con un porcentaje de inhibición de un 95 % y 98 %, respectivamente, por sobre el control comercial que solo inhibió a los patógenos en un 80 %. Se cree que el fuerte efecto causado por el compuesto **6** y **7** se debe al largo de la cadena del grupo éster. A modo de conclusión los derivados del compuesto **1** representan una alternativa promisoria en el tratamiento de esta enfermedad.

Referencias:

1. *J. Agric. Food Chem.* 1953, 1, 4, 312-314
2. Zaror, L., et al. *Saprolegnia parasitica* en salmones y truchas del sur de Chile. *Arch. Med. Vet.* XXXVI, N.º 1, 2004

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE PLATA. EFECTO SOBRE LA FLUORESCENCIA DE SONDAS MOLECULARES.

Rodrigo N. Núñez, M. Andrea Molina Torres, Alicia V. Veglia y Natalia L. Pacioni

Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Química Orgánica, Ciudad Universitaria, Córdoba, Argentina, X5000HUA.
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), INFIQC, Córdoba, Argentina.
correo electrónico: nataliap@fcq.unc.edu.ar

Síntesis, Nanopartículas metálicas, *Quenching*

Las nanopartículas de plata (AgNP) han adquirido gran relevancia debido a sus propiedades únicas y multifuncionales.[1] Éstas dependen de sus características morfológicas, del tamaño y de los ligandos orgánicos que estabilizan la superficie metálica. Por lo tanto, tener control sobre estas características en los procesos sintéticos representa un pilar fundamental para el desarrollo de aplicaciones nanotecnológicas. Una de las principales estrategias para manipular la morfología y el tamaño de las NP se ha enfocado en el empleo de surfactantes de diferente naturaleza[2], aunque pocos ejemplos emplean surfactantes gémini o trabajan en ausencia de surfactantes. En este trabajo se proponen dos alternativas sintéticas de AgNP evaluando los efectos de ligandos orgánicos sobre tamaño, morfología y estabilidad de las mismas.

Por un lado, se sintetizaron AgNP mediante la reducción de Ag^+ con $NaBH_4$ en presencia de un surfactante gémini no catiónico (3,3 – disulfanedil bis [2-decamido propanoico], SDDC). Se obtuvieron nanopartículas esféricas monodispersas de 11,8 nm. Además, se confirmó que el surfactante actua como ligando de las AgNP evidenciando la orientación del surfactante en la superficie metálica como una interacción monodentada mediada por el grupo carboxilato del SDDC, conservándose el puente disulfuro.

Por otro lado, se propone la obtención de nanovarillas de plata (AgNR) por reducción química en ausencia de surfactantes. En una primera etapa, se realizó una reducción del catión metálico a baja temperatura (60°C) con $NaBH_4$ para obtener semillas "*in situ*", que posteriormente crecieron en forma anisotrópica por reducción con citrato de sodio a altas temperaturas (95°C) y a pH controlado (11,25). Estas partículas fueron caracterizadas por espectroscopía UV-visible, observándose las dos bandas de resonancia del plasmón a 387 nm (banda transversal) y a 602 nm (banda longitudinal) y mediante micrografías TEM. Las partículas obtenidas presentaron dimensiones de (54 x 13) nm.

Además, AgNP@SDDC y AgNR mostraron una mayor sensibilidad al *quenching* de fluorescencia de sondas como Rodamina 6G y carbazol, respectivamente, respecto de NP análogas de geometría esférica, por lo que pueden constituir sensores analíticos más sensibles.

Referencias:

1- E. I. Alarcon, M. Griffith and K. I. Udekwu, Eds., *Silver Nanoparticle Applications*. Springer International Publishing, Cham, 2015.
2- M. S. Bakshi, *Cryst. Growth Des.*, 2016, **16**, 1104–1133.

AVANCES EN LA CORRELACION EXISTENTE ENTRE LA ESTRUCTURA DEL LIQUIDO IONICO Y SU COMPORTAMIENTO QUIMICO

María Belén Martini, **María Celeste Onaindia**, María Fernanda Plano, Claudia Adam.

IQAL (UNL-CONICET), Lab. Fisicoquímica Orgánica, Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, 3000, Argentina, e-mail: conaindiai@fiq.unl.edu.ar.

Líquidos iónicos, catálisis ácida, esterificación

Los Líquidos Iónicos (LIs) surgen como "solventes verdes" alternativos a los solventes orgánicos convencionales por sus propiedades especiales en distintas áreas de aplicación como la analítica, síntesis orgánica, catálisis y separaciones entre otras. Los LIs llamados "task specific ionic liquid" (TSIL) son un subset dentro de los LIs, presentan un grupo funcional específico en la estructura catiónica que le permite "dirigir" sus propiedades químicas hacia una acción específica como catalizador ácido de Brønsted sobre un sistema reactivo. En esta dirección en el grupo hemos decorado la estructura base del catión 3-metil butil imidazolio [bmim] con el agregado un grupo –SO3H, sintetizando así el TSIL 1-(4-ácido sulfónico)-3-metil butilimidazolio, [bsmim] con contraion bisulfato, [HSO_4].

Con el objeto de profundizar en el entendimiento de la relación existente entre la estructura de estos TSILs y su comportamiento sobre un sistema reactivo se analizó el efecto del cambio de contraion [HSO_4^-] por cloruro [Cl^-]. Adicionalmente, se soportó sobre sílica el TSIL por el método de sol-gel analizando en todos los casos su comportamiento sobre la reacción de esterificación del acetato de isoamilo. En la tabla 1 se presentan los resultados obtenidos para todas las combinaciones estructurales posibles de catalizador, de este modo se pretende comprender si el grupo –SO_3H es el único responsable de la catálisis observada o si ésta, es el resultado del balance de las propiedades derivadas de la combinación cation-anión. Las conclusiones se soportan además sobre los resultados obtenidos por la aplicación de la técnica de voltametría cíclica (VC) a todos los TSILs. Esta técnica nos permite determinar las especies naturalmente presentes en el LI.

Tabla 1

Líquidos iónicos	Rendimiento (%)[1]	Transferencia de fase[2]
bsmim HSO_4	97	si
bsmim Cl	50	si
bmim HSO_4	92	si
bmim Cl	35	no
bsmim HSO_4 soportado	60	si
bsmim Cl soportado	55	si

[1] 1,5 hs de reacción, 60°C, cuantificación por CG-MS.

[2] Fase orgánica con el producto de reacción.

Los resultados obtenidos muestran un efecto importante sobre la catálisis ácida para el bsmim y el bmim lo que en primera instancia indicaría que el [HSO_4] tiene un rol preponderante. Pero la VC reveló para el caso particular del bsmim la presencia de especies neutras además del par iónico. El equilibrio de autoprotólisis entre el 'H_2SO_4 libre' y el par iónico justificaría el comportamiento observado.

CONDUCTA VOLTAMPEROMÉTRICA DE COMPLEJOS METAL-ORGÁNICOS DE Cu(II) CON LIGANDOS DERIVADOS DE 5,5´-BIS-VAINILLINA

Carla M. Ormachea, José L. Fernandez, María N. Kneeteman

Institución: Instituto de Química Aplicada del Litoral IQAL (UNL-CONICET), Facultad de Ingeniería Química, Santa Fe, CP. 3000, Argentina, cormachea@fiq.unl.edu.ar.

Reacción de reducción de oxígeno, electrocatálisis, complejos metal-orgánicos.

Los procesos de captación y reducción de oxígeno que ocurren en organismos naturales se dan enzimáticamente a través de metalo-proteínas con sitios activos de iones Cu(II) coordinados por ligandos nitrogenados de los aminoácidos. Estos centros activos inspiran el diseño de electrodos modificados con complejos metal-orgánicos potencialmente activos para la reacción de reducción de oxígeno (orr). Se ha demostrado que complejos de cobre (Cu-L) con ligandos bifenílicos (L) del tipo 5,5´-bis-vainillina inmovilizado sobre carbón son capaces de funcionar como sitios activos para la orr. La transferencia de electrones a la molécula de ligando puede darse eficientemente desde un electrodo conductor inerte, y alcanzar al centro redox activo (Cu^{+}/Cu^{2+}), infiriéndole al complejo la capacidad para electrocatalizar eficientemente la orr. Para lograr un mayor entendimiento de los procesos de transferencia de electrones que pueden acontecer sobre estos complejos, se evaluó la respuesta voltamperométrica de microelectrodos de Pt en soluciones de Cu-L y de L en dimetilsulfóxido (DMSO).

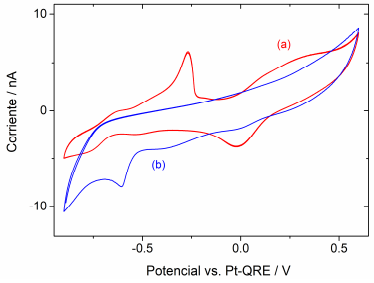


Figura. CVs de un microelectrodo de Pt en solución de CuL 1 mM - KNO_3 0,1 M en DMSO saturado con N_2 (a) y con O_2 (b).

El voltamperograma cíclico (CV) donde se verifica la presencia de procesos de oxidación/reducción quasi-reversibles a potenciales entre 0 y 0,1 V vs. electrodo quasi-referencia de Pt (Pt-QRE). Se observa un proceso de reducción a potenciales catódicos (E<-0,7 V) que se asocia a su correspondiente pico irreversible de oxidación a E>-0,5 V. Al saturar la solución con O_2, se dejan de detectar las ondas voltamétricas asociadas a estos procesos y surge una onda catódica estable a E<-0,1 V originada por la electro-reducción de oxígeno disuelto. Al evacuar el O_2 y saturar la solución nuevamente con gas inerte se repone la respuesta original, lo cual indica que las transformaciones del complejo en presencia de O_2 son reversibles. El proceso anódico también se verifica en la solución de ligando, y se inhibe en presencia de O_2. Esta evidencia sugiere que el O_2 disuelto es captado reversiblemente por la molécula de ligando e inhibe los grupos capaces de electro-oxidarse/reducirse. En principio, este oxígeno inmovilizado es reducido a potenciales más catódicos por el centro de cobre del complejo.

Referencias:

1- Ormachea, C. ; Fernández, J.L.; Kneeteman, N.M.; Mancini, *P.M.E Proceedings* 2019 ,**9,** 33-38.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE BODIPYS CON EXCELENTES PROPIEDADES ANTIMICROBIANAS

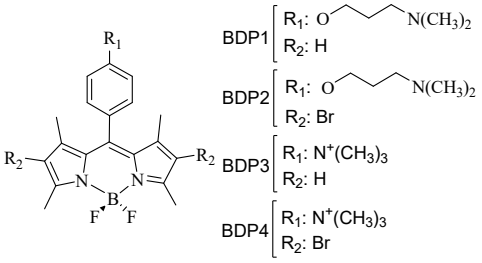
Yohana B. Palacios, Sofía C. Santamarina, Daniel A. Heredia, Edgardo N. Durantini y Andrés M. Durantini

IDAS-CONICET, Departamento de Química, FCEFQYN, Universidad Nacional de Río Cuarto, Río Cuarto, 5800, Córdoba, Argentina. E-mail: adurantini@exa.unrc.edu.ar

Fotosensibilizador, BODIPY, Inactivación Fotodinámica

La resistencia microbiana a los antibióticos ha aumentado considerablemente en los últimos años. La búsqueda de nuevas estrategias que promuevan la eliminación de microbios resistentes a los métodos convencionales es de suma importancia.[1] La inactivación fotodinámica (PDI) de microorganismos ha sido planeada como una alternativa motivadora para eliminar patógenos.[2] Este enfoque se basa en la adición de un fotosensibilizador (PS) que se une rápidamente a las células. Posterior irradiación del área afectada con una longitud de onda apropiada en condiciones de aerobiosis genera especies reactivas de oxígeno (ROS) citotóxicas.[3]

En este trabajo se sintetizaron cuatro PSs derivados de boro dipirrometenos (BODIPYs) mediante la reacción de condensación entre 2,4-dimetilpirrol y el aldehído correspondiente en presencia de un catalizador, seguida por una reacción de oxidación y finalmente por la acomplejación en medio básico con $BF_3.OEt_2$. En los BODIPYs 2 y 4, se buscó favorecer la producción de ROS decorando la estructura con bromo mediante una S_{EAr}. La caracterización fisicoquímica de estos compuestos mostró que los espectros de absorción presentan una banda intensa en torno a los 500 nm, desplazada batocrómicamente en los compuestos bromados. Mientras que BDP1 y BDP3 poseen un rendimiento cuántico de fluorescencia elevado, alrededor del 60%, en los compuestos halogenados fue solo del 10%. Estudios con diferentes atrapadores de ROS demostraron que los PSs no halogenados producen radical anión superóxido, mientras que BDP2 y BDP4 generan oxígeno singlete. Resultados *in vitro*, tanto en células sésiles como a nivel bacterias individuales, indicaron que los cuatro compuestos son efectivos para eliminar tanto bacterias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus resistente a la meticilina)* como Gram-negativas (*Escherichia Coli)*. Los compuestos BDP2 y BDP4 sobresalieron como agentes antimicrobianos con tiempos de tratamiento cortos, mientras que BDP1 y BDP3, con una capacidad antimicrobiana menor, pueden también ser utilizados para la obtención de imágenes y localización.



Referencias:

1. Rios A.C., Moutinho C.G., Pinto F.C., Del Fiol F.S., Jozala A., Chaud M. V., Vila M.M.D.C., Teixeira J.A., Balcão V.M. *Microbiological Reseserch*. 2016, **191**, 51-80.
2. Kashef N., Hamblin M. R. *Drug Resistance Updates* 2017, **31**, 31-42.
3. Durantini A.M., Heredia D.A., Durantini J.E., Durantini. E.N. *Eur. J. Med. Chem*. 2018, **144**, 651-661.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

DISEÑO Y SÍNTESIS DE POLÍMEROS CONDUCTORES AMBIPOLARES BASADOS EN C_{60}-EDOT Y C_{60}-CARBAZOL

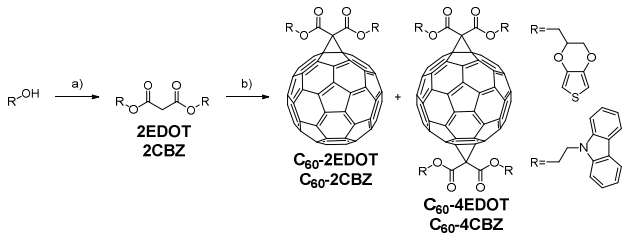
Yohana B. Palacios[1], Daniel A. Heredia[1], Edwin J. González[1], Edgardo N. Durantini[1], Javier Durantini[2], Thomas Dittrich[3], Jörg Rappich[3], Lorena Macor[2], Claudia Solis[2], Gustavo Morales[2], Miguel Gervaldo[2], Luis Otero[2].

[1]IDAS-CONICET, [2]IITEMA-CONICET, Departamento de química, Facultad de ciencias exactas Físico-Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Rio Cuarto, Rio Cuarto, 5800, Argentina, edurantini@exa.unrc.edu.ar

[3]Helmholtz-Zentrum Berlin fur Materialien und Energie GmbH, Institut fur Silizium-Photovoltaik, 12489, Berlin, Germany.

Polímeros conductores, carbazol, EDOT.

El desarrollo de polímeros conductores con unidades que posean la capacidad de conducir huecos y electrones es un área de investigación muy activa debido a que forman parte de dispositivos optoelectrónicos tales como celdas solares y OLEDs. Los polímeros conjugados formados por 3,4-etilendioxitiofeno (EDOT) y carbazol (CBZ) conteniendo unidades aceptoras de electrones son unos de los materiales más utilizados. Por otro lado, los fullerenos poseen una estructura molecular que puede acomodar hasta seis electrones. En el presente trabajo se llevó a cabo la síntesis de cuatro monómeros que contienen unidades fullereno C_{60} unidas covalentemente a grupos EDOT o CBZ. Los grupos C_{60} funcionan como centros aceptores de electrones mientras que los grupos donores de electrones EDOT y CBZ son el centro precursor del polímero conjugado y responsable del transporte de huecos.



Los malonatos precursores se prepararon a partir de una reacción de esterificación, donde hidroximetil EDOT y carbazol-9-etanol se trataron con dicloruro de malonilo en presencia de piridina, dando lugar a **2EDOT** y **2CBZ**. Las reacciones de Bingel de los malonatos **2EDOT** y **2CBZ** con fullereno C_{60} se llevaron a cabo en presencia de CBr_4 y DBU, dando lugar a los aductos monosustituidos **C_{60}-2EDOT** y **C_{60}-2CBZ** que se obtuvieron como regioisómeros únicos. Mientras que los productos disustituidos (**C_{60}-4EDOT** y **C_{60}-4CBZ**) se obtuvieron como una mezcla de regioisómeros. La oxidación electroquímica de los monómeros mediante voltametría cíclica llevó a la formación de polímeros depositados en forma de delgadas películas sobre electrodos de Pt e ITO. Los polímeros pudieron ser cargados tanto positivamente por oxidación de las unidades EDOT o CBZ, como negativamente mediante la reducción de las unidades C_{60}. Los resultados obtenidos demuestran que los materiales obtenidos son excelentes candidatos para ser aplicados como polímeros doble cable en diferentes dispositivos optoelectrónicos.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

AMINAS HETEROCÍCLICAS Y SU CAPACIDAD DE COORDINACIÓN ANIÓNICA

Silvana C. Pamies, Andre N. Petelski, Cecilia Seif, Nicolás Vexelman, Gladis L. Sosa

Grupo de Investigación en Química Teórica y Experimental (QuiTEx), Departamento de Ingeniería Química, Facultad Regional Resistencia, Universidad Tecnológica Nacional, French 414 (H3500CHJ), Resistencia, Chaco, Argentina. E-mail: glsosa@frre.utn.edu.ar.

Aminas, Aniones, Coordinación.

La coordinación de aniones es un pilar fundamental de la química supramolecular. En los últimos años se han desarrollo una gran cantidad de sensores aniónicos, materiales con respuesta, procesos organocatalíticos, entre otros sistemas.[1] Las aminas heterocíclicas son muy utilizadas en la construcción de sistemas supramoleculares para la coordinación de aniones, por lo que resulta de gran interés un estudio sistemático profundo de las interacciones N–H···X^- que podrían permitir un mayor control sobre las mismas en el diseño de compuestos ionóforos con aplicaciones específicas. En este trabajo se estudió una serie de aminas heterocíclicas (Figura 1) y su interacción con el anión cloruro.

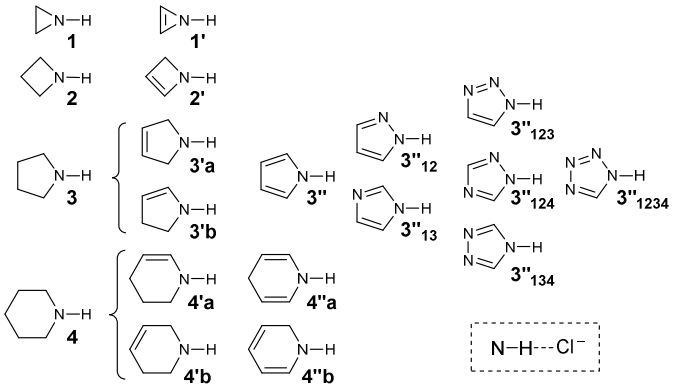


Figura 1. Estructuras moleculares de las aminas heterocíclicas. Aziridina **1**, azirina **1'**, azetidina **2**, 1,2-dihidroazete **2'**, pirrolidina **3**, 3-pirrolina **3'a**, pirrolina **3'a**, pirrol **3''**, pirazol **3''$_{12}$**, imidazol **3''$_{13}$**, 1,2,3-triazol **3''$_{123}$**, 1,2,4-triazol **3''$_{124}$**, 1,3,4-triazol **3''$_{134}$**, tetrazol **3''$_{1234}$**, piperidina **4**, 2-piperideina **4'a**, 3-piperideina **4'b**, 1,4-dihidropiridina **4''a**, 1,2-dihidropiridina **4''b**.

Las estructuras se optimizaron al nivel BLYP-D3(BJ)/aug-cc-pVDZ. Los mínimos energéticos fueron verificados mediante un análisis de frecuencias. Las interacciones se estudiaron en el marco de la teoría AIM, con el programa AIMAll. Los resultados muestran que la fortaleza de las interacciones N–H···Cl^- puede ser modificada en un rango de -3 a -32 kcal/mol para ajustar, por ejemplo, la selectividad de un determinado ion. La frecuencia vibracional ν_{N-H} se correlaciona de manera aproximadamente lineal con la energía libre de Gibbs de unión (R^2 = 0,96). Los enlaces son, en general, fuertemente direccionales, con la participación ocasional de interacciones C–H···Cl^-.

Referencias:

1- Molina, P.; Zapata, F.; Caballero, A. *Chem. Rev.* 2017, **117**, 9907-9972.

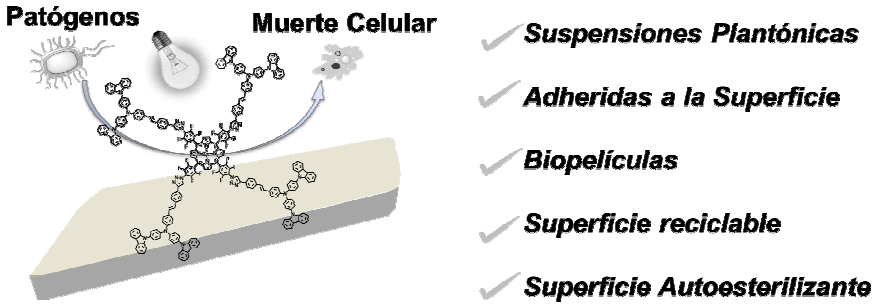
PELÍCULAS POLIMÉRICAS FOTOACTIVAS FORMADAS POR UNA Zn(II) PORFIRINA DENDRIMÉRICA CON ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

M. Eugenia Pérez, Daniel A. Heredia, Sol R. Martínez, Andrés M. Durantini, María I. Mangione, Javier E. Durantini, Miguel A. Gervaldo, Luis A. Otero, Edgardo N. Durantini

IDAS-CONICET, Departamento de Química, FCEFQYN, Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta Nacional 36 Km 601, X5804BYA Río Cuarto, Córdoba, Argentina. E-mail: edurantini@exa.unrc.edu.ar.

Porfirina Dendrimérica, Química Click, Superficie Polimérica Antimicrobiana

Las infecciones nosocomiales son una de las principales causas de daños en pacientes hospitalizados y una pérdida sustancial e innecesaria de recursos sanitarios.[1] Una alternativa para combatirlas es la inactivación fotodinámica (PDI) de microorganismos utilizando fotosensibilizadores inmovilizados en una superficie.[2] En este trabajo se diseñó y sintetizó mediante *química click* una novedosa porfirina dendrimérica funcionalizada periféricamente con ocho unidades de carbazol (**DP5**). En esta estructura, los brazos dendriméricos actúan como antenas, aumentando la absorción de luz azul, y como grupos electroactivos. La oxidación electroquímica de los grupos carbazol se usó para obtener películas poliméricas fotoactivas conjugadas (**FDP5**).



El diseño sintético de este dendrímero cruciforme permitió que las unidades de porfirina embebidas en la matriz polimérica **FDP5** retengan las propiedades fotoquímicas. Esta película es altamente estable a la fotodescomposición y produce oxígeno molecular singlete, tanto en *N*,*N*-dimetilformamida como en agua. La PDI mediada por **FDP5** se investigó en *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y *Escherichia coli*. Cuando se depositó una suspensión celular en la superficie, se encontró una erradicación completa de *S. aureus* y una reducción del 99% en la supervivencia de *E. coli*. La película **FDP5** fue también altamente efectiva para eliminar las bacterias individuales adheridas a la superficie. Además, **FDP5** produjo más del 99,99% de inactivación bacteriana en biopelículas. Por lo tanto, **FDP5** representa un material fotoactivo versátil para erradicar bacterias como células planctónicas, individuales unidas a una superficie o biopelículas. Además, **FDP5** puede recuperarse y reutilizarse para controlar la proliferación bacteriana preservando ambientes estériles.

Referencias:

1-Jenkins, D.R. *Medicine* 2017, **46**, 629-633.
2-Spagnul, C.; Turner, L. C.; Boyle, R. W. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 2015, **150**, 11-30.

EFECTO ANTENA Y ACTIVIDAD FOTODINÁMICA DE UNA DÍADA PORFIRINA-BODIPY COMO POTENCIAL AGENTE ANTIMICROBIANO

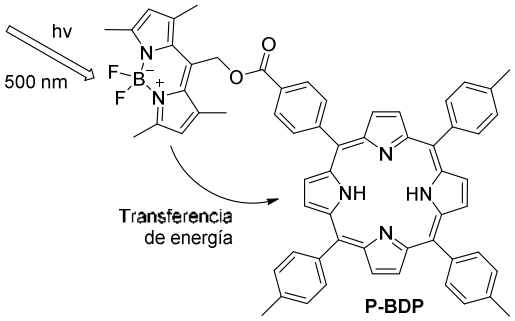
M. Eugenia Pérez, Sol R. Martínez, M. Elisa Milanesio y Edgardo N. Durantini.

IDAS-CONICET, Departamento de Química, FCEFQYN, Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta Nacional 36 Km 601, X5804BYA Río Cuarto, Córdoba, Argentina. E-mail: edurantini@exa.unrc.edu.ar.

Porfirina, BODIPY, Fotoinactivación

La resistencia antibacteriana se ha incrementado dramáticamente en los últimos años y una de las alternativas para controlar infecciones es la inactivación fotodinámica (PDI).[1] Esta terapia combina un fotosensibilizador, luz visible y oxígeno para producir especies de oxígeno altamente reactivas (ROS), que conducen a la muerte celular.[2]

Con la finalidad de aumentar la absorción en el visible, en este trabajo se sintetizó una nueva díada **P-BDP** formada por una unidad de BODIPY enlazada covalentemente a un macrociclo tetrapirrólico de porfirina. La unidad de BODIPY en la díada actúa como una antena captadora de luz, la cual produce una transferencia de energía intramolecular hacia la unidad de porfirina.



P-BDP mostró una emisión de fluorescencia del BODIPY muy débil, indicando una desactivación elevada (η_q>0.96) del estado excitado singlete del BODIPY por la porfirina. La actividad fotodinámica de la díada se encuentra potenciada respecto a la de su monómero de porfirina, presentando una producción elevada de $O_2(^1\Delta_g)$ y $O_2^{\bullet-}$. Además, es capaz de fotooxidar eficientemente el aminoácido L-triptófano. Estudios *in vitro* se realizaron en una cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Se produjo una reducción de 3,5 log en la sobrevivencia celular después de 15 min de irradiación con luz led verde, cuando las células se trataron con 1 μM de **P-BDP**.

La nueva díada **P-BDP** presenta propiedades fotodinámicas adecuadas para ser empleada como fotosensibilizador en PDI. Asimismo, el efecto antena presente en **P-BDP**, optimiza eficientemente la acción fotodinámica de la díada con respecto a la porfirina sin el efecto antena.

Referencias:

1- Nigam, A.; Gupta, D.; Sharma, A. *Microbiol. Res.* 2014, **169**, 643-651.
2- Alves, E.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Cunha, Â.; Nadais, H.; Almeida, A. J. *Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* 2015, **22**, 34-57.

REACCIONES TÉRMICAS DE CICLOHEXEN-1,3-OXAZINAS Y 1,3-TIAZINAS *CIS* FUSIONADAS

Diana C. Pinilla Peña[a], **Guadalupe Firpo**[a], Ferenc Fülöp[b], Zsolt Szakonyi[b], Ana G. Iriarte[a] y Walter J. Peláez[a]

[a]INFIQC-CONICET, Dpto. de Fisicoquímica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria. X5000HUA Córdoba, Argentina. [b]Institue of pharmaceutical chemistrty, University of Szeged, Hungary. E-mail: gfirpo@fcq.unc.edu.ar

Oxazinas, tiazinas, pirolisis rápida al vacío (fvp).

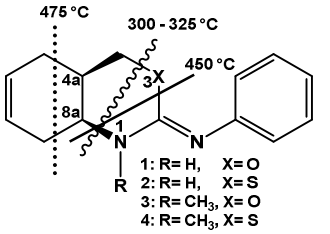
El estudio de las reacciones térmicas de 1,3-oxazinas y 1,3-tiazinas es de gran interés debido a que estos compuestos presentan diferentes propiedades farmacológicas.[1,2] Con el objetivo de obtener información sobre la estabilidad térmica de 1,3-heterociclos *cis*-ciclohexen-fusionados,[3] como los compuestos **1**, **2**, **3** y **4** presentes en la Figura 1, se llevaron a cabo reacciones de *flash vacuum pyrolysis* (fvp) entre 300-500ºC y se compararon los resultados con cálculos teóricos.

Tabla 1. Parámetros termodinámicos de Arrhenius

Sust.	k_g (s^{-1})	Ea (kJ/mol)	$\Delta H^{\#}$ (kJ/mol)	$\Delta S^{\#}$ (ue)	$\Delta G^{\#}$* (kJ/mol)
1	6 ± 4	95 ± 5	89 ± 5	-80 ± 4	148 ± 5
2	1,5 ± 0,5	76 ± 3	70 ± 3	-123 ± 5	162 ± 2
3	27 ± 7	101 ± 8	95 ± 8	-92 ± 5	164 ± 3
4	1,9 ± 0,8	144 ± 2	138 ± 2	-54 ± 1	178 ± 2

*Calculado a 475ºC.

Figura 1.



Los parámetros Arrhenius que caracterizan a estas termólisis se presentan en la tabla 1, donde se puede observar que: -las Ea y $\Delta H^{\#}$ para los compuestos *N* sustituidos son más elevados que para sus contrapartes hidrogenadas, -todos los procesos ocurren con cambios entrópicos negativos, -debido a las altas temperaturas empleadas, el termino entrópico no es despreciable y el mecanismo de reacción debe ser propuesto en función del $\Delta G^{\#}$, -las diferencias observadas en los $\Delta G^{\#}$ permiten proponer múltiples reacciones competitivas, dentro de las cuales la reacción de retro Diels Alder (RDA) es la más interesante desde el punto de vista mecanístico. Por otro lado, los cálculos teóricos sobre las diferentes fragmentaciones de los compuestos bajo estudio, confirmaron que el biciclo **1** no reacciona bajo un mecanismo de RDA.

Referencias:

1. Mendes de Brito, M.R.; Peláez, W.J; Faillace, M.S.; Militão, G.C., Almeida, J.; Argüello, G.A.; Szakonyi, Z.; Fülöp, F.; Salvadori, M.C.; Teixeira, F.S.; Freitas, R.; Pinto, P.; Mengarda, A.; Silva, M.; Da Silva Filho, A.; De Moraes, J. *Toxicol. Vitr.* 2017, **44,** 273-279.
2. Firpo, G.; Ramírez, M.L.; Faillace, M.S.; Mendes de Brito, M.R.; Correia Lima e Silva, A.P.; Pereira Costa, J.; Rodríguez, M.C.; Argüello, G.A., Szakonyi, Z.; Fülöp, F.; Peláez, W.P. *Antioxidants*, 2019, **8**(6), 197, 1-14.
3. Peláez, W.J.; Szakonyi, Z.; Fülöp, F.; Yranzo, G.I. *Tetrahedron* 2008, **64**, 1049-1057

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

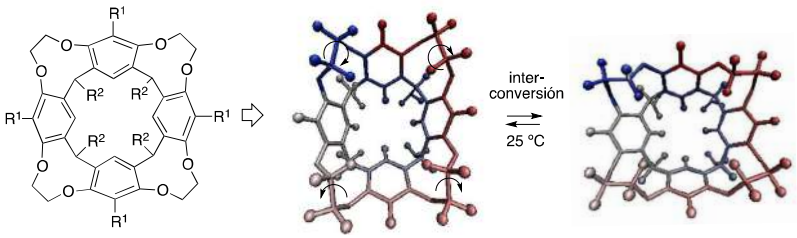
ANÁLISIS TEÓRICO-EXPERIMENTAL DE LA ESPECTROSCOPÍA RMN DE CAVITANDOS DERIVADOS DE RESORCINARENOS

Dafne Saporito,[a] **Marcelo Puiatti**,[a] Gabriela Borosky,[b] María T. Baumgartner [a]

[a]Dpto. de Química Orgánica; [b]Dpto. de Química Teórica y Computacional. [a,b] Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Instituto de Investigaciones en Físico-Química de Córdoba (INFIQC-CONICET) Córdoba, X5000HUA, Argentina. E-mail: mpuiatti@unc.edu.ar

Resorcinarenos, RMN, DFT

Los resorcinarenos son moléculas orgánicas formadas a partir de la condensación de un aldehído de interés con resorcinol. Los hidroxilos del resorcinol conforman el borde superior y pueden estar conectados por puentes generando estructuras denominadas "cavitandos" (**1**). En nuestro grupo se realizó la síntesis de derivados de **1** sustituyendo Br en la posición R^1 por distintos tiofenoles.[1] Cuando el puente entre los hidroxilos es un etileno, la estructura del cavitando es rectangular.[2] Los protones del puente etilénico no son magnéticamente equivalentes y generan dos señales a 3,8 y 4,5 ppm en el espectro de RMN ^{1}H. Este perfil de dos señales sugiere que un grupo de H se puede encontrar apuntando hacia el interior de la cavidad y otro hacia afuera. Sin embargo, tanto la geometría de rayos X como la obtenida a partir de cálculos computacionales (empleando la teoría del funcional de la densidad, DFT), presentan 4 H apuntando dentro del ciclo, 4 fuera y 8 hacia arriba. Esto no concuerda con el número de señales que se observan en el espectro de RMN ^{1}H. La única explicación para esta discrepancia es que exista un equilibrio en solución que colapse las señales esperadas en el RMN a las dos señales experimentales. Para que esto ocurra, debería ocurrir una interconversión entre las estructuras rectangulares en el tiempo de adquisición del espectro.



Para evaluar este proceso se realizaron simulaciones de dinámica molecular. En estas simulaciones se observó la interconversión planteada y se encontraron los pares de H equivalentes en las 2 estructuras rectangulares. Al promediar los corrimientos químicos obtenidos a partir del espectro de RMN calculado, encontramos una concordancia total con los resultados experimentales. El mismo análisis se realizó para los derivados sintetizados con 1, 2, 3 y 4 sustituyentes en la posición R^1. Se observó que en el caso de los derivados simétricos (2 y 4 sustituyentes), la interconversión explica las señales experimentales, mientras que las moléculas no simétricas (1 y 3 sustituyentes) presentan un espectro experimental que se corresponde con el de la estructura termodinámicamente más estable, de acuerdo a los cálculos de DFT.

1- Dafne Saporito, Tesis Doctoral en Curso. FCQ – UNC.
2- Cram, D. J. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 1988, **110**, 2229-2237.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

MODELADO DE PROPIEDADES FOTOFÍSICAS DE COMPUESTOS ORGÁNICOS COMO EMISORES OLEDS

Patricia Camargo Solórzano, Noelia Gorod, **Marcelo Puiatti** y María T. Baumgartner

Depto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.
Instituto de Investigaciones en Físico-Química de Córdoba (INFIQC-CONICET)
Córdoba, X5000HUA, Argentina. E-mail: mpuiatti@unc.edu.ar

Estados excitados, TD-DFT, TADF.

El desarrollo de luces y pantallas de bajo costo basados en tecnología OLED (diodos orgánicos emisores de luz) condujo a la investigación de técnicas novedosas que buscan incrementar la eficiencia en dispositivos electroluminiscentes. Por ejemplo, TADF (del inglés *Thermally Activated Delayed Fluorescence,* Fig. 1a) es un fenómeno mediante el cual se puede incrementar la eficiencia máxima teórica de emisión por fluorescencia del 25% hasta un 100%. Esto se logra como resultado de la conversión térmica ascendente desde el estado triplete (T_1) al estado singlete (S_1) por cruce entre sistemas inverso (RISC). Para que TADF sea eficiente, se requiere que el estado S_1 tenga un alto rendimiento cuántico de fluorescencia y que haya un estado T_1 muy próximo en energía (ΔE_{ST} < 0.3 eV) que favorezca el RISC.[1] Por lo tanto, para facilitar la selección o el diseño de moléculas candidatas que presenten TADF, resulta útil tener protocolos que permitan modelar y predecir sus principales propiedades fotofísicas. No obstante, el cómputo de especies electrónicamente excitadas no es sencillo; los métodos más exactos requieren mayor costo computacional y resultan poco prácticos para estudiar procesos de TADF en compuestos orgánicos.[2] Por consiguiente, se propone como objetivo evaluar metodologías que permitan mejorar la relación calidad de los resultados *vs.* tiempo de cómputo.

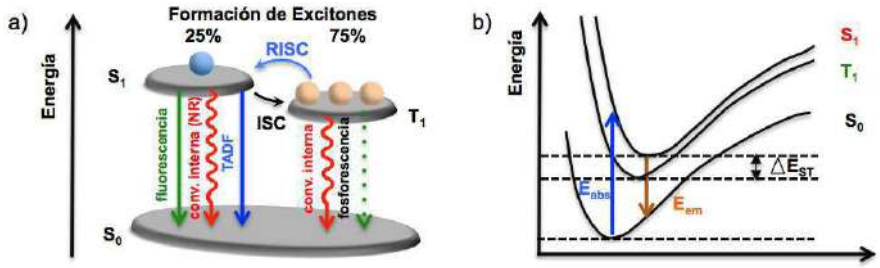


Fig. 1. a) Esquema del proceso de **TADF**. b) Estimación realizada para **Eabs, Eem** y **ΔE_{ST}.**

Para realizar la valoración se emplearon distintos funcionales como CAM-B3LYP, B3LYP y PBE0, bajo las aproximaciones DFT y TD-DFT. Se estimaron propiedades fotofísicas como: la energía de absorción (Eabs), la energía de emisión (Eem), el solapamiento orbital HOMO-LUMO y el ΔE_{ST} (Fig. 1b). Los resultados obtenidos con los modelos se compararon con los datos experimentales publicados para 27 compuestos que presentan el fenómeno de TADF, con cromóforos derivados de carbazoles, acridinas, triazinas etc.[1]

1- Wong, M.Y.; Zysman-Colman, E. *Adv. Mater.* 2017, **29**, 1-54.
2- Loos, P.-F.; Galland. N.; Jacquemin, D. *J. Phys. Chem. Lett.* 2018, **9**, 4646–4651.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

ESTUDIO FOTOQUÍMICO DE SULFONATOS DE ESTRONA: COMPETENCIA ENTRE EL FOTORREORDENAMIENTO DE FRIES Y LA FOTORREACCIÓN DE NORRISH TIPO I

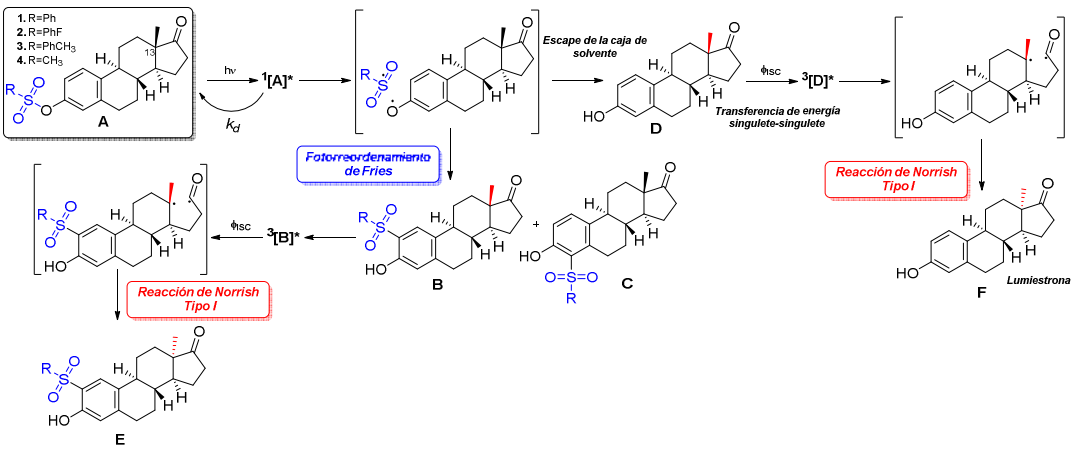
Matías I. Quindt[1], Gabriel F. Gola[2], Javier A. Ramírez[2] y Sergio M. Bonesi[1].

[1]CIHIDECAR-CONICET. [2]UMYMFOR-CONICET. Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Pab. II, 3er piso, Ciudad Universitaria, 1428, Buenos Aires, Argentina, e-mail: mquindt@qo.fcen.uba.ar.

Estrona, Foto-Fries, Norrish Tipo I

Estudios previos de la irradiación directa de una serie de 3-acil derivados de estrona demostraron la bondad del Fotorreordenamiento de Fries para obtener *o*-acil estronas, sintones útiles para la preparación de derivados esteroidales con potencial actividad biológica.[1] Teniendo en cuenta estos resultados previos, se decidió extender la aplicación de la fotorreacción a derivados de ésteres sulfónicos de estrona (**A**) permitiendo incorporar, en una sola etapa y de manera sencilla, la funcionalidad sulfona al anillo aromático del esteroide. Los sulfonatos se irradiaron sistemáticamente con λ_{exc}: 254 nm en diferentes solventes (metanol, ciclohexano y acetonitrilo), en atmósfera de Ar y a temperatura ambiente. De este modo, se obtuvieron los *orto*-sulfonil derivados de estrona **B** y **C** como fotoproductos principales (ver Esquema).

Al mismo tiempo, se observó que el C-13 de los productos **D** y **B** se epimerizaba a través de la reacción de Norrish Tipo I, dando los fotoproductos **E** y **F**. Estudios de fotosensibilización con acetona y de *quenching* químico con dióxido de *N,N,N,N*-tetrametildiazetina (TMDO) mostraron que el reordenamiento fotoquímico ocurre desde el estado singulete mientras que la fotoepimerización ocurre desde el estado triplete. De este modo se pudo verificar que el estado excitado triplete del carbonilo del anillo **D** se puebla desde el singulete como consecuencia de un proceso de transferencia de energía intramolecular singulete-singulete.



1. Quindt, M. I.; Gola, G. F.; Ramírez, J.A.; Bonesi, S.M. *J. Org. Chem.* 2019, **34,** 7051-7065.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

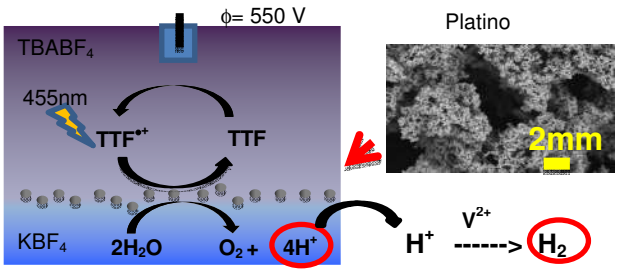
DIVISIÓN DE AGUA FOTOCATALÍTICA EN UN SISTEMA DE DOS FASES INMISCIBLES

Riva, Julieta [a,b], François, Pichard[b], Hubert Girault[b] and Astrid Olaya[b].

[a]Conicet-Famaf, UNC, Ciudad Universitaria 5000, Córdoba Argentina,. [b] École Polytechnique Fédérale de Lausanne, EPFL Valais Wallis, CH-1951. Suiza. jriva@famaf.unc.edu.ar

Fotocatálisis. Disociación de agua. Interfaces líquido/líquido.

Inspirado en la fotosíntesis biológica, este trabajo tiene como objetivo convertir la luz solar en combustibles químicos, impulsando la disociación fotocatalítica del agua en las interfaces blandas. La reacción de oxidación del agua es una reacción de transferencia de múltiples electrones que requiere mucha energía y se considera el paso más desafiante en la división del agua.[1] En este trabajo, estudiamos la actividad fotoinducida de $TTF^{\bullet+}$/TTF (tetratiafulvaleno) en la reacción de oxidación del agua, en un sistema bifásico, agua/solvente orgánico. El $TTF^{\bullet+}$/TTF se encuentra en el solvente orgánico. Se emplean catalizadores sólidos, los cuales se encuentran flotando en la interfaz líquido/líquido. Se evalúan distintas micropartículas, de Pt, Mo_2C, CuO y CoOx. Además, se analiza el efecto de polarizar esta interfaz líquida, adicionando distintos iones en ambas fases. Como fuente de luz visible se empleó un LED (455 nm). Luego de distintos tiempos de reacción, se analizó la fase gaseosa del recipiente mediante espectrometría de masas, revelando la presencia de O_2, con una eficiencia cercana al 90%. Las mejores condiciones encontradas fueron: 16hs de reacción, BF_4^- como ion común en ambas fases, lo cual determina un valor de potencial levemente positivo (impidiendo la transferencia de $TTF^{\bullet+}$ del lado orgánico al acuoso), y como catalizar Pt o CoOx. Posteriormente, se emplearon los H^+ producidos en la reacción ($4TTF^{\bullet+} + 2H_2O \xrightarrow{Pt} 4TTF + 4H^+ + O_2$) para generar H_2, en una celda de dos compartimentos. Aplicando un leve valor de potencial con un electrodo, el TTF producido se re-genera a $TTF^{\bullet+}$, lo cual permite obtener grandes cantidades de H_2.



Conceptualmente, este sistema representa un enfoque original para resolver el desafío energético, con un impacto ambiental mínimo, mediante el uso de un receptor de electrones reversible, $TTF^{\bullet+}$, que permite la división del agua.

Referencias:

1- Rastgar, S.; Pilarskia, M.; Wittstock, G. *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 11382-pág.final.

ÁCIDOS GRASOS: APLICACIÓN COMO MATERIALES DE CAMBIO DE FASE

Ezequiel Rossi[1,2], Jorge Bergamo[3], Laura E. De Angelis[1] y **María I. Errea**[1]

[1]Departamento de Ingeniería Química, Instituto Tecnológico de Buenos Aires, CABA, 1106, Argentina, [2] CONICET, [3]Departamento de Ingeniería Química, Facultad Regional de Avellaneda, UTN, Villa Domínico, 1874, Argentina. merrea@itba.edu.ar

Palabras Claves: Ácidos Grasos, Materiales de Cambio de Fase, Sustentabilidad Energética

El aumento de la demanda energética a nivel mundial, la disminución de las reservas de petróleo y el deterioro ambiental asociado al uso de esta fuente de energía, constituyen en su conjunto una gran problemática para la sociedad. Por este motivo, en los últimos años se ha incentivado fuertemente el desarrollo de fuentes de energía renovables como, por ejemplo, la solar. Sin embargo, dado que este tipo de energía está disponible únicamente durante el día y depende de fenómenos climáticos, es esencial la construcción de sistemas que almacenen eficientemente dicha energía, siendo el almacenamiento como calor latente una de las opciones más investigadas. El almacenamiento por calor latente involucra a los denominados materiales de cambio de fase (PCM) que almacenan energía durante los cambios de estado.

Al seleccionar el PCM deben considerarse varios factores como que sean ambientalmente amigables, biodegradables y naturalmente abundantes. En este contexto, en este trabajo se utilizó una mezcla comercial de ácido esteárico y palmítico (89:11) que es la proporción que, en promedio, se obtendría por hidrolisis e hidrogenación del aceite de soja, uno de los cultivos más abundantes de la tierra. Para mejorar la conductividad térmica se prepararon nanocápsulas en las que la mezcla se encapsuló con dióxido de titanio. Las nanocápsulas se caracterizaron mediante *FT*-IR, DSC, TGA, SEM y TEM. Se diseñó y construyó un dispositivo (Figura 1) que se utilizó para evaluar las propiedades térmicas de la mezcla de ácidos grasos. Comparando los resultados obtenidos para los PCM encapsulados con los de los PCM sin encapsular, se observó una disminución de la resistencia térmica del 70 % para el caso de las partículas encapsuladas. Además, la energía térmica almacenada en el dispositivo con PCM encapsulados fue 10,6% mayor respecto de un blanco con aire en la cavidad de los PCM. Finalmente, el agua contenida en el dispositivo con PCM tardó un 18% más de tiempo en enfriarse desde 80°C hasta 40°C que en el caso del blanco. Se presentarán los resultados de la caracterización de las nanopartículas y los cálculos de transferencia de calor y termodinámicos realizados.

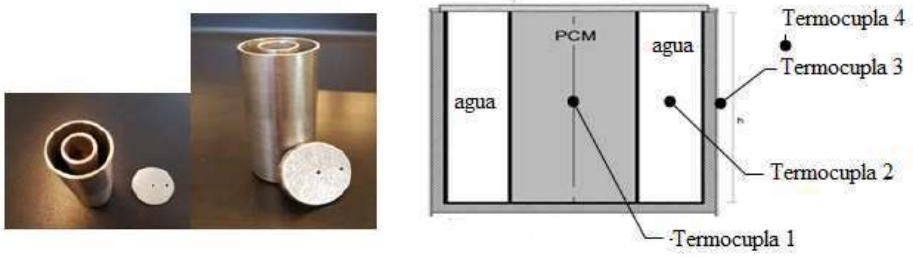


Figura 1. Unidad de almacenamiento de energía y ubicaciones de las sondas de temperatura

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

CARACTERIZACIÓN POR FLUORESCENCIA, TEORICA Y EXPERIMENTAL, DE COMPLEJOS HEPTACOORDINADOS DE Sn(IV)

Elba N. Ruiz Pereyra,[1*] Guillermo M. Chans,[2] Cecilio Álvarez Toledano,[3] Elizabeth Gómez,[3] Walter J. Peláez.[1]

[1]INFIQC-CONICET. Dpto. de Fisicoquímica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, 5000, Argentina. [2]Tecnológico de Monterrey, Escuela de Ingeniería y Ciencias, D.F., México, 01389, México. [3]Dpto. Química Inorgánica, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, D.F., 04510, México. *nahirruizpereyra@gmail.com

Complejos de Sn (IV), cálculos DFT, estado excitado.

Los compuestos organoestánnicos exhiben una gran variedad de estructuras y geometrías, siendo la más común la tetraédrica con hibridación sp^3. Sin embargo, debido a la capacidad del estaño para formar enlaces estables con carbono y heteroátomos electronegativos,[1] es que puede expandir su capa de valencia para dar lugar a la formación de complejos hipervalentes. De esta manera, se obtienen compuestos con geometrías bipirámidal trigonal (sp^3d), octaédrica (sp^3d^2), o bipirámidal pentagonal (sp^3d^3)[2] con números de coordinación 5, 6 y 7 respectivamente.

Por este motivo, estos compuestos, han sido el objetivo de varias investigaciones debido a su amplia gama de aplicaciones a nivel industrial, su versatilidad química y su potencial como compuestos biológicamente activos.[3,]

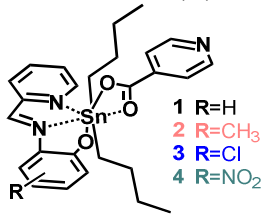
En este trabajo se presenta la caracterización espectroscópica teórica y experimental de una nueva familia de complejos heptacoordinados de Sn (IV)[4], **figura 1**. Para lo cual, se determinó el rendimiento cuántico de fluorescencia (ϕ), relativo a $[Ru(bpy)_3]^{2+}$(**5**), observándose que solo **4** posee un ϕ comparable a **5**.

Por otro lado, se realizaron cálculos poblacionales determinándose los confórmeros mayoritarios; y con ellos mediante cálculos de estado excitado (G09-TD-DFT(B3LYP/LANL2DZ)), se determinaron las λ_{Ex} (S_0) y λ_{Em} (S_1). Estos muestran una mínima diferencia con los datos experimentales, **tabla 1**. Con estos resultados, se puede proponer que ambos estados (S_0 y S_1) tienen estructuras muy similares y que las superficies de energía potencial están prácticamente alineadas, resultando en verdaderas transiciones verticales.

Tabla 1:λ_{Ex} y λ_{Em} teóricas y experimentales para los complejos **1- 4**

Complejo	Conformero	λ_{Abs} /nm Exp.	λ_{Ex} /nm Teórica	Promedio	λ_{Em} /nm Exp.	λ_{Em}/nm Teórica	Promedio
1	A	450	457	455	659	609	607
	B		454			605	
2	A	469	474	476	682	763	664
	B		478			656	
3	A	459	448	455	656	600	597
	B		462			594	
4	A	430	413	415	622	744	655
	B		417			562	

Figura 1: Complejos heptacoordinados de estaño (IV)



Referencias

1- Yang, P.; Guo, M.; *Coord. Chem. Rev.* 1999, **189**, 185–186.
2- Poller, R. C.; *J. Organometal. Chem.*; 1965, **3**, 321-329.
3- Zhang, X.-Y-; Song, H.-B.; Li, Q.-S.; Liu, X.-F.; Tang, L.-F. *Polyhedron*, 2007, **26**, 3743-3749.
4- Chans, G. M.; Nieto-Camacho, A.; Ramírez-Apan, T.; Hernández-Ortega, S.; Álvarez-Toledado, C.; Gómez, E.; *Aust. J. Chem.* 2016, **69**, 279-290.

ADSORCIÓN DEL HERBICIDA 2,4-D SOBRE ADSORBENTES SILÍCEOS FUNCIONALIZADOS

Matías N. Pila, **Danila L. Ruiz** y Patricia E. Allegretti.

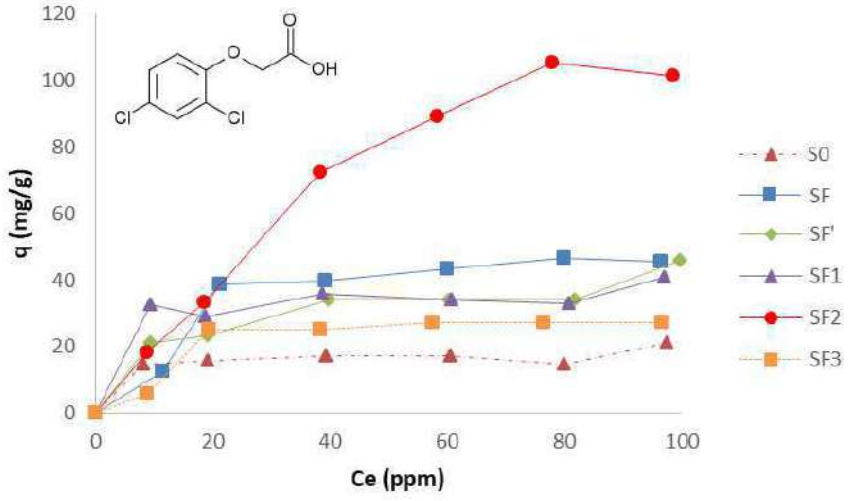
CEDECOR-CICBA, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, La Plata, 1900, Argentina, matias.pila89@gmail.com.

Adsorción, 2,4 D, sílica

El 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético) es uno de los herbicidas más usados desde su aparición en la década del 40. Su presencia en aguas es peligrosa para todo ser vivo por lo que su remoción es de gran importancia. En el presente trabajo se desarrollaron cinco adsorbentes a partir de sílica gel comercial. Mediante modificación de la química superficial con diferentes grupos orgánicos se pretende lograr una mayor capacidad de adsorción del herbicida, comparando con la sílica gel sin modificar.

Para tal fin se empleó sílica PIROSIL PS 200 (denominada S0) y se la modificó con los funcionalizantes APTES ((3-aminopropil)trietoxisilano) y MPTMS ((3-mercaptopropil)trimetoxisilano), sintetizando los adsorbentes SF y SF'. Además, SF se hizo reaccionar separadamente con cloruro de benzoilo, ácido gálico y ácido fenoxiacético, obteniendo los adsorbentes SF1, SF2 y SF3, respectivamente. De este modo se obtuvieron diferentes sílicas organofuncionalizadas con grupos amino (SF), tiol (SF´), amido (SF1 y SF3) e hidroxilos del tipo fenólicos (SF2).

Se realizaron las isotermas de adsorción de 2,4-D en agua de laboratorio empleando los diferentes adsorbentes y emulando condiciones de aguas naturales.



La funcionalización de la sílica afecta la capacidad de adsorción del adsorbente, siendo mayor para SF2. Este incremento en la afinidad adsorbato-adsorbente podría deberse a la posibilidad de formación de puentes de hidrógeno adicionales entre el adsorbato y los hidroxilos fenólicos superficiales que, junto a la elevada área superficial, generarían un aumento significativo en la capacidad de adsorción.

SÍLICA GEL ORGANOFUNCIONALIZADA PARA LA REMOCIÓN DE ATENOLOL Y DICLOFENAC DISUELTOS EN AGUA

Matías N. Pila, Diego D. Colasurdo, Patricia E. Allegretti y **Danila L. Ruiz.**

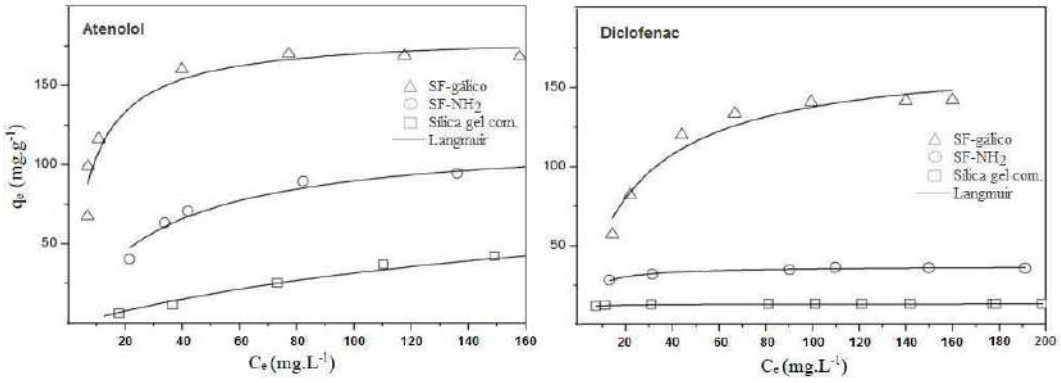
CEDECOR- CICBA, CONICET, Departamento de Química, Facultad de Ciencia Exactas, UNLP, La Plata, 1900, Argentina, druiz@quimica.unlp.edu.ar.

organofuncionalización, remediación, fármacos.

Los fármacos se encuentran dentro de los contaminantes emergentes más importantes, siendo poco biodegradables. Su presencia en aguas es debido a que se vierten continuamente (mediante residuos domiciliarios e industriales) y los sistemas convencionales de tratamientos de aguas residuales no son capaces de eliminarlos, lo que exige el desarrollo de nuevos sistemas de eliminación. En este trabajo se estudia la remoción por adsorción de los fármacos diclofenac y atenolol en agua empleando sílica gel organofuncionalizada.

La sílica gel comercial PIROSIL PS 200 fue funcionalizada con grupos amino empleando aminopropiltrietoxisilano (SF-NH_2). Posterior reacción de los grupos amino con ácido gálico permitió obtener sílica con grupos hidroxilos fenólicos (SF-gálico).

Se realizaron experimentos de adsorción en *batch* empleando los diferentes adsorbentes (1g.L^{-1}) y soluciones de los fármacos (10 a 200mg.L^{-1}) en agua destilada termostatizando a 20ºC. Los estudios cinéticos mostraron que el equilibrio se alcanza dentro de las cuatro horas, con un buen ajuste al modelo de pseudo-segundo orden. El modelo de isoterma de Langmuir resultó describir de forma más satisfactoria al equilibrio de adsorción.



Para los dos fármacos se puede apreciar una mayor capacidad de adsorción cuando se utiliza sílica funcionalizada con grupos OH fenólicos, lo cual indicaría una mayor interacción adsorbato-adsorbente. En el caso del atenolol, que posee un átomo de nitrógeno básico, podrían establecerse enlaces por puentes de hidrógeno con los hidroxilos del adsorbente. En cuanto al diclofenac, que posee un grupo carboxilo y un grupo amino básico, también la posibilidad de puentes hidrógeno podría explicar la mayor capacidad de adsorción de este adsorbente.

DEGRADACIÓN FOTOCATALITICA DE TRIHIDROXIBENCENOS MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE FILMS DE QUITOSANO-ROSA DE BENGALA

Julieta L. Sacchetto, Sandra Miskoski y Walter A. Massad

Instituto de Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS, CONICET – UNRC). Dpto de Química. Facultad de Ciencias Exactas, Fisicoquímicas y Naturales, UNRC, Ruta Nac. 8 km 601. Río Cuarto, 5805, Argentina, wmassad@exa.unrc.edu.ar

Fotocatálisis. Films. Contaminantes

Los contaminantes fenólicos son compuestos de importancia ambiental como contaminantes acuáticos[1], en general son incoloros por lo que los procesos de degradación fotosensibilizados por colorantes naturales o artificiales cobran relevancia[2]. El principal problema de los procesos de fotosensibilización en medio homogéneo radica en la extracción del colorante una vez completada la reacción, por lo que la fotocatálisis heterogénea mediante la utilización de colorantes poliméricos fácilmente removibles es una alternativa muy interesante para su aplicación ambiental.

En este trabajo se plantea la inmovilización de un sensibilizador, el colorante xanténico Rosa de Bengala (RB) en quitosano (QA) que llamaremos QA-RB. El RB es un colorante que genera la especie reactiva oxígeno singlete ($O_2(^1\Delta_g)$) con un rendimiento cuántico de 0,75 en agua. Mientras que QA es polímero orgánico natural y biodegradable. Químicamente es un copolímero lineal de β(1-4) 2-acetamido-2desoxi-β-D-glucopiranosa (N-acetil glucosamina) y 2-amino-2-desoxi-β-D-glucopiranosa (glucosamina). La unión de RB a QA se hizo mediante el procedimiento reportado por Ferrari et. al.[3] donde se une RB a QA a través de un enlace amida. Una vez obtenido este compuesto se lo entrecruzó con tripolifosfato (TPP) obteniéndose películas del CP capaces de generar $O_2(^1\Delta_g)$ y removibles del medio de reacción.

Estas películas de caracterizaron por espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier (FTIR) y espectroscopía de absorción.

Estos films se aplicaron con el objetivo de estudiar la fotocatálisis heterogénea, utilizando radiación visible, para la degradación de trihidroxibencenos (THB) como contaminantes objetivo. Los resultados revelaron que el film polimérico presenta un rol importante en la fotodegradación de los THB. El progreso de la degradación de los THB se monitoreó por absorbancia UV-Vis y por consumo de O_2. La participación de las especies reactivas de oxígeno: $O_2(^1\Delta_g)$, anión superóxido, radical hidroxilo y agua oxigenada se realizó mediante la utilización de inhibidores específicos como ser azida de sodio, superóxido dismutasa, manitol y catalasa respectivamente. Resultados de estas mediciones indican que el proceso de eliminación se basa principalmente a la reacción de los THB con el $O_2(^1\Delta_g)$ generado por la irradiación del film de QA-RB.

Referencias:

1- Escalada, J.P; Pajares, A; Bregliani, M; Biasutti, A; Criado, S; Molina; P, Massad, W; García, N.A. *Advanced Oxidation Technologies - Sustainable Solutions for Environmental Treatments*, 2014, 59–80.

2-Sobczyński, A; Duczmal, Ł; Zmudziński, W. *J. Mol. Catal. A.* 2004, **213**, 225-230.

3-Ferrari, G.V; Andrada, M.E.; Natera,J.; Muñoz, V.A.; Montaña, M.P.; Gambetta, C.; Boiero, M.L.; Montenegro, M.A.; Massad, W.A.; García, N.A. *Photochem Photobiol.* 2014, **90**, 1251–1256.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA DEGRADACIÓN DE UN CONTAMINANTE EMERGENTE BENZOTIAZOL POR FOTO-FENTON EN MEDIO HOMOGÉNEO Y MICRO-HETEROGÉNEO

Agustina Reynoso, **Julieta Sacchetto**, José E. Natera José E. y Walter A. Massad

Instituto de Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS, CONICET – UNRC) Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Físico-Química y Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta Nac. 8 km 601. Río Cuarto, C.P. 5800, Argentina, jnatera@exa.unrc.edu.ar

Contaminantes emergentes, Foto-Fenton, Degradación.

Los contaminantes emergentes (CE) son compuestos que no están actualmente incluidos en las regulaciones existentes de calidad del agua, no se han estudiado anteriormente y se consideran amenazas potenciales para los ecosistemas ambientales, la salud y la seguridad humana[1]. Su problema se basa en la falta de conocimiento de su impacto en el efecto a medio o largo plazo sobre la salud humana, en el medio ambiente y en los entornos acuáticos[2]. En este trabajo se estudió el Benzotiazol (BTH), el cual se considera como un CE dado que a menudo se detecta en el medio acuático. Es una sustancia química ampliamente utilizada en productos domésticos e industriales. Es químicamente estable, poco soluble y por lo tanto ubicuo en el medio acuático. Uno de los métodos más utilizados para la degradación de contaminantes orgánicos, es el proceso de Foto-Fenton, en el cual se generan radicales hidroxilo ($OH^{\bullet}$), una especie reactiva de oxígeno (ROS) altamente reactiva, a partir de la descomposición catalítica del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) llevado a cabo por el ion ferroso (Fe^{2+}) en condiciones ácidas y aplicando una fuente de radiación ultravioleta. Este tipo de procesos suele provocar la mineralización de los compuestos orgánicos[3]. Dada la baja solubilidad del BTH en medios acuosos, se decidió trabajar con un oligosacárido cíclico, la β-Ciclodextrina (β-CD), formada por 7 moléculas de glucosa unidas por enlaces α-1,4-glicosídicos. Esta cavidad puede recibir otra molécula (huésped) siempre que tenga el tamaño y forma correcta. La baja toxicidad y costo, además de las propiedades intrínsecas de la β-CD, lleva a que puedan ser empleadas para aumentar la solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad de diferentes sustancias. Con el fin de evaluar la fotodegradación del CE, se realizó un estudio de la reacción de Foto-Fenton en medio homogéneo (sin β-CD), obteniendo una conversión del BTH, luego de 4hs de irradiación del 40% aproximadamente. Por otra parte, en medio micro-heterogéneo utilizando β-CD se obtuvo una mayor conversión de degradación del CE en un menor tiempo. Para la realización de las experiencias de fotólisis se utilizó un reactor Rayonet equipado con 8 lámparas de 8 W cada una, cuya emisión está centrada a 365nm y la degradación del BTH se monitoreó mediante HPLC-UV siguiendo las $\lambda_{máx}$ del CE (285 y 251nm).

Referencias:

1- Deblonde, T.; Cossu-Leguille, C. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2011, **214**, 442-448
2- Barceló, D. *Panel Científico-Técnico de seguimiento de la política de aguas*. Barcelona, 2007.
3- Radjenovic, J., Sirtori, C., Petrovic, M., Barceló, D. *Chemosphere* 2010, **79**, 368–376.

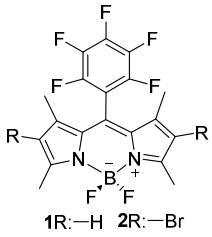
BODIPYs CONJUGADOS A NANOIMANES COMO FLOURÓFOROS Y AGENTES FOTOTERAPÉUTICOS RECICLABLES

Sofía C. Santamarina, Ana C. Scanone, Daniel A. Heredia, Andrés M. Durantini y Edgardo N. Durantini

IDAS-CONICET, Departamento de Química, FCEFQYN, Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta Nacional 36 Km 601, X5804BYA Río Cuarto, Córdoba, Argentina. E-mail: edurantini@exa.unrc.edu.ar.

BODIPYs, Nanopartículas, Fotosensibilizador

La resistencia a los antibióticos de diferentes microorganismos aumentó considerablemente en la última década, convirtiendo a las enfermedades infecciosas en una de las principales causas de muerte en todo el mundo.[1] Por lo tanto, es importante desarrollar una metodología biocompatible y efectiva para eliminar patógenos. En la última década, la inactivación fotodinámica (PDI) de microorganismos se convirtió en una terapia prometedora para erradicar bacterias. En particular, los borodipirrometenos (BODIPYs) pueden ser utilizados como fluoróforos y, además, mediante la unión directa de átomos pueden actuar como fotosensibilizadores (FSs) de especies reactivas de oxígeno (ROS).[2] Por otro lado, las nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 (MNP) se utilizaron para formar conjugados con FSs.[2]



1R:—H **2**R:—Br

En este trabajo se sintetizaron los BODIPYs **1** y **2**, como fluoróforo y agente fotodinámico, respectivamente. El grupo perfluorofenilo se utilizó para unir estos compuestos covalentemente a MNPs, formadas por un centro de Fe_3O_4, recubierto por una capa de sílice y funcionalizada con grupos propilamino, mediante una reacción de sustitución nucleofílica aromática. Estas nanopartículas presentan un diámetro de ~10 nm. Los espectros de absorción de ambos BODIPYs muestran las bandas características en la región 500-530 nm. El BODIPY **1** presenta un elevado rendimiento cuántico de fluorescencia (Φ_F = 0,98), mientras que en el BODIPY bromado **2** se favorece la actividad fotodinámica por el efecto de átomo pesado. El conjugado MNP-**2** mostró elevada eficiencia para generar oxígeno molecular singlete. Además, los ensayos con Nitroazul de tetraziolio indicaron una contribución de la vía tipo I para ambos conjugados, predominando en el fotosensibilizador libre de átomos pesados. El efecto de las ROS producidas se vio reflejado en la inactivación fotodinámica, siendo ambos conjugados capaces de inactivar bacterias. El conjugado MNP-**2** inactivó efectivamente a *Staphylococcus aureus* y a *Escherichia coli*, mientras que MNP-**1** mostro elevada emisión de fluorescencia. Además, mediante la microscopía de fluorescencia se corroboraron estos resultados y se monitoreó en tiempo real la actividad de los conjugados. Estos conjugados nanoimán-BODIPY pueden ser recuperados mediante la aplicación de un campo magnético, y luego ser reutilizados sin contaminar el medio, proporcionando una tecnología factible y sustentable.

1. Durantini, A.M., Heredia, D.A., Durantini, J.E., Durantini, E.N., *Eur. J. Med. Chem.* 2018, **144**, 651-661.
2. Scanone, A.C., Gsponer, N.S., Alvarez, M.G., Durantini, E.N., *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 2017, **346**, 452-461.

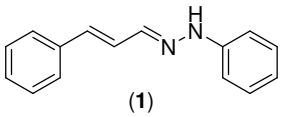
ESTUDIO SISTEMÁTICO DE LAS PROPIEDADES FOTO-FÍSICAS DE CINAMALDEHÍDO FENILHIDRAZONA Y SU INTERACCIÓN CON METALES

Marco Mellado[1], **Rafaela Sariego-Kluge[1]**, César González[2], Katy Díaz[2], Manuel Bravo[1], Luis F. Aguilar[1]

[1] Instituto de Química, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Valparaíso, Chile. e-mail: sariego.rafaela@gmail.com. [2] Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa Maria, Valparaíso, Chile.

Hidrazonas, UV-Vis, Fluorescencia,

Las hidrazonas son compuestos con aplicaciones en diversos campos de investigación, entre los que destacan la síntesis de pigmentos y colorantes.[1] En esta investigación se sintetizó el compuesto cinamaldehído fenilhidrazona (**1**). Se evaluaron sus propiedades foto-físicas (UV-Vis y Fluorescencia molecular) en presencia y ausencia de sales inorgánicas, al igual que los parámetros termodinámicos asociados a la interacción ligando-metal.



(**1**)

El compuesto **1** mostró un máximo de absorción a λ= 359 nm, generando una disminución de esta señal y la formación de una nueva banda de absorción únicamente por efecto de $CuCl_2$. Adicionalmente fueron medidos los espectros de excitación (λ_{max}= 394 nm) y emisión (λ_{max}= 476 nm), así como el rendimiento cuántico relativo (Φ= 0,018) en ausencia de metal, mientras que en presencia de Cu^{+2}, la intensidad de fluorescencia disminuye instantáneamente, perdiendo el 80% de la emisión inicial debido a su carácter paramagnético[2].

A partir de la titulación del compuesto **1** con Cu^{+2}, se determinó que la interacción es lineal entre los 10-80 µM de Cu^{+2}; los límites de cuantificación y detección de Cu^{2+} son 1,12 y 0,336 µM, respectivamente; la relación estequiométrica ligando:metal es 1:1; la constante de asociación ligando:metal K_{BH}= 1,22x10^{-2}; la constante de apagamiento K_{SV} 1,70x10^{4} a 25°C.

Usando cálculos de DFT fue determinado que el HOMO del compuesto **1** interacciona con el LUMO del $CuCl_2$ formando un complejo, mientras que la transición HOMO-1 → LUMO del complejo **1-$CuCl_2$** se relaciona con la nueva señal detectada en el espectro UV-Vis (λ= 459 nm calc., λ= 476 nm exp.).

Referencias:

1. X. Su; I. Aprahamian. *Chem. Soc. Rev.* 2014, **43**, 1963-1981.
2. A.K. Mahapatra; G. Hazra; N.K. Das; S. Goswami. *Sens. Actuat. B.* 2011, **156**, 456–462.

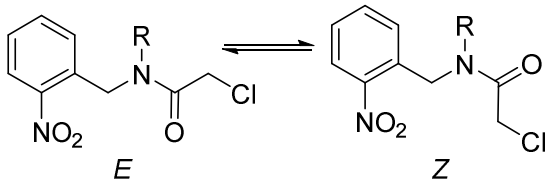
ANÁLISIS POR RMN DE LA ISOMERÍA ROTACIONAL EN α-CLOROACETAMIDAS *N,N*-DISUSTITUIDAS

Leandro D. Sasiambarrena, Omar E. Guaymás, Cintia C. Santiago y Agustín Ponzinibbio

CEDECOR (UNLP-CIC), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, 1900, República Argentina, sasiamba@quimica.unlp.edu.ar

Rotámeros, rotación restringida, 2-cloroacetamidas, RMN

El grupo amida presenta una gran relevancia química y bioquímica al estar presente en numerosas biomoléculas y compuestos sintéticos bioactivos. Sus características de distribución electrónica y conformacionales están íntimamente relacionadas con su actividad biológica.[1] El carácter de doble enlace parcial del enlace (O)C–N en las amidas causa una barrera rotacional sustancial, que oscila entre 15 y 23 kcal/mol. Cuando las amidas están sustituidas asimétricamente sobre el N, la rotación no libre implica la existencia de diastereoisómeros E/Z no aislables.[2] En ciertos casos y bajo particulares condiciones estos son observables por RMN. En este trabajo presentamos la síntesis y caracterización espectroscópica mediante RMN de una serie de nuevas 2-cloro-*N*-(2-nitrobencil)acetamidas *N* sustituidas.



Se prepararon una serie de nuevas cloroacetamidas, con potencial acción biocida, conteniendo diferentes sustituyentes sobre el N incluyendo grupos alquilos, bencilos y fenilos. El estudio mediante RMN en diferentes solventes demostró en algunos casos la presencia de dos rotámeros identificables cuyo equilibrio fue cuantificado mediante la integración de sus respectivas señales. Para los casos de sustituyentes R: alquilo se encontraron valores que rondan una proporción 6:4 del rotámero *Z*, donde los espectros NOESY confirmaron la estructura propuesta para esta conformación más estable. Las señales de los grupos que sustituyen al N y se encuentran *trans* (*E*) respecto al carbonilo presentan una mayor diferencia en el desplazamiento químico (Δδ) al cambiar el solvente de análisis de $CDCl_3$ a C_6D_6. Este efecto (ASIS) fue el observado confirmando las estructuras propuestas.

Referencias:

1- a) Opella, S.J.; Marassi, F.M. *Chem. Rev.* 2004, **104**, 3587-3606. b) Kalodimos, C.G.; Boelens, R.; Kaptein, R. *Chem. Rev.* 2004, **104**, 3567-3586.

2- a) González de Castro, A.; Broughton, H.; Martínez-Pérez, J.A.; Espinoza, J.F. *J. Org. Chem.* 2015, **80**, 3914-3920. b) Caterina, M.C; Corona, M.V.; de los Santos, C.; Abasolo, M.I.; Perillo, I.A.; Salerno, A. *Arkivoc*, 2014, **2014 (iv)**, 228-241.

NORHARMANO COMO CONSTITUYENTE DE LÍQUIDOS IONICOS PARA MATRICES MALDI-MS EN EL ESTUDIO DE HIDRATOS DE CARBONO DE BAJO PESO MOLECULAR

Tobías Schmidt De León, M. Laura Salum y Rosa Erra-Balsells

CIHIDECAR-CONICET, Dpto. de Química Orgánica, FCEN, Universidad de Buenos Aires, 3º Piso, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, 1428 Buenos Aires, Argentina. tschmidtdl@qo.fcen.uba.ar

UV-MALDI-MS, líquidos iónicos, matrices.

Los derivados de ácidos cinámicos, en particular el ácido E-α-ciano-4-hidroxycinámico (CHCA) y el ácido sinapínico (SA) han sido ampliamente utilizados para el análisis de péptidos y proteínas.[1] Con la introducción de los líquidos iónicos como matrices MALDI (LIM) el CHCA ha sido estudiado para diversas aplicaciones como constituyente de LI con aminas alifáticas como contraión, siendo en estos casos el ácido el cromóforo responsable de la absorción de la radiación UV del láser.[2] Sin embargo, y dadas las innumerables aplicaciones del norharmano (*9H*-pirido[3,4-b]índol, nHo) como matriz MALDI[3] y dadas sus propiedades básicas tanto en estado fundamental como en estado excitado[4], nunca ha sido utilizado como constituyente en LIM.

En la actualidad, tanto el CHC como el SA, son usados como matrices para el análisis de péptidos y proteínas pero su desempeño para el estudio de carbohidratos es pobre o nulo. A diferencia de estos, el nHo fue introducido como matriz para distintas aplicaciones entre ellas el análisis de hidratos de carbono (HdC) de bajo peso molecular (LMW)[3]. Esto incentivo al uso del nHo como base en la preparación de LIM por primera vez. Se evaluó las propiedades como matrices MALDI de CHCA.nHo y SA.nHo para hidratos de carbono. Su desempeño se comparó con (i) el correspondiente LI con butilamina como contraión, (ii) las matrices cristalinas CHCA y SA y (iii) las matrices cristalinas clásicas para el estudio de HdC (ácido 2,5-dihidroxibenzóico, DHB y nHo).

En este trabajo se demuestra el excelente desempeño como matriz del CHCA.nHo para el análisis de hidratos de carbono LMW (modo positivo y negativo; lineal y reflectrón). Si bien para los casos de los azúcares sulfatados la disociación de los grupos sulfato no fue completamente suprimida la intensidad relativa del ión molecular $[M-Na]^-$ es mayor. Para una mejor comprensión de los diferentes comportamientos observados para los LIM probados, se estudiaron diferentes propiedades físicas y morfológicas en estado sólido (ej.: imágenes ópticas e imágenes MALDI, espectros de reflectancia UV-visible, calorimetría diferencial de barrido y termogravimetría) así como su reactividad térmica y fotoquímica en solución.

Referencias:

1-Beavis R.C.; Chaudhary T.; Chait B. T., *Org. Mass Spectrom.* 1992, ***27***, 156.
2-Crank J.A.; Armstrong D.W., *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2009, **20**, 1790.
3-Nonami H.; Tanaka K.; Fukuyama Y.; Erra-Balsells R., *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 1998, **12**, 285.
4-Erra-Balsells R.; Nonami H., *Environ. Control in Biology,* 2002, **40**, 55.

FOTOQUÍMICA Y FOTOFÍSICA DE COMPUESTOS ANFÓTEROS DERIVADOS DEL ÁCIDO CINÁMICO

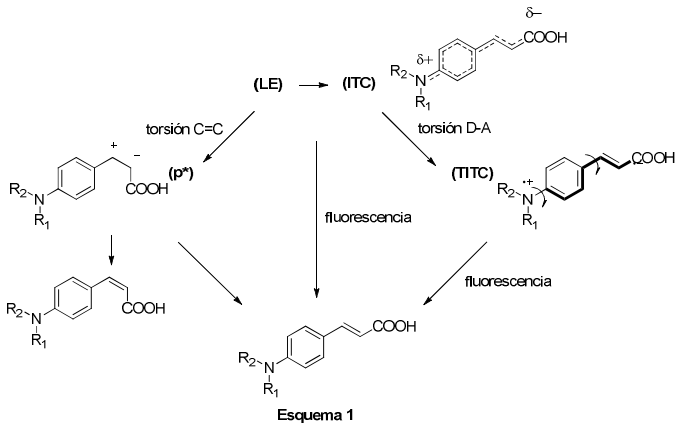
Tobías Schmidt De León, Sofía Merlini Álvarez, M. Laura Salum y Rosa Erra-Balsells

CIHIDECAR-CONICET, Dpto. de Química Orgánica, FCEN, Universidad de Buenos Aires, 3º Piso, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, 1428 Buenos Aires, Argentina. tschmidtdl@qo.fcen.uba.ar

Ácidos cinámicos, anfóteros, fotoquímica.

Los ácidos *E*-4-aminocinámicos son una clase de moléculas π-donor-aceptor (D-A) que han sido investigados como sondas fluorescentes, colorantes de imagen celular y como materiales optoelectrónicos. Estas moléculas presentan una fluorescencia dual asociada a un estado localmente excitado (LE) y a un estado transferencia de carga intramolecular (ITC)[1]. Este estado puede relajarse de forma adiabática en dos estados: torsión C=C que forma un estado perpendicular (p*) para dar isomerización *E-Z* y torsión D-A que forma un estado de transferencia de carga intramolecular "twist" (TICT). La presencia de un doble enlace entre el anillo benceno y el grupo aceptor le confiere una flexibilidad extra al sistema, donde el modelo TICT puede estar asociado a una rotación del grupo donor (NR_2) o del grupo aceptor (-CH=CHCOOH)[2]. La fluorescencia, la fotoisomerización y la formación de un estado ICT/TICT dependen entre otras cosas de la naturaleza y la posición del grupo amino, del efecto electrónico y estérico de los sustituyentes, y de la polaridad del solvente.

En este trabajo se presenta un estudio comparativo fotoquímico y fotofísico de dos ácidos 4-amino cinámicos (4-H_2N- y 4-R_2N-CA). El mismo se llevó a cabo cambiando el pH, de manera de modificar el cromóforo en solventes polares como metanol y acetonitrilo (monitoreo: RMN ^1H y ^{13}C; Absorción y emisión UV-vis), complementándose con estudios de estabilidad térmica de los mismos. En el Esquema 1 se muestran las tres posibles rutas de desactivación del S_1 de los ácidos *E*-4-aminocinámicos.



Esquema 1

Referencias:

1-Bangal, P.R.; Chakravorti, S. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 2001, **116**, 191-202.
2-Bangal, P.R.; Chakravorti, A.; Kar, S.; Nath, D. N.; Guchhait, N.; *J. Phys. Chem. A* 2006, **110**, 12089-12095.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

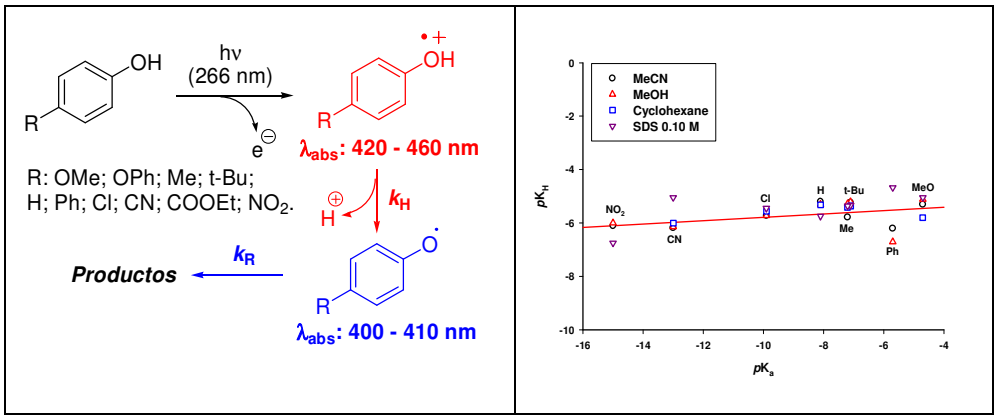
IRRADIACION DIRECTA DE FENOL Y FENOLES PARASUSTITUIDOS CON UN PULSO LASER (266 NM) EN MEDIO HOMOGENEO Y MICRO HETEROGENEO.

Gastón Siano[1], Stefano Crespi[2] y **Sergio M. Bonesi[1]**

[1]CIHIDECAR-CONICET. Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Pab. II, 3er piso, Ciudad Universitaria, 1428, Buenos Aires, Argentina. [2]Stratingh Institute for Chemistry, Universidad de Groningen, Nijenborgh 4, 9747AG, Groningen, Holanda.

Fotoquímica, Fenoles, Láser.

Estudios previos relacionados con el fotorreordenamiento de Fries de benzoatos de arilo *para* sustituidos inducidos por irradiación directa con un láser pulsado de 266 nm nos llevó a estudiar el comportamiento fotoquímico de los fenoles ya que estos se forman durante la irradiación de los benzoatos. Si bien los fenoles son aparentemente estables, la irradiación directa de dichos sustratos en solución tanto homogénea como micro heterogénea genera dos especies transientes: el radical fenoxilo y el catión radical del fenol (ver esquema).



En esta comunicación se presentan los datos espectroscópicos de los transientes a través de los espectros de absorción UV-visible, los tiempos de vida media y las constantes de velocidad determinados en solventes orgánicos (ciclohexano, metanol y acetonitrilo) y en solución micelar de SDS (0,05 M), en atmósfera inerte y a temperatura ambiente. Los transientes radicales fenoxilos presentan tiempos de vida media de 0,1 a 5 μs y los radicales cationes entre 20 y 45 μs. También, se determinaron las constantes de velocidad, k_H y k_R, en todos los solventes estudiados. Los valores de las constantes k_H son del orden de 10^5 s^{-1} mientras que los valores de las constantes k_R son del orden difusional (10^9 – 10^{10} $M^{-1}.s^{-1}$). Por otro lado, los valores de pk_H se correlacionan linealmente con los valores de pK_a de los cationes radicales y también se observa una correlación lineal entre los valores de log(k_H) y σ_p^+ aplicando la ecuación de Hammett.

Mediante cálculos computacionales se simularon los espectros de absorción de los transientes y se observó buenas correlaciones lineales entre las energías de las bandas de los espectros simulados y aquellos experimentales en todos los solventes.

ÁCIDOS HIDROXI-NITROBENZOICOS COMO MATRICES MALDI FOTO-QUÍMICAMENTE REACTIVAS. INTRAMOLECULAR vs INTERMOLECULAR PI-SET/PI-SHT COMO FACTOR MODULADOR DE SU EFICIENCIA.

Oscar E. Silva Rodriguez, Gabriela Petroselli y **Rosa Erra-Balsells**.

CIHIDECAR-CONICET, Dpto. de Química Orgánica, FCEN, Universidad de Buenos Aires, 3º Piso, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, 1428 Buenos Aires, Argentina. erra@qo.fcen.uba.ar

Matrices UV-MALDI-MS, PI-SET, PI-SHT.

La Espectrometría de Masa con volatilización/ionización inducida por UV-laser y asistida por una matriz (fotosensibilizador) (UV-MALDI-MS) depende fuertemente del comportamiento fotoquímico-térmico de la matriz utilizada. En su versión clásica es deseable que la matriz no inicie una reacción fotoquímica bimolecular involucrando al analito. Los estudios de fragmentación (MS/MS) se realizan aislando al ion padre seleccionado e induciendo su fragmentación dentro de una celda de tipo CID (colision induced decomposition) o durante el proceso de vuelo dentro del analizador TOF (modo PSD, post source decomposition).

Recientemente[1] se ha introducido y prestado atención a una variante de la UV-MALDI-MS en la cual la matriz, luego de su excitación electronica, participa de un proceso bimolecular con el analito. La matriz utilizada es fotoquímicamente reactiva. Se habla de matrices que inducen fragmentación del analito dentro de la Fuente de Ionización (ISD, in source decomposition; UV-MALDI-ISD-MS). Se trata de matrices que en el estado electrónico excitado pueden actuar como donoras de electrones y/o donoras del radical H o como aceptoras de electrones y/o aceptoras del radical H. Las primeras se denominan matrices reductoras, las segundas matrices oxidativas.

Llamativamente, los compuestos involucrados en este tipo de experimentos MALDI reportados[1] no han sido estudiados desde el punto de vista de su comportamiento fotofísico y fotoquímico.

En el campo de la fotoquímica, estos procesos se denominan Photochemical Induced Single Electron Transfer (PI-SET) y Photochemical Induced Single Hydrogen Transfer (PI-SHP). En el inicio de este proyecto se seleccionaron 3 isómeros de posición del ácido hidroxi-nitrobenzoico (2H4NBA; 2H5NBA; 3H4NBA) propuestos como matrices, a fin de estudiar en primer lugar su comportamiento fotofísico y evaluar su capacidad para participar frente a un analito dado en proceso de esta naturaleza. Estudiamos tanto los ácidos libres como los líquidos iónicos que resultan de la interacción con bases orgánicas alifáticas. El fuerte efecto de la amina en la estructura del cromóforo activo evidencia el rol clave de la posición relativa de los sustituyentes en el balance de las interacciones intramoleculares vs intermoleculares. La no detección de desactivación radiativa fluorescente sugiere la preferencial desactivación por vías oscuras como la emisión de calor rápido al medio y/o el intercambio electrón/radical H.

Referencias:

1-Fukuyama, Y.; Izumi, S.; Tanaka, K. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2018, **29**, 2227-2236.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

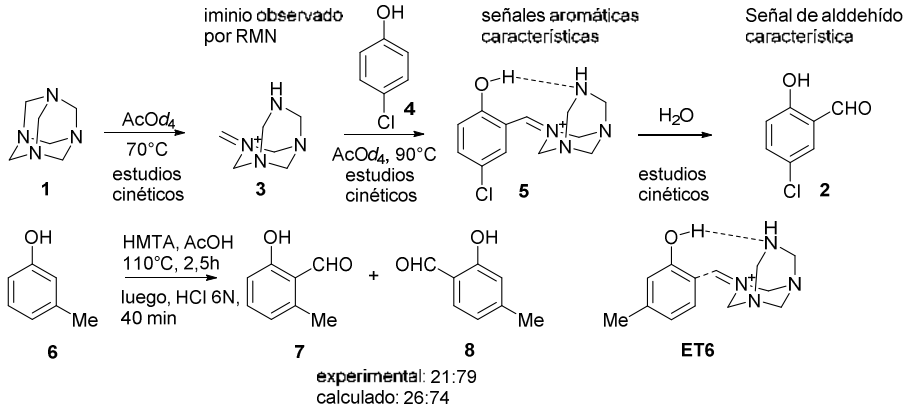
ESTUDIO TEORICO Y CINETICO POR RMN DE LA REACCION DE FORMILACION DE DUFF

Sebastián O. Simonetti, Nicolás Grimblat, Ariel M. Sarotti, Teodoro S. Kaufman

Instituto de Química de Rosario, CONICET, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario (2000), Argentina. e-mail: simonetti@iquir-conicet.gov.ar.

Formilación de Duff, RMN, DFT

La reacción de formilación de Duff es una de las reacciones más utilizadas para la introducción de un grupo formilo en un anillo aromático.[1] La misma utiliza hexametilentetraamina (HMTA, **1**) para incorporar un grupo formilo, otorgando el salicilaldehído correspondiente (**2**). Para dilucidar el mecanismo de la reacción, se utilizaron técnicas de RMN con el fin de indagar en la identidad de los intermediarios de la reacción y evaluar su cinética. Se observó a 70°C la formación de un intermediario iminio (**3**), el cual reacciona con el fenol **4** a 90°C, otorgando un intermediario aromático sustituido (**5**). Señales características en el espectro de RMN de ^{1}H permitieron realizar un estudio de la cinética de los distintos intermediarios de reacción en la etapa de formación de **3**, proveniente de la HMTA, como así del intermediario **5**. Adicionalmente, la señal de formación del aldehído **2** permitió acceder a detalles de la cinética de la hidrólisis.



Esquema. Estudio mecanístico de la reacción de formilación de Duff. Estudio cinético y teórico

Además, se realizó un estudio teórico de dicha reacción en fenoles *meta*-sustituidos (**6**), observándose que la formación del enlace *C-C* entre los reactivos es concomitante a una activación de la HMTA por parte del protón fenólico explicitado en **ET6**. Este último permitió estudiar la reacción, y corroborar la selectividad observada en los productos **7** y **8**. Como corolario, se presentarán estudios de RMN utilizando HMTA marcada con ^{13}C y ^{15}N, intentando dilucidar los intermediarios propuestos en la reacción, así como el estudio teórico del mecanismo íntegro de la reacción de Duff.

1- (a) Duff, J. C.; Bills, E. J. *J. Chem. Soc.* 1934, 1305-1308; (b) Grimblat, N.; Sarotti, A. M.; Kaufman, T. S.; Simonetti, S. O. *Org. Biomol. Chem.* 2016, **14**, 10496-10501.

SISTEMA TÓPICO DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE NANOTRASNPORTADORES CARGADOS CON FÁRMACOS PARA TRATAMIENTOS CRÓNICOS NO INVASIVOS

Soledad Stagnoli [a], Cintia Garro[b], Ozlem Ertekin[c], Sussane Heinz[c], Stefan Seyferth[d], Ana M. Niebylski[e], , Aldo Leal[c], Gastón Soria[b] Aldo R. Boccaccini[c], N. Mariano Correa[a]

[a]Instituto para el Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS, UNRC-CONICET). Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta 36 Km 601, Río Cuarto, Córdoba, Argentina. [b]Instituto Clínica Bioquímica CIBICI-CONICET, Facultad de Ciencias Químicas, Haya de la Torre y M. Allende s/n, Ciudad Universitaria, Córdoba-Argentina. [c]Instituto de Biomateriales Ciencia e Ingeniería de Materiales. Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg (FAU), Cauerstraße 6, 91058. Erlangen-Nuremberg, Alemania. [d]Departamento de Química y Farmacia. Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Cauerstraße 4. 91058. Erlangen-Nuremberg, Alemania. [e]Instituto de Biotecnología Ambiental y Salud (INBIAS, UNRC-CONICET). Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta 36 Km 601, Río Cuarto, Córdoba, Argentina

Curcumina, vesículas, nanotransportadores

La administración de fármacos presenta limitaciones como la distribución sistémica e inespecífica a diferentes células y a la incapacidad del fármaco para atravesar la membrana celular selectivamente permeable. En consecuencia, la eficiencia y biodisponibilidad del fármaco a la célula o tejido diana disminuye. Para obtener una concentración efectiva es necesario administrar dosis relativamente elevadas que conducen a efectos toxicológicos e inmunológicos indeseables. El diseño de un novedoso sistema terapéutico tópico capaz de encapsular, vehiculizar de forma específica y estable y liberar de forma controlada los fármacos, mejoraría la accesibilidad de la droga al sitio de acción, ofreciendo una administración eficiente a bajas dosis, evitando efectos colaterales y utilizando una manera **no invasiva**, "la piel", como reemplazo de los métodos agresivos de los tratamientos convencionales. En este trabajo se propone un sistema basado en un hidrogel como matriz tópica soporte de nanosistemas cargados con un fármaco antitumoral. Se probaron varios hidrogeles como Alginato Oxidado (AO), Alginato (AL), AO co-polimerizado con gelatina (GEL) para obtener AO-GEL. Los nanosistemas utilizados fueron vesículas catanionicas BHDAOT (B) y vesículas DOPC (1,2-dioleil-sn-gliccerol-3-fosfatidilcolina) (D). Estos nanosistemas se cargaron con curcumina (C) como fármaco natural antitumoral, para obtener BC y DC respectivamente. Mediante fluorescencia (F) se obtuvo que la eficiencia de encapsulación de C en D y B fue del 93% y 98%, respectivamente. Mediante dispersión dinámica de luz (DLS) y potencial Z se determinó que los nanosistemas cargados con C conservaron su tamaño y estabilidad en el tiempo. En AO y AL, la liberación total de BC y DC se produjo a los 5 días. En el caso de AO-GEL, mientras mayor es la relación de co-polimerización de AO con GEL más rápida es la degradación de la matriz y por lo tanto más rápida es la liberación DC o BC. Una relación AO-GEL 30:70 liberaron el 100% del nanosistema en 24 horas y, una relación 50:50 AO-GEL libera la totalidad de los nanosistemas en 120 minutos (DC y BC). Utilizando celda de Franz, DLS y F confirmamos que BC y DC atravesaron el estrato corneo sin alteraciones morfológicas y sin perder el fármaco encapsulado. El sistema (hidrogel cargados con DC y BC) se liofilizaron y luego se resuspendieron en buffer fosfato (PBS) y se observó el mismo comportamiento que los no liofilizados. Los parches resultaron ser sistemas eficientes como soporte y medios de liberación tópica controlada de BC y DC los cuales, después de ser liberados del hidrogel, atraviesan el estrato corneo de la piel sin romperse y alcanzar la célula objetivo sin pérdida de fármaco, proponiendo un novedoso sistema.

DETECCIÓN Y ESTABILIZACIÓN DE CONTAMINANTES ORGÁNICOS EN PLÁSTICOS DE RAEE APLICADOS EN LA INDUSTRIA DE LA CONSTRUCCIÓN

Lucas Peisino[a], Ariel Cappelletti[a], **Paula Uberman[b,c]**, Lucas Colman[a], Jerónimo Kreiker[a]

[a]Centro Experimental de la Vivienda Económica CEVE-CONICET, Córdoba, X5003BHG, Argentina (e-mail: jkreiker@ceve.org.ar). [b] Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba INFIQC-CONICET, Córdoba, 5000, Argentina. [c] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Córdoba, 5000, Argentina.

Palabras claves: carbón activado, RAEE, retardantes de llama bromados, BFRs

Los residuos provenientes de aparatos eléctricos y electrónicos (RAEE), son actualmente uno de los más preocupantes debido al notable incremento observado en las últimas dos décadas.[1] La fracción plástica (FPR) de los RAEE, posee una baja biodegradabilidad que hace que se acumulen en los basurales. Además rstos contienen metales pesados y compuestos orgánicos bromados (éteres difenílicos aromáticos o alifáticos cíclicos) que actúan como retardantes de llama (BFRs).[2a] Existe una considerable preocupación sobre los impactos medioambientales y efectos sobre la salud humana de los BFRs, ya que hoy en día su disposición final no es adecuada.[2b] Se ha desarrollado un material de carga aplicado a la construcción, que actúa como agregado sintético (AS) para morteros cementicios, el cual consiste en emplear la FPR de RAEE, cemento Portland y aditivos en una novedosa estructura *core-shell*, donde su núcleo es FPR triturado y su coraza es cemento portland (Figura 1). Estudios previos permitieron verificar que los metales pesados son efectivamente estabilizados por la coraza cementicia. Sin embargo, el proceso no resultó efectivo para estabilizar los BRFs presentes. El trabajo aquí propuesto se centró en evaluar la aplicación de carbón activado (CA), de diferente origen y características fisicoquímicas (CA comerciales y carbón vegetal), como estabilizante de los BFRs y la determinación analítica de los contaminantes lixiviados. Los CA empleados fueron caracterizados mediante la determinación del índice de Iodo, azul de metileno y melaza. Los contaminantes orgánicos lixiviados mediante extracción con H_2O a 50 °C y aguas de curado a temperatura ambiente, se analizaron por CG-MS, RMN y se cuantificaron por CG-FID empleando el método de estándar interno. Esta metodología permitió estabilizar efectivamente los contaminantes orgánicos, a través de un proceso sencillo y económico, además de que los agregados presentaron buenas propiedades físicas y mecánicas para ser usados como material de construcción.

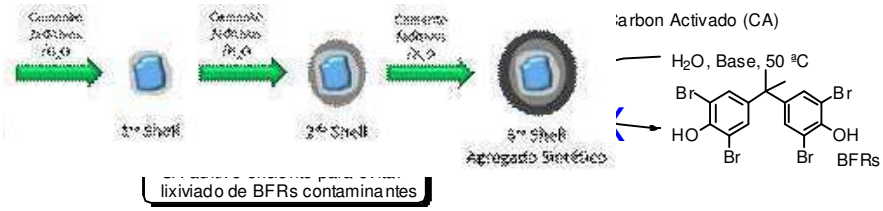


Figura 1. Esquema de producción del AS a partir de la FPR de RAEE

1- Tan, Q. et al. J. Cleaner Prod, 2017, 148, 509–517.
2- (a) CAR/PL 2009, Estudio sobre los retardantes de llama bromados en los países del Mediterráneo, Barcelona. (b) Haarman, A.; Gasser, M. Switzerland, 2016, Sustainable Recycling Industries (SRI). 1st ed. Gallen.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

FACTORES QUE CONTROLAN LA DISTRIBUCION DE AZIDAS ALÍLICAS EN EL EQUILIBRIO

Margarita M. Vallejos[1] y **Guillermo R. Labadie.**[2]

[1]Laboratorio de Química Orgánica, IQUIBA-NEA, Universidad Nacional del Nordeste, CONICET, FACENA, Av. Libertad 5460, Corrientes 3400, Argentina. vallejos.marga@gmail.com
[2]Instituto de Química Rosario (IQUIR-CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Univ. Nac. de Rosario, Suipacha 590, Rosario (S2002LRK). Argentina. labadie@iquir-conicet.gov.ar

Reordenamiento de Winstein, QTAIM, NBO

Las azidas alílicas son bloques de construcción para la síntesis de productos naturales y heterociclos nitrogenados de relevancia farmacológica. Sin embargo, han sido subutilizadas en síntesis orgánica debido a que se encuentran en equilibrio a temperatura ambiente debido al reordenamiento de Winstein, generan una mezcla de regioisómeros imposibles de separar por métodos cromatográficos.[1] Con el propósito de identificar los factores que afectan la estabilidad de los regioisómeros, y la distribución poblacional en el equilibrio de las azidas alílicas, realizamos un estudio teórico de diversos derivados con diferentes patrones de sustitución. Las interacciones interatómicas fueron analizadas utilizando los enfoques de la teórica cuántica de átomos en moléculas (QTAIM), el índice de interacciones no covalentes y el análisis de los orbitales naturales de enlace (NBO).

Los resultados encontrados muestran que en los regioisómeros sustituidos con un grupo CH_2OH cercano al grupo azida (regioisómero **b**, Figura 1) se presenta una interacción entre el ambos grupos con características de interacción electrostática débil y no de enlace de hidrógeno como fue sugerido previamente.[2] Esta interacción conduce a una orientación espacial favorable de los orbitales $\pi C{=}C$ y σ^*Za para una mejor superposición. En cambio, cuando el grupo CH_2OH se encuentra unido al doble enlace (regioisómero **a**) la interacción débil entre el grupo OH y un H del grupo alílico desfavorece la hiperconjugación $\pi C{=}C{\rightarrow}\sigma^*_{Za}$. Estos resultados explican el corrimiento observado experimentalmente hacia los regiosimeros **b** en el equilibrio, en relación con las azidas alílicas alifática. Por otro lado, se encontró una buena correlación (R^2=0,99) entre el porcentaje de azidas terciaria en la mezcla de equilibrio y la energía de la interacción hiperconjugativa $\pi C{=}C{\rightarrow}\sigma^*Za$. Por lo tanto, el efecto hiperconjugativo negativo $\pi C{=}C{\rightarrow}\sigma^*Za$, es un factor clave en la estabilización de los regioisomeros, aunque otros efectos esteroelectrónicos también contribuyen a las energías relativas.

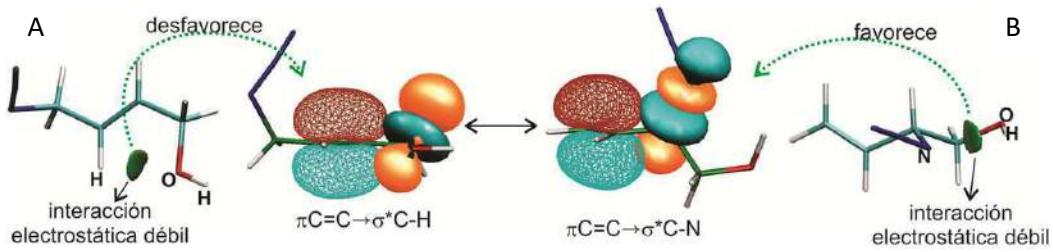


Figura 1. Representación de algunas interacciones que afectan la estabilidad de las azidas alílicas.

Referencias:

1- Carlson, A. S.; Topczewski, J. J. *Org. Biomol. Chem.* 2019, **17**, 4406-4429.

2- Packard, M. H.; Cox, J. H.; Suding, V. P.; Topczewski, J. J., *Eur. J. Org. Chem.* 2017, **43**, 6365-6368.

ESTUDIO TEÓRICO DE LA MIGRACIÓN DE GRUPOS BORILOS

Nora L. G. Fernández, Roxana E. Medina, **Margarita M. Vallejos**

[1]Laboratorio de Química Orgánica, IQUIBA-NEA, Universidad Nacional del Nordeste, CONICET, FACENA, Av. Libertad 5460, Corrientes 3400, Argentina. vallejos.marga@gmail.com

Compuestos organoboro, QTAIM, DFT

La naturaleza cuaternaria del átomo de boro en los boronatos de *N*-metil imino ácido diacético (**BMIDA**) ha permitido el diseño de novedosas reacciones de transferencia del grupo borilo como nucleófilo o electrófilo.[1] En este sentido, los oxiranilboronatos de MIDA **1** en presencia de una base de Lewis a temperatura ambiente conducen exclusivamente a los α-borilaldehídos **2** (**Fig 1**). Esta transformación implica la migración 1,2 del grupo borilo como nucleófilo, con la formación de un intermediario carbocatiónico.[2] La obtención de α-borilaldehídos estables resultó sorpresiva debido a la gran propensión del átomo de boro para migrar C→O (migración 1,3) como se observó para compuestos sustituidos con boronato de pinacol (**BPIN**), con boro tricoordinado.[3] Recientemente, se logró obtener *O*-borilhidroxilaminas **6** a partir del reordenamiento de borilnitronas **5** a 50 °C en acetonitrilo. Este proceso involucra una migración 1,4 del grupo borilo como electrófilo promovida por un átomo vecino, a través de un intermediario cíclico.[1] Con el objeto de analizar los factores electrónicos que controlan la migración de grupos borilos se realizó un estudio teórico a nivel MPWB1K/6-311++G(d,p) y en base a la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) de las reacciones mostradas en la **Fig. 1**. Se evaluó la habilidad para migrar de los grupos BMIDA, el ácido borónico acomplejado con dietanolamina (**DABO**) y **BPIN**. Nuestros resultados indican que la habilidad para migar de los diferentes grupos borilos en las transformaciones, no solo depende del estado de coordinación del boro, además es influenciado por el ligando que produce una distribución particular de la densidad electrónica.

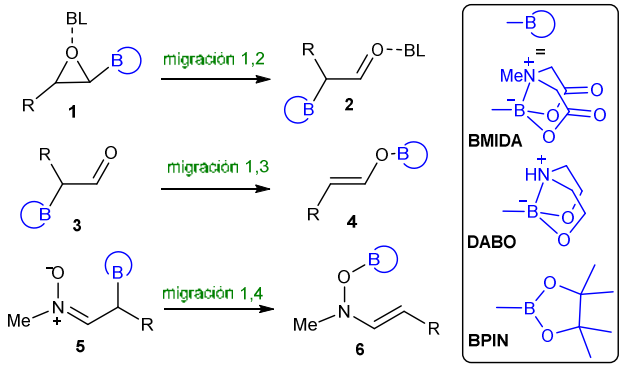


Figura 1. Transformaciones químicas que involucran la migración de grupo borilo

Referencias:

1- Lee, C. F.; Diaz, D. B.; Holownia, A.; Kaldas, S. J.; Liew, S. K.; Garrett, G. E.; Dudding, T.; Yudin, A. K. *Nature Chem.* 2018, **10**, 1062.
2- Vallejos, M. M.; Pellegrinet, S. C. *J. Org. Chem.* 2017, **82**, 5917.
3- Kisu, H.; Sakaino, H.; Ito, F.; Yamashita, M.; Nozaki, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2016, **138**, 3548.

CALIXARENOS COMO SENSORES

Noelia D. Machado, Ariel L. Cappelletti, Guadalupe G. Miñambres y Alicia V. Veglia

Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Química Orgánica, Ciudad Universitaria, Córdoba, Argentina, X5000HUA.
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), INFIQC, Córdoba, Argentina.
e-mail: aveglia@fcq.unc.edu.ar

Fluorescencia, interacción, supramolecular

Los calix[n]arenos (**CAn**) son macrociclos formados por n unidades de fenol *para*-sustituido unidas por puentes metileno; en tanto que los tiacalixarenos (**TCAn**) son derivado de **CAn** en los que todos los puentes metilenos han sido reemplazados por enlaces sulfuro confiriéndoles características estructurales y electrónicas diferentes. Estos macrociclos presentan absorción y emisión fluorescente posibilitando su empleo como sensores para la determinación indirecta de analitos de interés.[1]

En este trabajo se estudiaron las interacciones entre los macrociclos *p-t*-butilcalix[6]areno (**CA6**), *p-t*-butilcalix[4]areno (**CA4**) y *p-t*-butiltiacalix[4]areno (**TCA4**) con los siguientes compuestos: bromuro de 1-etil-3-metil-imidazolio (**EMIMBr**, líquido iónico usado como medio de reacción), paraquat (**PQ**, agroquímico empleado para el control de malezas) y ácido cafeico (**AC**, producto natural empleado como suplemento dietario) mediante espectroscopias Uv-Vis y Fluorescencia (F). Los sistemas se estudiaron a pH = 6,00 y 25,0º C en mezclas etanol:agua (3:1) como solvente. Las concentraciones utilizadas fueron 5 μM para **CA6 y CA4** y de 0,5 μM para **TCA4** en tanto que el intervalo de concentración de los analitos fue por lo menos 10 veces mayor a la del macrociclo. Los experimentos de F se realizaron para todos los sistemas excitando al macrociclo a una longitud de onda donde el analito no presenta absorción.

El agregado de **EMIMBr** produjo desactivación (*quenching*) de F de **TCA4**, en tanto que con **CA6** se observaron distintos comportamientos dependiendo de la concentración. En tanto que la adición de **PQ** produjo exaltación de la F de los receptores de 4 unidades, sin cambios para **CA6**. Por otra parte, el **AC** produjo quenching de F con todos los macrociclos. Estos cambios indican las diferentes interacciones que se producen entre los macrociclos y los analitos utilizados. Se pudieron determinar constantes de asociación (K_A/M^{-1}) del orden 10^5-10^6 para **PQ** y **AC**, en tanto que con **EMIMBr** fueron menores (10^3).

Las magnitudes de las K_A pueden ser explicadas por la contribución de las fuerzas no covalentes operantes en cada caso dependiendo de las características electrónicas del macrociclo y el sustrato al pH del medio. Por otra parte, los cambios observados en las F de los macrociclos indican la factibilidad de su empleo como métodos analíticos indirectos para la determinación de los compuestos interactuantes.

Referencias:

1- Sliwa, W; Kozlowski, C., Calixarenes and Resorcinarenes, Wiley-VCH, 2009.

MODIFICACION DE NANOPARTICULAS MAGNÉTICAS CON SALES DE DIAZONIO PARA SU APLICACIÓN EN EL ESTUDIO DE INTERACCIONES QUE INVOLUCRAN GLICANOS

Solange M. Selzer[1], **Raquel V. Vico** [2] y Nancy F. Ferreyra.[1]

1-INFIQC, Dpto. de Físico Química, Fc Cs Qs. UNC 2- INFIQC, Dpto. de Orgánica, Fc Cs Qs. UNC. Córdoba, X5000HUA, Argentina. Email: smselzer@gmail.com. ferreyra@fcq.unc.edu.ar, rvico@fcq.unc.edu.ar.

Nanopartículas magnéticas, Concanavalina A, Sales de diazonio.

Los glicanos (hidratos de carbono libres o unidos a proteínas y lípidos) están implicados en diversos procesos biológicos relevantes como crecimiento y desarrollo celular, comunicación intercelular, unión de patógenos, inflamación, metástasis tumoral, respuesta inmune, entre otros.[1] Son reconocidos específicamente por proteínas denominadas lectinas (Lec), generalmente a través de interacciones polivalentes. Estas interacciones pueden ser utilizadas como base del desarrollo de sistemas glicomiméticos de diagnóstico y tratamiento.[2] Las nanopartículas magnéticas basadas en óxidos de hierro (IOMNPs) pueden ser modificadas para unirles hidratos de carbono o Lec presentando diversas ventajas, pueden ser funcionalizadas sin alterar significativamente sus propiedades magnéticas, son biocompatibles y su síntesis es de relativo bajo costo. Estas características las hacen útiles en aplicaciones como bioseparación, agentes de contraste y glicobiosensores. En este trabajo se presenta la síntesis de IOMNPs funcionalizadas con sales de diazonio derivadas del ácido 4-aminobenzoico.[3] Se comparan estrategias de funcionalización in situ y ex situ en diferentes medios de reacción, se analiza el rendimiento y características del material logrado. Las IOMPs fueron caracterizadas empleado diferentes metodologías. Se obtuvieron nanopartículas de (6,6 ± 0,7) nm con un rendimiento en el cubrimiento superficial de 89 % del valor teórico. El grupo carboxílico expuesto superficialmente fue utilizado para anclar la lectina Concanavalina A (ConA) sobre las nanopartículas, para ello se modificaron electrodos de carbono vítreo con una dispersión optimizada de IOMNPs y se procedió a la incorporación covalente de Con A. Las etapas de modificación de los electrodos y el estudio de la interacción Lec-glicoproteína fueron realizados por espectroscopia de impedancia faradáica, y corroborados por resonancia de plasmón superficial.

Referencias:

1- Muller C.; Despras. G.; Lindhorst T. K. *Chem. Soc. Rev.* 2016, **45**, 3275-3302.
2- Zhang J.L.; Di W.; Gong P.M.; Lin K.; Lyu L.Z.; Zhang L.W.; Han X.; Ma Y. *Food Chemistry*, 2019, **274**, 314-318.
3- Brymora K.; Fouineau J.; Eddarir A. Chau F.; Yaacoub N.; Grenéche J.M.; Pinson J.; Ammar S.; Calvayrac F. *J. Nanopart. Res*., 2015, **17**, 438.

FUSIÓN DE LIPOSOMAS MEDIADA POR NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS Y MODULADA POR CAMPOS MAGNÉTICOS EXTERNOS

Martín Villanueva, Juan Cruz Pineda, Francesca Giudice y **Raquel V. Vico**

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba-INFIQC-CONICET, Córdoba, X5000HUA, Argentina. E-mail: rvico@fcq.unc.edu.ar

Liposomas, Nanopartículas Superparamagnéticas, Fusión

Los liposomas son vesículas formadas por una bicapa de lípidos que encierra un interior acuoso donde se pueden incorporar y transportar diversos compuestos hidrofílicos.[1] Por su parte, en la bicapa lipídica se pueden incorporar compuestos hidrofóbicos. Las bicapas lipídicas de liposomas pueden fusionarse permitiendo el mezclado de sus contenidos internos[2] esto permite activar diferentes sistemas químicos de forma controlada y confinada; algunos ejemplos son la activación de pro-fármacos, reacciones catalizadas por enzimas, la hibridización de oligonucleótidos complementarios, entre otros.[3] En los últimos años los liposomas han tenido un papel protagónico en el diseño de sistemas transportadores (DDS) y han permitido optimizar la liberación compuestos bioactivos en sitios específicos. La fusión de liposomas puede mediarse a través de fusógenos tales como proteínas, péptidos, moléculas pequeñas con lípidos o cationes divalentes. Es conocido que ácido oleico (OA) es un ácido graso fusogénico.[2]

En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización de nanopartículas superparamagnéticas hidrofóbicas funcionalizadas con ácido oleico (IOMNP-OA) y su aplicación como agentes fusogénicos. Para el estudio se utilizaron liposomas de 100 nm de 1-palmitoil-2-oleoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (POPC) obtenidos por extrusión. El proceso de fusión fue estudiado a través de diferentes metodologías que incluyen dispersión dinámica de luz, turbidimetría, formación del complejo fluorescente entre Tb^{3+} y ácido dipicolínico, microscopia de transmisión electrónica y microscopia confocal. Se evaluó como se modifica la permeabilidad de la bicapa lipídica de los liposomas en presencia de IOMNP-OA empleando carboxifluoresceina. A fin de modular el evento de fusión se aplicaron campos magnéticos externos de intensidad variable.

La evidencia experimental demuestra que las IOMNP-OA tienen la propiedad de inducir la fusión de los liposomas de manera controlada; la extensión de la fusión es proporcional a la cantidad de IOMNP-OA añadida al sistema. La presencia de campos magnéticos externos de entre 0,1-0,5 mT incrementa la velocidad del proceso de fusión así como la extensión en la cual ocurre.

Referencias:

1- Estanqueiro, M.; Amaral, M. H.; Conceição, J.; Lobo, J. M. S. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 2015, **126**, 631–648.
2- Chakraborty, H.; Mondal, S.; Sarkar, M. *Biophys. Chem.* 2008, **137**, 28–34.
3- Atukorale, P.; Guven, Z. P.; Bekdemir, A.; Carney, R.; Lehn, C. Van; Yun, D. S.; Silva, P. H. J.; Demurtas, D.; Yang, S.; Alexander-katz, A. *Bioconjugate Chem.* 2018, **29**, 1131–1140.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

FOTOFÍSICA Y FOTOQUÍMICA DE ÁCIDO CARMÍNICO Y PIGMENTOS RELACIONADOS

Margherita Zucchelli, **Fernando D. Villarruel,** Pedro David-Gara, Mariana R. Costante, Marcos Tascón, Fernando Marte, Fernando S. García Einschlag, Franco M. Cabrerizo

Instituto de Investigaciones Biotecnológicas - Instituto Tecnológico de Chascomús (IIB-INTECH), UNSAM - CONICET, Av. Intendente Marino Km 8.2, Chascomús, Argentina, INIFTA - CONICET, Universidad Nacional de La Plata, Diag. 113 y 64 (1900), La Plata, Argentina.

Ácido carmínico, Pigmentos naturales, Fotoquímica.

El ácido carmínico (AC) es un colorante natural rojo, extraído de la cochinilla y otros insectos, constituido por una hidroxiantraquinona unida a una unidad glucosa. Históricamente ha sido utilizado como pigmento para productos textiles y obras de arte, aunque actualmente también se utiliza en las industrias cosmética, farmacéutica y alimenticia. La laca carmínica (LC), por su parte, corresponde a un metal, típicamente Alumnio, complejado por dos moléculas de AC a través de su carbonilo central y sus grupos hidroxilo adyacentes. Esta sal ha demostrado ser más resistente a altas temperaturas y a la presencia de O_2 que el AC. En consecuencia, el estudio de las propiedades, tanto del AC como de la LC, bajo fotoexcitación es de gran relevancia. El siguiente trabajo presenta un estudio exhaustivo de las propiedades fotofísicas y fotoquímicas del AC, de la LC y de pigmentos relacionados (índigo y alizarina).

En cuanto a las propiedades fotofísicas, los rendimientos cuánticos de producción de $^1O_2$ (Φ_Δ) observados para los compuestos estudiados (en solución de D_2O y acetonitrilo) resultaron estar por debajo del límite de detección. Por otra parte, mediante Espectroscopía Optoacústica Inducida por Láser (LIOAS), se observó que los pigmentos presentaron señales optoacústicas similares a la referencia calorimétrica, implicando que estos compuestos liberan la energía absorbida mayormente en forma de calor.

El estudio de la fotoquímica del AC y de la LC se realizó en soluciones acuosas ácidas. En estos ensayos se investigó la evolución temporal de la fluorescencia (matrices de excitación/emisión) para distintas longitudes de onda de irradiación (300 y 420 nm) tanto en presencia de aire como en atmósfera de N_2. La aplicación del algoritmo PARAFAC permitió descomponer las señales de fluorescencia registradas y obtener tanto los perfiles cinéticos como los espectros de emisión y excitación de tres factores principales, uno de los cuales corresponde al AC. Para la irradiación en atmósfera de N_2, por su parte, se observó un cuarto factor. Los fotoproductos generados absorben, mayormente, en la región UV del espectro, por lo que podría corresponderse a cromóforos con menor grado de conjugación. Por otro lado, la producción de H_2O_2 durante la fotolisis en presencia de O_2 fue del orden del consumo de AC.

Los resultados obtenidos permiten concluir que los procesos no radiativos representan las vías de desactivación más eficientes para todos los compuestos estudiados sin producción detectable de $^1O_2$. Bajo irradiación continua, el oxígeno molecular juega un rol central en la fotodegradación tanto del AC como de la LC. Cabe destacar que las herramientas de análisis multivariado empleadas han permitido postular un posible mecanismo de fotodegradación.

PERFLUORALQUILACIÓN RADICALARIA FOTOCATALÍTICA DE COMPUESTOS (HETERO)AROMÁTICOS Y SULFUROS ORGÁNICOS PROMOVIDA POR LUZ ROJA

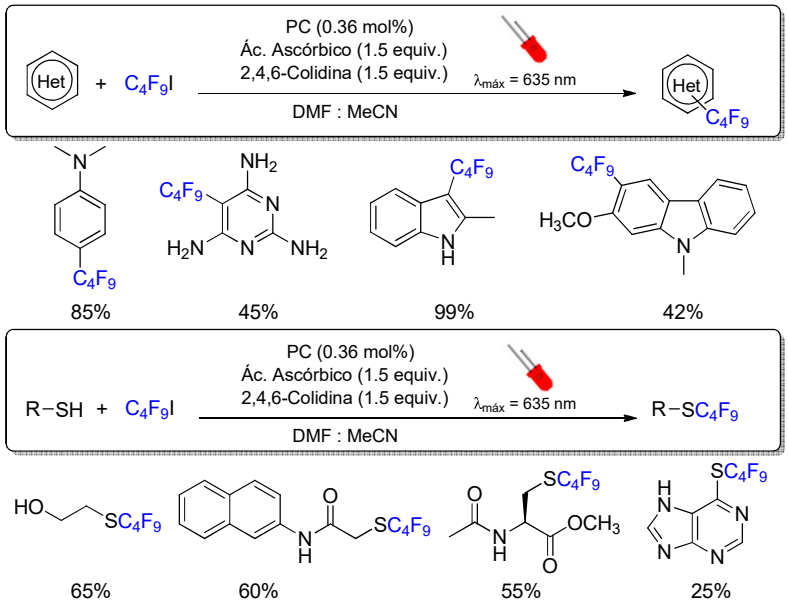
Damian E. Yerien, María V. Cooke, Cecilia García Vior, Sebastían Barata-Vallejo y Alberto Postigo.

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos, CABA, 1113, Argentina, deyerien@ffyb.uba.ar.

Fluoralquilación, Fotocatálisis, Ftalocianina.

El desarrollo de metodologías convenientes para la funcionalización de moléculas con restos perfluoralquílicos constituye un campo de interés actual en la Química Orgánica. En este aspecto, los sistemas fotocatalíticos que emplean luz visible, son una herramienta sumamente versátil para la generación de especies radicalarias electrofílicas tales como los radicales perfluoralquílicos[1].

Este trabajo[2], introduce por primera vez una reacción fotocatalítica basada en excitación con luz roja de una Ftalocianina de Zinc para la perfluorbutilación de compuestos (hetero)aromáticos y sulfuros orgánicos. Se emplea yoduro de perfluorbutilo comercial como fuente de radicales, 2,4,6-colidina como base, ácido ascórbico como donor de electrones en mezclas de acetonitrilo y dimetilformamida como solvente, bajo irradiacion con LEDs rojo (λ_{max}= 635 nm, 10 watts).



Referencias:

1- Barata-Vallejo, S.; Cooke, M.V.; Postigo A. *ACS Catal.* 2018, **8**, 7287-7307.
2- Yerien, D.E.; Cooke, M.V.; García Vior, M.C.; Barata-Vallejo, S.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.*, 2019,**17**, 3741-3746.

PREDICCIÓN DE PARÁMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DE OPERACIÓN PARA LA EXTRACCIÓN EFICIENTE DE COMPUESTOS FENÓLICOS DE RESIDUO DE PISTACHOS

Daniela Zalazar García[1,2,3], Lorena Luna[1], Rosa Rodríguez[2] y Gabriela Feresin[1,3]

[1]Instituto de Biotecnología, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de San Juan, Av. Libertador Gra.l San Martin 1109 (Oeste), 5400, Argentina.
[2]Instituto de Ingeniería Química Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de San Juan, Av. Libertador Gra.l San Martin 1109 (Oeste), 5400, Argentina
[3]Consejo Nacional de Ciencia y Técnica (CONICET)
dzalazar@unsj.edu.ar

Compuestos fenólicos, extracción, optimización

La producción mundial de semillas de *Pistacia vera* aumenta cada año, su consumo favorece la prevención de enfermedades coronarias[1], cáncer[2], diabetes[3] entre otras. San Juan (Argentina) cuenta con aproximadamente 1000 ha productivas. Se genera un residuo (exocarpio), que su acopio en planta obstaculiza la circulación de materiales y de personas. Para disponerlo en el suelo, la elevada concentración de compuestos fenólicos (CF) dificulta su biodegradación y afecta considerablemente sus propiedades[4], por lo que es necesaria su gestión ambiental. Una estrategia es agregar valor mediante la extracción de CF. En este trabajo se usaron métodos físico-químicos en diferentes proporciones de solventes y tiempos de extracción (***t***) para obtener los parámetros más eficientes de extracción de CF en condiciones ambientalmente amigables. El residuo seco se molió y se trató según las siguientes proporciones: etanol:agua 0:1; 1:1; 7:3 y 1:0, con agitación constante (1,5, 3 y 6h) a temperatura ambiente; y ultrasonido (15, 30 y 60 min) independientemente. Se midieron Fenólicos totales, Flavonoides, actividad capturadora de radicales DPPH y ABTS[5]. Los resultados se analizaron por ANOVA y las diferencias significativas entre valores medios se determinaron con el test de Fisher (p<0.05). Luego, las variables obtenidas se correlacionaron en tiempo y en condiciones de extracción físico químicas aplicadas, se obtuvo una ecuación con software Matlab R2015a, que permitió determinar los parámetros óptimos de operación para la extracción de CF. Los resultados indicaron que el método de extracción de CF más eficiente es el ultrasonido, la relación de etanol:agua de 5,5:4,5 y ***t*** = 60 min. Esta ecuación de correlación permite predecir los parámetros físico-químicos de operación para la extracción eficiente de compuestos fenólicos en residuos de pistachos que aseguren el escalado del proceso en planta.

Referencias:

1- Fraser, G.; Sabate, J.; Beeson, W.; Strahan, T.M *JAMA Intern. Med.* 1992**, 152**, 1416–1424.
2- Grosso, G.; Yang, J.; Marventano, S.; Micek, A.; Galvano, F.; Kales, S.N. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015, **101**, 783–793.
3- Jiang, R.; Manson, J.; Stampfer, M.; Liu, S.; Willett, W.; Hu, F.B. *JAMA.* 2002, **288**, 2554–2560.
4- Kavvadias, V.; Doula, M.K.; Komnitsas, K. *N. Mater.* 2010, **182**, 144–155.
5- Prior, R.; Wu, X., Schaich, K. *J. Agr. Food Chem.* 2005**, 53**, 4290-4302.

BIOAVAILABILITY IMPROVEMENT OF ARTEMISININ THROUGH COCRYSTAL APPROACH: IN VIVO STUDIES

Kaur Manreet[1], Yardley Vanessa[2], Wang Ke[1], Masania Jinit[1], Arroo Randolph[1], Li Mingzhong[1]

[1] School of Pharmacy, De Montfort University, Leicester, LE1 9BH, UK. p12227766@my365.dmu.ac.uk

[2] Department of Infection & Immunity, Faculty of Infectious & Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, London WC1E 7HT, U.K

Keywords: **Artemisinin, Cocrystallisation**

Malaria, caused by the protozoal parasites of the genus *Plasmodium*, is a potentially life-threatening disease which causes more than 200 million clinical cases and 450,000 deaths annually. Artemisinin is the preferred treatment for malaria, which is both effective and well tolerated in patients, however, has the problem of low bioavailability after oral administration due to its low solubility, leading to inadequate treatments and high costs because of complicated chemical structure modification of artemisinin. Although many potent derivatives of artemisinin with better bioavailability have been found, they are all associated with toxicity, metabolic instability and short half-life.A substantial amount of research is ongoing in order to develop methods that can overcome issues related to the solubility and dissolution rates of drugs. In recent years, pharmaceutical cocrystals have attracted remarkable interests for enhancing solubility and dissolution rate of poorly water soluble drugs. A pharmaceutical cocrystal is formed by combining an active pharmaceutical ingredient (API) with an inactive coformer through a specific stoichiometric composition. The aim of this work was to improve the bioavailability of Artemisinin through cocrystal approach. The API, Artemisinin, was formulated with pharmaceutically accepted coformers to obtain two artemisinin cocrystals. The performance of the artemisinin drug and its two cocrystal based formulations have been investigated through in-vitro studies such as dissolution and permeability tests. The anti-malarial activity of drug alone and two cocrystals was tested against *Plasmodium berghei* infection in female BALB/c mice in a 4-day Peter's test. The in-vivo study results have shown a significant improved parasite clearance in cocrystal formulations as compared to the artemisinin drug alone. The artemisinin concentrations in serum samples were tested using LC-MS/MS and the results showed higher artemisinin concentration in serum for both cocrystal formulations, as compared to the artemisinin drug alone. Through the study artemisinin cocrystal formulations would open new opportunities for development of novel anti-malarial medicines.

References

1. Qiao, N.; Li, M.; Schlindwein, W.; Malek, N.; Davies, A.; Trappitt, G. Int. J. Pharm. 2011,419, 1-11.
2. Karki, S.; Friscic, T.; Fabian, L.; Jones, W. CrystEngComm. 2010 Aug 31; 12: (4038-4041)
3. Guo, M.; Wang, K.; Qiao, N.; Yardley, V.; Li, M. Mol. Pharmaceutics, 2018 15(9), pp 4257-4272

Acknowledgements

EPSRC project EPSRC, EP/R021198/1, UK

Resúmenes Área Productos Naturales y Bioorgánica



BÚSQUEDA, AISLAMIENTO Y CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS ANTIFÚNGICOS A PARTIR DE EXTRACTOS DE ESCOBAJO, RESIDUO LIGNOCELULOSICO DE LA INDUSTRIA VITIVINÍCOLA

Maximiliano M. Aballay[1,2], Marcela Kurina-Sanz[1] y Martín Palazzolo[1]

[1]Instituto de Investigaciones en Tecnología Química, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, 5700, Argentina, mapalazzolo@unsl.edu.ar; [2]Estación Experimental Agropecuaria San Pedro, INTA, San Pedro, 2930, Buenos Aires, Argentina.

Productos naturales, residuos agroindustriales, agentes biocontroladores.

En las últimas décadas, la expansión de la actividad agrícola ha producido un aumento en el volumen de residuos lignocelulósicos. En particular, la industria vitivinícola genera una gran cantidad de estos desechos; entre ellos se destaca el escobajo, biomasa lignocelulósica remanente de la separación de las uvas de sus racimos. Por otra parte, una de las problemáticas que afecta a la actividad vitivinícola es la susceptibilidad de la vid al ataque de patógenos microbianos. Para contrarrestar las pérdidas económicas que esto ocasiona en el marco del empleo de mejores prácticas agrícolas que promueve la FAO[1], es necesario disponer de agentes biocontroladores de origen natural.

El objetivo de este trabajo –realizado en colaboración con la Cooperativa Brindis (FECOVITA) en el marco del PDTS 0492- ha sido obtener extractos de escobajo para llevar a cabo ensayos de actividad antifúngica sobre cepas de hongos que afectan los cultivos de vid. Inicialmente, se llevaron a cabo actividades para obtener, caracterizar y acondicionar dichos extractos a partir de escobajos de los principales varietales de la Región de Cuyo (Malbec, Cabernet Sauvignon, Pedro Giménez y Chardonnay[2]) mediante extracciones sólido-líquido con solventes que respetan los principios de la química verde. Luego, la diversidad química de los extractos obtenidos se simplificó, conservando sólo los compuestos de carácter lipofílico. Posteriormente, con ellos se llevaron a cabo ensayos de actividad antifúngica sobre cepas de hongos patógenos de vid, como *Penicillium chrysogenum*, *Aspergillus candidus* y *Rhizopus* sp. Se determinó que la mayoría de los extractos polares exhibió capacidad inhibitoria del desarrollo fúngico, siendo el extracto etanólico hidrolizado de Pedro Giménez el de mayor espectro de bioactividad. Finalmente, se realizó un estudio bioguiado con dicho extracto y se encontró que el γ-sitosterol sería el responsable de la actividad observada, con una concentración mínima inhibitoria de 5,1 mg/mL. Estos resultados permitirían desarrollar una formulación antifúngica con aplicación en vid y, en definitiva, un proceso que contribuya a otorgar valor agregado a un desecho no inocuo y de gran abundancia en la región, produciendo impactos positivos en la economía y en el ambiente.

Referencias:

1- "Buenas prácticas agrícolas en viñedos: Guía de aplicación", **2006**. SAGPyA, IRAM, INV.
2- Informe anual de cosecha y elaboración **2018**. INV. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/inv/estadisticas-vitivinicolas/cosecha/anuarios. Último acceso: 10 de julio de 2019.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

LACTONAS SESQUITERPÉNICAS *DE AMBROSIA TENUIFOLIA*: EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD SOBRE *TRYPANOZOMA CRUZII*

Tonino G. Adessi,[a] Viviana Nicotra,[a] Fabricio R. Bisogno,[b] Cinthia Stempin,[c] Yamile Ana,[c] Manuela E. García[a]

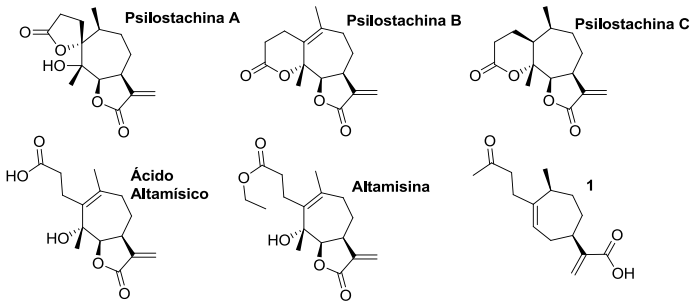
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, 5000 Córdoba, Argentina, [a]Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV–CONICET), [b]Instituto de Investigaciones en Físico-Química de Córdoba (INFIQC-CONICET), [c]Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI-CONICET). E-mail: adessitonino@gmail.com

Lactonas Sesquiterpénicas, *Ambrosia tenuifolia,* Actividad tripanocida.

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas es causada por el parásito *Trypanosoma cruzii*. Esta parasitosis es endémica en 21 países de América Latina; en Argentina la padecen casi 2 millones de habitantes. Los medicamentos actuales disponibles para tratarla, como el benznidazol (BZN), tienen efectos secundarios severos que suelen conducir a la interrupción del tratamiento. Dado que los productos naturales siempre han jugado un papel importante en el proceso de descubrimiento de fármacos más selectivos y menos tóxicos, es que continuamos explorando su potencial.

En este trabajo se presentan las lactonas sesquiterpénicas aisladas de la especie *Ambrosia tenuifolia*[1] (entre ellas el compuesto **1**, no reportado previamente). Se evaluó la actividad inhibitoria del crecimiento de tripomastigotes de *Trypanozoma cruzii* en base a los antecedentes de la psilostachinas A y C reportados como antiparasitarios[2]. La actividad de los metabolitos ensayados (ver figura) fue comparable a la del fármaco de referencia (BZN).

Se proyecta evaluar la bioactividad de la familia de compuestos sintetizados a partir de los metabolitos mayoritarios aislados de la especie: psilostachinas A, B y C, con el objetivo de plantear relaciones estructura-actividad que permitan racionalizar la síntesis de nuevos derivados más activos o selectivos.



Referencias:

1- Oberti, J.; Silva, G.; Sosa, V.; P. Kulanthaivel; W. Herz. Phytochemistry 1986, **25**,1355–1358.
2- Sülsen, V.; Puente, V., Papademetrio, D.; Batlle, A.; Martino, V.; Frank, F.; Lombardo, M. PLoS One 2016, 11, e0150526.

FUNCIONALIZACIÓN COVALENTE DE SUPERFICIE DE QUITOSANO

Celeste Aguirre-Pranzoni [1], Guadalupe García [2], N. Ariel Ochoa[2].

[1]INTEQUI-CONICET, Facultad de Química Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis. Chacabuco y Pedernera, 5700, San Luis, Argentina. pranzonica@gmail.com. [2]INFAP-CONICET Universidad Nacional de San Luis, Av. Ej de los Andes 950, San Luis (CP:5700).

biopolímeros, reacción radicalaría, acil-derivados de quitosano .

La demanda de nuevos biomateriales está en crecimiento, en particular los polisacáridos son requeridos porque provienen de fuentes renovables y poseen propiedades mecánicas, térmicas y químicas aceptables. Quitosano, producto de la N-desacetilación de quitina es uno de los polisacáridos más usados debido a sus propiedades físico-químicas, además de presentar biodegradabilidad, biocompatibilidad, bioactividad y no es tóxico[1]. Sin embargo, quitosano posee baja solubilidad a pH neutro, baja capacidad antioxidante y baja capacidad térmica[2]. Un modo de superar estas limitaciones es a través de las modificaciones químicas[3] mediante reacciones regioselectivas que permitan añadir nuevos grupos funcionales. En este trabajo se modificaron superficies de quitosano, mediante una reacción radicaría y de modo "one-pot", utilizado H_2O_2/VitC[4]. Se logró derivatizar restos de hidroxilos y aminas de la estructura polimérica de quitosano obteniendo O- y N-acil-derivados utilizando diferentes ácidos carboxílicos aril-derivados (figura 1). Las modificaciones covalentes de superficie provocaron cambios en la estructura original de quitosano, así como cambios en sus propiedades de solubilidad.

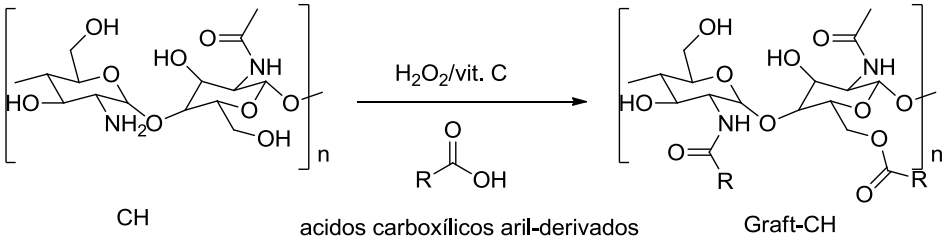


Figura 1. Síntesis de O- y N-acil-derivados de quitosano

Si bien las modificaciones covalentes buscan mejorar propiedades físicas u otorgar nuevas propiedades a los biopolímeros, este trabajo logró adaptar una simple reacción de modificación de superficie de quitosano tanto en forma de película como en perlas. La obtención de co-polímeros de quitosano otorgó nuevos grupos funcionales superficiales, ampliando su potencial como plataformas químicamente reactivas.

Referencias:

1- Aravamudhan, A.; Ramos, D.M.; Nada, A.A.; Kumbar, S.G. *Nat. Synth. Biomed. Poly.* 2014, **4**, 67-88.
2- Liu, Z.; Jiao, Y.; Wang, Y.; Zhou, C.; Zhang, Z. *Adv. Drug Deliv.Rev.* 2008, **60**, 1650–1662.
3- Mourya, V.K.; Inamdar, N.N. *React. Funct. Polym.* 2008, **68**, 1013-1051.
4- Jian-feng, J.L.; Kan, L.J.; Chang-hai, J. *Int. J. Biol. Macromol*. 2013, **62**, 321– 329.

EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES ANTIFÚNGICAS Y FITOTÓXICAS DEL ACEITE ESENCIAL DE *TAGETES MULTIFLORA*

Alejandro Alarcón[1], Fany Cayo[1], Soledad Ocampos[1], Adriana Pacciaroni[2] y **Rosana Alarcón**[1]

[1]Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de Salta, 4400-Salta, Argentina , [2] Dpto de Qca Orgánica, Fac. Cs. Químicas, UNC, 5000-Córdoba Argentina. email: ralarcon@unsa.edu.ar

Tagetes, Aceite esencial, Antifúngico.

El género *Tagetes* (Asteraceae) contiene aproximadamente 50 especies, de las cuales 12 crecen en Argentina. Se han reportado diversas actividades biológicas tales como antiinflamatoria, antioxidante, antiviral, insecticida, nematicida, antifúngica, antibacteriana para diversas especies del género. Una especie de este género de importancia económica es *Tagetes minuta* L., debido a que es una fuente de aceites aromáticos, los cuales son usados para la fabricación de perfumes, fragancias, como condimento y como repelente de insectos. Como parte del estudio químico y de actividades biológicas de aceites esenciales de especies de *Tagetes* que crecen en el Valle de Lerma (Salta), en este trabajo informamos la caracterización química y las propiedades fitotóxicas y antifúngicas de los componentes volátiles de *Tagetes multiflora* Kunth.

Para la obtención del aceite esencial, la parte aérea (hojas e inflorescencias) fue secada al aire durante 2 días y posteriormente sujeta a un proceso de hidrodestilación en un aparato tipo Clevenger durante 3 horas.

Los componentes mayoritarios del aceite esencial de *T. multiflora* fueron identificados como 4-metoxibenzaldehído (10,4%), dihidrotagetona (6,0%), y cis-tagetona (1,3 %), El análisis de la composición química se realizó por Cromatografía Gasesosa-Espectrometría de Masa (CG-EM).

La actividad fitotóxica (inhibición de la germinación) y la actividad antifúngica (inhibición del crecimiento radial) se evaluaron mediante un ensayo por efecto de los vapores, a dos dosis más el control (0, 3 y 6 µL/cápsula de Petri), con cinco repeticiones, en un diseño completamente aleatorizado (DCA). Los datos obtenidos para cada variable fueron analizados por el método de Kruskal-Wallis. El efecto fitotóxico fue evaluado frente a *Solanum lycopersicon* L. La actividad antifúngica se evaluó frente a dos hongos fitopatógenos de interés agronómico *Sclerotium rolfsii* y *Rhizoctonia solani*. A las dosis ensayadas, el aceite no afectó el proceso de germinación, mientras que inhibió significativamente el crecimiento de los hongos testeados (% inhibición > 70 %).

Los resultados obtenidos muestran que el aceite esencial de *T. multiflora* posee una potente actividad antifúngica, por lo que sería interesante realizar futuras investigaciones frente a otras especies fúngicas.

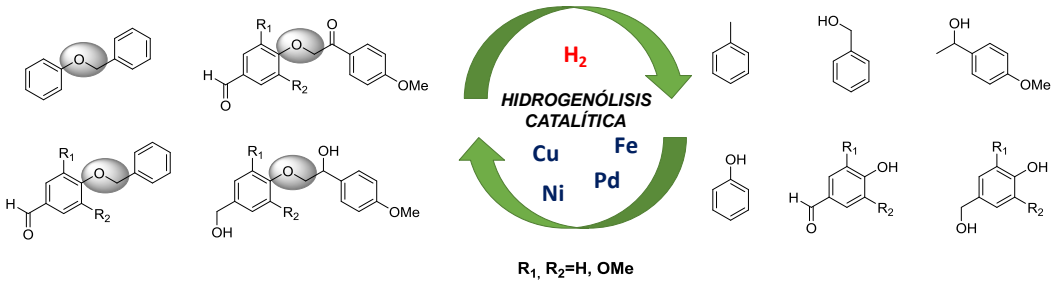
HIDROGENÓLISIS DE ENLACES TIPO ARIL-ÉTER MEDIANTE CATÁLISIS HETEROGÉNEA DE MODELOS DE LIGNINA Y LIGNINAS EXTRAÍDAS.

Maicol Prette[1], Alfonsina Laca[1], Margarita Brovetto[1], Rafael Luque[2], **Virginia Aldabalde[1]**.

[1] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UdelaR, CP 11800, Montevideo, Uruguay.
[2] Departamento de Química Orgánica, Universidad de Córdoba, CP 14071, Córdoba, España.

Lignina, Hidrogenólisis, Biomasa

La biomasa lignocelulósica representa una fuente renovable de moléculas estructuralmente ricas, para la producción de compuestos de alto valor agregado. Además, la obtención de productos renovables a partir de biomasa es uno de los objetivos principales en la producción de nuevos biocombustibles. En particular, la biomasa lignocelulósica es una de las más abundantes hoy en día a nivel mundial, lo que la hace de gran interés para su aprovechamiento. La lignina es el segundo biopolímero más abundante, luego de la celulosa, presente en el material vegetal, constituyendo más del 40% de su potencial energético.[1,2] El presente trabajo se centra en el estudio de la hidrogenólisis de modelos de lignina, utilizando diferentes catalizadores metálicos y condiciones de reacción, para obtener la ruptura reductiva de los enlaces tipo aril-éter.



Se estudiaron diferentes catalizadores conteniendo Ni, Fe, Cu y Pd, y se ensayaron las reacciones en presencia de un donador de hidrógeno como ácido fórmico ó isopropanol, así como en presencia de hidrógeno molecular. Los mejores resultados se obtuvieron cuando se utilizó Pd/C y NiO/Pd (10%) como catalizadores, en presencia de H_2 (g). Por otro lado, al utilizar ácido fórmico se observaron buenos porcentajes de conversión, pero bajos porcentajes de selectividad. Se identificaron productos secundarios, resultado de la ruptura mediante hidrólisis, los cuales no fueron detectados al utilizar H_2 (g) o isopropanol como donadores de hidrógeno. Los catalizadores y condiciones de reacción con los cuales se obtenga la mayor selectividad de ruptura de enlace C-O, serán de elección para el ensayo sobre ligninas provenientes de especies de *Eucalyptus* presentes en Uruguay.

Referencias:

1- Yoshikawa, T.; Yagi, T.; Shinohara, S.; Fukunaga, T.; Nakasaka, Y.; Tago, T.; Masuda, T. *Fuel Process. Technol.* 2013, 108, 69-75.
2- Xu, C.; Arancon, R. A.; Labidid J.; Luque, R. *Chem. Soc. Rev*. 2014, 43, 7485-7500.

SÍNTESIS DE ENONAS CATALIZADA POR SEROALBÚMINA BOVINA

Sebastián M. Ardanaz, Estefanía Borucki, Adolfo Iribarren y Luis E. Iglesias

Laboratorio de Biocatálisis y Biotransformaciones (LBB), Universidad Nacional de Quilmes-CONICET, Bernal (1876), Argentina, sebastian.ardanaz@gmail.com

Condensación aldólica, seroalbúmina bovina, promiscuidad catalítica

La albúmina de suero bovino (BSA) es una proteína de transporte *in vivo* que también se puede utilizar *in vitro* como catalizador de diversas reacciones orgánicas[1]. Su actividad catalítica se suele adjudicar a un sitio específico ubicado en el subdominio IIA de la proteína, que consiste en un bolsillo hidrofóbico y contiene una lisina (Lys-222) anormalmente poco básica. En un trabajo publicado recientemente mostramos la reacción de una serie de benzaldehídos con acetona catalizada por BSA, obteniendo las respectivas enonas con elevados rendimientos (88-97%). Únicamente los benzaldehídos *m*- y *p*-nitro sustituidos dieron una mezcla de enonas y productos de adición (cetoles), demostrando la influencia de la estructura del aldehído utilizado[2]. A partir de estos resultados se decidió ampliar el alcance estructural de esta condensación aldólica biocatalizada, ensayando la reacción de benzaldehído y *p*-nitrobenzaldehído con distintas cetonas.

Con la cetona asimétrica butanona en agua se produjo una mezcla de cetoles y enonas, con regioselectividad hacia la enona menos sustituida. Optimizando el medio de reacción (butanona:etanol 1:4) se alcanzó una alta conversión a dicha enona (85%). Estas condiciones se ensayaron con 3-pentanona, logrando una muy buena conversión a enona (87%). Al probar cetonas cíclicas (ciclopentanona y ciclohexanona), a pesar de utilizar un menor exceso molar de cetona que con las cetonas lineales, nuevamente se obtuvieron las respectivas enonas con alta conversión (82-84%). Además, a partir del cetol obtenido con ciclopentanona y *p*-nitrobenzaldehído, también se pudo comprobar que el paso de deshidratación de cetol a enona es catalizado por la BSA. Si se compara con el medio fuertemente alcalino de la síntesis química de enonas, la catálisis de BSA brinda condiciones suaves de reacción.

Se evaluó a su vez la relación molar de los reactivos, observando que hay alta conversión a enona aún a bajo exceso molar de cetona (para una relación molar benzaldehído:ciclohexanona 1:2, 82% de enona). Es notable que incluso un exceso de benzaldehído no favorezca la doble adición aldólica, lo que sugiere algún tipo de limitación en la aceptación de la enona como sustrato para una nueva adición aldólica. Por otra parte, cabe destacar que salvo para la reacción de ciclopentanona y *p*-nitrobenzaldehído, los cetoles no se formaron o se obtuvieron en baja proporción (<13 %).

Referencias:

1- Dalal, K; Tayade, Y; Wagh, Y; Trivedi, D; Dalal, D; Chaudhari, B. *RSC Adv.* 2016, **6**, 14868-14879.
2- Ardanaz, S.; Velez Rueda, A.; Parisi, G.; Iribarren, M.; Iglesias, L. *Catal Lett*. 2018, **148**, 1750-1757.

DIFERENCIAS EN LOS POLISACÁRIDOS SOLUBLES EN AGUA DE TEGUMENTOS DE SOJA INDUCIDOS POR LA CHINCHE VERDE *NEZARA VIRIDULA*

Franco Arias[1], Jorge A. Zavala[2], Marina Ciancia[1]

[1] Cátedra de Química de Biomoléculas-Subsede de CIHIDECAR, CONICET-UBA, Departamento de Biología Aplicada y Alimentos, Facultad de Agronomía, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires,1417, Argentina, francoarias@agro.uba.ar, ciancia@agro.uba.ar [2]INBA-CONICET, Facultad de Agronomía, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires,1417, Argentina, zavala@agro.uba.ar

Pectinas, Galactomananos, soja.

Los cultivos de soja tienen gran importancia económica en la Argentina. Cuando las semillas de soja se encuentran en desarrollo, son atacadas por la chinche *Nezara viridula*. Las chinches para alimentarse deben atravesar las paredes celulares de las semillas, produciendo pérdidas en los rendimientos de los cultivos. La planta responde a la herbivoría induciendo defensas, entre ellas, un aumento en los niveles de la hormona ácido salicílico (SA), que da como resultado semillas menos preferidas por las chinches. El objetivo fue determinar cambios en la composición y estructura de los polisacáridos solubles en agua de la pared celular de tegumentos de semillas de soja, como resultado del ataque de la chinche. Se estudió la etapa R6 del ciclo reproductivo, ya que en ese momento se produce el mayor ataque, siendo la primera caracterización de pared celular de tegumentos de soja en esa etapa.

El cultivar comercial de soja Williams fue cultivado a campo. Se dejó un lote control (CTR) y se realizaron dos tratamientos: (1) picado por chinche (PCH) y (2) pulverización de una solución 1,5 mM de ácido salicílico (TSA). Se realizó una extracción acuosa de los polisacáridos sobre el residuo insoluble en etanol de cada grupo y se fraccionaron los extractos por cromatografía de intercambio aniónico sobre DEAE-Sephadex A-25. Se obtuvieron 2 fracciones principales por elución con agua (A) y con NaCl 0,5 M (CTR-A, CTR-05, PCH-A, PCH-05, TSA-A y TSA-05); se determinaron los monosacáridos componentes por GC-MS, el contenido de hidratos de carbono, ácidos urónicos y proteínas y las estructuras se analizaron por RMN.

ICH-A y TSA-A presentaron cantidades importantes, tanto de arabinogalactanos, como de galactomananos, mientras que CTR-A presentó únicamente un galactomanano (Man:Gal de 1.8:1.0). Por otro lado, PCH-05 y TSA-05 contenían importantes cantidades de arabinogalactanos-proteínas, con unidades de α-L-arabinofuranosa enlazada por 5 y terminal y cadenas de (1→3,6)-β-D-galactanos. Por otro lado, en CTR-05, se detectaron además cantidades remanentes de galactomananos y pequeñas cantidades de xiloglucanos. En PCH-05 se observó, además, un aumento de la proporción de ramnosa, correspondiente a un aumento en la proporción de ramnogalacturonano.

En este trabajo, se logró separar efectivamente los polisacáridos neutros de aquellos que poseen mayor proporción de ácido galacturónico, poniendo en evidencia los cambios en la estructura de los polisacáridos solubles en agua por el efecto de herbivoría de chinches. Este análisis prueba que, como consecuencia del ataque de chinches, se producen cambios significativos en las paredes celulares, que pueden medirse utilizando herramientas de química de polisacáridos y no solo por diferencias en la expresión de genes relacionados con la biosíntesis de pared celular.

ELICITORES COMO ALTERNATIVA PARA EL CONTROL DE ANTRACNOSIS EN FRIJOL COMÚN (*Phaseolus vulgaris* L.)

Diego Aristizábal[1], Diego Durango[2], Jesús Gil[3]

[1]Ingeniero Químico, Escuela de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Medellín, Colombia. daarist1@unal.edu.co
[2]Profesor Asociado, Escuela de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Medellín, Colombia. dldurango@unal.edu.co
[3]Profesor Asociado, Universidad Nacional de Colombia, Facultad Ciencias Agrarias, Medellín, Colombia. jhgilg@unal.edu.co

Palabras claves: frijol, elicitor, antracnosis.

El frijol común (*P. vulgaris* L.) juega un papel clave en la seguridad alimentaria mundial, debido al aporte de proteínas y minerales en la dieta humana. La Antracnosis, causada por el hongo *Colletotrichum lindemuthianum*, es una de las enfermedades más importantes del frijol común. La aplicación de elicitores exógenos en el fríjol se ha propuesto como una alternativa para incrementar la concentración de metabolitos secundarios con propiedades antimicrobianas, denominados fitoalexinas, y consecuentemente aumentar los niveles de resistencia a la antracnosis[1]. En el presente trabajo se trataron dos especies de frijol colombianas (Cerinza y Uribe rosado) con diferentes elicitores, y se evaluó la producción en el curso del tiempo de nueve fitoalexinas isoflavonoide por cromatografía líquida (CLAE). Además, se estudió la actividad antifúngica contra *C. lindemuthianum* de la fitoalexina mayoritaria (phaseollina).

Se emplearon los elicitores ácido salicílico, metil jasmonato y derivados del 1-oxo-indanoil-L-isoleucina metil éster obtenidos a partir del ácido 2-carboxicinamico por reacciones convencionales. Plántulas de frijol con 5 días de germinación se asperjaron con soluciones del elicitor a diferentes concentraciones. El contenido de fitoalexinas se determinó por CLAE entre 24 y 96 h post-inducción.

La variedad Cerinza mostró mayores contenidos de isoflavonas y coumestrol. La concentración de fitoalexinas fue dependiente del tiempo post-inducción y la concentración del elicitor. La phaseollina presentó actividad antifúngica *in vitro* significativa contra *C. lindemuthianum*.

La concentración de fitoalexinas fue dependiente de la variedad de fríjol, estructura del elicitor y tiempo post-inducción. Los resultados ofrecen una alternativa para el control de la antracnosis en frijol por estimulación del metabolismo secundario y acumulación de sustancias con propiedades antifúngicas, como la phaseollina.

Referencias:

1- Durango, D.; Quiñones, W.; Torres, F.; Rosero, Y.; Gil, J.; Echeverri, F. Molecules 2002, **7**, 817-832

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

AISLAMIENTO Y CARACTERIZACION QUIMICA DE METABOLITOS SECUNDARIOS DEL MOLUSCO MARINO *Aplysia brasiliana*

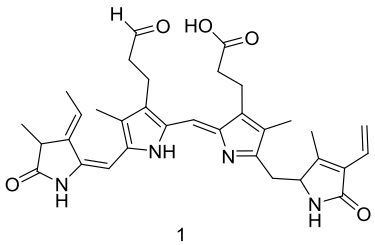
Dioni A. Arrieche P.[1,2], Alejandra Ugarte[2], Alberto Quintero[2], Nelsy Rivero[3], Manuel Caballer[4] y Lautaro Taborga[1].

1. Laboratorio de Productos Naturales, Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso, 2340000, Chile, dioni.arrieche@sansano.usm.cl, Lautaro.taborga@usm.cl.
2. Laboratorio de Productos Naturales, Centro de Química, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Km. 9, San Antonio de los Altos, 1204, Venezuela, aiugartes@gmail.com, albertojosequinteroaraque@gmail.com, fsalazar@ivic.gob.ve, jvillami@ivic.gob.ve,
3. Departamento de Ciencias Ambientales, Universidad Nacional Experimental Marítima del Caribe (UMC), Avenida el Ejercito, Catia La Mar, Vargas, 1162, Venezuela, nelsyrivero@gmail.com
4. Direction des Collections, Muséum National d'Histoire Naturelle, 57 Rue Cuvier, Paris, 75005, France, manuelcaballergutierrez@gmail.com

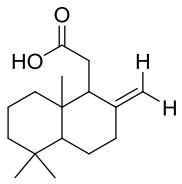
Metabolitos secundarios, Opistobranquios, moluscos.

Las Aplysias son moluscos marinos gasterópodos, conocidas popularmente como liebres de mar debido a que presentan un par de tentáculos posteriores erectos, que se asemejan a las orejas de un conejo. En la literatura encontramos reportes de compuestos bioactivos aislados de este tipo de moluscos, con importante actividad anticancerígena y antibacterial, de aquí la importancia de la conservación de esta especie de moluscos ya que los estudios químicos de estos moluscos pudiesen aportar una valiosa información de compuestos con importancia farmacológica[1,2].

El extracto etanólico de la tinta segregada por *Aplysia brasiliana*, fue sometido a un fraccionamiento consecutivo con solventes de diferentes polaridades (hexano, cloroformo, acetato de etilo y butanol). De la fracción de Hexano fue aislado el pigmento (**1**), derivado de Aplysioviolina y Ficoeritrobilina, previamente reportados para la especie de *Aplysia californica*[3]. A diferencia de los compuestos reportados, **1** presenta un grupo carbonilo de aldehído y no un éster. También se obtuvo un sesquiterpeno con esqueleto drimano, con un doble enlace exocíclico y un ácido carboxílico, conocido como ácido biciclohomofarnecénico (ácido homodrimánico) (**2**), de la fracción butanólica. Este es el primer reporte de estos compuestos para los moluscos marinos pertenecientes a la familia Aplysiidae, recolectados en costas Venezolanas.



1



2

Referencias:

1-Yamamura S., Hirata Y.; Tetrahedron. 1963, **19**, 1485.
2-Yamada, K., Kigoshi, H. *B S C J*. 1997, **70**, 1479-1489.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

ANÁLISIS Y CARACTERIZACIÓN DE PIGMENTOS A BASE DE CARBÓN UTILIZANDO MÉTODOS NO INVASIVOS Y MICRO-DESTRUCTIVOS

Romina E. Avanzo, Marta S. Maier.

CONICET - UMYMFOR y Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, CABA, C1428EHA, Argentina, avanzo@qo.fcen.uba.ar.

Pigmentos negros, FTIR-ATR, Espectrometría de masa.

Los pigmentos a base de carbón comprenden un grupo de materiales de color negro a marrón oscuro compuestos por alguna forma elemental de carbono. Se clasifican en base a la fuente del material y su proceso de fabricación.[1] Si bien la presencia de un pigmento a base de carbón en una pintura es fácilmente identificable mediante espectroscopía Raman,[2] la dificultad reside en determinar su origen y forma de preparación, en especial cuando se encuentra mezclado con un aglutinante.

Con el objetivo de identificar compuestos marcadores para asignar el origen de un pigmento a base de carbón se seleccionaron cinco pigmentos (bitumen, bistre, negro de hueso, Tierra de Cassel y marrón de Vandyke) caracterizados previamente en nuestro grupo de investigación por FRX, FTIR-ATR y espectroscopía Raman.[2] Los pigmentos se analizaron por espectrometría de masa de inserción directa (ID-EM) mediante impacto electrónico (EI) encontrándose picos característicos para cada uno de los pigmentos. En el espectro del bitumen se identificaron los picos a *m/z* 191 (hopanoides e hidrocarburos pentacíclicos) y *m/z* 217 (esteranos). El bistre mostró señales a *m/z* 60 (levoglucosano), *m/z* 109, 124 y 154 (fenoles), *m/z* 178 (antraceno y fenantreno) y 202 (fluoranteno y pireno). Tierra de Cassel y marrón Vandyke no pueden diferenciarse mediante esta técnica ya que ambos espectros presentan picos a *m/z* 110 (dihidroxibencenos), *m/z* 123 (diterpenos), *m/z* 189 (triterpenos) y *m/z* 424, 452, 480 y 508 (ácidos grasos).

Los pigmentos a base de carbón se mezclaron con aceite de lino como aglutinante, se aplicaron sobre un soporte de vidrio y se secaron a temperatura ambiente hasta peso constante para obtener referencias. Las réplicas fueron analizadas mediante FTIR-ATR observándose que las bandas del pigmento no pueden ser distinguidas de las del aceite en el caso de bitumen, Tierra de Cassel y marrón VanDyke. En las réplicas preparadas con negro de hueso se identificó la banda característica de los grupos relacionados a productos de degradación de proteínas a 2012 cm^{-1} y las correspondientes al grupo fosfato a 1027, 1090 y 560 cm^{-1}. En el caso del bistre pudieron asignarse las bandas a 1376, 790 y 870 cm^{-1} de anillos aromáticos. Posteriormente, las réplicas pictóricas se extrajeron según una metodología optimizada, se saponificaron y se metilaron. El análisis por CG-FID mostró los componentes del aglutinante como los ácidos grasos palmítico, esteárico, oleico, linoleico y linolénico y ácido azelaico como producto de degradación, además de otros componentes provenientes del pigmento que serán identificados por cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masa.

Referencias:

1- Winter, J. *Stud. Conserv.* 1983, **28**, 49-66.
2- Tomasini, E.; Siracusano, G.; Maier, M.S. *Microchem. J.* 2012, **102**, 28-37.

CARACTERIZACIÓN DE LÍPIDOS DE PECES DE IMPORTANCIA ARQUEOLÓGICA MEDIANTE ESPECTROMETRÍA DE MASA

Y. Aversente[1], V. Careaga[1], E. Bonifazi[1], D. Castellanos[2], D. Loponte[3] y M. Maier[1]

[1]CONICET-UMYMFOR, Departamento de Química Orgánica, FCEyN, UBA, CABA, C1428EHA, Argentina, yaversente@qo.fcen.uba.ar
[2]CONICET-INQUIMAE, Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física, FCEyN, UBA, CABA, C1428EHA, Argentina
[3]CONICET, Instituto Nacional de Antropología y Pensamiento Latinoamericano, CABA, C1426BJN, Argentina

HPLC-EM/EM, Triglicéridos, Cerámicas

Los lípidos son los residuos orgánicos más comúnmente encontrados en restos arqueológicos, particularmente asociados a cerámicas utilizadas en la cocción de alimentos. Su análisis y caracterización aporta información relacionada con las actividades humanas del pasado. La matriz porosa de la cerámica ofrece un ambiente apropiado para la preservación de los lípidos, impidiendo el acceso a microorganismos y la exposición a la luz. Una prueba de ello es la identificación de mezclas de triglicéridos, diglicéridos y esteroles en restos de cerámicas antiguas.[1]

La sección inferior de la cuenca del río Paraná fue habitada por sociedades cazadoras-recolectoras que, durante los años 2400–500 AP, basaron su economía en la pesca. Con el propósito de generar una base de datos que permita realizar comparaciones con los residuos orgánicos recuperados de vasijas arqueológicas de esta región, se caracterizó el perfil lipídico de cinco especies de peces que forman parte del registro zooarqueológico del río Paraná: surubí *(Pseudoplatystoma sp.)*, patí *(Luciopimedolus pati)*, armado *(Pterodoras granulosus)*, sábalo *(Prochilodus lineatus)* y bagre amarillo *(Pimelodus maculatus),* mediante técnicas cromatográficas acopladas a espectrometría de masa (EM).

Se obtuvieron los perfiles de los ácidos grasos por cromatografía gaseosa (CG-FID) y CG-EM y los perfiles de los triacilglicéridos (TAGs) mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masa (HPLC-EM). Se obtuvieron los espectros de EM/EM de cada TAG y fue posible asignar los ácidos grasos que conforman cada uno de ellos, para las distintas referencias estudiadas, encontrándose TAGs característicos de peces (formados por ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, como por ejemplo, el ácido docosahexaenoico) que podrían resultar potenciales biomarcadores para la identificación del origen de los residuos orgánicos recuperados de las muestras arqueológicas. Teniendo en cuenta que este tipo de lípidos pueden sufrir procesos de oxidación y/o degradación debido a la presencia de numerosos dobles enlaces, se realizaron estudios de envejecimiento con el propósito de evaluar la influencia de la matriz cerámica e identificar productos relacionados con los procesos de degradación de los mismos. Además de los resultados del envejecimiento, se mostrarán los obtenidos al comparar mediante la aplicación de herramientas estadísticas el perfil lipídico de las muestras de cerámicas con las referencias estudiadas.

Referencias:

1- Tuñón-López, J.A. *Microchemical Journal* 2017, **132**, 49-58.

EFECTO CITOTÓXICO Y ANTI PROLIFERATIVO DE BLEPHAROCALYX CRUCKSHANKSII Y SUS FRACCIONES SOBRE LINEAS CELULAR TUMORAL PC-3 Y LINEA SANA EPITELIAL.

Carolina Baez[1], Joan Villena[2] y Alejandro Madrid[1].

[1]Laboratorio de Productos Naturales y Síntesis Orgánica (LPNSO), Departamento de Química, Facultad de ciencias naturales y exactas, Universidad de Playa Ancha. Av. Leopoldo Carvallo 270, Valparaíso, Chile.
[2]Centro de Investigaciones Biomédicas, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Angamos 655, Reñaca, Viña del Mar, Chile.
***e-mail**: caro.baezb@gmail.com

Blepharocalyx cruckshanksii, próstata, quercetina.

Las plantas son una promisoria fuente de nuevas drogas, ya que poseen diferentes propiedades bioquímicas que pueden ser aprovechadas para numerosos fines como presentar una solución alternativa a los tratamientos de las enfermedades tumorales. Un claro ejemplo de ello es *Blepharocalyx salicifolius* una especie que mostró moléculas en su corteza del tipo chalcónico[1], a la que se le atribuyen propiedades antitumorales. De ello es que emana una búsqueda hacia un probable tratamiento alternativo en base a *Blepharocalyx cruckshanksii* de nombre común "temu", frecuente de los bosques de humedal, endémica de Chile y localizada entre Valparaíso y Chiloé.
Por ello es que en esta investigación se evalúo el efecto citotóxico y el potencial antiproliferativo de los extractos de *B. cruckshanksii* de corteza, hoja y las fracciones del extracto más activo sobre línea tumoral PC-3 y la línea epitelial DHF, y como control positivo de la experiencia doxorrubicina. Para desarrollar esta investigación se obtuvieron los extractos crudos de polaridad ascendente (hexano, diclorometano, acetato de etilo y etanol) los cuales fueron evaluados a diferentes concentraciones. Posteriormente a ello, se realizó un fraccionamiento e identificación por GC/MS del extracto más activo. El extracto de corteza de acetato de etilo fue el más activo sobre la línea tumoral con un CI_{50} 10.0 $\pm$ 0.2 (µg/mL) y con un CI_{50} >100 (µg/mL) sobre la línea sana comparable con el control positivo que presento valores de 2,75 $\pm$ 0,5 y 5,5 $\pm$ 0,53 µg/mL, respectivamente. Luego desde el extracto activo se obtuvieron 5 fracciones donde la fracción 4 obtuvo CI_{50} igual a 17.4 $\pm$ 2.0 (µg/mL). Siendo este valor menos significativo que el obtenido por el extracto madre de corteza de *B. cruckshanksii.* El análisis cromatográfico arrojo la identificación de 13 compuestos siendo los principales el sesquiterpeno, aromadendreno, el benzaldehído siringaldehído y el flavonoide quercetina. En conclusión el extracto madre de acetato de etilo de *B. cruckshanksii* mostró una mayor actividad citotóxica frente a la línea tumoral PC-3 y un mínimo efecto sobre la no tumoral, de igual manera la fracción 4 evidenció actividad citotóxica pero menor en comparación a el extracto madre. Finalmente, mediante cromatografía gaseosa se identificaron dos compuestos mayoritarios a los cuales se les puede atribuir la acción citotóxica como fueron siringaldehído y quercetina (benzaldehído y flavonoide, respectivamente).

Referencias:

1- http://www.chileflora.com/Florachilena/FloraSpanish/HighResPages/SH0393.htm

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

ADICIÓN DE MICHAEL SOBRE LACTONAS SESQUITERPÉNICAS, ESTUDIOS DE BIOACTIVIDAD

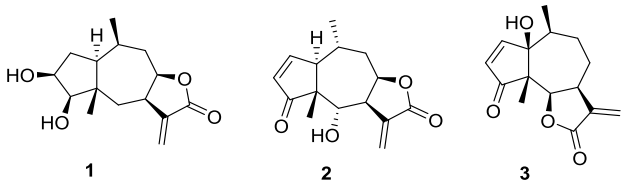
María F. Beer[1], Romen Carrillo[3], Víctor S. Martín[3], José M. Padrón[3], Valeria Sulsen[2], **Osvaldo J. Donadel**[1]

[1] INTEQUI-CONICET, (UNSL-CONICET) Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. Chacabuco y Pedernera, San Luis, CP: 5700, Argentina. [2] IQUIMEFA (UBA-CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 956 2do piso, CABA, Argentina. [3] Instituto de Productos Naturales y Agrobiología IPNA-CSIC. Avda. Astrofísico Fco. Sánchez 2, La Laguna, Tenerife, España. [4] Instituto Universitario de Bio-Orgánica Antonio González (IUBO AG), Universidad de La Laguna, 38071 La Laguna, España. Email: odonadel@gmail.com

Lactonas sesquiterpénicas, cáncer, adición de Michael.

La presencia de sistemas carbonilo α,β-insaturados en lactonas sesquiterpénicas (STLs), grupos que actúan como aceptores de Michael, serían uno de los responsables de sus actividades biológicas.

Las STLs cumanina (**1**), helenalina (**2**) e hymenina (**3**), aisladas de *Ambrosia tenuifolia* Spreng., *Gaillardia megapotamica* var. *megapotamica* Spreng., y *Parthenium hysterophorus* L. con buenos rendimientos, presentaron una significativa actividad antiproliferativa frente a un panel de células tumorales humanas, con valores de GI_{50} comprendidos entre 19-36 μM, 1,7-2,9 μM y 6,4 20 μM para **1**, **2** y **3** respectivamente.[1]



Con el objetivo de evaluar la participación de los sistemas ciclopentenona y α-metilen-γ-lactona. en la actividad antiproliferativa, se obtuvieron los derivados correspondientes por adición de Michael enantioselectiva, usando bromuro de bencilo, a los sistemas ciclopentenona y α-metilen-γ-lactona presentes en las STLs.

Se obtuvieron 8 derivados. En todos los casos las actividades mostradas frente al panel de líneas celulares fueron iguales o mayores a las de los compuestos naturales, lo que nos permitiría inferir la ausencia de participación de estos sistemas conjugados en el mecanismo de acción.

Agradecimientos: RC, VSM y JMP agradecen financiación al Gobierno de España mediante el proyecto PGC2018-094503-B-C22 (MCIU/AEI/FEDER, UE). O.J.D. thanks the Tricontinental Talent Program of the Canary Islands CEI: Tricontinental Atlantic Campus.

Referencias:

1- María F. Beer, Augusto E. Bivona, Andrés Sánchez Alberti, Natacha Cerny, Guillermo F. Reta, Víctor S. Martín, José M. Padrón, Emilio L. Malchiodi, Valeria P. Sülsen, and Osvaldo J. Donadel. *Molecules* **2019**, *24*, 1113.

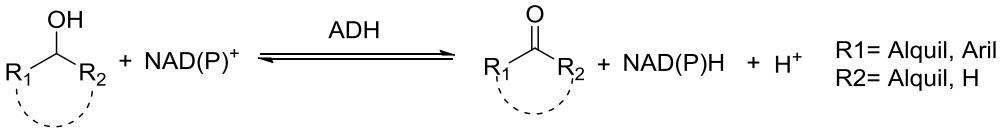
DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL DE SUSTRATO DE UN BIOCATALIZADOR REDOX PARA LA TRANSFORMACIÓN DE ALCOHOLES

Romina D. Ceccoli[1], Anabel Kranevitter[2], María Sofía Deschutter[2], Daniela V. Rial[1] y **Dario A. Bianchi**[2]

[1]Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, y CONICET, Rosario, S2002LRK, Argentina. [2]Instituto de Química Rosario (CONICET-UNR), y Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, S2002LRK, Argentina, bianchi@iquir-conicet.gov.ar.

Alcoholes, Deshidrogenasa, Biocatálisis.

Las alcohol deshidrogenasas (ADHs) forman parte de una familia muy numerosa y variada de oxidorreductasas ampliamente distribuidas en la naturaleza. Las ADHs son enzimas capaces de catalizar la interconversión de alcoholes secundarios en cetonas y alcoholes primarios en aldehídos, de acuerdo a la reacción que se muestra en el siguiente Esquema. Las mismas han sido muy estudiadas tanto estructural como enzimológicamente y son empleadas en numerosas aplicaciones sintéticas.[1]



El objetivo de nuestro trabajo es desarrollar y caracterizar biocatalizadores para la transformación de alcoholes y cetonas. Empleando métodos bioinformáticos, hemos seleccionado una secuencia que codificaría para una posible alcohol deshidrogenasa de origen rizobiano, la hemos clonado y logrado desarrollar un biocatalizador redox. La enzima seleccionada fue expresada funcionalmente en *Escherichia coli* BL21(DE3). Mediante ensayos de biotransformación empleando células enteras recombinantes, hemos realizado un *screening* tendiente a la caracterización inicial de su perfil de sustratos. Para ello, las células de *E. coli* que expresaban la enzima recombinante fueron desafiadas con una selección de cetonas lineales y cíclicas, así como alcoholes primarios y secundarios de estructura variada. Las biotransformaciones fueron analizadas por RMN de protones y carbonos, y cuando fue necesario, por métodos cromatográficos. En las condiciones de los ensayos de este *screening* inicial, este biocatalizador mostró preferencia para la biooxidación de alcoholes secundarios como se muestra en el siguiente Esquema.

Este trabajo es financiado por CONICET y UNR. DAB, RDC y DVR son miembros de la Carrera del Investigador Científico y Tecnológico de CONICET, Argentina.

Referencias:

1- Hollmann, F.; Arends, I. W. C. E.; Holtmann, D. *Green Chem.* 2011, **13**, 2285-231

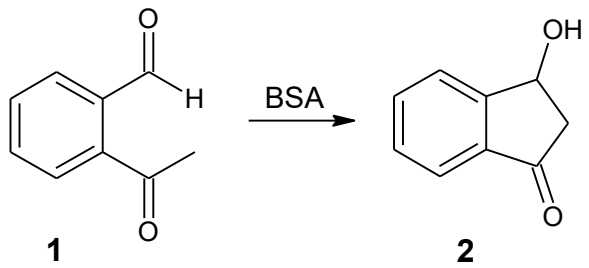
SEROALBÚMINA BOVINA COMO CATALIZADOR DE LA CICLACIÓN DE 2-ACETILBENZALDEHÍDO

Ardanaz Sebastián; **Borucki Estefanía**; Iribarren Adolfo; Iglesias Luis.

Laboratorio de Biocatálisis y Biotransformaciones (LBB), Universidad Nacional de Quilmes-CONICET, Bernal (1876), Argentina. sebastian.ardanaz@unq.edu.ar

Condensación aldólica, seroalbúmina bovina, promiscuidad catalítica.

Se ensayó la condensación aldólica intramolecular de 2-acetilbenzaldehído (**1,** Esquema) con seroalbúmina bovina (BSA), dada su actividad en la condensación aldólica[1]. Para ello, se utilizaron solventes de diversa polaridad (hexano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida (DMF), etanol, agua), en los cuales se obtuvieron bajas o nulas conversiones a cetol (**2**) (<10%). Al probar la reacción en DMF se observó que, además de obtenerse bajas conversiones de producto, el reactivo se consumía en su totalidad. Se filtró entonces la BSA, se lavó con solvente y se llevó a peso constante y así se comprobó la unión irreversible del sustrato con la enzima, corroborado por EM-MALDI-TOF. Posteriormente, se ensayó la reacción en DMF utilizando la BSA recuperada y se obtuvo un notable aumento en el porcentaje de conversión (57%). A su vez, se ensayó como control la condensación aldólica entre benzaldehído y acetona, utilizando BSA cruda y BSA recuperada. En la primera reacción, se obtuvo un 97% de conversión a enona mientras que en la segunda se perdió la actividad catalítica, disminuyendo el porcentaje de conversión a un 8%. Estos resultados sugieren que la autocondensación aldólica del 2-acetilbenzaldehído y la condensación aldólica entre benzaldehído y acetona ocurrirían en distintos sitios catalíticos de la proteína.



1 **2**

Esquema

Referencias:

1- Ardanaz, S.; Velez Rueda, A.; Parisi, G.; Iribarren, M.; Iglesias, L. Catal. Lett. 2018, 148, 1750-1757.

COMPUESTOS VOLATILES DE *PEUMUS BOLDUS*. ANÁLISIS DE SUS PROPIEDADES CITOTOXICAS EN CÉLULAS DE CÁNCER CERVICOUTERINO

Ignacio Bravo[1,2], Vania Olave[1,2], Camila Venegas[1,2] y Alejandro Madrid[2].

[1]Escuela de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, CP 2340000, Chile, ignacio.bravol@alumnos.uv.cl. [2]Laboratorio de Productos Naturales y Síntesis Orgánica (LPNSO), Universidad de Playa Ancha, Valparaíso, CP 2340000, Chile.

Boldo, Cáncer cervicouterino, HeLa

El cáncer cervicouterino a nivel mundial es el cuarto más común en mujeres[1]. El tratamiento para este tipo de cáncer es variado según complejidad, entre las opciones se encuentra cirugía, radioterapia, quimioterapia o una combinación de estas dos últimas[1]. La quimioterapia resulta ser muy invasiva y se asocia a múltiples efectos adversos. Es por esto la intención de buscar un tratamiento complementario a base de plantas naturales, como alternativa se propone el uso de *Peumus boldus* Molina, Monimiaceae, es un árbol medicinal conocido popularmente con el nombre de "boldo".

Este árbol presenta las siguientes propiedades; hepatoprotectoras, antiinflamatorias, antioxidantes, coleréticas, gastro estimulantes, relajante muscular e inmunomoduladoras[2]. Es por las propiedades que presenta esta planta, es que se decide experimentar con células cancerígenas del cuello uterino mediante su aceite esencial. El cual es obtenido por hidrodestilación y caracterizado por cromatografía de gases (GC-MS). El análisis de este aceite presenta en su mayoría una composición de monoterpenos como limoneno, α-pineno, *p*-cimeno y monoterpenos oxigenados ascaridol, alcanfor, cineol y linalol[3]. La línea celular utilizada fue HeLa y la capacidad citotóxica del aceite fue medida mediante el ensayo de sulforodamina B y utilizando como control positivo cisplatino.

El aceite esencial de boldo, presentó CI_{50} de 85 µg/mL sobre la línea celular tumoral ensayada, mostrando una actividad menor a la realizada por control positivo 12 µg/mL. Esta actividad se encuentra sustentada por la presencia de monoterpenos oxigenados en su composición, por lo que se espera seguir investigando en otras líneas celulares de cáncer.

Referencias:

1- Ministerio de Salud, Guía clínica, Cáncer Cervicouterino (CaCu) 1: 14-38.
2- Ministerio de Salud, Guía de Medicamentos Herbarios Tradicionales 1: 35-36
3- Villar del fresno, Á. M., & Gómez-Serranillos, P. (2006). Boldo. Farmacia profesional, 20(4), 74-78.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

α-AMINO FOSFONATOS: SÍNTESIS Y EVALUACIÓN COMO INHIBIDORES POTENTES DE BUTIRILCOLINESTERASA

Eduardo Buxaderas, M. Julia Castro, Joaquín García Marchán, Yanina F. Moglie, A. Paula Murray y Gabriel Radivoy.

INQUISUR-CONICET-Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Avda. Alem 1253, (8000) Bahía Blanca, Argentina. ebuxaderas@gmail.com

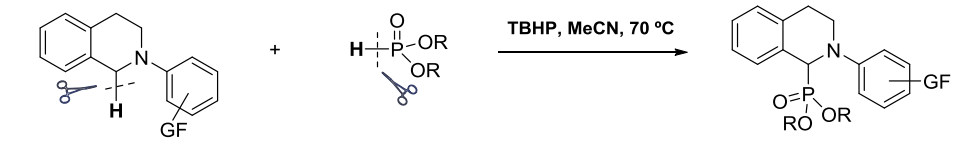
α-aminofosfonatos, inhibidores, colinesterasas.

Los compuestos organofosforados, en particular los α-aminofosfonatos,[1] representan intermediarios sintéticos de gran interés debido a que tienen una gran aplicación en diferentes campos de la síntesis orgánica, de los materiales, agroquímicos y productos farmacéuticos.

Los inhibidores de las enzimas acetil- (ACE) y butiril-colinesterasa (BuCE) encuentran aplicación como pesticidas y en el tratamiento de diversas enfermedades, como la enfermedad de Alzheimer, glaucoma, entre otras. Dentro de los inhibidores conocidos, se sabe que los compuestos organofosforados (OFs) causan inhibición irreversible de las colinesterasas[2] al fosforilar el grupo hidroxilo de los residuos de serina en el sitio activo de estas enzimas.

Con el objetivo de profundizar el conocimiento de las interacciones entre los OFs y las enzimas ACE y BuCE, una serie de α-aminofosfonatos fueron evaluados *in vitro* como inhibidores de colinesterasas mediante el método de Ellman. Ninguno de los compuestos evaluados resultó ser activo frente a ACE a las concentraciones testeadas, sin embargo, la mayoría demostraron ser inhibidores potentes de la enzima BuCE.

Los diversos α-aminofosfonatos fueron preparados a partir del acoplamiento cruzado deshidrogenativo entre *N*-aril-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas y dialquilfosfitos en ausencia de metales y bajo condiciones suaves de reacción.



N-aril-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina + diaquilfosfito → α-aminofosfonato

R = Me, Et, But, OBn

Los α-aminofosfonatos derivados de dibutilfosfito y con grupos funcionales donores de electrones, resultaron ser los más activos de toda la serie estudiada, dando valores de IC_{50} menores a 0,04 μM.

Referencias:

1- Quin, L. D. *A Guide to Organophosphorus Chemistry*; Wiley, New York, **2000.**
2- Cavallaro, V.; Moglie, Y.; Murray, A.P.; Radivoy, G. *Bioorg. Chem.* 2018, **77**, 420-428.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DEL EXTRACTO DE CÁSCARA DE *Pouteria splendens*

Valeska Calderón[1], Katy Díaz[2], Carlos Jara[3], Alejandro Madrid[4]

[1]Laboratorio de Recursos Naturales y Síntesis Orgánica, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Playa Ancha, 2340000, Valparaíso, Chile. valeskacalderonf@gmail.com.
[2]Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa María, 2340000, Valparaíso, Chile. katy.diaz@usm.cl
[3]Laboratorio de Radicales Libres, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, 2340000, Valparaíso, Chile. carlos.jara@uv.cl
[4]Laboratorio de Recursos Naturales y Síntesis Orgánica, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Playa Ancha, 2340000, Valparaíso, Chile. alejandro.madrid@upla.cl

Pouteria splendens; Antibacteriano; Fitoconstituyentes

Pouteria splendens (Sapotaceae), conocido popularmente como "lúcumo silvestre", es una especie endémica de Chile, única representante de la familia Sapotaceae en el país [1]. El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad antibacteriana del fruto de *P. splendens.* La muestra fue recolectada en la ciudad de Valparaiso, Chile. Fueron separadas en pulpa y cascara, a partir de la muestra de cascara y se obtuvo el extracto de acetato de etilo. Se midieron los fitoconstituyentes totales (fenoles, flavonoides y antraquinonas). Se realizaron ensayos de Concentración Mínima de Inhibición antibacteriana (CMIa), en diferentes bacterias (*B. subtilis, L. monocytogenes, E. coli, S. aureus y P. syringae*).

El Extracto presentó más actividad antibacteriana para *Escherichia coli y Listeria monocitogenes* con una concentración de 400 ppm y una inhibición del 70% y menos activo para *Pseudomonas syringae,* con una concentración de 800 ppm y una inhibición del 60% que no deja de ser menor.

Es posible concluir que la cantidad de fitoconstituyentes se correlaciona fuertemente con la actividad antibacteriana para las especies de bacterias estudiadas [2], teniendo en cuenta que posee grandes cantidades de flavonoides, fenoles y antraquinonas. Los resultados presentados muestran que esta fruta podría ser útil como fuente de antioxidantes e insumo en la industria nutracéutica. Promoviendo a su vez el consumo interno y la exportación de este fruto.

Referencias:

1. Hoffmann, A. *Flora silvestre de Chile. Zona Central*. 1980. 254
2. Rojano B., Monsalve C. E., Dominguez K., Yanez I., Iondoño V., Cardona P., Zapata M. *Scientia Et Technica*. 2005. **33** 295-296

INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA Y DEL pH EN LA ADSORCIÓN DE LOS COMPUESTOS PRESENTES EN LA VINAZA SOBRE DISTINTOS CARBONES ACTIVADOS

Maricel Caputo, Jorge J.P. Furlong, Sergio L. Laurella y María de las Mercedes Schiavoni

CEDECOR (Centro de Estudios de Compuestos Orgánicos), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata (1900) Buenos Aires, Argentina
mcaputo@quimica.unlp.edu.ar

Vinaza, adsorción, carbón activado.

Durante la producción de bioetanol a partir de caña de azúcar se genera un importante volumen de un subproducto denominado vinaza. Este residuo es altamente corrosivo, presenta pH ácido, un gran contenido de sólidos en suspensión y en su composición altas concentraciones de materia orgánica (entre otros, compuestos fenólicos, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, etc.), potasio, calcio y cantidades moderadas de nitrógeno y fósforo. Presenta alta demanda química de oxígeno (DQO), así como también una alta demanda biológica de oxígeno (DBO), para oxidar la materia orgánica presente en ella, por este motivo se convierte en un contaminante potencial de las fuentes de agua. Dicho residuo se considera como un subproducto líquido que impacta negativamente el ambiente, especialmente, al recurso hídrico, ya que disminuye la luminosidad de las aguas, la actividad fotosintética,[1] produce además eutrofización del agua, contribuye al aumento de poblaciones de insectos, y como resultado al desarrollo de enfermedades. Por esta razón se han desarrollado e investigado diferentes formas de tratamiento, de uso y reutilización de modo que el impacto pueda ser reducido e incluso eliminado.[2]

La vinaza utilizada en este trabajo fue sumistrada por el ingenio Santa Bárbara, ubicado en el departamento de Rio Chico en la provincia de Tucumán.

Se estudió de dependencia de la adsorción de los compuestos presentes en la vinaza sobre cuatro tipos de carbones activados, los cuales presentan diferentes propiedades físicas y químicas, a diferentes valores de pH y temperatura, como factor de respuesta de utilizó la cuantificación de compuestos orgánicos totales (TOC) y la cuantificación de compuestos fenólicos por el método de Folin-Ciocalteu. Las isotermas de equilibrio obtenidas fueron adaptadas con diversos modelos teóricos.

Los resultados indican que los carbones utilizados son adsorbentes eficientes para eliminar los compuestos orgánicos presentes en la vinaza. Se observó que la capacidad de adsorción de dichos carbones aumenta considerablemente al aumentar la temperatura y al disminuir los valores de pH.

Referencias:

1- Basanta, R.; García, M.; Cervantes, J.; Mata, H.; Bustos, G. *Ciencia y tecnología alimentaria* 2007, **5**, 293-305.
2- Chanfón Curbelo, J.M.; Lorenzo Acosta, Y. *Revista Centro Azúcar* 2014, **41**, 56-67.

ACTIVIDAD BIOLOGICA DE MIMETICOS Y DERIVADOS DE ETANOLAMINA EN *C. ELEGANS*

Renzo Carlucci,[a] Bruno Hernandez-Cravero,[b] Diego de Mendoza[b] y Guillermo R. Labadie[a]

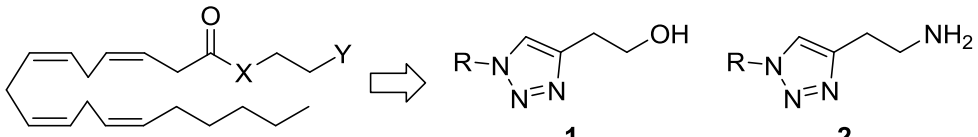
Instituto de Química Rosario (IQUIR-CONICET), Fac. Cs Bioq. y Farm., Univ. Nac. de Rosario, Suipacha 590, Rosario (S2002LRK). Argentina. *carlucci@iquir-conicet.gov.ar
Instituto de Biología Molecular y celular Rosario (IBR-CONICET), Fac. Cs Bioq. y Farm., Univ. Nac. de Rosario, Ocampo y Esmeralda, Rosario (S2002LRK). Argentina.

Endocannabinoides, C. elegans, Biososteros.

Nuestro grupo de trabajo se encuentra desde hace un tiempo abocado a elucidar el rol biológico de algunos neuromoduladores y sinergistas endocanabinoides en el nematodo *Caenorhabditis elegans.* Dicho modelo animal no presenta secuencias homólogas a los receptores de cannabinoides de organismos superiores, del mismo modo que ocurre en la mayoría de los invertebrados. Por otro lado, este nematodo posee un estadio alternativo de ciclo de vida, fase de letargo conocida como dauer, que se activa como respuesta a condiciones ambientales adversas. Esta larva puede sobrevivir durante meses sin alimentación. Estudio previos de nuestro equipo han mostrado que la adición del endocannabinoide anandamida (AEA) y de otros grupos restaura *C. elegans* a su ciclo de vida normal, interrumpiendo el arresto dauer.[1-2]

Para lograr interpelar la vía metabólica subyacente al fenotipo observado, se prepararon previamente, derivados de etanolamina con los ácidos grasos palmítico y oleico en sus versiones amida y éster. En el presente trabajo, se diseñó una estrategia de reemplazo bioisostérico del grupo amida por el grupo 1,2,3-triazol disustituido, con el fin de evaluar si los grupos responsables de dicho fenotipo eran los derivados de etanolamina per se, o sus productos de metabolización.

Se evaluó la capacidad de recuperación de larvas dauer de los derivados preparados en cepas incapaces de producir ácido dafacrónico (daf-7) y ácido araquidónico (fat-3), y se los comparó con las actividades de recuperación de las amidas y ésteres previamente sintetizados.



Anandamida X=NH Y=OH
Viradamina X=O Y=NH_2

1 **2**

R= ácido grasos saturados e insaturados.

Referencias:

1- Lucanic, M; Held, J.M.; Vantipalli, M.C.; et al. Nature 2011; **473**,226-229.
2- Galles, C.; Prez, G. M.; Penkov, S.; Boland, S.; Porta, E. O. J.; Altabe, S. G.; Labadie, G. R.; Schmidt, U.; Knölker, H.-J.; Kurzchalia, T. V.; de Mendoza, D. Sci. Rep. 8 (1), 2018; 6398.

TOXICIDAD DE ESTERILGLUCOSIDOS AISLADOS DE FONDOS DE TANQUE DE PRODUCCIÓN DE BIODIESEL

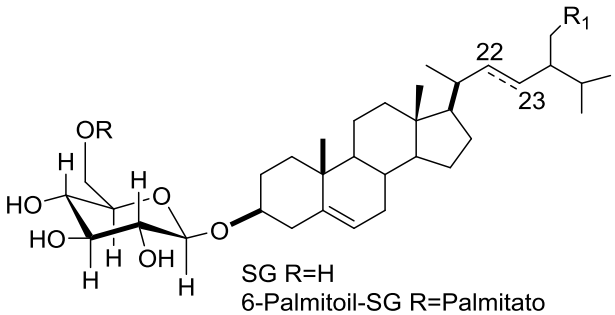
Renzo Carlucci[1], Carla G. Comanzo,[2] Ariel D. Quiroga,[2] Sebastián N. Jäger y Guillermo Labadie[1].

[1]Instituto de Química Rosario (IQUIR-CONICET), [2]Instituto de Fisiologia Experimental (IFISE-CONICET), Fac. Cs Bioq. y Farm., Univ. Nac. de Rosario, Rosario, 2000, Argentina, carlucci@iquir-conicet.gov.ar;

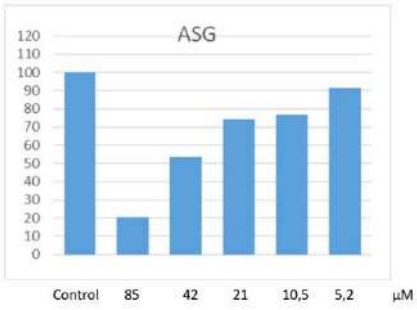
Biodiesel; Esteril glucósidos, Toxicidad.

La producción de biodiesel a partir de aceite de soja genera en varios puntos de la cadena de producción, transporte y utilización de depósitos de estéril-glucósidos (SG de su siglas en inglés).[1] Estos metabolitos secundarios y los 6-O-acil-esteril glicósidos (ASG) son constituyentes glicolipídicos comunes en las plantas superiores[2] y en distintos microroganismos.[3]

Como parte de nuestro proyecto que procura reinsertar los SG como una nuevo material de partida industrial para generar nuevos productos de alto valor agregado, se aislaron SG de fondos de tanque de biodiesel. Posteriormente, fueron acilados con cloruro de palmitoilo utilizando las condiciones previamente optimizadas en nuestro laboratorio.[4] Con el objetivo de evaluar posibles aplicaciones de los SG y los ASG como nutraceúticos y que los SG presentan actividad hipocolesterolémica, decidimos evaluar la toxicidad de los productos en estudio. Los ensayos en la línea Huh7 (hepatoma humano) mostraron que los SG no presentan toxicidad a la máxima concentración ensayada de 10 µM, en tanto que el 6-palmitoilesteril glucósido posee una viabilidad de 20% a 85 µM.



SG R=H
6-Palmitoil-SG R=Palmitato



Huh7 (hepatoma humano)

Referencias:

1- Cabrera R, Pruzzo P, Andruszko N, Hourcade M, Labadie G *Grasas y Aceites* **2010**, 4, 612-617.
2- Grille, S.; Zaslawski, A.; Thiele, S.; Plat, J.; Warnecke, D. *Prog. Lipid Res.* **2010**, *49*, 262–288.
3- Haque, M.; Hirai, Y.; Yokota, K.; Oguma, K. *J. Bacteriol.* **1995**, 177, 5334–5337.
4- Jäger SN, Mittelbach M, Cabrera R, Labadie GR *Eur. J. Lipid Sci. Tech.* **2016**, 118, 827-833.

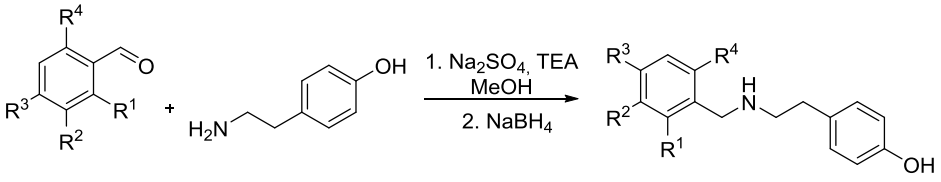
SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE NORBELADINA Y EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD COMO INHIBIDORES DE ACETIL Y BUTIRILCOLINESTERASA

Florencia Carmona Viglianco[1], Daniel Zaragoza Puchol[2], Gabriela E. Feresin[2], Marcela Kurina-Sanz[1], Alejandro A. Orden[1]

[1]Instituto de Investigaciones en Tecnología Química (INTEQUI), Universidad Nacional de San Luis, CONICET, San Luis, 5700, Argentina, [2]Instituto de Biotecnología, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de San Juan, San Juan, 5400, Argentina. aaorden@unsl.edu.ar

norbeladina, Amaryllidaceae, colinesterasas.

Norbeladina es una amina secundaria precursora común de la ruta biosintética de los alcaloides de la familia Amaryllidaceae. Estos compuestos presentan bioactividades tales como anticancerígenos, antimicrobianos, antivirales, algunos actúan como inhibidores de las enzimas acetil y butiril colinestarasas (AChE y BChE)[1]. Así, el alcaloide galantamina (Gal) se utiliza para el tratamiento paliativo en estadio leve a moderado de la enfermedad de Alzheimer. En este trabajo, se realizó la síntesis de análogos de norbeladina siguiendo la metodología descripta por Tachy y col.[2], con algunas modificaciones, basada en la condensación entre tiramina y diferentes aldehídos ya sean comerciales o bien sintetizados en nuestro laboratorio. Posteriormente, la imina formada se redujo *in situ* con $NaBH_4$. El rendimiento de las reacciones fue entre 51 y 88 %. Los compuestos fueron evaluados como inhibidores de las enzimas AChE y BChE de acuerdo a la metodología de López y col.[3]. Los compuestos **2**, **3** y **4** presentaron valores de CI_{50} frente a AChE de 36,2±4,9, 16,8±0,5 y 34,8±4,5 µg mL^{-1}, respectivamente, la CI_{50} de Gal (compuesto de referencia) fue 1,2±0,1 µg mL^{-1}. Por otra parte, **7** fue el compuesto inhibidor más efectivo frente a BChE (CI_{50} igual a 23,9±6,3 µg mL^{-1}; Gal: CI_{50} de 15,9±1,6 µg mL^{-1}). Estos estudios indicarían que los derivados bromados presentan un efecto inhibidor de colinesterasas superior a sus análogos, por tanto resultan estructuras prometedoras como candidatos para esta actividad.



1	R^1:H	R^2:OH	R^3:OCH_3	R^4:H
2	R^1:Cl	R^2:OH	R^3:OCH_3	R^4:H
3	R^1:Br	R^2:OH	R^3:OCH_3	R^4:H
4	R^1:H	R^2:OH	R^3:OCH_3	R^4:Br
5	R^1:H	R^2:H	R^3:F	R^4:H
6	R^1:H	R^2:H	R^3:Cl	R^4:H
7	R^1:H	R^2:H	R^3:Br	R^4:H

Referencias:

1- Hotchandani T., Desgagné-Penix I. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2017, **17**, 1-10.
2- Tahchy, A. *et al. J Plant Physiol.* 2013, **170**, 1122-1129.
3- López, S. *et al. Life sciences.* 2002, **71**, 2521-2529.

ESTUDIOS *IN VITRO* DE METABOLIZACIÓN DE AMINAS CON ACTIVIDAD ANTICOLINESTERÁSICA UTILIZANDO HONGOS FILAMENTOSOS

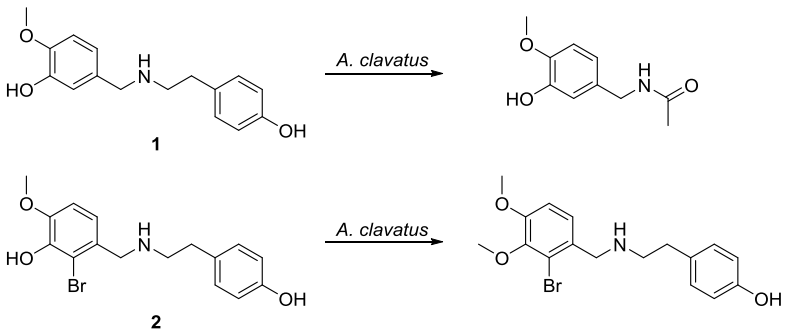
Florencia Carmona Viglianco, Carlos E. Ardanaz, Marcela Kurina-Sanz y Alejandro. A. Orden.

Instituto de Investigaciones en Tecnología Química (INTEQUI), Universidad Nacional de San Luis, CONICET, San Luis, 5700, Argentina, aaorden@unsl.edu.ar

norbeladina, biotransformación, *Aspergillus*

Los ensayos con modelos microbiológicos constituyen un complemento valioso para evaluar el metabolismo de xenobióticos y correlacionar estos resultados con el metabolismo de fase I y II de los mamíferos[1]. Por otro parte, las plantas de la familia Amaryllidaceae producen alcaloides únicos que presentan un alto potencial como fármacos. Todos ellos son biosintetizados a partir del precursor común norbeladina[2].

En este trabajo se estudió la biotransformación de los análogos de norbeladina **1** y **2** que presentaron buena actividad inhibidora de acetilcolinesterasa (AChE), utilizando especies fúngicas de los géneros *Cunninghamella* y *Aspergillus*. Para los ensayos de biotransformación, los sustratos fueron incorporados en los medios de cultivo con las células fúngicas en crecimiento e incubados a 27°C en agitación a 160 rpm durante 7 días. Transcurrido este tiempo, se realizaron extracciones con acetato de etilo y se analizaron por CG-FID Y CG-EM. A partir del análisis de las fases orgánicas se observó que no hubo biotransformación con la mayoría de las especies ensayadas. Sin embargo, con *A. clavatus* se pudo observar el producto correspondiente al clivaje oxidativo de **1**, posiblemente mediado por una aminooxidasa y su posterior *N*-acetilación catalizada por una lipasa. Por otra parte, al analizar la biotransformación de **2** con *A. clavatus* pudo detectarse un producto de metilación regioselectivo sobre el OH fenólico de la posición 3'. Estos estudios permiten proponer posibles rutas metabólicas en mamíferos para la biotransformación de análogos de norbeladina bioactivos y obtener sus posibles metabolitos para caracterizarlos y evaluar su bioactividad.



1 **2**

Referencias

1. Asha S, Vidyavathi, M. *Biotechnology Advances* 2009, **27**, 16-29.
2. Kilgore *et al*., *Frontiers in Plant Science* 2016, **7**, 1-16.

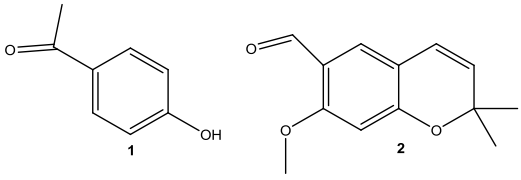
IDENTIFICACIÓN DE SEÑALES QUÍMICAS EN *Flourensia fiebrigii* Y SU POTENCIAL MEDICINAL

María C. Verni[1,2], María A. Blazquez Ferrer[3], Alicia Bardón[1], Mario E. Arena[1,2] y **Elena Cartagena**[1,2]

[1]Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán, Ayacucho 471, Tucumán, 4000, Argentina.[2]Instituto de Biotecnología Farmacéutica y Alimentaria (INBIOFAL, CONICET-UNT), Av. N. Kirchner 1900, Tucumán, 4000, Argentina. [3] Departamento de Farmacología, Universidad de Valencia, Av. V. A. Estellés s/n Burjassot, 46100, Valencia, España. E-mail: ecartagena@fbqf.unt.edu.ar

Señales químicas, volátiles, antipatogénicos selectivos.

El metaboloma volátil de las partes aéreas odorantes de la especie endémica *Flourensia fieb*rigii Blake (Helianthaeae, Asteraceae) es el tema de la presente investigación vinculado a moléculas señales de bajo peso molecular que participan en las interacciones ecológicas y con potencial en salud. Un estudio previo determinó en *F. campestris* la presencia de piceol (4%) y 2-hidroxi-5-metoxiacetofenona (3%), aislados de tricomas glandulares de la superficie foliar de la especie.[1] En este trabajo se informa la composición de volátiles de extractos no polares de hojas y de flores de *F. fiebrigii* y del exudado foliar determinados mediante CG-EM. La bioactividad de los extractos frente a bacterias patógenas y una bacteria nutracéutica de importancia en salud fue investigada mediante técnicas de rutina. El metabolito piceol (**1**) se detectó en el perfil químico de flores (2,59%) y se identificó en una fracción de columna de polaridad intermedia, obtenida de las partes aéreas mediante RMN y EM (Rto. del 0,48% en el extracto). Por lo que la especie tendría una similitud quimio-taxonómica con *F. campestris*. Este metabolito fenólico mostró actividad frente al biofilm de *Staphylococcus aureus* HT5 resistente a meticilina, reduciéndolo en un 40% y sin inhibir a *Lactobacillus paracasei* INBF2, aislada de quesos y con propiedad tensoactiva, según un análisis preliminar. Otro constituyente volátil, determinado fue encecalin (**2**), presente en el exudado foliar y en flores de *F. fiebrigii* que se informa, inéditamente, para la especie. Las resinas no polares del exudado foliar (Rto. del 2,32%) y el extracto éter sulfúrico de flores (Rto. del 6,53%) mostraron la mayor actividad reductora del biofilm de *S. aureus* HT5 (71,89% y 36,39%, respectivamente) y *Pseudomonas aeruginosa* HR1 (99,41% y 99,97%, respectivamente) a una concentración de 50 μg/mL. El extracto etéreo de flores presentó un efecto protector en la bacteria probiótica *Lactobacillus acidophilus* ATCC 5212, incrementando el biofilm desarrollado como una ventaja adaptativa en un 24%. Las estructuras **1** y **2** constituyen prototipos para el diseño de antipatogénicos selectivos.



Referencias:

1- Piazza, L. A.; López, D.; Silva, M. P.;López Rivilli, M. J.; Tourn, M. G.; Cantero, J. J.; Scopel, A. L. *Chem. Biodivers.* 2018, **15**, e1700511.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE NEOFLAVONOIDES CON ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA DE LA FARINA DE *Pityrogramma trifoliata* Y SU HISTOLOCALIZACIÓN

Ana M. Rodríguez[a], Marcos G. Derita[b], Enrique L. Larghi[c], Cecilia Socolsky[a], **Elena Cartagena[a]**, Marcela A. Hernández[d] y Alicia Bardón[a]

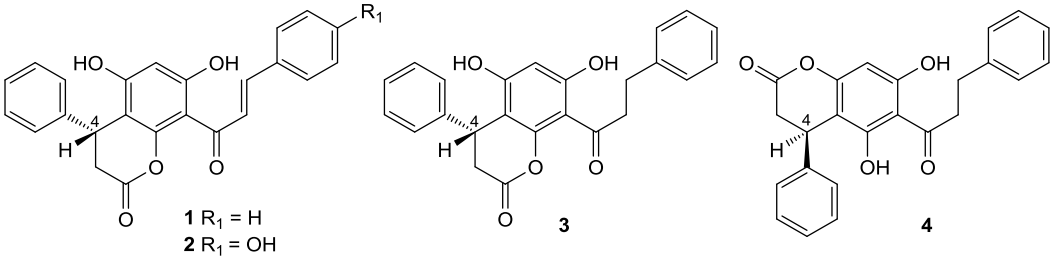
[a] Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, 4000, Argentina, animariarg@gmail.com, ecartagena@@fbqf.unt.edu.ar
[b]CONICET, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional del Litoral, Esperanza, 3080, Argentina.
[c]IQUIR-CONICET, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, 2000, Argentina.
[d]Herbario Pteridológico, Fundación Miguel Lillo, San Miguel de Tucumán, 4000, Argentina.

Pityrogramma, farina, actividad antifúngica.

Pityrogramma trifoliata (L.) R. M. Tryon (Pteridaceae) es un helecho farinoso que produce farina amarilla y blanca en la cara abaxial de sus frondes. La farina es secretada por tricomas glandulares y su color está relacionado con la composición química. La farina amarilla está constituida, principalmente, por chalconas y en menor proporción flavonoles *O*-sustituidos en posición 8; mientras que la farina blanca contiene chalconas, flavanonas y flavonas. A partir de la farina amarilla se aislaron los neoflavonoides T-1 a T-3 y la configuración absoluta de estos productos naturales fue determinada por nuestro grupo. En este trabajo se investiga la composición de la farina blanca continuando con nuestros estudios de la química y bioactividad de helechos farinosos argentinos.

Los tricomas glandulares son estructuras de síntesis y liberación de productos naturales que participan en la defensa química del vegetal; por lo que es de interés su análisis histoquímico a fin de detectar la producción de flavonoides bioactivos. Los reactivos de Benedict, $AlCl_3$ y Vainillín/HCl permitieron la localización de flavonoides en los tricomas glandulares. Esta información nos condujo al aislamiento exhaustivo de neoflavonoides insaturados en C7''-C8'' en el exudado amarillo y neoflavonoides dihidrogenados en la misma posición en el exudado blanco. La configuración absoluta del neoflavonoide **3** se estableció mediante la medición de $[\alpha]_D$ de un derivado semisintético obtenido por reducción catalítica (Pd/C) a partir de **1** cuya configuración absoluta se determinó mediante dicroísmo circular (Figura 1).

Los flavonoides poseen actividad antifúngica frente a diferentes hongos patógenos por lo cual se evaluó la bioactividad de los exudados farinosos de *P. trifoliata* y de los neoflavonoides aislados contra *Trichophytum rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Microsporum gypseum Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans* de interés clínico. Los exudados fueron activos frente a las tres cepas de dermatofitos y solo el exudado amarillo mostró moderada actividad frente a *C. albicans*. El neoflavonoides **3** resultó el más promisorio frente a *T. rubrum* (MIC/CFM = 7,8 μg/mL) y se estableció el requerimiento estructural que contribuye notablemente en la bioactividad.



CARACTERIZACIÓN DEL LÍPIDO A EXTRACELULAR DE *PSEUDOMONAS VERONII* 2E

Adriana Casabuono[a], Maria Ferreira[b], Silvana Ramirez[b], Diana Vullo[b] y Alicia Couto[a].

[a] DQO, FCEyN UBA, CONICET- CIHIDECAR, CABA 1428, Argentina. adrcas@qo.fcen.uba.ar.
[b] Area Química, Inst.de Ciencias, UNGS- CONICET, Bs.As, B1613GSX, Argentina.
dvullo@campus.ungs.edu.ar

Lipido A, MALDI, *Pseudomonas*.

La biosorción, es una estrategia de supervivencia microbiana aplicable en la retención de metales en aguas basado en la interacción superficial de los microorganismos de ecosistemas contaminados. *Pseudomonas veronii* 2E es una bacteria que secreta sustancias extracelulares poliméricas (SE). Anteriormente se demostró que estas SE consisten mayoritariamente en DNA, proteínas y polisacáridos. En particular, el lipopolisacárido (LPS) resultó ser el componente de las SE de esta bacteria con mayor capacidad para interactuar con Cd(II) resultando una herramienta potencial interesante para ser usada en el tratamiento de efluentes industriales.

El LPS es una estructura compleja compuesta por una región oligosacarídica unida por el ácido 3-desoxi-D-manooct-2-ulosónico (KDO) a un lípido (lípido A) formado por una diglucosamina con distintos grados de acilación. En este trabajo se encaró el estudio químico del lípido A que forma parte del LPS excretado de *P. veronii* 2E.

Por tratamiento enzimático de las SE y posterior precipitación con desoxicolato de sodio se aisló el lipopolisacárido (LPS) y luego de hidrolisis ácida suave se precipitó el lípido A. Los ácidos grasos presentes en el lípido A, se analizaron por CG-EM (ésteres metílicos) identificándose C16:0, C14:0, 3-OH C14:0, C12:0, 3-OH C12:0 y 2-OH C12.

El lípido A fue analizado por espectrometría de masa UV-MALDI-TOF, utilizando ácido gentísico como matriz en modo reflectrón positivo. El espectro resultante puso en evidencia una estructura heterogénea compleja: la región (*m/z* 2220-1900), con el ion a *m/z* 2211.8 correspondiente a una diglucosamina hepta-acilada modificada con dos fosfoarabinosaminas, y los iones *m/z* 2063.5 y *m/z* 1996.6 correspondientes a la misma estructura pero sin un grupo C10:0 3(OH), o un C16:0 respectivamente. Los iones en el rango (*m/z* 1700-1550) se asignaron a especies hexa-aciladas sustituídas con un fosfato y también se detectó un ión a *m/z* 1559.7 penta-acilado modificado con una fosfoaminoarabinosa. En el rango de masas bajas (*m/z* 1450-1300), el ion a *m/z* 1443.7 se atribuyó a una diglucosamina tetra-acilada sustituida con un fosfato y una fosfoaminoarabinosa, entre otros iones correspondientes a especies penta-aciladas sustituidas con un grupo fosfato.

Dado que en otros sistemas la presencia en el lípido A de palmitato está involucrada en la disminución de la fluidez de la membrana bacteriana, y la sustitución con fosfoaminoarabinosa es considerada una modificación muy efectiva para la reducción de la carga negativa de la superficie celular, la presencia de estas dos modificaciones en el LPS de *P. veronii* 2E podría contribuir a la liberación del LPS al medio extracelular.

ESTUDIO DE RESINAS NATURALES Y SU ENVEJECIMIENTO MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Fiorella Casotto[1], Valeria P. Careaga[1], Andrés L. Ceriotti[2], Ana L. García[2] y Marta S. Maier[1]

[1]Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, UMYMFOR, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1428EGA, Argentina. fiorellacasotto@gmail.com
[2]Instituto Nacional de Tecnología Industrial, Avda. General Paz 5445, B1650WAB, San Martín, Buenos Aires, Argentina

Resinas, Ácido abiético, RMN

Las resinas naturales, usualmente combinadas con aceites vegetales como aceite de lino (principalmente), de nuez y de amapola, fueron utilizadas como barnices en pintura de caballete y para instrumentos musicales. Las resinas son mezclas complejas de terpenoides y han sido principalmente identificadas en pinturas artísticas mediante análisis por CG-EM[1]. Este trabajo es parte del desarrollo de una metodología cuyo objetivo es identificar los barnices aplicados en pintura colonial.

En primer lugar, se caracterizaron las siete resinas de interés: Dammar, Mastic, Copal, Colofonia, Sandarac, Ambar y Shellac, con el propósito de encontrar señales diagnósticas para su identificación en micro-muestras de arte colonial. El análisis se realizó combinando las técnicas de RMN (1 y 2 D), CG-EM y FTIR-ATR con posterior análisis de la derivada segunda del espectro infrarrojo. Los espectros de RMN muestran señales características de cada resina que permiten diferenciarlas entre sí.

Teniendo en cuenta que los barnices naturales en obras de arte colonial han sufrido procesos de degradación que aumentan la complejidad de estas mezclas de compuestos orgánicos, se realizaron estudios de envejecimiento utilizando muestras de referencia en una cámara de envejecimiento acelerado con luz UV y temperatura controlada, en el Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI).

Se prepararon (entre otras) mezclas de colofonia y aceite de lino siguiendo recetas tradicionales, se envejecieron durante 66, 258 y 330 horas y se analizaron por FTIR-ATR, CG-EM y RMN. En las muestras envejecidas se observó por RMN un cambio en la zona de 5 ppm, que podría indicar una dimerización o polimerización del ácido abiético con el aceite de lino.

Debido a que los barnices y resinas presentan mezclas complejas de compuestos que dificultan su análisis, se decidió evaluar el envejecimiento en modelos más sencillos. Para esto se realizó el estudio de mezclas preparadas en el laboratorio de: ácido abiético y ácido esteárico; ácido abiético y ácido esteárico metilado y ácido abiético y estearina en las mismas condiciones que los barnices. Se mostrarán los resultados del análisis por FTIR-ATR, CG-EM y RMN del envejecimiento de estas mezclas.

DISOLUCIONES ALTERNATIVAS PARA LA SOLUBILIDAD DE EXTRACTOS VEGETALES

Miguel A. Castillo, María G. Reyes, Elsa M. Farfán Torres, María L. Uriburu.

INIQUI (Instituto de Investigaciones para la Industria Química)-CONICET. Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de Salta, Salta, 4400, Argentina. castillomiguel.unsa@gmail.com

Solubilidad, Extractos vegetales de *Flourensia*, *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri*.

La baja solubilidad de extractos vegetales en agua hace que la evaluación de actividad biológica sea complicada, ya que al disminuir su capacidad de dilución o causar separación de fases en los medios en los que se requiere evaluar, los resultados pueden no representar todo su potencial activo. En relación a la evaluación de actividad antimicrobiana de aceites esenciales, es necesario incorporar un emulsificante o solventes para asegurar el contacto entre el microorganismo y el compuesto a ser evaluado. Los agentes más usados son Tween 80, Tween 20, etanol, DMSO. Sin embargo, tales agentes, pueden causar un incremento o disminución de la actividad antimicrobiana[1]. Remmal (1993) sugiere el uso de agar bacteriológico en bajas concentraciones como estabilizador de la mezcla aceite:agua, para mejorar la metodología de actividad antimicrobiana eliminando el efecto secundario de solventes y agentes emulsificantes[2]. En estudios previos del género *Flourensia*, se determinó la actividad antimicrobiana de extractos y compuestos puros frente a *Paenibacillus larvae*[5], continuando con la aplicación de estos agentes antimicrobianos, se evaluó la actividad frente a *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* (*Xac*) bacteria causante de la cancrosis en citrus. El objetivo de este trabajo es probar la solubilidad de los extractos de éter etílico de *Flourensia fiebrigii*[3] y clorofórmicos de *F. riparia* y *F. campestris*[4], en disoluciones de a) agar, b) Tween 80 y c) mezcla de agar-Tween y evaluar la actividad antimicrobiana frente a *Xac*.

Se prepararon soluciones de los extractos de 1000 µg/mL, usando 1) Tween 80 al 0,5% v/v; 2) agar estéril al 0,15% m/v y 3) una mezcla de agar-Tween 80 de las soluciones anteriores[2]. La actividad antimicrobiana de los extractos se llevó a cabo mediante el método de difusión en agar, midiendo los halos de inhibición. Como control positivo se utilizó solución de sulfato cúprico, empleado como bactericida en plantas de citrus y se realizaron controles de las soluciones empleadas en la disolución de los extractos.

Los extractos solubilizados en agar mostraron una mayor actividad con respecto a los solubilizados en Tween y en la mezcla agar-Tween. En función de los resultados obtenidos, es posible sugerir el uso de agar al 0,15%, para mejorar la solubilidad de los extractos de *Flourensia* y de esta forma obtener una difusión uniforme en todo el medio de crecimiento, asegurando un contacto prolongado con el organismo de prueba.

Referencias:

1- Mann, C.M., Markham, J.L. J. Appl. Microbiol., 1998, **84**, 538-544.
2- Remmal, A., Bouchikhi, T., Ettayebi, M. J. Essent. Oil Res., 1993, 5, 179-184.
3- Uriburu, M.L., Gil, R.R., Sosa, V.E., de la Fuente, J.R. Phytochemistry, 2007, **68**, 1295–1299
4- Uriburu, M.L., de la Fuente, J.R., Gil, R.R., Sosa, V.E. Phytochemistry, 2004, **65**, 2039–2043.
5- Reyes, M.G., Torres M.J, Maggi M.D., Marioli J.M., Gil R.R., Sosa V.E., Uriburu M.L., Audisio M.C. Ind. Crops Prod., 2013, **50**, 758-763.

AMINACIÓN CATALITICA DE GUAIANÓLIDOS PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS BIOACTIVOS

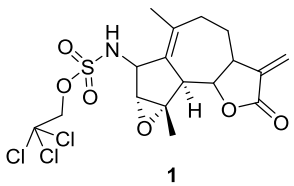
Sebastián J. Castro[a], Viviana E. Nicotra[a], José M. Padrón[b], Benjamin Darses[c] y Philippe Dauban[c]

[a]Instituto Multidisciplinario de Biologia Vegetal (IMBVI – CONICET), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, 5000 Córdoba, Argentina. E-mail: scastro@fcq.unc.edu.ar [b]BioLab, Instituto Universitario de Bio-Orgánica "Antonio González (IUBO-AG), Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBIAN), Universidad de La Laguna, C/Astrofísico Francisco Sánchez 2, 38206, La Laguna, España. E-mail: jmpadron@ull.edu.es [c]Institute de Chimie des Substances Naturelles, UPR2301 CNRS, Universtié Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Avenue de la terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette, France. E-mail: philippe.dauban@cnrs.fr

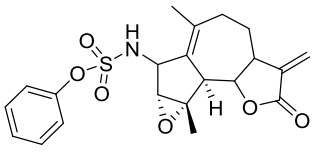
Funcionalización *late-stage*, guaianólidos, actividad antiproliferativa.

Debido a la omnipresencia de las moléculas que contienen nitrógeno en productos naturales, farmacéuticos y agroquímicos, el desarrollo de metodologías para la construcción de enlaces C-N sigue siendo un desafío de importancia central[1]. Aún más interesante es la propuesta cuando se trata de la diversificación de estructuras naturales con actividad biológica prometedora[2]. A menudo, la gama completa de propiedades biológicas de un producto natural no se comprende hasta que son preparados sus derivados. Estos derivados ayudarían a determinar las relaciones estructura-actividad y estructura-propiedad de un determinado producto natural y, en última instancia, ayudarían a identificar las moléculas que han mejorado sus perfiles farmacológicos.

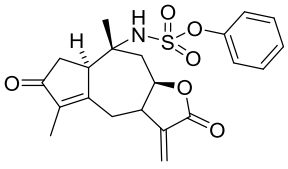
En este trabajo se llevó a cabo la aminación catalizada por complejos de rodio (II) de compuestos de origen natural (Ludartina, Achalensólido y Dehidroachalensólido) con el objetivo de obtener diversidad estructural y encontrar nuevos compuestos bioactivos. Fruto de la aplicación de esta metodología se obtuvieron nueve derivados aminados. En función de los antecedentes de estos metabolitos secundarios[3], se evaluó la actividad antiproliferativa sobre seis líneas celulares tumorales humanas. Los compuestos ludartina, achalensólido, y los derivados **1**, **2** y **6** causaron una significativa inhibición del crecimiento con valores de IC_{50} inferiores a 10 μM. Además, mostraron ser inactivos sobre células no tumorales de fibroblastos.



1



2



6

[1] E. Vidaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.*, 2014, **57**, 10257.
[2] M. I. Lapuh, A. Dana, P. H. Di Chenna, B. Darses, F. J. Durán, P. Dauban, *Org. Biomol. Chem.* 2019, **17**, 4736-4746.
[3] S. Zhang, Y-K. Won, C-N. Ong, H-M. Shen, *Curr. Med. Chem.* 2005, **5**, 239–249.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

APORFINOIDES CON POTENCIAL APLICACIÓN EN LA TERAPIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Valeria Cavallaro[a], Lucas J. Gutiérrez[b], Carlos R. Pungitore[c] y **Ana Paula Murray**[a].

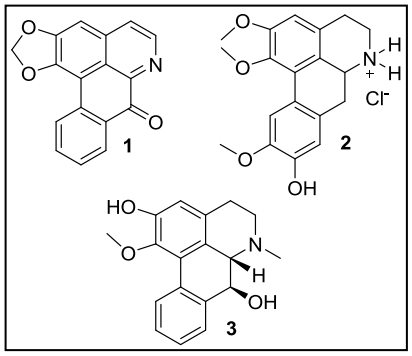
[a]INQUISUR, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS)-CONICET, Bahía Blanca, 8000, Argentina. [b] IMIBIO-SL CONICET, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, República de Argentina, San Luis, Argentina. Ejército de los Andes 950, 5700 San Luis, Argentina. [c]INTEQUI-CONICET, Departamento de Química, Universidad Nacional de San Luis, Almirante Brown 907, 5700, San Luis, Argentina. Email: valeria.cavallaro@uns.edu.ar

aporfinoides, colinesterasas, Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) en un desorden neurodegenerativo que afecta a casi 50 millones de personas en todo el mundo convirtiéndola en un serio problema médico y social. Debido a que la etiología de la enfermedad todavía no ha sido completamente elucidada, el tratamiento de la misma presenta muchas dificultades. En la actualidad, la principal terapia se basa en el uso de inhibidores de las enzimas acetil- (ACE) y butiril-colinesterasa (BuCE) cuya función es aumentar los niveles cerebrales del neurotransmisor acetilcolina, mejorando así la transmisión nerviosa y disminuyendo los síntomas cognitivos y conductuales.[1,2] Los alcaloides son metabolitos secundarios abundantes y ampliamente distribuidos en el reino vegetal. En particular, los aporfinoides incluyen aquellos alcaloides con esqueletos de aporfina y los relacionados biogenéticamente con ellos.[3] Se ha determinado que varios de estos compuestos poseen actividad antiACE, pero poco se sabe de la selectividad respecto a BuCE y de su modo de inhibición.

En este trabajo se realizó la evaluación *in vitro* de un grupo de trece alcaloides aporfinoides de origen natural como inhibidores de ACE y BuCE. Además, mediante modelado molecular se establecieron las interacciones principales entre los compuestos más activos y los sitios activos de las enzimas. Galantamina se utilizó como inhibidor de referencia.

De los alcaloides evaluados, liriodenina (**1**) resulto ser uno de los inhibidores duales más potentes con valores de IC_{50} menores a 3 µM para ambas enzimas. El clorhidrato de laurotetatina (**2**) resulto ser el inhibidor más selectivo para ACE sobre BuCE, mientras que, por el contrario, pachiconfina (**3**) interaccionó de mejor forma con el sitio activo de BuCE. La diferencia de selectividad de estos compuestos puede explicarse mediante las interacciones observadas en el análisis QTAIM.



Referencias:

1- Bartus, R.T. *Exp. Neurol*. 2000,**163**, 495-529.
2- Pope, C.N.; Brimijoin, S. *Biochem. Pharmacol*. 2018, **153**, 205-216.
3- Stévigny, C.; Bailly, C.; Quetin-Leclercq J. *Curr. Med. Chem. Anticancer. Agents*. 2005, **5**, 173-182.

BIOCATÁLISIS PARA LA DIVERSIFICACIÓN QUÍMICA DE ACEITES ESENCIALES

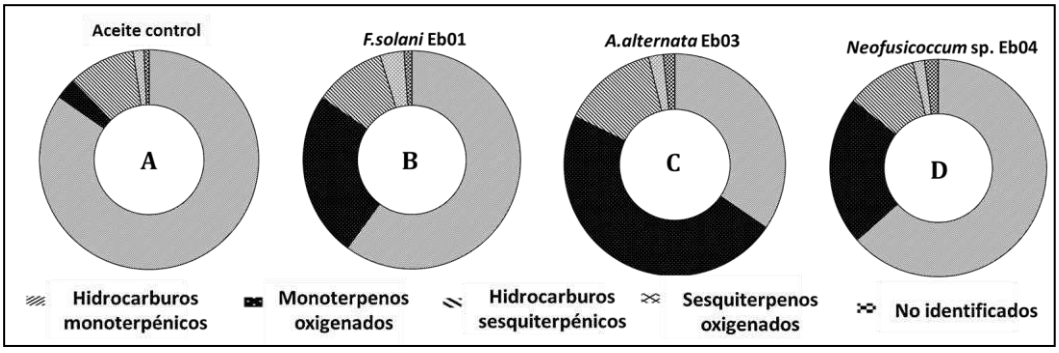
Francisco M. Cecati, Cynthia Magallanes-Noguera y Marcela Kurina-Sanz

INTEQUI-CONICET, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, Almirante Brown 1455, CP 5700 San Luis, Argentina. fmcecati@gmail.com

Eupatorium buniifolium, biotransformaciones, monoterpenos.

Los derivados oxifuncionalizados de mono y sesquiterpenos juegan un papel importante en la industria del sabor y la fragancia, ya que a menudo se encuentran como compuestos de impacto de los aceites esenciales (AEs) provenientes de fuentes naturales[1]. Debido a su gran arsenal de enzimas, se sabe que los hongos tienen la capacidad de transformar los terpenos en derivados valiosos, sin embargo, las biotransformación de AEs con células enteras no han tenido mucho éxito debido a las conocidas actividades antimicrobianas de estas matrices complejas.

El enfoque en este trabajo es utilizar microorganismos endofíticos para aumentar la diversificación química del AE de *Eupatorium buniifolium* por biocatálisis. Tres cepas fúngicas aisladas de la planta de *E. buniifolium* mostraron la capacidad de biotransformar el AE y cuatro de sus componentes puros principales, *R*-(+)-limoneno, α-(-)-pineno, α-(+)-pineno y sabineno. Los tres hongos, como sistemas celulares en reposo, permitieron el acceso a tres nuevas matrices volátiles complejas del AE de *E. buniifolium* al aumentar su grado de oxifuncionalización.



Dos cepas se caracterizaron hasta el nivel de especie como *Fusarium solani* Eb01 y *Alternaria alternata* Eb03 y la tercera cepa a nivel de género como *Neofusicoccum* sp. Eb04. Estos nuevos biocatalizadores fueron luego aplicados, como prueba de concepto, a la obtención de bioproductos valiosos enriquecidos en *R*-(+)-4-terpineol a partir de materias primas obtenidas de residuos agroindustriales.

Referencias:

1- de Carvalho C, *Microb. Biotechnol*. 2016, **10**, 250-263.

EVALUACIÓN DEL PERFIL DE AROMA DE *EUPATORIUM BUNIIFOLIUM* POR HS-SPME, DESTILACIÓN POR ARRASTRE DE VAPOR Y EXTRACCIÓN CON SOLVENTES ORGÁNICOS

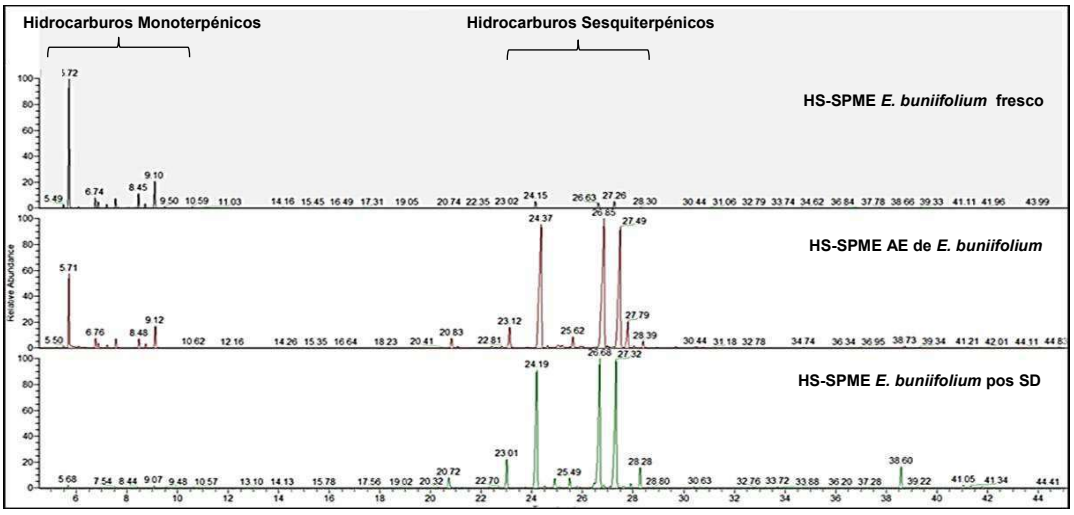
Francisco M. Cecati [a], Fabricio Cid [b], Marcela Kurina-Sanz [a]

[a] INTEQUI-CONICET, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, Almirante Brown 1455, CP 5700, San Luis, Argentina. [b] IMIBIO-SL-CONICET, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, Avenida Ejército de los Andes 950, CP 5700, San Luis, Argentina. fmcecati@gmail.com

Aceite esencial, aroma, microextracción en fase sólida.

El perfil volátil de *Eupatorium buniifolium* se evaluó capturando el aroma de plantas frescas usando tres fases sólidas comerciales. Estos procedimientos de microextracción de fase sólida en el espacio de cabeza (HS-SPME) se acoplaron al análisis GC-FID y GC-MS[1]. Los hidrocarburos sesquiterpénicos fueron los componentes mayoritarios del aroma de *E. buniifolium*, seguidos de los hidrocarburos monoterpénicos.

Las tres fibras fueron estadísticamente comparables en la captura de ambos grupos de terpenos. El aceite esencial de *E. buniifolium* (AE) se obtuvo por destilación por arrastre de vapor (SD) y se evaluó mediante inyección directa y HS-SPME. Las tres fibras demostraron capturar de manera confiable los aromas del AE de *E. buniifolium*, que fueron comparables con la composición del AE por inyección directa. Sin embargo, el perfil volátil de la planta fresca difirió significativamente de su AE porque la fracción sesquiterpénica permaneció en la biomasa después de la SD.



La extracción del material vegetal con solventes orgánicos se evaluó mediante inyección directa, representando mucho mejor el perfil volátil de *E. buniifolium* que el AE, principalmente los extractos de etanol y acetato de etilo.

Referencias:

1- Kumar, A.; Varshney, V.K.; Rawat, M.S.M.; Martinez, J.R.; Stashenko, E.E. *J. Essent. Oil Bear.* 2018, **21**,155-163.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

DERIVATIZACION DE QUITOSANO CON LACTOSA Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Romina Cingolani[1], Fernanda R. Buzzola[2] y Diego A. Navarro[1]

1 Depto. Química Orgánica-CIHIDECAR, FCEN, UBA, CABA, 1428, Argentina. cingolanir@qo.fcen.uba.ar
2 Depto de Microbiología-IIMPAM, FMed, UBA, CABA, 1121 Argentina.

Quitosano, Lactosa, Antimicrobiano

El quitosano es un polisacárido de unidades de glucosamina ligadas por enlaces β-1→4 derivado de la desacetilación parcial de la quitina, la cual es obtenida principalmente de exoesqueletos crustáceos. Es un material que ha cobrado creciente interés debido a su alta disponibilidad, su alta degradabilidad y sus excelentes atributos para el uso en formulaciones y aplicaciones médicas. En cuanto a su actividad antimicrobiana, el quitosano posee un amplio espectro de acción frente al cual muchos microorganismos son susceptibles[1]. A pesar de su inherente actividad antibacteriana, la misma puede ser modulada mediante modificación química tanto con el agregado de agentes bioactivos, como a partir de la adición de grupos que modulen sus propiedades fisicoquímicas, ya que los principales factores que afectan la actividad son su peso molecular, su grado de acetilación y su solubilidad al pH utilizado.

Si bien la reacción de aminación reductiva entre la lactosa y el quitosano es conocida[2], en este trabajo se presentan los resultados obtenidos utilizando como agente reductor 2-picolina borano como alternativa al cianoborohidruro, lo cual resulta conveniente en términos de toxicidad. Las reacciones realizadas durante 24 h a temperatura ambiente y cantidades equimolares de lactosa:quitosano:picolina borano permitieron obtener productos con grados de sustitución cercanos al 5%. Para los productos resultantes de aumentar la proporción molar del disacárido se obtuvo entre un 10 y un 50% de unidades de glucosamina unidas a lactosa, los cuales fueron más solubles en agua según fue mayor el grado de sustitución. En los casos que se aumentó solo la proporción de agente reductor se lograron productos muy poco sustituidos, probablemente por la reacción competitiva de reducción del aldehído de la lactosa. Al realizar las reacciones a 65 ºC durante 6 h se lograron resultados comparables a aquellos obtenidos a temperatura ambiente. Las determinaciones de grado de sustitución fueron realizadas por ^{1}H-RMN y CGL previa hidrólisis del polisacárido y derivatización como alditoles peracetilados. La caracterización de los productos fue realizada por RMN-2D.

La actividad antimicrobiana de los quitosanos con lactosa demostró ser más efectiva (menor concentración inhibitoria mínima-CIM) contra la bacteria *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) que el quitosano nativo. Fue observado que el aumento de peso molecular del quitosano de partida también contribuye a obtener menores CIMs.

Referencias:

1- Goy, R.C.; Britto, D.D.; Assis, O.B. *Polímeros*, 2009, **19**, 241-247.
2- D'Amelio, N.; Esteban, C.; Coslovi, A.; Feruglio, L.; Uggeri, F.; Villegas, M.; Benegas, J.; Paoletti, S.; Donati, I. *J. Phys. Chem.* B, 2013, **117**, 13578-13587.

UTILIZACIÓN DE ESTUDIO DE EXTRACTOS DE THYMOPHYLLA PENTACHAETA CON ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA FOTOSENSIBILIZANTE

Estefanía Cordisco, María Garrido, Elisa Petenatti, Laura Svetaz, Maximiliano Sortino.

Farmacognosia, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario, S2002LRK, Argentina,
estefania.cordisco@hotmail.com.ar

Terapia fotodinámica, *Thymophylla pentachaeta*, *Candida albicans*

La candidiasis es la infección fúngica más frecuente en pacientes inmunocomprometidos. Su tratamiento se dificulta debido al bajo número de antifúngicos disponibles y a los inconvenientes que ocasionan en el huésped sumado a su alto costo. Una de las alternativas para su tratamiento es la terapia fotodinámica, que posee ventajas como amplio espectro de acción, baja probabilidad de generación de cepas fotorresistentes, mínimo daño en tejidos del huésped y bajo costo. Esta estrategia utiliza moléculas fotosensibilizantes (MFS), que pueden ser producidas por algunas plantas, y luz de una determinada longitud de onda para inducir un daño oxidativo en microorganismos por especies reactivas del oxígeno (EROs). En trabajos previos de nuestro grupo de investigación se determinó que los extractos hexánico (RH) y diclorometánico (RD) de raíces de *Thymophyla pentachaeta* variedad *belenium*, en combinación con luz UV-A, poseen una importante actividad antifúngica frente a *Candida albicans* [Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) = 1,95 µg/mL]. Según estos resultados se plantean como objetivos de este trabajo: analizar el contenido de MFS de los extractos activos de *T. pentachaeta*, determinar los mecanismos fotoquímicos que generan las EROs y evaluar la capacidad de inhibición de factores de virulencia producidos por dicho hongo. Se comprobó que ambos extractos presentan MFS, mayoritariamente los tiofenos: 5-(3-buten-1-inil)-2,2-bitiofeno, 5-(4-acetoxi-1-butenil)-2,2-bitiofeno, 2,2□5□2□□tertiofeno y 5-(4-hidroxi-1-butenil)-2,2'-bitiofeno. Tanto RH como RD producen EROs por dos mecanismos, tipo I, generando peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y anión superóxido ($O2^{\cdot-}$) y/o tipo II, generando oxígeno singlete ($^1O_2$), lo que se relaciona con el contenido de MFS en cada extracto. Luego se analizó la inhibición de los factores de virulencia de *C albicans* a la CIM de los extractos y a concentraciones sub-inhibitorias (CIM/2 y CIM/4). Se evaluó la formación de tubo germinativo, la capacidad de adherencia, la producción de enzimas proteolíticas (proteinasas, fosfolipasas y esterasas) y la formación de *biofilm*. Tanto RH como RD reducen notablemente la formación del tubo germinativo incluso a la CIM/4 (70-80%). Se observó una disminución de la adherencia entre 90-96% de las levaduras luego del tratamiento a la CIM, y entre 50-60% a la CIM/2 y CIM/4. Se observó inhibición de esterasas y proteinasas a la CIM y CIM/2, no así de fosfolipasas. A su vez se observó que ambos extractos a su CIM producen un 70% de células muertas que previamente estaban formando parte del *biofilm*. Estos datos proporcionan evidencia de extractos que podrían constituir una alternativa interesante para los tratamientos de candidiasis utilizando la terapia fotodinámica, reduciendo significativamente los inconvenientes para el huésped.

GLICOPROTEÓMICA: VENTAJAS Y LIMITACIONES PARA ANÁLISIS DE UN SISTEMA COMPLEJO.

Gustavo J. Cavallero, Malena Landoni y **Alicia S. Couto**
Universidad de Buenos Aires, FCEN, Depto de Q. Orgánica CONICET, Centro de Investigación en Hidratos de Carbono (CIHIDECAR), Buenos Aires, Argentina. acouto@qo.fcen.uba.ar

Glicoprotéomica, HPLC-ESI, glicopéptidos

La glicoproteómica, fusión de la glicómica y la proteómica, tiene como objetivo identificar las proteínas que se encuentran glicosiladas, determinar las estructuras de los glicanos que las modifican, los sitios de glicosilación y el nivel de ocupación de estos para un determinado sistema. Esta estrategia provee la completa caracterización de una célula u organismo en condiciones definidas permitiendo comprender diferentes procesos biológicos y la potencial funcionalidad de diferentes glicoproteínas. La inherente complejidad de los hidratos de carbono requiere el uso de diferentes técnicas, y la espectrometría de masa de alta resolución se ha convertido en la más útil.

En este contexto nos propusimos analizar, como ejemplo de sistema proteico complejo, la clara de huevo de gallina (CEW), para determinar las ventajas y limitaciones de la *N*-glicoproteómica en comparación con otras técnicas. Así, CEW fue disuelta en agua, las proteínas fueron precipitadas, digeridas con tripsina y luego del enriquecimiento por cromatografía HILIC, los glicopéptidos fueron analizados por nanoHPLC-ESI-orbitrap. Se identificaron 34 proteínas, 19 de las cuales se encontraron glicosiladas. Fue interesante la identificación de glicosilación en seis nuevas proteínas. En cada una de ellas fue posible determinar los péptidos modificados así como la estructura de las glicoformas correspondientes. Siendo la ovotransferrina (OVT) una de las glicoproteínas caracterizadas, se realizó una separación por SDS-PAGE de CEW y la banda con PM correspondiente a la OVT se sometió al mismo análisis. Fue notable determinar 80.57% de cobertura de péptidos en la OVT aislada mientras que se obtuvo 80.27% para OVT en la mezcla de CEW, lo que mostró la robustez del método. Por otra parte en la OVT aislada se determinó la presencia de dos sitios modificados N^{637} y N^{492}, el primero con cuatro glicoformas de estructura $HexNAc_{5\text{-}7}Hex_{3\text{-}4}$ y el segundo con 25 glicoformas del tipo $HexNAc_{2\text{-}7}Hex_{3\text{-}6}$. Más aún se determinó por primera vez la presencia de ac. siálico y fucosa en OVT. Cuando se analizó la glicosilación de OVT en la muestra compleja de CEW, solo fue posible identificar el sitio de *N*-glicosilación $N^{492,}$ con 3 glicoformas. Por lo tanto en una mezcla compleja, sólo las glicoformas mayoritarias pueden ser determinadas probablemente debido a la menor eficiencia de ionización de los glicopéptidos frente a péptidos llevando a una baja relación señal/ruido en la mezcla compleja que afecta la selección de iones para la identificación por MS/MS. Un análisis de sitios de glicosilación[1] que consiste en marcar la conversión Asn-Asp luego de tratamiento con PNGasa F, identificó 14 glicoproteínas, 6 de las cuales fueron comunes por las dos metodologías. Por lo tanto, aunque los glicopéptidos menos abundantes pueden no detectarse en el análisis de una mezcla compleja como el CEW, esta metodología permite obtener información del sistema en estudio de mayor profundidad que los obtenidos por abordajes estrictamente proteómicos.

Referencias:

1- Geng, F., Wang, J., Liu, D., Jin, Y. & Ma, M. *J. Agric. Food Chem.*2017. **65**, 5357-64.

AMINOACIDS AND PEPTIDES FROM THE CHILEAN HAZELNUT (*GEVUINA AVELLANA* MOL., PROTEACEAE) COTYLEDONS

Jean P. de Andrade, Felipe Jimenez-Aspee, Daniel Mieres-Castro, Guillermo Schmeda-Hirschmann

Instituto de Química de Recursos Naturales, Universidad de Talca, Talca, 3460000, Chile, jean.deandrade@utalca.cl.

Cyclic dipeptides, counter-current chromatography, NMR.

The Chilean hazelnut *Gevuina avellana* Mol. (Proteaceae) shows an interesting profile of lipid constituents, with low phenolic content, antioxidant activity and inhibition of pro-inflammatory and metabolic syndrome-associated enzymes[1]. HPLC-DAD profiles of the phenolic-enriched cotyledons extracts showed two UV active compounds that did not ionize under negative mode conditions. The aim of this work was to isolate the unknown constituents, using a liquid-liquid CCC method, and to identify the products by NMR and positive ion HPLC-ESI-MS/MS^n analysis. A J-type Quattro MK5 Lab Prep countercurrent chromatography (CCC) equipment was used for the isolation of main compounds. The system was equipped with four PTFE coils of 5m x 2.16mm (ID; total column volume of 500 mL), 120 mm of revolution radius, rotation speed of 650 rpm and a manual sample injection valve (10 mL loop). To determine the best biphasic solvent system, shake flask experiments were carried out according to Ito[2]. Ten different biphasic systems consisting of tert-butyl methyl ether:1-butanol:acetonitrile: water (TBME/1-BuOH/ACN/H_2O) in different proportions, acidified with 0.1% of trifluoroacetic acid were tested. CCC allowed the isolation of two main constituents from the complex mixture. The compounds showed IR bands compatible with aminoacids/peptides. The fraction AV-3, containing a single main constituent showed a parent $[M+4]^+$ ion at *m/z* 346.2098 (calcd. 346.2095, $C_{17}H_{26}N_6O_2$). The compound was identified as cyclo(arginine-tryptophan) by NMR spectroscopy and MS data. Other cyclodipeptides and amino acids were tentatively identified by HPLC-DAD-ESI-MS^n. Cyclo(Arg-Trp) was previously described[3] in a study on the absolute configuration and conformation by NMR and chiral spectroscopic methods of the dipeptide. The acid-base extraction of the cotyledons afforded an extract enriched in nitrogen-containing compounds, including amino acids and dipeptides. The cyclo(Arg-Trp) is reported for the first time from a natural source. Some brominated cyclo(Arg-Trp) derivatives were isolated from the marine sponge *Geodia barretti* and showed a remarkable cholinesterase inhibitory activity.

The_authors thank FONDECYT 1170090. J.P.A thanks the University of Talca for financial support.

References:

1. Pino Ramos, L.L., Jiménez-Aspee, F., Theoduloz, C., Burgos-Edwards, A., Domínguez-Perles, R., Oger, C., Durand, T., Gil-Izquierdo, A., Bustamante, L., Mardones, C., Márquez, K., Contreras, D., Schmeda Hirschmann, G. Food Chem. 2019, 298, 125026, 13 pp.
2. Ito, Y. J. Chromatogr. A, 2005, 1065, 145-168.
3. Li, X., Hopmann, K.H., Hudecova, J., Isaksson, J., Novotna, J., Stensen, W., Andrushchenko, V., Urbanova, M., Svendsen, J.-S., Bour, P., Ruud, K. J. Phys. Chem. 2013, 117, 1721-1736.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

MEMBRANE CHROMATOGRAPHY FOR SELECTIVE EXTRACTION OF AMARYLLIDACEAE ALKALOIDS

Jean P. de Andrade, Felipe Jimenez-Aspee, Daniel Mieres-Castro, Guillermo Schmeda-Hirschmann

Instituto de Química de Recursos Naturales, Universidad de Talca, Talca, 3460000, Chile, jean.deandrade@utalca.cl.

Amaryllidaceae, *Rhodophiala*, alkaloids, membrane chromatography.

Amaryllidaceae plants are a well-known source of an exclusive group of isoquinoline-like alkaloids with a wide range of biological activities[1]. The clinical use of the Amaryllidaceae alkaloid galanthamine for Alzheimer's disease has prompted biological evaluations on these metabolites as well as the search of new methods for obtaining alkaloid-enriched extracts[2]. The traditional method based on acid-base extractions have led to the plant main constituents while losing the minor components. In this work, a new methodology based on strong ion-exchange was applied to obtain alkaloid-enriched fractions of two Chilean Amaryllidaceae. *Rhodophiala rhodolirium* and *R. splendens* were collected in central Chile[3]. For the ion-exchange membrane chromatography (MC), the lyophilised plant material was macerated in MeOH:acetic acid 19:1 v/v and the solvent was taken to dryness to give the crude extract. A Sartobind® S IEX 150 mL membrane connected to a peristaltic pump was preconditioned with 1L of the loading solvent and 500 mL of the pre-filtered crude extract was injected onto the membrane. The alkaloid-free solution was eluted first. The membrane-retained compounds were removed using 1L of 1M NaCl:MeOH solution (1:1, v/v) yielding the alkaloid-enriched fraction. The acid-base extraction was applied as previously reported[3]. The alkaloid-enriched fractions were dereplicated by means of HPLC-DAD, GC-MS, and NMR. **Results and discussion**: after purification, the alkaloids obtained from MC were analysed by TLC and identified by NMR. Lycorine and homolycorine derivatives were identified in *R. splendens*[3]. Dereplication of the different alkaloid-enriched fractions obtained from both methods by TLC, GC-MS, HPLC-DAD and NMR, showed different chemical profile. The use of MC avoids the dramatic pH change typical of acid-base procedures and allows the extraction of different metabolites. The technique proved to be suitable to obtain alkaloid-enriched fractions at preparative scale, which is needed for unambiguously characterization and further biological evaluations.

J.P.A thanks University of Talca for financial supporting. FJA thanks the financial support of FONDECYT 11170184.

References:

1- Bastida, J., Lavilla, R., Viladomat, F. In Cordell, G. (Ed.), The Alkaloids: Chemistry and Biology. The Netherlands: Elsevier Inc, 2006, 87-179.

2- Petruczynik, A., Misiurek, J., Tuzimski, T., Uszyński, R., Szymczak, G., Chernetskyy, M., Waksmundzka-Hajnos, M. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, 2016, 39, 574-579.

3- Tallini, L.R., Bastida, J., Cortes, N., Osorio, E.H., Theodoluz, C., Schmeda-Hirschmann. *Molecules*, 2018, 23, 1532-1558.

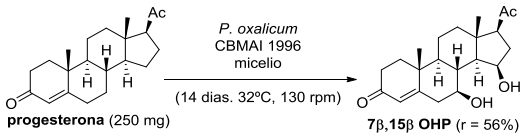
BIOOXIDACIÓN DE LA PROGESTERONA EN POSICIONES C7 Y C15 POR EL HONGO DE ORIGEN MARINO *PENICILIUM OXALICUM* CBMAI 1996

Samuel F. C. de Paula, André L. M. Porto

Laboratório de Química Orgânica e Biocatálise, Departamento de Físico-Química, Instituto de Química de São Carlos (IQSC), Universidade de São Paulo (USP) – Campus 2 de São Carlos. Avenida João Dagnone, 1100, Jardim Santa Angelina, São Carlos-SP, CEP 13563-120, Brasil. e-mail: samuelfilipe@usp.br

Biotransformación, progesterona, *Penicilium*.

Los hongos de origen marino viven en condiciones ambientales que influyen en las propiedades bioquímicas de sus enzimas [1], lo cual despierta interés en el estudio del empleo de estos microorganismos en procesos de biotransformación, destacándose las reacciones de oxidación [2]. Este estudio presenta la biooxidación de la progesterona utilizando el micelio del hongo marino *Penicilium. oxalicum* CBMAI 1996 (14 días, 32°C, 130 rpm) obteniendo 7β,15β-di-hidróxiprogesterona (7β,15β-OHP, r = 56%) como producto que fue purificado por cromatografía en columna (**Esquema 1**). Su caracterización fue realizada por HRMS-ESI, en que se determinó una masa protonada de 347.21994 para $[M+H]^+$ y por datos espectroscópicos de IR en cuyo espectro fue observado una banda en 3371 cm^{-1} (tensión del enlace O-H). Finalmente, 7β,15β-OHP fue caracterizado por RMN 1D y 2D. En el espectro RMN de ^{13}C se observaron dos señales características de carbonos carbinólicos (δ_{C7} = 74,0 y δ_{C15} = 71,5). En el espectro de HSQC estas señales se acoplaron respectivamente a las señales δ = 3,63 ppm (H7α) y 4,46 ppm (H15α) que son características de protones carbinólicos. Los grupos hidroxilo en las posiciones C7, C15 y sus orientaciones β fueron confirmados por experimentos de RMN de ^1H y 2D (COSY, HMBC y NOESY). Este es el primer estudio de 7β,15β OHP por RMN 2D [3]. La ruta de biotransformación de la progesterona por *P. oxalicum* CBMAI 1996 obteniendo 7β,15β-OHP como producto fue propuesta a partir de estudios previos de biotransformación de la progesterona utilizando el caldo enzimático de ese mismo hongo obteniendo como producto 15β-hidróxiprogesterona (15β-OHP). Este esteroide fue biotransformado por el micelio de *P. oxalicum* CBMAI 1996 obteniendo como producto 7β,15β-OHP. Esta ruta probablemente es promovida por monooxigenasas del citocromo P-450 [4].



Esquema 1 –Biotransformación de la progesterona por *P. oxalicum* CBMAI 1996.

Referencias:

1- Znidarsic-Plazl, P.; Plazl, I. *Catal. Today*, 2010, **157**, 315-320.
2- Xie, L. et.al *J. Mol. Cat. B*, 2010, **62**, 75-79.
3- de Paula, S.F.C.; Porto, A.L.M, artículo en preparación.
4- Ener, M.E et. al. *PNAS*, 2004, **107**, 18783-18786.

EFECTOS SOBRE LA ESTABILIDAD DE I-MOTIF Y SOBRE LAS PROPIEDADES INHIBITORIAS DE SI-ARNS PROVOCADOS POR LA SUSTITUCIÓN CON 2'-C-METIL 2'-DESOXIRRIBOFURANOSIL PIRIMIDINAS

María Dellafiore[a], Anna Aviñó[b,c], Adele Alagia[b,c], Raimundo Gargallo[d,e], Carlos González[f], Javier Montserrat[g,h], **Adolfo Iribarren**[h,i] y Ramon Eritja[b,c]

[a] INGEBI (CONICET), 1428 Buenos Aires, Argentina, [b] Centro de Investigación Biomédica en red Bioingeniería, Biomateriales and Nanomedicina (CIBER-BBN), E-08034 Barcelona, España, [c] Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC) (CSIC), 08034 Barcelona, España, [d] Departamento de Ingeniería Química y Química Analítica, Universidad de Barcelona, E-08028 Barcelona,, España, *[e] BIOESTRAN, Unidad Asociada UB-CSIC, [f] Instituto de Físico-química "Rocasolano", CSIC, E-28006 Madrid,España, [g] Universidad Nacional de General Sarmiento, 1613 Los Polvorines, Argentina, [e]CONICET, [h] CONICET, [i] Universidad Nacional de Quilmes, 1876 Bernal, Argentina, airibarren@unq.edu.ar*

Oligonucleótidos modificados, siRNA, 2′-desoxi-2′-*C* -metilpirimidinas

Los cuádruplex de guanina (G-quadruplex) y las estructuras intercaladas de citosina (i-motif) son estructuras de hélices tetraméricas presentes en telómeros y regiones promotoras de oncogenes. La posibilidad de producir nanodispositivos basados en las estructuras de i-motif con funciones sensibles al pH ha suscitado el interés por el desarrollo de oligonucleótidos modificados con propiedades estructurales mejoradas. Con este fin, hemos sintetizado oligonucleótidos ricos en citidinas modificados con un nucleósido conformacionalmente restringido, la (2'*S*) -2'-desoxi-2'-*C*-metilcitidina. La sustitución de posiciones seleccionadas de citidinas induce la formación de tetraplex intercalados que son estables a pH cercanos a la neutralidad. Este estudio demuestra la posibilidad de mejorar la estabilidad de i-motif mediante modificaciones químicas.[1] También se incorporaron (2′*S*) -2′-desoxi-2′-*C*-metiluridina y (2′*R*) -2′-desoxi-2′-*C*-metiluridina en la región 3'- *overhang* de las hebras sentido y antisentido y en las posiciones 2 y 5 de la región semilla (*seed*) de dúplex de siRNAs dirigidos contra la luciferasa de *Renilla*. Asimismo, se incorporó (2′*S*)-2′-desoxi-2′-*C*-metilcitidina en la posición 6 de la región *seed* de las mismas construcciones. Como sistema modelo para medir los valores de la concentración inhibitoria al 50% (CI_{50}) de 24 dúplex modificados en células HeLa, se usó el ensayo de la luciferasa doble. Los mejores resultados se obtuvieron con los duplexes que contienen la sustitución de una unidad de timidina en la región antisentido 3'- *overhang* por (2′S) -o (2′R) -2′-desoxi-2′-*C*-metiluridina, reduciendo la CI_{50} a la mitad del valor observado para el dúplex control sin modificaciones. La selectividad de los siRNAs modificados, se midió utilizando un ensayo especial que mide el efecto de la cadena sentido encontrándose que las modificaciones en las posiciones 5 y 6 de la región *seed* tuvieron un efecto positivo en la actividad ON/OFF. [2]

Referencias:

1- Aviñó, A.; Dellafiore, M.; Gargallo, R.; González, C.; Iribarren, A.; Montserrat, J.; R. Eritja, R.; *ChemBioChem* 2017, **18**, 1123-1128**.**

2- Dellafiore, M.; Aviñó, A.; Alagia, A.; Iribarren, A.; J.Montserrat, Eritja, R.; *ChemBioChem* 2018, **19**, 1409-1413**.**

1,2,3-TRIAZOLES ISOPRENILADOS COMO AGENTES ANTIMALARICOS

Gabriel E. Di Gresia, Renzo Carlucci, Guillermo R. Labadie

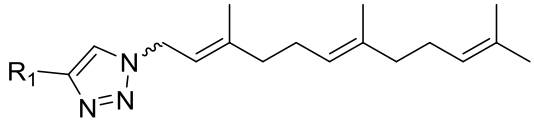
Instituto de Química Rosario (IQUIR-CONICET), Fac. Cs Bioq. y Farm., Univ. Nac. de Rosario, Suipacha 590, Rosario (S2002LRK). Argentina. labadie@iquir-conicet.gov.ar

1,2,3-triazoles, farnesilo, *Plasmodium falciparum*.

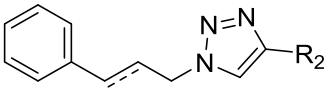
La malaria (o paludismo) es una enfermedad parasitaria transmitida por la hembra del mosquito del genero *Anopheles*. El agente etiológico responsable pertenece al género *Plasmodium* y existen cinco especies que pueden infectar a los humanos. En África, las infecciones por *P. falciparum* en niños dan como resultado una alta mortalidad, y ahora se reconoce que las infecciones por *P. vivax* pueden también ser fatales.[1] Con hasta 300 millones de infecciones cada año y hasta 2500 millones de personas en riesgo, *P. vivax* es una amenaza significativa para los países en desarrollo en las regiones tropicales y subtropicales.

La inhibición química de la biosíntesis de precursores de isoprenoides en los parásitos de la malaria bloquea la isoprenilación de proteínas y es letal para *P. falciparum*, lo que sugiere que la producción de sustratos de isoprenilo para la prenilación de proteínas es una función esencial de la biosíntesis isoprenoide en el parásito. Además, la inhibición de la actividad de la preniltransferasa del parásito detiene la replicación del parásito, proporcionando pruebas convincentes de la importancia de los procesos de prenilación en el ciclo vital del mismo.[2]

Los isoprenos se encuentran presentes en numerosos productos naturales bioactivos, lo que ha llevado a introducirlo como un sustituyente en la preparación de colecciones de bibliotecas para ensayos biológicos. Previamente en nuestro grupo hemos preparado compuestos 1,2,3-triazólicos isoprenilados que han mostrado actividades antiparasitarias prometedoras.[3] En este trabajo, nos propusimos sintetizar una nueva serie de compuestos 1,2,3-triazoles buscando inhibir la farnesil pirofosfato sintasa (FPPS) y como blanco de nuevos compuestos antimaláricos. Se encontró que los derivados con oxhidrilos en la cadena alifática presentaron las mejores actividades frente a *P. falciparum.*



R_1= CH_2OH; CHOHMe; CMe_2OH; CH_2CH_2OH



R_2= C_3H_7; C_5H_{11}; C_8H_{17}; $C_{10}H_{21}$; Ph

1,99 µM < *P. falciparum* IC_{50} < 26,50 µM

Referencias:

1- Schlitzer M, *Arch Pharm*. 2015, **7**, 149-163.
2- Suazo, K.F.; Schaber, C.; Palsuledesai, C.C.; Odom John, A. R.; Distefano, M.D.. *Sci Rep* 2016, **6**, 1-11.
3- Porta, E. O. J.; Jäger, S. N.; Nocito, I.; Lepesheva, G. I.; Serra, E. C.; Tekwani, B. L.; Labadie, G. R. *MedChemComm* 2017, **8**, 1015–1021.

ACTIVIDAD INHIBITORIA DE ACETILCOLINESTERASA DE *S. ELAEGNIFOLIUM* CAV. Y AISLAMIENTO BIOGUIADO

Martina Donozo, Valeria Cavallaro y **Ana Paula Murray**

INQUISUR, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS)-CONICET, Bahía Blanca, 8000, Argentina, valeria.cavallaro@uns.edu.ar

Solanum elaegnifolium, acetilcolinesterasa, aislamiento

Solanum elaeagnifolium Cav., llamada comúnmente "revienta caballo", es una hierba perteneciente a la familia Solanaceae que se encuentra ampliamente distribuida en todo nuestro país, especialmente en zonas ruderales, secas y a orillas de caminos.[1] Sus frutos se han utilizado en la medicina tradicional como dermopáticos, abluentes y antifúngicos, mientras que sus hojas y tallo como diuréticos y estornudatorios.[2] En los últimos años se han realizado numerosos estudios científicos que validan los usos tradicionales y/o le atribuyen nuevas propiedades a la especie, destacando de esa forma su gran potencial medicinal. Se ha determinado que sus extractos poseen actividad anti-inflamatoria, antihepatotóxica, hipotensiva, citotóxica, antiviral, antifúngica, entre otras.[3] Estudios fitoquímicos previos han informado la presencia de alcaloides esteroidales glicosilados, así como diversos flavonoides también glicosilados.[4]

Los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (ACE) son utilizados como pesticidas y en el tratamiento de diversas enfermedades, como la enfermedad de Alzheimer, miastenia gravis y glaucoma.[5] Como continuación de nuestros estudios en la búsqueda de inhibidores de acetilcolinesterasa en ejemplares de la flora local, se estudió el extracto etanólico de frutos y hojas por separado de la especie *S. elaegnifolium* recolectada en la ciudad de Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires. Mediante el ensayo espectrofotométrico de Ellman se cuantificó el porcentaje de inhibición de la enzima ACE en ambos extractos, dando activo solo el de frutos. A partir de este resultado, se realizaron distintas extracciones líquido-líquido con solventes de diversa polaridad con el fin de continuar el aislamiento bioguiado. El subextracto hexánico resultó contener los compuestos activos, dando 60 % de inhibición a una concentración de 1 mg/mL. Hasta el momento, este es el primer estudio de inhibición de ACE de la especie *S. elaegnifolium*. Se presentará el aislamiento y elucidación estructural de los compuestos activos.

Referencias:

1- Lamberto, L.A.; Valle, A.F.; Aramayo, E.M.; Andrada, A.C. Departamento de Agronomía, Universidad Nacional del Sur (Ed.). Bahía Blanca, Argentina. 1997.
2- a) Barboza, G.B.; Canter, J.J.; Nuñez, C.O.; Ariza Espinar, L. Museo botánico Córdoba, Córdoba, Argentina. 2006 b) Verettoni HN. Departamento de Agronomía, Universidad Nacional del Sur. Ed. Harris y Cía. SRL. 1985.
3- Hernandez, L.; Carranza, P.; Cobos, L.E.; López, L.I.; Ascasio, J.A.; Silva, S.Y. *Vitae*. 2017, **24**, 124-131.
4- Hawas, U.W.; Soliman, G.M.; El-Kassem, L.T.; Farrag, A.R.; Mahmoud, K.; León, F. *Z. Naturforsch*. 2013, **68**, 19-28.
5- Čolovic, M.B.; Krstić, D.Z., Lazarević-Pašti, T.D.; Bondžić, A.M.; Vasić, V.M. *Curr. Neuropharmacol.* 2013, **11**, 315-335.

EFECTO DE LA DIGESTIÓN GASTROINTESTINAL SIMULADA EN EL CONTENIDO DE POLIFENOLES DEL DULCE DE MEMBRILLO

María Paula Fabani[a,b], Gabriela E. Feresin[a,b], Daniel A. Wunderlin[c], María Veronica Baroni[c]

[a] Instituto de Biotecnología, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de San Juan, San Juan, 5400, Argentina. [b] CONICET. [c] ICYTAC (UNC-CONICET), Departamento Química Orgánica-Facultad de Cs Qcas, Universidad Nacional de Córdoba, Av. Filloy s/n, X5000HUA Córdoba, Argentina.

Membrillo, digestión *in vitro*, actividad antioxidante

Actualmente, la dieta y por tanto la nutrición, se considera un medio eficaz para prevenir enfermedades crónicas y envejecer "saludablemente", en la cual, los compuestos bioactivos deben ser capaces de resistir las condiciones del tracto gastro-intestinal, para luego ingresar al enterocito en el intestino delgado y ejercer un efecto beneficioso en la salud. Los frutos, como el membrillo (*Cydonia oblonga* Miller) son una fuente natural de diferentes clases de compuestos con potencial bioactivo[1], por su composición química y efecto capturador de radicales libres. El objetivo del trabajo fue evaluar la resistencia química de polifenoles en un ambiente químico que simula el tracto gastrointestinal. Las muestras de dulce de membrillo fueron elaboradas en el laboratorio con frutos colectados en el departamento de Santa Lucía, San Juan (Argentina). El contenido de fenólicos totales (FT) del dulce se midió por el método de Folin Ciocalteu y el perfil de compuestos polifenólicos mediante HPLC-DAD-ESI-MS/MS. Se estudiaron 3 etapas: digestión en la boca, digestión en el estómago, y absorción en el intestino (submuestra Dializable y No dializable)[2]. Los resultados mostraron que después de la masticación solo el 30% de los FT del dulce se encuentran bioaccesibles, en comparación al extracto metanólico del dulce. En la etapa de masticación, la digestión gástrica incrementó la bioaccesibilidad de los polifenoles hasta un 44% con respecto al extracto de dulce. En comparación a la digestión gástrica, el 56% de los FT fue degradado bajo las condiciones de digestión simulada en el intestino. Solo el 24% de los FT del dulce se encontraron en la fracción no dializable (en el intestino), y un 2,7% en la fracción dializable (los que pasaron la membrana de diálisis y estarían potencialmente biodisponibles). Se identificaron 21 compuestos en el dulce y solo 13 fueron capaces de atravesar la membrana de diálisis (fracción potencialmente biodisponible). El ácido quínico y los derivados del ácido hidroxicinámico fueron los más abundantes en la fracción dializable. 14 compuestos fueron recuperados en la fracción no dializable y el ácido 3-cumaroilquínico fue el recuperado en mayor proporción. Estos resultados demuestran que la estabilidad y la bioaccesibilidad de los compuestos fenólicos se ven influenciadas por los cambios de pH y la actividad enzimática a lo largo del proceso de digestión gastrointestinal simulada: Los ácidos hidroxicinámicos fueron los mayoritarios en la fracción biodisponibles y en el colon viable, sugiriendo que los efectos benéficos del dulce de membrillo se deben a la acción antioxidante de estos compuestos.

Referencias:

1- Wojdyło, A., Oszmiánski, J., Bielicki, P. J. Agric. Food Chem. 2013, **61**, 2762–2772.
2- Lingua, M.S.; Wunderlin, D.A.; Baroni, M.V. J. Funct. Foods. 2018, **44**, 86 – 94.

EXPLORANDO EL ROL BIOLOGICO DEL 2-OLEILGLICEROL (2-OG) EN *CAENORHABDITIS ELEGANS*

Julia Fernández de Luco,[1] Bruno Hernández Cravero,[2] Diego de Mendoza[2] y Guillermo Labadie[1].

[1]Instituto de Química Rosario (IQUIR-CONICET), Fac. Cs Bioq. y Farm., Univ. Nac. de Rosario, Rosario, 2000, Argentina, fernandezdeluco@iquir-conicet.gov.ar; [2]Instituto de Biología Molecular y Celular Rosario (IBR-CONICET), Fac. Cs Bioq. y Farm., Univ. Nac. de Rosario, Rosario, 2000, Argentina, hernandezcravero@ibr-conicet.gov.ar;

2-oleilglicerol; endocannabinoide; *Caenorhabditis elegans*.

Los endocannabinoides son mediadores lipídicos conservados que regulan múltiples procesos biológicos en una variedad de organismos incluyendo los sistemas de recompensa del cerebro, las adicciones a las drogas, la memoria, el humor y los procesos metabólicos.[1,2] Uno de los endocannabinoides más importantes y mejor caracterizados es el 2-araquidonilglicerol (2-AG) **(Figura 1)**.

Caenorhabditis elegans es un nematodo que ha surgido como un poderoso modelo animal para estudiar una gran variedad de procesos biológicos[3,4] y además, es un excelente modelo para el estudio de los roles fisiológicos de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs).

Recientemente, hemos descubierto que el 2-AG juega un rol fundamental en la regulación del tráfico de colesterol en *C. elegans*[5] y más interesante aún, que el monoacilglicerol (MAG) estructuralmente más sencillo 2-oleilglicerol (2-OG), también muestra una actividad prometedora en *C. elegans* **(Figura 1)**.

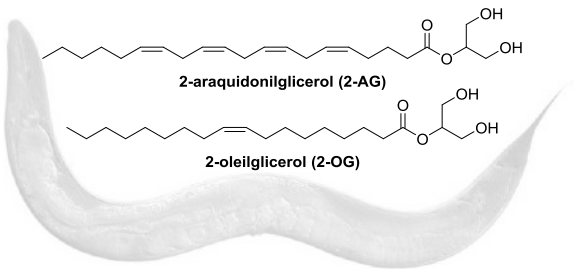


Figura 1. Endocannabinoides en *C. elegans*: 2-AG y 2-OG.

Este trabajo muestra la síntesis y estudio del 2-OG y sus análogos, posicionándolo como un nuevo endocannabinoide en *C elega*ns que además, debido a su estructura más simple, es un buen modelo de estudio para el MAG 2-AG.

Referencias:

1- Mcpartland, J.M.; Matias, I.; Di Marzo, V.; Glass, M. *Gene*. 2006, **370**, 64-74.
2- Le Foll, B.; Golberg, S.R. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004, **312(3)**, 875-883.
3- Hulme, S.E.; Whitesides, G.M. *Angew Chemie - Int Ed*. 2011, **50(21)**, 4774-4807.
4- Aitlhadj, L.; Stürzenbaum, S.R. *Drug Discov Today*. 2014, **19(6)**, 730-734.
5- Galles, C, et al. *Sci Rep*. 2018, **8(1)**.

ACETALES CÍCLICOS QUIRALES PREPARADOS MEDIANTE MICROORGANISMOS RECOMBINANTES CON ACTIVIDAD ALDOLASA

Romina Fernández Varela, Victoria Folonier Lauglé, Ana Valino, Adolfo Iribarren y Elizabeth Lewkowicz

Laboratorio de Biocatálisis y Biotransformaciones, Universidad Nacional de Quilmes,CONICET,Bernal, Bs. As., Argentina.

2-Desoxirribosa-5-fosfato aldosa, Estatinas, Adición aldólica.

La reacción aldólica es una de las reacciones más utilizadas para llevar a cabo la formación de enlaces C-C. En la actualidad, se ha dado gran relevancia a aquellos procedimientos en los cuales la asimetría de la reacción no depende de la estructura o estereoquímica del sustrato, sino que es controlada por un biocatalizador o un organocatalizador. Esto último hace que la estereoquímica del producto sea generalmente muy predecible. En particular, las adiciones aldólicas biocatalizadas mediante aldolasas pueden rendir productos enantioméricamente puros a partir de sustratos no quirales.2-Desoxi-D-ribosa-5-fosfato aldolasa (DERA; EC 4.1.2.4), es la única aldolasa reportada dependiente de acetaldehído como sustrato dador nucleofílico. La reacción natural de DERA es la adición aldólica entre acetaldehído y gliceraldehido-3-fosfato generando desoxirribosa-5-fosfato (DR5P). Sin embargo, su empleo puede extenderse a una amplia variedad de sustratos aceptores nucleofílicos produciendo centros quirales con configuración S.[1] Otra característica importante de esta enzima es su capacidad de catalizar una doble condensación aldólica generando 2,4,6-tridesoxihexosas. Estos compuestos pueden ser empleados como intermediarios en la síntesis de estatinas, drogas utilizadas para el control del nivel de colesterol en sangre.

Una de las limitaciones del empleo de DERA es que se inhibe a altas concentraciones de aldehído, lo que supone un problema para realizar reacciones a gran escala.En trabajos anteriores en el laboratorio, se ha seleccionado una bacteria (*Pectobacterium atrosepticum*) capaz de biocatalizar, con buen rendimiento, la síntesis de DR5P.[2] Esta enzima ha sido clonada y expresada en *Escherichia coli,* y posteriormente modificada genéticamente para aumentar su resistencia a acetaldehído. Con el fin de probar la actividad de ambas variantes frente a distintos sustratos, se han ensayado condensaciones aldólicas cruzadas entre acetaldehído y distintos aceptores electrofílicos tales como acetaldehído, propanaldehído, gliceraldehído-3-fosfato, fenilacetaldehído y 2,2-dimetoxiacetaldehido. Paralelamente, se llevaron a cabo dichas reacciones empleando DERAs recombinantes provenientes de *Lactobacillus brevis*. En todos los casos los biocatalizadores fueron empleados en forma de célula entera y los productos obtenidos se analizaron por métodos cromatográficos y espectroscópicos.

Referencias:

1- Haridas, M., Abdelraheem, E. M.,Hanefeld, U. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2018, **102(23)**, 9959-9971.
2- Valino, A. L., Palazzolo, M. A., Iribarren, A. M., Lewkowicz, *E.Biotechnol. Appl. Biochem* 2012, ***166*(2)**, 300-308.

ESTUDIO FITOQUÍMICO Y BIOLÓGICO DEL ACEITE ESENCIAL DE *BACCHARIS PUNCTULATA* DC

Matías D. Ferretti,[a] Anabela Ferretti,[b] M. Victoria Rodriguez,[a] Gabriel Bettucci,[a] Isabel Nocito,[c] M. Laura Martinez,[a] y **Enrique L. Larghi**[d]

[a]Farmacobotánica. Fac. Cs. Bioq. y Farm. UNR. Rosario, Argentina. [b]Morfología. Fac. Cs. Bioq. y Farm. UNR. Rosario, Argentina. [c]Parasitología. Fac. Cs. Bioq. y Farm. UNR. Rosario, Argentina. [d]Instituto de Química Rosario - Unidad Orgánica (CONICET-UNR), Suipacha 531, Rosario, 2000, Argentina. E-mail: larghi@iquir-conicet.gov.ar

*Baccharis punctulata*DC, Actividad tripanocida, Fitoquímica.

Los Aceites Esenciales (AEs) están constituidos por mezclas complejas de sustancias volátiles, las cuales poseen en su estructura diversos grupos funcionales pasibles de experimentar reacciones químicas durante el almacenamiento.[1] Por lo expuesto, se decidió estudiar los cambios composicionales del AE de *Baccharis punctulata* DC producidos durante el stock a temperatura ambiente (AEt) y baja temperatura (T = -18 °C, AEf), ambos en ausencia de luz, y analizar cómo estas modificaciones influyen en su actividad biológica.

La composición de los AEs fue determinada mediante CG-EM e Índice de Retención, mientras que los porcentajes relativos de cada constituyente se determinó por CG-FID. En el AEf, se encontraron en mayor proporción los monoterpenos hidrocarbonados (HC) β-pineno (44,02%), limoneno (20,13%), los sesquiterpenos HC (*E*)-cariofileno (2,85%) y la sumatoria del resto de los mismos (13,20%). Entre los componentes oxigenados (Ox), se detectaron monoterpenos (1,98%), espatulenol (0,73%), óxido de cariofileno (0,74%) y alismol (1,59%). Éste fue aislado y su estructura elucidada por RMN de ^{1}H y ^{13}C, resaltando que por primera vez se describe su presencia en el AE de *B. punctulata,* como en otras especies del mismo género. En el AEt se incrementó la proporción de los monoterpenos HC y de productos de oxidación. Además, se observó una disminución de los sesquiterpenos HC y se duplicó la proporción de óxido de cariofileno (1,73%) y espatulenol (1,39%). Comparando la composición de los AEf y AEt, se observó un aumento de los monoterpenos Ox, óxido de cariofileno, espatulenol, β-pineno y α-pineno.

Debido a los cambios evidentes, se decidió estudiar su influencia en la actividad tripanocida y citotóxica (HepG2/C3A). Es interesante destacar que se observó mayor actividad tripanocida (c = 50 µg/mL) para el AEf en comparación con AEt, lo que podría adjudicarse al mayor porcentaje de sesquiterpenos HC presentes en el AEf.[2] Por otro lado, se evaluó la citotoxicidad de los AEf y AEt (c =50 µg/mL) siendo observada una marcada disminución en la viabilidad celular sólo para el AEt, comparados con el control. La baja citotoxicidad observada en el AEf, junto a la significante actividad que presentó frente al parásito *T. cruzi*, ubicaría a ciertos metabolitos contenidos en dicho AE como interesantes modelos para el desarrollo de agentes tripanocidas.

Referencias:

1- Choi, H.S.; Sawamura, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 2002, **66**, 439-443.
2- da Silva, T.B.; Alencar Menezes, L.R.; *et al. Nat. Prod. Commun*. 2013, **8**, 403-406.

ACTIVIDAD ANTIFUNGICA DEL EXUDADO DE *ADESMIA RESINOSA*

Susana Flores[1], Alejandra Möller[2], Iván Montenegro[2,3], Alejandro Madrid[1]*

[1] Laboratorio de Productos Naturales y Síntesis Orgánica (LPNSO), Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Playa Ancha, Valparaíso, CP 2340000, Chile.
[2] Escuela de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina Universidad de Valparaíso, Viña del mar, CP 2340000, Chile.
[3] Centro de Biotecnología Dr. Daniel Alcalay Lowitt, Universidad Técnica Federico Santa María, CP. 2340000, Chile.

susana.flores@upla.cl

Adesmia resinosa, candida, flavanona preniladas, chacona.

En estos últimos tiempos, las infecciones micoticas producidas por patógenos del genero *Candida* han aumentado considerablemente, siendo los principales responsables *Candida albicans*, *C. kruzei* y *C. tropicalis*, todas estas consideradas como hongos levaduriformes, de condición oportunista y que atacan a organismos inmunodeprimido tanto a hombres como mujeres, su aumento se debe a que los actuales tratamientos utilizados como los azoles, la fluoropirimidinas y polienos, presentan resistencia a los patógenos del genero *Candida* [1]. Es por esto que se buscan nuevos métodos alternativos para combatir este tipo de patógenos.

Una de las alternativas, son los productos naturales, donde estos nos brindan innumerables oportunidades para la formación de nuevas alternativas de control como lo son las plantas de la familia de las fabaceaes en específico del genero Adesmia que nos proporcionan diferentes tipos de actividades entre ellas antioomicetes, antimicrobiana y antiinflamatorias entre otras.

Es por ello que se realizó el exudado de *Adesmia resinosa,* arbusto endémico de Chile, restringido a la cordillera de la costa de la región de Valparaíso y Metropolitana, a través del Cordón Aconcagua-Maipo [2]. Se obtuvo con un rendimiento del 10% por kilo de planta utilizada para el exudado resinoso, presentando muy buenos resultados contra el género *Candida*, con una concentracion inhibitoria mínima (CIM) y una concentracion fungicida mínima (CFM) ≤ 100µg/mL, utilizando como control positivo al fármaco fluconazol. Con estos resultados obtenidos, nos lleva a realiza un perfil fitoquímico, donde obtenemos diversos metabolitos secundarios, siendo los componentes mayoritarios flavonoides, chalconas y flavanona preniladas entre otras.

Con respecto a lo anteriormente expuesto, lo resultados nos proporcionan una información importante tanto del exudado como de los metabolitos secundarios, que nos brindan un modo de acción natural frente a enfermedades de género *Candida*.

Referencias:

1- Palande, V.; Jaitly, P.; Kunchiraman, B.; J. *Environ. Res. Develop.* 2015, **9**, 04.
2- Flores, L.; Amigo, J.; *Guayana Bot.* 2014, **71(2),** 290.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SINTESIS ENZIMATICA DE DERIVADOS PIRIDINICOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA

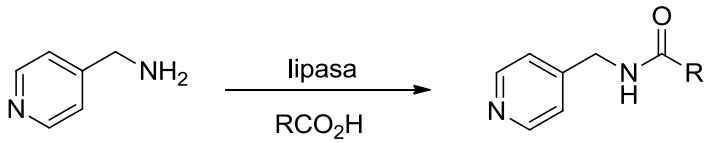
Fabricio Freije García,[1] Martín M. Edreira[2], Daniel Musikant[2] y Guadalupe García Liñares[1]

[1]Laboratorio de Biocatálisis-UMYMFOR, Departamento de Química Orgánica; [2]IQUIBICEN; Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.
Ciudad Universitaria, Pabellón 2, piso 3, C1428EGA, Buenos Aires, Argentina. linares@qo.fcen.uba.ar

Lipasas, piridinas, antiparasitarios, *T. cruzi*

Es conocido que existen numerosos compuestos biológicamente activos que presentan en su estructura un anillo de piridina. Las propiedades son diversas, tales como antiviral, antifúngica, antimicrobiana, antitumoral, etc. En nuestro laboratorio hemos sintetizado derivados de hidroxipiridinas que presentaron buena actividad antiparasitaria.[1] Teniendo en cuenta que la enfermedad de Chagas se encuentra entre las enfermedades parasitarias más relevantes distribuidas por todo el mundo con millones de personas infectadas con el parásito *Trypanosoma cruzi*, este tipo de compuestos resulta de gran interés como sustratos para la obtención de nuevos análogos con potencial actividad antiparasitaria.

Por otro lado, la catálisis enzimática es de gran utilidad para la preparación de compuestos de interés industrial, debido a que las enzimas ofrecen numerosas ventajas respecto de los métodos convencionales de síntesis. En este trabajo, presentamos la síntesis catalizada por lipasas de amidas derivadas de aminometil piridinas, utilizando ácidos grasos de diferente longitud de cadena y con diferente número de insaturaciones.



Con el fin de determinar las condiciones óptimas de reacción, se determinó el biocatalizador adecuado estudiando la actividad de lipasas provenientes de variadas fuentes e inmovilizadas sobre distintos soportes. Para la enzima seleccionada, se analizaron diferentes condiciones estudiando cómo influyen parámetros como el solvente, la relación enzima:sustrato (E/S), la relación agente acilante:sustrato (Ac/S), la concentración de sustrato, la presencia de cosolvente y la temperatura. Se obtuvo una serie de amidas derivadas de 4-aminometilpiridina de diferente longitud de cadena a partir de ácidos entre 2 y 18 átomos de carbono, tanto saturados como insaturados. Estos derivados se obtuvieron con excelentes rendimientos (> 90%), en condiciones suaves de reacción y bajo impacto ambiental. Los compuestos obtenidos se evaluaron como inhibidores del crecimiento de *Trypanosoma cruzi*.

Referencias:

1- García Liñares G., Parraud G., Labriola C., Baldessari A. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, **20**, 4614-4624.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SINTESIS ENZIMATICA DE ESTERES DERIVADOS DE ACIDOS CINAMICOS SUSTITUIDOS. INFLUENCIA DE LA ISOMERIA *E* / *Z*

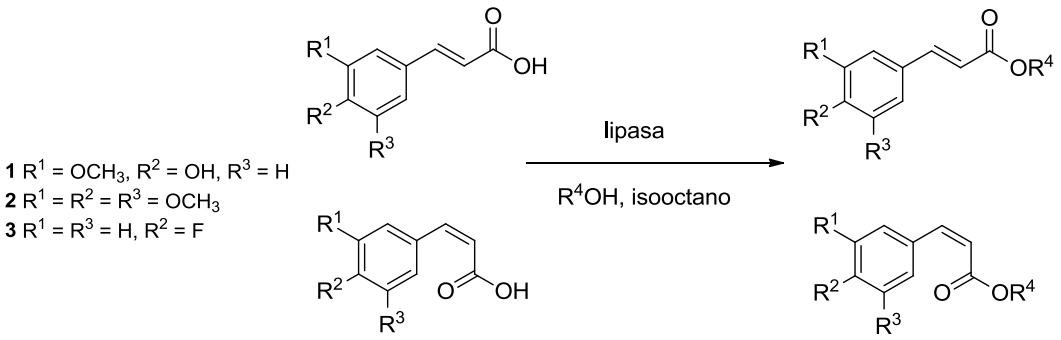
Fabricio Freije García,[1] Sofia Merlini Alvarez[2], María Laura Salum[2], Rosa Erra-Balsells[2] y **Guadalupe García Liñares**[1]

[1]Laboratorio de Biocatálisis-UMYMFOR; [2]Laboratorio de Fotoquímica-CIHIDECAR. Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Universitaria, Pabellón 2, piso 3, C1428EGA, Buenos Aires, Argentina. linares@qo.fcen.uba.ar

Lipasas, ácidos cinámicos, cinética, fotoquímica

Los fenilpropanoides son metabolitos secundarios producidos por las plantas actuando en su defensa, lo que inspiró su utilización en la salud humana. En la actualidad, estos derivados son de gran interés en las industrias cosmética y farmacéutica como ingredientes activos naturales. En particular, los ésteres derivados de ácidos cinámicos sustituidos son conocidos por su acción antioxidante, antimicrobiana y antifúngica. Por lo tanto, resultan de gran interés como sustratos para la obtención de una variedad de sabores y fragancias. Por otro lado, se sabe que la catálisis enzimática es de gran utilidad para la preparación de compuestos de interés industrial, debido a que las enzimas ofrecen numerosas ventajas. En nuestro laboratorio, las lipasas han mostrado buena quimio-, regio- y estereoselectividad en diferentes tipos de reacciones.

Aquí presentamos la síntesis catalizada por lipasas de ésteres derivados de varios ácidos cinámicos sustituidos con distinta isomería. Para ello, los ácidos *Z*-4-hidroxi-3-metoxi-, *Z*-4-flúor- y *Z*-3,4,5-trimetoxi-cinámico se sintetizaron fotoquímicamente en presencia de amina a partir de los isómeros *E*, de origen comercial.[1]



1 $R^1 = OCH_3$, $R^2 = OH$, $R^3 = H$
2 $R^1 = R^2 = R^3 = OCH_3$
3 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = F$

Con el fin de determinar las condiciones óptimas de eficiencia de las enzimas seleccionadas, para cada reacción, se variaron diferentes parámetros: solvente, temperatura, relación enzima:sustrato (E/S), relación nucleófilo:sustrato (Nu/S), etc.

Se obtuvo una serie de ésteres derivados de los ácidos 4-hidroxi-3-metoxi, 4-flúor y 3,4,5-trimetoxi cinámico, observándose que los isómeros *Z* reaccionan mucho más lentamente. Los productos se obtuvieron con excelentes rendimientos (85-90%) y se caracterizaron completamente por métodos espectroscópicos.

Referencias:

1- Salum, M.L.; Robles, C. J.; Erra-Balsells, R. *Org. Lett.* 2010, **12**, 4808-4811.

ACTIVIDAD DE ACEITES ESENCIALES DE *FLUORENSIA OOLEPIS* BLAKE (ASTERACEAE) FRENTE A *TRIATOMA INFESTANS* KLUG.

Analia C. Guerreiro [1,2] y **Osvaldo J. Donadel** [2]

[1] Area de Zoología, [2] Química Orgánica, INTEQUI–CONICET, Fac. de Química, Bioquímica y Fcia. U.N.S.L. San Luis. 5700 Argentina E-mail: odonadel@gmail.com

Aceites esenciales, ovicida, *Triatoma infestans*.

El mal uso de los plaguicidas, especialmente en países no desarrollados, es una de las causas de los fracasos del control de plagas. Su utilización indiscriminada ha dado lugar a la aparición de líneas de insectos resistentes. Por ello, el uso de insecticidas botánicos es una alternativa de control en zonas infestadas por triatominos. Teniendo en cuenta que no se conocen los efectos del aceite esencial de *Fluorensia oolepis* (Blake) (Astereaceae) sobre *Triatoma infestans* (Klug) (Hemiptera: Reduviidae), principal vector de *Trypanosoma cruzi*, se decidió evaluar su bioactividad. El material vegetal fue colectado en dos regiones de la provincia de San Luis, en primavera y verano de los años 2010 a 2013. Los aceites esenciales, obtenidos por hidrodestilación, se analizaron por GC-MS y encontrándose los siguientes componentes principales: santolina trieno, α-pineno; β- pineno; mirceno; α-felandreno; p-cimeno; limoneno; *E*-β-ocimeno; *Z*-β-ocimeno y terpinoleno. Adicionalmente, se utilizaron RMN de ^{1}H y ^{13}C con el objeto de obtener un perfil general de los mismos.

Se estudió la actividad ovicida, fumigante y se practicó un ensayo a campo utilizando huevos y ninfas. La actividad ovicida se determinó rociando lotes de 10 huevos con 2 µL de cada aceite en diferentes diluciones, registrándose eclosión de huevos hasta los 60 días. El estudio de la actividad fumigante se practicó con 20 ninfas, las que se ubicaron en recipientes plásticos, en las tapas de cada recipiente se colocó un trozo papel de filtro suspendido y se aplicó un volumen determinado de los aceites, registrándose la mortalidad a las 24 horas. Finalmente se realizó una experiencia a campo aplicando un formulado preparado con el aceite esencial y el terpeno más activo que fue α-pineno. Se liberaron 50 insectos en un habitáculo y fueron rociados con el preparado, registrándose la mortalidad a las 48 hs. Cada ensayo se realizó por triplicado utilizando lotes control con acetona, deltametrina y un blanco.

La actividad ovicida fue efectiva para todas las concentraciones con un porcentaje de eclosión de 26,60; mientras que los controles (blanco, acetona y deltametrina) fueron de 90,00, 86,60 y 73,30 %; respectivamente. La actividad fumigante exhibió un alto porcentaje de mortalidad en la concentración del 50 % (50 µL de aceite esencial y 50 µL del diluyente). En la mayoría de los casos se registró una mortalidad del 75-100% a las 24 hs. El formulado utilizado a campo presentó una mortalidad entre 24 y 32 %, similar al del control con deltametrina, que arrojó un valor del 28 %.

Los resultados confirman el potencial de esta planta y motivan a su mejor aprovechamiento. Es de gran importancia explorar y entender más a fondo los procesos, e incentivar a la realización de nuevas investigaciones en las que se encuentre un uso apropiado a esta especie vegetal en el campo del control este vector.

IDENTIFICACIÓN DE TERPENOS EN HOJAS DE ESPECIES EXÓTICAS / NATIVAS Y SU INFLUENCIA EN LOS INCENDIOS FORESTALES

Carla Hernández[1], Lautaro Taborga[2], Lorena Espinoza[1], Mario Toledo[1], Jan Bergmann[3], Ariel Muñoz[4] y Fabián Guerrero[1].

[1]Departamento de Ingeniería Mecánica, Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso, Chile.
[2]Laboratorio de Productos Naturales, Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso, Chile.
[3]Instituto de Química, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Valparaíso, Chile.
[4]Instituto de Geografía, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Valparaíso, Chile.
carla.hernández@alumnos.usm

Terpenos, inflamabilidad, *Cryptocarya alba*, *Eucalyptus globulus*, *Pinus radiata*

La Región de Valparaíso (Chile), ha sido amenazada constantemente por incendios forestales, afectando a especies nativas y exóticas. Las hojas sometidas a elevadas temperaturas, antes de la fase de llama, sufren alteraciones en su estructura que puede inducir la evaporación y la inflamabilidad de los terpenos que se acumulan al interior de las hojas, contribuyendo a la propagación y riesgo de incendio forestales[1].

El objetivo de este trabajo es la identificación de terpenos contenidos en las hojas de las especies exóticas (*Pinus radiata* y *Eucalyptus globulus*) y especie nativa (*Cryptocarya alba)* y su relación con la inflamabilidad. Las hojas fueron recolectadas en la época de primavera del 2018 en la Reserva Nacional Lago Peñuelas, Valparaíso.

Las etapas analíticas para la identificación de terpenos fueron: extracción soxhlet[2], extracción líquido- líquido y análisis por GC/MS. Para la inflamabilidad se utilizó un epirradiador, registrando el tiempo de ignición que fue utilizado en la tabla de Valette[3] (1990) para la obtención del grado de inflamabilidad.

Los resultados muestran presencia de terpenos (monoterpenos y sesquiterpenos) para todas las especies analizadas. Los principales compuestos identificados fueron: *P. radiata*: eucaliptol, (*E*)-β-cariofileno y germacreno D; *E. globulus*: eucaliptol, aromadendreno y (*E*)-β-cariofileno y para *C. alba*: germacreno D. Por otro lado, los tiempos de ignición fueron: *C. alba*: 7,78 s (grado de inflamabilidad 5, extremadamente inflamable); *E. globulus*: 11,99 s (grado de inflamabilidad 5, extremadamente inflamable) y para *P. radiata*: 18,46 s (grado de inflamabilidad 3, inflamable).

Se puede concluir que la presencia de monoterpenos y sesquiterpenos contribuyeron positivamente en la inflamabilidad de las hojas de especies exóticas y nativas, debido a que todas las especies resultaron inflamables, según la tabla propuesta por Valette (1990).

Referencias:

1- Ormeño E. The relationship between terpenes and flammability of leaf litter, 2009.
2- Ormeño E. Extracting and trapping biogenic volatile organic compounds in plant specie, 2011.
3- Valette J. Inflammabilites des especies forestieres mediterraneennes, 1990.

DISEÑO Y SÍNTESIS DE ENTRAMADOS METAL-ORGÁNICOS (MOF) A PARTIR DE PRODUCTOS NATURALES Y PARA PRODUCTOS NATURALES

Adila Mohamad Jaafar,[1,3] Rafael Alonso Pulido del Pino,[2,3] Clara Miserendino,[3] Rita H. de Rossi,[3] Alejandro M. Fracaroli[3]

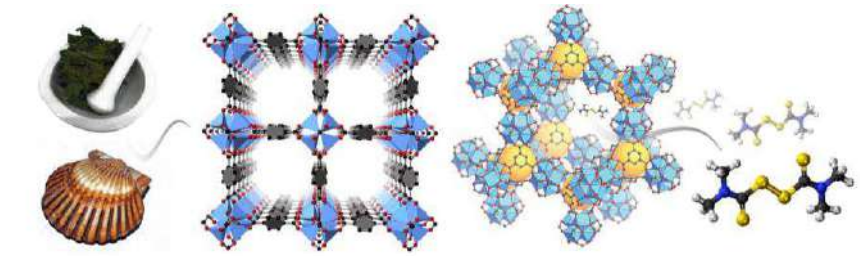
[1] Department of Chemistry, Faculty of Science, Universiti Putra Malaysia, 43400 UPM Serdang, Selangor.

[2] Facultad de Ciencia y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia

[3] Departamento de Química Orgánica, Fac. de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba, CONICET.
Haya de la Torre y Medina Allende, Ciudad Universitaria (X5000HUA) Córdoba, Argentina
Email: a.fracaroli@unc.edu.ar

Entramados Metal-Orgánicos (MOFs), reciclaje de residuos de espinaca y conchas de abanico, inclusión de pesticidas orgánicos

Los entramados metal-orgánicos (MOFs) son una clase relativamente nueva de sólidos cristalinos porosos construidos a partir de conectores orgánicos y clústeres inorgánicos (Figura 1). En los últimos años, los MOFs han recibido una atención considerable en la comunidad científica debido a las ventajas que ofrecen en cuanto a la adaptabilidad de sus ambientes de poro y su elevada área superficial. El control preciso en el diseño de su topología, porosidad y funcionalidad permite el uso de estos materiales en una gran variedad de aplicaciones tales como baterías de Li-ion y liberación controlada de principios activos. No obstante, las unidades constructoras de estos materiales no siempre son amigables con el medio ambiente.



En este trabajo se presentan los resultados obtenidos en la construcción de MOFs a partir de precursores reciclados de residuos de espinaca y conchas de abanico (*Argopecten purpuratus*). En el primer caso, se utiliza un extracto de espinaca como fuente de ácido oxálico, utilizado luego como conector orgánico, mientras que las conchas marinas mostraron ser una excelente fuente de $CaCO_3$ para la construcción de estructuras extendidas de Ca-MOFs, como se observa en los resultados obtenidos por difracción de rayos X de polvos. A su vez, se muestran los resultados obtenidos en la incorporación de *Tiram*®, fungicida utilizado en el control del carbón del maní, en los poros de MOF-808, como estrategia eficiente para su formulación en agua.

1- H. Furukawa, K. E. Cordova, M. O 'Keeffe, O. M. Yaghi, *Science* 2013, **341**, 1230444-1230456.

2- H. Furukawa, F. Gándara, Y.-B. Zhang, J. Jiang, W. L. Queen, M. R. Hudson, O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, **136**, 4369-4381.

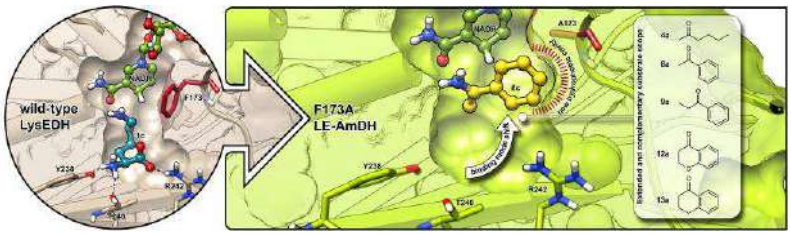
GENERATION OF NOVEL AMINE DEHYDROGENASES WITH UNIQUE CATALYTIC BEHAVIOR FROM AN E-DEAMINATING L-LYSINE DEHYDROGENASE

Knaus Tanja[1]; Tseliou Vasilis[1]; Masman Marcelo M.[1], Corrado Maria L.[1], Mutti, Francesco G.[1]

[1] Van 't Hoff Institute for Molecular Sciences, HIMS-Biocat, University of Amsterdam, Amsterdam (1098 XH), The Netherlands, t.knaus@uva.nl

Keywords: **chiral amine synthesis, reductive amination, biocatalysis.**

The synthesis of α-chiral amines is of utmost importance, since this moiety is contained in a vast number of active pharmaceuticals ingredients (APIs). In this context, native[1] or engineered amine dehydrogenases (AmDHs)[2] enable the reductive amination of ketones with elevated chemo- and stereoselectivity. Moreover, this biocatalytic reaction requires only ammonia as amine donor and a reducing reagent that is typically inexpensive formate. However, the known native AmDHs and the previously engineered AmDHs are only active on either aliphatic ketones, or phenylacetone, 4-phenyl-butan-2-one and derivatives thereof.[3] Herein, using a computational-guided approach, we engineered a new family of AmDHs by following an unconventional approach.[4] The best variant (LE-AmDH-v1) is highly thermostable (Tm: 69 °C), retains its catalytic activity upon incubation for 7 days (i.e., residual >99% at RT and 80% at 50 °C) and displays optimal catalytic performance at 50 °C and pH 9.0. LE-AmDH-v1 possesses a broad substrate scope, thus affording pharmaceutically relevant amines starting from acetophenone and derivatives thereof, α-chromanone, α-tetralone, indanone, etc. Elevated conversions, high productivities and enantiomeric excesses up to >99.9% were obtained. The applicability of LE-AmDH-v1 in organic synthesis was demonstrated in preparative scale aminations (500 mg; >99.7% conv., >99.7% ee).



References

1. Mayol O., Bastard K., Beloti L., Frese A., Turkenburg J. P., Petit J.-L., Mariage A., Debard A., Pellouin V., Perret A., de Berardinis V., Zaparucha A., Grogan G., C. Vergne-Vaxelaire. *Nat. Catal.* **2019**, 2, 324.
2. Sharma M., Mangas-Sanchez J., Turner N. J., G. Grogan*Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2011.
3. Knaus, T., Böhmer, W. & Mutti, F. G. *Green Chem.* **2017**, *19*, 453.
4. Tseliou V., Knaus T, Masman M. F., Corrado M. L., Mutti F. G., *Nat. Commun.* **2019**, 10, 3717.

Acknowledgements

This project has received funding from the European Research Council (ERC) under the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation programme (ERC-StG, No. 638271, BioSusAmin).

SÍNTESIS DE DERIVADOS DE RESVERATROL PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS FUNCIONALES

Mario Lanteri, Camila Urenda y Marianela Sánchez

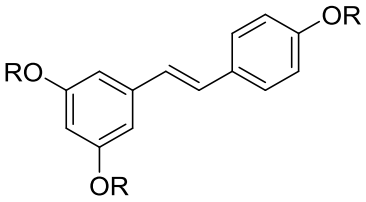
Centro de Investigaciones y Transferencia de Villa María (CITVM-CONICET), Universidad Nacional Villa María, 5900, Villa María, Argentina. mariolanteri@gmail.com

Resveratrol, PUFA- ω3, ingredientes funcionales.

La piel del maní es rica en sustancias polifenólicas como ácidos fenólicos, flavonoides y estilbenos, que presentan elevada actividad antioxidante y potencial aplicación como conservantes de alimentos.[1,2] Sin embargo, estos compuestos tienen como principal desventaja su baja solubilidad cuando se emplean en sistemas lipofílicos. Este inconveniente puede ser superado mediante modificaciones estructurales, como ser la esterificación con ácidos grasos.

Por otra parte, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (PUFA-ω3) son esenciales para prevenir enfermedades cardiovasculares, diversos tipos de cáncer y enfermedades inflamatorias. Por lo tanto, es de esperar que un compuesto híbrido que combine el núcleo del polifenol con un PUFA-ω3, conserve las propiedades intrínsecas de ambos fragmentos, resultando en un compuesto bioactivo con mejores características de solubilidad, que permitan su incorporación en alimentos como ingrediente funcional.

En este sentido, se obtuvieron ésteres de resveratrol (aislado a partir del tegumento de maní), mediante reacción química con diferentes ácidos (incluidos PUFA-ω3), y se determinó su capacidad antioxidante con el ensayo de DPPH.



R:

AcO-
$C_{18}H_{35}O$-
$C_{18}H_{29}O$-

Referencias:

1- Francisco, M.L.; Resurreccion, A.V.A. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2008, **48**, 715-746.
2- Larrauri, M.; Zunino, M.P.; Zygadlo, J.A., Grosso, N.; Nepote, V. *Ind. Crops. Prod.* 2016, **94**, 964-971.

COMBINACIÓN DE ANTIBIÓTICOS COMERCIALES CON PROPÓLEOS Y ESPECIES ASOCIADAS COMO ESTRATEGIA PARA MEJORAR SU EFECTO Y REDUCIR LA TOXICIDAD

Beatriz V. Lima[1], Duilio Caballero[2], Nancy Vega[2], Alejandro A. Tapia[1] y Gabriela E. Feresin[1]

[1]Instituto de Biotecnología, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de San Juan, Av. Libertador Gral San Martin 1109 (Oeste), 5400, Argentina.blima.unsj@gmail.com). [2]Hospital Público Dr. Marcial Quiroga, Av. Libertador Gral. San Martín 5401, Rivadavia, San Juan

Combinación, Propóleos, *Larrea*.

Las infecciones bacterianas son causa de morbi-mortalidad y constituyen un problema importante en la salud pública, especialmente por el aumento de la resistencia a los antibióticos, sumado a la toxicidad que estos generan. Propóleos de San Juan, asociados químicamente a *Larreas* sp mostraron efecto antibacteriano, al igual que sus compuestos mayoritarios (ácidos 3′-metil-nordihidroguaiaretico, nordihidroguaiaretico, crisina, pinocembrina y galangina). La quimioterapia de combinación de antibióticos comerciales es una herramienta útil para tratar infecciones recurrentes[1]. El objetivo fue evaluar el efecto de la combinación de propóleos y/o exudados de especies asociadas con antibióticos comerciales para establecer su potencial fitoterapéutico, reducir la dosis de antibiótico y la posibilidad de mejorar la actividad por un mecanismo de acción selectivo. Extractos etanólicos (EEP) de dos propóleos asociados a *Larrea nítida* Cav. y *L. divaricata* Cav. y el exudado de ambas especies (ELn y ELd), se ensayaron mediante el diseño del tablero de ajedrez[2], frente a cepas ATCC y aislados clínicos (del Hospital Marcial Quiroga de San Juan) combinados con Cefotaxima Argentia® e Imipecil®. El efecto de la combinación (aditivismo, sinergismo o antagonismo) se determinó calculando el índice de concentración inhibitoria fraccionaria (ICIF)[3]. La combinación de los extractos y/o exudados con los antibióticos mostraron efecto aditivo (ICIF=1,125) frente a *Staphylococcus aureus* ATCC y aislados clínicos, con un índice de reducción de dosis4 (IRD), de hasta 8 veces el valor de la concentración de cefotaxima sola. Estos resultados indican que la combinación de los propóleos evaluados y/o las especies asociadas con antibióticos comerciales podrían ser una estrategia para obtener el mismo efecto a una dosis menor (disminuir la toxicidad).

1- Güran, M.; Şanlıtürk, G.; Kerküklü, N.R.; *et al*., *European Journal of Pharmacology* 2019, 859, 172486.
2- Hemaiswarya, S.; Kruthiventi, A.K.; Doble, M. *Phytomedicine*, 2008, 15(8), 639–652.
3- Chou, T.C. 2006. *Pharmacol Rev*. 58(3), 621-681.

FITOTRANSFORMACIÓN DE ENDOSULFÁN CON CULTIVOS CELULARES DE *GARDENIA JASMINOIDES* ELLIS

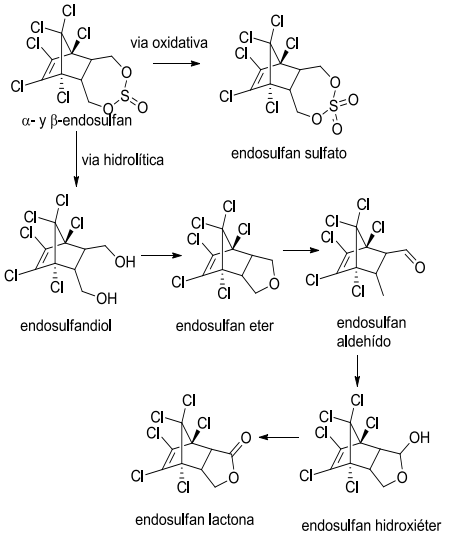
Patricia Lucero[c], Cynthia Magallanes-Noguera[a], Mónica Ferrari[a], Mirtha Nassetta[c], Fernando Giannini[b] y Marcela Kurina-Sanz[a]

[a]INTEQUI-CONICET - Área de Química Orgánica, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, (D5700HHW), Argentina. [b] Laboratorio de Ensayos Biológicos Área de Química General Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, (D5700HHW), Argentina. [c]CEPROCOR, Complejo Hospitalario Santa María de Punilla, Córdoba, (X5004AAP), Argentina. camagallanes@unsl.edu.ar

fitorremediación, endosulfán, *Gardenia jasminoides*.

La producción de plantas ornamentales agrega valor estético a la fitorremediación y hace que esta tecnología sea económicamente rentable. Aunque clasificado como un contaminante orgánico persistente desde 2011, el insecticida endosulfán todavía se utiliza en muchos países. En este trabajo se estudió la habilidad de cultivos celulares axénicos de *Gardenia jasminoides* Ellis de remover y fitotransformar los isómeros α y β de endosulfán a partir de medios acuosos contaminados con endosulfán grado técnico (EGT). Además se contrastó la toxicidad aguda de las soluciones contaminadas en instancias pre- y post-tratamiento sobre la especie íctica modelo *Poecilia reticulata.* La remoción y metabolización de EGT fue monitoreada por CG-ECD evaluando tanto la cantidad remanente de α- y β-endosulfán como la de los metabolitos de Fase I en el medio acuoso y en el material vegetal.

Las células indiferenciadas de *G. jasminoides* Ellis eliminaron el 97% del EGT en el medio acuoso en las primeras 48 h del ensayo mostrando una constante de remoción de primer orden con un valor de 0,02 h^{-1}. Paralelamente, se detectó la aparición de endosulfán sulfato como producto del metabolismo oxidativo y de otros metabolitos conocidos como endosulfán alcohol, endosulfán éter y endosulfán lactona, provenientes de la vía hidrolítica. También se lograron identificar por estudios espectrométricos dos nuevos metabolitos: endosulfán aldehído y endosulfán hidroxiéter. El estudio de la cinética de biotransformación permitió proponer las etapas de la vía hidrolítica de metabolización. El tratamiento fue efectivo para disminuir la toxicidad no observándose mortalidad de especímenes de *P. reticulata* en los medios extracelulares post-tratamientos que habían sido contaminados con concentraciones de EGT comprendidas entre los valores mínimos que producen el 100 % de mortalidad (MC100%M) y máximos que no producen mortalidad (MC0%M).



ACTIVIDAD ANTIFUNGICA DEL ACEITE ESENCIAL DE *MENTHA PULEGIUM* Y SUS COMPONENTES PRINCIPALES CONTRA *MONILINIA FRUCTICOLA*

Alejandro Madrid[1], Carolina Báez[1], Manuel Martínez[1], Carol Parra[2], Iván Montenegro[3] y Katy Diaz[4]

[1]Laboratorio de Productos Naturales y Síntesis Orgánica (LPNSO), Universidad de Playa Ancha, Valparaíso, CP 2340000, Chile, alejandro.madrid@upla.cl. [2]Laboratorio de Investigación en Nutrición y Alimentos (LINA), Departamento Disciplinario de Nutrición, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Playa Ancha, Valparaíso, CP 2340000, Chile, [3]Escuela de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, CP 2340000, Chile. [4]Departamento de Química, Universidad Técnico Federico Santa María, Valparaiso, CP 2340000, Chile.

Mentha pulegium, *Monilinia fructicola*, Aceite esencial

Mentha pulegium L., su nombre común es “Poleo”, abunda desde Coquimbo a Temuco (Chile); reconocida y aprovechada ya en tiempo precolonial como hierba medicinal por excelencia, ha conservado esta fama hasta nuestros días. Las infusiones de sus hojas y fragantes flores se emplean contra indigestiones y molestias internas; como también para lavar y curar heridas externas.[1] Por otra parte, el estudio de la composición química de su aceite esencial (AE) mostró la variabilidad de sus componentes entre regiones y reveló que el AE *de M. pulegium* presenta una amplia variedad de actividades biológicas como por ejemplo capacidad antibacteriana, antioxidante y antifúngica.[2]

En base a esta última actividad reportada del AE *M. pulegium* se recolectó 1 kg del material vegetal en octubre de 2018 en la V región de Valparaíso, Chile y se obtuvo su AE por hidrodestilación de las partes aéreas de *M. pulegium* con un rendimiento del 1.3%. La identificación de los componentes activos se realizó por GC-MS, la separación de los metabolitos mayoritarios se realizó mediante cromatografía en columnas y la actividad antifúngica del aceite se evaluó mediante el ensayo de microdilución frente al hongo fitopatógeno *Monilinia fructicola*. El ensayo biológico *in vitro* del AE de *M. pulegium* en contra del hongo *M. fructicola* fue efectivo a concentraciones de 150 y 250 mg/L causando un 69% y 95% de inhibición después de 48 horas de tratamiento, respectivamente. Estos resultados sugieren que los compuestos que pertenecen al AE de esta planta nativa tienen propiedades antifúngicas, en donde se identificaron 21 compuestos en el AE de *M. pulegium, siendo* pulegona (63,76%) y mentona (5,0%) los constituyentes principales. Estos compuestos fueron evaluados contra el hongo por separado a las mismas concentraciones que el AE y comparados con el compuesto comercial Mystic^{MR}. Los valores obtenidos por los compuestos puros mostraron porcentajes por debajo del 60% de inhibición micelial al ser comparados con el AE y el control positivo a iguales concentraciones. Los resultados generales proporcionan información importante para la posible aplicación del AE de *M. pulegium* como agente antifúngico en la industria de frutícola en los periodos de postcosecha.

1- Abdelli, A.; Moghrani, H.; Aboun, A.; Maachi, R. *Ind. Crops Prod.* 2007, **94**, 197–205.
2- Ouraïni, D.; Agoumi, A.; Ismaili-Alaoui, M.; Alaoui, K.; Cherrah, Y.; Amrani, M.; Belabbas, M.A. *Phytothér. Pharmacogn.* 2005, **4**, 147–157. **Agradecimientos**: Al proyecto FONDECYT Regular N 1190424.

OBTENCIÓN DE UN MEROTERPENOIDE BIOACTIVO MEDIANTE CO-CULTIVOS DE HONGOS ENDOFITOS

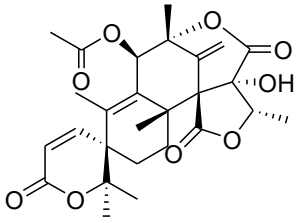
Cynthia Magallanes-Noguera[a], Jainara Santos do Nascimento[b], Felipe Moura Silva[b], Elda Gonçalves dos Santos[c], Ivo Santana Caldas[c], Jaine Honorata Hortolan Luiz[c], Marcela Kurina-Sanz[a] y Eliane de Oliveira Silva[b]

[a]INTEQUI-CONICET, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, Argentina, [b]Departamento de Química Orgánica, Instituto de Química, Universidad Federal de Bahía, Salvador, Brasil. [c]Departamento de Patología y Parasitología, Instituto de Ciencias biomédicas, Universidad Federal de Alfenas, Alfenas, Brasil. camagallanes@unsl.edu.ar

Hongos endófitos, co-cultivo, meroterpenoides.

Los hongos endófitos habitan dentro de los tejidos vegetales sin causar un daño aparente en la planta hospedadora y son considerados como una fuente de compuestos biológicamente activos con prometedoras aplicaciones en agricultura y medicina. El co-cultivo de dos o más hongos endófitos puede activar la expresión de *clusters* de genes silenciados, que podrían llevar al aislamiento de nuevos compuestos bioactivos. [1]

En base a esta hipótesis, se aislaron e identificaron 2 hongos endófitos *Talaromyces purpurogenus* H4 y *Phanerochaete* sp. H2. a partir de hojas de *Handroanthus impetiginosus* (Lapacho). El co-cultivo de ambos microorganismos en medios líquidos y sólidos condujo al aislamiento del compuesto **1** con un rendimiento del 16,3 %. Su fórmula molecular $C_{27}H_{32}O_9$ fue determinada por HRESIMS (*m/z* 499.1972 [M-H]). El análisis del espectro de ^{1}H-RMN mostró señales típicas de hidrógenos terpenoides y el espectro de ^{13}C-RMN evidenció 27 carbonos consistente con una estructura meroterpenoide. La estructura química de **1** fue identificada por análisis de 2D-RMN como un meroterpenoide inusual conocido como austin. Interesantemente, austin no fue detectado a partir de cultivos axénicos de ninguna de las dos cepas.



1 Austin

Austin mostró una promisoria actividad tripanocida con un valor de IC_{50} de 36.6 ± 1.2 µg/mL contra *Trypanosoma cruzi* en la forma de epimastigote. Aunque el índice de selectividad de Austin (IS: 4.79) fue menor al observado para benznidazol (IS: 23.45), el meroterpenoide fue 5 veces menos tóxico para células de mamífero que para epimastigotes. Estos resultados demuestran el potencial de austin en la búsqueda de nuevas drogas tripanocidas.

Referencias:

1- Bertrand, S.; Bohni, N.; Schnee, S.; Schumpp, O.; Gindro, K.; Wolfender, J. L. *Biotechnol Adv*. 2014, **32**, 1180-1204.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA FRENTE A *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DE EXTRACTOS DE *JODINA RHOMBIFOLIA* OBTENIDOS CON FLUIDOS SUPERCRÍTICOS

Edith Marín[a], José L. Zacúr[c], Marcela C. Audisio[a], Viviana E. Nicotra[b] y María L. Uriburu[a]

[a]INIQUI-CONICET. Facultad de Ciencias Exactas, UNSa, Salta, CP 4400, Argentina, marin.edith.m@gmail.com. [b]IMBIV-CONICET. Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Córdoba, Argentina. [c]Facultad de Ingeniería. UNJu, Jujuy, Argentina.

Jodina rhombifolia, fluido supercrítico, *Staphylococcus aureus*.

Jodina rhombifolia es la única especie en su género, habita las zonas tropicales y subtropicales de Argentina. Esta especie fue ampliamente utilizada en medicina tradicional a lo largo de la historia, [1] sin embargo los estudios químicos y biológicos son escasos, informándose la presencia de *C*-glicosilflavonoides. [2] En vista de los escasos reportes sobre el género *Jodina* se decidió abordar el estudio fitoquímico de *Jodina rhombifolia* lo cual permitió la caracterización de los metabolitos mayoritarios: (+)-lyoniresinol, 4-hidroxiacetofenona, 4-hidroxibenzaldehído, 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído y derivados glicéridos de ácidos grasos. Estos últimos son poco frecuentes por la presencia de funciones epóxido (ácidos glicídicos).

Se evaluó la eficacia de hacer la extracción del material vegetal con fluidos supercríticos por ser una estrategia amigable con el medio ambiente. Es por esto que se estudió la actividad antimicrobiana de los extractos obtenidos con CO_2 (a diferentes temperaturas y presiones supercríticas) y de los extractos residuales de la extracción. Los ensayos se realizaron frente a cuatro cepas de *Staphylococcus aureus*: *S. aureus* 172, *S. aureus* 239, *S. aureus* 271 y *S. aureus* 298 mediante una modificación de la técnica de Bioautografía, sembrando 500μg de cada extracto en papel cromatográfico. La actividad se observó por la aparición de un halo de inhibición luego de la incubación del sistema.

La fracción extraída a 40°C y a 200 bar presentó actividad frente a *S. aureus* 271 y *S. aureus* 298, mientras que la obtenida a 60°C y 400 bar fue activa frente a las cuatro cepas ensayadas. Los extractos residuales de la extracción con CO_2 no mostraron actividad. Estos resultados indican que la extracción con CO_2 permitió la separación de compuestos activos frente a *S. aureus*. Se está realizando un estudio fitoquímico bioguiado para la identificación de los constituyentes principales responsables de la actividad antimicrobiana.

Referencias:

1- Barboza, G.; Cantero J.; Núñez C.; Pacciaroni, A.; Ariza Espinar, L. *Kurtziana* 2009, **34** (1-2), 7-365.
2- Montanha, J.; Schenkel, E.; Cardoso-Taketa, A.; Dresch, A.; Langeloh, A.; Dallegrave, E. *Journal of Pharmacognosy* 2009, **19**, 29-32.

DISEÑO DE NANOTRANSPORTADORES DE FÁRMACOS DIRIGIDOS AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL BASADOS EN DENDRIMEROS PAMAM Y UN PEPTIDO PENETRANTE DE CELULAS

Kelly P. Marrugo[1], Cristian H. Campos[1], Joel B. Alderete[2] y Natalia A. Ortiz[3]

[1]Departamento de Fisicoquímica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Concepción, Concepción, código postal 4030000, Chile, kmarrugo@udec.cl. [2]Instituto de Química de Recursos naturales, Universidad de Talca, Talca, código postal 3460000, Chile. [3]Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Concepción, código postal 4030000, Chile.

Palabras claves: Dendrímeros PAMAM, drug delivery, sistema nervioso central.

Los polímeros de poliamidoamina, mejor conocido como dendrímeros PAMAM, son macromoléculas sintéticas altamente ramificadas, de tamaño bien definido y forma globular. Tienen la capacidad de encapsular moléculas de fármaco al interior de sus cavidades hidrofóbicas y ejercer la liberación controlada de éstos en el lugar de acción.[1] Actualmente, se encuentran entre las nanopartículas estudiadas para la entrega de fármacos a nivel de sistema nervioso central (SNC) al ser funcionalizados en su superficie con vectores que puedan atravesar la barrera hemoencefálica (BHE).[2]

En tal sentido, en este trabajo se propuso diseñar y sintetizar un nuevo nanotransportador de fármacos basado en dendrímeros PAMAM de cuarta generación con posible aplicación en el tratamiento y diagnóstico de enfermedades del SNC. Para ello se eligió como vector de internalización el péptido trans-activador de transcripción (pTAT) derivado del virus-1 de inmunodeficiencia humana (HIV-1), un conocido péptido penetrante de células con capacidad de atravesar la BHE.[3] Asimismo, se decidió funcionalizar las aminas superficiales de PAMAM-G4 a cierto porcentaje de acetilación con el objetivo de aumentar la viabilidad celular de neuronas del hipocampo de ratones para ensayos posteriores.

Se sintetizó el nanotransportador PAMAM-AC50-pTAT en una secuencia de 3 pasos de reacción. La caracterización previa de PAMAM-G4, PAMAM-AC50 y del péptido pTAT por RMN ^{1}H fue fundamental para elegir la zona adecuada en el espectro ideal para la cuantificación de pTAT en el nanotransportador, mediante una relación de integrales de señales invariables de ambos compuestos. La unión del pTAT con el dendrímero se realizó con el linker GMBS, el cual reaccionó de forma óptima a pH 8,4. Manteniendo una relación estequiométrica PAMAM-AC50:GMBS:pTAT 1:8:6 Se obtuvo un valor promedio de 3,5 moléculas de pTAT por molécula de dendrímero.

Referencias:

1-Gao, K.; Jiang, X. *Int. J. Pharm*. 2006, **310**, 213-219
2-Jolly, A.M.; Bonizzoni, M. *Supramol. Chem*. 2014, **27**, 151-160
3-Rizzuti, M.; Nizzardo, M.; Zanetta, C.; Ramirez, A.; Corti, S. *Drug Discov. Today*. 2015, **20**, 76-85

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DE *NOTANTHERA HETEROPHYLLA* (Ruiz et Pav) G. Don

Manuel A. Martínez, Carolina Báez, Susana B. Flores y Alejandro M. Madrid

Laboratorio de productos naturales y síntesis orgánica, Departamento de Química, Facultad de ciencias naturales y exactas, Universidad de Playa Ancha, Valparaíso, 2340000, Chile, manuel.m.lobos@gmail.com.

Notanthera heterophylla, hemiparásita, antocianina.

Notanthera heterophylla (Ruiz et Pav) G. Don, es una especie de la familia Loranthaceae conocido comúnmente como quintral del boldo, este género es endémico y monotípico de la flora chilena. Esta posee hojas ovaladas de hasta 3 cm de largo, sus inflorescencia están compuestas por triadas de flores o racimos, de color blanco a rosado, su fruto en forma de baya es color purpura a casi negro y se distribuye entre la región de Valparaíso y Aysén. Esta especie es capaz de parasitar especies como *peumus boldus* (boldo), entre otras. Específicamente hemiparásita, lo cual implica que obtiene el agua, minerales y azúcares de la planta que utiliza como huésped pero es capaz de realizar fotosíntesis de forma autónoma.[1, 2]

Se preparó el extracto de fruto de quintral del boldo por medio de ultrasonido, utilizando etanol como solvente, para luego realizar análisis cualitativos que demostraron la presencia de antocianinas, las cuales al ser un tipo de flavonoides y estos a su vez poseer actividad antioxidante podrían estar proporcionando al extracto etanólico diferentes propiedades, tales como las que posee la especie de la misma familia, *Tristerix corymbosus* que también se comportan como plantas hemiparásitas y poseen propiedades astringentes y la infusión de hojas y flores de la misma, se usan para tratar úlceras estomacales, hemorragias internas, dolor de garganta y también para bajar el colesterol.[1]

Estos resultados cualitativos nos motivan a determinar la actividad antioxidante del miembro en estudio (DPPH·, FRAP y TRAP), donde se destaca la actividad antioxidante del radical libre estable DPPH· (< 100 mg*mL^{-1}), que si bien se encuentra sobre el control positivo Trolox y ácido gálico, no debemos olvidar que esto es un extracto, y por ende posee diferentes fitoconstituyentes que podrían estar potenciando la actividad, o bien solapándola. Estos resultados obtenidos demuestran la necesidad de potenciar estudios más profundos que permitan determinar las propiedades que posee la especie en estudio, puesto que de ella no existe investigaciones que respalden un potencial uso medicinal y los resultados obtenidos son prometedores.

Referencias:

1-Marticorena, A.; Alarcón, D.; Abello, L.; Atala, C. *Plantas trepadoras, Epífitas, y parásitas nativas de Chile.* 2010, Ed. Corporación chilena de la madera 264-265.
2-Villagrán, C.; Marticorena, C.; Armesto, J. *Flora de las plantas vasculares de Zapallar.* 2007, 162.

CATIONIZACIÓN Y CARBOXIMETILACIÓN DEL POLISACÁRIDO PARAMILON – APLICACIONES COMO DESINTEGRANTE DE COMPRIMIDOS FARMACÉUTICOS Y FLOCULANTE DE COLOIDES

María C. Matulewicz[a], Yasmin Daglio[a], María C. Rodríguez[a] y Hector Prado[b,c]

[a]Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Química Orgánica-CIHIDECAR (CONICET-UBA), 1428EGA, Buenos Aires, Argentina, cristina@qo.fcen.uba.ar
[b]Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Tecnología Farmacéutica, Cátedra de Tecnología Farmacéutica II, 1113AAD, Buenos Aires, Argentina
[c]Universidad de Buenos Aires, CONICET, Instituto de Tecnología de Alimentos y Procesos Químicos (ITAPROQ), 1428EGA Buenos Aires, Argentina

Paramilon, Derivatización, Aplicaciones.

Las aplicaciones del polisacárido de reserva paramilon, un (1→3)-β-D-glucano, han sido poco exploradas. Una de las razones es que su escasa solubilidad en agua dificulta algunos de sus potenciales usos. El objetivo del presente trabajo fue la obtención de paramilon cationizado y carboximetilado a fin de mejorar su solubilidad en agua y de buscar aplicaciones novedosas del paramilon nativo de la mutante incolora *Euglena gracilis* (WZSL) (Instituto de Biofísica de Pisa, Italia) y de sus derivados como agentes floculantes de coloides y desintegrantes de comprimidos farmacéuticos.

La cationización se llevó a cabo en un medio acuoso (90 ºC, 2 h) conteniendo paramilon nativo, cloruro de 3-cloro-2-hidroxipropiltrimetilamonio y NaOH en una relación molar 1,0 : 7,5 : 11,2, respectivamente. La carboximetilación se realizó también en un medio acuoso (70 °C, 1,5 h) conteniendo paramilon nativo, ácido cloroacético y NaOH en una relación molar de 1,0: 3,0 : 12,2, respectivamente. El grado de sustitución se determinó por análisis elemental, conductimétrico y por RMN de ^{1}H. Los productos fueron caracterizados por FT-IR, RMN de ^{1}H, ^{13}C y ^{1}H-^{13}C HSQC, y microscopia electrónica de barrido. Además los derivados se sometieron a una metanólisis y los metilglicósidos se analizaron por espectrometría de masa ESI. La actividad floculante se midió contra una suspensión de caolín en una solución de buffer tris/HCl (pH 8) y se registró la turbidez relativa a 500 nm a tiempo 0 durante 15 minutos. Para los ensayos de actividad desintegrante se prepararon diferentes lotes de comprimidos placebo sin y con el agregado de paramilon o de croscarmelosa sódica. La actividad desintegrante se midió en el equipo descripto para ese fin en la Farmacopea Argentina.

Las técnicas analíticas empleadas confirmaron el éxito de las reacciones de derivatización. Los grados de sustitución obtenidos fueron de 0,3 para el derivado catiónico y de 0,25 para el aniónico. Los estudios mediante RMN son consistentes con una sustitución preferencial en la posición 2 de la unidad monosacarídica. El paramilon nativo tuvo un desempeño similar como agente desintegrante de comprimidos que la croscarmelosa sódica, un conocido superdesintegrante empleado en la actualidad. Por su parte, el paramilon catiónico presentó una actividad floculante comparable a la de poliacrilamidas catiónicas comerciales. El derivado aniónico, formó estructuras de tipo gel y podría ser empleado, eventualmente, en la formulación de sistemas farmacéuticos de liberación controlada de tipo matricial o como agente de suspensión en esa u otras industrias.

ARTEMISININA Y ENFERMEDEDAS DE CHAGAS: SINTESIS Y EVALUACIÓN DE COMPUESTOS TRIOXANICOS

Noelia S. Medran,[1] Melisa Sayé,[2] Agustina La Venia,[1] Mirta P. Mischne,[1] Claudio A. Pereira[2] y Guillermo Labadie[1]

[1]Instituto de Química Rosario - IQUIR (CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, S2002LRK, Argentina, medran@iquir-conicet.gov.ar
[2]Laboratorio de Parasitología Molecular. Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari" (IDIM, CONICET-UBA)

Chagas, Artemisinina, Trioxanos

En Latinoamérica, las enfermedades causadas por tripanosomátidos representan uno de los problemas de salud pública más acuciantes y complicados. La quimioterapia de la enfermedad de Chagas es obsoleta y limitada, requiriéndose nuevos fármacos selectivos y específicos para la fase crónica de la enfermedad. El 1,2,4-trioxano natural artemisinina y sus derivados semisintéticos presentan un impresionante abanico de actividades biológicas, entre las cuales se puede resaltar su sobresaliente capacidad antimalárica. En la actualidad numerosas propiedades farmacológicas han sido sumadas al perfil de esta familia de compuestos, tales como antiviral, antifúngico, anticancerígenos, antiinflamatorios.[1] A pesar de la amplia variedad de bioactividades demostradas por artemisinina y compuestos relacionados, su capacidad antichagásica permanece escasamente estudiada.[2] Es por este motivo que nos hemos interesado en evaluar la actividad biológica de artemisinina y artesunato en diferentes estadios del parasito *T. cruzi* (Figura 1a). Además, hemos decidido sintetizar y evaluar derivados simplificados que presenten la porción trioxánica, considerada el farmacóforo del producto natural en cuestión (Figura 1b). Dichos trioxanos fueron sintetizados siguiendo una secuencia desarrollada previamente en nuestro grupo de trabajo, basado en la fotooxigenación de β-ionona y derivados.[3]

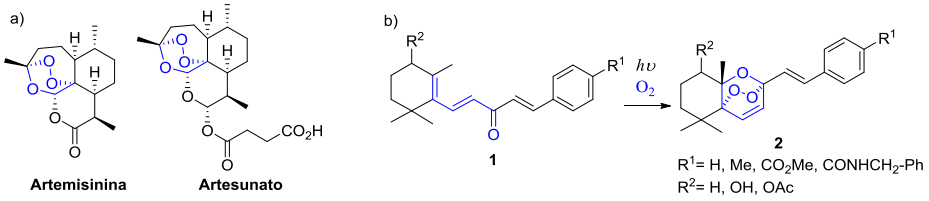


Figura 1. Compuestos trioxánicos seleccionados para la evaluación de su actividad antiparasitaria contra *T. cruzi*

Referencias:

1- W. E. Ho, H. Y. Peh, T. K. Chan, W.S. F. Wong *Pharmacol. Ther.*, 2014, 142, 126–139.
2- Y. V. Mishina, S. Krishna, R. K. Haynes, J. C. Meade *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2007, 1852–1854.
3- A. La-Venia, E. G. Mata, M. P. Mischne *J. Comb. Chem.*, 2008, 10, 504-506.

DITERPENOS DE *GRINDELIA* WILD. COMO BIOINSECTICIDAS SELECTIVOS

Mesurado M. de los A.[1], Misico, R.[2], Socolsky C.[1], Bardón A.[1], Cartagena E.[1]

[1]Instituto de Química Orgánica, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, UNT, San Miguel de Tucumán, 4000, Argentina.[2]Departamento de Química Orgánica y UMYMFOR (CONICET-UBA), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, C1428EGA, B.A, Argentina. mmesurado@gmail.com

Grindelia, Diterpenos, Bioinsecticidas.

Continuando con nuestras investigaciones de Grindelias Argentinas, en este trabajo se informan por primera vez tres estructuras diterpénicas en *Grindelia puberula* (**1**-**3**) y el modo de acción insecticida de dos grindelanos principales (**4**-**5**), aislados previamente de *G. chiloensis*, activo frente a la plaga *Spodoptera frugiperda* biotipo maíz y no tóxico frente a microorganismos no blanco de importancia ecológica.

Los diterpenos **1**-**3** fueron elucidados mediante metodologías combinadas de RMN y EM de alta resolución, principalmente. La configuración absoluta fue establecida mediante estudios de dicroísmo circular (DC) y cálculos teóricos. El modo de acción insecticida se determinó por el análisis de índices nutricionales y se comprobó mediante microscopía electrónica de transmisión (MET) de cortes histológicos del mesenteron del insecto-plaga alimentado con dieta tratada con el producto natural **4** a 100 μg/g. Las bacterias no patógenas aisladas de plantas y suelo: *Lactobacillus plantarum* INBF2 y *Bacillus subtilis* INBF1, respectivamente, fueron tratadas con el grindelano ácido **4** y su derivado metilado **5** y se determinaron parámetros microbiológicos de crecimiento y actividad tensoactiva con el método de micro-dilución en caldo y la técnica de *oil spreading*, respectivamente.

El modo de acción insecticida de los grindelanos lipofílicos se dedujo por el daño celular ocasionado a nivel del intestino medio, engrosamiento de la membrana peritrófica acelular y el notable aumento del número de mitocondrias, como una señal evidente de defensa. A diferencia, estos productos lipofílicos no resultaron inhibitorios frente a microorganismos no *target* de importancia clave en los ciclos biogeoquímicos y en las interacciones benéficas planta-bacteria. Un rasgo sorprendente es que las bacterias incrementaron la biosíntesis de tensoactivos lo que optimiza la metabolización de **5** en una semana y en tres semanas **4**, lo cual fue monitoreado mediante cromatografía; lo que sugiere su biodegradabilidad. Los diterpenos **1**-**3** ejercieron importantes efectos subletales que impidieron la cópula lo cual evitaría su propagación.
Este estudio contribuye al desarrollo de un protocolo para descubrir nuevas estructuras bioinsecticidas selectivas para el control racional de la plaga fitófaga de maíz *S. frugiperda*.

1,2,3-TRIAZOLES: POTENTES INHIBIDORES DUALES DE ACETIL Y BUTIRILCOLINESTERASA

Yanina F. Moglie,[1] Valeria Cavallaro,[1] Fabián Santana-Romo[2], A. Paula Murray[1] y Flavia C. Zacconi.[2]

[1] INQUISUR-CONICET-Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, (8000) Bahía Blanca, Argentina. ymoglie@uns.edu.ar. [2] Facultad de Química y Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile.

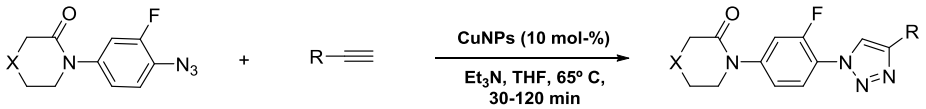
Triazoles, inhibidores, colinesterasa.

El Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo crónico, que se caracteriza clínicamente por deterioro en la memoria, cognición compleja, lenguaje, emoción y comportamiento. Los inhibidores de colinesterasa, donepezilo, tacrina y galantamina son los fármacos aprobados para el tratamiento sintomático de esta enfermedad.

Por otro lado, los 1,2,3-triazoles son heterociclos de cinco miembros que poseen una destacada actividad biológica como antialérgicos, antibacterianos, anti-HIV, antifúngicos y anticancerígenos, entre otras.

Continuando con nuestras investigaciones basadas en la síntesis de compuestos con actividad biológica[1] promovida por nanopartículas metálicas,[2] en este trabajo queremos presentar los resultados obtenidos en la evaluación *in vitro* de la actividad inhibitoria de las enzimas acetil (ACE) y butirilcolinesterasa (BuCE) de una serie de nuevos triazoles. El uso de cálculos computacionales confirmó los resultados obtenidos.

Se sintetizaron una serie de nuevas azidas aromáticas incorporando en su estructura un anillo de lactama con diferentes heteroátomos (C, S, O, N-Boc) en posición 4. Los triazoles fueron preparados a través de la cicloadición 1,3-dipolar entre azidas aromáticas y alquinos terminales catalizada por nanopartículas de cobre (10 mol%), trietilamina (10 mol%) utilizada como base, en tetrahidrofurano a 65^0 C. Los compuestos se obtuvieron con buenos a excelentes rendimientos del producto aislado y en tiempos cortos de reacción.



De todos los nuevos triazoles preparados, aquellos que poseen en su estructura un anillo de lactama, presentaron valores de inhibición más potentes contra ACE y BuCE que los derivados con diferentes heteroátomos en posición 4. (Agradecemos a CONICET, ANPCyT y SGCyT-UNS).

Referencias:

1- Cavallaro, V.; Moglie, Y.; Murray, A.P.; Radivoy, G. *Bioorg. Chem.* 2018, **77**, 420-428.
2- Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G. *Acc. Chem. Res.* 2015, **48**, 2516-2528.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

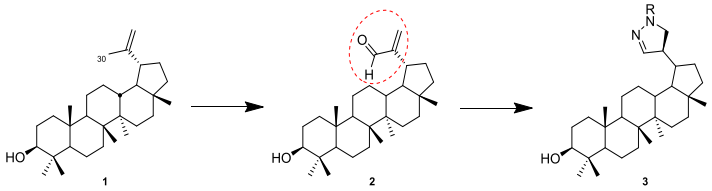
OXIDACIÓN ALÍLICA DE α-PINENO EMPLEANDO UN CATALIZADOR HETEROGÉNEO BINARIO $Pd/SeO_2/SiO_2$

Florencia A. Musso[1], M. Belén Faraoni[1#] y M. Alicia Volpe[2].

[1] INQUISUR (CONICET – UNS), Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, 8000, Argentina. [2] PLAPIQUI (CONICET – UNS), Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, 8000, Argentina. [#] Miembro de la CIC.
florencia.musso@uns.edu.ar

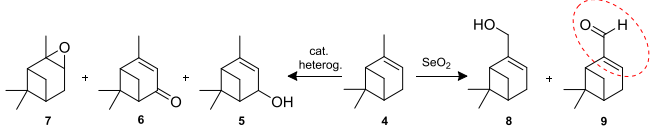
α-pineno, oxidación alílica, óxido de selenio.

El lupeol (**1**), un triterpeno comúnmente aislado de varias especies vegetales, ha demostrado un gran potencial farmacológico.[1] Modificaciones sobre el esqueleto lupano han permitido obtener análogos biológicamente más activos que **1**. Una de las modificaciones en la funcionalidad del grupo isopropenilo conduce al aldehído α,β-insaturado **2**, intermediario reactivo para la síntesis de nuevos análogos bioactivos (**3**).[2]



La oxidación alílica con SeO_2 es una de las técnicas más tradicionales para llevar a cabo la oxidación del C-30. Sin embargo, esta reacción presenta desventajas tales como el empleo de relaciones estequiométricas elevadas, tiempos de reacción muy largos y mezcla de productos. A partir de estas observaciones, se propone en este trabajo realizar dicha oxidación diseñando un catalizador heterogéneo, como una alternativa atractiva a la metodología clásica. Considerando que **1** se trata de un compuesto natural, se utilizó α-pineno (**4**) como sistema modelo para llevar a cabo la transformación propuesta.

Estudios realizados empleando catalizadores heterogéneos de Fe y Cr, mostraron selectividad a verbenona (**6**).[3] Teniendo en cuenta nuestro interés en la obtención de myrtenal (**9**), se sintetizó un catalizador de SeO_2 soportado sobre sílica, el cual mostró un progreso lento de la reacción. El agregado de Pd al sistema SeO_2/SiO_2 llevó a un aumento en la conversión en menor tiempo, con una importante selectividad a myrtenal.



Concluimos que el nuevo sistema heterogéneo binario $Pd/SeO_2/SiO_2$ es adecuado para oxidar α-pineno en la posición alílica de interés. Estos resultados se extenderán a **1**, aislado previamente de *Chuquiraga erinacea*, con el objetivo de obtener el bloque de construcción **2**, importante para la síntesis de nuevos derivados triterpénicos bioactivos.

Referencias:

1- Siddique, H. R.; Saleem, M. *Life Sci.* 2011, **88**, 285–293.
2- Khan, M. F.; Maurya, C. F.; Dev, K.; Arha, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2014, **24**, 2674–2679.
3- Kholdeeva, O. A.; Skobelev, I. Y.; Ivanchikova, I. D.; *et al*. *Catal. Today*. 2014, **238**, 54-61.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

CONSTITUENTS OF THE BOLIVIAN HIGHLANDS FOOD PLANT *OMBROPHYTUM SUBTERRANEUM*

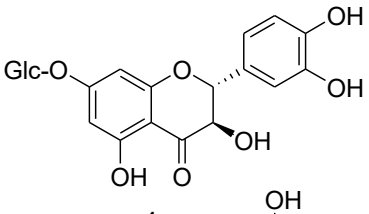
Nélida Nina[1], Alberto Giménez[2] and Guillermo Schmeda-Hirschmann[1]

[1]Laboratorio de Química de Productos Naturales, Instituto de Química de Recursos Naturales, Universidad de Talca, Campus Lircay, Talca, Chile
[2]Instituto de Investigaciones Farmaco-Bioquimicas, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia

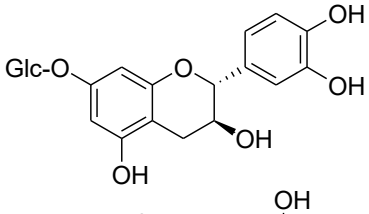
Parasite plant, Bolivia, Ombrophytum subterraneum

The underground parasite plant *Ombrophytum subterraneum* (Aspl). Hansen (Balanophoraceae) occurs in the highlands of Argentina, Bolivia, Chile, Ecuador and Peru. It usually grows during the rainy season and parasites the terminal roots of host woody plants, mainly shrubs and herbs belonging to the Asteraceae family.[1] Little is known on the chemistry and bioactivity of this South American highland species. Therefore, the aim of the work was to assess the occurrence of phenolics in the different parts of the plant.

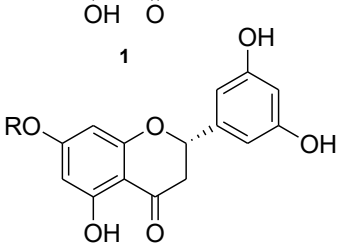
The whole plant was collected in March 2016, in the highlands of Southern Bolivia (20°19'57'' S, 66°49'22'' W). The fruit, tuber and inflorescences were separately processed, macerated with 96% ethanol (1:5 w/v). The main compounds were isolated by a combination of Sephadex LH-20 column and Counter Current Chromatography and identified by spectroscopic and spectrometric means. Five compounds were isolated from tuber and inflorescences extracts, they are taxifolin 7-*O*-glucoside **1,** epicatechin 7-*O*-glucoside **2,** 3',5,5',7-tetrahydroxyflavanone 7-*O*-β-D-1→6 diglucoside **3** 3',5,5',7-tetrahydroxyflavanone 7-*O*-*β*-D-glucoside **4** and quercetin 7-*O*-glucoside **5.**



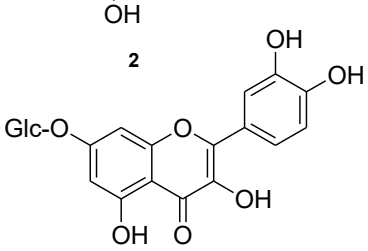
1



2



3 R = Glc
4 R = GlcOGlc



5

The occurrence of all of these compounds in *O. subterraneum* is reported by first time. Compound **3** and **4** are described by first time in Balanophoraceae family, compound **4** was isolated before from *Jasminum lanceolarium* leaves and twigs.[2] However, the genine of compound **1**, **2** and **5** have been reported before in some species from Balanophoraceae family.[3]

1- Moron, E. *Latinas Editorial*. 2005, 1ed, 20-25.
2- Sun, J.-M.; Yang, S.-S.; Zhang, H. *Chem Phar Bull*. 2007, **55**, 474-476.
3- Weinges, K; Kolb, R. *Phytochemistry*. 1971, **10**, 829-833.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

OBTENCIÓN BIOCATALIZADA DE ÁCIDO *p*-NITROBENZOICO A PARTIR DE ÁCIDO *p*-AMINOBENZOICO

Matías L. Nóbile, Abigail M. Stricker, Lucas Marchesano y Elizabeth S. Lewkowicz.

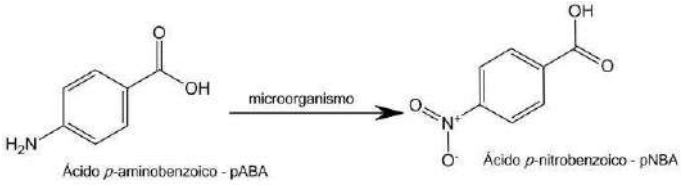
Laboratorio de Biocatálisis y Biotransformaciones, Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, Bernal (1876), Buenos Aires, Argentina, mnobile@unq.edu.ar.CONICET

Nitrocompuestos aromáticos, biocatálisis, células enteras.

Hasta el presente, se han identificado más de 200 productos naturales que contienen grupos nitro, siendo muchos de ellos de gran importancia comercial. Entre los más difundidos y con mayor bioactividad se pueden mencionar la Aureotina, un agente tumoral, y el Benznidazol, el fármaco más empleado para infecciones con *Trypanosoma cruzi*. La síntesis química de estos compuestos conlleva rendimientos bajos, la formación de subproductos peligrosos y baja estéreo- y regioselectividad. Para reducir el impacto ambiental y mejorar la factibilidad económica de estos procesos, es necesario el desarrollo de nuevas estrategias de síntesis. Una posible involucra el uso de enzimas, siendo la *N*-oxigenasa AurF la más prometedora. Esta enzima se encuentra en bacterias del género *Streptomyces*, y al ser una enzima altamente específica, podría usarse para realizar la *N*-oxidación crítica de la producción de los fármacos antes mencionados, además de otros compuestos de alto interés industrial.

El uso de células enteras con fines biocatalíticos es bien conocido, particularmente en casos en que las enzimas comerciales sean inestables, requieran cofactores o sean difíciles de purificar. En este trabajo se realizó un *screening* sobre el cepario de nuestro laboratorio, empleando como modelo la reacción de *N*-oxidación de ácido *p*-aminobenzoico (pABA) a ácido *p*-nitrobenzoico (pNBA). Herramientas filogenéticas y bioinformáticas mostraron que los géneros *Streptomyces, Aeromonas, Pseudomonas* y *Bacillus* podrían realizar la bioconversión propuesta, siendo los primeros los únicos que presentan la enzima AurF, cuya particular actividad es la deseada.

Tanto los resultados hallados en la etapa de *screening* como los ensayos de optimización (pH, concentración de reactivos, buffer y cantidad de catalizador empleado) arrojaron resultados positivos pero conversiones muy bajas. Complementariamente se utilizaron estrategias de activación inespecíficas de las rutas metabólicas secundarias: inducción por presencia de sustrato durante el crecimiento microbiano, inducción por *stress* empleando otros microorganismos e inducción por *starvation* para mejorar el rendimiento de la reacción biocatalizada. En estas condiciones se hallaron al menos tres cepas del género *Streptomyces* con actividad *N*-oxigenasa, las cuales no han sido previamente reportadas para este tipo de reacciones. Las mejores conversiones obtenidas fueron aquellas en las que *Streptomyces* fue expuesto a otros microorganismos del mismo nicho ecológico.



COMPARACIÓN DE MIELES CHILENAS MEDIANTE TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS Y EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE

Verónica R. Olate[1], Luis Guzmán Jofré[2], Hou Yi Huang[3] y Guillermo Schmeda-Hirschmann[3]

[1] Fraunhofer Chile Research, Center for Systems Biotechnology, Santiago, CP: 8580704, Chile, veronica.olate@fraunhofer.cl; [2]Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunohematología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Talca, CP: 3460000, Chile; [3]Instituto de Química de Recursos Naturales, Universidad de Talca, CP: 3460000, Chile.

Mieles, compuestos volátiles, actividad antioxidante

La miel es el principal producto derivado de la apicultura y es considerda como un prudcto de alto valor nutricional, pues contiene al menos unos 180 compuestos diferentes, incluyendo azúcares, proteínas, aminoácidos libres, minerales esenciales, vitaminas y enzimas,[1] así como también una gran variedad de polifenoles y compuestos volátiles.[2,3] La composición de la miel es extremadamente variable y depende de su origen floral, así como también de factores externos. En los últimos años se ha puesto un especial interés en el estudio de los perfiles químicos de la miel, ya que es una herramienta útil para establecer su origen, asi como también para revelar adulteraciones.

El presente trabajo tiene por objetivo comparar la composición de mieles chilenas mediante técnicas cromatógraficas. Para este fin, se prepararon extractos de miel enriquecidos en compuestos fenólicos (utilizando Amberilta XAD-7/Metanol) y extractos enriquecidos en compuestos volátiles y semi-volátiles (extracción con cloroformo). Los extractos enriquecidos en fenólicos fueron analizados mediante HPLC-DAD y los extractos de compuestos volátiles y semi-volátiles fueron analizados mediante GC-MS. La actividad antioxidante de las mieles se determinó mediante los ensayos de DPPH y FRAP, además de la cuantificación de fenoles y flavonoides totales.

Mediante las técnicas cromatográficas se observó que las mieles presentaron diferente composición relativa con contenidos variables de fenoles (8,8-70,1 mg Eq. Ac. Gal/100 g de miel) y flavonoides totales (0,6-6,4 mg Eq Cateq/100 g de miel). La actividad antioxidante de las mieles, medida a través de su IC_{50}, varía entre 3,1–646,8 mg/mL para la técnica de DPPH. Por su parte, los IC_{50} obtenidos mediante la técnica de FRAP varían entre 65,4-710,7 µmol Trolox/100 g de miel y 0,1-1,09 mmol Fe^{2+}/100 g de miel.

En conclusión, los resultados indican que la composición química de las mieles es variable, presentando perfiles cromatográficos, actividad antioxidante y contenido de fenoles/flavonoides totales diferentes.

Referencias:

1- Alvarez-Suarez, J.M.; Giampieri, F.; Battino, M. *Curr. Med. Chem*. 2013, **20**, 621-638.
2- Ciulu, M.; Spano, N.; Pilo, M.I.; Sanna, G. *Molecules* 2016, **21**, 451.
3- Kružík, V.; Grégrová, A.; Rajchl, A.; Čížková, H. *J. Apic. Sci*. 2017, **61**, 17-27.

COMPOSICIÓN FITOQUÍMICA Y ANTIFUNGICA DEL ACEITE ESENCIAL DE *FABIANA IMBRICATA*

Vania Olave González[1,2], Ignacio Bravo Lobos[1,2], Camila Venegas Valdés[1,2], Iván Montenegro Venegas[1] Alejandro Madrid Villegas[2]

[1]Escuela de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, CP 2340000, Chile. [2]Laboratorio de Productos Naturales y Síntesis Orgánica (LPNSO), Universidad de Playa Ancha, Valparaíso, CP 2340000, Chile
vania.olave@alumnos.uv.cl

fabiana imbricata, candida albicans, sesquiterpenos.

La candidiasis vulvovaginal es producida por la levadura patógena *Candida albicans* y es la segunda causa de infección vaginal en la mujer después de la vaginosis bacteriana.[1] Se presenta como flujo vaginal blanco grumoso, sin mal olor, acompañado de disuria, prurito, eritema y edema vulvar. El tratamiento para esta patología es Fluconazol y/o Clotrimazol.[1] El tratamiento con estos azoles puede generar diversas reacciones adversas, por lo que es preciso utilizar métodos fitoterapéuticos que disminuyan los efectos secundarios.

Fabiana imbricata Ruiz & Pav, comúnmente llamado "Romero Pichi", es un arbusto medicinal endémico de Chile. La parte de la planta utilizada en la medicina popular son los tallos ramosos y su uso se debe a las propiedades diuréticas, digestivas y antisépticas. Se emplea principalmente en el tratamiento de afecciones de las vías urinarias .[2] En base a las propiedades antimicrobianas concedidas por la medicina popular a esta planta es que se presenta el estudio del aceite esencial de romero pichi y la evaluación de su capacidad antifúngica frente a dos cepas de *Candida albicans* mediante el método de la microdilución.

El aceite obtenido por hidrodestilación se obtuvo con un 0,48% y su análisis arrojó la presencia de compuestos mayoritarios como son una serie de sesquiterpenos con una gran diversidad estructural y un compuesto aromático como acetovanilona, con una potente actividad frente a cepas de *Candida* .[3] Los resultados encontrados se sustentan en la composición del aceite esencial de romero Pichi el cual presento valores alentadores de CIM por debajo los 50µg/mL frente a las cepas de *Candida albicans*, *C. kruzei* y *C. glabrata* ensayadas.

Referencias:

1- Bertoló, S.; Fich, F.; Santander, E. Norma de profilaxis, diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (ITS). MINSAL, Santiago, Chile, 2016.
2- Cuello, S., Alberto, M.R., Zampini, I.C., Oredoñez, R.M., Isla, M.I., *J. Ethnopharmacol*. 2011, **137**, 512–522.
3- Kaloriti, D. *mBio*. 2014, **5**, e01334-14.

GÉNERO *EXODECONUS* COMPOSICIÓN QUÍMICA Y SUS IMPLICANCIAS TAXONÓMICAS

Adriana del V. Pacciaroni, Carina N. Casero, Fátima Gutiérrez Nicolás, Gloria E. Barboza y Viviana E. Nicotra.

[a]Instituto Multidisciplinario de Biologia Vegetal (IMBIV – CONICET), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, 5000 Córdoba, Argentina. E-mail: pacadv@fcq.unc.edu.ar

Exodeconus, withanólidos, quimiotaxonomía.

Exodeconus es un género andino perteneciente a la familia Solanaceae; comprende unas seis especies que habitan en las costas de Ecuador, Perú y norte de Chile hasta el noroeste de Argentina. Existen varias posiciones respecto a la ubicación y las relaciones de parentesco de este género dentro de los sistemas de clasificación de la familia.[1] Por otra parte, está en proceso de descripción una especie, inicialmente identificada como *E. pusillus,* cuyas características morfológicas sugieren que se trata de una especie nueva dentro del género.[2]

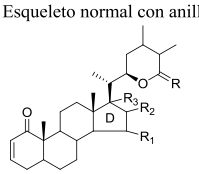
En vista de estos interrogantes taxonómicos se llevó a cabo el estudio fitoquímico de *E. pusillus*, *E. prostatus*, *E. integrifolius*, *E. flavus* y la especie aún inédita (*Exodeconus* sp.) y se analizaron los resultados obtenidos sumado a los datos reportados para *E. maritimus.*[3] El estudio químico estuvo orientado hacia la búsqueda de metabolitos característicos de Solanaceae (lactonas esteroidales denominadas withanólidos, consideradas marcadores quimiotaxonómicos a distintos niveles jerárquicos).[4] De estos estudios se desprenden las siguientes conclusiones:

* El género *Exodeconus* no produce metabolitos con arreglos exclusivos por lo tanto no posee marcadores quimiotaxonómicos a nivel genérico.

* El contenido químico global de *Exodeconus* es similar al de otros géneros de posición incierta como *Nicandra* y *Salpichroa*.

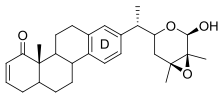
* El contenido en withanólidos de *Exodeconus* sp. es muy diferente respecto al de *E. pusillus*, lo cual soporta la diferenciación morfológica y filogenética para postularla como especie nueva.

Esqueleto normal con anillo D oxidado



E. maritimus, E. prostatus, E. sp.

Arreglo con el anillo D aromático



E. prostatus, E. integrifolius, pusillus, flavus

Referencias:

1-Särkinen T.; Bohs L.; Olmstead R. G.; Knapp S. *BMC Evolutionary Biology* 2013,**13**, 214-220.

2- Gonzáles, P.; Leiva S.; Barboza, G. Taxonomical revision of *Exodeconus* Raf. (Solanaceae), en preparación.

3- Gil R. R.; Misico R. I.; Sotes I. R; Oberti, J. C. *J. Nat. Prod.* 1997, **60**, 568-572.

4- Misico, R. I.; Nicotra, V. E.; Oberti, J. C.; Barboza, G.; Gil, R. R.; Burton, G. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* 2011, **94**, 127-216.

EVIDENCIA DE DAÑO DE ULTRAESTRUCTURAS DE *TRYPANOSOMA CRUZI* POR ACCIÓN DE CANDIMINA

Mauricio Piñeiro[1,2], Patricia Barrera[2,3], Javier Ortiz[1], Miguel A. Sosa[2,3], Alejandro A. Tapia[1], y Gabriela E. Feresin[1,2].

1 Instituto de Biotecnología-Instituto de Ciencias Básicas, FI, UNSJ, San Juan, CP 5400, Argentina; 2 CONICET; 3 Instituto de Histología y Embriología de Mendoza "Dr. Mario H. Burgos", Facultad de Ciencias Médicas, Mendoza, CP 5500, Argentina. e-mail: mauridpg@gmail.com

Candimina, reservosomas, vacuolización

La enfermedad de Chagas, es producida por el *Trypanosoma cruzi*. Las drogas empleadas para su tratamiento (Nifurtimox y Benznidazol) producen numerosos efectos adversos y presentan una baja eficacia en la etapa crónica de la enfermedad. Como fuente alternativa de tratamiento, es necesario encontrar nuevos compuestos efectivos frente a *T. cruzi*. El alcaloide candimina (Cn) fue informado como antiparasitario[1]. Estudios previos mostraron que *Hippeastrum parodii* posee mayoritariamente este alcaloide. El objetivo fue evaluar el efecto de Cn sobre la ultraestructura de epimastigotes de *T. cruzi.* Se colectaron bulbos de *H. parodii*, se realizó un extracto básico enriquecido en alcaloides y se aisló Cn, y fue identificada por métodos espectroscópicos convencionales. Para determinar el efecto de Cn en la proliferación de *T. cruzi*, $3x10^6$ epimastigotes/mL se incubaron 72 h con 0,5; 1; 2,5 y 5 µg/mL de Cn, se hizo un control sin tratar y un control positivo con Benznidazol (5 µg/mL) y se observaron mediante cámara de Neubauer. Para el análisis ultraestructural se tomaron muestras a las 48 h, y se observaron por microscopia electrónica de transmisión. Los ensayos se realizaron por triplicado. El análisis de la curvas de proliferación mostró una disminución significativa en los parásitos tratados a 2,5 y 5 µg/mL respecto al control, tanto a las 48 como 72 h. En relación al efecto de Cn sobre la ultraestructura de *T. cruzi*, los parásitos tratados con la dosis de 5 µg/mL presentaron elevada vacuolización, reservosomas desorganizados en todo el citoplasma y además burbujas en la membrana plasmática. Mientras que los parásitos tratados con 2,5 µg/mL de Cn, mostraron vacuolización moderada del citoplasma, sin cambios en las demás estructuras. Estos resultados estarían indicando que Cn produce muerte celular programada en *T. cruzi*. Actualmente se continúa evaluando el efecto de Cn con tiempos de incubación mayores. Cn emerge como posible candidato para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

Referencias

1- Giordani, R. B., Vieira, P. D. B., Weizenmann, M., *et al.*, *J Nat Prod*. 2010. **73**, 2019-2023.

Agradecimientos: ANPCyT: PICT- 2014-3425, CICITCA-UNSJ. PIO CONICET- SECITI 022. Red BIFRENES-416RT0511 CYTED

MODIFICACIONES SINTETICAS DEL ALCALOIDE INDOLICO OLIVACINA MEDIANTE CONDENSACION ALDOLICA CON ALDEHIDOS AROMATICOS

Cristian M. Pis Diez[1] y Jorge A. Palermo[1]

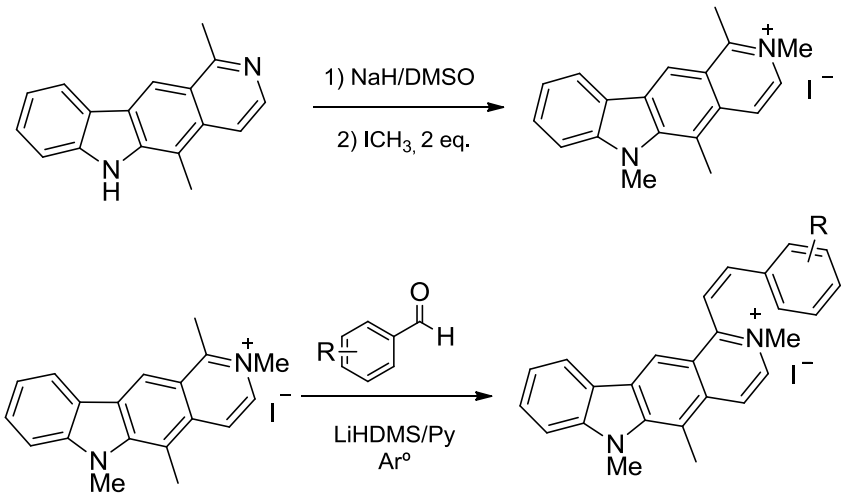
[1]UMYMFOR-Dpto Química Orgánica, FCEN, UBA, Buenos Aires, 1428, Argentina

Alcaloides indólicos, olivacina, modificaciones sintéticas

Se trabajó sobre el alcaloide indólico olivacina, previamente aislado de la corteza del árbol *Aspidosperma australe*, más conocido como guatambú amarillo.

En este trabajo se reportan modificaciones sobre el anillo piridínico de la olivacina. Se eligió trabajar sobre esta parte de la molécula, ya que hay reportados derivados similares con actividad antitumoral que han llegado a etapa de ensayos clínicos.

En primer lugar se metilan ambos nitrógenos de la molécula y, una vez formada la sal de olivacinio, se hace reaccionar con diferentes aldehídos en medio básico fuerte, utilizando piridina como solvente. Los productos de esta condensación son compuestos conjugados en los cuales el anillo aromático proveniente del aldehído, se encuentra unido a la olivacina a través de un doble enlace con configuración Z. Esta reacción ocurre vía desprotonación del metilo adyacente al nitrógeno piridínico, y posterior estabilización del anión mediante resonancia que incluye la formación de una enamina. Esta última actuaría como especie nucleófila sobre el carbonilo del aldehído para dar lugar a una condensación aldólica y posterior eliminación en medio básico.



NUEVOS METABOLITOS SECUNDARIOS AISLADOS DE UN OCTOCORAL COLECTADO EN EL BANCO BURDWOOD

Iván M. Prieto[1], Laura Schejter[2], Carlos D. Perez[3], Jorge A. Palermo[1]

[1]UMYMFOR – Dpto. Química Orgánica, FCEN, UBA, Buenos Aires, 1428, Argentina, palermo@qo.fcen.uba.ar. [2]Laboratorio de Bentos, Instituto Nacional de Investigación y Desarrollo Pesquero, Mar del Plata, B7602HSA, Argentina. [3]Núcleo de Biologia, UFPE, Recife, 50670-420, Brasil

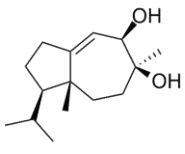
Invertebrados marinos, Banco Burdwood, metabolitos secundarios.

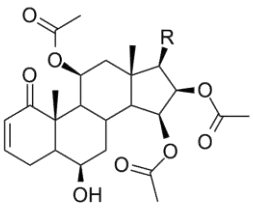
El Banco Burdwood (Área Marina Protegida Namuncurá), una plataforma submarina ubicada bajo el océano Atlántico, se encuentra localizado a 200 km al sur de las Islas Malvinas. Su profundidad varía entre 50 y 200 m[1]. Esta área presenta una gran biodiversidad, y su ubicación geográfica le confiere a nuestro país un acceso privilegiado para el estudio de las especies nativas.

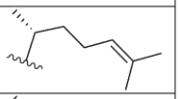
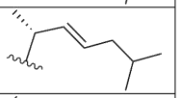
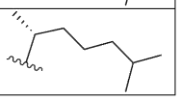
En el marco de las expediciones del buque ARA Puerto Deseado (CONICET) se recogió una muestra de un octocoralperteneciente a la especie *Alcyoniumsp.*, la cual fue analizada en búsqueda de nuevos metabolitos secundarios utilizando técnicas cromatográficas y espectroscópicas.

A partir del extracto polar de la muestra se aislaron varios compuestos nuevos, entre los cuales se destaca un sesquiterpeno de esqueleto novedoso bautizado “Burdwoodano”.El nuevo esqueleto presenta una estructura de tipo daucano[2]reordenado con migración de un grupo metilo desde la posición 1 a la posición 5.También se aislaron tres esteroidespolioxigenados nuevos, con esqueletos del tipo colest-2-en-1-ona. En estos compuestos, se destaca la presencia de dos carbonos acetiladosen las posiciones 15 y 16, poco común en compuestos con esta estructura.

En el presente trabajo se presentarán los datos espectroscópicos de RMN ^{1}Ha partir de los cuales se realizó la elucidación estructural total de los compuestos.





R	Estructura
1	
2	
3	

Referencias:

1- Flanders Marine Institute (2019): MarineRegions.org. Disponible en línea en www.marineregions.org. Consultado el día 09-07-2019.

2- Sýkora, V. *et al.*, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1961**, 26, 788-802.

AISLAMIENTO DE NUEVOS *NOR*DITERPENOS A PARTIR DE UNA ESPONJA *DENDRILLA SP.*

Iván M. Prieto[1], Laura Schejter[2], Jorge A. Palermo[3]

[1]UMYMFOR – Dpto. Química Orgánica, FCEN, UBA, Buenos Aires, 1428, Argentina, palermo@qo.fcen.uba.ar.
[2] Laboratorio de Bentos, Instituto Nacional de Investigación y Desarrollo Pesquero, Mar del Plata, B7602HSA, Argentina

Invertebrados marinos, Banco Burdwood, metabolitos secundarios.

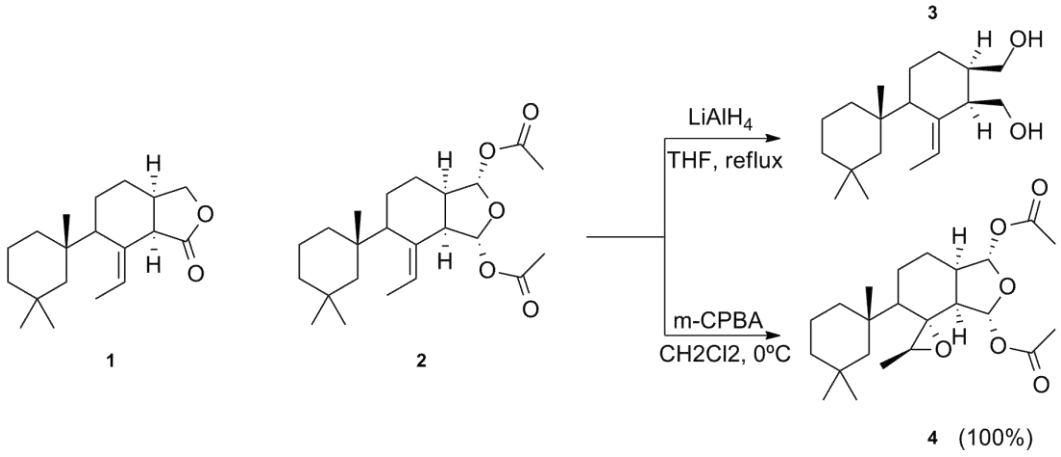
El mar Argentino cuenta con una superficie de 1.000.000 km^2 y 4.725 km limitan con la costa Argentina. Una gran biodiversidad de especies ha sido reportada[1].

Una muestra de una esponja clasificada como*Dendrillasp*. fue colectada en el marco de las expediciones del buque ARA Puerto Deseado (CONICET) en la costa de Tierra del Fuego. Dicha muestra fue analizada con el fin de buscar nuevos metabolitos secundarios utilizando técnicas cromatográficas y espectroscópicas.

Dos metabolitos secundarios principales, con estructura de *nor*diterpenos, fueron aislados a partir del extracto lipofílico de la muestra: **(1)**, que es un compuesto nuevo, y 9,11-dihidrogracilina A **(2)**.

Se realizaron dos modificaciones estructurales a **(2)**: una reducción con $LiAlH_4$ y una epoxidación con m-CPBA, obteniéndose una estereoselectividad del 100%.

Se presentarán los datos espectroscópicos de RMN ^{1}Ha partir de los cuales se realizó la elucidación estructural total de los compuestos.



Referencias:

1- Bigatti, G.; Signorelli, J.H.,*ZooKeys*, **2018**, 791, 47-70.
2- Molinski, T.F., Faulkner, J.F., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2, 296-298.

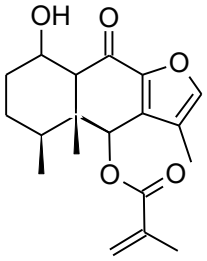
ACTIVIDAD MICROBIOLÓGICA DEL COMPUESTO 1-HIDROXI-6-METACRILOXI-9-OXO-FURANOEREMOFILANO OBTENIDO DE *SENECIO MUSTERSII* SPEGAZZINII (ASTERACEAE)

Guadalupe Quiñoa[1],Mariana Naspi[1],Facundo Maldonado[1],Luz Arancibia[1], Graciela Pucci [2]

[1]Química Orgánica; [2]Microbiología. Facultad de Ciencias Naturales y Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco. km 4, s/n°, Comodoro Rivadavia.9000. Chubut. E-mail: luz@unpata.edu.ar;luzalea@hotmail.com

Palabras claves: *Senecio,* Eremofilanos, Actividad Antimicrobiana.

El género *Senecio* presenta alrededor de 3000 especies dispersas en casi todo el mundo, a excepción de Antártida y región Amazónica. En Argentina se encuentran más de 270 especies distribuidas en cordillera y en Patagonia. *Senecio mustersii* Speg. es un arbusto que presenta en promedio una altura de 50cm con flores amarillas tubulosas e isomorfas[1].Presenta el status de endémica. Las partes aéreas de la planta, 200 g, fueron extraídas con etanol 96º, durante 48 h a temperatura ambiente. El extracto se concentró a presión reducida y se llevó a seco en estufa de vacío; posteriormente se sometió a una cromatografía en columna sobre Sílica gel de 230-400 mesh (Merck), utilizando un sistema de gradiente de solventes con hexano-acetato de etilo. La fracción 2 produjo cristales de color blanco que fueron investigados mediante técnicas espectroscópicas de RMN ^{1}H, RMN ^{13}C, HSQC, HMBC y COSY. Todos estos resultados permitieron concluir que la estructura de **A** correspondería, al 1-hidroxi-6-metacriloxi-9-oxo-furanoeremofilano. Se testeó la actividad antifúngica y antimicrobiana de **A**, mediante la técnica de dilución en agar, observándose una CIM de 250 ug/ml para *C. albicans* (ATCC 982879 y 982891), *C. krusei* (ATCC 6258) y *C. parapsilopsis* (ATCC 22019). Además *E. coli* (ATCC 25299) y *P. aeruginosa* (ATCC 27853) presentaron una CIM de 250 ug/ml [2,3].



(A) 1-hidroxi-6-metacriloxi-9-oxo-furanoeremofilano

Referencias:

1. Cabrera, A. L.; Correa, M. *Flora Patagónica.* 1971. Compositae. Tº VIII-Parte VII. Colección Científica del INTA. Buenos Aires. Argentina.
2. Ruhnke M.; Schmidt-Westhausen A.; Engelmann E.; Trautmann M. *J. Clin. Microbiol*. 1996, **34**, 3208–3211.
3. Wright L.R.; Scott E.M.; Gorman S.P. *J. Antimicrob. Chemother*.1983, **12**, 317-327.

DESARROLLO DE INDOLES E IMIDAZOLES *N*-SUSTITUIDOS CON ACTIVIDAD ANTIMICOBACTERIANA

Alejandro I. Recio-Balsells, H. Ricardo Morbidoni, Guillermo R. Labadie

IQUIR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Fac. de Ciencia Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario, S2002LRK, Argentina.
E-mail: reciobalsells@iquir-conicet.gov.ar

Heterociclos, Triazoles, Micobacterias

Los derivados de imidazol e indol han demostrado poseer actividad antimicobacterias[1,2]. Previamente en nuestro de trabajo se han sintetizado *N*-alquil imidazoles, inspirados en SQ109 (**Figura 1A**), obteniendo compuestos con potente actividad en *M. tuberculosis* H37Rv.

Como continuación de ese proyecto hemos buscando profundizar los estudios de relación estructura-actividad preparado nuevos compuestos. Se sintetizó una biblioteca de indoles e imidazoles *N*-sustituidos con metilen-1,2,3 triazoles con diversos sustituyentes alquílicos, isoprenilicos, bencílicos y esteres de etilo. Estos compuestos se ensayaron frente a distintas cepas de micobacterias no infectivas (*M. smegmatis* y BCG), presentando los triazoles con sustituyentes alquílicos una moderada actividad.

Estos resultados preliminares nos permiten inferir que la incorporación del 1,2,3-triazol disminuye su actividad, probablemente mediante una conjunción de efectos estéricos y electrónicos. En posteriores trabajos ampliaremos los estudios a nuevos derivados de indol *N*-alquilados y en la búsqueda de compuestos más activos.

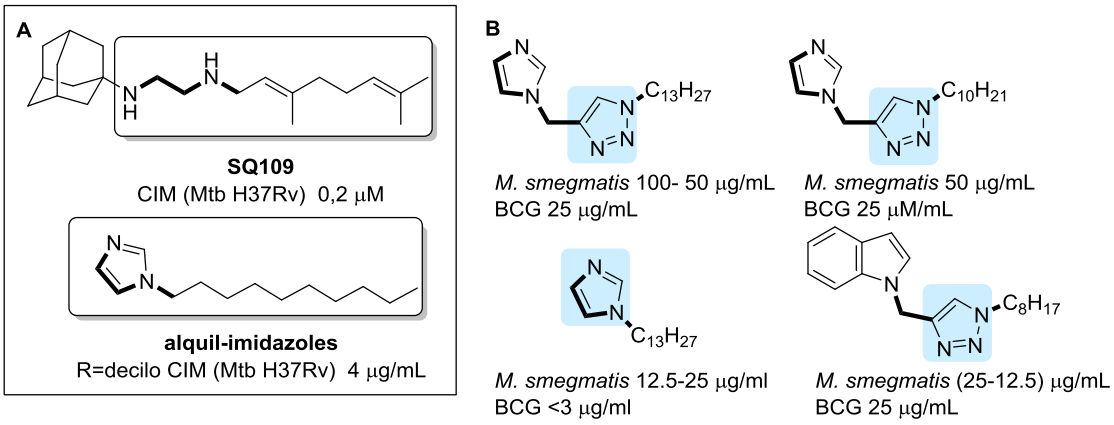


Figura 1. A) SQ109 y *N*-aquilmidazoles.
B) Derivados 1,2,3-triazólicos mas activos preprados en este trabajo.

Referencias:

1- Danne, A.B; Choudhari, A. S.; Chakraborty, S.; Sarkar D.; Khedkar V. M.; Shingate, B. B. *MedChemComm* 2018, **9**, 1114-1130.
2- Fan, Y. L.; Jin, X. H.; Huang, Z. P.; Yu, H. F.; Zeng, Z.G.; Gao, T.; Feng, L. S. *Eur. J. Med. Chem*. 2018, **150**, 347-365.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

DERIVADOS *CLICKLEABLES* DE DIAMINAS ANTIPARASITARIAS PARA ESTUDIO DE SU MECANISMO DE ACCIÒN.

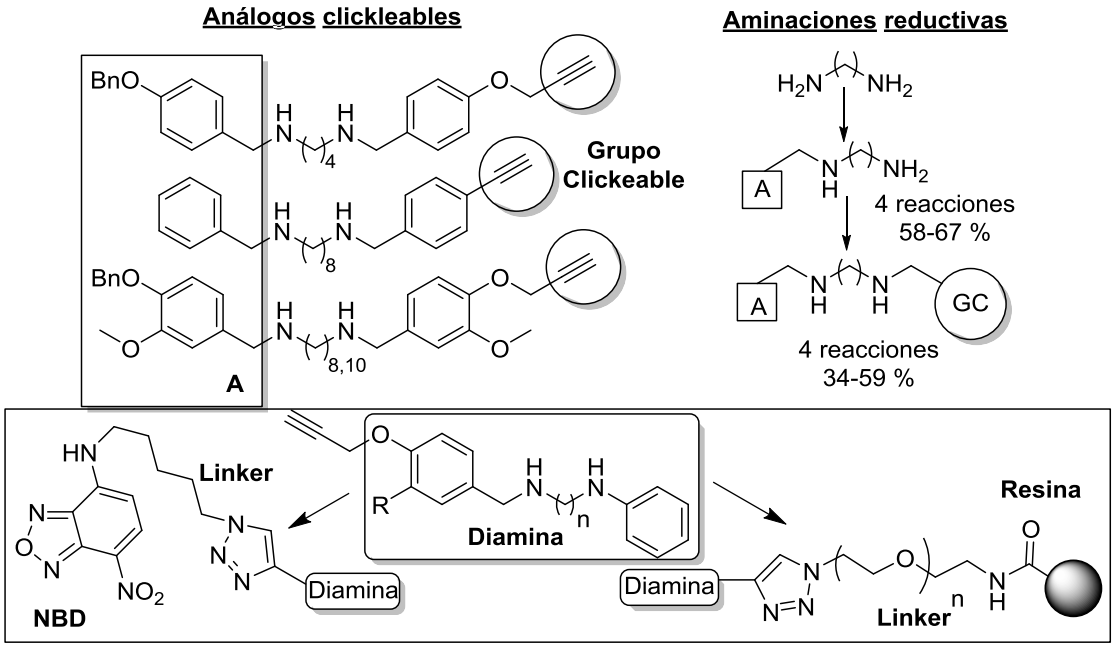
Alejandro I. Recio-Balsells, Guillermo R. Labadie (IQUIR-UNR)

IQUIR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Fac. de Ciencia Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario, S2002LRK, Argentina.
E-mail: reciobalesells@iquir-conicet.gov.ar

Diaminas, Alquinos, Triapanosomátidos

En trabajos previos de nuestro grupo se sintetizaron diaminas *N,N*-disustituidas que presentaron una potente actividad antiparasitaria[1]. Debido a que los ensayos fueron fenotípicos, se desconoce el mecanismo de acción de estos compuestos de amplio espectro. Con el objetivo de elucidarlo se sintetizaron análogos *clickleables* para su uso en métodos de pull-down, síntesis de sondas bio-ortogonales y fluorescentes.[2]

Los análogos *clickleables* se diseñaron adicionando alquinos en uno de los anillos bencílicos, sintetinzándolos mediante reacciones de animación reductiva y propargilación. Los compuestos obtenidos se utilizarán para la obtención de análogos fluorescentes (NBD) que poseean azidas y para estrategias de pull-down anclándolos a soporte sólido (azido sefarosa).



Referencias:

1- Caminos, A. P. Panozzo-Zenere, E. A.; Wilkinson, S. R.; Tekwani, B. L.; Labadie, G. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, **22**, 1712–1715.

2- *Ziegler, S.; Pries, V.; Hedberg, C.; Waldmann, H. Angew. Chem. Int. Ed.*2013, **52**, 2744 – 2792

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE FLAVONOIDES AISLADOS DEL GENERO *FLOURENSIA* FRENTE A *XANTHOMONAS AXONOPODIS* PV. *CITRI*

Miguel A. Castillo, **María G. Reyes**, Elsa M. Farfán Torres, María L. Uriburu.

INIQUI (Instituto de Investigaciones para la Industria Química)-CONICET. Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de Salta, Salta, 4400, Argentina. gua.reyes@gmail.com.

Actividad antimicrobiana, *Flourensia*, *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri*.

Xanthomonas axonopodis pv. *citri (Xcc)* es uno de los principales patógenos cuarentenarios que afectan a los cítricos. La presencia de la bacteria produce lesiones elevadas, corchosas y necróticas en hojas, ramas y frutos, afectando el cultivo y limitando su comercialización en el mercado internacional. El uso de bactericidas tiene como desventajas elevar costos, manipuleo riesgoso, presencia residual en alimentos y consecuencias negativas en la salud humana y el medio ambiente. Es necesaria la búsqueda constante de compuestos como una alternativa de control de microorganismos patógenos. En estudios previos del género *Flourensia*, se determinó la actividad antimicrobiana de extractos y compuestos puros frente a distintos microorganismos[1,2]. El objetivo de este trabajo es evaluar compuestos puros aislados de distintas especies del género *Flourensia* como alternativas de control de *Xcc*.

Los compuestos ensayados fueron (*2S*)-8-(3"-metilbut-2"-enil)-7,3',4'-trihidroxiflavanona (**1**) aislado de *F. fiebrigii* [3], 8–prenil–eriodictiol (**2**), glepidotina B (**3**) y glabranina (**4**), aislados de *F. riparia* y *F. campestris*[4]. Mediante la técnica difusión en agar se evaluó la actividad antimicrobiana de los compuestos frente a *Xcc*. Como control positivo se utilizó solución de sulfato cúprico, comúnmente empleada como bactericida en plantas de citrus. Se observaron halos de inhibición en los compuestos **1**, **2**, y **3**. La concentración mínima inhibitoria (CMI) de los compuestos activos se determinó a través de la técnica de microdilución en caldo, siendo 50 µg/ml para el compuesto **3** y 100 µg/ml para los compuestos **1** y **2**.

En función de los resultados obtenidos, es posible sugerir el uso potencial de estos compuestos activos para el control de la cancrosis en cítricos.

Referencias:

1- Reyes, M.G., Torres M.J, Maggi M.D., Marioli J.M., Gil R.R., Sosa V.E., Uriburu M.L., Audisio M.C. *Ind. Crops and Prod*., 2013, **50**, 758-763.
2- Reyes, M.G., Uriburu, M.L., Audisio, M.C. XIV Congreso Argentino de Microbiología ALAM-CAM, 2016. Rosario, Argentina.
3- Uriburu, M.L., Gil, R.R., Sosa, V.E., de la Fuente, J.R. *Phytochemistry*, 2007, **68**, 1295–1299.
4- Uriburu, M.L., de la Fuente, J.R., Palermo, J., Gil, R.R., Sosa, V.E. *Phytochemistry*, 2004, **65**, 2039–2043.

METABOLITOS SECUNDARIOS ANTIFÚNGICOS A PARTIR DE UN HONGO MACROSCÓPICO DE LA FAMILIA GOMPHACEAE

Yuliet A. Rincón[1], Gastón Siless[1], Emanuel Grassi[2], Nahuel Schenone[3] y Gabriela M. Cabrera[1].
[1] CONICET. UMYMFOR, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Universidad de Buenos Aires. Argentina, yulietrincon09@gmail.com
[2] Instituto Misionero de Biodiversidad (IMiBio)
[3] Centro de Investigaciones Antonia Ramos (CIAR), Ruta 103 Km 70, Oberá, Misiones, Argentina

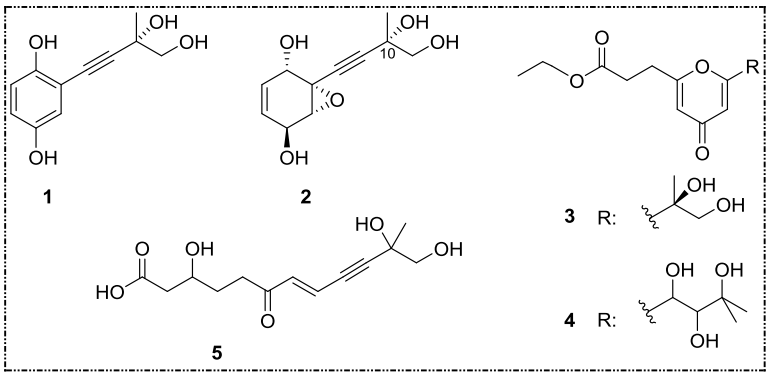
Metabolitos secundarios, configuración absoluta, Gomphaceae

Los hongos son microorganismos con una enorme capacidad de producir metabolitos con una gran diversidad estructural y con numerosas bioactividades, que han dado origen al día de hoy a muchas drogas de uso medicinal.[1] En el marco de una colaboración con la Fundación Bosques Nativos Argentinos para la Biodiversidad y con el fin de preservar especies a través de su valoración y potencial empleo, se estudió un hongo lignolítico recolectado en la reserva de la fundación (CIAR) en Campo Ramón, provincia de Misiones. Este hongo macroscópico, que podría ser una especie nueva, taxonómicamente pertenece a la familia Gomphaceae y está en estudio su clasificación.

Se aisló una interesante variedad de compuestos con un núcleo C_{11} o C_{13} pero con funcionalidades distintas, como hidroquinonas (**1**), ciclohexanoides oxigenados (**2**), γ-pironas (**3**) y ácidos polioxigenados acíclicos (**5**). La elucidación estructural de los compuestos fue realizada empleando técnicas de RMN 1D, 2D y espectrometría de masa de alta resolución y masa tándem. Para obtener la configuración relativa de (**2**) se analizó el espectro NOESY, se calcularon los δ_H y δ_C que fueron comparados con los datos experimentales utilizando DP4+[2], lo que permitió definir la configuración relativa en C-10. La configuración absoluta de (**1**) y (**3**) se determinó por comparación de las curvas de Dicroísmo Circular Electrónico (ECD) calculadas con las experimentales.

Los compuestos (**1**), (**2**) y (**3**) mostraron una promisoria actividad antifúngica frente a *Fusarium solani* en un ensayo de bioautografía.





Referencias:

1- Kück, U.; Bloemendal, S.; Teichert, I.; *PLOS Pathogens* 2014, **10**, e1003950.
Grimblat, N.; Zanardi,M.N.; Sarotti, A.M.; *J. Org. Chem.* 2015

ALCALOIDES DE *HIPPEASTRUM STRIATUM* (LAM.) H.E. MOORE: ANÁLISIS POR GC-MS Y ACTIVIDAD INHIBITORIA SOBRE ACETILCOLINESTERASA

Orlando Rodríguez Mata[a], Jose D. Zaragoza[b,c], **Javier E. Ortiz**[b], Laura Torras-Claveria[d], Jaume Bastida[d], Ana I. Honfi[a], Julio R. Daviña[a] y Gabriela E. Feresin[b,c]

[a]Programa de Estudios Florísticos y Genética Vegetal, Instituto de Biología Subtropical (CONICET-UNaM), nodo Posadas, 3300 Posadas, Misiones, Argentina. [b]Instituto de Biotecnología, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de San Juan, 5400 San Juan, Argentina. jortiz@unsj.edu.ar. [c]CONICET (Consejo Nacional de Ciencia y Técnica). [d]Departament de Productes Naturals, Biologia Vegetal i Edafologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, Catalunya, Spain

acetilcolinesterasa, alcaloides, *Hippeastrum*

Las especies de la familia Amaryllidaceae son extensamente estudiadas por sus actividades biológicas en distintas áreas farmacéuticas. El género *Hippeastrum* comprende las especies de mayor tamaño en esta familia en toda América y está distribuido desde Argentina hasta México. Hasta la fecha, se contabilizan más 50 alcaloides identificados en este género, algunos de los cuales presentan actividad inhibitoria sobre la enzima acetilcolinesterasa, destacándose Galantamina, el cual se comercializa actualmente para el tratamiento paliativo de la enfermedad de Alzheimer. El objetivo de este trabajo fue estudiar la fitoquímica del extracto enriquecido en alcaloides obtenido a partir de los bulbos de *Hippesatrum striatum,* a través de GC-MS y posteriormente evaluar su actividad inhibitoria sobre acetilcolinesterasa. El análisis por GC-MS identificó un total de 32 alcaloides en el extracto, donde licorina, hordenina y anhidrolicorina presentaron la mayor abundancia relativa. Por otro lado, se detectaron galantamina y 4 alcaloides más de este mismo tipo (licoramina, *N*-demetilgalantamina, *O*-demetillicoramina y norlicoramina). La actividad inhibitoria del extracto sobre acetilcolinesterasa se realizó según la técnica de Ellman et al.[1] y mostró un valor de IC_{50} de 29,81µg/mL. Galantamina fue utilizado como control positivo del ensayo (IC_{50} 0,28 µg/mL). La actividad inhibitoria sobre la enzima acetilcolinesterasa se debe, en parte, a la presencia de alcaloides tipo galantamina en el extracto de *H. striatum*, estableciendo a esta especie como una promisoria fuente de alcaloides bioactivos.

Agradecimientos: Red BIFRENES 416RT0511 CYTED. CICITCA, UNSJ. Universitat de Barcelona. ANPCyT: PICT 2014-2218, PICT 2016-1637 y PICT 2014-3425.

Referencias:

1. Ellman, G.L.; Courtney, K.D.; Andres, V.; Featherstone, R. M. *Biochem. Pharmacol*. 1961, **7**, 88-95.

ANALISIS POR GC-MS DEL EXTRACTO DE ALCALOIDES DE ZEPHYRANTHES MESOCHLOA (HERB) H. & C. Y SU ACTIVIDAD INHIBITORIA SOBRE ACETILCOLINESTERASA

Orlando Rodríguez Mata[a], Jose D. Zaragoza[b,c], **Javier E. Ortiz**[b], Laura Torras-Claveria[d], Jaume Bastida[d], Ana I. Honfi[a], Julio R. Daviña[a] y Gabriela E. Feresin[b,c]

[a]Programa de Estudios Florísticos y Genética Vegetal, Instituto de Biología Subtropical (CONICET-UNaM), nodo Posadas, 3300 Posadas, Misiones, Argentina.. [b]Instituto de Biotecnología, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de San Juan, 5400 San Juan, Argentina. jortiz@unsj.edu.ar. [c]CONICET (Consejo Nacional de Ciencia y Técnica). [d]Departament de Productes Naturals, Biologia Vegetal i Edafologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, Catalunya, Spain

Amaryllidaceae, acetilcolinesterasa, licoramina

La familia de plantas Amaryllidaceae representa una gran fuente de compuestos bioactivos que en la actualidad continua arrojando nuevos compuestos. En Argentina se ha estudiado la fitoquímica de aproximadamente la mitad de las especies reportadas como nativas. Entre las numerosas actividades biológicas que presentan los alcaloides de esta familia de plantas encontramos la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), propia de algunos alcaloides como la galantamina, el cual es un inhibidor competitivo, reversible, selectivo y de acción prolongada sobre esta enzima y que actualmente es comercializado para el tratamiento paliativo de la enfermedad de Alzheimer. La combinación de la cromatografía de gases acoplada a detectores de masas (GC-MS), permite la identificación de compuestos conocidos a través del índice de retención y patrones de fragmentación los cuales se comparan con otros almacenados en bibliotecas. El objetivo de este trabajo fue analizar el perfil de alcaloides del extracto obtenido a partir de los bulbos de *Zephyranthes mesochloa* a través de GC-MS y posteriormente evaluar su actividad inhibitoria sobre acetilcolinesterasa. Los resultados obtenidos por GC-MS mostraron la presencia de tres alcaloides principales: licoramina, *O*-demetillicoramina e hippeastidina. Galantamina fue detectado en baja concentración. Teniendo en cuenta este perfil de alcaloides, *Z. mesochloa* representa la especie con mayor proporción de Licoramina (37% de concentración relativa según la Corriente Total de Iones) entre las especies de Amaryllidaceae Argentinas estudiadas hasta ahora. La actividad inhibitoria del extracto sobre AChE se realizó según la técnica de Ellman et al.[1] y mostró una potente actividad inhibitoria sobre esta enzima (IC_{50} = 4.36 µg/mL). Galantamina fue utilizado como control positivo del ensayo (IC_{50} 0.28 µg/mL). Esta actividad se atribuye principalmente a los alcaloides tipo galantamina identificados en el extracto. Este estudio constituye el primer reporte acerca de la fitoquímica de *Z. mesochloa* y su actividad inhibitoria sobre AChE.

Agradecimientos: Red BIFRENES 416RT0511 CYTED. CICITCA, UNSJ. Universitat de Barcelona. ANPCyT: PICT 2014-2218, PICT 2016-1637 y PICT 2014-3425.

Referencias:

1- Ellman, G.L.; Courtney, K.D.; Andres, V.; Featherstone, R. M. *Biochem. Pharmacol*. 1961, **7**, 88-95.

POLISACÁRIDOS SULFATADOS DEL ALGA ROJA *ASPARAGOPSIS TAXIFORMIS*

Rodrigo A. Rodríguez Sánchez,[a,b] Dilsia J. Canelón González,[c] María C. Matulewicz,[a,d] Marina Ciancia[a,b]

[a]Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales,Departamento de Química Orgánica-CIHIDECAR (CONICET-UBA), Ciudad Universitaria, 1428EGA, Buenos Aires, Argentina, rodriguezr@qo.fcen.uba.ar,

[b]Universidad de Buenos Aires, Facultad de Agronomía, Departamento de Biología Aplicada y Alimentos, Cátedra de Química de Biomoléculas, C1417DSE Buenos Aires, Argentina, ciancia@agro.uba.ar

[c]Universidad Central de Venezuela,Facultad de Ciencias, Escuela de Química, 1450 Caracas, Venezuela, dilsia.canelon@ucv.ve

[d]Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Química Orgánica, Ciudad Universitaria, C1428EGA Buenos Aires, Argentina, cristina@qo.fcen.uba.ar

Agaranos, Galactanos, *Asparagopsis taxiformis*

*Asparagopsis taxiformis*es un alga de origen caribeño colectada en el litoral central de Venezuela. El alga seca se extrajo exhaustivamente con agua a temperatura ambiente y posteriormente 90ºC; se obtuvieron ocho extractos crudos, cinco a temperatura ambiente At-(I-V) y tres en caliente At-C(1-3) que se caracterizaron por métodos químicos y espectroscópicos, mostrando la presencia de galactanos sulfatados. El primer extracto At-I(3,7% de rendimiento) se fraccionó, por cromatografía de intercambio aniónico y se determinó la composición de las fracciones obtenidas. La fracción principal eluyó con NaCl 1,7 M (At-IF1,7) y su estudio estructural se realizó por metilación, desulfatación-metilación y RMN (HSQC).También se efectuó el análisis por metilación y RMN de At-IF1,3, At-IF1,5 y AtI-F2,0 que mostró una gran similitud entre todas las fracciones, tanto en composición como en su patrón de sustitución, no obstante se comprobaron variaciones en cuanto al peso molecular, que podrían estar modulando el fraccionamiento. Contrariamente, At-IF1,0 mostró marcadas diferencias, como ser la presencia de azúcares mono- y dimetilados naturales y posibles unidades furanósicas.

El primer extracto obtenido a 90 ºC At-C1 se fraccionó por precipitación con cetrimida al 10%, con posterior redisolución del precipitado en soluciones de concentración creciente de cloruro de sodio (concentración final NaCl 4,0 M). Las fases acuosas se trataron con 1-pentanol para eliminar la cetrimida y las fracciones se aislaron de la fase acuosa por diálisis y liofilización. Se aislaron siete fracciones que se caracterizaron. En la fracción At-C1C0,0, soluble en agua, se detectó 12.7% de glucosa, consistente con la presencia de almidón de florídeas, lo cual fue corroborado en el espectro de RMN (HSQC) por la señal de un acoplamiento típico para el carbono anomérico de un glucano α-(1$\rightarrow$4) de 101,3/5,33 ppm.

Asparagopsis taxiformis es un alga agarófita pero no presenta potencial como fuente de agarosa. Produce galactanos sulfatados, con estructuras novedosas, destacándose el grado de sulfatación en C2 de la α-L-galactosa. En base a este patrón de sulfatación, estos galactanos presentarían propiedades biológicas interesantes, además, podrían desempeñarse como matrices para la liberación controlada de principios activos de interés agronómico.

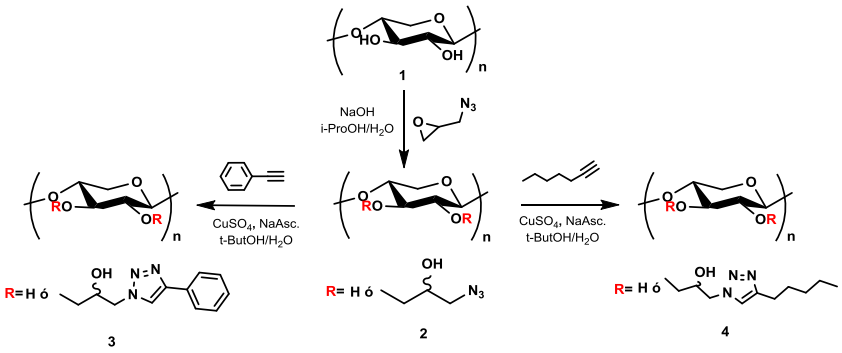
FUNCIONALIZACIÓN QUÍMICA DE HEMICELULOSAS UTILIZANDO REACCIONES "*CLICK*"

C. A, Rodríguez-Ramírez[2], **Mirta L. Fascio**[1,2], Nancy Lis Garcia[2], Norma B. D'Accorso[1,2].

[1]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. [2]CONICET- Universidad de Buenos Aires. Centro de Investigaciones en Hidratos de Carbono (CIHIDECAR). Buenos Aires, Argentina.

Hemicelulosas, modificación química, polisacáridos.

La caña Tacuara (*Guadua Angustifolia Kunth*) es una planta invasora, de rápido crecimiento y alto potencial para ser utilizado como materia prima en biorrefinería. Sin embargo, no todos sus componentes son usados, si bien, la celulosa y sus derivados han tomado un papel protagónico en la elaboración de materiales plásticos biodegradables, las hemicelulosas es el menos utilizado en aplicaciones industriales. Si se tiene en cuenta que dicho polisacárido representa el 25-35% de la biomasa lignocelulósica[1], sumado a sus propiedades de biocompatibilidad, no toxicidad y biodegradabilidad, resultan de gran interés para la preparación de biopolímeros funcionales. Diferentes reacciones como por ejemplo: eterificación, esterificación, oxidación y copolimerización se utilizan para modificar sus propiedades químicas y físicas para ser utilizados en la preparación de nuevos materiales[2]. Por tal motivo, el presente trabajo tiene como objetivo modificar hemicelulosas extraídas de caña tacuara incorporándoles grupos aromáticos y alifáticos vía una reacción amigable con el medio ambiente, de alto rendimiento como es la reacción "*click*" de azida-alquino catalizada con cobre. En la Figura se presenta la ruta sintética utilizada.



La modificación fue llevada, en dos pasos, que consistió en la azidación de la hemicelulosa con el 1-azido-2,3-epoxipropano originando el compuesto **2**. Luego, el producto azidado fue funcionalizado usando derivados aromáticos y alifáticos de alquinos terminales que permitieron obtener los triazoles derivados **3** y **4** respectivamente. Los compuestos fueron caracterizados por métodos físicos, espectroscópicos y térmicos.

1- Junli, R.; Xinwen, P.; Linxin, Z.; Feng, P.; Runcang, S. *Carbohydr. Polym.* **2012**, *89* (1), 152–157.
2- Ren, J.-L.; Sun, R.-C. "Hemicelluloses" in Susntainable Biomaterials and Buiofuels, 1st ed.; Elsevier, 2010, pp 73-130.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

NUEVOS DERIVADOS DE *META*-MENTANO AISLADOS DE *NARDOPHYLLUM BRYOIDES*

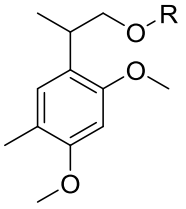
Romina J. Ronchi[1], Jorge A. Palermo[1], Marcia Mazzuca[2], Ariel Sarotti[3] y **Marianela Sánchez[4].**

1. UMYMFOR-Dpto de Química Orgánica, FCEN, UBA, Buenos Aires, 1428, Argentina.
2. Dpto Química, FCN, UNPSB, Comodoro Rivadavia, 9000, Argentina.
3. Instituto de Química Rosario, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR-CONICET, Rosario, 2002, Argentina.
4. CITVM-CONICET, UNVM, Villa María, 5900, Argentina. m.sanchez@conicet.gov.ar

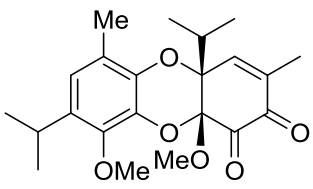
Terpenos, *m*-mentano, *Nardophillum bryoides*.

En estudios previos, se identificaron diterpenos del tipo *ent*-halimano y triterpenos pentacíclicos, con actividad citotóxica, a partir de las partes aéreas de *Nardophyllum bryoides* [1].

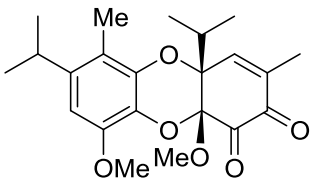
Frecuentemente los metabolitos secundarios presentan una distribución diferencial en la planta. En este caso, a partir del extracto etanólico de los rizomas se aisló e identificó una nueva familia de seis compuestos fenólicos derivados del esqueleto de *m*-mentano: los fenoles simples **1**-**3**, las nardoquinonas A (**4**) y B (**5**),[2] y el 2-metilflavano **6** (que también puede ser considerado un diterpeno formado por la unión C-C de dos unidades de *m*-mentano y genera dudas sobre su origen biosintético). Cabe destacar que los productos naturales con esqueleto de *m*-mentano son sumamente raros. En el presente trabajo se presentarán los datos espectroscópicos que permitieron la caracterización estructural de los compuestos.



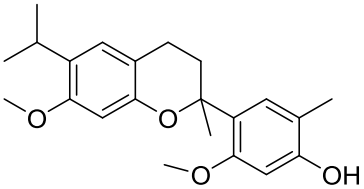
	R
1	-OH
2	-OMe
3	-OAc



4



5



6

Referencias:

1- Sánchez, M.; Mazzuca, M.; Veloso, M.J.; Fernández, L.R.; Siless, G.E.; Puricelli, L.; Palermo, J.A. *Phytochemistry* 2010, **71**, 1395-1399.

2- Ronchi, R.; Palermo, J.A.; Mazzuca, M.; Sarotti, A.; Sánchez, M. *XXI SINAQO* 2015, PNB68.

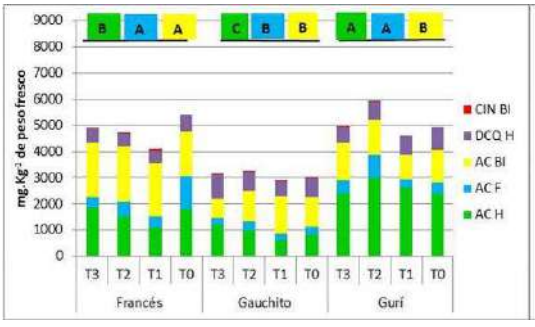
ESTUDIO DE COMPUESTOS FENÓLICOS EN EXTRACTOS DE GENOTIPOS DE ALCAUCIL TRATADOS CON GIBERELINAS

Rosana Rotondo,[1] Gabriela Montian,[1] Gustavo Rodríguez,[2] Ricardo Furlán[3] y **Andrea Escalante[3]**

[1]Sistemas de Cultivos Intensivos-Área Horticultura, Facultad de Ciencias Agrarias, UNR, Zavalla. [2]Genética Vegetal, Facultad de Ciencias Agrarias, IICAR-CONICET, UNR, Zavalla, S2125ZAA, Argentina.
[3]Farmacognosia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR, Rosario, S2002LRK, Argentina.
aescalan@fbioyf.unr

Ácido clorogénico, Ácidos dicafeilquínicos, Flavonoides.

La naturaleza química de las plantas puede variar por diversidad de factores como el genotipo, el manejo agronómico aplicado en su cultivo, el estadio de desarrollo, lugar de crecimiento, etc. En este trabajo se presenta el estudio cuali- y cuantitativo de ácidos cafeilquínicos y flavonoides de extractos de tres genotipos de *Cynara cardunculus* var. *scolymus* tratados con giberelinas (T_0 a T_3). Los genotipos estudiados fueron Francés, Gauchito y Gurí cultivados en el año 2016 en el Campo Experimental Villarino de la Facultad de Ciencias Agrarias (UNR). Durante la cosecha se seleccionaron al azar 20 plantas de cada genotipo y se separaron de cada una las hojas (H) y el capítulo primario. De cada capítulo se separaron brácteas internas (BI) y fondos (F) comestibles. El material vegetal se guardó en freezer a -80 ºC hasta la preparación de los extractos. Los extractos se prepararon por duplicado con 10 g de cada material trozado, por maceración con metanol (100 mL, 30 min, 25 °C y agitación a 450 rpm; x 2). Los extractos filtrados se almacenaron a 8 °C hasta el momento del análisis cromatográfico. El perfil químico de cada extracto y la cuantificación de los ácidos clorogénico (AC) y dicafeilquínicos (DCQ), y de los flavonoides miricetina (Mirc), quercetina (Quer), luteolina (Lut) y apigenina (Apig), se realizó por HPLC-UV a 330 nm y 280 nm respectivamente. Curvas de calibración con patrones de referencia de todos los compuestos mencionados fueron construidas por triplicado. Los resultados se analizaron estadísticamente con el programa InfoStat y el contenido de cada compuesto fue expresado en $mg.kg^{-1}$ de material vegetal fresco. Las Figuras 1 y 2 muestran los resultados obtenidos.



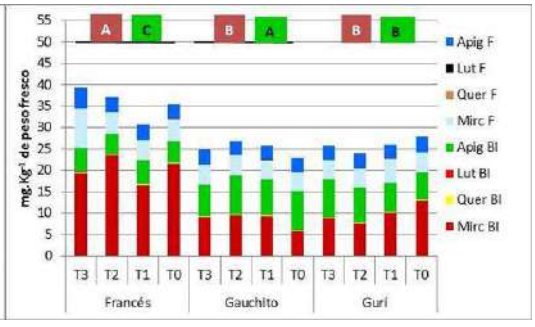


Fig.1 Cafeilquínicos en hojas (H), fondos (F) y brácteas (BI) Fig. 2: Flavonoides en fondos (F) y brácteas (BI)

Estos resultados permiten concluir que el contenido de los cafeilquínicos estudiados varía significativamente según sea el genotipo, mientras que el contenido de flavonoides depende tanto del genotipo como del tratamiento de giberelinas.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

DETERMINACIÓN DE LA DL_{50} DE COMPJEJOS HEPTACOORDINADOS DE Sn(IV) USANDO NEMÁTODOS *PANAGRELLUS REDIVIVUS*

Elba N. Ruiz Pereyra,[1*] Guillermo M. Chans,[2] Cecilio Álvarez Toledano,[3] Elizabeth Gómez,[3] Walter J. Peláez.[1]

[1]INFIQC-CONICET. Dpto. de Fisicoquímica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, 5000, Argentina. [2]Tecnológico de Monterrey, Escuela de Ingeniería y Ciencias, D.F., México, 01389, México. [3]Dpto. Química Inorgánica, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, D.F., 04510, México. *nahirruizpereyra@gmail.com

Panagrellus redivivus, organoestánnicos, DL_{50}

Los compuestos órgano-estannanos y en particular los complejos de diorganoestaño (IV) con ligandos que contienen heteroátomos, presentan una importante actividad biológica y son utilizados como biocida,[1] fungicidas,[2] bactericidas[2] y antivirales.[3] El estudio de dichos compuestos se ha incrementado por su amplia gama de aplicaciones y su elevada toxicidad.[4] Actualmente, se ha observado que algunas actividades son independientes de la estructura de la molécula y del número de coordinación del metal.[5] Sin embargo, se ha demostrado que la actividad está relacionada con el tipo y el número de grupos orgánicos unidos al estaño así como también a los ligando aniónicos.[6]

En este trabajo se presenta un estudio de toxicidad de una nueva familia de compuestos heptacoordinados de estaño (IV) (**Figura 1**) utilizando nemátodos (*panagrellus redivivus*). Los mismos resultan ideales para realizar pruebas de toxicidad en el laboratorio ya que son de fácil cultivo, presentan una elevada tasa de reproducción, no son patógenos y poseen un ciclo de vida acotado.

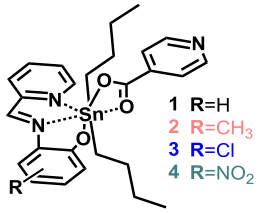
Además, no solo se determinó la dosis letal 50 (DL_{50}) para estos complejos, sino que también para sus precursores.

Los test de toxicidad se llevaron a cabo utilizando como control positivo el antiparasitario praziquantel, y tomando como mínimo que un 90 % de la población de nemátodos se encuentre en el estadio adulto (L4). La DL_{50} se determinó a 24 y 48 h mediante la aplicación de un modelo lineal usando el programa GrandPad Prims 8.0.2. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 1** y se ha podido concluir que los complejos de Sn (IV) presentan una mayor toxicidad respecto al praziquantel.

Tabla 1: Resultados obtenidos para la familia de complejos y sus precursores (Base de Shiff: imina (I),y sus productos de hidrólisis (Ih)).

Molécula	DL_{50}(mM) 95% Confiabilidad		% Estadio L4
	24 h	48 h	
Praziquantel	321,45	321,75	99,42
I	0,44	0,08	94,50
Ih	0,05	<0,025	100,00
A	0,79	0,14	99,39
B	0,98	0,50	99,36
C	0,80	0,34	94,97
D	0,85	0,35	96,5

Figura 1: Complejos heptacoordinados de estaño (IV)



Referencias

1- A. Chaudhary, M. Agarwal, R. V. Singh, *Appl. Organomet. Chem.* 2006, **20**, 295.
2- S. Shahzadi, S. Ali, M. H. Bhatti, M. Fettouhi, M. Athar, *J. Organomet. Chem.* 2006, **691**, 1797.
3- Carraher Jr., C. E.; Sabir, T. S.; Roner, M. R.; Shahi, K.; Bleicher, R. E.; Roehr, J. L.; Bassett, K. D. J. *Inorg. Organomet. Polym.*; 2006, **16(3)**, 249-257.
4- Dubey, S. K., *Appl. Organomet.Chem.*; 2003, **17**, 3-8.
5- M. Gielen, K. Handlir, M. Holein, D. de Vos, *Met. Based Drugs* 2000, **7**, 233.
6- T. S. Basu Baul, *Appl. Organomet. Chem.* 2008, **22**, 195.

THELESPERMA MEGAPOTAMICUM, UNA ESPECIE VEGETAL CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE Y NEUROPROTECTORA

Braian A. Siben, M. Julia Castro, A. Paula Murray, M. Belén Faraoni

INQUISUR-CONICET, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Buenos Aires, 8000, Argentina. MBF: Miembro de CIC. braiansiben@hotmail.com.

Thelesperma megapotamicum, antioxidante natural, actividad neuroprotectora.

Los radicales libres que se producen en los sistemas biológicos son responsables de la oxidación de los lípidos celulares y del daño al ADN, y pueden conducir a un estrés oxidativo celular. Durante el envejecimiento, el daño oxidativo aumenta debido a la generación excesiva de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, y a la disminución gradual de los mecanismos de defensa antioxidantes celulares. Las principales enfermedades neurodegenerativas están asociadas al estrés oxidativo, debido a que el daño en las estructuras celulares conduce a la muerte celular.[1] Muchos científicos se han centrado en la búsqueda de antioxidantes naturales provenientes de plantas medicinales y comestibles, ya que algunos antioxidantes sintéticos tienen efectos tóxicos. Además, los antioxidantes naturales pueden tener un papel importante como neuroprotectores.[2]

La especie *Thelesperma megapotamicum* (Spreng.) Kuntze es una planta medicinal nativa de Argentina. Mediante un ensayo que mide la capacidad de reducción férrica del plasma (FRAP) se determinó su alto poder antioxidante, el cual se atribuye al contenido fenólico total en la planta.[3] Recientemente estudiamos la capacidad neuroprotectora de esta especie evaluando por primera vez la inhibición de acetilcolinesterasa (ACE) y butirilcolinesterasa (BuCE), enzimas implicadas en la enfermedad de Alzheimer, de los metabolitos mayoritarios aislados de los diferentes subextractos: isobutirato de 1'-butiriloxieugenol (**1**), isobutirato de 1'-acetoxieugenol (**2**), lupeol (**3**), eriodictiol (**4**), luteolina (**5**) y mareina (**6**). Los compuestos aromáticos **1**, **2** (subextr. clorofórmico) y **6** (subextr. butanólico) fueron los más activos frente a BuCE con valores de IC_{50} de 46,4, 59,0 y 51,6 μM, respectivamente.[4]

En el presente trabajo, se describe por primera vez las propiedades antioxidantes de los subextractos de la especie *T. megapotamicum* y los compuestos mayoritarios presentes en los mismos. Los subextractos de acetato de etilo y butanólico mostraron una fuerte actividad antioxidante, con valores de IC_{50} de 19,6 y 49,5 μg/mL, respectivamente, determinada mediante el método del radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH). Los metabolitos **5** (subextr. acetato de etilo) y **6**, fueron los más activos, exhibiendo valores de IC_{50} de 19,1 y 78,58 μM, respectivamente.

Los resultados obtenidos destacan a la especie *T. megapotamicum* como una fuente prometedora de compuestos activos para el desarrollo de agentes para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Referencias:

1- López González V.; Porcal Quinta W. García Rodríguez. *Omnia Science* 2014, 157-190.
2- Maestri D.M.; Nepote V.; Lamarque A.L.; Zygadlo J.A. *Phytochem.* 2006, 105-135.
3- Borneo R.; León A.; Aguirre A.; Ribotta P.; Cantero J. *Food Chem.* 2008, **112**, 664-670.
4- Siben B. Tesina para optar al grado de Lic. en Qca 2019. Dpto. de Qca., UNS.

VALORIZACIÓN DE RESIDUOS DE LA AGROINDUSTRIA CHILENA: FUENTE POTENCIAL DE PRODUCTOS BIOACTIVOS

María Del Pilar C. Soriano[1], **Yaneris Mirabal Gallardo[2]**, Verónica R. Olate[3], Hou Yi Huang[1], Radha D. Pyarasani[2], Luis Guzmán Jofré[3,4], John Amalraj[1], V. Felipe Laurie[5].

[1]Instituto de Química de Recursos Naturales, Universidad de Talca, Talca, C.P. 3460000, Chile,
[2]Vicerrectoría de Investigación y Postgrado, Universidad Católica del Maule, Región del Maule, Talca, C. P. 3460000, Chile, ymirabal@ucm.cl.
[3]Fundación Fraunhofer Chile Research, Santiago, Chile, C. P. 8580704.
[4]Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunohematología, Escuela de Tecnología Médica, Universidad de Talca, Talca, C. P. 3460000, Chile.
[5]Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Talca, Talca, C. P. 3460000, Chile.

Palabras claves: Residuos agroindustriales, metabolitos bioactivos, actividad biológica

La industria alimentaria es uno de los sectores más productivos, su alto desarrollo conlleva a la generación de residuos en grandes cantidades, ocasionando una problemática a nivel económico y ambiental. Diferentes metabolitos secundarios, minerales, fibras, vitaminas, entre otros han sido extraídos de esos residuos de alimentos.[1] En el contexto de la economía circular, donde el foco principal es reducir, reusar y reciclar, el aprovechamiento y/o valorización de los residuos agroindustriales es una práctica que está tomando cada vez mayor importancia. El objetivo de este trabajo fue valorizar algunos residuos de la agroindustria chilena (RACh) a través del estudio de sus propiedades químicas y biológicas como fuente potencial de metabolitos bioactivos.

Se estudió el contenido de proteínas, lípidos, fibra cruda, micro y macroelementos, contenido de fenoles totales y actividad antioxidante en los cuescos de durazno, cuescos de palta, orujo de aceitunas, semillas de uvas, cáscara del arroz y coronta de maíz, usando metodologías estandarizadas. La investigación se basó en métodos *in vitro* con un enfoque exploratorio.

Según los resultados obtenidos, los RACh estudiados son fuentes ricas en proteínas, lípidos, fibra bruta, microelementos (Mn, Fe, Zn, Cu) y macroelementos (Ca, Mg, K, Na). Los extractos orgánicos de los RACh presentan destacados contenidos de fenólicos totales y capacidad antioxidante, haciendo de ellos fuentes potenciales atractivas de compuestos bioactivos, que pueden ser utilizados tanto para fines tecnológicos como nutricionales.

Referencias:

1- Sagar, N.A.; Pareek, S.; Sharma, S.; Yahia, E.M.; Lobo, M.G. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2018, **17**, 512-531

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

CARACTERIZACION ESCRTUCTURAL Y REOLÓGICA DE LOS POLISACARIDOS DE GOMA BREA

Frank Sznaider[1], Ana M. Rojas[2], Carlos A. Stortz[1] y Diego A. Navarro[1]

1.Depto. Química Orgánica-CIHIDECAR, FCEN, UBA, C. Universitaria, 1428, CABA, Argentina.
E-mail: fsznaider@qo.fcen.uba.ar
2.Depto. de Industrias- ITAPROQ, FCEN, UBA, C. Universitaria, 1428, CABA, Argentina.

Polisacáridos, caracterización, glucuronoarabinoxilanos

La planta *Cercidium praecox* (conocida como Palo Verde o Chañar Brea) es una especie nativa de nuestro país que produce un exudado denominado goma brea (**GB**) que está conformado principalmente por polisacáridos. Dicho exudado es considerado desde el punto de vista industrial como un posible reemplazo de la goma arábiga (**GA**). Si bien se han realizado estudios sobre las características estructurales de sus polisacáridos ninguno de ellos ha sido concluyente[1,2]. En el presente trabajo se determinó de forma completa la estructura fina de los polisacáridos de **GB**, la cual resulta compleja ya que presenta una variedad de residuos en entornos químicos diferentes.

Los resultados obtenidos mediante análisis por metilación, etilación y fundamentalmente por análisis por RMN (HSQC, TOCSY y NOESY entre otros) de la **GB** y de los diversos productos generados por hidrólisis selectiva de unidades furanósicas, desacetilación, reducción de los ácidos urónicos y/o combinaciones de las mismas, mostraron que los polisacáridos de la **GB** están compuestos de una cadena de xilano con uniones β-(1→4) altamente sustituído principalmente en C-2 con unidades de arabinosa, xilosa, ácidos urónicos y grupos acetilo. La arabinosa se encuentra tanto en forma furanósica en configuración α-L y β-L como piranósica en configuración α-L. Las unidades de arabinosa furanósica se encuentran formando pequeñas cadenas laterales como sustituyentes de la cadena principal mientras que el ácido 4-*O*-metilglucurónico y el ácido glucurónico se encuentran con configuración α-D como unidades terminales no reductoras o bien como cadenas cortas con las unidades de arabinosa piranósica como sustituyentes en la posición C-2. Asimismo, se pudo determinar que los grupos acetilo se encuentran principalmente enlazados al C-3 de las unidades de xilosa de cadena cuya posición C-2 tiene unidos a los ácidos urónicos.

Por otro lado, se realizaron mediciones reológicas de la **GB** y se compararon los resultados con la **GA**. Se encontró que si bien la **GB** presenta valores ligeramente más altos de viscosidad que la **GA** a valores altos de shear rate, los mismos son más bajos que los reportados para la mayoría de las gomas aún a concentraciones mayores a 5%.

En resumen, se pudo determinar la compleja estructura de los glucuronoarabinoxilanos que constituyen los polisacáridos de la **GB**, la cual debido a su nula toxicidad y a sus propiedades reológicas resulta un material muy interesante para la industria alimenticia y farmacéutica entre otras.

Referencias:

1- Cerezo, A.S.; Stacey, M.; Webber, J.M. *Carbohydr. Res.* 1969, **9**, 505-517.
2- De Pinto, G.; Rodriguez, O.; Martínez, M.; Rivas, C. *Biochem. Syst. Ecol.* 1994, **21**, 297-300.

OBTENCION, PURIFICACIÓN Y CARACTERIZACION DEL ANTÍGENO O-ESPECÍFICO DE *L. INTERROGANS* SEROVAR ICTEROHAEMORRHAGIAE

Inés Telles[1], María Inés Bessio[2], Tamara Iglesias[3], Diego Llona[1], Santiago Cocco[1], Fernando Ferreira[2], Gustavo Varela[3], Carolina Fontana[1]

[1]Laboratorio de Espectroscopía y Fisoquímica Orgánica, CENUR Litoral Norte, UdelaR, Paysandú, Uruguay, cfontan@fq.edu.uy. [2]Laboratorio de Carbohidratos y Glicoconjugados, Departamento de Química Orgánica, Departamento de Química del Litoral Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, Uruguay.[3] Departamento de Bacteriología y Virología, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, UdelaR, Montevideo, Uruguay.

Palabras claves: *Leptospira*, lipopolisacárido, antígeno O-específico

La leptospirosis es una zoonosis ampliamente distribuida, cuya infección es causada por una bacteria Gram-negativa del género *Leptospira*.[1] Esta enfermedad está asociada al área rural, en donde se está en contacto cotidianamente con animales potencialmente portadores. Los lipopolisacáridos (LPS) son el componente mayoritario en la superficie de estos patógenos, y consisten de tres partes bien diferenciadas: el lípido A, un core oligosacarídico y una antígeno O-específico (O-Ag). Esta última región es la que presenta la mayor variabilidad estructural, y se utiliza como base para la clasificación serológica de las cepas de *Leptospira* en más de 250 serovares.[1] Estos O-Ag son los responsables de la respuesta inmune específica de las vacunas de uso veterinario que se comercializan actualmente en la región, que normalmente protegen contra unos pocos serovares.[2] Más allá de la importancia de estos antígenos, hasta la fecha solamente se ha reportado la estructura química detallada del O-Ag de un único serovar de *Leptospira*. Por esta razón es que se considera de importancia la obtención de material polisacarídico de alta pureza para su posterior análisis estructural.

En este trabajo nos hemos enfocado en la obtención de LPS de *L. interrogans* serovar Icterohaemorrhagiae el cual se obtiene directamente del pellet celular utilizando una extracción con fenol y agua en caliente. A partir de estudios por electroforesis (SDS-PAGE) se ha podido estimar que el peso molecular promedio del LPS es de ~14 kDa. En una primera instancia el LPS se trató con NaOH 0.4 M, de forma de obtener el LPS *O*-desacilado (LPS-OH). En una ruta alternativa, se procedió a remover el Lípido A del LPS mediante hidrólisis en medio levemente ácido (AcOH, 1%, pH ~3.5), obteniéndose el polisacárido O-específico nativo (O-PS), el cual posteriormente fue tratado con NH_4OH 12.5% para obtener el O-PS *O*-desacilado (PS-OH). Las purificaciones se llevaron a cabo utilizando un sistema cromatográfico ÄKTA Pure equipado con una columna HiLoad™ 16/600 Superdex™ 30. El seguimiento de cada etapa de obtención y purificación se llevó a cabo utilizando espectroscopía de RMN. Los estudios bioinformáticos han permitido evaluar aspectos biosintéticos del O-Ag (a partir de información genética disponible en bases de datos de acceso libre) y, por consiguiente, predecir algunos elementos estructurales que podrían estar presentes en el polisacárido.
Este trabajo está siendo financiado por el proyecto ANII-FMV-2017-13575.

1- Adler, B.; de la Peña Moctezuma, A. *Vet. Microbiol.* 2010, **140**, 287-296.
2- Vernel-Paulliac, F.; Werts, C. *Microb. Infect.* 2018**, 20**, 578-588.
3- Matsuo, K.; Isogai, E.; Araki, Y. *Carbohydr. Res.* 2000, **328**, 517-524.

COMPUESTOS ACTIVOS DE *KAUNIA LASIOPHTHALMA* FRENTE A *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

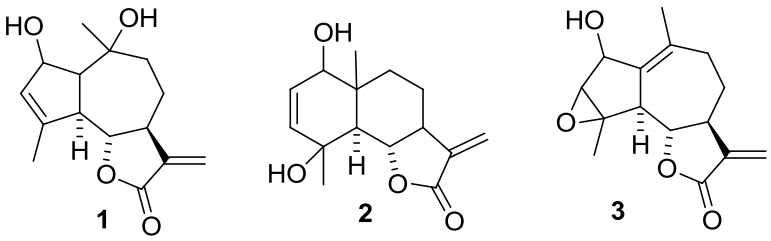
Edith M. Marín[a], María G. Reyes[b], Marcela C. Audisio[a], Mariela Finetti[b], Viviana E. Nicotra[c], **María L. Uriburu[a].**

[a]INIQUI-CONICET, Universidad Nacional de Salta, Salta, CP 4400, Argentina, luriburu@gmail.com. [b]Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de Salta. [c]Dpto. de Química Orgánica–Facultad de Ciencias Químicas-Universidad Nacional de Córdoba e Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV-CONICET).

Kaunia lasiophthalma, lactonas sesquiterpénicas, *Staphylococcus aureus*.

Kaunia lasiophthalma (Griseb.) R.M.King & H.Rob. (Asteraceae) es una especie que ha sido escasamente estudiada desde el punto de vista biológico[1]. En estudios previos hemos evaluado la actividad antimicrobiana de los extractos de diferente polaridad y de compuestos aislados de *K. lasiophthalma* frente a cepas de *Staphylococcus aureus*, resultando activa la lactona sesquiterpénica 3-cloro-dehidroleucodina, cuya concentración mínima inhibitoria fue de10 μg/mL[3] [2].

En el presente trabajo se purificaron tres lactonas sesquiterpénicas a partir del extracto de éter etílico: 2 hidroxi 8- deoxicumambrina B (**1**), 2,3 etilen 1-hidroxi arbusculina (**2**) y 3,4 epoxi-2 hidroxi kauniolido (**3**). Las estructuras fueron determinadas por el análisis de los espectros de RMN mono- y bi-dimensionales, y queda pendiente confirmar la estereoquímica de algunos sustituyentes.



La actividad antimicrobiana de los compuestos **1**, **2** y **3** fue evaluada frente a cepas de *Staphylococcus aureus*: *S. aureus* 172, *S. aureus* 239, *S. aureus* 271 y *S. aureus* 298. Estos ensayos se llevaron a cabo mediante bioautografía por siembra puntual. La actividad se observa por la formación de halos de inhibición luego de 24hs de incubación a 37°C y el revelado posterior con solución de sal de tetrazolio.

El efecto inhibitorio se observó en todos los compuestos ensayados frente a todas las cepas de *S. aureus*. La concentración mínima inhibitoria de cada uno de ellos será determinada por la técnica de microdilución en caldo y posterior recuento en placa.

Referencias:

1- Maldonado, E.; Svensson, D.; Oredsson S.; Sterner O. *Sci Pharm*. 2014, **82**, 147–160.
2- Marín, E., Reyes, M., Audisio, M., Nicotra, V., Uriburu, M.L. Componentes químicos de *Kaunia lasiophthalma* con actividad antibacteriana. XXI Simposio Nacional de Química Orgánica. 11/2017. San Luis, Argentina.

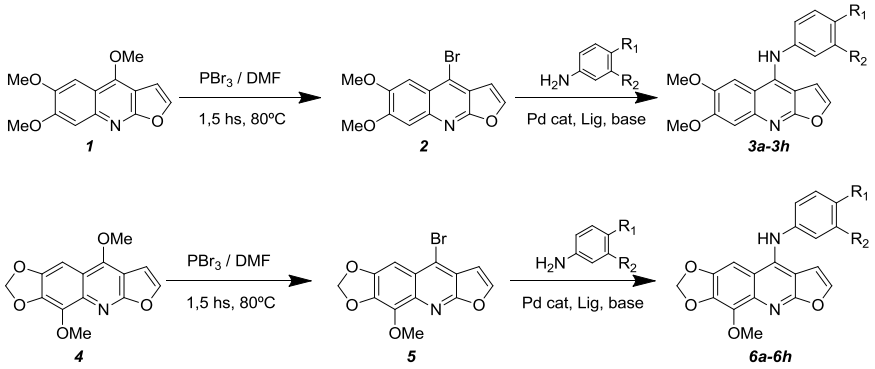
DERIVADOS DE ALCALOIDES FUROQUINOLÍNICOS DE *BALFOURODENDROM RIEDELIANUM* ACTIVOS CONTRA *T. CRUZI*

M. Belén Valdez[1], Lucía Fernánez[1,2], Diana Bernal[2], Mariela Cespedes[3], Adriana Casas[3] Esteban Avigliano[4] y Jorge A. Palermo[1].

1- UMYMFOR, Dpto. de Química Orgánica,FCEyN, UBA, CABA, C1428EGA, Argentina, mbvaldez@qo.fcen.uba.ar
2- IQUIBICEN, Dpto. de Química Biológica,FCEyN, UBA, CABA, C1428EGA, Argentina.
3- Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP), Hospital de Clínicas José de San Martin, Universidad de Buenos Aires, CABA, 1120AAF, Argentina.
4- Fundación "Bosques Nativos Argentinos para la Biodiversidad" - Centro de Investigaciones "Antonia Ramos" (CIAR), Campo Ramón, Misiones, Argentina.

Guatambú blanco, alcaloides, actividad antiparasitaria.

El guatambú blanco (*Balfourodendron riedelianum*), es un árbol nativo del bosque misionero que pertenece a la familia Rutaceae. *B. riedelianum* produce alcaloides furoquinolínicos y quinolónicos.[1] A partir de los alcaloides mayoritarios extraídos de la corteza, kokusaginina (compuesto ***1***) y flindersiamina (compuesto ***4***), se sintetizaron una serie de derivados con distintas anilinas monosustituidas mediante el uso de la reacción de acoplamiento cruzado de Hartwig-Buchwald en condiciones "neat", según el esquema de reacción de la Figura 1.



Comp.	R_1	R_2	R%[i]	Comp.	R_1	R_2	R%[i]
3a	H	H	80	**6a**	H	H	72
3b	F	H	60	**6b**	F	H	80
3c	Cl	H	70	**6c**	Cl	H	65
3d	Br	H	45	**6d**	Br	H	50
3e	OMe	H	65	**6e**	OMe	H	70
3f	NO_2	H	80	**6f**	NO_2	H	71
3g	H	Cl	72	**6g**	H	Cl	62
3h	H	Br	28	**6h**	H	Br	23

Figura 1: Obtención de los derivados ***3a-3h*** y ***6a-6h***.[i]Rendimientos respecto al segundo paso de reacción.

Se comprobó que los compuestos sintetizados no presentan actividad citotóxica significativa frente a distintas cepas celulares humanas cancerígenas, y además se observó una alta actividad contra epimastigotes de *T. Cruzi* de algunos de los derivados ***3a-3h*** y ***6a-6h*** con respecto a sus precursores semisintéticos.

Referencias:

1- Orazi, Orfeo O.; Corral, Renee A. *An. Asoc. Quim. Argent.* 1963, **51**, 174-179.

REACCIONES DE OXIDACION Y AROMATIZACIÓN DEL GLUTINOL MEDIADAS POR BROMO

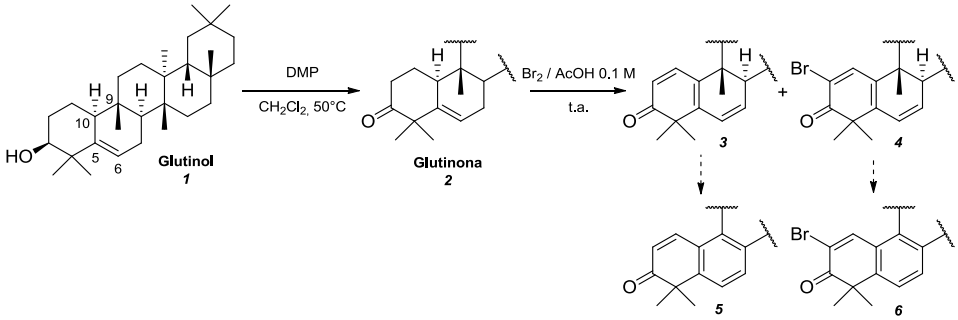
M. Belén Valdez[1], Esteban Avigliano[2] y Jorge A. Palermo[1].

1- UMYMFOR, Departamento de Química Orgánica, FCEyN, UBA, CABA, C1428EGA, Argentina, mbvaldez@qo.fcen.uba.ar
2- Fundación "Bosques Nativos Argentinos para la Biodiversidad" - Centro de Investigaciones "Antonia Ramos" (CIAR), Campo Ramón, Misiones, Argentina.

Glutinol, aromatización, bromo.

El glutinol es un triterpeno de origen natural que no es común de encontrar en plantas. En el marco del estudio de los metabolitos del guatambú blanco, *Balfourodenron riedelianum,* un árbol de la familia de las Rutáceas nativo del bosque misionero, Argentina, se han encontrado grandes cantidades de glutinol en el extracto de corteza. Se ha reportado que el glutinol posee actividad antiviral, antifúngica y antiflamatoria. [1] Por ello, se comenzó un proyecto de diversificación estructural del glutinol, con el objetivo de obtener nuevos derivados con actividad biológica.

El presente trabajo se encuentra enfocado en la derivatización del glutinol extraído del guatambú blanco primeramente, oxidando a glutinona con el reactivo de Dess Martin, con posterior tratamiento con Br_2 en AcOH, 0.1 M. A pesar de estar en condiciones en las que se esperaría la obtención de la α–bromoglutinona, se observó la formación de intermediarios poliinsaturados, ***3*** y ***4***, que, al completar la reacción se transforman en los compuestos aromatizados en el anillo B, ***5*** y ***6***.



Actualmente se está investigando en el mecanismo de la reacción. Se cree que tanto la presencia del doble enlace Δ5 como la ausencia de un grupo metilo en C-10 favorecen la formación de los compuestos poliinsaturados, ***3*** y ***4***, mediante un mecanismo carbocatiónico, al igual que la aromatización en el anillo B por eliminación del metilo en C-9. [2]

Referencias:

1- Madureira A.M.; Ascenso J.R.; Valdeira L; Duarte A; Frase J.P.; Freitas G; Ferreira M. *J. Nat. Prod*. 2003, **17**, 375-80.
2- Domingo, V.; Prieto, C.; Silva, L.; Rodilla, J.M.L.; Quílez del Moral, J.F.; Barrero, A.F. *J. Nat. Prod*. 2016, **79**, 831-837.

ACTIVIDAD INSECTICIDA Y ANTIFÚNGICA DE EXTRACTOS DE *CALCEOLARIA POLIFOLIA* Y *CALCEOLARIA MORISII*

Ernesto Valdés[1], César González[1], Evelyn Silva-Moreno[2], Julio Alarcón[3] y Lautaro Taborga[1].

[1]Laboratorio de Productos Naturales, Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso, 2390123, Chile, ernesto.valdes@alumnos.usm.cl [2] Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chile, Santiago [3] Departamento de Ciencias Básicas, Universidad del Bío-Bío, Chillán.

Calceolaria morisii, Calceolaria polifolia, insecticida.

El género *Calceolaria* es un grupo de plantas espermatofitas que crece en gran parte de América, siendo abundante en Chile, en donde han sido reconocidas más de 80 especies[1]. Se han realizado diversos estudios en especies de *Calceolaria*[2], debido a que habitualmente no se ven afectadas por plagas. Por otra parte, algunas especies de *Calceolaria* se han utilizado en medicina popular para el tratamiento de dolores de garganta, inflamación de las amígdalas, entre otros[3]. En este trabajo estudiamos la actividad insecticida y antifúngica de extractos de distinta polaridad las especies *Calceolaria polifolia* y *Calceolaria morisii*.

La parte aérea de ambas especies de *Calceolaria* fueron recolectadas del sector cuesta La Dormida (Región de Valparaíso) y fueron maceradas para obtener los extractos de hexano, diclorometano y etanol, a los cuáles se les realizaron pruebas insecticidas contra larvas de *Drosophila melanogaster* y *Cydia pomonella*, además de pruebas antifúngicas contra el hongo *Botrytis cinerea*.

Los resultados insecticidas expresados en la dosis letal para matar la mitad de la población (DL_{50}) a las 24 horas, demuestran que todos los extractos de ambas especies poseen actividad contra *C. pomonella*, destacando el extracto de etanol para la especie *C. morisii* (15,7 ppm) y el extracto de hexano de *C. polifolia* (13,7 ppm). Por otra parte, sólo los extractos de diclorometano poseen actividad contra *D. melanogaster* pero en concentraciones superiores a las 70 ppm. La actividad antifúngica contra *B. cinerea* expresada en EC_{50} a las 48 horas, demuestra que ambas especies poseen actividad, sin embargo, son los extractos de hexano (14,6 ppm) y diclorometano (20,7 ppm) de la especie *C. polifolia*, los que poseen mejor inhibición del crecimiento micelial.

Se puede concluir que ambas especies poseen actividad insecticida y antifúngica confirmando su potencial actividad contra distintas plagas. Además, no existe una relación directa entre la actividad y un extracto específico, por lo que distintos metabolitos (no reportados para ambas especies) son los que entregan la actividad contra cada una de las especies estudiadas.

Referencias:

1- Ehrhart, C. *Die Gattung Calceolaria (Scrophulariaceae) in Chile*; 2000.
2- Céspedes, C.; Salazar, J.; Alarcón, J. *Phytochem Rev*. 2013, **12**, 733-749.
3- MINSAL: Ministerio de Salud de Chile. *Medicamentos Herbarios Tradicionales: 103 Especies Vegetales*; 2010.

ESTUDIO PRELIMINAR DEL CONTENIDO POLIFENÓLICO Y CAPACIDAD ANTIOXIDANTE EN RESIDUOS AGRÍCOLAS DEL NORDESTE ARGENTINO

Beatriz I. Avalos, Cinthia M. B. Thompson, Margarita M. Vallejos**,** Belén A. Acevedo

Laboratorio de Química Orgánica, IQUIBA-NEA, Universidad Nacional del Nordeste, CONICET, FACENA, Av. Libertad 5460, Corrientes 3400, Argentina. vallejos.marga@gmail.com

Polifenoles*, Mucuna pruriens, Cajanus cajans*

Numerosos compuestos bioactivos derivados de residuos agrícolas, particularmente los polifenoles, han mostrado potenciales propiedades benéficas para la salud humana.[1] La provincia de Corrientes es la principal productora de arroz del país, con más de 46.500 hectáreas. Esta actividad agrícola genera toneladas de residuos que consisten principalmente en la cascarilla de arroz (CA). Además, las legumbres *Mucuna pruriens* (MP) *y Cajanus cajans* (CC) son cultivos de larga tradición en la región del Nordeste Argentino (NEA), cuyas semillas ofrecen gran aporte nutricional mientras que sus vainas son usadas como abono orgánico, combustible o son desechadas. Tanto las CA como las vainas de MP y de CC contienen interesantes compuestos como los polifenoles sin embargo, el conocimiento de su composición es limitado.

Con el propósito de generar conocimiento que permita dar valor agregado al cultivo regional, en este trabajo se evaluó el contenido de polifenoles y la actividad antioxidante en extractos provenientes de las CA y vainas de MP y CC.

Las muestras fueron provistas por la Estación Experimental Agropecuaria El Sombrero, Corrientes (INTA). Se realizaron extracciones con diferentes concentraciones de solventes (agua, metanol y etanol) a temperatura ambiente y con agua a 100°C (infusión). Se determinó la concentración de polifenoles totales, ortodifenoles, flavonoides y taninos en los extractos obtenidos. Además, se evaluó la capacidad antioxidante mediante la reducción al 50% de los radicales DPPH$^{\bullet}$ (CE_{50}).

Los mejores rendimientos de extractos fueron obtenidos con el método de infusión. Las vainas de MP y CC presentaron concentraciones significativas de polifenoles y capacidad antioxidante en comparación a la CA. El extracto de MP obtenido por el método de infusión y el extracto metanólico de CC presentaron las concentraciones más altas de polifenoles y los mejores CE_{50}.

Este estudio preliminar sugiere que las vainas de MP y de CC son fuentes potenciales de compuestos polifenólicos con actividad antioxidante que podrían tener interesantes aplicaciones como aditivos alimentarios y/o nutracéuticos.

Referencias:

1- Nguyen, V. T. *Recovering Bioactive Compounds from Agricultural Wastes*; John Wiley & Sons, Ltd, 2017.

CUANTIFICACIÓN DE 2-FENILETANOL EN BIOFILMS DE *CANDIDA TROPICALIS* MEDIANTE HS-SPME

Maria del R. Agustín, **Maria S. Vela Gurovic** y Lorena I. Brugnoni

Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, 8000, Argentina, svela@uns.edu.ar.

2-feniletanol, HE-SPME, biofilm.

En la industria alimentaria la presencia de biofilms genera un serio problema higiénico-sanitario, causando pulsos de contaminación difíciles de controlar durante el proceso productivo. Estas estructuras representan una compleja coexistencia de varias especies que resulta beneficiosa para su supervivencia frente a agresores externos, logrando subsistencia en las superficies durante largos periodos de tiempo. Una de las varias interacciones posibles para esta red de microorganismos se da por medio del diálogo químico con moléculas volátiles de bajo peso molecular capaces de difundir en el biofilm. En trabajos anteriores hemos detectado que la molécula más abundante en los biofilms de *Candida tropicalis*, frecuentemente aislada en la industria juguera, es el 2-feniletanol[1]. Este compuesto tiene la capacidad de estimular la formación del biofilm monoespecie de *C. tropicalis*, como el multiespecie compuesto por otras levaduras cuando es agregado en forma externa a concentraciones superiores a 1mM. En este estudio, desarrollamos un método para detectar y cuantificar 2-feniletanol en células asociadas a superficies de acero inoxidable mediante Head Space – Solid Phase Microextraction (HS-SPME). Biofilms maduros (48h) de *C. tropicalis* se desarrollaron en jugo de manzana, en viales de vidrio estériles sobre una chapa de acero inoxidable previamente esterilizada. Los biofilms se expusieron a la fibra divinilbenceno/carboxeno/polidimetilsiloxano (DVB/CAR/PDMS) y se inyectó en el cromatógrafo gaseoso acoplado a masas. Para la cuantificación se realizó una curva de calibrado colocando 300 uL de las soluciones del estándar en los viales. Se estudiaron biofilms de *C. tropicalis* y biofilms duales con *Listeria monocytogenes*, un microorganismo comúnmente asociado a intoxicaciones alimentarias. La concentración de 2-feniletanol en biofilms monoespecie de *C. tropicalis* fue muy variable, manteniéndose en un rango de 129 a 425 µM, mientras que los biofilms duales mostraron valores más estables 170.7 ± 22.2 µM. Lograr reproducibilidad mediante HS-SPME resulta laborioso, no obstante, se han podido estimar las concentraciones de este compuesto en el biofilm lo que permite aproximar valores basales e interpretar resultados en experimentos donde se ha agregado el volátil en forma exógena. La presencia de *L. monocytogenes* no altera la producción basal de 2-feniletanol, por lo cual, a estos niveles el desarrollo de la levadura no se altera, y tampoco se inhibe el patógeno.

Referencias:

1- Agustin, MR; Viceconte, F.R.; Vela Gurovic, M.S.; Costantino, A.; Brugnoni, L.I. *J. Appl. Microbiol.* 2019, **126**, 1808-1820.

COMPOSICIÓN Y ACTIVIDAD CITOTOXICA DE *MYCEUGENIA EXSUCCA*

Camila Venegas Valdés[1,2], Ignacio Bravo[1,2], Vania Olave[1,2], Alejandro Madrid[2]

[1]Escuela de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, CP 2340000, Chile.
[2]Laboratorio de Productos Naturales y Síntesis Orgánica (LPNSO), Universidad de Playa Ancha, Valparaíso, CP 2340000, Chile
camila.venegasv@gmail.com

Tres palabras: Myceugenia exsucca, aceite esencial, cancer de mamas

Myceugenia exsucca (DC.) O. Berg, popularmente llamada "Pitra", es un árbol endémico que encontramos en Chile, entre las regiones de Coquimbo y Aysén, además puede ser hallada en Argentina [1]. La cultura popular le atribuye propiedades medicinales tanto en sus hojas como en la corteza [1].

Se ha comprobado que los aceites y extractos pertenecientes al género *Mycerugenia*, poseen propiedades antimicrobianas, antifúngicas, antinociceptivas, antiprotozoarias, antioxidantes y citotóxicas [2]. En base a esto proponemos el estudio del aceite de *Myceugenia exsucca,* con el fin de evaluar sus propiedades citotóxicas frente a dos líneas celulares de mamas MCF7 y MDA231, mediante el ensayo de viabilidad celular de sulforrodamina B.
El material vegetal fue colectado en junio de 2019 en Casablanca (Valparaíso, Chile). El aceite fue hidrodistilatado y analizado por GC y GC-MS. El aceite de "pitra" se obtuvo con un rendimiento de 0,54%, y el análisis cromatográfico del aceite arrojo como compuestos mayoritarios el terpeno borneol y el fenilpropanoide cinamaldehido, los cuales presentan una potente actividad citotóxica con una CI_{50} de 30 para MCF7 y de 25 µg/mL para MDA231.

Presentamos esta propuesta, en busca de una fitoterapia que pueda palear el tratamiento con una opción más amigable para el usuario, frente al cáncer de mamas. Desde nuestro rol en la matroneria nos toca observar cómo ha ido en incremento el número de personas afectas por esta patología, y el cómo someterse a los métodos establecidos por la medicina tradicional conlleva a ser un proceso difícil y doloroso. Actualmente en Chile el cáncer de mamas es la primera causa de muerte cancerígena en mujeres, teniendo un aumento en la tasa de afección en la última década, este es uno del motivo que nos impulsa a proponer un tratamiento complementario en base a plantas naturales para dicha patología, además de tener en consideración que las actuales propuestas de tratamiento son a través de; cirugía, quimioterapia, radioterapia y/o terapia hormonal, siendo propuestas invasivas y con diversos efectos adversos [3].

Referencias:

1- Gut, B. Árboles nativos e introducidos en Patagonia. 2017. ISBN 978-987-9132-54-8.
2- Figuereido, P. *J. Ethnoparmacol*. 2019, **232**, 30-38.
3- Minsal, Chile. "PLAN NACIONAL DE CÁNCER 2018 – 2028", 2019.

EVALUACIÓN DE B-CARBOLINAS COMO POSIBLES AGENTES ANTITOXOPLÁSMICOS

M. Lis Alomar, J. Gabriel Yañuk, **Fernando Villarruel**, M. Micaela González, Sergio O. Ángel y Franco M. Cabrerizo.

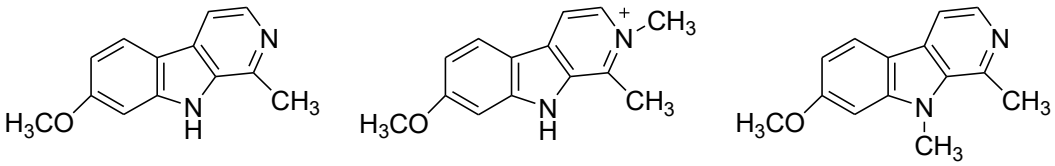
INTECH-UNSAM-CONICET, Chascomús, C. P. 7130, Argentina, fcabrerizo@intech.gov.ar.

Toxoplasma gondii, β-carbolinas, inhibición.

Toxoplasma gondii (*T. gondii*), agente causal de la toxoplasmosis, es un parásito intracelular obligado que infecta a alrededor del 50% de la población mundial, constituyendo así la infección más prevalente entre humanos. En individuos sanos, la toxoplasmosis aguda suele cursar en forma subclínica y asintomática, pero lleva a una infección crónica. Sin embargo, en personas inmunocomprometidas o en infecciones congénitas, la misma puede conducir a una gran morbilidad y altas tasas de mortalidad.

A pesar de la prevalencia mundial de esta condición médica potencialmente grave, su tratamiento se limita a un pequeño grupo de fármacos que están asociados con numerosos efectos secundarios, ineficiencia contra quistes tisulares y desarrollo de cepas resistentes. Por lo tanto, existe la necesidad urgente de encontrar nuevos fármacos eficaces contra *T. gondii*, con diferentes mecanismos de acción y baja toxicidad. En este sentido, las β-carbolinas (βCs) representan una excelente alternativa a ser evaluada. Dichos alcaloides presentan un amplio espectro farmacológico, con efectos antitumorales, antibacterianos, antifúngicos, antiparasitarios y antivirales, dependiendo de su estructura química.

En el presente trabajo se investigó la acción de la βC comercial harmina **(1)** y de los derivados de síntesis 2-metil-harmina **(2)** y 9-metil-harmina **(3)** sobre la replicación de taquizoitos de *T. gondii in vitro*. Brevemente, se estudió la citotoxicidad de dichas drogas sobre dos líneas de células hospedadoras (Vero y hTERT) y luego se realizaron los estudios clásicos de replicación y crecimiento de *T. gondii* en presencia de las βCs a niveles de concentración no citotóxicos para las células huésped (entre 0 y 10 μM). Los resultados demuestran que los tres compuestos ensayados inhiben la replicación del parásito en forma dosis-dependiente y por tanto, constituirían una potencial alternativa para el tratamiento.



(1) **(2)** **(3)**

Estructuras químicas de las β-carbolinas estudiadas

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LOS EXTRACTOS DE HOJAS Y TALLO DE *EUCRYPHIA CORDIFOLIA* FRENTE MICROORGANISMOS PATÓGENOS

Rafael Viteri[a,b], Flavia Zacconi[b,c], Gloria Montenegro[d] y Ady Giordano[a]

[a]Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Química y de Farmacia, [b]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química y de Farmacia, [c]Instituto de Ingeniería Biológica y Médica, Escuela de Ingeniería, Medicina y Ciencias Biológicas, [d]Facultad de Agronomía e Ingeniería Forestal, Pontificia Universidad Católica de Chile. Av. Vicuña Mackenna 4860, Macul, Santiago de Chile. E-mail: agiordano@uc.cl

Palabras claves: Extractos orgánicos, bacterias Gram-positiva y Gram-negativa, Concentración mínima bactericida.

El uso de productos naturales ha aumentado en los últimos años debido a los resultados obtenidos en estudios de sus propiedades beneficiosas para la salud humana. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en los países tropicales, aproximadamente un 50% de la mortalidad es causada por enfermedades infecciosas, debido en parte a la resistencia de los microorganismos frente a los diferentes fármacos utilizados comúnmente.[1] Por lo tanto, existe una urgente necesidad de continuar con la búsqueda de nuevos metabolitos bioactivos presentes en la naturaleza.

En Chile, existen diversas especies, plantas nativas y silvestres, muchas de ellas únicas en el mundo en términos de adaptaciones, formas de crecimiento y endemismo. Este endemismo puede representar una fuente potencial de recursos genéticos importantes en el mundo.[2] El objetivo de este trabajo es estudiar la actividad antibacteriana de los extractos orgánicos de hoja y tallo de *E. cordifolia* mediante la técnica difusión en agar y la técnica de microdilución en serie. Las cepas estudiadas fueron *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococcus pyogenes*. Además, se identificaron los principales grupos funcionales de los extractos a través de espectroscopía infrarroja (Spectrophotometer IR-ATR Thermo IS-10, en pastilla de KBr) con el objetivo de analizar los potenciales componentes.

Como resultados preliminares, los extractos solubles en acetato de etilo y metanol de hojas y tallo mostraron inhibición frente a las bacterias patógenas *S. aureus* y *S. pyogenes* con halos de inhibición entre 12,17 y 24,33 mm. La concentración mínima bactericida (CMB) varió entre 0,78 mg/mL frente a *S. aureus* y 1.56 mg/mL frente a *S. pyogenes*. En el análisis de los espectros infrarrojo se identificaron estiramientos ν O-H entre 3410-3457 cm^{-1} correspondiente a la asignación de los grupos hidroxilo, probablemente provenientes de azucares, polifenoles y flavonoides. Además, se verifica la existencia de otra banda correspondiente a todos los estiramientos ν C-H entre 2848-2942 cm^{-1}. Una banda entre 1706-1738 cm^{-1} debido al estiramiento del doble enlace ν C=O del grupo carbonilo. Finalmente, una banda entre 1615-1644 cm^{-1} atribuible a compuestos aromáticos, ν C=C. Considerando este estudio preliminar y futuros estudios se espera contribuir a la caracterización química de la especie *E. cordifolia.*

1. WHO | Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. WHO (2017).
2. Bridi, R.; Montenegro G. In *Honey Analysis*; InTech, 2017.

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN FISICOQUÍMICA DE CARBOXIMETIL-LIGNINA DE MADERA DE *EUCALYPTUS NITENS*

N. Aspée[1], **M. Yañez-S[1*]**, D. Leal[1], F. Martinez[1,2], J. Guerrero[2], J. Luengo[3], R. Gonzalez[3]

[1]Laboratorio de Biopolímeros, Departamento Ciencias del Ambiente. [2]Laboratorio RMN, Departamento Química de los Materiales, Facultad de Química y Biologia, Universidad de Santiago de Chile, Chile [2]Centro I+D, CMPC Celulosa S.A, Santiago, Chile. mauricio.yanez@usach.cl

Lignina, Eucalyptus, carboximetilación

La lignina es una macromolécula polifenólica ramificada y amorfa, que juega un rol esencial en la arquitectura de la pared celular de plantas vasculares. Es obtenida principalmente desde el licor negro como subproducto del proceso de pulpaje Kraft para la obtención de celulosa desde maderas duras y blandas. En la industria de celulosa toda la lignina extraída del material lignocelulósico es quemada en la caldera recuperadora para generar la energía consumida en todas las etapas del proceso y recuperar los reactivos. Solo un porcentaje muy bajo de ligninas son aprovechadas como materia prima para la obtención de otros compuestos. La mayoría de las ligninas técnicas son insolubles en agua, y por ende esta limitada solubilidad restringe su aplicación como materia prima para la obtención de otras sustancias químicas. En esa misma línea, en este trabajo reportamos la síntesis de carboximetil-lignina (CML), con el objetivo de generar ligninas hidrofílicas capaces de actuar en la remoción de metales pesados.

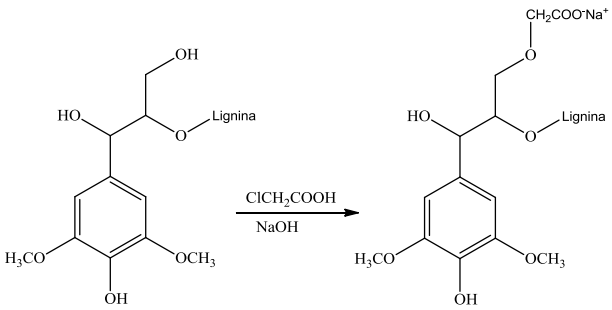


Figura 1. Esquema de síntesis de CML

La CML fue caracterizada por técnicas espectroscópicas tradicionales de análisis como FT-IR, UV-Vis, RMN-1H, 13C y 31P. En el espectro IR-TF de CML se observaron a 1558 cm-1 y 1417 cm-1 las bandas de vibración asimétrica y simétrica de los grupos carboximetilo (–CH2COO-) y su correspondiente banda de flexión a 800 cm-1. Mediante las diferentes técnicas utilizadas fue posible dilucidar la estructura molecular de la CML. Los resultados de la caracterización indican que estos biomateriales podrían ser interesantes para la remoción y recuperación de metales pesados.

Referencias:

1- Cerrutti, B.M.; De Souza, C.S.; Castellan, A.; Ruggiero, R.; Frollini, E. *Ind Crops Prod.* 2012, **36**, 108-115.

OBTENCIÓN DE ACIL DERIVADOS DE QUITOSANO CON ACIDO BENZOICO: EVALUACION COMO *FILMS* ANTIMICROBIANOS

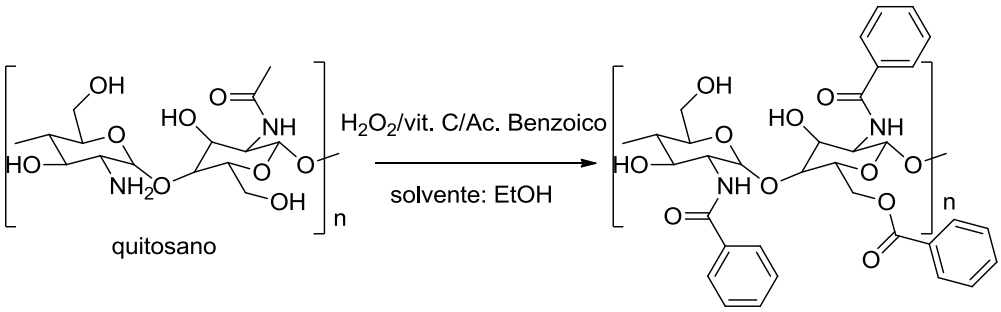
Layla C., Yunes Castañeda[1], Evelina Quiroga[1], Celeste Aguirre-Pranzoni[2].

[1] INFAP-CONICET, Universidad Nacional de San Luis, Av. Ej de los Andes 950, San Luis (CP:5700), Argentina.[2]INTEQUI-CONICET, Facultad de Química Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis. Chacabuco y Pedernera, 5700, San Luis, Argentina. pranzonica@gmail.com.

reacción *one-pot*, films activos, acilderivados de quitosano

En el contexto de la "bioeconomia" los polímeros biológicos, se han posicionado como fuente de materia "sustentable" para el desarrollo de la economía mundial[1]. En línea a esto, los polisacáridos son los biopolímeros más demandados, debido a su abundancia, biodegradabilidad y por ser un recurso renovable. Sin embargo, a pesar de sus propiedades, el uso de polisacáridos en su forma nativa no siempre es conveniente. Por esta razón se han investigado metodologías para modificar su estructura y sus propiedades[2]. Entre los polisacáridos, quitosano es el biopolímero que más reactividad posee y reporta una amplia diversidad de reacciónes covalentes, específicas de grupo[2]. Actualmente los biopolímeros son utilizados en el diseño de *film*s bio-basados para la industria alimentaria[3], entre otras aplicaciones. El diseño de *packaging* antibacterianos y antifúngicos es una de las mayores innovaciones en el campo de la tecnología de embalajes. En línea a esto, el ácido benzoico ha sido tradicionalmente utilizado como aditivo, sin embargo, su uso ha sido prohibido por su genotoxicidad[4].

En este trabajo se reporta la modificación covalente de superficie de quitosano, mediante reacción redox radicalaría en fase heterogénea con H_2O_2/Vitamina C con ácido benzoico en etanol, bajo atmósfera inerte de argón y a temperatura ambiente (fig.1). El producto fue caracterizado por IR, UV-vis y RXD. Finalmente se evaluaron las propiedades antifúngicas y antibacterianas de los films obtenidos. Mediante una reacción simple, de modo *one-pot* y ecoamigable se logró la modificación covalente de quitosano, de restos hidroxilos y aminas primarias de la estructura polimérica. Por moldeado en placa de Petri se obtuvieron films activos.



Referencias:

1- R. Babu; K. O'Connor; R. Seeram. *Progress in Biomaterials*. 2013, 8, 2-16

2- V.K. Mourya; Nazma N. Inamdar. *Reactive & Functional Polymers*. 2008, 68, 1013–1051.
3- C. Duan; X. Meng; J. Meng; H. Khan; L. Dai; Y. Ni. *Journals of Bioresources and Bioproducts*. 2019, **4**, 11-21.
4- S. Yilimaz; F. Üna, D. Yüzbasioglu. *Cytotechnology*. 2009, **60**, 1-3.

HABRANTHUS CONCOLOR (LINDL), COMPOSICIÓN ALCALOIDICA, POTENTE EFECTO INHIBIDOR DE ACETIL Y BUTIRIL COLINESTERASA

José D Zaragoza Puchol[1], Lucia Y Centeno Bentanzos[2,4], Alma Soriano García[4], Javier Ortiz[1], Jaume Bastida[3] Ricardo Reyes Chilpa[4] y Gabriela E. Feresin[1]

[1] Instituto de Biotecnología, FI, Universidad Nacional de San Juan, Av. Lib. Gral. San Martín 1109 (O), 5400 San Juan, CONICET, Argentina, josedanielzaragoza@gmail.com, gferesin@unsj.edu.ar. [2]Instituto de Ecología. Universidad Nacional Autónoma de México. Av. Universidad 3000, 04360 Ciudad de México. [3] Departament de Productes Naturals, Biologia Vegetal i Edafologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Avda. Joan XXIII s/n, 08028 Barcelona, Catalunya, España, [4] Instituto de Química. Lab2-5. Departamento de Productos Naturales. Universidad Nacional Autónoma de México. Av. Universidad 3000, 04360 Ciudad de México.

Habranthus concolor, alcaloides, colinesterasas

El alcaloide galantamina (G) fue aprobado en 29 países para el tratamiento paliativo de la enfermedad de Alzheimer, por su efecto inhibidor de colinesterasas. Especies de la sub-familia Amaryllidoideae son las únicas capaces de biosintetizar galantamina. *Habranthus concolor* (Lindl.), florece al inicio de la estación lluviosa, en mayo con fructificación en junio[1]. De los bulbos y partes aéreas de *H. concolor* se aisló galantamina, clidantina, sanguinina, licorina, epi-norgalantamina, galantamina *N*-oxido y narwedina[2]. El objetivo fue evaluar el efecto inhibidor de los extractos de alcaloides (EA) frente a acetil y butiril coliensterasa. Se colectaron, bulbos, hojas, flores y semillas; se prepararon extractos metanólicos, se obtuvieron los extractos enriquecidos de alcaloides, que se analizaron mediante GC-MS por comparación de datos de MS y los índices de retención (Kovats, RI) con estándares previamente aislados e identificados (RMN, UV y DC), se comparo patrón de fragmentación de compuestos con espectros de referencia. Además, se evaluaron frente a las enzimas Acetil (EACh) y butiril (EBCh) colinesterasa[3]. Se uso como inhibidor de referencia G (IC_{50} = 0.28 µg/ml). Los EA de bulbos, hojas, flores y semillas mostraron potente efecto inhibidor frente a colinesterasas comparado con G. Los IC_{50} fueron entre 0,18 a 0,34 µg/ml en la EACh; y frente a la EBCh, los EA fueron muy activos comparados con G (IC_{50}=4.61 µg/ml), especialmente el extracto de raíz que mostro un valor de IC_{50} de 5,53 µg/ml. Según los datos de la corriente total de iones (CG-EM), los EA de bulbos, hojas, flores y semillas presentaron entre 50-70% de G. Estos resultados tienen relación directa con el contenido de G, y los alcaloides estructuralmente relacionados principalmente sanguinina y clidantina. Por tanto, puede ser considerada una fuente importante para producción de G, se continúa con la propagación de la especie mediante diferentes métodos.

Referencias

1- O'Gorman, H. **1963.** Pp. 140, en: O'Gorman, H. (ed.). Plantas y flores de México. Universidad Nacional Autónoma de México, México.
2- Reyes-Chilpa, R., Berkov, S., Codina, C., et al. 2011. *Molecules* 16: 9520-9533.
3- Ellman, G.L.; Courtney, K.D.; Andres, V.; Featherstone, R.M.. Biochem. Pharmacol. 1961, 7, 88-95

Agradecimientos: ANPCyT: PICT- 2014-3425, Red BIFRENES-416RT0511 CYTED, CICITCA-UNSJ. Universitat de Barcelona, Proyecto IG200418 PAPIIT-UNAM, Posgrado en Ciencias Biológicas UNAM.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

AMARILIDACEAS DE MEXICO, IDENTIFICACION DE ALCALOIDES Y EFECTO INHIBIDOR EN ACETIL Y BUTIRIL COLINESTERASA

José D Zaragoza Puchol[1], Lucia Y. Centeno Bentanzos[2,4], Javier Ortiz[1], Deni Espinoza Guillén[4], Carlos Zapata Ortíz[4], J. Bastida[3], Ricardo Reyes Chilpa[4] y Gabriela E. Feresin[1]

[1]Instituto de Biotecnología, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de San Juan, Av. Libertador General San Martín 1109 (O), 5400 San Juan, CONICET Argentina. [2] Instituto de Ecología. Universidad Nacional Autónoma de México. Av. Universidad 3000, 04360 Ciudad de México. [3] Departament de Productes Naturals, Biologia Vegetal i Edafologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Avda. Joan XXIII s/n, 08028 Barcelona, Catalunya, Spain. [4]Instituto de Química. Laboratorio 2-5. Departamento de Productos Naturales. Universidad Nacional Autónoma de México. Av. Universidad 3000, 04360 Ciudad de México.

josedanielzaragoza@gmail.com, gferesin@unsj.edu.ar

Amarilidáceas, alcaloides, colinesterasas

La sub-familia Amaryllidoideae biosintetiza un grupo exclusivo de alcaloides, con amplio rango de actividades biológicas, conocidos como “alcaloides de amarilidáceas”. En México, crecen numerosas especies de la sub-familia que pertenecen a los géneros *Crinum, Habranthus, Hippeastrum, Himenocallis, Sprekelia* y *Zephyranthes*[1]. De la mayoría aún se desconoce la composición alcaloídica. El objetivo fue identificar la composición de alcaloides y conocer su efecto inhibidor sobre las colinesterasas de cuatro especies que crecen en la Reserva Ecológica del Pedregal de San Ángel, Cd. de México. Las especies colectadas fueron *Crinum amabile* (Ca), *Zephyranthes sessilis* (Zs), *Z. fosteri* (Zf) y *Sprekelia formosíssima* (Sf). De la especie *S. formosíssima* (Sf), además del bulbo, se colectaron las raíces y hojas. Los extractos de alcaloides (EA), se prepararon partir de extractos metanólicos crudos, aplicando la marcha de alcaloides, Los alcaloides se identificaron por comparación de datos de MS y los índices de retención (Kovats, RI) con estándares previamente aislados e identificados (RMN, UV y DC), se comparo el patrón de fragmentación de compuestos con espectros de referencia. Además, se evaluaron frente a las enzimas de Acetil (EACh) y butiril (EBCh) colinesterasa por el método de Ellman[3]. Galantamina se uso como referencia (EACh IC_{50}= 0.28 µg/mL y EBCh IC_{50}= 4.61 µg/ml). En el EA de *Ca* se identificaron powellina y vittatina como alcaloides mayoritarios, en el EA de Zs, licoramina y un alcaloide *m/z* 303 y en el EA de Zf licorina un alcaloide de *m/z* 261. En relación, al efecto de los extractos alcaloidicos sobre las colinesterasas, el EA de *C. amabile* fue el más activo (IC_{50}= 5.78 µg/mL) frente a la EACh, el EA de *Zs* presentó actividad inhibitoria para la e inactivo en EBCh. El de *Z. fosteri* fue más activo frente a EBCh. Los extractos de raíz y bulbos de *Sf* solo mostraron actividad moderada frente a EBCh (IC_{50}=48,72 µg/mL).

Referencias:

1- Cano-Santana, Z., Castillo-Arguero, S., Martínez-Orea, Y., y Juárez-Orozco, S. 2008. *Boletín de la Sociedad Botánica de México* 82: 1-14.
2- Ellman, G.L.; Courtney, K.D.; Andres, V.; Featherstone, R.M.. Biochem. Pharmacol. 1961, 7, 88-95.

Agradecimientos: ANPCyT: PICT- 2014-3425, Red BIFRENES-416RT0511 CYTED, CICITCA-UNSJ. Universitat de Barcelona, Proyecto IG200418 PAPIIT-UNAM, Posgrado en Ciencias Biológicas UNAM.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

CARACTERIZACIÓN DE XILOOLIGOSACÁRIDOS OBTENIDOS DE TURIONES DE BAMBÚES LEÑOSOS

Martín Zelaya Alvarez, Paula Virginia Fernandez, Marina Ciancia

Cátedra de Química de Biomoléculas –CIHIDECAR,CONICET-UBA, Departamento de Biología Aplicada y Alimentos, Facultad de Agronomía, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires,1417, Argentina,
vzelaya@agro.uba.ar
ciancia@agro.uba.ar vfernandez@agro.uba.ar

Bambú, Hemicelulosas, Xilooligosacáridos

Los bambúes presentan posibilidades de aprovechamiento, como fuente de polisacáridos, oligosacáridos y otros compuestos con aplicaciones industriales. Estas materias primas vegetales son de especial interés debido a su rápido crecimiento[1].

Los turiones (brotes) del bambú *Guadua chacoensis* fueron sometidos a una secuencia extractiva, siendo la fracción más importante la correspondiente al tratamiento con KOH 1M (10.3% de la pared celular) en la que se solubilizaron las hemicelusas. La fracción presenta como componente hemicelulósico principal un glucuronoarabinoxilano (GAX) con un bajo grado de ramificación (relación Xyl:Ara:GlcA,100:28:8) y pequeñas cantidades de un β-(1→3)-glucano. Para obtener xilooligosacáridos (XOS) puros y con características estructurales que mejoren su aplicabilidad (la presencia de ácidos urónicos dificultan su uso como prebióticos, por ejemplo) se redujo el polisacárido por el método de la carbodiimida/$NaBH_4$[2] y se eliminó el glucano con Lyticase (enzima con actividad específica sobre los enlaces β-(1→3) de glucosa). El xilano neutro y purificado fue sometido a un tratamiento enzimático con Driselase® (una mezcla natural de endo y exo enzimas) para obtener una mezcla de XOS. Éstos se separaron por cromatografía de exclusión por tamaño utilizando Biogel P-2 y agua como eluyente, dando como resultado cinco fracciones. Las fracciones mostraron un contenido de hidratos de carbono entre el 70-85% y estar compuestas, principalmente, por xilosa y arabinosa y cantidades bajas de glucosa terminal (proveniente de la reducción del ácido glucurónico). Adicionalmente, los resultados del análisis por metilación indicaron que los oligosacáridos fraccionados estaban constituidos por una cadena principal de unidades de xilosa piranósicas monosustituidas unidas por 4. Las cadenas laterales corresponden a unidades de arabinosa furanósica en O-3 y, en menor medida, glucosa en O-2. También pudo observarse que las cantidades de xilosa terminal aumentaron a medida que disminuye el peso molecular, y que el grado de polimerización de los XOS se encontraba entre 4 y 11 unidades.

La purificación y elucidación de la estructura de XOS es el primer paso para la determinación de las potenciales aplicaciones industriales de los mismos.

Referencias:

1- Pai Peng; Diao She. Carbohydrate Polymers 2014, 112, 701–720.
2- Taylor R. L.; Conrad, H.E. Biochemistry 1972, 11, 1383-1388.

Resúmenes Área Síntesis Orgánica



APLICACIÓN DE SISTEMAS MICELARES ACUOSOS FORMADOS POR LÍQUIDOS IÓNICOS SURFACTANTES EN REACCIONES DIELS-ALDER

Jesica B.Soffietti, **Claudia G. Adam** y Claudia D. Della Rosa

IQAL (UNL-CONICET), Lab. Fisicoquímica Orgánica, Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santiago del Estero 2829, Santa Fe, 3000, Argentina, cdellaro@fiq.unl.edu.ar

Líquido iónico, Diels-Alder, sistema micelar.

En los últimos años los químicos han tratado de adaptar las reacciones químicas de manera tal que cumplan con los principios de la Química Verde.[1] En este sentido nuestro reto es aprovechar comportamientos específicos observados en Líquidos Iónicos (LIs) y transformarlos en un beneficio sobre un proceso reactivo particular. Un medio interesante para el desarrollo de reacciones en el marco de la Química Verde son los LIs con carácter anfifílico. En esta dirección LIs basados en cationes 1-alquil-3-metilimidazolio específicamente con una cadena hidrocarbonada de 12 átomos de carbono [C_{12}MIm] forman micelas en solución acuosa. Estos "nuevos sistemas" microheterogéneos permitirían además de una mejor solubilización de sustratos no polares adoptar condiciones de reacción más suaves.

La reacción Diels-Alder (DA) representa desde el punto de vista metodológico una de las herramientas más significativas y versátiles que se emplean en la construcción de aductos cíclicos. Es considerada una reacción con ahorro atómico y para reacciones DA polares uno de los aspectos más relevantes es su dependencia con el solvente. En este sentido el objeto es analizar el efecto de sistemas micelares acuosos formados por Bromuro de *N*,*N*-dodecilmetilimidazolio [DoMIm][Br] en una reacción de cicloadición DA tomada como referencia. Para ello, se tomó como sistema modelo la reacción de 2-nitrofurano e isopreno debido a que generan benzofuranos los cuales son precursores de agroquímicos.

Estudios preliminares han demostrado que el 2-nitrofurano actúa como dienófilo en reacciones DA térmicas con demanda normal de electrones al emplear medios de reacción convencionales.[2] En este trabajo se optimizaron las variables tales como relación dieno:dienófilo, temperatura entre las más importantes. Se trabajó a la concentración micelar crítica (CMC) de 1 x 10^{-2} M, a una relación dieno:dienófilo de 4:1 y temperatura de reacción de 120 °C durante 48 hs. Estas condiciones de reacción son por lejos más suaves que las tradicionales térmicas. El sistema micelar seleccionado como medio de reacción resultó ser efectivo siendo los rendimientos obtenidos similares a los reportados al emplear solventes y temperaturas elevadas. La sinergia lograda con micelas derivadas de LIs y la reacción de DA conduce al desarrollo de condiciones de reacción enmarcadas dentro de los principios de la *Química Verde*.

Referencias:

1- Anastas, P.T.; Warner, J.C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998, p. 30.
2- Della Rosa, C. *Tesis Doctorado en Química*. Facultad de Ingeniería Química. UNL. 2006.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

AUMENTO DE LA COMPLEJIDAD Y DIVERSIDAD ESTRUCTURAL DE LACTONAS SESQUITERPÉNICAS POR DISTORSIÓN ANULAR

Tonino Adessi,[a] Fabricio Bisogno,[b] Alicia Peñeñory,[b] Viviana Nicotra[a] y Manuela García[a]

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, [a]Instituto Multidisciplinario de Biologia Vegetal (IMBIV–CONICET), [b]Instituto de Investigaciones en Físico-Química de Córdoba (INFIQC-CONICET). Ciudad Universitaria, 5000 Córdoba, Argentina

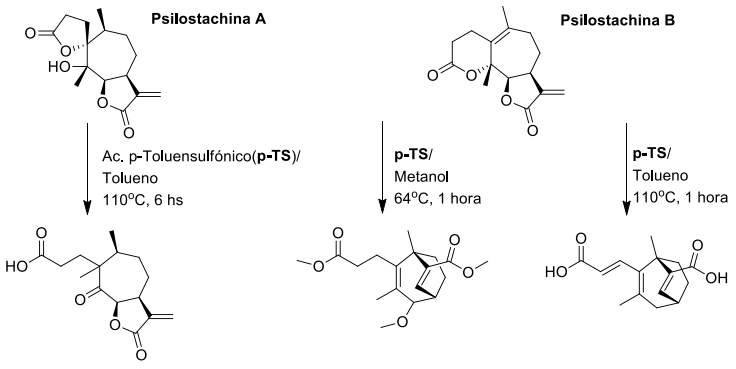
E-mail: adessitonino@gmail.com

Psilostaquinas, *Ambrosia tenuifolia*, distorsión anular.

Los productos naturales son considerados “estructuras privilegiadas" y “puntos de partida pre-validados” para el diseño de nuevas drogas ya que su producción es el resultado de una selección a lo largo de la evolución de las especies[1]. El presente trabajo está enfocado en la obtención de familias de compuestos bioactivos a partir de lactonas sesquiterpénicas abundantes en la especie *Ambrosia tenuifolia*[2], llamadas psilostachinas A, B y C. Con respecto a la estrategia sintética el objetivo fue realizar modificaciones en la arquitectura de los compuestos de partida logrando distorsión anular a través de reacciones simples y en pocos pasos, inspirados en la forma en que la naturaleza crea ciertos productos naturales complejos utilizando un intermediario común para generar grupos de compuestos muy diferentes[3].

El tratamiento de las psilostachinas A, B y C en medio ácido, en distintas condiciones de reacción, permitió la obtención de una familia de derivados, algunos de los cuales presentan modificaciones significativas en el esqueleto carbonado. En la figura se muestran los compuestos más relevantes obtenidos, en los cuales se postulan arreglos de Wagner-Meerwein sobre los carbocationes intermediarios[3].

Se proyecta evaluar la bioactividad de los derivados obtenidos basados en la actividad antiparasitaria reportada para los sustratos naturales.



Referencias:

1- Breinbauer, R.; Vetter, I. R.; Waldmann, H. *Angew. Chem.* 2002, **41**, 2878−2890.
2- Oberti, J.; G. Silva; V. Sosa; W. Herz. *Phytochemistry* 1986, **25**,1355–1358.
3- Morrison, K. C.; Hergenrother, P. *Nat. Prod Rep.* 2014, **31**, 6-14.

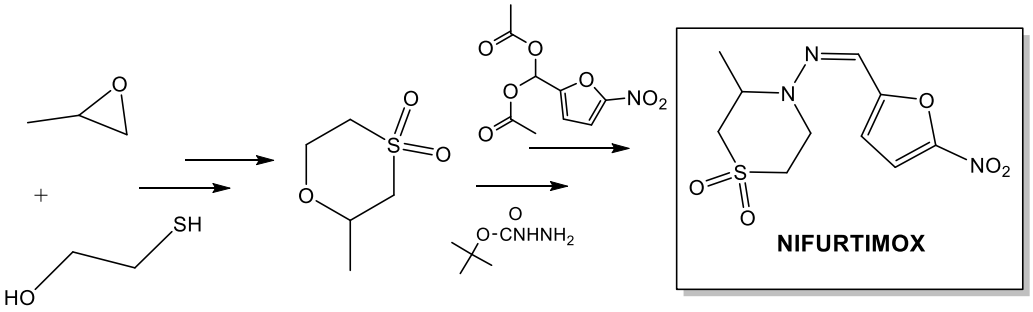
DESARROLLO DE NIFURTIMOX, PRINCIPIO ACTIVO CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS, Y SU PRODUCCIÓN EN ESCALA INDUSTRIAL

Fernando Alonso, Anibal Crespi, Nicolás Marafuschi, Guillermo Menéndez, Ana Tiscornia, Julieta Leitofuter, Constanza Mangone, Ma. Beatriz García, Dora Tombari

GADOR S. A. DIVISIÓN FARMOQUÍMICA. Calle 10 Nº 103, 1629 Parque Industrial Pilar, Buenos Aires Argentina. cmangone@gador.com.ar

Key words: Nifurtimox; Chagas; ingredientes activos farmacéuticos

La Enfermedad de Chagas es la principal enfermedad parasitaria de las Américas y está incluida por la OMS dentro de las 17 enfermedades que reciben la denominación de "enfermedades desatendidas". Reciben esta denominación por la escasa preocupación por parte de los gobiernos y los sistemas de salud. La padecen las poblaciones más pobres, residentes en zonas rurales y en centros urbanos de países en vías de desarrollo y también desarrollados. Estas enfermedades generan muchas incapacidades y alta mortalidad. La problemática de la Enfermedad de Chagas-Mazza, su diagnóstico y opciones terapéuticas, han sido para Gador siempre un tema sensible. Por tal motivo, desde hace muchos años la empresa se ha involucrado y comprometido en esta temática destinando grandes esfuerzos para contribuir en los distintos estadíos de la lucha contra esta Enfermedad (diagnóstico, prevención y tratamiento). Dentro de este marco se trabajó en el desarrollo de una tecnología que permita obtener en escala industrial el principio activo Nifurtimox, una droga "huérfana" que se aplica en niños de hasta 14 años y en personas que cursan la fase aguda de la enfermedad. Junto al Benznidazol son los únicos fármacos disponibles de eficacia comprobada contra esta enfermedad.



En esta presentación se mostrarán los ensayos realizados para llegar a la ruta optimizada mediante los cuales se podrá tomar cuenta de la investigación exhaustiva que se requiere para alcanzar las condiciones reguladas de un Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA). Para que el proceso sea viable no solo es necesario alcanzar altos rendimientos, sino cumplir con las normativas vigentes en donde la concentración de impurezas desconocidas debe encontrarse en niveles inferiores a 0.10 % y la concentración de metales y solventes residuales en el orden de las ppm. Numerosos reactivos y condiciones sintéticas fueron ensayadas hasta definir los parámetros óptimos para cada reacción. Estas condiciones fueron escaladas y ajustadas dando lugar al desarrollo de tecnologías eficientes, robustas y reproducibles para la producción de Nifurtimox en escala de 200 Kg.

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE HIDROGELES BASADOS EN LA POLIETILENIMINA

Luis M. Araque Moreno[1], Claudio J. Perez[2], Guillermo J. Copello[3], Juan M. Lázaro Martínez[1]

[1]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), IQUIMEFA (UBA-CONICET), Junín 956, Buenos Aires, Argentina
[2]Grupo de Ciencia e Ingenieria de Polímeros, INTEMA-CONICET, Colón 10850, Mar del Plata, Argentina
[3] Catedra de Química Analítica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), IQUIMEFA (UBA-CONICET)
jmlazaromartinez@gmail.com

Materiales poliméricos, reacción click, absorbente.

El descarte inadecuado de colorantes en cuerpos de agua sin previo tratamiento esta creando una crisis ambiental, ya que estos colorantes son tóxicos, cancerígenos y mutagénicos. La adsorción empleando hidrogeles, es uno de los métodos mas efectivos debido a su bajo costo y facilidad de empleo. Los hidrogeles son definidos como redes tridimensionales de polímeros hidrofílicos entrecruzados por medio de enlaces químicos o físicos, que pueden absorber grandes cantidades de agua y permiten la difusión de solutos hacia el interior de la red debido a su estructura porosa. Un aspecto importante para garantizar que un hidrogel sea empleado como adsorbente, es que su síntesis sea simple, a lo que, las reacciones *click* que por ejemplo hacen uso de la reacción de apertura de epóxidos, ofrecen una alternativa para obtener redes tridimensionales con epóxidos bi- ó polifuncionalizados. De hecho, la apertura de anillos epóxidos por aminas ha sido estudiada extensivamente para la obtención de materiales entrecruzados, debido a que no se necesitan catalizadores para que la reacción ocurra [1]. En este trabajo se sintetizaron dos hidrogeles novedosos a partir de la polietilenimina lineal en su forma clorhidrato (L-PEI.HCl), polímero que en bajas concentraciones ha sido empleado en transfección de células y otras aplicaciones biomédicas, y el agente entrecruzante etilen glicol diglicidil éter (EGDE), haciéndose uso de diferentes cantidades del agente entrecruzante. Luego se caracterizaron estructuralmente, por medio de espectroscopía ATR-FTIR, su capacidad de hinchamiento y sus propiedades térmicas. La L-PEI.HCl 87 kDa fue sintetizada según reportes previos del grupo [2]. Los hidrogeles fueron preparados bajo condiciones moderadas, siguiendo un procedimiento sintético fácil y rápido, que se llevó a cabo en aproximadamente 50 minutos. Ambos hidrogeles se sintetizaron por medio de la reacción de apertura de los epóxidos del EGDE por parte de los grupos aminos presentes en la L-PEI.HCl, reacción que se lleva a cabo hasta formar una estructura tridimensional. Al finalizar, se realizó un tratamiento ácido para abrir los grupos epóxidos remanentes. Los hidrogeles P1,5E y P2E presentaron excelentes capacidades de hinchamiento, de 3899 ± 86 y 3332 ± 44 % respectivamente. Al comparar los espectros ATR-FTIR antes y después realizarle el tratamiento ácido, no se observó evidencia de grupos epóxido sin reaccionar. Sin embargo, en las curvas de DSC de los hidrogeles antes del tratamiento ácido se observan bandas exotérmicas que son características de procesos de curado de grupos epóxido.

1 N. Cengiz, 2019, *Macromol. Chem. Phys.*, **220**, 1–8.
2 J. M. Lázaro-Martínez et. al, *Macromol.*, 2015, **48**, 1115–1125.

SÍNTESIS Y ACTIVIDAD ANTIMALÁRICA DE 3-ARILIMINO-INDOLINONAS, 3-ARILIDEN-INDOLINONAS Y ANÁLOGOS DE REDUCCIÓN

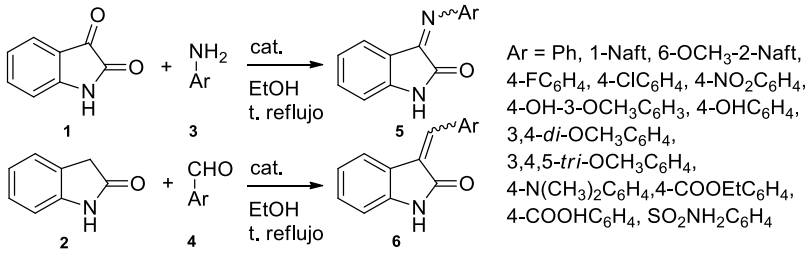
Ayelen Luczywo[1], Lucía G. González[1], Anna C. C. Aguiar[2], Juliana Oliveira de Souza[2], Guilherme E. Souza[2], Glaucius Oliva[2], Rafael V. C. Guido[2] y **Silvia E. Asís**[1].

[1]Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Dpto. de Química Orgánica. Junín 956 C1113AAD Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. [2]Universidade de São Paulo, Instituto de Física de São Carlos. Centro de Pesquisa e Inovaçao em Biodiversidade e Fármacos. Av. João Dagnone, 1100, Jd. Santa Angelina 13563-120 São Carlos, Brasil. E-mail: elizabet@ffyb.uba.ar

Síntesis, indolinonas, antimaláricos.

La malaria es una enfermedad infecciosa causada por parásitos *Plasmodium*. Según WHO, hubo 219 millones de casos de malaria en 2017 y el número estimado de muertes fue de 435.000[1]. Nuestro grupo demostró la vigencia del núcleo de quinolina para la actividad antimalárica, destacándose 2-quinolonas y quinolinas polisustituidas. En este trabajo se describen derivados de indolinona, diseñados como análogos simplificados de las estructuras nombradas y de la literatura[2].

La reacción de condensación a partir de isatina (**1**) o de oxindol (**2**) con una variedad de arilaminas (**3**) o arilaldehídos (**4**) rindió 3-arilimino-indolinona (**5**) y 3-ariliden-indolinona (**6**), respectivamente. La relación *E*/*Z* de los productos fue analizada por espectroscopia ^{1}H-RMN y se encontró dependencia con la cercanía y naturaleza de los grupos sustituyentes del arilo.



Se calcularon parámetros fisicoquímicos a fin de establecer relaciones estructura actividad (SAR) mediante el programa Molinspiration® y se determinó por espectroscopía UV-Vis la afinidad a la Ferriprotoporfirina IX (FP) de los compuestos activos para estudiar un posible mecanismo de acción. Los 22 productos fueron ensayados *in vitro* frente a *P. falciparum* cepa 3D7 sensible a cloroquina (CQ) y 5 fueron activos con valores de IC_{50} < 20 μM. Tres de ellos, poseedores de grupos metoxilo, mostraron un comportamiento comparable a CQ en su afinidad a la FP, sugiriendo que inhiben la detoxificación del parásito. Los análogos de reducción por hidrogenación catalítica de los grupos imino y vinilo de los compuestos activos, están en evaluación.

Referencias

1- https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/malaria. Acceso Julio 2019
2- Agarwal, A.; Srivastava K.; Puri, S.K., Chauhan P.M.S. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, **15**, 3133-3136.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

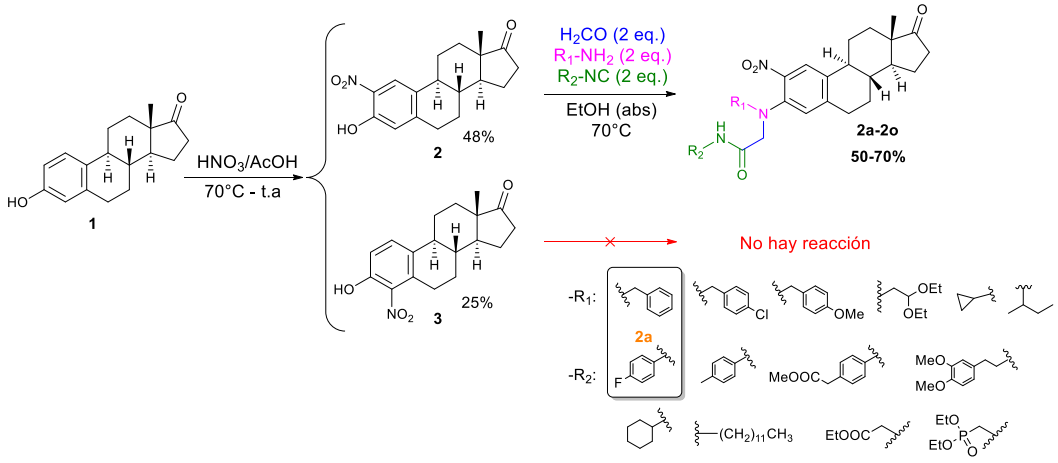
NUEVA APLICACION DE LA REACCION MULTICOMPONENTE DE UGI-SMILES EN ESTEROIDES AROMATICOS.

Cecilia I. Attorresi[1], Bruno N. Falcone[1], Andrea A. Barquero[2] y Javier A. Ramírez[1].

1-UMYMFOR-CONICET, Departamento de Química Orgánica. 2-IQUIBICEN-CONICET, Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Ciudad Universitaria, CABA, C1428EGA, Argentina. E-mail: attorresici@qo.fcen.uba.ar

Multicomponente, Ugi-Smiles, Esteroides.

En la reacción multicomponente de Ugi-Smiles (US) participan un fenol acídico, un compuesto carbonílico, una amina y un isonitrilo para generar, en un único paso, N-arilcarboxamidas[1]. En el marco de nuestra investigación sobre la síntesis de nuevos compuestos bioactivos de origen esteroidal, se utilizó esta reacción sobre esteroides aromáticos, dado que no hay hasta el momento en literatura antecedentes al respecto[2]. Partiendo de estrona (**1**), un esteroide fenólico, se obtuvieron los derivados nitrados sobre los que se ensayó la reacción de US. Un estudio sobre las condiciones de reacción mostró que el uso de etanol absoluto como solvente a 70°C conduce eficientemente a los productos buscados para el caso de la 2-nitroestrona (**2**), sin que se obtuvieran productos al partir de 4-nitroestrona (**3**).



Se obtuvo una biblioteca de quince derivados de productos US (**2a-2o**) con rendimientos entre 50 y 70% para una amplia variedad de aminas e isonitrilos, utilizando en todos los casos formaldehído como componente carbonílico. En vista de estos resultados también realizamos estudios teóricos preliminares para intentar explicar la diferencia de reactividad entre **2** y **3** y ensayos biológicos sobre los derivados **2a-o,** donde **2a** mostró una interesante actividad antiviral frente a *Herpes simplex* 1.

Referencias:

1- El Kaim, L.;Grimaud, L.; Oble, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, **44**, 7961-7964.
2- Reguera, L.; Attorresi, C.I.; Ramírez, J.A.; Rivera, D.G. Beilstein J.Org.Chem. 2019,**15**, 1236-1256.

DERIVADOS DE PINOCEMBRINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA MICOSIS DE SALMONIDOS

Martin R. Balladares, Alejandro M. Madrid.

Laboratorio de Productos Naturales y Síntesis Orgánica (LPNSO), Departamento de ciencias, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas UPLA, Universidad de Playa Ancha, Valparaíso, 2340000 , Chile, martin.balladares@alumnos.upl.cl

Escallonia illinita, pinocembrina, *Saprolegnia parisitica*.

Escalonia illinita, comúnmente conocida como “barraco” es un arbusto siempre verde endémico de chile, este se distribuye naturalmente desde la región de Coquimbo a Concepción. En la cultura popular es utilizado para tratar afecciones al hígado y riñones[1]. Por otro lado la *Saproleginia parasitica*, es el oomicete causante de la micosis que afecta a peces, en especial a los salmónidos por lo cual produce grandes pérdidas económicas en la acuicultura[2].

Con fin de disminuir los efectos de las cepas de *Saprolegnia* sp. En salmones, se obtuvo el exudado resinoso de la planta en cuestión, se eluyó en una columna de gel sílice con gradientes de hexano/acetato de etilo, obteniendo así la 5,7-dihidroxiflavona conocida comúnmente como pinocembrina (**1**) con un rendimiento de extracción de 24.0%. Posteriormente, **1** se sometió a una de reacciones de esterificación con una serie de anhídridos de cadena creciente obteniéndose ocho derivados monoesterificados **2-9** y ocho diesterificados **10-17**.

El compuesto natural y sus derivados hemi-sintéticos se evaluó su capacidad homicida frente a 3 cepas de *Saprolegnia parasitica*. El diacetato de pinocembrina **10** resulto ser el compuesto más efectivo de las series evaluadas con valores de concentración mínima inhibitoria (CIM) y porcentaje de daño de membrana, que fluctuaron entre los 150 µg/mL y 45%, respectivamente. Estos resultados son competitivos a lo presentado por el compuesto comercial Bronopol 175 µg/mL de CIM y un 36% de daño de membrana en cepas de *Saprolegia parasitica*. En base a los resultados obtenidos, el compuesto **10** se presenta como una real alternativa a la droga comercial, debido a los rendimientos de extracción de pinocembrina y de síntesis de sus derivados.

Referencias:

1- Garcia, R.; Erazo, S.; Canepa, A.; Lemus I. An. Real. Acad. Farm. 1990, **56**, 539-542.
2- Zaror, L.; Collado, L.; Bohle, H.; Landskron, E.; Montaña, J.; Avendaño, F. Arch. Med. Vet. 2004, XXXXVI, 71-78.

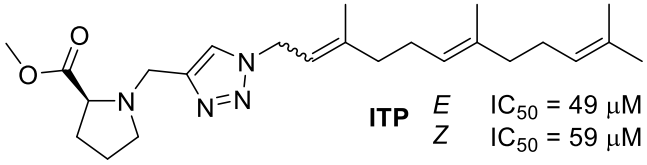
SÍNTESIS DE DERIVADOS FLUORESCENTES DE ISOPRENIL L-PROLINA CON ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA

María Sol Ballari y Guillermo R. Labadie.

IQUIR-CONICET, Dpto. de Química Orgánica, Fac. Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, 2000, Argentina. e-mail: ballari@iquir-conicet.gov.ar.

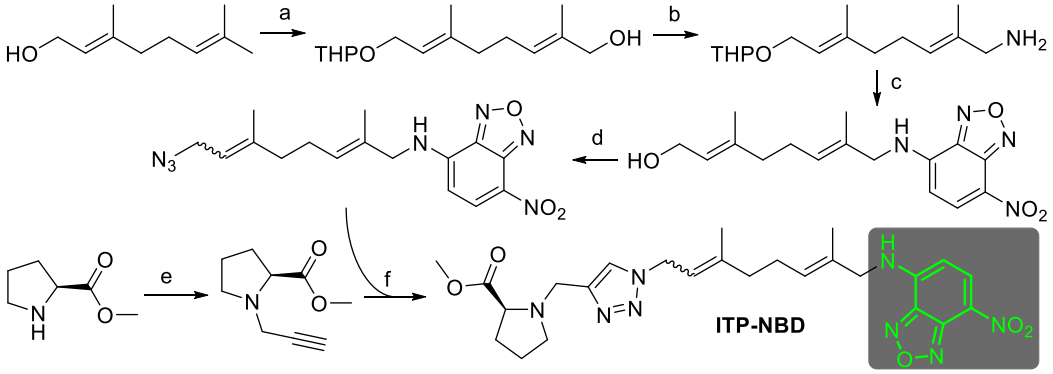
L-Prolina, fluorescente, antiparasitario.

Dentro de los estudios de mecanismos de acción biológica, la marcación fluorescente ha adquirido una gran importancia, debido a su elevada sensibilidad y selectividad. El 7-nitro-1,2,3-benzoxadiazol (NBD) es uno de los principales marcadores fluorescentes empleados, debido a su tamaño reducido, baja polaridad, costo accesible y simplicidad de incorporación.



En nuestro grupo se han desarrollado derivados de L-prolina que poseen actividad contra *Trypanosoma cruzi*, entre ellos el derivado **ITP**, el cual, además, demostró disminuir la concentración de L-prolina intracelular en el parásito.[1]

Con el fin de poder realizar estudios de localización de **ITP** en *T. cruzi*, propusimos realizar la marcación fluorescente de este compuesto. Para ello, diseñamos una ruta sintética de nueve pasos,[2,3] empleando como material de partida geraniol y L-prolinato de metilo.



a) 1- DHP, PPTS, DCM, rt, 4hs. 2- *t*BuOOH, SeO_2, ácido salicílico, DCM, rt, 12 h. b) 1- Ftalimida, DIAD, PPh_3, THF, rt, 12 h. 2- $N_2H_2 \cdot H_2O$, EtOH, rt, 12 h. c) 1- NBD-Cl, $NaHCO_{3(aq)}$, MeCN, rt, 2 h. 2- PPTS, EtOH, 60ºC, 3 h. d) DPPA, DBU, tolueno, 0ºC → rt, 8 h. e) Propargil-Br, TEA, THF, MW, 100ºC, 10 min. f) $CuSO_4$, Ascorbato, *t*BuOH/H_2O (1:1), rt, 24 h.

De esta forma, obtuvimos un derivado fluorescente (**ITP-NBD**) empleando condiciones de reacción simples, el cual servirá de modelo para estudios de localización por microscopía de fluorescencia.

Referencias:

1- Sayé, M.; Fargnoli, L.; Reigada, C.; Labadie, G. R.; Pereira, C. A. *BBA - General Subjects* 2017, **1861**, 2913–2921.
2- Wu, Y. W.; Alexandrov, K.; Brunsveld, L. *Nat. Protoc.* 2007, **2**, 2704-2711.
3- Porta, E. O. J.; Vallejos, M. M.; Bracca, A. B. J.; Labadie, G. R. *RSC Adv.* 2017, **7**, 47527-47538.

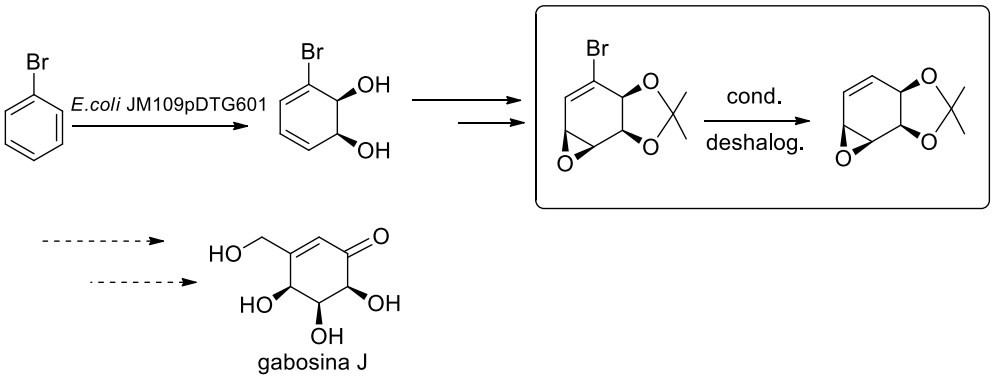
ESTUDIO DE LA REACCION DE DESHALOGENACION PARA LA OBTENCION DE GABOSINAS

Valentina Barreto, Enrique M. Pandolfi y Valeria Schapiro.

Institución: Laboratorio de Química Orgánica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, 11800, Uruguay, valenbbo@gmail.com

Quimioenzimática, gabosinas, deshalogenación.

Resumen: La síntesis enantioselectiva de productos biológicamente activos es una de las principales áreas de interés de la química orgánica sintética actual. En nuestro grupo de investigación hemos venido trabajando desde hace más de 20 años en la oxidación microbiana de arenos para producir ciclohexadienodioles quirales. Estos metabolitos presentan una enorme potencialidad como precursores para la obtención de compuestos naturales, como lo documentan las numerosas síntesis que se han realizado a partir de ellos, incluyendo varias realizadas en nuestro laboratorio.[1] Las gabosinas son una familia de pequeñas moléculas naturales multifuncionalizadas, que presentan diversas y promisorias actividades biológicas. Para estas estructuras, tanto las naturales como las no naturales, pueden plantearse síntesis quimioenzimáticas[2] a partir de bromobenceno. En este trabajo, nos enfocaremos en la aproximación a la síntesis de precursores avanzados del producto natural gabosina J. Se estudió la reacción de deshalogenación del bromo epóxido protegido en diferentes condiciones variando: catalizador, temperatura, disolvente. Se discute la optimización de las condiciones para obtener dicho epóxido deshalogenado clave para otros estudios de reactividad de apertura del epóxido y para la síntesis total de gabosina J.



Referencias:

1. (a) Labora, M.; Schapiro, V. *et al. Tetrahedron: Asymmetry* 2011**, 22**,1705-1707; (b) Tiehbe, G.D.; Macías, M..A. *et al*. Molecules. 2018, **23**,1653-1662.

2. Macías, M. A.; Suescun, L. *et al*. *Acta Cryst.* 2015, **E71**, 1013-1016.

Los autores agradecen a Facultad de Química, ANII y PEDECIBA.

DISEÑO Y SÍNTESIS DE DAG-LACTONAS CATIÓNICAS COMO LIGANDOS SELECTIVOS DEL DOMINIO C1 DE VAV1.

Ana Bellomo, Eleonora Elhalem, Antonella Scravaglieri, Lucía Gandolfi y Julieta Comin

Instituto Nacional de Tecnología Industrial. Departamento de Ingredientes Activos y Biorefinerías, San Martin, B1650WAB, Buenos Aires, Argentina, abellomo@inti.gob.ar

DAG-lactonas, Vav1, dominio C1 atípico

Vav (1/2/3) constituye una familia de proteínas con actividad como factor intercambiador de guanina (GEF) sobre la familia de GTPasas de bajo peso molecular Rho/Rac.[1] Estudios realizados hasta el momento validan a Vav1 como un blanco terapéutico con mucho potencial para el desarrollo de agentes anticancerígenos y para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.[2] En particular, el dominio C1 de Vav1 es atípico ya que no responde al segundo mensajero lipofílico 1,2-diacilglicerol (DAG). Sin embargo, estudios recientes demuestran que es posible diseñar ligandos que interaccionen con el dominio C1 de Vav1 volviéndolo sensible a ligandos del tipo DAG,[3] inhibiendo así la actividad GEF de esta proteína.

Las DAG-lactonas fueron desarrolladas como ligandos ultrapotentes del dominio C1 y su estructura sencilla permite realizar estudios de estructura-actividad.[4] Estudios de la selectividad relativa de DAG-lactonas con grupos cargados positivamente por la estructura de Vav1C1 mostraron que las DAG-lactonas son capaces de formar pares iónicos con los aminoácidos cargados del sitio activo del dominio C1 de Vav1 que los estudios de mutagénesis marcaron como causantes de la pérdida de sensibilidad a este tipo de ligandos.

Por ende, se planteó en este trabajo la síntesis de DAG-lactonas con grupos cargados que neutralicen las cargas de ciertos residuos de glutamato y arginina. Para el diseño de ligandos catiónicos, se incorporaron los grupos guanidinio y piridonio (Figura 1) en posición *sn-1*. Se presentarán los esfuerzos sintéticos hacia la obtención de estas estructuras.

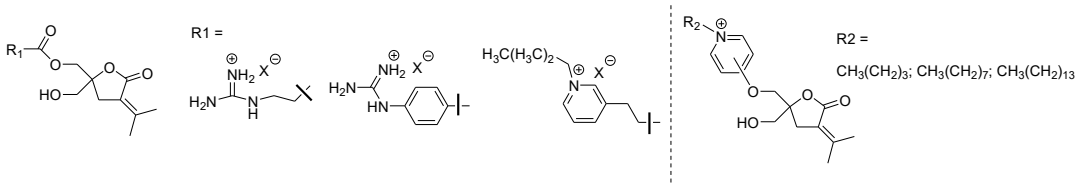


Figura 1. Estructura química de DAG-lactonas catiónicas

Referencias:

1- (a) Bustelo, X. R. *Oncogene* 2001, **20**, 6372–6381; (b) Tybulewicz, V. L. J. *Curr. Opin. Immunol.* 2005, **17**, 267–274.
2- Dustin, M. L.; Shaw, A. S. *Science* 1999, **283**, 649–650.
3- (a) Pu, Y. et al. *J. Med. Chem.* 2014, **57**, 3835–3844; (b) Geczy, T. et al. *J. Biol. Chem.* 2012, **28**, 13137-13158.
4- Marquez, V. E.; Blumberg, P. M. *Acc. Chem. Res.* 2003, **36**, 434–443.

SÍNTESIS ASISTIDA POR MICROONDAS Y DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE GERANILFENOLES

Romanet Berrios, Mauricio Soto, Karol Quiroz y Lautaro Taborga.

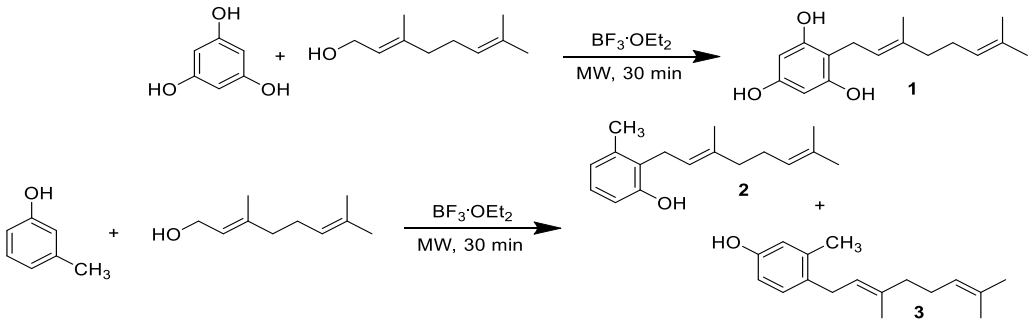
Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso, 2340000, Chile, Email: romanet.berrios@sansano.usm.cl

Geraniol, Síntesis, Reactor de Microondas

Los geranilfenoles son principalmente aislados de organismos marinos, como las algas pardas (Cystoseira), invertebrados marinos (esponjas o ascidias), alcionáceos siendo un tipo de coral y gorgonias.[1]

En este trabajo reportamos la obtención de tres geranilfenoles obtenidos mediante síntesis por microondas utilizando $BF_3{\cdot}Et_2O$ como catalizador. Como núcleos aromáticos se escogieron el Floroglucinol y el *m*-cresol los cuales se acoplaron con geraniol por alilación de Friedel-Crafts, Ver Esquema 1.

El acoplamiento del núcleo aromático Floroglucinol con geraniol bajo condiciones experimentales optimas de concentración, temperatura, presión y potencia dio paso a la formación del compuesto **1** con un 14,74% rendimiento, mientras que en el acoplamiento del núcleo *m*-cresol se obtuvieron los compuestos **2** y **3** con un 11,33% y 1,79% de rendimiento respectivamente. Las reacciones fueron monitoreadas mediante cromatografía en capa fina (CCF) y separadas por cromatografía en columna. Los compuestos finales fueron caracterizados experimentos de espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H, ^{13}C, Dept-135, HQSQ y HMBC.[2]



Esquema 1: Síntesis de geranilfenoles por microondas.

Los resultados obtenidos mediante este protocolo de síntesis asistida por microonda, demuestran un aumento del 10,54% en los rendimientos en comparación con estudios realizados anteriormente con otros métodos de acoplamiento.

Referencias:

1. De Rosa. S, De Giulio. A, Iodice. C. *Nat. Prod*, 1994.
2. Soto. M, Espinoza. L, Chávez.M.I, Díaz. K, Olea. A, Taborga. L. *Int. J. Mol. Sci* 2016, **17**, 840.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Proyecto FONDECYT N°11160319.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

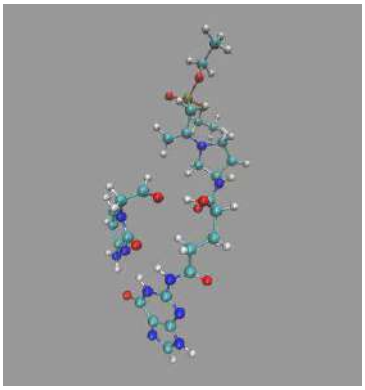
DISEÑO RACIONAL DE UN ORGANOCATALIZADOR PARA LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE ANÁLOGOS ACÍCLICOS DE NUCLEÓSIDOS

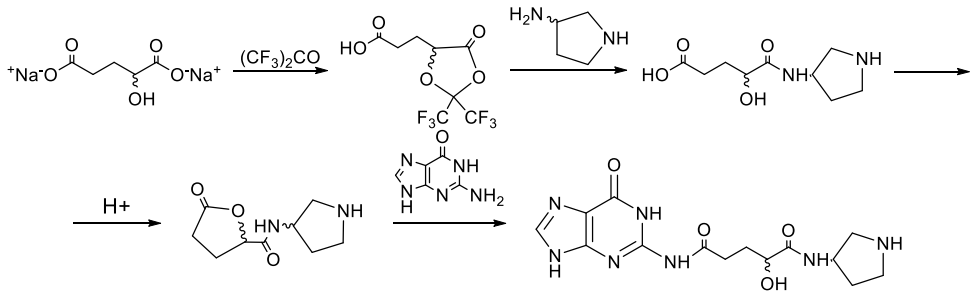
Lautaro Maidana,[a] **Juan Bisceglia**,[b] Leticia Lafuente,[a] Liliana Orelli,[b] Elizabeth Lewkowicz,[a] Adolfo Iribarren[a]

[a] Laboratorio de Biocatálisis y Biotransformaciones, Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, Bernal, 1876, Argentina. [b] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, 1113, Argentina. lautarogmaidana@gmail.com, bisceglia1979@gmail.com

Los análogos de nucleósidos constituyen una familia de compuestos con probada actividad antiviral y antitumoral. En particular, los análogos acíclicos de nucleósidos (NAs) son los principios activos de medicamentos para tratar enfermedades tales como herpes, hepatitis y SIDA.[1]

Nuestro grupo propuso un uso novedoso de organocatalizadores para sintetizar nucleósidos acíclicos a partir de 2-oxoetil derivados de nucleobases.[2] Con el fin de expandir el repertorio de potenciales catalizadores comenzamos con el diseño de un organocatalizador específico para la N^1-2-oxoetilcitosina. El mismo tuvo en cuenta el apareamiento de las bases nitrogenadas mediante uniones puente hidrógeno y se consideró incluir un alcohol quiral que active al aldehído mediante puente hidrógeno y, a la vez, sirva como inductor quiral. Al interactuar el organocatalizador con el sustrato, se generaría una estructura supramolecular interrelacionada por cuatro puentes hidrógenos que ayudaría a reducir la entropía del sistema. A fin de analizar en forma preliminar la viabilidad de la estructura propuesta realizamos una dinámica molecular del complejo formado entre ambos reactivos, solvatado en agua. El camino sintético previsto para este organocatalizador hace uso de bloques de construcción quirales comercialmente disponibles lo que permitiría verificar la inducción quiral.





En el poster mostraremos los avances obtenidos en el camino sintético y los posteriores estudios *in silico*.

Referencias:

1- De Clercq E, Li, G. *Clin Microbiol Rev,* 2016, **29,** 695–747.
2- Nigro, M.J.; Iribarren, A.M.; Laurella, S.L.; Lewkowicz, E.S. *Chem. Select*. 2018, **3**, 13091 –13097

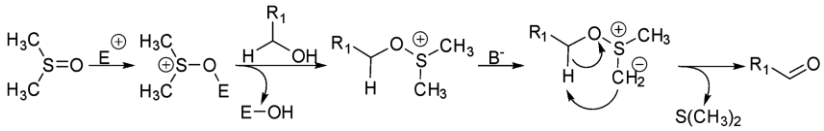
NUEVA APLICACIÓN DEL POLIFOSFATO DE ETILO COMO ACTIVANTE DEL *DMSO* EN LA OXIDACIÓN DE ALCOHOLES

Juan Á. Bisceglia, Camila Moratto, Alexis Silva Silva, Nadia Gruber y Liliana R. Orelli

CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956 (1113), Argentina, bisceglia1979@gmail.com.

Oxidación de alcoholes, dimetil sulfóxido, polifosfato de etilo.

Las oxidaciones de alcoholes empleando dimetilsulfóxido activado con diversos electrófilos son selectivas ante otros grupos funcionales potencialmente oxidables y poseen nula tendencia a la sobreoxidación de los productos de reacción (Esquema 1).[1] El protocolo de Swern[2] (que emplea $(COCl)_2$ como activante) es una reacción estándar para la conversión de alcoholes primarios en aldehídos, si bien existen varias alternativas (DCC, piridina-SO_3, anhídrido trifluoroacético (TFAA), Ac_2O, P_2O_5). Los resultados con estos protocolos suelen ser altamente satisfactorios, siendo sus únicas limitantes la necesidad de trabajar a bajas temperaturas (menores a -50° C para los activantes más reactivos), la incompatibilidad con otros grupos funcionales ($(COCl)_2$, Ac_2O, SO_3-Py), o su manipulación engorrosa (P_2O_5).[3] Teniendo en cuenta estas limitaciones y continuando con nuestro estudio sobre las aplicaciones prácticas de los ésteres del ácido polifosfórico,[4] nos propusimos investigar la aplicabilidad de su éster etílico (PPE) como activante del DMSO en reacciones de oxidación de alcoholes. El PPE es un ácido aprótico con un gran poder deshidratante, soluble en solventes orgánicos y que conduce a productos de descomposición inocuos.



Esquema 1

Los experimentos preliminares empleando alcohol bencílico como sustrato modelo, PPE como activante y Et_3N como base revelan que la reacción es sensible a la temperatura y al orden de agregado de los reactivos. A diferencia de otros protocolos, el empleo del DMSO como solvente y el exceso de agente activante disminuyen la conversión de los reactivos y generan productos colaterales.

Se presentarán los resultados comparativos obtenidos con alcoholes bencílicos sustituidos, alifáticos primarios y secundarios cíclicos y acíclicos, así como la tolerancia a otros grupos funcionales.

Referencias:

1- Pfitzner, K. E.; Moffatt, J. G.; *J. Am. Chem. Soc*. 1963, **85**, 3027.
2- Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D.; *J. Org. Chem*. 1978, **43**, 2480.
3- Tojo, G.; Fernandez, M.I.; Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: A Guide to Current Common Practice (Basic Reactions in Organic Synthesis). Springer, US, 2009.
4- Orelli, L.R.; Bisceglia, J.A.; Gruber, N.; Díaz, J.E.; Mollo, M.C.; Recent applications of microwave-assisted cyclizations promoted by polyphosphoric acid esters to the synthesis of nitrogen heterocycles (Modern synthetic approaches to nonaromatic nitrogen heterocycles). Ed. Cambridge Scholars Publishing, UK, 2019, *en prensa*.

NUEVOS ANALOGOS SEMISINTÉTICOS DE TEOFILINA COMO INHIBIDORES DE COLINESTERASAS

Brunella Biscussi, Ana Laura Etchegorry y Ana Paula Murray.

INQUISUR-CONICET, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, 8000, Argentina, brunella.biscussi@uns.edu.ar

Teofilina, microondas, acetilcolinesterasa.

La inhibición de las enzimas acetilcolinesterasa (ACE) y butirilcolinesterasa (BuCE) aumenta los niveles de acetilcolina en el cerebro y es por ello que actualmente el principal tratamiento sintomático para la Enfermedad de Alzheimer (EA) se basa en el uso de inhibidores de colinesterasas (iCE). La mayoría de los iACE interaccionan con el sitio catalítico de la enzima (CAS) donde es llevada a cabo la hidrólisis de acetilcolina. La entrada hacia esta cavidad contiene el sitio aniónico periférico (PAS) el cual también es un importante blanco de interacción.

Considerando el carácter multifactorial de la EA y el amplio perfil de actividades biológicas que presenta el compuesto natural teofilina, se llevó a cabo el diseño y la síntesis de nuevos derivados de Teofilina-pirrolidina conectados por una cadena hidrocarbonada de longitud variable, con el objetivo de lograr una inhibición dual de las enzimas.[1] Los compuestos fueron obtenidos en dos pasos de síntesis asistida por microondas (CEM discover). En una primera etapa, utilizando teofilina como sustrato de partida se obtuvieron los intermediaros *N*-alquilbromados en tiempos de reacción de 10 minutos los cuales se hicieron reaccionar en una segunda etapa, en tiempos de 5 a 13 minutos, con pirrolidina (figura 1). Estos derivados fueron evaluados *in vitro* como inhibidores de ACE y BuCE mediante el método espectrofotométrico de Ellman. Todos ellos mostraron un importante aumento en la inhibición de la enzima ACE en comparación con el compuesto natural teofilina, siendo el inhibidor más potente hasta el momento el compuesto con cadena hidrocarbonada de 6 carbonos que mostro una IC_{50}= 6.09 µM. Los resultados obtenidos sugieren que los derivados teofilina-pirrolidina con cadena hidrocarbonada de mayor longitud son compuesto candidatos para el desarrollo de nuevas drogas para el tratamiento de la EA.

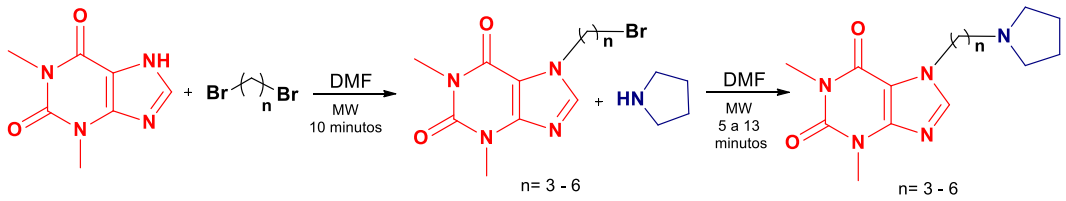


Figura 1. Estructura general de los análogos de teofilina

Referencias:

1- Alza, N.P.; Richmond, V.; Baier, C.J.; Freire, E.; Baggio, R.; Murray, A.P.; *Bioorg. Med. Chem.* 2014, **22**, 3838-3849.

DERIVADOS DE AZOBENCENO: SÍNTESIS ASISTIDA POR MICROONDAS Y EVALUACIÓN COMO INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA

Brunella Biscussi, María Alejandra Sequeira y Ana Paula Murray.

INQUISUR-CONICET, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, 8000, Argentina, brunella.biscussi@uns.edu.ar.

Azobencenos, microondas, acetilcolinesterasa.

El uso de los inhibidores de las colinesterasas (ICE), que potencian la actividad colinérgica cerebral, consiste actualmente en el principal tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer (EA). Continuando con la búsqueda de nuevos inhibidores duales de colinesterasas, y teniendo en cuenta los resultados previamente presentados sobre los derivados aza-estilbeno,[1] en este trabajo se llevó a cabo el diseño y la síntesis asistida por microondas de nuevos compuestos reemplazando la estructura de aza-estilbeno (Ph-C=N-Ph) por la de azobenceno (Ph-N=N-Ph), de características fotomodulables[2] con potencial aplicación como bloqueadores fotocrómicos reversibles de la acetilcolinesterasa (ACE); aplicación previamente reportada por Trauner *et al.*[3] En primer lugar, se hizo reaccionar el azobenceno de partida con el correspondiente dibromoalcano y en una segunda etapa, se llevó a cabo la reacción del intermediario con la amina secundaria. Los derivados fueron evaluados *in vitro* mediante el método de Ellman para determinar capacidad inhibitoria de ACE.

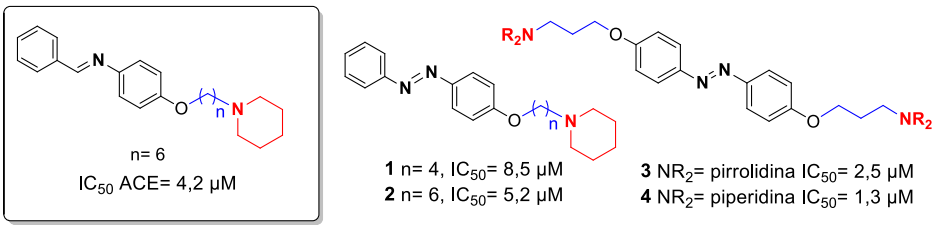


Figura 1. Izquierda: derivado de aza-estilbeno. Derecha: Derivados de azobenceno

Todos los derivados mostraron ser potentes iACE, resultando más activo el isómero *E* del compuesto **4** cuya estructura presenta una molécula de azobenceno 4,4□ disustituído con dos cadenas hidrocarbonadas de 3 metilenos unidas a una molécula de piperidina, que mostró un IC_{50} de 1,3 μM; además de un óptimo rendimiento de fotoconversión. Estos resultados sugieren que este tipo de compuestos fotomodulables constituyen un punto de partida muy interesante para obtener derivados reversibles con mayor actividad inhibitoria de las colinesterasas, candidatos para el tratamiento de la EA.

Referencias:

1- Biscussi, B.; Menéndez, C.; Appignanesi, G. A.; Gerbino, D. C.; Murray, A.P. XXI SINAQO, 2017, 239.
2- Benedini, L. A.; Sequeira, M. A.; Fanani, M. L.; Maggio, B.; Dodero, V. I. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2016, **120**, 4053–4063.
3- Broichhagen, J.; Jurastow, I; Iwan, K; Kummer, W; Trauner D. *Angew. Chem. Int. Ed.,* 2014, **53**, 7657 –7660.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS DE UN INTERMEDIARIO CLAVE EN RUTA HACIA EL PRODUCTO NATURAL 5-BENZOIL-9-DEMETILAAPTAMINA

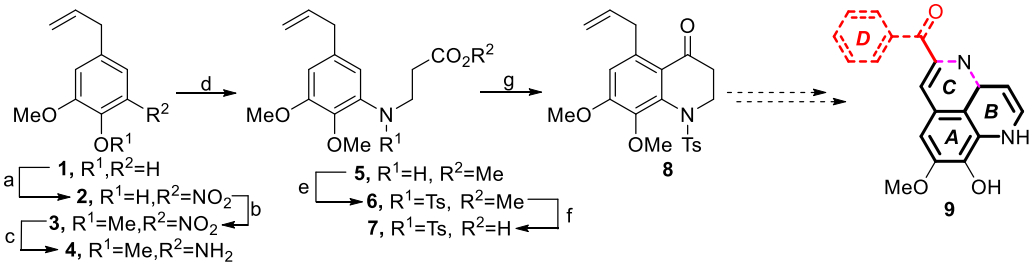
Santiago J. Bolivar A., Sebastián A. Testero, Teodoro S. Kaufman y Enrique L. Larghi

Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas-Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, 2000 Rosario, Argentina. bolivaravila@iquir-conicet.gov.ar

5-Benzoil-9-demetilaaptamina, Alcaloides Marinos, Productos Naturales.

Los aaptaminoides son una familia de alcaloides naturales aislados de esponjas marinas del género Aaptos, siendo aaptamina el ejemplo más representativo de este grupo.[1] Dichas moléculas presentan un abanico de bioactividades, destacándose sus propiedades citotóxicas, antivirales y antidepresivas.[2] En el marco del desarrollo de una ruta sintética modular hacia 5-benzoil-9-demetilaaptamina (**9**),[3] capaz de dar lugar a aaptaminoides no naturales, se detalla la síntesis del intermediario clave **8**, al cual se accedió según los lineamientos del correspondiente análisis retrosintético.

La secuencia comenzó con la *orto*-nitración de **1** hacia **2**, el cual seguidamente fue metilado (**3**) y luego reducido hacia la amina **4**, para incorporar *a posteriori,* un resto propionato de metilo vía reacción aza-Michael (**5**). La subsiguiente protección de la amina secundaria como toluensulfonamida (**6**) y posterior hidrólisis del éster al ácido **7**, estableció las bases necesarias para implementar la ciclación mediada por éster polifosfórico (PPE) para dar la 2,3-dihidroquinolin-4-ona **8**. Este intermediario clave exhibe los anillos ***A*** y ***B*** del aaptaminoide en estudio. Durante esta aproximación se ensayaron diversos grupos protectores, siendo convalidadas la aptitud del éter de metilo para enmascarar el hidroxilo fenólico y la toluensulfonamida para proteger el *N-1*.



Esquema. *Reactivos y Condiciones*: a) $KHSO_4$, $NaNO_3$, SiO_2:H_2O, T.A. (95%). b) MeI, K_2CO_3, KI, EtOH, Δ (88-93%). c) Fe(0), $CaCl_2$, EtOH: H_2O (3:1), Δ (95%). d) CH_2=$CHCO_2Me$, AcOH, Δ (63 %). e) TsCl, DIPEA, DMAP (cat), $CHCl_3$ (98%). f) LiOH 10%, THF:H_2O 1:1, T.A. (90%). g) PPE, $CH_3C_6H_5$, T.A. (90%).

Etapas posteriores sobre **8** como isomerización del alqueno, metátesis cruzada de olefinas (Grubbs), oximación del carbonilo, azaelectrociclación 6π de azatrienos, oxidación, deshidrogenación y desprotección permitirían acceder al producto natural **9**.

Referencias:

1- Bohn, M.L.; Larghi, E.L.; Kaufman, T.S. *Tetrahedron* 2009, **65**, 4257-4282.
2- a) Gochfeld, D.J.; El Sayed, K.A.; Yousaf, M.; Hu, J.F.; Bartyzel, P.; Dunbar, D.C. *Mini-Rev. Med. Chem*. 2003, **3**, 401-424; b) Pettit, G.R.; Hoffmann, H.; McNulty, J.; Higgs, K.C.; Murphy, A.; Molloy, D.J. *J. Nat. Prod.* 2004, **67**, 506-509.
3- Pham, C.D.; Hartmann, R.; Müller, W.E.G.; de Voogd, N.; Lai, D.; Proksch, P. *J. Nat. Prod.* 2013, **76**, 103-106.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

ESTUDIOS SINTÉTICOS DIRIGIDOS A LA SÍNTESIS TOTAL DE CARPATAMIDA A

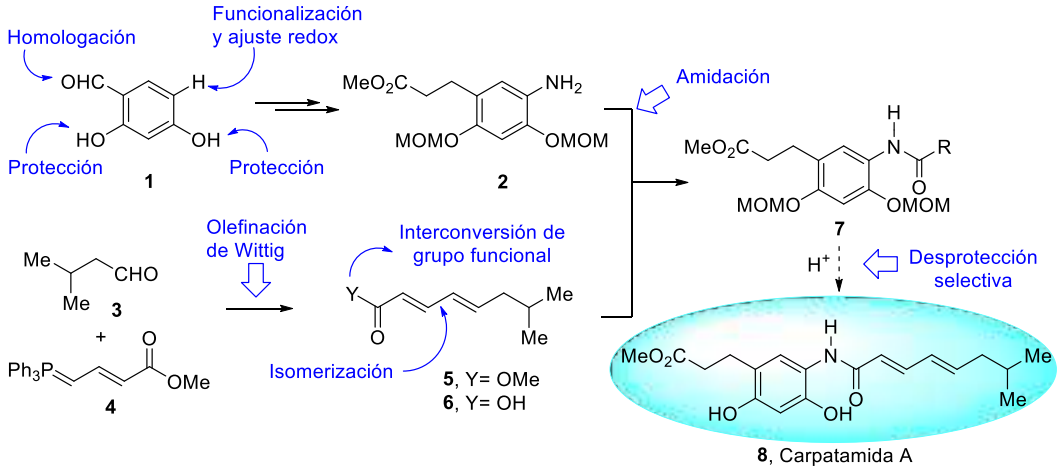
Micaela B. Riera, Teodoro S. Kaufman y **Andrea B. J. Bracca**

Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), Unidad Química Orgánica y Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas - UNR, Rosario, 2000, Argentina. E-mail: bracca@iquir-conicet.gov.ar

Carpatamida A, Síntesis Total, Productos Naturales

En el año 2014 se publicó el aislamiento de varios metabolitos estructuralmente relacionados, aislados de *Streptomices carpaticus* a los que se denominó carpatamidas A-C. Estos bencenoides demostraron ser citotóxicos frente a diversas líneas celulares (A549, HCC366 y HCC44) de cáncer de pulmón de células no pequeñas.[1]

Por ello, se decidió abordar el estudio de la síntesis total de carpatamida A (**8**) mediante una secuencia convergente que permita la obtención de análogos y en la cual, uno de los últimos pasos correspondería a la amidación entre la anilina **2** y el ácido graso insaturado **6** (Esquema).



Esquema. Secuencia sintética de carpatamida A.

La síntesis del núcleo aromático **2** comenzó con la nitración de 2,4-dihidroxi acetofenona (**1**), seguida de reacciones de protección de fenoles, olefinación de tipo Horner-Wadsworth-Emmons y reducción de los grupos nitro y olefina. A su vez, el ácido **6** se sintetizó mediante una olefinación de Wittig entre isovaleraldehído (**3**) y el fosforano **4**, seguido de hidrólisis del grupo éster e isomerización de doble enlace. La reacción de amidación entre la anilina **2** y el ácido **6** condujo al intermediario avanzado **7**, el cual, luego de una desprotección de los grupos fenoles conducirían al producto natural **8**.

Referencias:

1- Fu, P.; Johnson, M.; Chen, H.; Posner, B. A.; MacMillan, J. B. *J. Nat. Prod.* 2014, **77**, 1245-1248.

EFICIENTE METOXIMACIÓN DE ALDEHÍDOS Y CETONAS AROMÁTICOS, BAJO CATÁLISIS DE MANGANESO (II) Y EN CONDICIONES SUAVES

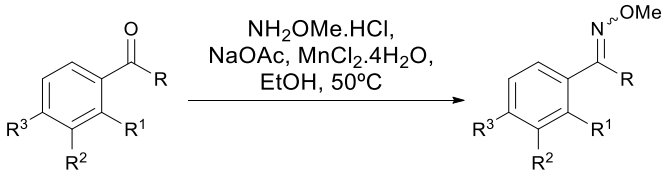
Melina C. Ontivero, Iván Cortés, Teodoro S. Kaufman y **Andrea B. J. Bracca**

Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas-Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina. melinaontivero22@gmail.com

Síntesis de Metoximas, Catálisis con Sales de Manganeso (II), Transformación Eco-amigable.

Numerosos derivados de oximas, principalmente las metoximas, son bioactivos y presentan un amplio abanico de actividades, tales como anticonvulsivante, antidepresiva, antiparasitaria, antitumoral y antimicrobiana.[1] Por ello, son muy importantes para la química medicinal y algunos se utilizan como fármacos. Además, diferentes derivados de oximas son muy empleados en la química agroalimentaria, el desarrollo de nuevas tecnologías de materiales y la síntesis química en general. Por tal motivo, la obtención eficiente de metoximas sigue siendo un tema de estudio.

Actualmente existen varios métodos para la metoximación, pero éstos utilizan condiciones drásticas, cantidades excesivas de reactivos y tiempos prolongados de reacción.[2] Por ello, nuestro Laboratorio desarrolló un método suave de metoximación bajo catálisis de $CeCl_3.7H_2O$. Durante ese trabajo, se observó que las sales de manganeso (II) dieron resultados muy prometedores e incluso, en algunos casos, superiores al $CeCl_3.7H_2O$. Teniendo en cuenta que el manganeso es considerado un elemento eco-amigable y resulta significativamente más barato que el cerio, se propuso desarrollar un método similar pero bajo catálisis de Mn, como se detalla en el Esquema.



La transformación se optimizó utilizando 4-metoxiacetofenona como modelo, monitoreando la misma mediante cromatografía de capa delgada. Luego se procedió a estudiar los alcances y limitaciones de esta metodología, sometiendo a metoximación a diversos aldehídos y cetonas aromáticos con diferentes sustituyentes. Se observó que las reacciones transcurrieron con buen a excelente rendimiento de producto, que los aldehídos reaccionaron de modo ligeramente diferente a las cetonas y que compuestos alicíclicos también pueden ser funcionalizados en condiciones similares.

Referencias:

1- Cortés, I.; Kaufman, T.S.; Bracca A.B.J. *R. Soc. Open Sci.* 2018, **5**, 180279.

2- a) Schmidt, R.G.; Bayburt, E.K.; Latshaw, S.P.; Koenig, J.R.; Daanen, J.F.; McDonald, H.A.; Bianchi, B.R.; Zhong, C.; Joshi, S.; Honore, P.; Marsh, K.C.; Lee, C.H.; Faltynek, C.R.; Gomtsyan, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, **21**, 1338-1341; b) Li, J.T.; Li, X.L.; Li, T.S. *Ultrason. Sonochem.* 2006, **13**, 200-202.

AMPELOMINAS RADIOMARCADAS PARA DETECCIÓN DE INFECCIONES: SÍNTESIS, DERIVATIZACIÓN Y EVALUACIÓN FISICOQUÍMICA

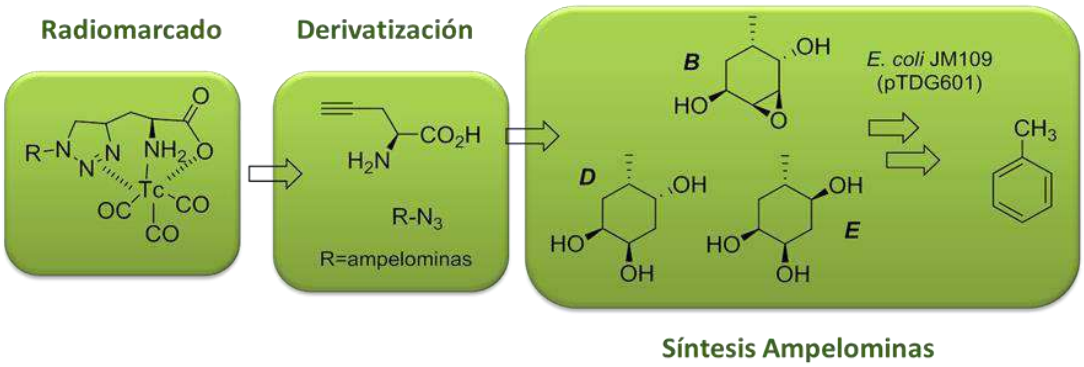
Carolina Brindisi[1,2], Mariella Terán[2] y Margarita Brovetto[1]

1-Laboratorio de Síntesis Orgánica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, 11800, Uruguay; 2- Radioquímica, Departamento Estrella Campos, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, 11800, Uruguay, brindisi.carolina@gmail.com

Síntesis ampelominas, derivatización, potencial radiotrazador

En la actualidad se ha observado un aumento de las infecciones de carácter oportunista, esto puede deberse al incremento de la población cuyo sistema inmune se encuentra debilitado. Lograr la detección y localización exacta de la infección en una etapa temprana es de vital importancia para el tratamiento del paciente.[1] La Medicina Nuclear podría contribuir a un diagnóstico exacto de focos infecciosos ocultos que no se pueden detectar por métodos tradicionales. Este trabajo propone desarrollar un potencial radiotrazador para la detección de infecciones bacterianas, utilizando ^{99m}Tc como emisor gammay ampelominas como farmacóforo. Estas moléculas son compuestos derivados de hidratos de carbono con múltiples grupos hidroxilo, pertenecientes al grupo de los carboazúcares. Las ampelominas poseen actividad inhibitoria de enzimas como las glucosidasas y/o glucosiltransferasas, lo que les proporciona actividades antibióticas.[2]

El desarrollo del radiotrazador incluye: la síntesis de las ampelominas de interés derivatizadas para su unión al radionucleido ^{99m}Tc, la optimización del método de unión al mismo (marcación) y el estudio de las propiedades fisicoquímicas más relevantes del radiotrazador obtenido .La derivatización se realiza mediante la unión de un grupo azida y posterior cicloadición catalizada por Cu(I) entre el grupo azida y un alquino, mediante una reacción de tipo click. Posteriormente se obtiene el complejo de coordinación con el precursor tricarbonilico. En el presente trabajo se presentarán los avances obtenidos en la síntesis, derivatización y marcado de algunas de las ampelominas de interés; así como la evaluación de la estrategia de funcionalización utilizada.



Referencias:

1- Reyes, AL.; Fernández L. et al. *M.CurrRadiopharm.* 2014, **7**, 144-150.
2- Zhang, H.; Xue, J.; et al. *J. Nat. Prod.* 2009, **72**, 265-269.

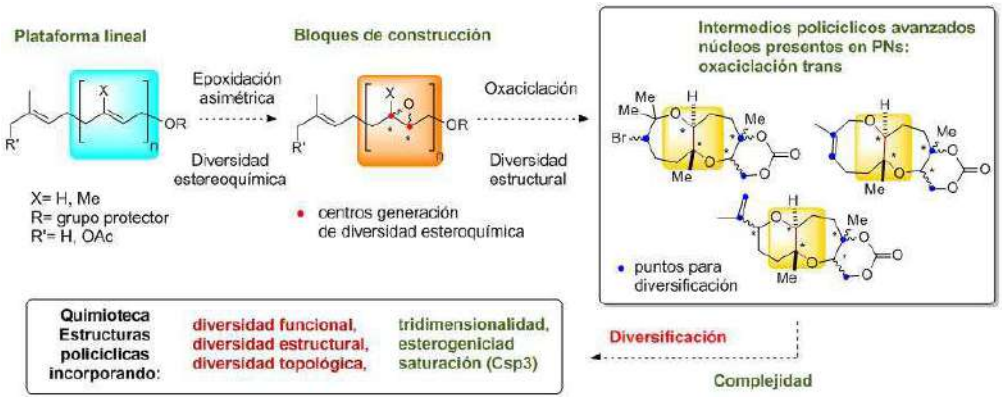
SÍNTESIS DE ÉTERES CÍCLICOS DE ORIGEN NATURAL VÍA OXACICLACIÓNES REGIOSELECTIVAS DE POLIEPÓXIDOS CON ALQUENOS ACTIVADOS

Maicol Prette, Virginia Aldabalde y **Margarita Brovetto**

Laboratorio de Síntesis Orgánica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, 11800, Uruguay, mbrovetto@fq.edu.uy.

productos naturales, éteres cíclicos, complejidad estructural.

Se propone la síntesis de una quimioteca de éteres cíclicos de origen natural, enfocada a los núcleos oxigenados presentes en compuestos oxaescualenoides. Se utilizarán epóxidos mono- y sesquiterpénicos, unidades de construcción molecular con diversidad estereoquímica, y sus reacciones de oxaciclación con alquenos para la generación de anillos. Los epóxidos se obtendrán de forma estereoselectiva mediante química convencional (Sharpless/Shi).[1] La oxaciclación de estos epóxidos se llevará a cabo mediante activación controlada con paladio de un alqueno terminal colocado estratégicamente en estas plataformas moleculares. La propuesta implica la transformación de una plataforma lineal, sencilla, con 3 funcionalidades químicas interconectadas a través del espacio y de la cadena carbonada; en estructuras tipo oxaciclo, con diversidad estereoquímica, topológica y biológicamente relevantes. La plataforma molecular, alcoholes alílicos en sistemas terpenoides tipo 2,6 diénicos, será la unidad funcional para la epoxidación selectiva, presentando estas tres regiones para su funcionalización: a) alcohol alílico, b) doble enlace interno y c) doble enlace terminal. Hasta el momento nuestro grupo ha sintetizado la serie de epóxidos deseada con muy buenos rendimientos y ee (excesos enantioméricos), encontrándose en estudio la oxaciclación de los mismos con diferentes catalizadores de paladio.



Referencias:

1- a) Katsuki, T.; Martin, V. S. *Org. React.* **1996**, *48*, 1-2; b) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976; c) Brandes, B. D.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59,* 4378-4380; d) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.*et al.J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064; e) Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37,*488-496.

DISEÑO, SÍNTESIS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTICHAGÁSICOS

María Eugenia Niño, Juan José Casal, Adriana Segall, Gisela Muscia, **Ana María Bruno.**

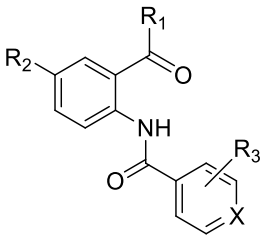
Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, C1113AAD, Argentina, anabruno@ffyb.uba.ar

Chagas, diseño de novo, amidas.

Existen en bibliografía sustancias derivadas de amidas, poliamidas y poliaminas que actúan como inhibidores de la tripanotiona reductasa (TryR), enzima exclusiva de los tripanosomátidos, siendo un ejemplo paradigmático de ellas la suramina, que se encuentra aprobada para el tratamiento de la infección por *Trypanosoma brucei*. La suramina no responde a los requerimientos básicos de una droga para administración oral (MW: 1297, PSA: 534, nHBA: 23), teniendo una baja absorción oral, además de presentar toxicidad *in vivo*. Tanto la suramina como otras poliamidas presentan síntesis orgánicas de múltiples pasos, llevando a procedimientos costosos.

La hipótesis que propusimos es desarrollar, a través del diseño *de novo*, estructuras derivadas de amidas tanto alifáticas como aromáticas empleando un modelo computacional de inhibición de la TryR. Este diseño *de novo* se basó en el empleo del software Autogrow 3.0 configurado con parámetros adecuados a las expectativas de síntesis sencillas para producir estas amidas. Los compuestos padres consisten en aminas aromáticas y alifáticas con diferente complejidad. La reacción de *click-chemistry* elegida es una de las más comunes y sencillas en cuanto a la aplicación en el laboratorio, es la denominada *amina-a-amida*.

Se sintetizaron los diferentes cloruros de acilo y se hicieron reaccionar con las anilinas convenientemente sustituidas en una relación 2:1. Se empleó 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalizar nucleofílico, para evitar el uso de exceso de amina reactiva, obteniéndose rendimientos entre el 70-90% en tiempos cortos.



R_1: CH_3, Ph, 2-ClPh
R_2: H, Cl
R_3: H, Cl, NO_2, OCH_3, CH_2Cl
X: C, N

Todos los compuestos diseñados y sintetizados poseen adecuadas propiedades farmacológicas (*drug-like*). Se determinó la actividad parasiticida *in vitro* mediante el cálculo de la CI_{50} (concentración inhibitoria 50 %) frente al estadio de epimastigote de *T. cruzi* y se evaluó la citotoxicidad (CC_{50}) sobre la línea celular Vero, determinando de esta manera el Índice de Selectividad (IS), usando como droga de referencia benznidazol.

En base a los resultados obtenidos se observó que ninguno de los compuestos resulta ser citotóxico y varios de ellos poseen un IS > 10.

La actividad antiprotozoaria de esta serie de compuestos representa un interesante punto de partida para un programa de química médica que apunta al desarrollo de nuevas quimioterapias para la enfermedad de Chagas.

α-OXIDACIÓN DE *N*-ARILTETRAHIDROISOQUINOLINAS PROMOVIDA POR NANOCATALIZADORES METÁLICOS

Eduardo Buxaderas, Esteban Bjerg, Yanina F. Moglie y Gabriel Radivoy.

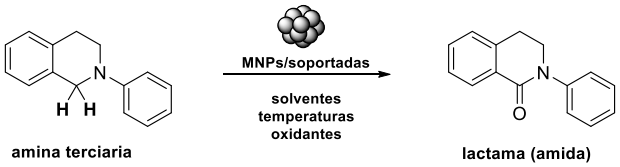
INQUISUR-CONICET-Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Avda. Alem 1253, (8000) Bahía Blanca, Argentina. ebuxaderas@gmail.com

Nanocatalizadores metálicos, α-oxidación de enlaces C-H, amidas.

La reacción de oxidación es una de las transformaciones más importantes y versátiles en química orgánica. En particular la α-oxidación de aminas terciarias permite obtener amidas a través de un proceso simple y directo. Las amidas están presentes en diversos materiales, biopolímeros, productos farmacéuticos y compuestos bioactivos. Existen diversas metodologías de síntesis de amidas, sin embargo, en su mayoría requieren de la activación de ácidos carboxílicos, utilizan metales costosos, ligandos, altas temperaturas, generan desechos tóxicos y/o carecen de economía atómica.

Continuando con nuestros estudios basados en la preparación de nanocatalizadores metálicos y su aplicación en síntesis orgánica,[1] en este trabajo queremos presentar los resultados obtenidos en la síntesis directa de lactamas a través de la α-oxidación de enlaces C-H de *N*-ariltetrahidroisoquinolinas, promovido por nanopartículas metálicas soportadas.

Se llevó a cabo la α-oxidación de la *N*-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina utilizada como sustrato modelo en presencia de distintos nanocatalizadores de cobre y de hierro soportados sobre diferentes materiales inorgánicos (carbón activado, óxidos metálicos, zeolita, celite y MagSílica®). Además, se evaluaron otros solventes y agentes oxidantes.



La correspondiente lactama se obtuvo en un 92% de conversión al cabo de 3 h, utilizando nanopartículas de cobre (1 mol%) soportadas sobre MagSílica® (maghemita recubierta de sílice), en acetonitrilo, a 70^0 C y utilizando O_2 como agente oxidante. Aprovechando las propiedades magnéticas del soporte, el catalizador fue recuperado a través del empleo de un imán externo y reutilizado sin observarse pérdida de la actividad catalítica. Esta nueva metodología basada en el uso de CuNPs/MagSílica, constituye un procedimiento simple, directo y de mayor economía atómica para la obtención de lactamas a partir de aminas terciarias cíclicas.

Referencias:

1- a) Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G. *Acc. Chem. Res.* 2015, **48**, 2516-2528. b) Moglie, Y.; Buxaderas, E.; Mancini, A.; Alonso, F.; Radivoy, G. *ChemCatChem* 2019, **11**, 1487-1494.

FOTOCATALIZADORES DERIVADOS DE NAFTALENO DIIMIDAS

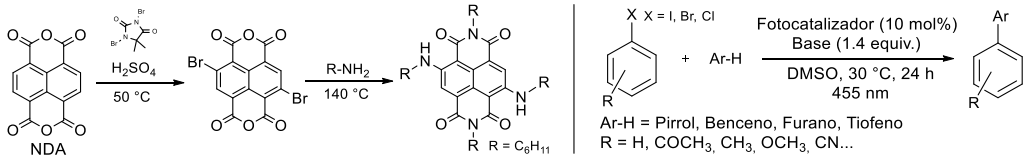
Sofia Caby, Jesús L. Taboada, Lydia M. Bouchet, Roberto A. Rossi, Juan E. Argüello y Javier I. Bardagi.

INFIQC-CONICET, Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Cs. Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, Córdoba, X5000HUA, Argentina. e-mail: scaby@fcq.unc.edu.ar

Fotocatálisis, naftaleno diimida, radicales

El descubrimiento y uso de la luz visible para promover reacciones químicas se remonta a más de 100 años. Particularmente, el uso de catalizadores fotoredox y sensibilizadores ha demostrado un destacado interés en los últimos años, como resultado de varios factores que incluyen equipamiento, selectividad, acceso a intermediarios radicalarios, entre otros. Dentro de la catálisis fotorédox se emplean principalmente catalizadores de complejos de metales de transición y colorantes orgánicos.[1] Estos colorantes tienen la capacidad de absorber luz visible y convertirla en equivalentes redox promoviendo reacciones de transferencia electrónica (TE).

Recientes estudios en el área permitieron reacciones de arilación de halogenuros de arilo empleando la energía de dos fotones (reacciones de TE consecutivas), una alternativa ambientalmente amigable a las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición.[2] Con este concepto en mente y la necesidad de diseñar sistemas catalíticos más eficientes, se sintetizaron catalizadores tendientes a mejorar las propiedades de los utilizados anteriormente, con absorción en el espectro visible (EV), y que formen radicales aniones estables capaces de absorber radiación en el EV. Se sintetizaron derivados de naftaleno dianhídrido (NDA) (Esquema 1, izquierda), los cuales fueron caracterizados por espectroscopia UV-Vis y técnicas electroquímicas demostrando poseer buenas propiedades para la aplicación deseada. Además se analizaron las propiedades espectroscópicas de las especies generadas por reducción y oxidación demostrando también tener buenas características, esto es, absorción en el EV. Por otra parte, se evaluaron los alcances sintéticos en reacciones de sustitución homolítica aromática empleando haloarenos sustituidos y diferentes aceptores con buenos rendimientos (Esquema 1, derecha), usando bases inorgánicas en reemplazo de las aminadas empleadas comúnmente en este tipo de sistemas fotocatalíticos.



Esquema 1

Estos catalizadores no han sido previamente sintetizados y presentaron una muy buena actividad catalítica frente a una amplia variedad de sustratos. Las reacciones fueron realizadas bajo condiciones suaves y ambientalmente amigables.

Referencias:

1- Ghosh, I.; Marzo, L.; Das, A.; Shaikh, R.; König, B. *Acc. Chem. Res.* 2016, **49**, 1566–1577.
2- Ghosh, I.; Ghosh, T.; Bardagi, J. I.; König, B. *Science.* 2014, **346**, 725–728.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

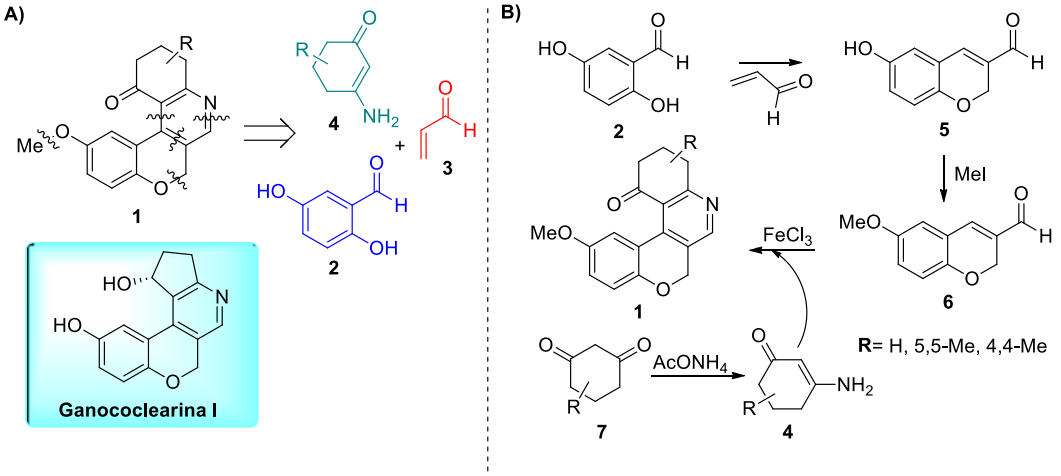
UNA APROXIMACIÓN SINTÉTICA PARA LA OBTENCIÓN DE ANÁLOGOS TETRACÍCLICOS DE GANOCOCLEARINA I

L. Javier Cala Gómez, Teodoro S. Kaufman y Andrea B. J. Bracca

Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario. E-mail: calagomez@iquir-conicet.gov.ar

Cromeno, Piridina, Microondas.

Las Ganococlearinas son una familia de compuestos aislados de hongos del género Ganoderma (Ganodermataceae), los cuales han sido estudiados fitoquímicamente debido a sus propiedades medicinales. En estos estudios se han encontrado triterpenos y polisacáridos como componentes mayoritarios, además de péptidos, proteínas y alcaloides de estructura singular.[1] Estos últimos poseen una estructura similar a la de derivados cumarínicos que han sido examinados como inhibidores de los receptores del factor de crecimiento de los fibroblastos 1 (FGFR1);[2] sin embargo, queda mucho por conocer acerca de dichos alcaloides.



Esquema. A) Análisis retrosintético de análogos de Ganococlearina I. **B)** Secuencia sintética para la obtención de los análogos **1**.

Se desarrolló una aproximación sintética hacia análogos de Ganococlearina I (**1**) según el análisis retrosintético planteado en el Esquema, empleando 2,5-dihidroxi-benzaldehído (**2**) y acroleína (**3**) como sustratos de partida para la obtención del 3-formilcromeno **5**. La metilación hacia **6** continuó con la formación del anillo piridínico (**1**), efectuada por condensación con enaminas (**4**) formadas a partir de ciclohexano-1,3-dionas sustituidas. El núcleo cromeno se usará como precursor para la obtención de Ganococlearina I por condensación con la enamina de 1,3-ciclopentanodiona.

Referencias:

1- Wang, X.; Dou, M.; Loub, Q.; Cheng Z.; Yan, Y.; Li, R.; Cheng, Y. *Fitoterapia* 2017,**116**, 93-98.

2- Ravindranathan, K. P.; Mandiyan, V.; Ekkati, A. R.; Bae, J. H.; Schlessinger, J.; Jorgensen, W. L., *J. Med. Chem.* 2010, **53**, 1662-1672.

FUNCIONALIZACIÓN DE LA ENONA PRESENTE EN LEVOGLUCOSENONA

Florencia Cámpora, María B. Comba, María I. Mangione, Ariel M. Sarotti, Alejandra G. Suárez, Rolando A. Spanevello.

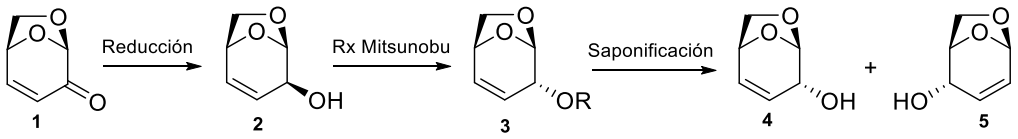
Instituto de Química Rosario. CONICET-UNR, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario. Suipacha 531, (S2002LRK) Rosario, Argentina, E-mail: campora@iquir-conicet.gov.ar

Levoglucosenona, Inversión, Transposición

La biomasa es una materia prima de alto valor agregado para la manufactura de una amplia variedad de compuestos, ya que desde un punto de vista molecular ofrece una naturaleza oxigenada, diversidad estructural y quiralidad. Dentro de los componentes más importantes y abundantes de la biomasa se encuentra la celulosa.

Una innovadora alternativa para su aprovechamiento es someter este material a un proceso pirolítico controlado con el objetivo de obtener selectivamente productos de menor peso molecular. De esta manera se pueden generar distintos productos con rendimientos diversos, entre los que se destaca levoglucosenona (**1**), una cetona bicíclica que se obtiene en forma enantioméricamente pura, cuyas características estructurales ofrecen diferentes alternativas de funcionalización.

En este trabajo se reporta el empleo de **1** en la generación diastereoselectiva del alcohol alílico **2**, el cual posee una estereoquímica β, mediante la reducción del grupo carbonilo (Esquema 1). Una reacción de Mitsunobu produce el correspondiente éster **3** con inversión del estereocentro en C-2. La hidrólisis del éster origina dos alcoholes alílicos, **4** y **5** en una relación variable dependiendo de las condiciones empleadas. La formación de **5** en el proceso de saponificación, evidencia la propensión de **3** a sufrir una transposición alílica, abriendo una amplia gama de posibilidades para una nueva manera de funcionalizar el sustrato.



R = *p*-$NO_2C_6H_4CO$,
R = $ClCH_2CO$

Esquema 1

Todos los productos reportados constituyen sustratos valiosos para la preparación de compuestos de interés como productos con actividad biológica e intermediarios en síntesis asimétrica.

Referencias:

1- Comba, M. B.; Tsai, Y.; Sarotti, A. M.; Mangione, M. I.; Suárez, A. G.; Spanevello, R. A. *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, 590-604.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS DE INHIBIDORES DE INTERACCIÓN RAC1-TIAM1 MEDIANTE LA REACCIÓN DE UGI

Matías S. Ciarlantini[1], Andrea A. Barquero[2], Mariana Sacerdoti[3], Ricardo M. Biondi[3], Javier A. Ramirez[4] y María J. Comín[1].

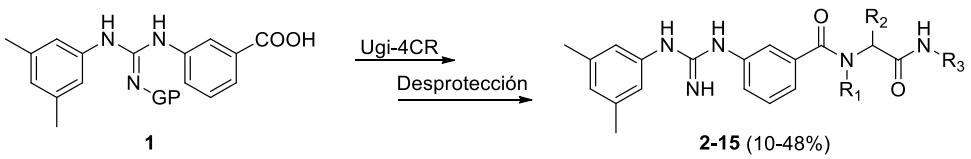
[1] Departamento de Ingredientes Activos y Biorrefinería, INTI, Buenos Aires, Argentina. [2] Departamento de Química Biológica, IQUIBICEN – CONICET, FCEyN, Universidad de Buenos Aires, Argentina. [3] Instituto de Investigación en Biomedicina de Buenos Aires (IBioBA) – CONICET – Partner Institute of the Max Planck Society, CABA, Argentina.[4] Departamento de Química Orgánica, UMYMFOR – CONICET, FCEyN, Universidad de Buenos Aires, Argentina. mciarlantini@inti.gob.ar

Reacción de Ugi, Interacción proteína-proteína, Rac1.

Las interacciones proteína-proteína (IPP) están involucradas en casi todos los procesos biológicos y se han establecido como puntos clave en caminos de señalización celular cuya función suele estar desregulada en un organismo enfermo. En este sentido, la sobreexpresión e hiperactivación de Rac1 se ha relacionado a la iniciación y progresión tumoral en varios tipos de cánceres, convirtiéndose en un blanco atractivo para el desarrollo de nuevas terapias.[1] Los esfuerzos por hallar inhibidores de IPP entre Rac1 y sus activantes (GEFs) llevaron a Cardama *et al.*, en colaboración con nuestro grupo de trabajo, a identificar una serie de *N,N'*-diarilguanidinas que presentan actividad antiproliferativa en diversas líneas tumorales.[2]

En este trabajo, continuando con la búsqueda de inhibidores de Rac1, nos propusimos emplear derivados funcionalizados de las *N,N'*-diarilguanidinas en reacciones multicomponente, con idea de que puedan actuar como fragmento para dirigir las moléculas al sitio de interacción deseado. Para ello, se generó una biblioteca virtual de compuestos accesibles a través de la reacción de Ugi, que luego se filtró por *screening* virtual basado en *docking* sobre la superficie de Rac1, seleccionando para sintetizar aquellos compuestos con mayor energía de interacción calculada.

Siguiendo la estrategia sintética descripta en el esquema, donde la *N,N'*-diarilguanidina protegida (**1**) participa de la reacción de Ugi a través de su grupo carboxílico, se sintetizaron catorce compuestos novedosos que posteriormente fueron evaluados por AlphaScreen como inhibidores de interacción entre Rac1 y su GEF específico Tiam1. De todas las moléculas sintetizadas se detectaron ocho compuestos activos, con IC_{50} entre 14 y 20 µM para los tres más potentes.



1 **2-15** (10-48%)

Referencias:

1- Kazanietz, M. G.; Caloca, M. J. *Cancer Res.* 2017, **77**, 5445-5451
2- Cardama, G.A.; Gonzalez, N.; Ciarlantini, M.; Gandolfi Donadío, L.; Comin, M.J.; Alonso, D.F.; Lorenzano Menna, P.; Gomez, D.E. *Onco Targets Ther.* 2014, **7**, 2021-2033.

AVANCES EN EL DESARROLLO DE NITROALQUENOS BIOACTIVOS CONSIDERANDO PRINCIPIOS DE QUÍMICA VERDE

Lucía Colella,[1,2] Federico Ortiz,[1,2] Mariana Ingold,[1,2] Carlos Batthyány,[2] Gloria V. López,[1,2] Williams Porcal [1,2]

[1]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo 11800, Uruguay, [2]Laboratorio de Biología Vascular y Desarrollo de Fármacos, Instituto Pasteur de Montevideo, Montevideo 11400, Uruguay, lucia.ines.colella@gmail.com.

Química verde, nitroalquenos, biomasa.

Los nitroalquenos son un grupo de moléculas orgánicas que presentan variadas estructuras y tienen la capacidad de ejercer diversas actividades biológicas.[1] En particular, son capaces de actuar como agentes moduladores de la inflamación y, por tanto, en la prevención de enfermedades con inflamación crónica asociada[2] como las enfermedades cardiovasculares y del metabolismo, principales causas de muerte a nivel mundial. Nuestro grupo de investigación viene trabajando en el desarrollo de potenciales fármacos para el tratamiento de estas enfermedades crónicas no transmisibles con resultados muy promisorios.[3]

Algunos estudios recientes sugieren que ácidos grasos derivados del furano (AGF) podrían desempeñar un papel significativo en patologías cardiovasculares y desordenes metabólicos.[4] Por tanto**,** la incorporación de la funcionalidad nitroalquenilo a AGF, obtenidos a partir de plataformas químicas derivadas de biomasa, podría ser relevante para nuestra línea de investigación.

En el presente trabajo se describe el desarrollo de moléculas híbridas AGF-nitroalqueno y nitroalquenilfuranos a partir de 5-hidroximetilfurfural, plataforma química derivada de biomasa. Siempre que sea posible las reacciones se llevaron a cabo considerando principios de la química verde, principalmente: 1) usando reactivos amigables con el medio ambiente; 2) usando agua u otros disolventes verdes, o libre de disolvente; 3) a temperatura ambiente o utilizando fuentes de calentamiento eficiente. Las moléculas así obtenidas fueron caracterizadas biológicamente mediante una evaluación inicial como potenciales moléculas antiinflamatorias (regulación del inflamasoma NLRP3).[5]

Referencias:

1- a) Tsai, C.; Hsieh, P.; Lee, Y.; *et al. Life Sciences*. 2017, **172**, 19-26; b) Celano, L.; Da Silva, Y.K.C., Cataldo, N., *et al. Inflamm. Allergy-Drug Targets* 2015, **14**, 19-28; c) Shafi, S.; Afrin, F., Islamuddin, M.; *et al. Front. Microbiol*. 2016, 7, 1379; e8, entre otros.
2- Freeman, B.A.; O'Donnell, V.B.; Schopfer, F.J. *Nitric Oxide* 2018, **77**, 106-111.
3- Rodríguez-Duarte, J.; Dapueto, R., Galliussi, G. *et al. Scientific Reports* 2018, **8**, 12784; b) Rodríguez-Duarte, J.; Galliussi, G.; Dapueto, R.; *et al. Br. J. Pharmacol*. 2019, **176**, 757-772.
4- Vetter, W.; Wendlinger, C. *Lipid Technology*. 2013, 25, 7-10; b) Spiteller, G. *Lipids* 2005, **40**, 755-771.
5- Yuan He, Y.; Varadarajan, S.; Muñoz-Planillo, R.; et al. *J. Biol. Chem.* 2014, **289**, 1142-1150.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

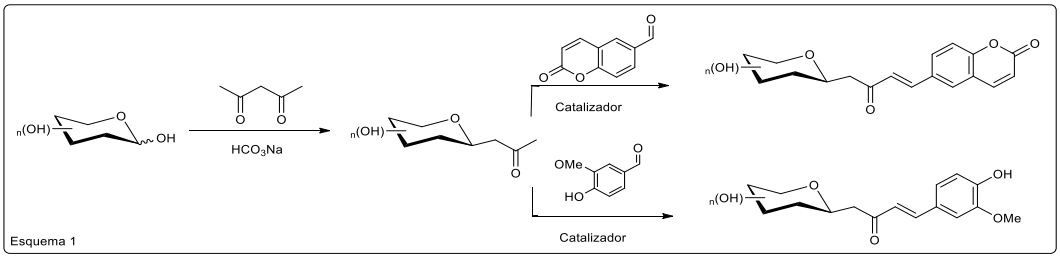
SÍNTESIS DE *C*-GLICÓSIDOS DERIVADOS DE CUMARINA Y VAINILLINA COMO INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA IX

Macarena S. Le Pors, Leonardo E. Riafrecha y Pedro A. Colinas.

CEDECOR, (UNLP-CICBA), CONICET, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 y 115 (1900), La Plata, Buenos Aires, Argentina, pcolinas@quimica.unlp.edu.ar

Carbohidratos, Antitumoral, Inhibición enzimática.

Desde hace más de 20 años se conoce la relación entre la anhidrasa carbónica y el cáncer. Sin embargo, sólo recientemente se han identificado, clonado y secuenciado dos isozimas relacionadas con los tejidos tumorales: las anhidrasas carbónicas IX y XII.[1] La isozima IX es la más estudiada y se trata de una enzima dimérica de membrana sobreexpresada en varios tipos de tejidos cancerosos, pero que se halla presente en muy pocos tejidos normales. Recientemente se ha desarrollado una serie de *O*-glicosil cumarinas que han presentado excelente inhibición de la anhidrasa carbónica IX con muy buena selectividad frente a la isozima II.[2] Por otro lado hemos demostrado que la función fenólica y metoxilo (presentes en los derivados de vainillina) pueden ser utilizados para la síntesis de inhibidores selectivos de la anhidrasa carbónica IX.[3] Con el objetivo de desarrollar derivados que sean resistentes a las condiciones de hidrólisis y/o de la actividad de las glicosidasas se plantea la obtención y análisis conformacional de una pequeña serie de *C*-glicósidos derivados de cumarina y de vainillina como inhibidores de la anhidrasa carbónica IX y XII empleando la secuencia sintética representada en el Esquema 1.



Esquema 1

De esta manera se ensayaron las reacciones de condensación aldólica entre las glicosilcetonas (D-glucosa, D-galactosa y D-manosa) y vainillina o el 6-coumarincarboxaldehído empleando $BF_3.Et_2O$, pirrolidina o L-Prolina/Et_3N como catalizadores, generando los *C*-cinamoilglicósidos con buenos rendimientos (50-70%). Se discutirá el perfil inhibitorio de los compuestos sintetizados frente a la anhidrasa carbónica IX y XII, así como su selectividad frente a la II. Además, se analizará la influencia del carbohidrato y de los diferentes sustituyentes en la actividad biológica.

Referencias :

1- Supuran,C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, **20**, 3467-3474.
2- Touisni, N.; Maresca, A.; McDonald, P. C.; Lou, Y.; Scozzafava, A.; Dedhar, S.; Winum, J.-Y.; Supuran, C. T. *J. Med. Chem.* 2011, **54**, 8271-8277.
3- Riafrecha, L. E.; Rodríguez, O. M.; Vullo, D.; Supuran, C. T.; Colinas, P. A. Bioorg. Med. Chem. 2014, **22**, 5308-5314.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

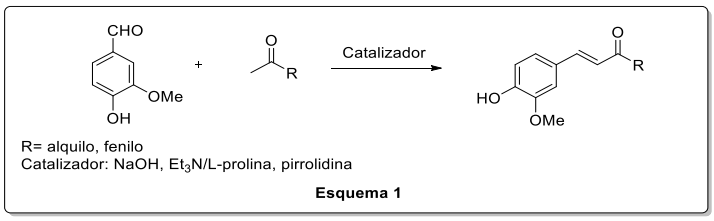
SÍNTESIS DE DEHIDROPARADOLES COMO POTENCIALES ANTITUMORALES Y ANTIMICOBACTERIANOS

Leonardo E. Riafecha, **Michelle T. Custodio** y Pedro A. Colinas.

CEDECOR, (UNLP-CICBA), CONICET, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 y 115 (1900), La Plata, Buenos Aires, Argentina, pcolinas@quimica.unlp.edu.ar

Dehidroparadoles, Antitumoral, Inhibición enzimática.

El jengibre (*Zingiber officinale*) es una de las especias más utilizadas a nivel mundial. Uno de sus componentes es el [6]-paradol (1-[4-hidroxi-3-metoxifenil]-3-decanona). Se ha demostrado que el compuesto mencionado y diversos derivados del mismo han demostrado poseer actividad citotóxica frente a células de leucemia humana[1] y además un espectro muy amplio de actividad antibacteriana. Dentro de estos derivados se encuentran los dehidroparadoles (un ejemplo puede observarse en el Esquema 1), algunos de los cuales han sido estudiados a fin de analizar sus propiedades antitumorales y antibacterianas, sin embargo no se ha llevado a cabo un estudio sistemático del efecto de la cadena carbonada unida a la función enona. Todos los compuestos hasta aquí mencionados pueden ser sintetizados a partir de la vainillina. Recientemente se ha analizado la actividad de ésteres derivados de la misma frente a las anhidrasas carbónicas presentes en *Mycobacterium tuberculosis* (*mt*ACs), así como también se ha mostrado que la función fenólica y metoxilo (presentes en los derivados de vainillina) pueden ser utilizados para la síntesis de inhibidores selectivos de la anhidrasa carbónica IX,[2] enzima dimérica de membrana sobreexpresada en varios tipos de tejidos cancerosos, pero presente en muy pocos tejidos normales. Dicho esto, con el objetivo de desarrollar derivados que sean potenciales inhibidores de la anhidrasa carbónica IX, XII, relacionadas con procesos tumorales, y a las *mt*ACs, se plantea la síntesis y estudio conformacional de una pequeña serie de enonas derivadas de la vainillina (dehidroparadoles) como se puede ver en el Esquema 1.



R= alquilo, fenilo
Catalizador: NaOH, Et_3N/L-prolina, pirrolidina

Esquema 1

Siguiendo la metodología anterior se ensayaron reacciones de condensación aldólica entre distintas metilcetonas sustituidas y la vainillina, empleando NaOH, pirrolidina o L-Prolina/Et_3N como catalizadores, generando los distintos dehidroparadoles con buenos rendimientos (60-80%). Se discutirá la actividad inhibitoria de los compuestos sintetizados frente a la anhidrasa carbónica IX, XII y *mt*ACs, así como su selectividad frente a la isozima II, y su actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*.

Referencias :

1- Keum, Y. S.; Kim, J.; Lee, K. H.; Park, K. K.; Surh, Y. J.; Lee, J. M.; Lee, S. S.; Yoon, J. H.; Joo, S. Y.; Cha, I. H.; Yook, J. I. Cancer Lett. 2002, **177**, 41-47.
2- Riafrecha, L. E.; Rodríguez, O. M.; Vullo, D.; Supuran, C. T.; Colinas, P. A. Bioorg. Med. Chem. 2014, **22**, 5308-5314.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

PLATAFORMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN

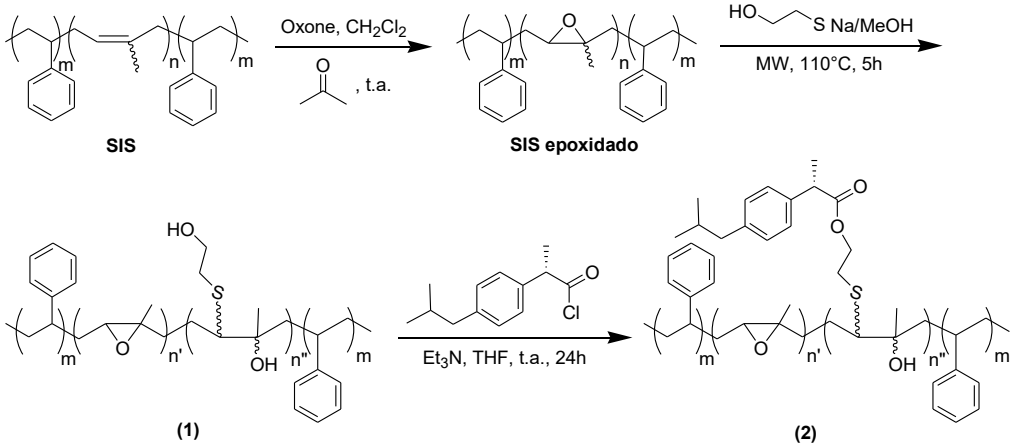
Custodiana A. Colmenarez L.[b] Mirta L. Fascio[a,b], María L. Uhrig[a,b] y Norma B. D'Accorso.[a,b]

a. Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, CABA, C1428EG, Argentina, norma@qo.fcen.uba.ar
b. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)-UBA. Centro de Investigación en Hidratos de Carbono (CIHIDECAR). Buenos Aires, Argentina

Liberación controlada, ibuprofeno, SIS.

Existe una amplia gama de copolímeros de bloque que tienen propiedades mecánicas anisotrópicas y son compatibles con tejidos biológicos. Un ejemplo de estos copolímeros es el poli(estireno-b-isopreno-b-estireno) (SIS), que además tiene dobles enlaces susceptibles a ser funcionalizados, resultando un buen precursor para el desarrollo de nuevas plataformas de liberación controlada.

El trabajo consiste en la epoxidación total de los dobles enlaces del poliisopreno del SIS, empleando una mezcla de oxone y acetona. Luego, la apertura de los epóxidos con 2-mercaptoetanol, bajo condiciones óptimas previamente estudiadas y posteriormente, la esterificación del grupo hidroxilo libre proveniente del derivado azufrado, por reacción con el cloruro del ibuprofeno. En el Esquema 1 se presenta la ruta sintética utilizada.



Esquema 1.- Incorporación de ibuprofeno al copolímero de bloque SIS, empleando 2-mercaptoetanol como espaciador.

Se estudió a diferentes pH la liberación controlada de ibuprofeno del copolímero de bloque **2**. Todos los productos obtenidos fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas y físicas como ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN, FTIR-ATR, SEC; por métodos térmicos tales como TGA, DSC; y por microscopía electrónica de barrido (SEM).

Este estudio abre la posibilidad al desarrollo de materiales que puedan actuar como plataformas de liberación controlada, mediante la incorporación de derivados bioactivos a la cadena polimérica.

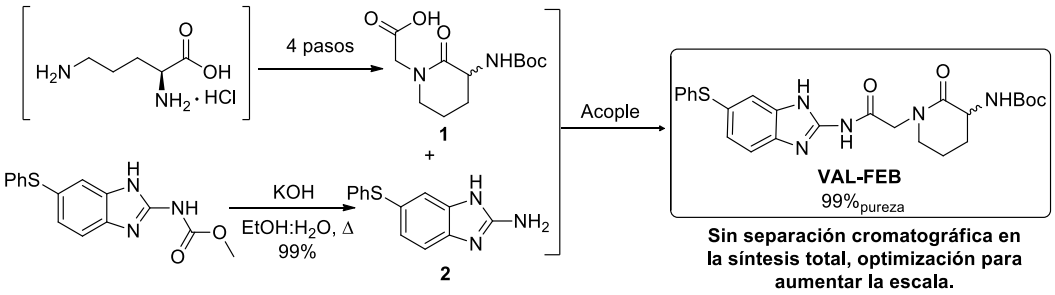
SÍNTESIS TOTAL Y PRIMER ESCALADO AL MULTIGRAMO DEL HÍBRIDO VALEROLACTAMA-AMINOFEBENDAZOL

Maximiliano Colobbio, Gerardo Duarte, Juan C. Ramos y Eduardo Manta

Institución: Laboratorio de Química Fina, Instituto Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química, Universidad de la República, Pando, C.P. 91000, Uruguay;.mcolobbio@fq.edu.uy

Antihelmínticos, Híbridos moleculares, resistencia.

La resistencia adquirida por diferentes parásitos[1] contra los distintos fármacos antihelmínticos motiva la búsqueda, el diseño y desarrollo de nuevos compuestos con dicha actividad capaces de superar el factor de resistencia adquirido. Una alternativa eficaz es utilizar la síntesis de híbridos moleculares que mantienen las unidades farmacofóricas de sus derivados constituyentes y así utilizar dos núcleos que permitan complementar y potenciar su actividad antihelmíntica. En 2015 Munguía[2] desarrolló una serie de híbridos valerolactámicos-bencimidazólicos con gran capacidad antihelmíntica comprobada *in vitro* y *ex vivo.* Dentro de estos compuestos se destaca el Hibrido VAL-FEB, como continuación de este proyecto se decide realizar el escalado en el orden del multigramo con el objetivo de alcanzar una producción de 100g de producto. Para ello se decide realizar una síntesis convergente, para la formación del núcleo valerolactámico, se partió del clorhidrato de ornitina, sometiéndolo a una ciclodeshidratación y posterior protección de la amina primaria con anhídrido de Boc, alquilación en la amina secundaria e hidrólisis básica obteniendo el ácido **1**. Para la formación del núcleo bencimidazólico se parte de febendazol comercial, al cual se realiza una hidrólisis básica para obtener **2** y luego se realiza el acople entre ambos para obtener el híbrido VAL-FEB**.** En este trabajo se muestran los avances en el proceso partiendo de la escala del miligramo y alcanzando la producción de 15g de producto utilizando como método de purificación en toda la síntesis solamente recristalizaciones, lavados y trituraciones para obtener el producto final con una pureza de 99%.



Referencias:

1- Jabbar, A.; Iqbal, Z.; Kerboeuf, D.; Muhammad, G.; Khan, M. N.; Afaq, M. *Life Sci.* 2006, **79**, 2413–2431.

2- Munguía, B.; Michelena, M.; Melian, E.; Saldaña, J.; Ures, X.; Manta, E.; Domínguez, L. *Exp. Parasitol*. 2015, **153**, 75–80.

OBTENCIÓN DE SULFÓXIDOS DE GLICOSILO EMPLEANDO FOTOCATÁLISIS CON LUZ VISIBLE

Miqueas G. Traverssi[a], Alicia B. Peñéñory[a], Oscar Varela[b] y **Juan P. Colomer**[a].

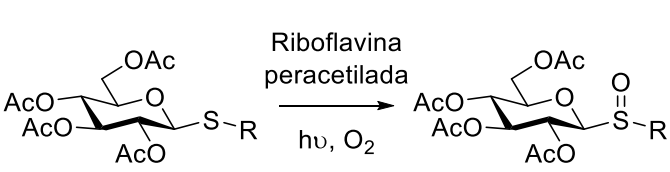
[a] Depto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Córdoba, Argentina, INFIQC-CONICET
[b] Depto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, CABA, Argentina, CIHIDECAR-UBA.
juanpablo@fcq.unc.edu.ar

Fotocatálisis; Tiosacáridos; Sulfóxidos.

Los sulfóxidos de glicosilo son compuestos importantes desde el punto de vista de la síntesis orgánica dado su potencial uso como biomiméticos[1] y como intermediarios para la construcción de moléculas bioactivas complejas.[2] Sin embargo, su obtención involucra el uso de oxidantes tóxicos, costosos, o que deben emplearse en cantidades estequiométricas. Es por esto, que resulta interesante el desarrollo de una metodología selectiva, económica y amigable con el ambiente para la obtención de estos compuestos.

Una alternativa posible es el uso de fotocatalizadores en presencia de luz visible y oxígeno molecular. Estas oxidaciones suelen ocurrir por dos mecanismos: en el primer caso, se generan los radicales iones del sulfuro y del oxígeno, los cuales reaccionan para formar el sulfóxido deseado; en el segundo, el catalizador genera oxígeno singlete, el cual actúa como oxidante sobre el sustrato debido a su fuerte carácter electrofílico.

En este trabajo, se estudiaron las reacciones de oxidación fotosensibilizadas de tioglicósidos. Así, se ensayaron diferentes condiciones de reacción, como distintos sensibilizadores, solventes, longitudes de onda de irradiación, etc. Las mejores condiciones se encontraron empleando riboflavina peracetilada como fotocatalizador. Posteriormente, se analizó el alcance de la reacción frente a diferentes tioglicósidos como se muestra en el Esquema 1. Si bien estas oxidaciones han sido ampliamente estudiadas, no se han encontrado descriptas hasta el momento para carbohidratos.



R	Rend. (%)
CH_3	95(*R*/*S* 1:1,6)
n-Bu	93(*R*/*S* 1:2,0)
All	60(*R*/*S* 1:1,5)
Bn	57(*R*/*S* 1:1,5)
Ph	0

Esquema 1. Reacción de fotooxidación sensibilizada en condiciones aeróbicas.

Finalmente, se determinó la diastereoselectividad de la reacción de oxidación asignando la configuración absoluta del nuevo estereocentro de azufre generado, para lo cual se usó una metodología desarrollada previamente en nuestro grupo de investigación empleando espectroscopía de RMN de 1D y 2D de alta resolución.[3]

Referencias:

1- Legros, J.; Dehli, J. R.; Bolm, C.; *Adv. Synth. Catal*. 2005, **347**, 19–31.
2- D. Kahne, S. Walker, Y. Cheng, D. V. Engen, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, **111**, 6881–6882.
3- a) Colomer, J.P.; Manzano, V.E.; Varela, O. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 7343–7353. b) Colomer, J.P.; Fernández de Toro, B.; Cañada, F.J.; Corzana, F.; Jiménez-Barbero, J.; Canales, A.; Varela, O. *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 5117–5122.

N-GLICOSIL AMIDAS DERIVADAS DE PRODUCTOS NATURALES Y TIOGLICÓSIDOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD INHIBITORIA DE GLICOSIDASAS.

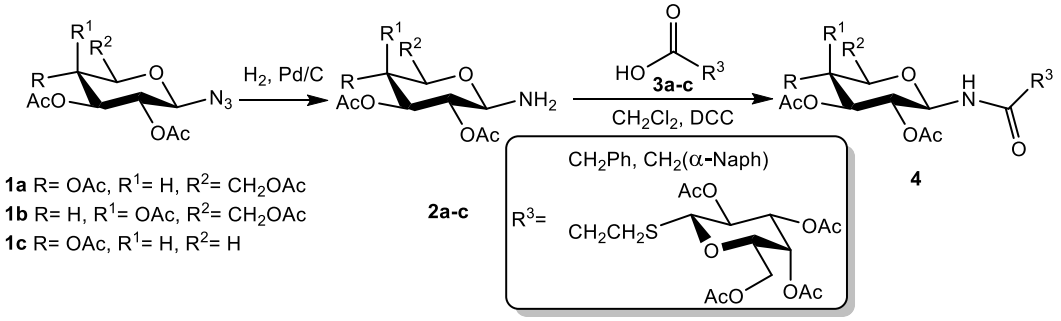
Nicolás E. Francés[a], Alicia B. Peñéñory[a], Oscar Varela[b] y **Juan P Colomer**[a].

[a] Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC), Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Cs. Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, 5016, Argentina, juanpablo@fcq.unc.edu.ar
[b] Centro de Investigación en Hidratos de Carbono (CIHIDECAR), Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Cs. Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, CABA, C1428EHA, Argentina.

N-Glicosilamidas, Carbohidratos, Inhibidores Enzimáticos.

La unión del tipo glicosilamida es una importante conectividad presente en la naturaleza, porque es una de las formas en las cuales una unidad de azúcar suele encontrarse ligada a otras biomoléculas, como *N*-glicósidos, *N*-glicopéptidos, lipopolisacáridos y ceramidas.[1] Las *N*-glicosilamidas y glicopéptidos poseen un amplio rango de bioactividad, pues suelen unirse eficientemente a sitios específicos de proteínas[2] y son importantes plataformas en estudios de glicobiología.[3]

Así, con el objetivo de explorar nuevos potenciales inhibidores de glicosidasas abordamos la síntesis de *N*-glicosilamidas derivadas de productos naturales y tioglicósidos. Para ello, se obtuvieron los análogos de β-glicosil azidas precursoras de configuración *gluco*, *galacto* y *xilo* **1a-c**. Posteriormente, se sometieron dichos compuestos a una reacción de hidrogenación catalítica, empleando H_2 y Pd/C, para obtener las correspondientes glicosilaminas **2** como se observa en el esquema. Las mismas, se acoplaron a diferentes ácidos carboxílicos derivados de productos naturales o tiocarbohidratos previamente activados con DCC para dar las *N*-glicosilamidas **4**. Una particularidad de las *N*-glicosilamidas derivadas de tioglicósidos es que son potenciales inhibidores mixtos, pues al poseer diferentes residuos de azúcares pueden actuar como ligandos bivalentes.



Se llevará a cabo la desprotección de las *N*-glicosilamidas **4** y los compuestos desprotegidos se evaluarán como inhibidores de glicosidasas.

Referencias:

1- Silva, L; Affeldt, R.F.; Lüdtke, D.S. *J. Org. Chem.* 2016, **81**, 5464-5473.
2- Norris, P. *Curr. Top. Med. Chem.* 2008, **8**, 101-113.
3- Gamblin, D. P.; Scanlan, E. M.; Davis, B. G. *Chem. Rev.* 2009, **109**, 131-136.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

DISEÑO Y SÍNTESIS DE DENDRÍMEROS DERIVADOS DE PIRENO DE GEOMETRÍA *STARBURST*

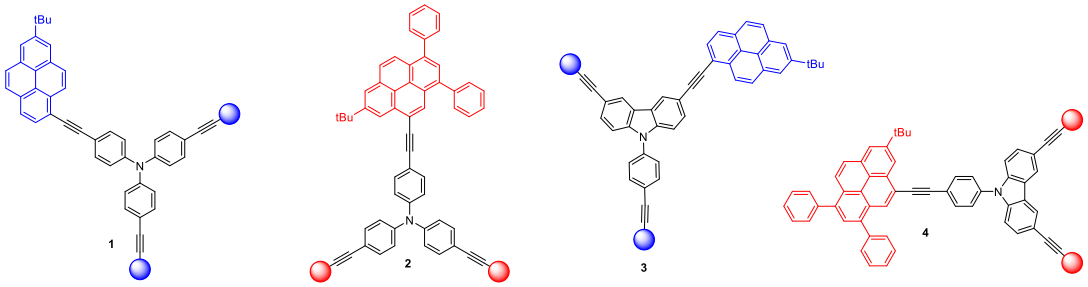
María B. Comba[a], María I. Mangione[a], Cappellari, María.V.[b], Gabriela Marzari[b],Fernando Fungo[b], Rolando A. Spanevello[a]

[a]Instituto de Química Rosario, Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, S2002LRK, Argentina, mangione@iquir-conicet.gov.ar
[b]Laboratorio de Optoelectrónica, Dpto. de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de Río Cuarto, Río Cuarto, X5804BYA, Argentina, ffungo@exa.unrc.edu.ar.

Pireno, Dendrímero, *Starburst*.

El pireno es un compuesto policíclico aromático compacto con relevantes propiedades electrónicas y fotofísicas y muestra interacciones no-covalentes. Es componente en transistores de efecto de campo, OLEDs y sensores supramoleculares.[1] Sin embargo, su potencial está subestimado debido a la falta de una metodología de construcción de pirenos sustituidos.[2] Basados en recientes resultados propios de dendrímeros pirénicos con propiedades de emisores quimioluminiscentes electrogenerados eficientes[3], desarrollamos nuevos dendrímeros *starburst* derivados de pireno (ramas) y arilaminas (núcleos).

Se sintetizaron los núcleos derivados de trifenilamina y fenilcarbazol y los dendrones de pireno 1,7-disustituidos y 1,3,5,7-tetrasustituidos. La posición 7 está sustituida con un grupo *tert*-butilo para proporcionar solubilidad a los sistemas moleculares. La unión entre núcleos y dendrones se realizó mediante una reacción de acoplamiento C-C tipo Sonogashira obteniéndose los dendrímeros **1** a **4**. Éstos son sólidos fluorescentes, esto permite inferir una conjugación-π extendida y son solubles en solventes orgánicos comunes, lo cual facilita su estudio y procesabilidad.



Los dendrimeros *starburst* pirénicos obtenidos presentan un diseño molecular novedoso y conjugación-π conformando una familia de moléculas con potenciales propiedades y aplicaciones como materiales orgánicos en unidades optoelectrónicas.

Referencias:

1- Figuiera-Duarte, T.M.; Müllen, K. *Chem. Rev.* 2011, **111**, 7260-7314.
2- Casas-Solvas, J.M.; Howgego, J.D.; Davis, A.P. *Org. Biomol. Chem.* 2014, **12**, 212-232.
3- a) Cappellari, M.V.; Mangione, M.I.; Spanevello, R.A.; Marzari, G.; Morales, G.; Fungo, F. *J. Electrochem. Soc.* 2018, **165**, 163-170. b) Mangione, M.I.; Capellari, M.V.; Fungo, F.; Spanevello, R.A. *Chemistry-Select* 2019, **4**, 3113-3117.

CONTROLLING DISPERSION, STABILITY AND POLYMER CONTENT ON PDEGMAFUNCTIONALIZED CORE-BRUSH SILICA COLLOIDS

Maria Jazmín Penelas[1,2], **Cintia Belén Contreras[1,3]**, Juan M. Giussi[3], Alejandro Wolosiuk[2], Omar Azzaroni[3], Galo Soler Illia[2].

[1] Instituto de Nanosistemas, UNSAM-CONICET, San Martín, CP 1650, Buenos Aires, Argentina.
[2] Gerencia Química, CAC-CNEA-CONICET, San Martín, CP 1650, Buenos Aires, Argentina.
[3] Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas, UNLP-CONICET, La Plata, CP 1904, Buenos Aires, Argentina
E-mail: ccontreras@unsam.edu.ar

Hybrid materials, core-brush nanoparticles, responsive silica colloids, functional polymer brushes.

Core-brush hybrid nanoparticles containing PEG surface functions are highly interesting as biologically inert and smart stimuli-responsive materials for future applications in biosensors, drug delivery, tissue engineering and optical systems.[1] Among the various inorganic oxides, silica particles have received much attention due to their, high surface area, cost-effective production, and the simple surface modification, biocompatibility and cost effective production.[2] It is important to emphasize that the controlled surface modification of silica nanoparticles is not trivial and the reaction conditions and reagents must be carefully chosen depending on the final purpose. In this context, surface modification methodologies are critical to exert a thorough control of morphological and functional aspects such as grafting density, polymer conformation or colloidal dispersability.[3]

In this work, we present core-brush hybrid nanoparticles synthesis from SiO_2 particles and an oligo(ethyleneglycol)-based polymer. Di(ethylene glycol) methyl ether methacrylate (DEGMA) was successfully grafted using the grafting-from approach. In particular, we compared DEGMA grafting on SiO_2 particles using three pathways, where route 1 and 2 corresponds to a surface-initiated atom radical polymerization (SI-ATRP), while pathway 3 consists in a photo-grafting polymerization. The polymer density grafted on the SiO_2 surface, as well as the dispersion and stability of the core-brush particles colloid system were investigated. We demonstrate that although all the methodologies were successful in immobilizing the PDEGMA on the surface, selection of the synthetic route is key to control crucial characteristics of core-brush NPs such as grafted polymer density, dispersion and colloidal stability. The accurate control of these critical features through the synthesis pathway is of great importance for the performance of these novel materials.

Referencias:

1- Ha, C. *The Chemical Record*, 2018, **18**, 759-775
2- Contreras, C.B.; Azzaroni, O.; Soler Illia, G.J.A.A, *Comprehensive Nanoscience and Nanotechnology 2nd edition*, 2019, 331-348.
3- Penelas, M.J.; Contreras, C.B.; Giussi, J.M.; Wolosiuk, A.; Azzaroni, O.; Soler Illia, G.J.A.A. *Coll. Surf. A*, 2019, **574**, 12-20.

OBTENCIÓN DE ACEITES ESENCIALES MODIFICADOS MEDIANTE BIOTRANSFORMACIÓN FÚNGICA

Alan Blanc, Estefanía Butassi, **Estefanía Cordisco**, María C. Garrido y Laura Svetaz

Farmacognosia, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, S2002LRK, Argentina, lsvetaz@fbioyf.unr.edu.ar.

Biotransformaciones fúngicas, aceites esenciales, actividad antifúngica.

Los productos naturales son muy valiosos como material de partida en la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos por contener esqueletos moleculares con estructuras privilegiadas. Considerando que pequeñas modificaciones en la estructura química de una dada molécula puede afectar dramáticamente su actividad biológica, una estrategia interesante para expandir la diversidad estructural de los compuestos naturales y así multiplicar las posibilidades de obtener nuevos metabolitos activos es el uso de biotransformaciones fúngicas.[1] En este trabajo utilizamos a los hongos filamentosos *Mucor circinelloides (Mc)*, *Aspergillus niger* (*An*) y *Rhizopus oryzae* (*Ro*) para biotransformar los aceites esenciales (AE) de Canela (Can), Lemongrass (Lem), Tomillo (Tom) y Clavo de olor (Cla) mediante el método de Colonias en Crecimiento y luego analizamos el perfil químico de cada AE biotransformado y sin biotransformar, mediante Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas (CG-EM). Por último, evaluamos la actividad antifúngica de cada AE mediante bioautografía y el método de microdilución en caldo frente a *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*. Todos los hongos seleccionados fueron capaces de producir modificaciones en los AEs ensayados. Se observó una modificación en la proporción de los constituyentes de Tom y Cla, respecto del AE de partida y la generación de nuevos metabolitos en los productos de biotransformación de Can y Lem. En la biotransformación de Can se produjo la reducción del grupo aldehído del cinamaldehído para generar el alcohol de cinamilo y en la biotransformación de Lem se generaron siete nuevos compuestos demostrando la capacidad de los hongos para biocatalizar una gran variedad de reacciones químicas (Tabla 1). Sin embargo, no se logró mejorar la actividad antifúngica de los AEs biotransformados respecto de los AEs sin biotransformar frente a los hongos ensayados Esto podría deberse a que los metabolitos generados por las bioconversiones fúngicas o bien, no son activos o se presentan en bajas concentraciones.

Tabla 1: Compuestos detectados por CG-EM como los más abundantes en Can y Lem.

Compuestos detectados		t_R	ABC AE s/b	ABC AE *Mc*	ABC AE *An*	ABC AE *Ro*
Can	cinamaldehído	6,5	$429x10^5$	$395x10^5$	$414x10^5$	$436x10^5$
	alcohol de cinamilo	6,8	0	$143x10^5$	$20,1x10^5$	$23,9x10^5$
Lem	linalol	5,4	0	$5,70x10^5$	$8,77x10^5$	$3,86x10^5$
	(Z)-6-(prop-1-enil)biciclo[3.1.0]hexan-2-ona	6,1	0	$1,69 \times 10^5$	$33,7x10^5$	$3,71x10^5$
	geranial (citral A)	6,4	$246x10^5$	$87,32x10^5$	$46,3x10^5$	$86,5x10^5$
	neral (citral B)	6,6	$322x10^5$	$127x10^5$	$746x10^5$	$121x10^5$
	6-metilciclohexen-3-enecarbaldehído	6,7	0	$9,40x10^5$	$125x10^5$	$22,6x10^5$
	2-(4-metilen-ciclohex-2-enil)-propan-2-ol	6,8	0	$11,9x10^5$	$104x10^5$	$28,8x10^5$
	5-(2-metilenecicloprópil)pentanal	7,1	0	$9,91x10^5$	$19,0x10^5$	$13,3x10^5$
	6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-metilciclohex-2-enol	7,9	0	$3,71x10^5$	$23,0x10^5$	$53,0x10^5$
	6-(2-hidroxipropan-2-il)-3-metilciclohex-2enol	7,9	0	$1,95x10^5$	$15,2x10^5$	$47,2x10^5$

t_R: Tiempo de retención (min), ABC: Área Bajo la Curva, ABC AE s/b: ABC del AE sin biotransformar. ABC AE *Mc*: ABC del AE biotransformado con *Mc*, ABC AE *An*: ABC del AE biotransformado con *An*. ABC AE *Ro*: ABC del AE biotransformado con *Ro*.

1- Chartrain, M., Sturr, M. *Handbook of Industrial Micology* (Z. An., ed) Dekker, NY. 2005, 563-590.

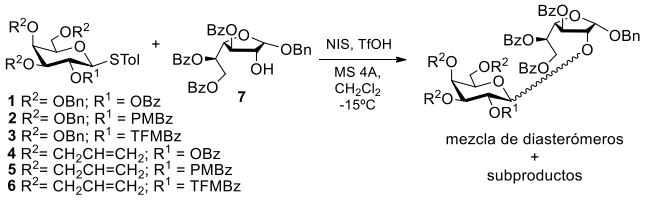
GLICOSIDACIONES DE DERIVADOS 2-OH DE GALACTOFURANOSILO CON DONORES DE GALACTOPIRANOSILO SUPERARMADOS

Carmen R. Cori, Lautaro Altaleff, Gustavo Kashiwagi y Carola Gallo-Rodriguez

CIHIDECAR. Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Pab. II, Ciudad Universitaria, 1428. Buenos Aires, Argentina. carmencori@qo.fcen.uba.ar

Donores superarmados, Glicosidación, Galactopiranosilo.

La escasa disponibilidad de carbohidratos complejos, difíciles de aislar en forma pura a partir de su fuente natural es un gran limitante para el estudio de las funciones biológicas de los mismos, lo que ha promovido el desarrollo de métodos novedosos de glicosidación diasteroselectivos. Recientemente, hemos sintetizado el hexasacárido β-D-Gal*p*(1→2)-[β-D-Gal*p*(1→3)]-β-D-Gal*p*(1→6)-[β-D-Gal*f*(1→2)-β-D-Gal*f*(1→4)]-D-GlcNAc[1] presente en mucinas de *Trypanosoma cruzi,* utilizando bencil α-D-galactofuranósido como material de partida, construyendo el trisacárido β-D-Gal*f*(1→2)-β-D-Gal*f*(1→4)-D-GlcNAc sintón desde el extremo reductor al no reductor. Dicha estrategia fue ideada con el fin de asegurar la completa diastereoselectividad de cada paso glicosídico. Sin embargo, el aceptor de β-D-Gal*f*(1→4)-D-GlcNAc resultó no reactivo frente a donores acilados o más armados como los bencilados, utilizando diversos métodos de glicosidación. Esta baja reactividad fue superada por el uso del donor tiogalactopiranósido superarmado anquiméricamente **1**, aunque sin obtener la diastereoselectividad deseada 1,2-*trans* como era de esperar por el grupo participante (β/α 1.1:1). Los donores "superarmados anquimericamente" poseen una reactividad superior a los clásicos donores armados tetra-*O*-bencilados, y contienen un grupo benzoílo sustituyendo al grupo bencilo en O-2, ("efecto cooperativo O-2/O-5"). Con motivo de estudiar el control de la diasteroselectividad en las glicosidaciones con donores superarmados, se amplió la variedad de sustituyentes en la posición 2 (**1**-**3**) y se utilizó el derivado de α-Gal*f* **7** como modelo de aceptor de la glicosidación. El grupo *p*-metoxibenzoílo (PMBz) armaría aún más al donor proveyendo una asistencia anquimérica más efectiva, contrario a lo que se esperaría del grupo *p*-trifluorometilbenzoílo (TMFBz). También se realizaron glicosidaciones con nuevos donores superarmados (**4**-**6**) donde los grupos bencilos fueron sustituidos por grupos ortogonales alilos con el fin de ampliar el abanico de posibilidades en glicosidaciones quimioselectivas. Se discutirán los resultados obtenidos.



1 R^2= OBn; R^1 = OBz
2 R^2= OBn; R^1 = PMBz
3 R^2= OBn; R^1 = TFMBz
4 R^2= $CH_2CH{=}CH_2$; R^1 = OBz
5 R^2= $CH_2CH{=}CH_2$; R^1 = PMBz
6 R^2= $CH_2CH{=}CH_2$; R^1 = TFMBz

Referencias:

1- Kashiwagi, G.A.; Cori, C.R.; Lederkremer R.M.; Gallo-Rodriguez C. *Carbohydr. Res.* 2019, **482**, 107734.

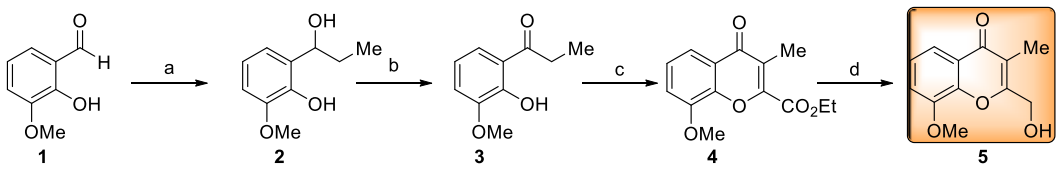
PRIMERA SÍNTESIS TOTAL DE CROMANONA A, OBTENCIÓN DE ANÁLOGOS Y EVALUACIÓN DE BIOACTIVIDAD

Iván Cortés,[a] Carla M. Borini Etichetti,[b] Javier E. Girardini,[b] Teodoro S. Kaufman[a] y Andrea B. J. Bracca[a]

[a]Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR); [b]Instituto de Fisiología Experimental (IFISE, CONICET-UNR); [c]Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER, CONICET-UNR); [a,b,c]Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas-Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina. cortes@iquir-conicet.gov.ar

Síntesis total, Producto natural, Cromanona A.

En 2009, Gamal Eldeen y col. describieron el aislamiento y la elucidación estructural de cromanona A (**5**).[1] Adicionalmente, los autores evaluaron su actividad quimiopreventiva frente a cáncer (inhibidor de CYP1A). Además, el producto natural demostró poseer una potente actividad de eliminación de radicales hidroxilo y peroxilo. En nuestro trabajo se detalla la primera síntesis total de cromanona A (**5**) en múltiples etapas a partir de *orto*-vainillina comercial (**1**), según se detalla en el **Esquema**.



Esquema. *Reactivos y condiciones:* a) EtMgI, Et_2O, TA, 2 h (97%); b) IBX, AcOEt, 80 °C, 1 h (80%); c) ClOC-CO_2Et, Et_3N, CH_2Cl_2, Microondas (150 W, 100 °C), 1 h, sistema cerrado (40%). d) $NaBH_4$, $CaCl_2$, EtOH-THF, TA, 24 h (30%).

La secuencia implicó la formación de un reactivo de Grignard para su posterior adición al aldehído **1**, seguido de una oxidación selectiva del alcohol bencílico secundario resultante (**2**) hacia la cetona **3**. A continuación la reacción de Kostanecki-Robinson[2] de **3** con clorooxalato de etilo permitió obtener el heterociclo **4**, el cual finalmente fue reducido selectivamente para dar el producto natural comanona A (**5**).

Además, se sintetizaron los análogos **6-9** del producto natural (**Figura**) con el objetivo de estudiar su bioactividad contra células de cáncer de mama MDA-MB-231.

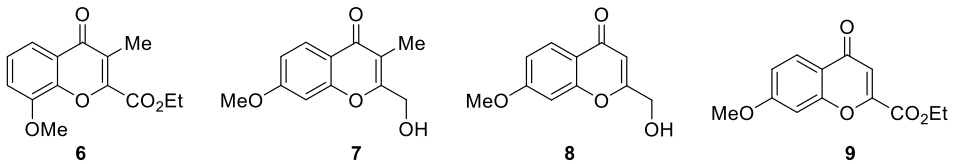


Figura. Análogos de Cromanona A sintetizados.

Referencias:

1- Gamal-Eldeen, A.; Abdel-Lateff, A.; Okinoc, T. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2009, **28**, 317-322.
2- Simonetti, S.O.; Larghi, E.L.; Bracca, A.B.J.; Kaufman, T.S. *Org. Biomol. Chem.* 2012, **10**, 4124-4134.

COMBATE CONTRA LOS HONGOS PATÓGENOS POS-COSECHA DE FRUTAS. SÍNTESIS ECO-AMIGABLE Y ESTUDIOS DE BIOACTIVIDAD DE METOXIMAS COMO AGENTES FUNGICIDAS

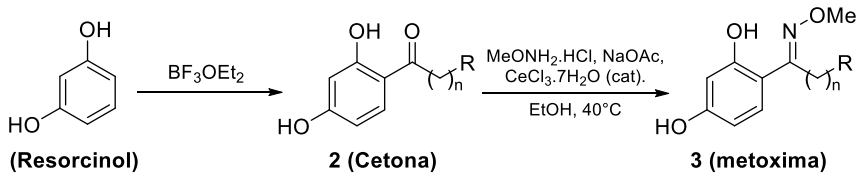
Iván Cortés,[a] Melina G. Di Liberto,[b] Marcos G. Derita,[b] Teodoro S. Kaufman[a] y Andrea B.J. Bracca[a]

[a]Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR); [b]Área Farmacognosia; [a,b]Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina. cortes@iquir-conicet.gov.ar

Síntesis química eco-amigable, Metoximas aromáticas, Fungicidas pos-cosecha económicos.

Las enfermedades de las plantas y sus frutos causadas por hongos fitopatogénicos pos-cosecha causan importantes pérdidas económicas y son responsables de una menor calidad de numerosos productos de consumo.[1]

Tras observar que numerosos fármacos y agroquímicos son éteres de oxima, y considerando que algunas metoximas son biocidas, nos focalizamos en sintetizar metoximas de aldehídos y cetonas aromáticos con diversos patrones de sustitución, para evaluar su bioactividad contra fitopatógenos de pos-cosecha. Asimismo, en función de resultados orientativos iniciales, se proyectó analizar relaciones estructura-actividad, en procura de develar la estructura del toxicóforo. Para ello, se desarrolló un protocolo de acilación de Friedel-Crafts para obtener precursores aptos para formación de metoximas (**2**) a partir de resorcinol (**1**). La metoximación hacia los compuestos **3** se realizó eficientemente a través de un método catalítico, económico, eficiente y eco-amigable que nuestro grupo desarrolló previamente (**Esquema**).[2]



Esquema. Estrategia sintética. Reacción de Friedel-Crafts y síntesis de metoximas

Si bien muchos compuestos simples resultaron inactivos, con concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) y fungicidas mínimas (CFMs) mayores a 250 µg/mL, resultó alentador observar que la metoxima derivada de 2,4-dihidroxipropiofenona fue activa contra *Penicillium digitatum, P. italicum, Rhizopus stolonifer, Monilinia fructicola y Botrytis cinerea* (CIM hasta 62,5 µg/mL) y presentó actividad fungicida contra *R. stolonifer* y *B. cinerea* (CFM = 125 µg/mL). Pruebas *ex vivo* con naranjas y duraznos demostraron que este compuesto es tan activo como el producto comercial Captan. Asimismo, se observó que la longitud de cadena del motivo oxima afecta la bioactividad, lográndose reducir la CFM hasta 15,6 µg/mL cuando la misma posee 5 o 6 átomos de carbono.

Referencias:

1- Prusky, D.; Gullino, M. L., Eds. *Plant Pathology in the 21st Century*, Vol. **7**, Springer, Londres, Inglaterra, 2014.

2- Cortés, I.; Kaufman, T.S.; Bracca, A.B.J. *R. Soc. Open Sci.* 2018, **5**, 180279.

AVANCES HACIA LA SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE HERBARUMIN I

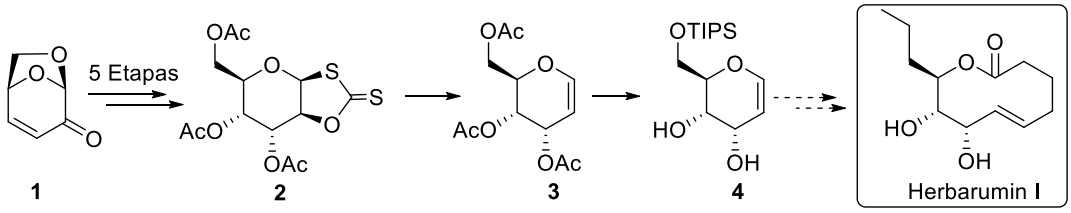
Carmela Crespo Guridi, María Betina Comba**,** María Inés Mangione, Rolando A. Spanevello, Ariel M. Sarotti y Alejandra G. Suárez.

Instituto de Química Rosario-CONICET-UNR, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, S2002LRK, Argentina, crespoguridi@iquir-conicet.gov.ar.

Levoglucosenona, Herbarumin I, síntesis

La naturaleza nos abastece constantemente de un cuantioso volumen de biomasa. Particularmente, los carbohidratos constituyen aproximadamente dos tercios de la biomasa renovable, y en especial, la celulosa es una excelente materia prima que puede ser aprovechada para la obtención de productos químicos de alto valor agregado. El tratamiento pirolítico de material celulósico proporciona levoglucosenona (**1**),[1] una cetona bicíclica quiral utilizada como material de partida en el presente proyecto.

Se ha diseñado la estrategia para la construcción de la estructura molecular macrocíclica de herbarumin I (Esquema 1), una lactona que exhibe un significativo efecto fitotóxico en ensayos monitoreados de germinación y crecimiento de *Amaranthus hypochondriacus* con valores de IC_{50} menores a 5,43 x 10^{-5} µg/mL. Esto y otros estudios de inhibición enzimática lo han convertido en un compuesto líder para el desarrollo de nuevos herbicidas.[2] En virtud de lo anteriormente expuesto, se diseñó una secuencia sintética a partir de levoglucosenona. La primera etapa consistió en la obtención del biciclo 1,3-oxatiolano-2-tiona (**2**) mediante una serie de etapas que incluyeron la reducción de **1** con $NaBH_4$ y $CeCl_3$, transformación del alcohol alílico resultante al correspondiente xantato, una posterior dihidroxilación con OsO_4 en cantidades catalíticas y con óxido de N-metilmorfolina como oxidante estequiométrico para lograr el diol, el cual fue acetilado y empleando sulfuro de acetilo y catálisis de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo para preparar el compuesto **2**. Este compuesto resultó un excelente precursor del intermediario clave D-alal **3** que se logró mediante la reacción de eliminación con trimetilfosfito. Utilizando metóxido de sodio en metanol, e imidazol y cloruro de triisopropilsililo se obtuvo **4**, intermediario que posee los tres centros estereogénicos requeridos y a partir del cual se propone construir la lactona macrocíclica de 10 miembros de herbarumin I.



Esquema 1

Referencias:

1- Comba, M.B.; Tsai, Y.; Sarotti, A.M.; Mangione, M.I.; Suárez, A.G.; Spanevello, R.A. *Eur. J. Org. Chem.* 2018, 590–604.

2- Rivero-Cruz, J.F.; Macías, M.; Cerda-García-Rojas, C.M.; Mata, R. *J. Nat. Prod.* 2003, **66**, 511-514.

SÍNTESIS DE β-*S*-Gal(1→3)GlcNAc: INESPERADA FORMACIÓN DE 2,3-DIDESOXI-(1→2)-TIODISACÁRIDOS A TRAVÉS DE UNA VINILAZIDA INTERMEDIARIA

Alejandro E. Cristófalo[a,b] y María Laura Uhrig[a,b].

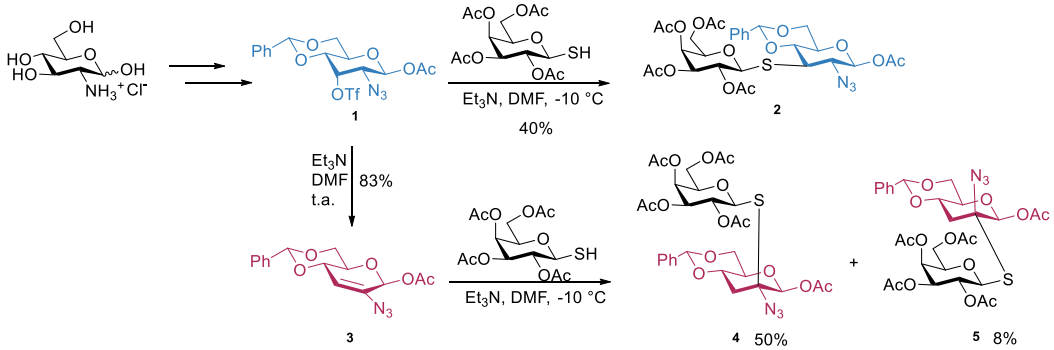
[a]Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química Orgánica. Buenos Aires, C1428EGA, Argentina; [b]CONICET- Universidad de Buenos Aires. Centro de Investigaciones en Hidratos de Carbono (CIHIDECAR). Buenos Aires, C1428EGA, Argentina, acristofalo@qo.fcen.uba.ar

N-Acetilglucosamina, tiodisacáridos, vinilazidas.

En el campo de los hidratos de carbono modificados, los tiodisacáridos constituyen glicomiméticos con un gran potencial como inhibidores enzimáticos o como nuevos ligandos para lectinas con una elevada resistencia en medios biológicos. El desplazamiento nucleofílico de un buen grupo saliente ubicado convenientemente sobre un residuo de azúcar, por una tioaldosa activada en medio básico (a través de un mecanismo S_N2), es uno de los métodos clásicos para obtener estos compuestos.

En este trabajo presentamos los resultados obtenidos en la búsqueda del tiodisacárido β-*S*-Gal(1→3)GlcNAc, a partir de un 2-azido-3-*O*-triflato derivado de configuración *allo* (**1**) como intermediario clave. El compuesto **1** se sintetizó a través de una secuencia de 6 pasos partiendo de $GlcNH_2$. Por reacción de **1** con GalSH y Et_3N en DMF a -10°C se obtuvo el tiodisacárido buscado **2** con un rendimiento del 40%. De manera inesperada, la reacción dio lugar también a dos tiodisacáridos estereoisoméricos enlazados (1→2), de estructura novedosa: **4** y **5**. Se postuló que estos últimos se obtienen por adición de la tioaldosa a un intermediario vinilazida (**3**) que, a su vez, se obtiene por eliminación E2 de **1** en el medio de reacción. Para confirmar esta hipótesis, **3** se preparó a partir de **2** por tratamiento con Et_3N en DMF. La subsecuente adición de GalSH a **3** permitió obtener los mismos compuestos **4** y **5** en rendimientos del 50% y 8% respectivamente.

Todos los compuestos fueron completamente caracterizados en base a espectroscopía RMN (^1H, ^{13}C, COSY, HSQC, HMBC) y ESI-EM. La determinación de la configuración de los compuestos **4** y **5** se logró utilizando una combinación de experimentos 2D-NOESY y modelado molecular.



XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS DE UN LIGANDO OCTAVALENTE MIMÉTICO DEL ÁCIDO HIALURÓNICO SOBRE UNA PLATAFORMA DE RESORCINARENO. ESTUDIOS DE SU INTERACCIÓN CON LANGERINA POR STD-RMN Y DLS

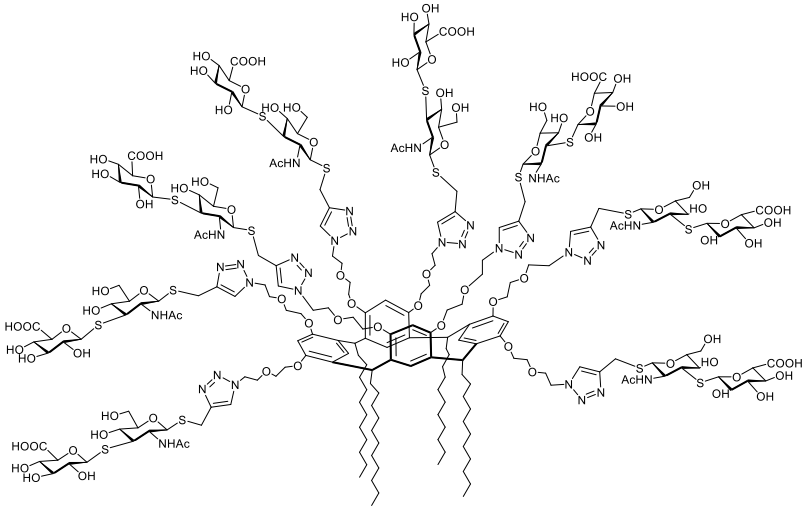
Alejandro E. Cristófalo,[a,b] Pedro M. Nieto Mesa,[c] María L. Uhrig[a,b].

[a]Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química Orgánica. Buenos Aires, C1428EGA, Argentina; [b]CONICET- Universidad de Buenos Aires. Centro de Investigaciones en Hidratos de Carbono (CIHIDECAR). Buenos Aires, C1428EGA, Argentina; [c]Laboratorio de Glicosistemas, Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ), cicCartuja, CSIC-Universidad de Sevilla, Sevilla, España
acristofalo@qo.fcen.uba.ar

Hialurónico, ligandos multivalentes, langerina.

Continuando con nuestros estudios sobre síntesis de glicomiméticos, nos hemos inspirado en la estructura del ácido hialurónico para el desarrollo de nuevos ligandos multivalentes con residuos de GlcNAc. El hialuronano es un heteropolisacárido perteneciente a la familia de los glicosaminoglicanos (GAGs) que juega un rol importante en una gran variedad de procesos biológicos. Un blanco interesante del hialuronano es la proteína humana langerina, una lectina trimérica de tipo C que se expresa en distintos tejidos y que interactúa con virus, bacterias y hongos como, por ejemplo, el HIV-1.

En este trabajo se describe la síntesis de un ligando octavalente que expone el tiodisacárido β-D-*S*-GlcA-(1→3)-β-D-*S*-GlcNAc (**1**). Para obtener el compuesto **1** se partió de un alquinil-tiodisacárido convenientemente protegido y una plataforma derivada de resorcinareno funcionalizada con 8 grupos azida, que reaccionaron en presencia de CuI/DIPEA en THF, para dar el producto de cicloadición múltiple con un rendimiento de 98%. Posterior desprotección con NaOH/MeOH/H_2O condujo al producto deseado **1**. Estudios realizados por STD-RMN mostraron que **1** interacciona con langerina mientras que el disacárido libre no lo hace. Por DLS se realizó una valoración del complejo macromolecular formado entre la proteína y el ligando, observándose el aumento del tamaño de partícula frente a agregados sucesivos de ligando hasta un tamaño de 25 nm.



1

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

DISEÑO, SÍNTESIS Y ESTUDIOS DE INHIBICIÓN DE BENCIL TIODISACÁRIDOS MODIFICADOS EN EL SUSTITUYENTE BENCILO

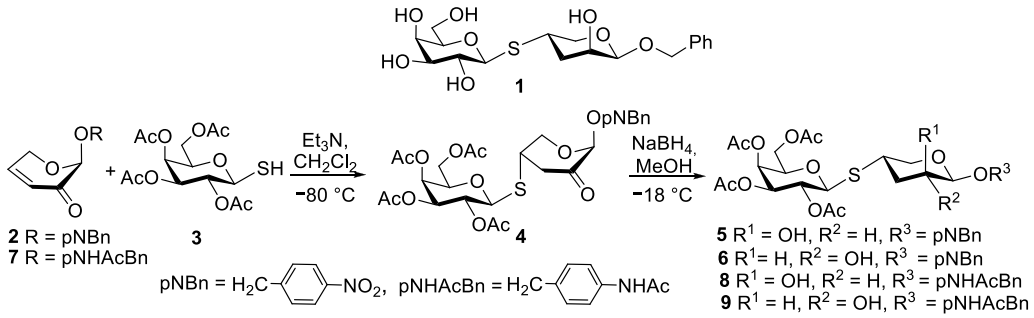
Lucas Dada, Verónica E. Manzano y Oscar Varela

CIHIDECAR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, CABA (1428), Argentina, varela@qo.fcen.uba.ar.

Adición de Michael, Glicomiméticos, Tiodisacáridos.

Dentro del área de la glicobiología, los tiodisacáridos han ganado atención, fundamentalmente por haberse posicionado como inhibidores enzimáticos eficientes. Por su similitud estructural con sus análogos naturales, los tiodisacáridos se alojan en el sitio activo de enzimas hidrolíticas y como en general resisten la hidrólisis, suelen bloquear el dicho sitio y actuar como inhibidores de las mismas. En nuestro laboratorio se trabaja intensamente en el desarrollo de métodos de síntesis diastereoselectivos de tiodisacáridos, destacándose por su eficiencia la adición conjugada de 1-tioaldosas a enonas de azúcares.[1] Mediante este procedimiento se preparó el tiodisacárido **1**, un potente inhibidor de la β-galactosidasa de *E. coli*.[1b] Los estudios de interacción enzima-inhibidor demostraron que el sustituyente anomérico bencilo de **1**, un mimético de lactosa, se encuentra involucrado en el proceso de inhibición.[2] Se describe la síntesis de bencil tiodisacáridos análogos de **1**, pero con un grupo electroatractor o electrodonor en el bencilo glicosídico, con el objeto de evaluar la potencia inhibitoria de estos compuestos en relación a la de **1**.

A partir del *p*-nitrobencil β-D-arabinopiranósido se obtuvo la enona **3**, enantiopura.[3] La adición conjugada de la 1-tio-β-D-Gal*p* **3** a **2**, a baja temperatura, condujo diastereoselectivamente al isómero **4**. La posterior reducción del carbonilo de **4** dio origen a los nitrobencil tiodisacáridos **5** y **6**. Por una metodología similar de adición y posterior reducción aplicada a la enona con un grupo acetamidobencil **7**, se obtuvieron los acetamidobencil derivados **8** y **9**. Se está estudiando la cinética de inhibición de la β-galactosidasa de *E. coli* de los tiodisacáridos libres, resultantes de la *O*-desacetilación de **5**, **6**, **8** y **9**.



Referencias:

1- a) Manzano, V.E.; Uhrig, M.L.; Varela, O. *Org. Biomolec. Chem.* 2012, **10**, 8884-8894; b) Cagnoni, A.J.; Uhrig, M.L.; Varela, O. *Bioorg. Med. Chem*. 2009, **17**, 6203–6212.

2- Calle, L.; Roldós, V.; Cañada, F. J.; Uhrig, M. L.; Cagnoni, A. J.; Manzano, V. E.; Varela, O.; Jiménez-Barbero, J. *Chem. Eur. J.* 2013, **19**, 4262-4270.

3- Dada, L.; Manzano, V. E.; Varela, O. *Carbohydr. Res.* 2019, **479**, 31-40.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

REACCIONES DE AZIRIDINACIÓN ESTEREOSELECTIVA EN ABIETANOS CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Rh(II)

Alejandro L. Dana[1], Philippe Dauban[2] y Fernando J. Durán[1]

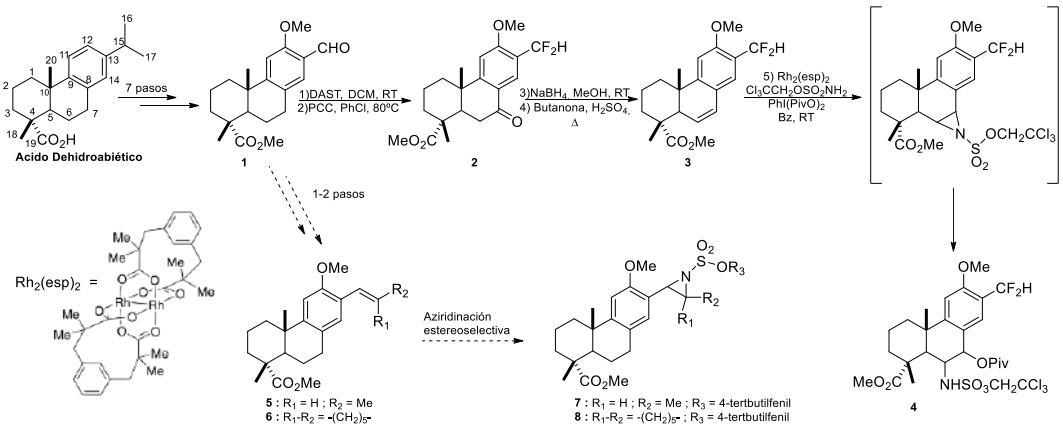
[1]UMYMFOR, Dpto. de Química Orgánica, FCEyN, Universidad de Bs. As., Argentina. [2]Institut de Chimie des Subtances Naturelles, CNRS, Gif Sur Yvettte, Francia. e-mail: adana@qo.fcen.uba.ar

Abietanos, aziridinación estereoselectiva, sulfamidatos.

El átomo de nitrógeno tiene una importancia primordial en las ciencias de la vida, destacándose su presencia en la mayoría de los fármacos usados en la actualidad. Debido a ello, la búsqueda de nuevas metodologías de formación de enlaces C-N es un tema de gran interés en la síntesis orgánica.[1] En los últimos años, ha tenido auge el desarrollo de reacciones de aziridinación de dobles enlaces mediada por complejos de Rodio (II), permitiendo la obtención, por apertura nucleofílica, de compuestos difuncionalizados de manera regio y estereoselectiva.[2,3]

En este trabajo se presenta la síntesis de los precursores **1** y **3,** a partir de ácido dehidroabiético comercial para su posterior utilización en reacciones de aziridinación intermolecular de enlaces C=C. Luego mediante una reacción de aziridinación estereoselectiva se obtuvo el abietano **4**, el cual proviene de las reacciones de aziridinación y apertura *in situ*.

Se describe también la síntesis de los precursores **5** y **6** a partir del intermediario **1**, con el objetivo de aplicar nuestra metodología de aziridinación estereoselectiva.



Referencias:

1- Hili, R.; Yudin, A.K. *Nat. Chem. Biol*. 2006, **2**, 284-287.
2- Guthikonda, K.; Du Bois, *J. Am. Chem. Soc*. 2002, **124**, 13672-13673.
3- Degennaro, L.; Trinchera, P.; Luisi, R. *Chem. Rev*. 2014, **114**, 7881-7929.

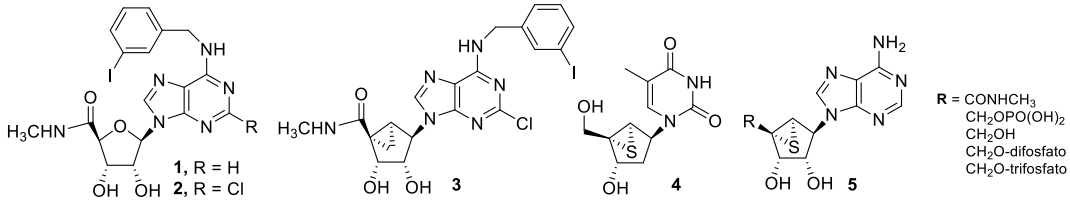
DISEÑO Y SINTESIS DE CARBANUCLEOSIDOS COMO AGONISTAS DE PURINORECEPTORES

Sheila I. de Diego Saadia, Sergio H. Szajnman, **Juan B. Rodriguez**.

UMYMFOR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, FCEyN, Universidad de Buenos Aires, Pabellón II, 3er Piso, Ciudad Universitaria, 1428, Buenos Aires, Argentina. E-mail: shs@qo.fcen.uba.ar.

Carbanucleósidos, Purinoreceptores, Episulfuros.

La actividad biológica de los nucleósidos está fuertemente influenciada por la conformación del anillo furanósico, la cual está modulada no sólo por el efecto anomérico, sino también por la naturaleza y la estereoquímica de los grupos funcionales presentes en la molécula de azúcar que afectan la forma y el plegamiento del anillo. El uso de carbanucleósidos en Química Medicinal está justificado por la ausencia de una verdadera unión glicosídica que les otorga mayor estabilidad metabólica y, además, son reconocidos por las enzimas responsables de distintas acciones biológicas que actúan en los nucleósidos normales.[1] Resulta evidente que tanto los nucleósidos convencionales como sus análogos carbocíclicos pueden emplearse para actuar en un número muy amplio de enzimas ó receptores de importancia farmacológica.



Por otro lado, los compuestos **1** y **2** son potentes agonistas de los receptores de adenosina A_3 (A_3AR), mientras que el cabanucleosido conformacionalmente restringido **3** y otros compuestos estructuralmente relacionados exhibieron una elevada afinidad hacia estos receptores.[2] Además, hemos encontrado que derivados carbocíclicos como **4** y otros relacionados,[3] están fijos en la conformación norte donde la restricción conformacional esta impuesta por un grupo episulfuro, siendo compuestos estables. Por lo tanto, resulta de sumo interés la disponibilidad de carbanucleósidos de formula **5**. En el presente trabajo se presenta los esfuerzos sintéticos para disponer de estos análogos de nucleósidos rígidos para estudiar su acción contra A_3AR.

Referencias:

(1) Rodriguez, J. B.; Gallo-Rodriguez, C. *ChemMedChem* **2019**, *14*, 190–216.

(2) Jacobson, K. A.; Tosh, D. K.; Toti, K. S.; Ciancetta, A. *Drug Discov. Today* **2017**, *22*, 1782–1791.

(3) Elhalem, E.; Pujol, C. A.; Damonte, E. B.; Rodriguez, J. B. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3332–3340.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS DE CLORHIDRINAS RACÉMICAS Y ESTUDIO COMPARATIVO DE RESOLUCIÓN ENZIMÁTICA POR AMANO LIPASAS DE *PSEUDOMONAS FLUORESCENS* Y *PS BURKHOLDERIA CEPACIA*

Samuel F.C. de Paula[1], Rodolfo H.V. Nishimura[2], Giuliano C. Clososki[2], André L.M.Porto[1]

[1]Laboratório de Química Orgânica e Biocatálise, Departamento de Físico-Química, Instituto de Química de São Carlos (IQSC), Universidade de São Paulo (USP) – Campus 2 de São Carlos. Avenida João Dagnone, 1100, Jardim Santa Angelina, São Carlos-SP, CEP 13563-120, Brasil. e-mail: samuelfilipe@usp.br

[2]Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais e Sintéticos, Departamento de Física e Química, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo – Campus de Ribeirão Preto. Av. Bandeirantes, 3900 – Subsetor Oeste 11 (N-11), Ribeirão Preto-SP, CEP 14.040-900, Brasil, e-mail:giuliano.clososki@gmail.com

Palabras claves: clorhidrinas, enantiómeros, lipases

Las clorhidrinas pueden emplearse en síntesis de compuestos imidazólicos y α-aminoálcoholes cuyos enantiómeros presentan actividades biológicas como agentes antifúngicos o interacción con receptores β-adrenérgicos [1,2]. Clorhidrinas pueden ser obtenidas sintéticamente a partir de aldehídos en sus formas racémicas [3]. La resolución cinética enzimática de clorhidrinas (RCE) puede ser una herramienta que posibilita la obtención de compuestos bioactivos en una de sus etapas de síntesis [4]. Una ventaja de utilizar resolución enzimática es por ser una metodología aliada a los princípios de química verde y presenta bajos costos para su aplicación. Esto trabajo presenta la síntesis de benzoclorhidrinas racémicas (**5a-d**) [5] a partir de algunos benzaldehídos (**4a-d**) por generación del reactivo carbenoide [$ClCH_2MgCl.LiCl$] (**3**) *in situ* por reacción entre *i*-PrMgCl.LiCl (**2**) y $ClCH_2I$ (**1**) con rendimentos de 56 a 98%. Las clorhidrinas purificadas fueron sometidas a un estudio comparativo de RCE [6,7] por reacción de acetilación empleando las Amano lipasas de *Pseudomonas fluorescens* (LPF), *PS Burkholderia cepacia* (LBC) y acetato de vinilo (**8**) como agente acilante. Los parámetros de RCE fueron obtenidos por análisis de GC-FID utilizando columna quiral de β-ciclodextrina. A partir del estudio comparativo de la acción de las enzimas utilizadas para la RCE se concluyó que ambas enzimas fueron enatioselectivas ante las clorhidrinas (E > 103; ee_p > 92%) y LPF fue más efectiva ante LBC por presentar mejores valores de %c y ee_s (LPF: %c > 48%, ee_s > 85%; LBC: %c = 21 - 41%, ee_s = 26 – 69%). Nuestro agradecimiento a FAPESP, CNPq, CAPES por el apoyo financiero a los estudios y al IQSC-USP (Brasil) por la infraestructura disponible.

Referencias:

1- Yabuuchi, E. et al. *Microbiol and Immunol* 1992, **36**, 1251-1275
2- Pihlaja, K. et al. *Arkivoc*, 2011, **5**, 188-199
3- Mangas-Sanchez et al. *J. Org. Chem.,* 2011, **76**, 2115-2122
4- Ferreira I.M., et al. *Tetrahedron Lett.,* 2014, **55**, 5062-5065
5- Gotor-Fernandez, V.; Busto, E.; Gotor, V. *Adv. Synth. Catal*, 2006, **348**, 797-812
6- Nishimura, R.H.V. et al. *Synthesis*, 2015, **47**, 1455-1460
7- Ferreira I.M., et al. *RSC Advances,* 2017, **7**, 12650-12658

REGIOSELECTIVIDAD DE REACCIONES DE GLICOSIDACIÓN: ESTUDIO EXPERIMENTAL Y TEÓRICO PARA DIOLES DERIVADOS DE D-ALOSA

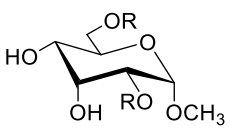
Enrique A. Del Vigo, Carlos A. Stortz y Carla Marino.

CIHIDECAR-CONICET-UBA, Dpto. de Química. Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Buenos Aires (1428), Argentina. E-mail: delvigoenrique@qo.fcen.uba.ar.

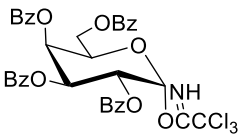
Glicosidación, regioselectividad, modelado molecular.

El diseño de estrategias sintéticas de oligosacáridos eficientes requiere considerar cómo controlar la regioselectividad y la estereoselectividad de las reacciones de glicosidación. La estereoselectividad se controla con mayor o menor dificultad, dependiendo de cada azúcar, en virtud del efecto anomérico y/o del efecto anquimérico. Clásicamente, la regioselectividad se logra utilizando como aceptores de glicosilo con todos los OH protegidos, excepto aquel que va a participar de la nueva unión glicosídica. La preparación de estos derivados usualmente requiere varios pasos de reacción, en detrimento de la eficiencia de la secuencia sintética global. Una alternativa es minimizar el uso de grupos protectores, utilizar aceptores con más de un OH libre y en base a la mayor reactividad de alguno de ellos efectuar glicosidaciones regioselectivamente.

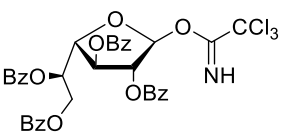
Anteriormente estudiamos la regioselectividad de reacciones de glicosidación de aceptores con los HO-3 y 4 libres, derivados de D-Gal (*ec-ax*) y D-Glc (*ec-ec*). Para completar el estudio, en esta oportunidad nos propusimos comparar la reactividad diferencial de los HO-3 y 4 de los alopiranósidos **1** y **2** (*ax-ec*) con los donores **3** y **4**. Los aceptores se sintetizaron a partir de metil α-D-Glc utilizando una secuencia de oxidación de Swern/reducción para la inversión de la configuración de C-3. La relación de productos obtenidos en cada glicosidación se determinó mediante RMN ^{1}H de los crudos de reacción y por cromatografía en columna. Los resultados se confrontaron con estudios de modelado molecular realizados con análogos simplificados de los aceptores **1** y **2**. Para reducir el tiempo de análisis se utilizaron grupos metilo y acetilo en lugar de bencilo y benzoilo, respectivamente. Se realizó un estudió conformacional completo de los mismos y, partiendo de los confórmeros de menor energía, se aplicaron dos estrategias para evaluar la reactividad de los grupos OH libres. Por un lado, se calcularon los índices de Fukui[1] de los O-3 y O-4 utilizando distintos esquemas de carga; por otra parte, se estudió la estabilidad relativa de intermediarios catiónicos en O-3 y O-4 utilizando un donor de glicosilo simplificado (catión metilo).[2]



1 R = Bn
2 R = Bz



3



4

Referencias:

1- Fukui, K. *Science*, 1982, **218**, 747-754.
2- Colombo, M.I.; Rúveda, E.A.; Stortz C.A. *Org. Biomol. Chem.* 2011, **9**, 3020-3025.

SÍNTESIS DE ANTIANDRÓGENOS ANÁLOGOS DE LA FLUTAMIDA.

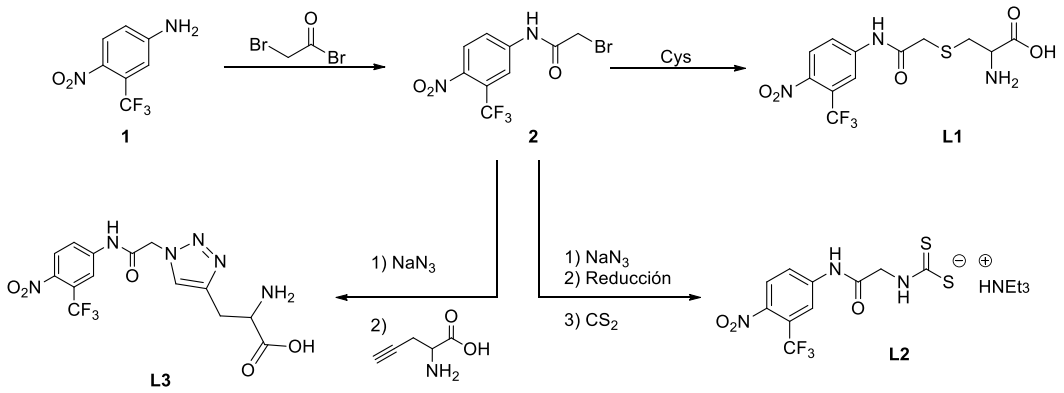
Agustín F. Delfino,[a] Emilia Tejería,[b] Javier Giglio,[b] Ana Rey,[b] Daniela Gamenara,[a] Gonzalo Carrau.[a]

a- Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay, adelfino@fq.edu.uy
b- Cátedra de Radioquímica, DEC, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, Uruguay

Flutamida, Radiomarcador, ^{99m}Tc.

El cáncer de próstata constituye la principal neoplasia del hombre[1]. La determinación de la presencia de receptores de andrógeno en el cáncer de próstata por imagenología es muy importante para diagnosticarlo, para seleccionar el tratamiento adecuado, y para evaluar la respuesta al mismo. La flutamida es un antiandrógeno que se une a los receptores AR, los cuales son sobreexpresados por las células cancerosas de la próstata[2].

En el presente trabajo se plantea el desarrollo de análogos de flutamida para probar su potencial uso como radiofármacos. Basados en el método de "pendent approach", se propuso sintetizar tres ligandos polidentados capaces de coordinar diferentes fuentes de ^{99m}Tc, como potenciales radiofármacos de diagnóstico.
La figura inferior muestra la ruta sintética planteada para la obtención de los tres análogos, utilizando el compuesto **2** como intermediario en común.



Se logró sintetizar los ligandos **L1**, **L2**, y **L3** con un buen rendimiento, y actualmente se están haciendo pruebas fisicoquímicas para luego ensayar su potencialidad como radiofármacos.

Referencias:

1- Registro Nacional de Cáncer. (s.f.). CÁNCER EN URUGUAY. Principales tipos de cáncer. http://www.comisioncancer.org.uy/uc_209_1.html. Último acceso: Julio 2019.
2- He, H.; Morely, J.E.; Silva-Lopez, E.; Bottenus, B.; Montajano, M.; Fugate, G.A.; Twamlet, B.; Benny, P.D. *Bioconjugate Chem.* 2009, **20**, 78–86.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

STEP EFFICIENT TOTAL SYNTHESIS OF PHOSDIECIN A *VIA* MODERN CATALYTIC C-C BOND FORMATION

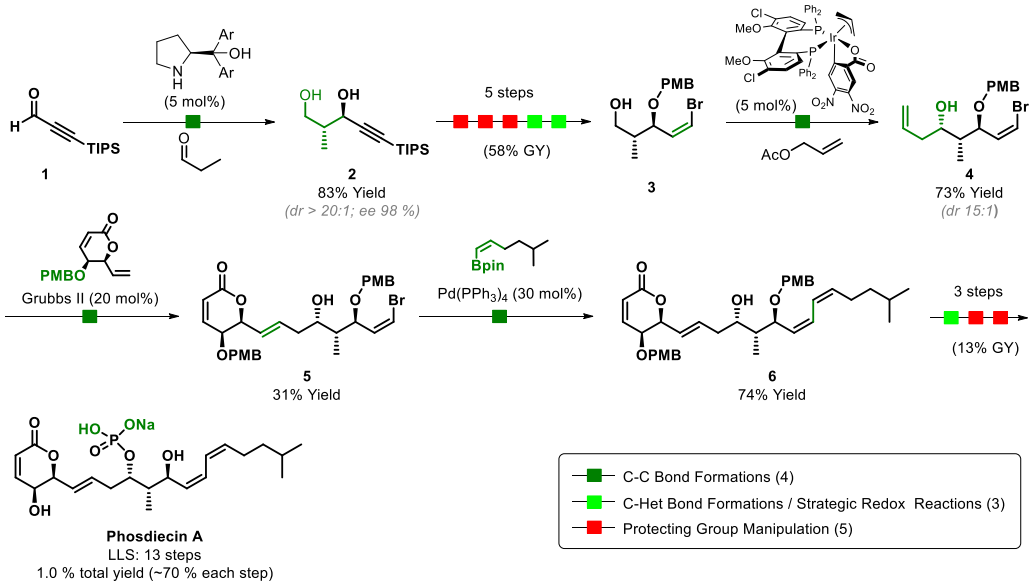
Franco Della-Felice,[§,†] Michael J. Krische,*[†] Ronaldo A. Pilli*[§]

[§] Institute of Chemistry, University of Campinas (UNICAMP), P.O. Box 6154, CEP 13083-970 Campinas, São Paulo, Brazil; francodefe@gmail.com
[†]Department of Chemistry, University of Texas at Austin, Austin, Texas 78712, United States

Natural Product Synthesis.

A recent investigation of the BuOH extract of the fermentation broth of Streptomyces sp SS99BA-2 resulted in the isolation and characterization of two new polyketide phosphate monoesters, phosdiecin A and B.[1] The structures of these novel compounds were assigned based on extensive NMR and HRMS analyses, though the final absolute configuration still remains unknown and the pharmacological profile of phosdiecin A and B unexplored.

Here, we will like to present the first total synthesis of (+)-phosdiecin A through novel reaction transformations, i.e. organocatalytic aldol reaction, Krische allylation, Suzuki coupling, ruthenium-olefin cross-metathesis and Sharpless asymmetric oxidation (Scheme 1). The present synthesis characterizes for its highly convergence (LLS: 13 steps). This is currently the shortest route to a member of the fostriecin family of type I polyketides and it should be amenable to give access to other representatives such as phostriecin and phosdiecin B, as well as non-natural analogues.



Scheme 1. Convergent total synthesis of Phosdiecin A sodium salt.[2]

1- Thomasi, S. S. et al. *Helv. Chim. Acta* 2016, 99.
2- Synthetic flowchart according: Schwan, J.; Christmann, M. *Chem. Rev. Soc.* **2018**, *47*, 7985.

REORDENAMIENTO DE DIOLES PROVENIENTES DE ISOPRENIL FENOLES

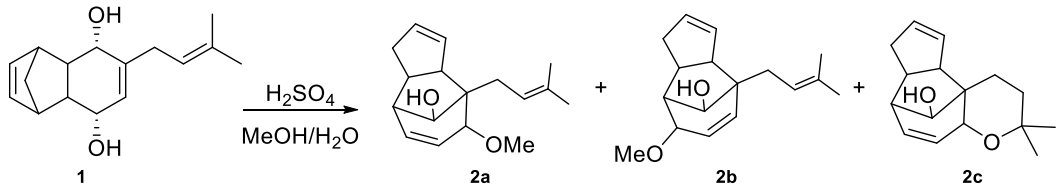
Gabriel E. Di Gresia, Julia Fernández de Luco y Guillermo R. Labadie.

Instituto de Química Rosario (IQUIR-CONICET), Fac. Cs Bioq. y Farm., Univ. Nac. de Rosario, Suipacha 590, Rosario (S2002LRK). Argentina. labadie@iquir-conicet.gov.ar

fenol, isoprenilo, reordenamiento.

La naturaleza utiliza a los isoprenos como bloques de construcción de moléculas con estructuras diversas, como terpenos, esteroles, etc. A su vez en encuentran también funcionalizando moléculas complejas como fenoles, quinonas, fenilpropanoides, antraquinonas, flavonoides, chalconas entre otros. Se ha demostrado, por estudios de relación estructura-actividad, que la presencia de cadenas isoprenoides de longitud variable es el mayor determinante de la actividad biológica de estos compuestos. Se ha postulado que esta clase de compuestos poseen una mejorada interacción con membranas biológicas y una mayor afinidad por proteínas blanco en comparación con sus análogos no isoprenilados.[1]

Como parte de nuestro proyecto de búsqueda de nuevas entidades químicas para el desarrollo de fármacos contra enfermedades desatendidas, abordamos el estudio de la utilización de fenoles isoprenilados como intermediarios claves en estrategias de síntesis orientada a la diversidad. Existe una gran variedad de productos naturales, entre los que se encuentran los isoprenos, que son propensos a sufrir cascadas de ciclación catiónicas y transposiciones de Wagner-Meerwein, para generar esqueletos moleculares muy diversos. Partiendo de 4-metoxifenol se preparó el diol **1** en 4 pasos y se lo utilizó para explorar la reacción de reordenamiento inducida por ácido siguiendo estudios previos reportados por el grupo de Eipert.[2] Se sometió al diol a condiciones acidas con H_2SO_4 en una mezcla MeOH/H_2O, obteniéndose 3 productos que fueron debidamente caracterizados mediante RMN 1D y 2D.



1 **2a** **2b** **2c**

Los productos **2a** y **2b** provienen de la solvólisis del carbocatión, mientras el producto **2c** que se formaría por hidratación del doble enlace exocíclico de la cadena, que luego de del reordenamiento, generaría un nuevo ciclo tetrahidropirano. En estudio posteriores y sería necesario ensayar esta reacción en solventes no nucléofilicos para evitar la formación de productos de solvólisis.

Referencias:

1- Epifano, F.; Genovese, S. *Phytochemistry* 2007, **68**, 939–953.

2- Eipert, M.; Maichle-Mössmer, C. *J. Org. Chem.* 2002, **67,** 8692–8695.

LUZ VISIBLE EN LA SÍNTESIS DE INDOLOQUINOLINONAS

M. Alexia El Ain, María E. Budén, Paula M. Uberman, Sofía Caby, Javier I. Bardagí, Sandra E. Martín y Roberto A. Rossi

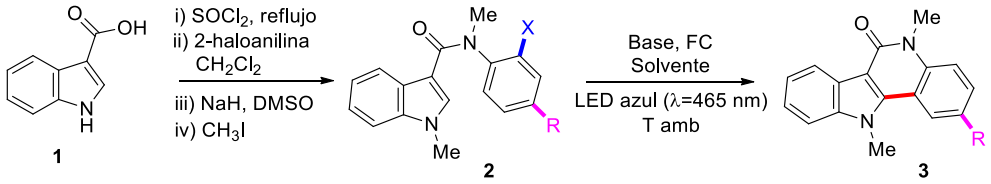
INFIQC, Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, 5000, Argentina, alexia.ea95@gmail.com

Heterociclos, Luz Visible, Fotocatálisis

La síntesis de heterociclos es un importante campo de estudio en virtud de que estos compuestos se encuentran presentes en diversas moléculas bioactivas. Algunos de ellos, como las indoloquinolinonas, presentan actividad anticancerígena.[1] Recientemente, se reportó la síntesis de las mismas a partir de indolocarboxamidas en una reacción intramolecular catalizada por Pd en tolueno a 100ºC.[2]

En este trabajo se plantea una novedosa metodología de síntesis de indoloquinolinonas (**3**), a partir de indolocarboxamidas (**2**) mediante reacciones de transferencia electrónica (Esquema 1). Estas reacciones ocurren a temperatura ambiente, utilizando luz visible y permiten realizar la funcionalización del enlace C-H libre de metales. Los precursores **2** se obtuvieron partiendo del ácido indolo-3-carboxílico (**1**) en 3 etapas: *i*-formación del cloruro de ácido, *ii*-amidación con 2-haloanilinas y posterior protección con CH_3I (*iii* y *iv*).

La búsqueda de condiciones de reacción que favorezcan el proceso de cierre de anillo se realizó utilizando los compuestos **2a** (X=Br, R=H) y **2b** (X=I, R=H), en donde se evaluó base, solvente, fotocatalizador (FC), etc. Las mejores condiciones de reacción encontradas hasta el momento para la obtención del compuesto **3** (R=H) a partir de **2a** involucran el uso de KO^{t}Bu (3 equiv.) en DMSO, luego de 3 h de irradiación; y a partir de **2b**, son en presencia de un FC derivado de perileno (10 mol%), DIPEA (1,4 equiv.), y 72 h de irradiación, obteniendo rendimientos de 43 % y 60 %, respectivamente.



Esquema 1. Estrategia síntetica para la obtención de indoloquinolinonas **3**

Es importante destacar la relevancia de estos resultados, ya que no hay ejemplos de la síntesis de derivados de **3** empleando metodologías libres de metales. Se estudió el alcance de la reacción de cierre de anillo con otras carboxamidas, y se evaluaron diferentes grupos protectores.

Referencias:

1. Putey, A.; Popowycz, F.; Do, Q.-T.; Bernard, P.; Talapatra, S. K.; Kozielski, F.; Galmarini, C. M.; Joseph, B. *J. Med. Chem.* 2009, **52**, 5916–5925.
2. Xu, X.; Liu, J.; Lu, L.; Wang, F.; Yin, B. *Chem. Commun.* 2017, **53**, 7796–7799.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

NUEVAS DAG-LACTONAS CON GRUPOS HETEROCÍCLICOS COMO ACTIVANTES SELECTIVOS DE PROTEÍNAS RELEVANTES EN CÁNCER Y OTRAS ENFERMEDADES DE ALTO IMPACTO

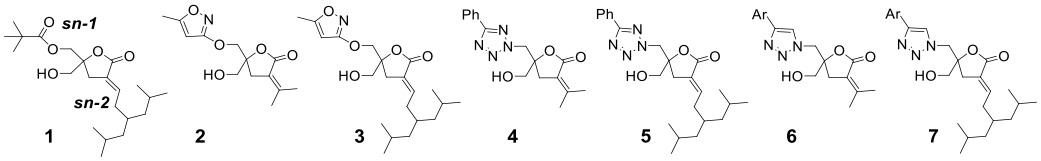
Eleonora Elhalem, Ana Bellomo, Antonella Scravaglieri, Lucía Gandolfi y Julieta Comin

Instituto Nacional de Tecnología Industrial (Departamento de Ingredientes Activos y Biorrefinerías, San Martin, B1650WAB, Buenos Aires, Argentina, eelhalem@inti.gob.ar)

Proteínas quinasas C, Dominio C1, DAG-lactonas

Las proteínas quinasas C (PKC), y otras proteínas con dominio C1, han sido identificadas como atractivos blancos terapéuticos para el tratamiento del cáncer, Alzheimer y otras enfermedades. En el extremo *N*-terminal de PKCs, se encuentra el dominio regulatorio C1. El agonista endógeno del dominio C1 es el segundo mensajero lipofílico diacilglicerol (DAG) que se encuentra en membrana y, en respuesta a estímulos externos a la célula, activa a PKCs mediante una unión transitoria al dominio C1, con afinidad en el orden μMolar. Numerosas evidencias posicionan a la activación de PKCs como una estrategia terapéutica válida.[1]

En nuestro grupo trabajamos en el desarrollo de activantes selectivos de proteínas con dominio C1, enfocándonos en la síntesis de DAG-lactonas, análogos conformacionalmente restringidos del DAG que fueron desarrolladas como ligandos ultrapotentes del dominio C1 y cuya estructura sencilla permite realizar estudios de estructura-actividad.[2] En este trabajo presentamos la síntesis de una nueva familia de DAG-lactonas, metabólicamente más estables, incorporando grupos heterocíclicos en la posición *sn-1*, manteniendo su capacidad de interactuar eficientemente con el sitio de unión. Para la selección de los heterociclos se realizaron estudios computacionales de *docking* que mostraron que todos los compuestos son capaces de establecer interacciones con el sitio de unión.



Actualmente se está llevando a cabo la evaluación biológica de los compuestos sintetizados hasta el momento. Asimismo, se estudiará su estabilidad metabólica mediante ensayos enzimáticos. Los resultados se compararán contra el compuesto líder **1**, el análogo más potente descripto hasta la fecha.

Referencias:

1- Mochly-Rosen, D.; Das, K.; Grimes, K. V. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2012, **11**, 937.
2- a) Marquez, V. E.; Blumberg, P. M. *Acc. Chem. Res.* 2003, **36**, 434–443. b) Elhalem, E. et al *Bioorg Med. Chem*. 2017, **25**, 2971–2980.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

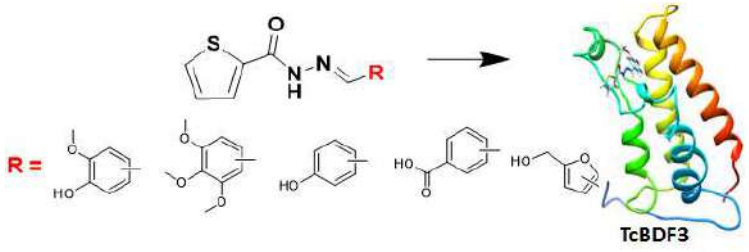
PREPARACION Y EVALUACION DE HIDRAZONAS QUE INHIBEN SELECTIVAMENTE AL BROMODOMINIO 3 DE *TRYPANOSOMA CRUZI*

Paula García,[1] Victoria Alonso,[1] Esteban Serra,[1,2] **Andrea Escalante**[1] y Ricardo Furlan[1]

[1] Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, CONICET, Suipacha 531, Rosario, S2002LRK, Santa Fe, Argentina. [2] Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR), Universidad Nacional de Rosario, CONICET, Ocampo y Esmeralda, Rosario, C.P. 2000, Santa Fe, Argentina.
Email: aescalan@fbioyf.unr.edu.ar

Hidrazonas, Bromodominios, *Trypanosoma cruzi*.

Recientemente, nuestro grupo ha utilizado Química Combinatoria Dinámica dirigida a la proteína *Tc*BDF3, bromodominio 3 de *Trypanosoma cruzi*, como estrategia para la identificación de un inhibidor de este parásito.[1] *Tc*BDF3 es esencial para la viabilidad del protozoo que causa la enfermedad de Chagas dado que interactúa con la α-tubulina acetilada presente en el citoesqueleto y flagelos de *T. cruzi*. *Tc*BDF3 es un blanco interesante para el desarrollo de nuevos fármacos tripanocidas que interrumpen la interacción del ligando acetilado-bromodominio durante la diferenciación del parásito. Existen otras seis proteínas con bromodominio en *T. cruzi*, entre las cuales *Tc*BDF2[2] también ha mostrado ser esencial para el parásito. Hoy en día es un desafío encontrar inhibidores selectivos que puedan distinguir entre los diferentes bromodominios, que resulten ser más efectivos y menos tóxicos que los tripanocidas de uso actual. En este trabajo se describe la preparación y evaluación de una pequeña biblioteca de acilhidrazonas inspirada en la descubierta por nuestro grupo,[1] con el objetivo de encontrar inhibidores más potentes que presenten selectividad frente a *Tc*BDF2 y *Tc*BDF3. Las hidrazonas se prepararon en EtOH/TFA a reflujo, se purificaron por recristalización o cromatografía y se identificaron por RMN en 1D y 2D y HRMS. La interacción de cada hidrazona con *Tc*BDF2 y *Tc*BDF3 de *T. cruzi* se evaluó a través de medición del apantallamiento de la fluorescencia de las proteínas y por Thermal Shift, y la actividad antiparasitaria se evaluó frente a epimastigotes del parásito. Los resultados obtenidos hasta el momento permiten concluir que i) todas las hidrazonas sintetizadas interaccionan con el bolsillo hidrofóbico de *Tc*BDF3, ii) ninguna de ellas interacciona con *Tc*BDF2 hasta la mayor concentración probada (20 μM), iii) dos de las hidrazonas sintetizadas resultan atractivas por su afinidad a *Tc*BDF3 (Kd = 1,7 y 28 μM) y iv) una sola de estas hidrazonas inhibe el desarrollo de epimastigotes de *T. cruzi* (IC_{50}<25 μM).



Referencias:

1- García, P. *et al. Med. Chem Lett*. 2018, **9**, 1002-1006.
2- Villanova, G.V. *et al. Int. J. Parasitol.* 2009, **39**, 665–73.

SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD PARA LA PREPARACIÓN DE SÍMILES DE PRODUCTOS NATURALES CON POTENCIAL ANTIBACTERIANO

Macarena Eugui, Valeria Lucero, Katherine Esquibel, y Guillermo Moyna

Laboratorio de Fisicoquímica Orgánica, Departamento de Química del Litoral, Facultad de Química, CENUR Litoral Norte, Universidad de la República, Paysandú, 60000, Uruguay. meugui@fq.edu.uy

Símiles de productos naturales, cicloadiciones, fototransformaciones.

Este trabajo se basa en la creación de una biblioteca de pequeñas moléculas polifuncionadas con potencial antibacteriano mediante la estrategia conocida como Síntesis Orientada a la Diversidad, o DOS por sus siglas en inglés. La DOS se define como la síntesis simultánea y eficiente de más de una molécula diana de forma deliberada en una aproximación dirigida por la diversidad. Desde hace unos años, nuestro grupo se concentra en la combinación de reacciones de cicloadición [4+2] de Diels-Alder con transformaciones fotoquímicas como estrategia para obtener símiles de productos natureales (SPNs) policíclicos, incluyendo indenoquinolinas, indenopiridazinas, dihidrofluorenonas, diazabiciclo[4.1.0]heptanos, y biciclo[4.1.0]heptanos. Estos compuestos tienen funcionalidad química variada y son ideales para la preparación de bibliotecas de derivados, y muchos han demostrado actividad antiparasitaria y antineoplásica. [1-3]

En base a reportes de la literatura y resultados obtenidos anteriormente, llevamos a cabo un estudio sistemático del efecto de distintos catalizadores sobre la reacción de Diels-Alder entre dienos tropolónicos y benzotropolónicos como la tropolona, y la tetrametilpurpugalina, y dienófilos incluyendo *N*-metilmaleimida, acrilonitrilo, y el metilacrilato. De manera similar se investigó el efecto de las condiciones de reacción, incluyendo temperatura, solvente, y tiempo de reacción. La irradiación de estos aductos con luz ultravioleta da lugar a una cisión homolítica Norrish tipo I, que resulta en productos con esqueletos carbonados de estructura variada. A pesar de la gran diversidad estructural y funcional de los productos, los procesos transcurren con alta regio y estereoselectividad, y las estructuras obtenidas son en principio predecibles. La actividad de los nuevos SPNs ha sido evaluada contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas utilizando cepas de referencia que cubren el perfil ESKAPE, que incluye *E. coli, S. aureus, K. pneumoniae, A. baumanii, P. aeruginosa, y E. faecium.*

Referencias:

1- Nicolau, K. C.; Sorensen, E. J. Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods. 1ra Edición, Wiley-VCH: Weinheim, 1996.
2- Tabarez, C.; Waterman, C.; Rapp, A. L.; Moyna, P.; Moyna, G. *Tetrahedron Lett*. 2009, **50**, 7128-7131.
3- Tabarez, C.; López Radcenco, A.; Moyna, G. *Tetrahedron Lett*. 2016, **57**, 1515-1517.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SINTESIS DE ESTRUCTURAS INDANICAS POR CICLOADICION FORMAL [3+2]: SU INFLUENCIA EN LAS PROPIEDADES DE FTALOCIANINAS

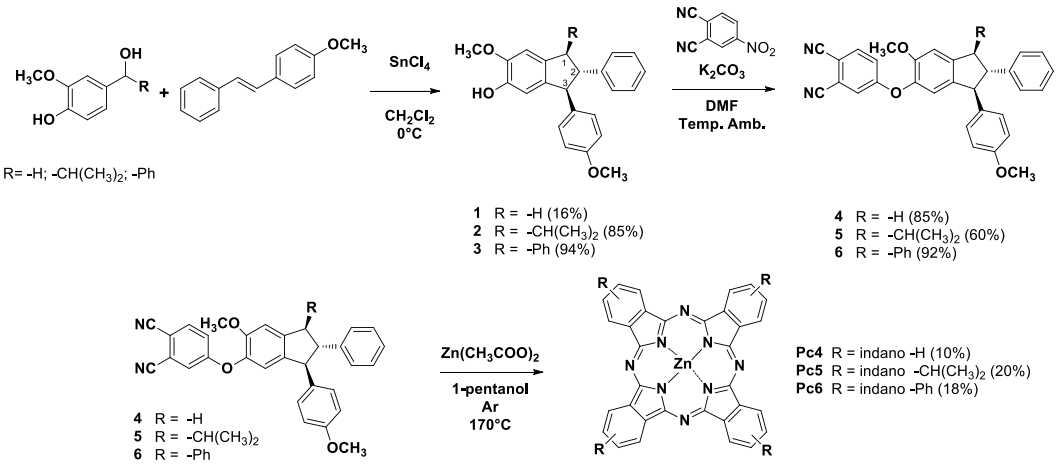
Sergio D. Ezquerra Riega, María C. García Vior, Beatriz Lantaño

Universidad de Buenos Aires, CONICET, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Química Orgánica, Junín 956, C1113AAD Buenos Aires, Argentina. sezquerrar@ffyb.uba.ar

Ftalocianinas de zinc, indano, síntesis, cicloadición [3+2]

Las ftalocianinas de zinc (Pc) son fotosensibilizadores (PS) prometedores empleados en terapia fotodinámica para el tratamiento del cáncer debido a su elevada fotogeneración de especies reactivas de oxígeno (ROS), estabilidad química y coeficiente de extinción molar[1]. Sin embargo, la formación de agregados reduce la capacidad de generación de ROS disminuyendo su eficiencia fotodinámica. La introducción de sustituyentes periféricos voluminosos permite minimizar este tipo de interacción intermolecular y consecuentemente mejorar el efecto terapéutico. Por otro lado, los indanos se encuentran presentes en numerosos productos naturales con diferente grado de complejidad estructural y han demostrado poseer efectiva actividad antitumoral y/o antimicrobiana[2,3]. Una de las estrategias sintéticas más adecuada para la obtención de indanos es la cicloadición formal [3+2] de un alcohol bencílico con alquenos ricos en electrones en presencia de un ácido de Lewis[4].

El propósito de este trabajo consiste en sintetizar Pc sustituidas periféricamente con grupos indanos voluminosos con el fin de reducir la tendencia a la formación de agregados. Además, se evaluará la influencia de distintos grupos en posición 1 del anillo indánico sobre las propiedades fotofísicas del PS.



1- Ezquerra Riega, S.D.; Chiarante N.; Valli, F.; Marino, J.; Roguin, L.P.; Awruch, J.; García Vior, M.C. *Dyes and Pigments*, 2018,**156**, 133-139.
2- Lantaño, B.; Aguirre, J. M.; Drago, E. V.; de la Faba, D. J.; Pomilio, N.; Mufato, J. D. *Magn. Reson. Chem.*, 2017,**55**, 619-633.
3- Jaun, B; Martinoni, B; Marazza, F; Bertolin, MJ. *Nat. Prod.* 1997, **60**, 361-365.
4- Lantaño, B.; Aguirre, J. M.; Ugliarolo, E. A.; Venegas, M. L.; Moltrasio, G. Y. *Tetrahedron,* 2008, **64**, 4090-4102.

UN SIMPLE BLOQUE DE CONSTRUCCIÓN EN LA SÍNTESIS DE NUEVOS 1,3-DIAZA HETEROCICLOS TRIFLUORMETILADOS

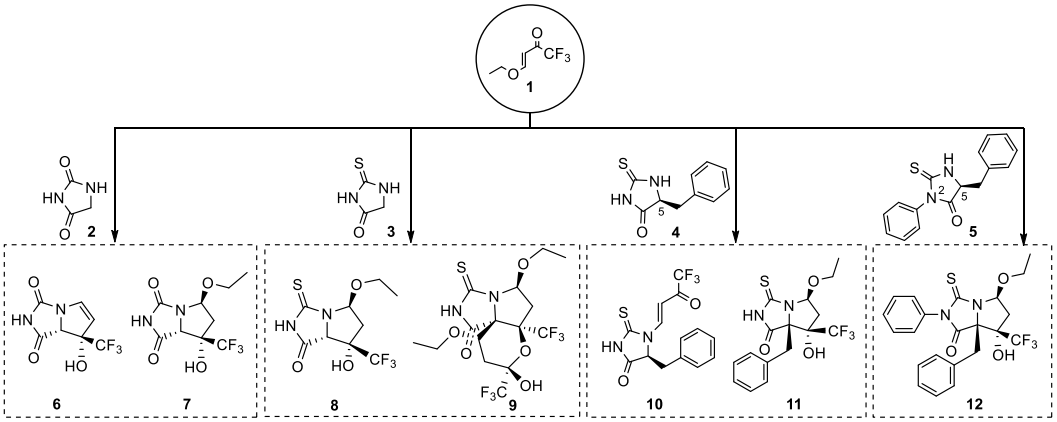
Martín S. Faillace y Walter J. Peláez

Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba. Departamento de Fisicoquímica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, X5000HUA, Argentina. mfaillace@unc.edu.ar

Heterociclos, Síntesis Asistida por Microondas, Trifluoro Acetil Vinil Éter.

Existe un gran estímulo al desarrollo de nuevas metodologías sintéticas que permitan generar fácilmente compuestos organofluorados. Sin embargo, incorporar grupos fluorados fácil y selectivamente, representa un gran desafío sintético.

A partir de trifluoro acetil vinil éter (**1**), un versátil bloque de construcción, se plantearon reacciones de síntesis por microondas empleando diferentes 1,3-diaza heterociclos como sustrato. En primer lugar, se trabajó con 2-tiohidantoína (**3**), y se obtuvieron dos racematos como productos mayoritarios: **8** y **9**. Debido al gran número de estereoisómeros posibles, la caracterización de los compuestos por cristalografía de rayos X resultó crucial en la asignación de los centros quirales de estas moléculas. Posteriormente, se trabajó con hidantoína (**2**), generando dos productos bicíclicos **6** y **7**, análogos a **8**. Además, se prepararon dos sustratos heterocíclicos que poseen sustituyentes en el C-5 y/o N-2: **4** y **5**. A partir de **4** se obtuvieron dos productos trifluormetilados, **10** y **11**; mientras que para **5** se obtuvo un único producto bicíclico,**12**. Resulta interesante destacar que sólo en la reacción de trifluormetilación con **2** se observó la clásica pérdida de etanol que se puede apreciar en publicaciones recientes.[1,2]



En resumen, en este trabajo se presenta una versátil metodología de síntesis de compuestos alifáticos trifluormetilados, no descriptos hasta el momento y con aceptables rendimientos de reacción.

Referencias:

1- Peláez, W. J. *et. al.*, *Tetrahedron* 2013, **69**, 3646-3655.
2- Peláez, W. J. *et. al.*, *Eur. J. Org. Chem.* 2014, **2014**, 2933-2941.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS DE IMIDAZO[1,2-*B*][1,3,4]TIADIAZOLES A PARTIR DE HIDRATOS DE CARBONO COMO POSIBLES ANTIVIRALES

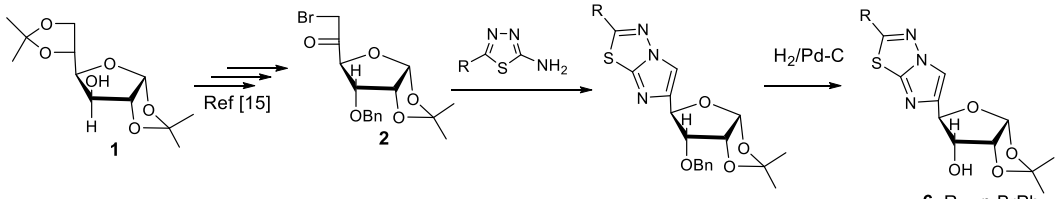
Laura S. Parodi, Norma B. D'Accorso,[1,2] **Mirta L. Fascio.**[1,2]

[1]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. [2]CONICET- Universidad de Buenos Aires. Centro de Investigaciones en Hidratos de Carbono (CIHIDECAR).Buenos Aires, Argentina, mfascio@qo.fcen.uba.ar.

Imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazoles, actividad antiviral, hidratos de carbono.

La fiebre hemorrágica argentina causada por el virus *Junín*, es una enfermedad grave con un nivel significativo de morbilidad y mortalidad de la que no se dispone una quimioterapia específica y segura. El único fármaco que se utiliza para tratar dicha enfermedad es la ribavirina. Imidazo[2,1-b]tiazoles derivados de D-*xilosa* sintetizados previamente en nuestro laboratorio[1] resultaron ser más activos que la ribavirina. Basados en estos resultados, nos propusimos la síntesis de otros derivados azólicos, los imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazoles y estudiar su actividad antiviral. Sin embargo, los tiadiazoles sintetizados resultaron ser menos activos, aunque se observó que dicha actividad mejoraba cuando la unidad del hidrato de carbono presentaba la configuración D-*ribosa.* Por este motivo, el objetivo del trabajo fue sintetizar nuevos imidazotiadiazoles unidos a una unidad de un hidrato de carbono con configuración D-ribosa debidamente protegida y analizar su actividad como antiviral.

Los compuestos fueron sintetizados empleando un camino sintético similar al previamente descripto[2] partiendo de la 1,2;5,6-di-*O*-isopropilidén-α-D-glucofuranosa **1** para obtener el α-bromoaceto derivado **2**. Los compuestos **3-5** se obtuvieron por condensación de **2** con el derivado 2-aminotiadiazol correspondiente. Los imidazotiadiazoles fueron finalmente hidrogenados para obtener los compuestos finales **6-8**, con la finalidad de estudiar la influencia del grupo protector sobre la actividad.



Los compuestos fueron caracterizados física y espectroscópicamente. Los compuestos serán analizados como antivirales frente al virus Junín.

Referencias:

1- Barradas, J. S.; Errea, M. I.; D'Accorso, N. B.; Sepúlveda, C. S.; Damonte, E. B. *Eur. J. Med. Chem.* 2011, **46**, 259–264.

2- Fascio, M. L..; Sepúlveda, C. S.; Damonte, E. B.; D'Accorso, N. B. *Carbohydr. Res.* 2019, **480**, 61-66.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 5-(*N*-INDOLIL)-1,4-NAFTOQUINONAS

Julián F. Fernández, Cristian M. Pïs Diez[1], Jorge A. Palermo[1]

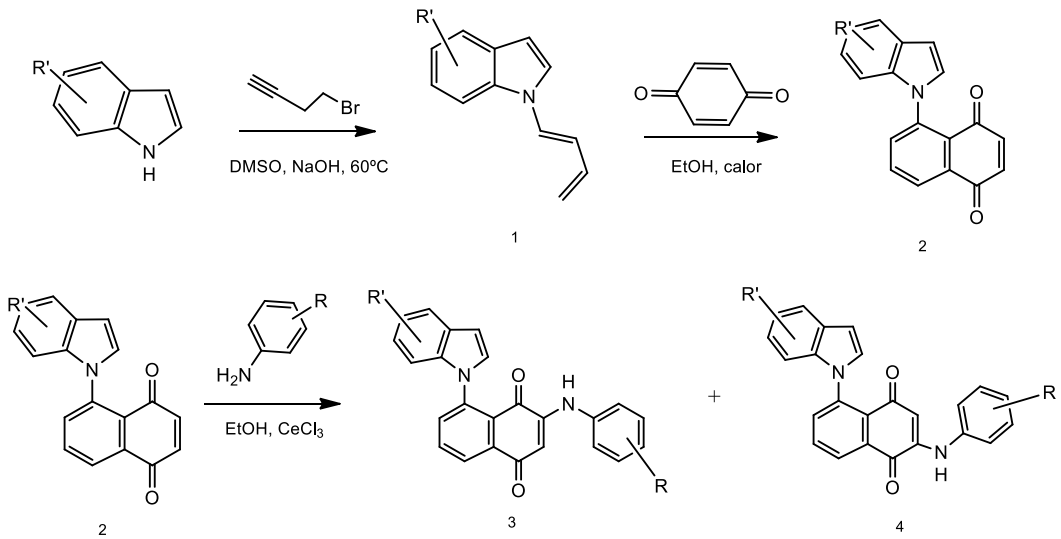
[1]UMYMFOR-Departamento de Química Orgánica, FCEN, UBA, Buenos Aires, 1428, Argentina.
jfernandez@qo.fcen.uba.ar

Indol, nafotquinona, anilinas.

En este trabajo se reporta la síntesis en tres pasos de una familia de 5-(*N*-indolil)-1,4-naftoquinonas utilizando como precursores 1-(*N*-indolil)-1,3-butadienos novedosos sintetizados por nuestro grupo, y recientemente publicados[1].

En primer lugar, la síntesis de estos dienos consiste en el tratamiento del anión del indol con un halogenuro de alquilo que a su vez posee un triple enlace en el extremo de la cadena alquílica, obteniéndose así un producto que no es el esperado según este tipo de reacciones. Posteriormente se hizo reaccionar a dichos dienos con *p*-benzoquinona, llevando adelante reacciones de tipo Diels-Alder. Se obtuvieron como resultado compuestos de tipo 5-(*N*-indolil)-1,4-naftoquinonas. Finalmente, como último paso, se hicieron reaccionar las naftoquinonas obtenidas con distintas anilinas, en una reacción de adición tipo Michael dando lugar a dos productos separables cromatográficamente, en diferentes porcentajes según la anilina empleada.

La familia de compuestos obtenida fue caracterizada por RMN, donde en particular se utilizó la técnica de HMBC para distinguir entre los productos formados.



Referencias:

1- One-step preparation of novel 1-(*N*-indolyl)-1,3-butadienes by base-catalysed isomerization of alkynes as an access to 5-(N-indolyl)-naphthoquinones. C.M. Pis Diez, J.F. Fernandez, G. Di Venosa, A.Casas, R. Pis Diez, J.A.Palermo. RSC Adv., 2018,8, 35998-36006

ENCAPSULACION DE UN QUIMIOSENSOR DE CATIONES METALICOS EN NANOPARTICULAS DE GLIADINA

Cristián A. Ferretti[1], Miguel Sales Porto de Sousa[2], Pablo J. Noriega[1], Vanina A. Guntero[1,3] y María N. Kneeteman[1].

[1]Laboratorio Fester – Química Orgánica, Instituto de Química Aplicada del Litoral, Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, 3000, Argentina, (cferretti@fiq.unl.edu.ar); [2]Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Fillo", Rosana SP, 1881 Avenida dos Barrageiros, 19274-000, Brasil; [3]Facultad Regional San Francisco, Universidad Tecnológica Nacional, Av. de la Universidad 501, 2400, Argentina.

Nanomateriales inteligentes, sensores químicos, encapsulación

La gliadina (GL) es una glicoproteína de origen vegetal capaz de formar autoagregados nanoparticudos ante cambios de pH[1], propiedad que la transforma en un material con amplia potencialidad para encapsular compuestos de interés. En este sentido, el objetivo de este trabajo fue encapsular en nanopartículas un quimiosensor, como una nueva herramienta para la detección de cationes de interés industrial. Inicialmente se sintetizó el ligando sensor (L) a partir de una diamina y vainillina[2], según el esquema de la Figura 1. Posteriormente el sensor fue encapsulado en una matriz de gliadina, a partir de la cual fueron obtenidas las nanopartículas L@LG mediante el método de desolvatación[3].

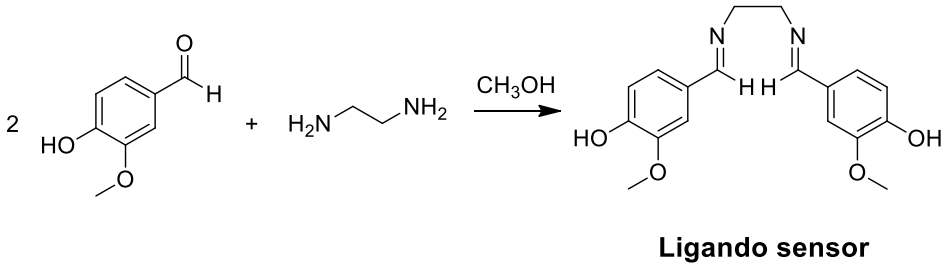


Figura 1. Síntesis del ligando sensor (L).

El tamaño de las nanopartículas L@LG sintetizadas fue caracterizado por microscopía electrónica de barrido, y las propiedades superficiales mediante medición del potencial zeta. Por espectrofotometría UV-Visible se verificó que el compuesto era capaz de detectar selectivamente los iones Cu^{2+}, Cu^{1+}, Fe^{3+}, Fe^{2+}, Cd^{2+}, Cr^{3+} dando como respuesta diferentes absorciones en la región UV-Vis, las cuales son detectables por cambio de color. De esta manera, los resultados obtenidos muestran el desarrollo de un nuevo sensor cromogénico que responde de manera selectiva a diferentes cationes metálicos.

Referencias:

1- Herrera M., Veuthey T., Dodero V. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016, **141**, 565-575.
2- Ghann W., Sobhi, Kang H., Chavez-Gil T., Nesbitt F., Uddin J. *J. Mat. Sci. Eng.* 2017, **5**, 46-66.

ESTUDIO IN SILICO DE LA INTERACCIÓN DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO CON LA ENZIMA 5-LIPOXIGENASA CUÁDRUPLE MUTANTE

Cristián A. Ferretti[1], Miquel Canyelles Niño[2], José M. Lluch[2] y Àngels González-Lafont[2].

[1]Laboratorio Fester – Química Orgánica, Instituto de Química Aplicada del Litoral, Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, 3000, Argentina. [2]Departament de Química, Institut de Biotecnolgia i de Biomedicina (IBB), Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, 08193, Barcelona, España. (cferretti@fiq.unl.edu.ar);

lipoxigenasas, estudios *in silico*, ácido araquidónico

Las lipoxigenasas catalizan la peroxidación del ácido araquidónico (AA), inicializada por la abstracción de H en las estructuras (*Z,Z*)-1,4-pentadieno por el cofactor Fe(III)-OH^-, generando como productos los hidroxiperoxieicosatetraenoicos (HETE) correspondientes[1]. La 5-lipoxigenasa (5-LOX) es una enzima clave en la biosíntesis de los leucotrienos pro-inflamatorios, mientras que la 15-lipoxigenasa (15-LOX) es una enzima que participa en la síntesis de las lipoxinas anti-inflamatorias[2]. La conversión de 5-LOX en 15-LOX podría ser una estrategia para la inducción de una actividad anti-inflamatoria. En este sentido, el objetivo de este trabajo fue evaluar la interacción del AA con la enzima 5-LOX cuádruple mutante, e inferir la orientación espacial del sustrato en el sitio activo de la enzima. Se inició el estudio con la estructura apo 5-LOX, a la cual se le realizó la cuádruple mutación F359W-A424I-N425M-A603I. Posteriormente, con dicha estructura fueron realizados cálculos de acoplamiento molecular (*docking*) 5-LOX-AA. De los resultados obtenidos, se seleccionó un modo de interacción 5-LOX-AA con mayor puntuación, correspondiente a una orientación "*head-first*" del AA en el sitio catalítico (Figura 1), para realizar las simulaciones de dinámica molecular (DM) por 200 ns. De los estudios se observó que durante los primeros 100 ns de la DM, C13 permanece más cerca del grupo OH que los otros dos carbonos, de acuerdo con el hecho de que 15-HETE es el producto principal del mutante ALOX5. Sin embargo, durante esta parte de la trayectoria, también hay configuraciones en las que C10 se acerca; mientras que C7 se encuentra claramente lejos. Después de 110 ns hay una reorientación del sustrato y C10 se acerca más que a C13 la mayor parte del tiempo, aunque en algunos puntos C13 se acerca mucho, y C7 sigue siendo el más distante de los tres carbonos. El hecho de que C10 se acerque más que a C13 durante una parte significativa de la trayectoria, podría explicar que también se obtienen 12-HETE y 8-HETE como productos de la catálisis del 5-LOX mutante.

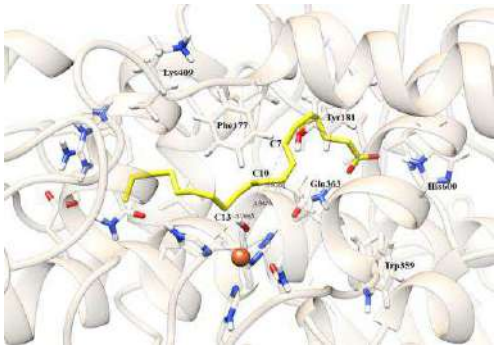


Figura 1. Snapshot de la DM mostrando la interacción del ácido araquidónio con 5-LOX mutante.

Referencias:

1- Saura P., Maréchal J., Masgrau L., Lluch J., González-Lafont À. *Phys. Chem. Chem Phys.* 2016, **18**, 23017-23035.

2- Hofheinz, K., Kakularam K., Adel S., Anton, M. Polymarasetty A., Reddanna P., Kuhn, H. Horn T. *Archives of Biochem. and Bioph.* 2013, **530**, 40-47.

PYRIDINIUM SALTS-BASED CURCUMINOID DERIVATIVES WITH ANTITUMORAL POTENTIAL

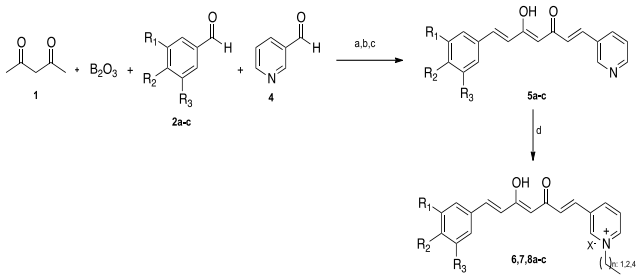
Oscar Forero-Doria, Anggela Barrientos Retamal y Ramiro Araya Maturana

Instituto de Química de Recursos Naturales, Universidad de Talca, Talca, C. Postal: 3460000, Chile, oforero@utalca.cl

Pyridinium salts, curcuminoids, anticancer

Cancer is the leading cause of morbidity and mortality worldwide and is constantly increasing. It is estimated that cancer mortality will increase by 45% between 2007 and 2030, from 7.9 million to 11.5 million deaths worldwide[1]. Different compounds derived from plants have been used against cancer, among which are: celastrol, betulinic acid and curcumin. Curcumin (CUR) is a yellow extract obtained from the species Curcuma longa (Family: Zingiberaceae), which is a mixture of diferuloilmethane (77%), desmethoxy CUR (17%) and bisdesmethoxy CUR (6%)[2].

Scheme 1. Synthesis of asymmetric curcumin derivatives containing pyrididium salts



CUR possesses unique pharmacological properties, such as antiangiogenesis, anti-inflammatory, and anticancer activity. Due to its water insolubility, slow absorption by the cell, nanomedicine strategies have been designed to improve the solubility of CUR, such as polymeric micelles, liposomes and polymer nanoparticles (NPs) among others[3]. Given the above background, it is possible to propose a new approach to improve water solubility and chemical stability in solution of curcumin by obtaining pyridinium salts-based curcuminoid incorporating *N*-heterocycles substituted by alkyl groups of different chain lengths (Scheme 1). The *in vitro* antiproliferative activity was also investigated against two tumor cell lines (human breast adenocarcinoma **MCF-7** and human colon adenocarcinoma **HT-29**) using the MTT assay, which revealed that promising antitumor activity was exhibited by piridinium salts.

Referencias:

1- WHO *World Cancer Report* 2014, 2014.
2- Lee, W.-H.; Loo, C.-Y.; Young, P. M.; Traini, D.; Mason, R. S.; Rohanizadeh, R. *Expert Opin Drug Del* 2014, **11**, 1183.
3- Yallapu, M. M.; Jaggi, M.; Chauhan, S. C. *Drug Discov Today* 2012, **17**, 71.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

DISEÑO, SINTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE 2-ALQUILTIOETIL-1,1-BISFOSFONATOS COMO AGENTES ANTIPARASITARIOS

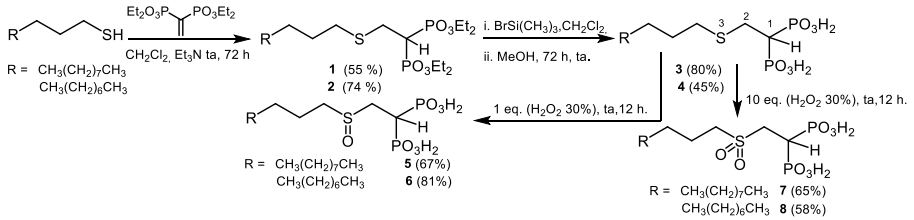
Tamila P. Galaka, Sergio H. Szajnman y Juan B. Rodríguez

Departamento de Química Orgánica & UMYMFOR (CONICET–FCEyN), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, C1428EHA, Buenos Aires, Argentina. E-mail: galakatamila@qo.fcen.uba.ar

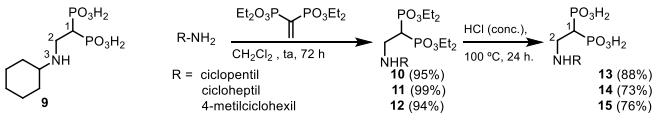
Trypanosoma cruzi, *Toxoplasma gondii*, Farnesil difosfato sintetasa, Bisfosfonatos

Los 1,1-bisfosfonatos lineales desarrollados en nuestro laboratorio son potentes inhibidores de la proliferación tanto de *Trypanosoma cruzi* (amastigotes) como de *Toxoplasma gondii* (taquizoitos), los agentes etiológicos de la enfermedad de Chagas y la toxoplasmosis, respectivamente.[1] Esta actividad antiparasitaria está asociada al bloqueo de farnesil difosfato sintetasa,[1] la cual es una enzima clave en la regulación y la biosíntesis de isoprenoides, metabolitos de vital importancia de todos los organismos vivos.[1]

La síntesis de los derivados 1,1-bisfosfonatos lineales conteniendo azufre en la posición 3 se ilustra en el Esquema 1. Los ácidos 1,1-bisfosfónicos **3–8** resultaron libres de actividad antiparasitaria contra amastigotes de *T. cruzi.* Sin embrago, **3**, **5**, **7** y **8** exhibieron una inhibición muy efectiva del crecimiento de *T. gondii* (taquizoitos) en el orden nanomolar, siendo **7** el inhibidor más potente con un valor de ED_{50} de 0,53 μM.[1]



Esquema 1. Síntesis de los derivados 1,1-bisfosfonatos conteniendo un átomo de azufre en la posición 3.Por otro lado, teniendo en cuenta el valor de inhibición enzimática de **9** (IC_{50} = 0,013 μM) ,[2] se decidió encarar la preparación de otros derivados de cicloalquilaminas como **13–15**. Estos compuestos se sintetizaron según se ilustra en el Esquema 2.



Esquema 2. Estrategia sintética empleada para la preparación de 2-cicloalquilaminoetil-1,1-bisfosfonatos.

Los derivados de cicloalquilaminas resultaron libres de actividad antiparasitaria, aunque estos datos resultaron valiosos para establecer una relación estructura/actividad rigurosa.

Referencias:

1- Rodríguez, J. B.; Falcone, B. N.; Szajnman, S. H. *Expert Opinion Drug Discov.* 2016, **11**, 307–320.

2- Szajnman, S. H.; García Liñares, G. E.; Li, Z. H.; Jiang, C.; Galizzi, M.; Bontempi, E. J.; Ferella, M.; Moreno, S.N. J.; Docampo, R.; Rodriguez, J. B. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, **16**, 3283–3290.

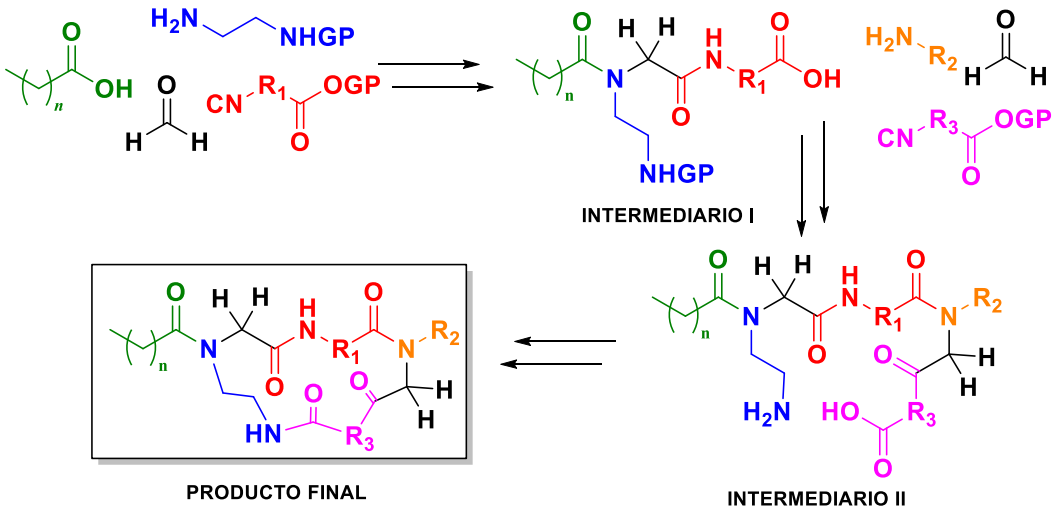
SÍNTESIS DE CICLOLIPOPEPTOIDES EMPLEANDO REACCIONES DE UGI

Agustín Galilea, Cristel I. Yacovone, Javier Eiras, Sofía L. Acebedo y Javier A. Ramírez

Departamento de Química Orgánica - UMYMFOR – CONICET. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, C1428EGA, Buenos Aires, Argentina. Email: agalilea@qo.fecen.uba.ar

Ciclolipopetoides, peptidomiméticos, reacciones multicomponente

Históricamente, los compuestos macrocíclicos peptídicos naturales han sido utilizados debido a sus propiedades biológicas inusuales. Los peptidomiméticos son compuestos que pretenden reproducir la función de un péptido bioactivo determinado, a la vez que intentan optimizar sus propiedades biológicas y/o farmacológicas. Los ciclolipopéptidos producidos a través de la química combinatoria ofrecen un enfoque alternativo para desarrollar compuestos bioactivos. Las reacciones multicomponentes (RMC) permiten la síntesis rápida de estructuras complejas con alta eficiencia. En particular, la reacción de cuatro componentes de Ugi, que se da entre un aldehído o cetona, una amina, un isonitrilo y un ácido carboxílico es una de las reacciones multicomponente más versátil, y resulta adecuada para obtener nuevos peptoides (un tipo de peptidomiméticos).



El presente trabajo se basa en la síntesis de ciclolipopeptoides haciendo uso de esta metodología sintética. Se combinaron ácidos grasos, formaldehído, una diamina monoprotegida (etilendiamina) y diversos isonitrilos con un grupo éster, que luego será hidrolizado (**intermediario I**) para llevar a cabo una segunda reacción de Ugi. Finalmente, la posterior ciclación luego de las correspondientes reacciones de desprotección (**intermediario II**) permite obtener ciclolipopeptoides estructuralmente complejos (**producto final**).

El uso de RMN-2D nos permitió asignar inequívocamente los nuevos centros formados. Una vez obtenida la biblioteca de ciclolipopeptoides se llevará a cabo un *screening* en diversos sistemas biológicos para la evaluación de su actividad.

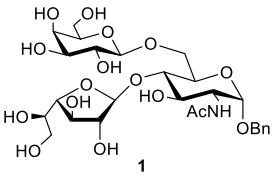
SÍNTESIS DEL BENCIL β-GLICÓSIDO DEL CORE TRISACÁRIDO DE MUCINAS DE *Trypanosoma cruzi*

Rodrigo E. López Zanutto, Carmen R. Cori, Rosa M. de Lederkremer y **Carola Gallo-Rodriguez**

CIHIDECAR, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Pabellón II. Ciudad Universitaria (1428), Buenos Aires, Argentina. (cgallo@qo.fcen.uba.ar).

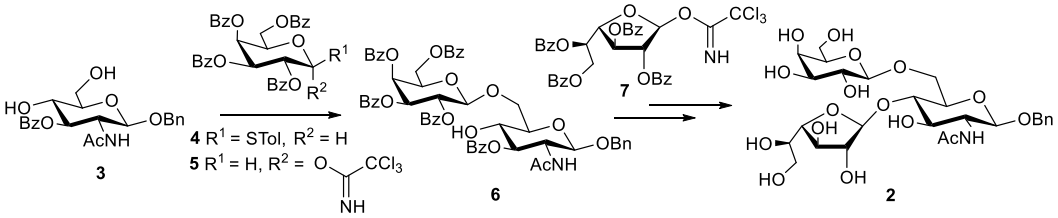
Glicosidación, *Trypanosoma cruzi*, galactofuranosa.

Trypanosoma cruzi se encuentra cubierto por una densa capa de glicoconjugados donde las glicoproteínas tipo mucinas son constituyentes importantes. Contienen en su estructura oligosacáridos característicos por su unión *O*-glicosídica *via* α-GlcNAc a la proteína, y por la presencia de galactofuranosa, dependiendo de la cepa. Las mucinas son las glicoproteínas más abundantes en la cubierta de epimastigotes y trypomastigotes metacíclicos. En la ampolla rectal del insecto, los epimastigotes se adhieren y se diferencian a trypomastigotes metacíclicos, infectivos para el hospedador mamífero. En colaboración con el Dr. Carlos Buscaglia (UNSAM), se evaluó el efecto de oligosacáridos constituyentes de mucinas sintetizados por nuestro grupo como bencil glicósidos. De todos los oligosacáridos de mucinas testeados, únicamente aquellos que contienen en su estructura la unidad trisacárido bencil β-D-Gal*p*(1→6)-[β-D-Gal*f*(1→4)]-D-GlcNAcα (**1**) inhibieron la adhesión de epimastigotes Dm28c a la cutícula interna del recto de *T. infestans*,[1] paso crítico para la diferenciación a tripomastigotes metacíclicos altamente infectivos.



1

Con el fin de evaluar la importancia de la configuración anomérica de la unidad de GlcNAc en la adhesión, se planteó la síntesis del bencil β-glicósido análogo **2** utilizando *N*-acetil glucosamina como compuesto de partida. Se ensayó la glicosidación del OH-6 primario de **3** con donores de galactopiranosilo **4** y **5**, (y sus análogos acetilados), resultando el disacárido **6** con rendimientos moderados. La glicosidación de **6** con el imidato **7** rindió el trisacárido correspondiente con rendimientos moderados. Se discutirán los resultados de esta estrategia sintética.



Referencias:

1- Cámara, M. d. l. M.; Balouz, V.; Centeno Cameán, C.; Cori, C. R.; Kashiwagi, G. A.; Gil, S. A.; Macchiaverna, N. P.; Cardinal, M. V.; Guaimas, F.; Lobo, M. M.; de Lederkremer, R. M.; Gallo-Rodríguez, C.; Buscaglia, C. A. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2019**, *13*, e0007418.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica – Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS DE IMPUREZAS DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS Y GENERACIÓN DE MATERIALES DE REFERENCIA

Lucía Gandolfi Donadío[1], Matías Ciarlantini[1], Antonella Scravaglieri[1], Diego Fischer[1], Cecilia Alberti[1], Iliana Lobato[1], Julieta Heba[1], Judith Molinari[1], Laura Hermida[1], Leandro Santos[2], Maria J. Comin[1]

[1]Subgerencia Operativa de Industrias y Servicios, [2]Subgerencia Operativa de Metrología Científica e Industrial. Instituto Nacional de Tecnología Industrial, San Martín, B1650WAB, Argentina, gandolfi@inti.gob.

Materiales de Referencia (MR), Sustancias Relacionadas (SR), Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs).

Las impurezas o sustancias relacionadas (SR) aparecen durante la síntesis de los IFAs, en la elaboración del producto farmacéutico o durante su almacenamiento. Su presencia en el medicamento está regulada ya que pueden ser un riesgo sanitario para la población.[1] Disponer de materiales de referencia (MR) nacionales de SR es una herramienta imprescindible para que las empresas farmacéuticas y farmoquímicas cumplan con las disposiciones emitidas por la autoridad sanitaria (ANMAT), aseguren la calidad de los productos que comercializan y aumenten su competitividad.[2]

El INTI a través de sus capacidades sintéticas y metrológicas ha impulsado la generación de MR de impurezas o SR de IFAs. Este proceso involucra varias etapas, desde la síntesis hasta la emisión del certificado (Figura 1).

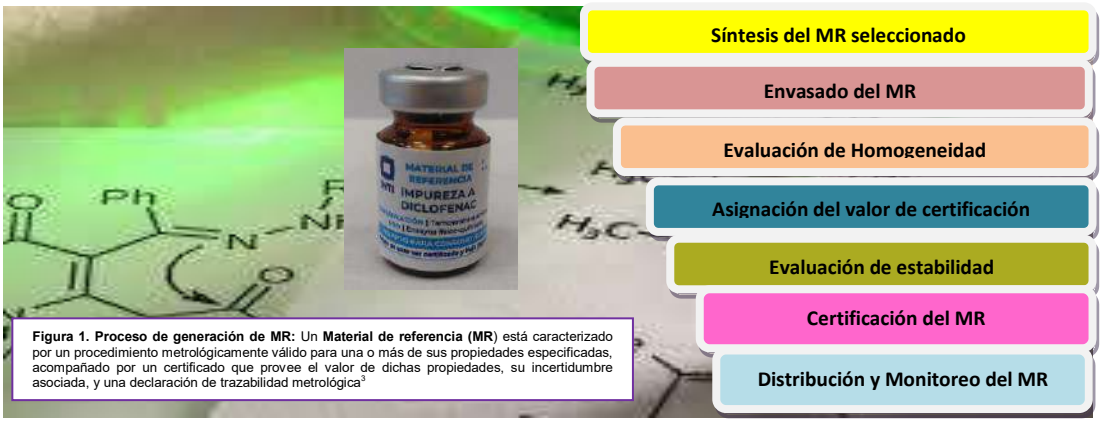


Figura 1. Proceso de generación de MR: Un **Material de referencia (MR**) está caracterizado por un procedimiento metrológicamente válido para una o más de sus propiedades especificadas, acompañado por un certificado que provee el valor de dichas propiedades, su incertidumbre asociada, y una declaración de trazabilidad metrológica[3]

La evaluación de homogeneidad, asignación de valor de pureza y estabilidad se realizan según ISO guide 35.[3] Finalmente, como Instituto Metrológico Nacional el INTI emite el certificado del MR y realiza su monitoreo. En este trabajo se describe la producción del MR de Diclofenac impureza A, desde su síntesis hasta la emisión del certificado y, los avances en la producción de otros MR como carvedilol impureza D y paracetamol impureza J.

Referencias:

1- *Impurities in new drug substances*. ICH Testing Guidelines.
2- Disp. ANMAT 3602/2018.
3- *Reference materials-Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability*. ISO guide 35: 2017.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

DERIVATIZACIÓN DE QUITOSANO ARGENTINO CON ÁCIDOS FENILBORÓNICOS: BIOMATERIALES CON RESPUESTA COVALENTE DINÁMICA

García Cambón, Tomás A., Spagnuolo, Carla C.

CIHIDECAR – UBA-CONICET, Dpto de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. CABA, Argentina. tomasgcambon@qo.fcen.uba.ar / carlacs@qo.fcen.uba.ar

Quitosano, biomateriales, ácidos borónicos.

El quitosano es un polisacárido de origen natural, producto de la desacetilación de la quitina, principal residuo de la industria pesquera. Está conformado por unidades de glucosamina unidas por enlaces glicosídicos β 1-4 a unidades de *N*-acetil glucosamina. Es biodegradable, biocompatible y no tóxico, además de poseer propiedades antimicrobianas y mucoadhesivas. Estas características lo convierten en un material versátil y seguro para ser utilizado en el campo biomédico.

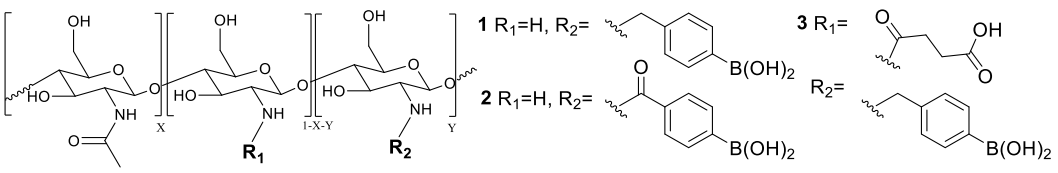
En el presente trabajo se describen modificaciones químicas de quitosano incorporando residuos de ácidos fenilborónicos. Los ácidos fenilborónicos tienen la capacidad de formar enlaces covalentes dinámicos con estructuras que contengan dioles vecinales. La reversibilidad de la interacción borónico-diol puede ser modulada por cambios en el pH del medio o por presencia de analitos competitivos.

La incorporación de los ácidos borónicos a una estructura polimérica permitirá lograr una alta afinidad a pH fisiológico por principio de multivalencia. De esta manera se obtendrá un material biocompatible con respuesta dinámica hacia hidratos de carbono y estructuras relacionadas, incluso a pH fisiológico.

Se utilizaron como materiales de partida quitosano argentino provisto por INTI-Mar del Plata, ácidos *p*-formil fenilborónico (*p*-fPBA) y *p*-carboxi fenilborónico (*p*-cPBA) para sintetizar los derivados **1** y **2**. Se estableció un protocolo de purificación y caracterización del grado de desacetilación del quitosano por espectroscopía UV-Vis. El derivado **1** se sintetizó a partir de una aminación reductiva con $NaBH_4$ en AcOH 1%/MeOH. El segundo se logró sintetizar mediante la formación de un enlace amida con EDC en MeOH. La purificación se realizó por diálisis y posterior liofilización del material.

Con el objetivo de mejorar la solubilidad en medio acuoso de los derivados, se trató al derivado **1** con anhídrido succínico, ocupando los residuos de amino libres. El derivado resultante **3** presenta buena solubilidad en medio acuoso a pH fisiológico.

La estructura de los derivados de quitosano sintetizados se pudo confirmar mediante espectroscopía IR, RMN y UV-vis. Se realizaron caracterizaciones complementarias por DLS, TGA y DSC.



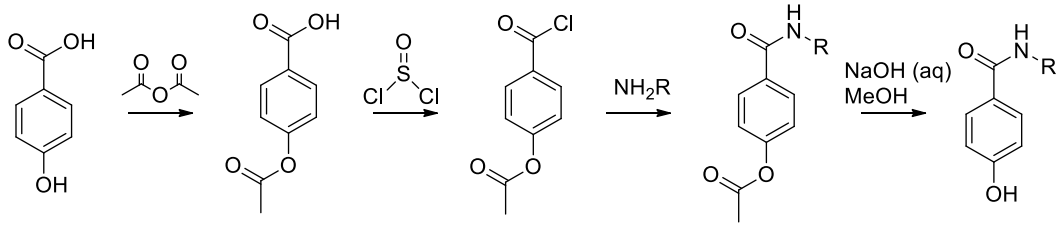
SINTESIS Y ACTIVIDAD ANTICONVULSIVA DE DERIVADOS DE PARABENOS

Federico M. Garofalo, Sofía Goicoechea, Luciana Gavernet y Alan Talevi

Laboratorio de investigación y desarrollo de bioactivos (LIDeB, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. La Plata, 1900. Argentina. fgarofalo@quimica.unlp.edu.ar)

Parabenos, anticonvulsivos, 4-hidroxibenzamidas

La epilepsia es un desorden cerebral heterogéneo y complejo que se caracteriza por una predisposición crónica a sufrir convulsiones originadas por anormalidades en la actividad eléctrica del cerebro.[1] El tratamiento farmacológico de esta enfermedad tiene como objetivo prevenir la aparición de las convulsiones, siendo el bloqueo del canal de sodio uno de los mecanismos de acción más frecuentes. Trabajos previos a esta investigación han determinado, mediante ensayos *in-vitro*, el efecto bloqueante de los parabenos (ésteres del ácido 4-hidroxibenzoico, agentes comúnmente utilizados como conservantes) sobre la corriente de Na+ mediada por los canales de sodio, isoforma hNav1.2. Debido a la susceptibilidad a sufrir reacciones de hidrólisis en medio fisiológico, el grupo éster presente en los parabenos impide extrapolar estos resultados a ensayos preclínicos *in vivo*. En este trabajo se desarrolló una vía de obtención de 4-hidroxibenzamidas, compuestos bioisósteros de parabenos, adaptando técnicas bibliográficas[2], a fin de reemplazar el enlace éster por otro del tipo amida. Para la obtención de estos compuestos se utilizó ác. 4-hidroxibenzoico como compuesto de partida, realizando la protección del grupo fenólico mediante acetilación para luego formar el cloruro de ácido correspondiente, el cual reacciona con una amina primaria. Para obtener el producto final se desprotegió el grupo fenólico. (Esquema 1).



Esquema 1. Esquema general de síntesis de 4-hidroxibenzamidas.

Mediante esta metodología se obtuvo una familia de 5 compuestos, derivados de propilamina, butilamina, ciclohexilamina, fenetilamina y bencilamina. Tres de estos compuestos fueron ensayados en modelos *in-vivo* a fin de determinar su acción anticonvulsiva y su posible toxicidad mediante los modelos estandarizados MES test y ROTOROD respectivamente. Los resultados preliminares obtenidos mediante estos ensayos confirman la actividad biológica de todos los compuestos analizados.

Referencias:

1- Fisher, R.S. *Epilepsia* 2005, **46**, 470.
2- Matsumoto K. *Mol.cryst. and liq. Cryst.,* 2001, **365**, 81-89.
3- Bavetsias V. *J. J. med. Chem.*, 2013, **56**, 9122-9135.

O-FORMILACIÓN SUSTENTABLE DE ALCOHOLES EMPLEANDO CO_2 COMO FUENTE DE CARBONO

Gabriela Gastelu, Ana N. Santiago y Jorge G. Uranga.

INFIQC, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, 5000, Argentina, ggastelu@fcq.unc.edu.ar.

Formilación, Alcoholes, CO_2.

El uso de dióxido de carbono (CO_2), reactivo no tóxico y renovable, para síntesis resulta de gran interés para la química verde.[1] La captura y activación de este gas es esencial para este fin. Entre las diversas metodologías descriptas para estos procesos, la reacción con Borohidruro[2] resulta interesante al ser un reactivo económico y estable, que captura y a la vez reduce al CO_2. El compuesto generado es capaz de actuar como agente formilante, como se comprobó para la *N*-formilación de aminas.[3] Sin embargo, la *O*-formilación de alcoholes a partir de CO_2 está muy poco explorada, encontrando sólo dos ejemplos de formilación de metanol.[4] El interés sobre esta reacción se basa tanto en la obtención moléculas más complejas como también, en el uso del formilo como grupo protector o como activante para desoxigenación o sustitución nucleofílica.

En este trabajo se activó CO_2 con $NaBH_4$ mediante la adaptación de una metodología descripta en bibliografía.[3] La reacción se estudió en distintos solventes, buscando condiciones más sustentables. El triformoxiborohidruro ($^-BH(OCHO)_3$) obtenido fue utilizado para la formilación de diversos alcoholes, entre los que se incluyeron alcoholes renovables. El proceso completo se encuentra descripto en la Figura 1. Se obtuvieron buenos rendimientos de los ésteres formiato correspondientes.

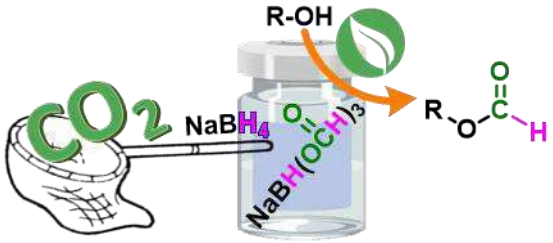


Figura 1

En conclusión, se desarrolló una metodología sustentable de formilación de alcoholes a partir de CO_2 como fuente C_1. La metodología descripta es simple y no necesita de equipamiento sofisticado ni de cuidados especiales en comparación con las metodologías de reducción de CO_2 con H_2. Los ésteres generados se utilizarán como intermediarios para facilitar reacciones posteriores.

Referencias:

1- Mu, T. & Chen, Y. *Green Chem* 2019, **21**, 2544-2574.
2- Knopf, I. & Cummins, C. C. *Organometallics* 2015, **34**, 1601-1603.
3- Hao, L. et al. *J. CO2 Util.* 2017, **22**, 208-211.
4- (a)Federsel, C. et al. *Angew. Chemie - Int.* 2010, **49**, 9777-9780. (b)Kröcher, O.; Köppel, R. A. & Baiker, A. *Chem. Commun.* 1997, **2**, 453-454.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS DE HETEROCICLOS ANTICONVULSIVOS. INHIBIDORES DE CANAL DE SODIO

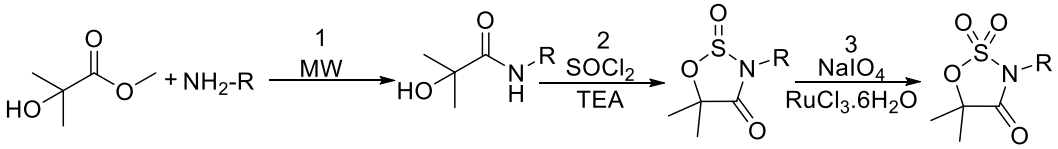
Laureano L. Sabatier[a], Pablo Palestro[b], Andrea Enrique[b], Valentina Pastore[b], María Laura Sbaraglini[a], Pedro Martín[b], **Luciana Gavernet**[a].

[a] LIDeB, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 y 115, La Plata B1900BJW, Argentina. lls@biol.unlp.edu.ar

[b] Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP, CONICET—Universidad Nacional de la Plata), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. La Plata B1900BJW, Argentina.

Anticonvulsivos, oxatiazolidin-4-ona-2,2-dioxido, canal de sodio.

La epilepsia es un trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición duradera a generar ataques epilépticos, y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición.[1] Según la Organización Mundial de la Salud, hay 50 millones de personas en todo el mundo con epilepsia, de los cuales una tercera parte de ellos no puede controlar el trastorno con medicamentos anticonvulsivos (ACD, por sus siglas en inglés).[2] Por lo tanto, la mayoría de los esfuerzos ahora se centran en reducir la cantidad de pacientes que experimentan resistencia a los medicamentos disponibles. En este trabajo, divulgamos la síntesis y la actividad biológica de un conjunto de compuestos que comparten el *scaffold* 1,2,3-oxatiazolidin-4-ona-2,2-dióxido con diferente *N*-sustitución. El fundamento para seleccionar este andamio químico se basó en su relación bioisostérica con las ACD clásicas: fenitoína y trimetadiona. Los métodos sintéticos incluyen reacciones libres de solventes y calentamiento asistido por microondas (Esquema). Cinco nuevos compuestos y sus precursores de amida se probaron en el modelo *in vivo* y evidenciaron una prometedora actividad anticonvulsiva y un buen perfil de seguridad en esta etapa preclínica. Las simulaciones por Docking sugirieron la interacción de dos compuestos con Nav1.2, una diana molecular con interacción confirmada con muchas ACD[3,4], y los experimentos de patch clamp corroboraron las predicciones *in silico*.



Esquema. Ruta sintética: (1) Reacción de Amonólisis. (2) Reacción de ciclización. (3) Reacción de oxidación.

Referencias:

1- Epilepsia, **46**(4):470-472, 2005.
2- W.H.O. Epilepsy. Fact Sheet 2015, No. 999.
3- Vohora, D., et al. Drugs Today 2010, **46**, 265-277.
4- Brodie, M. J. Seizure 2010, **19**, 650–655.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

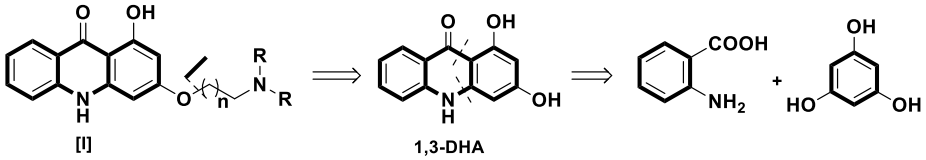
NOVEDOSOS INHIBIDORES DE LA ACTIVACIÓN DE PI3K / AKT: DISEÑO RACIONAL, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD BIOLÓGICA EN CÉLULAS DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

H. Sebastián Steingruber,[a] Agustina Gonzalez,[b] Cintia A. Menéndez,[a] A. Paula Irazoqui,[b] Gustavo A. Appignanesi,[a] Claudia Buitrago,[b] Darío C. Gerbino[a]

[a]INQUISUR, Universidad Nacional del Sur, 8000 Bahía Blanca, Argentina. [b]INBIOSUR, Universidad Nacional del Sur, 8000 Bahía Blanca, Argentina. Email: sebastian.steingruber@uns.edu.ar

Inhibidores de PI3K/Akt, Diseño, dibenzo--γ-piridonas

La vía de señalización de la PI3K (fosfatidilinositol-3-kinasa)-Akt es crucial en el crecimiento, la supervivencia y diferenciación celular y también participa en la tumorigénesis. Los métodos *in silico* aplicados al diseño racional de fármacos constituyen una herramienta de alto valor para identificar nuevos principios activos. En este contexto, las acridonas (dibenzo-γ-piridonas) y sus congéneres representan un sistema biocompatible capaz de interactuar con diferentes dianas moleculares. Estudios preliminares de *docking* y dinámica molecular, nos han permitido diseñar compuestos a partir de su similitud estructural al inhibidor comercial de PI3K-Akt, llamado LY294002. La síntesis de los potenciales inhibidores se llevó a cabo, a partir de protocolos desarrollados por nuestro grupo de investigación, a través de la propuesta retrosintética simplificada mostrada en el siguiente Esquema.



La construcción del intermediario clave 1,3-DHA (1,3-dihidroxiacridona) tiene lugar a través de una ciclodeshidratación intermolecular de ácido antranílico y floroglucinol, promovida por $ZnCl_2$ en presencia de *n*-butanol a reflujo. La posterior eterificación selectiva del grupo hidroxilo en posición 3 con diferentes dihaloalcanos (n =3, 4, 5, 6) permite acceder a los correspondientes productos de *O*-alquilación. Finalmente, la aminación de estos derivados conduce a las acridonas del tipo **I**, con rendimientos globales muy buenos. Estudios de docking molecular de los prototipos sintetizados demostraron su capacidad de interacción con PI3K. Los nuevos compuestos fueron sometidos a ensayos de actividad biológica en cultivos de células de músculo esquelético en proliferación de la línea C2C12. Los resultados obtenidos hasta el presente muestran que los compuestos (1 μM) no modifican la viabilidad celular a 24 ni a 48 h de tratamiento. A dosis de 0,5 y 1 μM, en particular, el compuesto **Ia** (n =4; HNR_2 = dietilamina) expuesto a células por 24 y 48 h presenta una actividad inhibidora de PI3K-Akt elevada y más potente que el inhibidor comercial LY294002. Además, los nuevos prototipos sintéticos fueron ensayados en cultivos celulares durante tiempos menores (30 y 90 min) y a dosis de 10, 20 y 50 μM, resultando significativo la inhibición de Akt ejercida por 50 μM del inhibidor **Ia** a 30 minutos de tratamiento. Nuestros promisorios descubrimientos abren la puerta para poder llevar a cabo futuros estudios sobre las acciones de estos compuestos en células de cáncer.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

DISEÑO RACIONAL DE ORGANOCATALIZADORES QUIRALES DERIVADOS DE BIOMASA EN REACCIONES DE FRIEDEL-CRAFTS ASIMÉTRICAS

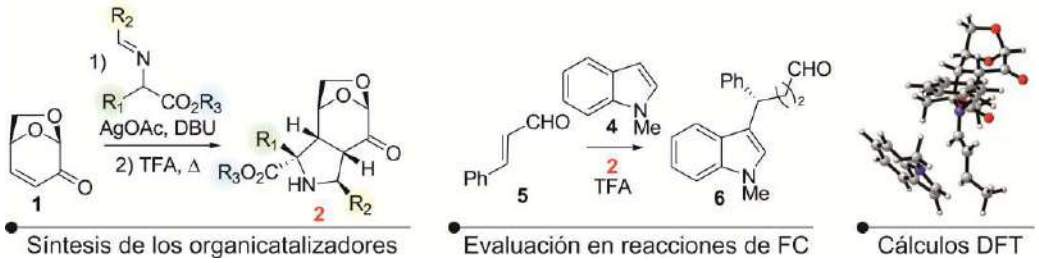
Gabriela G. Gerosa, Eugenia Maestre, Alejandra G. Suárez, Rolando A. Spanevello, Ariel M. Sarotti

Instituto de Química Rosario (CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario (2000), Argentina. sarotti@iquir-conicet.gov.ar

Diseño racional, levoglucosenona, organocatálisis

La organocatálisis enantioselectiva es una de las ramas de la síntesis asimétrica con mayor relevancia en la actualidad, resultando indispensable que las fuentes de quiralidad provengan de recursos baratos y renovables. En nuestro grupo de investigación hemos desarrollado novedosos organocatalizadores quirales a partir de levoglucosenona (**1**), una cetona bicíclica enantioméricamente pura que se obtiene simple y eficientemente de la pirólisis de material celulósico.[1] Siguiendo un diseño racional guiado por computadoras, desarrollamos un organocatalizador que logró excelentes niveles de enantioselectividad en reacciones de Diels-Alder.[2] Sin embargo, su empleo en reacciones de Friedel-Crafts (FC) asimétricas entre *N*-metil-indol y (*E*)-cinamaldehído dio lugar a resultados muy moderados.

Motivados por estos hallazgos, realizamos un completo estudio computacional y experimental para comprender los orígenes de esta observación, demostrando que el indol ataca preferentemente por la cara β del ión iminio resultante de la condensación de la pirrolidina quiral **2** y (*E*)-cinamaldehído. En base a estos resultados, se sintetizaron diferentes pirrolidinas estructuralmente relacionadas conteniendo grupos voluminosos en R_3, y generando diversidad adicional en las posiciones R_1 y R_2. Los compuestos sintetizados fueron evaluados en la reacción de FC en estudio y, en perfecto ajuste con las predicciones computacionales, se alcanzaron muy buenos niveles de enantioselectividad (hasta 90:10) una vez optimizadas las condiciones experimentales.



Referencias:

1- Sarotti, A.M.; Spanevello, R.A.; Suárez, A.G.; Echeverría, G.A.; Piro, O.E. *Org. Lett.* 2012, **14**, 2556.
2- Gerosa, G. G.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. Sarotti, A. M. *J. Org. Chem.* 2015**, 80**, 7626.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

A MULTI-SUBSTRATE SCREENING APPROACH FOR THE IDENTIFICATION OF A BROADLY APPLICABLE DIELS–ALDER ORGANOCATALYST

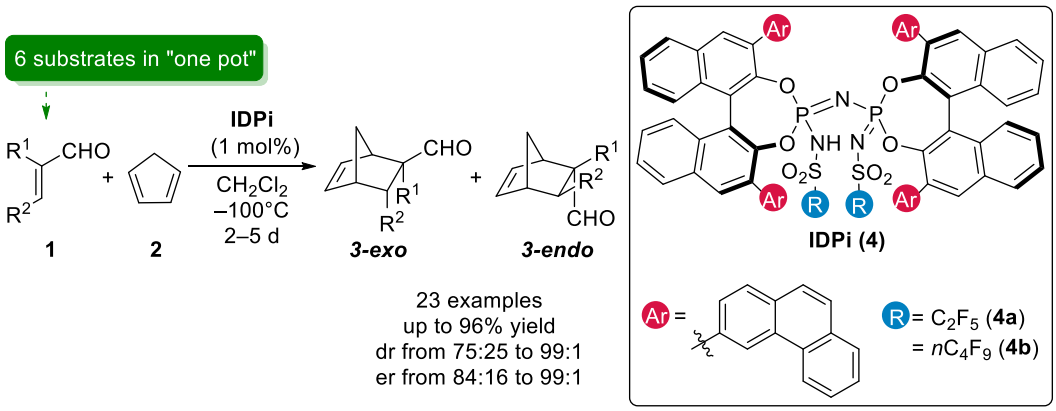
Hyejin Kim, **Gabriela G. Gerosa**, Jonas Aronow, Pinar Kasaplar, Jie Ouyang, Julia B. Lingnau, Paul Guerry, Christophe Farès and Benjamin List.

Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr, 45470, Germany. list@kofo.mpg.de

Multi-substrate screening, Organocatalysis, Diels–Alder Reaction

When developing a synthetic methodology, chemists generally optimize a single substrate and then explore the substrate scope of their method. This approach has led to innumerable and widely-used chemical reactions. However, it frequently provides methods that only work on model substrate-like compounds. Perhaps worse, reaction conditions that would enable the conversion of other substrates may be missed.

Recently, we showed that a different approach, originally proposed by Kagan,[1] in which a collection of structurally distinct substrates are evaluated in a single reaction vessel, cannot only provide information on the substrate scope at a much earlier stage in methodology development, but even lead to a broadly applicable synthetic methodology. Using this multi-substrate screening approach, we have discovered an efficient and stereoselective imidodiphosphorimidate (**IDPi**) organocatalyst for Diels–Alder reactions of cyclopentadiene (**2**) with different classes of α,β-unsaturated aldehydes **1**.[2]



Our findings deliver a powerful Diels–Alder catalyst and suggest that multi-substrate screenings can aid in identifying broadly useful and highly stereoselective catalysts for challenging carbon–carbon bond forming reactions.

References:

1. Gao, X.; Kagan, H. B. *Chirality* 1998, **10**, 120-124.
2. Kim, H.; Gerosa, G.; Aronow, J.; Kasaplar, P.; Ouyang, J.; Lingnau, J.B.; Guerry, P.; Farès, C.; List, B. *Nature communications* 2019, **10**, 770.

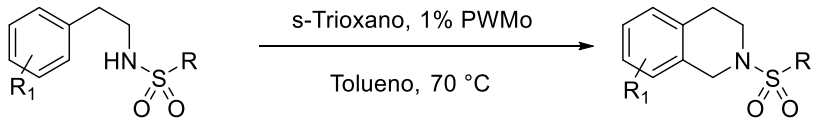
DERIVADOS DE *N*-SULFONIL-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINAS: SINTESIS, EVALUACION ANTIFUNGICA Y PREDICCIONES TOXICOLOGICAS

Martín E. Rinaldi Tosi[1], Valeria Palermo[2], Gustavo P. Romanelli[2], **Fernando A. Giannini**[3] y Héctor A. Baldoni[*,3]

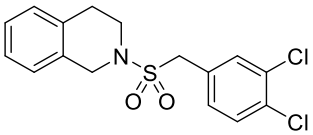
[1]Laboratorio de Propiedades Nutricionales, Escuela de Producción, Tecnología y Medio Ambiente, Universidad Nacional de Río Negro, CP: 8336, Villa Regina, Río Negro, mrinalditosi@conicet.gov.ar
[2]Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas 'Dr. Jorge J. Ronco', Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata-CONICET, B1900AJK, La Plata, Argentina, gpr@quimica.unlp.edu.ar; vpalermo@quimica.unlp.edu.ar
[3]Área de Química General e Inorgánica, Departamento de Química, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, CP: 5700, Argentina, fagian3@gmail.com; hbaldoni@unsl.edu.ar

N-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas, antifúngicos, toxicidad

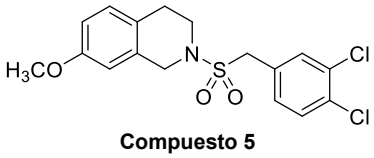
Se sintetizó una serie de 6 (seis) nuevas *N*-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas mediante una reacción multicomponente catalizada por $H_{14}[NaP_5W_{29}MoO_{110}]$, un heteropoliácido Preyssler. Las reacciones se realizaron usando *N*-aralquilsulfonamidas y trioxano mediante una reacción de Pictet-Spengler en un bajo volumen de tolueno, a 70 ºC y durante 30 minutos:



Se obtuvieron *N*-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas con buenos a muy buenos rendimientos (35%-91%) en corto tiempo y condiciones de reacción ecológicas usando un catalizador sólido no corrosivo. Los compuestos obtenidos fueron evaluados como antifúngicos frente a diversos hongos fitopatógenos de los géneros *Aspergillus, Penicillum, Alternaria, Fusarium* y *Botritys* en concentraciones de 1, 5 y 10 mg/mL utilizando como droga de referencia Carbendazim. Los ensayos *in vitro* mostraron que los compuestos **4** y **5** resultaron los más activos frente a hongos del género *Aspergillus* con un porcentaje de inhibición del micelio superior al 60% a las tres concentraciones ensayadas, en comparación con carbendazim:



Compuesto 4



Compuesto 5

El compuesto **4** acusó resultados simulares frente a hongos del género *Penicillum* y las actividades del resto de los compuestos frente a los otros géneros ensayados no mostraron resultados significativos. Como complemento se realizaron predicciones de toxicidad utilizando el servidor web ProTox-II. Los resultados predijeron que los compuestos **4** y **5** poseen una DL_{50} de 300 y 940 mg/Kg respectivamente y que no son hepatotóxicos, a diferencia de carbendazim que presenta con una DL_{50} de 5050 mg/Kg pero y se predice como hepatotóxico. Estos resultados podrían ser útiles para desarrollar nuevos derivados de N-sulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como agentes fungicidas.

IMPROVEMENT IN THE PRODUCTION OF ACTIVE CRUZAIN FOR *IN VITRO* INHIBITORS SCREENING ASSAYS

Natalia Carmona[1], M. Laura Mascotti[2], **Fernando A. Giannini**[3] and Héctor A. Baldoni*[,4]

[1]Laboratorio de Biología Molecular Estructural, FQByF, UNSL, San Luis, 5700, Argentina, necarmona@unsl.edu.ar. [2]IMIBIO-SL CONICET, FQByF, UNSL, San Luis, 5700, Argentina, mlmascotti@unsl.edu.ar. [3]Área de Química General e Inorgánica, FQByF, UNSL, San Luis, 5700, Argentina, fagian3@gmail.com. [4]IMASL-CONICET, FQByF, UNSL, San Luis 5700, Argentina, hbaldoni@gmail.com

chagas, cruzain, inhibitors

Chagas' disease is a chronic systemic parasitic infection caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*. A promising target for potential therapeutics against it is the major cysteine protease expressed by *T. cruzi*, cruzain. Cruzain is a member of the papain superfamily of cysteine proteases, and it is homologous to cathepsin-L. These enzymes degrade polypeptides and are characterized by having a common catalytic mechanism that involves a nucleophilic cysteine thiol in the catalytic triad. In the case of Chagas' disease, cruzain is present in all life stages of the trypanosome and is implicated in cellular entry and digestion of immunoglobins. Inhibition studies of cruzain in cell models indicated prevention and reduction of infection.

Previously, we demonstrated the expression of a recombinant cruzain in *E. coli* BL21(DE3) classic, pLys E, and Rosetta strains.[1] However, most of the produced protein was present as protein aggregates. Optimization of culture conditions, including inductor concentrations and temperature shifts, allowed us to maximize the production of soluble active cruzain in concentration, yield and purity suitable for in vitro high throughput screening assays to identify potentially new and novel cruzain inhibitors by both kinetic and endpoint assays. Preliminary fluorometric assays showed that the mature cruzain cleaves the synthetic fluorogenic peptide substrate N-CBZ-Phe-Arg-7-amido-4-methylcoumarin under our experimental conditions. With the aim of identifying new chemical scaffolds leading to the development of novel drugs useful in the treatment of Chagas' disease, we offer this assay for joint research activities and collaborations.

Referencias:

1- Carmona, N.; Gómez Barroso, J.A.; Baldoni, H.A.; Enriz, R.D.; Aguilar, C.F; Expression, purification and preliminary structural studies of cruzain protein. Mendoza. 2016. XXXIV Reunión Científica Anual de la Sociedad de Biología de Cuyo.

FUNCIONALIZACIÓN DE PIRAZOLES DE INTERÉS AGROALIMENTICIO

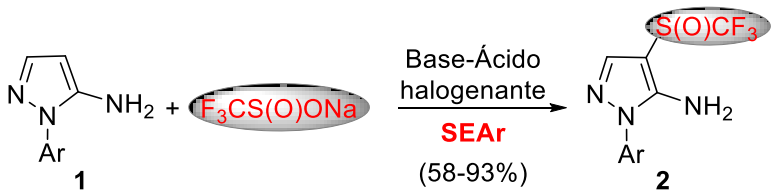
Javier F. Guastavino, **Elangeni Gilbert**, Silvana Plem y Marcelo C. Murguía.

Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química (INTEC), UNL – CONICET, Santa Fe, 3000, Argentina, egilbert@santafe-conicet.gov.ar

Heterociclos, Insecticidas, Sulfinilación

Se estima que para el año 2050 la población será cercana a los 9,7 billones de personas y se necesitará aumentar de forma sustentable la producción actual de alimentos entre un 70 y un 100%.[1] En esta área, los agentes químicos son una herramienta imprescindible para el desarrollo de intensificación sostenible. No obstante, la toxicidad de los compuestos comerciales actuales, el desarrollo de rápida resistencia y los crecientes requisitos regulatorios obliga a una constante innovación orientada al descubrimiento y generación de nuevos plaguicidas más selectivos y eco-compatibles.

En este trabajo se presenta la síntesis de distintos aril-pirazoles y su modificación estructural regio-selectiva. El principal problema en la síntesis de *Fipronil* (Bayer AG) es la sulfinilación ($CF_3S(O)$-), dado que se realiza con un reactivo gaseoso, tóxico y corrosivo como es el cloruro de trifluorometanosulfenilo (CF_3SCl) y posterior oxidación con reactivos tóxicos y explosivos.[2] Para solucionarlo, se investigaron reacciones de sulfinilación por SEAr con trifluorometanosulfinato de sodio (CF_3SO_2Na) como reactivo sulfinilante dado que es sólido, estable, fácilmente manejable y económico.



Se sintetizaron con éxito los 5-amino-1*H*-pirazoles (**1**) obteniéndose buenos rendimientos (80-95%) y regio-selectividad. Con estos derivados se realizaron reacciones de SEAr variando la proporción de reactantes (pirazol, complejo ácido-amina, agente halogenante, CF_3SO_2Na), la amina usada como base/catalizador, la naturaleza del ácido, el tiempo y el solvente. Los resultados obtenidos son muy buenos dado que se logró obtener con éxito los pirazoles sulfinilados correspondientes con rendimientos buenos y alta regio-selectividad.

En conclusión, en este trabajo se presenta una novedosa metodología de sulfinilación de pirazoles, a temperatura ambiente y con muy buenos rendimientos a partir de reactivos sencillos, comerciales y no peligrosos.

Referencias:

1- Godfray, H. Ch. J.; Beddington, J. R.; Crute, I. R.; Haddad, L.; Lawrence, D.; Muir, J. F.; Pretty, J.; Robinson, S.; Thomas, S. M.; Toulmin, C. *Science* 2010, ***327***, 812-818.

2- (a) Gharda, K. H. US 8,507,693 B2, 2013. (b) Chachignon, H.; Cahard, D. *Chin. J. Chem.* 2016, ***34***, 445-454.

TRIFLUOROETANOL COMO SOLVENTE Y COMPONENTE ACIDICO DE LA REACCIÓN DE PASSERINI. ACCESO VERDE Y DIRECTO A α-HIDROXIAMIDAS

Cecilia I. Attorresi, Javier A. Ramírez y **Gabriel F. Gola**.

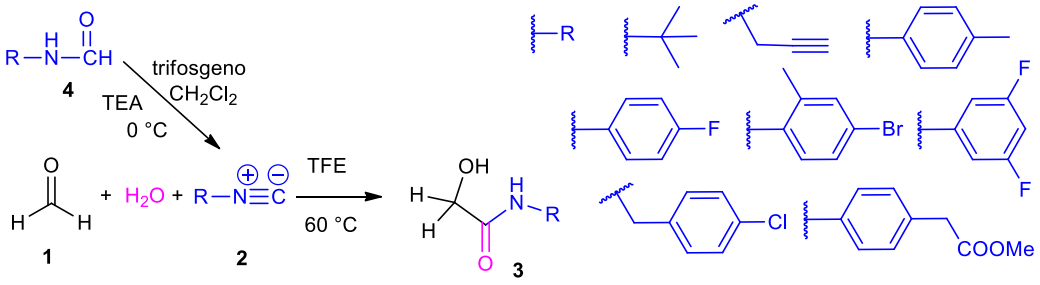
UMYMFOR – CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, C1428EGA, Buenos Aires, Argentina, ggola@qo.fcen.uba.ar

Multicomponente, trifluoroetanol, α-hidroxiamidas

Varias sustancias naturales, así como también muchos compuestos sintéticos bioactivos empleados clínicamente, comparten en común un fragmento de α-hidroxiamida en sus estructuras. Por ejemplo, este fragmento está presente en la vitamina B5 y la coenzima A.

Debido a su relevancia farmacéutica hay en literatura numerosas formas de preparar α-hidroxiamidas. La forma más clásica implica la condensación de los precursores adecuados y la manipulación de grupos protectores, lo que implica varios pasos de síntesis. Un enfoque menos explorado es utilizar la reacción multicomponente de Passerini, en su forma clásica, seguida de hidrolisis del éster formado o por empleo de un promotor, en ambos casos, sacrificando la economía de átomos. Otra opción es utilizar un ácido de Brønsted o de Lewis para dar una reacción de Passerini truncada limitando, por su labilidad al medio ácido, los isonitrilos empleables.

Durante nuestro trabajo en la síntesis de 4-imidazolidinonas, mediante reacción multicomponente basada en isonitrilos y usando 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) como solvente, hemos observado la formación de pequeñas cantidades de α-hidroxiamidas como subproductos. La hipótesis planteada fue que ocurría la reacción de Passerini truncada actuando TFE como componente acídico. Esto nos llevó realizar un estudio preliminar, donde se hizo reaccionar formaldehído acuoso (**1**) con distintos isonitrilos (**2**) obtenidos *in situ* a partir de la formamida (**4**) correspondiente (ver figura). Para nuestro placer, se obtuvieron las α-hidroxiamidas (**3**) con muy buenos rendimientos (55-80%).



El rol-dual del TFE, como solvente y componente ácido, resulta fundamental en el éxito de esta metodología verde y simple para el acceso a α-hidroxiamidas. A su vez, esta metodología se presenta como una posible alternativa para la síntesis de estructuras de mayor complejidad.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

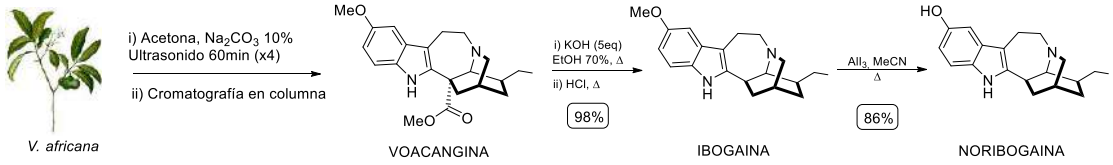
PREPARACIÓN DE NUEVOS ALCALOIDES SEMISINTÉTICOS DE LA IBOGA COMO POTENCIALES ANTIDEPRESIVOS

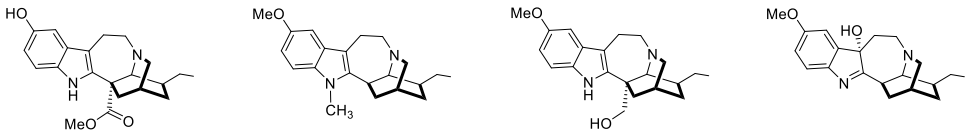
Bruno González, Gustavo Seoane e Ignacio Carrera[1]

[1]Laboratorio de Síntesis Orgánica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, 11800, Uruguay, brunogonzalez@fq.edu.uy

Ibogaina, alcaloides, antidepresivos.

La ibogaína es un alcaloide indólico que ha sido estudiado en profundidad por sus propiedades antiadictivas.[1] Nuestro grupo ha demostrado que noribogaína (metabolito activo de ibogaína) posee un novedoso y potente efecto antidepresivo en el modelo de nado forzado en ratas.[2] Sin embargo, la noribogaína tiene efectos no deseados ya reportados, como la alteración de la función cardíaca, que se vincula a su acción sobre los canales de potasio hERG.[3] Con estos antecedentes, propusimos un programa de química medicinal para desarrollar análogos seguros de noribogaína que mantengan o aumenten la actividad antidepresiva. En este trabajo mostraremos resultados relativos a la preparación de ibogaína, noribogaína y una biblioteca de alcaloides semisintéticos de la iboga a partir de voacangina. La misma es obtenida en un 1,2% de rendimiento a partir de la corteza de raíz de *Voacanga africana,* mediante un protocolo de extracción optimizado por nuestro grupo. Mediante hidrólisis, utilizando 5 eq de KOH y EtOH 70% como disolvente, y posterior descarboxilación en medio ácido se obtuvo ibogaína en un 98% de rendimiento. La misma fue desprotegida en la función éter metílico con AlI_3 en un 86%. El resto de los análogos se han preparado mediante estrategias sintéticas que comprenden oxidaciones selectivas y funcionalizaciones C-H, entre otras. Serán presentados resultados sintéticos de los análogos obtenidos, así como datos de su caracterización estructural.





Referencias:

(1) Belgers, M.; Leenaars, M.; Homberg, J. R.; Ritskes-Hoitinga, M.; Schellekens, A. F. A.; Hooijmans, C. R. *Transl. Psychiatry* **2016**, *6* (5), e826.
(2) Resultados no publicados.
(3) Koenig, X.; Kovar, M.; Boehm, S.; Sandtner, W.; Hilber, K. *Addict. Biol.* **2014**, *19* (2), 237–239.

SÍNTESIS DE NUEVOS ANÁLOGOS DE BRASINOESTEROIDES CON CADENA LATERAL DEL TIPO 24-NOR Y SU EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

César E. González[1], Luis Espinoza[1], Katy Díaz[1], Vanessa Aitken[1], Jocelyn Oyarce[1], Lautaro Taborga[1] y Andrés Olea[2].

[1]Laboratorio de Síntesis Orgánica, Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso, Avenida España 1680, Chile, cesar.gonzalez@usm.cl

[2]Instituto de Ciencias Químicas Aplicadas, Facultad de Ingeniería, Universidad Autónoma de Chile, El Llano Subercaseaux 2801, Santiago, Chile, CP 8900000.

Brasinoesteroides, Síntesis, Actividad Biológica.

Los brasinoesteroides (BRs) son hormonas de naturaleza polihidroxiesteroidal de bajo peso molecular, principalmente aislados desde fuentes vegetales[1]. Los BRs poseen propiedades promotoras de crecimiento y diferenciación, actuando en diversos procesos incluyendo germinación, crecimiento radicular y elongación del tallo, fotomorfogénesis en plántulas y diferenciación vascular, floración, fertilidad y senescencia, además de resistencia al estrés biótico y abiótico[2]. En este trabajo se presenta la síntesis de una serie de análogos de BRs con cadena lateral más corta de tipo 24-Nor, con funciones oxigenadas en forma de dioles en las posiciones C-22*S*/*R* y grupos benzoatos en C-23 (Figura). Los resultados observados de estos análogos en el Test Inclinación de la Lámina de Arroz (TILA) a distintas concentraciones, permitieron establecer que este nuevo requisito estructural representa una alternativa para que estos compuestos promuevan la elongación y crecimiento en las plantas. Los análogos fueron sintetizados desde el precursor **1** (Figura), previamente descrito por nuestro grupo de investigación[3]. Todos los compuestos fueron caracterizados por técnicas de 1D y 2D RMN.

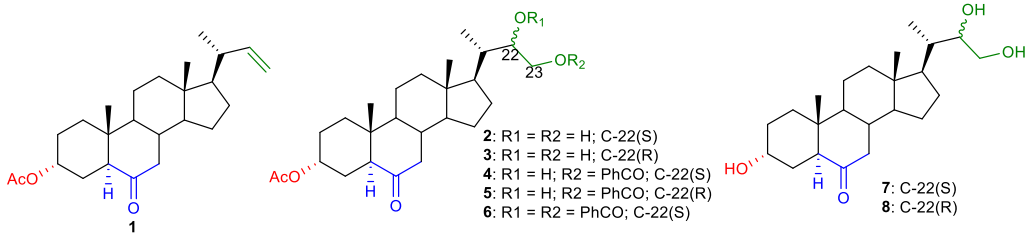


Figura. Nuevos Análogos de Brasinoesteroides.

Referencias:

1- Khripach, V. A.; Zhabinskii, V. N.; de Groot, A. E. Brassinosteroids. A new class of plant hormones. Academic Press, San Diego, 1999, p. 219.
2- Clouse, S. D.; Sasse, J. M. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol*. 1998, 49, 427-451.
3- Carvajal, R.; 1, González, C.; Olea, A. F.; Fuentealba, M.; and Espinoza, L. *Molecules*. 2018, 23, 1306; doi:10.3390/molecules23061306.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Proyecto FONDECYT N°1191330.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

APROXIMACIÓN QUIMIOENZIMÁTICA A LA SÍNTESIS TOTAL DEL ANTIBIÓTICO HIGROMICINA A

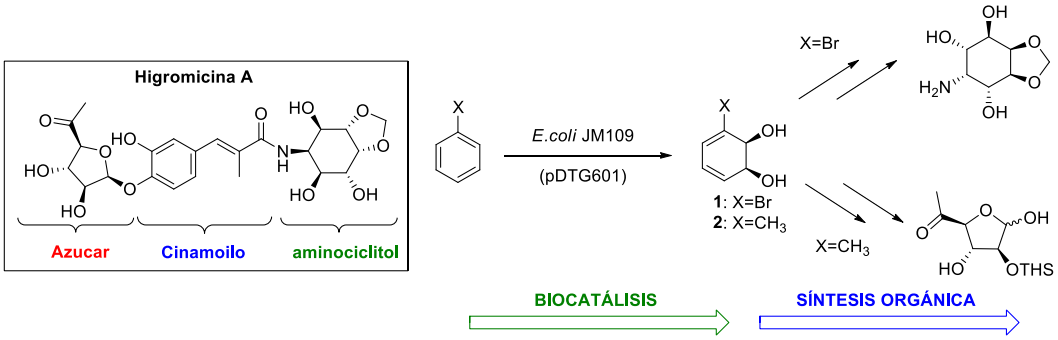
Gonzalo Carrau, Margarita Brovetto, Gustavo Seoane y **David González**.

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay
davidg@fq.edu.uy

Biocatálisis, síntesis asimétrica, higromicina A.

La higromicina A es un antibiótico aislado en 1953 a partir de un cultivo de *Streptomyces hygroscopicus*.[1] La misma exhibe una moderada actividad antimicrobiana frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, así como una excelente actividad *in vivo* frente a *Brachyspira hyodysenteriae*, el microorganismo responsable de la disentería porcina.[2] La higromicina A también presenta actividad inmunosupresora, ya que inhibe la proliferación de linfocitos. La estructura del antibiótico surge del ensamblaje biosintético de tres subunidades: una unidad furanosa, un residuo cinamoílo y un aminociclitol.

En el presente trabajo se describe la síntesis del residuo furanósico y aminociclitólico, partiendo de tolueno y bromobenceno respectivamente. La estrategia planteada para la síntesis de dichas subunidades consiste en un primer paso de biotransformación, para obtener los *cis*-ciclohexadienodioles **1** y **2**, seguido de diferentes etapas de síntesis orgánica convencional. Ya hemos competado la síntesis del aminociclitol natural en 8 pasos de síntesis a partir del compuesto **1**,[3] y se está trabajando en las etapas finales de obtención de la cetoaldosa. Una vez obtenidos ambos residuos, se unirá el azúcar al resido cinamoílo de acuerdo a lo descrito por Donohoe et al. (glicosidación de Mitsunobu),[4] y finalmente se unirá el aminociclitol mediante una reacción de amidación promovida por BOP.



Referencias:

1- Pittenger, R. C.; Wolfe, R. N.; Hoehn, M. M.; Marks P. N.; Daily, W. A.; McGuire, J. M. *Antibior. Chemother*, 1953, **3**, 1268-1278.
2- Omura, S. Nakagawa, A.; Fujimoto, T.; Saito, K.; Otoguro, K.; Walsh, J. C. *J. Antibiot.* 1987, **40**, 1619-1626.
3- Carrau, G.; Bellomo, A. I.; Suescun, L.; Gonzalez, D. *Eur. J. Org. Chem.*, 2019, **4**, 788-802.
4- Donohoe, T. L.; Flores, A.; Bataille, C. J. R.; Churruca, F. *Ang. Chem. Int. Ed. Eng.* 2009, **48**, 6507-6510.

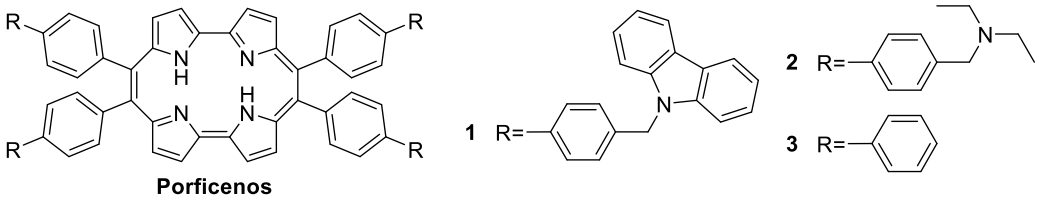
DISEÑO Y SÍNTESIS DE ESTRUCTURAS DERIVADAS DE PORFICENOS PARA SU APLICACIÓN EN LA INACTIVACIÓN FOTODINÁMICA DE MICROORGANISMOS

Edwin J. González, M. Gabriela Alvarez, Edgardo N. Durantini y Daniel A. Heredia

IDAS-CONICET, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas Físico-Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Rio Cuarto, Rio Cuarto, 5800, Argentina, edwin_gonzalez15@hotmail.com.

Porficenos, Efecto fotodinámico, Fotoinactivación

La aparición y el incremento de infecciones causadas por microorganismos patógenos resistentes a los antibióticos ha crecido drásticamente.[1] Esto ha estimulado a la investigación y desarrollo de nuevas estrategias para combatir la resistencia a los antimicrobianos. Una de las metodologías más prometedoras, que se está utilizando actualmente para las afecciones causadas por microorganismos resistentes, es la inactivación fotodinámica (PDI).[2] Un factor clave para mejorar la eficacia de la PDI es el desarrollo de fotosensibilizadores adecuados. En este marco, la síntesis de nuevos agentes derivados de porficenos puede resultar esencial para producir un impulso significativo en el desarrollo que ofrece esta terapia antimicrobiana.



Porficenos

La ruta sintética para la obtención de los porficenos se llevó a cabo según el análisis retrosintético, obteniendo los porficenos **1**, **2** y **3**, este último utilizado como referencia. El rendimiento global de reacción (luego de 6 pasos sintéticos para cada uno) fue de 2%, 2% y 4%, respectivamente. Los porficenos **1**-**3** presentaron una absorción intensa en la ventana fototerapéutica (entre 570 y 670 nm), lo que es muy útil para las aplicaciones biomédicas. Por otra parte, estudios fotodinámicos demostraron que los macrociclos tienen la capacidad de generar eficientemente especies reactivas de oxígeno, por lo que se evaluó su desempeño en la PDI. El compuesto **2** (5 μM) fue capaz de producir una fotoinactivación de *Candida albicans* superior al 99.7%, mientras que la erradicación de la levadura fue considerablemente menor con **1** y **3** (~96%). Así, estos resultados revelan que **2** tiene un gran potencial para su aplicación como agente fungicida. Además, demuestra que la presencia de cargas desempeña un papel fundamental en el diseño de agentes fototerapéuticos eficaces. En el caso de **2**, las aminas terciarias básicas presentes en la estructura adquieren cargas positivas a pH fisiológico, consiguiendo una mejor penetración celular y una mayor inactivación.

Referencias:

1- Nigam, A.; Gupta, D.; Sharma, A. *Microbiol. Res.* 2014, **169**, 643-651.
2- Durantini A.M., Heredia D.A., Durantini J.E., Durantini. E.N. *Eur. J. Med. Chem.* 2018, **144**, 651-661.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

N-ÓXIDOS DE AMIDINOQUINOXALINA: SÍNTESIS Y ACTIVIDAD FRENTE A BACTERIAS ANAEROBIAS

Nadia Gruber,[a] Liliana Fernández Canigia,[b] Juan Á. Bisceglia,[a] Daniel H. Gonzalez Maglio,[c] María B. García,[a] Mariela L. Paz,[c] Liliana R. Orelli[a]

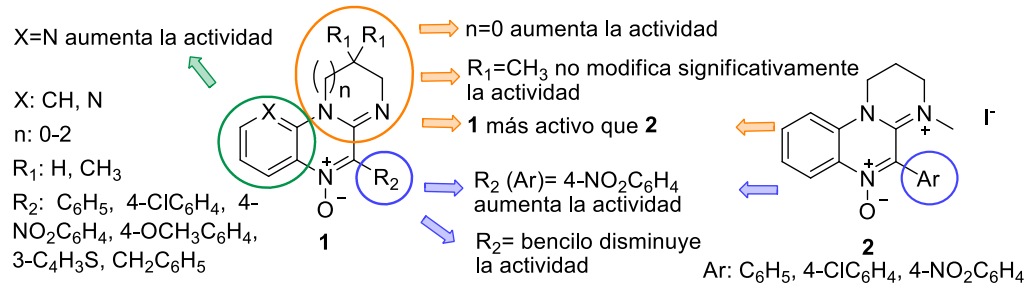
[a]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CONICET, Junín 956, (1113) Buenos Aires, Argentina; [b]Laboratorio de Microbiología, Hospital Alemán, Av. Pueyrredón 1640, (1118) Buenos Aires, Argentina; [c]Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU); Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, (1113) Buenos Aires, Argentina. ngruber@ffyb.uba.ar

Nitronas, ciclodeshidratación, anaerobios

Las bacterias anaerobias, parte importante de la microbiota normal, se comportan como patógenos oportunistas causando infecciones que pueden resultar graves. En las últimas décadas se observó un incremento preocupante de su resistencia a antimicrobianos,[1] haciendo necesaria la búsqueda de nuevas moléculas activas. En este trabajo se presenta el estudio de la actividad de *N*-óxidos de amidinoquinoxalina **1** y sus sales **2** como antibacterianos, así como una mejora en la síntesis de estas nitronas.

El último paso en la síntesis de las nitronas **1** consiste en una ciclodeshidratación que resulta espontánea,[2] pero demasiado lenta para algunos derivados. Este paso pudo ser promovido exitosamente con el agregado de base, permitiendo asimismo postular un mecanismo de reacción compatible con la formación de un carbanión.

Se realizó un estudio sistemático que incluyó dieciséis nitronas y cien aislamientos de bacterias anaerobias, correspondientes a once géneros. Se encontró que algunos derivados presentaron valores de CIM (concentración inhibitoria mínima) inferiores a las del metronidazol. Se establecieron relaciones estructura-actividad y se investigó de manera preliminar el mecanismo de acción. Se realizaron ensayos de citotoxicidad y se calcularon los índices de selectividad, que resultaron superiores al metronidazol en muchos casos. Por último, los parámetros ADME calculados indicaron perfiles adecuados para su administración por vía oral.



Referencias:

1- (a) Brook, I. Antimicrobial resistance of anaerobic bacteria. En Mayers, D.L. et al., Eds.; Springer International Publishing. *Antimicrobial drug resistance*, 2017, pp.1007-1040; (b) Alauzet, C.; Lozniewski, A.; Marchandin. H. *Anaerobe*, 2019, **55**, 40-53.

2- García, M. B.; Orelli, L. R.; Magri, M. L.; Perillo, I. A. *Synthesis*, 2002, **23**, 2687-2690.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SINTESIS DE BIBLIOTECAS DE α-HIDROXICETONAS Y DIOLES PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LA FEROMONA DE AGREGACIÓN DE *Diploschema rotundicolle*

Viviana Heguaburu, Hugo do Carmo, María Eugenia Amorós y Andrés González

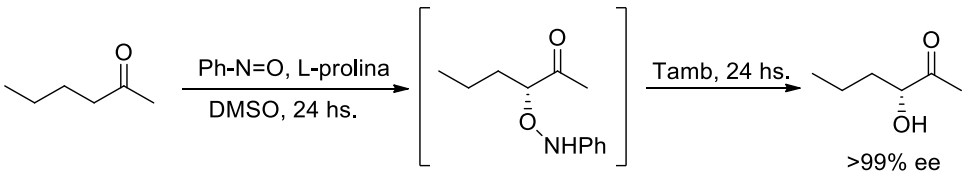
Departamento de Química del Litoral, Centro Universitario Regional Litoral Norte, Universidad de la República, Paysandú, 60000, Uruguay, vheguab@fq.edu.uy

Organocatálisis, feromona, taladro de los cítricos

Los escarabajos de antenas largas afectan varios cultivos, causando importantes pérdidas económicas. Por lo tanto, es esencial disponer de métodos efectivos para el monitoreo de estas plagas, a través del desarrollo de trampas de feromonas capaces de atraer una amplia diversidad taxonómica.[1] Este grupo de insectos comparte los componentes de su feromona de agregación masculina; 2,3-hexanodiol, 3-hidroxi-2-hexanona. También presentan variaciones del largo de cadena para los motivos hidroxicetona y diol dentro de la familia. En particular, el taladro de los cítricos, *D. rotundicolle*, es un coleóptero cerambícido nativo de distribución regional que genera severos daños en montes citrícolas del sur de Uruguay. Estudios preliminares realizados por nuestro grupo resultaron en la identificación del componente mayoritario de la feromona de agregación masculina, (*R*)-3-hidroxi-2-hexanona.

En este trabajo se presenta la síntesis de una biblioteca de estos compuestos para la correcta identificación de los componentes minoritarios de esta feromona, para su uso en monitoreo de plagas. Se empleó una metodología para la α-hidroxilación de alquilcetonas mediante el uso de organocatálisis. La síntesis de los compuestos ópticamente activos fue realizada partiendo de 2-alquilcetonas con nitrosobenceno y L o D-prolina en varios medios de reacción.[2] Esta reacción produce un intermedio aminooxicetona y luego de permanecer a temperatura ambiente por 24 h genera el producto deseado con excelente exceso enantiomérico. Para la síntesis de los 2,3-alquildioles, estos compuestos son reducidos con borohidruro de sodio para generar los distintos diasterómeros que son separados fácilmente por cromatografía.

Se prepararon bibliotecas de 3*R* y 3*S* hidroxialquilcetonas, y 2,3-alquildioles con largos de cadena de 6 a 10 carbonos para el estudio de la ecología química de estos insectos.



Referencias:

1- Hanks, L. M.; Millar, J. G. *J. Chem. Ecol.* 2016, **42**, 631-654.
2- Heguaburu, V.; do Carmo, H.; Parpal, F.; Amorós, M. A.; González, A. *Tetrahedron Lett.* 2017, **58**, 1738-1741.

APLICACIONES DE LA CATÁLISIS FOTO-RÉDOX UTILIZANDO LUZ VISIBLE: SÍNTESIS DE BENZOTIAZOLES

Adrián A. Heredia, Lydia M. Bouchet, Juan E. Argüello y Luciana C. Schmidt

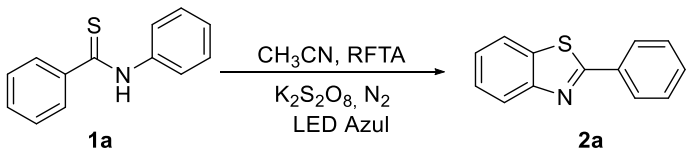
INFIQC-CONICET, Dpto. Qca. Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Córdoba, 5000, Argentina, aheredia@fcq.unc.edu.ar

Benzotiazoles, Foto-rédox, Riboflavina

El desarrollo de catálisis foto-rédox utilizando luz visible y fotosensibilizadores orgánicos se ha convertido en una poderosa técnica para la síntesis orgánica debido a la sustentabilidad, la disponibilidad inmediata, la no toxicidad, la facilidad de manejo y las potenciales aplicaciones de la luz visible.[1] Por otra parte, los benzotiazoles pertenecen a una importante clase de compuestos heterocíclicos que exhiben una amplia gama de propiedades biológicas como agentes antitumorales y antituberculosos, trazadores para placas de β-amiloide en la enfermedad de Alzheimer, antagonistas de los canales de calcio, actividad antitripanosómica, etc.[2] Debido a esto, la síntesis de benzotiazoles es un área de gran interés actual.

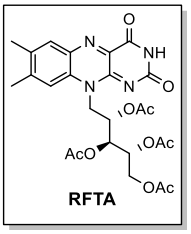
En este trabajo nos propusimos aplicar los conceptos de la catálisis foto-rédox en la reacción de ciclización de tioformanilidas (**1**) para la obtención de benzotiazoles (**2**) empleando luz visible.

En una primera instancia, se llevaron a cabo las reacciones de optimización y control usando como sustrato modelo la *N*-fenilbenzotioamida (**1a**). Para ello se analizaron varios colorantes orgánicos, fuentes de irradiación, tiempos de reacción, solventes y reactivos de sacrificio. Las condiciones de reacción óptimas se encuentran detalladas en el Ecuación 1. A continuación, se estudiaron los alcances y las limitaciones de esta metodología empleando una serie de tioformanilidas sustituidas tanto con grupos dadores como tomadores de electrones, así como *N*-alquilbenzotioamidas. Los rendimientos obtenidos de los correspondientes benzotiazoles resultaron ser de buenos a excelentes. Finalmente, se logró proponer un mecanismo de reacción basado en las evidencias experimentales de las reacciones de control y en los estudios espectrofotométricos en estado estacionario y resueltos en el tiempo.



1a **2a**

Ecuación 1



RFTA

Referencias:
1- König, B. *Eur. J. Org. Chem*. 2017, **2017**, 1979-1081.
2- Agarwal, S.; Gandhi, D.; Kalal, P. *Lett. Org. Chem*. 2017, **14**, 729-742.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

DISEÑO Y SÍNTESIS DE DIADAS PORFIRINA-BENZIMIDAZOL FENOL PARA EL ESTUDIO DE SISTEMAS BIOINSPIRADOS EN FOTOSINTÉSIS ARTIFICIAL

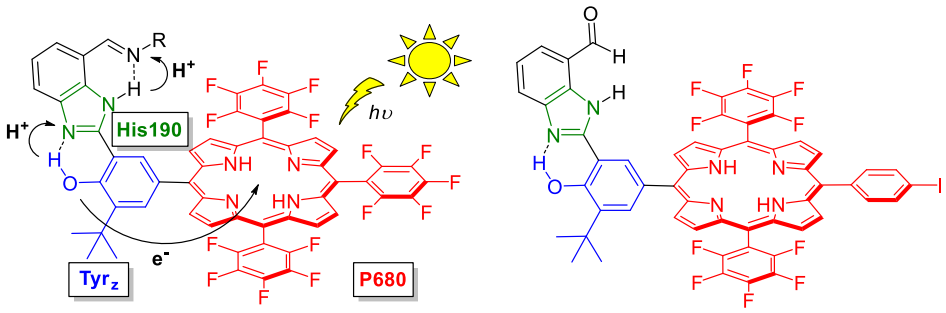
S. Jimena Mora[1], **Daniel A. Heredia**[2], Emmanuel Odella[1], Devens Gust[1], Thomas A. Moore[1], Ana L. Moore[1]

[1]School of Molecular Sciences, Arizona State University, Tempe, Arizona, 85287, United States.

[2]IDAS-CONICET, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas Físico-Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto, Río Cuarto, X5804BY, Argentina, dheredia@exa.unrc.edu.ar.

Porfirina-Benzimidazol Fenol, Transferencia de Electrón Acoplada a Protón, Fotosíntesis Artificial

La fotosíntesis artificial podría operar más eficientemente que la fotosíntesis natural, ya que puede ser diseñada racionalmente con el objetivo de optimizar la conversión de energía solar. En este marco, se han sintetizado díadas porfirina-benzimidazol fenol para estudiar reacciones de transferencia de electrón acoplada a protón (PCET), inducidas por fotoexcitación. Se han elegido porfirinas con alto potencial de oxidación para modelar P680, el clúster fotoactivo de clorofila que forma parte del Fotosistema II (FSII). Las mismas presentan dos o tres grupos pentafluorofenilo en las posiciones *meso*. El grupo benzimidazol fenol (BIP) modela el mediador redox Tirosina-Histidina (Tyr_z-His190) del FSII. La oxidación de Tyr_z por $P680^{\bullet+}$ (estado fotoexcitado de P680) ocurre con la transferencia del protón fenólico a His190. Las díadas se diseñaron para estudiar procesos de transferencia de un protón (E1PT) y de dos protones (E2PT), como consecuencia de la oxidación del fenol mediada por el estado excitado de la porfirina.



El proceso sintético de los compuestos fue optimizado obteniendo buenos rendimientos globales de reacción. La porfirina *bis*-pentafluorofenilo unida a BIP proporciona una plataforma versátil para la introducción de grupos aceptores de electrones y/o grupos de anclaje para unir el macrociclo tetrapirrólico a nanopartículas semiconductoras. Las triadas así formadas son materiales prometedores para su utilización en celdas de *water splitting*. Finalmente, los tres requisitos fundamentales para el diseño y síntesis de estos sistemas artificiales considerados fueron: porfirinas con alto potencial redox, acoplamiento electrónico adecuado entre la porfirina y el BIP, y una red de enlaces de puente H bien definida, formada entre los sitios donde ocurre la transferencia de protones.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS DE BENZOCROMENOS MEDIANTE REACCIONES DE TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA CON LUZ VISIBLE

Micaela D. Heredia,[a] María E. Budén,[a] Roberto A. Rossi[a]

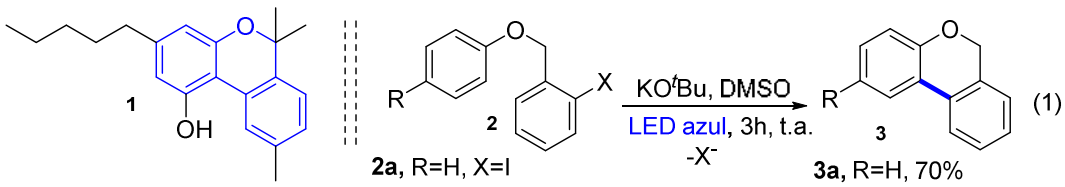
[a]Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, XHUA5000, Argentina, micaelaheredia22@gmail.com

Benzocromenos, Heterociclos, Fotoquímica

El anillo de 6*H*-benzo[*c*]cromeno es considerado, actualmente, como una de las subestructuras más importantes en el campo de la química farmacéutica moderna,[1] y se encuentra presente en numerosos productos naturales. Un ejemplo lo constituye el *Cannabinol* (**1**), que presenta reconocida actividad antimicrobiana. [2]

En bibliografía existen diferentes síntesis de este núcleo que involucran, por ejemplo, el uso de $PdCl_2(MeCN)_2$ en DMA a 120 °C[3] o neocuproína-KO^{t}Bu en benceno.[4] Sin embargo, estas metodologías implican el uso de elevadas temperaturas, solventes tóxicos y emplean diferentes ligandos, algunos de ellos no disponibles comercialmente.

La luz es un reactivo limpio que no deja residuos contaminantes y que, además, simplifica la purificación del producto. Recientemente, se han obtenido benzocromenos utilizando fotocatalizadores de iridio.[5] En este trabajo se presenta una novedosa y sencilla estrategia sintética para la obtención de núcleos de benzocromenos (**3**) a partir de 2-halobencilfenil éteres (**2**) con muy buenos rendimientos aislados (ec. 1). La misma se realiza en condiciones suaves de reacción, empleando KO^{t}Bu y luz visible a cortos tiempos, temperatura ambiente (t.a.) y libre de metales de transición.



Además, con esta simple metodología, se logró sintetizar también diversas familias de heterociclos cambiando el puente que conecta ambos sistemas aromáticos. Así, se obtienen también carbazoles y fenantridinas con muy buenos rendimientos.

Referencias:

1- Pratap, R.; Ram, V. *J. Chem. Rev.* 2014, **114**, 10476–10526.
2- Appendino, G.; Gibbons, S.; Giana, A.; Pagani, A.; Grassi, G.; Stayri, M.; Smith, E.; Rahman, M. M. *J. Nat. Prod.* 2008, **71**, 1427.
3- Ortiz Villamizar, M. C.; Zubkoy, F. I.; Puerto Galvis, C. E.; Vargas Mendez, L. Y.; Kouznetsov, V. V. *Org. Chem. Front.* 2017, **4**, 1736.
4- Sun, C.; Gu, Y.; Huang, W.; Shi, Z. *Chem. Commun.* 2011, **47**, 9813-9815.
5- Deng Q.; Tan, L.; Xu, Y.; Liu, P.; Sun P. *J. Org. Chem.* 2018, **83**, 6151-6161.

DISEÑO RACIONAL DE ANTIFUNGICOS DERIVADOS DE 1,2,4-TRIAZOL HACIA LA BUSQUEDA DE "FRAGMENTOS PRIVILEGIADOS"

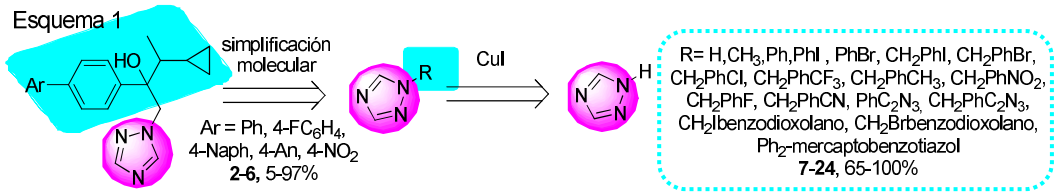
Natividad Herrera Cano,[a] Sebastián A. Andujar,[b] Renata Bence,[a] Daniel A. Wunderlin,[a] [c] Ricardo D. Enriz[b] y Gabriela E. Feresin[d]

.[a]ICYTAC, Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos de Córdoba, CONICET. Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, 5000-Córdoba, Argentina. [b]Facultad de Química Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, 5700 San Luis, Argentina. IMIBIO-SL (CONICET), 5700 San Luis, Argentina. [d]Instituto de Biotecnología, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de San Juan, CP 5400, San Juan, Argentina, nhc@fcq.unc.edu.ar

Azoles, antifúngicos, relación estructura-actividad.

La simplificación estructural mediante el truncado de grupos innecesarios es una estrategia poderosa para mejorar la eficiencia y el éxito en el diseño de fármacos.[1] Se propuso identificar los "fragmentos privilegiados", de derivados de triazol, responsables de la actividad antifúngica frente a *Botrytis cinerea* (BC) y *Aspergillus niger* (AN) y proponer un mecanismo de acción a nivel molecular, mediante estudios *in sílico*. Se sintetizaron los derivados (**2**-**6**) del pesticida comercial Ciproconazol (**1**),[2] resultando ser activos contra algunos de los microorganismos ensayados, esquema 1.

Esquema 1

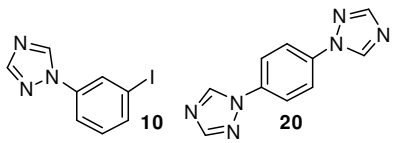


En búsqueda de las subunidades bioactivas, se sintetizaron derivados de triazol (**7**-**24**), con buenos rendimientos (65-100%), mediante la arilación de 1,2,4-triazol empleando CuI como catalizador.

Dos compuestos presentaron la mejor actividad contra BC y AN, R= Ph3I (**10**) y PhC_2N_3 (**20**) con valores de CIM_{100} de 25 µg/mL y 12,5 µg/mL para BC y 12,5 µg/mL y 1,56 µg/mL para AN, respectivamente.

La incorporación de iodo u otro anillo de triazol muestra un incremento de su bioactividad. Estos resultados pudieron explicarse mediante estudios de modelado molecular, en los que los compuestos activos (**10** y **20**) presentaron interacciones con el sitio activo de la enzima muy similares a los observados con **1** y voriconazol.

Se lograron obtener análogos simplificados de ciproconazol con rendimientos excelentes y con actividad antifúngica destacable lo que ayudo a comprender aún más las subestructuras responsables de la bioactividad en este tipo de derivados.



Referencias:

1- Wang, S.; Dong, G.; Sheng, C. *A.P.S.B.* 2019, en prensa.
2- Herrera Cano, N.; Santiago, A.N. *Tetrahedron*, 2014, **70**, 280-285.

SÍNTESIS DE COMPLEJOS NHC-Au(I) CONTENIENDO LIGANDOS GLICOSÍDICOS

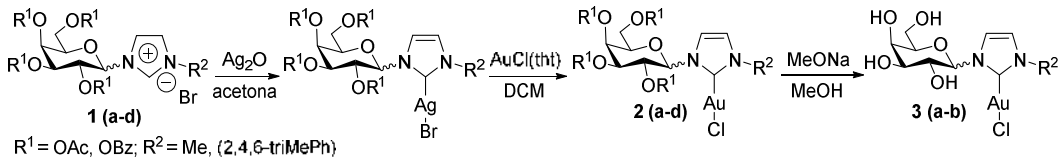
Ariana W. Hobsteter, Mercedes A. Badajoz, Marcos J. Lo Fiego y Gustavo F. Silbestri

INQUISUR, Departamento de química, Universidad Nacional del Sur (UNS)-CONICET, Av. Alem 1253, B8000CPB Bahía Blanca, Argentina. gsilbestri@uns.edu.ar

Oro, carbenos *N*-heterocíclicos, hidratos de carbono

La preocupación por el medio ambiente y la sustentabilidad química explica el interés por el desarrollo de reacciones en agua. Muchos de los complejos y ligandos utilizados en catálisis homogénea son escasamente solubles o hidrófobos. La estrategia más común utilizada para transformarlos en moléculas hidrosolubles, consiste en introducir en su estructura grupos funcionales hidrofílicos. A pesar de los numerosos ligandos fosfina hidrosolubles para catálisis en medio acuoso,[1] los ligandos carbeno *N*-heterocíclicos (NHC) pueden servir para mejorar la estabilidad o actividad de los catalizadores, como lo hacen en disolventes orgánicos convencionales;[2] sin embargo, son pocos los ejemplos publicados y la información que se tiene sobre la estabilidad de los enlaces metal-carbeno frente a la hidrólisis.[3] Por otra parte, en los últimos años, el uso de catalizadores de oro se ha incrementado debido a su alta eficiencia en transformaciones químicas.[4] Teniendo en cuenta la solubilidad en agua de los carbohidratos, se convierten en blancos interesantes para ser empleados como ligandos de los complejos NHCs, permitiendo su reciclaje y reutilización en procesos catalíticos.

En esta comunicación se presentan los resultados obtenidos en la síntesis, caracterización y estabilidad de complejos NHC-Au(I) conteniendo galactopiranosa como ligando.



A partir de las sales **1a-d**,[5] se prepararon los derivados NHC-Ag-Br por reacción directa con Ag_2O, y mediante su coordinación al precursor metálico [AuCl(tht)] se lograron obtener los complejos de oro en excelentes rendimientos. Finalmente, la desprotección de los oxhidrilos conduce a los complejos hidrosolubles **3a-b**. Las características diferenciales servirán para evaluar su comportamiento catalítico.

Referencias:

1- Cornils, B.; Herrmann, W.A. *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis: Concepts and Applications, VCH, 2nd ed.*, 2004.
2- Hadn, F.E.; Jahnke, M.C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 3122.
3- Fernández, G.A.; Chopa, A.B; Silbestri, G.F. *Catal. Sci. Technol.* 2016, **6**, 1921-1929.
4- Lein, M.; Rudolph, M.; Hashmi, S.K.; Schwerdtfeger, P. *Organometallics.* 2010, **29**, 2206.
5- Hobsteter, A.; Holst, V.; Lo Fiego, M.J.; Silbestri, G.F. *XXXII CAQ*, 2019, 191-193.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

EFECTO DE LA ARQUITECTURA MACROMOLECULAR EN COPOLIMEROS ANFIFILICOS CON PROPIEDAD ESPECIFICA

Agustín Iborra, Juan M Giussi y Omar Azzaroni

Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA) - Departamento de Química - Facultad de Ciencias Exactas - Universidad Nacional de La Plata - CONICET, 1900 La Plata – Argentina

Macrosurfactantes, Arquitectura, Detergencia.

En la década del cincuenta, Griffin estableció una escala en función del balance lipofilico hidrofílico (HLB) para moléculas anfifílicas. Esto permitió dar el primer paso en la predicción del comportamiento dominante de un surfactante (agente activo de superficie) y una mejor selección de los mismos según su uso. En trabajos anteriores hemos encontrado que es posible diseñar un macrosurfactante que presente un comportamiento específico en interface de manera tal de conseguir una relación de HLB controlado mediante una polimerización radical por transferencia de átomo (ATRP) utilizando una dupla de metacrilatos como bloques de construcción de la macromolécula en donde los grupos pendientes de los mismos son causantes del carácter anfifílico permitiendo dar un nuevo paso en el diseño “ad hoc” de la síntesis polimérica. Hasta el momento, poco se sabe cómo influye la arquitectura de dicho co-polímero en el comportamiento de un macrosurfactante. Y es por ello por lo que en el presente trabajo, se aborda la síntesis, caracterización y propiedades en solución de un detergente polimérico basado en metacrilatos de cadena larga polimerizados desde macroiniciadores hiperramificados tipo estrella. Donde, se prepararon los macroiniciadores hiperramificados tipo estrella generación 2, 3 y 4 mediante una reacción de sustitución en el grupo acilo del bromuro de α-bromoisobutirilo por parte de los precursores hiperramificados generando múltiples puntos de inicio para la polimerización (G2, G3 y G4). En un segundo paso, la polimerización del ácido lauril metacrílico (LMA) y Poli (etilen glicol) metil éter metacrilato (PEGMA) representado en la Figura 1.

Las diferentes generaciones de copolímeros hiperramificados tipo estrella LMA-co-PEGMA se sintetizaron con éxito mediante polimerización radicalaria por transferencia de átomo (ATRP). Si bien la descomposición térmica de las estructuras hiperramificadas no mostró cambios respecto a la estructura lineal, las transiciones térmicas de primer y segundo orden se vieron afectadas por efecto de la arquitectura macromolecular. Por último, el análisis de tensión superficial mostró un grado de detergencia comparable para ambas arquitecturas y una marcada variación de la temperatura de transición ovillo glóbulo respecto de la estructura lineal.

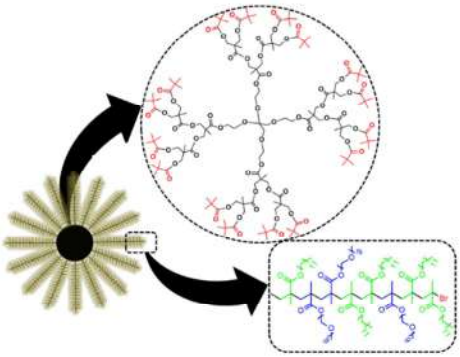


FIGURA 1. Esquema de la estructura del copolímero hiperramificado estrella generación 2 (LMA-co-PEGMA-G2). En azul se representa al monómero PEGMA (el cual posee aproximadamente 9 unidades de etilen glicol repetitivas en su estructura aportando el carácter hidrofílico) y en verde al monómero LMA con una cadena de 12 átomos de carbono aportando la parte hidrofóbica.

ACCESO A UNA BIBLIOTECA DE COMPUESTOS ESTRUCTURALMENTE COMPLEJOS A PARTIR DE CUATRO ROTENOIDES. EVALUACION DE LA ACTIVIDAD ANTI-TRIPANOSOMATIDOS.

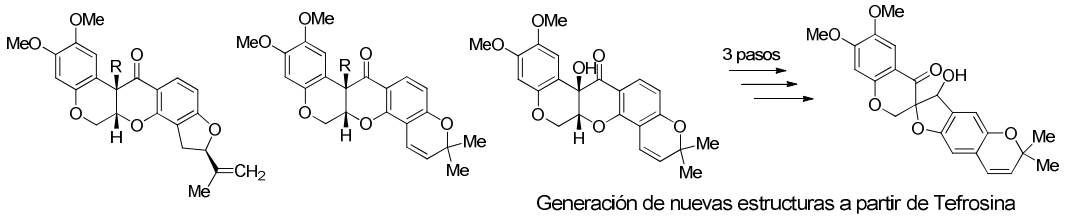
Marcelo Incerti, Magdalena Rodriguez, Valentina Gimenez, Andrea Medeiros, Marcelo Comini y Eduardo Manta.

Laboratorio de Química Farmacéutica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, 11800, Uruguay, mincerti@fq.edu.uy.

Rotenoides, Diversidad, Tripanosomátidos

Motivados por el éxito de los productos naturales en el descubrimiento de nuevos fármacos, se han desarrollado métodos sintéticos para generar nuevas moléculas; como por ejemplo la síntesis orientada a la diversidad (DOS). La metodología DOS se basa en el concepto de ruta ramificada; el cual consiste en la utilización de un sustrato común y una serie divergente de reacciones que generan complejidad para crear una colección de compuestos con diferentes esqueletos moleculares[1]. Este sustrato común generalmente son productos naturales, los cuales deben obtenerse en grandes cantidades, de manera que puedan ser tomados como candidatos sobresalientes para utilizarlos en estrategias sintéticas de búsqueda de diversidad y complejidad (CtD). En bibliografía se encuentran numerosas citas en las cuales a partir de modulación de pequeñas moléculas naturales relativamente planas con alto carácter sp^3 y baja complejidad estereoquímica se crean este tipo de bibliotecas de compuestos que son utilizadas para diferentes objetivos biológicos[2]. La generación de bibliotecas de compuestos a través de estas metodologías tiene un impacto preponderante en la aparición de nuevas drogas en el mercado.

Este trabajo tiene como objetivo general crear compuestos complejos y diversos, tomando productos naturales fácilmente disponibles como los Rotenoides (figura) y en 5 o menos pasos sintéticos generar compuestos complejos, diferentes del producto natural original. De este modo se genera una biblioteca de compuestos con la finalidad de identificar posibles moléculas con actividad biológica. En la figura se muestra un ejemplo de generación de dichos esqueletos estructurales. Los compuestos sintetizados fueron evaluados contra la forma infectiva *Trypanosoma brucei* presentando algunos de ellos EC50 en el orden µM bajo.



1 R = H Rotenona
2 R = OH Rotenolona
3 R = H Deguelina
4 R = OH Tefrosina

Generación de nuevas estructuras a partir de Tefrosina

1- Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, **43**, 46-48.
2- García, A.; Drown, B. S.; Hergenrother, P. J. *Org. Lett.* 2016, **18**, 4852-4855.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

ÉSTERES DEL ÁCIDO POLIFOSFÓRICO EN LA SÍNTESIS DE TIOIMIDATOS CÍCLICOS A PARTIR DE ω-AMINOALCOHOLES

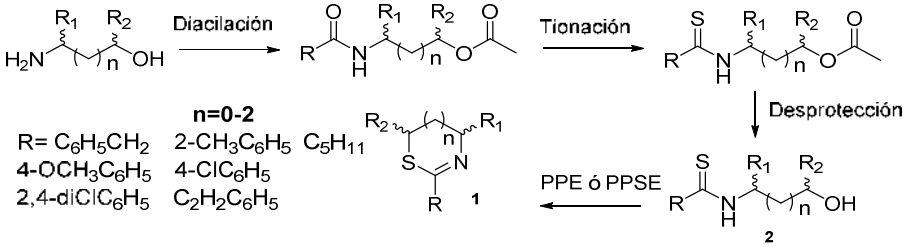
Natalia B. Kilimciler,[1] María C. Mollo,[1] Juan A. Bisceglia,[1], Michele Mancinelli[2] y Liliana R. Orelli.[1]

[1]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CABA, 1113, Argentina, natalia.kilimciler@gmail.com
[2]Department of Industrial Chemistry "Toso Montanari" School of Science, University of Bologna, Viale Risorgimento 4, I-40136, Bologna, Italy.

Tioimidatos cíclicos, microondas, ésteres de APP.

Las 2-tiazolinas presentan gran interés tanto por poseer actividad anti-HIV, antifúngica y antineoplásica, como por sus aplicaciones como intermediarios sintéticos y como ligandos en síntesis y catálisis asimétrica. Nuestro grupo viene desarrollando métodos para la obtención de diversos heterociclos nitrogenados empleando reacciones de ciclodeshidratación asistidas por microondas y promovidas por ésteres del ácido polifosfórico (PPE y PPSE),[1,2] que permiten trabajar en condiciones suaves. Además, estos ésteres son estables, no tóxicos ni corrosivos, y los subproductos generados durante la reacción son hidrosolubles y no resultan nocivos para el medio ambiente.

La ruta sintética propuesta consiste en la heterociclación de las hidroxitioamidas **2** promovida por polifosfato de etilo (PPE) o de trimetilsililo (PPSE) y asistida por microondas. Los precursores **2** se obtuvieron mediante la siguiente secuencia.



Se realizó la optimización rigurosa de cada paso de reacción, obteniéndose rendimientos globales de buenos a excelentes (55-91%). La reacción de heterociclación se realizó utilizando radiación microondas y ésteres del ácido polifosfórico (PPE o PPSE) en ausencia de metales, catalizadores o aditivos, conduciendo a los correspondientes tioimidatos cíclicos **1** como únicos productos, con rendimientos muy satisfactorios (70-90%) y en tiempos de reacción muy breves (1-4 minutos). Para corroborar el mecanismo de reacción propuesto (tipo S_N2) se investigó la ciclización de un derivado quiral y se determinó la configuración absoluta del producto mediante VCD.

Este es el primer método general para la síntesis de tioimidatos cíclicos de 5 a 7 eslabones. Las tetrahidro-1,3-tiazepinas (**1**, n=2) son especialmente relevantes, dada la escasez de datos en literatura y la dificultad de las ciclizaciones que conducen a heterociclos de tamaño mediano.

Referencias:

1- García, M. B., Orelli, L. R. *Tetrahedron Lett.* 2006, **47**, 4857-4859.
2- Mollo, M. C., Orelli, L. R. *Org. Lett.* 2016, **18**, 6116-6119.

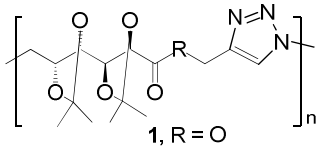
NANOENCAPSULACIÓN DE CILOSTAZOL EN POLI(AMIDA-TRIAZOLES) Y POLI(ESTER-TRIAZOLES) DERIVADOS DE D-GALACTOSA

Verónica Rivas,[a,b] Rocío Díaz Peña,[c] Daniela Alvarez,[c] Karina Martinez,[d] Leonardo Lizarraga,[e] Oscar Varela,[a,b] Oscar Pérez[c] y **Adriana Kolender**.[a,b]*

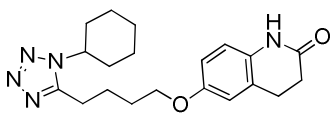
[a]Depto. Química Orgánica, [b]CIHIDECAR-CONICET-UBA [c]IQUIBICEN-CONICET, [d]ITAPROQ Depto Industrias. FCEN, UBA, Ciudad Universitaria, C1428EHA. [e]CIBION-CONICET. Godoy Cruz 2390. Buenos Aires. Argentina. adrianak@qo.fcen.uba.ar

Politriazol, Nanopartículas, Hidratos de Carbono.

En el marco de la química sustentable, se tiende a la utilización de recursos naturales renovables, al desarrollo de métodos de polimerización en condiciones ambientalmente benignas y a la posibilidad de degradación de los materiales obtenidos. En base a estos postulados, se sintetizaron poli(éster-triazoles) **1** y poli(amida-triazoles) **2** derivados de D-galactosa, por polimerización por cicloadición entre azida y alquino catalizada por cobre (CuAAC), materiales susceptibles de degradación química. La combinación de grupos amida, éster y triazol (como conexión entre unidades repetitivas) con grupos isopropilidén (como protectores de los hidroxilos secundarios) condujo a variantes en las propiedades de los polímeros. Por otra parte, el cilostazol es un principio activo aplicado al tratamiento de la claudicación intermitente, pero posee efectos secundarios adversos y baja solubilidad en agua. Se propuso la nanoencapsulación como estrategia para mejorar la administración. Se ensayaron condiciones de formación de nanopartículas para cada polímero, variando: métodos de preparación (nanoprecipitación; emulsificación/evaporación del solvente), surfactantes (Tween 20, Tween 80, Brij O10, alcohol polivinílico (PVA)), solventes (DMSO, CH_2Cl_2), concentración de polímero (0,3 – 4,0 mg/ml), relación fase orgánica-fase acuosa (1:2 a 1:10) y proporción polímero-cilostazol (5:1 a 25:1). El tamaño de las partículas obtenidas se midió por dispersión de luz dinámica (DLS) y se evaluó su estabilidad durante 4 semanas. En función de los resultados obtenidos, se determinaron las condiciones óptimas para la preparación de las partículas que se usarían para encapsular cilostazol. Se obtuvieron dos rangos de tamaño: ~15 nm de diámetro, con Brij O10 y ~230 nm, con PVA. Sobre muestras seleccionadas se evaluó el potencial zeta, obteniéndose valores del orden de -10 mV. Los sistemas más pequeños fueron capaces de retener el 100% del principio activo, mientras que los de mayor tamaño tuvieron menor eficiencia de encapsulación. Sin embargo, el sistema total es versátil pues pueden obtenerse nanopartículas muy pequeñas, capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, con dosis bajas de cilostazol; o bien, partículas mayores con una carga superior del principio activo.



1, R = O
2, R = NH



cilostazol

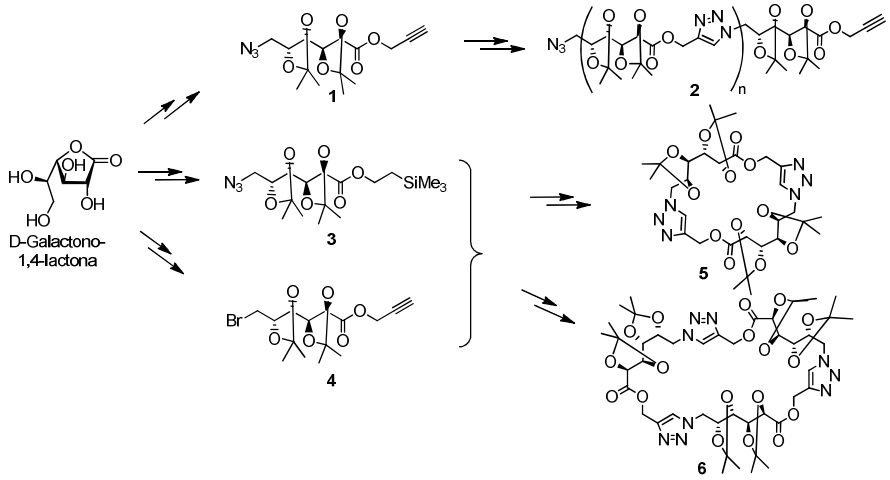
SINTESIS DE OLIGO(ESTER-TRIAZOLES) CICLICOS DERIVADOS DE HIDRATOS DE CARBONO

Verónica Rivas, Nicolás Labonia, Oscar Varela y **Adriana Kolender**

CIHIDECAR-CONICET-UBA, Dpto. Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. Buenos Aires, 1428, Argentina, varela@qo.fcen.uba.ar; adrianak@qo.fcen.uba.ar

Polimerización *click*, oligómeros cíclicos, polímeros.

Recientemente hemos descripto la síntesis de poli(éster-triazoles) derivados de hidratos de carbono, por polimerización *click* de cicloadición entre azida y alquino catalizada por cobre (CuAAC).[1] Como productos secundarios se obtuvieron oligómeros cíclicos, los cuáles resultan de interés debido a su capacidad para coordinar aniones y cationes y actuar como receptores de los mismos. A partir de D-galactono-1,4-lactona se sintetizó el monómero 6-azido-6-desoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-D-galactonato de propargilo (**1**), cuya polimerización *click* condujo al poli(éster-triazol) **2**, junto con los productos minoritarios, el dímero **5** y el trímero **6**. A fin de realizar los estudios proyectados se diseñaron y condujeron estrategias sintéticas para **5** y **6**, con el azidoéster de trimetilsililetilo **3** y el bromoéster de propargilo **4** como intermediarios clave.



Los productos obtenidos se caracterizaron por espectroscopía IR, RMN ^{1}H y ^{13}C, HRMS y SEM. El análisis térmico reveló que el polímero era estable hasta más de 270 °C; por calorimetría diferencial de barrido (DSC) presentaba en el primer calentamiento una fusión a 197 °C y, en el segundo calentamiento, una transición vítrea (T_g) en 103 °C. En el caso del dímero cíclico, se observó en el primer calentamiento una fusión a 212 °C, y en el segundo calentamiento: T_g a 90 °C, cristalización a 107 °C y fusión a 209 °C.

Referencias:

1- Rivas, M.V.; Petroselli, G.; Erra-Balsells, R.; Varela, O.; Kolender, A. A. *RSC Advances* 2019, **9**, 9860-9869.

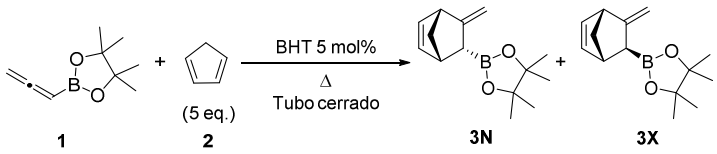
ALENILBORONATO DE PINACOL: UN NUEVO DIENÓFILO DE DIELS-ALDER

Natalia Labadie, Noelia S. Medran y Silvina C. Pellegrinet

Instituto de Química Rosario (CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario (2000), Argentina. E-mail: pellegrinet@iquir-conicet.gov.ar.

Reacción de Diels-Alder, Organoboro, Alenos.

Los alenos son compuestos que participan de diferentes reacciones pericíclicas con facilidad, ya sea reacciones de Diels-Alder (DA), cicloadiciones 1,3-dipolares o cicloadiciones [2+2].[1] Dada la experiencia de nuestro grupo en el estudio de reacciones de DA con dienófilos sustituidos con boro[2] y considerando que no se han reportado hasta el momento reacciones de DA de compuestos alenilboro, nos propusimos investigar la utilización de alenilboronato de pinacol (**1**) como dienófilo. Para tal fin, exploramos la reactividad de **1** con el dieno altamente reactivo ciclopentadieno (**2**).



Se ensayó la reacción entre **1** y **2** en diferentes condiciones, con calentamiento en tubo cerrado en un rango de temperaturas entre 80 y 200 °C. Se probaron solventes de distinta polaridad y condiciones sin solvente. En todos los casos se observó la formación del cicloaducto **3**, en forma de una mezcla *endo/exo* 1:1, con rendimientos de hasta 84%. El estudio de esta reacción fue acompañado de los cálculos computacionales correspondientes a las posibles cicloadiciones [4+2] y [2+2] entre los reactivos. Se encontraron diferentes mecanismos competitivos que conducen a la formación de productos isoméricos, pero el camino con la barrera energética más baja es la reacción de DA que lleva a la formación de **3**. Resultó de interés la localización de estructuras de transición para la formación de los productos de cicloadición [2+2] a partir de los cicloaductos [4+2], las cuales indican la posibilidad de un reordenamiento sigmatrópico [3,3] entre los isómeros. Este trabajo logró mostrar el potencial de los compuestos alenilboro como dienófilos tanto por la reactividad y la selectividad observadas como por la posibilidad de obtener otros compuestos isoméricos con diferentes esqueletos carbonados bicíclicos a partir de los mismos materiales de partida.

Referencias:

1- N. Krause and A. S. K. Hashmi, Eds., *Modern allene chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, 2004.

2- (a) A. M. Sarotti, P. L. Pisano, S. C. Pellegrinet *Org. Biomol. Chem.* 2010, **8**, 5069–5073. (b) M. M. Vallejos, N. Grimblat, S. C. Pellegrinet *RSC Adv.* 2014, **4**, 36385–36400. (c) N. Grimblat, A. M. Sarotti, P. L. Pisano, Pellegrinet, S. C. *New J. Chem.* 2016, **40**, 1966–1969. (d) P. L. Pisano, S. C. Pellegrinet, *RSC Adv*, 2018, **8**, 33864–33871.

SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE ANÁLOGOS ACÍCLICOS DE NUCLEÓSIDOS MEDIANTE REACCIONES ORGANOCATALIZADAS

Leticia Lafuente,[a] Mariano Nigro,[a] Lautaro Maidana,[a] Juan Bisceglia,[b] Liliana Orelli,[b] Adolfo Iribarren[a] y Elizabeth Lewkowicz[a]

[a] Laboratorio de Biocatálisis y Biotransformaciones, Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, Bernal, 1876, Buenos Aires, Argentina, CONICET, [b] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, 1113, Argentina. leti.lafuente@gmail.com

Nucleósidos acíclicos, organocatálisis, adición aldólica

Los análogos de nucleósidos en los cuales el azúcar se reemplaza por una cadena abierta constituyen un grupo de antimetabolitos que exhiben considerables propiedades antivirales y anticancerígenas.[1] La producción estereoselectiva de estos compuestos es importante en la industria farmacéutica.

En nuestro laboratorio se ha comenzado a desarrollar una estrategia novedosa y versátil para la preparación de estos compuestos, que involucra el uso de aminas cíclicas y heterocíclicas como organocatalizadores de la reacción aldólica estereoselectiva.[2,3] Además, a diferencia de otros catalizadores como los metálicos, éstos son más estables, menos costosos y ambientalmente amigables.[4]

Con el objetivo de sintetizar nuevos análogos acíclicos de nucleósidos, se utilizaron organocatalizadores quirales tales como (*S*)-3-hidroxipirrolidina y L-tioprolina. Para estudiar su capacidad catalítica se realizaron ensayos variando la temperatura, el solvente de la reacción y la relación molar de organocatalizador, empleando como modelo al *p*-nitrobenzaldehído como sustrato aceptor de la reacción aldólica y diferentes compuestos carbonílicos - acetona y ciclohexanona, entre otros-, como sustratos dadores.

Optimizadas las condiciones de la reacción con los diferentes organocatalizadores, se extendió el estudio empleando como sustratos aceptores heterociclos nitrogenados sustituidos con un grupo aldehído. De esta manera, se obtuvieron derivados estructural- y estereoquímicamente diversos, candidatos a ser estudiados como potenciales drogas antivirales y anticancerígenas,[5] los cuales fueron aislados y evaluados por métodos cromatográficos y espectroscópicos.

Referencias:

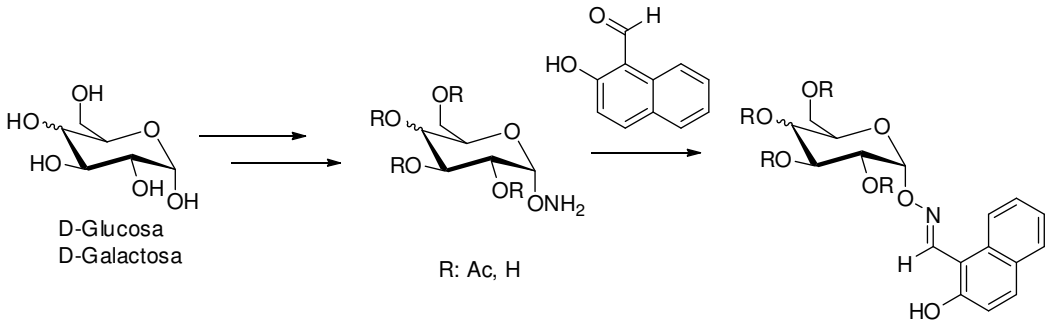
1- Jordheim, L.; Durantel, D.; Zoulim, F.; Dumontet, C. *Nature* 2013, **12**, 447–464.
2- Nigro, M.; Iribarren, A.; Laurella, S.; Lewkowicz, E**.** *Chem. Select.* 2018, **3**, 13091 –13097.
3- Heravi, M.; Asadi, S. *Tetrahedron Asymmetr.* 2012, **23**, 1431–1465.
4- List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, **49**, 1730 – 1734.
5- De Clercq, E. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxico.* 2011, **51**, 1-24.

SÍNTESIS Y DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE NUEVAS BASES DE SCHIFF GLICOSÍDICAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Leticia Lafuente [a,b], María Lucila Paiola [a], Natividad Bejarano [a] y Agustín Ponzinibbio [a]

[a]Centro de Estudio de Compuestos Orgánicos (CEDECOR), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, 1900, Argentina. [b] Laboratorio de Biocatálisis y Biotransformaciones, Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, Bernal, 1876, Argentina. leti.lafuente@gmail.com

Las bases de Schiff constituyen una de las más importantes familias de compuestos orgánicos debido a sus interacciones en múltiples procesos biológicos.[1] En particular las oximas, en donde el grupo azometino está N-sustituido por un oxígeno han sido descriptas en la literatura como agentes terapéuticos. Esta actividad biológica es variada e incluye propiedades antitumorales, antibacterianas, antifúngicas, antivirales y antioxidantes entre otras.[2] En particular, las bases de Schiff derivadas de azúcares representan un tema de investigación de creciente interés debido al rol fundamental que cumplen los hidratos de carbono en la bioquímica.[3]



Se prepararon las correspondientes nuevas bases de Schiff mediante la reacción de condensación del 2-hidroxinaftaldehído con los aminooxiazúcares derivados de la D-glucosa y D-galactosa preparados mediante la hidracinólisis del derivado de adición de N-hidroxisuccinimida al Br-glicósido correspondiente. Se obtuvieron los productos esperados con muy buenos rendimientos y alta estereoselectividad anomérica (α) y geométrica (*E*). La caracterización estructural mediante RMN ^{1}H y ^{13}C permitió corroborar la estructura de manera inequívoca incluyendo las configuraciones anoméricas y del doble enlace a través del análisis de constantes de acoplamiento y valores de desplazamiento químico.

Referencias:

1- a) Rudrapal, M.; De, B. *Int. Res. J. of Pure & Appl. Chem.* 2013, **3**, 232-249. b) da Silva, C. M. *J. Adv. Res.* 2011, **2**, 1-8.
2- Hameed, A.; al Rashida, M.; Uroos, M.; Ali, S., A.; Khan, K., M. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2017, **27**, 63-79.
3- a) B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, **134**, 17835-17839. b) P. H. Seeberger, D. B. Werz, *Chem. Commun.* 2011, **47**, 12259-12259. c) R. A. Dwek. *Chem. Rev.* 1996, **96**, 683-720. d) D.H. Dube, C.R. Bertozzi, *Nat. Rev. Drug Disc.* 2005, **4**, 477-488.

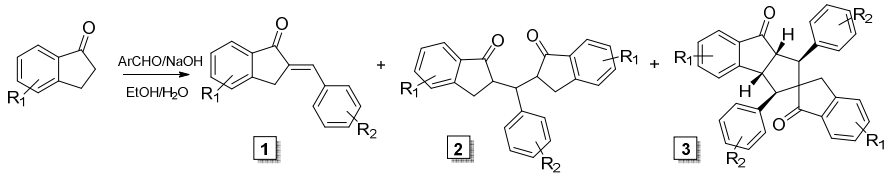
PIRIDINAS Y PIRANOS POLIARIL SUSTITUÍDOS E INDANIL CONDENSADOS

Hugo Percara,[a] José M. Aguirre[b] y **Beatriz Lantaño**.[a,b]

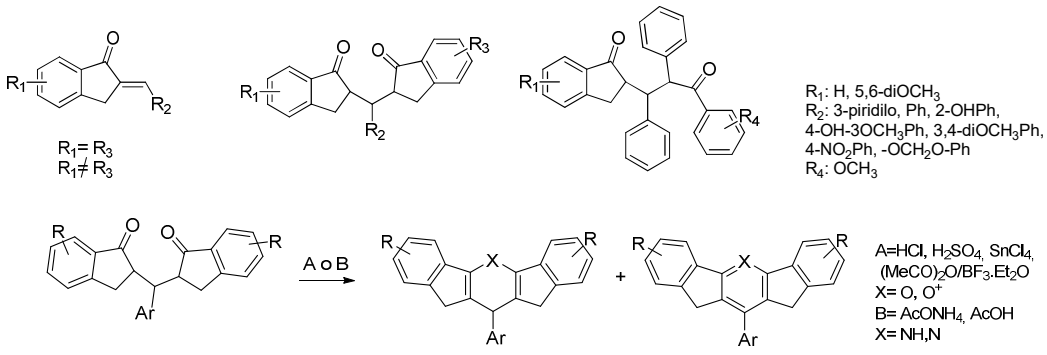
[a]Química Orgánica II, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Buenos Aires, CP1113, beatrizl@ffyb.uba.ar
[b]Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Nacional de Luján, Luján.

Condensación de Claisen-Schmidt, 1,5-dicetonas, heterociclos

La condensación de Claisen-Schmidt de 1-indanonas con aldehídos en solución de NaOH en etanol-agua, permite dirigir la síntesis a uno de tres productos diferentes: bencilidenindanona (**1**), bis-indano1,5-dicetonas (**2**) y dicetonas espiropolicíclicas (**3**) sólo variando la temperatura de reacción.[1] Uno de los productos que se pueden obtener son las *bis*-indano 1,5-dicetonas.



Este tipo de compuestos 1,5-dicarbonílicos son materiales de partida deseables y también intermediaros convenientes en la síntesis de numerosos heterociclos. Mediante reacciones de ciclación en presencia de nucleófilos adecuados se pueden obtener derivados de piridinas y diazepinas, y por reacciones de heterociclaciones, bajo condiciones ácidas, obtener piranos y sales de pirilio. Ha sido de nuestro interés explorar la síntesis de 1,5-dicetonas a partir bencilidenindanonas tanto con indanonas y desoxibenzoínas sustituidas y también los respectivos sistemas policondensados. Los resultados obtenidos en la reacciones de ciclación[2,3] son alentadores los que serán presentados en esta comunicación y se describirán los alcances y limitaciones.



Referencias:

1- Lantaño, B.*; Aguirre, J.M.*; Drago, E.V.; Bollini, M.; de la Faba, D.J.; Mufato, J. *Synth. Commun.* 2017, **47**, 2202-2214.
2- a) Chang, M-Y; Wu, M-H; Tai, H-Y. *Org. Lett.* 2012, **14**, 3939-3966. b) Pandian, R.; Naushad, E.; Vijayakumar, V.; Peters, G.H.; Nanjappagounder, PM. *Chem. Cent. J.* 2014, **8**:34.
3- Undheim, K.; Ostensen, ET. *Acta Chem. Scand.* 1973, **27**, 1385-1389.

PRIMERA SÍNTESIS TOTAL DE MELOVINONA. UN ENFOQUE CONVERGENTE

Enrique L. Larghi,[a] Abel A. Arroyo Aguilar,[a] Gabriela N. Ledesma,[a] Bárbara Tirloni[b] y Teodoro S. Kaufman[a]

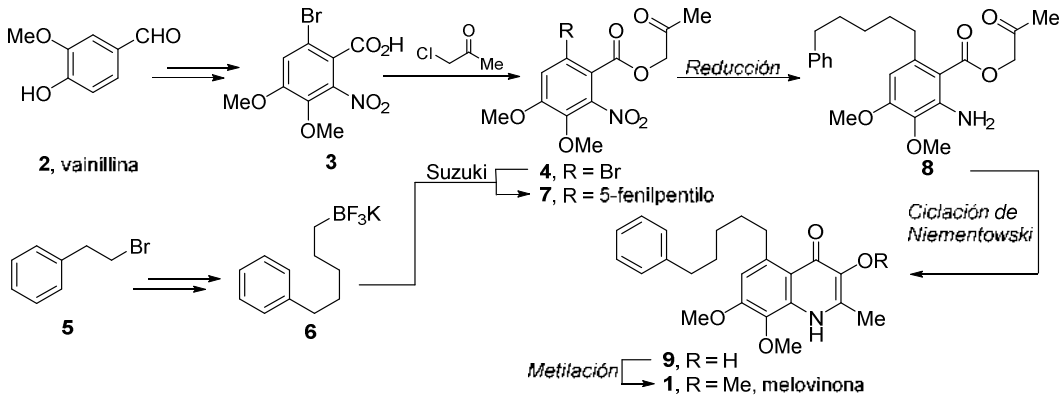
[a] Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR) y Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas - Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina. [b] Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil. larghi@iquir-conicet.gov.ar

3-Metoxi-4-quinolonas, Melovinona, *Melochia tomentosa L.*

Los alcaloides quinolónicos presentes en plantas no rutáceas, en especial aquellos aislados de géneros Waltheria y Melochia (Malvaceae), como melovinona, melochinona y las waltherionas A-Q comparten el motivo estructural 3-metoxi-4-quinolona. Estos compuestos poseen interesante y diversa bioactividad como citotóxicos, antimicrobianos, antifúngicos, tripanocidas y nematicidas, entre otras.[1a]

El objetivo del presente trabajo es aplicar la secuencia sintética modular, adaptable y dinámica desarrollada en el laboratorio para la síntesis de productos naturales con núcleo 3-metoxi-4-quinolónico.[1b] En esta oportunidad, se presenta la primera síntesis total de melovinona (**1**), aislada de *Melochia tomentosa* L.

Realizado el análisis retrosintético, se partió de vainillina (**2**) un precursor económico y comercialmente asequible. Una secuencia corta de bromación y nitración regioselectivas, seguidas de *O*-metilación y oxidación permitió implantar la funcionalidad requirida en **3**. Mediante difracción de rayos-X se corroboró la disposición adecuada de los sustituyentes. Posteriormente, el ácido benzoico **3** fue acetonilado (**4**) y acoplado con la sal de trifluoroborato **6**, obtenida a su vez en 3 etapas desde bromuro de β-fenetilo (**5**). Concretado el acoplamiento de Suzuki, la función NO_2 presente en **7** fue quimioselectivamente reducida a la anilina. El antranilato de acetonilo (**8**) fue ciclado (microondas) hacia el pseudano **9**. Luego, la metilación de **9** proveyó el producto natural melovinona (**1**) en 11 pasos de síntesis y 18% de rendimiento, desde **2**.



Referencias:

1- a) Cretton, S.; Breant, L.; Pourrez, L.; Ambuehl, C.; Marcourt, L.; Ebrahimi, S.N.; Hamburger, M.; Perozzo, R.; Karimou, S.; Kaiser, M.; Cuendet, M.; Christen, P. *J. Nat. Prod.* 2014, **77**, 2304-2311. b) Arroyo Aguilar, A.A.; Bolívar Avila, S.J.; Kaufman, T.S.; Larghi, E.L. *Org. Lett.* 2018, **20**, 5058-5061.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

INMUNODIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS: ALTERNATIVAS PARA LA SÍNTESIS DE NEOGLICOCONJUGADOS DE αGAL

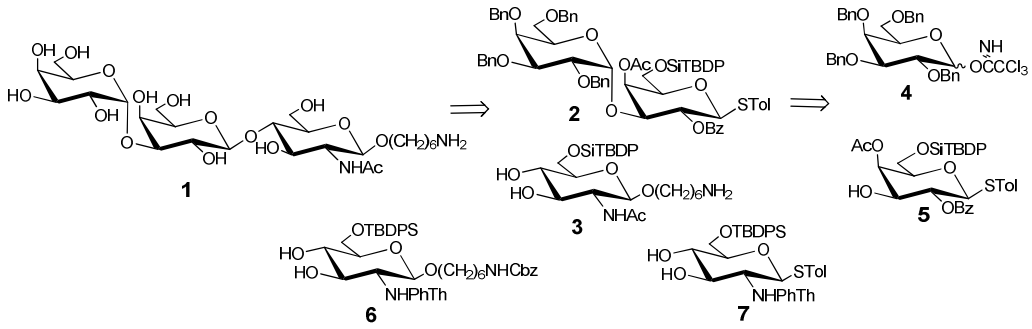
Rosana Lopez, M. Eugenia Giorgi y Carla Marino.

Universidad de Buenos Aires, CIHIDECAR CONICET-UBA, Dpto. de Química. Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires (1428), Argentina. e-mail: cmarino@qo.fcen.uba.ar

Mucinas, oligosacárido, serodiagnóstico.

En nuestro laboratorio hemos abordado la síntesis de neoglicoconjugados de oligosacáridos constituyentes de las mucinas de *Trypanosoma cruzi*, como herramientas de inmunodiagnosis de la enfermedad de Chagas. En particular, se estudia la síntesis de conjugados de Galp(α1→3)Galp(β1→4)GlcNAc (αGal), considerado un epitope importante para el serodiagnóstico. La conjugación propuesta es con péptidos antigénicos identificados en sueros de pacientes chagásicos crónicos, con la idea general de mejorar o maximizar la performance de ciertos antígenos proteicos, actualmente utilizados como reactivos para el serodiagnóstico de la enfermedad de Chagas.

Si bien la síntesis del trisacárido ya ha sido desarrollada y se han descripto procedimientos complejos para solucionar cuestiones relacionadas con la baja reactividad de GlcNAc, los estudios inmunológicos requieren la disponibilidad permanente del trisacárido, por lo cual es fundamental el desarrollo de una vía sintética eficiente. Nos propusimos desarrollar la síntesis del trisacárido derivatizado con un brazo espaciador funcionalizado con un grupo amino, útil para la posterior conjugación (**1**). A partir del análisis retrosintético inicial de **1** se propusieron los precursores **3-5**.



La síntesis presentó dificultades que nos llevaron a replantearla. Por un lado, para solucionar el problema de la baja reactividad de **3** se reemplazó el grupo NHAc por NPhTh, utilizando **6** o **7** como precursores de la unidad de GlcNAc. Por otro lado, ***2*** no presentó buena reactividad como donor de glicosilo, por lo cual se estudiaron alternativas para transformarlo en un donor más reactivo. Se describirán las distintas modificaciones que contribuyeron a mejorar la síntesis. Se propone la conjugación de **1** a la proteína BSA y a los péptidos antigénicos por el método del escuarato. Los neoglicoconjugados sintetizados se caracterizarán estructural e inmunológicamente a fin de evaluar su potencial para el desarrollo de herramientas de diagnóstico de la enfermedad de Chagas.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

ESTUDIO Y OPTIMIZACIÓN DE LA REACCIÓN DE REDUCCIÓN DE NOYORI EN LA SÍNTESIS DE ESTRUCTURAS COMPLEJAS

Gonzalo Macías, Juan Carlos Ramos y Eduardo Manta

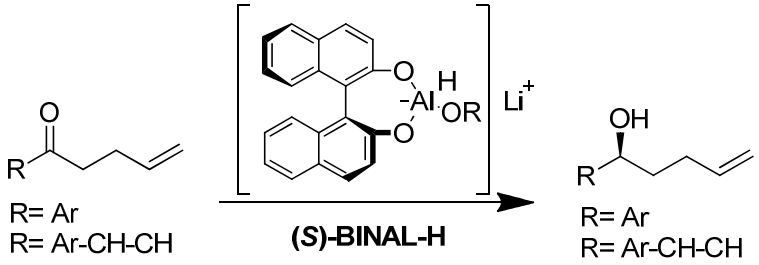
Laboratorio de Química Fina, Instituto Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química, Universidad de la República, Pando, C.P. 91000, Uruguay; gmacias@fq.edu.uy

Reducción, Noyori, Estereoselectividad

La reducción estereoselectiva realizada se basa en el trabajo del químico japonés R. Noyori, quien en 1984 diseñó agentes reductores quirales obteniendo como resultado una gran estereoselectividad.[1,2] Dichos agentes reductores se obtienen a partir de la modificación de hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$) con una cantidad equimolar de (*R*)- o (*S*)-(–)-1,1′-bi(2-naftol) y un alcohol simple. Las ventajas de dicha reacción son, la gran selectividad obtenida y la gran cantidad de sustratos carbonílicos en los que dicha reacción se puede emplear.

Durante el desarrollo de los procedimientos para la obtención de productos con una alta relación de estereoisómeros hemos observado una alta variabilidad de resultados entre los productos de la reducción. Esto es consistente a la variabilidad de los reportes y de la formación errática del agente reductor en solución, incluso en diferentes metodologías de formación de la especie reactiva y sustratos para su posterior uso.

En el trabajo presentado se mostrarán resultados de la reducción de Noyori, la participación y variabilidad de las especies formadas y cómo afectan el resultado de la relación entre estereoisómeros en un sistema modelo. Se variaron las temperaturas de trabajo, relación molar de las especies, tiempos de formación y aspectos empíricos generales de la formación del reductor quiral Binal-H, queriendo suministrar información sobre la experiencia obtenida en el manejo de este reactivo para su uso de manera satisfactoria en el laboratorio.



Referencias:

1- Nishizawa, M.; Yamada M.; Noyori R. *Tetrahedron Lett.* 1981, **22**, 247-250.

2- Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, **106**, 6709-6716.

HIDROAMINACIÓN DE ALQUINOS TERMINALES CATALIZADA POR NANOPARTÍCULAS DE COBRE

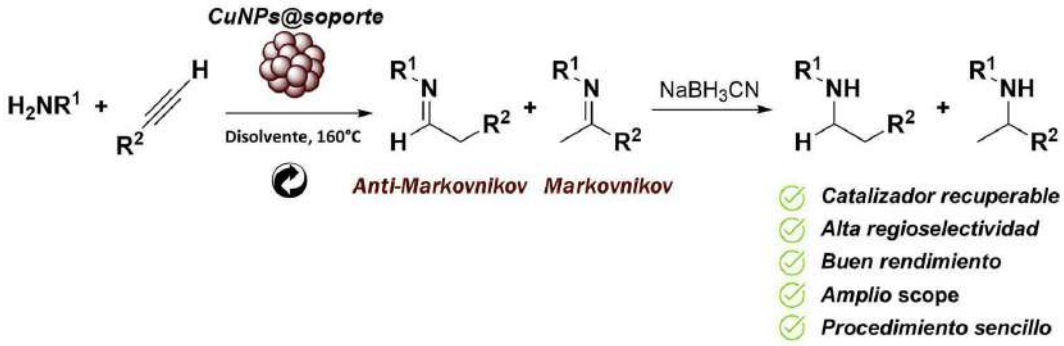
Juan Mancebo-Aracil, Belén Alonso y Gabriel Radivoy

INQUISUR – Instituto de Química del Sur, CONICET-UNS, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca 8000 (Argentina), E-mail: juan.mancebo@uns.edu.ar

Hidroaminación, catálisis, nanopartículas.

Es bien conocido que los compuestos nitrogenados son de gran interés tanto desde el punto de vista sintético como por los diferentes usos en diversos campos, que van desde la química medicinal y farmacéutica a la química industrial.[1] La reacción de hidroaminación es la vía más económica para sintetizar aminas sustituidas, y también un excelente método para sintetizar iminas a partir de alquinos.[2] Esta reacción puede ser catalizada por una amplia gama de metales, sin embargo los catalizadores más versátiles para la hidroaminación intermolecular se basan en metales de transición tardíos, generalmente de gran coste.

En este trabajo se presenta un estudio de la reacción de hidroaminación de alquinos terminales, mediante el uso de nanopartículas de cobre soportadas, desarrollado en nuestro grupo de investigación.[3]



Es posible así, obtener una amplia variedad de iminas, aislables, en un proceso regioselectivo con rendimientos de moderados a cuantitativos, que también pueden ser fácilmente reducibles a aminas en un paso más de reacción usando $NaBH_3CN$. El catalizador de cobre de bajo coste puede además ser reutilizado sin que descienda dramáticamente su eficiencia durante varios ciclos.

Referencias:

1- Müller, T. E.; Hultzsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M., *Chem. Rev.* 2008, **108**, 3795-3892.

2- Severin, R.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* 2007, **36**, 1407-1420.

3- a) Nador, F.; Volpe, M.; Alonso, F.; Feldhoffd, A.; Kirschning, A.; Radivoy, G., *App. Catal. A.* 2013, **455**, 39-45. b) Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G., *Acc. Chem. Res.* 2015, **48**, 2516-2528.

SÍNTESIS SUSTENTABLE DE COMPUESTOS β-AMINOCARBONÍLICOS EMPLEANDO HETEROPOLIÁCIDOS KEGGIN

Daniela S. Mansilla,[1] Elisabeth Koller,[1] Hernán Aquino,[1] Luis R. Pizzio[2] y M. Rosario Torviso[1]

1- Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 1113, mansillad@gmail.com 2- Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas, Dpto. de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata-CONICET, La Plata, 1900.

Compuestos β-aminocarbonílicos, ácido tungstofosfórico, sustentable.

Los compuestos β-aminocarbonílicos son intermediarios sintéticos de compuestos farmacéuticos y naturales, por ejemplo β–aminoácidos, β–aminoalcoholes y derivados lactámicos [1]. Existen varias rutas sintéticas para obtenerlos, entre ellas la reacción de Mannich, una vía *one-pot* de 3 componentes, en condiciones ácidas. Los heteropoliácidos de Keggin, como el ácido tungstofosfórico (ATP), tienen características superácidas y pueden emplearse como catalizadores en esta reacción.

En este trabajo se presentarán la preparación y caracterización de ATP soportado en ZrO_2, y los resultados obtenidos de su aplicación en la reacción de Mannich. En la Figura 1, se muestra la reacción llevada a cabo para determinar las condiciones óptimas, cuyos resultados se observan en la Tabla 1.

Figura 1.

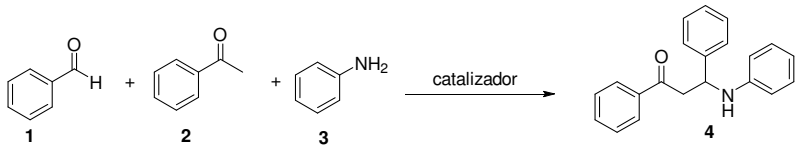


Tabla 1.

Relación de reactivos 1:2:3 mmoles	Catalizador, mmol	Solvente	Tiempo
1:1:1	ATP	agua[a]	4 h
1:1:1	ATP	-	9 días
1:1:3	ATP	-	4 h 30 min
1:3:1	ATP	-	4 h 30 min
3:1:1	ATP	-	10 días[b]
1:3:1	ATP/ZrO_2 30%	-	3 h

a: condiciones homogéneas; b: no hubo conversión completa de reactivos, 0,033 mmoles de ATP en todas

Los mejores resultados con ATP, se obtienen al usar exceso de acetofenona y de anilina, pero debido a que la anilina es más susceptible de descomposición, se decide trabajar en exceso de acetofenona. Trabajando con ATP/ZrO_2 30% se logra disminuir el tiempo de reacción a 3h. Además de las ventajas de trabajar en una reacción multicomponente, como por ejemplo alta selectividad y economía atómica, trabajar en fase heterogénea permite facilitar la recuperación y el reuso de los catalizadores.

Referencias:

1- Y. Dai, B. D. Li, H. D. Quan, C. X. Lü, Chin. Chem. Lett. 2010, **21**, 31-34.

SÍNTESIS DE 2-(3'-PROPANOATO DE METILO)-5-METOXI-1-NAFTOL COMO POTENCIAL INTERMEDIARIO EN LA OBTENCIÓN DE KINAMICINAS

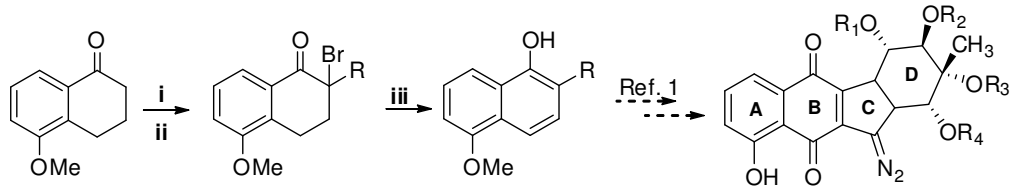
Kelly P. Marrugo[1], Ajoy K. Banerjee[2] y Elvia V. Cabrera[3]

[1]Departamento de Fisicoquímica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Concepción, Concepción, código postal 4030000, Chile, kmarrugo@udec.cl. [2]Centro de Química, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas, 1020-A, Venezuela. Facultad de Ingeniería Química, Universidad Central del Ecuador, Quito, 170150, Ecuador.

Palabras claves: Intermediario, Kinamicina, antibiótico.

Las Kinamicinas representan una familia de productos naturales estructuralmente únicos formados por un esqueleto tetracíclico (ABCD) que contiene un anillo ciclohexeno completamente sustituido y una inusual unidad diazobenzo[b]fluoreno. Omura y col.[1] aislaron cuatro tipos de Kinamicinas (**4A-4D**) de un cultivo de bacterias *Streptomyces murayamaensis*, las cuales presentaron un carácter antibiótico, y en algunos casos, mostraron también actividad antitumoral. Esto despertó un profundo interés en la correcta elucidación estructural así como el interés hacia su síntesis total.[2]

En este trabajo, se propuso sintetizar el novedoso intermediario **3** partiendo de la comercialmente disponible 5-metoxi-1-tetralona **1**. El esquema de síntesis consistió en una secuencia de tres pasos de reacción, iniciando con la alquilación del Cα de la tetralona **1** con 3-bromopropionato de metilo. La bromación del Cα de la tetralona **2** se logró con buena estereoselectividad empleando $CuBr_2$.[3] La deshidrobromación de **2** con NaH fue la estrategia sintética para alcanzar la aromaticidad del anillo B y obtener el naftol **3** gracias a la tautomerización del producto α,β-insaturado formado *in situ*. Todos los compuestos fueron caracterizados por RMN ^1H (1D Y 2D), RMN ^{13}C, FTIR y ESI-MS. El rendimiento de los compuestos **2**, **3** y **4** fue de 26, 84, 69% respectivamente. Hasta el momento, ninguno de ellos ha sido reportado en la literatura. El rendimiento global para la obtención de **4** fue de 15%. Se logró sintetizar de forma exitosa un intermediario potencial para las Kinamicinas **4A-4D** a través de la ruta planteada.



1 **2** **3** **4A-4D**

R= $(CH_2)_2CO_2Me$

Reactivos y condiciones: **i**. $Br(CH_2)_2CO_2Me$, n-BuLi, LDA, THF, -78°C a 25 ºC, 24 h; **ii**. $CuBr_2$, $CHCl_3$, AcOEt, 75-80 ºC, 4 h; **iii**. NaH, CH_3CN, 25 °C, 3 h.

Referencias:

1- Ito, S., Matsuya, T., Omura, S., Otani, M., Nakagawa, A. *Antibiot.* 1970, **23**, 315–317
2- Woo, C. M., Lu, L., Gholap, S. L., Smith, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, **132**, 2540–2541
3- Kosower, E., Wu, G. *J. Org. Chem.* **28**, 1963, 633–638.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS DE ÁCIDOS FENILPROPENOICOS MEDIANTE UNA VARIANTE VERDE DE LA REACCIÓN DE CONDENSACION DE KNOEVENAGEL

Antares Martinez, Florencia Carmona-Viglianco, Mónica Ferrari, Alejandro Orden, Marcela Kurina-Sanz y Martín Palazzolo

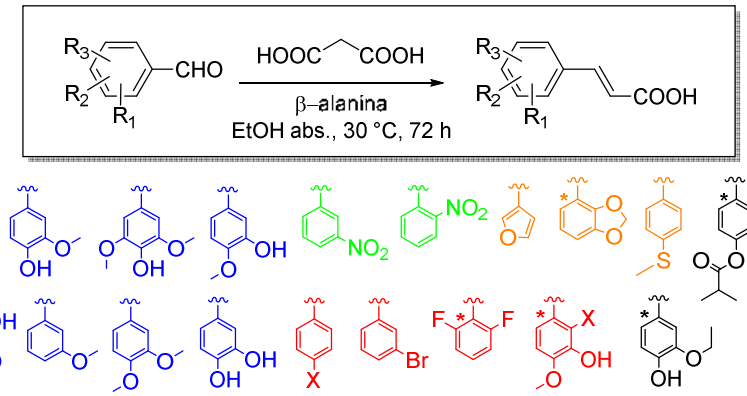
Instituto de Investigaciones en Tecnología Química (INTEQUI), Universidad Nacional de San Luis, CONICET, San Luis, 5700, Argentina, mapalazzolo@unsl.edu.ar

ácidos fenilpropenoicos, condensación de Knoevenagel, lignina

El concepto de biorefinería hace referencia al empleo de biomasa lignocelulósica en la generación de energía, combustible y diversos compuestos químicos para sustituir el petróleo por una fuente renovable. La lignina, uno de sus componentes principales, se acumula en grandes cantidades como producto de la actividad agrícola mundial y de la industria papelera. La despolimerización oxidativa de la lignina permite obtener derivados de benzaldehído, los cuales se utilizan para sintetizar ácidos fenilpropenoicos, de gran interés en la preparación de fragancias, cosméticos, alimentos y drogas bioactivas.

A través de la variante Verley-Doebner de la reacción de Knoevenagel es posible obtener ácido cinámico por condensación de ácido malónico y benzaldehído a >100 °C, empleando piridina como catalizador y solvente, y β-alanina como cocatalizador[1]. De forma alternativa, Zhu *et al.* han descripto la síntesis de derivados de ácido cinámico utilizando etanol como solvente a 30 °C,[2] constituyendo una estrategia de síntesis verde.

En este trabajo se llevó a cabo la síntesis de ácido cinámico mediante la reacción de Knoevenagel empleando las condiciones clásicas y las descritas por Zhu, obteniéndose rendimientos similares (≃58%). Esta última se realizó en microescala para obtener satisfactoriamente 20 derivados de ácido cinámico –algunos no reportados (*)- a partir de benzaldehídos accesibles, por despolimerización oxidativa de lignina y por su sustitución. Los productos fueron purificados de forma sencilla por recristalización, derivatizados a sus metilésteres y analizados mediante GC-MS.



Referencias:

1- Posner, T. *J. Prakt. Chem.* 1910, **82**, 425-440.
2- 2- Zhu, L. *et al. Chin. J. Chem.* 2012, **30**, 139-143.

CONSTRUYENDO REDES QUÍMICAS MULTICAPA

Maitena Martinez-Amezaga, A. Gastón Orrillo y Ricardo L. E. Furlan.

Farmacognosia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario – CONICET, Suipacha 531, Rosario, S2002SLRK, Argentina, e-mail: mmartinezamezaga@fbioyf.unr.edu.ar

Química combinatoria dinámica, sistemas multicapa

La química covalente dinámica es una herramienta importante para la preparación de bibliotecas combinatorias en las que los miembros se interconvierten mediante reacciones reversibles. Dicho sistema puede ser representado como una red con nodos interrelacionados.[1] En este contexto, el control de la química reversible utilizada define las conexiones de esa red y, por lo tanto, afecta a la adaptabilidad del sistema ante cambios en el medio. En el presente trabajo reportamos un sistema sin precedentes de tres niveles comunicados.

Inicialmente llevamos a cabo una evaluación de diferentes condiciones de reacción para el intercambio de ditioacetales, disulfuros y tioésteres, partiendo de **1A1**, **11**, **B1** y **2H** (Figura 1). Estas tres reacciones reversibles se comunican a través del reactivo compartido **2H** y pueden ser simultáneas o secuenciales, según las condiciones utilizadas. Luego estudiamos los cambios en la composición del sistema mientras atraviesa distintas combinaciones de condiciones.

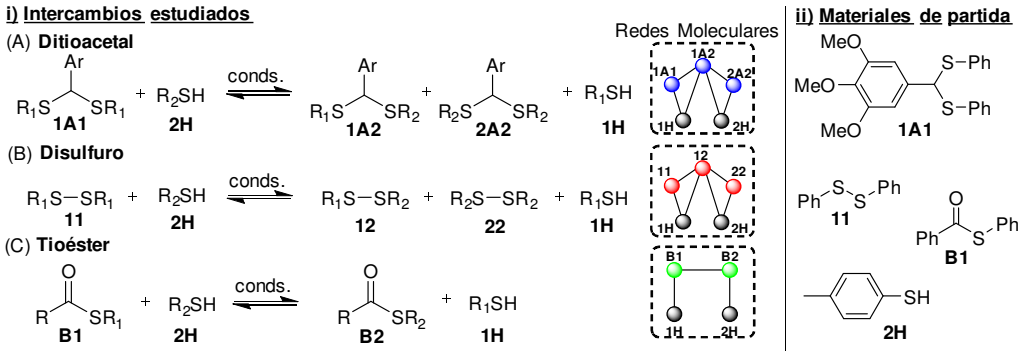


Figura 1

Se generaron sistemas multicapa conectados. El orden de activación/desactivación de reacciones de intercambio le proporciona una direccionalidad al camino químico en función del tiempo, lo cual permite guardar la historia del sistema.

Referencias

1- Orrillo, A. G.; Escalante, A. M.; Martinez-Amezaga, M.; Cabezudo, I.; Furlan, R. L. E. *Chem. - A Eur. J.*, 2019, **25**, 1118–1127.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

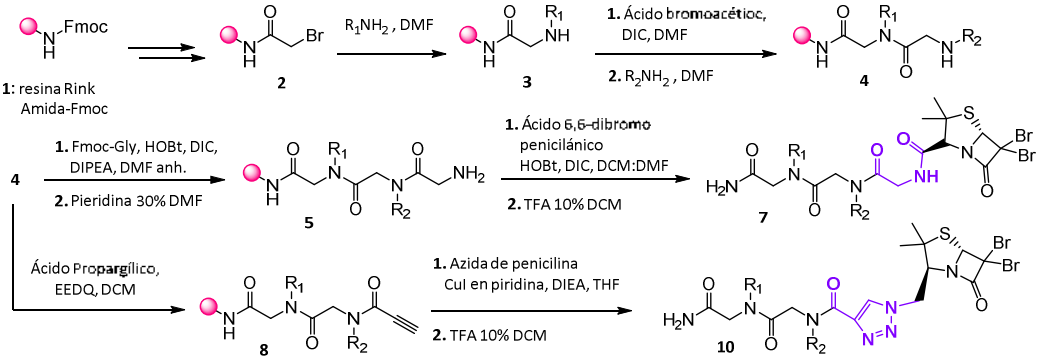
UNA ESTRATEGIA PARA LA GENERACIÓN DE ANÁLOGOS DE TRIAZOLILPEPTIDIL PENICILINAS EN LA BÚSQUEDA DE NUEVOS COMPUESTOS ANTITUMORALES

Nadia L. Martiren[£], Patricia G. Cornier[£], Ernesto G. Mata[£], Yanina Bellizzi®, Elizabeth Barrionuevo®, Viviana Blank® y Leonor Roguin®

[£]Instituto de Química Rosario (CONICET-UNR), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR, Rosario, 2000, Argentina, e-mail: martiren@iquir-conicet.gov.ar
[®]Instituto de Química y Fisicoquímica Biológicas (UBA – CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Junín 956, C1113AAD, Buenos Aires

peptoides, anticancerígenos, fase sólida

Basados en la estructura de uno de los compuestos más activos y selectivos de una biblioteca de triazolilpeptidil-penicilinas previamente sintetizada por nuestro grupo de trabajo, y que mostraron una destacada actividad antitumoral,[1,2] se diseñaron análogos modificando la porción peptídica del mismo. Se empleó la estrategia de síntesis de peptidomiméticos, pequeñas moléculas con la capacidad de imitar las funciones biológicas de los péptidos pero con una mayor biodisponibilidad. La síntesis en fase sólida fue empleada para obtener los α-peptoides y el posterior ensamblaje del híbrido molecular. En una primera instancia se sintetizaron una serie de compuestos en los que el peptoide y el resto de penicilina se unieron mediante una unidad de glicina. En el segundo enfoque, la unión de estas dos subestructuras se llevó a cabo mediante una reacción de cicloadición 1,3 dipolar entre el aminoácido soportado y la azida de penicilina, lo que permitió obtener los análogos que poseen un grupo triazol en la parte interna de la molécula.



En conclusión, se desarrolló la síntesis en fase sólida de una pequeña biblioteca de compuestos análogos de las triazolilpeptidil-penicilinas con buenos rendimientos. El estudio del efecto sobre el crecimiento de dos líneas de células tumorales (HeLa y B16F0), y sobre células epiteliales normales NMuMG, está actualmente en curso.

Referencias:

1- Cornier, P.G; Boggián, D.B.; Mata, E.G., Delpiccolo, C.M.L., *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 632-636.

2- Cornier, P.G.; Delpiccolo, C.M.L.; Mascali, F.; Boggián, D.B.; Mata, E.G. Cárdenas, M.; Blank, V.; Roguin, L.P. *Med Chem Comm.*, **2014**, 5, 214-218.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

ESTUDIO DE CICLACIONES DE ALQUINIL DIPÉPTIDOS CATALIZADAS POR ORO

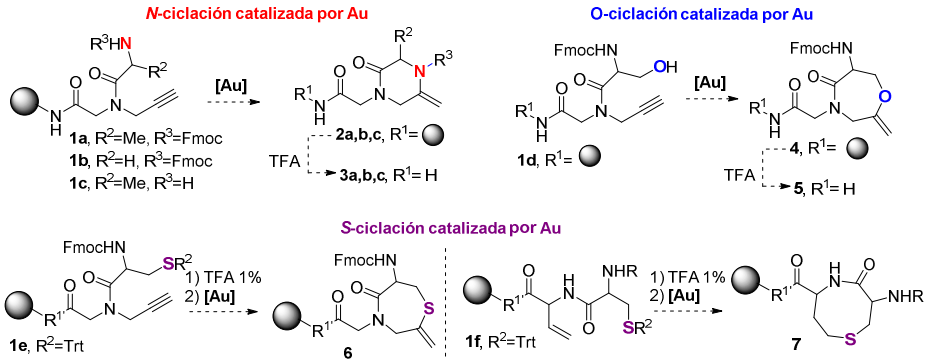
Fernanda Valle Seijo, **Noelia S. Medran** y Agustina La Venia

Instituto de Química Rosario - IQUIR (CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario, S2002LRK, Argentina, medran@iquir-conicet.gov.ar

Aminoácidos, Catálisis Áurica, Fase Sólida.

Los peptidomiméticos son diseñados para superar muchos de los inconvenientes propios de los péptidos naturales como agentes terapéuticos, tales como la rápida degradación proteolítica, rápida excreción, baja capacidad de transporte al cerebro, pobre bioabsorción, etc.[1]

Una estrategia de obtención de peptidomiméticos restringidos en movimiento consiste en la incorporación de estructuras cíclicas dentro del esqueleto peptídico.[2] Resulta de gran interés el desarrollo de condiciones de generación de dichos heterociclos que sean compatibles con las síntesis de péptidos en fase solida (SPPS).[3] Una alternativa interesante para lograr dicho objetivo se basa en ciclaciones sobre soporte polimérico, catalizadas por especies solubles de oro, a partir de sustratos construidos en base a diversos aminoácidos.[4] De este modo, se planea la síntesis los sustratos lineales unidos a resina (**1a-f**) que incluyan un heteroátomo nucleofílico (O, N, S) introducido en la cadena lateral de un aminoácido (Esquema 1). Se espera que la unidad de instauración activada por el catalizador metálico sufra el ataque nucleofílico intramolecular, propiciando el cierre de anillo que conduce a los heterociclos deseados correspondientes (**2a-c,4,6,7**). Los sustratos tipo **1** serán construidos a través de reacciones de acoplamiento confiables, a partir de aminoácidos comerciales.



Referencias:

1- Vagner, J.; Qu, H.; Hruby, V. J. Current Opinion in Chemical Biology 2008, 12 (3), 292-296.
2- Fustero, S.; Mateu, N.; Albert, L.; Acena, J. L. J. Org. Chem. 2009, 74 (11), 4429-4432.
3- La-Venia, A.; Lemrová, B.; Krchňák, V. ACS Comb. Sci., 2013, 15(1), 59-72.
4- La-Venia, A.; Medran, N. S.; Krchňák, V.; Testero, S. A. *ACS Comb. Sci.*, **2016**, *18*(8), 482–489.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

APLICACIÓN DE LA REACCIÓN TIO-PINNER PARA LA OBTENCIÓN DE BETRIXABAN MALEATO

Guillermo O. Menéndez, Julieta Leitofuter, Constanza Mangone, Ma. Beatriz García, Dora Tombari

GADOR S. A. DIVISIÓN FARMOQUÍMICA. Calle 10 Nº 103, 1629, Parque Industrial Pilar,

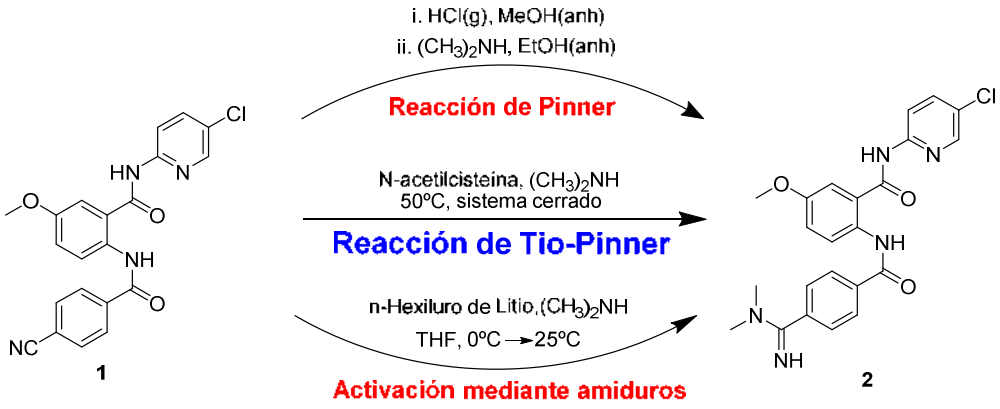
Buenos Aires Argentina. gmenendez@gador.com.

Keywords: Amidinas, Tio-Pinner, Betrixaban Maleato

Betrixaban pertenece a una nueva familia de pequeñas moléculas que actúan como anticoagulantes, siendo inhibidores del factor Xa (FXa), componente de la cascada de coagulación sanguínea. Betrixaban ha sido validado en la prevención de trombosis arterial y venosa y recientemente fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas.

Las estrategias descriptas para la obtención de Betrixaban, **2**, comparten un precursor común avanzado, **1**, sobre el cual se realiza un paso de adición de dimetilamina para obtener la amidina presente en el producto final. Los reportes de síntesis de Betrixaban a escala industrial involucran la reacción de Pinner (activación del nitrilo a través de la generación de un imidato) o la activación de la N,N-dimetilamina mediante alquiluros de litio. No obstante, las referencias encontradas no presentan detalles experimentales ni información sobre rendimientos o grados de pureza del producto obtenido. Los intentos por utilizar dichas rutas no condujeron al producto de interés en cantidad y calidad requeridas para un ingrediente activo farmacéutico.

En esta presentación se mostrarán los ensayos realizados para obtener Betrixaban Maleato mediante la aplicación de diferentes metodologías. Entre ellas la reacción de Tio-Pinner, consistente en la activación del nitrilo mediante la formación de un tioimidato que permitió obtener Betrixaban **2**, en condiciones de reacción mucho más suaves que la reacción de Pinner clásica y mediante una metodología "one pot". De esta manera, se obtuvo Betrixaban en escala multigramo y con un rendimiento moderado.



SÍNTESIS ORGANICATALIZADA DE L-TAGATOSA

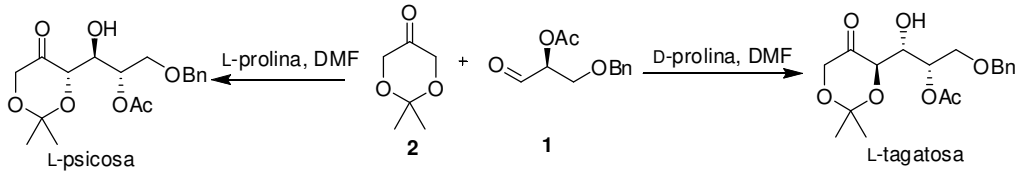
Juan M. Mesa, Gustavo Seoane, Daniela Gamenara y Estefania Dibello

Laboratorio de Síntesis Orgánica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, 11800, Uruguay, jmmesa@fq.edu.uy

Organocatálisis, azúcares raros, biocatálisis.

Los carbohidratos son de las biomoléculas más abundantes de la naturaleza. Sin embargo, de todas las hexosas y pentosas posibles, sólo siete se encuentran en cantidades significativas, mientras que el resto fue definido como "azúcares raros".[1]

Debido a la escasez de estos azúcares en la naturaleza, nuestro grupo decidió llevar a cabo un abordaje sintético para su preparación con la intención de facilitar el estudio de sus propiedades y sus aplicaciones. En particular, se planteó una ruta sintética cuyo paso clave es una reacción aldólica organocatalizada por prolina entre L-gliceraldehído ortogonalmente protegido (1) y 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (2) (Esquema 1).



Esquema 1. Reacción aldólica organocatalizada por prolina

La posibilidad de utilizar el enantiómero L- o D- del aminoácido como organocatalizador en la reacción aldólica, permite introducir un factor de asimetría en la ruta. Nuestro grupo previamente describió la síntesis organocatalizada de L-psicosa utilizando L-prolina (Esquema 1),[2] obteniéndose este compuesto como único diasteroisómero con 70% de rendimiento. En este trabajo se presenta la reacción usando D-prolina como organocatalizador, donde se obtuvo L-tagatosa con un 33% de rendimiento. Esto se podría explicar observando el estado de transición que se muestra en la figura 1, ya que al utilizar D-prolina, se obtiene una interacción del tipo mismatched.



Figura 1. Estados de transición de reacción aldólica organocatalizada por prolina.

Referencias:

[1] https://sites.google.com/site/raresugars/about-rare-sugars.
[2] Dibello, E.; Gamenara, D.; Seoane, G. A. *Synthesis* 2017, **49**, 1087-1092.

SÍNTESIS DE ZnPc-LIPOSOMAS. EFECTOS ANTIMICROBIANOS EN *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* MULTIRRESISTENTE (MDR)

Mariana Miretti,[a] M. Antonella Gonzalez[a], Leticia Juri,[b] María C. Cosiansi,[b] Tomas C. Tempesti,[a] María T. Baumgartner[a]

[a]INFIQC, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, X5000HUA. Argentina. mmiretti@fcq.unc.edu.ar
[b]Laboratorio Regional de Tuberculosis, Hospital Transito Cáceres de Allende. Córdoba (5000), Córdoba, Argentina

Liposomas, Tuberculosis, PACT

La tuberculosis es uno de los problemas de salud más importantes a nivel mundial. La tuberculosis multirresistente (MDR) es causada por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) resistente a los medicamentos de primera línea (rifampicina-isoniazida). La quimioterapia fotodinámica antimicrobiana (PACT) ha resurgido como una alternativa contra las bacterias resistentes.

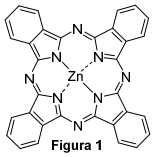
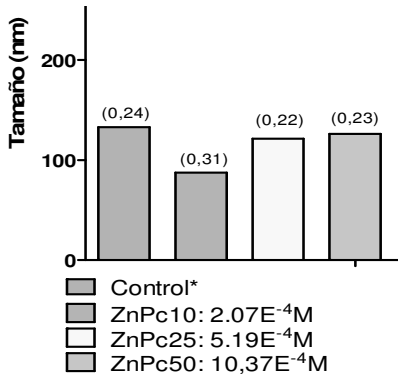


Figura 1

En este trabajo, sintetizamos liposomas de DPPC y colesterol como portador de ZnPc (Figura 1), modificando la metodología reportada. Utilizamos DMSO como co-solvente en lugar de piridina. El DMSO está incorporado en el manual de excipientes farmacéuticos y se utiliza en una serie de productos regulados para aplicaciones de atención médica y administración de medicamentos. Este cambio mejora la formulación y reduce la toxicidad del uso de piridina.



Se sintetizaron distintas formulaciones liposomales. El tamaño de los liposomas no varía en función de la concentración de ZnPc incorporada. La absorbancia y emisión de flourescencia depende de la concentración de ZnPc y es menor que en solución.

La actividad fotodinámica de los liposomas de ZnPc se probó en dos cepas de *M. tuberculosis*, una sensible (ATCC 27294) y MDR-*M. tuberculosis*.

Los liposomas de control no generaron cambios en la viabilidad celular. En todos los casos, la actividad fotodinámica dependió del tiempo de incubación y de la dosis de luz administrada. La inactivación de *M. tuberculosis* sensible en más de 3 $\log_{10}$ CFU / ml o 99.9% de muerte, se logró después de 2 h de incubación utilizando como dosis de luz 75 o 150 J/cm^2. Mientras que para MDR-*M. tuberculosis* fue necesario ajustar el tiempo de incorporación a 4 horas y una dosis de luz más alta para generar una disminución de 3 log10 UFC / ml.

La medicación convencional tiene una eficacia limitada para MDR-*M. tuberculosis* y el tratamiento se ha vuelto mucho más complicado, por lo que ZnPc- liposomas podría ser una alternativa para su tratamiento.

NANOCATALIZADORES DE COBRE APLICADOS A LA *N*-ARILACIÓN DE AMIDAS

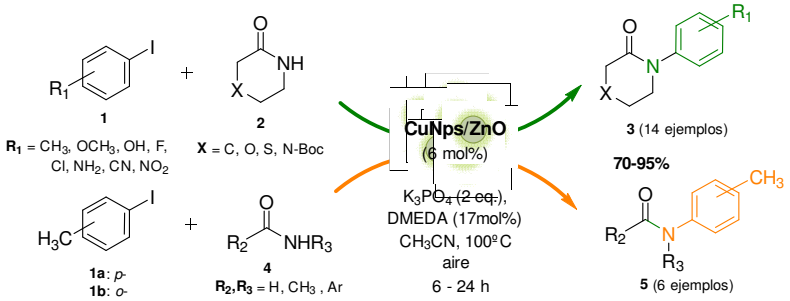
Evangelina Mascaró[1], Fabián Santana-Romo[2], Flavia C. Zacconi[2], Gabriel Radivoy[1], **Yanina F. Moglie**[1]

[1] INQUISUR-CONICET-Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Avda. Alem 1253, (8000) Bahía Blanca, Argentina. ymoglie@uns.edu.ar. [2] Facultad de Química y Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile, Avda. Vicuña Mackenna 4860, Santiago de Chile, Chile.

Lactamas, *N*-arilación de amidas, nanopartículas de cobre soportadas.

La *N*-arilación de amidas catalizada por metales de transición es uno de los métodos más convenientes para la preparación de *N*-aril amidas, las cuales tienen un rol significativo en moléculas de interés farmacológico. En los últimos años, gran parte de nuestro trabajo se ha orientado a la preparación de nanopartículas metálicas y su aplicación en la formación directa de enlaces C-C y C-heteroátomo.[1] En este contexto nos enfocamos en la evaluación de nanopartículas de cobre (CuNPs) soportadas en la *N*-arilación de amidas, principalmente cíclicas.

Las condiciones de reacción se optimizaron utilizando δ-valerolactama (**2** X=C) y *p*-yodotolueno como sustratos modelo, distintas bases, ligandos y disolventes. Como soporte de las CuNPs se emplearon materiales inorgánicos (carbón activado, TiO_2, ZnO, zeolitas, montmorillonita). Los mejores resultados se obtuvieron utilizando el catalizador CuNPs/ZnO en las condiciones que se detallan en el esquema, las cuales permitieron además recuperar y reutilizar el catalizador en seis ciclos consecutivos sin pérdida apreciable de actividad.



La aplicación de esta metodología en la *N*-arilación de amidas cíclicas permitió emplear una amplia variedad de yoduros arílicos funcionalizados, lactamas (**2**) con distintos heteroátomos en la posición 4, y también amidas acíclicas aromáticas y alifáticas; para obtener los correspondientes productos de acoplamiento (**3** y **5**) de manera eficiente y con rendimientos de buenos a excelentes.

Agradecemos a CONICET, ANPCyT y SGCyT-UNS.

Referencias:

1- Moglie, Y. Buxaderas, E.; Mancini A.; Alonso, F., Radivoy, G. *ChemCatChem* 2019, **11**, 1487-1494.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS DE DERIVADOS NOVEDOSOS DE N-ARILPOLIAMINAS CON ACTIVIDAD LEISHMANICIDA

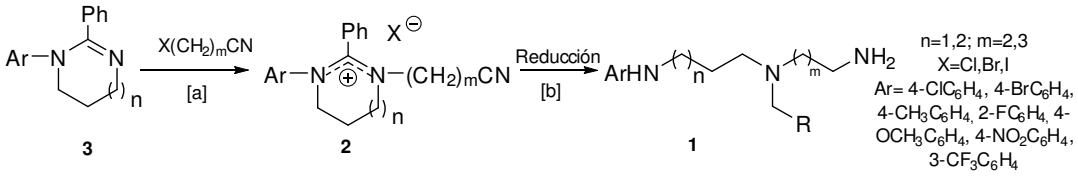
María C. Mollo,[1] Leonardo G. Ferreira,[2] Natalia B. Kilimciler,[1] Juan A. Bisceglia,[1] Adriano D. Andricopulo [2] y Liliana R. Orelli [1]

[1]CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina, CABA, 1113, Argentina, mcmollo@ffyb.uba.ar
[2] Laboratorio de Química Medicinal y Computacional, Departamento de Física, Universidad de São Paulo, São Carlos, CEP 13563-120, Brasil

Poliaminas, amidinas cíclicas, Leishmania,

La leishmaniasis es una enfermedad desatendida causada por kinetoplástidos del género *Leishmania spp*, de gran impacto sanitario a nivel mundial ya que produce alrededor de 65.000 muertes por año.[1] Las poliaminas son moléculas orgánicas ubicuas que juegan un rol central en la homeostasis de estos parásitos, por lo que resultan de interés para el desarrollo de nuevas drogas antiprotozoarias. La mayoría de los métodos sintéticos descriptos se centran en la obtención de análogos de espermidina simétricamente *N*[1], *N*[8]-disustituidos, mientras que los *N*-aril derivados fueron escasamente investigados.[2] En este trabajo presentamos una ruta de síntesis novedosa para una serie de *N*-aril espermidinas **1**, utilizando amidinas cíclicas como precursores sintéticos. Adicionalmente, se presentan los resultados de la actividad leishmanicida de los derivados sintetizados.

Las amidinas cíclicas se obtienen por ciclación asistida por microondas promovida por ésteres del ácido polifosfórico.[3] Se realizó la optimización de la alquilación [a] utilizando una variedad de derivados halogenados de distinta longitud de cadena. La reducción [b] se ensayó con $NaBH_4$, $LiAlH_4$ y BH_3/THF, y originó selectivamente los derivados **1**.



3 **2** **1**

Utilizando este método se sintetizaron diez poliaminas **1** inéditas. Posteriormente se ensayó su actividad y selectividad contra *Leishmania infantum*, agente etiológico de la leishmaniasis visceral, obteniéndose actividad leishmanicida en el rango micromolar para las formas promastigote (IC_{50}= 3-13 µM) y amastigote (IC_{50}=2-13 µM).

Esta aproximación sintética constituye el primer método general para la obtención de *N*-arilespermidinas selectivamente sustituidas en una cantidad adecuada de pasos. La utilización de amidinas cíclicas como intermediarios sintéticos representa una alternativa novedosa, con la ventaja práctica de evitar el uso de poliaminas libres que resultan problemáticas debido a su hidrofilia. La actividad anti protozoaria obtenida es el punto de partida para el diseño y síntesis de *N*-aril poliaminas más selectivas y potentes.

Referencias:

1- OMS, leishmaniasis, www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis.
2- Bisceglia, J.A. *et.al. Curr.Top. Med. Chem* 2018, **18**, 321-368 y referencias allí citadas.
3- Díaz, J.E.; Bisceglia, J. Á.; Mollo, M.C.; Orelli., L. R. *Tetrahedron Lett.* 2011, **52**, 1895-1897.

SÍNTESIS DE TIOÉTERES DERIVADOS DE UN ANALOGO DE LAWSONA Y ESTUDIO TEORICO DE SUS POTENCIALES REDOX

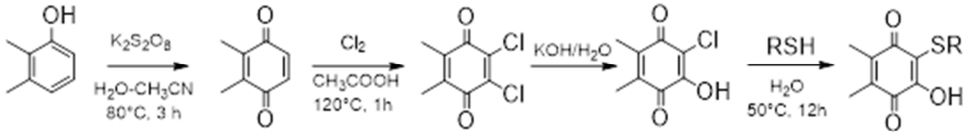
Matías Monroy-Cárdenas, Maximiliano Martínez-Cifuentes[b] y Ramiro Araya-Maturana

[a] Instituto de Química de Recursos Naturales, Universidad de Talca, Av. Lircay s/n, Casilla 747, Talca 3460000, Chile
[b]Escuela de Tecnología Médica, Centro Integrativo de Química y Biología, Facultad de Salud, Universidad Bernardo O'Higgins.

Baterías de Litio, Lawsona, Química Verde.

El núcleo quinónico constituye un elemento estructural relevante en diversas áreas de la química. Este núcleo está presente en diversas moléculas que participan en distintos procesos biológicos, además de formar parte de una gran gama de compuestos con actividad farmacológica. Por otro lado, en los últimos años, las quinonas han cobrado gran interés como materiales en áreas relacionadas al almacenamiento y conversión de energía. Las propiedades redox del par quinona/hidroquinona (Q/HQ) presentan un enorme potencial como material electroactivo para futuras baterías de ión-litio.

Se ha sintetizado y caracterizado teóricamente una serie de tioéteres derivados de la 2,3-dimetil-1,4-hidroxibenzoquinona, un análogo de lawsona de menor peso molecular. La metodología sintética se muestra en el Esquema 1. La reacción de sustitución de la última etapa se realizó en agua, un solvente verde[1]. Se obtuvieron los intermediarios puros, con rendimientos significativamente superiores a los reportados en literatura.



Esquema 1: Ruta de síntesis para tioeterés.

Se llevó a cabo el cálculo de los potenciales de reducción de los compuestos, a través del uso de la Teoría del Funcional de Densidad (DFT), lo que nos permitió comparar el efecto de distintos sustituyentes sobre ellos. Proyectamos estudiar experimentalmente el comportamiento electroquímico de estos compuestos, y comparar los resultados experimentales con los teóricos, con el fin de evaluar su precisión y exactitud.

Agradecimientos: Proyecto FONDECYT 1180069 y proyecto FONDECYT iniciación 11170142 y parcialmente soportado por la infraestructura de supercómputo del NLHPC (ECM-02).

Referencias:

1- Tandon, V. K., & Maurya, H. K. (2009). *Tetrahedron Letters*, *50*(43), 5896–5902. Tandon, V. K., Maurya, H. K., Verma, M. K., Kumar, R., & Shukla, P. K. (2010). *European Journal of Medicinal Chemistry*, *45*(6), 2418–2426.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

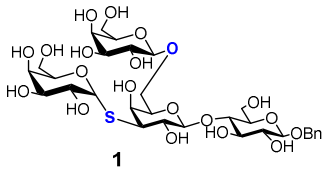
SÍNTESIS DE DERIVADOS DE BENCIL 3'-TIO-β-LACTÓSIDO COMO SUSTRATOS ALTERNATIVOS DE LA TcTS

Pablo D. Morrone-Pozzuto, María Laura Uhrig y Rosalía Agustí

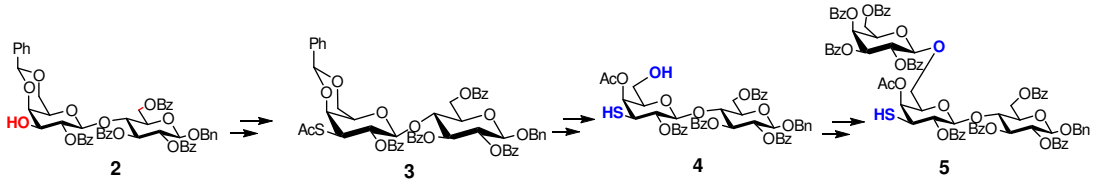
Universidad de Buenos Aires, CIHIDECAR CONICET-UBA, Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires (1428), Argentina. e-mail: ragusti@qo.fcen.uba.ar

Trans-sialidasa, Trypanosoma cruzi, 3'- tiolactósido.

La trans-sialidasa de Trypanosoma cruzi (TcTS) juega un rol fundamental en los procesos de reconocimiento e invasión de la célula huésped. El parásito utiliza esta enzima para transferir ácido siálico desde las células del huésped hacia sus glicoproteínas del tipo mucinas, alterando su cubierta de hidratos de carbono de manera de no ser reconocido por el sistema inmune del hospedero.[1] Entre otras consecuencias, la sialilación del parásito lo protege de la acción de anticuerpos líticos que reconocen al epitope α-D-Gal*p* terminal.[2] Teniendo en cuenta que TcTS representa el único mecanismo por el cual el parásito puede incorporar ácido siálico, la inhibición de esta actividad enzimática es un potencial blanco para el desarrollo de agentes quimioterapéuticos. Dada la importancia en la Enfermedad de Chagas tanto de la presencia de anticuerpos anti α-Galp como de TcTS, nos hemos propuesto como objetivo final la síntesis del tetrasacárido **1**, conteniendo tanto la unidad β-Gal*p* aceptora de ácido siálico como la α-Gal*p*-(1-3), epitope de los anticuerpos líticos, para estudiar cómo afecta la unión *S*-glicosídica a la interacción con ambas actividades. En este trabajo se presenta la síntesis de dos intermediarios avanzados, el disacárido **4** y el trisacárido **5**. A partir del β-bencil glicósido de la lactosa, se protegió en primer lugar regioselectivamente la posición 3' por alquilación con cloruro de *p*-metoxibencilo (PMBCl) promovida por el óxido de dibutilestaño. La protección del resto de los hidroxilos con grupos ortogonales y la posterior remoción del grupo PMB condujo a **2.** Para la introducción del grupo tiol se utilizó como paso clave la doble inversión de la configuración del C-3 del residuo galactopiranosídico por medio de una secuencia de triflatación/inversión con nitrito de sodio seguida de triflatación/desplazamiento con tioacetato de sodio dando lugar a la obtención de **3**. Se optimizaron los pasos de hidrólisis del grupo bencilidén de manera de lograr una completa migración del grupo acetilo de la posición 3' a la 4', obteniéndose así el aceptor de glicosilo **4**. El tratamiento de **4** con el tricloroacetimidato de la galactosa tetrabenzoilada condujo selectivamente al trisacárido **5**, resultado que muestra una mayor reactividad del 6'-OH por sobre el grupo 3'-SH en estas condiciones. Con los derivados desprotegidos de los intermediarios sintéticos se realizaron determinaciones de actividad frente a TcTS.



1



2 **3** **4** **5**

1. Lederkremer, R. M.; Agusti, R. Chapter 7 Glycobiology of Trypanosoma cruzi; 2009; Vol. 62.
2. Almeida, I. C. et al. Biochem. J. 1994, 304, 793–802.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS DE BENZOXAZOLES A PARTIR DE *N*-FENOXIAMIDAS PROMOVIDA POR CuNPs/MgO

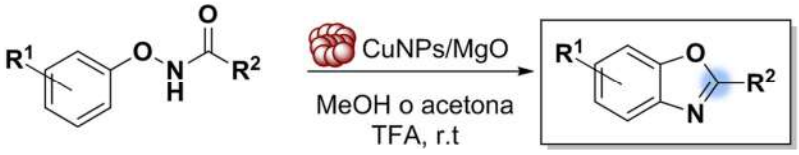
Fabiana Nador, Juan José Calmels y Gabriel Radivoy

INQUISUR – Instituto de Química del Sur, CONICET-UNS, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, 8000, Argentina, e-mail: fabiana.nador@uns.edu.ar

Benzoxazoles, nanopartículas, ciclación.

Los benzoxazoles son compuestos heterocíclicos que representan un grupo clave en productos naturales, farmacéuticos, agroquímicos y compuestos biológicamente activos con propiedades antitumorales, anticancerígenas, antifúngicas y actividad antihipertensiva.[1] Además, son empleados como intermediarios efectivos en química fina. Si bien existen diversos métodos para sintetizar benzoxazoles sustituidos en la posición 2, la gran mayoría de ellos parten de sustratos disustituidos en posición *orto* (*o*-aminofenol, *o*-halofenol, *o*-haloanilina, etc.) que sufren reacciones de condensación con diversos compuestos (cloruros de ácido, ésteres, ácidos carboxílicos, aldehídos, amidina, etc.) y posterior ciclación en presencia de distintos aditivos y catalizadores.[2]

En este trabajo se describe la síntesis de derivados de benzoxazoles sustituidos a través de una reacción de ciclación de *N*-fenoxiamidas,[3] promovida por nanopartículas de cobre soportadas sobre óxido de magnesio. En una primera instancia se empleó *N*-(4-butilfenoxi)acetamida como sustrato modelo y se variaron condiciones como el disolvente, el catalizador, la temperatura y el aditivo. Las mejores condiciones encontradas fueron las representadas en el esquema.



R^1 = H, Cl, Me, Bu / **R**^{2} = Me, Et

Esquema. Síntesis de benzoxazoles sustituidos a través de la ciclación de *N*-fenoxiacetamidas.

Los resultados preliminares muestran buenas conversiones, motivando el desarrollo en profundidad de esta reacción debido a la simplicidad y potencialidad de la misma en cuanto al tipo de producto obtenido, las condiciones de reacción suaves empleadas y la recuperación/reutilización del catalizador. Además, hasta la fecha, no se ha encontrado bibliografía relativa a la síntesis de benzoxazoles partiendo de precursores de esta clase.

Referencias:

1- a) Khajondetchairit, P. *et al.*. *Chem. Biol. Drug Des.* 2017, **90**, 987-994. b) Sharma, S. *et al. Org. Biomol. Chem.* 2018, **16**, 1337-1342.
2- Mazloumi, M. *et al. New J. Chem.* 2018, **42**, 5742-5752.
3- Para la síntesis de *N*-fenoxiacetamidas ver Wang, X. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 2017, **139**, 6506-6512.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

DERIVATIZACIÓN DE CATECOLES PROMOVIDO POR NANOPARTÍCULAS DE COBRE SOPORTADAS

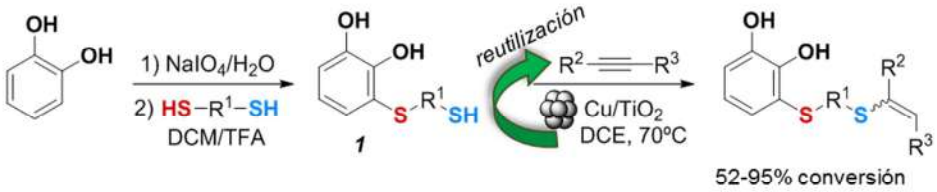
Fabiana Nador,[a] Juan Mancebo-Aracil,[a] Duham Zanotto,[a] Josep Sedó-Vegara,[b] Daniel Ruiz-Molina[b] y Gabriel Radivoy[a]

[a]INQUISUR – Instituto de Química del Sur, CONICET-UNS, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, 8000, Argentina, e-mail: fabiana.nador@uns.edu.ar
[b]ICN2 - Institut Català de Nanociència i Nanotecnologia, Campus de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), Barcelona, 08193, España.

Catecoles, hidrotiolación, nanopartículas.

Los catecoles son derivados de compuestos aromáticos conteniendo dos grupos hidroxilos adyacentes. Su amplia versatilidad química y fisicoquímica en distintos medios, ha motivado con los años el diseño y uso biomimético de catecoles sintéticos en diversos campos.[1] Sin embargo, la preparación de derivados de catecol representa frecuentemente un desafío, requiriendo rutas sintéticas elaboradas para evitar la reactividad del anillo de catecol, o el efecto quelante de los grupos hidroxilo.[2] En función de lo expuesto, el desarrollo de una metodología versátil para lograr una derivatización de catecoles eficiente, de una manera sistemática, con buenos rendimientos y en pocos pasos de reacción representaría una estrategia muy atractiva.

En este trabajo se describe la derivatización de pirocatecol a través de dos pasos de reacción (**Esquema**). El primero,[3] consta de una reacción de oxidación de pirocatecol a la correspondiente *o*-quinona, seguida de la adición Michael de un ditiol (provisto de distintas funcionalidades) en la posición 3 del anillo. En una segunda etapa se llevó a cabo la hidrotiolación de alquinos, terminales principalmente, funcionalizados con grupos piridina, amida, ácido, éster y diéster. Con la finalidad de encontrar las mejores condiciones de reacción, se llevó a cabo una rigurosa optimización empleando un sistema modelo y variando el tipo de catalizador, la temperatura, el tiempo y/o el disolvente. Las mejores condiciones encontradas fueron la utilización de CuNPs soportadas sobre titania, dicloroetano como disolvente y bajo calentamiento a 70ºC. Se obtuvieron así los correspondientes productos anti-Markovnikov (cis/trans), con conversiones desde moderadas a muy buenas. Además, el catalizador se recuperó y reutilizó mostrando tres ciclos sucesivos sin pérdida aparente de su actividad.



Esquema. Adición de Michael de un ditiol modelo en la posición 3 de pirocatecol formando el producto 1 y posterior hidrotiolación de un alquino terminal promovido por CuNPs/TiO_2.

Referencias:

1- Sedó, J.; Saiz-Poseu, J.; Busqué, F.; Ruiz-Molina, D. *Adv. Mater.* 2013, **25**, 653-701.
2- Saiz-Poseu, J. *et al*. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, **58**, 696-714.
3- Mancebo-Aracil, J. *et al*. J. *Chem. Eur. J.* 2019, 10.1002/chem.201901914.

SINTESIS DE β-CICLODEXTRINAS MODIFICADAS ESTRUCTURALMENTE COMPATIBLES CON LIQUIDOS IONICOS

M. Celeste Onaindia, Eric García, Graciela Fortunato y Claudia Adam

IQAL (UNL-CONICET), Lab. Fisicoquímica Orgánica, Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, 3000, Argentina, e-mail: conaindia@fiq.unl.edu.ar

β–Ciclodextrina, Líquidos Iónicos, Encapsulación

Las ciclodextrinas (CDs) han sido y continúan siendo intensamente estudiados debido a la gran variedad de aplicaciones, en las cuales, por lo general, se encuentra implicada la formación de complejos de inclusión cuya estabilidad depende de la estructura tanto de la molécula huésped como de la CD. Debido a esto, se han modificado CD naturales, para mejorar sus propiedades. Por otro lado, los derivados anfifílicos de las CDs pueden dar lugar a distintos tipos de agregados supramoleculares, los cuales muestran propiedades prometedoras para la encapsulación y liberación de fármacos.

Nuestro grupo ha sintetizado y caracterizado líquidos iónicos (LIs) anfifílicos del tipo 1-alquilimidazólicos que actúan como surfactantes catiónicos. Por esto mismo, el interés estuvo centrado en la posible sinergia de ambos materiales, es decir, las CDs y los LIs antes mencionados. En esta dirección, en el presente trabajo se llevó a cabo la síntesis de dos β-CDs anfifílicas, ambas sustituidas en uno de sus grupos hidroxilos primarios por el grupo dodecilimidazolio, y cada una con un contra ion distinto, tosilato y ioduro, respectivamente. La estrategia sintética consistió en cuatro etapas: a) Obtención de 1-(p-toluensulfonil)imidazol (A) por sustitución nucleofílica entre el imidazol y el cloruro de p-toluensulfonilo. b) Sustitución nucleofílica entre A y la β-CD genera un derivado tosilado en la posición 6 de la cara primaria de la CD. c) Reacción de metatesis para el intercambio del ion tosilato por ioduro. d) Reacción entre el correspondiente derivado de la β-CD (tosilado o iodado), y el dodecilimidazol (Figura 1). Cada etapa requirió de una purificación exhaustiva de los distintos intermediarios y productos. Logrando, de esta forma, la síntesis y caracterización de un nuevo material con características mejoradas con respecto a la CD original.

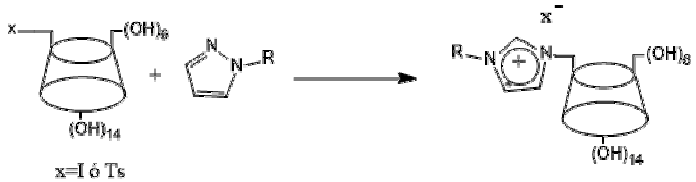


Figura 1. Etapa final donde se da la reacción entre el correspondiente derivado de la CD (tosilado o iodado) y el dodecilimidazol, generando la β-ciclodextrina anfifílica correspondiente.

Referencias:

1- Adam, C. G.; Fortunato, G. G. *J Surfact. Deterg*. 2019, ***22***, 501-513.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

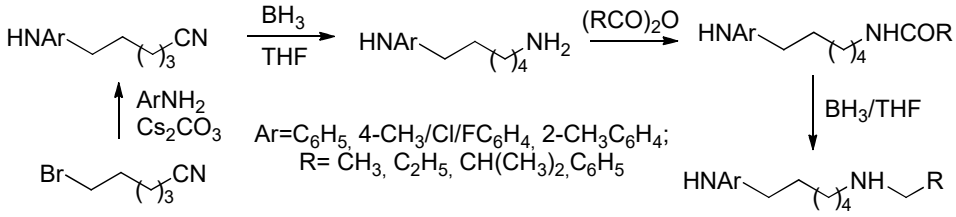
SÍNTESIS Y ACTIVIDAD INHIBITORIA SOBRE LA CASCADA DE MAPK-ERK DE DERIVADOS DE HEXAMETILENDIAMINA

Jimena E. Díaz,[a] Mariana L. Cambiaso,[a,b] Mariana Feld,[b] Santiago Ojea Ramos,[b] Arturo G. Romano,[b] **Liliana R. Orelli**[a]

[a] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CONICET, Junín 956, (1113) Buenos Aires, Argentina, lorelli@ffyb.uba.ar; [b] IFYBINE, Universidad de Buenos Aires, CONICET, Int. Güiraldes 2160, Ciudad Universitaria, (1428) Buenos Aires, Argentina.

Poliaminas, ERK, inhibidores

La vía de las MAPK está ampliamente distribuida en distintos tejidos animales. Está relacionada con el crecimiento y desarrollo celular, la apoptosis y el desarrollo embrionario temprano, entre otros. Posee implicancia en importantes procesos fisiológicos como la hematopoyesis y la consolidación de la memoria. La desregulación de estas vías se relaciona con procesos patológicos como el cáncer. La vía ERK/MAPK constituye pues un blanco terapéutico muy interesante para el tratamiento del cáncer, y la síntesis de nuevos inhibidores representa un área de creciente relevancia.[1] En este trabajo se presenta una ruta sintética novedosa para la obtención de derivados de hexametilendiamina, que involucra la síntesis y funcionalización selectiva de *N*-arilhexanodiaminas. Estos compuestos presentan analogía estructural con poliaminas de reconocida actividad inhibitoria de la cascada ERK/MAPK.[2] A su vez, se explora la capacidad de algunos derivados sintetizados de inhibir la fosforilación de ERK.



Basándonos en resultados previos del grupo,[3] las *N*-arildiaminas se obtuvieron por monoalquilación seguida de reducción. La acilación selectiva de las *N*-arilhexanodiaminas se llevó a cabo en condiciones controladas, y la reducción de las aminoamidas resultantes condujo posteriormente a 1,6-hexanodiaminas selectivamente *N,N'* disustituidas.

La actividad biológica de compuestos representativos se evaluó en dos líneas celulares, resultando en la inhibición de la vía ERK/MAPK a concentraciones comparables o inferiores a las del inhibidor comercial PD 098059 en una de ellas.

Referencias:

1- Linghu, X.; Wong, N.; Blake, J. F.; Gaudino, J. J.; Moffat, J. G. *ACS Symposium Series* 2018, 1307.

2- Dey, A.; Wong, E.; Kua, N.; Teo, H.L.; Tergaonkar, V;, Lane, D. *Cell Cycle* 2008, **7**, 3759.

3- Link, N.P.; Díaz, J.E.; *Synlett* 2009, **5**, 751.

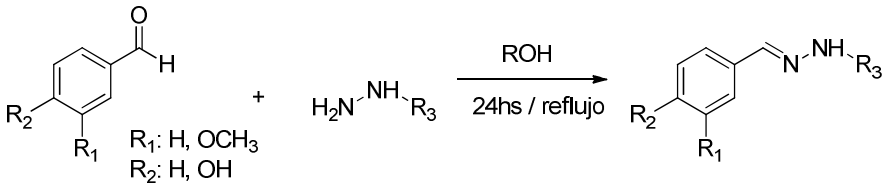
SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE NUEVOS SISTEMAS CON CAPACIDAD COMPLEJANTE DE IONES. APLICACIÓN EN DETECCIÓN SELECTIVA.

Carla M. Ormachea, Leandro Gutierrez, María N. Kneeteman

Instituto de Química Aplicada del Litoral IQAL (UNL-CONICET), Facultad de Ingeniería Química, Santa Fe, CP. 3000, Argentina, cormachea@fiq.unl.edu.ar.

Quimiosensores, cationes metálicos, complejación

El diseño y síntesis de quimiosensores que permitan reconocer y complejar selectivamente, por ejemplo, cationes de metales pesados, es un área de creciente interés, ya que los mismos podrían ser empleados en la detección y purificación de aguas contaminadas por residuos industriales. Por su parte, el grupo funcional hidrazona ha sido ampliamente utilizado en química supramolecular debido a su capacidad acomplejante, sus electrones conjugados y sus métodos simples de obtención. De la misma manera el grupo semicarbazona también se ha utilizado como medio acomplejante debido a que la presencia de un grupo carbonilo adicional puede implicarse en la quelación. En este escenario, se desarrolló la síntesis de sistemas nitrogenados derivados de la condensación de aldehídos aromáticos (vainillina, benzaldehído) con diferentes hidrazinas o semicarbazidas para dar los correspondientes grupos hidrazona y semicabazona.



Los compuestos sintetizados fueron purificados con buen rendimiento y caracterizados. Se evaluó la capacidad de las moléculas sintetizadas de reconocer cationes metálicos di y trivalentes, analizando las diferentes determinaciones espectroscópicas que demuestran si el acomplejamiento tuvo lugar. Para ello se determinaron distintos parámetros, como los rendimientos cuánticos, las constantes de acoplamiento, y las estequiometrias de los complejos formados.

Los ligandos propuestos mostraron respuesta tanto en espectroscopia UV-vis como en fluorescencia, frente al agregado de sales metálicas y los mismos demuestran ser sensibles a la concentración de los cationes metálicos. Particularmente, dos de ellos, derivados del 2-hidrazinobenzotiazol, presentaron un cambio de color selectivo a simple vista frente al agregado de la sal cúprica, lo que podría convertirlos en interesantes sondas cromogénicas selectivas a Cu^{2+}.

1- Costero, A. M; Gil, S; Parra, M; Mancini, P. M. E; Kneeteman, M. N; Quindt, M. I.; 2015. *Tetrahedron Lett.*, **56**, 3988.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

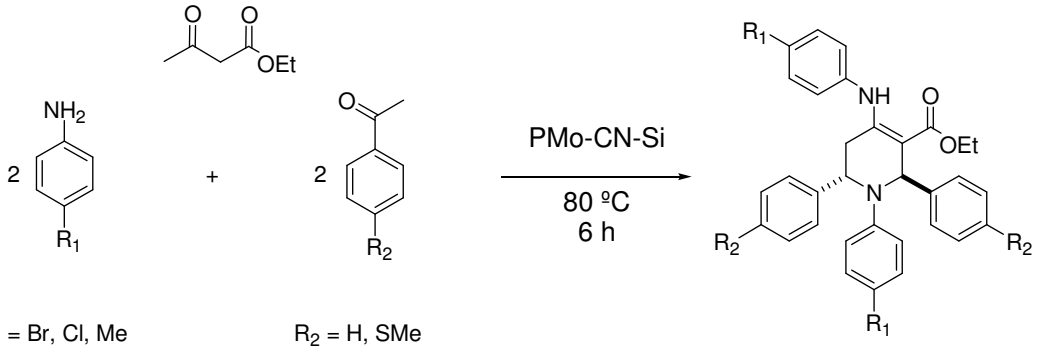
SÍNTESIS DE TETRAHIDROPIRIDINAS SUSTITUIDAS EMPLEANDO UN CATALIZADOR HETEROGÉNEO CONTENIENDO RESIDUOS CÍTRICOS

Valeria Palermo[1], M. Belén Colombo Migliorero[1], Patricia G. Vázquez[1], Peter Langer[2] Gustavo P. Romanelli[1]

[1]Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas "Dr. Jorge J. Ronco" (CINDECA), UNLP-CONICET-CIC, Calle 47 Nº 257, La Plata (1900), Argentina.
[2]Institut für Chemie, Universität Rostock, Albert Einstein Str. 3a, Rostock (18059), Alemania.
vpalermo@quimica.unlp.edu.ar

Tetrahidropiridinas, Reacción Multicomponente, Catálisis Heterogénea.

Las tetrahidropiridinas sustituidas (THPS) son compuestos de gran interés ya que muchas presentan actividad biológica como anticancerígenos y antimaláricos.[1,2] Pueden prepararse mediante una reacción pentacomponente asistida por un catalizador ácido.[3] El ácido fosfomolíbdico (PMo) es un heteropoliácido de estructura Keggin que posee una fuerte acidez Brönsted y es muy utilizado en Química Verde en reemplazo de ácidos inorgánicos convencionales, con la ventaja de no requerir neutralización una vez finalizada la reacción.[4] En este trabajo, se lo utiliza soportado en una matriz silícea, la cual contiene sólido proveniente del tratamiento térmico de cáscara de naranja. El catalizador (PMo-CN-Si) se preparó mediante el método sol-gel.[5] La síntesis de THPS se realizó a partir de anilina sustituida (R_1 = Br, Cl, Me), benzaldehído (o 4-metiltiobenzaldehído) y acetoacetato de etilo empleando como catalizador PMo-CN-Si, a 80 ºC, sin solvente (Esquema 1). Una vez finalizada la reacción, el producto fue extraído con diclorometano, se evaporó el solvente y se lavó con etanol. Las THPs obtenidas fueron caracterizadas mediante espectrometría de masa, ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN y se midieron sus puntos de fusión. El catalizador se lavó con diclorometano y secó para su posterior reuso.



Esquema 1. Síntesis de tetrahidropiridinas sustituidas

Referencias:

1- Misra, M.; Pandey, S. K.; Pandey, V. P.; Pandey, J.; Tripathi, R.; Tripathi, R. P. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, **17**, 625-633.
2- Brahmachari, G.; Choo, C.; Ambure, P.; Roy, K., *Bioorg. Med. Chem.* 2015, **23**, 4567-4575.
3- Palermo, V.; Sathicq, A.; Liberto, N.; Fernandes, S.; Langer, P.; Jios, J.; Romanelli, G. *Tetrahedron Lett.* 2016, **57**, 2049-2054.
4- Wang, S-S.; Yang, G-Y. *Chem. Rev.* 2012, **115**, 4893-4862.
5- Colombo Migliorero, M.B.; Palermo, V.; Vázquez, P.G.; Romanelli, G.P. *J. Renew. Mate.* 2017, **5**, 167-173.

SINTESIS DE TETRAHIDROPIRIMIDINAS CON HIDROTALCITA DE COBALTO

Eliana R. Nope[1], **Valeria Palermo[1]**, Gabriel Sathicq[1], José J. Martínez[2], Gustavo P. Romanelli[1].

[1]Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas "Dr. Jorge J. Ronco" CINDECA – Facultad Ciencias Exactas – Universidad Nacional de La Plata, 47 Nº 257, La Plata 1900, Argentina,
[2]Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja 1500, Colombia
elianronova@gmail.com.

Hidrotalcita, libre de solvente, tetrahidropirimidinas.

Las reacciones multicomponente son una herramienta en síntesis orgánica que permiten la construcción de compuestos heterociclos polifuncionalizados que por general presentan alta actividad biológica[1]. La síntesis multicomponente de compuestos derivados de pirimidinas sustituidas presenta potencial actividad farmacológica, microbiana y anticancerígena, su síntesis involucra una condensación de Knovenagel y una adición de Michael que es catalizada por materiales de carácter básico[2]. Generalmente para su síntesis se utilizan bases convencionales que dificultan el proceso de extracción y purificación. En este trabajo se sintetizaron derivados de tetrahidropirimidinas usando un catalizador heterogéneo tipo hidrotalcita en condiciones libres de solvente.



Esquema 1. Síntesis de derivados de tetrahidropirimidinas

La reacción entre benzaldehído (1), cianoacetoacetato de etilo (2) y urea (3) se tomó como reacción modelo usando hidrotalcita de cobalto como catalizador básico. Los estudios del efecto del solvente y de la temperatura mostraron que la reacción se favorece en condiciones libres de solvente a 120 °C durante seis horas de reacción. Varios aldehídos con diferentes grupos sustituyentes se estudiaron utilizando urea o tiourea obteniendo rendimientos entre el 90 y 95%. Las estructuras de los compuestos obtenidos fueron confirmadas mediante ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN. Este protocolo de síntesis multicomponente permite la obtención de compuestos que presentan alta actividad biología en tiempos cortos de reacción bajo condiciones libres de solvente, en una sola etapa y con la fácil recuperación del catalizador.

Referencias:

1- Climent, M.J.; Corma, A.; Iborra, S. *RSC Adv* 2012, ***2***, 16-58.
2- Mohan, S.B.; Ravi Kumar, B.V.V.; Dinda, S.C.; Naik, D.; Prabu Seenivasan, S.; Kumar, V.; Rana, D.N.; Brahmkshatriya, P.S. *Bioorg Med Chem Lett* 2012, **22**, 7539-7542.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS DE JASMONA Y ANÁLOGOS MEDIANTE ACOPLE C-C CATALIZADO POR PALADIO.

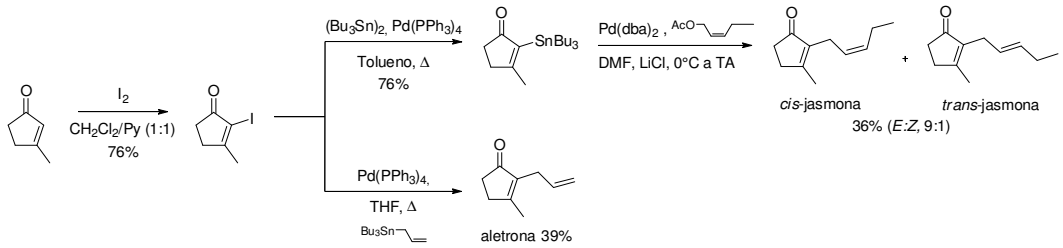
Florencia Parpal,[1] Ana Paula Paullier,[1] Enrique Pandolfi,[2] Viviana Heguaburu.[1]

[1]Departamento de Química del Litoral, CENUR Litoral Norte, UdelaR, Paysandú, 60000, Uruguay.
[2]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, 18300, Uruguay.
fparpal@fq.edu.uy

Jasmona, acople C-C, paladio.

El uso de fitohormonas y semioquímicos se presenta como alternativa ecológica para el desarrollo de tecnologías basadas en el Manejo Integrado de Plagas. La jasmona, así como el ácido jasmónico y sus derivados, tienen el potencial de inducir resistencia a plagas.[1] Estos compuestos han sido encontrados en plantas dañadas por herbívora, disparando respuestas de tipo directa e indirecta. En este trabajo se presenta la síntesis de jasmona y análogos para su evaluación biológica como potenciales sustancias protectoras de algunos cultivos de brasicáceas. [2]

Se ha propuesto una metodología sintética versátil para la síntesis de jasmona y análogos.[3] La misma implica el uso de complejos π-alil paladio[4] como paso clave para introducir la cadena lateral alquenílica en el núcleo principal 3-metil-2-ciclopentenona. Hasta el momento se ha logrado sintetizar la jasmona así como sus análogos, aletrona y cinerona, mediante el acople C-C entre 3-metil-2-(tributilestannil)-2-ciclopentenona y acetatos o bromuros de alquenílo correspondientes. Otra estrategia planteada para la síntesis de aletrona implica un acoplamiento C-C mediado por paladio de tipo Stille que permite la inserción de la cadena lateral alquenílica sobre 3-metil-2-ciclopentenona. Dicho acople se realiza con el estannano preparado a partir de bromuro de alilo a través de transmetalación con magnesio metálico y cloruro de tributilestaño.



Mediante estas rutas sintetizaremos otros jasmonoides variando la cadena lateral alquenílica con el fin de obtener una biblioteca de análogos, para los cuales se evaluará la efectividad como potencial herramienta en el control integrado de plagas en distintos cultivos.

Referencias:

1- Wasternack, C.; Hause, B. *Ann. Bot.* 2013, **111**, 1021-1058.
2- Bruinsma, M., *et al. J. Exp. Bot.* 2009, **60**, 2575-2587.
3- Parpal, F.; Pandolfi, E.; Heguaburu, V. *Tetrahedron Lett.* 2017, **58**, 1965-1968.
4- Hegedus, L.S. *et al. J.Org.Chem.* 1989, **55**, 3019-3023.

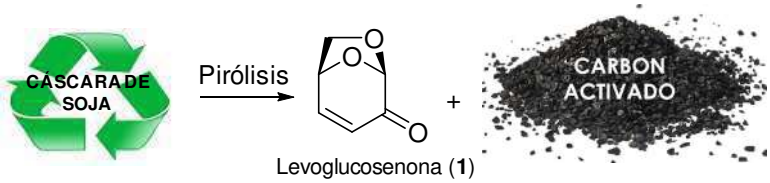
TRANSFORMACIÓN DE BIOMASA RESIDUAL EN PRODUCTOS DE INTERÉS INDUSTRIAL

Beatriz Pava Gómez, Ariel M. Sarotti, Rolando A. Spanevello y Alejandra G. Suárez.

Instituto de Química Rosario. CONICET-UNR, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario. Suipacha 531, (S2002LRK) Rosario, Argentina, E-mail: pavagomez@iquir-conicet.gov.ar

Biomasa, levoglucosenona, carbón activado

La bioeconomía surge como un nuevo paradigma que comprende la convergencia de las nuevas tecnologías en los sectores productivos tradicionales, dándole un valor agregado a los recursos naturales ó residuos biomásicos mediante la utilización de procesos químicos, biológicos o térmicos. La pirólisis es una de las tecnologías de transformación más prometedoras, que convierte la biomasa sólida en carbón, bio-aceite, junto con gases carbonatados y no condensables, volviéndose una técnica atractiva en los últimos años. Es importante que este proceso sea selectivo para generar productos de interés industrial e intensiva para optimizar la producción y el consumo energético. Por ello, nuestro trabajo se centra en la pirólisis de la cáscara de soja, con el propósito de degradar su cadena polimérica, para generar productos químicos de valor agregado y carbón con propiedades adsortivas. El estudio realizado comprende la evaluación de las distintas variables que afectan el proceso pirolítico, con el objeto de generar selectivamente levoglucosenona (**1**), un compuesto quiral que ha demostrado ser un excelente material de partida para la preparación de novedosos inductores quirales, intermediarios sintéticos claves y para el desarrollo de nuevos compuestos bioactivos,[1] Esquema 1. Los resultados obtenidos demuestran que el pre-tratamiento del material a pirolizar con cantidades catalíticas de H_3PO_4, a temperaturas entre 270 y 350 °C genera un condensado formado por bio-aceite (entre un 15 y 40%) y carbón (entre un 40 y 60%). La composición del material orgánico se analizó por RMN, siendo el componente principal levoglucosenona. Por otra parte, se analizó el carbón para su potencial empleo como carbón activado, demostrando tener un buen poder de adsorción, determinado por ensayo con azul de metileno, hasta alcanzar equilibrio de adsorción-desorción. Estos carbones también fueron sometidos a un proceso de activación en presencia de $ZnCl_2$, KOH y H_3PO_4, a 400 °C en atmósfera de nitrógeno. Demostrando una mejora de su capacidad de adsorción de 90 mg/g a 200 mg/g, para los que fueron pretratados con KOH con una relación 1:1 en peso.



Levoglucosenona (**1**)

Esquema 1

Referencias:

1- Comba, M. B.; Tsai, Y.; Sarotti, A. M.; Mangione, M. I.; Suárez, A. G.; Spanevello, R. A. *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, 590-604.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

ESTUDIO DE LA FORMACIÓN DE UN EPÓXIDO EN UN SISTEMA CÍCLICO DENTRO DE LA RUTA SINTÉTICA HACIA LAS ESPECIOSINAS

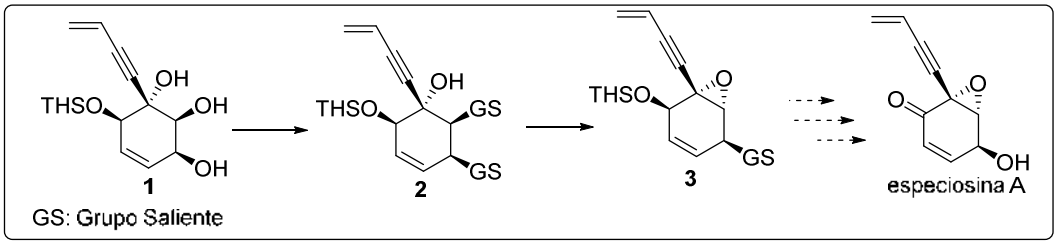
Alejandro Peixoto de Abreu Lima, Valeria Schapiro y Enrique Pandolfi.

Laboratorio de Síntesis Orgánica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, 11800, Uruguay, apeixoto@fq.edu.uy

Especiosinas, Ciclación, Epóxido

Las especiosinas son un grupo de moléculas aisladas del hongo *Hexagonia speciosa* con interesante actividad biológica.[1] En nuestra estrategia para la primera síntesis enantioselectiva de las especiosinas con estructura epoxiquinoide hemos llegado a intermedios avanzados como **1**.[2] Las especiosinas de nuestro interés (A, B, D, E y F) presentan un epóxido con estereoquímica definida en su estructura y este trabajo desarrolla los estudios de la formación de dicho grupo funcional.

Para realizar la ciclación intramolecular debemos funcionalizar los dos alcoholes secundarios libres de **2**. La transformación de estos alcoholes en buenos grupos salientes (**2**) permite el ataque nucleofílico del alcohol terciario sobre el carbono adyacente y la formación del epóxido de interés. Utilizamos tanto cloruro de mesilo como anhídrido tríflico en condiciones básicas. Con cloruro de mesilo no pudimos aislar el compuesto mesilado en los alcoholes secundarios, y recuperamos compuestos aromáticos correspondientes a la eliminación de los mesilatos correspondientes. Sin embargo, al utilizar anhídrido tríflico obtuvimos el epóxido de interés (**3**) en un solo paso partiendo de **1** sin llegar a aislar una molécula de tipo **2**. No obstante, esta ciclación no fue estereoespecífica ya que obtuvimos una mezcla de estereoisómeros debido a la entrada del triflato tanto en los alcoholes secundarios como en el alcohol terciario con las consiguientes ciclaciones in situ.



En el siguiente trabajo se describe la optimización de las condiciones de obtención del epóxido, el cual nos permitirá llegar en pocos pasos sintéticos a la especiosina A.

Referencias:

1- Jiang, M.-Y.; Li, Y.; Wang, F.; Liu, J.-K. *Phytochemistry* 2011, ***72***, 923–928.

2- Peixoto de Abreu Lima, A.; Suescun, L.; Pandolfi, E.; Schapiro, V. *New J. Chem.* 2019, ***43***, 3653–3655.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

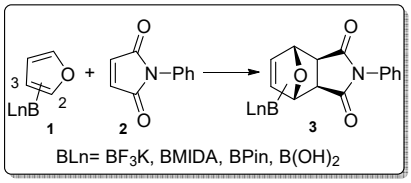
OBTENCION DE OXABICICLOHEPTENOS POR REACCIONES DE DIELS-ALDER DE FURANOS SUSTITUIDOS CON BORO CON FENILMALEIDIMIDA

Noelia S. Medrán, Federico Dezotti, **Silvina C. Pellegrinet**

Instituto de Química Rosario - IQUIR (CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario, S2002LRK, Argentina, pellegrinet@iquir-conicet.gov.ar

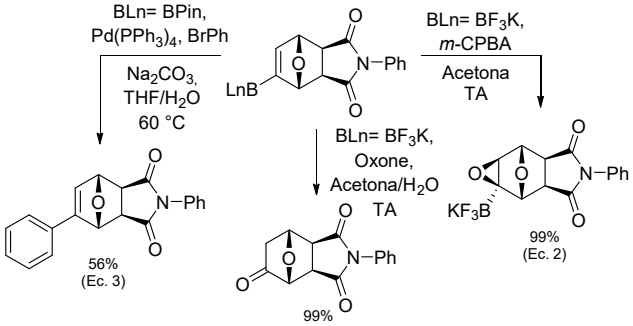
Furanos, Compuestos Organoboro, Reacciones de Diels-Alder.

Tradicionalmente, los compuestos organoboro insaturados han sido utilizados en reacciones de Diels-Alder como dienófilos, sin embargo, más recientemente se ha investigado la reactividad de dienos sustituidos con boro.[1] La presencia del átomo de boro en los aductos de Diels-Alder permite la realización de posteriores reacciones de formación de enlace carbono-cabono y transformaciones de grupos funcionales. Los dienos sustituidos con boro empleados en las reacciones de Diels-Alder descriptas en la literatura consisten en 1,3-butadienos sustituidos en C-1 o C-2 con diversos ésteres borónicos o boratos. En nuestro grupo de investigación, se expandió el rango de reacciones de Diels-Alder de dienos sustituidos con boro utilizando compuestos heteroarilboro. En este trabajo, se investigaron las reacciones de Diels-Alder de furanos sustituidos con boro en C-2 y C-3 (**1**) con *N*-fenilmaleimida (**2**), generando aductos más estables que los obtenidos previamente con anhídrido maleico[2] con excelentes rendimientos y diastereoselectividades *exo* (Esquema a). Los cicloaductos fueron sometidos a varias reacciones de derivatización (oxidación, epoxidación, acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, aromatización, etc.). Por ejemplo, la oxidación y la epoxidación, transcurrieron a temperatura ambiente y en cortos tiempos de reacción con rendimientos de hasta 99% (Esquema b, Ecuaciones 1 y 2). El acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura arrojó resultados favorables, aunque requirió mayores temperaturas y tiempos más prolongados (Esquema b, Ecuación 3).



BLn= 3-BF_3K, CH_3CN, 1 h, TA, 100%
BLn= 2-BF_3K, CH_3CN, 10 días, TA, 90%

Esquema a



Esquema b

Referencias:

1- (a) Eberlin, L.; Tripoteau, F.; Carreaux, F.; Whiting, A.; Carboni, B. *Beilstein J. Org. Chem.* 2014, **10**, 237-250. (b) Hall, D. G.; Rybak, T.; Verdelet, T. *Acc. Chem. Res.* 2016, **49**, 2489-2500. (c) Pyziak, J.; Walkowiak, J.; Marciniec, B. *Chem. Eur.* J. 2017, **23**, 3502-3541.

2- Medrán, N. S.; Dezotti, F.; Pellegrinet, S. C. *Org. Lett.* 2019, **21**, 13, 5068-5072.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación
en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

PREPARACION, ESTUDIO MECANISTICO Y DERIVATIZACION MEDIANTE REACCIONES DE SONOGASHIRA DE *N*-INDOLIL-1,3-ENINOS

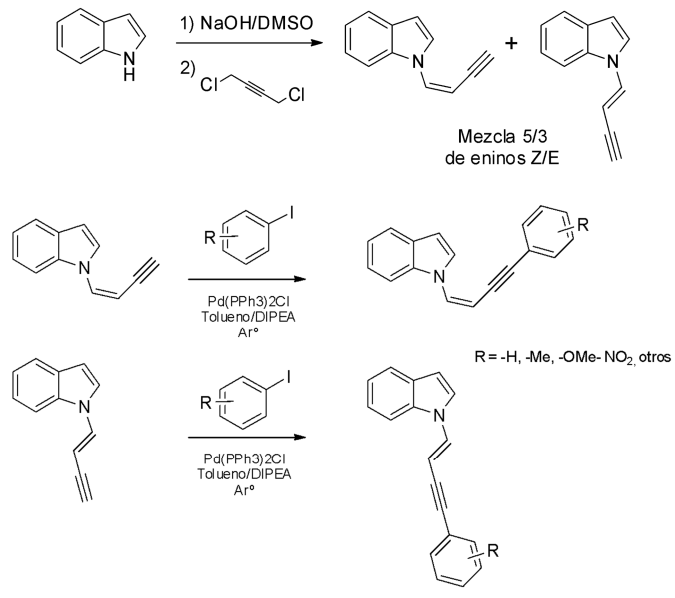
Cristian M. Pis Diez[1], Jorge A. Palermo[1]

[1]UMYMFOR-Dpto Química Orgánica, FCEN, UBA, Buenos Aires, 1428, Argentina

Indoles, eninos, sonogashira

En el presente trabajo se reporta la preparación de una serie de eninos, 1-(*N*-indolil)-eninos con distintos sustituyentes en el anillo indólico, y con carbazol.

De forma similar a un trabajo previamente presentado por nuestro grupo[1], la preparación de estos eninos consiste en el tratamiento del anión del indol con 1,4-diclorobutino en medio básico, utilizando DMSO como solvente. En estas condiciones ocurre una isomerización catalizada por base que da lugar a una mezcla de eninos Z y E, típicamente en proporción 5/3, que han sido separados y caracterizados por RMN y EM. El mecanismo propuesto para esta reacción incluye la formación de un intermediario diénico clorado, el cual sufre una deshidrocloración como paso final para dar los eninos. Los eninos obtenidos se hicieron reaccionar con ioduros aromáticos en reacciones de acoplamiento cruzado, más específicamente en reacciones de tipo Sonogashira libres de cobre. Los eninos disustituídos resultantes de esta reacción fueron sometidos a pruebas de actividad citotóxica, antifúngica y antibiótica frente a bacterias ESKAPE. Como resultado preliminar, se encontró que uno de ellos presenta actividad inhibitoria frente al patógeno humano *Acinetobacter baumanii*.



Referencias:

1- Pis Diez C.M, Pis Diez, R., Palermo, J.A. - *RSC Adv.*, 2018, **8**, 35998.

SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE NUEVOS AMINOAZÚCARES

Cintia C. Santiago, Leticia Lafuente, Omar Guaymás y **Agustín Ponzinibbio**

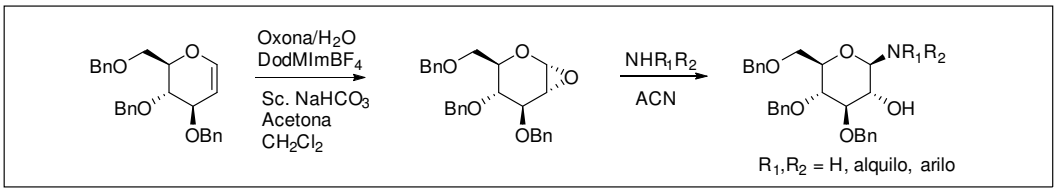
Centro de Estudio de Compuestos Orgánicos, CEDECOR-UNLP-CIC, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 y 115, La Plata 1900, Buenos Aires, Argentina, c13santiago@gmail.com

aminoazúcares, líquidos iónicos, epoxidación

Los aminoazúcares son carbohidratos que presentan en su estructura no solo hidroxilos sino también grupos amino. Estos compuestos se encuentran presentes en una abrumadora cantidad de productos naturales como, por ejemplo, en las glicoproteínas donde son cruciales en el reconocimiento de enzimas, anticuerpos y lectinas[1]. No obstante su relevancia, la obtención regio y estereoselectiva eficiente de estas moléculas representa aún un gran desafío en el campo de la síntesis de carbohidratos.

Una de las escasas vías de preparación de estas sustancias, también llamados *N*-glicósidos, consiste en la epoxidación de glicales seguida por ataque nucleofílico del epóxido resultante con una amina. Para la oxidación inicial del doble enlace endocíclico, es posible emplear distintos reactivos, entre los que se cuenta la oxona® ($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$)[2], una estable sal triple que genera, mediante reacción con acetona, dimetildioxirano (DMDO), un eficaz donor de oxígeno.

En este trabajo se propone una conveniente metodología de síntesis de *N*-2-hidroxiglucósidos en dos etapas. El primer paso consiste en la oxidación de 3,4,6-tri-O-bencil-D-glucal (TOBnGlu) en medio bifásico (CH_2Cl_2/solución acuosa saturada de $NaHCO_3$), empleando un líquido iónico como catalizador de transferencia de fase (tetrafluoroborato de 1-dodecil-3-metilimidazolio, DodMImBF$_4$), acetona como catalizador de la reacción y Oxona® como oxidante para obtener estereoselectivamente el α-1,2-anhidroglucal. Mientras que en el segundo paso se procede a la apertura *anti* del epóxido previamente obtenido utilizando aminas primarias y secundarias (Figura).



Mediante la aplicación de este procedimiento sencillo y efectivo, fue posible obtener con muy buenos rendimientos y alta estereoselectividad interesantes *N*-2-hidroxi-3,4,6-tri-O-bencil–β-D-glicopiranósidos, entre los que se cuentan compuestos no reportados en bibliografía.

Referencias:

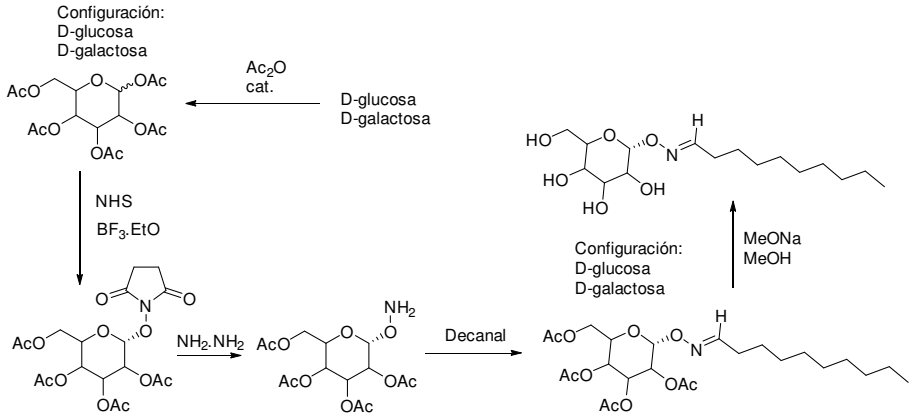
1- Mirabella, S.; Cardona, F.; Goti, A. *Org. Biomol. Chem* 2016, **14**, 5186-5204.
2- Hussain, H.; Green, I. R.; Ahmed, I. *Chem. Rev*. 2013, **113**, 3329-3371.

SÍNTESIS Y DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE MOLÉCULAS ANFIFÍLICAS DERIVADAS DE HIDRATOS DE CARBONO HIDROLÍTICAMENTE ESTABLES

Leticia Lafuente, Natividad Bejarano, María Lucila Paiola, Agustín Ponzinibbio

Centro de Estudio de Compuestos Orgánicos (CEDECOR), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, 1900, Argentina, leti.lafuente@gmail.com

Las moléculas con propiedades anfifílicas son utilizadas ampliamente debido a sus peculiares estructuras.[1] En particular los surfactantes no cargados presentan numerosas ventajas sobre los iónicos. No se alteran frente a la presencia de otros iones que puedan existir en el medio y generalmente tienen una biocompatibilidad superior.[2] Dentro de esta clase de moléculas los surfactantes basados en azúcares son una familia de compuestos de creciente interés.[3] En los últimos años se han desarrollado surfactantes con un azúcar como parte polar y cadenas alquílicas como sectores moleculares no polares.[4]



De acuerdo con el esquema general de síntesis presentado se lograron sintetizar los derivados de la D-glucosa y D-galactosa con los grupos protectores acetilos y sin ellos. Se determinaron las estructuras mediante RMN ^{1}H y ^{13}C con la ayuda de técnicas gCOSY, gHSQC y NOESY. Los productos obtenidos tienen la configuración anomérica α y son los isómeros *E* según el análisis de las constantes de acoplamiento y valores de δ obtenidos en los espectros ^{1}H. Las moléculas preparadas presentan una alta resistencia a la hidrólisis glicosídica, permanecen inalteradas inclusive en un medio ácido acuoso.

Referencias:

1- Surfactants and Interfacial Phenomena; Rosen, M., Kunjappu, J., Eds., 4th ed.; John Wiley and Sons: Hoboken, NJ, 2012, 9–23.
2- Song, M.; Bielefeldt, A. R. *J. Hazard. Mater.* 2012, 219–220, 127–132.
3- Stubenrauch, C. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 2001, **6**, 160–170.
4- Soderman, O.; Johansson, I. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 2000, **4**, 391–401

DESARROLLO DE METODOLOGÍAS SINTÉTICAS INNOVADORAS: AMPLIFICACIÓN DE LA DIVERSIDAD MOLECULAR Y PURIFICACIÓN SIMULTÁNEA.

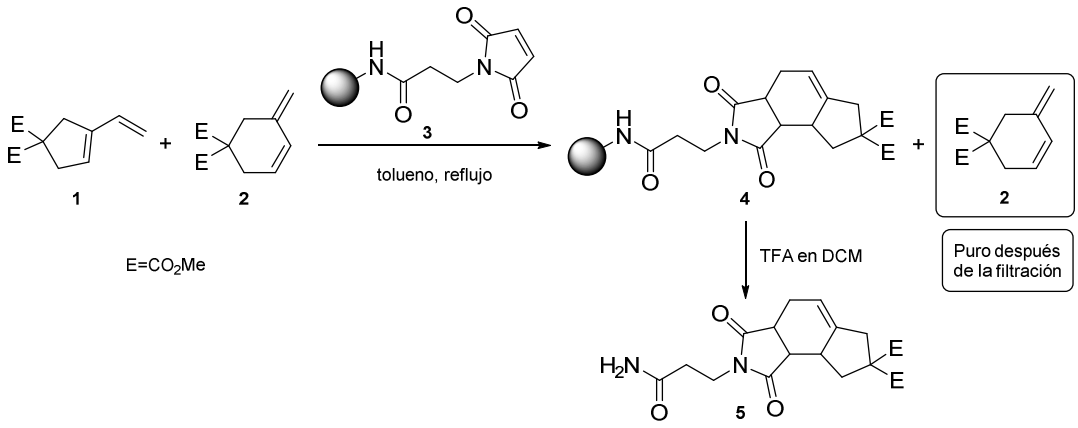
Denis N. Prada Gori, Caterina Permingeat Squizatto, Florencia Fernández y Carina M. L. Delpiccolo.

Instituto de Química Rosario (CONICET-UNR), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, 2000, Argentina, pradagori@iquir-conicet.gov.ar.

Purificación, fase sólida, Diels-Alder

Las metodologías que posibilitan una rápida, sencilla y ambientalmente conveniente separación de mezclas de compuestos de similitud estructural, son altamente deseables. Para ello, validamos una estrategia en la que una resina con un ligando adecuado, reacciona selectivamente sobre uno de los derivados de la mezcla, dejando al otro componente que permanece sin reaccionar en la fase soluble. En resumen, con esta estrategia se espera: 1) aumentar la complejidad del componente que reacciona y que finalizada la reacción, permanece unido a la fase sólida; y al mismo tiempo, 2) purificar el otro componente de la mezcla original que al no reaccionar, permanece disuelto y se recupera al momento de filtrar la resina.

Una de las mezclas sobre las que aplicamos dicha estrategia se muestra en el Esquema 1. La mezcla de los compuestos cíclicos **1** y **2**, fue tratada en condiciones de Diels-Alder con el dienófilo **3**, el cual fue sintetizado en nuestro laboratorio. Luego de calentar este sustrato a reflujo de tolueno toda la noche con la mezcla de compuestos, sólo el derivado *s-trans* **2** fue observado en el filtrado de la reacción. En una siguiente etapa realizamos el tratamiento acídico de la resina **4**, obteniendo el compuesto tricíclico **5**. El alcance de la metodología fue evaluado sobre distintas mezclas, mostrando la utilidad de la técnica.



Esquema 1

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

REACCION DOMINO FOTOINDUCIDA PARA LA SÍNTESIS DE CROMANONAS ESTEROIDALES

Matías I. Quindt[1], Gabriel F. Gola[2], Javier A. Ramírez[2] y Sergio M. Bonesi[1].

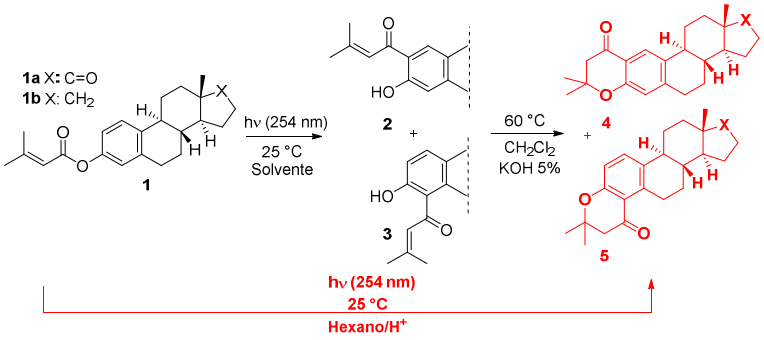
[1]CIHIDECAR-CONICET. [2]UMYMFOR-CONICET. Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Pab. II, 3er piso, Ciudad Universitaria, 1428, Buenos Aires, Argentina. E-mail: mquindt@qo.fcen.uba.ar.

Cromanonas, Estrona, Foto-Fries

Las 4-cromanonas son una importante clase de compuestos heterocíclicos que han mostrado ser intermediarios útiles para la preparación de diversos sustratos con un amplio espectro de propiedades farmacológicas. Esto motiva a que el desarrollo de nuevos métodos de síntesis sea un área de continuo interés. Asimismo, hasta la fecha no existen registros de la incorporación del núcleo 4-cromanona en la estrona, un esteroide aromático con alta relevancia en cuanto a su actividad biológica.

Como ejemplo de una de las vías sintéticas clásicas se puede mencionar la condensación de Knoevenagel de *orto*-hidroxi acetofenonas con aldehídos y cetonas alifáticas. Además, las acetofenonas de partida pueden obtenerse por reordenamiento térmico a partir de fenoles sustituidos apropiadamente, siendo necesario trabajar con altas temperaturas y en presencia de ácidos de Lewis tales como $AlCl_3$ o $FeCl_3$.

En esta comunicación presentamos una metodología alternativa para la obtención de 4-cromanonas condensadas a la estrona empleando como paso clave el fotorreordenamiento de Fries. Para ello, se estudió la fotoquímica de 3-(3-metilbuteniloxi) de estrona (**1a**) y de norestrona (**1b**) en diferentes condiciones de reacción, evaluando el efecto de solvente, el tiempo de irradiación y el agregado de diferentes aditivos al medio de reacción. En el Esquema se puede observar que al irradiar **1** a 254 nm, a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte (Ar), se obtuvieron principalmente los fotoproductos **2** y **3**. Luego de calentar la mezcla en condiciones básicas, se aislaron sus correspondientes cromanonas **4** y **5**, que se caracterizaron por diferentes métodos cromatográficos y espectroscópicos. Afortunadamente, cuando se irradió **1** en condiciones ácidas, se obtuvieron directamente las correspondientes cromanonas **4** y **5**. De este modo, se diseñó una metodología *one pot* para la preparación de 2,2-dimetil-4-cromanonas de estrona que involucra el fotorreordenamiento de Fries seguido de la ciclación intramolecular de Michael.



SÍNTESIS Y DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE GERANILFENOLES HIDRATADOS CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA

Javiera Ramírez, Mauricio Soto, Karol Quiroz y Lautaro Taborga.

Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso, 2340000, Chile, javiera.ramirezp@sansano.usm.cl .

Geranilfenol hidratado, Síntesis, Alilación Friedel-Crafts.

Los geranilfenoles hidratados han sido aislados principalmente de organismos marinos del genero *Aplydium* particularmente en *A. conicum* y *A.savignyi,* encontrándose principalmente hidroxidiprenilhidroquinona y 2-(3-hidroxi-3,7-dimetilocta-6-enil)-1,4-bencendiol. Estos compuestos exhiben varias propiedades biológicas[1].

En este informe, se reporta la síntesis y determinación estructural de cinco nuevos geranilfenoles hidratados a partir de dos núcleos aromáticos distintos. La síntesis de geranilfenoles, se realizó por medio de alilación Friedel-Crafts, en un reactor de microondas, usando como catalizador BF_3-Et_2O, el producto obtenido es un intermediario para la reacción de hidratación posterior. La síntesis de los derivados hidratados se llevó a cabo mediante reacción de adición electrofílica, catalizada por el ácido *p*-toluenosulfónico.

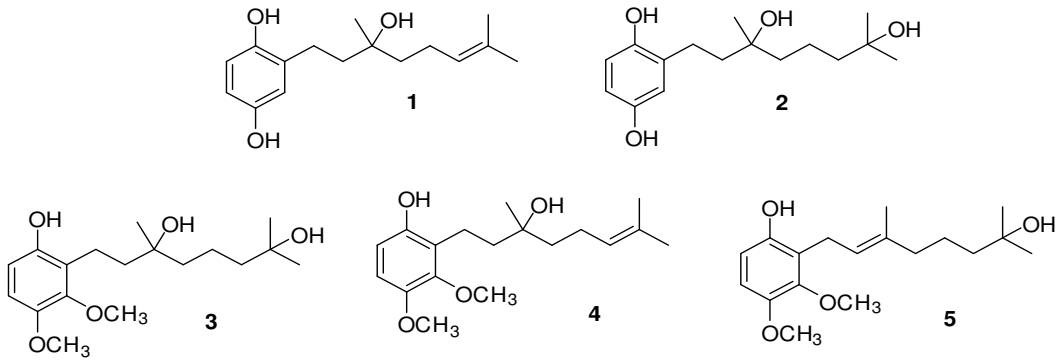


Figura 1: Geranilfenoles hidratados sintetizados.

De acuerdo trabajos previos de nuestro grupo de investigación los geranilfenoles hidratados, tienen potencial de actividad antifúngica *in vitro* en la inhibición del crecimiento micelial de hongos patógenos[2], en consecuencia, los compuestos **1-5** se encuentran en proceso de evaluación en dos hongos fitopatógenos, *Botrytis cinerea* y *Phytophtora cinnamomi*.

Referencias:

1. Spereta, C.; Januário, A.; Alvarenga, T.; Pereira, L.; Andrade, M.; Cunha, W. and Mendoza, P. *Mar. Drugs*. 2014, **12**, 3608-3633.
2. Soto, M.; Espinoza, L.; Chávez, M.I.; Díaz, K.; Olea, A.; Taborga, L. *Int. J. Mol. Sci*. 2016, **17**, 840.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Proyecto FONDECYT N°11160319.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

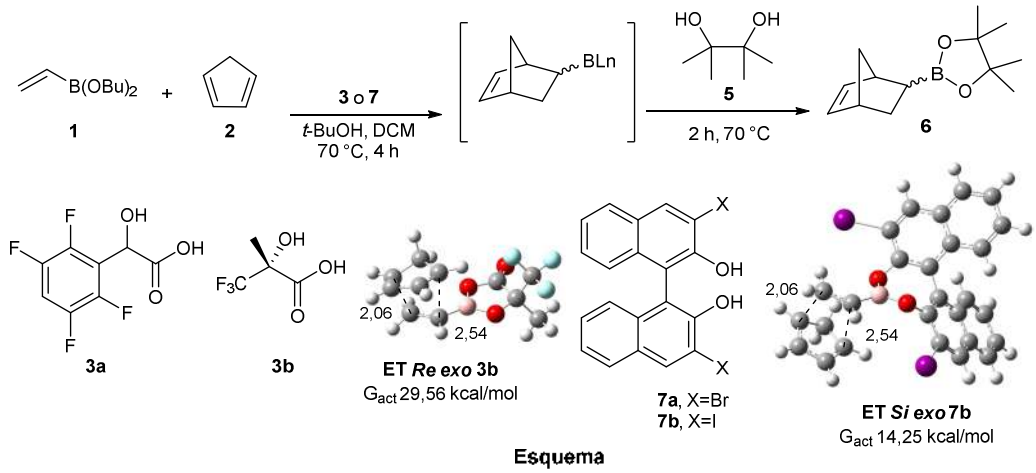
EVALUACIÓN TEÓRICA Y EXPERIMENTAL DE ORGANOCATALIZADORES PARA LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER DE COMPUESTOS ALQUENILBORO

Juan M. Ramos Marchena, Sebastián O. Simonetti y Silvina C. Pellegrinet.

Instituto de Química de Rosario, CONICET, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario (2000), Argentina. e-mail: pellegrinet@iquir-conicet.gov.ar.

Reacción de Diels-Alder, Organoboranos insaturados, Organocatálisis.

La reacción de Diels-Alder se encuentra entre las reacciones más versátiles de química orgánica. La misma puede dar lugar a la formación de manera concertada de hasta cuatro centros estereogénicos en compuestos cíclicos de importancia académica e industrial. Uno de los objetivos de nuestro grupo de trabajo es llevar a cabo el diseño racional de dienófilos activados con boro.[1] Para evaluar el comportamiento de diferentes organocatalizadores en la reacción de Diels-Alder de compuestos alquenilboro insaturados, se evaluaron computacionalmente diferentes α-hidroxiácidos y binoles. Se analizaron los orbitales moleculares de los dioxaborolanos correspondientes, obtenidos por intercambio de ligandos con vinilboronato de dibutilo (**1**), así como las estructuras de transición para las reacciones de Diels-Alder con el nivel de teoría B3LYP/6-31G* en fase gaseosa. Se encontró que la reacción de Diels-Alder de vinilboronato de dibutilo (**1**) como dienófilo y ciclopentadieno (**2**) como dieno podría ser organocatalizada por el uso de α-hidroxiácidos como **3a** y **3b** y aún más eficientemente por binoles **7a** y **7b** sustituidos con átomos atractores de electrones en posiciones estratégicas (Esquema). El derivado que presenta dos átomos de iodo **7b** arrojó excelentes resultados en términos de reactividad (G_{act} ~15 kcal/mol menor) y enantioselectividad (85:15). Sin embargo, estudios de RMN sugirieron que para ciertos sustratos el intercambio de ligandos resulta dificultoso, lo que complica el curso de los ciclos catalíticos. En el presente trabajo se discutirán los resultados teóricos y experimentales obtenidos con ambos tipos de organocatalizadores,



Esquema

Referencias:

1- (a) Sarotti, A. M.; Pisano P. L.; Pellegrinet. S. C. *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 5069. (b) Vallejos, M. M.; Grimblat, N.; Pellegrinet, S. C. *RSC Adv.*, 2014, **4**, 36385. (c) Grimblat, N.; Sarotti, A. M.; Pisano, P. L.; Pellegrinet, S. C. *New J. Chem.,* 2016, **40**, 1966. (d) Pisano, P. L.; Pellegrinet, S. C. *RSC Adv.*, 2018, **8**, 33864.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

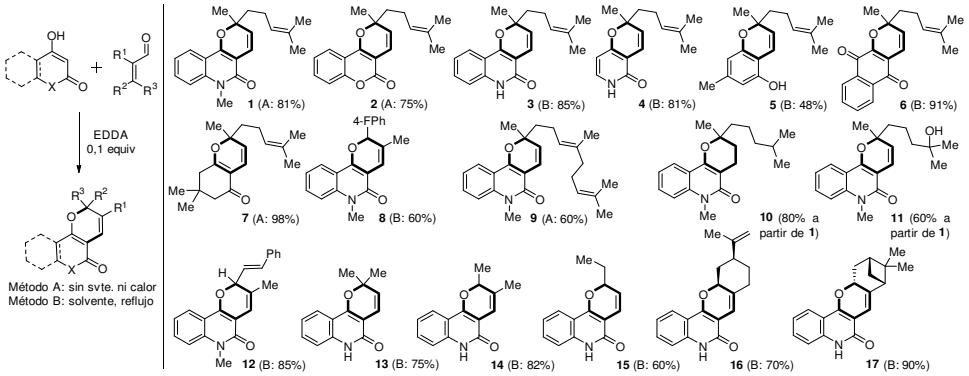
SÍNTESIS, EVALUACIÓN ANTIFÚNGICA *IN VITRO* Y APLICACIÓN EN POSCOSECHA DE FRUTAS DE ZANTHOSIMULINE Y PIRANOS ANÁLOGOS

Melina G. Di Liberto,[a] Agustín J. Caldo,[b] **Martín J. Riveira**,[b] y Marcos G. Derita[a,c]

[a]CONICET, Farmacognosia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario. [b]Instituto de Química Rosario, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario-CONICET, Suipacha 531, Rosario, 2000, Argentina, riveira@iquir-conicet.gov.ar. [c]CONICET, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional del Litoral, Kreder 2805, Esperanza, 3080, Argentina, mderita@fbioyf.edu.ar.

Antifúngicos, Poscosecha, Piranos

Las pérdidas debido a plagas durante el almacenamiento, transporte y comercialización de frutas pueden ascender al 50% de la producción en países en desarrollo. En el marco de un proyecto dirigido al descubrimiento de fungicidas para el control de patógenos de poscosecha que afectan a frutas de la región, se preparó una familia de 2*H*-piranos relacionados al producto natural zanthosimuline (**1**).[1,2] Este alcaloide, así como otras piranoquinolinas relacionadas, han sido aislados de plantas usadas por diferentes culturas indígenas y poco se ha explorado su potencialidad como antifúngicos.



Se determinó la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) y la Concentración Fungicida Mínima (CFM) de los piranos sintetizados **1**-**17** contra cuatro cepas fúngicas patógenas de naranjas, frutillas y duraznos.[3] El compuesto **3** resultó fungistático y fungicida contra *Botrytis cinerea* INIA-S26 y *Monilinia fructicola* INTA-SP345 con CIMs/CFMs = 7,8/15,6 µg mL^{-1} y 7,8/7,8 µg mL^{-1}, respectivamente. A partir de esto, se evaluó su actividad contra *M. fructicola* en duraznos inoculados con el patógeno (n=10) y no presentó diferencias significativas respecto al tratamiento con el antifúngico comercial Carbendazim (test de Kruskal Wallis con nivel de significancia $p \leq 0,05$).

Referencias:

1- Wu, S.-J. et al., *Phytochemistry* 1993, **34**, 1659-1661.
2- Riveira, M. J., Mischne, M. P. *Synth. Commun.* 2013, **43**, 208-220.
3- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing for filamentous fungi (M38 A2), 2nd ed.; CLSI: Wayne, PA, USA, 2008, Vol. **28**, No. 16, pp. 1-35.

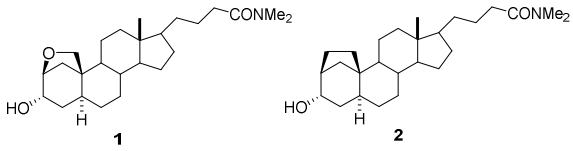
SINTESIS DE LIGANDOS DEL RECEPTOR LXR CONFORMACIONALMENTE RESTRINGIDOS CON PUENTE ETILENO 2,19.

Cristian Rodríguez, Alberto Ghini, Gerardo Burton.

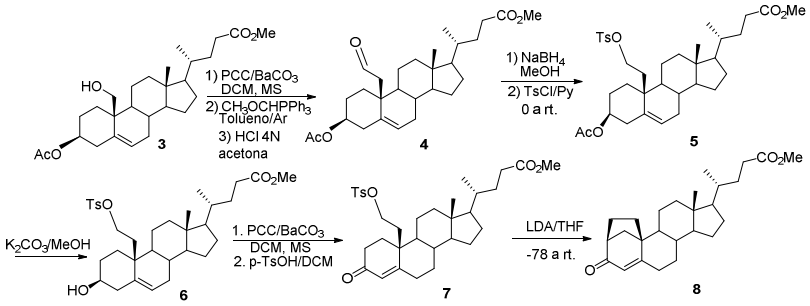
UMYMFOR (CONICET-UBA) Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Buenos Aires, Argentina.

Oxiesteroles, ácidos colestenoicos, Liver X Receptor

Los receptores nucleares LXR son mediadores en la expresión de genes que inducen la generación de lípidos y su activación regula pasos importantes en metabolismo de ácidos grasos, ácidos biliares y colesterol. El desarrollo de agonistas para el LXR requiere la separación de los efectos favorables en el metabolismo del colesterol de aquellos desfavorables sobre el metabolismo de triglicéridos. En nuestro laboratorio se estudia el efecto de la conformación total del núcleo esteroidal en el perfil de actividad respecto a los receptores LXR, especialmente los causados por cambios en la fusión de anillos A/B. Para esto se prepararon derivados con puentes oxigenados en esa parte del núcleo esteroidal. Las amidas (**1**) con puente 2,19 oxigenado presentaron un perfil de actividad excelente, por lo cual, se decidió sintetizar análogos que presenten en lugar del puente éter un puente metano (**2**) el cual elimina las interacciones electrostáticas con el oxígeno del puente adicional, manteniéndose la misma conformación preferencial restringida, lo que permitiría distinguir los aspectos estéricos de los estereoelectrónicos y de este modo, llegar a un conocimiento más fino de la interacción de los ligandos con el receptor nuclear.



El aldehído 3 obtenido a partir de la funcionalización remota del metilo 19, sirve como material de partida pare la obtención del puente 2,19 metano. Los pasos claves son: 1) la incorporación de un carbono debidamente funcionalizado 2) una alquilación intramolecular de la cetona 7. El intermediario 8, luego de una reducción sirve como sustrato para la formación de la amina.



Referencias:Martínez, M. D.; Ghini, A. A.; Dansey, M. V.; Veleiro, A. S.; Pecci, A.; Alvarez, L. D.; Burton, G., *Bioorgan. Med. Chem.* 2018, **26**, 1092-1101

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SINTESIS DE OXASELENINAS VIA SELENOCIANATOS

Jonathan Sánchez González,[1] M. Noelia Chao,[1] Mauricio Cattaneo,[2] Sergio M. Bonesi,[3] Sergio H. Szajnman[1] y **Juan B. Rodríguez**[1]

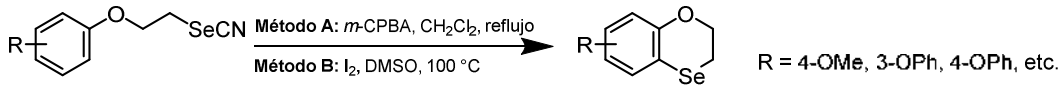
[1]Departamento de Química Orgánica & UMYMFOR (CONICET–FCEyN), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, C1428EHA, Buenos Aires, Argentina; [2]INQUINOA-UNT-CONICET, Instituto de Química Física, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Argentina; [3]Departamento de Química Orgánica & CIHIDECAR (CONICET–FCEyN), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, C1428EHA, Buenos Aires, Argentina. E-mail: jbr@qo.fcen.uba.ar

Seleninas, selenociantos, reacción de anelación.

Durante las últimas décadas, la síntesis de compuestos orgánicos conteniendo selenio ha aumentado significativamente tanto por su comportamiento químico como también porque estos compuestos exhiben una amplia gama de actividades farmacológicas. En efecto, estas moléculas son potenciales agentes antioxidantes, agentes antitumorales, agentes antivirales, etc. Por este motivo resulta muy interesante el desarrollo de nuevos métodos para la obtención de compuestos orgánicos conteniendo selenio.[1,2]

Se describe un nuevo método que permite acceder a través de una reacción de anelación a derivados dihidrobenzo[1,4]oxaseleninas (**2**) a partir de sus respectivos selenocianatos (**1**) en un único paso de reacción. Esta reacción requiere de un agente oxidante como el ácido *m*-cloroperbenzoico o iodo. Merece destacarse que existen pocos antecedentes bibliográficos para obtener estos compuestos como, por ejemplo, la preparación de selenofenos a partir de (*E*)-(2-bromovinil)bencenos.[3]

Para que esta reacción tenga lugar se requiere la presencia de grupos activantes en el anillo aromático. Además, la medición de los potenciales de óxido-reducción de los sustratos (selenocianatos) junto a los estudios computacionales permitieron proponer un mecanismo para esta interesante reacción que involucraría especies radicalarias.



1 2

Referencias:

(1) Akhoon, S. A.; Naqvi, T.; Nisar, S.; Rizvi, M. A. *Asian J. Chem.* 2015, **27**, 2745–2752.

(2) (a) May, S. W. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2002, **11**, 1261–1269. (b) May, S. W. *Top. Med. Chem.* 2016, **17**, 87–118.

(3) Maity, P.; Paroi, B.; Ranu, B. C. *Org. Lett.* 2017, **19**, 5748–5751.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

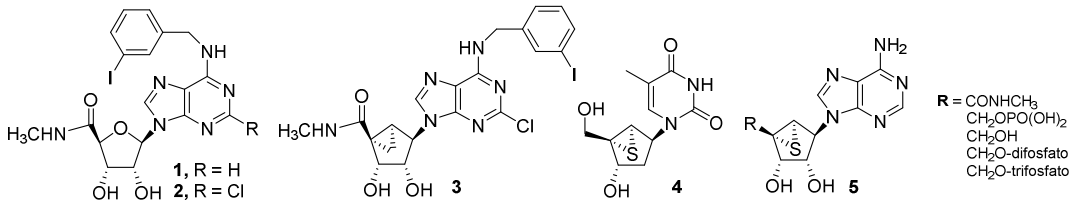
DISEÑO Y SÍNTESIS DE CARBANUCLEÓSIDOS COMO AGONISTAS DE PURINORECEPTORES

Sheila I. de Diego Saadia, Sergio H. Szajnman, **Juan B. Rodríguez**

UMYMFOR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, FCEyN, Universidad de Buenos Aires, Pabellón II, 3er Piso, Ciudad Universitaria, 1428, Buenos Aires, Argentina. E-mail: jbr@qo.fcen.uba.ar.

Carbanucleósidos, Purinoreceptores, Episulfuros.

La actividad biológica de los nucleósidos está fuertemente influenciada por la conformación del anillo furanósico, la cual está modulada no sólo por el efecto anomérico, sino también por la naturaleza y la estereoquímica de los grupos funcionales presentes en la molécula del azúcar que afectan la forma y el plegamiento del anillo. El uso de carbanucleósidos en Química Medicinal está justificado por la ausencia de una verdadera unión glicosídica que les otorga mayor estabilidad metabólica y, además, son reconocidos por las enzimas responsables de distintas acciones biológicas que actúan en los nucleósidos normales.[1] Resulta evidente que tanto los nucleósidos convencionales como sus análogos carbocíclicos pueden emplearse para actuar en un número muy amplio de enzimas o receptores de importancia farmacológica.



Por otro lado, los compuestos **1** y **2** son potentes agonistas de los receptores de adenosina A_3 (A_3AR), mientras que el cabanucleósido conformacionalmente restringido **3** y otros compuestos estructuralmente relacionados exhibieron una elevada afinidad hacia estos receptores.[2] Además, hemos encontrado que derivados carbocíclicos como **4** y otros relacionados,[3] están fijos en la conformación norte donde la restricción conformacional esta impuesta por un grupo episulfuro, siendo compuestos estables. Por lo tanto, resulta de sumo interés la disponibilidad de carbanucleósidos de fórmula **5**. En el presente trabajo, se presentan los estudios sintéticos para disponer de estos análogos de nucleósidos conformacionalmente rígidos para estudiar su acción en A_3AR.

Referencias:

(1) Rodriguez, J. B.; Gallo-Rodriguez, C. *ChemMedChem* 2019, **14**, 190–216.

(2) Jacobson, K. A.; Tosh, D. K.; Toti, K. S.; Ciancetta, A. *Drug Discov. Today* 2017, **22**, 1782–1791.

(3) Elhalem, E.; Pujol, C. A.; Damonte, E. B.; Rodriguez, J. B. *Tetrahedron* 2010, **66**, 3332–3340.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SINTESIS DE NUEVAS N-(2-IODOGLICOSIL)-SULFONAMIDAS A TRAVES DE REORDENAMIENTO DE FERRIER DE 2-IODOGLICALES

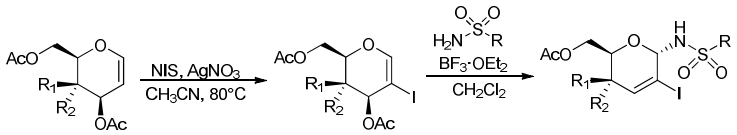
Agustín H. Rojas, Agustín Ponzinibbio, Virginia Vetere, Oscar Piro, Gustavo Echeverría.

CEDECOR (CIC), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. La Plata, 1900, Argentina, ahrojas@quimica.unlp.edu.ar.

2-iodoglicales, Sulfonamidas, Reordenamiento de Ferrier

Recientemente, se ha logrado una síntesis eficiente de 2-haloglicales a través del uso de N-halosuccinimida y $AgNO_3$ en acetontrilo. Estos glicales son de gran importancia sintética ya que son sustratos para el acoplamiento de Heck con compuestos vinílicos activados, dando lugar a la generación de 2-*C*-glicosidos, los cuales son frecuentes en ciertos antibóticos, macrólidos y en polisacáridos[1,2]. Varias sulfonamidas han ganado importancia terapéutica debido a su actividad antitumoral[3], así como también su capacidad inhibitoria de la anhidrasa carbónica[4]. A su vez, la presencia de yodo en la porción glicosídica de la molécula permite la generación de oligosacáridos con subunidades del tipo 2-aminohexosa[5].

Se llevó a cabo la yodación de 3,4,6-tri-*O*-acetilglucal (**1**) y 3,4,6-tri-*O*-acetilgalactal (**2**), con posterior Reordenamiento de Ferrier utilizando distintas sulfonamidas con distintas estructuras. Se estudió el uso de I_2, $BF_3{\cdot}OEt_2$ y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina como promotores, utilizando diclorometano como solvente y metansulfonamida como nucleófilo modelo. Se eligió $BF_3{\cdot}OEt_2$ como promotor de la reacción con los sustratos yodados (**3**,**4**) y se utilizó metansulfonamida (**a**), sulfamida (**b**), bencilsulfonamida (**c**), y 3-clorobencilsulfonamida (**d**) como nucleófilos, obteniéndose los productos de Ferrier de cada uno de ellos (**5a-d**,**6a-d**). Los productos fueron identificados a través de espesctroscopía de RMN y los cristales de las glicosilmetansulfonamidas fueron sometidos a cristalografía de rayos X. Se obtuvieron buenos rendimientos y una alta selectividad hacia el anómero α.



1: R_1=H R_2=OAc
2: R_1=OAc R_2=H

3: R_1=H R_2=OAc
4: R_1=OAc R_2=H

5a, **5b**, **5c**, **5d**
6a, **6b**, **6c**, **6d**

A través de los espectros de RMN y los datos de cristalografía de rayos X de los derivados de metansulfonamida, se pudieron establecer correlaciones entre los valores de constantes de acoplamiento J y la conformación del núcleo glicosídico, pudiendo así extrapolar estos valores al resto de las estructuras y esclarecerlas con precisión.

Referencias:

1- Dharuman, S; Vankar Y. D. *Org. Lett.* 2014, **16,** 1172-1175.
2- Fraser-Reid, B. *Acc. Chem. Res.* 1996, **29**, 57-66.
3- Colinas P. A.; Bravo R. D. *Carb. Res.* **2007**, 342, 2297-2302

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS DE NUEVOS O- Y S- GLICÓSIDOS A PARTIR DE 2-IODOGLICALES VIA REORDENAMIENTO DE FERRIER

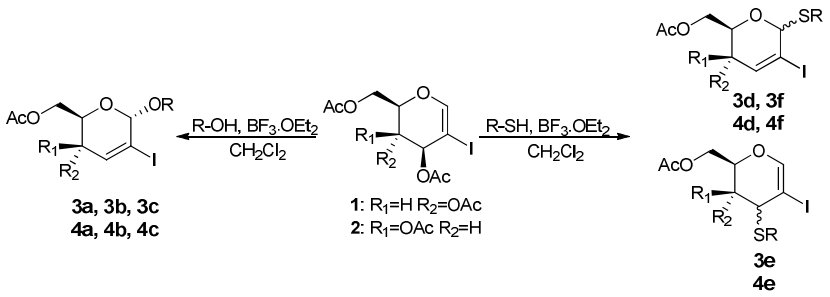
Agustín H. Rojas, Agustín Ponzinibbio, Virginia Vetere.

CEDECOR (CIC), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. La Plata, 1900, Argentina, ahrojas@quimica.unlp.edu.ar.

2-iodoglicales, O-/S-Glicosidos, Reordenamiento de Ferrier

Recientemente, se ha logrado una síntesis eficiente de 2-haloglicales a través del uso de N-halosuccinimida y $AgNO_3$ en acetontrilo. Estos glicales son de gran importancia sintética ya que son sustratos para el acoplamiento de Heck con compuestos vinílicos activados, dando lugar a la generación de 2-*C*-glicosidos, los cuales son frecuentes en ciertos antibióticos, macrólidos y en polisacáridos[1,2]. Los *O*-glicósidos son de gran interés ya que forman parte de la estructura celular, así como también pueden funcionar como antibióticos o poseer potencial actividad biológica[3,4]. La ocurrencia de *S*-glicosidos es bastante extraña en la naturaleza, apareciendo en forma de ciertos glicopéptidos u oligosacáridos[5]. A nivel sintético poseen gran importancia dada su capacidad de funcionar como donores de grupos glicosilo.

Se llevaron a cabo reacciones de Reordenamiento de Ferrier sobre 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-iodoglucal (**1**) y 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-iodogalactal (**2**), utilizando 1,10-decanodiol (**a**), N-hidroxisuccinimida (**b**), (-)-mentol (**c**), bencilmercaptano (**d**), 2-mercaptobenzotiazol (**e**) y 1,3-propanoditiol (**f**) como nucleófilos, diclorometano como solvente y $BF_3{\cdot}OEt_2$ como catalizador de la reacción. Se obtuvieron buenos rendimientos y los nucleófilos de oxígeno mostraron alta selectividad α, mientras que los nucléofilos de azufre generaron adición en C3 o C1, dependiendo de su tamaño.



Todas las sustancias fueron identificadas a través de resonancia magnética nuclear, utilizando el valor de las constantes de acoplamiento para aseverar la conformación del ciclo, así como también la configuración de los carbonos quirales.

Referencias:

1- Dharuman, S; Vankar Y. D. *Org. Lett.* 2014, **16,** 1172-1175.
2- Fraser-Reid, B. *Acc. Chem. Res.* 1996, **29**, 57-66.
3- Nicolaou K. C.; van Delft F. L.; Conley S. R.; Mitchell H. J.; Jin Z.; Rodríguez R. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, **119**, 9057-9058.

EPOXIDACIÓN DE ALQUENOS CATALIZADA POR NANOPARTÍCULAS DE COBALTO SOPORTADAS SOBRE OXIDO DE MAGNESIO

Lucía Rossi Fernández, Leandro Aguilar, Viviana Dorn y Gabriel Radivoy

INQUISUR, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS)-CONICET, Bahía Blanca, 8000 Argentina, lucia.rossi@uns.edu.ar

Catálisis, epoxidación, nanopartículas de cobalto.

La obtención de epóxidos es de gran utilidad en síntesis orgánica debido a que son intermediarios sumamente interesantes en cuanto a sus propiedades químicas y reactividad y pueden ser convertidos en una gran variedad de productos.[1] En la literatura científica pueden encontrarse diversos métodos de síntesis, promovidos en algunos casos por metales de transición, a partir de una gran variedad de funciones orgánicas y oxidantes.[2] En este trabajo, como nueva metodología sintética, se han estudiado nanocatalizadores de Mn y de Co. Las nanopartículas metálicas (MNPs) fueron sintetizadas a partir de los cloruros correspondientes (1 mmol), Li en exceso (3,5 mmol) y un areno (DTBB) en cantidades catalíticas (0,1 mmol), trabajando a temperatura ambiente, en THF y en atmósfera inerte. Finalmente, las MNPs así obtenidas fueron inmovilizadas sobre diferentes soportes.

Para optimizar las condiciones de reacción, se utilizó estireno como sustrato modelo y se evaluaron catalizadores de MnNPs y CoNPs soportadas sobre diferentes materiales: celite, zeolita, C act., CeO_2, ZnO y MgO. Se trabajó con diferentes solventes: CH_2Cl_2, DMF, ACN y temperaturas. Se utilizaron como agentes oxidantes: O_2, H_2O_2 y TBHP y se evaluó la carga óptima de catalizador. El avance de la reacción se controló mediante CG-MS. El método más efectivo implicó la utilización de CoNPs/MgO (10 mg), 0,3 mmoles de estireno, 0,3 mmoles de TBHP, 2,0 ml ACN, en tubo sellado con calentamiento a reflujo (Esquema 1). Estas condiciones de reacción se evaluaron en alquenos con variedad estructural (Figura 1). Los resultados preliminares indican que la epoxidación se da con mejores rendimientos (60-95%) en aril-alquenos que en alquenos alquílicos. En el caso de cicloalquenos se observó el producto de oxidación en posición alílica.

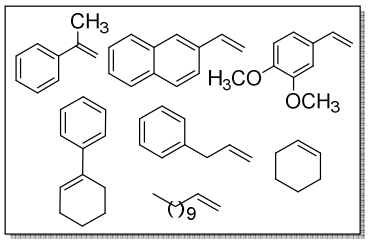
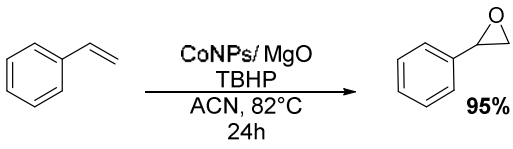


Figura 1



Esquema 1

Referencias:

1- Jorgensen, K.A. *Chem. Rev.* 1989, **89**, 431-458
2- Zhu, Y., Wang, Q., Cornwall, R.G., Shi, Y., *Chem. Rev. 2014,* **114**, 8199-8256

Este trabajo ha sido subsidiado por UNS, CONICET y ANPCyT.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

REDUCCIÓN ESTEREOSELECTIVA DE ACETOFENONA. ANÁLISIS DESDE MÉTRICAS DE LA QUÍMICA VERDE.

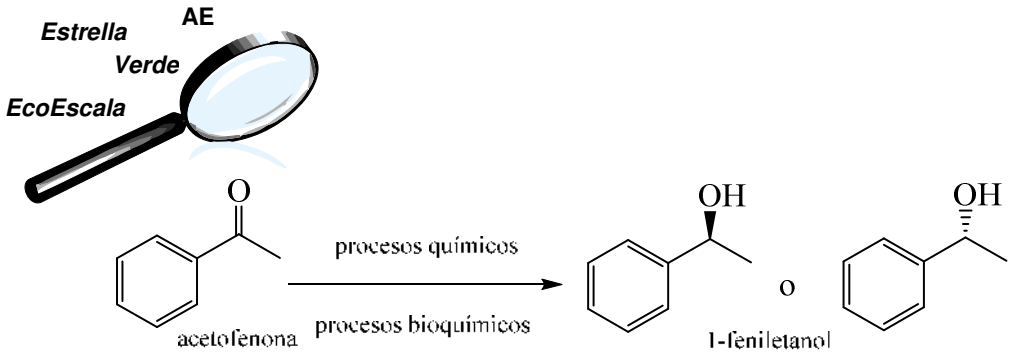
Daniela L. Bordón[1], María F. Decarlini[2], Ana M. Vázquez[2]; Gabriela I. Demmel[2], **Laura I. Rossi[3]**, Mario L. Aimar[1].

[1] Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales, Cátedra de Química Aplicada. Vélez Sársfield 1611, Ciudad Universitaria. X5000HUA Córdoba, Argentina.
[2] Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas, Cátedra de Tecnología Química, Córdoba,
[3] Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Química Orgánica, SuNaLab. Ciudad Universitaria. X5000HUA Córdoba, Argentina. CONICET-INFIQC. lauraros@fcq.unc.edu.ar

Eco Escala; Estrella Verde; Economía Atómica

El objetivo del presente estudio es evaluar la amigabilidad ambiental de diferentes metodologías descritas en la literatura respecto a la reducción estereoselectiva de acetofenona a 1-feniletanol. Para ello, se seleccionaron ocho reportes representativos de procesos químicos y siete de procesos bioquímicos. Para facilitar la identificación de etapas críticas, cada procedimiento fue divido en: preparación del catalizador, reacción de reducción y purificación del producto. Utilizando las métricas holísticas EcoScale[1] y Green Star[2] se estableció la sustentabilidad de cada etapa en los procedimientos seleccionados. También, se llevó a cabo un análisis del proceso global y se comparó el parámetro Economía Atómica[3] (AE) en la reacción bajo estudio. En general, los procesos químicos presentaron muy baja o nula compatibilidad ambiental en las etapas de preparación del catalizador y en la etapa de reducción propiamente dicha, mientras que los procedimientos bioquímicos presentaron baja amigabilidad ambiental en el proceso de purificación del producto. El análisis por AE mostró excelentes resultados en la reacción de reducción llevada a cabo por procesos bioquímicos.

Mediante el análisis de los resultados se discute además el alcance, las limitaciones, ventajas y desventajas de cada metodología de síntesis como así también las ventajas y desventajas de la utilización de estas métricas como herramientas para establecer el verdor de los sistemas estudiados.



Referencias:

1- Van Aken, K.; Strekowski, L.;Patiny, L. *Beilstein J. Org. Chem.* 2002, **2**, 1–7.
2- Ribeiro, M. G. T. C.; Costa, D. A.; Machado, A. A. S. C. *Green Chem. Lett. Rev.* 2010, **3**, 149–159.
3- Trost, B.M. *Science* 1991, **254**, 1471-1477.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

DE SUSTRATO A PRODUCTO… APORTES DE LAS MÉTRICAS VERDES PARA MEJORAR LA SUSTENTABILIDAD DE LAS REACCIONES BAJO ESTUDIO.

Laura I. Rossi

Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Química Orgánica, SuNaLab. Ciudad Universitaria. X5000HUA Córdoba, Argentina. CONICET-INFIQC. lauraros@fcq.unc.edu.ar

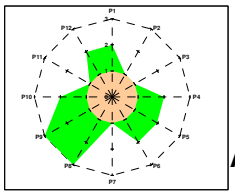
Métricas verdes, MI, RME

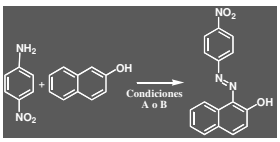
La aplicación de métricas verdes que ayuden a evaluar la sustentabilidad de los procesos utilizados o bajo estudio, si bien va en aumento, aún es escasa. En la literatura se encuentran pocos ejemplos de autores que cuantifiquen el verdor de sus procesos. Aun así, y en general, hay un aumento en el área de la Química del uso de tecnologías y desarrollos regidos por los Principios de la Química Verde.[1]

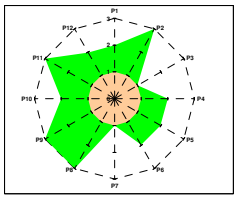
En las tesis del grupo,[2] se calcularon distintos parámetros verdes sobre diversos tipos de reacciones orgánicas. Se publicaron las evaluaciones llevadas a cabo sobre la reacción de sulfoxidación[3] y la síntesis de azo compuestos.[4]

Se ha podido observar la importancia de aplicar las métricas verdes holísticas, ya que son teóricas como por ejemplo Estrella Verde,[5] antes de llevar a cabo las reacciones. Esto permite visualizar cuales son las debilidades del sistema que se pretende estudiar y, *a priori*, plantear mejoras sobre el proceso. Otra opción importante es poder evaluar, tanto holística como cuantitativamente, cada etapa de la reacción o el proceso global. Por ejemplo, incluir la síntesis de los catalizadores utilizados puede aumentar o disminuir el verdor del proceso estudiado.

En general, se trata de crear criterios que, más allá de apegarse a un número, permita al investigador evaluar su proceso o alternativa sintética desde aspectos relacionados a la sustentabilidad y no solo del rendimiento del producto deseado.







A: GSAI 30,21% **B: GSAI 44,79%**

Condición A (síntesis tradicional): $NaNO_2/HCl_{(ac)}$; 60 mL agua, 26% rendimiento.
Condición B: $HNO_{3(ac)}/HCl_{(ac)}$; 5 mL acetonitrilo, 53% rendimiento.

Referencias:

1- Veleva, V.R.; Cue Jr., B.W. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* 2019, **19**, 30-36.
2- *Tesis doctorales*: Velasco, M.I., 2013; Krapacher, C.R., 2018; Pinilla Peña, D.C., 2018.
3- (a) Kinen, C.O.; Rossi, L.I.; Hoyos de Rossi, R. *Green Chem.*2009, **11(2)**, 223-228. (b) Rossi, L.I.; Velasco, M.I. *Pure Appl Chem* 2012, **84(3)**, 819-826. (c) Pinilla Peña, D.C.; Rossi, L.I. *Molecular Cat.*, 2018, **454C**, 44-54.
4- Velasco, M.I.; Kinen, C.O.; Hoyos de Rossi, R.; Rossi, L.I. D*yes Pigm.* 2011, **90**, 259-264.
5- Ribeiro, M.G.T.C.; Costa, D.A.; Machado, A.A.S.C. *Green Chem. Lett. Rev.* 2010, **3**, 149-159.

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS ESTRUCTURALES DE LA NICOTINA COMO POTENCIALES GARRAPATICIDAS

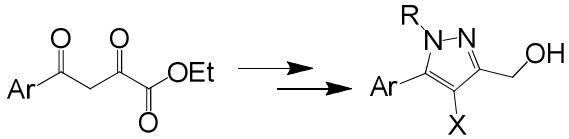
Santiago M. Ruatta[1], Belén Bouchet[1], Noelia Saracho[2], Santiago Nava[2], y Marcelo C. Murguía[3].

[1]Laboratorio de Química Aplicada, FBCB, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, CP 3000, Argentina. ruattasantiago@hotmail.com
[2]Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, Estación Experimental Agropecuaria Rafaela, C.C. 22, CP 2300 Rafaela (Santa Fe), Argentina
[3]Instituto de Desarrollo Tecnologico para la Industria Quimica (INTEC), CONICET, Santa Fe, CP 3000, Argentina.

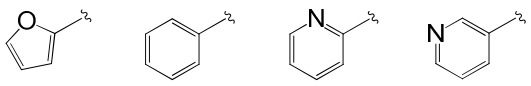
Pirazol, Garrapata, Nicotina

La garrapata *Rhipicephalus microplus* afecta a los bovinos y está ampliamente ligada a la disminución de rendimientos en la producción. Presenta resistencia a distintos garrapaticidas. Plantea la necesidad de encontrar nuevos compuestos capaces de controlarla. Los extractos de tabaco son un insecticida y acaricida de uso extendido en poblaciones rurales[1]. El receptor de acetilcolina nicotínico es un blanco metabólico de muchos insecticidas pero de escasos garrapaticidas[2]. Nos propusimos sintetizar derivados de pirazol con similitud estructural con la nicotina que pudieran interactuar con el mismo receptor.

Comenzamos la síntesis con una condensación de Claisen para generar compuestos 1,3 dicarbonílicos; luego los hicimos reaccionar con hidrazinas para obtener el anillo pirazol. A continuación funcionalizamos el grupo éster y el H de posición 4 del anillo para explorar la actividad biológica de los diversos grupos.



Donde R es un H o un grupo *t*-butilo, X es un H o un Br, y Ar es uno de los anillos:



Los ensayos contra *R. microplus* revelaron que seis de los compuestos sintetizados tienen actividad, así como la nicotina y un derivado de semisíntesis. Podemos afirmar que estamos dando los primeros pasos en el desarrollo de una familia de compuestos con potencial garrapaticida. A partir de éstos, nos planteamos obtener la CL50 y realizar estudios de *docking* que nos permitan inferir la posible interacción con el receptor.

Referencias:

1- Fuentes-Contreras E.; Basoalto E. Agricultura técnica. 2007. 67(1):16:22.
2- Kristin L.; Bowman, A. S. Invertebrate Neuroscience. 2007. Vol 7. Pag.183-198.

DISEÑO DE PORFIRINAS PARA ARMAZONES ORGÁNICOS COVALENTES

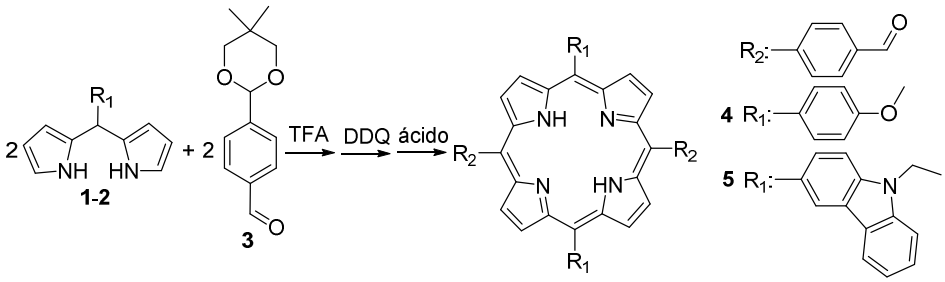
Sofia C. Santamarina, M. Belén Ballatore, M. Elisa Milanesio, Andrés M. Durantini y Edgardo N. Durantini

IDAS-CONICET, Departamento de Química, FCEFQYN, Universidad Nacional de Río Cuarto, Ruta Nacional 36 Km 601, X5804BYA Río Cuarto, Córdoba, Argentina. E-mail: edurantini@exa.unrc.edu.ar.

Porfirina, COF, Fotosensibilizador

Los macrociclos tetrapirrólicos presentan propiedades interesantes como agentes fototerapéuticos para la inactivación fotodinámica (PDI) de microorganismos.[1] Sin embargo, estos compuestos tienden a agregarse, dando como resultado la pérdida de la actividad fotodinámica. Una posible solución es la síntesis de armazones orgánicos covalentes (COF).[2] Especialmente, las porfirinas son bloques de construcción prometedores debido a su rigidez y geometría plana. Estas propiedades permiten utilizar COFs, formados por porfirinas, en aplicaciones biomédicas como agentes fotosensibilizadores capaces de producir especies reactivas de oxígeno.

En este trabajo se diseñaron y sintetizaron porfirinas con simetría ABAB, sustituidas por grupos aldehídos en posición *trans* del macrociclo tetrapirrólico. Las porfirinas se obtuvieron mediante la reacción del dipirrometano **1**-**2** con el benzaldehído **3** catalizada por el ácido trifluoroacético (TFA), seguida por la oxidación con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ). Posteriormente, la hidrólisis en medio ácido permitió obtener las porfirinas **4** y **5** con 32% y 28% de rendimiento, respectivamente.



Las porfirinas **4** y **5** presentan una banda de absorción intensa a 421 y 431 nm, respectivamente y cuatro bandas Q de menor intensidad entre 500 y 650 nm en *N,N*-dimetilformamida. Además, estas porfirinas emiten fluorescencia roja y generan oxígeno molecular singlete con rendimientos cuánticos de ~0,12 y ~0,50, respectivamente. La condensación entre la porfirina **4**-**5** con aminas se utilizó para formar los COFs, mediante enlaces imina. Estas estructuras presentan estabilidad química, porosidad y cristalinidad para aplicaciones medicinales.

Referencias:

1- Alves, E.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Cunha, Â.; Nadais, H.; Almeida, A. J. *Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* 2015, **22**, 34-57.

2- Hynek, J.; Zelenka, J.; Rathouský, J.; Kubát, P.; Ruml, T.; Demel, J.; Lang, K. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2018, **10**, 8527-8535.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación enQuímica Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE TRIAZOLES E ISOXAZOLES DERIVADOS DE LEVOGLUCOSENONA COMO AGENTES ANTICANCERÍGENOS

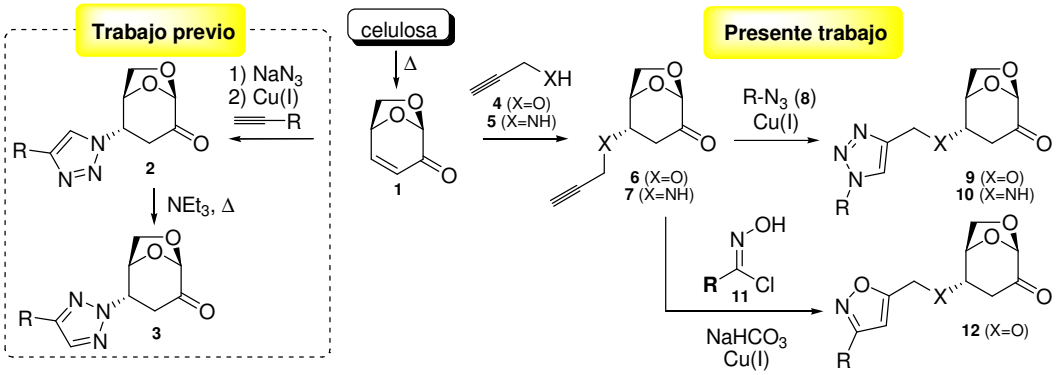
Yi-hsuan Tsai,[a] Soledad Cicetti,[a] Carla M. Borini Etichetti,[b] Javier E. Girardini,[b] Alejandra G. Suárez,[a] Rolando A. Spanevello, [a] **Ariel M. Sarotti.**[a]

a) Instituto de Química Rosario (IQUIR). b)Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER). Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario (2000), Argentina. sarotti@iquir-conicet.gov.ar.

Levoglucosenona, triazoles quirales, isoxazoles quirales.

La transformación de la biomasa en productos químicos valiosos es un eje de creciente interés dentro del ámbito científico.Una de las alternativas es el tratamiento pirolítico de material celulósico para obtener levoglucosenona(**1**), un sintón quiral altamente versátil que ha sido extensamente empleado como material de partida para la generación de diversos compuestos bioactivos con gran potencial farmacológico.

Previamente se ha demostrado que algunos derivados 1,2,3-triazólicos de levoglucosenona**2** y **3**presentan actividad anticancerígena promisoria presentan actividad anticancerígena promisoria.[1] Motivados por este descubrimiento, el presente trabajo tiene como objetivo la síntesis y evaluación como anticancerígenos de una segunda generación de triazolesintroduciendo un espaciador entre el núcleo de levoglucosenona y el heterociclo. Además, se propuso ampliar el estudio con la formación de análogosisoxazólicos, a fin de analizar la influencia de la naturaleza del heterociclo en la citotoxicidad. Inicialmente se prepararon derivados propargílicos de **1** para ser empleados como dipolarófilos en la siguiente reacción de cicloadición frente a dos 1,3-dipolos: azidas y óxidos de nitrilo, para obtener triazoles**9** y **10**, e isoxazoles**12**, respectivamente. Muchos de los compuestos sintetizados mostraron notoria actividad anticancerígena frente a células de adenocarcinoma de mama metastásico, observando además una interesante selectividad frente a células con p53 mutante. Asimismo,al estudiar los productos más activos sobre otras líneas tumorales,se obtuvieron resultados concordantes en células de adenocarcinoma de pulmón (H1299) y de colon (HT29).



Referencias:

1. Tsai, Y. H.; Borini Etichetti, C. M.; Di Benedetto, C.; Girardini, J. E.; Terra Martins, F.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G.; Sarotti, A. M. *J. Org. Chem.* 2018, **83**, 3516-3528.

APLICACIÓN DE ESTRATEGIAS QUIMIOENZIMÁTICAS EN LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE AZÚCARES.

Pierina Schiappapietra, Juan Manuel Mesa, Gustavo Seoane, Daniela Gamenara y Estefanía Dibello.

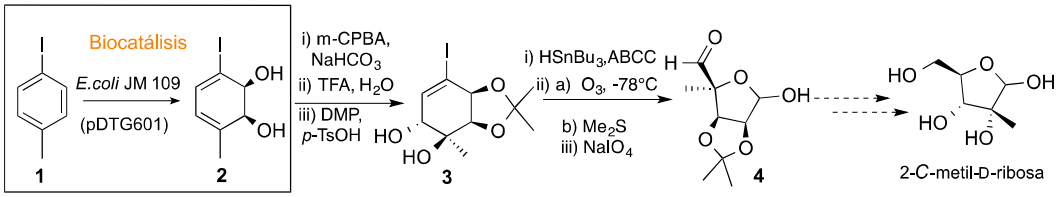
Laboratorio de Síntesis Orgánica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UDELAR, Montevideo, 11800, Uruguay, pierina@fq.edu.uy.

Antivirales, Nucleósido, 2-*C*-metil-D-ribosa.

El uso clínico prolongado de fármacos antivirales ha producido, hasta el momento, desarrollo de resistencias virales y/o celulares.[1] Por esto, la demanda de nuevas drogas y estrategias de tratamiento ha experimentando un importante crecimiento.

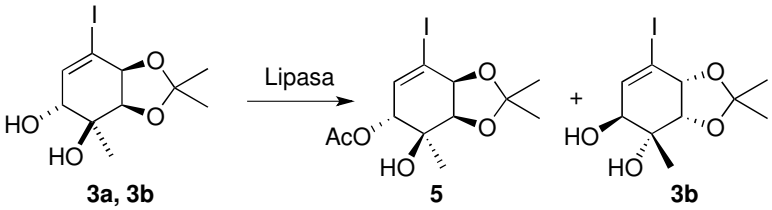
Los análogos de nucleósidos presentan destacada actividad antiviral,[2] inhibiendo la replicación viral al simular el comportamiento de los nucleósidos endógenos. En particular, es el caso de los análogos con ramificaciones en el carbohidrato, por ejemplo, la 2-*C*-metil-D-ribosa.[3]

En este trabajo se plantea su síntesis como objetivo, para la preparación de 2'-*C*-metil-D-ribonucleósidos.



***Esquema 1**: Ruta de síntesis para la obtención de 2-C-metil-D-ribosa.*

La ruta comienza con la obtención del *cis*-ciclohexadienodiol mediante la biotransformación de iodotolueno, **1**, con el microorganismo recombinante *Escherichia coli* JM109 (pDTG601). Posteriormente sobre el producto **2** se realizaron una serie de reacciones químicas tradicionales para obtener el intermedio **4**. Se debe continuar con la optimización de los siguientes pasos de la ruta para obtener la 2-*C*-metil-D-ribosa (Esquema 1). Como producto de la biotransformación se obtiene el diol **2** con un 50% *ee*, por lo tanto también se debe estudiar la resolución enzimática de los enantiómeros **3a** y **3b**. Se propone ensayar con distintas lipasas y condiciones de reacción (Esquema 2).



***Esquema 2**: Resolución enzimática.*

Referencias:

1- de Clercq, E. *J. Clin. Virol.* **2004**, *30*, 115.
2- Tan, X.; Chu, C. K.; Boudinot, F. D. *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, *39*, 117.
3- Pierra, C.; *et al. J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6614.

ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE COMPLEJOS GLICOSIL-NHC METAL SOPORTADA EN HERRAMIENTAS COMPUTACIONALES

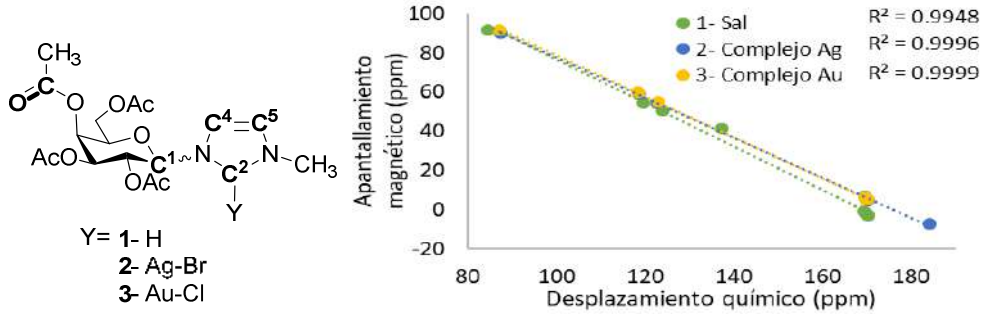
Ayelén Schiel, Ariana Hobsteter, Pedro Cintas, Marcos Lo Fiego y Gustavo, Silbestri.

INQUISUR, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca C.P.: 8000, Argentina, gsilbestri@uns.edu.ar

Carbeno N-heterocíclico, DFT, RMN

La espectroscopía de RMN es, probablemente, una de las herramientas analíticas más poderosas para identificar y describir estructuralmente a las moléculas; por esto, se ha puesto mucho esfuerzo en desarrollar métodos capaces de predecir desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento. Sin embargo, los métodos de incrementos tradicionales muchas veces no logran reproducir fielmente los resultados experimentales; surgiendo, de esta manera, el empleo de la química cuántica como una alternativa potencialmente muy útil.[1]

En esta comunicación presentamos la elucidación estructural de una sal de imidazolio a derivada de D-galactopiranosa[2] y de los complejos NHC (carbeno N-heterocíclico) de plata y oro derivados de la misma, complementada por métodos de química cuántica computacional.[3] Los espectros experimentales fueron adquiridos en un espectrómetro Bruker ARX 300 en $CDCl_3$. Los apantallamientos magnéticos fueron calculados por el método GIAO-b3lyp/6-311+G(2d,p)/LANL2DZ.



Los resultados obtenidos para ^{13}C-RMN muestran una alta correlación entre los desplazamientos químicos experimentales y los apantallamientos magnéticos calculados. Los **C1** (carbono anomérico), con desplazamientos químicos menores (80-90 ppm) poseen mayor apantallamiento, seguidos por los carbonos **C4** y **C5** del imidazol (120-130 ppm) y los carbonos carbonílicos de los grupos protectores (170–180 ppm), tienen menor apantallamiento. El carbono **C2** del anillo imidazólico, se desplaza predeciblemente en los tres compuestos, 137 ppm para la sal, 184 ppm para el complejo de plata, y 170 ppm para el de oro.

Referencias:

1- Casabianca, L.B.; De Dios, A.C. *J. Chem. Phys.* 2008, **128**, 052201
2- Hobsteter, A.; Holst, V.; Lo Fiego, M.J.; Silbestri, G.F. *XXXII CAQ*, 2019, 191-193.
3- Bagno, A.; Rastrelli, F.; Saielli, G.. *J. Phys. Chem. A* 2003, **107**, 9964-9973.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

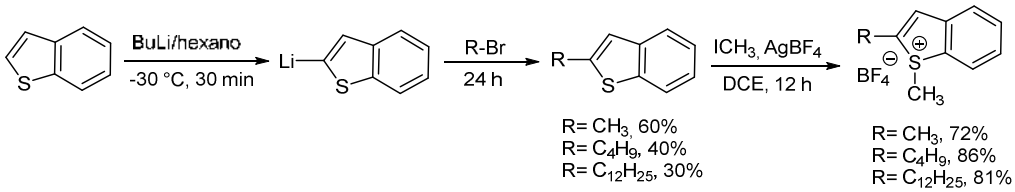
LÍQUIDOS IÓNICO DERIVADOS DE BENZOTIOFENO: SÍNTESIS, ESTABILIDAD Y MODELADO COMPUTACIONAL

Ayelén Schiel, Claudia Domini, Pedro Cintas y Gustavo F. Silbestri

INQUISUR, Departamento de química, Universidad Nacional del Sur (UNS)-CONICET, Av. Alem 1253, B8000CPB Bahía Blanca, Argentina. gsilbestri@uns.edu.ar

Líquidos iónicos, Tiofenio, DFT

Los líquidos iónicos (ILs) son sales formadas por un catión orgánico muy asimétrico, usualmente proveniente de un heterociclo aromático y una variedad de aniones. Se caracterizan por poseer puntos de fusión bajo (<100 °C), buena estabilidad térmica y química, y por poseer una presión de vapor despreciable. Debido a sus propiedades fisicoquímicas, los ILs han sido aplicados ampliamente como solventes ecoamigables en síntesis o como extractantes en química analítica.[1] Teniendo en cuenta la escasa bibliografía existente sobre ILs proveniente de la cuaternización de tiofenos,[1,2] en esta presentación proponemos la síntesis y caracterización térmica de nuevos ILs de longitud de cadena variable (derivados de la *S*-alquilación de benzotiofeno), junto con un estudio teórico mediante DFT que da cuenta del mecanismo de síntesis y la estabilidad relativa de los mismos.



Esquema 1. Ruta sintética.

Los tres ILs fueron sintetizados en dos etapas (Esquema 1). Primero, el benzo[*b*]tiofeno se trata con BuLi para obtener el benzotiofenillitio intermediaro, que mediante una reacción de sustitución con el haloalcano apropiado da el producto de alquilación en la posición 2; finalmente, la reacción de cuaternización se lleva a cabo con ICH_3 como alquilante y $AgBF_4$ como fuente de aniones, obteniéndose muy buenos rendimientos. El estudio térmico por calorimetría de barrido diferencial (DSC), confirma que las tres sales obtenidas son efectivamente líquidos iónicos (p.f < 100 °C, y una diferencia de temperatura amplia entre el p.f. y la posterior solidificación).

El estudio por DFT, sobre la reacción de cuaternización, revela que el BF_4^- forma un complejo intermediario con el grupo metilo, que luego es transferido al S, cambiando su geometría de plana a tetrahédrica. Los datos preliminares indican que la reacción es espontánea en los tres casos ($\Delta G°$ negativo), con una barrera energética que varía entre 21 y 23 kcal/mol, aumentando con la longitud de la cadena lateral.

Referencias:

1- Schiel, M.A.; Domini, C.E.; Chopa, A.B.; Silbestri, G.F. *Arab. J. Chem.* 2016. DOI: 10.1016/j.arabjc.2016.11.002
2- Schiel, M.A.; Domini C.E.; Chopa, A.B.; Silbestri, G.F. *Synthesis*. 2018 **50,** 4846-4854.

MIGRACIONES 1,4-*O*-*O* DE SILICIO EN CICLOHEXENOTRIOLES MONOPROTEGIDOS. ESTUDIO TEÓRICO Y EXPERIMENTAL.

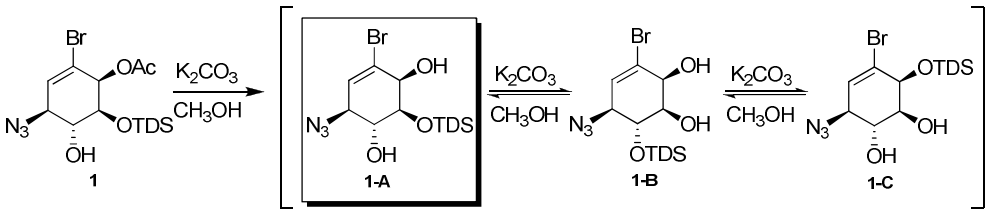
Grysette Daher[1], Nicolás Veiga[2] y Gustavo Seoane[1].

1 Laboratorio de Química Orgánica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, 11800, Uruguay, gdaher@fq.edu.uy, gseoane@fq.edu.uy.
2 Cátedra de Química Inorgánica, Departamento Estrella Campos, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, 11800, Uruguay, nveiga@fq.edu.uy

Ciclohexenotrioles, migraciones 1,4-*O*-O, grupos protectores.

En el marco de nuestro trabajo sobre Química Click de derivados de ciclohexadienodioles de origen microbiano conteniendo funciones azida y alquino, fue necesario ensayar la protección selectiva de alcoholes mediante el uso de grupos sililados. Estos grupos son ampliamente usados para la protección de alcoholes, en particular en el campo de los compuestos polihidroxilados.[1] Asimismo, las migraciones de estos grupos protectores en azúcares han sido extensamente estudiadas,[2] teniendo aplicación en algunos casos como estrategia sintética.[3]

Durante la desprotección del acetato en el intermedio **1** (por tratamiento con K_2CO_3 en metanol) se obtuvo el producto esperado de hidrólisis **1-A**, junto con los productos de migración **1-B** y **1-C**, Esquema 1. De igual manera, al aislar cada uno de ellos, se determinó que bajo las mismas condiciones básicas suaves de desprotección se produce la equilibración de las tres especies. Un análisis computacional de la reacción mostró concordancia entre las proporciones teóricas y experimentales en equilibrio, permitiendo determinar las interacciones estabilizantes que dan origen a la migración de un grupo sililado voluminoso como el OTDS (texildimetilsililoxi).



TDS= (1,1,2-trimetilpropil)dimetilsilil

Esquema 1

Se presentarán los resultados obtenidos en el estudio de este equilibrio incluyendo variantes realizadas sobre el sustrato **1** (cambios en el halógeno y en la función azida) con el fin de investigar el impacto de estos cambios sobre las proporciones finales del equilibrio; en todos los casos las observaciones experimentales van acompañadas de cálculos computacionales.

Referencias:

1- Bols, M., Pedersen, C. *Beilstein J. Org. Chem.* 2017, **13**, 93-105.

2- a) Mitsou, K.; Takeaki, I. *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*. 2001, **Vol 3** Cap. 6 pag 926; b) Phanumartwiwath, A.; Hornsby, T.; Jamalis, J.; Bailey, C.; Willis, C. *Org Lett.* 2013, **15**, 5734-5737.

3- a) Bulow, L.; Naini, A.; Fohrer, J.; Kalesse, M. *Org. Lett.* 2011, **13**, 6038-6041. b) Merino, P.; Tejero, T. *Synlett* 2011, **14**, 1965-1977.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS ASISTIDA POR ULTRASONIDO Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE SALES DE AMIDINIO CÍCLICAS DE ANILLOS MEDIANOS

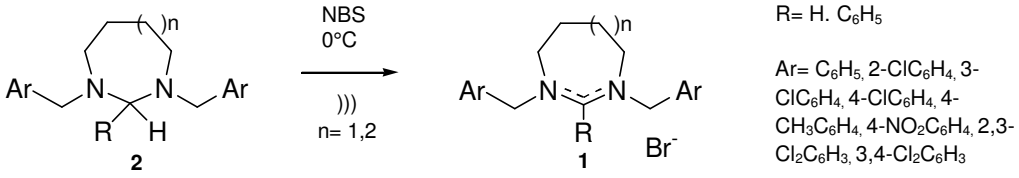
María M. Blanco, **María S. Shmidt**, Sofia C. Prieto, Guido Oppezzo, Isabel A. Perillo y Alejandra Salerno.

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 1113, Argentina, asalerno@ffyb.uba.ar

Sales de amidinio cíclicas, ultrasonido, antimicrobianos.

Las sales de amidinio cíclicas son compuestos de interés biológico ya que presentan modelos sintéticos para el estudio de reacciones enzimáticas de transferencia de unidades monocarbonadas, y por sus aplicaciones como organocatalíticos y líquidos iónicos. Los antecedentes refieren en general a sales de cinco y seis eslabones (imidazolinio, tetrahidropirimidinio) mientras que los homólogos superiores de siete y ocho eslabones (diazepinio y diazocinio) **1** fueron menos estudiados, dado que anillos de tamaño mediano son más dificultosos de sintetizar. En las últimas décadas la síntesis orgánica avanzó en la búsqueda de metodologías más benignas con el medio ambiente, y el empleo de energías no convencionales como el ultrasonido surgió como una alternativa en la inducción de reacciones orgánicas.

En este trabajo presentamos la síntesis asistida por ultrasonido de sales de amidinio **1** (n=1,2) de interés biológico por deshidrogenación de aminales **2**, y la actividad antimicrobiana de las mismas. Las reacciones se llevaron a cabo en solventes de mediana polaridad y utilizando NBS como agente deshidrogenante, el cual resultó de aplicación general para la obtención de las sales **1** con y sin sustitución en C-2 (R= H, C_6H_5).



Trabajando a TA las reacciones proceden con bajos rendimientos (25-35%) y requieren de 1-2 hs para completarse. La deshidrogenación se optimizó utilizando ultrasonido (sonda ultrasónica de alta intensidad). Bajo la acción del ultrasonido en baño de agua/hielo se lograron aumentar los rendimientos (82-95%) y disminuir considerablemente los tiempos de reacción (4-10 min). La actividad antimicrobiana fue estudiada *in vitro* frente a bacterias, *Staphylococcus aureus, Bacilus subtilis, Escherichia coli* y hongos *Aspergillus niger*. Los compuestos disustituidos en el Ar (2,3-$Cl_2C_6H_3$ y 3,4-$Cl_2C_6H_3$) presentaron mayor actividad antibacteriana.

En conclusión, se desarrolló y optimizó por irradiación ultrasonido, la síntesis de una nueva serie de sales de amidinio ciclicas de anillos medianos con actividad antimicrobiana.

HIDROAMINACIÓN DE ACETILÉNDICARBOXILATO DE METILO CON AMINAS AROMÁTICAS. CARACTERIZACIÓN DE LOS ADUCTOS OBTENIDOS Y DE SUS PRODUCTOS DE HETEROCICLACIÓN

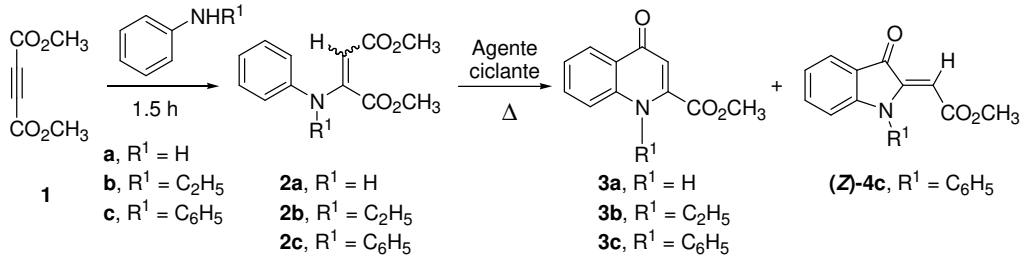
María S. Shmidt,[1,2] Guido Oppezzo,[1] María F. Martini,[2] Sofía C. Prieto,[1] María M. Blanco,[1] Albertina G. Moglioni.[2]

[1]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CABA, CP 1333AAD, Argentina. [2]Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, IQUIMEFA, CABA, CP 1333AAD, Argentina. sshmidt@ffyb.uba.ar

Hidroaminación, isomerización, heterociclación.

Los compuestos de adición obtenidos en reacciones tipo aza-Michael de anilinas y acetiléndicarboxilatos de alquilo, son intermediarios importantes en la síntesis de diversos núcleos heterocíclicos con amplia actividad biológica, por ejemplo las 4-quinolonas. Si bien en la literatura se reportan numerosos trabajos donde se utilizan estos precursores para la obtención de estructuras más complejas, no se hallan claramente descriptos los alcances y limitaciones de la reacción cuando se emplean aminas aromáticas.

Realizamos el estudio comparado de la reacción de hidroaminación de acetiléndicarboxilato de metilo (DMAD) con anilina, *N*-etilanilina y difenilamina, en ausencia de solvente, en presencia de metanol o ácido acético glacial, y a temperatura ambiente o a 80°C. Mediante ^{1}H-RMN se calculó la proporción relativa de cada enamina diasteromérica formada, y se asignó su configuración a través de experimentos de *NoE selectivo*.



A partir de las enaminas aisladas y de la mezcla se realizó la reacción de heterociclación utilizando ácido polifosfórico o el reactivo de Eaton (P_2O_5/CH_3SO_3H). Las enaminas **2a,b** conducen a la obtención de las correspondientes 4-quinolonas (**3**), debido a la baja barrera de isomerización. En las enaminas **(*Z*)-2c** y **(*E*)-2c**, la deslocalización electrónica del sistema olefínico es menor haciendo posible la obtención de dos productos de ciclación diferentes, 1-fenil-2-metoxicarbonil-4-quinolinona (**3c**) y (*Z*)-(1-fenil-3-oxo-1,3-dihidro-2-indoliliden)-acetato de metilo (**4c**) respectivamente.

Referencias:

1- Cairns, H; Payno, A.R. J. *Heterocyclic. Chem.* 1978, **15**, 551-553.
2- Huang, C.; Guo, J.-H.; Fu, H.-M.; Yuan, M-L.; Yang, L.-J. *Tet. Lett.*, 2015, **56**, 3777-3781.
3- Zhu, Q.; Jiang, H.; Li, J.; Zhang, M.; Wang, X.; Qi, C. *Tetrahedron* 2009, **65**, 4604-4613.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

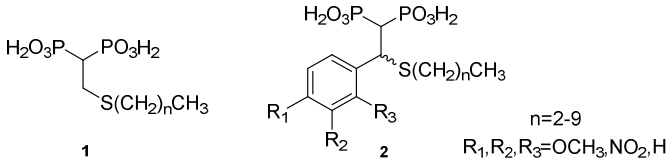
SÍNTESIS DE 2-ARIL-2-ALQUILMERCAPTOETIL-1,1-BISFOSFONATOS COMO PONTENCIALES AGENTES ANTIPARASITARIOS

A. Lara Nuñez, **Juan M. Sonego** y Juan B. Rodríguez

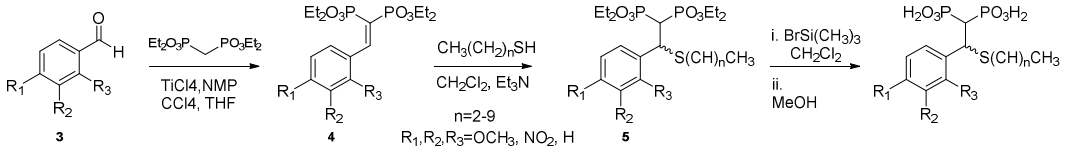
UMYMFOR, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Pabellón II, Ciudad Universitaria, CABA, C1428EGA, Argentina, jmsonego@qo.fcen.uba.ar

Bisfosfonatos, *Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii* .

Los bisfosfonatos geminales son análogos metabólicamente estables de los pirofosfatos donde el átomo de oxígeno puente está remplazado por un grupo metileno generalmente sustituido. Además de su conocido empleo en el tratamiento de enfermedades relacionadas con trastornos óseos, los bisfosfonatos presentan actividad como agentes anticancerígenos, antibacterianos, antiparasitarios, entre otros. En nuestro grupo se sintetizaron anteriormente una serie de 2-alquilmercaptoetil-1,1-bisfosfonatos (**1**) que resultaron activos contra *Trypanosoma cruzi* y *Toxoplasma gondii* agentes responsables de la enfermedad de Chagas y la toxoplasmosis, respectivamente.[1]



En este trabajo se describe la preparación de una serie de 2-aril-2-alquilmercaptoetil-1,1-bisfosfonatos proquirales de fórmula **2** con el objetivo de evaluar su acción contra estos parásitos. Para ello se partió de aldehídos aromáticos (**3**) obteniéndose 2-arilvinilbisfosfonatos versátiles (**4**) (61-70%) que pueden actuar tanto como aceptores de tipo Michael o como dipolarófilos en cicloadiciones 1,3- dipolares.[2,3] La adición conjugada de alquiltioles para producir los mercaptoetilbisfosfonatos respectivos (**5**) fue llevada a cabo con excelentes rendimientos (77-95%). Posteriormente se realizó la hidrólisis de los mismos mediante la utilización de $(CH_3)_3SiBr$ con buenos rendimientos.



Referencias:

1- Recher, M.; Barboza, A. P.; Li, Z.-H.; Galizzi, M.; Ferrer-Casal, M.; Szajnman, S.H.; Docampo, R.; Moreno, S.N.J.; Rodriguez, J.B. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, **60**, 431–440.

2- Xue, Z.-Y.; Li, Q.-H.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, **133**, 11757–11765.

3- Ferrer-Casal, M.; Barboza, A. P.; Szajnman, S.H.; Rodriguez, J.B. *Synthesis.* 2013, **45**, 2379–2404.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS DE TRIAZOLES DERIVADOS DE INDOL CATALIZADA POR NANOPARTÍCULAS DE COBRE SOPORTADAS

Santiago A. Stabile[1,3], Cristian A. Vitale[2], María Isabel Rodríguez-Franco[3]

[1]Instituto de Química del Sur, Universidad Nacional del Sur, Av. Alem 1253, B.Bca, Argentina, santiago.stabile@uns.edu.ar

[2]Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Av. Alem 1253, B.Bca, Argentina.

[3]Instituto de Química Médica (IQM-CSIC), C/Juan de la Cierva 3, Madrid, España.

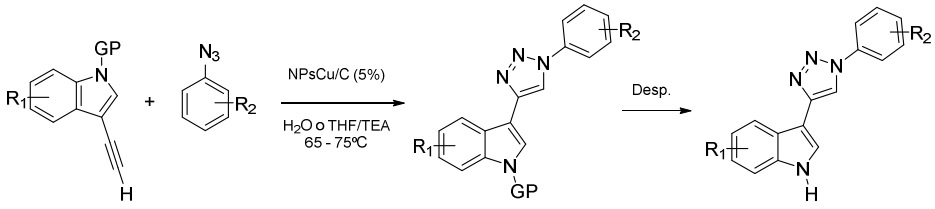
Indoles, triazol, nanopartículas de cobre.

Introducción

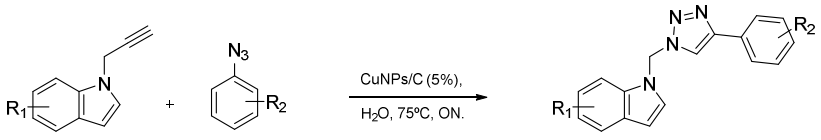
En nuestro grupo de investigación se han desarrollado catalizadores basados en nanopartículas de cobre (NPsCu) para llevar a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos terminales.[1] En el presente trabajo se sintetizaron dos familias de triazoles derivados de indol empleando NPsCu/C como catalizador de la reacción de cicloadición. Las condiciones de reacción empleadas demostraron ser tolerantes a diversas funcionalidades y grupos protectores sobre el indol.

Resultados y discusión

Se propuso la síntesis de dos familias de triazoles, obteniendo los alquinos de partida por dos vías: obtención de 3-etinilindoles vía acoplamiento de Sonogashira con trimetilsililacetileno o N-Propargilación de índoles. Una vez obtenidos los precursores se llevo a cabo la reacción de cicloadición empleando NPsCu/C.



(60-90%) (22-44%.)



(50-65%)

Conclusiones

Se lograron sintetizar dos familias de triazoles derivadas de indol a través de la reacción de cicloadición entre alquinos y azidas catalizada por NPsCu, optimizándose las condiciones de reacción acorde a los sustratos presentes.

Referencias:

1- Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G. *Acc. Chem. Res.* 2015, ***48***, 2516–2528.

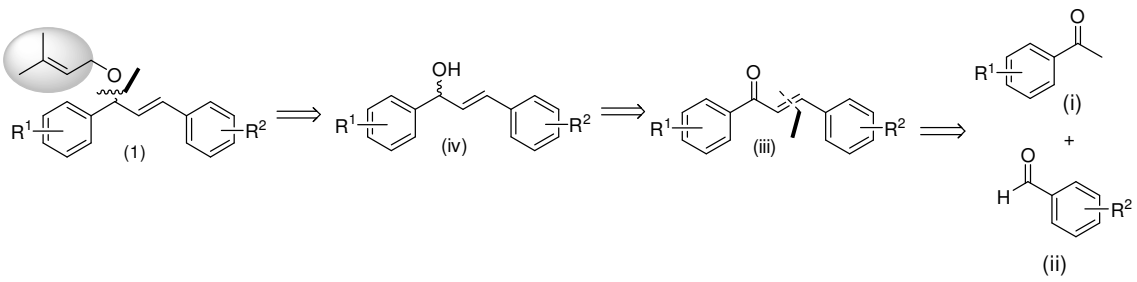
DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS DE CHALCONAS CON CAPACIDAD INHIBITORIA DE LA INTERACCIÓN MDM2-P53

H. Sebastián Steingruber, M. Julia Castro, Cintia A. Menéndez, Gustavo A. Appignanesi, Darío C. Gerbino.

INQUISUR, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS)-CONICET, Avenida Alem 1253, 8000 Bahía Blanca, Argentina. Email: sebastian.steingruber@uns.edu.ar

Diseño racional, Chalconas, MDM2-p53

Las 1,3-diaril-2-propen-1-onas (chalconas) son los principales precursores en la biosíntesis de flavonoides e isoflavonoides, los cuales se encuentran formando parte de la dieta humana. Presentan un amplio espectro de actividades biológicas, dentro de las cuales se pueden mencionar: antioxidante, citotoxicidad, anti-cáncer, antimicrobianos, antihistamínicos y antiinflamatorios. [1] Químicamente, las chalconas consisten en cadenas de flavonoides abiertas, en las cuales los dos anillos aromáticos están unidos por un sistema carboxílico α,β-insaturado. El gen supresor tumoral p53, conocido como 'el guardián del genoma' es un factor de transcripción de genes requeridos en la reparación del ADN, arresto del ciclo celular, apoptosis y angiogénesis, en respuesta a estrés celular. Hemos estudiado y caracterizado el "sitio de unión del p53 con el MDM2' y la unión de moléculas disruptivas al MDM2 como por ejemplo Nutlin-3, demostrando que las mismas mimetizan el efecto producido por el p53, mientras inducen o seleccionan una estructura local en el MDM2 no presente en su forma apo. Nos Hemos propuesto la búsqueda de nuevos blancos moleculares de fácil acceso, capaces de actuar como disruptores en el sitio de unión del MDM2-p53. Los estudios *in silico* nos han orientado en la síntesis de unos nuevos compuestos derivados de las chalconas del tipo **1**. En el siguiente Esquema retrosintético se detalla el modo de acceso [2] al objetivo sintético del tipo **1**.



El primer paso de síntesis consiste en una condensación de Claisen-Smith para acceder a la chalcona **(iii)**, una posterior reducción selectiva del grupo carbonilo rinde la mezcla racémica de alcoholes bencílicos correspondientes **(iv),** los que luego seguido de una *O*-prenilación da lugar a los derivados de chalcona objetivos. La introducción de una cadena lateral prenilo (3-metil-2-butenilo) parece ser crucial en la mimetización del sitio de unión del p53 en la interacción MDM2-p53. Las nuevas potenciales moléculas disruptivas serán ensayados biológicamente frente a diferentes líneas celulares de cáncer con el propósito de identificar nuevos agentes anti-tumorales.

Referencias

1- Di Carlo, G.; Mascolo, N.; Izzo, A.A.; Capasso, *F. Life Sci.*, 1999, **65**, 337-353.
2- T. Narender, K. Papi Reddy, *Tetrahedron Letters*, 2007, **48**, 3177–3180.

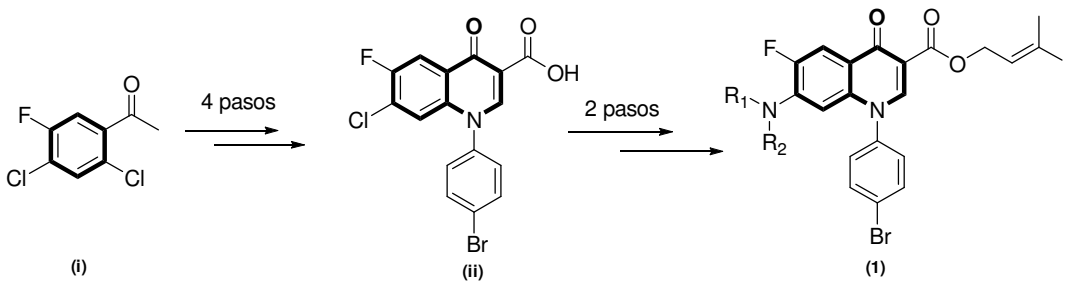
DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS *N*-ARILFLUORO-4-QUINOLONAS COMO POTENCIALES DISRUPTORES DE LA INTERACCIÓN MDM2-P53

H. Sebastián Steingruber, Cintia A. Menéndez, Gustavo A. Appignanesi, Darío C. Gerbino

INQUISUR, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS)-CONICET, Avenida Alem 1253, 8000 Bahía Blanca, Argentina. Email: sebastian.steingruber@uns.edu.ar

Diseño racional, Síntesis, MDM2-P53

El MDM2 constituye el regulador natural del p53, el así llamado "guardián del genoma" al reconocer al ADN e inducir la respuesta de la célula ante daños en el mismo, deteniendo el ciclo celular en caso de mutación y promoviendo la apoptosis. [1] La proteína p53 se encuentra mutada en alrededor del 50% de los casos de cáncer, pues un p53 defectuoso permite que las células anormales proliferen produciendo la enfermedad. En este contexto, con el aporte de las herramientas de docking y dinámica molecular se ha estudiado y caracterizado el "*hot spot*" (o sitio de unión) del p53 con el MDM2 y la unión de moléculas disruptivas reconocidas, tales comoNutlin-3 entre otras. Una vez racionalizado el modo de interacción de dichos inhibidores de referencia, se llevó a cabo la síntesis dirigida de derivados pertenecientes a la familia de las quinolonas, (benzo-γ-piridonas) los cuales guardan una gran similitud estructural con los inhibidores de referencia reportados en la literatura. En el siguiente Esquema, se presenta la estrategia sintética [2] para acceder a la estructura objetivo del tipo **1.**



(i) (ii) (1)

La síntesis de la estructura objetivo del tipo **1** tuvo lugar en seis etapas, empleando 2',4'-Dicloro-5'-fluoroacetofenona **(i)** como material de partida. Una vez obtenido el ácido arilfluoroquinolínico **(ii)** se procedió a la aminación selectiva en C7, seguido de la esterificación del ácido carboxílico correspondiente. Se realizará la creación de una quimioteca de dichos derivados que permita la evaluación biológica y su contraste con los resultados teóricos.

Referencias

1- Wells, J.A.; McClendon, C.L., *Nature,* **2007**, 450, 1001-1009.

2- Chu, Daniel T.W *et al*.. *J. Med. Chem.* 1985**, 28,** 1558-1564.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

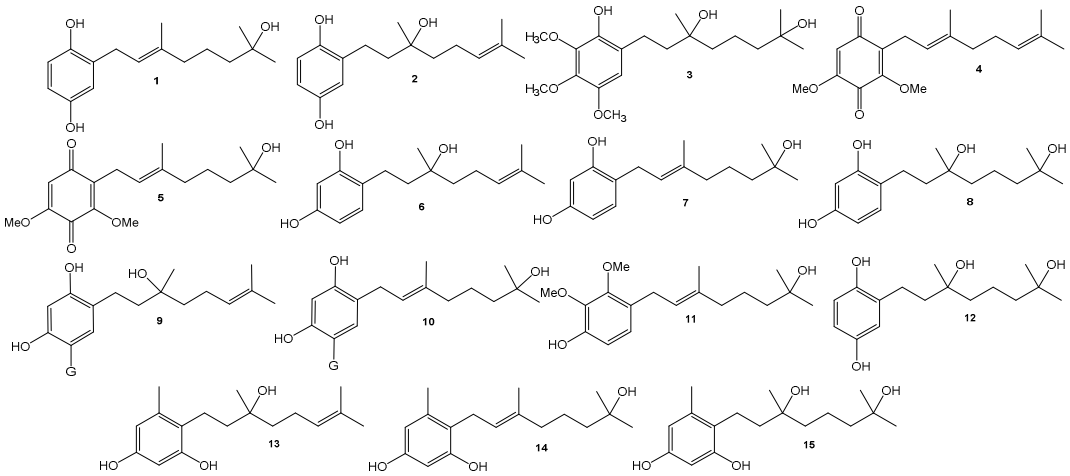
SÍNTESIS DE NUEVOS GERANILFENOLES HIDRATADOS Y SU ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA CONTRA *B. cinerea* Y *P. cinnamomi*

Mauricio Soto*[1]; Julia Kluepfel[2] ,Katy Díaz[1], Luis Espinoza[1] ,**Lautaro Taborga**[1]
[1]Avenida España 1680, Valparaíso, Universidad Técnica Federico Santa María, Chile, lautaro.taborga@usm.cl
[2] Lichtenbergstr. 4, 85748 Garching, Technische Universität München.

Geranilfenoles, Microondas, Antifúngicos.

Los geranilfenoles hidratados han sido aislados principalmente de organismos marinos del genero *Aplidium* particularmente en *A. conicum* y *A. savignyi*, encontrándose principalmente hidroxidiprenilhidroquinona (**1**) y 2-(3-hidroxi-3,7-dimetilocta-6-enil)-1,4-bencendiol (**2**). Se ha reportado que el compuesto **1** presenta citotoxicidad contra cuatro líneas de células tumorales, especialmente contra P-388 de linfoma de ratón. Por otra parte, geranilfenoles hidratados, sintetizados recientemente por nuestro grupo de investigación, han demostrado presentar actividad antifúngica contra *Botrytis cinerea* y *Phytophthora cinnamomi.*

En este trabajo reportamos la síntesis y determinación estructural de 13 nuevos derivados de geranilfenoles (**3-15**). La síntesis se llevó a cabo mediante dos pasos, alilación de Friedel-Crafts, asistida por microondas y posterior adición electrofílica catalizada por acido *p*-toluensulfónico enlazado a polímero.



La determinación estructural completa de **3-15** fue realizada principalmente por técnicas de RMN de ^{1}H, ^{13}C, DEPT-135, 2D HSQC, 2D HMBC y 1D de excitación selectiva NOESY. Los compuestos presentaron actividad antifúngica *in vitro* en la inhibición del crecimiento micelial de los hongos fitopatógenos *Phytophthora cinnamomi* y *Botritys cinerea* con valores de IC_{50} entre 8,75 y 625 µg/mL.

1. Spereta, C; Januário, A; Alvarenga, T; Pereira, L; Andrade, M; Cunha, W; Mendoza, P. *Mar. Drugs*, 2014, **12**, 3608–3633.
2. Garrido, L; Zubía, E; Ortega, M; Salvá, J. *J. Nat. Prod.*, 2002, **65**, 1328–1331.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Proyecto FONDECYT N°11160319

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

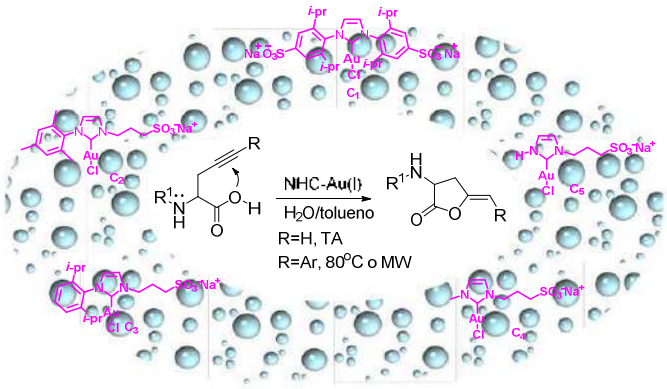
COMPLEJOS NHC-AU(I) HIDROSOLUBLES, ACTIVOS Y REUTILIZABLES EN LA SINTESIS DE LACTONAS.

Tomás A. Dómina[a], Gabriela A. Fernández[b], Noelia S. Medran[a], Gustavo F. Silbestri[b] y **Sebastián A. Testero**[a].

[a]Instituto de Química Rosario - IQUIR (CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario, S2002LRK, Argentina. [b]INQUISUR, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Avenida Alem 1253, Bahía Blanca (8000).
testero@iquir-conicet.gov.ar.

Catálisis por oro, Catálisis Homogénea, Reacciones en medio acuoso.

El agua es un solvente fácilmente disponible, seguro y económico que cumple con los principios de Química verde. Teniendo en cuenta el amplio rango de transformaciones químicas reportadas que emplean agua como solvente,[1] el desarrollo de catalizadores hidrosolubles[2,3] que expanden el tipo de reacciones posibles de ser llevadas a cabo en medio acuoso es de interés. En este trabajo se describe el empleo de complejos de oro(I) con ligandos carbeno *N*-heterocíclicos (NHCs) hidrosolubles (**C_1 – C_5**) en la síntesis de alquiliden lactonas a partir de distintos alquinil-aminoácidos altamente funcionalizados.[4] Estos catalizadores de oro, que promueven la hidratación de alquinos en medios acuosos a 100 °C, promovieron selectivamente reacciones de cicloisomerización de ácidos γ-alquinóicos en este medio a temperatura ambiente. En estas condiciones, los alquinos terminales derivados de aminoácidos mostraron ser muy reactivos mientras que los alquinos internos requirieron condiciones más enérgicas para reaccionar (calentamiento convencional o por microondas). Estos valiosos catalizadores pudieron ser reciclados y reutilizados hasta seis veces.



Referencias:

1- Hailes, H.C. *Org. Process Res. Dev.* 2007**, 11**, 114-120.
2- Fernández, G.A.; Picco, A.S.; Ceolín, M.R.; Chopa, A.B.; Silbestri, G.F. *Organometallics* 2013, **32**, 6315-6323.
3- Tomas-Mendivil, E.; Toullec, P.Y.; Diez, J.; Conejero, S.; Michelet, V.; Cadierno, V. *Org. Lett.* 2012, **14**, 2520-2523.
4- Medran, N.S.; Villalba, M.; Mata, E.G.; Testero, S.A. *Eur. J. Org. Chem.* 2016, 3757-3764.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

AVANCES EN LA SÍNTESIS DE GALACTOFURANÓSIDOS CONSTITUTIVOS DE *LEISHMANIA* PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS Y TEST DE DIAGNÓSTICO

Carolina S. Touloumdjian, Eleonora Elhalem, M. Julieta Comin, Lucía Gandolfi Donadío.

Departamento de Ingredientes Activos y Biorrefinería, Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI), San Martín, B1650WAB, Argentina, ctouloumdjian@inti.gob.ar

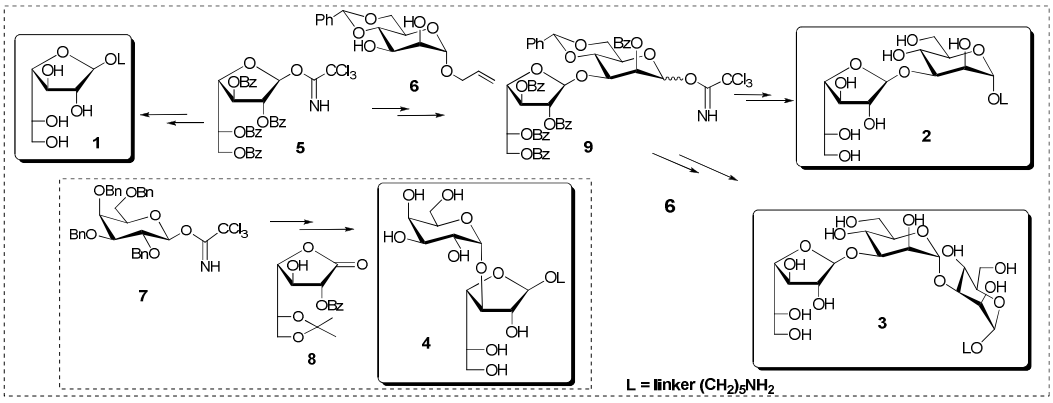
Leishmania, síntesis de oligosacáridos, vacunas basadas en hidratos de carbono.

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades causadas por el tripanosomátido *Leishmania.* En Argentina, la leishmaniasis tegumentaria americana (LTA) es endémica. No existe vacuna que prevenga la infección, los tratamientos existentes son costosos y tienen efectos adversos observándose resistencia en algunos casos. El LPG (lipofosfoglicano) y GIPLs (glicoinositolfosfolípidos) de *Leishmania* son blancos para el desarrollo de vacunas y test de diagnóstico por ser glicoconjugados de superficie mayoritarios y altamente inmunogénicos.[1]

Los oligosacáridos sintéticos basados en los glicanos de superficie de patógenos se presentan como una herramienta para el diseño racional de vacunas.[2] En particular, resulta interesante sintetizar una serie de unidades constitutivas de LPG y GIPLs que contienen galactofuranosa, azúcar inmunogénico y xenobiótico para el mamífero hospedador, para identificar la mínima unidad estructural que genere respuesta inmune.

En este trabajo se presentan los nuevos avances en la síntesis de los galactofuranósidos **1**-**4**. El grupo amino en el extremo reductor permitirá acoplar el epitope seleccionado a una proteína *carrier* para evaluar su capacidad inmunológica.

Se utilizaron los bloques constructores **5**-**8** como precursores de las unidades sacarídicas y el método del tricloroacetimidato como método de glicosidación.



Referencias:

(1) Forestier, C.-L.; Gao, Q.; Boons, G.-J. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2015, **4**, 1–7.

(2) a- Anish, C.; Martin, C. E.; Wahlbrink, A.; Bogdan, C.; Ntais, P.; Antoniou, M.; Seeberger, P. H. *ACS Chem. Biol.* 2013, **8**, 2412–2422. b- Subramaniam, K. S.; Austin, V.; Schocker, N. S.; Montoya, A. L.; Anderson, M. S.; Ashmus, R. A.; Mesri, M.; Al-Salem, W.; Almeida, I. C.; Michael, K.; Acosta-Serrano, A. *Parasitology* 2018, **145**, 1758–1764.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

FUNCIONALIZACIÓN DIRECTA DE HETEROCICLOS MEDIANTE REACCIONES DE ACTIVACIÓN C-H CATALIZADAS POR PALADIO

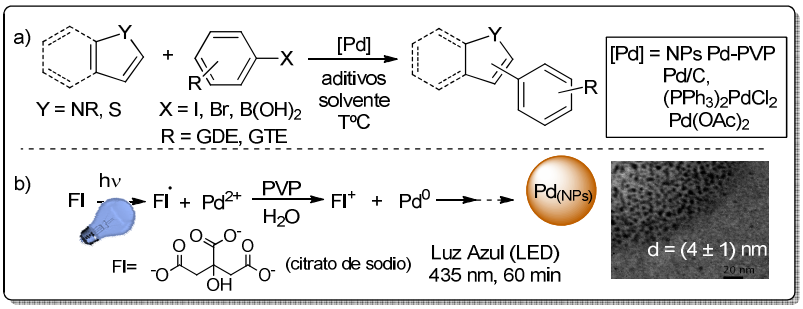
E. Daniela Díaz Vázquez, Gabriela Oksdath-Mansilla, Sandra E. Martín y Paula M. Uberman.

INFIQC-CONICET-Universidad Nacional de Córdoba. Departamento de Química Orgánica. Facultad de Ciencias Químicas. UNC. (Córdoba. XUA5000. Argentina. e-mail: paula.uberman@unc.edu.ar).

Nanopartículas de Pd, Activación C-H, Heterociclos.

Durante la última década, las reacciones de funcionalización directa de enlaces C-H recibieron gran atención en síntesis orgánica, ya que evitan el uso de sustratos prefuncionalizados.[1a] Dentro de los sustratos más estudiados en estos sistemas se destacan las reacciones de funcionalización de heterociclos como indol, pirrol, tiofeno, entre otros sistemas de importancia;[1b] ya que estas estructuras se encuentran presentes en productos naturales con notables propiedades farmacológicas, en moléculas sintéticas bioactivas, o por sus aplicaciones en la industria. En general, estos procesos fueron estudiados empleando catalizadores homogéneos de Pd, por lo que la evaluación de sistemas heterogéneos o de nanocatálisis se encuentran aún en estado incipiente de dasarrollo.[1a, 2]

Como objetivo de este trabajo, se propuso estudiar la funcionalización de enlaces C-H catalizada por Pd de los heterociclos indol, pirrol y benzotiofeno, bajo condiciones suaves de reacción empleando nanocatalizadores de Pd (Esquema 1a). A tal fin se utilizaron nanopartículas de Pd (NPs Pd) obtenidas en el grupo de trabajo, mediante activación con luz visible de sales de Pd^{2+} en presencia de fotoiniciadores como **1** (Esquema 1b). Se discutirá tanto la actividad catalítica de las NPs Pd, como la regioquímica de la funcionalización, y se compararán estos resultados con catalizadores comerciales, tanto homogéneos como heterogéneos (Esquema 1a).



Esquema 1

Referencias:

1- a) Santoro, S.; Kozhushkov, S. I.; Ackermann, L.; Vaccaro, L. *Green Chem*, 2016, **18**, 3471-3493. b) Nandres, E. T.; Laraveza, A.; Daugulis, O. *J. Org. Chem*. 2011, **76**, 471- 483.

2- a) Huang, Y.-B.; Wang, Q.; Liang, J.; Wang, X.; Cao, R. *J. Am. Chem. Soc*., 2016, **138**,10104-10107. b) Huang, Y.; Ma, T.; Huang, P.; Wu, D.; Lin, Z.; Cao, R. *ChemCatChem*, 2013, **5**, 1877– 1883.

NUEVA ESTRATEGIA DE FORMILACIÓN DE AMINAS EMPLEANDO CO_2 Y CATALIZADORES SUSTENTABLES

Jorge G. Uranga,[a,b] Aswin Gopakumar,[b] Cornel Fink,[b] Martin Hulla[b] y Paul J. Dyson[b].

Institución: a INFIQC, Facultad de Cs. Qcas. UNC, Córdoba, 5000, jguranga@fcq.unc.edu.ar. b Ecole Polytechnique Federale de Lausanne (EPFL), Suiza.

Dióxido de carbono, formilación, sustentable

La reacción de formilación de aminas para producir formamidas es de gran interés industrial. El desarrollo de nuevas estrategias de formilación utilizando CO_2 como fuente sustentable de carbono, se encuentran limitadas por el catalizador ya que estos tienden a ser costosos, inestables y difíciles de reciclar para ser reutilizados. En este sentido, el empleo de catalizadores sustentables es altamente deseable para el desarrollo de nuevas metodologías de formilación de aminas.

En el presente estudio se evaluaron diferentes óxidos, metálicos y semi-metálicos, como catalizadores de la reacción. De estos óxidos, los de silicio (incluyendo sus formas naturales: silica, cuarzo y arena de mar) demostraron ser los más eficientes, considerando rendimiento, selectividad, reutilización y reciclado. Las correspondientes formamidas se obtienen en altos rendimientos, empleando condiciones suaves de reacción. Esta reacción posee un amplio espectro de aplicación como ha sido demostrado para más de treinta aminas de diferente naturaleza.

El mecanismo de reacción fue estudiado mediante las técnicas de RMN *in situ* y simulaciones computacionales, demostrando que los óxidos actúan como precatalizadores generando el anión formiato proveniente del CO_2. Este anión actúa como el verdadero catalizador de la reacción activando diferentes silanos que reaccionan con una segunda molécula de CO_2 generando formoxisilanos que, finalmente, se desempeñan como agente formilante (véase Figura 1).

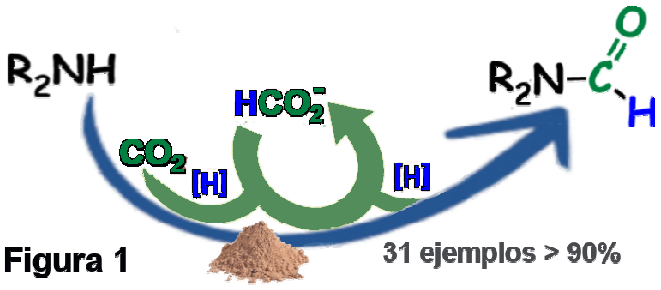


Figura 1

Como conclusión, se logró desarrollar una novedosa metodología de formIlación de aminas, en la cual el catalizador y pre-catalizador son moléculas sustentables. La misma fue aplicada exitosamente a una amplia variedad de estructuras.

Referencias:

1- Hulla, M.; Dyson, P. J. *Angew. Chem.* 2019, DOI: 10.1002/ange.201906942.

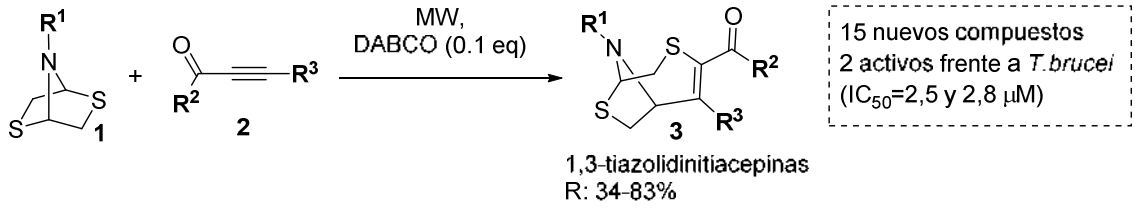
Síntesis y evaluación de 1,4-tiacepinas como potenciales antihelmínticos.

Franco Vairoletti[1], Gustavo Salinas[2], Andrea Medeiros[3], Marcelo Comini[3], Jenny Saldaña[4], Graciela Mahler[1], Cecilia Saiz[1].

1Laboratorio de Química Farmacéutica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química-UdelaR; 2 Worm Biology Laboratory, Institut Pasteur Montevideo, Uruguay; 3 Group Redox Biology of Trypanosomes, Institut Pasteur Montevideo, Uruguay; 4 Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UdelaR, Montevideo, Uruguay; 5 Laboratorio de Experimentación Animal, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, Uruguay.

1,4-Tiacepinas, tripanosomicidas,tia-Michael

El desarrollo de fármacos contra organismos parásitos continúa siendo un desafío en Química Farmacéutica. Las patologías causadas por helmintos y protozoarios están relacionadas con altas tasas de morbilidad y mortalidad, tanto en humanos como en animales. Las escasas moléculas disponibles para la terapia, así como la emergencia de fenómenos de resistencia, obligan a la exploración de nuevos candidatos y mecanismos de acción [1]. En este sentido, nuestro trabajo consistió en la preparación de una biblioteca de tiazolidinil-1,4-tiacepinas **3**. La síntesis de estos compuestos se realizó mediante la condensación de azaditianos **1** y distintos aceptores de Michael **2**. Se optimizaron las condiciones de la síntesis para mejorar los rendimientos; la catálisis básica con DABCO y el calentamiento mediante microondas dieron los mejores resultados. También se demostró la versatilidad de la reacción, generándose una biblioteca con variantes a nivel de R^1, R^2 y R^3. Además, se confirmó la estructura de uno de los compuestos mediante difracción de rayos X de monocristal y se propuso un posible mecanismo de reacción basado en las condiciones óptimas de reacción y los datos estructurales.



Los compuestos fueron ensayados frente a modelos de actividad antihelmíntica: ensayos a organismo entero con *Nippostrongylus brasiliensis* y *Caenorhabditis elegans* para la actividad nematicida; e inhibición de la enzima tioredoxina glutatión reductasa de *Echinococcus granulosus* (egTGR), un blanco prometedor para el tratamiento de infecciones por platelmintos. La biblioteca de 1,4-tiazolidiniltiacepinas resultó inactiva en estos modelos. La biblioteca de compuestos también fue ensayada en *Trypanosoma brucei brucei,* dos compuestos resultaron activos con valores de IC_{50} en el orden de micromolar bajo.

[1] Selzer, P. M. (2012). *Parasitic helminths: Targets, screens, drugs and vaccines*. John Wiley & Sons. doi:10.1002/9783527652969

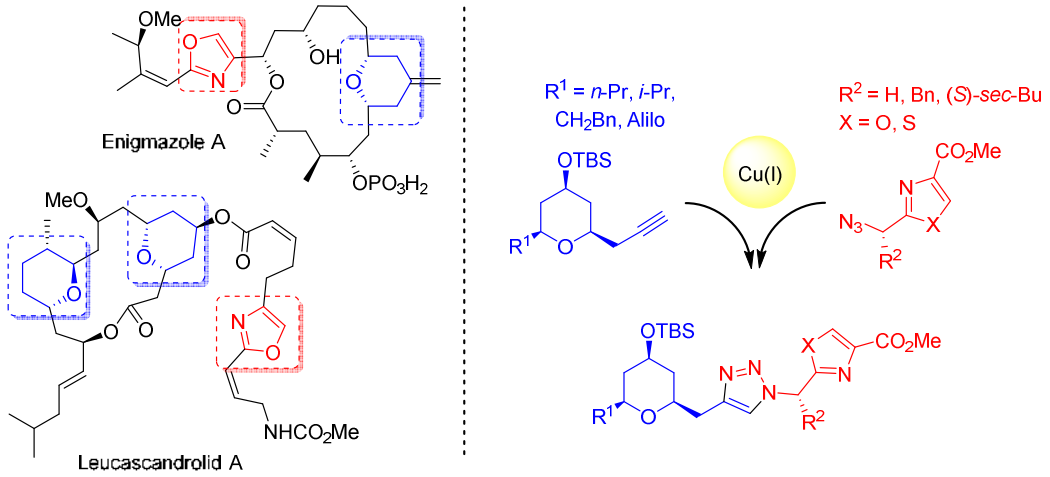
DESARROLLO DE HÍBRIDOS CON ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA SELECTIVA.

Guillermo Valdomir,[1] María de los Ángeles Fernández,[1] Irene Lagunes,[2] Juan I. Padrón,[2,3] Víctor S. Martín,[2] José M. Padrón,[2] y Danilo Davyt.[1]

[1.] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República (UdelaR), Montevideo, 11800, Uruguay. [2.] Instituto Universitario de Bio-Orgánica "Antonio González" (IUBO-AG), Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CEBICAN), Universidad de La Laguna, 38200, España. [3.] Instituto de Productos Naturales y Agrobiología CSIC, La Laguna, 38200, España. valdomir@fq.edu.uy.

Triazol, híbridos, actividad antiproliferativa.

Los compuestos naturales de origen marino comprenden una vasta fuente de productos bio-activos. Inspirados por compuestos como el enigmazole A y el leucascandrolid A,[1] nos orientamos a la síntesis de compuestos híbridos que combinen oxazoles o tiazoles con tetrahidropiranos. Para la preparación de los oxazoles y tiazoles nos basamos en la ciclodeshidratación de péptidos mientras que para la síntesis de tetrahidropiranos utilizamos la ciclación de Prins. Los distintos heterociclos fueron posteriormente unidos por la reacción de Huisgen catalizada por Cu(I).[2] Los compuestos híbridos obtenidos fueron ensayados para determinar su actividad antiproliferativa contra seis líneas tumorales humanas y contra una línea de células no tumorales. Los resultados obtenidos muestran que los productos obtenidos poseen actividad antiproliferativa en el mismo orden que los estándares, pero mejor selectividad.[3]



Referencias:

1- a) Oku, N.; Takada, K.; Fuller, R.W.; Wilson, J. A.; Peach, M.L.; Pannell, L.K.; McMahon, J.B.; Gustafson, K.R. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, **132**, 10278-10285. b) D`ambrosio, M.; Guerreiro, A.; Debitus, C.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta.* 1996, **79**, 51-60.

2- Rostovtsev, V.V.; Green, L.G.; Fokin, V.V.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 2596-2599.

3- Valdomir, G.; Fernández, M.dlÁ.; Lagunes, I.; Padrón, J.I.; Martín, V.S., Padrón, J.M.; Davyt, D. *New J. Chem.* 2018, **42**, 13784-13789.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS DE PIRROLIDINAS QUIRALES BASADAS EN HIDRATOS DE CARBONO VIA CICLOADICIONES 1,3-DIPOLARES

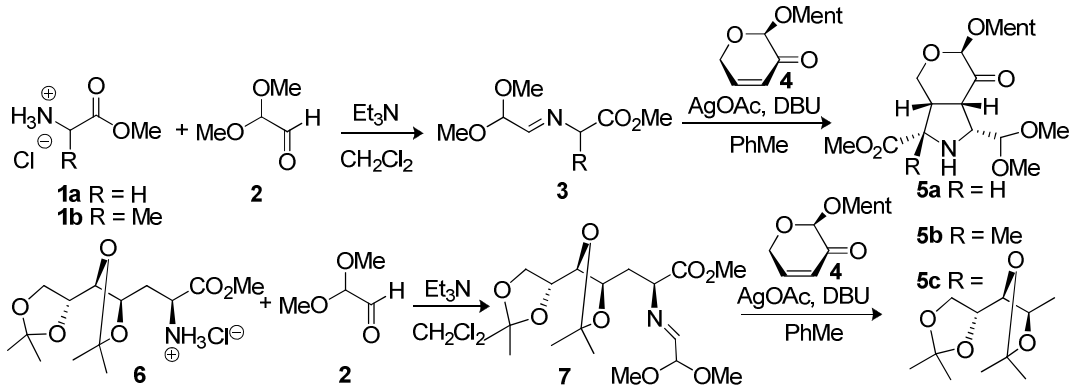
Mariana Vardé, Oscar Varela y Evangelina Repetto.

CIHIDECAR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, (1428) Buenos Aires, Argentina, erepetto@qo.fcen.uba.ar

Pirrolidinas polihidroxiladas. Cicloadición 1,3-dipolar. Hidratos de carbono

Las cicloadiciones 1,3-dipolares de iminas, derivadas de aminoácidos y aldehídos aromáticos, a enonas de azúcares conduce a pirrolidinas polihidroxiladas con un sustituyente arilo en el carbono adyacente al nitrógeno del anillo.[1] Estos compuestos no resultaron inhibidores eficaces de la β-galactofuranosidasa de *Penicillium fellutanum*. Posiblemente el tamaño e hidrofobicidad del grupo arilo dificulte el acceso de los compuestos al sitio catalítico y/o las interacciones en el mismo. Por este motivo, se encaró el diseño y síntesis de polihidroxialquil pirrolidinas carentes de sustituyentes aromáticos para evaluarlos como inhibidores de la enzima.

Se emplearon aminoácidos (**1**, glicina, alanina) y dimetoxiacetaldehído (**2**)[2] para preparar iminas (**3**), que actúan como dipolos y la enona **4**, derivada de D-xilosa, como dipolarófilo. La cicloadición condujo al cicloaducto mayoritario **5**, debido al estricto control regio- y estereo-químico de la reacción. También se preparó la imina **7**, a partir del aminoácido **6** (obtenido en el laboratorio) para producir el cicloaducto **5c**, basado completamente en precursores hidratos de carbono. Se planea utilizar a la imina **7** como auxiliar quiral para acceder a cicloaductos ópticamente puros, a partir de dipolos aquirales.



Referencias:

1- a) Oliveira Udry, G. A.; Repetto, E.; Vega, D. R.; Varela O. *ChemistrySelect* 2017, **2**, 4774-4778. b) Oliveira Udry, G. A.; Repetto, E.; Vega, D. R.; Varela, O. *J. Org. Chem* 2016, **81**, 4179-4189. c) Oliveira Udry, G. A.; Repetto, E.; Varela O. *J. Org. Chem*. 2014, **79**, 4992-5006.

2- Mancebo-Aracil, J.; Cayuelas, A.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8804-8816. c) Mancebo-Aracil, J.; Nájera, C.; Castelló, L. M.; Sansano, J. M.; Larrañaga, O.; de Cózar, A.; Cossío, F. P. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 9645-9661.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

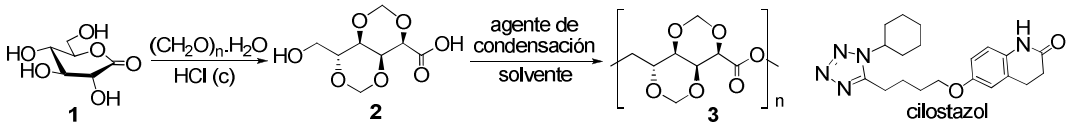
POLÍESTERES DERIVADOS DE D-GLUCOSA. FORMACIÓN DE GELES Y NANOENCAPSULACIÓN DE CILOSTAZOL

Luciana Pelazzo,[a,b] Verónica Rivas,[a,b] Daniela Fidalgo,[a,b,e] Rocío Díaz Peña,[c] Daniela Alvarez,[c] Karina Martinez,[d] Leonardo Lizarraga,[e] **Oscar Varela**,[a,b] Oscar Pérez,[c] Adriana Kolender.[a,b]*

[a]CONICET-UBA,FCEN; [b]CIHIDECAR, Depto. Qca. Orgánica; [c]IQUIBICEN-CONICET; [d]ITAPROQ, Depto. Industrias. FCEN, UBA, Cdad Universitaria, C1428EHA. [e]CIBION-CONICET. Godoy Cruz 2390. Buenos Aires.
adrianak@qo.fcen.uba.ar

Poliésteres, nanopartículas, hidratos de carbono.

Los hidratos de carbono constituyen la fuente más abundante de recursos naturales renovables. En nuestro laboratorio hemos sintetizado polímeros derivados de hidratos de carbono simples, comerciales y de bajo costo. Estos polímeros son diseñados para tener buena estabilidad térmica y mayores temperaturas de transición vítrea, al incorporar diversos grupos protectores de los hidroxilos. A partir de D-glucono-1,5-lactona (**1**), se preparó como monómero el ácido 2,4:3,5-di-*O*-metilidén-D-glucónico (**2**). Los grupos metilidén confieren al monómero estabilidad térmica y rigidez conformacional, necesarias para evitar reacciones de ciclación durante la polimerización. Se llevaron a cabo polimerizaciones de tipo cabeza-cola**,** por activación del grupo carboxilo con distintos agentes de condensación, a temperatura ambiente y en ausencia de catalizadores metálicos, para dar el poliéster **3**. Las mejores condiciones de reacción correspondieron a TsCl (2 moles por mol de monómero). Los polímeros resultaron solubles en DMSO y formaban geles estables a temperatura ambiente. Se llevó a cabo un estudio de la estabilidad y tiempos de gelificación, que dependía de la temperatura y la concentración de polímero. Así, los poliésteres **3** (obtenidos utilizando 1,5 y 2 moles TsCl por mol de monómero) disueltos en DMSO en concentración de 10 mg/ml, gelificaban a temperatura ambiente y fundían parcialmente a 35 °C. En cambio, los geles obtenidos a partir de concentraciones de 20 mg/ml, eran estables hasta 100 °C.



Por otra parte, se utilizaron los poliésteres **3** para la obtención de nanopartículas (NP) y se ensayó su aplicación como nanovehículos para el transporte de cilostazol. Este compuesto es poco soluble en agua y se emplea como un vasodilatador e inhibidor de la fosfodiesterasa III. Las NP se prepararon por el método de nanoprecipitación, variando: surfactante, concentración de polímero, relación fase orgánica-fase acuosa y proporción de polímero-cilostazol. En condiciones optimizadas se formaron NP de 15 nm de diámetro y potencial zeta de -10 mV, que fueron capaces de encapsular 100% de cilostazol cuando se usó una relación polímero-cilostazol 10:1. Se proyecta a futuro la evaluación de la actividad biológica del principio activo encapsulado en cultivos celulares.

DISEÑO Y SÍNTESIS DE ANÁLOGOS NITROGENADOS O AZUFRADOS DE GALACTONO-1,4-LACTONA COMO INHIBIDORES DE UNA GALACTOFURANOSIDASA

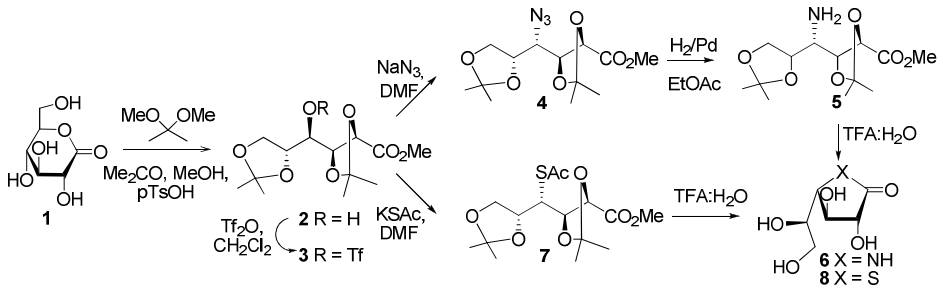
Evangelina Repetto, Guillermo A. Oliveira Udry, Carla Marino y **Oscar Varela**

CIHIDECAR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, (1428) Buenos Aires, Argentina, varela@qo.fcen.uba.ar

Inbición enzimática. Lactamas. Tiolactonas

En las últimas décadas, el interés en la inhibición de las glicosidasas aumentó considerablemente, ya que dichas enzimas están presentes en casi todos los organismos vivos y desempeñan un rol vital en diversos procesos biológicos. Las reacciones catalizadas por las glicosil hidrolasas son indispensables para el desarrollo y crecimiento de los organismos, pero también la inhibición de enzimas interfiere en procesos metabólicos clave, evitando la proliferación de microorganismos patogénicos. Muchos inhibidores son de tipo glicosídico, análogos de hidratos de carbono, tales como iminoazúcares, carbazúcares o tioazúcares, en los cuales un átomo de oxígeno del esqueleto principal se reemplazó por otro heteroátomo.[1] En esta comunicación se describe la síntesis de compuestos nitrogenados o azufrados análogos de galactono-1,4-lactona, un inhibidor eficiente de la β-galactofuranosidasa de *Penicillium fellutanum*. Se evaluó el potencial de los análogos sintéticos como inhibidores de dicha enzima.

Así, a partir del precursor común **3**, sintetizado a partir de la D-glucono-1,5-lactona (**1**), se preparó la lactama **6** mediante sustitución del triflato con azida de sodio (**4**), posterior hidrogenación catalítica (**5**) y finalmente hidrólisis en medio ácido de los grupos protectores, lo cual provee la flexibilidad necesaria para el ataque intramolecular que conduce a la lactama **6**. Además, se sintetizó el tioacetato **7** a partir del mismo triflato **3**, y por tratamiento en medio ácido diluído se hidrolizaron los grupos protectores y al mismo tiempo se produjo la ciclación para obtener la tiolactona **8**.



Este trabajo pone en evidencia la versatilidad sintética de las aldonolactonas, en particular en este caso para la obtención de compuestos heterocíclicos, análogos de la galactono-1,4-lactona.

Referencias:

1- Wadood, A.; Ghufran, M.; Khanb, A.; Azam, S. S.; Jelani, M.; Uddine, R. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018, **111**,82-91

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SINTESIS DE UREAS A PARTIR DE 1-(3-METIL-1*H*-INDOL-1-IL)CETONAS

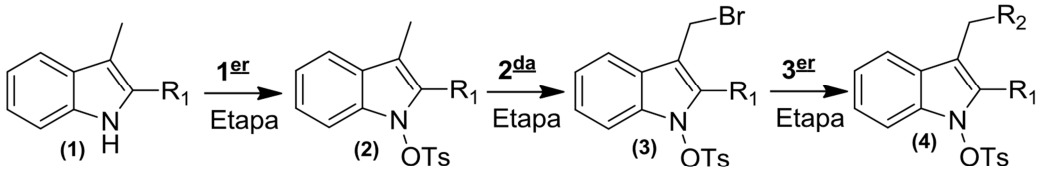
Darío A. Vargas y Alicia S. Cánepa

Centro de Estudio de Compuestos Orgánicos (CEDECOR), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, La Plata, 1900, Argentina, vargassl5@hotmail.com.

Síntesis, 3-metilindol, ureas.

Las ureas generan gran interés debido a su amplio rango de aplicaciones en las áreas de los productos petroquímicos, agroquímicos, y farmacéuticos [1]. El método clásico para la preparación de estos compuestos implica la reacción de aminas con fosgeno o isocianatos. Estos son altamente tóxicos, y generan gran cantidad de desechos nocivos. Por este motivo, se inició una búsqueda de nuevas formas de obtención de ureas complejas que sean más limpias [2,3]. En el trabajo se presenta un método de síntesis efectivo, sencillo y más amigable con el medio ambiente.

En la primera etapa se llevó a cabo la protección del nitrógeno de la indolilcetona con cloruro de *p*-toluensulfonilo en un medio bifásico (tolueno-NaOH 50%). Al producto se le realizó una bromación alilica usando *N*-bromosuccinimida y peróxido de benzoilo como iniciador radicalario. Por último, se produjo una sustitución nucleofílica del derivado bromado con exceso de 1,3-dimetilurea a 141 °C.



R_1:$COCH_3$, $COCH_2CH_2CH_3$, $COCH_2CH_2CH_2CH_3$, $COCH_2CH(CH_3)_2$, COPh; R_2: $(CH_3)NCONHCH_3$

Las etapas de la síntesis proporcionan buenos rendimientos de los productos y son similares, independientemente de la cetona de partida. La mayor diferencia se puede ver en la protección. En este caso se obtiene mayor rendimiento cuando el grupo carbonilo tiene unido un anillo aromático. Esto se puede deber a una mayor estabilización de la carga negativa del anión formado, al desprotonar el nitrógeno con la solución de KOH, con el consecuente aumento en la reactividad.

En conclusión, puede afirmarse que el método empleado es efectivo para la obtención de ureas heterocíclicas, además de ser más amigable con el medio ambiente, si se lo compara con los métodos comunes que se utilizan para la obtención de ureas sustituidas.

Referencias:

1- Vishnyakova T.P.; Golubeva A.; Glebova E.V.; *Russ. Chem. Rev.,* 1985**, 54,** 429-449.
2- Ballini, R.; Fiorini, D.; Maggi, R.; Righi, P.; Sartori, G.; Sartorio, *R.; Green Chem*, 2003, **5**, 396-398
3- Gallou I.; Eriksson M.; Zeng X.; Senanayake C.; Farina V.; *J. Org. Chem.,* **2005**, *70*,6960.

AMBERLYST 15: CATÁLISIS HETEROGÉNEA EN ACILACIÓN DE ESCATOL

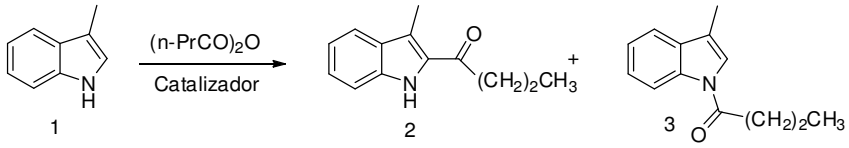
Darío Vargas, Leticia Méndez y Alicia Cánepa

Centro de Estudio de Compuestos Orgánicos (CEDECOR), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, La Plata, 1900, Argentina, vargassl5@hotmail.com.

Amberlyst 15, escatol, acilación.

La catálisis heterogénea se considera uno de los pilares fundamentales de la química sostenible y se ha convertido en uno de los temas de mayor progreso dentro de la química sustentable [1]. Esta ofrece ventajas con respecto a la catálisis homogénea: reacciona en condiciones más suaves, frecuentemente presenta mayor selectividad, fácil separación de los productos; y posibilidad de reutilización del catalizador, haciendo el proceso menos costoso y reduciendo los desechos [2]. Por otra parte, los derivados de indol son unos de los compuestos heterocíclicos más ampliamente distribuidos en la naturaleza y presentan un amplio rango de actividades biológicas [3].

En el trabajo se evaluó la capacidad de la resina Amberlyst 15 para acilar el escatol (3-metilindol), y la posibilidad de reutilización de este catalizador. Las condiciones de reacción se ajustaron utilizando 1,2-dicloroetano como solvente, anhídrido butírico como agente acilante y la resina en proporciones variables (entre 0.1meq. a 6 meq. por mmol de sustrato).



En todos los casos la reacción se completó luego de 30 minutos empleando una proporción óptima de resina de 1 meq. La conversión del escatol fue completa, con un rendimiento del 56% del 2-butanoil derivado (2) y 41% del producto *N*-butanoil sustituido (3). Establecidas las condiciones de reacción, se estudió el uso de distintos agentes acilantes: anhídridos acético, propiónico, isobutírico y benzoico y cloruros de acetilo y benzoilo. Los agentes acilantes alifáticos generaron los dos productos, mientras que los aromáticos presentaron alta selectividad hacia la formación del producto 2-sustituido. Los mejores resultados fueron aquellos generados por los anhídridos de ácido.

Al evaluar la reutilización no se observó una disminución considerable del rendimiento hasta en 5 ciclos de reacción. De este modo se concluye que el uso A-15 fue exitoso. La acidez, la resistencia térmica y química y su capacidad de reutilización, hacen de A-15 un valioso catalizador ácido para reacciones de acilación de 3-metilindol (1), convirtiendo al método en un proceso eco-compatible.

Referencias:

1. De Angelis A.; Ingallina, P.; Perego C. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2004, **43**, 1169-1178.
2. Anastas P.; Kirchhoff, M.; Williamson, T.; *Appl. Catal. A: Gen.* 2001, **221**, 3-13.
3. Chen, J.; Li, C. M.; Wang, J.; Ahn, S.; Wang, Z.; Lu, Y.; Dalton, J.; Miller, D.; Li, W. *Bioorg. Med. Chem.* 2011, **19**, 4782–4795.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

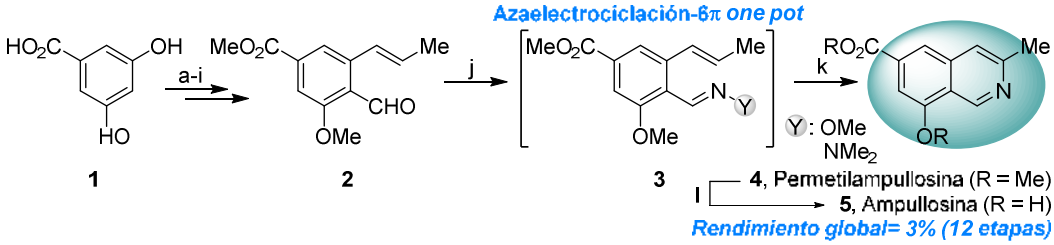
PRIMERA SÍNTESIS TOTAL DE AMPULLOSINA, UNA ISOQUINOLINA INUSUAL AISLADA DEL HONGO *SEPEDONIUM AMPULLOSPORUM*

Didier F. Vargas, Enrique L. Larghi y Teodoro S. Kaufman

Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas-Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina. vargas@iquir-conicet.gov.ar

Síntesis Total, 3-Metilsoquinolina Natural, Azaelectrociclación-6π de Azatrieno.

Ampullosina (**5**) es un alcaloide único en su tipo, el primero aislado de extractos del cultivo de *Sepedonium* spp., y al cual se le ha atribuido ser responsable del color amarillo intenso del caldo de cultivo dicho hongo.[1] Continuando con nuestro interés en la síntesis de 3-metilisoquinolinas,[2] en este trabajo presentamos un enfoque directo y muy conveniente hacia la primera síntesis total de este producto natural (Esquema).



Esquema. *Reactivos y condiciones:* a) CO_2, $KHCO_3$, 1,2-propanodiol, 180°C, 6 h; b) Me_2SO_4, $KHCO_3$, acetona, Δ, 10 h (70%, 2 etapas); c) $NaBH_4$, THF-H_2O (4:1), buffer de fosfatos 0,1 M, pH 7,5, 0°C→t.a., 1,5 h; d) 2,2-DMP, TsOH, t.a., 5 h (75%, 2 etapas); e) $PhNTf_2$, DMAP, NEt_3, CH_2Cl_2, t.a., 16 h (96%); f) (*E*)-MeCH=CHBF$_3$K, $PdCl_2(PPh_3)_2$, DavePhos, Cs_2CO_3, LiCl, THF-H_2O (4:1), 80°C, 24 h (95%); g) TsOH (cat.), THF-H_2O, 60°C, 48 h (98%) ó HCl 1 M, THF, 45°C, 18 h (90%); h) MnO_2, AcOEt, 80°C, 3 h (55%); i) MeI, K_2CO_3, DMF, 0°C→t.a., 1,5 h (85%); k) Me_2N-NH_2, AcOH, $PhCF_3$, t.a., 1,5 h (Y = NMe_2); ó MeO-NH_2, EtOH, t.a., 1 h (Y = OMe); j) MO, $PhCF_3$,160°C (Y = NMe_2, 1 h, 64%; Y = OMe, 45 min, 50%); l) Al^0, I_2, DMSO, MeCN, 80°C, 20 h (23%).

La secuencia sintética hacia el producto natural consistió en una carboxilación de tipo Kolbe-Schmidt del ácido 3,5-dihidroxibenzoico (**1**) y una bis-esterificación adicional del diácido resultante, seguida de reducción selectiva de éster y posterior formación de acetónido para proteger uno de los fenoles. La instalación del sintón de tres átomos de carbono requerido para construir el anillo de 3-metilpiridina se realizó *vía* triflación del fenol libre y posterior acoplamiento de Molander con *E*-propeniltrifluoroborato de potasio bajo catálisis de Pd. La desprotección del acetónido, seguida de la oxidación parcial del alcohol bencílico hacia el salicilaldehído y posterior *O*-metilación, dio el intermediario clave **2**. Nuestro proceso *one pot* de hidrazonación-azaelectrociclación-6π[2,3] permitió obtener permetilampullosina (**4**) por intermedio de **3**. Finalmente, la doble desprotección simultánea de **4** dio lugar a ampullosina (**5**), con 3% de rendimiento global.

Referencias:

1- Quang, D.N.; Schmidt, J.; Porzel, A.; Wessjohann, L.; Haid, M.; Arnold, N. *Nat. Prod. Commun.* 2010, **5**, 869–872.
2- a) Vargas, D.F.; Larghi, E.L.; Kaufman, T.S. *Eur. J. Org. Chem.* 2018, 5605–5614; b) Fonzo, S.; Vargas, D.F.; Kaufman, T.S. *Synthesis* 2019 (DOI: 10.1055/s-0037-1610720; en prensa).
3- Vargas, D.F.; Larghi, E.L.; Kaufman, T.S. *Nat. Prod. Rep.* 2019, **39**, 354–401.

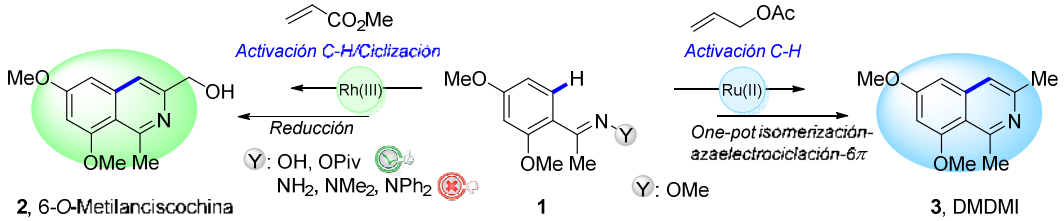
ACTIVACIÓN C–H EN ACCIÓN. PRIMERA SÍNTESIS TOTAL DE 6-*O*-METILANCISCOCHINA Y SÍNTESIS TOTAL CORTA DE DMDMI, ISOQUINOLINAS SIMPLES AISLADAS DE LA LIANA *ANCISTROCLADUS TECTORIUS*

Didier F. Vargas, Brenda S. Romero, Santiago Fonzo, Enrique L. Larghi y Teodoro S. Kaufman

Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas-Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina. vargas@iquir-conicet.gov.ar

Activación C-H, Síntesis total, Productos naturales.

Ancistrocladus tectorius (Lour.) Merr. es una liana típica de las selvas tropicales del sudeste asiático, empleada ampliamente en la medicina popular. De esta planta se ha extraído una gran variedad de alcaloides, entre los que se destacan las isoquinolinas 6-*O*-metilanciscochina (**2**) y 6,8-dimetoxi-1,3-dimetilisoquinolina (**3**, DMDMI).[1] Por otra parte, las reacciones de activación C-H se han convertido en una moderna herramienta cada vez más valiosa y atractiva para la funcionalización de derivados de arilo, debido a que evita los múltiples pasos de funcionalización que requiere la química tradicional.[2] Poe ello, en este trabajo se presenta una estrategia novedosa para la síntesis total de los heterociclos **2** y **3**, mediante la implementación de estrategias de activación C-H como una rápida vía de acceso a productos naturales del tipo isoquinolínico (Esquema).



Esquema. *Estrategias sintéticas hacia las síntesis totales de los alcaloides 6-O-metilanciscochina y DMDMI.*

Partiendo de 2,4-dimetoxiacetofenona, se prepararon las cetoximas (**1**), las cuales posteriormente fueron usadas como sustratos de sendas alquenilaciones dirigidas por activación *orto*-C-H.

Para la síntesis total de 6-*O*-metilanciscochina (**2**) fue necesario preparar las oximas conteniendo Y = OH y OPiv. En este caso, al ser sometidas a condiciones de activación C-H con acrilato de metilo y empleando el novedoso complejo de rodio(III) $(Cp^*RhCl_2)_2$ en presencia de $AgSbF_6$ como aditivo, se accedió a un éster metílico de isoquinolina-3-carboxilato, que por reducción condujo al producto natural **2**. Por otro lado, para sintetizar DMDMI (**3**) se utilizó la metoxima (Y = OMe) y acetato de alilo bajo catálisis del complejo de rutenio(II) $[RuCl_2(p\text{-cimeno})]_2$ y $AgSbF_6$. El producto natural **3** se obtuvo finalmente mediante un proceso en una sola operación (*one pot*) de isomerización/azaelectrociclación-6π del precursor obtenido mediante activación C-H.

Referencias:

1- Montagnac, A.; Hadi, A.H.A.; Remy, F.; Païs, M. *Phytochemistry* 1995, **39**, 701-704.
2- Gandeepan, P.; Müller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* 2019, **119**, 2192-2452.

XXII Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica - Mendoza
5 al 8 de Noviembre de 2019

SÍNTESIS DE DERIVADOS ÁCIDOS DE SULFAMIDAS COMO POTENCIALES INHIBIDORES DE ANHIDRASA CARBÓNICA ISOFORMA VII

María L.Villalba, Melisa E. Gantner y Luciana Gavernet

Institución: Laboratorio de Desarrollo e Investigación de Bioactivos (LIDeB, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. La Plata, 1900. Argentina. *mlvillalba@quimica.unlp.edu.ar)*

Sulfamidas, Anhidrasa Carbónica isoforma VII, Epilepsia febril

Las anhidrasas carbónicas (CA) constituyen una familia de metaloproteínas de Zn responsables de la hidratación reversible del dióxido de carbono a ión bicarbonato. Dentro de esta familia existen al momento 16 isoformas conocidas en humanos, con diferente distribución a nivel de tejidos y órganos, y variaciones en la localización a nivel subcelular, propiedades cinéticas y afinidad a inhibidores. [1] La isoforma VII (CAVII) constituye un blanco molecular no tradicional novedoso para el diseño de fármacos anticonvulsivos dado que ha sido validada como blanco molecular para el tratamiento de la epilepsia febril, y es la única isoforma que en humanos se expresa principalmente en el cerebro, en neuronas de la corteza, el hipocampo y el tálamo. [1,2] Por lo tanto, el diseño de inhibidores de CAVII tiene mucho potencial como un nuevo enfoque en el tratamiento de epilepsia febril y posiblemente de otros síndromes epileptiformes. [1]

En este trabajo se propone la síntesis de sulfamidas y sus derivados ácidos como potenciales inhibidores de CAVII. Se utilizó una estrategia de diseño racional de fármacos asistido por computadora para orientar la selección de los compuestos a ser sintetizados. Para ello se realizó un estudio de las interacciones de las nuevas estructuras propuestas con la CAVII por docking molecular y se seleccionaron aquellos candidatos que demostraron una unión más estable con la CAVII y por lo tanto resultan más prometedores como potenciales inhibidores de esta enzima.

Los compuestos se elaboraron a través de la reacción del catecol sulfato (figura 1), utilizando radiación microondas [3] en una primera etapa y posteriormente reacciones de hidrólisis (Compuesto 3, figura 1) empleando diferentes bases, para la obtención de los ácidos. Los compuestos obtenidos fueron aislados y purificados para la posterior evaluación de su actividad inhibitoria *in vitro* frente a la CAVII.

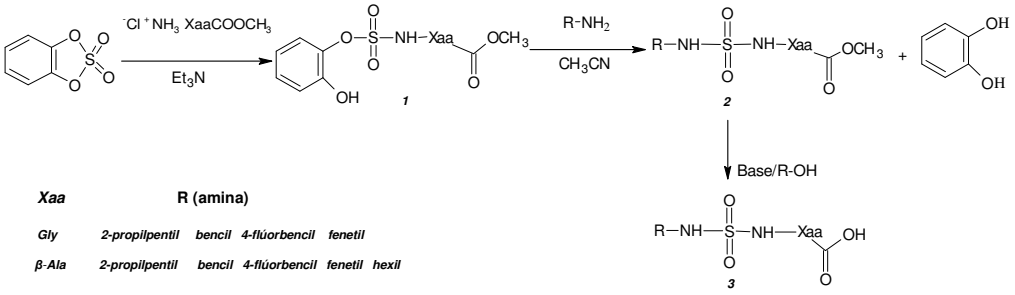


Figura 1- *Esquema de síntesis de sulfamidas y ácidos derivados de glicina (gly) y β-alanina (β -Ala)*

Referencias:

1- Supuran, C.T. *Curr. Pharm. Des*. 2008, 14, 603–614.

2- Rusuvuori, E.; Huebner, A. K.; Kirilkin, I.;Yukin, A. Y.;Blaesse, P.;Helmy, M.;Kang, H. J.;El Muayed, M.; Hennings, J.C.;Voipio, J.;Šestan, N. *EMBO J.*2013,**32**, 2275–2286.

ESTUDIO DEL MECANISMO DE INTERCAMBIO DE IMINAS EN SISTEMAS 2-MERCAPTOMETIL BISTIAZOLIDINAS

Valentina Villamil[1], Verónica Martínez[1], Carolina Fontana[2], Cecilia Saiz[1], Danilo Davyt[1] y Graciela Mahler[1].

[1] Laboratorio de Química Farmacéutica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, 11800, Uruguay.
[2] Departamento de Química del Litoral, CENUR Litoral Norte, Universidad de la República, Paysandú, Uruguay
vvillamilpocina@gmail.com

Intercambio, bistiazolidinas, inhibidores.

Las bistiazolidinas (BTZ) **1** son compuestos heterocíclicos sintetizados como análogos a penicilinas que resultaron ser inhibidores de todas las subclases de MetalloBetaLactamasas, con valores de Ki en el rango micromolar contra NDM-14, VIM-25, Sfh-I, L1, PIM-1, GOB -13 y BcII6.[1] Sintéticamente se obtienen por doble condensación entre β-aminotioles **2** y mercaptoacetaldehído **3**, ver Figura 1. El intermediario tiazolidina nunca pudo ser aislado, por lo tanto la posibilidad de introducir otros grupos en la posición 2 del anillo de bistiazolidina es limitada.

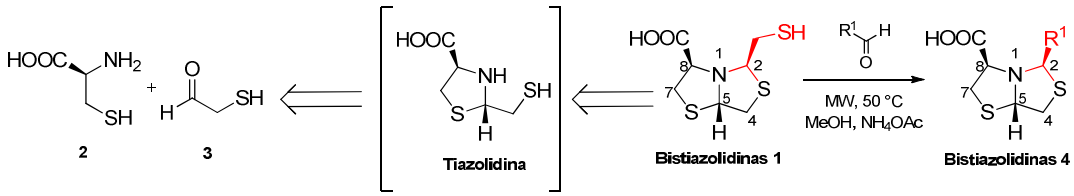


Figura 1: Síntesis de bistiazolidinas **1** y **4**

Recientemente hemos demostrado que las BTZ **1** son capaces de intercambiar sustituyentes en la posición 2 para dar BTZ **4** y se estudiaron las condiciones óptimas para el intercambio, ver Figura 1.

Se estudió el mecanismo de la reacción de intercambio por RMN y se pudo identificar un intermediario imina clave. Se demostró que la reacción transcurre en presencia de una amina, la que posibilita la formacion de iminas in situ y permite el intercambio de aldehídos con la cadena en 2 de la BTZ. Por el contrario, la reacción no ocurre cuando se utilizan catalizadores que no contienen un grupo amina, como el ácido p-toluensulfónico. Proponemos que la reacción ocurre mediante una transaminación de iminas o hidrólisis de un anillo de tiazolidina.

Actualmente se están buscando nuevas evidencias que nos permitan confirmar el mecanismo planteado, utilizando como herramienta la química computacional.

1 - Hinchliffe, P.; Bonomo, R. *PNAS*. 2016, **26,** 3745-3754.

EFECTO DE LOS ENLACES DE HIDRÓGENO EN LA ASIGNACIÓN ESTEREOQUÍMICA DE PIRROLIZIDINAS POLIHIDROXILADAS POR MÉTODOS COMPUTACIONALES

María Marta Zanardi[1,2], Maribel O. Marcarino[1] y Ariel M. Sarotti[1]

1) Instituto de Química Rosario (CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario (2000), Argentina. sarotti@iquir-conicet.gov.ar
2) Facultad de Química e Ingeniería del Rosario, Pontificia Universidad Católica Argentina, Av. Pellegrini 3314, Rosario (2000), Argentina.

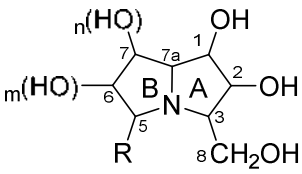
Hiacintacinas, enlaces de hidrógeno, DP4+

La resonancia magnética nuclear (RMN) es indudablemente la técnica espectroscópica más importante para la elucidación estructural de productos naturales y sintéticos. En los últimos años se ha potenciado notablemente el empleo de cálculos de RMN para facilitar la asignación estructural de moléculas complejas.[2]

Entre los distintos métodos desarrollados para facilitar la determinación estereoquímica de moléculas complejas empleando cálculos de RMN se destaca la probabilidad DP4, una sofisticada herramienta para correlacionar dos o más estructuras candidatas a un sólo set de datos experimentales.[1] Recientemente, hemos desarrollado una probabilidad mejorada (DP4+) que mostró un incremento notable en su performance mediante el empleo de niveles de teoría más elevados y datos no escalados.[2]

Si bien este tipo de metodologías han mostrado excelentes resultados en la asignación estereoquímica de una gran variedad de sistemas, su empleo en moléculas flexibles capaces de formar múltiples enlaces de hidrógeno intramoleculares representa uno de los mayores desafíos en la actualidad. En un intento para abordar esta problemática, centramos nuestra atención en las Hiacintacinas, importantes miembros de la familia de las pirrolizidinas, con varios compuestos cuyas estructuras han resultado ambiguas, debieron ser revisadas o no han sido verificadas. Por ello, nos propusimos evaluar exhaustivamente el desempeño DP4 y DP4+ en la asignación estereoquímica de numerosos isómeros reportados de los distintos miembros de esta familia de compuestos.[3] Los resultados sugirieron que la calidad de las predicciones depende en gran medida de la capacidad de los métodos DFT para reproducir el comportamiento conformacional del sistema. En algunos casos, la remoción de conformaciones espurias sobre-estabilizadas por puentes de hidrógeno intramoleculares afectó positivamente en la capacidad predictiva de los métodos en estudio.

Hiacintacinas



R = H, Me or CH_2OH
n, m = 0,1

Referencias:

1- Smith, S. G.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12946.
2- Grimblat, N.; Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12526.
3- M. M. Zanardi, M. A. Sortino, A. M. Sarotti, *Carbohydr. Res.* **2019**, *474*, 72–79

Índice de autores



ÍNDICE DE AUTORES

A

ABALLAY, M. **PNB 1**

ABBAS, J.M. **FQO 1**

ACEBEDO, S. L. **SO 64**

ACEVEDO, B. **PNB 95**

ACOSTA, R. **FQO 2**

ACUÑA, A. **FQO 19**

ADAM, C.G. **FQO 3, FQO 48, SO 1, SO 118**

ADESSI COFRÉ, T. **PNB 2, SO 2**

AGUIAR, A.C.C. **SO 5**

AGUILAR, L. **FQO 37, FQO 67, SO 140**

AGUIRRE PRANZONI, C. **PNB 3, PNB 101**

AGUIRRE, J.M. **FQO 12, SO 97**

AGUSTI, R. **SO 115**

AGUSTIN, M. DEL R. **PNB 96**

AIMAR, M.L. **SO 141**

AITKEN, V. **SO 79**

ALAGIA, A. **PNB 39, C15**

ALARCON, A. **PNB 4**

ALARCON, J. **PNB 92, PNB 94**

ALARCON, R. **PNB 4**

ALBERTI, C. **SO 66**

ALDABALDE PIOTTO, V. **PNB 5, SO 20**

ALDERETE, J. B. **PNB 59**

ALLEGRETTI, P. E. **FQO 14, FQO 15, FQO 62, FQO 63**

ALLEGRETTO, J. **FQO 28**

ALMANDOZ, M.C. **FQO 38**

ALOMAR, M. L. **PNB 98**

ALONSO, F. **C8**

ALONSO, F. **SO 3**

ALONSO, M.B. **SO 54, SO 101**

ALTALEFF, L. **SO 37**

ALVAREZ TOLEDANO, C. **FQO 25, FQO 61, PNB 86**

ALVAREZ, D **SO 164, SO 92**

ÁLVAREZ, M.G. **FQO 30, SO 81**

ALVARO, C.E. **FQO 9**

AMALRAJ, J. **PNB 88**

AMOROS, M. E. **SO 83**

ANA, Y. **PNB 2**

ANDRADA, H.E. **FQO 4**

ANDRICOPULO, A.D. **SO 112**

ANDUJAR, S. A. **SO 87**

ANGEL, S. **PNB 98**

APPIGNANESI, G.A. **FQO 42, SO 155, SO 154, SO 71**

APREA, S. **FQO 32**

AQUINO, H. **SO 102**

ARANCIBIA, L. **PNB 75**

ARAQUE MORENO, L.M. **SO 4**

ARATA BADANO, J. **FQO 5**

ARAYA MATURANA, R. **SO 113**

ARDANAZ, C. **PNB 23**

ARDANAZ, S.M. **PNB 6, PNB 15**

ARENA, M. **FQO 16, PNB 24**

ARGÜELLO, G.A. **FQO 25**

ARGÜELLO, J.E. **FQO 13, SO 23, SO 84**

ARIAS ILABACA, F.A. **PNB 7**

ARISTIZABAL BOTERO, D.A. **PNB 8**

ARONOW, J. **SO 73**

ARRIECHE POLANCO, D.A. **PNB 9**

ARROYO AGUILAR, A. A. **SO 98**

ARRUPE, N. **FQO 6**

ASÍS, S.E. **SO 5**

ASPEE, N. **PNB 100**

ATTORRESI, C.I. **SO 6, SO 77**

AUDISIO, M. **PNB 58, PNB 91**

AVALOS, B. **PNB 95**

AVANZO, R.E. **PNB 10**

AVERSENTE, Y. **PNB 11**

AVIGLIANO, E. **PNB 92, PNB 93**

AVIÑO, A. **PNB 39, C15**

AZZARONI, O. **FQO 28, SO 35, SO 89**

B

BADAJOZ, M. A. **SO 88**

BAEZ BUSTAMANTE, C.E. **PNB 12, PNB 56, PNB 60**

BALDONI, H. **SO 74, SO 75**

BALLADARES ORELLANA, M.R. **SO 7**

BALLARI, M.S. **SO 8**

BALLATORE, M.B. **SO 144**

BANERJEE, A. K. **SO 103**

BARATA VALLEJO, S. **FQO 17, FQO 82**

BARBOZA, G. E. **PNB 70**

BARDAGI, J. I. **SO 52**

BARDAGI, J.I. **SO 23**

BARDON, A. **PNB 24, PNB 25, PNB 63**

BARONI, M. **PNB 42**

BARQUERO, A.A. **SO 6, SO 26**

BARRERA, P. **PNB 71**

BARRETO BONILLA, V. **SO 9**

BARRIENTOS RETAMAL, A. **SO 62**

BARRIONUEVO, E. **SO 106**

BASACK, S. **FQO 8**

BASTIDA, J. **PNB 80, PNB 81, PNB 102, PNB 103**

BATTHYÁNY, C. **SO 27**

BAUMGARTNER, M. **FQO 40, FQO 41, FQO 43, FQO 56, FQO 57, SO 110**

BEASSONI, P. **FQO 29**

BEER, F **PNB 13**

BEJARANO, N. **SO 129, SO 96**

BELLIZZI, Y. **PNB 106**

BELLOMO PERAZA, A.I. **FQO 6, SO 10, SO 53**

BENCE, R. **SO 87**

BENECH ARNOLD, T. **FQO 7**

BERCOFF, P. **FQO 32**

BERENSTEIN, G.A. **FQO 8**

BERGAMO. J. **FQO 60**

BERGERO, F. **FQO 9**

BERGMANN, J. **PNB 50**

BERNAL, D. **PNB 92**

BERNHARD, B. **C5**

BERRÍOS, R. **SO 11**

BESSIO, M. I. **PNB 90**

BETUCCI, G. **PNB 45**

BIANCHI, D.A. **PNB 14**

BIONDI, R.M. **SO 26**

BISCEGLIA, J.A. **SO 12, SO 13, SO 82, SO 91, SO 95, SO 112**

BISCUSSI, B. **SO 14, SO 15**

BISOGNO, F. **PNB 2, SO 2**

BJERG, E.E. **SO 22**

BLANC, A. **SO 36**

BLANCO GUERRERO, A. **FQO 10**

BLANCO, M.M. **SO 151, SO 150**

BLANK, V. **SO 106**

BLAZQUEZ, M. **PNB 24**

BOCCACCINI, A.R. **FQO 74**

BOITEUX, J. **C12**

BOLIVAR, S.J. **SO 16**

BONESI, S.M. **FQO 8, FQO 58, FQO 71, SO 136, SO 131**

BONIFAZI, E. **PNB 11**

BORDÓN, D.L. **SO 141**

BORINI ETICHETTI, C. M. **SO 38, SO 145**

BOROSKY, G. **FQO 56**

BORUCKI, E.L. **PNB 6, PNB 15**

BOUCHET, L.M. **SO 23, SO 143, SO 84**

BRACAMONTE, A.G. **FQO 20**

BRACCA, A.B. **SO 17, SO 18, SO 24, SO 38, SO 39**

BRAVO LOBOS, I.A. **PNB 16, PNB 69, PNB 97**

BRAVO, M.A. **FQO 37, FQO 67**

BRINDISI CAZALÁ, C. **SO 19**

BROVETTO, M. **PNB 5, SO 19, SO 20, SO 80**

BRUGNONI, L. **PNB 96**

BRUNO, A.M. **SO 21**

BUDEN, M.E. **SO 52, SO 86**

BUITRAGO, C. **SO 71**

BURTON, G. **SO 135**

BUTASSI, E. **SO 36**

BUXADERAS, E. **PNB 17, SO 22**

BUZZOLA, F. **PNB 33**

C

CABALLER, M. **PNB 9**

CABALLERO, D. **PNB 54**

CABRERA, E. V. **SO 103**

CABRERA, G. **PNB 79**

CABRERIZO, F.N. **FQO 81, PNB 98**

CABY, S. **SO 23, SO 52**

CALA GÓMEZ, L.J. **SO 24**

CALDERÓN FERNÁNDEZ, V.L. **PNB 18**

CALDO, A.J.	**SO 134**	CASTELLANOS, D.	**PNB 11**
CALMELS, J.J.	**SO 116**	CASTILLO, M. A.	**PNB 28, PNB 78**
CAMARGO, P.	**FQO 57**	CASTRO GODOY, W.	**FQO 13**
CAMBIASO, M.L.	**SO 119**	CASTRO, M.J.	**PNB 17, PNB 87, SO 154**
CÁMPORA, F.	**SO 25**	CASTRO, S.J.	**PNB 29**
CAMPOS, C.	**PNB 59**	CASTRO, T.	**FQO 38**
CANELON GONZALEZ, D.	**PNB 82**	CATTANEO, M.	**SO 136**
CÁNEPA, A.	**SO 167, SO 166**	CAVALLARO, V.	**PNB 30, PNB 41, PNB 64**
CANYELLES, N.	**SO 61**	CAVALLERO, G.	**PNB 35**
CAPPELLARI, M. V.	**SO 34**	CAYO, F.	**PNB 4**
CAPPELLETTI, A.	**FQO 75, FQO 78**	CECATI, F.M.	**PNB 31, PNB 32**
CAPUTO, M.	**FQO 11, PNB 19**	CECCOLI, R.	**PNB 14**
CARAMANTIN SORIANO, M.DEL P.	**PNB 88**	CELIS, F.	**FQO 46,**
CARDOSO DE PAULA, S.F.	**PNB 38, SO 46**	CENTENO BENTANZOS, L.	**PNB 102, PNB 103**
CAREAGA QUIROGA, V.P.	**PNB 11, PNB 27**	CERIOTTI, A.	**PNB 27**
CARLUCCI, R.	**PNB 20, PNB 21, PNB 40**	CESPEDES, M	**PNB 92**
CARMONA VIGLIANCO, F.	**PNB 22, PNB 23, SO 104**	CHANS, G.M.	**FQO 25, FQO 61, PNB 86**
CARMONA, N.	**SO 75**	CHAO, M.N.	**SO 136**
CARRAU GAMIO, G.	**SO 49, SO 80**	CIANCIA, M.	**PNB 7, PNB 82, PNB 104**
CARRERA, I.	**SO 78**	CIARLANTINI, M.S.	**SO 66**
CARRILLO, R.	**PNB 13**	CICETTI, S.	**SO 145**
CARTAGENA, E.	**PNB 24, PNB 25, PNB 63**	CID, F.	**PNB 32**
CASABUONO, A.C.	**PNB 26**	CINGOLANI, R.	**PNB 33**
CASAL, J.J.	**FQO 12, SO 21**	CINTAS, P.	**SO 148, SO 147**
CASAS, A.	**PNB 92**	CLOSOSKI, J. C.	**SO 46**
CASERO, C. N.	**PNB 70**	COBO SOLÍS, A.	**FQO 24**
CASOTTO, F.	**PNB 27**	COCCO, S.	**PNB 90**

COLASURDO, D.D. **FQO 11, FQO 14, FQO 15, FQO 63**

COLELLA ORTIZ, L. **SO 27**

COLINAS, P.A. **SO 28, SO 29**

COLMAN, L. **FQO 75**

COLMENAREZ LOBO, C.A. **SO 30**

COLOBBIO DE LA CRUZ, M. **SO 31**

COLOMBO MIGLIORERO, M.B. **SO 121**

COLOMER, J.P. **FQO 26, SO 32, SO 33**

COMANZO, C. **PNB 21**

COMBA, B. **SO 25, SO 34, SO 40**

COMIN, M.J. **SO 10, SO 26, SO 53, SO 158, SO 66**

COMINI, M. **SO 161, SO 90**

CONTRERAS AGUILAR, E. **FQO 16, FQO 21**

CONTRERAS, C.B. **SO 35**

COOKE, M.V. **FQO 17, FQO 82**

COPELLO, G.J. **SO 4**

CORDERO, P. **FQO 30**

CORDISCO, E. **PNB 34, PNB35, SO 36**

CORI CALIZAYA, C.R. **SO 37, SO 65**

CORNIER, P. G. **SO 106**

CORRADO, M. L. **PNB 52**

CORREA, N.M. **FQO 4, FQO 19, FQO 24, FQO 29, FQO 44, FQO 74**

CORTÉS, I. **SO 18, SO 38, SO 39**

COSIANSI, M. C. **SO 110**

COSTANTE, M.R. **FQO 81**

COUTO, A.S. **PNB 26, PNB35**

CRESPI, A.F. **FQO 18**

CRESPI, A.S. **SO 3**

CRESPI, S. **FQO 71**

CRESPO GURIDI, C.A. **SO 40**

CRICH, D. **C11**

CRISTÓFALO, A.E. **SO 41, SO 42**

CUSTODIO, M. **SO 29**

D

D'ACCORSO, N. **FQO 10, SO 30, PNB 83, SO 58**

DADA, L. **SO 43**

DAGLIO, Y. **PNB 61**

DAHER ACOSTA, G.M. **SO 149**

DANA, A.L. **SO 44**

DARCES, B. **PNB 29**

DAUBAN, P. **PNB 29, SO 44**

DAVIN, V. **FQO 39**

DAVINIA, J. **PNB 80, PNB 81**

DAVYT, D **SO 171, SO 162**

DE ANDRADE, J.P. **PNB 36, PNB 37**

DE ANGELIS, L.E. **FQO 60**

DE DIEGO SAADIA, S.I. **SO 45, SO 137**

DE MENDOZA, D. **PNB 20, PNB 43**

DE OLIVEIRA SILVA, E. **PNB 57**

DE ROSSI, R. **FQO 33, SO 23, PNB 51**

DECARLINI, M.F. **SO 141**

DEL VIGO, E.A. **SO 48**

DELFINO DOMINGUEZ, A.F. **SO 49**

DELLA FELICE, F. **SO 50**

DELLA ROSA, C. **FQO 3, SO 1**

DELLAFIORE, M. **PNB 39, C15**

DELPICCOLO, C.M. **SO 130**

DEMMEL, G.I. **SO 141**

DERITA, M. **PNB 25, SO 39, SO 134**

DESCHUTTER, M. **PNB 14**

DEZOTTI, F. **SO 126**

DI GRESIA, G.E. **PNB 40, SO 51**

DI LIBERTO, M.G. **SO 39, SO 134**

DIAZ PEÑA, R. **SO 164, SO 92**

DÍAZ VÁZQUEZ, E.D. **SO 159**

DÍAZ, J.E. **SO 119**

DÍAZ, K. **FQO 67, PNB 18, PNB 56, SO 156**

DIB, N. **FQO 19**

DIBELLO, E. **SO 146, SO 109**

DIGUILIO, E. **FQO 25**

DITTRICH, T. **FQO 51**

DO CARMO, H. **SO 83**

DÓMINA, T.A. **SO 157**

DOMINI, C. **SO 148**

DONADEL, O.J. **PNB 13, PNB 49**

DONOZO, M. **PNB 41**

DORN, V. **SO 140**

DUARTE, G. **SO 31**

DURAN, F. J. **SO 44**

DURANGO, D. **PNB 8**

DURANTINI, A.M. **FQO 50, FQO 54, FQO 66, SO 144**

DURANTINI, E.N. **FQO 2, FQO 30, FQO 31, FQO 50, FQO 51, FQO 53, FQO 54, FQO 66, SO 144, SO 81**

DURANTINI, J. **FQO 51, FQO 54**

DYSON, P.J. **SO 160**

E

ECHEVERRIA, G. **FQO 16, FQO 22, SO 138**

EDREIRA, M. **PNB 47**

EIRAS, J. **SO 64**

EL AIN, M.A. **SO 52**

ELERO, H.M. **FQO 20, FQO 21**

ELHALEM, E. **SO 10, SO 53, SO 158**

ENRIQUE, A. **SO 70**

ENRIZ, R. D. **SO 87**

ERITJA, R. **PNB 39, C15**

ERRA BALSELLS, R. **FQO 69, FQO 70, FQO 72, PNB 48**

ERREA, M.I. **FQO 60**

ERTEKIN, O. **FQO 74**

ESCALANTE, A. **PNB 85, SO 54**

ESPINO, M. **C12**

ESPINOZA GUILLEN, D. **PNB 102, PNB 103**

ESPINOZA, L. **FQO 46, PNB 50, SO 156, SO 79**

ESPITIA COGOLLO, E. **FQO 16, FQO 22**

ESQUIBEL, K. **SO 55**

ETCHEGORRY, A.L. **SO 14**

EUGUI GUILLEMINOT, M. **SO 55**

EZQUERRA RIEGA, S.D. **FQO 23, SO 56**

F

FABANI, M. **PNB 42**

FABREGA, C. **C15**

FAILLACE, M.S. **SO 57**

FALCONE, B.N. **SO 6**

FALCONE, R.D. **FQO 4, FQO 5, FQO 19, FQO 24, FQO 44**

FARAONI, M. B. **PNB 65, PNB 87**

FARES, C. **SO 73**

FARFAN TORRES, E. **PNB 28, PNB 78**

FASCIO, M.L. **SO 30, PNB 83, SO 58**

FELD, M. **SO 119**

FEMANEZ, L. **PNB 92**

FERESIN, G.E. **FQO 83, PNB 22, PNB 42, PNB 54, PNB 71, PNB 80, PNB 81, PNB 102, PNB 103, SO 87**

FERNANDEZ CANIGIA, R. **SO 82**

FERNÁNDEZ DE LUCO, J. **PNB 43, SO 51**

FERNÁNDEZ VARELA, R.N. **PNB 44**

FERNÁNDEZ, F. **SO 130**

FERNÁNDEZ, G.A. **SO 157**

FERNANDEZ, J.F. **SO 59**

FERNANDEZ, J.L. **FQO 3, FQO 49**

FERNANDEZ, M. A. **C12**

FERNÁNDEZ, M.A. **FQO 33**

FERNÁNDEZ, M.A. **SO 162**

FERNANDEZ, N.L.G. **FQO 77**

FERNANDEZ, P. **PNB 104**

FERRARI, M. **PNB 55, SO 104**

FERREIRA, F. **PNB 90**

FERREIRA, L.G. **SO 112**

FERREIRA, M. **PNB 26**

FERRETTI, A. **PNB 45**

FERRETTI, C.A. **SO 60, SO 61**

FERRETTI, M. **PNB 45**

FERREYRA, N.F. **FQO 79**

FIDALGO, D. **SO 164**

FILIPPA, M. **FQO 39**

FINK, C. **SO 160**

FIRPO, G. **FQO 25, FQO 55**

FISCHER, D. **SO 66**

FLORES, S. **PNB 46, PNB 60**

FOLONIER, V. **PNB 44**

FONTANA, C. **PNB 90, SO 171**

FONZO, S. **SO 169**

FORERO DORIA, O. **SO 62**

FORTUNATO, G. **SO 118**

FRACAROLI, A.M. **PNB 51**

FRANCÉS, N.E. **SO 33**

FREIJE GARCIA, F.E. **PNB 47, PNB 48**

FÜLÖP, F. **FQO 55**

FUNGO, F. **SO 34**

FURLAN, R. **PNB 85, SO 54, SO 105**

FURLONG, J. **PNB 19**

G

GALAKA, T. **SO 63**

GALILEA, A. **SO 64**

GALLO RODRIGUEZ, C. **SO 37, SO 65**

GAMENARA, D. **SO 49, SO 146, SO 109, C7**

GANDOLFI DONADIO, L. **SO 10, SO 53, SO 158, SO 66**

GANTNER, M.E. **SO 170**

GARA, P.D. **FQO 81**

GARCÍA CAMBÓN, T.A. **SO 67**

GARCIA EINSCHLAG, F.S. **FQO 81**

GARCÍA LIÑARES, G. **PNB 47, PNB 48**

GARCIA MARCHAN, J. **PNB 17**

GARCÍA RÍO, L. **FQO 19**

GARCÍA VIOR, M. C. **FQO 23, FQO 82, SO 56**

GARCIA, A. **PNB 27**

GARCÍA, E. **SO 118**

GARCIA, G. **PNB 3**

GARCÍA, M. **FQO 26, PNB 2, SO 2**

GARCIA, M.B. **SO 3, SO 82, SO 108**

GARCIA, N. L. **PNB 83**

GARCIA, P. **SO 54**

GARGALLO, R. **PNB 39**

GAROFALO, F.M. **SO 68**

GARRIDO, M. **PNB 34, SO 36**

GARRO, C. **FQO 74**

GASTELU, G. **SO 69**

GASULL, E. **FQO 39**

GAVERNET, L. **SO 170, SO 68, SO 70**

GERBINO, D. **FQO 42, SO 155, SO 154, SO 71**

GEROSA, G.G. **SO 70**

GERVALDO, M. **FQO 51, FQO 54**

GHINI, A. **SO 135**

GIANNINI, F. **PNB 55**

GIANNINI, F. **SO 74, SO 75**

GIGENA, J. **FQO 43**

GIGLIO, J. **SO 49**

GIL, R.R. **FQO 26**

GIL,J. **PNB 8**

GILBERT, E.A. **FQO 27, SO 76**

GIMENEZ, A. **PNB 66**

GIMENEZ, V. **SO 90**

GIORDANO, A. **PNB 99**

GIORDANO, L. **FQO 6**

GIORGI, M. E. **SO 99**

GIRARDINI, J. E. **SO 38, SO 145**

GIRAULT, H. **FQO 59**

GIUDICE, F. **FQO 80**

GIUSSI, J.M. **FQO 28, SO 35, SO 89**

GOICOECHEA, S. **SO 68**

GOLA, G.F. **FQO 58, SO 77, SO 131**

GOMEZ RODRIGUEZ, E.I. **FQO 25, FQO 29**

GOMEZ, E. **FQO 61, PNB 86**

GOMEZ, F. J. **C12**

GONCALVES DOS SANTOS, E. **PNB 57**

GONZALEZ LOPEZ , E.J. **FQO 30, FQO 51**

GONZALEZ MAGLIO, D. H. **SO 82**

GONZÁLEZ TAPIA, C. **FQO 67**

GONZALEZ, A. **SO 83**

GONZÁLEZ, A. **FQO 43, SO 71**

GONZÁLEZ, B. **SO 78**

GONZALEZ, C. **PNB 39, PNB 94, SO 79**

GONZALEZ, C. **PNB 92**

GONZALEZ, D. **SO 80**

GONZALEZ, E. J. **SO 81**

GONZÁLEZ, L.G. **SO 5**

GONZALEZ, M. A. **SO 110**

GONZALEZ, M. M. **PNB 98**

GONZALEZ, R. **PNB 100**

GONZALEZ, V. **FQO 2**

GONZALEZ LANFONT, A. **SO 61**

GONZALEZ SORIA, M. J. **C8**

GOPAKUMAR, A. **SO 160**

GOROD, N. **FQO 57**

GRANADOS, A.M. **FQO 32**

GRASSI, E. **PNB 79**

GRIJALVO, S. **C15**

GRIMBLAT, N. **FQO 73**

GRUBER, N. **SO 13, SO 82**

GSPONER, N. **FQO 31**

GUASTAVINO, J. **FQO 27, SO 76**

GUAYMÁS, O.E. **FQO 68, SO 128**

GUERREIRO, A. **PNB 49**

GUERRERO, F. **PNB 50**

GUERRERO, J. **PNB 100**

GUERRY, P. **SO 73**

GUIDO, R.V.C. **SO 5**

GUNTERO, V. A. **SO 60**

GUST, D. **SO 85, C4**

GUTIERREZ NICOLAS, F. **PNB 70**

GUTIERREZ, C.G. **FQO 27**

GUTIERREZ, L. **SO 120**

GUTIERREZ, L. J. **PNB 30**

GUZMAN JOFRE, L. **PNB 68, PNB 88**

H

HEBA, J. **SO 66**

HEGUABURU, V. **SO 83, SO 123**

HEINZ, S. **FQO 74**

HEREDIA, A.A. **SO 84**

HEREDIA, D.A. **FQO 30, FQO 31, FQO 50, FQO 51, FQO 54, FQO 66, SO 81, SO 85, C4**

HEREDIA, M.D. **SO 86**

HERMIDA, L. **SO 66**

HERNANDEZ CRAVERO, B. **PNB 20, PNB 43**

HERNANDEZ, C. D. **PNB 50**

HERNANDEZ, M. **PNB 25**

HERRERA CANO, N.C. **SO 87**

HERRERA, E. **FQO 32**

HOBSTETER, A.W. **SO 147, SO 88**

HONFI, A. I. **PNB 80, PNB 81**

HORTOLAN LUIZ, J. **PNB 57**

HUANG CHANG, H. **PNB 68, PNB 88**

HULLA, M. **SO 160**

I

IBORRA, A. **SO 89**

IGLESIAS, L. **PNB 6, PNB 15**

IGLESIAS, T. **PNB 90**

INCERTI GIACONI, M. **SO 90**

INGOLD, M. **SO 27**

IRAZOQUI, A. P. **SO 71**

IRIARTE, A. **FQO 55**

IRIBARREN, A. **PNB 6, PNB 15, PNB 39, PNB 44, SO 12, SO 95, C15**

J

JAGER, S. **PNB 21**

JARA, C. **PNB 18**

JIMENEZ, L. **FQO 41**

JIMENEZ ASPEE, F. **PNB 36, PNB 37**

JIOS, J. **FQO 16, FQO 22**

JORGE, A. F. **C15**

JURI, L. **SO 110**

K

KASAPLAR, P. **SO 73**

KASHIWAGI, G. **SO 37**

KAUFMAN, T.S. **FQO 73, SO 16, SO 17, SO 18, SO 24, SO 38, SO 39, SO 169, SO 98**

KILIMCILER, N.B. **SO 91, SO 112**

KIM, H. **SO 73**

KLUEPFEL, J. **SO 156**

KNAUS, T. **PNB 52**

KNEETEMAN, M. **FQO 49, SO 60, SO 120**

KOLENDER, A **SO 164, SO 92, SO 93**

KOLLER, E. **SO 102**

KRANEVITTER, A. **PNB 14**

KREIKER, J. **FQO 75**

KRISCHE, M. J. **SO 50**

KURINA SANZ, M. **PNB 1, PNB 22, PNB 23, PNB 31, PNB 32, PNB 55, PNB 57, SO 104**

L

LA VENIA, A. **PNB 62, SO 107**

LABADIE, G. **FQO 76, PNB 20, PNB 21, PNB 40, PNB 43, SO 8, PNB 62, PNB 76, PNB 77, SO 51**

LABADIE, N. **SO 94**

LABONIA, N. **SO 93**

LACA, A **PNB 5**

LACROIX DESMAZES, P. **C14**

LAFUENTE, M.L. **SO 12, SO 129, SO 95, SO 96**

LAGUNES, I. **SO 162**

LANARO, V. **FQO 39**

LANCELLE, M.V. **FQO 27**

LANDONI, M. **PNB 35**

LANGER, P. **SO 121**

LANTAÑO, B. **FQO 12, FQO 23, SO 56, SO 97**

LANTERI, M.N. **PNB 53**

LARGHI, E.L. **PNB 25, PNB 45, SO 16, SO 169, SO 168, SO 98**

LAURELLA, S. **FQO 11, FQO 14, FQO 15, PNB 19**

LAURIE, V. **PNB 88**

LÁZARO MARTÍNEZ, J.M. **FQO 18, SO 4**

LE PORS, M.S. **SO 28**

LEAL, A. **FQO 74**

LEAL, D. **PNB 100**

LEDERKREMER, R. M. **SO 65**

LEDESMA, G. N. **SO 98**

LEITOFUTER, J. **SO 3, SO 108**

LEWKOWICZ, E. **PNB 44, SO 12, PNB 67, SO 95**

LIMA, B.V. **PNB 54**

LINGNAU, J. **SO 73**

LIST, B. **SO 73, C9**

LIZARRAGA, L **SO 164, SO 92**

LLONA, D. **PNB 90**

LLUCH, J. M. **SO 51**

LO FIEGO, M. **SO 147, SO 88**

LOBATO, I. **SO 66**

LÓPEZ, G.V. **SO 27**

LOPEZ, L.R. **SO 99**

LOPEZ ZANUTTO, R. E. **SO 65**

LOPONTE, D. **PNB 11**

LUCERO, B. **SO 55**

LUCERO, P.A. **PNB 55**

LUCZYWO, A. **SO 5**

LUENGO, J. **PNB 100**

LUNA, L.C. **FQO 83**

LUQUE, R. **PNB 5**

M

MACHADO, N.D. **FQO 33, FQO 78**

MACIAS SENA, G.C. **SO 100**

MACOR, L. **FQO 51**

MADRID VILLEGAS, A.M. **FQO 46, PNB 12, PNB 16, PNB 18, PNB 46, SO 7, PNB 56, PNB 60, PNB 69, PNB 97**

MAESTRE, E. **SO 72**

MAGALLANES NOGUERA, C. **PNB 31, PNB 55, PNB 57**

MAHLER, G **SO 171, SO 161**

MAIDANA, L.G. **SO 12, SO 95**

MAIER, M.S. **FQO 10, PNB 10, PNB 11, PNB 27, C2**

MALDONADO, F. **PNB 75**

MANCEBO ARACIL, J. **FQO 34, SO 101, SO 117**

MANCINELLI, M. **SO 91**

MANGIONE, M.I. **FQO 54, SO 25, SO 34, SO 40**

MANGONE, C. **SO 3, SO 108**

MANSILLA, D. S. **SO 102**

MANTA, E. **SO 31, SO 90, SO 100**

MANZANO, V. E. **SO 43**

MARAFUSCHI, N. **SO 3**

MARCARINO, M **SO 172**

MARCARINO, M. **FQO 35**

MARCHESANO, L. **PNB 67**

MARIN, E. **PNB 91**

MARIN, E.M. **PNB 58**

MARINO, M.C. **SO 165, SO 48, SO 99**

MARRUGO AGRESOTT, K.P. **PNB 59, SO 103**

MARTE, F. **FQO 81**

MARTIN, P. **SO 70**

MARTÍN, S.E. **SO 52, SO 159**

MARTIN, V. **PNB 13, SO 162**

MARTINEZ, A. **SO 104**

MARTINEZ, F. **PNB 100**

MARTÍNEZ, J.J. **SO 122**

MARTINEZ, K **SO 164, SO 92**

MARTINEZ, M. **PNB 56**

MARTINEZ, M. A. **PNB 60**

MARTINEZ, M. L. **PNB 45**

MARTÍNEZ, S.R. **FQO 53, FQO 54**

MARTÍNEZ, V. **SO 171**

MARTINEZ AMEZAGA, M. **SO 105**

MARTÍNEZ CIFUENTES, M. **SO 113**

MARTIN GARCIA, I. **C8**

MARTINI, M. **FQO 48, SO 150**

MARTIREN, N. L. **SO 106**

MARZARI, G. **SO 34**

MASCARO, E. **SO 111**

MASCOTTI, M. L. **SO 75**

MASMAN, M. **PNB 52**

MASSAD, W.A. **FQO 64, FQO 65**

MATA, E. **SO 106**

MATULEWICZ, M.C. **PNB 61, PNB 82**

MATURANA, R. A. **SO 62**

MAZZUCA, M. **PNB 84**

MEDEIROS, A. **SO 161, SO 90**

MEDINA ALVEAR, J.E. **FQO 36**

MEDINA, R.E. **FQO 77**

MEDRAN, N.S. **PNB 62, SO 157, SO 126, SO 94, SO 107**

MELLADO GARCÍA, M.A. **FQO 37, FQO 67**

MELO, G.M. **FQO 38, FQO 39**

MENA, L.D. **FQO 40, FQO 41**

MÉNDEZ, L. **SO 167**

MENDORIOZ, P. **FQO 42**

MENÉNDEZ, C.A. **SO 155, SO 154, SO 71**

MENÉNDEZ, G.O. **SO 3, SO 108**

MERLINI ALVAREZ, S. **FQO 70, PNB48**

MESA BRUNO, J.M. **SO 146**

MESA, J. M. **SO 109**

MESURADO, M.DE LOS A. **PNB 63**

MIERES CASTRO, D. **PNB 36, PNB 37**

MILANESIO, M.E. **FQO 53, SO 144**

MIÑAMBRES, G.G. **FQO 78**

MIRABAL GALLARDO, Y. **PNB 88**

MIRETTI, M. **FQO 43, SO 110**

MISCHNE, M. **PNB 62**

MISERENDINO, M.C. **PNB 51**

MISICO, R. **PNB 63**

MISKOSKI, S. **FQO 64**

MOGLIE, Y.F. **PNB 17, SO 22, PNB 64, SO 111**

MOGLIONI, A.G. **SO 150**

MOHAMAD JAAFAR, A. **PNB 51**

MOLINA TORRES, M.A. **FQO 47**

MOLINA, R. **FQO 16**

MOLINARI, J. **SO 66**

MOLLER, A. **PNB 46**

MOLLO, M.C. **SO 91, SO 112**

MONROY CÁRDENAS , M.E. **SO 113**

MONTENEGRO, G. **PNB 99**

MONTENEGRO, I. **FQO 46, PNB 46, PNB 56, PNB 69**

MONTENEGRO, M. **FQO 5**

MONTI, G.A. **FQO 44**

MONTIAN, G. **PNB 85**

MONTSERRAT, J.M. **FQO 8, PNB 39, C15**

MOORE, A. L. **SO 85, C4**

MOORE, G. F. **C4**

MOORE, T. A. **SO 85, C4**

MORA FLORES, E.W. **FQO 17, FQO 45**

MORA, S. J. **SO 85, C4**

MORALES ABULARACH , A.L. **FQO 46**

MORALES, G. **FQO 51**

MORATTO, C. **SO 13**

MORBIDONI, H. R. **PNB 76**

MORINI, M. A. **FQO 42**

MORRONE POZZUTO, P.D. **SO 115**

MOURA SILVA, F. **PNB 57**

MOYANO, F. **FQO 24, FQO 29, FQO 44**

MOYNA, G. **SO 55**

MUÑOZ, A. **PNB 50**

MURGUÍA, M. C. **FQO 27, SO 76, SO 143**

MURRAY, A.P. **PNB 30, PNB 41, SO 14, SO 15, PNB 64, PNB 87**

MUSCIA, G. **SO 21**

MUSIKANT, D. **PNB 47**

MUSSO, F.A. **PNB 17, PNB 65**

MUTTI, F. **PNB 52, C10**

N

NADOR, F. **SO 117, SO 116**

NASPI, M. **PNB 75**

NASSETTA, M. **PNB 55**

NATERA, J.E. **FQO 65**

NAVA, S. **SO 143**

NAVARRO VAZQUEZ, A. **FQO 26**

NAVARRO, D. **FQO 7, PNB 33, PNB 89**

NICOLLIER, R. **FQO 27**

NICOTRA, V.E. **PNB 2, PNB 29, SO 2, PNB 58, PNB 70, PNB 91**

NIEBYLSKI, A.M. **FQO 74**

NIETO MESA, P. M. **SO 42**

NIGRO, M. **SO 95**

NINA MAMANI, N.V. **PNB 66**

NIÑO, M.E. **SO 21**

NISHIMURA, R. H. V. **SO 46**

NÓBILE, M.L. **PNB 67**

NOCITO, I. **PNB 45**

NOPE, E.R. **SO 122**

NORIEGA, P. J. **SO 60**

NUÑEZ, A.L. **SO 152**

NUÑEZ, R.N. **FQO 47**

O

OCAMPO, S. **PNB 4**

OCHOA, N. **PNB 3**

ODELLA, E. **SO 85, C4**

OGGERO, J. **FQO 27**

OJEA RAMOS, S. **SO 119**

OKSDATH MANSILLA, G. **SO 159**

OLATE OLAVE, V.R. **PNB 16, PNB 68, PNB 88**

OLAVE GONZÁLEZ, V.C. **PNB 69, PNB 97**

OLAYA, A. **FQO 59**

OLEA, A. **SO 79**

OLIVA, G. **SO 5**

OLIVEIRA DE SOUZA, J. **SO 5**

OLIVEIRA UDRY, G.A. **SO 165**

ONAINDIA, C. **FQO 48, SO 118**

ONTIVERO, M.C. **SO 18**

OPPEZZO, G. **SO 151, SO 150**

ORDEN, A.A. **PNB 22, PNB 23, SO 104**

ORELLI, L.R. **SO 12, SO 13, SO 82, SO 91, SO 95, SO 119, SO 112**

ORMACHEA, C.M. **FQO 49, SO 120**

ORRILLO, G. **SO 104**

ORTIZ, F. **SO 27**

ORTIZ, J.E. **PNB 71, PNB 80, PNB 81, PNB 102, PNB 103**

ORTIZ, N. A. **PNB 59**

OTERO, L. **FQO 51, FQO 54**

OUYANG, J. **SO 73**

OYARCE, J. **SO 79**

P

PACCHIARONI, A. **PNB 4, PNB 70**

PACIONI, N. **FQO 47**

PADRON, J.I. **SO 162**

PADRON, J.M. **PNB 13, SO 162**

PADRON, S. **PNB 29**

PAIOLA, M.L. **SO 129, SO 96**

PALACIOS, Y.B. **FQO 50, FQO 51**

PALAZZOLO, M.A.	**PNB 1, SO 104**
PALERMO, J.A.	**PNB 72, PNB 73, PNB 74, PNB 84, PNB 92, PNB 93, SO 59, SO 127**
PALERMO, V.	**SO 74, SO 122, SO 121**
PALESTRO, P.	**SO 70**
PAMIES, S.C.	**FQO 52**
PANDOLFI, E.	**SO 9, SO 125, SO 123**
PARODI, L. S.	**SO 58**
PARPAL, F.	**SO 123**
PARRA IBARRA, C.M.	**PNB 56**
PASTORE, V.	**SO 70**
PAULLIER BRANDA, A.P.	**SO 123**
PAVA GOMEZ, B.E.	**SO 124**
PAZ, M. L.	**SO 82**
PEDRONI, V.	**FQO 42**
PEISINO, L.	**FQO 75**
PEIXOTO DE ABREU, A.	**SO 125**
PELAEZ, W.J	**FQO 25, FQO 55, FQO 61, PNB 86, SO 57**
PELAZZO, L	**SO 164**
PELLEGRINET, S.C.	**SO 133, SO 126, SO 94**
PENELAS, M. J.	**SO 35**
PEÑEÑORI, A.	**SO 2, SO 32, SO 33**
PERCARA, H.	**SO 97**
PEREIRA, C. A.	**PNB 62**
PEREZ, C. D.	**PNB 74**
PEREZ, C.J.	**SO 4**
PÉREZ, M.E.	**FQO 53, FQO 54**
PÉREZ, O.	**SO 164, SO 92**
PERILLO, I.A.	**SO 151**
PERMINGEAT SQUIZATTO, C.	**SO 130**
PETELSKI, A.N.	**FQO 52**
PETENATTI, I.	**PNB 34**
PETROSELLI, G.	**FQO 72**
PIARAZANI, R.	**PNB 88**
PICHARD, F.	**FQO 59**
PILA, M.	**FQO 14, FQO 62, FQO 63**
PILLI, R. A.	**SO 50**
PINEDA, J.C.	**FQO 80**
PINILLA PEÑA, D.	**FQO 55**
PINTER, B.	**FQO 36**
PIÑEIRO GOMEZ, M.D.	**PNB 71**
PIRO, O.	**FQO 16, FQO 22, SO 138**
PIS DIEZ, C.M.	**PNB 72, SO 59, SO 127**
PIZZIO, L. R.	**SO 102**
PLANO, M.	**FQO 48**
PLEM, S.	**SO 76**
PONZINIBBIO, A.	**FQO 68, SO 139, SO 138, SO 129, SO 128, SO 96**
PORCAL, W.	**SO 27**
PORTO, A.	**PNB 38, SO 46**
POSTIGO, A.	**FQO 17, FQO 45, FQO 82, C3**
PRADA GORI, D.N.	**SO 130**
PRADO, H.	**PNB 61**
PRETTE PATETTA, M.N.	**PNB 5, SO 20**

PRIETO, I.M. **PNB 73**

PRIETO, S.C. **SO 151, SO 150**

PUCCI, G. **PNB 75**

PUIATTI, M. **FQO 56, FQO 57**

PULIDO DEL PINO, R. **PNB 51**

PUNGITORE, C. **PNB 30**

Q

QUINDT, M.I. **FQO 58, SO 131**

QUINTERO, A. **PNB 9**

QUIÑOA, G. **PNB 75**

QUIROGA, A. **PNB 21**

QUIROGA, E. **PNB 101**

QUIROZ SAAVEDRA , K.A. **SO 11, SO 132**

R

RADIVOY, G.E. **PNB 17, SO 22, SO 140, SO 101, SO 117, SO 116, SO 111**

RAFTI, M. **FQO 28**

RAMIREZ CARVAJAL, J. **FQO 20**

RAMIREZ PARDO, J.V. **SO 132**

RAMÍREZ, J.A. **FQO 58, SO 6, SO 26, SO 64, SO 77, SO 131**

RAMIREZ, S. **PNB 26**

RAMOS MARCHENA, J.M. **SO 133**

RAMOS, J.C. **SO 31, SO 100**

RAMOS, S. **FQO 9**

RAPPICH, J. **FQO 51**

RECIO BALSELLS, A.I. **PNB 76, PNB 77**

RENZINI, M.S. **FQO 25**

REPETTO, E **SO 165, SO 163**

REY, A. **SO 49**

REYES CHILPA. R. **PNB 102, PNB 103**

REYES, M.G. **PNB 28, PNB 78, PNB 91**

REYNOSO, A. **FQO 65**

RIAFRECHA, L.E. **SO 28, SO 29**

RIAL, D. **PNB 14**

RIERA, M.V. **SO 17**

RINALDI TOSI, M. **SO 74**

RINCÓN GALÁN, Y.A. **PNB 79**

RIVA, J. **FQO 32, FQO 59**

RIVAS, V **SO 164, SO 92, SO 93**

RIVEIRA, M.J. **SO 134**

RIVERO, M. **PNB 9**

RODRIGUEZ MATA, O. **PNB 80, PNB 81**

RODRIGUEZ RAMIREZ, C. **PNB 83**

RODRÍGUEZ SÁNCHEZ, R. A. **PNB 82**

RODRIGUEZ, A. **PNB 25**

RODRIGUEZ, C. **SO 135**

RODRIGUEZ, G. **PNB 85**

RODRIGUEZ, J.B. **SO 45, SO 63, SO 152, SO 137, SO 136**

RODRIGUEZ, M. **SO 90**

RODRIGUEZ, M. B. **PNB 45**

RODRIGUEZ, M. C. **PNB 61**

RODRIGUEZ, R. **FQO 83**

RODRÍGUEZ FRANCO, M.I. **SO 153**

ROGUIN, L. **SO 106**

ROJAS, A. M. **PNB 89**

ROJAS, A.H. **SO 139, SO 138**

ROMANELLI, G.P. **SO 74, SO 122, SO 121**

ROMANO, A.G. **SO 119**

ROMERO, B. **SO 169**

RONCHI, R. **PNB 84**

ROSSI FERNÁNDEZ, L.I. **SO 140**

ROSSI, E. **FQO 60**

ROSSI, L.I. **SO 142, SO 141**

ROSSI, R. A. **SO 52, SO 86**

ROTONDO, R. **PNB 85**

ROUSSEL, C. **C13**

RUATTA, S.M. **SO 143**

RUIZ MOLINA, D. **FQO 34, SO 117**

RUIZ PEREYRA, E.N. **FQO 61, PNB 86**

RUIZ, D.L. **FQO 14, FQO 62, FQO 63**

RUSSELL WHITE, K. **FQO 27**

S

SABATIER, L. L. **SO 70**

SACCHETTO, J.L. **FQO 64, FQO 65**

SACERDOTI, M. **SO 26**

SAIZ, C **SO 171, SO 161**

SALDAÑA, J. **SO 161**

SALERNO, A. **SO 151**

SALES PORTO DE SOUZA, M. **SO 60**

SALINAS, G **SO 161**

SALUM, M.N. **FQO 69, FQO 70, PNB 48**

SÁNCHEZ GONZÁLEZ, J. **SO 136**

SANCHEZ, M. **PNB 53, PNB 84**

SANCHEZ, V.M. **FQO 18**

SANTAMARINA, S.C. **FQO 50, FQO 66, SO 144**

SANTANA CALDAS, I. **PNB 57**

SANTANA ROMO, F. **PNB 64, SO 111**

SANTIAGO, A. N. **SO 69**

SANTIAGO, C.C. **FQO 68, SO 128**

SANTOS DO NASCIMENTO, J. **PNB 57**

SANTOS, L. **SO 66**

SAPORITO, D. **FQO 56**

SARACHO, N. **SO 143**

SARIEGO KLUGE, R. **FQO 37, FQO 67**

SAROTTI, A.M. **FQO 35, FQO 73, SO 25, PNB 84, SO 172, SO 40, SO 72, SO 145, SO 124**

SASIAMBARRENA, L.D. **FQO 68**

SATHICQ, G. **SO 122**

SAYE, M. **PNB 62**

SBARAGLINI, M. L. **SO 70**

SCANONE, A.C. **FQO 66**

SCHAPIRO, V. **SO 9, SO 125**

SCHEJTER, L. **PNB 73, PNB 74**

SCHENONE, N. **PNB 79**

SCHIAPPAPIETRA SOBA, P.N.	**SO 146**
SCHIAVONI, M.	**PNB 19**
SCHIEL, A.	**SO 148, SO 147**
SCHMEDA HIRSCHMANN, G.	**PNB 36, PNB 37, PNB 66, PNB 68**
SCHMIDT DE LEÓN, T.	**FQO 69, FQO 70**
SCHMIDT, L. C.	**SO 84**
SCRAVAGLIERI, A.	**SO 10, SO 53, SO 66**
SEDÓ VEGARA, J.	**FQO 34, SO 117**
SEGALL, A.	**SO 21**
SEIF, C.	**FQO 52**
SELZER, S.M.	**FQO 79**
SEOANE, G.	**SO 149, SO 146, SO 78, SO 80, SO 109**
SEQUEIRA, M.A.	**SO 15**
SERRA, E.	**SO 54**
SEYFERTH, S.	**FQO 74**
SHMIDT, M.S.	**SO 151, SO 150**
SIANO, G	**FQO 71**
SIARLANTINI, M.S.	**SO 26**
SIBEN, B.	**PNB 87**
SIERRA, M.B.	**FQO 42**
SILBESTRI, G.F.	**FQO 44, SO 157, SO 148, SO 147, SO 88**
SILESS, G.	**PNB 79**
SILVA MORENO, E.	**PNB 92, PNB 94**
SILVA RODRIGUEZ, O.E.	**FQO 72**
SILVA, A.	**SO 13**
SILVA, M. F.	**C12**
SILVA, O.F.	**FQO 4, FQO 32**
SIMONETTI, S.O.	**FQO 73, SO 133**
SOCOLSKY, C.	**PNB 25, PNB 63**
SOFFIETTI, J.B.	**SO 1**
SOLER ILLIA, G.	**SO 35**
SOLIS, C.	**FQO 51**
SONEGO, J.M.	**SO 152**
SORIA, G.	**FQO 74**
SORIANO GARCIA, A.	**PNB 102**
SORTINO, M.	**PNB 34**
SOSA, G.L.	**FQO 52**
SOSA, M. A.	**PNB 71**
SOTO, M.	**SO 11, SO 156, SO 132**
SOUZA, G.E.	**SO 5**
SPAGNUOLO, C.	**FQO 1, SO 67**
SPANEVELLO, R.A.	**SO 25, SO 34, SO 40, SO 72, SO 145, SO 124**
SPESIA, M.	**FQO 2**
STABILE, S.	**SO 153**
STAGNOLI, A.S.	**FQO 74**
STEEL, P. G.	**C1**
STEINGRUBER, H.S.	**SO 155, SO 154, SO 71**
STEMPIN, C.	**PNB 2**
STORTZ, C.	**FQO 7, PNB 89, SO 48**
STRICKER, A.	**PNB 67**
SUÁREZ, A.G.	**SO 25, SO 40, SO 72, SO 145, SO 124**
SUCHETTI, L.	**FQO 43**

SULSEN, V. **PNB 13**

SVETAS, L. **PNB 34**

SZAJNMAN, S.H. **SO 45, SO 63, SO 137, SO 136**

SZAKONYI, Z **FQO 55**

SZNAIDER, F. **PNB 89**

T

TABOADA, J.L. **SO 23**

TABORGA, L. **PNB 9, SO 11, PNB 50, PNB 92, PNB 94, SO 156, SO 79, SO 132**

TALEVI, A. **SO 68**

TALLARICO PUPO, M. **C6**

TAPIA, A. **PNB 54, PNB 71**

TASCON, M. **FQO 81**

TCELIOU, V. **PNB 52**

TEJERIA, E. **SO 49**

TELLES ONETTI, I.R. **PNB 90**

TEMPESTI, T. **FQO 43, SO 110**

TERÁN, M. **SO 19**

TESTERO, S.A. **SO 16, SO 157**

THOMPSON, C. **PNB 95**

TIRLONI, B. **SO 98**

TISCORNIA, A. **SO 3**

TISSERA, C. **FQO 33**

TOLEDO, M. **PNB 50**

TOMBARI, D. **SO 3, SO 108**

TORRAS CLAVERIA, L. **PNB 80, PNB 81**

TORVISO, M. R. **SO 102**

TOULOUMDJIAN, C.S. **SO 158**

TRAVERSSI, M.G. **SO 32**

TSAI, Y **SO 145**

U

UBERMAN, P.M. **FQO 75, SO 52, SO 159**

UGARTE, A. **PNB 9**

UHRIG, M.L. **FQO 45, SO 30, SO 41, SO 42, SO 115**

ULIC, S. **FQO 16, FQO 22**

URANGA, J.G. **SO 160, SO 69**

URENDA, C. B. **PNB 53**

URIBURU, M.L. **PNB 28, PNB 58, PNB 78, PNB 91**

USORACH, M. **FQO 30**

V

VAIROLETTI TABORDA, F. **SO 161**

VALDES, E. **PNB 94**

VALDEZ, M.B. **PNB 92, PNB 93**

VALDOMIR ESTEVES, G. **SO 162**

VALINO, A.L. **PNB 44**

VALLE SEIJO, M.F. **SO 107**

VALLEJOS, M. **FQO 76, FQO 77, PNB 95**

VARDÉ, M. **SO 163**

VARELA, G. **PNB 90**

VARELA, O. **FQO 26, SO 32, SO 33, SO 43, SO 165, SO 164, SO 163, SO 92,**

	SO 93
VARGAS, D.A.	**SO 167, SO 166**
VARGAS, D.F.	**SO 169, SO 168**
VÁZQUEZ, A.M.	**SO 141**
VÁZQUEZ, P.G.	**SO 121**
VEGA, D.	**FQO 18**
VEGA, N.	**PNB 54**
VEGLIA, A.V.	**FQO 20, FQO 21, FQO 47, FQO 78**
VEIGA, N.	**SO 149**
VELA GUROVIC, M.S.	**PNB 96**
VENEGAS VALDÉS , C.	**PNB 16, PNB 69, PNB 97**
VERNI, M.	**PNB 24**
VETERE, V.	**SO 139, SO 138**
VEXELMAN, N.	**FQO 52**
VICO, R.V.	**FQO 79, FQO 80**
VILLALBA, M.L.	**SO 170**
VILLAMIL, V.	**SO 171**
VILLANUEVA, M.	**FQO 80**
VILLARRUEL, F.D.	**FQO 81, PNB 98**
VILLENA, J.	**PNB 12**
VITALE, C.A.	**SO 153**
VITERI, R.	**PNB 99**
VOLPE, M. A.	**PNB 65**
VULLIO, D.	**PNB 26**

W

WADSWORTH, B.	**C4**
WOLOSIUK, A.	**FQO 1, SO 35**
WUNDERLIN, D.	**PNB 42, SO 87**

Y

YACOVONE, C.	**SO 64**
YÁÑEZ SÁNCHEZ, M.	**PNB 100**
YAÑUK, J. G.	**PNB 98**
YERIEN, D.E.	**FQO 17, FQO 82**
YUNES CASTAÑEDA, L.C.	**PNB 101**

Z

ZABALA, J.	**PNB 7**
ZACCONI, F. C.	**PNB 64, PNB 99, SO 111**
ZACUR, J.	**PNB 58**
ZALAZAR GARCÍA, D.I.	**FQO 83**
ZANARDI, M.M.	**FQO 35, SO 172**
ZANOTTO, D.	**SO 117**
ZAPATA ORTIZ, C.	**PNB 102, PNB 103**
ZARAGOZA PUCHOL, D.	**PNB 22, PNB 80, PNB 81, PNB 102, PNB 103**
ZELAYA, M.	**PNB 104**
ZUCCHELLI, M.	**FQO 81**