SAIQO

XXIV SINAQO ROSARIO 2023

LIBRO DE RESÚMENES

XXIV SINAQO

Simposio Nacional de Química Orgánica

XXIV SIMPOSIO NACIONAL DE QUÍMICA ORGÁNICA

ROSARIO, SANTA FE, ARGENTINA, 2023

https://congresos.unr.edu.ar/sinaqo2023/

Sociedad Argentina de Investigación

en Química Orgánica

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica: Libro de Resúmenes

Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica (SAIQO)

Rosario, Argentina, Noviembre de 2023

Diseño, compilación, diagramación, compaginación y edición: Pamela Forastieri, Agustina La Venia, Guillermo R. Labadie, Martín J. Riveira, Mario Salazar, Margarita Vallejos y María Marta Zanardi.

Título: XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica: Libro de Resúmenes
Editorial: Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica (SAIQO)
1a ed. - Rosario, 2023.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-631-00-1621-4

1. Química Orgánica. I. Título.
CDD 547.0071

ISBN 978-631-00-1621-4
9 786310 016214

COMISIÓN DIRECTIVA SAIQO 2021 - 2023

Presidente:	Dra. Miriam Strumia
Vice-Presidente:	Dr. Guillermo R. Labadie
Presidente Saliente:	Dra. Marcela Kurina-Sanz
Secretario:	Dr. Juan Argüello
Pro-secretaria:	Dra. Manuela García
Tesorera:	Dra. María Eugenia Budén
Vocales titulares:	Dra. María Laura Uhrig
	Dr. Fabricio Bisogno
	Dra. Elizabeth Lewkowicz
Vocales suplentes:	Dr. Alejandro Fracaroli
	Dra. Silvia Noelí López
Revisores de cuentas:	Dr. Carlos Stortz
	Dr. Rolando A. Spanevello

Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica

Intendente Güiraldes 2160. Pabellón 2, 3er piso.

C1428 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

www.saiqo.com.ar

Presidente:	Dr. Guillermo R. Labadie (UNR)
Secretaria:	Dra. Agustina La Venia (UNR)
Secretario:	Dr. Juan E. Argüello (UNC)
Pro-secretario:	Dr. Martín J. Riveira (UNR)
Tesorero:	Dr. Sebastián O. Simonetti (UNR)
Pro-tesorera:	Dra. Noelia S. Medrán (UNR)
Vocales:	Dra. Andrea B. J. Bracca
	Dra. Carina M. L. Delpiccolo
	Dra. Pamela Forastieri
	Dra. María Inés Mangione
	Dr. Pablo L. Pisano
	Dr. Mario O. Salazar
	Dr. Carlos Solís
	Dra. Margarita Vallejos
	Dra. María Marta Zanardi

SÍNTESIS ORGÁNICA

Dr. Darío Gerbino (UNS)

Dr. Pedro Colinas (UNLP)

Dra. Daniela Gamenara (UdeLAR)

Dra. Carina Delpiccolo (UNR)

Dra. Paula Uberman (UNC)

Dr. Pablo Di Chenna (FCEN-UBA)

FISICOQUÍMICA ORGÁNICA

Dra. Claudia Adam (UNL)

Dra. Viviana Dorn (UNS)

Dr. Alberto Postigo (FFyB-UBA)

Dr. Sergio Bonesi (FCEN-UBA)

PRODUCTOS NATURALES Y BIOORGÁNICA

Dr. Carlos Pungitore (UNSL)

Dra. Mariela Bollini (CIBION-CONICET)

Dr. Luis Iglesias (UNQ)

Dra. Marina Ciancia (CIHIDECAR- Agronomía-UBA)

AGRADECIMIENTOS

A todos/as los/as Conferencistas Invitados/as

A todos/as los/as participantes

A Gonzalo García y Luciano Duyos, Área de Comunicación y Medios de la UNR

Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica (SAIQO)

Universidad Nacional de Rosario (UNR)

Instituto de Química Rosario - CONICET (IQUIR - CONICET)

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación (Agencia I+D+i)

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas - UNR (FBIOyF - UNR)

Centro Científico Tecnológico Rosario - CONICET (CCT - Rosario CONICET)

A todas las Instituciones y Empresas Patrocinantes

INSTITUCIONES PATROCINANTES XXIV SINAQO

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

Universidad Nacional de Rosario (UNR)
https://unr.edu.ar

Área de Comunicación y Medios - UNR: www.unr.edu.ar/area-de-comunicacion-y-medios

Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación
www.argentina.gob.ar/ciencia/agencia

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
www.conicet.gov.ar

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas – UNR (FBIOyF – UNR)
www.fbioyf.unr.edu.ar

Comuna de Alvear
www.comunadealvear.gob.ar

EMPRESAS PATROCINANTES XXIV SINAQO

Elsevier
www.elsevier.com

REAXYS
www.reaxys.com

Bruker
www.bruker.com

YPF Tecnología
(Y-TEC)
https://y-tec.com.ar

Cámara Argentina de
Productores Farmoquímicos
(CAPDROFAR)
www.capdrofar.com.ar

American Chemical Society
(ACS)
www.acs.org

Chemical Abstracts Service
(CAS)
www.cas.org

Soluciones Analíticas S.A.
www.sol-analiticas.com

Thermo Fisher Scientific
www.thermofisher.com

D' Amico Sistemas S.A.
www.damicosistemas.com

Maprimed S.A.
www.maprimed.com

Gador S.A.
www.gador.com

SF500
www.sf500.com.ar

John Wiley & Sons, Inc.
www.wiley.com

Royal Society of Chemistry
www.rsc.org

Gases Sudamericanos S.A.
www.gasessudamericanos.com

Bolsa de Comercio de Rosario
www.bcr.com.ar

Rosental S.A.
www.rosental.com

Break through with Reaxys®

ELSEVIER

Save time, keep up with research and design better experiments with the world's most comprehensive, innovative and trustworthy chemistry platform.

- Highly curated data
- Intuitive user-friendly interface
- Search by substance drawing
- Broad to deep search results in one platform
- Detailed predicted/published synthesis routes
- Predictive retrosynthesis supported by AI.

Discover what Reaxys® can do for you.

Capdrofar
Cámara Argentina de Productores Farmoquímicos
BIOSIDUS
Gador
IMSA
Bagó
MAPRIMED
ROVAFARM S.A.
Triquim
Synthon
Syntex
PM Chemistry
XXIV SINAQO 2023
5-8 de Noviembre 2023, Rosario - Santa Fe - Argentina
SAIQO
Avda. del Libertador 602 P.6 (C1001ABT) - CABA - ARGENTINA
+54 (11) 4819-9585 - info@capdrofar.com.ar

MAPRIMED
ACTIVOS DESDE EL PRINCIPIO
Más de 50 años produciendo principios activos
para la industria farmacéutica global.
SAIQO
Presentes en:
XXIV SINAQO 2023
5-8 de Noviembre 2023, Rosario - Santa Fe - Argentina
Av. Directorio 6155 | C1440ATA | Buenos Aires | Argentina | www.maprimed.com.ar

SOLUCIONES TECNOLÓGICAS
para la industria energética
Y-TEC
Y-TEC

BRUKER

Soluciones Analíticas
Equipamiento para Laboratorios

thermo scientific
Representante Autorizado

Investigamos,
producimos
y distribuimos
**medicamentos
de excelencia
con los más altos
estándares
de calidad**

**para que nunca
dejes de ponerte
metas nuevas.**

Gador
Al cuidado de la vida

Queremos que tu vida
mejore todos los días.

BCRlabs

La tecnología más avanzada
Los resultados más confiables

Enfocados en la calidad y la inocuidad alimentaria.

- Determinación de organismos genéticamente modificados
- Determinación de residuos de plaguicidas
- Determinación de micotoxinas
- Determinación de metales pesados
- Análisis químicos de granos y subproductos
- Calidad comercial e industrial de granos

ilac-MRA
OAA
Organismo Argentino de Acreditación
Laboratorio de Ensayo LE 021

Ver alcance acreditado en www.oaa.org.ar

CÁMARA ARBITRAL DE CEREALES ROSARIO BCR

CAAVS CÁMARA ARBITRAL DE ACEITES VEGETALES Y SUBPRODUCTOS ROSARIO BCR

341 5 463 704

Córdoba 1402 · S2000AWV Rosario
Tel: (54 341) 410 2626 | servicioalcliente@bcr.com.ar
www.bcr.com.ar

ROSENTAL INVERSIONES 40 AÑOS

Instituto de Química Rosario
IQUIR – CONICET
www.iquir-conicet.gov.ar

Centro Científico Tecnológico
Rosario CONICET
(CCT-Rosario CONICET)
www.rosario-conicet.gov.ar

Ente turístico Rosario
(ETUR)
www.rosario.tur.ar

Página

Programa XXIV SINAQO 1

Conferencias Plenarias 6

Conferencias Jóvenes Investigadores/as 21

Presentaciones Orales 26

Pósteres

Síntesis Orgánica (SO) 30

Fisicoquímica Orgánica (FQO) 201

Productos Naturales y Bioorgánica (PNB) 332

Índice de Autores 430

PROGRAMA XXIV SINAQO

DOMINGO 5 DE NOVIEMBRE DE 2023	
09:00 – 14:00	Recepción y acreditación
14:00 – 14:30	**Acto Inaugural**
Sesión de la tarde	
14:30 – 15:20	**Conferencia Plenaria 1 (CP1)** "*Alternative disconnections in N-heterocycle synthesis enabled by early transition metal catalysis*" **Dra. Laurel Schafer**, The University of British Columbia (Canada)
15:20 – 16:10	**Conferencia Plenaria 2 (CP2)** "*A spectrometric look at the natural products chemistry from South America*" **Dr. Norberto Peporine Lopes**, Universidade de São Paulo (Brasil)
16:10 – 16:40	Intervalo – Café
16:40 – 17:10	**CONFERENCIA EMPRESA 1 (CE1)** CAPDROFAR – Cámara Argentina de Productores de Farmoquímicos
17:10 – 18:00	**Conferencia Plenaria 3 (CP3)** "*Del laboratorio a la planta piloto. Desarrollo de procesos de síntesis transferibles al sector productivo*" **Dra. María Julieta Comin**, Instituto Nacional de Tecnología Industrial (Argentina)
18:00 – 18:50	**Conferencia Plenaria 4 (CP4)** "*Shining light on organic reactions with bifurcating reaction coordinates*" **Dr. Dean J. Tantillo**, University of California, Davis (USA)
18:50 – 19:10	**COLOCACIÓN DE PÓSTERES** SO:1-86 (impares); FQO:1-64 (impares); PNB:1-48 (impares)
20:00	**CÓCTEL DE BIENVENIDA**

LUNES 6 DE NOVIEMBRE DE 2023		
Sesión de la mañana		
9:00 – 9:50	**Conferencia Plenaria 5 (CP5)** "*Developing data science tools for organic reaction development*" **Dr. Matthew S. Sigman**, University of Utah (USA)	
9:50 – 10:50	*Salón Perseo* **MESA REDONDA** "Producción de Medicamentos en Argentina: Oportunidades de Desarrollo con el Sector Científico"	*Salón Orión* **PRESENTACIONES ORALES** (**PO1-4**)

10:50 – 11:20	Intervalo – Café	
11:20 – 13:10	**SESIÓN DE PÓSTERES 1 (SP1)** SO: 1-86 (impares); FQO: 1-64 (impares); PNB: 1-48 (impares)	
13:10 – 14:30	Almuerzo **RECAMBIO DE PÓSTERES**	
Sesión de la tarde		
14:30 – 15:20	**Conferencia Plenaria 6 (CP6)** "*Expanding the borders of chemical reactivity*" **Dr. Karl Anker Jørgensen**, Aarhus University (Denmark)	
15:20 – 16:10	**Conferencia Plenaria 7 (CP7)** "*Síntesis de inhibidores de metalo betalactamasas*" **Dra. Graciela Mahler**, Universidad de la República (Uruguay)	
16:10 – 16:40	Intervalo – Café	
16:40 – 17:10	**CONFERENCIAS JÓVENES INVESTIGADORES (CJ)**	
	Salón Perseo **(CJ1)** **"***Luz visible en la síntesis de heterociclos*" **Dra. María Eugenia Budén** INFIQC-CONICET - UNC (Argentina) (Argentina)	*Salón Orión* **(CJ2)** **"***Metal organic frameworks (MOFs) as carriers for boosting antiretroviral drugs in the HIV/AIDS treatment*" **Dr. Francisco José Ostos Marcos** Universidad de Sevilla (España)
17:10 – 19:00	**SESIÓN DE PÓSTERES 2 (SP2)** SO: 1-86 (pares); FQO: 1-64 (pares); PNB: 1-48 (pares)	
19:00 – 19:15	**RECAMBIO DE PÓSTERES**	
19:00	**ASAMBLEA DE SOCIOS SAIQO** (Salón Orión)	
MARTES 7 DE NOVIEMBRE DE 2023		
Sesión de la mañana		
9:00 – 9:50	**Conferencia Plenaria 8 (CP8)** "*Oxygen driven fragment coupling for the synthesis of natural products and antibacterials*" **Dra. Marisa C. Kozlowski**, University of Pennsylvania (USA)	
9:50 – 10:20	*Salón Perseo* **CONFERENCIA EMPRESA 2 (CE2)** Novedades en instrumental de la empresa Thermo Scientific	*Salón Orión* **CAPACITACIÓN REAXYS** (Duración: 60 minutos)

10:30 – 11:00	Intervalo – Café "BRUKER"	
11:00 – 11:30	**CONFERENCIAS JÓVENES INVESTIGADORES (CJ)**	
	Salón Perseo **(CJ3)** **"***Exploring the cannabinome: Novel frontiers in cannabinoid chemistry*" **Dr. Diego Caprioglio** Università degli Studi del Piemonte Orientale "A. Avogadro" (Italia)	*Salón Orión* **(CJ4)** **"***Avances en la bioprospección de anfibios y su integración con la inteligencia artificial para el descubrimiento de péptidos antimicrobianos*" **Dra. Mariela M. Marani** CENPAT-CONICET (Argentina)
11:30 – 13:15	**SESIÓN DE PÓSTERES 3 (SP3)** SO: 87-170 (impares); FQO: 65-130 (impares); PNB: 49-97 (impares)	
13:15 – 14:30	Almuerzo **RECAMBIO DE PÓSTERES**	
Sesión de la tarde		
14:30 – 15:20	**Conferencia Plenaria 9 (CP9)** "*Synthetic molecular sequences in materials science*" **Dr. Kentaro Tashiro**, International Center for Materials Nanoarchitectonics (MANA), National Institute for Materials Science (NIMS) (Japan)	
15:20 – 16:10	**Conferencia Plenaria 10 (CP10)** "*Neurogénesis y Fotofarmacología, dos aproximaciones innovadoras para el desarrollo de nuevos fármacos*" **Dra. María Isabel Rodríguez-Franco**, Instituto de Química Médica (IQM-CSIC) (España)	
16:10 – 16:40	Intervalo – Café	
16:40 – 17:30	**Conferencia Plenaria 11 (CP11)** "*Greening organochalcogen chemistry: Synthesis of chalcogen-functionalized heterocycles*" **Dr. Eder João Lenardão**, Universidade Federal de Pelotas (Brasil)	
17:30 – 19:15	**SESIÓN DE PÓSTERES 4 (SP4)** SO: 87-170 (pares); FQO: 65-130 (pares); PNB: 49-97 (pares)	
19:15 – 20:30	*Salón Perseo* **PRESENTACIONES ORALES** (**PO5-9**)	*Salón Orión* **PRESENTACIONES ORALES** (**PO10-14**)
21:30	**CENA DE CAMARADERÍA**	

MIÉRCOLES 8 DE NOVIEMBRE DE 2023	
Sesión de la mañana	
9:00 – 9:30	**CONFERENCIA EMPRESA (CE3)** YPF TECNOLOGÍA (Y-TEC): Algunos desafíos y oportunidades - Química orgánica e industria energética nacional
9:30 – 10:50	**MESA REDONDA:** SF500 – "De Ciencia a Startups: La oportunidad de crear empresas de base tecnológica en Argentina"
10:50 – 11:20	Intervalo – Café
11:20 – 12:10	**Conferencia Plenaria 12 (CP12)** "*Productos de la biomasa como precursores en la síntesis de nuevos materiales*" **Dra. Norma B. D'Accorso**, Universidad de Buenos Aires – CONICET (Argentina)
12:10 – 13:00	**Conferencia Plenaria 13 (CP13)** "*It only takes one idea and one quinone: On the application of diverse catalytic methods towards bioactive quinoidal compounds*" **Dr. Eufrânio N. da Silva Júnior**, Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil)
13:00 – 14:30	Almuerzo
Sesión de la tarde	
14:30 – 15:20	**PRESENTACIONES ORALES** (**PO15-18**)
15:20 – 16:10	**Premio "Dr. Eduardo G. Gros". Conferencia PREMIO (CP14) "***Fotoquímica en flujo continuo: nuevas aproximaciones a la síntesis orgánica"* **Dra. Gabriela Oksdath Mansilla**, INFIQC-CONICET - UNC (Argentina)
16:10 - 17:00	Entrega de Premios
17:00	**ACTO CLAUSURA**

PROGRAMA RESUMIDO XXIV SINAQO

DOMINGO 5 / 11		LUNES 6 / 11		MARTES 7 / 11		MIÉRCOLES 8 / 11	
		Sesión de la mañana		**Sesión de la mañana**		**Sesión de la mañana**	
09:00 – 14:00	Recepción y acreditación	9:00 – 9:50	**CP5 Matthew S. Sigman**	9:00 – 9:50	**CP8 Marisa C. Kozlowski**	9:00 – 9:30	**CE3 Y-TEC**
		9:50 – 10:50	*Salón Perseo* **MESA REDONDA FARMA** *Salón Orión* **PRESENTACIONES ORALES (PO 1 - 4)**	9:50 – 10:20	*Salón Perseo* **CE2 Thermo Scientific** *Salón Orión* **CAPACITACIÓN REAXYS** (Duración: 60 minutos)	9:30 – 10:50	**MESA REDONDA SF500**
				10:30 – 11:00	Intervalo – Café "**BRUKER**"		
		10:50 – 11:20	Intervalo – Café	11:00 – 11:30	*Salón Perseo* **CJ3 Diego Caprioglio** *Salón Orión* **CJ4 Mariela M. Marani**	10:50 – 11:20	Intervalo – Café
		11:20 – 13:10	**SESIÓN DE PÓSTERES 1 (SP1)**	11:30 – 13:15	**SESIÓN DE PÓSTERES 3 (SP3)**	11:20 – 12:10	**CP12 Norma B. D'Accorso**
						12:10 – 13:00	**CP13 Eufrânio N. da Silva Júnior**
		13:10 – 14:30	Almuerzo **Recambio de pósteres**	13:15 – 14:30	Almuerzo **Recambio de pósteres**	13:00 – 14:30	Almuerzo
Sesión de la tarde		**Sesión de la tarde**		**Sesión de la tarde**		**Sesión de la tarde**	
14:00 – 14:30	**ACTO INAUGURAL**	14:30 – 15:20	**CP6 Karl Anker Jørgensen**	14:30 – 15:20	**CP9 Kentaro Tashiro**	14:30 – 15:20	**PRESENTACIONES ORALES (PO15-18)**
14:30 – 15:20	**CP1 Laurel Schafer**						
15:20 – 16:10	**CP2 Norberto Peporine Lopes**	15:20 – 16:10	**CP7 Graciela Mahler**	15:20 – 16:10	**CP10 María Isabel Rodríguez-Franco,**	15:20 – 16:10	**Premio "Dr. Eduardo G. Gros". CP14 Gabriela Oksdath Mansilla**
16:10 – 16:40	Intervalo – Café	16:10 – 16:40	Intervalo – Café	16:10 – 16:40	Intervalo – Café	16:10 - 17:00	**ENTREGA DE PREMIOS**
16:40 – 17:10	**CE1 CAPDROFAR**	16:40 – 17:10	*Salón Perseo* **CJ1 María Eugenia Budén** *Salón Orión* **CJ2 F. José Ostos Marcos**	16:40 – 17:30	**CP11 Eder João Lenardão**	17:00	**ACTO CLAUSURA**
17:10 – 18:00	**CP3 María Julieta Comin**	17:10 – 19:00	**SESIÓN DE PÓSTERES 2 (SP2)**	17:30 – 19:15	**SESIÓN DE PÓSTERES 4 (SP4)**		
18:00 – 18:50	**CP4 Dean J. Tantillo**						
18:50 – 19:10	**Colocación de pósteres**	19:00 – 19:15	**Recambio de pósteres**	19:15 – 20:30	*Salón Perseo* **PO 5 - 9** *Salón Orión* **PO 10 - 14**		
20:00	**CÓCTEL DE BIENVENIDA**	19:00	*Salón Orión* **ASAMBLEA DE SOCIOS/AS SAIQO**	21:30	**CENA DE CAMARADERÍA**		

CONFERENCIAS PLENARIAS

XXIV SINAQO

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CP 1

ALTERNATIVE DISCONNECTIONS IN N-HETEROCYCLE SYNTHESIS ENABLED BY EARLY TRANSITION METAL CATALYSIS

Laurel L. Schafer

Department of Chemistry, Faculty of Science, The University of British Columbia, Vancouver, Canada, V6T 1Z1, schafer@chem.ubc.ca

Keywords: catalysis, amination, green chemistry

Early transition metal catalyzed hydroaminoalkylation is a Green Chemistry approach for the synthesis of selectively substituted amines suitable for the pharmaceutical, agrochemical and functional materials industries. Hydroaminoalkylation allows for the direct reaction of amines with alkenes. Recent advances have shown that aryl-, alkyl- and silylamines, as well as N-heterocycles can be used for the hydroaminoalkylation of terminal, internal and conjugated alkenes.[1] State-of-the-art catalysts with N,O-chelating ureate ligands, with tuneable steric and electronic features and flexible bonding modes, enable efficient C-H bond activation and C_{sp^3}-C_{sp^3} bond formation. Advances in ureate titanium, zirconium and tantalum hydroaminoalkylation catalyst development will be presented. This catalytic technology can be used to prepare selectively alkylated amines and N-heterocycles. Mechanistic rationales for regio- chemo- and diastereoselectivity in early transition metal catalyzed hydroaminoalkylation will be featured in the synthesis of highly functionalized amines and strategies for natural product synthesis. The extension of these strategies to materials science will also be highlighted.

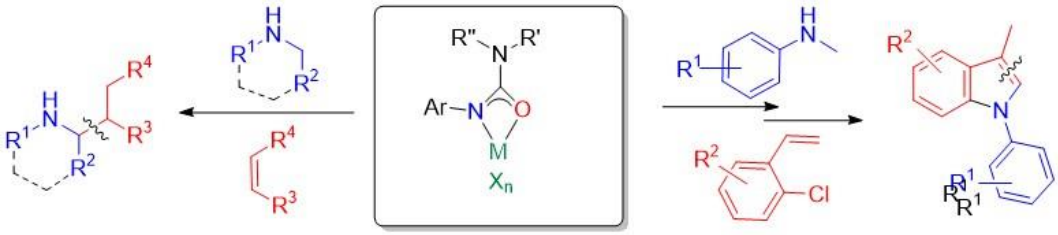


Figure 1. Hydroaminoalkylation for the synthesis of amines and N-heterocycles.

References:

1. DiPucchio, R. C.; Rosca, S-C.; Schafer, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 11459-11481.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CP 2

A SPECTROMETRIC LOOK AT THE NATURAL PRODUCTS CHEMISTRY FROM SOUTH AMERICA

Norberto Peporine Lopes

NPPNS, Department of Biomolecular Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, Department of Physics and Chemistry, University of São Paulo, Avenida do Café, s/no, 14040-903 Ribeirão Preto, Brazil, npelopes@fcfrp.usp.br

Keywords: metabolomics, ESI-MS/MS, gas phase chemistry.

Plants and other organisms emit, detect, and respond to chemical signals. Advances in mass spectrometry have enabled natural products analyses at several levels, including complex metabolomic analysis.[1] In this talk we will describes the most recent analytical developments in plant metabolomics[2] applying examples of the South America biodiversity. Due to the limited chemical coverage of each analytical method the metabolomic fingerprinting of several plants, animal and microrganism extracts were obtained through GC-MS, LC-DAD-IT, LC-DAD-TOF and MALDI-TOF/TOF, providing a comprehensive panel of the chemical composition.

Studies with Asteraceae species have allowed us to characterize more than a hundred compounds, to elucidate different biological activities and to advance in the understanding of the eco-physiological function of flavonoids.[3] The application of different omics techniques allowed us to elucidate for the first time a complete symbiosis mechanism between frogs and glandular microorganisms. In this process, several chemical signals are involved, and some biologically active substances have been characterized.[4] Therefore, some examples of how to transfer knowledge obtained in innovation processes will be presented.

References:

1. Brunetti, A. E.; Carnevale Neto, F.; Vera, M. C.; Taboada, C.; Pavarini, D P Bauermeister, A.; Lopes, N. P. *Chem. Soc. Rev*. **2018**, *47*, 1574-1591.
2. Ernst, M.; Silva, D. B.; Silva, R. R.; Vêncio, R. Z. N.; Lopes, N. P. *Nat. Prod. Rep*. **2014**, *31*, 784-806.
3. Silva, D. B.; Turatti, I. C. C.; Gouveia, D. R.; Ernst, M.; Teixeira, S. P.; Lopes, N. P. *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 4309-4316.
4. Brunetti, A. E.; Fuzo, C. A.; Aguilar, S.; Rivera-Correa, M.; Marani, M.M.; Lopes, N. P.; *J. Nat. Prod.* **2023**, 1761-1769

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CP 3

PILOT PLANTS, KEY UNITS FOR TECHNOLOGY TRANSFER. ORGANIC SYNTHESIS PROCESSES DESIGN, OPTIMIZATION AND SCALE-UP

Maria J. Comin, Lucía Gandolfi Donadío

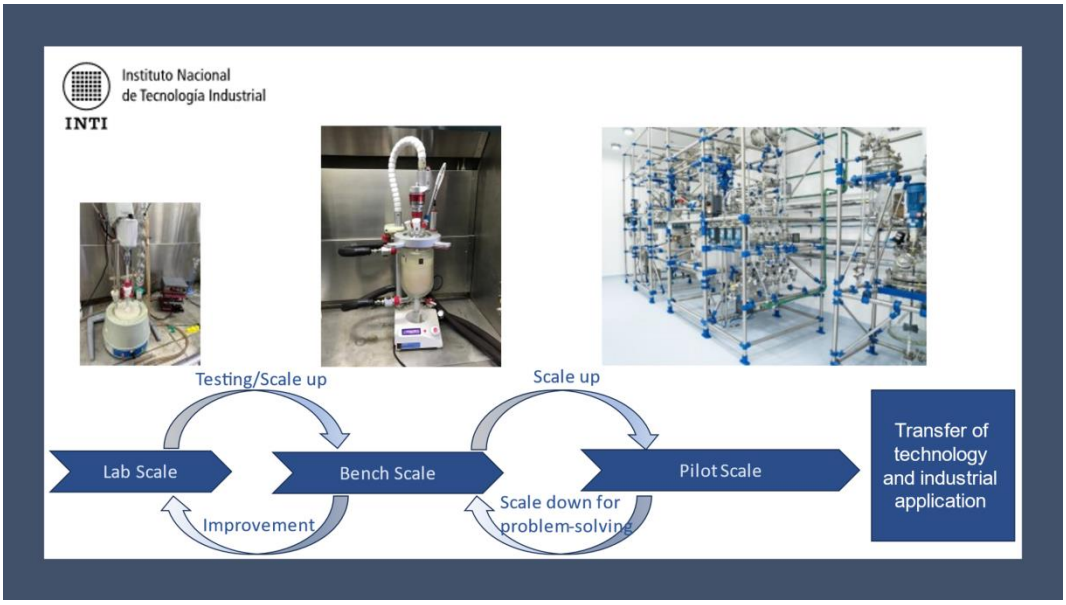
Departamento de Ingredientes Activos y Bio-refinerías, Gerencia de Desarrollo Tecnológico e Innovación, Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI), San Martín, B1650WAB, Buenos Aires, Argentina.

Keywords: Technology Transfer, Organic Synthesis, Scaling Up.

The National Institute of Industrial Technology is a government institution that supports the development of industry all over the country through transfer of technology, strengthening of metrological capabilities and promotion of innovation in all productive areas.

Pilot plants play a crucial role in promoting technology transfer, particularly in the field of organic synthesis processes design, optimization, and scaling up. These intermediate-scale facilities serve as a bridge between laboratory research and full-scale industrial production, facilitating the transition of innovative technologies and processes from the research stage to practical application.

R&D capabilities of our institute will be describe focusing on the installation of a new pilot plant for GMP process development and active pharmaceutical ingredients (APIs) and drugs candidates production that we have recently achieved.



New Pilot Plant for GMP API synthesis

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CP 4

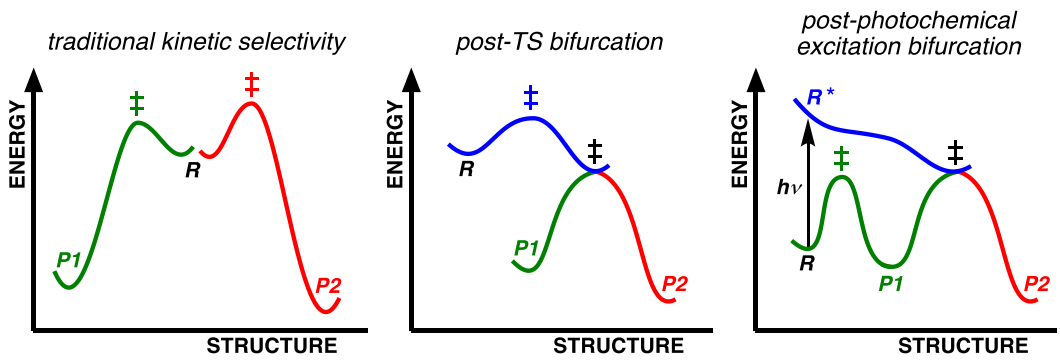
SHINING LIGHT ON ORGANIC REACTIONS WITH BIFURCATING REACTION COORDINATES

Dean J. Tantillo

Department of Chemistry, University of California–Davis 1 Shields Ave, Davis CA 95618, USA djtantillo@ucdavis.edu

Keywords: kinetic selectivity, photochemistry, post-transition state bifurcation, quantum chemistry, molecular dynamics

A combination of modern theoretical tools – from classic density functional theory on reaction coordinates to machine-learning assisted non-adiabatic molecular dynamics – were used to interrogate thermal reactions whose pathways involve post-transition state bifurcations and photochemical reactions with analogous features,[1] opening the door to predicting product distributions for reactions that do not conform to the tenets of transition state theory.



References:

1. Hare, S. R.; Tantillo, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2017**, *89*, 679-698: "Post-Transition State Bifurcations Gain Momentum – Current State of the Field"

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CP 5

DEVELOPING DATA SCIENCE TOOLS FOR ORGANIC REACTION DEVELOPMENT

Matthew S. Sigman

Department of Chemistry, University of Utah, Salt Lake City, UT (USA)

Keywords: Data Science, Organometallic Chemistry, Asymmetric Catalysis

The optimization of catalytic reactions for organic synthesis is difficult as the interplay between the ligand, reaction conditions, and substrates involved is a complex multidimensional problem. In other words, it is difficult to ascertain the pattern within the noise to offer a complete picture of how to optimize and/or interrupt why a certain set of conditions are required for a particular reaction. Therefore, we have aimed to develop several data science-based tools that assist the rapid analysis of structure function relationships to reveal the underlying reasons for improved performance of substrates and catalysts. Specifically, we have used new methods to develop descriptors for complex molecular architectures as well as data science methods to discern how these catalysts interact with a range of substrate types. This lecture will outline how we have put into practice a workflow that integrates data science tools, physical organic chemistry, and reaction optimization with a focus on new case studies in catalytic processes.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CP 6

EXPANDING THE BORDERS OF CHEMICAL REACTIVITY

Karl Anker Jørgensen

Department of Chemistry, Aarhus University, DK-8000, Aarhus C, Denmark. e-mail: kaj@chem.au.dk

Keywords: Asymmetric catalysis, cycloadditions, oxidative couplings.

The lecture will demonstrate how to control cycloadditions for systems involving >6π-electrons – termed higher-order cycloadditions. This novel reaction concept, based on organocatalysis, makes it possible to not only control diastereo-and enantioselectivity, but also periselectivity, allowing for new classes of cycloadditions. These developments, based on both experimental and computational investigations, will be discussed, as well as the application of the products in bioactivity studies.

Furthermore, the application of organocatalysis for oxidative coupling reactions will be outlined.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CP 7

DESIGN AND SYNTHESIS OF METALLO- β-LACTAMASE INHIBITORS

Graciela Mahler

Laboratorio de Química Farmacéutica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la Republica, Montevideo, 1800, Uruguay, gmahler@fq.edu.uy

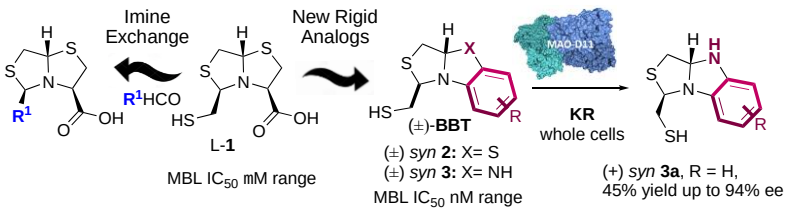
Keywords: Imine Exchange, Mono-Amine-Oxidase, Metallo-β-Lactamase Inhibitors.

Among the various mechanisms of antibiotic resistance, the emergence of metallo-β-lactamases (MBL), hydrolytic enzymes capable of deactivating most β-lactams (BL), represents a recent and significant threat. Developing inhibitors to target the structurally diverse MBL subclasses remains a formidable challenge, and it is of utmost importance to safeguard the effectiveness of currently approved BL.[1]

Based on the hydrolytic mechanism of MBL, our group have previously designed bisthiazolidine (BTZ) **1** inhibitor as substrate-mimics. Compound **1** has exhibited the ability to inhibit all three MBL subclasses (B1-B3) with IC_{50} in the low μM range.[2]

In this study we encompass the design, synthesis, and evaluation of a series of analogs of **1** and present different strategies to achieve our goal. First, we developed the synthetic methodology to prepare different bioisosteres of the mercaptomethyl group present in BTZ **1**. This reaction was based on the reversibility of the acetalic S-C-N bond present in the thiazolidine ring of **1** using imine exchange with aldehydes.[3]

On the other hand, supported by theoretical calculation we designed and prepared fused analogs resulting in the generation of very potent racemic (±) thiazolo-benzobisheterocycle (BBT) inhibitors (±) *syn*-**2** and (±) *syn*-**3**. The crystal structure complex of MBL NDM-1:**3a** showed a preference for the (*R,R*)-**3a** enantiomer. Based on this result we developed an enzymatic kinetic resolution of (±) *syn*-**3** heterocycles using MAO-D11 enzyme. We optimized the methodology to selectively obtain the desired enantiomer (*R,R*)-**3a** in high % ee. To gain deeper insights into the interactions between MAO-D11 and BBT substrates, we conducted docking experiments and molecular dynamics (MD) simulations. The results and discussion will be presented.



References:

1. Mojica, M. F.; Rossi, M. A.; Vila, A. J.; Bonomo, R. A. *Lancet Infect. Dis.* **2022**, e28-e34. 2. Hinchliffe, P.; González, M.; Mojica, M. F.; et al. *PNAS* **2016**, *113*, E3745-3754 3. Martínez, V.; Villamil, V.; et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1084-1092.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CP 8

OXYGEN DRIVEN FRAGMENT COUPLING FOR THE SYNTHESIS OF NATURAL PRODUCTS AND ANTIBACTERIALS

Marisa C. Kozlowski

Roy and Diana Vagelos Laboratoies, Department of Chemistry, University of Pennsylvania, Philadelphia, 19104, USA, marisa@sas.upenn.edu

Keywords: Oxidative Coupling, Natural Products, Synthetic Methods

Nature uses oxidative couplings to construct carbon-carbon, carbon-oxygen, and carbon-nitrogen bonds with a high degree of efficiency. Surprisingly, few laboratory equivalents are as selective or as efficient as the biological versions. The use of parallel microscale screening to discover selective and efficient catalysts for such processes using oxygen as the terminal oxidant will be discussed. The unexpected outcomes obtained highlight the value of interrogating large numbers of rationally selected variables under the umbrella of general hypothesis. The development of selective oxidative catalytic processes for phenol coupling, enol coupling, and alkyl C–H activation will be discussed. Applications in total synthesis of hypocrellin, honokiol, chaetoglobin, and pyrolaside B will be presented. Finally, studies on the mechanisms of these transformations will be described with the goal of understanding the governing principles and how they might be used to discover further new transformations.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CP 9

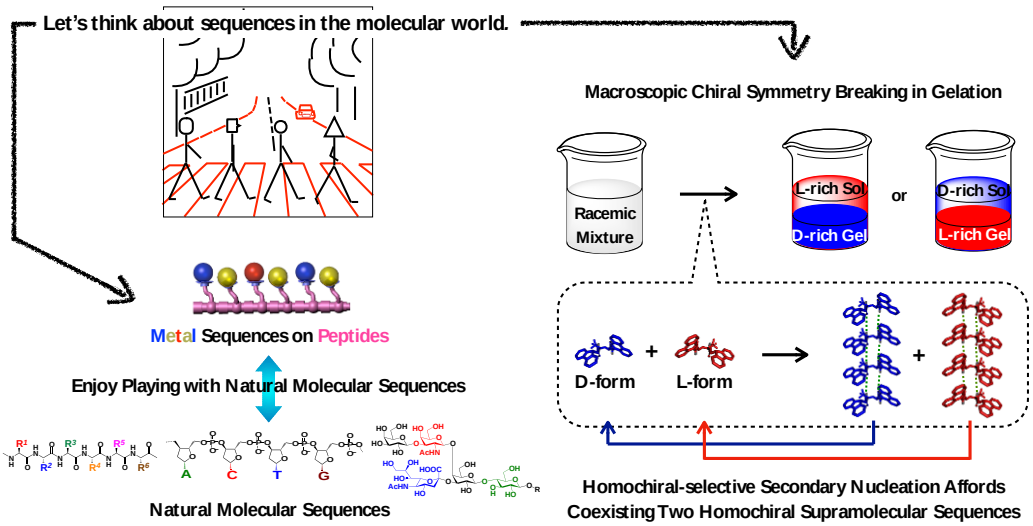
SYNTHETIC MOLECULAR SEQUENCES IN MATERIALS SCIENCE

Kentaro Tashiro

Research Center for Macromolecules & Biomaterials, National Institute for Materials Science, Tsukuba, 305-0044, Japan, tashiro.kentaro@nims.go.jp

Keywords: Sequence, Multi-metalated Peptides, Chiral Symmetry Breaking

It is an interesting fact that a wide range of chemical species in nature, e.g. peptides, DNA, and sugars, share the common molecular structural feature, where a series of monomers are consecutively coupled to afford a particular sequence to serve their individual biological functions. Such a ubiquity of sequenced structure in biomolecules has kept inspiring researchers to create novel materials composed of synthetic molecular sequences.[1] In this talk, synthetic studies on multi-metalated peptides together with their self-assembling properties will be presented as a representative example of our sequence-conscious research works.[2–4] Another example highlighted in the presentation is the discovery of macroscopic chiral symmetry breaking in gelation, demonstrating that a racemic mixture of chiral gelator can spontaneously afford a gel enriched in either of its enantiomers.[5] We believe that homochiral selective 1D supramolecular assembly of the chiral gelator in its racemic mixtures, which can be regarded as a formation of coexisting homosequences, plays the key role for this phenomenon.



References:

1. Tashiro, K. *Synthetic Molecular Sequences in Materials Science*, Springer, Tokyo, **2023**.
2. Vairaprakash, P.; Ueki, H.; Tashiro, K.; Yaghi, O. M. *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, *133*, 759–761.
3. Fracaroli, A. M.; Tashiro, K.; Yaghi, O. M. *Inorg. Chem*. **2012**, *51*, 6437–6439.
4. Sukul, P. K.; Bose, P.; Takei, T.; Yaghi, O. M.; He, Y.; Lee, M.; Tashiro, K. *Chem. Commun*. **2016**, *52*, 1579–1581. https://www.youtube.com/watch?v=LO97zgXdD2A.
5. Tashiro, K.; Takei, T.; Fracaroli, A. M.; Ohtsu, H.; Kawano, M.; Hashizume, D. *Chem. Asian J*. **2022**, *17*, e202200230.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CP 10

NEUROGÉNESIS Y FOTOFARMACOLOGÍA, DOS APROXIMACIONES INNOVADORAS PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

María Isabel Rodríguez-Franco

Instituto de Química Médica (IQM-CSIC), Grupo de Neurofármacos (gNF), C/ Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid (Spain), email: isabelrguez@iqm.csic.es

Keywords: Medicinal Chemistry, Neurogenesis, Photopharmacology

En el Grupo de Neurofármacos (gNF) del IQM trabajamos en el desarrollo de fármacos innovadores con propiedades neurogénicas y/o fotoconmutables, en los campos de la Medicina Regenerativa y la Fotofarmacología, respectivamente.

La regeneración de los tejidos dañados por un accidente (ej., traumatismo, evento cerebrovascular), por enfermedades neurodegenerativas (ej., Alzheimer, Parkinson) o psiquiátricas (ej., depresión) sería un gran avance para lograr la cura definitiva de estas patologías. De hecho, el descubrimiento de la existencia de nichos de células madre en el cerebro humano adulto abre la puerta al desarrollo de moléculas como potenciales terapias regeneradoras.[1] El grupo ha desarrollado diferentes familias de compuestos que promueven la diferenciación de células madre neurales hacia un fenotipo neuronal, algunas de las cuales han sido ensayadas con éxito *in vivo*.[2]

Por otra parte, la Fotofarmacología hace uso de la luz para la activación y desactivación de fármacos fotoconmutables, lo que permite un fino ajuste espacio-temporal en sus acciones farmacológicas. De esta manera, se minimizan los efectos secundarios sistémicos de los fármacos convencionales, avanzando hacia el horizonte de la tan ansiada "bala mágica terapéutica".[3] Actualmente, nuestro grupo está involucrado en el desarrollo de medicamentos fotoconmutables que actúan en canales iónicos.[4]

Referencias:

1. Terreros-Roncal, J. *et al. Science* **2021**, *374*, 1106; Altman, J. *Science* **1962**, *135*, 1127.
2. Herrera-Arozamena, C. *et al. J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 4727; Herrera-Arozamena, C. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *190*, 112090; Estrada, M. *et al. J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34*, 712; Estrada M. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *156*, 534; Figueiró-Silva, J. *et al. Cell Transplant.* **2018**, 27, 423; Morales-García, J.A. *et al. Sci. Rep.* **2017**, *7*: 5309; Estrada, M. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *121*, 376; Estrada, M. *et al. Future Med. Chem.* **2016**, *8*, 1191; de la Fuente Revenga, M. *et al. J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4998; de la Fuente Revenga, M. *et al. ACS Chem. Neurosci.* **2015**, *6*, 800; López-Iglesias, B. *et al. J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3773.
3. Fuchter, M. J. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 11436.
4. Herrera-Arozamena, C. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *200*, 112403; Herrera-Arozamena, C. *et al. Biophys. J.* **2018**, *114*, 297.

Financiación: Repair&PhoDrugs (PID2021-122650OB-I00, 2022-2025); Tau-Neurodiscovery-CM (P2022/BMD-7230, 2023-2026); TauTreatment (PDC2022-133809-I00, 2022-2024); BenBedPhar (COST Action, 2021-2025).

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CP 11

GREENING ORGANOCHALCOGEN CHEMISTRY: SYNTHESIS OF CHALCOGEN-FUNCTIONALIZED HETEROCYCLES

Eder João Lenardão

Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos – CCQFA. Universidade Federal de Pelotas – UFPel. P. O. box 354, 96010-900, Pelotas – RS (Brazil). E-mail: lenardao@ufpel.edu.br

Keywords: organoselenium, electrophilic substitution, heterocycles.

The role of organoselenium compounds in organic synthesis has gradually migrated from their application in stoichiometric reactions, for example in the *syn* elimination of selenoxides, to their use as catalysts in oxygen transfer reactions, as Lewis base catalysts in the activation of electrophiles, or in Se-π-acid catalysis. Additionally, a number of low molecular mass organoselenium molecules has demonstrated promising pharmacological activities, attracting the spotlight to this class of compounds.[1] Considering the urgency for greener and efficient protocols to access organoselenium compounds, we have dedicated our efforts in the development of new strategies to access molecular hybrids of heterocycles and other active platforms with organoselenium moieties.[2-4] In this lecture, we present our recent results on the use of arylseleninic acids[2-3] and triselenium dicyanide (TSD)[4] as source of electrophilic selenium, both under thermal conditions or visible light irradiation (Figure 1).

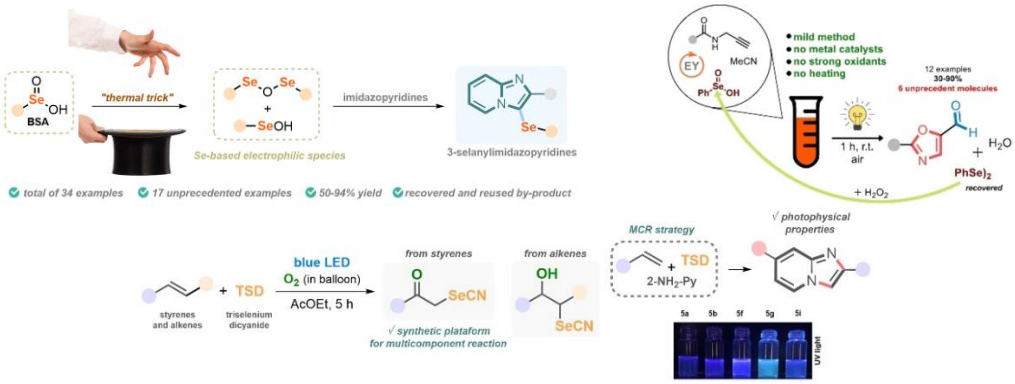


Figure 1. Strategies to prepare organoselenium compounds and heterocycles.[2-4]

References:

1. Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L. *New Frontiers in Organoselenium Compounds*. Springer: Cham, 2018.
2. Anghinoni, J. M.; Ferreira, S. S.; Schumacher, R. F.; Iglesias, B.; Perin, G.; Penteado, F.; Lenardão, E. J. *New J. Chem.* **2023**, *47*, 6066-6072.
3. Abenante, L.; Quadros, G. T.; Perin, G.; Santi, C.; Penteado, F.; Lenardão, E. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, e202200641.
4. Anghinoni, J. M.; Ferreira, S. S.; Piquini, P. C.; Iglesias, B. A.; Perin, G.; Penteado, F.; Lenardão, E. J. *Chem. Eur. J.* **2023**, accepted.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CP 12

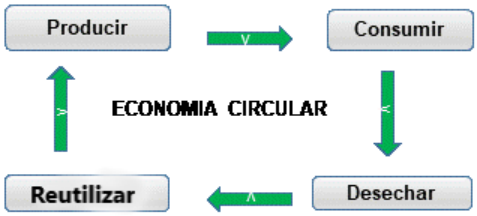
PRODUCTOS DE LA BIOMASA COMO PRECURSORES EN LA SÍNTESIS DE NUEVOS MATERIALES

Norma Beatriz D'Accorso

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, CP 1428, Argentina, Centro de Investigaciones en Hidratos de Carbono (CIHIDECAR-UBA-CONICET).
norma@go.fcen.uba.ar

Palabras claves: Economía circular, Carbohidratos, Sustentabilidad.

La economía circular es la estrategia que actualmente se utiliza en la industria manufacturera para promover la sostenibilidad de sus productos. Este concepto postula que el valor de los productos, materiales y recursos debe mantenerse el mayor tiempo posible, reduciendo la generación de residuos y reutilizándolos para cerrar el ciclo. Por otra parte, los productos provenientes de la biomasa al igual que los residuos de los mismos, generan una oportunidad para la síntesis de nuevos materiales con diferentes aplicaciones.[1]



En este contexto, mi grupo de investigación ha trabajado utilizando hidratos de carbono, lípidos, polifenoles naturales y aceites esenciales para la síntesis de diferentes materiales aplicando conceptos de química sustentable. En esta presentación se abordarán algunos trabajos desarrollados en nuestro laboratorio, como por ejemplo compuestos anfilfílicos para ser utilizados como detergentes naturales,[2] nanopartículas funcionalizadas para captura de contaminantes emergentes,[3] nanocompuestos usando nanofibras de celulosa para la obtención de envases flexibles biodegradables,[4] hemicelulosas aisladas de residuos agrícolas para la preparación de plataformas de liberación controlada o redes semiinterpenetradas para la producción de hidrogeles capaces de ser aplicados a remediación de espejos de agua.[5]

References:

1. Mostaghel, R.; Oghazi, P. *Technol. Forecast. Soc.* **2023**, *195*, 122780.
2. Contín, M. D.; Bravi Costantino, M. L.; D'Accorso, N. B. Results Chem. **2022**, *4*, 100558.
3. Contin, M. D.; Quinsaat, J. E.; Negri, R. M.; Tripodi, V. P.; Opris, D.; D´Accorso, N. B. *Anal. Chim. Acta*, **2019**, *1082*, 37-48.
4. Rodríguez-Ramírez, C. A.; Dufresne, A.; D´Accorso, N. B.; García. N. L. Int. J Biol. Macromol., **2022**, *211*, 626–638.
5. Rodríguez-Ramírez, C. A.; Fascio, M. L; Agustí, R.; D´Accorso, N. B.; García. N. L. New J. Chem., **2022**, *47*, 1777–1783.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CP 13

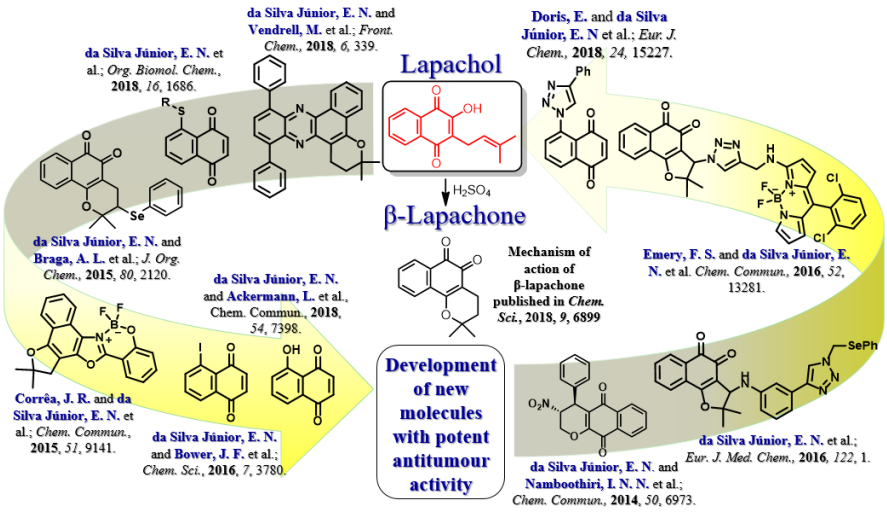
IT ONLY TAKES ONE IDEA AND ONE QUINONE: ON THE APPLICATION OF DIVERSE CATALYTIC METHODS TOWARDS BIOACTIVE QUINOIDAL COMPOUNDS

Prof. Dr. Eufrânio N. da Silva Júnior, FRSC

Federal University of Minas Gerais, Antonio Carlos, 6627 - Pampulha, MG; E-mail: eufranio@ufmg.br

Keywords: Quinone, Catalysis, Bioactivity.

Our group has developed practical methods for design, synthesize and optimize new heterocyclic compounds with a broad range of biological applications. In this context, we revealed the synthesis and biological evaluations of new fluorescent heterocyclic compounds, which have allowed visualizing the whole endocytic pathway and selective cellular staining of lipid-based structures. In addition, modular synthesis via organocatalysis of diverse naphthoquinones and Se-containing quinone-based triazoles possessing two redox centers were described by our group. This lecture will present a combination of strategies in Medicinal Chemistry and synthetic methodologies, for instance, transition metal catalyzed CH activation reactions for the synthesis of bioactive compounds. The development of reactions that produces in a single step trypanocidal quinones will be presented, along with recently developed iodination, oxygenation, alkenylation, thiolation and selenation processes. The use of electrochemistry, cycloaddition reactions and nanocatalysis will also be explored in this seminar. Finally, strategies to prepare fluorescent compounds used to monitor enzymatic processes will also be briefly discussed.



References:

Da Silva Júnior, E. N. et al.; *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 2763; *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 3101; *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *28*, e202200590; *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 264; *Org. Lett.* **2020**, *22*, 265; *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 10981; *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4474; *Catal. Sci. Tech.* **2019**, *9*, 2742; *Eur. J. Org. Chem.* 2019, 2344; *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 6899; *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 15227; *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12840; *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3780; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4454.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

Conferencia Premio "Dr. Eduardo G. Gros" 2023

CP 14

FOTOQUÍMICA EN FLUJO CONTINUO: NUEVAS APROXIMACIONES A LA SÍNTESIS ORGÁNICA

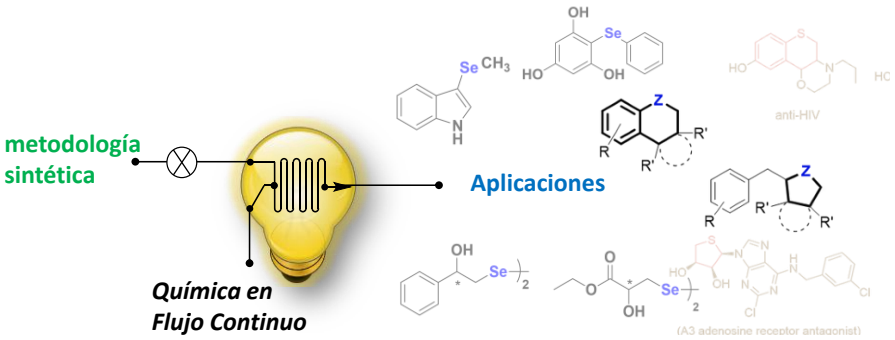
Gabriela Oksdath Mansilla

INFIQC-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, X5000HUA, Córdoba, Argentina, e-mail: gabriela.oksdath@unc.edu.ar

Palabras claves: tecnología de flujo continuo, luz, herramienta sintética.

Los procesos en flujo continuo han surgido como un método interesante y alternativo para realizar diferentes transformaciones químicas. En los últimos 20 años la implementación de la química en flujo se ha extendido a distintas áreas de la ciencia, encontrando aplicaciones en la producción de intermediarios y productos de alto valor agregado, tanto en la academia como en la industria. Asimismo, es importante remarcar que los procesos químicos no sólo deben avanzar hacia nuevas y/o mejoradas transformaciones químicas, sino también a la implementación de nuevas tecnologías que habiliten nuevas ventanas de proceso. De esta manera el empleo de equipamiento y técnicas que promuevan una mejora significativa de los mismos (intensificación de los procesos) permite una producción a gran escala de manera más simple, segura y sustentable.

En este sentido, uno de los objetivos de nuestro grupo de trabajo es la aplicación de tecnologías de flujo continuo para la intensificación de procesos y el diseño de estrategias sintéticas que impliquen protocolos más sustentables y selectivos.[1,2,3] En esta presentación se mostrarán los últimos avances en esa dirección, combinando luz y tecnologías de flujo continuo, para el desarrollo de metodologías sintéticas valiosas.



Referencias:

1. Lemir, I. L.; Oksdath-Mansilla, G.; Castro-Godoy, W. D.; Schmidt, L. C. Argüello, J. E. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2022**, *21*, 849-861.
2. Oksdath-Mansilla, G.; Kucera, R.; Chalker, J. Raston, C. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 659-662
3. Heredia, A. A.; Soria-Castro, S. M.; Castro-Godoy, W. D.; Lemir, I. D.; López-Vidal, M.; Bisogno, F. R.; Argüello, J. E.; Oksdath-Mansilla, G. *Org. Proc. Res. Dev*. **2020**, *24*, 540-545.

CONFERENCIAS JÓVENES INVESTIGADORES/AS

XXIV SINAQO

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

LUZ VISIBLE EN LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS

María Eugenia Budén

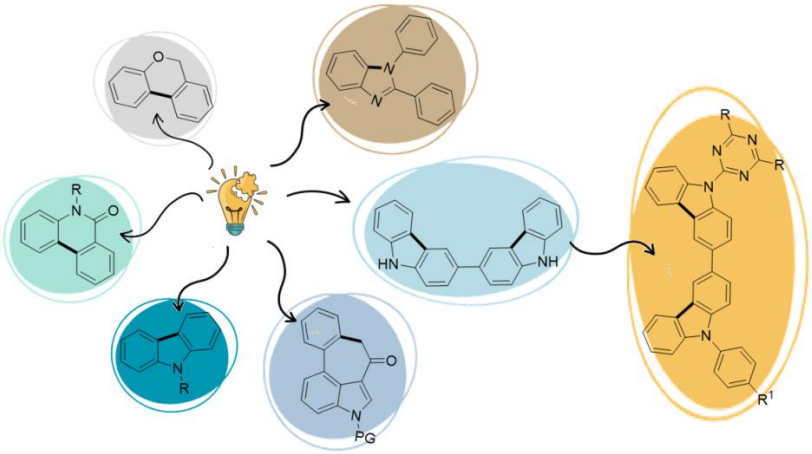
Instituto de Investigaciones en Físico-Química de Córdoba (INFIQC), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, XHUA5000, Argentina. eugebuden@unc.edu.ar

Palabras claves: Radicales, Transferencia Electrónica, Ciclización

Los compuestos heterocíclicos presentan en la actualidad un gran interés en diversas áreas debido a que constituyen compuestos de alto valor agregado. Dada su importancia, el desafío actual es desarrollar nuevas estrategias sintéticas que permitan preparar heterociclos de una manera eficiente, minimizando los pasos de síntesis y la generación de residuos, y promoviendo la economía de átomos. Estas nuevas rutas sintéticas implican reacciones que emplean luz visible e involucran procesos de transferencia electrónica. A través de diferentes mecanismos de reacción, tales como catálisis foto-redox,[1] Sustitución Nucleofílica Radicalaria Unimolecular ($S_{RN}1$) o Sustitución Homolítica Aromática Promovida por Base y luz (foto-BHAS),[2] es posible generar nuevas especies radicalarias y evaluar su reactividad en el área de síntesis orgánica. En esta oportunidad se presentarán los resultados obtenidos en el grupo de investigación en dos líneas principales:

1. Síntesis de heterociclos con potenciales actividades biológicas. Obtención de benzocromenos, fenantridinonas, carbazoles, tetracicloindoles, entre otros.

2. Síntesis de heterociclos con aplicación en el desarrollo de nuevos materiales emisores. Síntesis de 3,3´-bicarbazoles, bencimidazoles y estructuras Donador-Aceptor.



Referencias:

1. Srivastava, V.; Singh, P.; Tivari, S.; Singh, P. P. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 1485-1507.
2. Barham, J.P.; Coulthard, G.; Emery, K. J.; Doni, E.; Cumine, F.; Nocera, G.; John, M. P.; Berlouis, L. E. A.; Tuttle, T.; Murphy, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7402-7410.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CJ 2

METAL ORGANIC FRAMEWORKS (MOFS) AS CARRIERS FOR BOOSTING ANTIRETROVIRAL DRUGS IN THE HIV/AIDS TREATMENT

Francisco J. Ostos[1,2], José A. Lebrón[3], Manuel López-López[4], Luis F. Lopez-Cortes[2], Ezequiel Ruiz-Mateos[2], Mohammed Rafii-El-Idrissi Benhnia[1,2] and Pilar López-Cornejo[3]

[1] Department of Medical Biochemistry, Molecular Biology, and Immunology, School of Medicine, University of Seville, Seville, 41009, Spain, fostos@us.es,
[2] Institute of Biomedicine of Seville, IBiS/Virgen del Rocío University Hospital/CSIC/ University of Seville, Clinical Unit of Infectious Diseases, Microbiology and Parasitology, Seville, 41013, Spain, fostos@us.es
[3] Department of Physical Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Seville, C/Prof. García González 1, Seville, 41012, Spain
[4] Department of Chemical Engineering, Physical Chemistry and Materials Science, Campus 'El Carmen', Faculty of Experimental Sciences, University of Huelva, Huelva, 21071, Spain

Keywords: MOFs; Antiretrovirals and TLR agonists; HIV infection

The HIV attacks the immune system provoking an infection that is considered a global health challenge. Despite antiretroviral treatments are being effective reducing the plasma viral load in blood to undetectable levels, the disease is not cured and has become chronic.[1] This happens because of the anatomical and cellular viral reservoirs existence, mainly located in the lymph nodes and gastrointestinal tract, which are composed of infected CD4+ T cells with resting memory phenotype and inaccessible to antiretroviral therapy.

Herein, a new therapeutic strategy based on nanotechnology is presented. Different combinations of antiretroviral drugs (bictegravir/tenofovir/emtricitabine and nevirapine/tenofovir/emtricitabine) and Toll-like receptor agonists were encapsulated into the Metal-Organic Frameworks (MOFs) PCN-224 and ZIF-8. The encapsulation efficiency of all the drugs, as well as their release rate from the carriers, were measured. In vitro studies about the cell viability, the hemocompatibility, and the platelet aggregation of the MOFs were carried out. Epifluorescence microscopy assays confirmed the ability of ZIF-8 to target drugs inside HeLa cell line and Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs). These results pave the way for the use of these nanostructures to eliminate latent HIV reservoirs through the activation of innate immune cells, and a higher efficacy of the triplet combinations of antiretroviral drugs.

References:

1. Deeks, S. G., Lewin, S. R., Havlir, D. V. *Lancet* **2013**, *382*, 1525-1533.
2. Lim, S. G., Condez, A., Poulter, L. W. *Clin. Exp. Immunol.* **1993**, *92*, 448-454.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

EXPLORING THE CANNABINOME: NOVEL FRONTIERS IN CANNABINOID CHEMISTRY

Diego Caprioglio

Department of Drug Science, University of Piemonte Orientale, Novara, 28100, Italy
diego.caprioglio@uniupo.it

Keywords: cannabinoid, oxidation, natural products

Popular and historic plant, *Cannabis sativa* L. is the "elephant in the room" of several fields unrelated to science, such as recreational use and cultural purposes. Nevertheless, even within the same scientific community several issues still need to be clarified.

Researchers have focused their interest only on four major molecules found in cannabis, referred to as the *Big 4*, despite the extensive variety of biologically active compounds within the plant: more than 100 cannabinoid-related compounds can be isolated,[1] but these were mostly ignored due to a wide variety of factors, including inadequate isolation yields, difficult synthesis, and low stability.

With the help of organic synthesis, we decided to explore the potential hidden within this unexplored world. Based on a systematic investigation of phytocannabinoids oxidation to cannabinoquinones under various experimental conditions,[2] we found that regiochemistry in oxidation is influenced not only by oxidants, but also by post-oxidative prototropic- and valence tautomeric equilibrium.[3] After studying the stability of cannabichromene, an important phytocannabinoid with a peculiar electrocyclic reactivity, we developed the first one-pot synthesis of cannabinol, the first cannabinol isolated from the body and regarded as one of the major cannabinoids.[4]

The obtained results formed the basis for extending these strategies to other classes of bioactive alkylresorcinols and their derivatives and opening new areas of biological investigation.

References:

1. L. O. Hanus, S. M. Meyer, E. Munoz, O. Taglialatela-Scafatid, G. Appendino, *Nat. Prod. Rep.*, **2016**, 33, 1357
2. Caprioglio, D., Mattoteia, D., Pollastro, F., Negri, R., Lopatriello, A., Chianese, G., Minassi, A., Collado, J.A., Munoz, E., Taglialatela-Scafati, O., Appendino, G., *J. Nat. Prod.,* **2020**, 83 (5), 1711-1715
3. Mattoteia, D., Taglialatela-Scafati, O., Muñoz, E., de la Vega, L., Caprioglio, D., Appendino, G., *EurJOC*, **2020**, 48, 7429-7434.
4. Caprioglio, D., Mattoteia, D., Minassi, A., Pollastro, F., Lopatriello, A., Muňoz, E., Taglialatela-Scafati, O., Appendino, G., *Organic Letters*, **2019**, 21 (15), 6122-6125.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CJ 4

ADVANCES IN AMPHIBIAN BIOPROSPECTING AND ITS INTEGRATION WITH ARTIFICIAL INTELLIGENCE FOR ANTIMICROBIAL PEPTIDE DISCOVERY

Mariela M. Marani

IPEEC CCT CONICET-CENPAT, Puerto Madryn, U9120ACD, Argentina, mmarani@cenpat-conicet.gob.ar

Keywords: frog, analogs, machine learning

South America´s biodiversity is characterized by exceptional richness and diversity, particularly in its amphibian population known for unique adaptations, including multifunctional skin producing numerous bioactive compounds, including antimicrobial peptides (AMPs). Despite over 2,500 amphibian species, only 76 have been systematically examined for their secretion, with a predominant focus on the Hylidae and Leptodactylidae.

Utilizing skin secretion analysis and transcriptome studies with molecular biology techniques, over 255 distinct peptides have been identified in South American frogs. Notably, various AMP families were discovered, each characterized by sequence variations. Noteworthy, the ocellatin and hylin families stood out, comprising 28 and 35 cataloged peptides in 11 and 13 species of *Leptodactylus* and *Boana* genera, respectively. These peptides exhibit a cationic nature with conserved motifs.

Nature´s diverse and evolving array of molecules has been a pivotal source for drug development. However, converting native peptides into pharmacologically active agents demands considerations of selectivity, efficacy, predictable metabolism, and safety profiles. The emergence of Artificial Intelligence (AI) provides a cost-effective and time-efficient avenue for predicting and generating peptides with desired properties.

Predictive and generative models, tailored for the discovery and design of safe and effective antibacterial peptides, are being developed to optimize both time and cost-effectiveness[1]. Central to this endeavor are databases, constructed with meticulous attention to mitigate biases that could distort the neural network´s ability to generalize and recognize patterns in novel data.

AI promises to revolutionize our understanding of molecular behavior, enabling the design of novel compounds and providing invaluable insights for developing new or improved drug candidates. This paradigm shift holds great promise for advancing drug discovery and design in the field of organic chemistry.

References:

Aguilera-Puga, M.d.C.; Cancelarich, N.L.; Marani, M.M..de la Fuente-Nuñez, C.; Plisson, F. Accelerating the Discovery and Design of Antimicrobial Peptides with Artificial Intelligence in *Computational Drug Discovery and Design, Methods in Molecular Biology, vol 2714*. **2023**, *2714,* 329-352.

PRESENTACIONES ORALES

XXIV SINAQO

	Expositor/a	Título
PO1 (Póster SO-58)	**Alejandro M. Fracaroli** INFIQC - Córdoba	MOF-808 como catalizador heterogéneo de la degradación de glifosato.
PO2 (Póster SO-15)	**Ana Inés Bellomo Peraza** INTI - San Martín - Bs. As.	*High throughput screening* (HTS) aplicado a la síntesis de sustancias relacionadas de IFAs.
PO3 (Póster FQO-107)	**Ivan E. Romero** CIHIDECAR – Bs. As.	Estudio mecanístico de la electrociclación fotoinducida de mono, di y triarialminas: efecto del solvente, propiedades fotofísicas y fotoquímica preparativa.
PO4 (Póster PNB-50)	**Hugo Alejandro Garro** UNSL - San Luis	Obtención y validación por métodos espectroscópicos de un polvo deshidratado de *Beta vulgaris* (*beetroot powder*) con aplicaciones nutraceúticas.
PO5 (Póster SO-13)	**Iván Alejandro Barri** UNLP - La Plata - Bs. As.	Síntesis eficiente de glicosil-1,3-dicetonas.
PO6 (Póster SO-21)	**Santiago J. Bolivar A.** IQUIR - Rosario - Santa Fe	Nueva estrategia en la síntesis total de Melosatina A: partiendo de eugenol. Generación de derivados isatínicos mediante reacción de Martinet.
PO7 (Póster SO-53)	**Macarena Eugui** Universidad de la República - Uruguay	Síntesis enantioselectiva de hidroazulenos mediante una cascada aminocatalizada.
PO8 (Póster SO-17)	**Esteban Eloy Bjerg** INQUISUR – Bahia Blanca - Bs. As.	Síntesis *one-pot* de 1*H*-tetrazoles 5-sustituidos promovida por nanopartículas metálicas soportadas.
PO9 (Póster SO-8)	**Cecilia Inés Attorresi** UMYMFOR - CABA - Bs. As.	“Elige tu propia aventura”: cómo la elección del solvente altera el desarrollo de reacciones multicomponente basadas en isonitrilos.
PO10 (Póster FQO-119)	**Marcos Toniolo** IQAL - UNL - Santa Fe	Química clic aplicada a la modificación de ciclodextrinas nativas. Caracterización y aplicaciones.
PO11 (Póster FQO-44)	**Eduardo L. Gutiérrez** INQUISAL - San Luis	Oxidación de fenamatos y compuestos relacionados por transferencia de electrón fotoinducida (PSeT) hacia los estados excitados de riboflavina.
PO12 (Póster FQO-69)	**María Guadalupe Martín** INFIQC - Córdoba	Diseño, desarrollo y evaluación de fotocatalizadores heterogéneos derivados de Eosina-Y en síntesis orgánica.

	Expositor/a	Título
PO13 (Póster PNB-48)	**Facundo N. Gallo** CIBION - Bs. As.	Diseño, síntesis y evaluación de actividad antiviral de moléculas orgánicas contra los virus dengue y Zika.
PO14 (Póster PNB-59)	**Giuliana A. Larrea** IDAS-UNRC - Río Cuarto	Desarrollo de nueva estrategia para la descontaminación microbiana en frutas y envases.
PO15 (Póster SO-123)	**Marianela Pizzio** IQUIR - Rosario - Santa Fe	Metátesis carbonilo-olefina intramolecular catalizada por $InCl_3$: un enfoque más eficiente y ambientalmente benigno para la generación de sistemas carbocíclicos.
PO16 (Póster FQO-68)	**Nelson D. Marcano Aguilera** INFIQC - Córdoba	Estudio y caracterización de nuevos sistemas vesiculares para transporte y liberación de fármacos.
PO17 (Póster FQO-67)	**Juan Mancebo Aracil** INQUISUR – Bahia Blanca - Bs. As.	Síntesis de polidisulfuros adhesivos basados en catecol.
PO18 (Póster PNB-79)	**Iván M. Prieto** UMYMFOR - CABA - Bs. As.	Nuevos terpenoides aislados de octocorales del Banco Burdwood.

PÓSTERES XXIV SINAQO

SECCIÓN SÍNTESIS ORGÁNICA

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
1

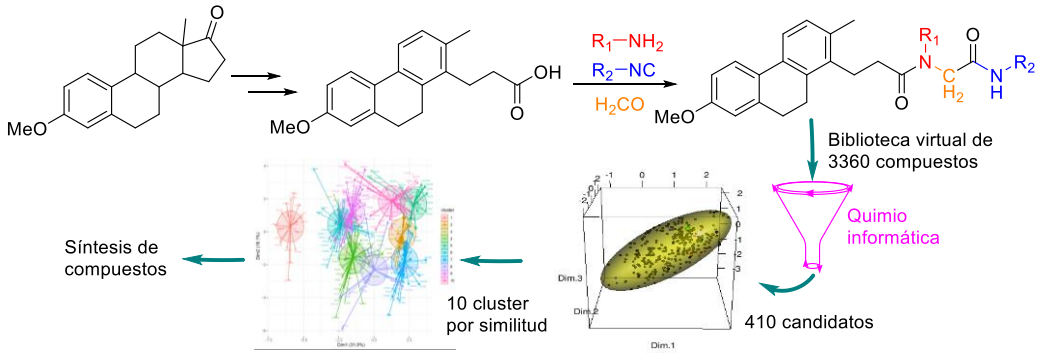
DISEÑO Y SÍNTESIS DE FENANTRENOIDES COMO POTENCIALES CITOPROTECTORES FRENTE A APOPTOSIS

Patricio E. Parada Ríos,[1] Marcelo J. Otero,[2] Javier A. Ramírez,[1] Sofia L. Acebedo[1] y Gabriel F. Gola.[1]

[1]UMYMFOR-CONICET y Depto. de Química Orgánica, [2]IFIBA-CONICET y Depto. de Física; FCEyN, UBA, Ciudad Universitaria, 1428, Buenos Aires, Argentina. E-mail: ggola@go.fcen.uba.ar

Palabras clave: Multicomponente, fenantrenoides, quimio-informática.

La Síntesis Orientada por la Biología (BIOS) es una estrategia de diseño que se utiliza para la obtención de bibliotecas con relevancia biológica. Esta estrategia consiste en basarse en estructuras presentes en la naturaleza, conocidas como estructuras privilegiadas, para el diseño de bibliotecas sintéticas que mimetizan los compuestos naturales. La estructura tipo 9,10-dihidrofenantreno se encuentra presente en algunos productos naturales, colectivamente conocidos como *fenantrenoides*, algunos con actividades biológicas interesantes. En trabajos previos de nuestro grupo se logró demostrar que la derivatización de estos compuestos puede generar moléculas con actividad biológica novedosa.[1]



En este trabajo se utilizó la reacción multicomponente de Ugi, donde se fijó la estructura privilegiada en el componente ácido y se usó formaldehído como compuesto carbonílico, generando diversidad al variar las aminas e isonitrilos involucrados. La biblioteca virtual generada (3360 compuestos) se filtró por métodos quimioinformáticos, se analizó el espacio químico donde se hallan los candidatos a sintetizar a fin de aumentar la probabilidad de presentar actividad, reduciendo el número de candidatos a 410 compuestos. Posteriormente, se aplicó un método de clustering para dividirlos en 10 grupos basados en sus similitudes, de donde se seleccionaron al menos uno de cada grupo para sintetizar (ver figura). Se logró la síntesis de los compuestos seleccionados con buenos rendimientos. Resultados preliminares de los estudios biológicos, nos indican que algunos candidatos presentan actividad citoprotectora promisoria.

4. Alonso, F.; Quezada, M. J.; Gola, G. F.; Richmond, V.; Cabrera, G. M.; Barquero, A. A. y Ramírez, J. A. ChemMedChem **2018**, *13*, 1732-1740.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
2

SÍNTESIS Y OPTIMIZACIÓN DE PRECURSORES ESTEROIDALES PARA SU USO EN EL ESTUDIO DE REACCIONES MULTICOMPONENTES INTRAMOLECULARES

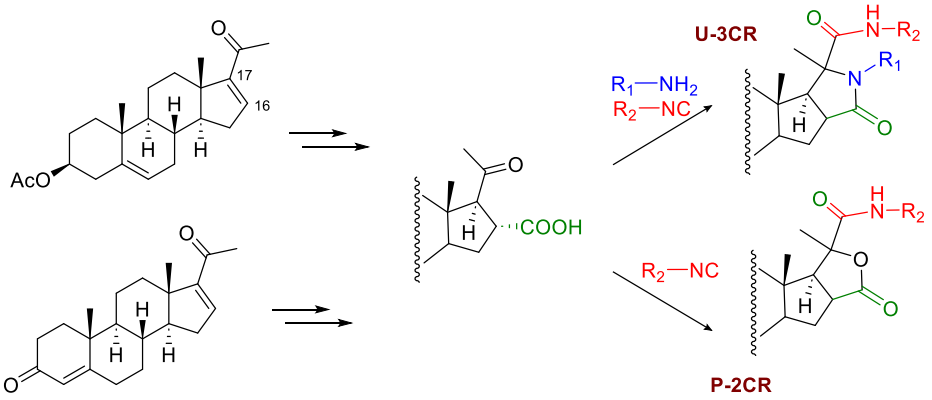
Cristel I. Yacovone, Agustín Galilea, Cecilia I. Attorresi, Javier A. Ramírez, Gabriel F. Gola y **Sofía L. Acebedo**.

UMYMFOR – CONICET, Depto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, C1428EGA, Buenos Aires, Argentina. Email: slacebedo@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: Multicomponente intramolecular, Ugi, Passerini.

La búsqueda de nuevos fármacos, que eviten el desarrollo de mecanismos de resistencia, es un enfoque prometedor. En este sentido, compuestos como los esteroides, resultan de interés por presentar variadas propiedades biológicas, y por ser menos propensos a generar resistencia. Nuestro grupo tiene mucha experiencia en el desarrollo de derivados esteroidales con gran diversidad química, basada en el empleo de reacciones multicomponentes (RMC). En trabajos previos, derivados de pregnenolona con una cadena lateral polifuncionalizada en C-16 mostraron interesante actividad antiviral *in vitro* de amplio espectro.

En este trabajo se propuso como meta más innovadora y ambiciosa, la construcción de una biblioteca de compuestos derivados de pregnenolona y progesterona, producto de la RMC de Ugi (U-3RC) y Passerini (P-2CR) sobre los precursores esteroidales adecuados que contienen dos de los centros reactivos involucrados en las mismas. Estas reacciones dan como resultado el producto heterocíclico fusionado a C-16 y C-17 del anillo D (ver figura). Luego de ensayar con diversas técnicas y condiciones, se logró optimizar la obtención de los precursores esteroidales con buenos rendimientos. Por su parte, las RMC posteriores son un desafío mayor, debido a la estructura semirrígida del esteroide. Al momento, se logró obtener una pequeña familia de los productos cíclicos con rendimientos moderados y sin observar inducción y control en la estereoquímica del nuevo centro asimétrico formado.



XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
3

SÍNTESIS DE FOTOINMUNOCONJUGADOS PORFIRINA-IGG PARA POTENCIAR LA INACTIVACIÓN FOTODINÁMICA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Rocío B. Acosta, Edgardo N. Durantini y Mariana B. Spesia.

IDAS-CONICET, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Físico-Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto, X5804BYA, Río Cuarto, Córdoba, Argentina. mspesia@exa.unrc.edu.ar

Palabras claves: Inactivación Fotodinámica, Porfirina, Anticuerpo.

La Inactivación Fotodinámica (PDI) es una modalidad terapéutica basada en el uso combinado de un agente fotosensibilizador (PS), luz y oxígeno. Como resultado de esta interacción se producen especies reactivas de oxígeno, las cuales son responsables de generar un daño irreversible en las células microbianas, produciendo su muerte[1]. Sin embargo, esta metodología no ha logrado ser completamente específica en su modo de acción, ya que el PS puede unirse tanto a microorganismos patógenos como comensales e incluso a las células del huésped. Por lo tanto, se requieren de nuevas estrategias para mejorar la efectividad de la PDI. Una de ellas consiste en unir los PS con estructuras que permitan dirigir la terapia a un sitio diana específico. Esto es necesario para reducir posibles efectos secundarios que pueden generarse sobre microorganismos que forman parte de la microbiota o sobre las células del huésped [2,3]. El objetivo de este trabajo fue unir covalentemente un PS a un anticuerpo específico contra el patógeno a inactivar. Se sintetizó un conjugado utilizando la porfirina *meso*-tetrakis(carboxifenil)porfirina (TCPP) y el anticuerpo anti-proteína A de *Staphylococcus aureus* (IgG), el cual se denominó como TCPP-IgG. Los espectros UV-visible de TCPP-IgG mostraron las bandas *Soret* y *Q* características de los derivados de porfirinas y, además, se observó una nueva banda, correspondiente a la absorbancia de la proteína. Sin embargo, los resultados indicaron que la reacción de conjugación afecta las propiedades fotoquímicas de la porfirina, disminuyendo la emisión de fluorescencia y la producción de especies reactivas de oxígeno en comparación con TCPP base libre. Como consecuencia, se observó una menor inactivación en células planctónicas de *S. aureus* utilizando TCPP-IgG en comparación con TCPP base libre. No obstante, la investigación de nuevas estrategias para optimizar la PDI es un punto clave para el desarrollo de una terapia eficiente que permita la erradicación de microorganismos causantes de enfermedades infecciosas.

Referencias:

1. Hamblin, M. R. *Curr. Opin. Microbiol.* **2016**, *33*, 67-73.
2. Sandland, J.; Boyle, R. W. *Bioconjugate Chem*. **2019**, *30*, 975−993.
3. Pathak, P.; Zarandi, M. A.; Zhou, X.; Jayawickramarajah, J. *Front. Chem.* **2021**, *9*, 764137.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
4

SÍNTESIS DE NUEVOS COLORANTES ESPIROPIRANOS-CATECOL FLUORESCENTES

Belén Alonso,[1] Claus Samuelsen Lucea,[2] Claudia Domini,[2] Gabriel Radivoy,[1] Juan Mancebo Aracil[1] y Fabiana Nador[1]

[1] INQUISUR – Instituto de Química del Sur (CONICET-UNS) – Grupo de Nanocatálisis y Síntesis Orgánica del Sur (NANOSYN). Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, CP: 8000 Buenos Aires, Argentina. belen.alonso@uns.edu.ar

[2] INQUISUR – Instituto de Química del Sur, CONICET. Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, CP: 8000 Buenos Aires, Argentina

Palabras claves: Catecoles, Espiropiranos, Fluorescentes

Los espiropiranos (**SP**) son reconocidos como compuestos fotocromáticos con una amplia gama de aplicaciones en el campo de los materiales. Estos compuestos tienen la capacidad de isomerizarse a la forma de merocianina (**MC**) en respuesta a diversos estímulos, como la radiación ultravioleta, cambios térmicos, solventes o el pH del medio, lo que resulta en un cambio de sus propiedades ópticas, tales como color y fluorescencia (**Figura 1**). Además, es importante destacar que este proceso es reversible, permitiendo que la **MC** pueda volver a convertirse en **SP**, recuperando así su estado y color inicial.[1]

Por otro lado, los materiales basados en catecol han ganado relevancia especialmente en áreas como las ciencias químicas, biológicas y de la salud, así como en la nanotecnología, debido a sus propiedades quelantes y adhesivas excepcionales.[2] Particularmente, en aplicaciones ópticas, los catecoles han sido empleados en celdas solares sensibilizadas por colorantes, como indicadores de pH o en combinación con fluorescentes comerciales para su aplicación como quimiosensores, aprovechando en estos últimos casos la sinergia entre las propiedades quelantes y fluorescentes respectivamente.[3] Sin embargo, tanto la síntesis como purificación de derivados de catecol en general, no resulta simple requiriendo varios pasos de reacción, incluyendo muchas veces la protección/desprotección de los grupos catecol.

En este trabajo, se presenta la síntesis multicomponente[4] de nuevos colorantes basados en catecol, así como la evaluación de sus propiedades ópticas mediante UV-Visible y fluorescencia 3D en varios disolventes orgánicos. El proceso implica un solo paso de reacción *one pot*, en condiciones suaves y con rendimientos de moderados a excelentes sin la necesidad del uso de grupos protectores.

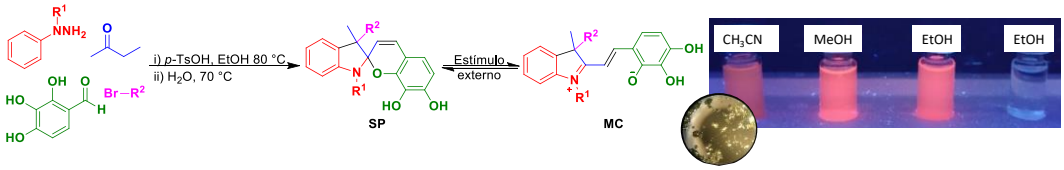


Figura. 1. Esquema de reacción; ejemplo de fluorescencia y sólido obtenido

Referencias:

1. Berkovitz, G. *et al. Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1741−1753.
2. Saiz-Poseu, J. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 696–714.
3. Calmels, JJ. *et al. Front. Chem*. **2023,** 10:1116887.
4. Hughes-Whiffing, C. A. *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, e202201245.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
5

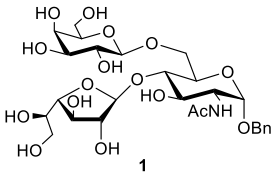
SÍNTESIS DEL BENCIL GLICÓSIDO DE LA UNIDAD DISACARÍDICA TERMINAL DE GLICOINOSITOLFOSFOLÍPIDOS DE *Trypanosoma cruzi*

Lautaro Altaleff, Carmen Cori, Santiago Gil, Carola Gallo-Rodriguez

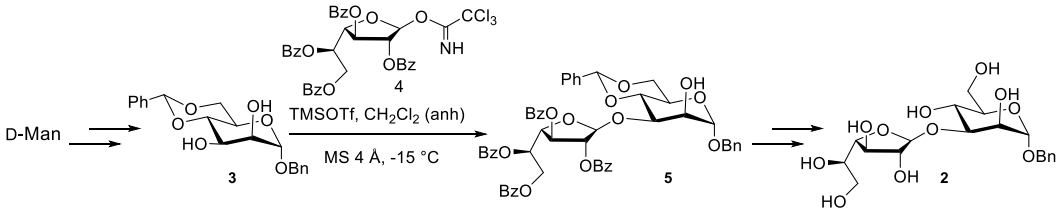
CIHIDECAR, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Pabellón II. Ciudad Universitaria (1428), Buenos Aires, Argentina. (altaleff@go.fcen.uba.ar).

Palabras claves: Galactofuranosa, Glicosidación, *Trypanosoma cruzi*.

Dentro de los constituyentes principales de la superficie de *Trypanosoma cruzi* se encuentran las glicoproteínas tipo mucinas y los glicosilinositolfosfolípidos (GIPLs). En la ampolla rectal del insecto vector, los epimastigotes se adhieren y se diferencian a trypomastigotes metaciclícos, infectivos para el hospedador mamífero. Los oligosacáridos constituyentes de mucinas se encuentran involucrados en este cambio de estadío. Previamente, 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)]-α-$_D$-GlcNAc **1** inhibieron la adhesión de epimastigotes Dm28c a la cutícula interna del recto de *T. infestans*, paso crítico para la diferenciación a tripomastigotes metacíclicos altamente infectivos.[1] Dado que los GIPLs contienen Gal*f* como β-$_D$-Gal*f*-(1→3)-α-$_D$-Man*p*, se sintetizó dicho disacárido como bencil glicósido **2** con fines comparativos.



Para la síntesis de **2** se utilizó una ruta similar empleada por nuestro grupo que consistió en una glicosidación regioselectiva del OH-3 ecuatorial del aceptor derivado de manosa.[2] Se partió de $_D$-manosa y, tras una glicosidación de Fisher con alcohol bencílico y posterior formación del bencilidén, se obtuvo el aceptor **3**. La glicosidación de **3** con el donor imidato de galactofuranosa **4,** catalizada por TMSOTf, dio el disacárido **5** con unión β–(1→3)**,** regioselectivamente (60%). La remoción de los grupos protectores dio el disacárido **2** como producto esperado.



Referencias:

1. Cámara *et al*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2019**, 13, e0007418
2. Gandolfi-Donadio, L.; Gallo-Rodriguez, C.; de Lederkremer, R. M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4430-4435.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
6

ALCANCES Y LIMITACIONES DE MÉTODOS DFT PARA LA CORRECTA PREDICCIÓN ESPECTROSCÓPICA DE SISTEMAS CON PUENTES DE HIDRÓGENO INTRAMOLECULARES

Milagros D. Amichetti[1], María M. Zanardi[2] y Ariel M. Sarotti.[1]

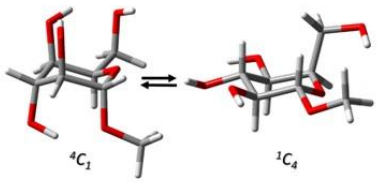
[1] Instituto de Química Rosario (CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario 2000, Argentina. E-mail: sarotti@iquir-conicet.gov.ar

[2] Instituto de Investigaciones en Ingeniería Ambiental, Química y Biotecnología Aplicada (INGEBIO), Facultad de Química e Ingeniería del Rosario, Pontificia Universidad Católica Argentina, Av. Pellegrini 3314, Rosario 2000, Argentina. E-mail: zanardi@inv.rosario-conicet.gov.ar.

Palabras claves: Elucidación estructural, química computacional, resonancia magnética nuclear

Actualmente se ha incrementado el uso de química computacional para resolver problemas de asignación y validación estructural. Entre las herramientas destacadas se encuentra DP4+, aplicada exitosamente en la elucidación estructural y estereoquímica de sistemas diversos y complejos.[1] Sin embargo, su performance es modesta en la asignación de moléculas con interacciones de enlace de hidrógeno intramoleculares (IHB). Profundos análisis permitieron determinar que esta limitación se debe a un problema inherente a los cálculos DFT para describir adecuadamente el paisaje conformacional.[2] Para estos sistemas nuestro grupo desarrollo una novedosa estrategia inspirada en la sabiduría de las masas que rompe con el enfoque tradicional de un solo ensamble, denominada MESSI (*Multi-Ensemble Strategy for Structural Identification*).[3]

Aunque MESSI permite la asignación estereoquímica de compuestos con IHB, lograr descripciones conformacionales adecuadas para otros fines continúa siendo un desafío. Para encontrar una metodología óptima que permita describir tales sistemas, en este trabajo se estudiaron los 16 diastereoisómeros de los O-metil hexapiranósidos, que adoptan en mayor medida conformaciones tipo silla $^1C_4$ y $^4C_1$ con intrincadas redes de IHB. Se realizaron cálculos de optimizaciones de geometría y de energía (SCF y Gibbs) aniveles de teoría altamente demandantes, y se analizaron las distribuciones de Boltzmann obtenidas.



Se demostró que el mayor sesgo no se da en el tipo de silla, sino en la red de puente de hidrógeno formada. En concordancia con ello, el uso de energías de Gibbs para la ponderación de las contribuciones mejoró considerablemente las descripciones conformacionales, pudiendo deberse esta mejora al aporte entrópico.

Referencias:

1. M. O. Marcarino, M.M. Zanardi, S. Cicetti, A. M. Sarotti, *Acc.Chem. Res*. **2020**, *53* (9), 1922-1932.
2. M. M. Zanardi, M. O. Marcarino, A. M. Sarotti, *Org. Lett*. **2020**, *22*, 52–56.
3. Marcarino, M. O., Passaglia, L., Zanardi, M. M., Sarotti, A. M. *Chem. Eur. J.*, **2023**, e202300420.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
7

GENERACION DE SONDAS FLUORESCENTES PARA LA DETECCION DE PROTEINAS BLANCO UTILIZANDO LA REACCIÓN DE SONOGASHIRA

Nicolas Arrupe[1], Ana Bellomo[2] y Luciana Giordano[1]

[1] Centro de Investigaciones en Bionanociencias (CIBION)-CONICETGodoy Cruz 2390, 1425, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, CABA, Argentina, nicols.arrupe.23@gmail.com

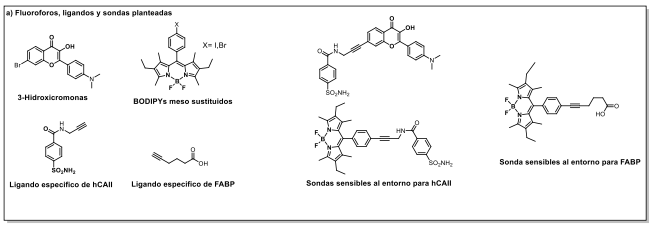
[2] Instituto Nacional de Tecnología Industrial (Departamento de Ingredientes Activos y Biorefinerías, San Martin, B1650WAB, Buenos Aires, Argentina)

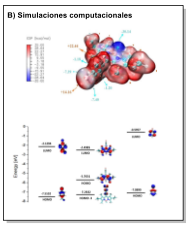
Palabras claves: Sonogashira. Fluorescencia, Proteínas

El estudio de sistemas biológicos exige herramientas que proporcionen resolución espacial, temporal y una alta especificidad. Por esta razón, el desarrollo de sondas fluorescentes sensibles al entorno se ha vuelto esencial. En términos generales, se espera un cambio en la señal de fluorescencia, ya sea en intensidad, anisotropía, tiempos de vida, entre otros. En el caso particular de la detección de proteínas, este cambio de la fluorescencia puede lograrse al generar una sonda fluorescente, que consiste en un fluoróforo acoplado a un ligando activo. que se una al domino de la proteína blanco. Si bien muchas sondas están diseñadas para monitorear actividades enzimáticas, donde la sonda se activa por una reacción enzimática, el diseño de sondas que se respondan en proteínas no enzimáticas es un área poco explorada, lo que le confiere novedad y relevancia.

Para generar estas sondas, existen varios enfoques disponibles. Uno de ellos implica el uso de reacciones de acoplamiento que permiten generar enlaces C-C. En nuestro caso, nos centramos en las reacciones de Sonogashira, empleando catalizadores de paladio e ioduro de cobre para acoplar halogenuros de arilo con alquinos terminales.

En este trabajo, mostramos la síntesis de sondas fluorescentes utilizadas en la detección de proteínas blanco y su respuesta de fluorescencia. El enfoque sintético utilizado fue el de obtener fluoróforos que contengan un halogenuro de arilo, y adaptar ligandos específicos de los sistemas proteicos a estudiar con alquinos terminales, para así obtener las sondas a partir de la reacción de Sonogashira. Los fluoróforos utilizados son BODIPYs meso sustituidos y 3-hidroxicromonas, mientras que los sistemas proteicos seleccionados son la Carboanhidrasa Humana II (hCAII) y la proteína de unión a ácidos grasos (FABP). Finalmente se mostrará el impacto de la identidad del halogenuro de arilo (Iodo o Bromo) respecto a la reactividad para la reacción de acoplamiento utilizada a partir de simulaciones computacionales.





XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
8

"ELIGE TU PROPIA AVENTURA": CÓMO LA ELECCIÓN DEL SOLVENTE ALTERA EL DESARROLLO DE REACCIONES MULTICOMPONENTE BASADAS EN ISONITRILOS.

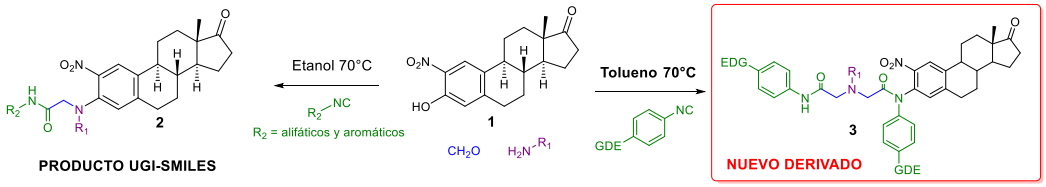
Cecilia I. Attorresi, Evelyn L. Bonifazi y Javier A. Ramírez

UMYMFOR (CONICET-UBA), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 1428, Argentina, attorresici@qo.fcen.uba.ar.

Palabras claves: Reacciones Multicomponente, Esteroides, Efecto del solvente

En las reacciones multicomponentes (MCR) tres o más reactivos generan, en un único paso y bajo las mismas condiciones de reacción, productos de alta complejidad estructural. Pero el tipo de producto obtenido es muy susceptible a las condiciones de reacción, en particular en lo que respecta al tipo de solvente utilizado. En nuestro grupo reportamos que en la reacción multicomponente de Ugi-Smiles (US), donde se condensan una amina, un compuesto carbonílico, un isonitrilo y orto-nitrofenol, se obtienen *N*-arilamidas cuando se utiliza etanol o tolueno como solvente, pero se obtienen 4-imidazolidinonas sustituidas cuando se emplea trifluoroetanol.[1]

A partir de este resultado exploramos sustratos más complejos. Al trabajar con 2-nitroestrona **1** como componente acídico de la reacción de US observamos que, mientras en etanol se obtienen los derivados US esperados **2**, en tolueno la reacción evoluciona hacia otro producto **3**, el cual incorpora además de la amina, dos moléculas de isonitrilo y dos moléculas del compuesto carbonílico.



Al estudiar el alcance de esta MCR en tolueno, observamos que la misma se vio favorecida tanto con aminas primarias alifáticas y bencílicas, pero la mayor dependencia en la evolución de la reacción se obtuvo al variar el tipo de isonitrilo, pues solo se produce cuando se emplean isonitrilos aromáticos con sustituyentes dadores de electrones (GDE). En este trabajo mostraremos el estudio exploratorio realizado, la caracterización estructural de los derivados de estructura general **3**, que hasta el momento no han sido descriptos en la literatura, y la postulación del posible mecanismo para su formación, que procedería vía reordenamiento "tipo Chapman" el cual solo se puede dar a partir de imidatos aromáticos.

Referencias:

1. Attorresi, C. I.; Bonifazi, E. L., Ramírez, J.A., Gola, G.F., *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 8944-8949.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
9

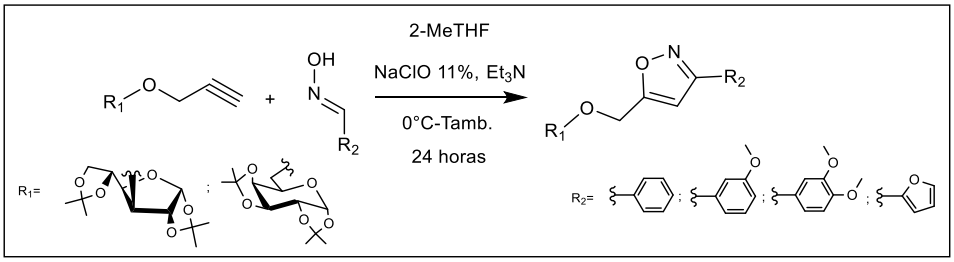
SINTESIS DE POTENCIALES HIPOGLUCEMIANTES Y ANTITUMORALES A PARTIR DE COMPONENTES DE LA BIOMASA

Aznar Ignacio, Macarena S. Le Pors, Darío Vargas, Pedro A. Colinas.

GICAR, CEDECOR (UNLP-CICBA), 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

Palabras claves: Carbohidratos, diabetes, cáncer.

Los carbohidratos constituyen uno de los principales componentes de la biomasa y han sido empleados en numerosas síntesis de compuestos bioactivos. Esto se debe a que son de fácil acceso, bajo costo, y se caracterizan por su variada estereoquímica, biodegradabilidad y baja toxicidad. Se han aprobado más de 170 principios activos farmacéuticos (API) comerciales basados en carbohidratos en el mundo. Dentro de esta variedad de APIs se destacan la acarbosa y la sotaglifozina, empleadas para el tratamiento de la diabetes.[1] En base a esta información, se estudió la síntesis de nuevos glicosilisoxazoles, utilizando métodos sintéticos accesibles y de bajo impacto ambiental a partir de carbohidratos. El diseño de estos glicósidos se orienta a la búsqueda de nuevos inhibidores de la α-glucosidasa y de la anhidrasa carbónica, con el fin de obtener nuevos agentes hipoglucemiantes y/o antitumorales respectivamente.[2] Los glicosilisoxazoles fueron obtenidos con muy buenos rendimientos empleando la cicloadición de óxidos de nitrilo a propargil glicósidos.[3] Posteriormente, se estudió el perfil inhibitorio de los glicósidos frente a la α-glucosidasa y a las isozimas IX y XII de la anhidrasa carbónica, las cuales son sobreexpresadas por tejidos tumorales. A fin de comprender los resultados obtenidos se realizó un análisis sencillo de docking molecular del sitio activo enzimático con los compuestos obtenidos e inhibidores conocidos. El conjunto de información obtenido permite avanzar en el diseño de nuevos agentes hipoglucemiantes y antitumorales.



Referencias:

1. Pan, L.; Cai, L.; Liu, C.; Liu, D.; Li, G; Linhardt, R. J.; Yu, G. *Curr. Op. Biotechnol*. **2021**, *69*, 191–198.
2. Ferreira, S.; Sodero, A. C. R.; Cardoso, M. F. C.; Lima, E. S.; Kaiser, C. R.; Silva, F. P.; Ferreira, V. F. *J. Med. Chem*. **2010**, *53*, 2364-2375.
3. Le Pors, M. S.; Barri, I. A.; Riafrecha, L. E.; Echeverría, G. A.; Piro, O. E.; Colinas, P. A. *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202104379.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
10

HÍBRIDOS 1,2,3-TRIAZOL/ERGOSTEROL COMO POTENCIALES INHIBIDORES DUALES SOBRE β-CATENINA Y STAT3

Mitchell E. Bacho[1,2], Yeray A. Rodriguez-Nuñez[1].

[1] Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias Exactas, Laboratorio de Síntesis Orgánica y Organometálica. Universidad Andres Bello, Av. República 330, Santiago, 8370186, Chile, m.bacholemus@uandresbello.edu
[2] Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias Exactas, Laboratorio de Farmacología Molecular, Universidad Andres Bello, Quillota 980, Viña del Mar, 2531015, Chile, yeray.rodriguez@unab.cl.

Palabras claves: híbridos esteroidales, compuestos anticancerígenos, modelamiento molecular.

Los esteroides son una gama de compuestos naturales que se pueden encontrar en fuentes vegetales y animales. Se caracterizan por presentar propiedades estructurales, en algunos organismos, como también protección sobre enfermedades crónicas como son afecciones cardiovasculares, hepatológicas, diabetes y cáncer[1]. Esta última presenta un interés latente, ya que es una problemática mundial por resolver. A raíz de ello, este trabajo se enfoca en la síntesis por medio de una cicloadición [3+2] del sistema fenilazida-ergostanona[2], caracterización estructural y estudios de modelamiento molecular de sus derivados sobre las enzimas β-catenina y STAT3, blancos terapéuticos ligados a la proliferación del cáncer.

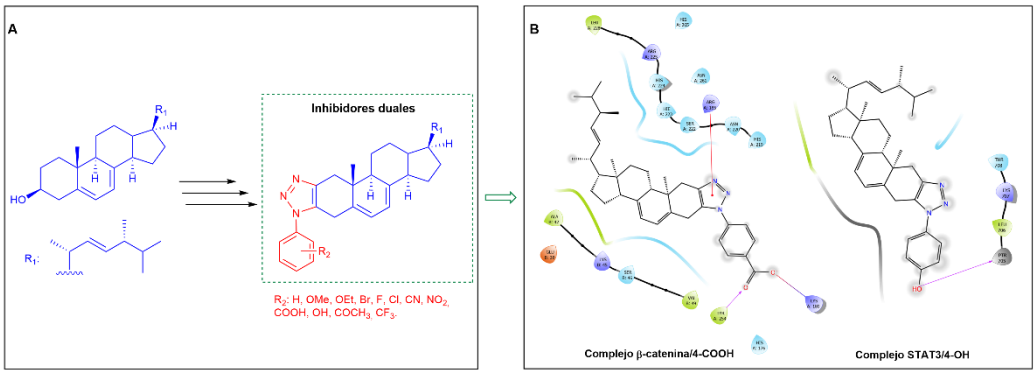


Figura 1. Propuesta sintética de híbridos ergosterol/1,2,3-triazoles y *targets* enzimáticos: Complejo β-catenina/4-COOH (PDB: 1JDH) y STAT3/4-OH (PDB: 1BG1).

Los estudios de acoplamiento molecular han mostrado una estrecha unión de los derivados con el dominio SH2 en STAT3[3]. Específicamente, se ha observado que los compuestos capaces de generar puentes de hidrógeno, con el grupo fosfato de la tirosina fosforilada TYR705, presentan mayor afinidad con dicho dominio. Asimismo, en la cavidad activa para β-catenina, se observa que grupos aceptores de electrones, como sustituyentes en el anillo fenilo, posibilitan la generación de interacciones favorables con el fragmento TYR254. A raíz de estos hallazgos preliminares, es posible optimizar estos híbridos para obtener análogos adecuados para su futura evaluación biológica.

Referencias:

1. Woyengo, T. A., Ramprasath, V. R. & Jones, P. J. H. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2009**, 63, 813–820.
2. Adluri B. Shashank, S. Karthik, R. Madhavachary, *et. al. Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 16877–16881.
3. Sgrignani, J.; Garofalo, *et. al. Int. J. Mol. Sci*. **2018**, 19, 1591-1605.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 11

SÍNTESIS FOTOCATALÍTICA DE SELENUROS PERFLUORADOS EN MEDIO ACUOSO

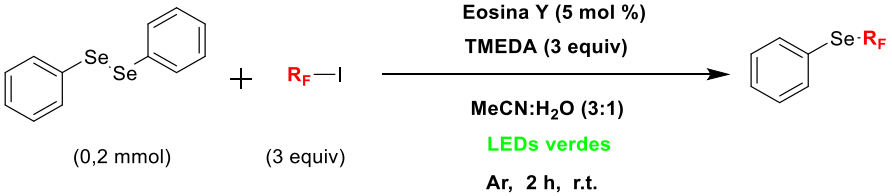
Loydel Torres Barroso, Damian E. Yerien, Alberto Postigo y **Sebastián Barata-Vallejo**

Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CABA, 1113, Argentina, loydel.torres@docente.ffyb.uba.ar

Palabras claves: Difenil Diselenuro, Perfluoralquilación, Fotoorganocatálisis.

La química del flúor ha sido ampliamente desarrollada y valorada en las últimas décadas por sus contribuciones a las ciencias de la vida, los materiales y la energía.[1] A su vez, los compuestos orgánicos que contienen selenio han demostrado tener aplicaciones prometedoras en la industria farmacéutica y nanotecnológica.[2] Consecuentemente, la asociación del flúor y selenio en sustratos orgánicos podría constituir objetivos valiosos para numerosas aplicaciones en variadas áreas de la ciencia. Nuestro grupo de trabajo tiene amplia experiencia en la introducción de restos perfluoralquilos (R_F) en diferentes familias de compuestos orgánicos, especialmente mediante metodologías que involucran radicales libres.[3]

El presente trabajo propone una metodología original para la síntesis de perfluoralquil fenil selenoéteres a partir de difenildiselenuro basada en la generación fotocatalítica de radicales R_F, a partir de yoduros de perfluoralquilo (R_FI), empleando Eosina Y como fotocatalizador, *N,N,N`,N`*-tetrametiletilendiamina (TMEDA) como donor sacrificial y bajo irradiación con LEDs verdes (525 nm) en un sistema acuoso de acetonitrilo-agua (3:1).



(0,2 mmol) (3 equiv)

R_F	(%)[a]
CF_3	98
C_2F_4H	98
C_4F_9	99
C_6F_{13}	99
C_8F_{17}	99
$C_{10}F_{21}$	99

[a] Rendimiento mediante integración de RMN ^1H

En resumen, se ha desarrollado un método fotocatalítico eficiente para la síntesis de aril-perfluoralquil selenuros a partir del difenil diselenuro y R_FI en una reacción de un solo paso, en condiciones suaves y con rendimientos cuantitativos. El agregado del co-solvente agua resultó fundamental para obtener conversión completa de sustrato a productos en tiempos cortos de reacción.

Referencias:

1. Schiesser, S.; Chepliaka, H.; Kollback, J.; Quennesson, T.; Czechtizky, W.; Cox, R. *J. Med. Chem*. **2020**, *63*, 13076–13089.
2. Tanini, D.; Capperucci, A.; Locuoco, M.; Ferraroni, M.; Costantino, G.; Angeli, A.; Supuran, C. T. *Bioorg. Chem.* **2022**, *122*, 105751.
3. Barata-Vallejo, S.; Yerien, D.; Postigo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *36*, 7869-7875.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 12

REORDENAMIENTO NEWMAN-KWART ELECTROCATALIZADO PARA LA REVALORIZACIÓN DE BIOMASA

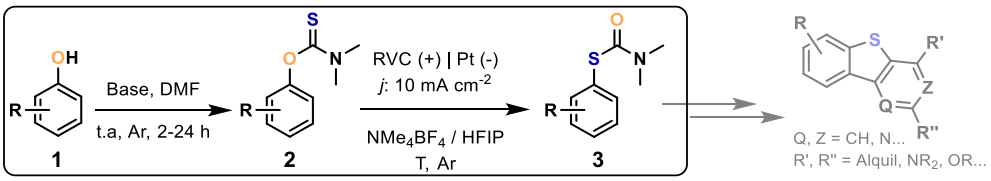
Sofia Caby,[1] Patrick Enders,[2] Robert Francke,[2] Mario Lanteri,[3] **Javier I. Bardagi**[1]

[1]INFIQC-CONICET, Dpto. de Química Orgánica - Facultad de Cs. Químicas - Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, Córdoba, X5000HUA, Argentina. [2]Leibniz Institute for Catalysis, Institute of Chemistry - Rostock University, Rostock, 18059, Germany.[3] IMITAB-CONICET, Instituto de Ciencias Básicas y Aplicadas - Universidad de Villa María, Villa María, X5900LQC, Argentina. e-mail: jibardagi@unc.edu.ar

Palabras claves: ELECTROCATALISIS, BIOMASA, TIOL.

Debido a la creciente demanda energética, el aumento de emisiones de gases de efecto invernadero y el agotamiento de los combustibles fósiles, el concepto de biorrefinería tomó más valor, convirtiendo la biomasa en diferentes clases de biocombustibles y productos mediante tecnologías, preferentemente, de bajo impacto ambiental.[1] En este contexto, una transformación química como el reordenamiento de Newman-Kwart (NKR) constituye un gran aporte al desarrollo de la biorrefinería, dado que permite la transformación de fenoles a compuestos conteniendo azufres, tales como sulfonas, sulfóxidos o tioéteres.

En este trabajo se amplía la aplicación sintética del NKR electrocatalizado,[2] hacia tiocarbamatos derivados de biomasa, dentro de una estrategia de transformación de alcoholes aromáticos en derivados de azufre. Como sustratos se emplearon fenoles y polifenoles que componen la lignina (alcoholes coniferilo, p-cumarilo y sinapilo) o están presentes en el tegumento de maní tales como resveratrol y quercetina (**1**). Se llevó a cabo la síntesis de los *O*-ariltiocarbamatos correspondientes (**2**) para su posterior reordenamiento a *S*-ariltiocarbamatos (**3**), empleando una reacción de electrocatalítica en condiciones galvanostáticas, celda no dividida, cortos tiempos de reacción, temperatura ambiente. Se logró el reordenamiento con buenos rendimientos para aquellos sustratos con grupos donadores de electrones, obteniendo compuestos nuevos que no fueron reportados previamente en biografía. Para aquellos sustratos que no reordenaron, se empleó una NKR promovida térmicamente,[3] y/o uno que emplea nitrato de amonio cérico como oxidante químico, evaluando comparativamente alcances y limitaciones de cada una de ellas.



Referencias:

1. Sawatdeenarunat, C.; Nam, H.; Adhikari, S.; Sung, S.; Khanal, S. K. *Bioresour Technol.* **2018**, 250, 140-147.
2. Broese T.; Roesel A. F.; Prudlik A.; Francke R. *Org Lett*. **2018,** 20, 7483-7487.
3. Lloyd-Jones, G. C.; Moseley,J. D; Renny, J. S. *Synthesis*, **2008**, 661–689.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
13

SÍNTESIS EFICIENTE DE GLICOSIL-1,3-DICETONAS

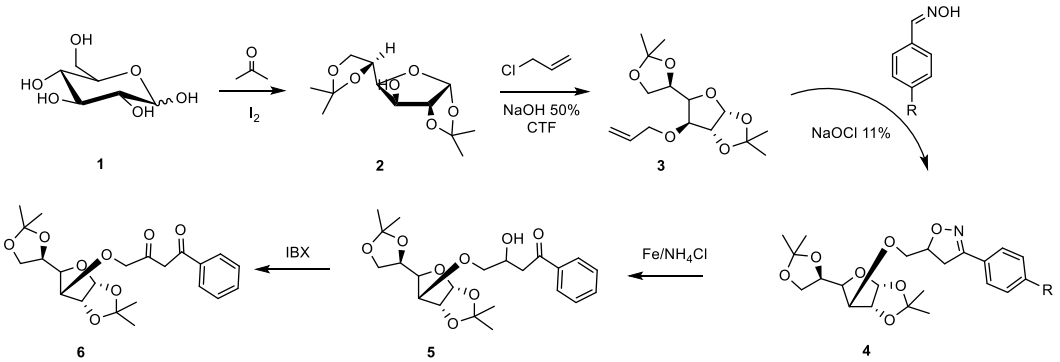
Ivan A. Barri, Pedro A. Colinas.

GICAR, CEDECOR, (UNLP-CICBA), 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

Palabras claves: Carbohidratos, β-dicarbonílico, isoxazolinas

Las 1,3-dicetonas resultan de gran importancia en síntesis orgánica debido a su utilidad como bloques de construcción versátiles para la formación de diversos compuestos más complejos.[1] Se han descripto varias metodologías de síntesis[2] y en nuestro trabajo el objetivo es la obtención de glicosil-1,3-dicetonas a partir de glicosil isoxazolinas.

La obtención de dichos compuestos parte de la protección de D-glucosa o D-galactosa con acetona para formar isopropiliden glicósidos (**2**) que luego reaccionaron con cloruro de alilo en medio básico formando alil glicósidos (**3**). Estos últimos forman isoxazolinas (**4**) con oximas derivadas de aldehídos aromáticos o alifáticos, las cuales se redujeron a 1,3-hidroxicetonas (**5**) con hierro y cloruro de amonio. Las hidroxicetonas fueron oxidadas con ácido iodoxibenzoico (IBX) para formar las correspondientes 1,3-dicetonas (**6**). Se representa un ejemplo con D-glucosa como reactivo de partida en el Esquema 1.



Cada una de las etapas de la metodología sintética mostraron rendimientos mayores al 70%. Todos los productos fueron aislados y purificados de manera satisfactoria empleando cromatografía en columna y/o recristalización. Se realizaron estudios de RMN de ^{1}H y ^{13}C para todos los glicósidos sintetizados, lo cual permitió caracterizarlos de manera adecuada. Posteriormente se utilizaron las 1,3-dicetonas en una síntesis modelo de glicosil pirazoles empleando fenilhidracina con rendimientos mayores al 80%.

Referencias:

1. Talbi, S.; Dib, M.; Bouissane, L.; Abderrafia, H.; Rabi, S.; Khouili, M. *Curr. Org. Synth.* **2022**, *19 (2)*, 220 – 245
2. De Gonzalo, G; Alcántara, A. R. *Pharm.* **2021**, *14*, 1043

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
14

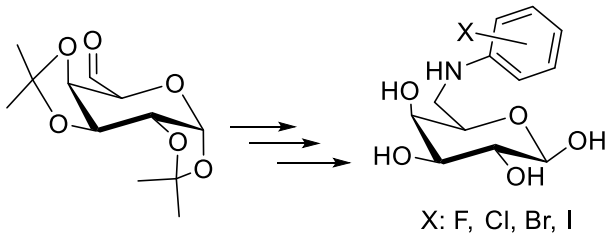
NUEVA FAMILIA DE 6-DEOXI 6-AMINOGALACTÓSIDOS: SÍNTESIS Y ANÁLISIS ESTRUCTURAL

Natividad Bejarano Rengel, Juliana Esteche, Omar Guaymás, Marina Ledesma, Cintia Santiago y 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, natividadbejarano@quimica.unlp.edu.ar.

Palabras claves: aminoglicosidos, ácido trifluoroacético, desprotección.

La funcionalización de carbohidratos para preparar glicomiméticos, productos naturales y compuestos para el estudio de la glicobiología es una temática de investigación de creciente interés.[1] Mientras que las reacciones de *O*-funcionalización son centrales y ampliamente estudiadas, la introducción de *N*-sustituyentes está poco desarrollada a pesar de que los aminoazúcares son una subestructura presente en numerosos compuestos bioactivos.[2] En este trabajo se presenta la síntesis y un estudio completo estructural de nuevos 6-deoxi-6-*N*-haloaril-galactósidos.



Se sintetizó de acuerdo con métodos conocidos la 1,2;3,4-di-*O*-isopropiliden-α-D-galacto-hexadialdo-1,5-piranosa que mediante reacciones de condensación con anilinas halo sustituidas genera las correspondientes bases de Schiff. Esta reacción fue optimizada ya que en algunos casos se detectó la formación de *N*, *N*-diaril derivados que al ser compuestos cristalinos pudieron identificarse inequívocamente mediante difracción de rayos X. Los compuestos insaturados se reducen satisfactoriamente con $NaBH_4$, finalmente se desprotegen los grupos isopropilideno con ácido trifluoroacético para dar los productos esperados con rendimientos regulares a buenos en todos los casos. Los productos fueron caracterizados estructuralmente con espectroscopia de RMN ^1H y ^{13}C, y mediante difracción de rayos X en dos casos, obteniendo importante información tanto en solución como en estado sólido.

Referencias

1. Ernst, B., & Magnani, J. L. *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2009,** *8*, 661-677.
2. Skarbek, K., & Milewska, M. J. *Carbohydr. Res.*, **2016**, *434*, 44-71.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
15

HIGH THROUGHPUT SCREENING (HTS) APLICADO A LA SÍNTESIS DE SUSTANCIAS RELACIONADAS DE IFAs

Lucía Gandolfi Donadío[1,2], Luciano Paolo[1], **Ana Bellomo**[1,2]

1 Depto. de Ingredientes Activos y Biorrefinerías, Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI), San Martin, B1650WAB, Buenos Aires, Argentina; [2] Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), abellomo@inti.gob.ar

Palabras claves: Paralelización, microescala, Ibuprofeno impureza C.

HTS es una tecnología que busca identificar rápidamente las mejores condiciones de reacción para una determinada transformación química y tiene como características distintivas la *paralelización* de experimentos y el trabajo en *microescala* (2.5–10 µmol).[1] Las Sustancias Relacionadas (SR) son impurezas presentes en los IFAs (ingredientes farmacéuticos activos) que pueden generarse durante el proceso de síntesis del IFA, la elaboración y/o almacenamiento del producto. Su presencia y concentración deben controlarse según lo indicado en Farmacopeas. A través de la síntesis química se puede acceder a cantidad suficiente de SR para desarrollar MRs (materiales de referencia) de estos compuestos para monitorear y controlar la pureza de los productos farmacéuticos. Como caso de estudio, se seleccionó la impureza C de ibuprofeno (**1**) (Figura 1).

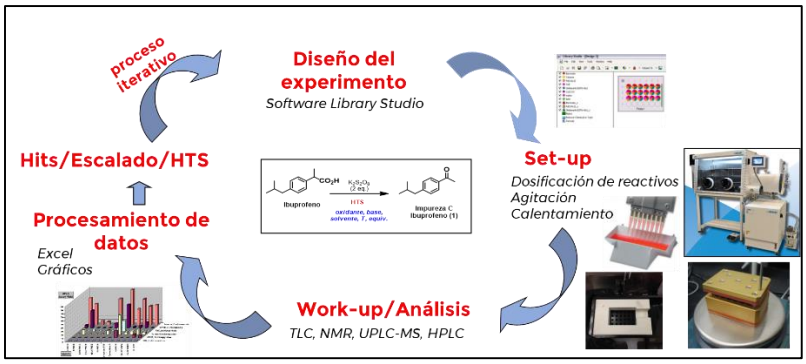


Figura 1. Síntesis de **1** por descarboxilación oxidativa usando HTS

La obtención de **1** fue reportada utilizando $K_2S_2O_8$ (89%) a partir de ibuprofeno.[2] En nuestro laboratorio, luego de varios intentos de optimización de proceso, se alcanzó un 40% de **1**. Con el objetivo de aumentar este rendimiento, se ensayaron distintas condiciones empleando HTS y en este trabajo se presentan los resultados obtenidos siguiendo el flujo de la Figura 1. Se realizaron 216 reacciones en viales de 1 mL. Los escalados de los *hits* de HTS dieron lugar a la obtención de **1** en 65% rendimiento y a nuevas metodologías de descarboxilación oxidativa a ser aplicadas sobre otros ácidos fenil acéticos.

Referencias:

1. Schmink, J. R.; Bellomo, A.; Berritt, S. *Aldrichimica Acta* **2013**, *46*, 71-80.
2. Mete, T. B.; Khopade, T. M.; Bhat, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2822-2825.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 16

DISEÑO, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE UNA SONDA MULTIFUNCIONAL BASADA EN BODIPY PARA TERAPIA POR CAPTURA NEUTRÓNICA DE BORO (BNCT)

Oriana N. Beraldi[1], Cristian Cascardo[2], María Silvina Olivera[3], Verónica Mestre Ahumada[2], Hebe A. Durán[2] y Luciana Giordano[1].

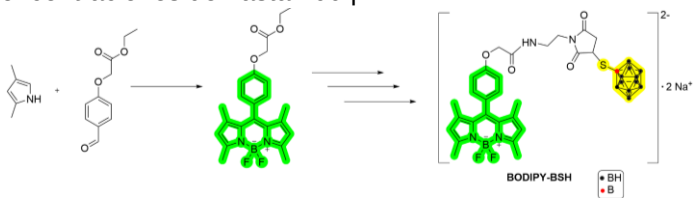
[1]CIBION-CONICET, Ciudad de Buenos Aires, 1425, Argentina. E-mail: orianaberaldi@cibion.conicet.gov.ar
[2]Gerencia de Investigación y Aplicaciones, INN, CAC, CNEA-CONICET, Buenos Aires, 1650, Argentina.
[3]Departamento Coordinación BNCT, CAC, CNEA, Buenos Aires, 1650, Argentina.

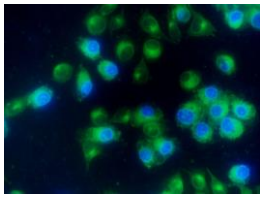
Palabras claves: BODIPY, BNCT, Cáncer.

La terapia por captura neutrónica de boro (**BNCT**) consiste en la incorporación selectiva por parte de las células tumorales de un compuesto enriquecido en ^{10}B, y la posterior irradiación del paciente con neutrones térmicos para que se produzca la captación por ^{10}B, lo que genera una partícula de ^{7}Li y una partícula α. Las mismas tienen un rango de 5-10 µm, produciendo efecto radiobiológico selectivamente en las células que incorporaron ^{10}B, sin dañar el tejido normal. BSH ($[B_{12}H_{11}SH]^{2-}$) es un clúster de boro, aprobado para su uso en BNCT como sal disódica. Las técnicas de imagen por fluorescencia son herramientas poderosas que permiten la visualización y análisis de la ubicación de biomoléculas debido a su alta resolución espacio-temporal. Los fluoróforos basados en boro, borodipirrometendifluoruro (BODIPY), son ampliamente utilizados para este propósito y, además, presentan una dualidad intrínseca de fluorescencia/BNCT.

Aquí presentamos un nuevo compuesto basado en BODIPY, al cual se le incorporó una unidad de BSH mediante una secuencia sintética de 5 pasos, conjugándolo a un grupo maleimida. **BODIPY-BSH** presenta una alta solubilidad en agua, de al menos 0,05 mg/µL. Se evaluó citotoxicidad mediante ensayo de MTT en células de melanoma (A375), de cáncer de pulmón (A549) y de cáncer de mama (MCF-7), para diferentes concentraciones. No se halló citotoxicidad hasta 100 µM. Se observó la incorporación de B a las células mediante microscopía de fluorescencia y se cuantificó la incorporación de ^{10}B en cada línea celular mediante ICP-AES. Los valores obtenidos fueron similares a los hallados en la literatura para BSH y compuestos relacionados, con un máximo de incorporación a las 2 hs de incubación. Se ensayó BNCT en células A375 luego de incubar con 100 µM de BODIPY-BSH por 2 hs e irradiar con neutrones. La reducción de la viabilidad celular, evaluada mediante MTT, fue del (31,52 ± 9,74)% para el control de irradiación, y de (50,57 ± 5,06)% para el tratamiento de BNCT.

Concluimos que este nuevo compuesto es un agente prometedor para BNCT, al menos en concentraciones de hasta 100 µM.





XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS ONE-POT DE 1H-TETRAZOLES 5-SUSTITUIDOS PROMOVIDA POR NANOPARTÍCULAS METÁLICAS SOPORTADAS

Esteban E. Bjerg, Eduardo Buxaderas, Yanina Moglie y Gabriel Radivoy.

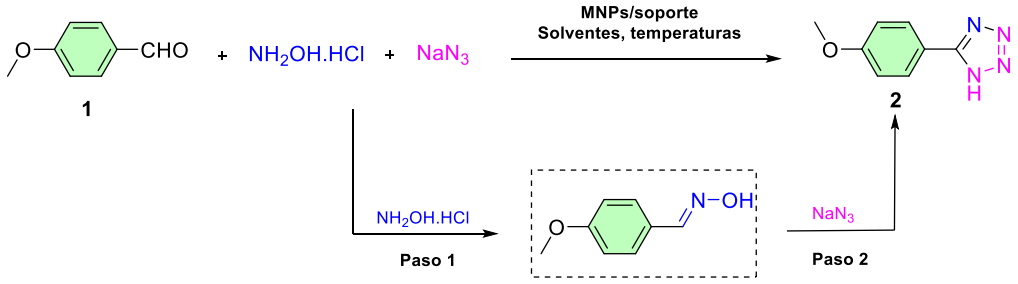
INQUISUR- Instituto de Química del Sur (CONICET-UNS) – Grupo de Nanocatálisis y Síntesis orgánica del Sur (NANOSYN). Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, CP:8000, Buenos Aires, Argentina, esteban.bjerg@gmail.com

Palabras claves: Tetrazoles, Nanocatálisis, Cobre.

Los tetrazoles son compuestos heterocíclicos nitrogenados de cinco miembros conformados por cuatro átomos de nitrógeno y uno de carbono. Estos compuestos no existen en la naturaleza y son los heterociclos estables con el mayor número de átomos de nitrógeno. Los derivados de tetrazoles son ampliamente investigados por su potencial aplicabilidad en química medicinal.[1]

Uno de los métodos más simples para la síntesis de 1H-tetrazoles 5-sustituidos y sus derivados consiste en la reacción de adición 1,3-dipolar, entre oximas (generadas *in situ* a partir de aldehídos) y azidas.[2]

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos en la optimización de las condiciones de reacción para la síntesis one-pot de 1H-tetrazoles 5-sustituidos empleando como catalizadores nanopartículas de cobre (CuNPs), hierro (FeNPs), y cobalto (CoNPs), soportadas sobre diferentes materiales. Se empleó *p*-anisaldehído como sustrato modelo, clorhidrato de hidroxilamina ($NH_2OH \cdot HCl$), azida de sodio (NaN_3) y distintos nanocatalizadores metálicos (2 mol%). Se estudió la reacción utilizando una gran variedad de solventes, temperaturas y métodos de calentamiento (calentamiento convencional o calentamiento por microondas).



Las nanopartículas de cobre soportadas sobre carbón activado (CuNPs/C) fueron las más eficientes de todas, obteniendo el correspondiente producto de cicloadición (2) con un 78% de conve

Referencias:

1. C. G. Neochoritis, T. Zhao and A. Dömling, *Chem. Rev.*, **2019**, 119, 1970–2042.
2. R. Vishawakarma, C. Gadipelly, L. K. Mannepali, *ChemistrySelect*, **2022**, 7.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
18

SÍNTESIS DE PROPARGILAMINAS MEDIANTE REACCIONES DE ACOPLAMIENTO TRICOMPONENTE CATALIZADAS POR COMPLEJOS NHC-Ag(I) CONTENIENDO LIGANDOS GLICOSÍDICOS

Esteban E. Bjerg, Ariana W. Hobsteter, Yanina Moglie, Marcos J. Lo Fiego, Gustavo F. Silbestri y Gabriel Radivoy

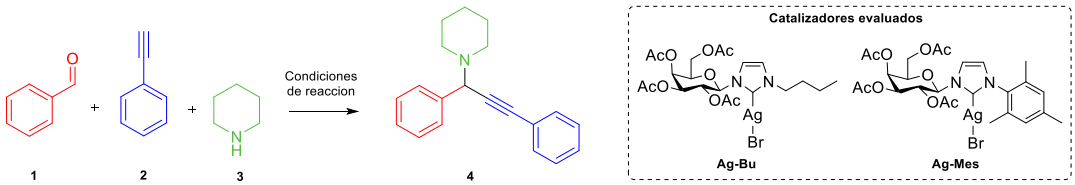
INQUISUR - Instituto de Química del Sur (CONICET-UNS), Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, CP: 8000, Buenos Aires, Argentina, esteban.bjerg@gmail.com.

Palabras claves: Propargilaminas, acoplamiento tricomponente A^3, complejos NHC-Ag(I).

Las propargilaminas son una clase de compuestos versátiles que se utilizan ampliamente como precursores en la síntesis de compuestos heterocíclicos. Sus derivados son potenciales agentes antiapoptóticos, resultando de gran interés por su rol como compuestos neuroprotectores. El método más eficiente para su síntesis son las reacciones de acoplamiento tricomponente A^3 (aldehído, alquino, amina), las cuales presentan gran económica atómica y minimizan el uso de solvente y costo energético.[1]

Por su parte, los carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) se han vuelto ligandos de gran importancia en la coordinación con metales de transición, entre ellos la plata, y su aplicación predominante ha sido en catálisis química. Los complejos NHC-Ag(I) son fácilmente sintetizados por deprotonación de una sal de imidazolio utilizando AgO_2 como precursor básico, logrando rendimientos cuantitativos.[2]

En este trabajo se probaron dos nuevos complejos NHC-Ag(I) conteniendo ligandos glicosídicos, para promover el acoplamiento tricomponente. Se realizó la optimización de la reacción empleando como sustratos de partida benzaldehído, fenilacetileno y piperidina. Las mejores condiciones se encontraron utilizando el catalizador de Ag-Bu (3 mol%), a 80 °C en ausencia de solvente, durante 24 h, obteniendo una conversión del 80 % y una selectividad del 100 % al producto de interés.



En función de estos resultados prometedores se evaluará la reducción de tiempos de reacción, disminución de carga del catalizador, recuperación y reutilización del catalizador y el alcance de la metodología.

Referencias:

1. Mariconda A., Sirignano, M, Costabile C., Longo P., *Mol. Catal.*, **2020**, *480*, 110570.
2. Hobsteter, A. W.; Badajoz, M. A.; Lo Fiego, M. J.; Silbestri, G. F. *ACS Omega* **2022**, *7*, 25, 21788–21799.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
19

BIOMARCADORES PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS. SÍNTESIS Y CONJUGACIÓN DE UN ANTÍGENO RAMIFICADO CON α-D-GAL

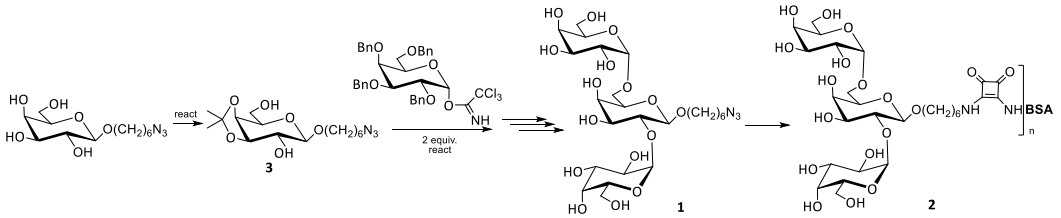
Esteban Bodmer, María Eugenia Giorgi, Carla Marino

Universidad de Buenos Aires, CIHIDECAR CONICET-UBA, Dpto. de Química. Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires (1428), Argentina. e-mail: ebodmer@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: neoglicoconjugado, unidad antigénica, glicosidación regio y estereoselectiva.

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas y la evaluación de la respuesta terapéutica se ven entorpecidos por la falta de biomarcadores efectivos. El *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico de la enfermedad, expresa en estadíos del mamífero mucinas ancladas a su superficie a través de glicosilfosfatidilinositol, cuyos *O*-glicanos se encuentran en su mayoría ramificados con α-D-galactopiranosa (α-D-Gal) terminal. Dichas unidades están ausentes en los humanos, y por lo tanto, son altamente inmunogénicas. Se han sintetizado y testeado en ensayos de ELISA diversos oligosacáridos con esta unidad antigénica, y en muchos casos la respuesta ha sido positiva.[1,2] Recientemente hemos demostrado que α-D-Gal*p*(1→3)-β-D-Gal*p*(1→4)-D-Glc*p* constituye una herramienta útil y sencilla para la evaluación de la eficacia terapéutica de la enfermedad de Chagas pediátrica.[3]

Con la finalidad de disponer de otros antígenos sintéticos con diferente selectividad y sus correspondientes neoglicoconjugados, en esta oportunidad describimos la síntesis del trisacárido 6-azidohexyl α-D-Gal*p*(1→2)[α-D-Gal*p*(1→6)]-β-D-Gal*p* (**1**) y el neoglicoconjugado con BSA **2**, para evaluar su potencialidad como biomarcador en el seguimiento de pacientes chagásicos pediátricos congénitos. Se describe una ruta muy directa y eficiente, realizando una glicosidación regio y estereoselectiva de 6-azidohexyl β-D-Gal*p* vía el acetónido **3**, seguida de las etapas de desprotección, reducción del grupo azido y conjugación a BSA por el método del escuarato de dialquilo.[2]



Referencias:

1. Schocker N.S., et.al. Witczak, Z. J., Bielski, R., Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2018; pp 195-211.
2. Lopez, R.; Giorgi, M.E.; Toro Melgajero, L.; Duvcrey, I.; Boluoz, V.; González-Salas, D.; Cámara, M. M.; Buscaglia, C A.; Lederkremer, R. M.; Marino, C. *Carbohydr. Res*. **2019**, *478*, 58-67.
3. Resultados no publicados.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
20

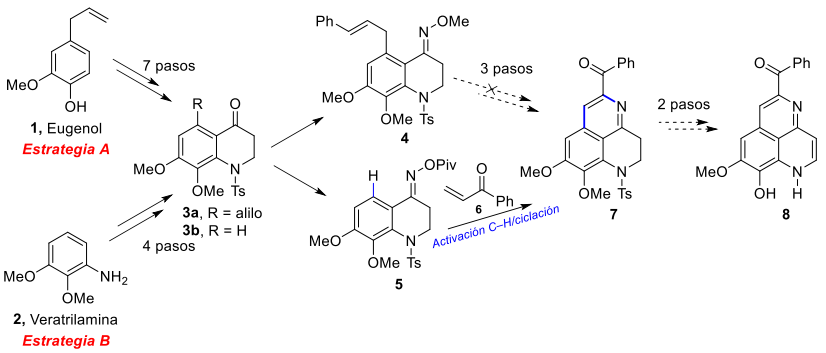
ESTRATEGIAS SINTÉTICAS MODULARES Y ACTIVACIÓN C–H EN LA OBTENCIÓN DE AAPTAMINOIDES

Santiago J. Bolivar A.,[1] Didier F. Vargas,[2] Teodoro S. Kaufman,[2] Sebastián A. Testero,[1] Enrique L. Larghi[1]

Instituto de Química Rosario - IQUIR (CONICET/UNR), [1]Predio CCT-Rosario, Ocampo y Esmeralda, Rosario (2000), Argentina; [2] Predio FBIOyF (UNR) Suipacha 531, Rosario. bolivaravila@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: Activación C-H, Aza-Heterociclos, Aaptaminoides.

La extensa variedad de organismos que habitan el ecosistema marino se refleja en la plétora de sustancias químicas que producen.[1] A su vez, estos compuestos sirven de inspiración para metodologías de síntesis orgánica que permitan su obtención de forma eficiente. Con tal fin, se plantéo la síntesis de 5-benzoil-9-demetilaaptamina (**8**) un producto natural aislado de la esponja *Aaptos suberitoides*.[2] Con base en nuestro análisis retrosintético, se propusieron dos estrategias posibles (A y B). La síntesis se intentó inicialmente recurriendo a la *Estrategia A*, donde se utilizó como material de partida eugenol (**1**), el cual fue transformado en la quinolona **3a** a través de un conjunto de etapas sintéticas entre las que se destacaron una ciclación bajo promoción por el reactivo de Eaton, una metátesis cruzada de olefinas catalizada por Grubbs II y una etapa de metoximación, para generar el compuesto **4**. Sin embargo, dificultades inherentes a su preparación nos inclinaron hacia una alternativa sintética más concisa y eficiente.



Esquema. Estrategias sintéticas hacia la obtención de 5-benzoil-9-demetilaaptamina (**8**).

Para esto, se desplegó la *Estrategia B* desde veratrilamina (**2**), que en 4 etapas permitió obtener el intermediario quinolónico clave **3b**. A continuación, los pasos de oximación-pivaloilación y posterior reacción de activación C–H/ciclación de **5** y **6** bajo catálisis de Rh(III),[3] permitieron obtener el precursor clave **7**, en ruta hacia **8**. Este cambio de estrategia redujo la síntesis del esqueleto aaptaminoide a 6 etapas.

Referencias:

1. Altmann, K. *Chimia*, **2017**, *71*, 646–652.
2. Pham, C.D.; *et al*. *J. Nat. Prod.,* **2013**, *76*, 103–106.
3. Yuan, G.; *et al. Org. Lett*. **2019**, *21*, 1430–1433.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 21

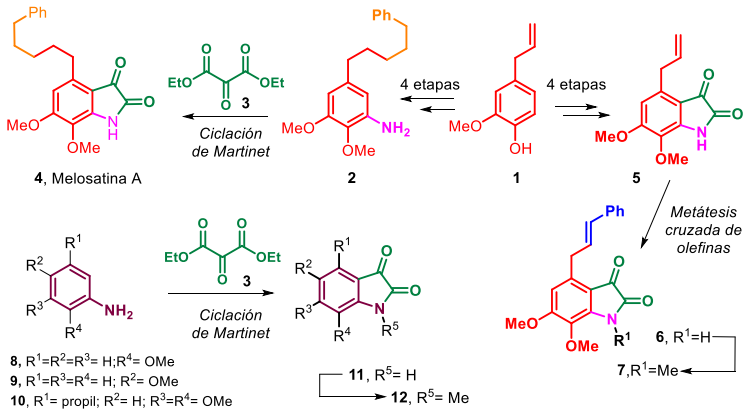
NUEVA ESTRATEGIA EN LA SÍNTESIS TOTAL DE MELOSATINA A: PARTIENDO DE EUGENOL. GENERACIÓN DE DERIVADOS ISATÍNICOS MEDIANTE REACCIÓN DE MARTINET

Santiago J. Bolivar A.,[1] Luciano, Carraud,[2] Gabriela N. Ledesma,[1] Teodoro S. Kaufman,[2] Sebastián A. Testero,[1] Enrique L. Larghi[1]

Instituto de Química Rosario - IQUIR (CONICET/UNR): [1]Predio CCT-Rosario, Ocampo y Esmeralda, Rosario (2000), Argentina; [2] Predio FBIOyF (UNR) Suipacha 531, Rosario. bolivaravila@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: síntesis total, Melosatina A, Reacción de Martinet.

Las isatinas (1*H*-indol-2,3-dionas), son compuestos biológicamente activos obtenidos mayoritariamente de plantas del género *Isatis*. Un ejemplo particular es Melosatina A, aislada de *Melochia tomentosa* L. (Malvaceae), especie arbustiva del caribe. Basados en nuestro interés por sintetizar compuestos heterocíclicos de estructura singular y explorar su bioactividad, se propuso una nueva aproximación sintética para obtener este producto natural y sus derivados. Con miras a esto, se empleó como material de partida eugenol (**1**), que luego de 4 etapas, permitió obtener la anilina **2**, un intermediario clave para implementar la reacción de Martinet. Al reaccionar **2** con **3**, se obtuvo el producto natural **4** con 60% de rendimiento global.[1] El espectro de RMN de ^{1}H de **4** coincidió con el reportado,[2] informándose también por primera vez el espectro de RMN de ^{13}C y la resolución estructural por difracción de rayos-X en monocristales. Aprovechando esta eficiente estrategia de ciclación, se prepararon otras isatinas (**5**, **6**, **7, 11 y 12**) partiendo de las anilinas **8**-**10.**



Esquema. Representación sintética para la obtención de Melosatina A y derivados isatínicos.

En vista de lo expuesto anteriormente, se desarrolló un enfoque modular eficiente que utiliza anilinas como intermediarios claves para la síntesis de isatinas conteniendo distintos grupos funcionales, con miras a ser ensayadas como citotóxicos.

Referencias

1. Bolivar Ávila, S. J., *et al*. *ACS Omega* **2023**, *8*, 23174–23181.
2. Kapadia, G. J., *et al*. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2441–2447.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 22

SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE (*S*)-3-HIDROXIBUTIRATO DE ETILO UTILIZANDO SEMILLAS ENTERAS DE *LUPINUS ALBUS* L. (FABACEAE) COMO BIOCATALIZADOR

Sebastián Tortarolo[1], **Daniela L. Bordón**[1,2,4], Gabriela I. Demmel[2], Ana. M. Vázquez[2], Miriángeles Díaz Panero[2], Juan. J. Cantero[3], Laura I. Rossi[4], Mario L. Aimar[1].

[1]Cátedra de Química Aplicada, Departamento de Química, FCEFyN, UNC, Córdoba, X5016GCA, Argentina. [2]Cátedra de Tecnología Química, Facultad de Cs. Qs., UCC, Córdoba, X5016DHK, Argentina. [3]Departamento de Biología Agrícola, Facultad de Agronomía y Veterinaria, UNRC, Río Cuarto, X5804BYA Argentina. [4]CONICET-INFIQC, SuNaLab, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, X5000HUA, Argentina. E-mail: daniela.bordon@unc.edu.ar.

Palabras claves: semillas de *Lupinus albus*, acetoacetato de etilo, (*S*)-3-hidroxibutirato de etilo.

(*S*)-3-hidroxibutirato de etilo [(*S*)-3-EHB] es un intermediario clave en la síntesis de compuestos bioactivos (fármacos, productos naturales, feromonas, etc.)[1-6]. En la búsqueda de nuevos métodos biocatalíticos para su producción, se llevó a cabo un screening utilizando semillas enteras para tratar de identificar aquellas que sean capaces de reducir estereoselectivamente el acetoacetato de etilo (EAA). Como resultado, las semillas de *Lupinus albus* L. (Fabaceae) demostraron ser las más eficientes. Para optimizar el proceso se utilizó una Metodología de Superficie de Respuesta (diseño experimental Box–Behnken) analizando el efecto de cinco variables independientes sobre el porcentaje de conversión (%) y exceso enantiomérico (e.e.%). Las condiciones óptimas fueron: 50 mM de concentración de sustrato; 3,77 %v/v de concentración de co-solvente (DMSO); 36 ºC de temperatura; 7,8 de pH; 100 rpm de velocidad de agitación; 48 h de tiempo de reacción; 5 g de masa de semillas en un volumen final de 40 mL. En estas condiciones, se realizó una reacción a mayor escala (12,5x), se aisló, purificó y se caracterizó el producto (100% de conversión; >99 e.e.%; rendimiento: 60,1%; productividad: 3,95 gL-1 (82,75 mgL-1h-1)). Utilizando las semillas de *L. albus*, se logró una productividad cuatro veces superior a la mejor metodología descrita[7] utilizando un vegetal como biocatalizador. El procedimiento desarrollado incentiva a la realización de más estudios para extender su uso como una metodología ambientalmente amigable y económica para la síntesis estereoselectiva de intermediarios quirales claves utilizados en la producción de moléculas de importancia industrial.

Referencias:

1. Clark, J.S.; Fessard, T.C.; Whitlock, G.A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 73-78.
2. He J.Y.; Zhou L.M.; Wang P.; Zu L. (2009). *Process Biochem.* **2009**, *44*, 316-321.
3. Li F.; Guo Z.; Wang N.; Xia H.; Liu D.; Chen S. *Polym. Degrad. Stabil.* **2019**, *159*, 107-115.
4. Tebaldi M.L.; Chaves Maia A.L.; Poletto F.; Andrade F.; Ferreira Soares D.L. *J. Drug Del. Sci. Technol.* **2019**, *51*, 115-126.
5. Cainelli G.; Panunzio M.; Basile T.; Bongini A.; Giacomini D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. **1987**, 2637-2642.
6. Wang X.-T.; Chen X.-H.; Xu Y.; Lou W.-Y.; Wu H.; Zong M.-H. *J. Biotech.* **2013**, *163*, 292-300.
7. Machado L.L.; Monte F.J.Q.; de Oliveira M.C.F.; de Mattos M.; Lemos T.L.G. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2008**, *54*, 130-133.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

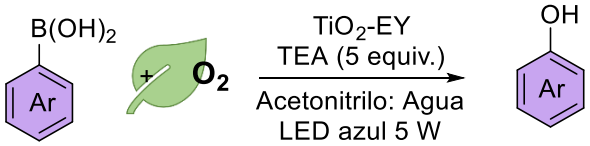
SÍNTESIS DE FOTOCATALIZADORES HETEROGENEOS Y SU APLICACIÓN EN LA HIDROXILACIÓN OXIDATIVA DE ÁCIDOS ARILBORÓNICOS

Lydia M. Bouchet, Adrián A. Heredia y Juan E. Argüello

INFIQC-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Córdoba, X5000HUA, Argentina, lbouchet@unc.edu.ar

Palabras claves: fenol, fotocatálisis, nanohíbridos.

Uno de los desafíos en el campo de la química es el desarrollo de procesos basados en energía renovable y verde. La conversión fotocatalítica de compuestos orgánicos mediante el uso de luz permite una gran variedad de transformaciones más amigables con el medio ambiente.[1] Por otra parte, la fotocatálisis heterogénea también puede proporcionar nuevas metodologías sintéticas que requieran condiciones de reacción más suaves y permitan la minimización de la formación de productos secundarios indeseados. Por lo tanto, existe un gran interés en el desarrollo de nuevos fotocatalizadores de alta eficiencia, que a su vez sean capaces de absorber luz en el rango del visible.[2] Es por ello que se plantea como objetivo la adsorción de diferentes fotocatalizadores orgánicos con nanopartículas de TiO_2, para la obtención de nanohíbridos para su implementación como fotocatalizadores en la hidroxilación oxidativa de ácidos arilborónicos. Los colorantes utilizados para llevar a cabo la adsorción fueron eosina Y (EY), rosa de bengala (RB), fluoresceína (FL), riboflavina (RF), purpurina (PP) y azul de alizarina (AB). Los mismos fueron seleccionados dado que son capaces de absorber luz en la región del azul y el verde, y además poseen grupos funcionales adecuados para su adsorción sobre la superficie del TiO_2. Los nanohíbridos obtenidos fueron utilizados para llevar a cabo la hidroxilación oxidativa asistida por luz de ácidos arilborónicos, utilizando oxígeno como oxidante verde.



Resumiendo, se desarrolló una metodología simple que utiliza una mezcla de acetonitrilo y agua como solvente, y trietilamina como donor de sacrificio, asistida por luz visible en tiempos cortos de reacción y compatible tanto con sustituyentes donadores como tomadores de electrones en el anillo arómatico.

Referencias:

1. Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. *Nat. Chem.* **2010**, 2, 527-532.
2. Wang, R.-N.; Zeng, F.-L.; Chen, X.-L.; Zhu, H.-L.; Qu, L.-B.; Huang, X.-Q.; Tang, S.; Zhao, Y.-F.; Yu, B. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2022**, 10, 14212-14219.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
24

EXPLORACIÓN DE ESTRATEGIAS DE SÍNTESIS DE NAFTALENO DIIMIDAS PARA POSTERIOR APLICACIÓN EN SISTEMAS ELECTROFOTOCATALÍTICOS

Guillermo Brarda, María E. Budén, Javier I. Bardagi.

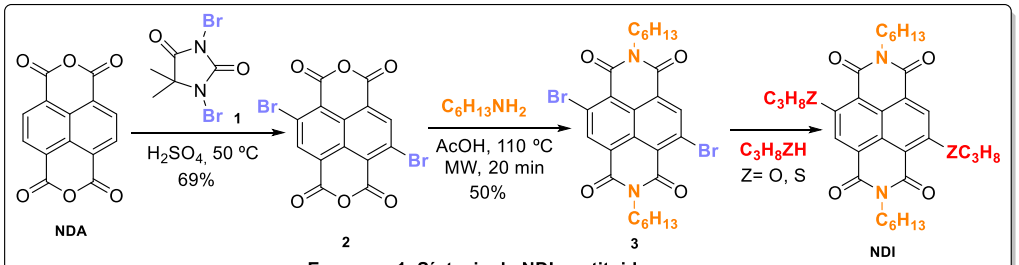
Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, XHUA5000, Córdoba, Argentina. guillermo.brarda@unc.edu.ar

Palabras claves: Fotocatálisis, Electroquímica, Naftaleno diimidas.

Las naftaleno diimidas (**NDI**) son moléculas orgánicas ampliamente estudiadas, que, debido a su carácter deficiente en electrones, poseen interesantes propiedades rédox y, además, son capaces de absorber radiación en todo el rango visible.[1] Tales características hacen que las **NDI** sean candidatos destacados para su aplicación como fotocatalizadores en síntesis orgánica.

El objetivo de este trabajo es optimizar y desarrollar vías sintéticas de **NDI** con grupos donadores de electrones (O, S, N), para su posterior caracterización óptica y electroquímica. Hasta el momento, hemos sintetizado derivados de **NDI** sustituidas (Z= O y S) en tres pasos sintéticos. Así, partiendo de naftaleno dianhídrido (**NDA**) y empleando 1,3-dibromo-5,5´-dimetilhidantoína (**1**) en H_2SO_4 a reflujo se obtuvo el anhídrido bromado **2** en un 69% de rendimiento. En una segunda etapa, se preparó la diimida **3** en un 50% de rendimiento partiendo de **2** en presencia de hexilamina en ácido acético como solvente y en tal sólo 20 min empleando micro-ondas (MW). Finalmente, la incorporación de los grupos donadores derivados de azufre (76% de rendimiento aislado) y oxígeno se llevó a cabo mediante reacciones de S_NAr en condiciones ya reportadas.[2] Las **NDI** sustituidas fueron posteriormente caracterizadas por RMN, espectroscopía UV-vis, fluorescencia y voltametría cíclica.

El desarrollo de NDI con mayor absorción en el visible (Z= O, S) permitirá su aplicación



Esquema 1. Síntesis de NDI sustituidas

como (electro)fotocatalizadores en reacciones de transferencia electrónica para la activación de sustratos, contribuyendo a la generación de sistemas catalíticos amigables con el medio ambiente.

Referencias:

1. Suraru, S.L.; Würthner, F. *Angew. Chiem. Int.Ed.*, **2014**, 53, 7428- 7448.
2. Röger, C.; Würthner, F. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 21, 8070–8075.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
25

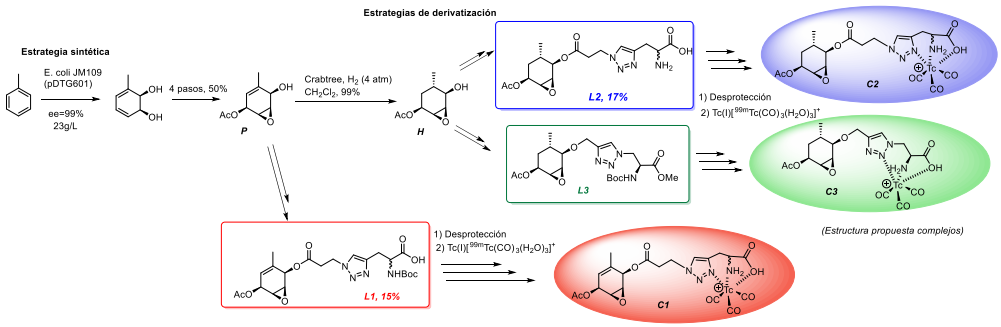
SINTESIS DE CARBOAZUCARES MARCADOS CON TECNECIO-99M COMO POTENCIALES RADIOTRAZADORES

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; cbrindisi@fq.edu.uy.

Palabras claves: Ampelominas, potenciales radiotrazadores.

Los carboazúcares son cicloalcanos polifuncionalizados de 5 y 6 miembros. Debido a su similitud estructural con los azúcares, poseen actividad inhibitoria de enzimas como las glucosidasas y/o glucosiltransferasas. En 2009 se aislaron de *Ampelomyces sp*. SC0307, cepas fúngicas derivadas del suelo, una serie de ciclohexanos metil-polioxigenados llamados ampelominas A-G.[1,2] La diversidad de sus centros estereogénicos, la funcionalización de estas estructuras y su posible acción en la detección de infecciones ocultas actuando como radiotrazadores, nos llevó a plantearnos la síntesis de derivados de ampelominas radiomarcados. Las ampelominas se sintetizan a través de un precursor común **P** que se obtiene en 4 pasos a partir del *cis*-ciclohexadienodiol proveniente de la biotransformación del tolueno, con un rendimiento global del 50%.[3] En este trabajo se presenta el desarrollo de tres complejos de ^{99m}Tc (**C1**, **C2** y **C3**), sintetizados a partir del precursor **P** y su análogo hidrogenado **H**. La derivatización de **P** y **H** consiste en la incorporación de un espaciador conteniendo un grupo azida o un triple enlace y posterior cicloadición de Huisgen para obtener los ligandos (**L1**, **L2** y **L3**). **L1** y **L2** se obtienen con un 15% y 17% de rendimiento en 7 y 8 pasos de reacción, respectivamente a partir del tolueno. Actualmente se está optimizando la síntesis del ligando **L3**. Los ligandos son radiomarcados utilizando un precursor tricarbonílico de ^{99m}Tc obteniéndose los complejos con una pureza radioquímica mayor al 90% luego de su purificación.



Referencias:

1. Compain, P.; Martin, O.R. *Bioorg. Med.Chem*. **2001**, *9*, 3077–3092.
2. Zhang, H.; Xue, J.; Wu, P.; Xu, L.; Xie, H.; Wei, X. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 265-269.
3. Brindisi, C.; Vázquez, S.; Suescun, L.; Seoane, G.; Martín, V. S.; Brovetto, M. *J. Org. Chem*. **2019**, *84*, 15997–16002.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
26

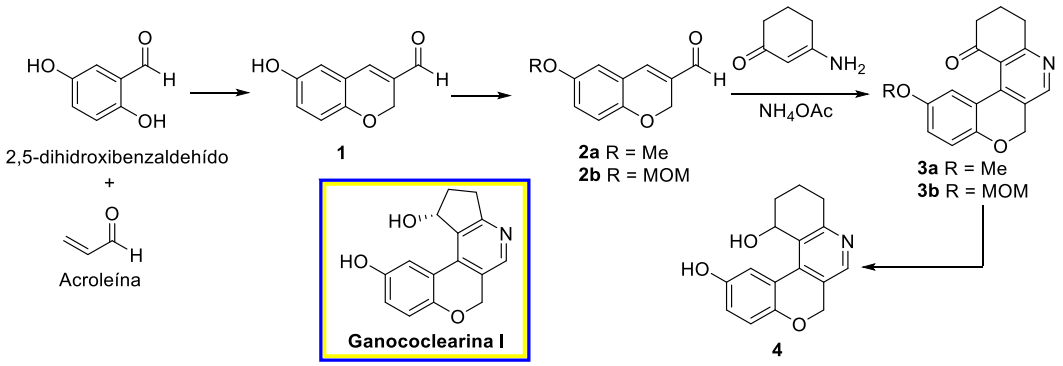
SINTESIS DE ANÁLOGOS DE GANOCOCLEARINA I DERIVADOS DEL 3-FORMIL CROMENO

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

Palabras claves: cromeno, piridina, tetraciclo.

Las Ganococlearinas son una familia de compuestos aislados de hongos del género Ganoderma (Ganodermataceae). Estos hongos presentan importantes propiedades medicinales. En los estudios fitoquímicos se han encontrado triterpenos y polisacáridos, además de 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] no obstante, resta mucho por conocer acerca del perfil biológico de dichos alcaloides.



Esquema. Secuencia sintética para la obtención del análogo **4**.

Se propuso como objetivo diseñar una ruta para la obtención de análogos de Ganococlearina I (**4**). En el Esquema se muestra la secuencia sintética que comenzó con la formación del 3-formilcromeno **1** a partir de 2,5-dihidroxibenzaldehído y acroleína. Luego, se protegió el resto fenol de **1**, obteniéndose los productos **2a,b**, como paso previo para la formación del anillo piridínico (**3**). Esto último se efectuó mediante la condensación de los aldehídos **2a,b** con una enamina formada a partir de ciclohexano-1,3-diona y acetato de amonio para la obtención de **3a,b**. La reducción de **3a,b** con $NaBH_4$ y posterior desprotección del fenol condujeron al análogo **4**.

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.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 27

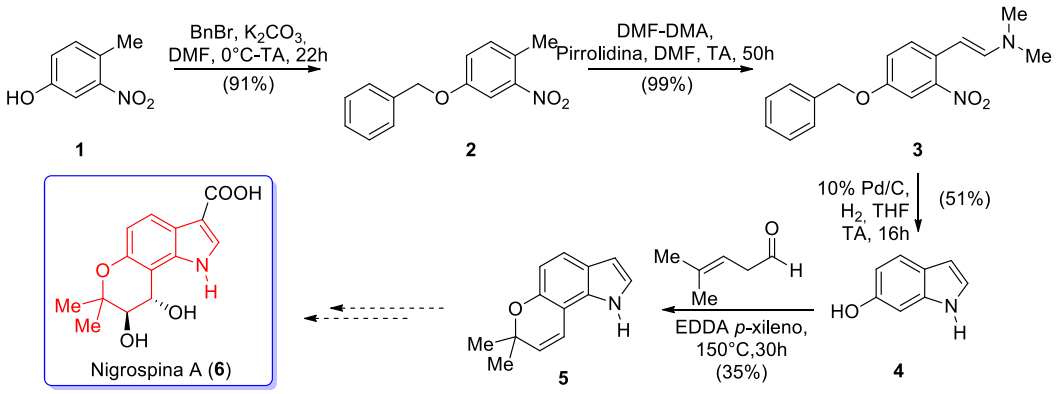
PREPARACIÓN DE UN INTERMEDIARIO CLAVE PARA NIGROSPINA A

L. Javier Cala Gómez, Dolores Ramos, 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, República Argentina. E-mail: calagomez@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: indol, ciclación, prenilación.

En busca de nuevos compuestos bioactivos a partir de hongos simbiontes de gorgonias, el grupo de Qi[1] estudió el caldo de cultivo de *Nigrospora oryzae* SCSGAF 0111 aislado de la gorgonia *Verrucella umbraculum* del Mar de China Meridional, que exhibió una fuerte actividad antimicrobiana contra *Aspergillus sydowii* y *A. versicolor* hongos patógenos de la gorgonia marina, y contra la bacteria marina patógena *Micrococcus luteus*. De ese modo aisló Nigrospina A (**6**), cuya síntesis total nos propusimos realizar.



Esquema. Secuencia sintética para la obtención del intermediario avanzado **5**.

Basada en un análisis retrosintético, la síntesis total del producto natural comenzó con la preparación de 6-hidroxiindol (**4**). A partir de 4-metil-3-nitrofenol (**1**) se efectuó la bencilación de su grupo fenol (**2**) y la posterior formación del derivado *N,N*-dimetilenamino sobre el metilo (**3**). Bajo condiciones reductivas, se produjo la debencilación, la reducción del grupo nitro a amino y la subsecuente ciclación *in-situ* para dar **4** (46%). Luego se probaron diferentes metodologías y sustratos para la alquilación del fenol y posterior ciclación intramolecular, lográndose los mejores resultados con prenal[2] bajo catálisis de EDDA, lo cual permitió acceder al derivado tricíclico **5** de interés con 35% de rendimiento. Se espera que **5** conduzca a Nigrospina A mediante algunas transformaciones posteriores como la dihidroxilación asimétrica/oxidación/reducción y la carboxilación selectiva en C-3.

Referencias:

1. Dong, J.-J.; Bao, J.; Zhang, X.-Y.; Xu, X.-Y.; Nong, X.-H.; Qi, S.-H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2749-2753.
2. Pandit, R. P.; Lee, Y. R. *Synthesis* **2012**, *44*, 2910–2918.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
28

SÍNTESIS MULTICOMPONENTE DE NUEVOS COLORANTES BASADOS EN CATECOL

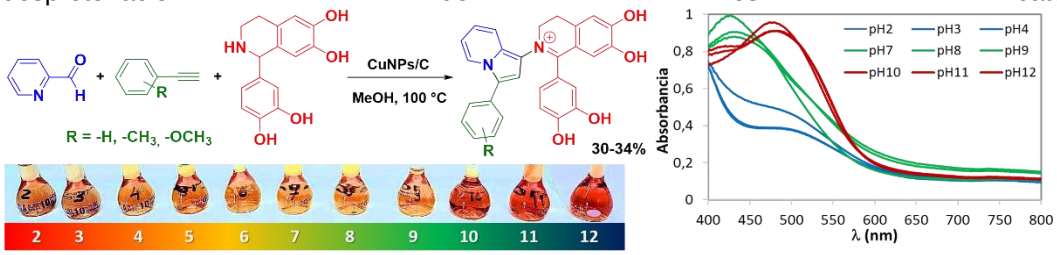
Juan José Calmels, Leandro Aguilar, Juan Mancebo-Aracil, Gabriel Radivoy, Claudia Domini, Mariano Garrido, Miguel D. Sánchez y Fabiana Nador.

INQUISUR – Instituto de Química del Sur (CONICET-UNS) – Grupo de Nanocatálisis y Síntesis Orgánica del Sur (NANOSYN). Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, CP: 8000 Buenos Aires, Argentina, juanjose.calmels@uns.edu.ar

Palabras claves: Colorantes, Catecol, Nanocatalizadores.

En las últimas décadas, el interés por los materiales derivados de catecol ha aumentado notablemente debido a sus extraordinarias propiedades.[1] En el ámbito de sus aplicaciones ópticas, se han utilizado derivados de catecol en compuestos fluorescentes con el objetivo de generar sinergia entre las propiedades fluoróforas y quelantes, produciendo nuevos sensores químicos y materiales funcionales.[2] Sin embargo, la incorporación de esta función en estructuras complejas es difícil, requiriendo normalmente varios pasos de reacción incluyendo protección y desprotección de los grupos hidroxilos, susceptibles a la oxidación.

En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización de colorantes basados en indolizinas funcionalizadas con grupos catecol. La síntesis se realizó en un solo paso de reacción utilizando nanopartículas de cobre soportadas sobre carbón activado (CuNPs/C) como nanocatalizador, mediante una reacción tricomponente entre piridin-2-carbaldehído, un alquino aromático y una tetrahidroisoquinolina (THIQ) funcionalizada con catecol. La reacción fue exitosa principalmente al emplear alquinos aromáticos con grupos electrodonores, obteniéndose rendimientos entre 30-34 %. Debido al color desarrollado por los productos obtenidos y a su respuesta a los cambios de acidez del medio, fueron estudiados mediante UV-Vis y RMN, revelando la presencia de tres especies, generadas en diferentes rangos de pH, a partir de la desprotonación de los catecoles.



La metodología presenta una forma sencilla para la preparación de nuevos colorantes basados en catecol. La capacidad de cambiar sus propiedades ópticas en función del pH, sugiere posibles aplicaciones en seguimiento y detección de compuestos en bioimagen.

Referencias:

1. Saiz-Poseu, J. *et al*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 696-714.
2. Mancebo-Aracil, J. *et al*. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 12367-12379.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

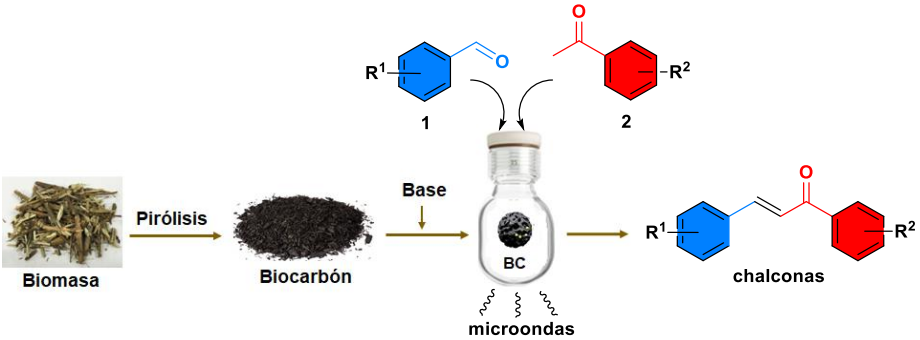
NOVEDOSA APROXIMACIÓN VERDE PARA LA SINTESIS DE CHALCONAS

María J. Castro, Juliana Vazzana, Pamela Mendioroz, María A. Volpe y Darío Gerbino

INQUISUR (CONICET-UNS), Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Avenida Alem 1253, 8000 Bahía Blanca, Argentina. Email: julia.castro@uns.edu.ar

Palabras claves: Síntesis eco-amigable, Chalconas, Biocarbón.

Una estructura natural destacada en el proceso de búsqueda y desarrollo de nuevos fármacos lo constituye el esqueleto chalcona (*trans*-1,3-difenil-2-propenona), el cual exhibe una probada versatilidad bioactiva, ofreciendo diferentes posibilidades de funcionalización en términos de diseño dirigido a moléculas de interés terapéutico.[1a] En vista de su importancia, numerosos métodos de síntesis de chalconas han sido informados pero la mayoría de ellos requieren principalmente cantidades estequiométricas de ácidos o bases, o metales de transición costosos, a través de condiciones de reacción drásticas y tiempos de reacción prolongados.[1b] En la búsqueda de un protocolo alternativo simple y más eco-compatible hacia la síntesis convergente de chalconas, en el presente trabajo, se describe la obtención de una pequeña colección de chalconas por reacción de condensación de Claisen-Schmidt usando un novedoso biocarbón (BC) recuperable como catalizador bajo irradiación por microondas.



Las condiciones de reacción se optimizaron empleando como sistema modelo los precursores comerciales benzaldehído (**1a**), acetofenona (**2a**) y diversas fuentes de biocarbón (generados a partir de la pirólisis de la biomasa residual) como catalizador bajo irradiación por microondas (200 W) en presencia de etanol a 40 °C. Es importante señalar que el BC fue sometido a una activación química por dopaje con KOH. Los resultados obtenidos hasta el momento indican que el protocolo es altamente selectivo y compatible con varios grupos funcionales conduciendo a la formación de chalconas funcionalizadas con rendimientos de muy buenos a excelentes en tan sólo 25 minutos de reacción. El nuevo catalizador basado en un biocarbón básico se puede reciclar y reutilizar hasta cinco veces sin pérdida significativa de actividad.

Referencias:

1. a) Zhuang, C.; Zhang, W.; Sheng, C.; Zhang, W.; Xing, C.; Miao, Z. *Chem. Rev*. **2017**, 117, 7762−7810.
   b) Yadav, G. D.; Wagh, D. P. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 9059–9085.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
30

SÍNTESIS ASIMÉTRICA DIAESTEROCOMPLEMENTARIA DE TRANS-2-BROMO-INDANOL COMBINANDO BIOCATÁLISIS Y FOTOCATÁLISIS

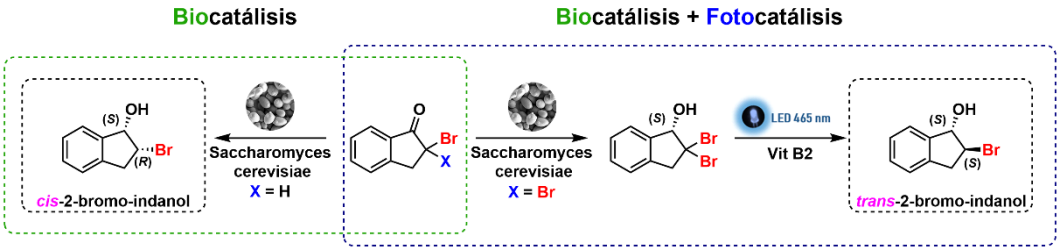
Lorenzo Cerutti-Serra, Gabriela Oksdath-Mansilla, Fabricio R. Bisogno

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Instituto en Investigaciones Físico-Químicas de Córdoba (INFICQ), Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba CP5000, Argentina, lorenzo.cerutti.serra@unc.edu.ar.

Palabras claves: fotobiocatálisis, síntesis asimétrica, biocatálisis

En los últimos años la fotobiocatálisis ha ganado interés en química orgánica como una alternativa sustentable para las síntesis asimétricas de compuestos de interés. La combinación de ambas catálisis ha permitido aprovechar las ventajas inherentes de la biocatálisis con los beneficios de la catálisis fotoredox con luz visible[1].

En este trabajo se aplicó un sistema fotobiocatalítico para la síntesis asimétrica diasterocomplementaria de *trans*-2-bromo-indanol. Para ello se llevó a cabo la biorreducción de α-dihalocetonas a dihalohidrinas utilizando ADHs[2] o *Saccharomyces cerevisiae*[3] con excelentes conversiones y excesos enantioméricos, seguida de una mono-deshalogenación fotocatalizada por riboflavina tetraacetilada para obtener halohidrinas enantioenriquecidas. Como resultados destacados, se logró aislar por primera vez (*S*)-2,2-dibromo-indanol, con excelente exceso enantiomérico (>99 *ee*), a partir de la bioreducción de la dibromocetona. Posteriormente, mediante la mono-debromación fotocatalizada por flavina de la dihalohidrina enantiopura se obtuvo *trans*-(1*S*,2*S*)-2-bromo-indanol (rend: 58%, >99 *ee*, 85:15 *rd*) con una muy buena diásteroselectividad. Además, es pertinente aclarar que se controla la estereoselectivad de dos estereocentros y que el sistema fotobiocatalítico es diasterocomplementario con la reducción biocatalítica de la α-bromo-indanona usando *Saccharomyces cerevisiae* que da el producto *cis*-(1S,2R)-2-bromo-indanol exclusivamente.



Referencias:

1. López-Vidal, M. G.; Gamboa, G.; Oksdath-Mansilla, G.; Bisogno, F. R. Photobiocatalysis. In *Biocatalysis for Practitioners: Techniques, Reactions and Applications*; Wiley, 2021; pp 319–359.
2. Kędziora, K.; Bisogno, F. R.; Lavandera, I.; Gotor-Fernández, V.; Montejo-Bernardo, J.; García-Granda, S.; Kroutil, W.; Gotor, V. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 1066–1072.
3. Aleu, J.; Fronza, G.; Fuganti, C.; Perozzo, V.; Serra, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1589–1596.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS DE NOVEDOSOS DERIVADOS DE BIOMASA POTENCIALMENTE ANTICANCERÍGENOS: ESTUDIO TEÓRICO-EXPERIMENTAL

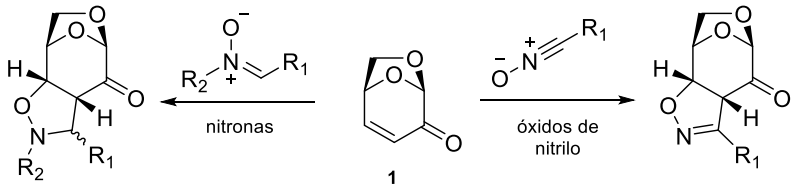
Soledad Cicetti, Ariel M. Sarotti.

Instituto de Química Rosario, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario – CONICET, Rosario, 2000, Argentina,
cicetti@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: biomasa, levoglucosenona, anticancerígenos.

Cada día son más evidentes las consecuencias del cambio climático, resaltando la importancia de buscar la sostenibilidad en los procesos productivos. Es aquí donde la biomasa surge como una interesante alternativa para la generación de compuestos orgánicos que puedan ser empleados como sintones para la preparación de productos con potencial famacológico. Tal es el caso de levoglucosenona (**1**), una cetona bicíclica enantioméricamente pura obtenida a partir de la pirólisis de material celulósico.Se han reportado análogos de **1** biactivos, como ser moléculas con actividad atitumoral.[1] En nuestro grupo de trabajo se sintetizaron derivados triazólicos e isoxazólicos de **1** que manifestaron prometedora actividad anticancerígena.[2]

Actualmente nuestro grupo estudia metodologías para la generación simple y eficiente de heterociclos relacionados, modificando también el modo de unión al fragmento de **1**. Para ello, se emplea la cicloadición 1,3-dipolar que permite la generación estéreo y regio controlada de sistemas heterocíclicos de 5 miembros mediante el acoplamiento [3+2] entre un dipolo y un dipolarófilo, dando lugar a una gran diversidad estructural.



Por el momento se ha preparado una familia de isoxazolidinas empleando nitronas estructuralmente diversas en las reacciones *click*. Durante esta etapa, se observó una gran influencia de las nitronas utilizadas en la velocidad de reacción con **1**, lo que motivó un estudio computacional y cinético. Además, se continuó con la síntesis de análogos isoxazolínicos, usando como dipolo óxidos de nitrilo.

En este trabajo se demuestra la utilidad sintética de estas reacciones y de **1** como sustrato para la generación de compuestos valiosos potencialmente bioactivos.

Referencias:

1. Comba, M. B.; Tsai, Y.; Sarotti, A. M.; Mangione, M. I.; Suárez, A. G.; Spanevello, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 590.
2. Tsai, Y.; Borini Etichetti, C. M.; Cicetti, S.; Girardini, J. E.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G.; Sarotti, A. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2020**, *14*, 127247.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 32

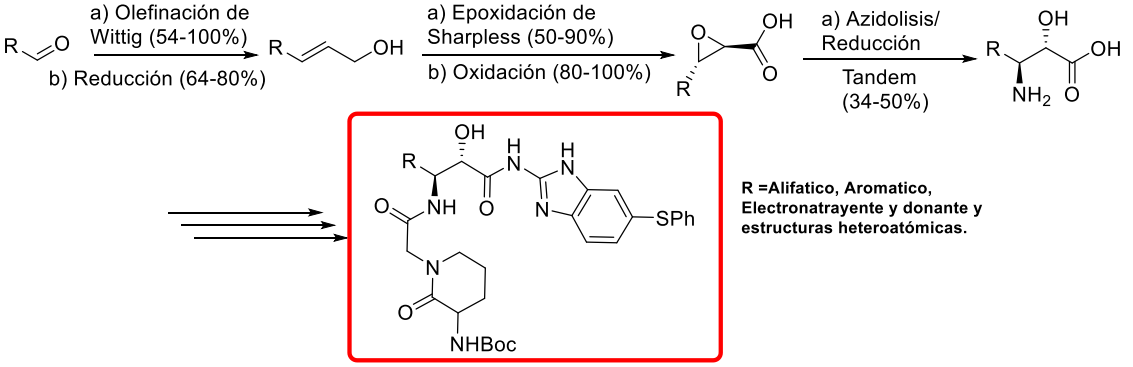
RECIENTES AVANCES EN EL DESARROLLO DE POTENCIALES COMPUESTOS ANTIHELMÍNTICOS

Maximiliano Colobbio [1,2,4] Elisa Melián[3], Magdalena Nieves[3,4], Jenny Saldaña[3], Beatriz Munguía[3], Mauricio Silvera[1,2], Juan C. Ramos[1,2] y Eduardo Manta[1,2]

[1]Instituto Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química, ByPass de Pando y Ruta 8, 91000, Canelones, Uruguay.
[2]Departamento Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, 11800, Montevideo, Uruguay.
[3]Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de de Química, Universidad de la República, 11800Montevideo, Uruguay
[4]Programa de Posgrados de la Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
mcolobbio@gmail.com

Palabras claves: Antihelmínticos. Híbridos valerolactámicos benzimidazólicos. Resistencia.

Haemonchus contortus es uno de los parásitos de mayor incidencia en pequeños rumiantes generando grandes pérdidas en la industria ganadera a nivel mundial. Esto se ve agravado por la rápida adquisición de resistencia a los compuestos antihelmínticos comerciales, demostrando la necesidad de desarrollar nuevos compuestos antihelmínticos con distintos mecanismos de acción.[2] Continuando con los esfuerzos en desarrollar nuevos compuestos con actividad antihelmíntica y basados en nuestro compuesto líder **VAL-FBZ**[3], se plantea desarrollar una nueva serie de compuestos híbridos variando el *linker* de unión entre los dos núcleos farmacofóricos con cadenas α-hidroxi-β-aminoacídicas sustituidas. Para su síntesis, en primera instancia se realizó un desarrollo metodológico de manera enantioselectiva para obtener los linkers de unión en cinco pasos de síntesis en el orden del multigramo para dar lugar al estudio de los acoples con los fragmentos bioactivos que permitan realizar los primeros ensayos biológicos. En este trabajo se presentan los avances obtenidos en la síntesis de estos compuestos.



Referencias:

1. Jiao, Y.; Preston, S.; Hofmann, A.; Taki, A.; Baell, J.; Chang, B.C.H.; Jabbar A.; Gasser, R. B. *Adv. in Par.*, **2020**, 108, 1-45.
2. Besier, B. *Trends in par.* **2007**, *23*, 21-24.
3. Munguía, B.; Michelena, M.; Melian, E.; Saldaña, J.; Ures, X.; Manta, E.; Domínguez, L. *Exp. par.* **2015**, *153*, 75-80.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
33

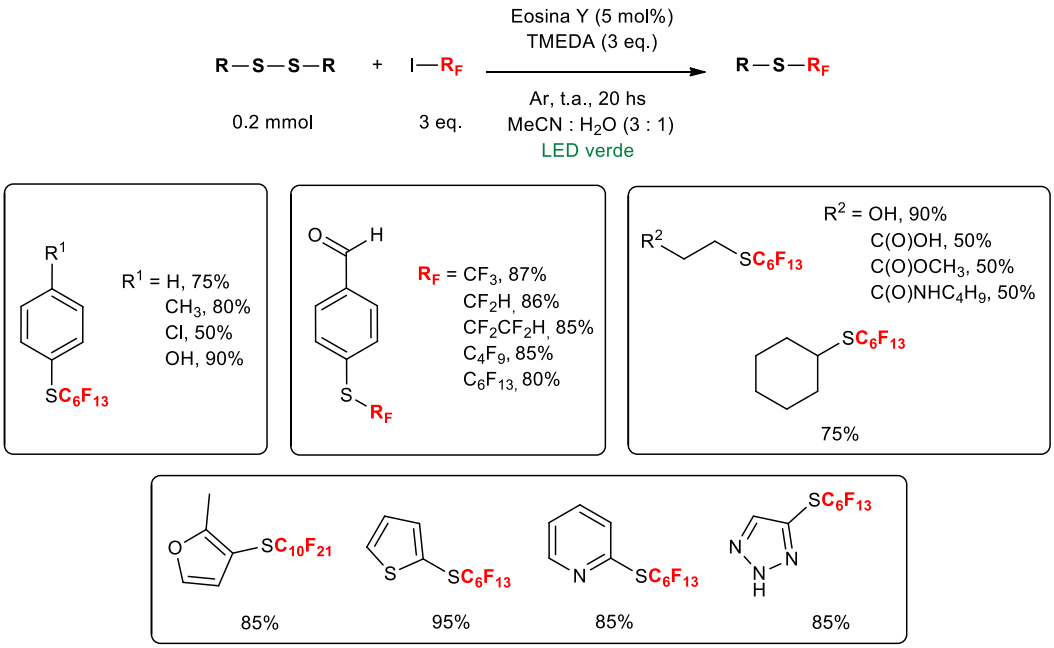
SÍNTESIS FOTOCATALÍTICA DE FLUORALQUILTIOÉTERES A PARTIR DE DISULFUROS ORGÁNICOS EN MEDIO ACUOSO

Romina S. Conde, Damián E. Yerien, Loydel Torres Barroso, Magdalena Fernandez, Pilar Pérez Lannelongue, Beatriz Lantaño, Alberto Postigo y Sebastián Barata-Vallejo

Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 1113, Argentina, rconde@docente.ffyb.uba.ar

Palabras claves: Disulfuros, Fluoralquiltioéteres, Fotocatálisis.

Los fluoralquiltioéteres (RSR_F) son compuestos de utilidad sintética valiosa debido al rol fundamental que desempeña el grupo $-SR_F$ en diversos fármacos y agroquímicos. Actualmente se conoce la síntesis de RSR_F a partir de disulfuros mediante metodologías térmicas. Sin embargo, nunca se emplearon metodologías fotocatalíticas para la obtención de RSR_F a partir de disulfuros orgánicos. En el presente trabajo, se propone la síntesis fotocatalizada de RSR_F bajo irradiación con luz verde, utilizando Eosina Y como fotocatalizador orgánico, yoduros de fluoralquilo (R_FI) como fuente de radicales R_F en presencia de *N, N, N', N'*- tetrametiletilendiamina (TMEDA) como donor sacrificial. Se logró extender la metodología de fluoralquilación a distintos disulfuros (hetero)aromáticos y alifáticos, obteniendo rendimientos buenos a excelentes.



En conclusión, se presenta una alternativa sintética eficiente y sustentable para la síntesis de RSR_F. Esta metodología permitió la síntesis de ocho fluoralquiltioéteres por primera vez, destacando la versatilidad de esta técnica para su aplicación en una amplia variedad de sustratos, tanto alifáticos como (hetero)aromáticos.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
34

DESARROLLO DE UNA ESTRATEGIA INNOVADORA PARA LA VALIDACIÓN ESTRUCTURAL MEDIANTE CÁLCULOS DE RMN ULTRARRÁPIDOS Y CORRELACIÓN ESTADÍSTICA

Iván Cortés y Ariel M. Sarotti

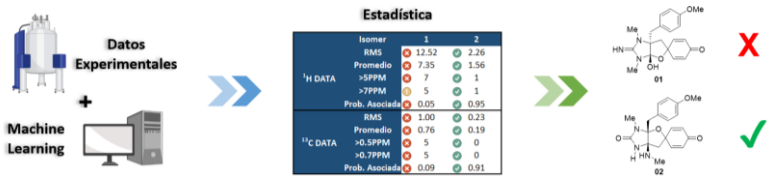
Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR); Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina. cortes@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: Validación Estructural, Química Computacional, Métodos Ultrarrápidos.

En la actualidad, la predicción computacional de RMN (Resonancia Magnética Nuclear) se ha posicionado como una herramienta de amplia utilización en la asistencia para la elucidación estructural gracias a su progresiva accesibilidad y fiabilidad.[1,2] No obstante, a pesar de los avances continuos en la capacidad de procesamiento de las computadoras, las simulaciones basadas en la mecánica cuántica todavía requieren de una considerable inversión de recursos, muchas veces llegando a ser prohibitivas para sistemas grandes o de alta libertad conformacional.

Desde esta perspectiva, nuestro grupo de investigación ha decidido aprovechar la experiencia adquirida en el empleo de algoritmos de aprendizaje automático (*machine learning,* ML) para la generación de ML-*J*-DP4, un método de elucidación estructural ultra-rápido. Este método se nutre de cálculos de RMN efectuados al nivel RHF/STO-3G y empleando un enfoque de Δ-ML se transforman en desplazamientos químicos calculados a niveles más altos con la ayuda de descriptores estructurales y electrónicos de fácil adquisición.[3]

Actualmente, nos encontramos desarrollando una estrategia innovadora que combina la predicción rápida de ML-*J*-DP4 con distintos enfoques estadísticos con la intención de crear un método que permita correlacionar de manera efectiva y confiable los datos experimentales y calculados para validar o descartar hipótesis estructurales. Dicha metodología se ha destacado por su facilidad de implementación y su bajo costo computacional. Estos aspectos han resultado cruciales para agilizar el proceso de validación estructural de una amplia variedad de moléculas.



Referencias:

1. Marcarino, M. O.; Zanardi, M. M.; Cicetti, S.; Sarotti, A. M. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1922–1932.
2. Cortés, I.; Sarotti, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 2935–2940.
3. Tsai, Y.-H.; Amichetti, M.; Zanardi, M. M.; Grimson, R.; Daranas, A. H.; Sarotti, A. M. *Org. Lett*. **2022**, *24*, 7487–7491.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
35

HOJA DE RUTA PARA LA SÍNTESIS TOTAL DE PRODUCTOS NATURALES GUIADOS POR CÁLCULOS. DYSIHERBOL A COMO CASO DE ESTUDIO

Iván Cortés y Ariel M. Sarotti

Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR); Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina. cortes@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: Validación Estructural, Cálculos RMN, DFT.

La determinación estructural es de vital importancia en la química orgánica y aunque existen diversas técnicas experimentales, los errores de asignación son frecuentes. En las últimas décadas, los métodos asistidos por computadora han surgido como poderosas herramientas para acelerar la elucidación estructural. Estos cálculos permiten determinar con antelación la estructura más probable de una molécula, lo que se conoce como "síntesis total guiada por computadora". De esta manera, los químicos sintéticos pueden enfocar sus esfuerzos en arribar a la estructura correcta.

En función de lo expuesto, llevamos a cabo un estudio computacional inspirado en dysiherbol A, un producto natural cuya estructura propuesta resultó ser incorrecta[1] y fue revisada por dos síntesis totales, de pura casualidad y con gran ayuda de la fortuna.[2]

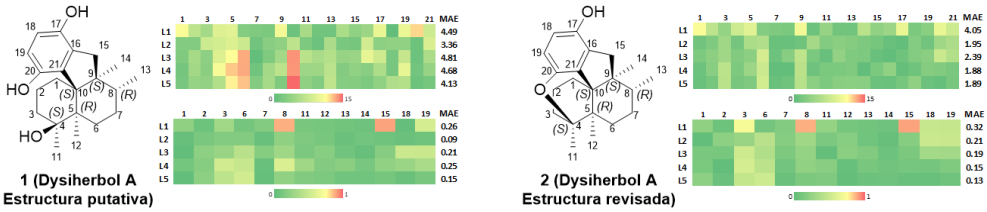


Figura. Mapa de calor de los errores (diferencias entre los datos de RMN experimentales y calculados para **1** y **2**). Arriba: datos de carbono; abajo: datos de protones. L1: HOSE, L2: CASCADE, L3: ML-*J*-DP4, L4: DP4, L5: DP4+.

Si los grupos sintéticos no hubieran gozado de tal suerte, se habría requerido una cantidad sustancial de tiempo y esfuerzo para resolver el rompecabezas estructural, debido a una mala interpretación inicial del espectro de HRESIMS. Desde una perspectiva computacional, nos propusimos investigar si hubiese sido posible reasignar la estructura *in silico* antes de embarcarse en la aventura experimental. Para ello, evaluamos diversos procedimientos computacionales de última generación (HOSE, CASCADE, ANN-PRA, ML-*J*-DP4, DP4 y DP4+), teniendo en cuenta su demanda computacional y facilidad de implementación. Al discutir las fortalezas y limitaciones de estos métodos, aportamos una hoja de ruta de lo que se podría hacer antes de abordar complejos proyectos sintéticos.

Referencias:

1. Jiao, W.-H.; Shi, G.-H.; Xu, T.-T.; Chen, G.-D.; Gu, B.-B.; Wang, Z.; Peng, S.; Wang, S.-P.; Li, J.; Han, B.-N.; Zhang, W.; Lin, H.-W. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 406–411.
2. Chong, C.; Chang, L.; Grimm, I.; Zhang, Q.; Kuang, Y.; Wang, B.; Kang, J.; Liu, W.; Baars, J.; Guo, Y.; Schmalz, H.-G.; Lu, Z. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 3302–3310.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS DE FENANTRIDIN-6(5*H*)-ONAS Y 9*H*-CARBAZOLES POR TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA EMPLEANDO LUZ VISIBLE

Micaela A. Cuellar, Guillermo Brarda, E. Daniela Díaz Vázquez, Micaela D. Heredia, Paula M. Uberman, Sandra E. Martín, Silvia M. Barolo y María E. Budén

Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, XHUA5000, Córdoba, Argentina. micaela.cuellar.651@unc.edu.ar

Palabras claves: Heterociclos, Funcionalización C-H, Fotoquímica

Las fenantridin-6(5*H*)-onas (**1**, Figura 1) y los 9*H*-carbazoles (**2**, Figura 1) son heterociclos nitrogenados con importantes propiedades farmacológicas, incluyendo actividad antiviral y anticancerígena, etc.[1,2] Se han logrado sintetizar estos heterociclos empleando catalizadores de Pd, con diferentes ligandos y solventes a altas temperaturas.[3,4]

En este trabajo presentamos el desarrollo de una nueva metodología para la síntesis de fenantridinonas y carbazoles a través de una reacción de fotociclización intramolecular mediante una funcionalización C-H. Así, partiendo de *N*-(2-iodobencil)-*N*-fenilanilina (**3**, n=1, R^1= H, R^2= Ph, X=I) y 2-iodo-*N,N*-difenilanilina (**3**, n= 0, R^1= H, R^2= Ph, X= Br) como precursores, KO^{t}Bu como base, DMSO como solvente y LED azul a temperatura ambiente, se lograron obtener rendimientos del 64% y 85% para **1** y **2**, respectivamente (Figura 1). Bajo estas condiciones, se obtuvieron 11 derivados de fenantridinonas y 6 derivados de carbazoles sustituidos con grupos donadores y aceptores de electrones, con rendimientos de muy buenos a excelentes.

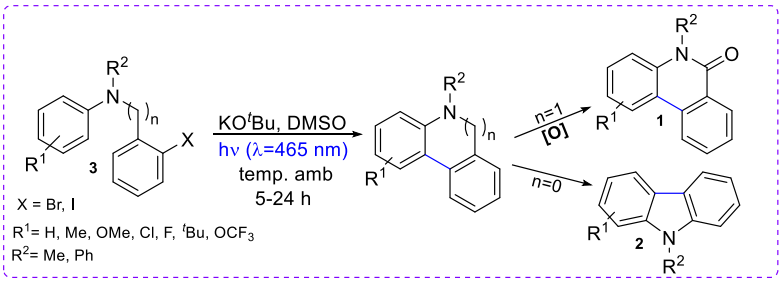


Figura 1: Síntesis de derivados de fenantridin-6(5*H*)-onas y 9*H*-carbazoles

En conclusión, se desarrolló una metodología original para síntesis de fenantridinonas y carbazoles, en condiciones suaves de reacción, libres de metales, utilizando solventes menos tóxicos, con luz visible y a temperatura ambiente.

Referencias:

1. Aleti, R. R.; Festa, A. A.; Voskressensky, L. G.; Van der Eycken, E. V. *Molecules* **2021**, 26, 5560 -5581.
2. Bashir, M.; Bano, A.; Ijaz, A. S.; Chaudhary, B. A. *Molecules* **2015**, *20*, 13496-13517.
3. Donati, L.; Michel, S.; Tillequin, F.; Porée, F. H. *Org. Lett*. **2010**, *12*, 156-158.
4. Youn, S. W.; Bihn, J. H.; Kim, B. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3738-3741.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 37

SINTESIS DE UN ADUCTO DIELS-ALDER PARCIALMENTE BIOBASADO PARA SER USADO COMO AGENTE ENTRECRUZANTE EN POLIURETANOS RETICULADOS RECICLABLES

Ana C. Restrepo Montoya[1], Ainara Saralegi[1], Arantxa Eceiza[1], Verónica E. Manzano[2], Mirta Fascio[2] y **Norma B. D'Accorso[2]**

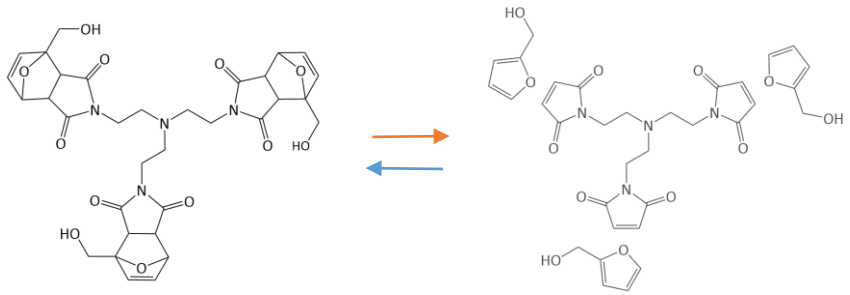
[1]Grupo Materiales+ Tecnologías, Departamento de Ingeniería Química y del Medio Ambiente, Universidad del Pais Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea - UPV/EHU, Donostia-San Sebastián, España.
[2] CIHIDECAR-UBA-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C.P: 1428, Argentina. norma@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: Poliol, Diels- Alder, termoreversible.

Los polímeros termoestables son una familia de materiales reticulados entrecruzados químicamente, obteniendo polímeros con altas propiedades mecánicas, resistencia química y térmica. Sin embargo, la alta estabilidad de estos enlaces impide su reprocesamiento o reciclaje, haciendo que su disposición final sea un problema ambiental. Actualmente, la investigación se centra en la química dinámica, que introduce enlaces reversibles en las cadenas de polímeros y sintetiza polímeros reticulados con capacidad de ser reciclados y/o reprocesados. En este contexto, la reacción de Diels-Alder es interesante, ya que puede producir una reacción termorreversible con una temperatura de acoplamiento relativamente baja y una temperatura de desacoplamiento alta.

Con el fin de facilitar el reciclaje de poliuretanos reticulados, se desarrolló un agente reticulante que consiste en un poliol trifuncional con el aducto de Diels-Alder que forman la maleimida y el furano. Éste forma enlaces covalentes a temperaturas bajas, pero al calentarse se rompen, haciendo que la cadena polimérica quede dividida y el polímero se reblandece, permitiendo su reprocesabilidad. Posteriormente, al bajar la temperatura, los enlaces entre la maleimida y el furano se vuelven a formar y el polímero recupera sus propiedades mecánicas.

Se estudiaron varias vías de síntesis del agente reticulante, evaluando rendimiento y reacciones secundarias. La síntesis presenta tres reacciones principales, las cuales fueron evaluadas usando calentamiento convencional, radiación por microondas y catálisis.



XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
38

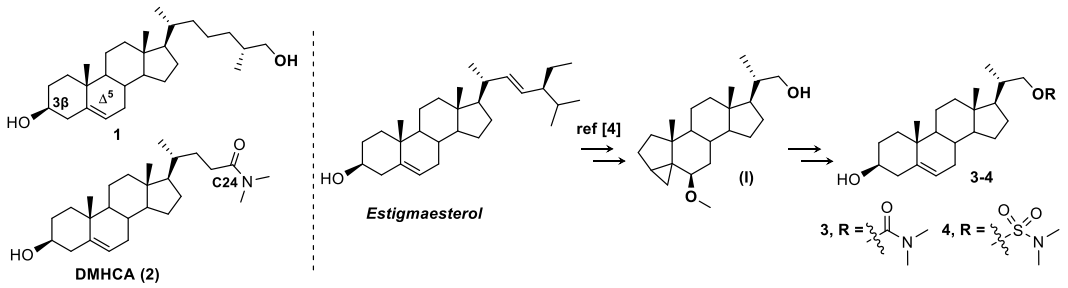
SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CADENA DE LA DMHCA

Facundo M. Perez[1,2], Rosana I. Misico[1,2], **M. Virginia Dansey[1,3]**, Mario D. Martínez[1,2] y Gerardo Burton[1,2].

Instituciones: [1] UMYMFOR, CONICET-UBA. [2] DQO, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. [3] DQB, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. facundop910@gmail.com

Palabras claves: Carbamatos, sulfamatos, ligando esteroidal

El receptor de estrógenos (ER) se expresa en el 70% de los casos de cáncer de mama y es el principal conductor en el desarrollo de los tumores mamarios hormono-dependientes; además los receptores X de hígado (LXRs, α y β) involucrados en el control del metabolismo de colesterol, triacilglicéridos e hidratos de carbono y respuesta inmune, son factores de transcripción activados por ligando. Nuestra hipótesis es que un polifármaco antagonista del ER y modulador del LXR permitiría la inhibición de procesos de proliferación celular mediada por ER, además de irrumpir el metabolismo celular mediado por LXR permitiendo combatir el desarrollo tumoral por múltiples frentes con una única droga. Ambos receptores presentan alta promiscuidad, compartiendo algunos ligandos endógenos como por ejemplo (25R)-26-hidroxicolesterol **1**.[1-2] También se demostró que la DMHCA **(2)** es un ligando sintético de LXR el cual se une con alta afinidad.[3] Teniendo en cuenta los antecedentes mencionados, nuestro grupo de investigación llevó a cabo la síntesis del carbamato **3** y del sulfamato **4** a partir del intermediario en común **(I)** el cual puede ser obtenido a partir de Estigmaesterol (fitoesteroide abundante y comercial).[4] Estos posibles ligandos duales presentan en común el motivo estructural Δ^5-3β-hidroxi siendo además análogos de cadena de la DMHCA **(2)**, los mismos serán evaluados biológicamente en ambos receptores nucleares.



Referencias:

1. Alvarez, L. D.; Dansey, M. V.; Ogara, M. F.; Peña, C. I.; Houtman, R.; Veleiro, A. S.; Pecci, A.; Burton, G. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2020**, *199*, 105585.
2. Dansey, M. V.; Palavecino Ruiz, M. D.; Ogara, M. F.; Pecci, A.; Burton, G.; Alvarez, L. D. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2022**, *217*, 106046.
3. Martínez, M. D.; Ghini, A. A.; Dansey, M. V.; Veleiro, A. S.; Pecci, A.; Alvarez, L. D.; Burton, G. *Bioorganic Med. Chem*. **2018**, *26*, 1092–1101.
4. Seck, I.; Fall, A.; Lago, C.; Sène, M.; Gaye, M.; Seck, M.; Gómez, G.; Fal,l Y. *Synthesis* **2015**, *47 (18)*, 2826 – 2830.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DISEÑO Y SINTESIS DE CARBANUCLEOSIDOS ANÁLOGOS DE NEPLANICINA-C

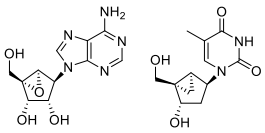
Sheila I. De Diego Saadia, Marianne Bernhardt, Carolina Pfander, Juan B. Rodriguez, Sergio H. Szajnman

Dpto. Química Orgánica, UMYMFOR, FCEyN, Universidad de Buenos Aires, CABA, CP1428, Argentina
sdediego@qo.fcen.uba.ar

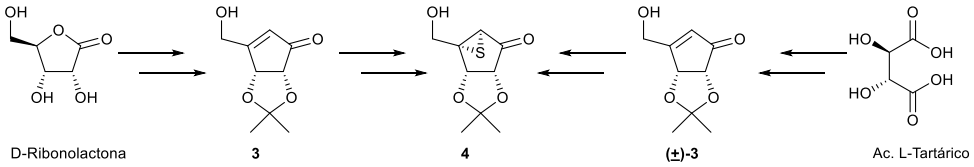
Palabras claves: Carbanucleósidos, Neplanocina-C, Episulfuros

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. Resulta evidente que tanto los nucleósidos convencionales como sus análogos carbocíclicos, los cuales presentan una mayor estabilidad metabólica[1], pueden emplearse para actuar en un número muy amplio de enzimas ó receptores de importancia farmacológica.

Análogos de Neplanocina C **1**, como el carbanucleósido conformacionalmente restringido **2** y otros compuestos estructuralmente relacionados exhibieron una elevada afinidad hacia receptores de adenosina A3AR.[2]



El compuesto **3** es un conocido intermediario para la síntesis de carbanucleósidos, el cual ya se ha podido preparar a partir de D-Ribonolactona con bajos rendimientos. Se desarrollan los esfuerzos sintéticos para disponer de este intermediario por rutas alternativas dado el gran interés que representan este tipo de compuestos. En particular, 3 resulta un sintón adecuado para incorporar el grupo episulfuro (compuesto **4**) en esta familia de esqueletos.



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*, 3332–3334.
4. Łukasik, B.; Mikina, M; Mikołajczyk, M.; Pawłowska, R; Żurawiński, R. *RSC Advances* **2020**, *10*, 31838–31847.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

I+D DE ESTRUCTURAS IMIDAZOHETEROCÍCLICAS CON ACTIVIDAD ANTIHELMÍNTICA A TRAVÉS DE LA REACCIÓN MULTICOMPONENTE DE GBB.

Victoria de la Sovera[1,3], María Gutierrez[1,2], María Elisa Melian[4], Magdalena Nieves[4], Jenny C. Saldaña[4], Williams Porcal[1,3], Gloria V. López[1,3] y Beatriz Munguía[4].

[1]Laboratorio de Biología Vascular y Desarrollo de Fármacos, Institut Pasteur Montevideo, CP 11400, Montevideo, Uruguay, vicosovera@gmail.com.
[2]Université de Montpellier, Montpellier, Francia.
[3]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Udelar, CP 11800, Montevideo, Uruguay.
[4]Área de Farmacología, Depto. CIENFAR, Facultad de Química, Udelar, CP 11800, Montevideo, Uruguay.

Palabras claves: multicomponente, relación estructura actividad, antihelmínticos.

Estructuras privilegiadas del tipo imidazoheterocíclicas son motivos estructurales ubicuos en moléculas bioactivas, encontrando aplicación en campos que van desde la química médica hasta la ciencia de los materiales. Las infecciones por helmintos parásitos constituyen un problema médico y sanitario, provocando graves pérdidas económicas en el sector productivo.[1] Reportes en la literatura muestran que este tipo de estructuras han sido estudiadas por su actividad antihelmíntica, de hecho, el fármaco Levamisol, actualmente en el mercado, contiene este tipo de estructuras (imidazotiazol).[2]

Hace unos años ya que nuestro grupo se ha enfocado en el estudio de la reacción multicomponente de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB), reacción que sucede entre tres componentes: una amidina, un aldehído y un isonitrilo.[3, 4] Esta reacción permite sintetizar de forma simple y utilizando metodologías verdes estructuras imidazoheterocíclicas con alta diversidad estructural simplemente al variar los componentes involucrados.

En este trabajo se evaluó la actividad antihelmíntica de una quimioteca de más de 30 productos de GBB. Del ensayo *in vitro* sobre el nematodo *Haemonchus contortus* surgieron un grupo de candidatos con resultados preliminares alentadores, los cuales pueden considerarse compuestos hits para su posterior optimización.

En este contexto, nos enfocamos en el estudio de la relación estructura-actividad sintetizando nuevos candidatos con optimizado perfil de actividad antihelmíntica a través de la reacción de GBB y en consonancia con los principios de la química verde. Los nuevos compuestos serán evaluados tanto *in vitro* sobre diferentes estadíos de *H. contortus*, como en su citotoxicidad inespecífica. De esta forma proponemos generar conocimiento original en el descubrimiento y desarrollo de nuevos candidatos como agentes antihelmínticos.

Referencias:

1. Peter et al., *Trop. Biomed.* **2005**, *22 (2)*, 131–137.
2. N' Guessan et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6695–6706.
3. de la Sovera et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101369.
4. Ingold et al., *Molecules* **2022**, *27*, 1756.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
41

EVALUACIÓN IN-SILICO DE POTENCIALES IMPUREZAS GENOTÓXICAS. SEGURIDAD DE UN ACTIVO FARMACÉUTICO

M. Celeste del Fueyo, Guillermo O. Menendez, Julieta N. Leitofuter y M. Beatriz García

GADOR S. A. DIVISIÓN FARMOQUÍMICA. Calle 10 Nº 103, 1629, Parque Industrial Pilar, Buenos Aires Argentina, mdelfueyo@gador.com

Palabras claves: IFA, Impureza Genotóxica, (Q)SAR.

La guía ICHQ3A ofrece directrices para la categorización y control de impurezas de proceso que están presentes en el ingrediente farmacéuticamente activo (IFA). Por otro lado, la guía ICHM7 propone un sistema de clasificación en 5 categorías, que considera impurezas mutagénicas con riesgo carcinogénico (clase 1), impurezas con potencial mutagénico (clase 2 o 3) e impurezas que no están asociadas con mutagenicidad (clase 4 y 5). Estas alertas fueron originalmente propuestas por Tennant y Ashby[1], quienes correlacionaron resultados de ensayos de AMES con distintos grupos funcionales. Para las impurezas genotóxicas recomienda que deben ser controladas a un nivel basado en un umbral de preocupación toxicológica (TTC). En el presente trabajo se describe la evaluación de riesgo genotóxico realizada sobre potenciales impurezas del Hemitartrato de Pimavanserina, un antipsicótico aprobado para el tratamiento la enfermedad del Parkinson. Se utilizaron los softwares Derek Nexus y Sarah Nexus como plataformas de predicción (Q)SAR basada en regla de experto y en estadística, respectivamente. Se consideró el camino sintético completo y fue posible clasificar todas las estructuras evaluadas, resultando la mayoría de clase 4 ó 5 (no mutagénicas). Para aquellas cuyo riesgo genotóxico no pudo ser mitigado (clase, 1, 2 o 3), se calculó el factor de purga teórico considerando los pasos de síntesis y purificación posteriores a su uso[2]. Esto permitió asegurar que las concentraciones de dichas impurezas se encuentran por debajo delTTC, para una dosis diaria del IFA de 40mg.

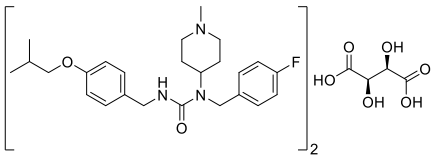


Figura 1. Estructura del Hemitartrato de Pimavanserina

Se concluye que el proceso de manufactura de Hemitartrato de Pimavanserina no presenta un riesgo genotóxico, de acuerdo con los lineamientos de la guía ICH M7, para pacientes a los que se les suministra de manera crónica con una dosis diaria de 40 mg.

Referencias:

1- a) J. Ashby, R.W. Tennant, *Mut. Res.*, **1988**, *204*, 17-115. b) J. Ashby, R.W. Tennant, E.Zeiger, S.Stasiewicz, *MutRes.*, **1989**, *223*, 73-103.
2- A. Teasdale, D. Elder, S.Chang, S. Wang, R. Thompson, N.Benz, I. H. Sanches Flores, *Org. Process Res Dev*, **2013**, *17*, 221-230.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

LÍQUIDOS IÓNICOS ANFIFÍLICOS. DESARROLLO DE REACCIONES DIELS-ALDER EN SISTEMAS MICELARES ACUOSOS.

Jésica 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

Palabras claves: Líquidos iónicos, micelas, Diels-Alder

En los últimos años los químicos han tratado de adaptar las reacciones de manera tal que cumplan con los principios de la química verde los cuales intentan prevenir o reducir la contaminación desde su origen, tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación o de carácter docente.[1] Un medio interesante y prometedor para el desarrollo de reacciones en el ámbito de la Química Verde son los LIs con carácter anfifílico por su facultad de formar sistemas micro-heterogéneos en solución acuosa como por ejemplo micelas. En esta dirección se han reportado la formación de micelas acuosas de LIs con cadenas alquílicas largas como sustituyentes de cationes, en especial del tipo *N*-alquilimidazoles y *N*,*N*-dialquilimidazoles.[2]

La reacción de cicloadición Diels-Alder (DA) representa una de las herramientas más importantes en síntesis orgánica. Es considerada una reacción con ahorro atómico siendo uno de los aspectos más relevantes de las reacciones DA polares su dependencia con el solvente. En esta investigación los efectos de los sistemas micelares acuosos provenientes de cationes imidazólicos (Him) y metilimidazólicos (mim) tales como [C_{12}mim][Br], [C_{12}Him][CH_3SO_3], [C_{12}Him][CF_3CO_2], [C_{16}mim][Br], [C_{16}Him][CH_3SO_3], [C_{16}Him][CF_3CO_2] en reacciones DA polares son estudiados. Los ensayos fueron referidos a sistemas micelares acuosos de surfactantes convencionales como SDS y CTAB.

Hemos demostrado que el 2-nitrofurano actúa como dienófilo en reacciones DA térmicas con demanda normal de electrones (benceno, 200 y 150 °C, 72hs),[3] por lo que se tomó como sistema reactivo modelo la reacción de 2-nitrofurano e isopreno debido a que generan benzofuranos los cuales son precursores de agroquímicos.

En este trabajo se optimizaron variables tales como relación dieno:dienófilo, temperatura y tiempos de reacción entre los más importantes. Las reacciones se desarrollaron a valores por encima de la correspondiente CMC (concentración micelar crítica). Los resultados obtenidos hasta ahora indican que el sistema micelar constituído por [C_{12}mim][Br] mejora los rendimientos de los cicloaductos respecto de los sistemas micelares provenientes de los surfactantes tradicionales.

Referencias:

1. Anastas, P.T.; Warner, J.C. *Green Chemistry. Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, p 30.
2. Adam, C.G.; Bravo, M.V.; Granados, A.M. *Ind. & Eng. Chem. Res.* 2017, 56, 5, 1214-1222.
3. Della Rosa, C. *Tesis Doctorado en Química*. Facultad de Ingeniería Química. UNL. **2006**.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DISEÑO DE REACCIONES DE CICLOADICIÓN MÁS VERDES. SELECCIÓN DE LÍQUIDOS IÓNICOS CONSIDERANDO SU COMPOSICIÓN MICROESTRUCTURAL.

Claudia D. Della Rosa, Claudia G. Adam y Ma. Virginia Bravo

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

Palabras claves: Líquidos iónicos, microestructura, cicloadición.

Predecir los comportamientos fisicoquímicos de los Líquidos Iónicos (LIs) requiere tener un profundo conocimiento de sus composiciones reales. Además, conocer la estructura "real" de los ILs permite encontrar sentido para muchos comportamientos inesperados reportados de estos materiales. El entendimiento acerca del comportamiento conduce a definir sus aplicaciones posteriores.

La voltametría cíclica es adecuada para determinar las composiciones reales de los LIs alquil amónicos e imidazólicos combinados con aniones variados.[1] En muchos de estos casos se verificó que los pares iónicos coexistían en equilibrio con sus precursores o especies neutras. En este contexto, el objetivo de este trabajo es utilizar este conocimiento sobre las microestructuras reales de estas dos familias de LIs para diseñar estrategias sintéticas más verdes. En este sentido se desarrollaron reacciones de cicloadición (Diels-Alder normal y hetero Diels-Alder) empleando diferentes LIs.

Se ensayaron reacciones de 1-nitronaftaleno y 2-nitrofurano con isopreno en presencia de LIs provenientes de aminas primarias, secundarias y terciarias con contraiones nitrato y acetato. En las experiencias donde se empleó nitrato de etil amonio (NEA) y nitrato de dietil amonio (NDEA) además de los productos de cicloadición esperados se obtuvieron las aminas alílicas respectivas. En las reacciones donde se utilizó nitrato de tributil amonio (NTBA) sólo se observó formación de productos de cicloadición. Similares resultados se obtuvieron al emplear los acetatos de aquil amonio.

Del análisis voltamétrico realizado a los ILs de base alquilamonio aquí estudiados, se demostró que solo TBAN está compuesto por el par iónico, y que los otros ILs contienen cantidades variables de ácido libre y amina (además de especies iónicas) por lo que las composiciones variables de estos sistemas explican las dificultades para predecir el comportamiento de una familia de LIs en un determinado sistema reactivo. Por lo que tanto las estructuras químicas de los iones del LI como las composiciones globales son responsables de los comportamientos ‘específicos’ observados en los sistemas reactivos estudiados.

Referencias:

1. Bravo, M. V., Fernández, J.L., Adam, C.G., Della Rosa, C. D. Chem Plus Chem **2019**, 84, 919 – 926.
2. Adam, C.G., Della Rosa, C. Resultados en proceso de publicación.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 44

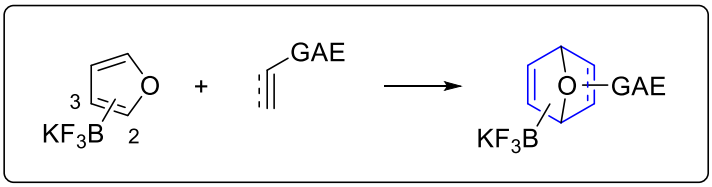
ALCANCES DE LA REACCION DE DIELS-ALDER DE FURANIL TRIFLUOROBORATOS

Federico Dezotti, Noelia S. Medrán y Silvina C. Pellegrinet

Instituto de Química Rosario (CONICET), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario, S2002LRK, Argentina, pellegrinet@iquir.conicet.gov.ar.

Palabras claves: Reacción de Diels-Alder, Compuestos Furanil boro, Reactividad

Las reacciones de Diels-Alder en las que intervienen compuestos organoboro insaturados se han estudiado ampliamente, en particular aquellos que actúan como dienófilos. Sin embargo, existen menos ejemplos de reacciones de Diels-Alder de dienos sustituidos con boro. Recientemente, en nuestro grupo de investigación se describió por primera vez la utilización de compuestos furanilboro como dienos en reacciones de Diels-Alder.[1] Estos compuestos han sido empleados mayormente en reacciones de acoplamientos cruzados y en reacciones de adiciones conjugadas. El 3-furanil trifluoroborato de potasio presentó una excepcional reactividad frente al anhídrido maleico, generando cuantitativamente el cicloaducto *exo* luego de 15 min a temperatura ambiente. En el presente trabajo se analiza el alcance de la reacción de Diels-Alder de los furanos sustituidos en C-2 y C-3 con el grupo trifluoroborato de potasio frente a diversos dienófilos activados con grupos atractores de electrones (GAE). En general, las reacciones del 3-furanil trifluoroborato generaron los cicloductos más eficientemente que las de su análogo sustituido en C-2. Los dienófilos fuertemente activados condujeron a los mejores rendimientos. Ambos furanos dieron lugar a la formación de los productos esperados frente a la *N*-fenilmaleimida y al acetilendicarboxilato de dimetilo de manera eficiente. Para el caso del 3-furanil trifluoroborato de potasio, también fue posible obtener los productos con otros dienófilos como fumarato de dietilo, acrilato de metilo y acrilonitrilo. Por otro lado, muchos de los dienófilos probados no generaron los cicloaductos esperados; en algunos casos se recuperó el material de partida, como para el anhídrido dimetilmaleico y el propiolato de metilo, mientras que en otros casos se observaron reacciones competitivas, como para la quinona o la acroleína. Adicionalmente, se desarrollaron estudios teóricos para conocer con mayor detalle los factores que gobiernan estas reacciones.



Referencias:

1. Medrán, N.S.; Dezotti, F.; Pellegrinet, S.C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5068-5072.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS DE FENANTRIDINONAS Y BENZOCROMENOS POR REACCIONES DE ACTIVACIÓN C-H CATALIZADAS POR NANOPARTÍCULAS DE PALADIO

Eva Daniela Díaz Vázquez, Micaela A. Cuellar, Micaela D. Heredia, Silvia M. Barolo, María E. Budén, Paula M. Uberman y Sandra E. Martín

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

Palabras claves: Activación C-H; Heterociclos; Nanocatálisis

Actualmente, la síntesis de moléculas complejas mediante reacciones catalizadas por Pd se ha extendido al uso de nanopartículas (NPs) metálicas, debido a sus propiedades físicas y químicas únicas. Las fenantridin-6(5*H*)-onas y benzo[*c*]cromenos son núcleos aromáticos de gran interés presentes en productos naturales que poseen diversas actividades biológicas. Para la obtención de estos compuestos se han desarrollado varias rutas sintéticas, siendo una de ellas las reacciones de activación de enlaces C-H catalizada por Pd. Si bien con estas rutas se alcanzan muy buenos rendimientos, las condiciones de reacción involucran altas cargas de catalizador, elevadas temperaturas, empleo de ligandos y el uso de solventes poco amigables con el ambiente. [1-2]

En este trabajo se presenta la síntesis de fenantridin-6(5*H*)-onas y benzo[*c*]cromenos por reacciones de activación de enlaces C-H intramoleculares catalizadas por NPs de Pd. Las NPs fueron sintetizadas mediante reacciones fotoinducidas, y utilizadas sin purificación posterior.[3] Empleando 2-iodobenzamida (**1**, R=H, X=I), se optimizaron las condiciones de reacción (Figura 1a). A partir de 2-halobenzamidas sustituidas, y bajo las condiciones optimizadas se sintetizó una familia de fenantridin-6(5*H*)-onas (Figura 1a); siendo posible extender la metodología al cierre de anillo de los aril-2-bromobencil éteres **3** para obtener los correspondientes benzo[*c*]cromenos (Figura 1b), en ambos casos con rendimientos de buenos a excelentes.

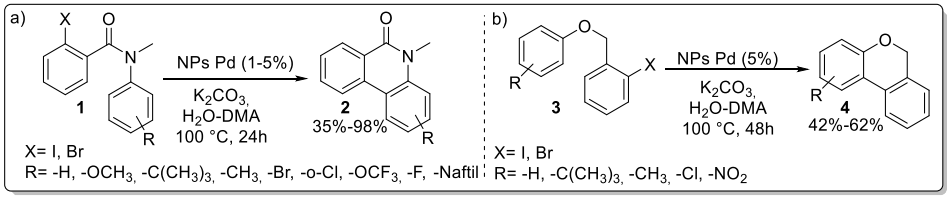


Figura 1

De esta forma, las NPs Pd permitieron obtener heterociclos de interés con muy buenos rendimientos sin el empleo de ligandos, al aire y utilizando agua como co-solvente.

Referencias:

1. Saha, R.; Sekar, G. *J. Catal*. **2018**, *366*, 176-188.
2. Cano, R.; Perez, J.; Ramón, D.; McGlacken, G. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1043-1050.
3. Díaz Vázquez, D.; Soria Castro, S.; Della Cagnoletta, I.; Martín, S.; Oksdath Mansilla, G.; Uberman. P. M. *React. Chem. Eng*. **2022**, *7*, 957-967.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
46

SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE PIRROLINAS A PARTIR DE SERINA EMPLEANDO CATALIZADORES HOMOGÉNEOS DE ORO

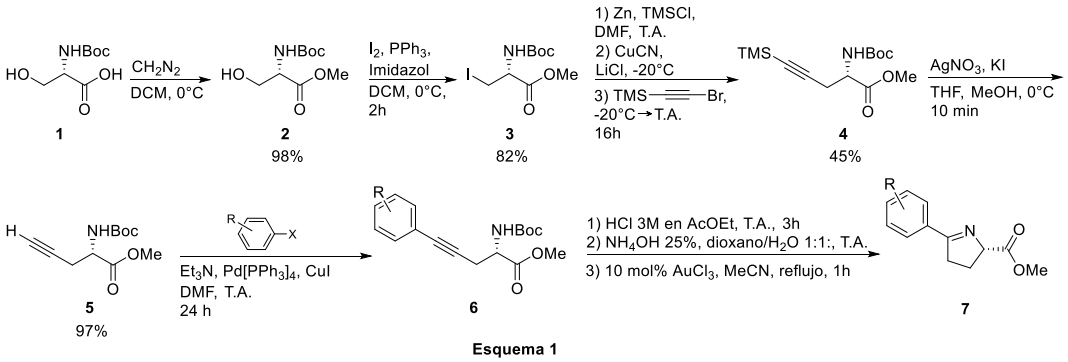
Tomás A. Dómina y Sebastián A. Testero.

Instituto de Química Rosario – IQUIR (CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario, S2000LRK, Argentina. domina@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: Pirrolinas, Catálisis Homogénea por oro, Síntesis Enantioespecífica.

En los últimos veinte años el oro ha captado el interés de los químicos orgánicos gracias a su capacidad de catalizar una gran variedad de reacciones.[1] El oro es altamente selectivo para activar alquinos hacia el ataque nucleofílico,[2] por lo tanto, si el ataque se da por un heteroátomo nucleofílico en forma intramolecular, es posible sintetizar heterociclos, compuestos de gran valor medicinal. Entre ellos, los que presentan nitrógeno en su estructura son de gran importancia, como las pirrolinas.

En este trabajo se diseñó y se llevó a cabo una secuencia sintética enantioespecífica para obtener el derivado quiral del alquinil aminoácido **6**, precursor de una cicloisomerización catalizada por oro (**Esquema 1**). Partiendo de un compuesto fácilmente accesible como N-Boc-L-Serina (**1**), se protegió su extremo carboxilo y se transformó su cadena lateral a través de una reacción de transmetalación para obtener el propargil aminoácido quiral **5**. Empleando una reacción de Sonogashira se obtuvo una familia de alquinos internos **6**. Finalmente, se removió el grupo protector del extremo amino para realizar la cicloisomerización empleando cloruro de oro (III) que permitió obtener una familia de 1-pirrolinas **7**.



Esquema 1

En conclusión, se llevó a cabo con éxito y se optimizó la ruta sintética enantioespecífica de 10 pasos para transformar la L-Serina en una familia de 1-pirrolinas disustituidas **7** con potencial actividad antibacteriana con elevados rendimientos totales.

Referencias:

1. Praveen, C. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 1697-1737.
2. Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.* **2003**, *36*, 3-9.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
47

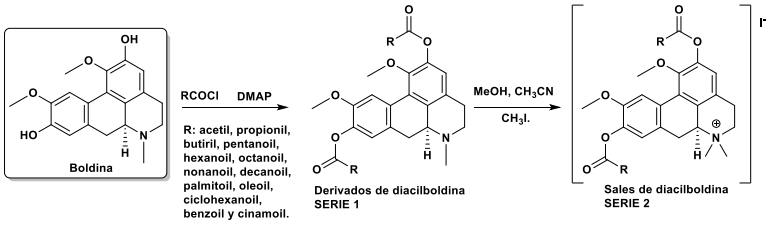
SINTESIS DE DERIVADOS LIPOFILICOS Y ANFIFILICOS CATIONICOS DE BOLDINA COMO POTENCIALES AGENTES ANTICANCERÍGENOS.

Viviana Donoso-Bustamante[1], Mabel Catalán[2], Gonzalo J. Fuentes-Barros[3], Sebastián E. Castro-Saavedra[4], Yeray A. Rodríguez-Núñez[1] y Javier F. Echeverria[5].

[1]Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias exactas, Universidad Andrés Bello, Santiago, 8370146, Chile, yeray.rodriguez@unab.cl. [2]Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, 8380453, Chile, mabelcatalan@u.uchile.cl. [3]Programa de Doctorado en Políticas Públicas, Universidad Mayor, Santiago, 7560908, Chile, gonzalo.fuentesb@mayor.cl. [4]Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, Santiago, 7800024, Chile, sebacastro@ug.uchile.cl. [5]Departamento de Ciencias del Ambiente, Facultad de Química y Biología, Universidad Santiago de Chile, Santiago, 9170022, Chile, Javier.echeverriam@usach.cl.

Palabras claves: Boldina, *Peumus boldus* Mol, cáncer.

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, según estadísticas de la OMS[1]. Por esta razón, es de suma importancia encontrar nuevos agentes terapéuticos más efectivos y selectivos contra esta enfermedad. En esta búsqueda destaca la boldina, un alcaloide aislado del boldo (*Peumus boldus* Mol.) especie endémica de Chile[2]. La novedosa estructura ha estimulado variadas investigaciones en la que destacan la actividad anticancerigena[3].Con el objetivo de potenciar la actividad antiproliferativa y citotóxica de este compuesto, se generaran derivados lipofílicos y anfifílicos catiónicos.



El ensayo de citotoxicidad con células de carcinoma adenoescamoso oral (CAL-27), dieron los siguientes IC_{50}, Boldina 303,15 ± 3,9 µM y su derivado 2,9-*O,O*-diacetilboldina 62,56 ± 10,09 µM. Los datos muestran una disminución considerable en IC_{50} del derivado en esta línea, lo que permite proyectar que los derivados lipofílicos y anfifílicos catiónicos de boldina sean una promisoria fuente de agentes quimioterapéuticos. Tomando en cuenta que estas estructuras pueden mejorar la penetración y absorción, gracias a la afinidad por las membranas celulares lipídicas. Es decir, al mejoran sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas se incrementa su actividad antiproliferativa en células cancerosas.

Referencias:

1. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A. & Bray, F. *CA cáncer J. Clin.* **2021**, 71, 209–249.
2. Cassels, B. K.; Fuentes-Barros, G. & Castro-Saavedra, S. *Curr. Tradit. Med.* **2018**, 5, 31–65.
3. Xing, P.; Zhong, Y.; Cui, X.; Liu, Z. & Wu, X. *Pharmacol. Res.* **2023**, 191.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
48

APLICACIONES DE LA CATÁLISIS FOTO–REDOX EN LA SÍNTESIS DE BENCIMIDAZOLES

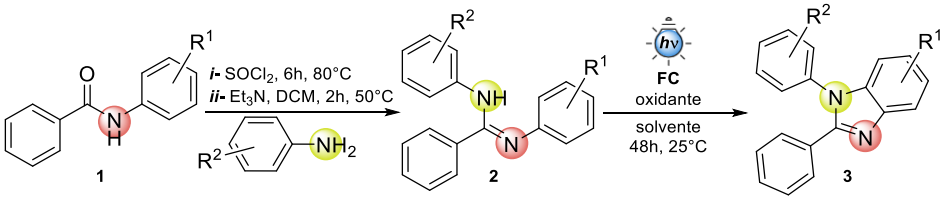
María A. El Ain[1,2], Santiago J. Fornasier[1], Adrián A. Heredia[1], Burkhard König[2], Juan E. Argüello[1], María E. Budén[1]

[1]Instituto de Investigaciones en Físico-Química de Córdoba – INFIQC (CONICET-UNC), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, XHUA5000, Argentina.
maelain@unc.edu.ar
[2] Lehrstuhl für Organische Chemie, Facultät für Chemie und Pharmazie, Universität Regensburg, Regensburg, 93053, Alemania.

Palabras claves: Fotocatálisis, Bencimidazoles, Heterociclos

Los bencimidazoles (Bnz) son heterociclos con aplicaciones en la industria farmacéutica, optoelectrónica, etc. Estos núcleos pueden obtenerse en reacciones inter o intramoleculares a partir de distintos precursores. La mayoría de las metodologías reportadas para su síntesis presenta condiciones de reacción drásticas tales como temperaturas altas, metales, solventes tóxicos, etc.[1]

En este trabajo se plantea la síntesis de Bnz (**3**) a partir de imidamidas (**2**) mediante una reacción intramolecular fotocatalizada con luz visible a temperatura ambiente, y en presencia de un agente oxidante de sacrificio (Esquema 1). En estas reacciones se busca la funcionalización de un enlace C – H formando un nuevo enlace C – N para obtener Bnz. sustituidos. Los precursores **2** se sintetizaron a partir de distintas benzanilidas **1** en dos etapas: *i-* formación de cloruro de benzoimidoilo, *ii-* aminación con anilinas. Se llevó a cabo la optimización de las condiciones de reacción utilizando el compuesto **2a** (R^1 y R^2=H) como sustrato modelo. Se evaluaron distintos fotocatalizadores (FC), oxidantes, solventes, tiempos de reacción, etc. Las mejores condiciones de reacción obtenidas fueron riboflavina tetraacetilada como FC, $K_2S_2O_8$ como oxidante, acetonitrilo como solvente y luz azul (λ=451nm) como fuente de irradiación, obteniéndose así el producto **3a** en un 82% de rendimiento.



Esquema 1

De esta manera, se evaluó el alcance de la metodología sintetizando una familia de bencimidazoles a partir de diferentes imidamidas. Además, se realizaron estudios del mecanismo de reacción utilizando espectroscopía UV – visible y de fluorescencia.

Referencias:

1. Simiaomiao, W.; Yifan, D.; Yiwen, L.; Xiaofeng, C.; Qixing, L.; Haifeng, Z. *Eur. J. Org.Chem.* **2022,** 2022, e202101187

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

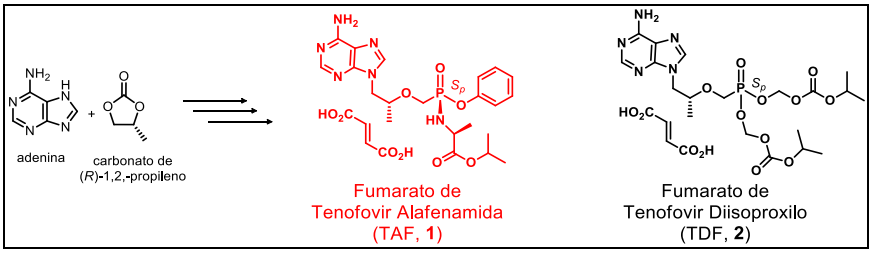
DESARROLLO DE UN PROCESO SINTÉTICO Y ANÁLISIS DE INFRIGENCIA DE PATENTE DE TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO (TAF)

Lucía Gandolfi(1,2), Mariana Ferrer Casal(1), María J. Comin(1,2), **Eleonora Elhalem**(1,2)

1) Depto. de Ingredientes Activos y Biorrefinerías, Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI), San Martin, B1650WAB, Buenos Aires, Argentina; 2) Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), eelhalem@inti.gob.ar

Palabras claves: Ingredientes farmacéuticos activos, HIV, salud pública

Fumarato de Tenofovir Alafenamida (TAF, **1**) y Fumarato de Tenofovir Diisoproxilo (TDF, **2**) son dos fármacos desarrollados por Gilead Sciences Inc.[1] que se utilizan actualmente en el tratamiento del VIH. TAF (**1**) es un derivado de segunda generación de TDF (**2**), presentando un perfil de eficacia similar a éste, pero con mejor perfil de seguridad renal y ósea.[2] En el marco de un proyecto PICT Start Up se desarrolló una ruta sintética eficiente, robusta, diastereoselectiva y escalable para la obtención de **1**, basada en la patente WO2013052094.[3]



En este trabajo se presenta la ruta desarrollada a partir de adenina y carbonato de (*R*)-1,2-propileno que consistió en 7 pasos de síntesis. Desde el punto de vista sintético, el desafío más importante fue obtener la diastereoselectividad deseada en el átomo de fósforo, conservarla en cada paso de la ruta sintética y evitar la erosión estereoquímica durante el acoplamiento con una amina quiral para introducir un nuevo centro asimétrico. Se obtuvo TAF (**1**) por un proceso compatible con el escalado, obteniéndose un producto diastereoméricamente puro (dr 99:1) con rendimiento global del 14%.

A partir de este desarrollo fue posible asesorar a la empresa farmacéutica Richmond que comercializa un medicamento basado en TAF. El interés de la empresa residía en el desarrollo de proveedores del activo que no infringieran patentes en el proceso de producción del activo.

Referencias:

1. "Prodrugs of phosphonate nucleotide analogues and methods for selecting and making same" WO200208241A2, **2002**.
2. Darren, W.; Grossberg, R. *Future Virol.* **2015**, *10* (9), 1068–1075.
3. "Methods for preparing anti-viral nucleotide analogs" **2013** WO2013052094A2.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
50

SÍNTESIS DE DITIOACETALES DIRIGIDA POR ACTIVIDAD INHIBITORIA DE TIROSINASA

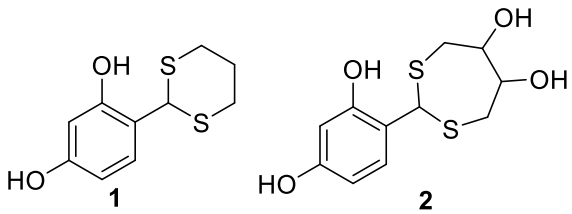
Andrea M. Escalante, Micaela B. Riera, Mario O. Salazar y Ricardo L. E. Furlan

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario-CONICET, Rosario, S2000, Argentina, e-mail: aescalan@fbioyf.unr.edu.ar

Palabras claves: Ditioacetales, Bioautografía, Tirosinasa.

El acoplamiento apropiado entre la preparación de bibliotecas y la evaluación de sus propiedades biológicas puede facilitar la identificación de moléculas bioactivas potencialmente interesantes, antes de su preparación individual en escala de miligramos. Esto puede realizarse utilizando cromatografía en capa delgada (CCD) como soporte para la determinación *in situ* de una propiedad biológica. La estrategia fue introducida para la identificación de una tiosemicarbazona inhibidora de tirosinasa, una enzima importante para evitar el pardeamiento enzimático de cortes frescos vegetales.[1] En este trabajo se presenta la preparación de una biblioteca de ditioacetales y la evaluación de su actividad frente a tirosinasa usando bioautografía en CCD como herramienta para guiar la síntesis de inhibidores.

Se preparó una biblioteca de ditioacetales a partir de 21 aldehídos y 3 ditioles (en diclorometano/ácido trifluoroacético). Al analizar sus propiedades inhibitorias de la enzima tirosinasa en formato CCD-bioautografía se destacaron dos halos significativos. La deconvolución, asistida por el ensayo enzimático, sugirió como responsables de la inhibición observada en la biblioteca a los ditioacetales (**1** y **2**). Ambos compuestos fueron preparados individualmente y caracterizados, confirmando sus estructuras químicas. Las propiedades inhibitorias de ambos compuestos también fueron confirmadas observándose concentraciones inhibitorias 50 (CI_{50}) de 0,064 µM para **1** y 11,9 µM para **2**, siendo la CI_{50} de ácido Kójico 33,19 µM en las mismas condiciones.



El uso de CCD como interfase entre preparación de una biblioteca y la medición de actividad enzimática *in situ*, permitió la identificación de dos ditioacetales inhibidores de tirosinasa sin necesidad de previa preparación individual de los compuestos en escala de miligramos.

Referencias.

1. Cabezudo, I.; Ramallo I. A.; Alonso, V. L.; Furlan, R. L. E. *Food Chem.* **2021**, *341*, 128232.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
51

SINTESIS DE α-BROMO PROPIOFENONA EN DISTINTOS SOLVENTES. EVALUACIÓN CON PARAMETROS DE LA QUÍMICA VERDE.

María J. Espeche, Laura I. Rossi

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, X5000HUA, Argentina, INFIQC-CONICET, maría. julieta.espeche@unc.edu.ar.

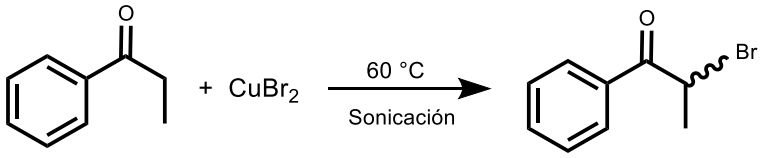
Palabras claves: halogenación - solventes - Química Verde.

La α-bromación de cetonas es una reacción química convencional y muy importante en síntesis orgánica, ha sido estudiada durante más de 60 años. Para mejorar este tipo de halogenación, se han desarrollado una gran cantidad de procedimientos con el objetivo de expandir la aplicación a diversas moléculas.[1]

Las cetonas como la propiofenona y sus derivados son importantes precursores de fármacos. Estos compuestos son base de importantes estructuras, partiendo de sus derivados halogenados, cuyo halógeno luego puede ser sustituido por otro bloque de construcción.

Por otro lado, existen en la literatura distintas expresiones que permiten evaluar una dada reacción química a la luz de la Química Verde, como Economía Atómica, Estrella Verde, Factor E, RME, etc. [2]

La síntesis de α-bromopropiofenona fue llevada a cabo en distintos solventes: acetato de etilo, AcOEt, dimetilcabonato, DMC, acetonitrilo, ACN, ciclopentilmetileter, CPME, entre otros y $CuBr_2$ como fuente de bromo. Fueron realizadas a 60°C, por sonicación y durante 8h. Obteniendo rendimientos por RMN de ^1H del 99 % en ACN, 98% en AcOEt, 93 % en DMC y 82 % en CPME. En estos solventes, no se observaron subproductos.



Las reacciones se evaluaron haciendo uso de distintos parámetros que sirven como indicadores en la Química Verde, como ser, los parámetros RME, Factor E, MI, AE, Ecoscale y GSAI. Esto permitió conocer mejor las condiciones de reacción y reconocer los puntos de mejora en la misma.

Como ejemplo, los valores de RME calculados fueron: 53 % en AcOEt, 23 % en DMC, 36 % en ACN y 26 % en CPME.

La evaluación desde la Química Verde fue positiva. La reacción de α-halogenación que dio los mejores resultados fue la llevada a cabo en AcOEt.

Referencias:

1. Krapacher, C.R.; Rossi., L.I.; *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 4740-4747.
2. Robert McElroy, C.; Andri Constantinou, L.; *Green Chem* **2015**, *17*, 3111-3121.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

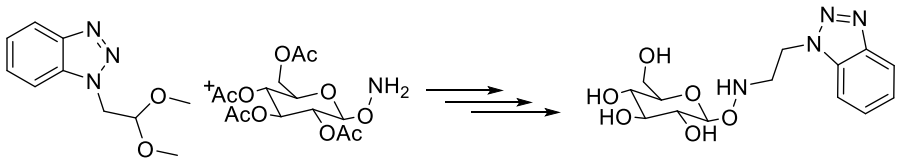
SÍNTESIS Y ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE NUEVOS ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS

Juliana Esteche[1], Natividad Bejarano Rengel[1], Martina Pico Terrero[1], Leticia Lafuente[2], Elizabeth Lewkowicz[2], Agustín Ponzinibbio[1]

[1]Centro de Estudios de Compuestos Orgánicos-CEDECOR, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, 1900, Argentina, [2]Laboratorio de Biocatálisis y Biotransformaciones, Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, Bernal, 1876, Argentina, jesteche@exactas.unlp.edu.ar

Palabras claves: Nucleósidos, Síntesis Orgánica, Espectroscopía RMN

Los nucleósidos modificados estructuralmente se han estudiado con profundidad y muchos de ellos poseen interesantes propiedades, por ejemplo, como agentes antivirales y anticancerígenos.[1] Los cambios en la estructura de los nucleósidos sintéticos pueden realizarse tanto en el azúcar como en el heterociclo y pueden ser de remoción, reordenamiento o adición de grupos funcionales; también se pueden llevar a cabo modificaciones en el tamaño y forma tanto del carbohidrato como de la base nitrogenada.[2] El objetivo del presente trabajo fue sintetizar y analizar estructuralmente nuevas familias de O(N)glicósidos análogos de nucleósidos derivados de la D-glucosa y D-galactosa con benzotriazol y benzimidazol como bases heterocíclicas.



Para ello, se desarrolló una metodología de síntesis que involucra, en una primera etapa, la obtención selectiva de un α y un β aminooxi azúcar y la preparación de un aldehído protegido derivado de los correspondientes heterociclos. Luego, se realiza la condensación “one-pot” que involucra la desprotección del heterociclo seguida de la reacción de este con el amino azúcar correspondiente. Esta se lleva a cabo en una mezcla de solventes H_2O/THF 1:1 y HCl (1N) a temperatura ambiente obteniendo las correspondientes bases de Schiff, que luego pueden ser reducidas y desprotegidas (Ac) para finalmente obtener los análogos de nucleósidos de manera selectiva y con buenos rendimientos en cada paso de reacción y en todos los casos. Los nuevos compuestos sintetizados y sus intermediarios fueron analizados por RMN de ^{1}H, ^{13}C empleando espectros de correlación gCOSY, gHSQC y NOESY.

Referencias:

1. a) Seley-Radtke y Yates. Antivir. Res., **2018**, 154, 66. b) Jordheim, Durantel, Zoulim,Dumontet C. Nat. Rev. Drug Discov, **2013**, 12, 447. c) De Clercq, E. Nat. Rev. Microbiol, **2004**, 2, 704
2. De Clercq y Herdewijn, Pharm. Scienc. **2010**, 1-56

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
53

SINTESIS ENANTIOSELECTIVA DE HIDROAZULENOS MEDIANTE UNA CASCADA AMINOCATALIZADA

Jonas Faghtmann[1], **Macarena Eugui[1,2]**, Johannes Nygaard Lamhauge[1], Signe Sofie Pladsbjerg Andresen[1], Anne Rask Østergaard[1] y Karl Anker Jørgensen[1]

[1]Centro de Catálisis, Instituto de Química, Universidad de Aarhus, Aarhus, 8000, Dinamarca.
[2]Departamento de Química del Litoral, CENUR Litoral Norte, Universidad de la República, Paysandú, 60000, Uruguay.
macarenaeugui@gmail.com

Palabras claves: Cascada asimétrica, organocatálisis, hidroazulenos

Las betaínas de 1,3-oxidopiridinio son compuestos aromáticos heterocíclicos cuya síntesis y reactividad fue estudiada extensamente por Katrizky.[1] Estos compuestos pueden participar en cicloadiciones dipolares 1,3 aportando diferentes componentes π. Esto significa que la betaína puede actuar como un componente 4π a través de la posición 2,6, o como componente 2-6π a través de la posición 2,4 (Figura 1A). Recientemente nuestro grupo reportó la preparación de tropanos mediante la reacción entre betaínas y dienaminas,[2] lo qué sirvió como antecedente para el presente proyecto. En particular, se plantea estudiar la reacción entre la betaína de 1,3-oxidopiridinio y diferentes trienaminas utilizadas previamente por el grupo.[3] Esta combinación de materiales de partida permite obtener un esqueleto complejo similar a los hidroazulenos en un único paso de reacción organocatalizado por una amina secundaria derivada de la *L*-prolina. Se destaca que la cascada es peri-, regio-, diastero-, y enantioselectiva. Durante la optimización de las condiciones de reacción se estudiaron diferentes tipos de organocatalizadores, ácidos, bases, temperaturas, tiempos, solventes y relaciones estequiométricas. Con las condiciones optimizadas en mano, se procedió a investigar el alcance de la cascada aminocatalítica desarrollada. Se logró obtener una biblioteca de más de 12 compuestos con rendimientos moderados y buenas enantioselectividades (Figura 1B).

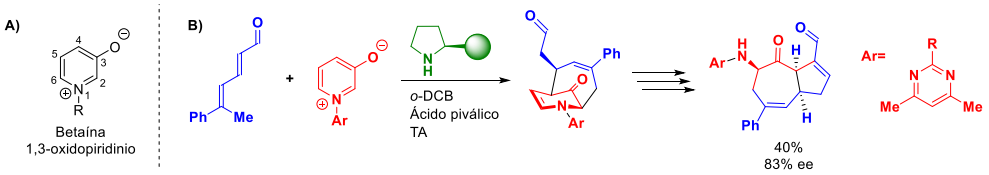


Figura 1. A) Estructura molecular de la betaína de 1,3-oxidopiridinio. B) Cascada aminocatalítica entre trienamina y la betína de 1,3-oxidopiridinio.

Referencias:

1. Katritzky, A. R., & Dennis, N.,1989, *Chem.Rev.***1989**, *89*, 4, 827-861.
2. Lamhauge, J. N., McLeod, D. A., Barløse, C. L., Oliver, G. A., Viborg, L., Warburg, T., & Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.*, **2023**, e202301830.
3. Li, Y., Barløse, C., Jørgensen, J., Carlsen, B. D., & Jørgensen, K. A *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 1, 38-41.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
54

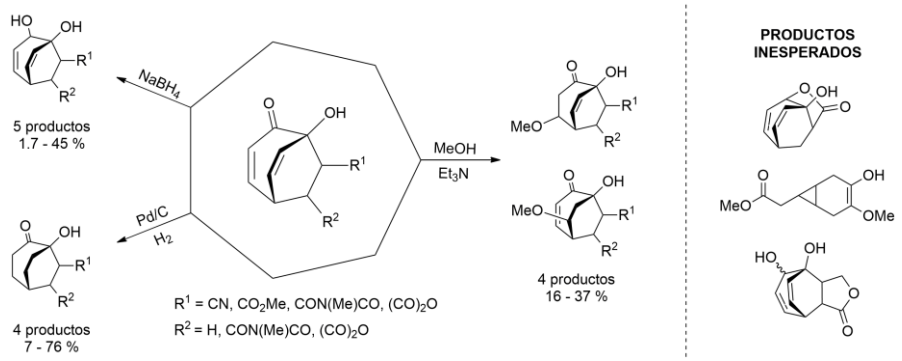
APLICACIÓN DE LA SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD PARA LA PREPARACIÓN DE SÍMILES DE PRODUCTOS NATURALES BASADOS EN ADUCTOS DE DIELS-ALDER DE TROPOLONA

Valeria Lucero, Hugo do Carmo, Gabriel Fernández, **Macarena Eugui**, y Guillermo Moyna

Departamento de Química del Litoral, CENUR Litoral Norte, Universidad de la República, Paysandú, 60000, Uruguay, macarenaeugui@gmail.com

Palabras claves: Síntesis Orientada a la Diversidad, Símiles de Productos Naturales, Norcaranos.

La síntesis orientada a la diversidad (DOS) es una estrategia que apunta a crear bibliotecas de compuestos con gran diversidad estructural y funcional en pocos pasos de reacción.[1] Usando esta metodología, nuestro grupo ha preparado una serie de símiles de productos naturales (SPNs) basados en una biblioteca de aductos de Diels-Alder obtenidos a partir de tropolona y dienófilos tales como acrilonitrilo, metilacrilato, *N*-metilmaleimida, y anhídrido maleico. Estos fueron previamente ensayados frente a tres líneas celulares tumorales humanas, incluyendo MCF-7 (cáncer de mama), HT-29 (cáncer de colon) y NCI H460 (cáncer de pulmón), y presentaron actividad a nivel micromolar en todos los casos.[2] La meta de este trabajo fue aumentar el espacio químico explorado por nuestra biblioteca de SPNs a través de interconversiones de grupos funcionales y derivatizaciones de los aductos previamente sintetizados. Reacciones clásicas, incluyendo hidrogenaciones con Pd/C, reducciones de Luche, y adiciones de Michael, fueron empleadas para alcanzar esto.[3] Esta estrategia nos llevó a una colección de más de 12 nuevos compuestos polifuncionalizados en solo dos pasos de reacción. Además, se descubrió una ruta interesante y no reportada previamente para la síntesis de biciclo[4.1.0]heptanos (norcaranos).



Referencias:

1. Spring, D. R. *Org. Biomol. Chem*. **2003**, *1*, 3867-3870.
2. Eugui, M.; Lucero, V.; do Carmo, H.; Cabrera, M.; Moyna, G. *Arch. Pharm.* **2022**, *356*(3), 2200305.
3. Hammer, N.; Erickson, J. D.; Lauridsen, V. H.; Jakobsen, J. B.; Hansen, B. K.; Jacobsen, K. M.; T. B. Poulsen; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13216-13220.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
55

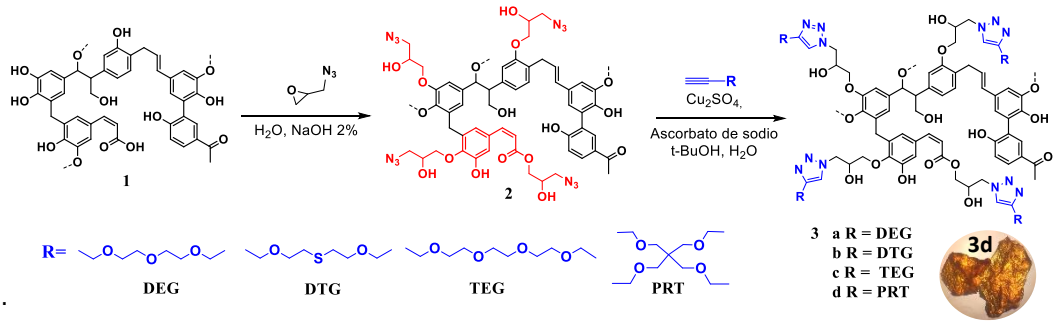
FUNCIONALIZACIÓN ECO-AMIGABLE DE LIGNINA UTILIZANDO CICLOADICIONES AZIDO-ALQUINO CATALIZADAS POR COBRE (CuAAC).

Carlos Rodriguez Ramirez, Nancy L. Garcia, Norma B. D´Accorso y **Mirta L. Fascio**.

CIHIDECAR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, CABA, C1428EGA, Argentina, mfascio@qo.fcen.uba.ar).

Palabras claves: Lignina, reacción CuAAC ,bambú.

La lignina es uno de los biopolímeros más abundantes en la naturaleza,[1] aunque lidera la lista de materiales que aún no se explotan por completo. Este biopolímero provee de una atractiva estructura aromática y se considera una excelente materia prima sustituta para la preparación de productos químicos y polímeros.[2] Con el objetivo de valorizar la lignina **1** que fue extraída previamente de la caña Tacuara, se propuso una ruta alternativa para la modificación de este biopolímero, bajo condiciones suaves y eficientes, utilizando reacciones “click”. Esta modificación fue llevada a cabo en dos pasos de reacción. El primer paso consistió en incorporar grupos azido al biopolímero utilizando como reactivo el 1-azido-2,3-epoxipropano dando el compuesto **2**.



Para la reacción CuAAC se sintetizaron alquinos di- y tetra-funcionalizados, capaces de producir entrecruzamientos con el objetivo de aumentar el peso molecular. Los productos finales **3** se obtuvieron con rendimientos de 73% (**3a**), 65% (**3b**), 87% (**3c**) y 79% (**3d**) calculados en masa. Todos los compuestos fueron caracterizados por RMN, FT-IR, y TGA. En particular el compuesto **3d** fue capaz de formar un gel en presencia de DMSO, evidenciando la efectividad del entrecruzamiento. Estos compuestos se probarán como cargas para aumentar la dureza o absorción de materiales poliméricos.

Referencias:

1. Laurichesse, S.; Avérous, L. *Prog. Polym. Sci.* **2014**, *39*, 1266–1290.
2. Bertella, S.; Luterbacher, J. S. *Trends Chem.* **2020**, *2*, 440–453.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
56

DISEÑO, SÍNTESIS Y ESTUDIO DE SONDAS RATIOMÉTRICAS FLUORESCENTES PARA DETECCIÓN DE NO (ÓXIDO NÍTRICO)

Abril Fernández Luna, Oriana N. Beraldi, Nicolás Arrupe, Agostina Mazzeo, Luciana Giordano

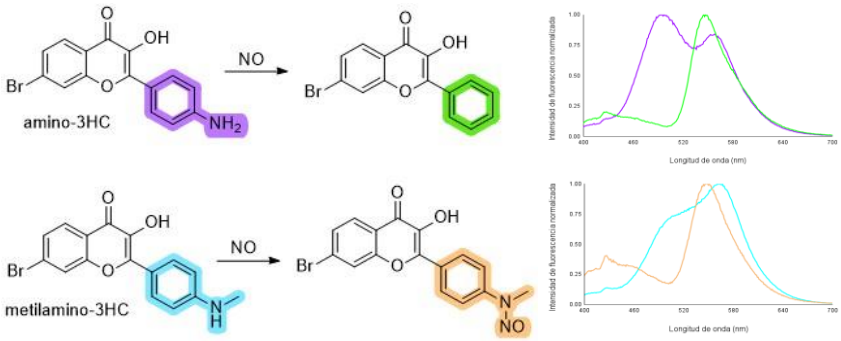
Centro de Investigaciones en Bionanociencias (CIBION-CONICET), Godoy Cruz 2390, CABA, C1425FQD.
abrilfluna@gmail.com

Palabras claves: 3-hidroxicromonas, sondas ratiométricas, óxido nítrico.

Las 3-hidroxicromonas son sensores fluorescentes que se caracterizan por presentar dos bandas de emisión (normal, N*, con menor corrimiento de Stokes; y de transferencia, T*, corrida hacia el rojo) que surgen del fenómeno de ESICT/ESIPT (Transferencia de carga intramolecular en el estado excitado/Transferencia protónica intramolecular en el estado excitado). La intensidad y posición de las bandas de emisión varían con los cambios de polaridad en el microentorno del compuesto. Una disminución de la polaridad y la capacidad de unión de H del microambiente favorecen la reacción ESIPT.[1]

El óxido nítrico (NO) juega un papel importante en varias respuestas fisiológicas y patológicas. Aunque el NO es un radical libre relativamente estable, reacciona fácil y rápidamente en sistemas biológicos con proteínas y lípidos, por lo general dando origen a biomarcadores de estrés. Por lo tanto, se requiere la detección de NO *in situ* para dilucidar su rol en diversas funciones biológicas y procesos celulares.[2]

En este trabajo se sintetizaron dos sondas fluorescentes con propiedades espectrales diferentes, cada una con una unidad capaz de interactuar con NO. Se realizaron espectros de absorción y emisión de las sondas sintetizadas en distintos solventes orgánicos para abarcar un amplio rango de polaridades. Se observaron variaciones en los espectros de emisión por interacción de ambos fluoróforos con NO en concordancia con simulaciones computacionales.



Referencias:

1. Demchenko, A.P.; Tang, K.-C.; Chou, P.-T. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1379-408.
2. Chen, Y. *Nitric Oxide.* **2020**, *98*, 1-19.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

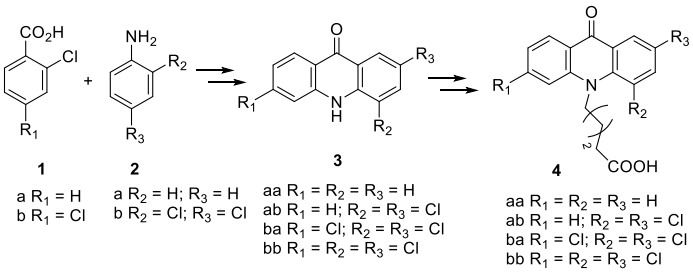
SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVAS ACRIDONAS *N*-ALQUILADAS

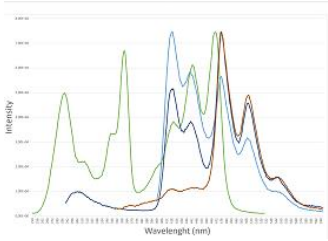
Emilio Ferrería Kreiter,[1] Fabien Saunier,[1,2] Martin Negri,[2] Norma D´Accorso,[1] Mirta Fascio[1] y Verónica Manzano.[1]

[1]CIHIDECAR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA;
[2]INQUIMAE (CONICET-UBA). Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, CABA, C1428EGA, Argentina.
ferreriakreiter_9@hotmail.com

Palabras claves : Acridonas, síntesis, *N*-alquilación.

Las acridonas han sido utilizados como bloques de construcción para la síntesis de alcaloides como la acronycina, la cistoditina A y piridoacridina.[1] Es conocido que derivados de la acridona presentan variadas actividades biológicas, como por ejemplo antitumoral, antiviral, antimicrobiana.[2] El problema principal de estos compuestos radica en la baja solubilidad en condiciones fisiológicas, hecho que limita su utilización. Nuestro objetivo es obtener nuevos derivados acridónicos con actividad antiviral, solubilidad mejorada y que contengan grupos carboxílicos que puedan unirse a polímeros biocompatibles para su aplicación en liberación controlada. Es así que se sintetizaron una serie de acridonas partiendo de ácidos *o*-clorobenzoicos **1a** y **1b** y las anilinas **2a** y **2b** para obtener los ácidos *N*-fenilantranílicos (reacción de Goldberg), que luego condensan en medio ácido deshidratante para dar el core acridónico (**3**).





Espectro de fluorescencia de **3bb**

La *N*-alquilación se llevó a cabo utilizando 1-bromovalerato de etilo e hidruro de sodio. Luego, la acridona *N*-alquilada se hidroliza en medio básico. Los productos obtenidos fueron caracterizados por RMN, FTIR, fluorescencia y HRMS. El espectro de emisión de fluorescencia de **3bb** es fuertemente dependiente de la longitud de onda de excitación. Consistentemente, el espectro de excitación no coincide con el de absorción. Esto indica una interesante potencialidad para su utilización como marcador biológico.

Referencias:

1. Gensicka-Kowalewska, M.; Cholewinski, G.; Dzierzbicka K. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 15776-15804.
2. Kumar, R.; Sharma, S.; Prasad, D. Acridones, in: *Key Heterocycle Cores for Designing Multi Targeting Molecules*, Elsevier, **2018**, pp. 53–132.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
58

MOF-808 COMO CATALIZADOR HERTEROGÉNEO DE LA DEGRADACIÓN DE GLIFOSATO

Jhair Peña Prada [1], Tatiana Huertas Navarro [2,3], Nicholas Bedford [1], **Alejandro M. Fracaroli** [2,3]

[1]School of Chemical Engineering, University of New South Wales (UNSW), Sidney, Australia.
[2]Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC-CONICET), Argentina.
[3]Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas, Argentina, a.fracaroli@unc.edu.ar.

Palabras claves: Entramados metal-orgánicos (MOFs), glifosato, catálisis heterogénea

Los entramados metal-orgánicos (MOF, por sus siglas en inglés), derivados de Zr, han sido utilizados como catalizadores eficientes en la degradación de organofosforados comúnmente utilizados en la industria de pesticidas y fungicidas[1]. Uno de los más utilizados en Argentina y otros países del mundo es el glifosato. Con el objetivo de desarrollar tecnologías para la descontaminación de alimentos y suelos de cultivo, es de interés estudiar la interacción entre el glifosato y Zr-MOFs. En este caso, se utilizó MOF–808[2], el cual puede ser sintetizado como cristales octaédricos con diferente tamaño cristalino (ej. ~50 y ~600 nm)[3], y presenta estabilidad química en el medio de reacción.

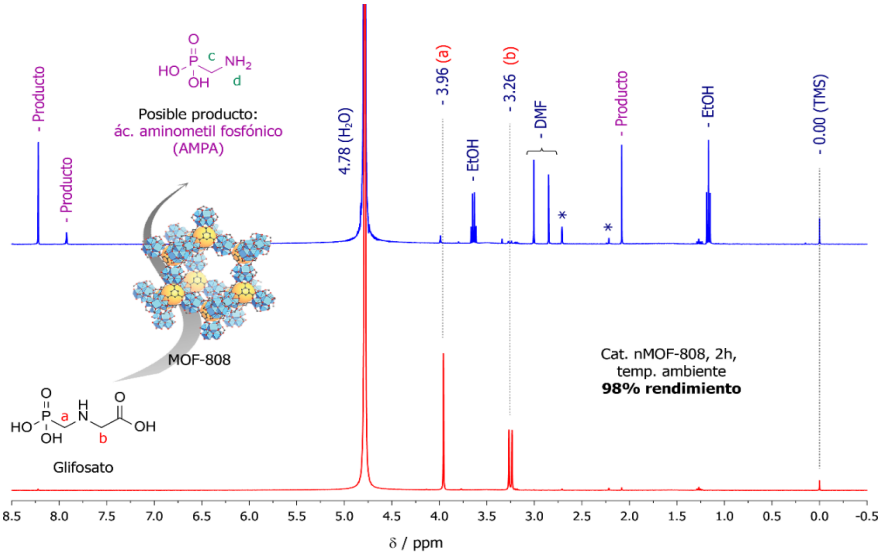


Fig. 1. Degradación de glifosato con nMOF-808 y resultados de ^{1}H-NMR.

Nanocristales de MOF-808 (nMOF-808) y MOF-808, catalizaron eficientemente la degradación de glifosato (98 y 79% respectivamente, Fig. 1). La conversión de la reacción fue determinada por ^{1}H-RMN y HPLC-Ms.

Referencias:

1. El-Sayed, E. S. M., Yuan, Y. Di, Zhao, D., Yuan, D. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 1546-1560.
2. Furukawa, H., Gándara, F., Zhang, Y.-B., Jiang, J., Queen, W. L., Hudson, M. R., Yaghi, O. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4369-4381.
3. Dai, S., Simms, C., Dovgaliuk, I, Patriarche, G., Tissot, A., Parac-Vogt, T-N., Serre, C. *Chem. Mater.* **2021**, *33*, 7057-7066.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS DE NUEVAS NAFTODIAZEPINONAS POR REACCIÓN DE CICLIZACIÓN REDUCTIVA DE *N*-((1-NITRO-2-NAFTIL)METIL)-2-CLOROACETAMIDAS

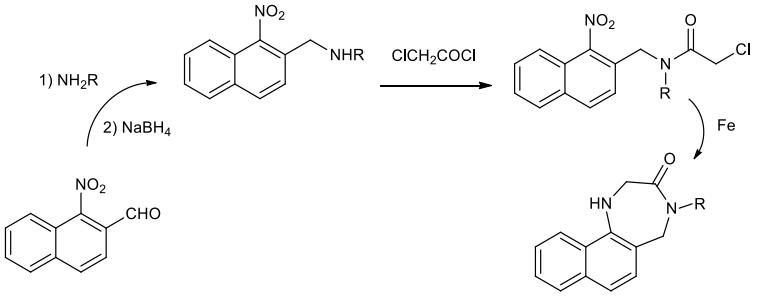
Guido G. Fraga, Cintia C. Santiago, Agustín Ponzinibbio y Leandro D. Sasiambarrena

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

Palabras claves: Naftodiazepinas, ciclización reductiva, cloroacetamidas

El núcleo de diazepina ha sido muy estudiado en las últimas décadas ya que ha surgido como un fragmento estructural básico de diversos medicamentos con acción miorrelajante, ansiolítica y anticonvulsiva[1-3], como es el caso del diazepam, lorazepam, clonazepam o bromazepam, drogas que poseen como núcleo principal un anillo de 1,4-benzodiazepin-2-ona. Las naftodiazepinas han sido escasamente estudiadas hasta el presente, pudiendo encontrarse en la literatura muy aisladas referencias de métodos de síntesis.[4]

En este trabajo se describe la síntesis de 1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*e*]1,4-diazepin-3-onas 4-sustituidas mediante una ciclización reductiva de *N*-((1-nitro-2-naftil)metil)-2-cloroacetamidas con hierro y cloruro de amonio en etanol-agua.[5] Las cloroacetamidas fueron preparadas a partir de una ruta sintética que involucra la aminación reductiva de 1-nitro-2-naftaldehído y la posterior amidación con cloruro de cloroacetilo. Las naftodiazepinonas fueron sintetizadas con buenos rendimientos en un proceso *one-pot* de reducción del grupo nitro con posterior ciclización debido a una sustitución nucleofílica intramolecular. Estos productos fueron caracterizados por ^{1}H y ^{13}C RMN.



Referencias:

1. Mohler, H.; Okada, T. *Science* **1977**, *198*, 849-851.
2. Basile, A. S.; Lippa, A. S.; Skolnick, P. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *500*, 441-451.
3. Berezhnov, D.; Nyfeler, Y.; Gonthier, A.; Schwob, H.; Goeldner, M.; Sigel, E. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 3160-3168.
4. a) Roman, G.; Comaniţă, E.; Comaniţă, B. *Acta Chim. Slov*. **2002**, *49*, 575-585. b) Krishna Murthy, N. V.; Ram Reddy, A. *Indian J. Chem. B*. **2006**, *45*, 2512-2522.
5. Sasiambarrena, L. D.; Barri, I. A.; Fraga, G. G.; Bravo, R. D.; Ponzinibbio, A. *Tetrahedron Lett*. **2019**, *60*, 264-267.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
60

SÍNTESIS Y ESTUDIO ESTRUCTURAL DE NUEVAS ACETAMIDOBENZANILIDAS CON ACTIVIDAD ANTICHAGÁSICA

Valentín I. Ortellado,[a] Carlos U. Molfesa Kaczoruk,[a] Guido G. Fraga,[a] Ana M. Bruno [b] y Leandro D. Sasiambarrena [a]

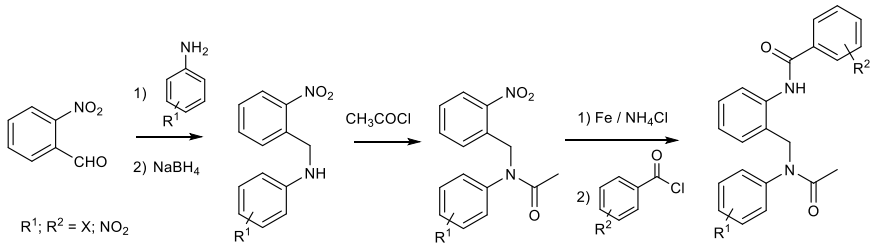
[a] CEDECOR (UNLP-CIC), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, 1900, República Argentina, sasiamba@quimica.unlp.edu.ar. [b] Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, CABA, República Argentina, anabruno@ffyb.uba.ar.

Palabras claves: Acetamidobenzanilidas, actividad antichagásica, RMN

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*.[1] La suramina no responde a los requerimientos básicos de una droga para administración oral, además de presentar toxicidad *in vivo*. Tanto la suramina como otras poliamidas presentan síntesis orgánica de múltiples pasos con procedimientos costosos.

Aquí presentamos la síntesis y estudio estructural de una serie de diamidas del tipo de las acetamidobenzanilidas luego de proponer un cambio estructural de una batería de *N*-(2-acilfenil)benzamidas sintetizadas anteriormente que mostraron actividad tripanocida.

Las acetamidobenzanilidas fueron sintetizadas por una ruta que involucra la aminación reductiva del *o*-nitrobenzaldehído con distintas aminas aromáticas, amidación con cloruro de acetilo, reducción del grupo nitro a amino y finalmente la amidación de este último con cloruros de benzoílo. Los rendimientos globales de estas diamidas fueron entre buenos a muy buenos y fueron analizados exhaustivamente por métodos de RMN.



Se determinó la actividad parasitaria *in vitro* mediante el cálculo de la CI_{50} frente al estadio de epimastigote de *T. cruzi* y se evaluó la CC_{50} sobre la línea celular Vero, determinando de esta manera el IS usando como droga de referencia el benznidazol.

Referencias:

1. da Cunha, E. F. F.; Ramalho, T. C.; Mancini, D. T.; Fonseca, E. M. B.; Oliveira, A. A. *J. Braz. Chem. Soc*. **2010**, *21*, 1787-1806.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
61

3,5-*O*-*DI*-*TER*-BUTILSILILÉN-D-GALACTOFURANÓSIDOS PARA LA SÍNTESIS DE ARABINOGALACTANOS DE *M. TUBERCULOSIS*

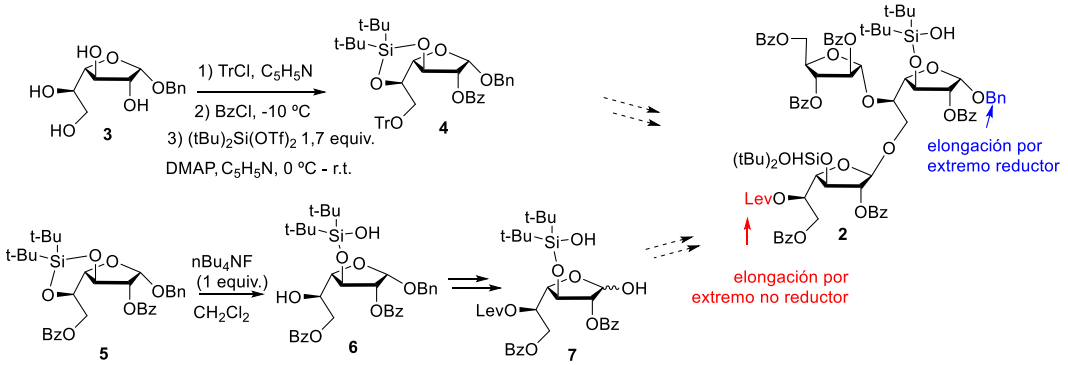
Tamila P. Galaka, Mariano J. Tilve y Carola Gallo-Rodríguez.

Departamento de Química Orgánica, CIHIDECAR (UBA-CONICET), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, C1428EHA, Buenos Aires, Argentina. E-mail: galakatamila@go.fcen.uba.ar

Palabras claves: Galactofuranosa, glicosidación, *Mycobacterium tuberculosis*.

Ciertos microorganismos patogénicos presentan oligosacáridos con galactofuranosa que son esenciales para su supervivencia. La Gal*f* no es biosintetizada por los mamíferos por lo que se la considera blanco de quimioterapia. El desarrollo de metodologías sintéticas para la construcción de oligosacáridos con estas unidades es fundamental para el avance de la glicobiología. En nuestro laboratorio desarrollamos un método eficaz para la apertura regioselectiva de 3,5-*O*-di-*ter*-butilsililén-D-galactofuranósidos, y lo hemos utilizado para la síntesis de di- y tri- (1-5)-β-D-galactofuranosil derivados, empleando el método del tioglicósido para la glicosilación.[1] Estos compuestos forman parte del galactofurano de *Aspergillus fumigatus*. En este caso, se obtienen derivados polifuncionalizados con el 5-OH libre.

Por otra parte, *Mycobacterium tuberculosis* presenta en su pared celular un arabinogalactano esencial para la bacteria. Para investigar el alcance de esta metodología de síntesis nos hemos centrado en la construcción del trisacárido **2**, que posee el esqueleto del trisacárido ramificado [α-D-Ara*f*-(1-5)]-β-D-Gal*f*-(1-5)-D-Gal*f* (**1**) presente en el arabinogalactano. Los grupos protectores se han elegido de tal manera que posibilite la elongación posterior del trisacárido **2** por acoplamiento con otras unidades tanto por el extremo reductor como por el extremo no reductor. Se discutirán los estudios realizados para la construcción del donor derivado de **7** y del aceptor derivado de **4** partiendo, en ambos casos, de bencil α-D-galactofuranósido (**3**).



Referencias:

1. Tilve, M. J.; Cori, C. R.; Gallo-Rodriguez, C. *J. Org. Chem*. **2016** *81*, 9585 −9594.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
62

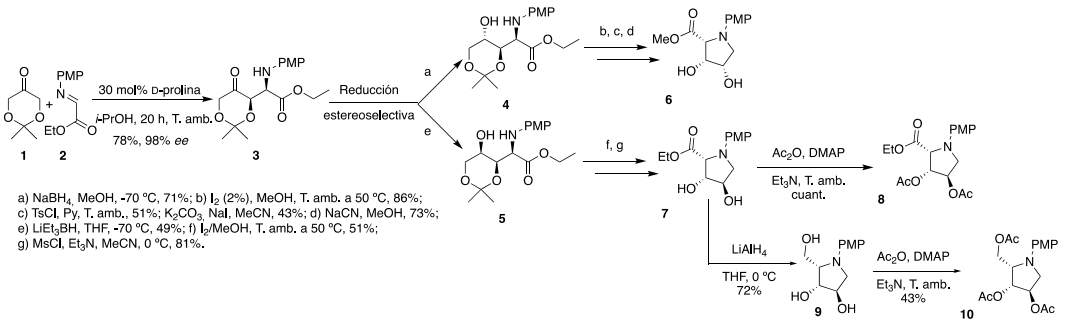
SÍNTESIS ORGANOCATALÍTICA Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTI-TRIPANOSOMA DE IMINOAZÚCARES MIMÉTICOS DE L-PENTOFURANOSAS

Juan M. Mesa,[a] Marcelo A. Comini,[b] Estefanía Dibello[a,b] y **Daniela Gamenara**[a]

[a] Departamento de Química Orgánica. Facultad de Química, Universidad de la República. 11800 Montevideo, Uruguay.
[b] Laboratorio de Biología Redox de Tripanosomas. Institut Pasteur de Montevideo. 11400 Montevideo, Uruguay.
dgamenar@fq.edu.uy

Palabras clave: Glicomiméticos. Iminoazúcares. Organocatálisis.

Los iminoazúcares son glicomiméticos naturales, en los que el átomo de oxígeno hemiacetálico en el anillo de los carbohidratos es reemplazado por un átomo de nitrógeno. Su similitud estructural con los carbohidratos los posiciona como potenciales inhibidores de enzimas que actúan sobre azúcares como sustratos. En particular, se ha estudiado su actividad antiparasitaria, entre otras.[1] En este contexto, nos enfocamos en la síntesis de una serie de iminoazúcares miméticos de L-pentosas, mediante una reacción de Mannich organocatalizada, como paso clave.[2]



Como parte de nuestra búsqueda de compuestos candidatos para desarrollar nuevos agentes antiparasitarios, se llevó a cabo una caracterización preliminar de la actividad contra la forma sanguínea de *T. brucei brucei*.[3] Se evaluaron todos los compuestos finales e intermedios de reacción, identificando al compuesto **6** activo con un EC_{50} = 3,8 μM.

En resumen, se preparó de forma estereoselectiva, una serie de 5 derivados de iminoazúcares miméticos de L-pentofuranosas, utilizando una reacción de Mannich organocatalizada como paso clave. De esa serie, surgió un compuesto cabeza de serie que se optimizará en cuanto a su actividad y selectividad.

Referencias:

1. Ruhela, D.; Chatterjee, P.; Vishwakarma, R. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1043-1048.
2. Mesa, J. M.; Comini, M. A.; Dibello, E.; Gamenara, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *34*, e202200636.
3. Benítez, D., Dibello, E.; Bonilla, M.; Comini, M. A. *Drug Dev. Res.* **2020**, *83*, 1-11.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
63

LIGANDOS ORGÁNICOS PARA LA COORDINACIÓN CON IONES LANTÁNIDOS: DESARROLLO DE UNA NUEVA ESTRATEGIA SINTÉTICA

Lucía Galeazzi[1,2], Julia Torres[1] y Margarita Brovetto[2]

1) Área de Química Inorgánica, DEC, Facultad de Química, UDELAR, Montevideo, 11800, Uruguay.
2) Laboratorio de Síntesis Orgánica, DQO, Facultad de Química, UDELAR, Montevideo, 11800, Uruguay.
lgaleazzi@fq.edu.uy

Palabras claves: hidrazidas aromáticas, compuestos de coordinación, lantánidos.

El desarrollo y mejora de la eficiencia de nuevos dispositivos ópticos basados en iones lantánidos involucra el diseño de ligandos orgánicos que presenten múltiples sitios de coordinación, así como sistemas planos con alta deslocalización π para optimizar la captación de luz.[1] En este marco, la síntesis de ligandos cromóforos tipo base de Schiff que presentan sistemas derivados del naftaleno, quinolina e indol, se realiza a partir de las hidrazidas aromáticas correspondientes y la 2,3-butanodionamonoxima. La estrategia tradicional de obtención de las hidrazidas implica la síntesis de sus ésteres precursores (**Figura 1**). En este trabajo se presenta una nueva metodología más eficiente y en un solo paso, como alternativa a la estrategia tradicional,[2] para la síntesis de hidrazidas aromáticas. La misma implica la reacción entre un ácido carboxílico aromático e hidrazina monohidratada, según las condiciones de la **Figura 1**. Se presentan además, los resultados de la reacción entre algunas de las hidrazidas sintetizadas con 2,3-butanodionamonoxima para obtener los ligandos finales, así como los estudios de fluorescencia en solución para uno de los ligandos obtenidos. Se estudia en profundidad su comportamiento óptico frente al agregado de una base y el efecto de la complejación mediante el agregado de soluciones de iones Eu(III) o Tb(III).

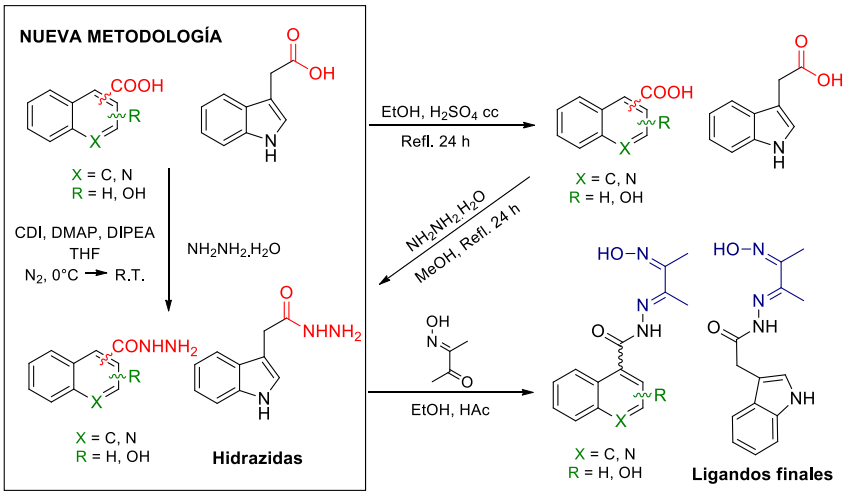


Figura 1: Estrategia sintética para la obtención de ligandos orgánicos.

Referencias:

1. Wei, Chen, *et al. Sci. China Technol.Sci.* **2018**, *61*, 1265-1285.
2. Chen, Yin, *et al. PLoS One*, **2012**, *7*, e35186.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 64

SÍNTESIS DE DERIVADOS ACILPEPTIDOMIMÉTICOS DE CICLEN CON ACTIVIDADES BIOLÓGICAS NOVEDOSAS Y CAPACIDAD DE FORMAR MICELAS

Agustín Galilea[1], Sofía L. Acebedo[1], Gerónimo Pacheco[2], Andrea Barquero[2], Beatriz Barja[3], Y Javier A. Ramírez[1].

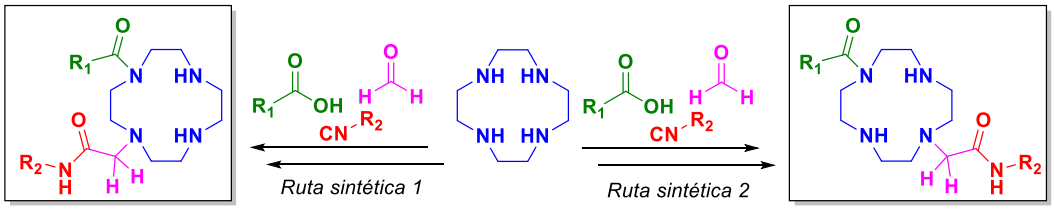
[1]UMYMFOR-CONICET y DQO, [3]IQUIBICEN-CONICET y DQB[2]; INQUIMAE-CONICET y DQIAQF; FCEyN, UBA, Ciudad Universitaria, C1428EGA, Buenos Aires, Argentina. E-mail: agalilea@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: Reacciones multicomponente, pseudo productos naturales, actividades novedosas.

Los pseudo productos naturales (p-NP) son compuestos sintéticos que se diseñan intentando imitar las características estructurales y fisicoquímicas de los productos naturales (NP). La estrategia de construcción de los p-NP se basan en pautas simples: los fragmentos deben tener patrones heteroatómicos complementarios y deben poder unirse mediante reacciones sintéticamente eficientes. Estos compuestos se diseñan de tal manera que ocupen regiones del espacio químico propio de los NP, a pesar de ser compuestos que no son accesibles a través de rutas biosintéticas conocidas. De esta forma, se pueden sintetizar pequeñas bibliotecas que potencialmente pueden poseer mostrar actividades biológicas novedosas.

Las reacciones multicomponente (RMC) han surgido como una herramienta sintética para la obtención de compuestos estructuralmente complejos, y es ideal para la síntesis de p-NP. En este trabajo se empleó específicamente la reacción de cuatro componentes Split-Ugi se muestra adecuada para la generación de compuestos que incorporan el 1,4,7,10-tetraazaciclododecano (ciclén) en las moléculas blanco.

Se creó una biblioteca combinatoria virtual utilizando la reacción de Split-Ugi donde los compuestos tuvieran distintos patrones de sustitución en el anillo del ciclén. Dicha base se caracterizó según sus propiedades topológicas, estructurales y fisicoquímicas, y, a través de técnicas de quimioinformática, se eligió una muestra representativa de compuestos para sintetizar.



Patrón de sustitución *cis* **Patrón de sustitución *trans***

Se sintetizaron 12 compuestos, algunos de los cuales mostraron actividades antivirales y antifúngicas. Adicionalmente se estudió la capacidad de agregación en solución de estos compuestos.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
65

CARACTERIZACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE UN SÓLIDO CRISTALINO OBTENIDO EN LA SÍNTESIS DE 1,2-DIFENIL-1-NITROETENO.

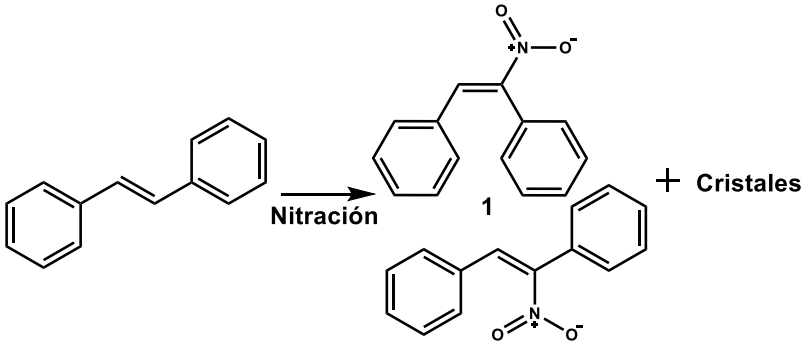
María C. Galván, Laura I. Rossi

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, INFIQC-CONICET, Córdoba, X5000HUA, Argentina, maria.galvan.753@unc.edu.ar.

Palabras claves: Síntesis, Orgánica, Química verde.

Los nitrocompuestos se utilizan como intermediarios en síntesis orgánica debido a la posibilidad de obtener, a partir de ellos, otros grupos funcionales como aminas, amidas, sulfamidas, entre otros.[1] Los métodos tradicionales presentan como desventajas el uso de agentes nitrantes peligrosos y manejo de altas temperaturas.

Debido a esto, es necesario buscar condiciones de reacción más amigables con el ambiente siguiendo los lineamientos de la Química Verde, la cual en sus 12 Principios contempla procesos que reduzcan el uso y la generación de sustancias peligrosas.[2]



El sustrato fue trans-estilbeno, los agentes nitrantes $Fe(NO_3)_3$ y $Cu(NO_3)_2$ y se usaron como solventes dimetilcarbonato, DMC, ciclopentilmetileter, CPME, o acetonitrilo, ACN. Además del producto de interés se obtuvieron cristales, los que fueron el centro del presente estudio. La condición de reacción en la cual se obtuvo mayor masa de cristales fue con $Cu(NO_3)_2$ y dimetilcarbonato. Para su caracterización se utilizó RMN de ^1H y ^{13}C, GC-MS, FTIR, UV-VIS, Absorción atómica, Difracción de Rayos X de polvo, Polarimetría, Dicroísmo Circular, TGA y Microscopia Óptica.

Algunos resultados obtenidos en la caracterización fueron: En el espectro de FTIR se observaron señales a ~3028 cm^{-} (C-H sp^2), ~2902 cm^{-1} (C-H sp^3) ~1648 cm^{-1} (C=C), ~1303 cm^{-1} (C-O) y ~1573-1383 cm^{-1} (N-O). Las señales en RMN ^1H a δ 7.74 – 7.64 (m, 4H), 7.60 – 7.41 (m, 6H), 6.40 (s, 2H). En GC-MS se observó fragmentación con pérdida de NO y NO_2, M^+= 225, m/z=195, m/z=179. Por A.A. no se detectó presencia de metal.

La información obtenida por las técnicas, excepto GC-MS, no se corresponden con el producto de interés, 1,2-difenil-1-nitroeteno (1). Existe evidencia experimental de que el compuesto de los cristales es un intermediario en la obtención del producto 1.

Referencias:

1. Song, L.R; Zhoulong, F. Org. *Biomol. Chem*. **2019**, 17, 1351-1361.
2. de Marco B.A. et al. *Saudi Pharm. J*. **2019**, 27, 1–8.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
66

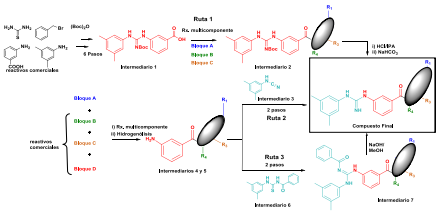
AVANCES EN LA CARACTERIZACIÓN Y OPTIMIZACIÓN DE SÍNTESIS DE NUEVAS MOLÉCULAS CANDIDATAS A DROGAS PARA EL TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS HEPÁTICAS

Daniela B. Vera[1], Matías S. Ciarlantini[1], Juan M. Bayo[2], Bárbara Bueloni[2], Esteban J. Fiore[2], **Lucía Gandolfi Donadío**[1,5], Malena Manzi[3,5], Javier A. Ramírez[4,5], Guillermo D. Mazzolini[2], María J. Comin[1,5]

[1] Dto. Ingredientes Activos y Biorrefinerías, INTI, San Martín, 1650, Argentina [2] Laboratorio de Terapia Génica, Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral-CONICET, Buenos Aires, 1629, Argentina [3] Dto. Desarrollo Analítico y Control de Procesos-SOIyS-GODTeI-INTI, Buenos Aires, 1650, Argentina [4] Dto. Química Orgánica, FCEN-UBA- UMYMFOR-CONICET, Buenos Aires, 1428, Argentina [5]CONICET.
dvera@inti.gob.ar

Palabras claves: Cáncer, Rac1, Reacción multicomponente

La proteína Rac1 es un blanco molecular validado para el tratamiento del cáncer y otras patologías. En la búsqueda de candidatos a fármacos que posean actividad sobre dicha proteína, se desarrollaron los compuestos 1A-116 y 1D-142[1,2]. Posteriormente, se sintetizó una biblioteca de 16 moléculas derivadas, que fue evaluada en ensayos de proliferación celular en líneas tumorales humanas. Se detectaron 6 compuestos con actividad biológica dependiente de la dosis, e incluso más potentes que los inhibidores conocidos, y se seleccionaron los 4 más promisorios. Para la síntesis a escala laboratorio, se ensayaron tres rutas basadas en una reacción multicomponente, que combina varias unidades estructurales en un único paso de reacción. Los controles de proceso, la identidad y la pureza de los compuestos se determinaron por RMN y UPLC-PDA/MS utilizando un único método cromatográfico capaz de resolverlos entre sí.



La ruta 3 resultó ser la más compatible con el escalado y, con el objetivo de lograr un proceso más robusto, eficiente y seguro, se está trabajando en la optimización de cada una de las reacciones involucradas en la misma. A su vez, este camino sintético se está utilizando para producir lotes a escala 5-10g, que permitan avanzar en los estudios preclínicos al evaluar su actividad biológica *in vivo* e *in vitro*, solubilidad, estabilidad en condiciones de almacenamiento y en condiciones de degradación forzada. En este trabajo se presentarán los avances logrados en la optimización y el escalado del proceso, así como la caracterización analítica y los resultados biológicos obtenidos hasta el momento.

Referencias:

1. Cardama, G.; Comin, M.J; Hornos, L.; Gonzalez, N.; Defelipe, L.; Turjanski, A.G.; Alonso, D.F.; Gomez, D.E.; Lorenzano Menna, P. *Anticancer Agents Med. Chem*, **2014**, 14, 840-851.
2. Ciarlantini, M.S.; Barquero, A.; Bayo, J.; Wetzler, D.; Dodes Traian, M.M.; Bucci, H.A.; Fiore, E.J.; Gandolfi Donadío, L.; Defelipe, L.; Turjanski, A.; Ramírez, J.A.; Mazzolini, G.; Comin, M.J. *ChemMedChem*, **2021**, 16 (6), 1011-1021.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
67

NOVEDOSA VIA SINTETICA LIBRE DE METALES PARA LA OBTENCION DE SULFONAMIDAS CICLICAS.

Eibber J. García Manzano, Micaela A. Cuellar, Sandra E. Martín, María E. Budén y Silvia M. Barolo.

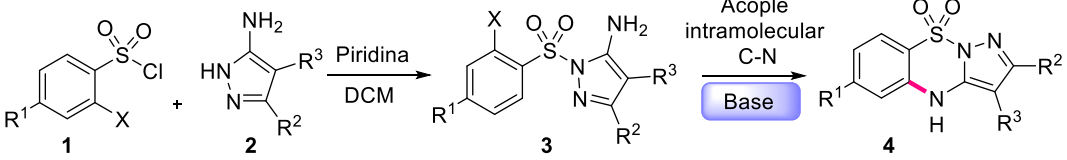
Instituto de investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, XUA5000. Argentina. e-mail: eibbergarcia@mi.unc.edu.ar

Palabras claves: Cierre de anillo, Acople C-N, Heterociclos.

Las sulfonamidas constituyen un importante grupo de heterocíclicos que presentan actividades farmacológicas como antimicrobianas, antivirales y antitumorales.[1]

Teniendo en cuenta el gran potencial que tienen las sulfonamidas, ha surgido la necesidad de encontrar nuevas vías sintéticas para su obtención. En cuanto a la síntesis de pirazolo-1,2,4-benzotiadiacinas, sólo existe un reporte en literatura que involucra altas temperaturas, la presencia de ácido acético glacial como solvente y prolongados tiempos de reacción.[2] Por lo tanto, proponemos una nueva vía sintética para generar esta familia de sulfonamidas cíclicas **4** mediante un acople intramolecular C-N a partir de 1-((2-halofenil)sulfonil)-1*H*-pirazol-5-aminas **3** (Esquema 1).

Esquema 1



X= Cl, Br
R^1= H, F, CF_3, Me
R^2= H, Me, Ph
R^3= H, Et

Los sustratos **3** fueron obtenidos mediante una reacción de sulfonilación a partir de cloruro de 2-halosulfonilos **1** y aminopirazoles **2** (Rend: 50-75%). Posteriormente, se optimizaron las condiciones de reacción evaluando diferentes solventes (DMF, THF, DMSO), la naturaleza de la base (KO^{t}Bu, NaH, NaO^{t}Bu), la cantidad de base (2-5 equivalentes) y el tiempo de reacción (5 – 180 min.) para la sulfonamida modelo **3a** (X=Br, R^1=H, R^2=Me, R^3=H). Las condiciones de reacción optimizadas fueron 4 equiv. de KO^{t}Bu, DMSO, temperatura ambiente y 5 min, con un rendimiento del 70% de **4a**. En este trabajo se presentarán los resultados obtenidos y se discutirán los alcances y las limitaciones de esta innovadora metodología sintética.

Referencias:

1. Vicente, B. A.; González M.; Álvarez R.; Del Mazo S.; Medarde M.; Peláez, R. *Med Res Rev*. **2019**, *39*, 775-830.
2. Plescia, S.; Aiello, E.; Daidone, G.; Spiro, V. J. *Heterocyclic. Chem*. **1975**, *13*, 395-401.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
68

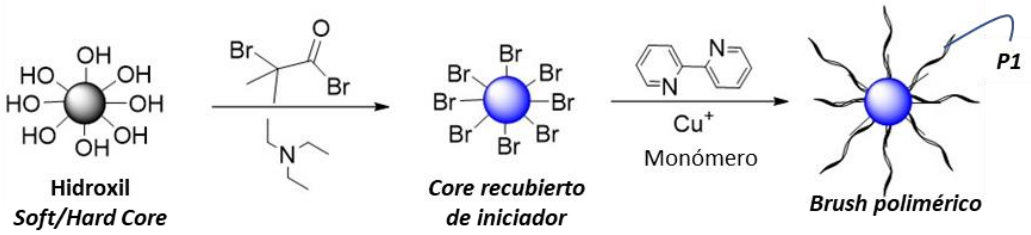
SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE *BRUSHES* POLIMÉRICOS COMO INHIBIDORES DE DEPÓSITOS DE PARAFINAS

Federico M. Garofalo, Pablo A. Raffo, Agustín Iborra, Maira N. Novosad, Isabel N. Vega, Juan M. Giussi

YPF Tecnología S.A., Berisso, 1923, Argentina. Federico.garofalo@ypftecnologia.com.ar

Palabras claves: inhibidores de parafinas; O&G; brushes poliméricos.

La precipitación de parafinas durante la extracción y transporte del crudo de petróleo es una problemática que tiene un gran impacto en la industria de *Oil & Gas*. Este fenómeno ocurre principalmente debido a las diferencias de presión y temperatura existentes entre el reservorio y la superficie. El aumento de la viscosidad del crudo asociado a esta precipitación da lugar a un mayor consumo energético para su transporte, mientras que la acumulación y depósito de parafinas en cañerías y herramientas provoca una disminución de la capacidad de bombeo. Los agentes químicos utilizados como métodos preventivos deben ser capaces de incorporarse al cristal en formación, inhibiendo su crecimiento. Desde un punto de vista estructural, estos compuestos suelen ser entidades poliméricas con segmentos semejantes a las cadenas de parafina y, además, con ciertas características estructurales que alteren o disrumpan la cristalización y el crecimiento de los depósitos.[1] Con el fin de analizar su efecto disruptivo sobre la red cristalina de parafinas, se sintetizaron *brushes* poliméricos del homopolímero P1 sobre tres *cores* inorgánicos NP1, NP2 y NP3 (del tipo duro o *hard*), y sobre tres *cores* orgánicos B1, B2 y B3 (de tipo blando o *soft*). Además, se sintetizó el homopolímero P1 sin anclar a ningún *core*. Los productos de síntesis fueron obtenidos mediante polimerización radical de transferencia atómica (en inglés, *ATRP)*[2] y caracterizados por ^{1}HRMN, ^{13}CRMN, DSC y TGA.



La capacidad inhibitoria de los productos obtenidos se analizó sobre un crudo modelo formulado en laboratorio mediante ensayos en dedo frío (*cold finger)*. Los resultados preliminares obtenidos indican que algunos de los productos sintetizados presentan potencial como agentes químicos para el control de parafinas.

Referencias:

1. Chi, Y. et al., *Energy Fuels*, **2019**, 33, 2797-2809.
2. Braunecker, et al., *Macromolecules* **2007**, *40*, 8576-8585.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 69

SINTESIS DE POLIMEROS A LA CARTA PARA EL DESARROLLO SUSTENTABLE DE VACA MUERTA

Roque C. Dietrich[1], Lila Arias, Sofia Rivelli[1], Juan M. Padró[1], **Rocio Gimenez[1]**, Gerardo Martínez D.[1], Isabel N. Vega[1], Juan M Giussi*[1]

[1] YPF Tecnología (T-TEC), Berisso, Buenos Aires, Argentina.

* *E-mail:* juan.m.giussi@ypftecnologia.com

Palabras claves: diseño y síntesis de polímeros; fractura hidráulica; escalado industrial.

En los procesos de fractura hidráulica de reservorios no convencionales de petróleo y gas, se bombea un fluido a alta presión, compuesto aproximadamente por un 95% agua, un 4,5% de arena y menos del 1% de aditivos químicos.[1] Un componente clave de estos aditivos químicos es un agente polimérico que tiene dos funciones: actuar como reductor de fricción durante el bombeo hidráulico, y ayudar a transportar la arena hasta destino. En la actualidad, los polímeros más utilizados se basan en poliacrilamidas parcialmente hidrolizadas (HPAMs) y se conocen como VFR's (Viscosity Friction Reducers).[2]

Considerando las limitaciones de los polímeros a las condiciones de salinidad y temperatura, los VFR's comercialmente disponibles presentan algunos problemas si se los pretende universalizar. Sumado a las condiciones propias del yacimiento a lo antes mencionado, en este trabajo se comentará sobre el desarrollo de VFR´s novedosos y hechos a medida con eficiencias diferenciadas, en condiciones específicas de campos de petróleo y gas de la región de Vaca Muerta.

Empleando variables de diseño macromolecular, se sintetizaron más de 100 VFR´s a escala laboratorio, mediante técnicas de polimerización controlada de monómeros específicos. La caracterización de los mismos arrojó altos grados de conversión con perfiles de peso molecular estrechos, en términos relativos. Los resultados relacionados con la capacidad de reducir fricción y de transportar arena de algunos de estos VFR's mostraron altas eficiencias. Con el objetivo de avanzar en una prueba de la tecnología en campo, un candidato seleccionado fue escalado de 0,1 L a 30.000 L. El escalado progresivo de la tecnología fue reproducible y la prueba piloto permitió fracturar en la Formación Vaca Muerta (Loma Campana, Neuquén) por más de 4 horas mostrando muy buen desempeño del polímero diseñado y producido. Este trabajo integral, ha mostrado que la posibilidad de preparar VFR's a la medida e implementarlos directamente desde el reactor en la operación de fractura, sin procesos de secado, abre un nuevo paradigma en el desarrollo argentino de yacimientos no convencionales, más robustos, sustentables y soberanos.

Referencias:

1. Yang, B.; Zhao, J.; Mao, J.; Tan, H.; Zhang, Y.; Song, Z. *Journal of Natural Gas Science and Engineering* **2019**, *62*, 302–313.
2. Zhao, J.; Yang, B.; Mao, J. *Energy Fuels* **2018**, *32*, 3039–3051.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
70

SÍNTESIS DE TIO- Y SELENO-CROMANOS MEDIANTE CATÁLISIS FOTOREDOX. SISTEMAS EN BATCH Y FLUJO CONTINUO.

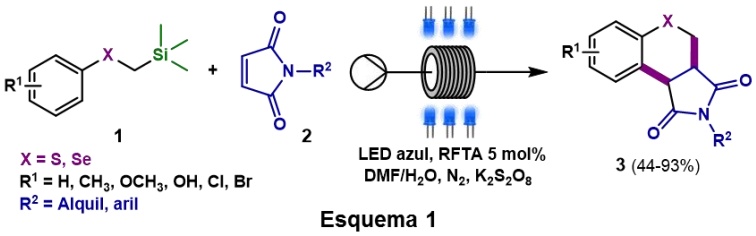
Hugo E. González, Silvia M. Soria Castro, Adrián A. Heredia y Gabriela Oksdath Mansilla.

INFIQC-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, X5000HUA, Córdoba, Argentina, e-mail: hugo.gonzalez@mi.unc.edu.ar

Palabras claves: Radicales Intermediarios, Heterociclos, Intensificación de Proceso

En la búsqueda constante de métodos sintéticos más sustentables, la fotocatálisis con luz visible es clave para la activación quimioselectiva de enlaces que den lugar a la obtención de moléculas estructuralmente complejas, de una manera más simple y eficiente. Sin embargo, los procesos químicos no sólo deben avanzar hacia nuevas y/o mejoradas transformaciones químicas, sino también a la implementación de nuevas tecnologías que habiliten nuevas ventanas de proceso. En este aspecto la Fotoquímica Orgánica aplicada en dispositivos de flujo continuo, es una herramienta sintética muy versátil, que permite llevar a cabo transformaciones quimioselectivas, bajo condiciones suaves de reacción y resulta una alternativa más sustentable a otras metodologías.[1]

En este trabajo, se explora la síntesis de tiocromanos mediante un proceso en cascada de transferencia electrónica-α-desililación seguida de una reacción de adición-ciclación, usando $PhSCH_2Si(CH_3)_3$ (**1**) y *N*-fenilmaleimida (**2**) como sistema modelo (Esquema 1). Los tiocromanos son núcleos estructurales con importantes actividades biológicas y que se encuentran presente en muchos fármacos.[2] De esta manera, se ensayaron diferentes parámetros de reacción y se evaluó el alcance sintético extendiendo el estudio a $ArSeCH_2Si(CH_3)_3$, lo cual permitió acceder a heterociclos de selenio.



Esquema 1

Finalmente, fue posible llevar a cabo esta reacción en dispositivos de flujo continuo. Esto permitió una intensificación del proceso fotoquímico, disminuyendo el tiempo de reacción, así como su fácil escalado.

Referencias:

1. Politano, F.; Oksdath-Mansilla, G. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 1045-1062.
2. a) Al-Maharik, N.; Engman, L.; Malmström, J.; Schiesser, C. H. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 6286-6290. b) van Vliet, et. al. *J. Med. Chem*. **2000**, *43*, 2871-2882.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
71

VEHICULIZACIÓN DE FTALOCIANINAS EN CICLODEXTRINAS PARA LA INACTIVACIÓN FOTODINÁMICA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Verónica E. González, M. Elisa Milanesio y Mariana B. Spesia.

IDAS-CONICET, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Físico-Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto, X580BYA, Río Cuarto, Córdoba, Argentina. mspesia@exa.unrc.edu.ar

Palabras claves: Inactivación Fotodinámica, Ftalocianina, β-ciclodextrina.

La inactivación fotodinámica (PDI) surge como una terapia alternativa prometedora para combatir los microorganismos resistentes a los antibióticos. Esta terapia se basa en el uso combinado de luz, oxígeno y un fotosensibilizador (PS). Estos tres componentes interactúan generando especies reactivas de oxígeno (ROS). Las ROS atacan simultáneamente varias moléculas del patógeno, lo cual genera daños irreversibles que conllevan a la muerte de los microorganismos.[1] Las ftalocianinas son PS ampliamente utilizados, pero presentan serios problemas de solubilidad, principalmente en medios acuosos, lo que dificulta llevar a cabo la PDI de manera eficiente.[2] Es por ello que se ha propuesto el uso de nanotransportes para aumentar la solubilidad en medios acuosos. Las ciclodextrinas (CD) son oligosacáridos biocompatibles, que no sólo permiten incorporar PSs dentro de su cavidad hidrofóbica, sino también formar uniones covalentes con éstos u otras estructuras moleculares.[3] En este trabajo se realizó la formación de los complejos entre β-CD y las ftalocianinas cinc(II)ftalocianina (ZnPc) y Zinc 2,9,16,23-tetra-tert-butyl-29H,31H- ftalocianina (ZnPc-Tb), denominadas β-CDZnPc y β-CDZnPc-Tb, respectivamente. Las mismas fueron caracterizadas mediante estudios espectroscópicos y se compararon la actividad fotodinámica entre las ftalocianinas libres, en DMF, y vehiculizadas en β-CD, en soluciones acuosas y en etanol. Luego de la caracterización fisicoquímica, los PSs fueron analizados por su capacidad de inactivar a una cepa intrahospitalaria *S. aureus*, a distintas concentraciones. Los resultados indican que la formación de complejos mejoró la solubilidad en medios acuosos. Además, β-CDZnPc demostró ser efectivo a bajas concentraciones (1 y 5 µM) y dosis de luz (5, 10 y 15 min) para la inactivación de *S. aureus*. Por lo tanto, la formación de los complejos de inclusión y la utilización de los mismos son una terapia alternativa prometedora, para controlar la reproducción de microorganismos patógenos.

Referencias:

1. Sandland, J.; Boyle, R. W. *Bioconjugate Chem*., **2019**, *30*, 975−993.
2. Spesia, M. B.; Durantini, E. *Chem. Rec*. **2022,** e202100292.
3. Saokham, P.; Loftsson, T. *Int. J. Pharm,* **2017**, *516*, 278.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

NUEVOS N-GLICOCONJUGADOS COMO POTENCIALES AGENTES QUIMIOTERAPEÚTICOS

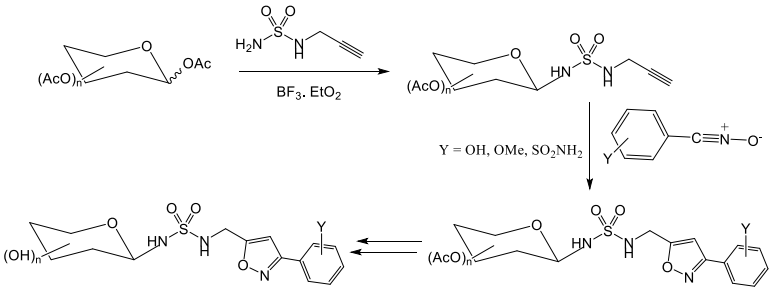
Omar E. Guaymas[1] y Pedro A. Colinas[1]

GICAR, CEDECOR (UNLP-CICBA), 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

Palabras claves: carbohidratos, cicloadición, anhidrasa carbónica

Los nuevos *N*-glicoconjugados pueden ser utilizados en una terapia dirigida contra el cáncer, a través de la unión de glicósidos con anillos aromáticos que contengan los farmacóforos inhibidores de la anhidra carbónica. Para ser sustratos de GLUT-1 es necesario que los glicósidos posean un grupo capaz de formar puentes de hidrógeno unido al carbono anomérico y, además en posición ecuatorial, por lo cual usaremos el anómero β[1,2].

Para obtener los *N*-glicósidos se empleó la reacción de la propargil sulfamida a carbohidratos peracetilados derivados de D-glucosa, D-galactosa, D-manosa o D-arabinosa en presencia de trifluoruro de boro[3,4] con buenos rendimientos (60-70%).



Para realizar las reacciones de cicloadición que generarán los gliconjugados se emplean los precursores de los óxidos de nitrilo necesarios. En este sentido estos compuestos dipolares pueden ser obtenidos a partir de nitrocompuestos o de aldehídos, siendo estos últimos los más adecuados para las cicloadiciones planteadas, dada su mayor estabilidad y facilidad de síntesis. Se emplearán oximas obtenidas a partir de diversos derivados de benzaldehído. Dentro de los sustituyentes presentes en el anillo aromático se privilegia el uso de los grupos metoxilo, sulfonamido o hidroxilo; los cuales han mostrado ser farmacóforos adecuados para el diseño de inhibidores de la anhidrasa carbónica como se ha señalado anteriormente.

Referencias:

1. Calvaresi, E.C.; Hergenrother, P.J. *J. Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2319-2333.
2. Colinas, P. A.; *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 1670-1679.
3. Gavernet, L.; Barrios I.A.; Sella Cravero M. y Bruno-Blanch L.E. *Bioorganic & Medical Chemistry* **2007**, *15*, 5604-5614.
4. Colinas, P. A.; Témpera C. A.; Rodríguez M. y Bravo R. D. *Synthesis* **2009**, *24*, 4143-4148.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

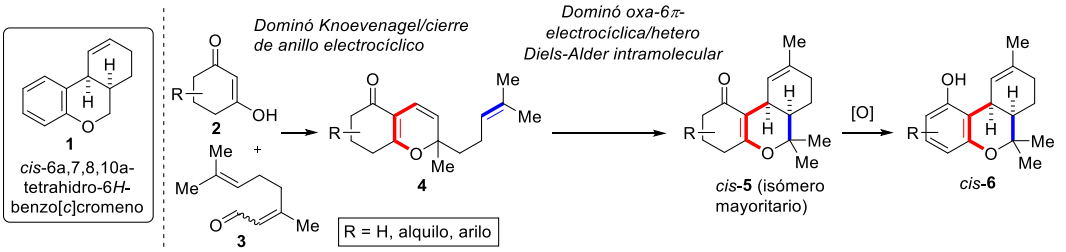
CICLOISOMERIZACIÓN CATALIZADA POR CLORURO FÉRRICO PARA LA SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE *CIS*-THC

Lucía Gurgone, Tonino G. Adessi y Martín J. Riveira

Instituto de Química Rosario, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario-CONICET, Suipacha 531, S2002LRK, Rosario, Argentina.
riveira@iquir-conicet.gov.ar; gurgone@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: cicloisomerización, reacciones dominó, *cis*-THC.

El arreglo estructural de tetrahidro-6*H*-benzo[*c*]cromeno *cis*-fusionado, como el presente en **1**, se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza. Para un considerable número de compuestos presentando este sistema tricíclico, tanto naturales como no naturales, se han descubierto una gran variedad de actividades biológicas, entre las que se destaca la actividad antiproliferativa frente a líneas celulares de distintos tipos de cáncer.[1] Dentro de estos productos naturales se encuentra el *cis*-THC, presente en la planta *Cannabis sativa* L. como un componente minoritario, que no ha sido del todo explorado en cuanto a potenciales acciones farmacológicas, aunque los primeros resultados son prometedores.[1,2] La reacción dominó oxa-6π-electrocíclica/hetero Diels-Alder intramolecular representa una alternativa interesante para la obtención de octahidro-6*H*-benzo[*c*]cromenos enriquecidos en el estereoisómero *cis* (*cis*-**5**), a partir de la isomerización de 2-isoprenil-2*H*-piranos (**4**).[3] Una etapa de aromatización final permitiría acceder al sistema tetrahidrobenzo[*c*]cromeno *cis*-fusionado **6** de interés.



Con el objetivo de establecer una metodología sintética simple hacia estos sistemas heterocíclicos con potencial medicinal nos encontramos estudiando en profundidad la etapa clave de cicloisomerización de **4** a *cis*-**5**. Durante nuestros estudios hemos descubierto que el $FeCl_3$ es el catalizador que permite llevar a cabo esta transformación de manera más eficiente y utilizando acetato de etilo como solvente. Asimismo hemos demostrado que este mismo catalizador permite llevar a cabo la condensación/ciclación hacia **4** seguido de la cicloisomerización hacia **5** en una única etapa. La transformación también demostró poder realizarse en escala gramo y aplicarse a otras ciclohexanodionas sustituidas (**2**).

Referencias:

1. Gurgone, L.; La-Venia, A.; Caprioglio, D.; Riveira, M. J. *Front. Nat. Prod.* **2023**, *2.* doi.org/10.3389/fntpr.2023.1225627.
2. Schafroth, M. A. *et al*. *J. Nat. Prod.* **2021**, *84*, 2502-2510.
3. Riveira, M. J.; La-Venia, A.; Mischne, M. P. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7977-7983.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
74

CICLACIÓN ELECTROFÍLICA DE 2-ISOPRENIL-2*H*-PIRANOS PARA LA SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE *ISO*-THC

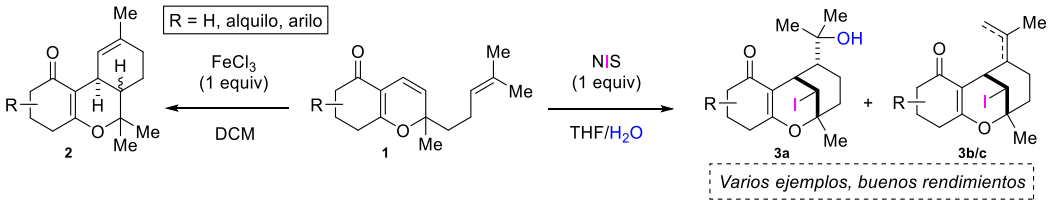
Lucía Gurgone, Tonino G. Adessi, Felipe Scagnetti y Martín J. Riveira

Instituto de Química Rosario, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario-CONICET, Suipacha 531, S2002LRK, Rosario, Argentina.
riveira@iquir-conicet.gov.ar; gurgone@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: Heterociclos, ciclación electrofílica, *iso*-THC.

Nuestro grupo de investigación ha trabajado activamente en el desarrollo de metodologías sintéticas dominó eficientes y ambientalmente amigables para la construcción de diversos sistemas cíclicos y policíclicos relacionados a productos naturales de importancia biológica.[1] Recientemente, hemos demostrado que el empleo de ácidos de Lewis como el cloruro férrico permiten isomerizar 2-isoprenil-2*H*-piranos (tipo **1**) en derivados tipo THC reducidos (**2**) con preferencia en la formación de los estereoisómeros *cis*.[2] Durante estos estudios hemos descubierto que el tratamiento con cantidades estequiométricas de *N*-iodosuccinimida (NIS) promueven la transformación de **1** en el sistema heteropolicíclico **3a** junto a los derivados deshidratados **3b/c**.

Los productos **3a-c** poseen el sistema tricíclico presente en el producto natural *iso*-THC, componente minoritario de *Cannabis sativa* cuyo potencial medicinal no ha sido aún explorado.[3] Asimismo, este sistema está presente en otros productos naturales bioactivos como el antiproliferativo murrayazolinine y el antiplasmódico erectquione C.[4] Con el objetivo de establecer una metodología sintética simple hacia estos sistemas heterocíclicos hemos comenzado a estudiar esta transformación principalmente para identificar condiciones óptimas como así también para establecer sus alcances y limitaciones. Durante estos estudios hemos identificado que el THF como solvente no anhidro permite la obtención selectiva de los productos tipo **3a**. La transformación también demostró ser aplicable a otros sistemas tipo **1** obteniéndose una serie de derivados tipo **3a** cuyo perfil de actividad biológica será estudiado en un futuro.



Referencias:

1. Por ej.: (a) Bhat, A. H.; Quiroga, G. N.; La-Venia, A.; Grover, H. K.; Riveira, M. J. *J. Org. Chem*. **2021**, *86*, 12226-12236; (b) Riveira, M. J.; Martiren, N. L.; Mischne, M. P. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3671-3677; (c) Riveira, M. J.; Marcarino, M. O.; La-Venia, A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4000-4004.
2. Riveira, M. J.; La-Venia, A.; Mischne, M. P. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7977-7983.
3. Hanuš, L. O.; Meyer, S. M.; Muñoz, E.; Taglialatela-Scafati, O.; Appendino, G. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 1357-1392.
4. (a) Ito, C.; Itoigawa, M.; Nakao, K.; Murata, T.; Kaneda, N.; Furukawa, H. *J. Nat. Med.* **2012**, *66*, 357-361; (b) Moon, H.-I. *Phytother. Res.* **2010**, *24*, 941-944.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 75

REDUCCIÓN QUÍMICA DE SELENOCIANATOS CON RONGALITA COMO HERRAMIENTA SINTÉTICA PARA LA OBTENCIÓN DE ANIONES DE SELENIO Y SUS DERIVADOS

Willber D. Castro-Godoy, **Adrián A. Heredia**, Lydia M. Bouchet, Juan C. Mundo Zuna, Juan E. Argüello

INFIQC-CONICET. Departamento de Química Orgánica Facultad de Ciencias Químicas – UNC. Ciudad Universitaria, X5000HUA. Córdoba. Argentina. aheredia@unc.edu.ar

Palabras claves: Reducción, Rongalita, Selenio

Los compuestos orgánicos de selenio son intermediarios versátiles en muchas transformaciones químicas.[1] Estos pueden obtenerse mediante el empleo de intermediarios radicalarios, catiónicos y aniónicos, a través de clivajes homolíticos, y procesos oxidativos o reductivos, respectivamente.[2] Las metodologías que emplean especies nucleofílicas son las más utilizadas, empleando selenoles como reactivos de partida. Sin embargo, estos reactivos poseen olor desagradable y son inestables al aire, por lo que su uso directo es cada vez menos deseado restringiendo su aplicación en síntesis orgánica.[3] Para evitar el uso de selenoles, se utilizan metodologías que generen aniones de selenio *in situ* partiendo de diselenios orgánicos y un agente reductor. A pesar de esto, la mayoría de los diselenios no se encuentran disponibles comercialmente, por lo que deben sintetizarse previamente para su uso.

En este trabajo, se muestra una forma directa, suave y ambientalmente amigable para la síntesis de compuestos orgánicos de selenio empleando selenocianatos orgánicos (RSeCN) como precursores de aniones de selenio (RSe^-). Estos compuestos son fáciles de sintetizar y manipular, estables al aire y menos olorosos, lo que los convierten en excelentes equivalentes sintéticos de aniones RSe^- obtenidos mediante su reducción con Rongalita. Con esta metodología, se han logrado sintetizar una serie de diselenios bencílicos, arílicos y alifáticos. Además, los aniones así formados se emplearon en reacciones de sustitución nucleofílica, apertura de epóxidos y reacciones de Michael. Finalmente, se realizaron las mediciones de voltamperometría cíclica con el objetivo de determinar los potenciales de reducción tanto de los selenocianatos como los derivados diseleniados.

Referencias:

1. Singh, F. V.; Wirth, T., Organoselenium Chemistry. In *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, **2018**.
2. Santi, C.; Capoccia, L.; Monti, B. *Phys Sci. Rev.* **2018**, *3*, 1-10.
3. Uemura, S., Oxidation of Sulfur, Selenium and Tellurium. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds. Pergamon: Oxford, **1991**, 757-787.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
76

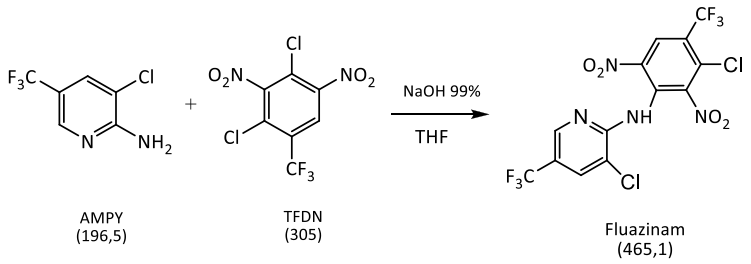
CAMBIO DE SOLVENTE EN UN PROCESO DE SÍNTESIS ORGÁNICA: APLICACIÓN DE MAPA DE SOLVENTES Y DISEÑO DE EXPERIMENTOS

Jazmin Higa, Esteban Ravaschino, Claudio J. Miguez

Agrofina S.A, Laboratorio de Investigación y Desarrollo, J.V. González 4977, (C1419AYK) Buenos Aires, Argentina, email: jhiga@agrofina.com.ar

Palabras claves: Fluazinam, Solvente, DoE

Los fungicidas son fitosanitarios que controlan las enfermedades causadas por hongos en cultivos extensivos. Fluazinam es un fungicida preventivo, de contacto y con modo de acción multisitio (actúa en más de un punto de la vía metabólica). La última etapa del proceso de síntesis de este producto consta de una sustitución nucleofílica aromática (Esquema 1), utilizando THF como solvente polar aprótico y NaOH sólido como base.



Esquema 1.

El tetrahidrofurano es un solvente peligroso, principalmente por su alta inflamabilidad y también por su capacidad de formar peróxidos explosivos. El objetivo de este trabajo fue obtener un proceso más seguro sin perder eficiencia en la reacción. Para ello se evaluaron distintos solventes, haciendo una selección previa y teniendo en cuenta las restricciones químicas dadas por la reacción. Se hizo uso de un mapa de solventes basado en distintas propiedades de los mismos para seleccionar los solventes a ensayar. Se estudió la síntesis en dimetilformamida, metil isobutil cetona, dipropilenglicol dimetileter y diclorometano, entre otros solventes. De los candidatos ensayados, se seleccionó el diclorometano ya que, a diferencia de los demás, este solvente permitió completar la reacción y aislar el producto sin inconvenientes. Luego, se trabajó en la optimización del proceso diseñando un sistema de ensayos para estudiar las condiciones de reacción (temperatura, equivalentes de base y de catalizador de transferencia de fase), utilizando la metodología DoE (del inglés Design of Experiments). Si bien el estudio permitió sacar conclusiones importantes, se notó una baja reproducibilidad en los ensayos, asignada a problemas de escala y geometría del balón (1 litro). Es por ello que, para con la intención de validar las nuevas condiciones de síntesis como proceso escalable, se escaló el proceso en un reactor de vidrio de 10 litros de capacidad.

La reacción a mayor escala mostró resultados satisfactorios. Se obtuvo así, un proceso más seguro, obteniéndose un producto de pureza y rendimiento que se encuentran en el mismo orden que el proceso original.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
77

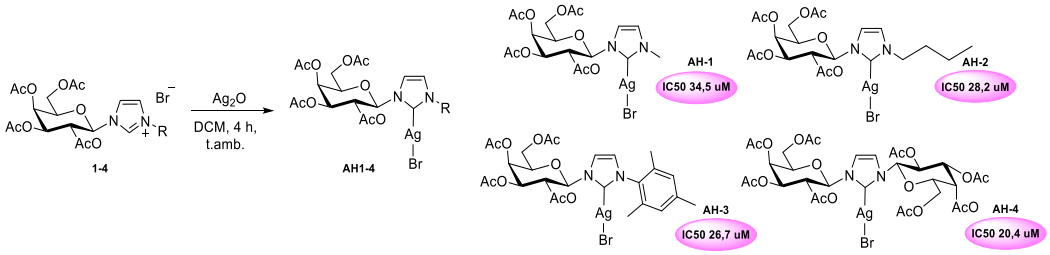
ANÁLISIS ESTRUCTURAL Y BIOLÓGICO DE COMPLEJOS NHC-Ag(I) CONTENIENDO LIGANDOS GLICOSÍDICOS

Ariana W. Hobsteter[1], Ana P. Irazoqui[2,3], Agustin S. Picco[4], Aldo A. Rubert[4], Claudia G. Buitrago[3], Marcos J. Lo Fiego[1] y Gustavo F. Silbestri[1]

[1]INQUISUR, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS-CONICET), Bahía Blanca, 8000, Argentina. [2]CIC PBA. Buenos Aires. [3]INBIOSUR (UNS-CONICET), Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, 8000, Bahía Blanca, Argentina. [4]INIFTA, Fac. de Cs. Exactas, Universidad Nacional de La Plata - CONICET, 1900, La Plata, Argentina, ariana.hobsteter@uns.edu.ar.

Palabras claves: Complejos NHC de Ag(I), Carbohidratos, Rabdomiosarcoma humano.

La plata es un metal que posee un amplio espectro de aplicaciones biomedicinales con demostrada baja toxicidad en humanos. Los carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) han resultado ser ligandos importantes en la estabilización de complejos metálicos, por otro lado, la incorporación de unidades glicosídicas a estos esqueletos podría mejorar sus propiedades. La mayoría de los complejos NHC-Ag(I) sintetizados hasta el momento se han estudiado por sus propiedades antimicrobianas y anticancerígenas.[1] Por lo mencionado, se propuso sintetizar cuatro nuevos complejos NHC-Ag(I) conteniendo ligandos glicosídicos (**AH1-4**), a partir de las correspondientes sales de imidazolio, empleando la metodología recientemente desarrollada en el grupo de investigación.[2] Los complejos se obtuvieron con rendimientos cuantitativos y demostraron ser estables al aire y a la luz. Además, se caracterizaron por Resonancia Magnética Nuclear, análisis elemental y espectroscopía fotoelectrónica de rayos X. Por otro lado, se estudió la actividad de los complejos utilizando células de la línea RD de rabdomiosarcoma humano.[3] Los valores de IC_{50} obtenidos se encontraron en un rango de 20,4 a 34,5 uM.



Referencias:

1. Medici, S.; Peana, M.; Crisponi, G.; Nurchi, V. M.; Lachowicz, J. I.; Remelli, M.; Zoroddu, M. A. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *327-328*, 349-359.
2. Hobsteter, A. W.; Badajoz, M. A.; Lo Fiego, M. J.; Silbestri, G. F. *ACS Omega* **2022**, *7*, 21788-21799.
3. Frankel, A. O.; Lathara, M.; Shaw, C.; Wogmon, O.; Jackson, J. M.; Clark, M. M.; Eshraghi, N.; Keenen, S. E.; Woods, A. D.; Purohit, R.; Ishi, Y.; Moran, N.; Eguchi, M.; Ahmed, F. U.; Khan, S.; Ioannou, M.; Perivoliotis, K.; Li, P.; Zhou, H.; Alkhaledi, A.; Davis, E. J.; Galipeau, D.; Randall, R. L.; Wozniak, A.; Schoffski, P.; Lee, C-J.; Huang, P. H.; Jones, R. L.; Rubin, B. P.; Darrow, M.; Srinivasa, G.; Rudzinski, E. R.; Chen, S.; Berlow, N. E.; Keller C. *Mod. Pathol*. **2022**, *35*, 1193-1203.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

POLIMEROS ANFIFÍLICOS ESTRUCTURADOS

Agustín Iborra[1], Juan M Padró[1], Juan J Romero[1], Isabel N Vega[1], **Juan M Giussi*[1]**

[1] YPF Tecnología (T-TEC), Berisso, Buenos Aires, Argentina.

** E-mail:* *juan.m.giussi@ypftecnologia.com*

Palabras claves: *tensioactivos; polímeros anfifílicos; materiales compuestos.*

En los últimos años, la industria del Oil & Gas (O&G) en la Argentina ha detectado la necesidad de implementar nuevos aditivos y estrategias para la producción de hidrocarburos. Debido a sus propiedades regulables, el sector del O&G hace uso extensivo de sistemas poliméricos en distintos procesos, cuyas eficiencias son afectadas por la versatilidad y adecuación de los polímeros empleados. Por esta razón, es de particular interés el desarrollo y aplicación de sistemas poliméricos que puedan ajustarse a distintas condiciones de operación, para distintas etapas del proceso de producción. Una estrategia interesante constituye en la jerarquización y estructuración de los polímeros, a través del uso de arquitecturas poliméricas o la combinación de polímeros con distintos materiales nanoestructurados, que permiten un diseño racional e innovador con propiedades altamente específicas [1,2]. Sin embargo, para aplicarlos es imperativo comprender la fisicoquímica de estos, en particular su comportamiento en interfases entre agua y medios poco polares. Hasta el momento, poco se sabe cómo influye la arquitectura de estos polímeros en su comportamiento como surfactantes. Y es por esto que, en el presente trabajo, abordamos la síntesis, caracterización y propiedades en solución de surfactantes poliméricos basado en metacrilatos de cadena larga, polimerizados desde macroiniciadores hiperramificados tipo estrella y sobre nanopartículas de sílice. Las estrategias sintéticas empleadas incluyeron polimerizaciones radicalarias por transferencia de átomo (ATRP), usando como co-monómeros metacrilatos de cadena larga de distinta polaridad que regulan el balance hidrofílico lipofílico del sistema [3]. Como segundo nivel de complejidad, empleamos distintos macroiniciadores hiperramificados tipo estrella con múltiples puntos de inicio para la polimerización. Finalmente, preparamos distintos sistemas orgánicos – inorgánicos usando estrategias de polimerización *grafting from*, usando como bloque inorgánico nanopartículas de sílice.

Controlando las condiciones sintéticas obtuvimos una biblioteca de distintos materiales, los cuales fueron caracterizados usando distintas técnicas y estudiados para su aplicación como tensioactivos en la industria del O&G. Finalmente, encontramos que las propiedades tensioactivas se ven fuertemente influenciadas por el confinamiento y organización espacial del bloque polimérico.

Referencias:

1. Amabilino, D.B., D.K. Smith, and J.W. *Chem Soc Rev*. **2017**, *46*, 2404-2420.
2. Judeinstein, P. and C. Sanchez. *J. Mater. Chem*. **1996**, *6*, 511-525.
3. Iborra, A *et al*. *Eur .Pol. J.* **2017**, *116*, 117-125.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 79

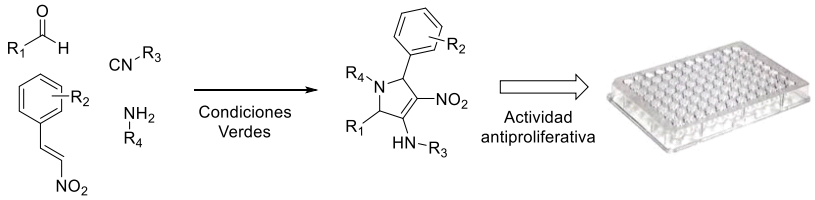
ESTUDIO SINTÉTICO DE DERIVADOS PIRRÓLICOS MEDIANTE UNA INESPERADA REACCIÓN MULTICOMPONENTE: MOLÉCULAS ALTAMENTE FUNCIONALIZADAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Mariana Ingold [1], José M. Padrón[2], Leopoldo Suescun[3], Williams Porcal [1,4], Gloria. V. López[1,4].

[1] Laboratorio de Biología Vascular y Desarrollo de Fármacos, Institut Pasteur Montevideo, Montevideo, Uruguay. [2]Instituto Universitario de Bio-Orgánica "Antonio González" (IUBO-AG), Centro de Investigaciones Biomedicas de Canarias (CIBICAN), Universidad de La Laguna, La Laguna, España. [3] Laboratorio de Cristalografía, Química del Estado Sólido y Materiales/DETEMA, Facultad de Química, Udelar, Montevideo, Uruguay. [4] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Udelar, Montevideo, Uruguay.
mingold@pasteur.edu.uy

Palabras claves: reacciones multicomponente, química verde, actividad antiproliferativa

Las reacciones multicomponente (RMC), son aquellas en las cuales se forman productos a partir de tres o más compuestos diferentes en un único paso de reacción y que en general incorporan todos los átomos de los reactivos. Tienen ventajas con respecto a la síntesis clásica, como su alta economía atómica, eficiencia, condiciones suaves de reacción, alta convergencia y economía de pasos, las que además hacen que sean una gran metodología sintética sostenible. Las RMC aceleran la exploración del espacio químico al reducir el número de operaciones sintéticas y de purificación necesarias para obtener una molécula con elevada diversidad y complejidad química.[1] Basados en nuestra experiencia de los últimos años [2] nos planteamos estudiar una reactividad novedosa encontrada en nuestro laboratorio, la cual podría brindarnos una nueva estrategia de síntesis eficiente, conduciéndonos hasta moléculas altamente funcionalizadas con potencial actividad biológica. En el presente trabajo, se describe la puesta a punto de una inesperada RMC para la obtención de derivados pirrólicos, utilizando condiciones de química verde. Los resultados al momento indican que utilizar agua como disolvente (*on-water*) y llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente son las condiciones más eficientes. Además, la evaluación *in vitro* primaria de su actividad antiproliferativa en un panel de seis líneas celulares humanas procedentes de tumores sólidos reveló que presentan una actividad selectiva similar o superior a los fármacos de referencia (cisplatino, etopósido)



Referencias:

1. Zarganes-Tzitzikas, T.; Chandgude, A.L.; Dömling, A.. *Chem. Rec*. **2015**, 15, 981–996
2. a) Ingold, M; et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1888–1902. b) Ingold, M.; et al. *ChemMedChem* **2019**, *14*, 1669–1683. c) Ingold, M.; et al. *Molecules* **2022**, *27*, 1756.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

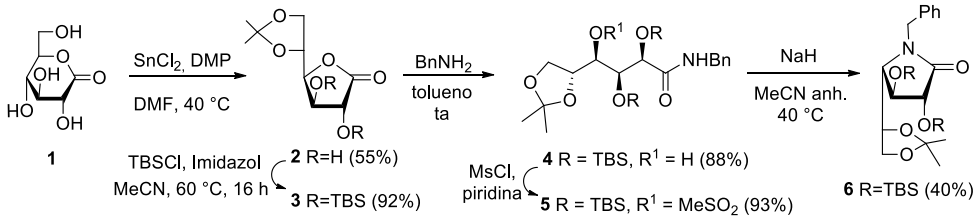
SINTESIS DE GLICOMIMÉTICOS NITROGENADOS: 1,4-LACTAMAS *N*-ALQUILADAS DERIVADAS DE HIDRATOS DE CARBONO.

Walter E. Jara, Oscar Varela y Evangelina Repetto.

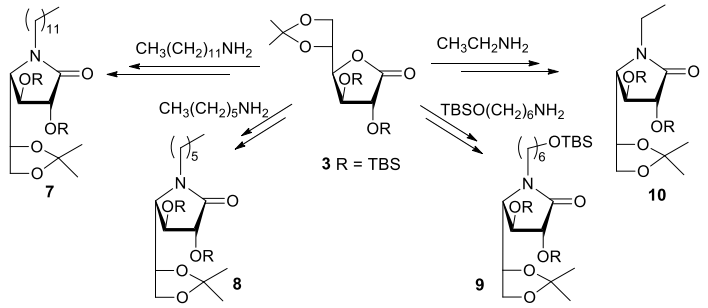
CIHIDECAR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Pabellón 2, Ciudad Universitaria. CABA,1428, Argentina, walterjara@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: glicomiméticos, hidratos de carbono, lactamas

En búsqueda de nuevos glicomiméticos nitrogenados como potenciales inhibidores de glicosidasas, se desarrolló una ruta sintética para obtener aldono-1,4-lactamas *N*-alquiladas. Se diseñaron estos compuestos como análogos de la D-galactono-1,4-lactona, un inhibidor conocido de la β-galactofuranosidasa de *P. fellutanum*. Las lactamas constituyen una familia de inhibidores de glicosidasas hidrolíticamente más robustas y estrechamente relacionadas con los iminoazúcares. Son útiles para proporcionar información de los mecanismos de unión a la glicosidasa y del estado de transición. Se partió de la D-glucono-1,5-lactona **1**, la cual se protegió selectivamente con contracción del anillo, para dar **2** y luego **3**. Se procedió a la apertura de la lactona de **3** con bencilamina obteniéndose **4**, cuyo grupo OH-4 se convirtió en un buen grupo saliente (OMs). La ciclación intramolecular de **5** por ataque nucleofílico del nitrógeno de la amida condujo a la aldonolactama **6**.



Se optimizaron las condiciones de esta nueva ruta sintética y se utilizaron aminas primarias con diferente longitud de cadena y sustitución, para obtener los derivados *N*-alquilados **7**-**10**. El objetivo de esta modificación era incrementar la actividad inhibitoria de estos glicomiméticos, por analogía a lo descripto para la *N*-alquilación de iminoazúcares. Se llevó a cabo la desprotección total de **7**-**10** para evaluar la capacidad inhibitoria de las lactamas libres frente a la β-galactofuranosidasa de *P. fellutanum*.



XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
81

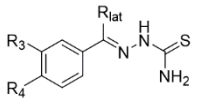
DISEÑO, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE NUEVAS TIOSEMICARBAZONAS INHIBIDORAS DE LA ENZIMA CRUZIPAÍNA

Jasinski Gabriel[1,2], Barrionuevo Emiliano[1,2], Fabian Lucas[2], Martini M. Florencia[3], Moglioni Albertina[1,2].

[1]Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Química Medicinal, Buenos Aires, C1113AAD, Argentina.
[2]CONICET-Universidad de Buenos Aires, Instituto de la Química y el Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA), Buenos Aires, 1113, Argentina. bmoglio2015@gmail.com
[3]Instituto Tecnológico de Buenos Aires (ITBA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina. flormartini1@gmail.com

Palabras claves: tiosemicarbazonas, cruzipaína, QSAR.

Numerosas tiosemicarbazonas (TSCs) han demostrado ser potentes inhibidores de cruzipaína (CZP), una enzima clave para el *Trypanosoma cruzi*.[1] Por lo tanto, el diseño de nuevas TSCs con esta clase de actividad resulta de interés para el desarrollo de agentes antichagásicos. En este contexto, se desarrolló un modelo QSAR que permitió correlacionar propiedades fisicoquímicas locales en una serie de TSCs con su actividad sobre CZ (forma recombinante de CZP)[1] (Fig. 1).

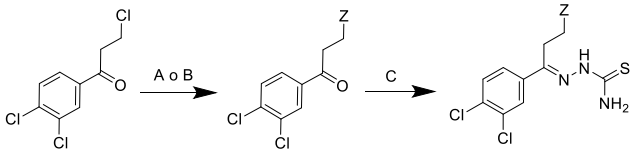


$$pIC_{50} = 4.21\ (\pm 1.42)\ \sigma_{m3} + 9.39\times10^{-3}\ (\pm 4.29\times10^{-3})\ SGHC_{lat} + 4.87\ (\pm 0.55)$$

[R^2: 0.830 (n: 17); F: 34.1; R^2val: 0.838 (n: 6); Q^2_{LMO}: 0.826]

Fig. 1. Estructura general de TSCs usadas en la obtención del modelo QSAR mostrado.

Este modelo llevó al diseño de nuevas TSCs vía modificaciones en R_{lat} de tipo R_{lat} = CH_2CH_2Z, siendo Z un anillo heterocíclico nitrogenado. Los compuestos fueron preparados siguiendo el Esquema 1 y se caracterizaron por técnicas de RMN, XRD y HRMS. Estas nuevas TSCs resultaron potentes inhibidores de CZP (Esquema 1).



Actividad sobre CZP

TSC	Z	IC_{50} [nM]
1	Pip	2.8
2	Mor	3.2
3	Imd	174

A: piperidina/morfolina, TEA, AcN. B: imidazol, DMF, K_2CO_3. C: Tiosemicarbazida, EtOH, H^+(cat), reflujo

Esquema. 1. Ruta de síntesis de TSCs con grupos R_{lat} de tipo heterocíclico

Este trabajo se enmarca en la aproximación TOS (*Target-oriented synthesis*) la cual, junto a la disponibilidad de una ruta sintética sencilla, ha resultado de suma utilidad en la exploración del espacio químico de las TSCs inhibidoras de CZ/CZP, permitiendo hallar nuevos y potentes inhibidores de CZP.

Referencias:

1. a) Du, X.; Guo, C.; Hansell, E.; Doyle, P. S.; McKerrow, J. H.; Cohen, F. E. J. Med. Chem. **2002**, *45*, 2695-2707. b) Fujii, N.; Mallari, J. P.; Hansell, E.; Mackey, Z.; McKerrow, J. H.; Guy, R. K. Bioorg. Med. Chem. Lett., **2005**, *15*, 121-123.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS DE NUEVOS ANÁLOGOS DE BRASINOESTEROIDES DEL TIPO 22(*S*)-HIDROXI-3,6-DIOXO-24-NOR-5α-COLANOS, BENZOILADOS EN C-23

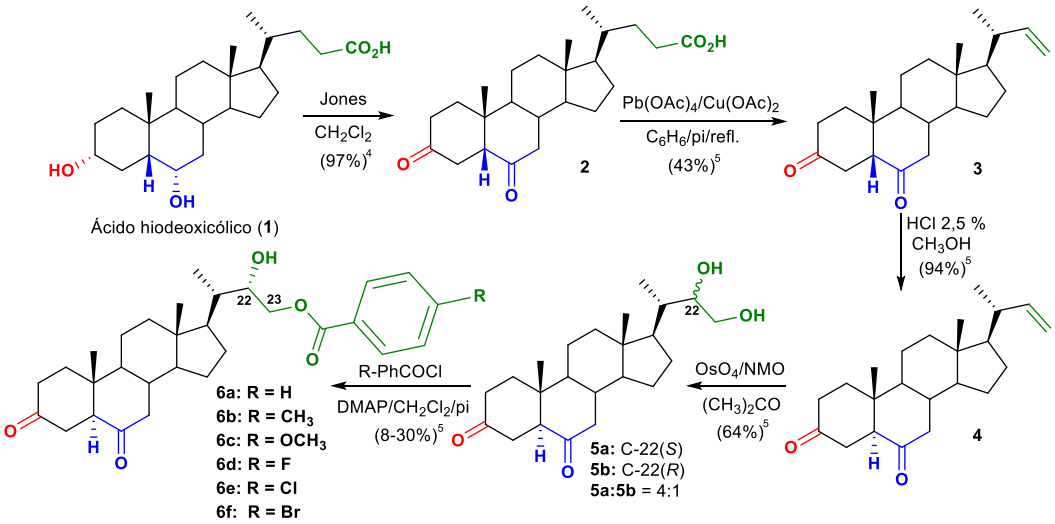
Sebastián N. Jorquera, Luis J. Espinoza, César González y María Núñez.

Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso, 2340000, Chile,
luis.espinozac@usm.cl (L.E)

Palabras claves: Brasinoesteroides, Síntesis, Análogos.

Los Brasinoesteroides (BRs) corresponden a una familia de fitohormonas con una estructura esteroidal altamente oxigenada y están presentes tanto en tejidos reproductivos como vegetativos[1]. En particular, el ácido hiodeoxicólico (**1**) ha sido utilizado como material de partida para la síntesis de análogos de brasinoesteroides (BRs) no solo por su accesibilidad y disponibilidad en el mercado, sino también por su estructura molecular con funciones orgánicas modificables en posiciones claves que cumplen con la mayoría de los requisitos estructurales sobre BRs con actividad biológica[2,3].

En este trabajo, reportamos una ruta de síntesis de cinco pasos para la obtención de seis nuevos análogos (**6a-6f**) de BRs del tipo 22(*S*)-hidroxi-24-nor-5α-colanos con función benzoato en C-23 y sustituyentes donores y atractores en posición "*para*" del anillo aromático (Esquema 1). Los compuestos intermedios y productos finales fueron caracterizados completamente por técnicas espectroscópicas de IR, EM y RMN. Los resultados de evaluaciones biológicas de tipo hormonal serán informados posteriormente.



Esquema 1. Secuencia de síntesis para la obtención de los nuevos análogos de BRs **6a-6f** desde ácido hiodeoxicólico (**1**).

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESFUERZOS SINTÉTICOS HACIA UN ANÁLOGO DEL ROTENOIDE COCCINEONA B

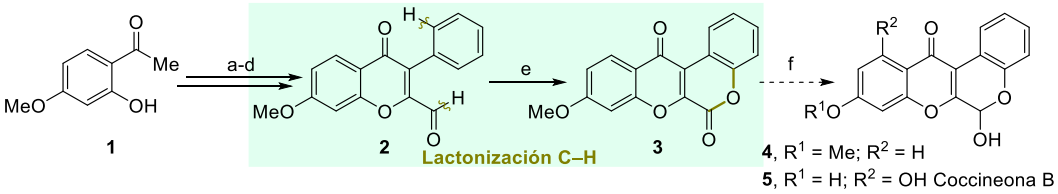
Didier F. Vargas, Enrique L. Larghi y **Teodoro S. Kaufman**

Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas-Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina. kaufman@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: Coccineona B, Rotenoides, Activación C–H/Lactonizacion.

Coccineona B (**5**) es un dehidrorotenoide asilado del arbusto *Boerhaavia coccinea* (familia Nyctaginaceae), que presenta un interesante nucleo tetracíclico de tipo cromeno[3,4-*b*]cromeno.[1] Esta familia de plantas comprende especies típicamente usadas como antiflamatorios para aliviar trastornos del tracto gastrointestinal en la medicina tradicional de países tropicales.[2]

Considerando el interés de nuestro Laboratorio de emprender la síntesis total de coccineona B y otros rotenoides similares, en este trabajo presentamos los estudios preliminares hacia la síntesis de **4**, un análogo avanzado del producto natural **5** (Esquema).



Esquema. *Reactivos y condiciones:* a) 1. NaH, AcOEt, THF, 70 °C, 2 h, 2. HCl, MeOH, t.a., 14 h (93%); b) I_2, CAN, MeCN, 65 °C, 15 h (70%); c) $PhB(OH)_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, K_2CO_3, DMF:H_2O, 80°C, 2,5 h (79%); d) I_2, TsOH, O_2, DMSO, 130 °C, 2 h (92%); e) CuCl (10 mol%), *t*-BuOOH, DMSO, t.a.→50°C, 72 h (**3**, n.d.%; **2**, 32%); f) $NaBH_4$, CH_2Cl_2/MeOH, 0→25 °C, 30 min.

La ruta sintética modelo propone obtener el heterociclo **3** mediante lactonizacion C–H desde la isoflavona **2** y finalmente realizar una reducción selectiva hacia el lactol **4**. Para esto, se usó paeonol (**1**) como material de partida, el cual se sometió a una condensación de Claisen con acetato de etilo, seguida por ciclación intramolecular promovida por HCl que proveyó el anillo de 2-metilcromenona. A continuación, las etapas de iodación selectiva en C-3, acoplamiento de Suzuki–Miyaura con ácido fenilborónico y oxidación alílica de tipo Kornblum entregaron la isoflavona **2** (47%, 4 etapas). Desafortunadamente, los primeros esfuerzos para obtener el tetraciclo **3** mediante lactonización C–H bajo catálisis de cobre resultaron infructuosos. Se proyecta evaluar nuevas fuentes de cobre como $Cu(OAc)_2$ a mayores temperaturas para facilitar la lactonizacion C–H.[3]

Referencias:

1. Franco, F.; Messana, I.; Sant'Ana, E. G. *J. Nat. Prod*. **199**1, *5*4, 597–598.

2. Bairwa, K.; Singh, I. N.; Roy, S. K.; Grover, J.; Srivastava, A.; Jachak, S. M. *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 1393–1398.

3. Bian, Y.-J.; Xiang, C.-B.; Chen, Z.-M.; Huang, Z.-Z. *Synlett* **2011**, *16*, 2407–2409; b) Khemnar, A. B.; Bhanage, B. M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9631–9637.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
84

TETRAHIDROPIRIMIDINAS COMO CATALIZADORES NUCLEOFÍLICOS NOVEDOSOS

Natalia B. Kilimciler, Mariana L. Cambiaso, Liliana R. Orelli

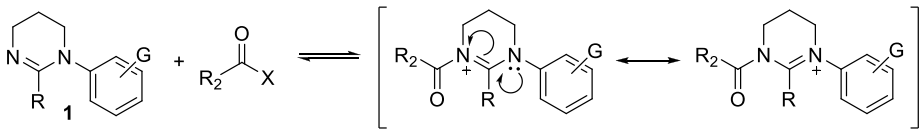
Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónomas de Buenos Aires, 1113, natalia.kilimciler@gmail.com

Palabras claves: Organocatálisis, amidinas heterocíclicas, transferencia de acilo

El desarrollo de nuevos catalizadores nucleofílicos es un área de gran interés dentro de la Química Orgánica. Las amidinas pueden actuar como catalizadores nucleofílicos de distintas reacciones, presentando ventajas con respecto a los catalizadores tradicionales[1]. A partir de esto, exploramos la utilización de estos compuestos como catalizadores nucleofílicos alternativos a la 4-(*N,N*-dimetilamino) piridina (DMAP).

La síntesis de las tetrahidropirimidinas **1** se llevó a cabo de manera rápida y eficiente con excelentes rendimientos utilizando ésteres del ácido polifosfórico como agente ciclodeshidratante[2]. Se realizaron variaciones estructurales con el objetivo de analizar sus efectos sobre la actividad catalítica.

Se comenzó a investigar a los núcleos de amidina como catalizadores en reacciones de transferencia de acilo a alcoholes, tomando a la DMAP como compuesto de referencia. Se optimizó la temperatura, el solvente de reacción y la concentración de los catalizadores estudiados. Se analizó la influencia de grupos dadores y aceptores de electrones en el *N*-arilo y sustituyentes en posición 2 del núcleo heterocíclico. El mecanismo involucraría la formación de intermediarios *N*-acilados, que fueron caracterizados mediante RMN.



R: C_6H_5, C_5H_{11}
G: H, CH_3, C_4H_9, OCH_3, F

Los compuestos con mejor actividad se ensayaron en la acilación de distintos alcoholes primarios y secundarios, promoviendo reacciones con excelentes rendimientos. Las ventajas de estos nuevos catalizadores los convierten en una herramienta valiosa para la química sintética.

Referencias:

1. E. Taylor, S. D. Bull, J. M. Williams, *J. Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2109.
2. M. B. García, R. A. Torres, L. R. Orelli, *Tetrahed. Lett.* **2006**, *47(28)* 4857-4859.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

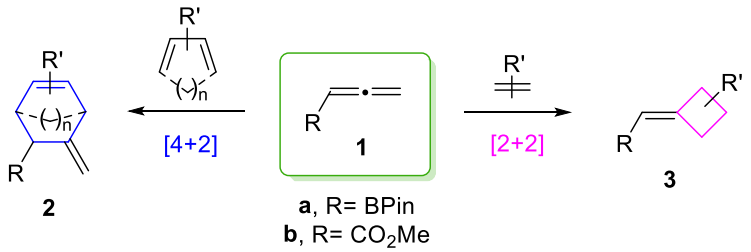
EXPLORANDO LAS CICLOADICIONES [4+2] Y [2+2] DE ALENILÉSTERES

Natalia Labadie, Josefina Huck y Silvina C. Pellegrinet

Instituto de Química Rosario (CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Suipacha 531, S2000LRK, Argentina. pellegrinet@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: Alenilésteres, Cicloadiciones, DFT.

Las reacciones de cicloadición representan transformaciones de gran versatilidad para la síntesis de anillos de distinto tamaño, comúnmente mediante la formación de dos enlaces carbono-carbono. En general, en condiciones térmicas los alenos y los dienos se combinan para generar ciclohexenos a través de cicloadiciones [4+2] (reacciones de Diels-Alder). Sin embargo, las cicloadiciones [2+2] de los alenos están permitidas por las reglas de simetría orbital, lo que posibilita la obtención de anillos de cuatro miembros. En los últimos años, en nuestro grupo de investigación estudiamos las reacciones de Diels-Alder del alenilboronato de pinacol (**1a**), la cual ocurre de manera completamente peri- y regioselectiva y con muy buen rendimiento con el ciclopentadieno.[1] Sin embargo, las reacciones con dienos menos reactivos, como 2,3-dimetil-1,3-butadieno o isopreno, generaron trazas de los cicloaductos [4+2], probablemente debido a que a altas temperaturas ocurren reacciones competitivas como la protodeborilación. Por tal motivo, investigamos la posibilidad de catalizar dichas reacciones, obteniendo resultados alentadores al emplear cloruro de oro (I). Por otro lado, ensayamos las cicloadiciones [2+2] del alenilboronato de pinacol con alquenos pobres y ricos en electrones como acrilonitrilo y 1,2-dihidrofurano, sin obtener resultados favorables hasta la fecha. Por el contrario, se han descripto las cicloadiciones [2+2] de alenilésteres (**1b),** existiendo escasos ejemplos con alquenilboronatos,[2] lo que nos motivó a continuar estudiando estas reacciones de manera experimental y computacional. Los cálculos teóricos iniciales condujeron a la localización de estructuras de transición concertadas, de alta asincronicidad y energía. La introducción de un grupo borilo en el alqueno o en el aleno conduce a ciclobutanos complementarios de gran utilidad sintética.



Referencias:

1. Labadie, N.; Ramos Marchena, J. M.; Medrán, N. S.; Pellegrinet, S. C. *Org. Lett*. **2021**, *23* (13), 5081-5085.
2. Conner, M. L.; Brown, M. K. *J. Org. Chem.,* **2016**, *81* (17), 8050-8060.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

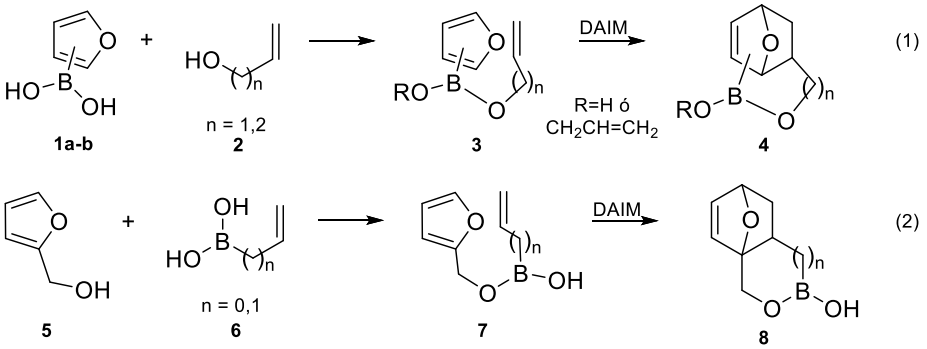
REACCIONES DE DIELS-ALDER DE FURANOS INTRAMOLECULARES CON UNIONES DE BORO

Mariel A. Lambri, Federico Dezotti y Silvina C. Pellegrinet

Instituto de Química Rosario (CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, 2000, Argentina, pellegrinet@iquir-conicet.gov.ar.

Palabras claves: Reacciones De Diels-Alder Intramoleculares, Organoboranos, Furanos.

Las reacciones de Diels-Alder (DA) permiten formar estructuras cíclicas de seis miembros con gran control de la estéreo- y la regioquímica. Nuestro grupo describió las reacciones de DA de furanos sustituidos con boro,[1] cuyos precursores derivan de la biomasa y podrían conducir a interesantes aplicaciones industriales. Recientemente, nos propusimos estudiar la versión intramolecular de estas reacciones (DAIMF), las cuales podrían verse favorecidas entrópicamente, permitiendo la utilización de dienófilos poco activados. Primeramente, estudiamos las reacciones de los ácidos 2- y 3- furanilborónicos (**1a-b**) con alcohol alílico (**2**, n=1) que darían lugar a los cicloaductos **4** a través de los intermediarios **3** (Ecuación 1). Hasta la fecha, no hemos encontrado condiciones favorables para la obtención de **4**, lo cual se corresponde con los resultados de los cálculos DFT M062X/6-311++G** en acetonitrilo que arrojaron elevadas energías de activación y de reacción para estas transformaciones. Posteriormente, realizamos el estudio teórico de las reacciones de **1a-b** con but-3-en-1-ol (**2**, n=2) (Ecuación 1) y de alcohol furfurílico (**5**) con los ácidos vinil- y alilborónicos (**6**) (Ecuación 2), obteniendo resultados alentadores, por lo que actualmente nos encontramos evaluando la realización de nuevos ensayos que puedan conducir a los cicloaductos deseados. Estos resultados constituyen la primera aproximación a reacciones intramoleculares de furanos con uniones de boro.



Referencias:

1. Medrán, N. S.; Dezotti, F.; Pellegrinet, S. C., *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 5068-5072.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS POLÍMEROS CON UNIDADES CARBAZOL Y FLUORENO Y SU ESTUDIO COMO SENSORES DE NACS

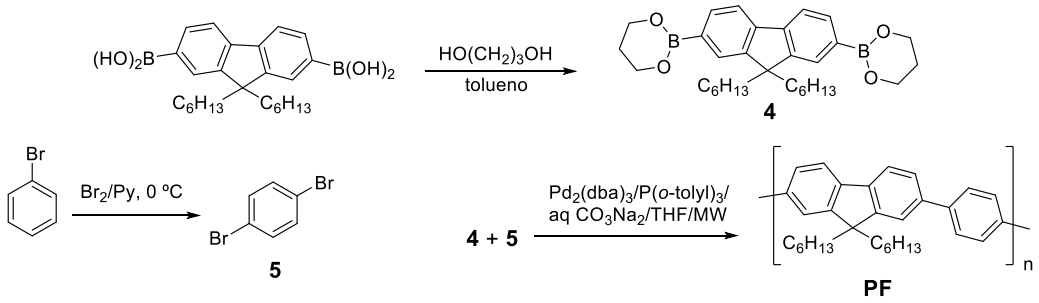
Santiago R. Lazarte, Agustín I. Virkel, Marcela F. Almassio, Claudia M. Hegguilustoy y Pablo G. Del Rosso.

INQUISUR - Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, 8000, Argentina,
delrosso@uns.edu.ar

Palabras claves: NACs, Quimiosensor, Polímero.

Los compuestos nitroaromáticos (NACs) son conocidos por sus propiedades explosivas y su amplio uso industrial. Desafortunadamente, los NACs también son mutagénicos y tóxicos para el medio ambiente, haciendo necesario encontrar sensores eficientes y confiables para la detección de trazas. Los sistemas de detección basados en fluorescencia están ganando cada vez más atención debido a su alta sensibilidad, bajo límite de detección, tiempo de respuesta corto y flexibilidad en su empleo.

Este trabajo plantea la síntesis y caracterización de dos nuevos polímeros que poseen un alto contenido de unidades de carbazol (PC) o fluoreno (PF), cuyas propiedades ópticas fueron estudiadas para evaluar su performance como posibles especies activas en quimiosensores de NACs. A modo de ejemplo se presenta la síntesis del polímero PF.



La caracterización estructural se realizó mediante espectroscopía de RMN de ^{1}H y ^{13}C. Las propiedades ópticas fueron estudiadas mediante absorción UV-Vis y fluorescencia de estado estacionario, tanto en soluciones clorofórmicas como en películas delgadas.

El estudio del apagado de la fluorescencia se realizó utilizando m-dinitrobenceno (DNB) como agente de apagado, utilizando películas de PC y PF. En la tabla puede observarse que ambos polímeros pueden detectar bajas concentraciones de compuestos nitrados en solución acuosa, mostrando eficiencia de apagado de $Q_{50\%}$ en el rango milimolar.

	PC		PF	
Apagador	K_{SV}, M^{-1}	$Q_{50\%}$, M	K_{SV}, M^{-1}	$Q_{50\%}$, M
DNB	516,33	$1,91 \times 10^{-3}$	17226	$2,13 \times 10^{-4}$

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
88

NUEVA ESTRATEGIA DE SÍNTESIS DE SISTEMAS DERIVADOS DEL CARBAZOL PARA SU APLICACIÓN EN CELDAS SOLARES

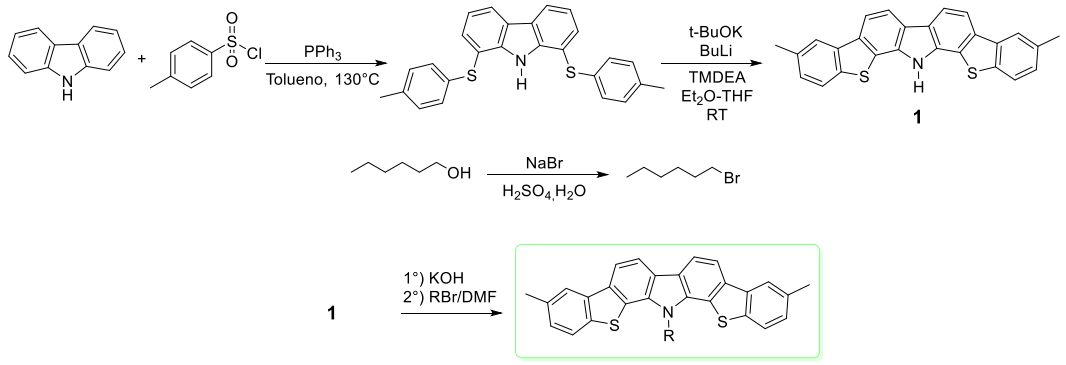
Santiago R. Lazarte, Agustín I. Virkel, Claudia M. Hegguilustoy, Marcela F. Almassio y Pablo G. Del Rosso.

INQUISUR - Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, 8000, Argentina,
delrosso@uns.edu.ar

Palabras claves: Celda, Solar, Carbazol

En los últimos años, las celdas solares orgánicas (CSOs) han cobrado importancia debido a sus diversas ventajas tales como, ligero peso, bajo costo, fácil procesabilidad y flexibilidad. Los compuestos heterocíclicos orgánicos conjugados con múltiples anillos aromáticos fusionados son de gran importancia e interés para su uso en dispositivos de CSOs. La combinación de átomos de nitrógeno y azufre ha demostrado ser altamente beneficiosa para las propiedades electrónicas, obteniéndose eficiencias de conversión mayores al 18 % para el caso de la incorporación de unidades ditienopirrol, debido a una mejora en la conductividad y la movilidad de huecos[1].

En este trabajo se presenta una nueva ruta sintética que permite optimizar la síntesis y el rendimiento de sistema policíclicos derivados del carbazol que contienen azufre y nitrógeno en su estructura.



CI R=H CII R=CH_3 CIII R=$(CH_2)_5CH_3$

La caracterización estructural se realizó mediante espectroscopía de RMN de ^{1}H y ^{13}C. Las propiedades térmicas se estudiarán por DSC. El estudio preliminar de las propiedades ópticas fue realizado mediante absorción UV-Vis y fluorescencia de estado estacionario, en soluciones clorofórmicas. Se propone estudiar el efecto de los diferentes sustituyentes alquílicos en la propiedades, ópticas, térmicas y electrónicas.

Referencias:

1. S. Mabrouk, M. Zhang, Z. Wang, M. Liang, B. Bahrami, Y. Wu, J. Wu, Q. Qiao, S. Yang, *J. Mater. Chem. A*, **2018**, 6, 7950-7958.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

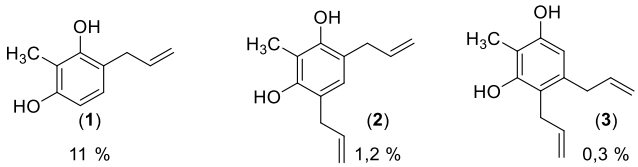
SÍNTESIS DE DERIVADOS ALILADOS DEL 2-METILRESORCINOL MEDIANTE LA REACCIÓN DE FRIEDEL-CRAFTS ASISTIDA POR MICROONDAS

Ligia J. Llovera[1], Romanet S. Berrios[1], Dioni A, Arrieche[1], Andrés F. Olea[2] y Lautaro L. Taborga[1]

[1] Laboratorio de Productos Naturales, Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso, 2340000, Chile, ligia.llovera@usm.cl.
[2] Instituto de Ciencias Químicas Aplicadas, Facultad de Ingeniería, Universidad Autónoma de Chile, Llano Subercaseaux 2801, San Miguel, Santiago, 8900000, Chile.

Palabras claves: Síntesis MW, Reacción de Friedel-Crafts, 2-alilfenol.

El 2-alilfenol se destaca como un compuesto fungicida de alta eficacia en China, mostrando superioridad sobre la iprodiona para el control de *Botrytis cinerea*.[1] Su acción fungistática se atribuye a la inhibición de la respiración.[2] Además, diversos derivados del 2-alilfenol han demostrado una actividad antifúngica comparable o superior al metalaxil, un fungicida comercial utilizado habitualmente para controlar *Phytophthora cinnamomi*.[3] Considerando el amplio espectro de acción antifúngica del 2-alilfenol, en este trabajo nos enfocamos en la síntesis de derivados del 2-alilfenol a través de la reacción de Friedel-Crafts con el 2-metilresorcinol empleando irradiación de microondas. La formación de los derivados se logró con éxito al acoplar el cloruro de alilo con el 2-metilresorcinol, usando una relación estequiométrica 1:1:2 y $ZnCl_2$ como catalizador. La mezcla de reacción se dejó en un reactor de microondas a 80 ^{o}C por 30 minutos. El crudo de reacción, fue purificado por cromatografía de columna flash. Los derivados obtenidos (**1-3**) presentaron rendimientos de reacción bajos (0,3 – 11 %). A pesar de los bajos rendimientos, los derivados (**1-3**) presentaron alto grado de pureza, verificada por espectroscopia de RMN (1D y 2D). Estos nuevos derivados del 2-metilresorcinol alilado serán evaluados contra *B. cinerea* y *P. cinnamomi* para contribuir al desarrollo de prácticas agrícolas más sostenibles.



Referencias:

1. Meng, Z.; Wei, Y.; Xu, D.; Hao, S.; Hu, J. *Crop Prot.* **2007**, *26*, 1711-1715.
2. Gong, S.J.; Hao, J.J.; Xia, Y.Y; Liu, X.L.; Li, J.Q. *Pest Manag. Sci*. **2009**, *65*, 1337-1343.
3. Dan, W.J.; Tuong, T.M.L.; Wang, D.C.; Li, d.; Zhang, A.L.; Gao, J.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2861-2864.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ACOPLAMIENTO PINACÓLICO FOTOINDUCIDO SEGUIDO DE OXIDACIONES BIOCATALÍTICAS SELECTIVAS

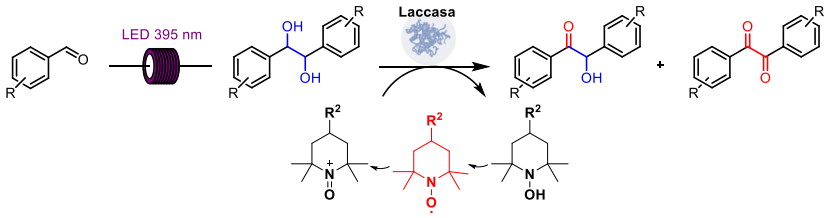
Nicolás E. Rossi, **Martín G. López-Vidal**, Fabrizio Politano, Fabricio R. Bisogno y Gabriela Oksdath-Mansilla.

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Córdoba, 5000, Argentina, mlopezvidal@unc.edu.ar

Palabras claves: fotocatálisis, oxidaciones, biocatálisis

La combinación de la fotocatálisis y la biocatálisis ha sido de gran interés en los últimos años: permitiendo desarrollar procesos con alto poder de formación de enlaces y altamente selectivos en condiciones suaves de reacción.[1] Dentro de estos productos se encuentras las α-hidroxi cetonas o dicetonas aromáticas, estructuras útiles con aplicaciones en diversas reacciones estereoselectivas de formación de enlaces C-C y C-Het. Estas estructuras son sintetizadas generalmente por oxidaciones o reducciones que implican metales de transición o reactivos costosos en cantidades estequiométricas.[2]

En el presente trabajo se expone un enfoque sustentable, libre de fotocatalizadores metálicos, para la síntesis de hidroxi cetonas y dicetonas a partir del acoplamiento pinacólico fotoinducido de aldehídos aromáticos, seguido de una oxidación promovida por un sistema laccasa-mediador.



Se evaluó la reacción fotoquímica con LED violeta (395 nm) en *batch* y en flujo continuo empleando aldehídos aromáticos. Se estudió la reacción biocatalizada con la laccasa de *T. versicolor* empleando TEMPO y derivados como mediadores. La combinación de la fotoquímica con la biocatálisis permitió obtener el producto de interés de manera eficiente a partir de sustratos económicos, demostrando así la compatibilidad del proceso fotobiocatalítico.

Referencias:

1. López-Vidal, M. G.; Gamboa, G.; Oksdath-Mansilla, G.; Bisogno, F. R. Photobiocatalysis. In *Biocatalysis for Practitioners*; Wiley, 2021; 317–359.
2. Olaizola, I.; Campano, T. E.; Iriarte, I.; Vera, S.; Mielgo, A.; García, J. M.; Odriozola, J. M.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3893–3901

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

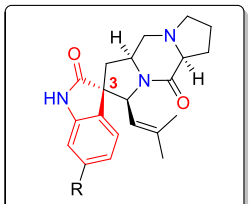
SINTESIS DIASTEROSELECTIVA DE ESPIROOXINDOLES A TRAVÉS DE CICLOADICIONES 1,3-DIPOLARES

Lina V. López, Ruben M. Maggio, Ernesto G. Mata y Carina ML. Delpiccolo

Instituto de Química de Rosario (CONICET-UNR), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, 2000, Argentina, lopez@iquir-conicet.gov.ar

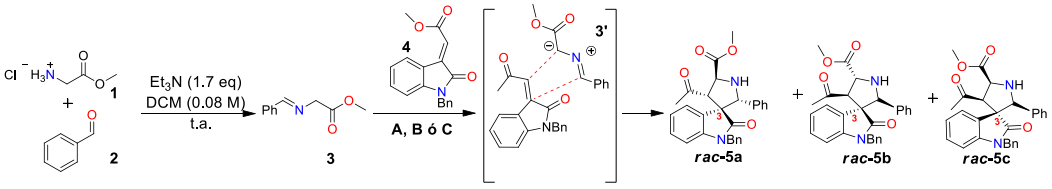
Palabras claves: Espirooxindol, cicloadición 1,3-dipolar, Isatinas

Los espirooxindoles son compuestos que poseen un espiro fusionado en la posición 3 del núcleo oxindol[1] que se caracterizan por su amplia bioactividad y alta diversidad estructural.[(2,3)] Por consiguiente, resulta de interés químico la generación de este tipo de estructuras.



Espiroprostatina A:R= OCH3
Espiroprostatina B: R= H
(Antitumoral)

De esta manera, se exploraron las condiciones adecuadas para la síntesis de espirooxindoles a través de una cicloadición 1,3 dipolar, entre el alqueno derivado de isatina **4** y el iluro de azometino **3'** generado *in situ* a partir de la imina **3.** (Esquema 1)



A. Ag_2O (10 mol%), DBU (1.0 eq), DCM (0.02 M), t.a. 24h
B. $InCl_3$ (20 mol%), Et_3N (1.0 eq) DCM (0.02 M), t.a. 24h
C. DABCO (10mol%), THF (0.1 M), t.a. 16h

A. 54% (4:1:0)
B. 45% (1:1.5:7.5)
C. 72% (**5c**)

Esquema 2

El uso de catalizadores metálicos como óxido de plata y cloruro de indio condujeron a la formación de los diasteroisómeros **5a**, **5b**, y **5c** en las proporciones 4:1:0 y 1:1.5:7.5 con rendimientos del 54 y 45% respectivamente. Sin embargo, el uso de DABCO como catalizador, así como el aislamiento previo de la imina **3** produjo **5c** como único producto en una reacción regioespecífica con un 72% de rendimiento. La elucidación estructural de los productos fue realizada empleando técnicas como espectroscopia de RMN y DRX de monocristal.

La obtención exclusiva de **5c** mediante las condiciones reacción óptimas permitirán la generación de diversidad de nuevos espirooxindoles.

Referencias:

1. Yu, B.; Yu, D.Q.; Liu, H.M. *Eur J Med Chem* **2015**, *97*, 673–698.
2. Zhou, L.M.; Qu, R.Y.; Yang, G.F. *Expert Opin Drug Discov* **2020**, *15*, 603–625.
3. Panda, S.S.; Girgis, A.S.; Aziz, M.N.; Bekheit, M.S. *Molecules* **2023**, *28*, 618-650.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
92

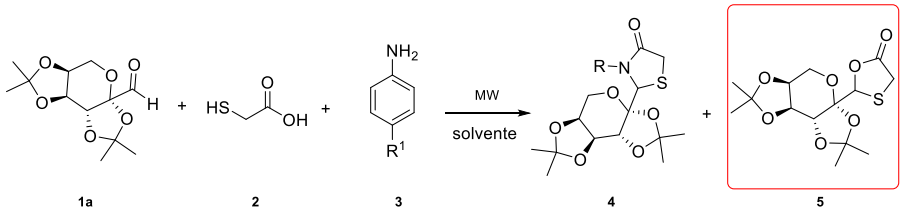
ESTUDIO DE LA SÍNTESIS DE 1,3-OXATIOLAN-5-ONAS Y 4-TIAZOLIDINONAS UTILIZANDO ANILINAS SUSTITUIDAS BAJO IRRADIACION POR MICROONDAS.

Fernando J. Lorenzo, Sofia Todino, Romina A. Ocampo y Sandra D. Mandolesi

Institución: Departamento de Química, INQUISUR (UNS-CONICET), Av. Alem 1253, 8000 Bahía Blanca, Argentina.
fernando.lorenzo@uns.edu.ar, rocampo@uns.edu.ar y sdmando@criba.edu.ar

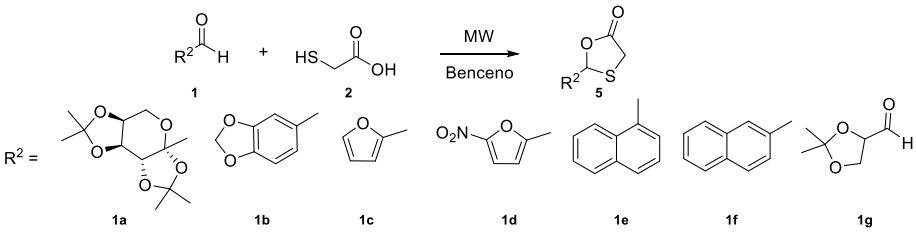
Palabras claves: 1,3-oxatiolan-5-ona, microondas, reacciones multicomponente

En trabajos anteriores, empleando diferentes aminas heteroaromáticas, se sintetizaron quimioselectivamente 4-tiazolidinonas (**4**) sustituidas por un residuo glicosídico a través de un método químicamente sustentable y eficaz.[1] En base a estos resultados, se presenta ahora el estudio en la reacción tricomponente empleando anilinas sustituidas en presencia de diferentes solventes. Se observa que además de los productos de tipo **4** se generan 1,3-oxatiolan-5-onas (**5**) de gran interés dada su utilización como intermediarios en la síntesis de fármacos.[3] La relación de los productos **4** y **5** varía de acuerdo al solvente utilizado y al carácter nucleofílico de la amina.



R^1 = NO_2, Cl, CH_3 , OCH_3 Solvente = H_2O, EtOH y C_6H_6

Se sintetizaron también una serie de nuevas 1,3-oxatiolan-5-onas (**5**) a través de una reacción simple, rápida y con muy buenos rendimientos, en ausencia de catalizadores y/o biocatalizadores.[2]



Referencias:

1. Ocampo, R. A.; Lorenzo, F. J.; Todino, S.; Burrow, R. y Mandolesi, S. D. *ECSOC 21 (21st International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry).* **2017**, doi: 10.3390/ecsoc-21-04792.
2. Han, M.; Xu, J. y Hu, L. *Mol. Cat.* **2022**, *519*, 112-114.
3. Ghaith, E.; Zoorob, H H.; Ibrahim, M. E. y Hamama W. S. *Int. Jou. Can. And Bio. Chem.* **2021**, *5*, 42-42.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

α-FUNCIONALIZACIÓN DE TETRAHIDROISOQUINOLINAS CON INDOLES EMPLEANDO NANOCATALIZADORES DE COBRE Y EN AUSENCIA DE METALES.

Joaquín F. Marchán García, Eduardo Buxaderas, Yanina Moglie y Gabriel Radivoy.

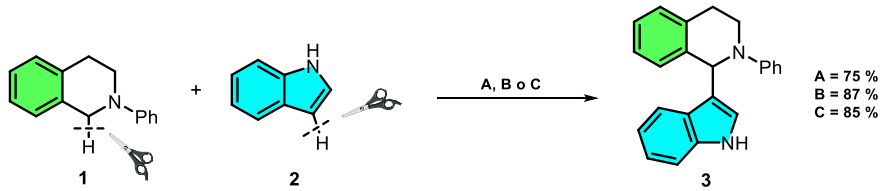
INQUISUR-CONICET-Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Avda. Alem 1253, (8000). Bahía Blanca, Argentina. **joaquin.marchan@uns.edu.ar**

Palabras claves: α-funcionalización, nanocatalizadores de cobre, tetrahidroisoquinolinas

El esqueleto del indol representa una estructura farmacéutica muy valiosa con una amplia gama de actividades biológicas como antifúngica, antidiabética, anticáncer, antiinflamatoria, antibacterial, entre otras.[1] Por otro lado, la tetrahidroisoquinolina (THIQ) es un alcaloide natural de gran interés en el campo de la química medicinal debido a que presenta una gran variedad de actividades biológicas. El esqueleto de la THIQ se encuentra presente en diversos fármacos como la noscapina, apomorfina, entre otros.[2]

La formación de enlaces C-C mediante la activación de enlaces C-H, llamado acoplamiento cruzado deshidrogenativo (CDC), presenta múltiples ventajas respecto a las metodologías tradicionales, ya que no requiere la funcionalización previa de los sustratos de partida siendo la ruta sintética más corta y de mayor economía atómica.

Continuando con nuestros estudios basados en el uso de nanocatalizadores metálicos y aplicados en síntesis orgánica,[3] en este trabajo presentamos los resultados preliminares referidos a la α-funcionalización de THIQ con indoles. Este acoplamiento ha sido promovido eficientemente a través del uso de nanopartículas de cobre soportadas sobre MagSilica (CuNPs/MagSilica) en ausencia de agentes oxidantes. Por otro lado, los productos de acoplamiento también fueron obtenidos utilizando una metodología libre de metales y en presencia de distintos agentes oxidantes como el hidroperóxido de *tert*-butilo (TBHP) o TEMPO.



A = CuNPs/MagSilica (1 mol%). **B =** 1.5 equiv. de TBHP. **C** = 1.0 equiv. de TEMPO. Todas las reacciones se llevaron a cabo a 90 ^{o}C, en ausencia de solvente por 4 h.

Bajo condiciones suaves de reacción, el derivado acoplado **3** fue obtenido con excelentes rendimientos utilizando diferentes rutas sintéticas.

Referencias:

1. Kumari, A.; Singh, R. K. *Bioorg. Chem.* **2019**, *89*, 1–35.
2. Faheem; Karan Kumar, B.; Venkata Gowri Chandra Sekhar, K.; Chander, S.; Kunjiappan, S.; Murugesan, S. *Expert Opin Drug Discov* **2021**, *16*, 1119–1147.
3. Bjerg, E. E.; Marchán-García, J.; Buxaderas, E.; Moglie, Y.; Radivoy, G. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 13480–13493.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
94

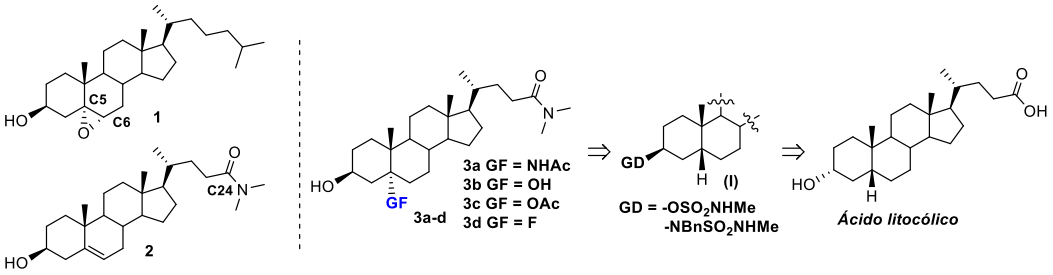
SÍNTESIS DE LIGANDOS ESTEROIDALES 5α-FUNCIONALIZADOS DE RECEPTOR X DE HÍGADO

Micaela B. Pugliese[1,2], **Mario D. Martínez [1,2]**, M. Virginia Dansey[1,3] y Gerardo Burton[1,2]

[1] UMYMFOR, CONICET-UBA. [2] DQO, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. [3] DQB, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. mdmartinez@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: Receptor X de hígado, ligando esteroidal, funcionalización C(sp^3)-H

El Receptor X de hígado (LXR) es un factor de transcripción activado por ligando involucrado en el control del metabolismo de colesterol, triacilglicéridos e hidratos de carbono y respuesta inmune; el cual se postula como blanco para combatir diversas patologías como aterosclerosis, Alzheimer, cáncer, diabetes y procesos inflamatorios.[1] Los principales ligandos fisiológicos del LXR son derivados mono-oxigenados del colesterol. En particular el 5α,6α-epoxicolesterol **1** es un ligando endógeno con alta afinidad por el receptor debido a que el átomo de oxígeno del grupo epóxido interacciona con la Ser-278 del bolsillo de unión a ligando (LBP) mediante un enlace de H.[2] También se conocen varios ligandos esteroidales sintéticos comerciales; por ejemplo el compuesto **2**, el cual en este caso el grupo amida de la cadena lateral interacciona con la His-435 por un enlace de H y los metilos se ubican en un pequeño bolsillo hidrofóbico dentro del LBP del receptor.[3] En base a estos antecedentes, en nuestro grupo de investigación estamos llevando a cabo la síntesis de los compuestos **3a-d** los cuales mantienen la *N,N*-dimetilamida en C24 y contienen grupos funcionales donoaceptores de enlace de H en la posición C5α. El paso clave de nuestro diseño sintético se basa en una funcionalización C(sp^3)-H regio y diasteroselectiva sobre el precursor común **(I)** el cual se puede obtener en buenos rendimientos a partir de ácido litocólico, esteroide comercial de bajo costo.[4]



Referencias:

1. Du, X.; Brown, A. J.; Yang, H. *Current Opinion in Cell Biology*. **2015**, *35,* 37-42.
2. Berrodin, T. J.; Shen, Q.; Quinet, E. M.; Yudt, M. R.; Freedman, L. P.; Nagpal, S. *Mol. Pharmacol*. **2010**, *78*, 1046–1058.
3. a) Saida–Tamiya, K.; Tamiya, M.; Sekiya, G., Isobe, K.; Kitazawa, T.; Isaka, N.; Matsukawa, A.; Kawahara, K.; Komuro, A.; Ishiguro, M. *Bioorg Med Chem Lett*. **2019**, *29(11),*1330-1335. b) Martínez, M. D.; Ghini, A. A.; Dansey, M. V.; Veleiro, A. S.; Pecci, A.; Alvarez, L. D.; Burton, G. *Bioorganic Med. Chem*. **2018**, *26*, 1092–1101.
4. a) Duhamel, T.; Martínez, M. D.; Sideri, I. K.; Muñiz, K. *ACS Catal*. **2019**, *9*, 7741-7745.b) Bafaluy, D.; Georgieva, Z.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2020**, *59*, 14241-14245.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
95

SÍNTESIS EN FASE SÓLIDA DE HÍBRIDOS PENICILINA-PEPTOIDE Y SU EVALUACIÓN COMO POTENCIALES AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS

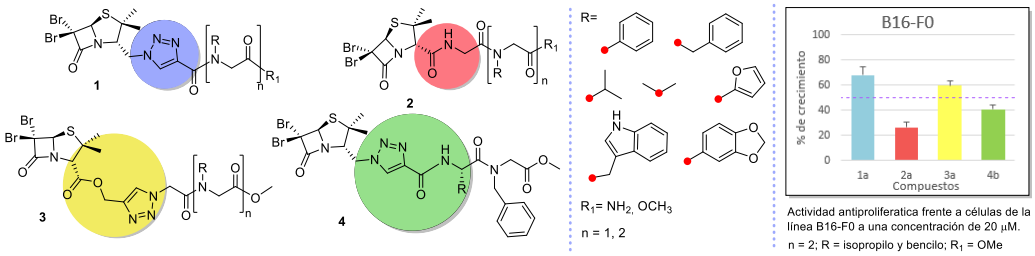
Nadia L. Martiren [1], Sofía Bajicoff [2], Viviana C. Blank [2], Leonor P., Roguin [2], Ernesto G. Mata [1], Patricia G. Cornier [1]

[1]Instituto de Química Rosario, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR, Rosario, 2000, Argentina, e-mail: martiren@iquir-cocinet.gov.ar
[2]Instituto de Química y Fisicoquímica Biológicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, C1113AA, Buenos Aires, Argentina.

Palabras claves: Peptoides, síntesis en fase sólida, antitumorales.

Las triazolilpeptidil penicilinas son una serie de híbridos moleculares sintetizados en fase sólida a partir de la cicloadición 1,3-dipolar de un derivado de penicilina con diferentes aminoácidos y dipéptidos, que mostraron tener una destacada actividad antitumoral y una marcada selectividad.[1,2] Inspirados en estas estructuras, diseñamos una serie de estrategias con el fin de obtener análogos que nos brinden información acerca de los requerimientos estructurales necesarios para la actividad biológica.

El primer enfoque fue evaluar el impacto en la actividad biológica al sustituir los péptidos por los bioisósteros α-peptoides (**1**). Otro planteo fue la sustitución del resto triazol con un monómero de glicina, para evaluar el efecto de este heterociclo sobre la actividad biológica (**2**).[2] Además, buscamos una nueva estrategia para obtener el grupo triazol, con el fin de simplificar la ruta de síntesis, con análogos donde se varió la disposición de los sustituyentes del triazol (**3**). Por último, se ideó una metodología, donde se unió un monómero de peptoide con un aminoácido, para evaluar la importancia de los dadores de puente de hidrógeno en la actividad biológica (**4**). Los compuestos deseados se sintetizaron empleando síntesis en fase sólida y el efecto citotóxico se evaluó frente a la línea celular B16-F0 y se comparó con los efectos sobre células normales. Se obtuvo una biblioteca de derivados de peptoides con buenos rendimientos, y los estudios de actividad llevaron a varias conclusiones, entre ellas que los análogos con triazol son ligeramente menos activos que los que poseen glicina como espaciador.



Actividad antiproliferatica frente a células de la línea B16-F0 a una concentración de 20 μM. n = 2; R = isopropilo y bencilo; R_1 = OMe

Referencias:

1. Cornier, P. G. et al. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 632–636.
2. Cornier, P. G. et al. *Medchemcomm* **2014**, *5*, 214–218.
3. Martiren, N. L. et al. *Future Med. Chem.* **2021**, *13*, 1127-1139.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DERIVADOS DE 3,3´-BICARBAZOL-TRIAZINA COMO POTENCIALES EMISORES PARA DISPOSITIVOS OLED

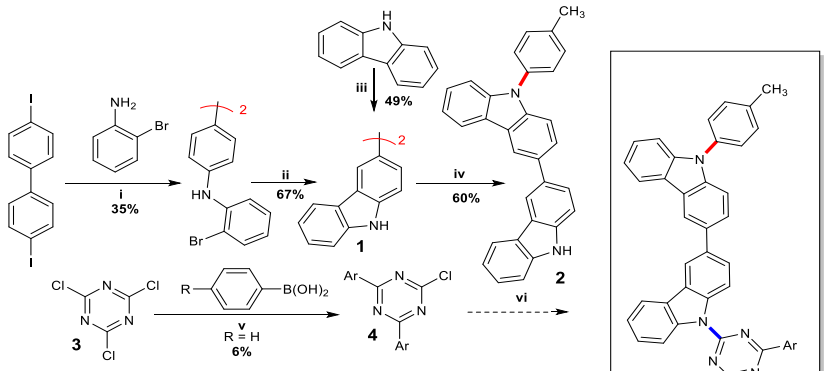
Laureano Marín Oliva, M. Alexia El Ain y María E. Budén.

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, C.P. X5000HUA, Argentina, laureano.marin.oliva@unc.edu.ar

Palabras claves: Bicarbazol, Triazina, Heterociclos.

Desde hace tiempo, el desarrollo de nuevos materiales emisores ha sido crucial para el avance en la tecnología OLED. En este trabajo se propone la síntesis secuencial de una familia de compuestos derivados de 9-(4,6-difenil-1,3,5-triazin-2-il)-9'-(*p*-tolil)-3,3'-bicarbazol (**5**) que podrían utilizarse como materiales emisores del tipo donador-aceptor.

En una primera instancia se obtuvo el núcleo de 3,3'-bicarbazol (**1**) por dos metodologías diferentes. Una de ellas consistió en dos pasos sintéticos: primero, un acoplamiento de Buchwald-Hartwig entre 4,4´-diiodobifenilo y 2-bromoanilina (**i**) seguido por el doble cierre de anillo mediante el mecanismo $S_{RN}1$ (**ii**).[1] La otra vía involucró una reacción en un único paso mediante acoplamiento oxidativo de carbazol en presencia de $FeCl_3$ (**iii**). Posteriormente, se evaluó la reacción de acoplamiento de Ullmann (**iv**) entre **1** y 4-iodotolueno para obtener la parte donadora (**2**). Por otro lado, se preparó la parte aceptora (derivados **4**) a partir de 2,4,6-triclorotriazina (**3**) con diferentes ácidos arilborónicos mediante reacciones de Suzuki-Miyaura catalizadas por $Pd(PPh_3)_4$ (**v**). El siguiente paso consiste en sintetizar la familia de compuestos emisores donador-aceptor, uniendo las estructuras **2** y **4** mediante una reacción de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) con NaH en THF (**vi**).



i. $Pd(OAc)_2$, DPEphos, NaO^tBu, tolueno, 24h, 120 ºC. **ii.** KO^tBu, DMSO, Led azul, 2 h.
iii. $FeCl_3$, $CHCl_3$, 3 h, t.a. **iv.** 4-iodotolueno, CuI, *L*-prolina, K_2CO_3, DMSO, 110 ºC, 24 h.
v. 4-iodotolueno, $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3 (2 M), tolueno, 110 ºC, 1h. **vi.** NaH,THF, 50 ºC, 18 h.

En este trabajo se presentan los resultados de la optimización de todas las etapas sintéticas propuestas para la obtención de la familia de moléculas emisoras **5**.

Referencias:

1. El Ain, M. A.; Puiatti M.; Budén, M. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *36*, e202200642.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
97

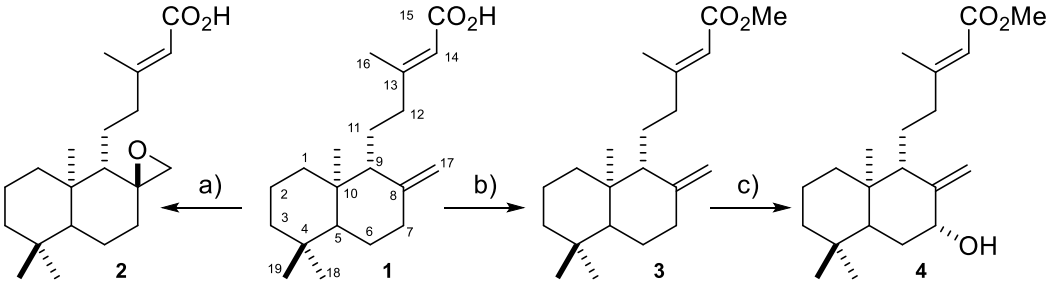
SINTESÍS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CITOTÓXICA DE ANÁLOGOS SEMISINTÉTICOS DEL ÁCIDO COPÁLICO

Vanessa G. Medeiros[1], Paloma E. Carvalho[2], Bolivar R. Amaro[2], Sandra B.R. Castro[1], Karen L. Lang[1] y Fernando J. Durán[3]

[1]Programa Multicêntrico de Pós Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular, Instituto de Ciências da Vida, Universidade Federal de Juiz de Fora, Governador Valadares, 35032-200, Brasil, karenluise@gmail.com
[2]Departamento de Farmácia, Faculdade Pitágoras, Governador Valadares, 35010-177, Brasil.
[3]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, C1428EGA, Argentina.

Palabras claves: ácido copálico, derivados semisintéticos, actividad citotóxica

El desarrollo nuevos fármacos antineoplásicos es de gran importancia clínica dada la gravedad y prevalencia del cáncer[1]. En este sentido, los productos naturales son reconocidos como fuente de sustancias con actividad biológica prometedora[2]. Por consiguiente, el presente trabajo tiene como objetivo el estudio y evaluación de la actividad citotóxica del (-) - ácido copalico (**1**) y análogos semisintéticos. El diterpeno **1** se aisló del oleorresina de *Copaifera langsdorffii* por métodos cromatográficos, para luego utilizarse en reacciones de epoxidación (C-17), esterificación (C-15) y oxidación alílica del doble enlace exocíclico (C-7), permitiendo obtener los análogos **2**, **3** y **4**, respectivamente (Esquema 1). Se evaluó la viabilidad celular en la línea A549 (adenocarcinoma de pulmón humano) por el método MTT de los compuestos **1**-**4** (25 a 100 µM). El compuesto semisintético **4** fue el más activo, con una reducción de la viabilidad celular alrededor de 45 % (50 µM) y 90 % (100 µM). El aumento significativo en la actividad citotóxica observado para **4** indica que la inserción del hidroxilo en C-7 tiene un rol importante en la modulación de su acción biológica. Este resultado, abre el camino para para el estudio de nuevas modificaciones sintéticas en la búsqueda de moléculas más potentes**.**



a) mCPBA, DCM, 0 ^{o}C; b) CH_3I, K_2CO_3, 65 ^{o}C, acetona; c) SeO_2, t-BuOOH, DCM

Esquema 1: (-)-ácido copalico (**1**) y derivados semisintéticos (**2** a **4**).

Referencias:

1. Piña-Sánchez, P. et al. *Cancer control*. **2021**, *28*,1-21.
2. Newman, D.J.; Cragg, G.M. *J. Nat. Prod*. **2020**, *83*, 770-803.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

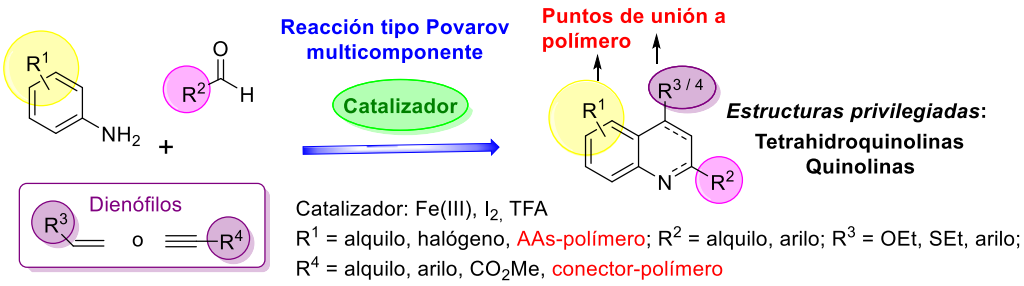
ESTUDIO DE REACCIONES MULTICOMPONENTE TIPO POVAROV: BÚSQUEDA DE CONDICIONES EFICIENTES Y COMPATIBLES CON LA SÍNTESIS ORGÁNICA EN FASE SÓLIDA

Noelia S. Medrán, Martina Belligotti, Julieta Riveros 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

Palabras claves: Reacciones multicomponentes, fase sólida, estructuras privilegiadas.

Existe un importante esfuerzo en el desarrollo de herramientas sintéticas modernas que involucren condiciones ambientalmente respetuosas. En este sentido, nos propusimos investigar el uso de catalizadores benignos en heterociclaciones multicomponentes tipo Povarov, y sus aplicaciones en Síntesis Orgánica en Fase Sólida (SOFS). Esta cicloadición admite muchas variantes tanto en los componentes aldehído y derivados de anilina para formar la *N*-aril-imina intermediaria, como en los dienófilos utilizados, posicionándola como una potente herramienta para la síntesis orientada a la diversidad (DOS).[1] En la práctica, esta aza-hetero-Diels-Alder puede ser promovida por ácidos de Lewis o de Brønsted, existiendo escasas referencias respecto al uso de metales benignos, y menos aún su versión sobre soporte sólido.[2-4] En este trabajo se han estudiado condiciones benignas de esta reacción multicomponente (RMC) en solución para luego extrapolarlas hacia la SOFS compatible con la química de aminoácidos. El modelo inicial utilizó anilina y benzaldehído para generar la imina y diferentes alquenos y alquinos como dienófilos, los cuales permitirían obtener estructuras privilegiadas del tipo tetrahidroquinolina y quinolina. Además, se llevó a cabo la síntesis de los alquinos inmovilizados que nos servirán como sustratos para evaluar estas condiciones en fase sólida. Se discutirán los resultados de esta optimización de condiciones de RMC y de los ensayos de las mismas sobre soporte polimérico.



Referencias:

1. Kouznetsov, V. V., *Tetrahedron* **2009,** *65* (14), 2721-2750.
2. Sharma, R.; Kour, P.; Kumar, A., *J. Chem. Sci.* **2018,** *130* (6), 73.
3. Chakraborty, B.; Kar, A.; Chanda, R.; Jana, U., *J. Org. Chem.* **2020,** *85* (14), 9281-9289.
4. Li, X.; Xing, Q.; Li, P.; Zhao, J.; Li, F., *Eur. J. Org. Chem.* **2017,** *2017* (3), 618-625.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 99

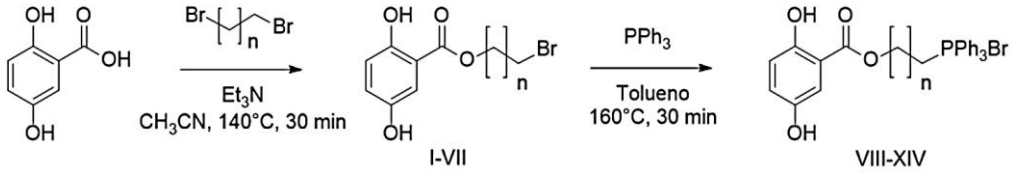
SINTESIS DE ÉSTERES DERIVADOS DEL ACIDO GENTÍSICO DIRIGIDOS A LA MITOCONDRIA

Matías Monroy-Cárdenas[1,3], Hector Montecino-Garrido[2,3], Eduardo Fuentes[2,3], Ramiro Araya-Maturana[1,3].

1. Instituto de Química de Recursos Naturales, Universidad de Talca, Talca 3480094, Chile, raraya@utalca.cl.
2. Thrombosis and Healthy Aging Research Center, Medical Technology School, Department of Clinical Biochemistry and Immunohematology, Faculty of Health Sciences, Universidad de Talca, Talca 3480094, Chile, efuentes@utalca.cl.
3. Interdisciplinary Group on Mitochondrial Targeting and Bioenergetics (MIBI), Universidad de Talca Talca 3480094, Chile, matias.monroy@utalca.cl.

Palabras claves: sales de fosfonio, ácido gentísico, reacciones en tubo sellado

El uso del catión trifenilfosfonio (TPP+) unido a compuestos fenólicos por cadenas alquílicas tiene una relevancia significativa como estrategia de direccionamiento mitocondrial en farmacología, debido a su efecto en la bioenergética mitocondrial en modelos de enfermedades no transmisibles como el cáncer y afecciones cardiovasculares. En este trabajo se sintetizaron 7 ésteres derivados del ácido gentísico (GA), un metabolito importante de la aspirina, que presenta actividades antiinflamatorias, antigenotóxicas, hepatoprotectoras, neuroprotectoras, antimicrobianas y especialmente antioxidantes.



n=2, 3, 4, 5, 6, 7, 9.

La síntesis de los compuestos se realizó mediante el uso de un reactor Monowave 50 (anton-paar) en viales sellados. Los ésteres-bromados I-VII se obtuvieron mediante una modificación al procedimiento reportado por Wei et al.[1] utilizando trietilamina como base, para evitar la formación de gases y el aumento de presión en el equipo, y acetonitrilo como solvente a 140°C, obteniendo rendimientos entre el 35 y 65% disminuyendo de 24 h a 30 min el tiempo de reacción.

Referencias:

1. Wei, R.; Zhou, L.; He, Y.; Wang, X.; Keller, P. Effect of Molecular Parameters on Thermomechanical Behavior of Side-on Nematic Liquid Crystal Elastomers. *Polymer (Guildf).* **2013**, *54* (20), 5321–5329. https://doi.org/10.1016/j.polymer.2013.07.057.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
100

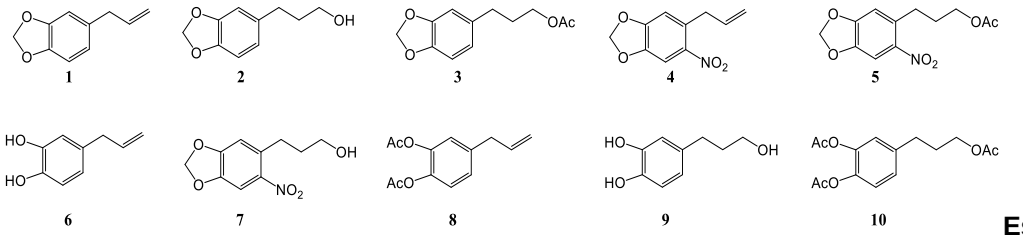
ANÁLOGOS DE SAFROL CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTI-OOMICETE

Ana Morales[1], Mauricio Cuellar[1], Iván Montenegro[2], Alejandro Madrid[1*]

[1]Departamento de Química, facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, CP 2340000, Chile, mauricio.cuellar@uv.cl , ana.moralesa@postgrado.uv.cl . [2]Escuela de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, CP 2520000, iva.montenegro@uv.cl .[1*] Departamento de Química, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Playa Ancha, Valparaíso, CP 2340000, Chile, alejandro.madrid@upla.cl.

Palabras claves: safrol; saprolegniosis; nitrocompuestos

El safrol (**1**) es uno de los componentes principales del aceite esencial de *Laurelia sempervirens*, también conocido como laurel chileno[1], este metabolito ha demostrado poseer diferentes actividades biológicas[2]. Por otra parte, la industria del salmón en Chile ha tenido que enfrentar algunas enfermedades como saprolegniosis, patología que ha ocasionado una disminución significativa de la productividad del sector provocando graves pérdidas económica[3]. Como solución a esta patología se sintetizó una serie de nueve derivados a partir de **1**, el cual se sometió a reacciones directas en los grupos oxigenados del anillo aromático y en la cadena lateral. El compuesto **1** y sus derivados **2-10** (Esquema 1) fueron evaluados *in vitro* frente a las cepas patogénicas de *Saprolegnia parasitica* y *australis* y comparados con el control comercial Bronopol, mediante el método de microdilución.



Esquema 1. Derivados sintéticos (**2-10**) obtenidos desde **1**

El derivado **4** presentó la mayor actividad anti-oomicete frente a las dos cepas de Saprolegnia, mostrando concentraciones mínima inhibitoria (MIC) de 25 y de 75 µg/mL respectivamente. El fuerte efecto causado por el compuesto **4** se debe principalmente a que los compuestos de nitrobencenos pueden actuar como inhibidores enzimáticos por interacción con el triptófano de la célula fúngica. A modo de conclusión, el derivado **4** representa una alternativa promisoria en el tratamiento de esta enfermedad.

Referencias:

1. Montes, M.; Valenzuela, L.; Wilkomirsky, T. An. *Real Acad. Farm*. **1990**, *56*, 49–54.
2. Bittner, M.; *et al*. *Chil. J. Agric. Res.* **2009**, *69*, 30–37.
3. Zaror, L.; *et al*. *Arch. Med. Vet*. **2004**, *36*, 71-78.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 101

SÍNTESIS ASISTIDA POR MICROONDAS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE POTENCIALES INHIBIDORES DIRECTOS DEL FACTOR Xa (FXa) BASADOS EN ISOXAZOLES 3,5-DISUSTITUIDOS

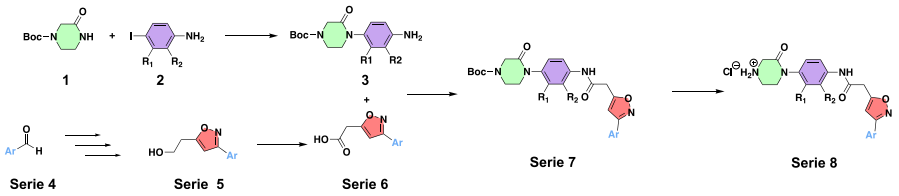
Sebastián Morales-Guerrero[1], Yanina Moglie[2], Flavia C. Zacconi[1,3]

[1]Facultad de Química y de Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, 7820436, Chile, ssmorales@uc.cl. [2]Instituto de Química del Sur (INQUISUR-CONICET), Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, B8000FTN, Argentina, ymoglie@uns.edu.ar. [3]Institute for Biological and Medical Engineering, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, 7820436, Chile, fzacconi@uc.cl

Palabras claves: Isoxazoles, Microondas, Factor Xa

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial,[1] con la trombosis como uno de sus principales orígenes. El tratamiento de esta conlleva el uso de medicamentos anticoagulantes, siendo los inhibidores directos del Factor Xa (FXa) los más utilizados. Considerando que los fármacos comerciales se obtienen mediante una síntesis en más de siete pasos y aún presentan efectos adversos, surge la necesidad de generar nuevos inhibidores mejorando el proceso de obtención y potenciando sus propiedades farmacológicas en búsqueda del anticoagulante ideal.

En esta investigación se reporta la síntesis de potenciales inhibidores directos del FXa (series **7** y **8**). Inicialmente el derivado **3** es sintetizado a través de una reacción de Ullmann-Golderg asistida por microondas.[2] Paralelamente, se sintetizan isoxazoles 3,5-disustituidos a partir de derivados de benzaldehído (serie **4**), los que son transformados, en cloruros de imidoilo en una reacción asistida por microondas. Luego, la serie **5** es obtenida mediante una reacción de cicloadición [3+2] catalizada por cobre utilizando but-3-in-1-ol como dipolarófilo. Los rendimientos del proceso de 3 etapas varían entre 40-80%. Posteriormente, la serie **6** obtenida por oxidación de la serie **5** es acoplada con el derivado **3** mediante una formación de enlace amida asistida por microondas generando la serie **7** con rendimientos sobre 60%. Finalmente, la serie **8** es sintetizada mediante una desprotección cuantitativa del grupo *N*-Boc mediante la producción de HCl *ex situ* en un reactor de dos cámaras.[3] Hasta el momento el análisis *in vitro* de las series **7** y **8** ha sido evaluada a 100 μM obteniendo inhibiciones mayores al 50% frente al FXa.



Referencias:

1. Vaduganathan M, Mensah G, Turco J, et al., *J. Am. Coll. Cardiol*. **2022**, 80(25), 2361–2371.
2. Rodríguez, D.F. *et al*., *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 33.
3. Verschueren R.H.; *Org. Biomol. Chem*. **2021**,19, 5782-5787.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 102

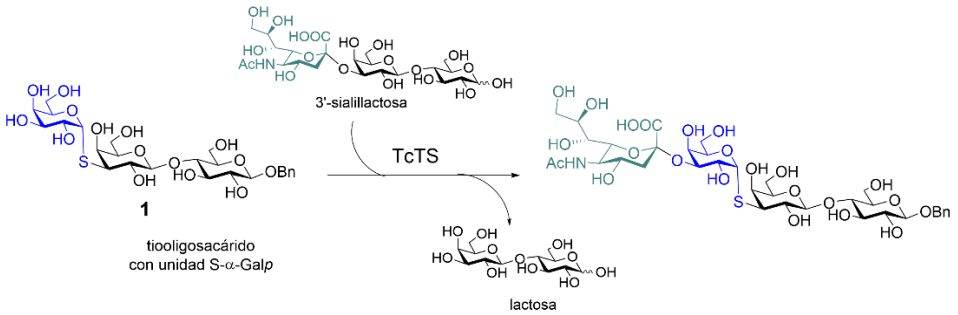
SIALILACIÓN DE OLIGOSACÁRIDOS QUE CONTIENEN UNIDADES S-α-GAL

Pablo Morrone-Pozzuto, María L. Uhrig y Rosalia Agusti.

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

Palabras claves: tiooligosacáridos, trans-sialidasa, *T. cruzi*, α-Gal.

La enzima trans-sialidasa de *Trypanosoma cruzi* (TcTS) juega un rol fundamental en el proceso de infección con el parásito. TcTS transfiere residuos de ácido siálico unido α(2→3) a unidades β-D-Gal*p* presentes en glicoconjugados de las células del huésped hacia residuos de β-D-Gal*p* presentes en las mucinas del protozoario, generando el mismo tipo de unión glicosídica.[1] La síntesis de sustratos aceptores alternativos ha permitido verificar que TcTS tolera la sustitución del oxígeno interglicosídico de la galactosa aceptora de siálico por otros átomos como nitrógeno o azufre[2] y, hasta el día de hoy, se ha aceptado que esta galactosa debe estar en configuración β. En nuestro grupo nos hemos abocado a la síntesis química de oligosacáridos conteniendo residuos de α-Gal enlazada a través de un enlace tioglicosídico a la posición 3 de residuos de Gal*p*.[4] El trisacárido **1** representa la unidad mínima sintetizada. Cuando **1** se trató con TcTS en presencia de 3'-sialillactosa como donor de ácido siálico, el análisis por cromatografía de intercambio aniónico de alta resolución (HPAEC) sugería que la unidad S-α-Gal se había sialilado. Se realizó entonces una incubación a nivel preparativo usando fetuína como donor de ácido siálico y los productos de la reacción se analizaron espectroscópicamente, confirmándose la sialilación de dicha unidad. Como control, se sintetizó el análogo oxigenado de **1**, que resultó no ser sustrato de la enzima. Adicionalmente, dos tetrasacáridos derivados de **1**, ramificados con una unidad de O-β-Galp resultaron sialilados. Estos resultados aportan nueva información acerca de la tolerancia de la enzima en lo que respecta a la especificidad del sustrato aceptor.



Referencias:

1. Vandekerckhove, F.; Schenkman, S.; de Carvalho, L. P.; Tomlinson, S.; Kiso, M.; Yoshida, M.; Hasegawa, A.; Nussenzweig, V.; *Glycobiology* **1992**, 2, 541–548.
2. Cano, M. E.; Agusti, R.A.; Cagnoni, A. J.; Tesoriero M. F.; Kovensky, J.; Uhrig, M. L.; de Lederkremer, R. M.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 3073–3086.
3. Morrone-Pozzuto P.; Uhrig, M. L., Agusti, R; *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 20, 13455–1346.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
103

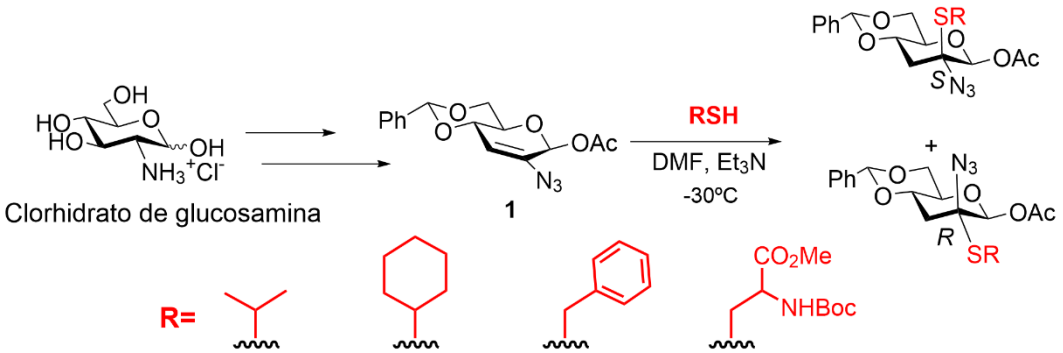
ADICIÓN DE TIOLES A VINIL AZIDAS DERIVADAS DE HIDRATOS DE CARBONO

Pablo Morrone-Pozzuto, María E. Cano y María L. Uhrig.

Universidad de Buenos Aires, CIHIDECAR CONICET-UBA, Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires (1428), Argentina. e-mail: mluhrig@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: carbohidratos, vinil azidas, reacciones de adición.

Las vinil azidas han demostrado ser valiosos precursores en el campo de la síntesis orgánica, principalmente para la síntesis de compuestos heterocíclicos. Dada su capacidad de reaccionar como aceptores de radicales, nucleófilos y electrófilos son sintones altamente versátiles, motivo por el cual fueron extensamente estudiadas en los últimos años.[1] Las vinil azidas derivadas de hidratos de carbono han sido notablemente menos exploradas. Recientemente nuestro grupo ha descripto la obtención de **1** a partir de clorhidrato de glucosamina.[2] El tratamiento de **1** con tioaldosas en presencia de TEA condujo a productos de adición, en una reacción sin precedentes. En este trabajo se describe la adición de una variedad de tioles no sacarídicos a **1**. En todos los casos, la reacción mostró alta diasteroselectividad (ed > 65%) y los productos se obtuvieron con rendimientos mayores al 85%. Se postuló la estereoquímica del producto mayoritario en cada caso a partir de experimentos de RMN bidimensional de correlación ^{1}H-^{1}H tipo NOESY. Profundizar en el estudio y alcances de esta inusual reacción de adición a vinil azidas resulta de interés por la posibilidad de obtener hidratos de carbono modificados que no podrían obtenerse a través de otros métodos, de manera directa y con altos rendimientos.



Referencias:

1. Hayashi, H.; Kaga A.; Chiba S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11981–11989.
2. Cristófalo, A. E.; Nieto, P. M.; Uhrig, M. L *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 306–317

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 104

FOTOQUÍMICA EN FLUJO CONTINUO APLICADA A REACCIONES DE PERFLUORALQUILACIÓN DE DISELENUROS

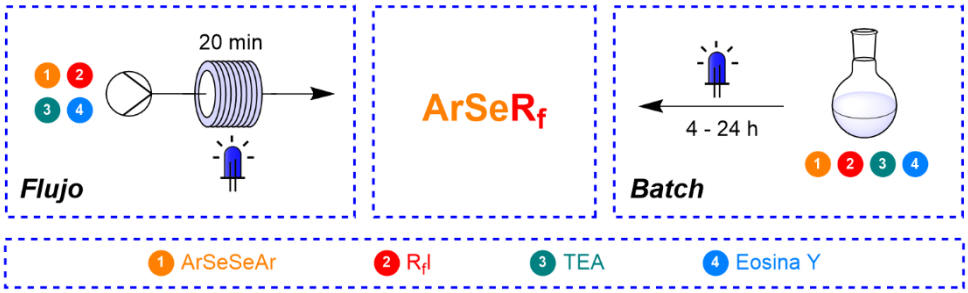
Juan C. Mundo-Zuna,[1] Adrián A. Heredia,[1] Sebastián Barata-Vallejo,[2] Alberto Postigo,[2] Gabriela Oksdath-Mansilla,[1] Juan E. Argüello.[1]

[1]INFIQC-CONICET. Departamento de Química Orgánica Facultad de Ciencias Químicas – UNC. Ciudad Universitaria, X5000HUA. Córdoba. Argentina. jcmundo@unc.edu.ar
[2]Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 954 CP 1113, Buenos Aires, Argentina

Palabras claves: Perfluoralquilación, selenio, fotoquímica

El uso de reactores de flujo para trasformaciones fotoquímicas es uno de los ejemplos más exitosos de la química en flujo. Este concepto también se encuentra enmarcado con los principios de la química verde, evitando el aislamiento de intermediarios y en consecuencia, reduciendo la producción de residuos.[1] Por otro lado, la incorporación de grupos fluorados ha experimentado un gran interés debido a las singulares propiedades fisicoquímicas adquiridas luego de su introducción, dando como resultado moléculas con una muy elevada lipofilicidad. Estas nuevas propiedades son aprovechadas para su aplicación en todos los campos de la química, desde la medicinal hasta la agroquímica.[2] En particular, los restos perfluoralquílicos unidos a selenio (R_fSe) juegan un papel importante en la investigación de la química de compuestos organofluorados, siendo las metodologías que incorporan este resto las más utilizadas.[3]

En este trabajo se utiliza la tecnología de flujo continuo para llevar a cabo reacciones de perfluoralquilación de diselenuros orgánicos empleando ioduros de perfluoralquilo (R_fI) y luz visible, evitando así el uso de reactivos perfluorselenados que son costosos o difícil de obtener. Se evaluaron además las ventajas respecto a procedimientos en *batch* y la posibilidad de escalado. Con las condiciones de reacción optimizadas, se evaluó el alcance sintético utilizando diferentes yoduros de perfluoralquilo y diselenuros orgánicos, y se propone un mecanismo de reacción que avala los resultados observados.



Referencias:
1. Politano, F.; Oksdath-Mansilla, G. *Org. Process Res. Dev*. **2018**, *22*, 1045−1062.
2. Kirsh, P. Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications, Wiley, Weinheim, **2013**.
3. Yerien, D. E.; Barata-Vallejo, S.; Postigo, A. *J. Fluor. Chem.* **2020**, *240*, 109652.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
105

DISEÑO Y SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS CATECOL-CARBOHIDRATOS PARA SU APLICACIÓN EN MATERIALES FUNCIONALES

Celina Bideplán Moyano, Marcos J. Lo Fiego, Juan José Calmels, Belén Alonso, Gabriel Radivoy, Daniel Ruiz Molina, Juan Mancebo Aracil y **Fabiana Nador**.

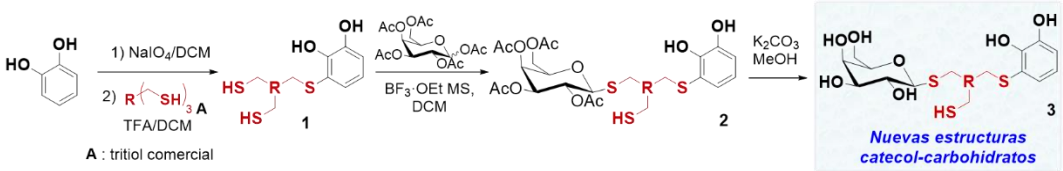
INQUISUR – Instituto de Química del Sur (CONICET-UNS) – Grupo de Nanocatálisis y Síntesis Orgánica del Sur (NANOSYN). Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, CP: 8000 Buenos Aires, Argentina, fabiana.nador@uns.edu.ar

Palabras claves: Catecol, carbohidratos, tioglicosidación

Los carbohidratos desempeñan un papel fundamental en diversas funciones biológicas a través de interacciones específicas promoviendo una participación activa en el control de diversos procesos, tales como infecciones virales y bacterianas, respuesta inmune o formación de tumores y metástasis.[1] Debido a estas características, el diseño y producción de materiales basados en estas biomoléculas para aplicaciones en imagenología, diagnóstico y terapia continúa siendo un tema de vanguardia.

Por otro lado, los derivados de catecol constituyen una familia de moléculas ampliamente utilizadas en química de materiales debido a su capacidad adhesiva y su habilidad para coordinarse con distintos tipos de superficies.[2] En nuestro afán por diseñar estructuras basadas en catecol con diversas propiedades aplicables a materiales, hemos desarrollado hace algunos años una nueva metodología sintética que implica la adición de di- y tritioles a una *o*-benzoquinona, para la obtención de aductos Michael que presenten ambas funcionalidades catecol/tiol (ver Esquema).[3]

Basándonos en los antecedentes mencionados, en este trabajo presentamos una nueva familia de estructuras de catecol-carbohidratos mediante la tioglicosidación de distintos mono- y discaráridos peracetilados empleando los aductos Michael **1**. Estas estructuras representan excelentes candidatos para su aplicación en el diseño de nuevos materiales, aprovechando tanto las propiedades quelantes de la funcionalidad catecol, como las propiedades de reconocimiento y direccionamiento proporcionadas por los azúcares.



Referencias:

1. Zhang, X.; Huang, G.; Huang, H. *Drug Deliv.* **2018**, *25*, 1840–1845.
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. *et al. Chem. Eur. J.* **2019**, *25*,12367–12379.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

OPTIMIZACIÓN CUALITATIVA DE COMPUESTOS PRENILADOS OBTENIDOS MEDIANTE LA REACCIÓN DE PRENILACIÓN DEL TIPO FRIEDEL-CRAFTS ASISTIDA POR MICROONDAS

Gerard G. Núñez, Ligia J. Llovera, Romanet S. Berrios y Lautaro L. Taborga

(Laboratorio de Productos Naturales, Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso, 2340000, Chile, gerard.nunez@usm.cl).

Palabras claves: Síntesis orgánica, Reacción de Friedel-Crafts y prenilfenoles

Los prenilfenoles, son un subgrupo de terpenilfenoles que constituyen un grupo importante de productos naturales de origen marino.[1] Los terpenilfenoles presentan una amplia gama de actividades biológicas, tales como actividad antifúngica, anti-VIH, anti-Alzheimer y anti-neoplásicas.[2] Esto ha derivado en el interés de optimizar las condiciones de reacción en la síntesis de compuestos prenilados que presenten actividad antifúngica.

En este contexto, se realizó la optimización cualitativa de cinco derivados del prenilfenol obtenidos mediante la reacción de prenilación de Friedel-Crafts empleando hidroquinona (1), pirocatecol (2), orcinol (3), resorcinol (4) y 2-metilresorcinol (5) asistidas con un reactor de microondas *Monowave* 200. Para las moléculas 1-5, se modificaron la temperatura (50-60 °C), el tiempo de reacción (30-90 min) las proporciones de los reactivos y la naturaleza de los solventes. Para el compuesto 1, las condiciones óptimas de reacción fueron: 30 min, 60 °C, 1:0,5:2 y AcOEt, lo que permitió obtener un rendimiento del 13,7%. Para el compuesto 2, las condiciones óptimas fueron: 45 min, 60 °C, 1:2:2 y AcOEt donde se obtuvo un 4,4% de rendimiento. Para el compuesto 3, las condiciones óptimas fueron: 30 min, 60 °C, 1:1:2 y AcOEt donde se obtuvo un 11,8% de rendimiento. Para el compuesto 4, las condiciones óptimas fueron: 30 min, 60 °C, 1:1:2 y AcOEt donde se obtuvo 18,8% y, finalmente, para el compuesto 5, las condiciones óptimas fueron: 60 min, 50 °C, 1:0,75:2 y AcOEt donde se obtuvo un 42,9% de rendimiento.

En este estudio preliminar, se determinó que el mejor solvente fue el AcOEt a 60 °C durante 30 min al mantener constante el catalizar (2 mol equiv.) e ir variando la proporción del prenol, de esta manera se permitió maximizar el rendimiento y minimizar la formación de subproductos. El mejor resultado fue para el compuesto 5, donde se obtuvo un 42,9% de rendimiento.

Referencias:

1. Inouye, H.; Tokura, K.; Tobita, S. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 4057-4065.
2. Vergara, A. P.; Contreras, J. A., Osorio, M. E.; Carvajal, M. A. *J. Chil. Chem. Soc.* **2015**, *60*, 3069-3073.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
107

CARACTERIZACIÓN DE DERIVADOS DE PRENILFENOL MEDIANTE RMN (1D Y 2D)

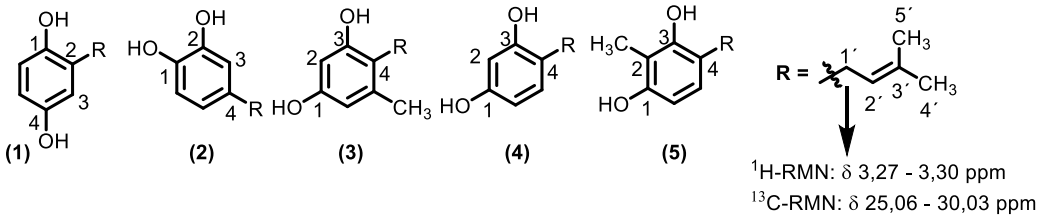
Gerard G. Núñez, Ligia J. Llovera, Romanet S. Berrios y Lautaro L. Taborga

(Laboratorio de Productos Naturales, Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso, 2340000, Chile, gerard.nunez@usm.cl).

Palabras claves: Técnicas espectroscópicas, Resonancia magnética nuclear, Caracterización

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una herramienta esencial para la caracterización de compuestos orgánicos. En los geranilfenoles, se ha confirmado que el acoplamiento de la cadena alquílica ocurre en las señales a δ 3,30 ppm (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, H-1´) y δ 29,6 ppm (^{13}C-RMN).[1] Mientras que los análisis 2D ^{1}H-^{13}C HMBC confirmaron que dicha cadena alquílica se acopló en posición *meta* con respecto al grupo -OH en el anillo aromático.[2]

En el presente trabajo, se llevó a cabo la elucidación exhaustiva de cinco compuestos de prenilfenoles derivados de la hidroquinona (1), pirocatecol (2), orcinol (3), resorcinol (4) y 2-metilresorcinol (5) empleando un espectrómetro RMN *Digital Avance 400* Bruker, operando a un campo magnético de 400,1 MHz para los análisis de ^{1}H y 100,6 MHz para ^{13}C. Los espectros de RMN de 1D (^{1}H, ^{13}C y DEPT-135) y 2D-RMN (HSQC y HMBC) fueron adquiridos empleando cloroformo deuterado ($CDCl_3$).



El uso de técnicas avanzadas de RMN (1D y 2D) nos permitió la elucidación inequívoca de los prenilfenoles estudiados. A partir de los espectros 1D y 2D-RMN, se observaron señales a δ 3,27 - 3,30 ppm (^{1}H-RMN) y a δ 25,06 – 30,3 ppm (^{13}C-RMN), lo cual confirmaría el acoplamiento directo entre la cadena de prenilo y los respectivos núcleos aromáticos.

Referencias:

1. Baeza, M. E., Catalán M. K., Villena G. J., Carrasco A. H., Cuellar F. M., & Espinoza C. L. *J. Chil. Chem. Soc*. **2012**, *57*, 1219-1223.
2. Espinoza, C. L., Taborga, L., Díaz, K., Olea, A. F., & Peña, C. H. *Molecules*. **2014**, *19*, 1512-1526.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
108

DOCKING MOLECULAR, SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE NUEVOS ANALOGOS DE BRASINOESTEROIDES DE TIPO 22,23-BISNORCOLANOS CON C-22 BENZOILADOS.

Maria E. Nuñez, Luis J. Espinoza, Katy Diaz y Cesar González.

Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa Maria, Valparaíso, Chile, mnunezg@usm.cl.

Palabras claves: Docking Molecular, Síntesis Orgánica, Espectroscopia.

Los Brasinoesteroides (BRs) son un grupo de hormonas vegetales con efectos en el crecimiento y desarrollo de los órganos de las plantas, siendo el más activo el Brasinólido (**1**). Están presente en todo el reino vegetal, pero por ser una hormona poseen bajas concentraciones en fuentes naturales, por lo que la mejor vía para obtenerlos es sintéticamente[1]. En este trabajo se presenta el estudio computacional por Docking Molecular, la síntesis, caracterización y evaluación de actividad promotora de crecimiento vegetal de una nueva familia de análogos de BRs que cumplen con funciones orgánicas en el esqueleto esteroidal similar a la de la Castasterona (**2**). La síntesis de los nuevos análogos se realizó según el Esquema descrito en la Figura 1[1,2,3]. Todos los nuevos análogos se caracterizaron completa e inequivocamente por técnicas espectroscópicas de IR y RMN (1D y 2D) y espectrometría de masas. Actualmente, la evaluación de la actividad de los nuevos análogos en los bioensayos de longitud de raíz e hipocótilo de *Arabidopsis thaliana* se encuentra en proceso.

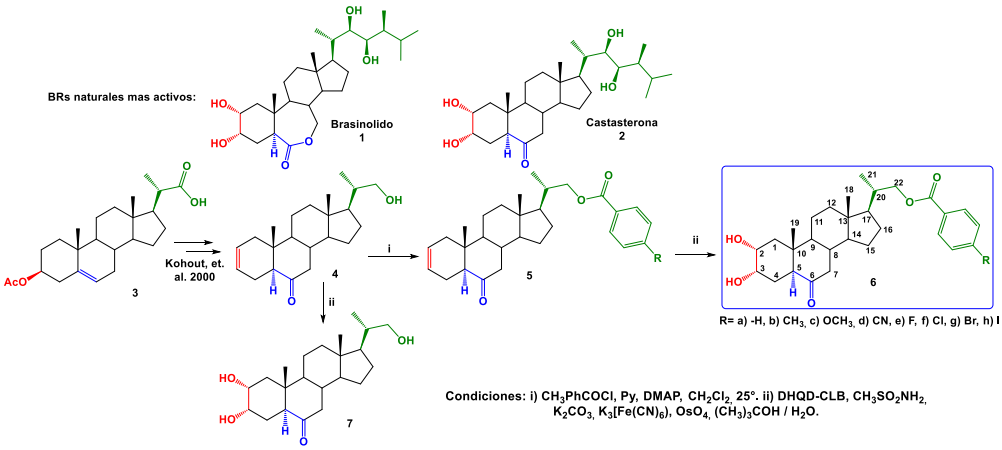


Figura 1: Brasinoesteroides naturales más activos (**1**) y (**2**). Esquema de síntesis de los nuevos análogos (**6a-h**).

Referencias:

1. Espinoza, L.; Olea, A.; Parella, T.; Oyarce, J. *Molecules*. **2019**, *24*, 4612.
2. Kohout, L.; Macek, T.; Strnad, M. *Collect. Czech. Commun.* **2000**, *65*, 1754-1761.
3. Kvasnica, M.; Oklestkova, V.; Strnad, M. *Org. Biomol. Chem*. **2016**, *14*, 8691-8701

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 109

UTILIZACIÓN DE CO_2 PARA LA SÍNTESIS DE FORMAMIDINAS MEDIANTE REACCIONES DE CONDENSACIÓN EN NADES.

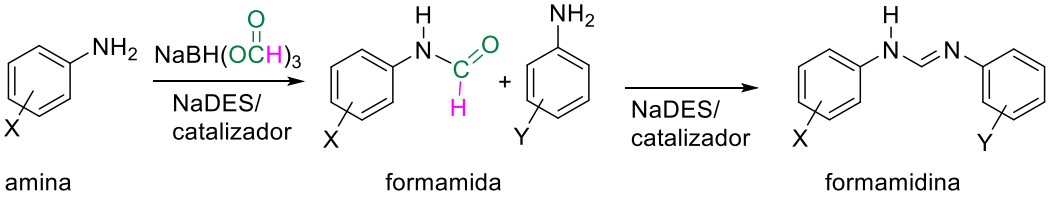
Georgina M. Ontivero, Joaquín Arata Badano, Tatiana Méndez Migliore y Jorge G. Uranga.

INFIQC-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitario, XUA 5000, Córdoba, Argentina, jorge.uranga@unc.edu.ar.

Palabras claves: CO_2, utilización, valorización.

Las formamidinas (R_1NH-C=N-R_2) son compuestos ampliamente valorados debido a sus propiedades biológicas y farmacológicas.[1] Además, son intermediarios sintéticos y catalizadores en diferentes reacciones orgánicas, precursores de compuestos heterocíclicos y ligandos de metales de transición. Con el objetivo de brindar nuevas estrategias de síntesis menos contaminantes, se utilizaron compuestos generados a partir de reacciones con CO_2 como precursores para la síntesis de formamidinas. La utilización del CO_2 resulta de gran interés en la síntesis orgánica sustentable ya que se emplea un reactivo químico renovable, seguro, económico y no contaminante. La reacción estudiada es una condensación entre formamidas y aminas. El único antecedente de esta reacción, utilizando CO_2, fue el reportado por Cantat y colaboradores en 2013. Ellos utilizaron la reacción en cascada de anilina, dióxido de carbono y fenil silano promovida por base, a 100°C y obtuvieron la N,N' -difenil formamidina en un 44% como único ejemplo.[2]

En este trabajo, se sintetizaron diversas formamidas a partir de aminas aromáticas utilizando como reactivo formilante CO2 activado con borohidruro de sodio y NaDES como solvente. Dichas formamidas se obtuvieron con excelentes rendimientos. En un segundo paso, se obtuvieron las formamidinas con rendimientos moderados a partir de una reacción de condensación entre las formamidas sintetizadas y las aminas de partida.



En conclusión, se propone una vía sintética más sustentable para la obtención de formamidinas a partir de una fuente de carbono renovable. Adicionalmente, el solvente utilizado actúa como promotor de la reacción facilitando el proceso.

Referencias:

1. 1. C. Marzano, S. Mazzega Sbovata, V. Gandin, D. Colavito, E. Del Giudice, R. A. Michelin, A. Venzo, R. Seraglia, F. Benetollo, M. Schiavon, R. Bertani, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6210–6227.
2. 2. O. Jacquet, C. DasNevesGomes, M. Ephritikhine, T. Cantat, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 117–120.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
110

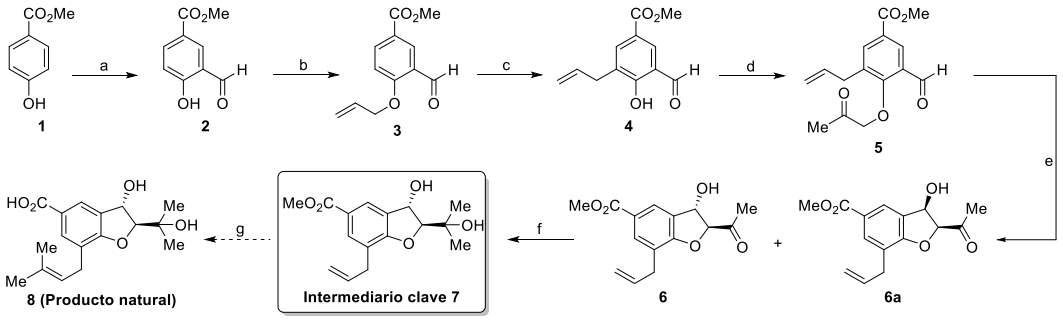
AVANCES HACIA LA PRIMERA SÍNTESIS TOTAL DE UN DIHIDROBENZOFURANO PRENILADO CITOTÓXICO AISLADO DE *ATRACTYLODES LANCEA* DC

Melina C. Ontivero, Iván Cortés, Andrea B. J. Bracca y Teodoro S. Kaufman

Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), y Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, República Argentina. montivero@fbioyf.unr.edu.ar

Palabras claves: Síntesis total, Productos naturales bioactivos, Dihidrobenzofurano prenilado

En el año 2008 Duan y col. aislaron de los rizomas de *Atractylodes lancea* DC un dihidrobenzofurano prenilado que presentó actividad citotóxica frente a ciertas células cancerígenas.[1] Debido a su interesante bioactividad y su motivo estructural, nos propusimos desarrollar la síntesis total de este producto natural, procurando que la misma fuera ecoamigable, eficiente y contase con una mínima utilización de grupos protectores.



Esquema. *Reactivos y condiciones:* (a) HMTA, TFA, 90°C, ≈20 h (73%); (b) $BrCH_2CH{=}CH_2$, K_2CO_3, MeOH, ≈20 h (94%); %); (c) *o*-DCB, reflujo, ≈30 h (61%); (d) K_2CO_3, $ClCH_2COMe$, KI, acetona, 0°C → 15°C, ≈16 h (47%); (e) L-Prolina, H_2O, DMF, TA ≈30 h (**6** + **6a**, 13%); f) MeMgI, CH_2Cl_2, -20ºC (≈ 20%). *Reactivos y condiciones tentativas*: g) 1. $Me_2C{=}CH_2$, Grubbs II, PhMe, 100ºC; 2. NaOH, H_2O-EtOH.

La síntesis comenzó sometiendo metilparabeno (**1**) a una formilación de Duff (**2**), seguida de *O*-alilación de Williamson del OH fenólico (**3**) y posterior reordenamiento de Claisen (**4**), *O*-alquilación con cloroacetona (**5**), ciclación promovida por L-Prolina (**6**) y adición 1,2 al carbonilo mediante reacción con metil Grignard (**7**). Para completar la síntesis se prevé el empleo de una metátesis cruzada de olefinas con isobutileno, bajo catálisis de Ru (Grubbs) [2] con posterior hidrólisis básica del éster. En conclusión, se obtuvo **5** en 4 etapas, con un rendimiento global del 20% y sin adicionar grupos protectores; en este trabajo se discutirán diversos aspectos de la síntesis, las posibles causas del bajo rendimiento de las reacciones hacia **6** y **7** y las futuras optimizaciones a realizar.

Referencias:

1. Duan, J.-A.; Wang, L.; Qian, S.; Su, S.; Tang, Y. *Arch. Pharm. Res.* **2008**, *31*, 965–969.
2. McGrath, N. A; Binner, J. R.; Markopoulos, G.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 209–211.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 111

SÍNTESIS DE COMPUESTOS ORGÁNICOS DERIVADOS DE VAINILLINA CON POTENCIAL ACTIVIDAD SENSORA DE CATIONES METÁLICOS

Carla M. Ormachea, Pablo Noriega y Cristian A. Ferretti

IQAL (UNL-CONICET), Laboratorio Fester – QUIMICA ORGANICA (FIQ), Universidad Nacional del Litoral, 3000 Santa Fe, Argentina. cormachea@fiq.unl.edu.ar

Palabras claves: **SENSORES QUÍMICOS CROMOGÉNICOS, VAINILLINA, CATIONES METÁLICOS.**

El desarrollo de sistemas sensores de cationes metálicos para la detección y cuantificación de los niveles de estos iones en muestras de diferentes orígenes, resulta de gran importancia. Entre las estrategias propuestas, el uso de sensores químicos cromogénicos (SQC) constituye una versátil metodología, debido a su alta selectividad y sensibilidad analítica, su rápido tiempo de respuestas y la simplicidad técnica que estos sistemas presentan. El diseño de estructuras moleculares capaces de coordinar selectivamente a cationes metálicos de interés y emitir una señal medible por espectroscopía UV-vis, es la base del desarrollo de los SQC. El presente trabajo se centró en el diseño y la síntesis de cuatro compuestos orgánicos derivados de vainillina, y su posterior evaluación como SQC de cationes metálicos en solución. El diseño de síntesis se basó en producir sistemas aromáticos cuyas estructuras moleculares posibiliten el acomplejamiento de cationes metálicos y que a su vez generen modificaciones en sus propiedades espectrofotométricas en la región UV-vis. Los precursores de SQC fueron dos iminas dobles (MO-1 y MO-2), una imina doble funcionalizada con grupos azobenceno (MO-3) y un imidazol sustituido (MO-4), Figura 1. Estos compuestos fueron sometidos a ensayos utilizando la técnica de espectrofotometría UV-vis frente a diferentes cationes metálicos para evaluar su capacidad como sensores. Los resultados mostraron que de entre estos compuestos, tres de ellos presentaron destacada actividad sensora. Los compuestos MO-2 y MO-4 presentaron respuestas frente al catión Cu^{2+}, mientras que MO-3 lo hizo además frente al catión Fe^{2+}, demostrando ser potenciales estructuras químicas a ser utilizadas en el desarrollo de SQC de los cationes Cu^{2+} y Fe^{2+}.

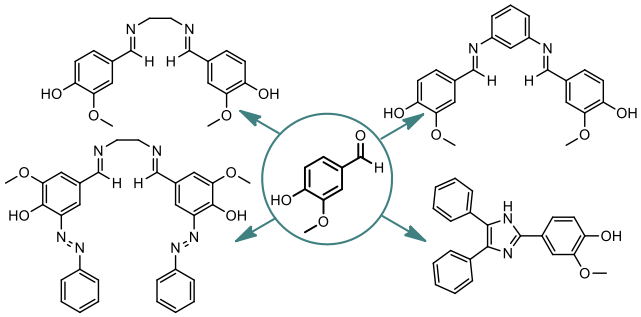


Figura 1. Precursores de SQC sintetizados.

Referencias:

1- Lehn, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, 27(1), 89-112.
2- Adams, J. P.; Robertson, G. *Contemp. Org. Synth.*, **1997**, 4(3), 183-195.
3- Su, X., Aprahamian, I. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43(6), 1963-1981.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 112

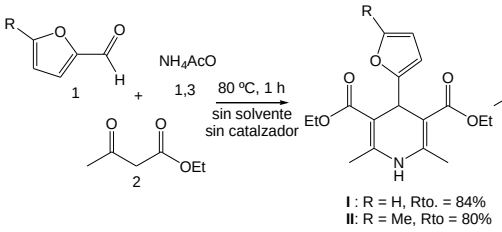
OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE NIFEDIPINA Y MONASTROL A TRAVÉS DE REACCIONES MULTICOMPONENTES: EXPLORACIÓN DE SU POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Valeria Palermo[1], Valentina Pastore[2], Á. Gabriel Sathicq[1], Mariana Rademacher[2], N. Mariel Marder[2], Gustavo P. Romanelli[1]

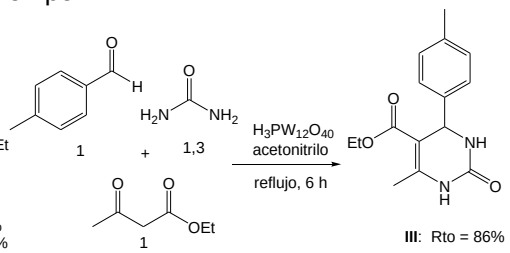
1 Grupo de Investigación en Síntesis Orgánica Ecoeficiente, Centro de Investigación en Ciencias Aplicadas "Jorge J. Ronco" (CINDECA). CICPBA-CONICET-UNLP. La Plata, Buenos Aires, Argentina.
2 Grupo de Neurofitofarmacología Medicinal, Instituto de Química y Fisicoquímica Biológicas "Prof. Alejandro C. Paladini" (IQUIFIB) UBA-CONICET, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
vpalermo@quimica.unlp.edu.ar.

Palabras claves: Reacciones multicomponente, Enfermedades neurodegenarativas, Estudios *in-silico*

Las recciones multicomponente, en las que tres o más reactivos se incorporan al inicio de la reacción para dar un producto formado por la mayoría de los átomos que componen los reactivos, son de gran interés en la Química Verde por su alto valor de Economía Atómica y el hecho de no requerir etapas de aislamiento o purificación de intermediarios. Para este trabajo se emplearon para preparar heterociclos nitrogenados derivados de nifedipina (**I** y **II**, Esquema 1) y un derivado del monastrol (**III**, Esquema 2). Los sólidos obtenidos se purificaron por recristalización desde etanol y se identificaron por NMR.



Esquema 1: Síntesis de **I** y **II**



Esquema 2: Síntesis de **III**

Se investigó la posible actividad biológica de los compuestos a través de programas validados y de libre acceso, que permiten la evaluación de descriptores fisicoquímicos, así como parámetros relacionados con la administración, distribución, metabolismo y excreción de fármacos (ADME). Se realizó una valoración de la probabilidad de interacción con diversos objetivos terapéuticos, utilizando los programas SwissADME/Swisstarget prediction, Way2Drug y ADMETSAR. Nuestro enfoque se centró en determinar si estos compuestos podrían ser candidatos para actuar sobre objetivos terapéuticos relacionados con enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, Alzheimer y la epilepsia, así como en patologías comórbidas como la depresión y la ansiedad. Basándonos en el análisis de los resultados teóricos obtenidos, tenemos la intención de llevar a cabo ensayos *in vitro* para evaluar el potencial de los compuestos seleccionados. Para este propósito, se comenzó con la evaluación del efecto de estos componentes en la viabilidad celular utilizando una línea celular de neuroblastoma humano (SHSY5Y). Se realizaron ensayos a diferentes concentraciones, en un rango de 3 a 100 µM. Como resultado de este estudio preliminar, se llegó a la conclusión de que los tres compuestos no mostraron impacto en la viabilidad celular incluso en la concentración máxima ensayada.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

OBTENCIÓN DE ÉSTERES DEL ÁCIDO LEVULÍNICO Y ÁCIDO SÓRBICO EMPLEANDO MICROONDAS Y SU APLICACIÓN EN LA FORMULACIÓN DE PINTURAS ANTIINCRUSTANTES

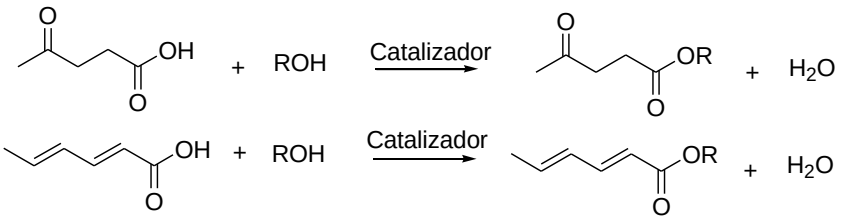
Claudio Cerruti[1,2], **Valeria Palermo[3]**, Gustavo Pasquale[2], Diego Ruiz[2], Gabriel Sathicq[3], Miriam Pérez[1], Guillermo Blustein[1,2] y Gustavo Romanelli[2,3]

1 Centro de Investigación y Desarrollo en Tecnología de Pinturas (CIDEPINT). CICPBA-CONICET-UNLP. La Plata, Buenos Aires, Argentina.
2 Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales (UNLP), La Plata, Buenos Aires, Argentina.
3 Grupo de Investigación en Síntesis Orgánica Ecoeficiente, Centro de Investigación en Ciencias Aplicadas "Jorge Ronco" (CINDECA). CICPBA-CONICET-UNLP. La Plata, Buenos Aires, Argentina. gpr@quimica.unlp.edu.ar.

Palabras claves: Levulinatos, sorbatos, pinturas antiincrustantes.

El uso de biomasa lignocelulósica como fuente de materiales básicos para la síntesis orgánica se ha convertido en las últimas décadas en una de las vías sustentables para la preparación de compuestos orgánicos de interés. Dentro de esa amplia gama de compuestos tenemos ésteres alquílicos de los ácidos levulínico y sórbico, que presentan una variada actividad, entre ellas un efecto antiincrustante en organismos marinos; los mismos fueron sintetizados con procedimientos de bajo impacto ambiental.

Se prepararon los ésteres mediante una reacción de esterificación directa de Fischer, a partir de los ácidos correspondientes y diferentes alcoholes. Se estudiaron las reacciones de manera tradicional utilizando ácido sulfúrico (conc) como catalizador, y luego se lo reemplazó por un ácido con estructura de Preyssler (PW), empleando radiación de microondas para calefaccionar y reducir los tiempos de reacción, utilizando tolueno como solvente. Los resultados pueden verse en el siguiente esquema:



Rend levulinatos: cat H_2SO_4 R= *n*-prop 81%; R = *n*-but 90%; tiempo: 24 h
cat PW R = n-prop 88%; R = n-but 85% tiempo: 2 h
Rend sorbatos: cat H_2SO_4 R= et 93%; R = *n*-prop 96%; R = *n*-but 92% tiempo: 24 h
cat PW R = et 100%; R = *n*-prop 87%; R = *n*-but 87% tiempo: 2 h

De esta forma se logran valorizar los residuos de biomasa para obtener compuestos con un alto valor agregado y con amplias aplicaciones; además se aprovechan las microondas para reducir tiempos y aumentar la selectividad. En una segunda etapa se evaluará la potencial actividad antiincrustante de pinturas formuladas con estos ésteres en ensayos de laboratorio, y con aquellos que resulten bioactivos se formularán pinturas antiincrustantes y se ensayaran en el puerto de Mar del Plata.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 114

AVANCES EN EL DESARROLLO DE UN LOTE PILOTO A MRC PARA QRMN

Luciano Paolo[1], Leandro Santos[2], Sergio Rillo[2], Lucía Gandolfi Donadío[1,3]

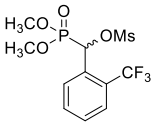
1) Depto. de Ingredientes Activos y Biorrefinerías, 2) Depto. de Metrología en Ambiente y Salud, Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI), San Martín, B1650WAB, Buenos Aires, Argentina; 3) Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), lpaolo@inti.gob.ar

Palabras claves: *q*RMN, material de referencia, compuestos fósforos-fluorados.

La resonancia magnética nuclear cuantitativa (*q*RMN) es una técnica de medición primaria empleada para cuantificar el componente principal de un material, usando un estándar interno (EI) adecuado en condiciones experimentales optimizadas previamente. La principal ventaja de esta técnica radica en que la medición involucra una propiedad nuclear, permitiendo utilizar un mismo estándar para asignar pureza a diferentes sustancias. Para garantizar la trazabilidad metrológica de las mediciones, se requiere un EI trazable a una realización precisa de la unidad en la que se expresan los valores de las propiedades.[1]

Actualmente no hay un material de referencia certificado (MRC), emitido por algún instituto metrológico avalado por el *Bureau International des Poids et Mesures* (BIPM), que pueda ser utilizado en simultáneo para ^{1}H, ^{19}F y ^{31}P-*q*RMN. Contar con un material con estas características, permitiría trabajar de manera multi-elemental y aumentar la selectividad de las determinaciones.[2] Además, podría aplicarse a sistemas y moléculas más complejas en donde ^{1}H-*q*RMN tiene sus limitaciones debido los numerosos acoplamientos escalares y/o la superposición combinada con señales poco definidas, permitiendo extender la variedad de sustancias a cuantificar y ampliando las aplicaciones a las que se les otorga trazabilidad.

En base a la evaluación de una primera biblioteca de potenciales candidatos a MRC fósforo-fluorados, obtenidos mediante síntesis química, se seleccionó al compuesto **1** debido a que presenta propiedades deseables para ser usado como EI para *q*RMN (ser soluble en diferentes solventes deuterados, inerte y presentar buena resolución espectral).[3] En este trabajo se presentarán los avances en el escalado del proceso de síntesis, caracterización espectroscópica y asignación de valor de pureza de un primer lote piloto a MRC para emplearse como EI en ^{1}H, ^{19}F y ^{31}P-*q*RMN.



1

Referencias:

1. de Bièvre P, *et al*. *Pure Appl Chem*. **2011**, 83, 1873-1935.
2. Mete, T. B.; Khopade, T. M.; Bhat, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2822-2825.
3. Giancaspro, G. et al. Anal. Chem. **2021**, 93, 12161-12169.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
115

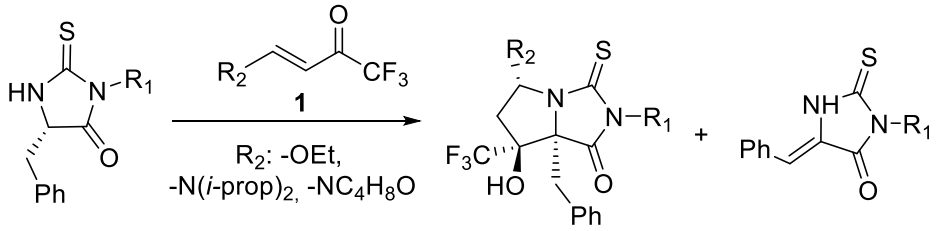
OBTENCIÓN DE BICICLOS FUSIONADOS TRIFLUOROMETILADOS

Noelia M. Ceballos,[a] Gonzalo D. Boneu,[a] Araceli M. Leyria,[a] Liliana B. Pierella,[b] **Walter J. Peláez.**[a]

[a]INFIQC-CONICET, Dpto. de Fisicoquímica, Fac. de Cs. Qcas., UNC, X5000HUA Córdoba, Argentina. [b]CITeQ-CONICET-UTN, Maestro López esq. Cruz Roja Argentina, 5016, Córdoba, Argentina. E-mail: noelia.ceballos@unc.edu.ar

Palabras claves: Bloques de construcción fluorados, 1,3 heterociclos, pirrolo tioxoimidazolidinonas

Alrededor de un 20% de las drogas farmacéuticas comercializadas en la actualidad, corresponden a fluorofármacos,[1] mientras que, alrededor de un tercio de la investigación en dicha área involucra sustancias o procesos que contienen flúor (grupos protectores, catalizadores, solventes verdes, etc).[2] Es conocido, que el reemplazo de H por F en moléculas orgánicas modifica drásticamente propiedades como el momento dipolar, lipofilicidad, permeabilidad de membranas, acidez, estabilidad conformacional, etc, por lo cual, a partir de drogas ya conocidas se pueden crear bioisósteros de características mejoradas.[3] En nuestro grupo de investigación hemos desarrollado una metodología de síntesis para la obtención de heterociclos trifluorometilados utilizando 4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona (ETFBO) como bloque de construcción que permite la incorporación del grupo CF_3.[4] En este trabajo se presenta la síntesis de nuevos derivados biciclos trifluorometilados **3a-d**, utilizando irradiación de microondas y trietil amina (TEA) que actúa como base y solvente de reacción. Es importante remarcar que: -la presencia de TEA es imprescindible, -el mecanismo de reacción involucra la presencia de un intermediario zwitteriónico, -existe una reacción competitiva de deshidrogenación. Los rendimientos de los productos **3a-d** resultaron ser de moderados a buenos y todos los productos han sido caracterizados por las técnicas espectroscópicas habituales (RMN 1D y 2D, IR, EM).



2a-d
R_1= **a-**Ph, **b-***p*FPh
c-*p*CH_3Ph, **d-**CH_2Ph

3a-d
(35-72%)

4a-d
(10-25%)

Referencias:

1. Munenori, I., Yuji, S., Norio, S. *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633-10640. 2- *Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds*. Groult, H., Leroux, F., Tressaud, A. Eds. **2016**. p18. 3- Johnson, B. M., Shu, Y-Z, Zhuo, X., Meanwell, N. A., *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 6315−6386. 4- Faillace, M. S., Ceballos, N. M., Shustova, N. B., Peláez, W. J. *Asian Journal of Organic Chemistry*. **2023**, e202300318.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 116

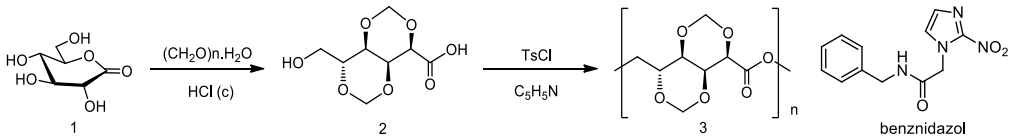
POLIÉSTERES DERIVADOS DE D-GLUCOSA APLICADOS AL *DELIVERY* DE BENZNIDAZOL

Luciana Pelazzo,[1] Daniel Musikant,[2] Ezequiel Rossi,[3] María I. Errea,[3] Martín Edreira,[2] Oscar Varela,[1] Adriana Kolender[1,*]

[1] CIHIDECAR-CONICET-UBA, [2] IQUIBICEN-CONICET-UBA, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Buenos Aires, 1428, Argentina, [3] Instituto Tecnológico de Buenos Aires (ITBA), Buenos Aires, 1437, Argentina, adrianak@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: Poliésteres, nanopartículas, organogeles.

Los hidratos de carbono son compuestos de partida convenientes por su bajo costo, abundancia, accesibilidad y amplia variedad de estereoquímicas bien definidas. En nuestro laboratorio hemos sintetizado monómeros y polímeros derivados de hidratos de carbono simples, con diferentes grupos protectores y diseñados para alcanzar alta estabilidad térmica. Por otra parte, el benznidazol, un fármaco clave para el tratamiento de la Enfermedad de Chagas, presenta problemas de biodisponibilidad por su baja solubilidad en medios acuosos y efectos adversos que limitan su potencial terapéutico. Por lo tanto, es necesario desarrollar estrategias para mejorar su administración. En este trabajo se describe la síntesis de un poliéster estereorregular (**3**) a partir de la D-glucono-1,5-lactona comercial (**1**), derivada de D-glucosa, y la aplicación de **3** para la vehiculización de benznidazol en organogeles y nanopartículas (NPs).



El polímero obtenido se caracterizó por espectroscopía RMN ^{1}H y ^{13}C, FTIR, termogravimetría (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC). Resultó estable hasta más de 300 ºC y presentaba una temperatura de transición vítrea (T_g) de 195 ºC. Además, era soluble en DMSO, solvente en el cual formaba organogeles a temperatura ambiente, en concentraciones 10-20 mg/ml. Según la concentración de poliéster, los geles eran estables hasta 35-100 °C. Se incluyó una dosis terapéutica de 150 μg/ml de benznidazol en el gel de concentración de polímero 15 mg/ml. La liberación del principio activo a 37°C en presencia de PBS llegaba a un plateau de ~52% luego de 24 h (RP-HPLC). Por otra parte, se sintetizaron NPs por nanoprecipitación empleando Pluronic F-127 como surfactante. Las NPs tenían ~30 nm de diámetro (DLS) y eran estables por cuatro semanas. En este caso, la liberación de benznidazol (a 37°C, en PBS) llegaba a un máximo de ~11% luego de 5 h (RP-HPLC). Se encuentra en desarrollo la evaluación de la actividad biológica del benznidazol incluido en las NPs y en los geles frente a *T. cruzi*.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
117

CICLOISOMERIZACION DE ALQUINILAMIOACIDOS EN MEDIO ACUOSO CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE ORO(I) HIDROSOLUBLES. REUTILIZACIÓN DEL CATALIZADOR

Liddier O. Pérez[1], Tomás A. Dómina[1], Gabriela A. Fernández[2], Gustavo F. Silbestri[2] y Sebastián A. Testero[1]

[1] Instituto de Química Rosario, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario, S2000LRK, Argentina. [2]INQUISUR, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS)-CONICET, Av. Alem 1253, Bahía Blanca, B8000CPB, Argentina. perezhincapie@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: Catálisis homogénea por oro, Catalizadores NHC hidrosolubles, Reacciones en medio acuoso.

Debido al bajo costo, inocuidad y no inflamabilidad, el empleo de agua como solvente en reacciones orgánicas se ha extendido en los últimos años en un amplio rango de transformaciones químicas.[1] Sin embargo, para llevar a cabo reacciones catalíticas en este medio debe contemplarse la disponibilidad de catalizadores hidrosolubles.[2] En las dos últimas décadas el empleo de la catálisis homogénea por oro ha avanzado exponencialmente debido a la capacidad de los complejos de oro para activar los enlaces múltiples C−C,[3] haciéndolos electrofílicos y promoviendo los ataques por nucleofílicos. En esta comunicación presentamos el estudio de la reacción de cicloisomerización (formación de enlaces C-O) de derivados de propargil aminoácidos **1** en un medio bifásico (tolueno/agua) con los catalizadores **C1**-**5** (Figura 1). Los catalizadores **C1**, **C3** y **C4** mostraron mayor grado de conversión a producto (~95%) con respecto a **C2** y **C5**. Más aún, la carga del catalizador **C1** pudo ser reducida a 0,25 mol% sin pérdida significativa de rendimiento. Además, se llevó a cabo un estudio de reciclado y reutilización de los catalizadores más activos (**C1**, **C3** y **C4**), encontrándose que el catalizador **C1** resulto ser activo luego 15 veces de reúso, sin pérdida apreciable de actividad. Por otra parte, el estudio cinético de la reacción indicó que la misma se completa luego de 20 minutos.

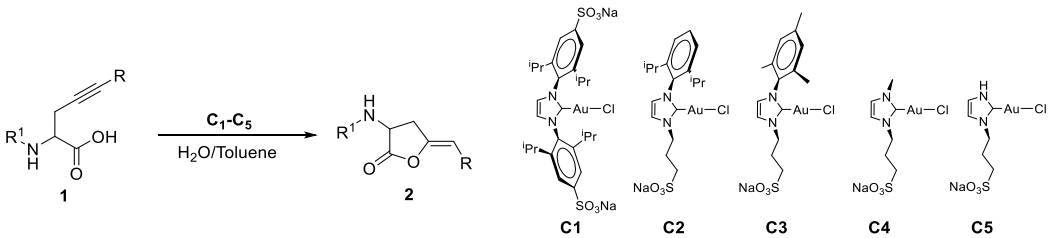


Figura 1. Cicloisomerización de alquinilaminoácidos utilizando complejos de oro(I)-NHC hidrosolubles (**C1-C5**).

Referencias:

1. Li, C.-J.; Chen, L., *Chem. Soc. Rev.* **2006,** *35* (1), 68-82.
2. Fernández, G. A. *et al. Organometallics* **2013**, *32*, 6315-6323.
3. Tomás-Mendivil, E. *et al. ACS Catal*. **2013**, *3*, 3086−3098.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
118

DESARROLLO DE MÉTODOS *ONE-POT* A PARTIR DE *N*-TOSILTRIAZOLES HACIA LA GENERACIÓN DE COMPUESTOS DE INTERÉS

Caterina Permingeat Squizatto, Maira A. Bianchini y Carina M. L. Delpiccolo.

Instituto de Química Rosario (CONICET-UNR), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, 2000, Argentina, permingeat@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: *N*-sulfoniltriazol, *One-pot*, Catálisis de Rh(II)

Los *N*-sulfoniltriazoles como **1** (**Figura 1**), que poseen un grupo atractor de electrones fuerte, pueden sufrir un proceso de transanulación de anillo, útil para la construcción de varios heterociclos de interés biológico y sintético.[1] Por otro lado, los enfoques de un solo recipiente o *one-pot* se han utilizado ampliamente como una estrategia eficiente para sintetizar moléculas.[2]

En este trabajo presentamos el estudio de la reactividad y modulación de **1** frente a alquenos (**2**) bajo catálisis de Rh(II), utilizando estrategias *one-pot*, para la obtención de compuestos ciclopropil nitrogenados y pirrol derivados, con grado variable de saturación. Con esta metodología se evaluaron alquenos con diferentes características estructurales sintetizando una biblioteca de dichos productos.

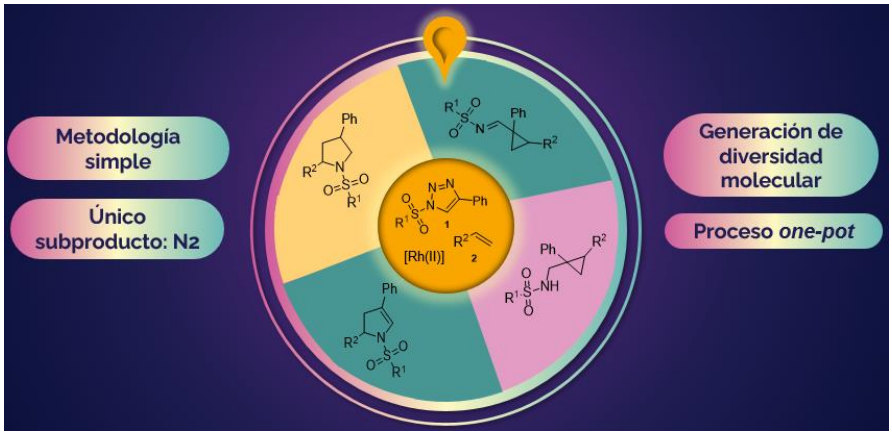


Figura 1

Se desarrolló una metodología *one-pot* simple para la generación de diferentes productos de interés. Además, se determinaron factores importantes para la eficiencia y la selectividad de este tipo de reacciones.

Referencias:

1. Akter, M.; Rupa, K.; Anbarasan, P. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 13108-13205.
2. Hayashi, H. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866-880.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
119

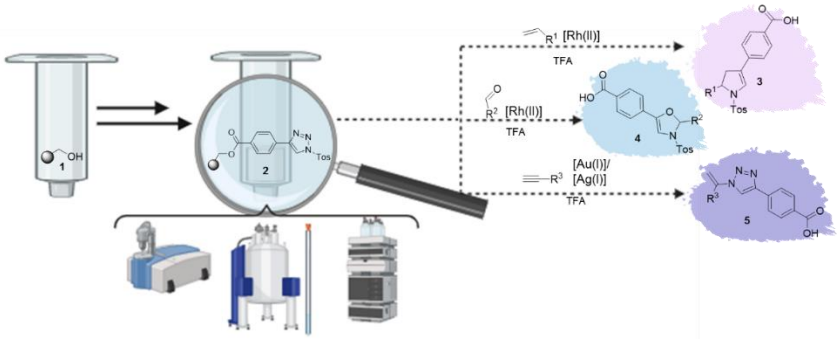
N-SULFONILTRIAZOLES INMOVILIZADOS COMO PLATAFORMA QUIMICA PARA LA GENERACION DE DIVERSIDAD ESTRUCTURAL

Caterina Permingeat Squizatto, Agustina La-Venia y Carina M. L. Delpiccolo.

Instituto de Química Rosario (CONICET-UNR), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, 2000, Argentina, permingeat@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: *N*-sulfoniltriazol, Síntesis en Fase Sólida, Catálisis metálica.

Los triazoles son restos de alto interés presentes en numerosos compuestos bioactivos, muy utilizados en síntesis orgánica y química de materiales. Los *N*-sulfoniltriazoles, que poseen un grupo atractor de electrones fuerte, pueden sufrir un proceso de transanulación de anillo, útil para la construcción de diferentes estructuras de interés.[1] El estudio de la reactividad de estos sustratos no tiene antecedentes en síntesis orgánica en fase sólida (SOFS), lo que representa un desafío y un aporte interesante a dicha disciplina. Por esto, hemos llevado a cabo la optimización de una secuencia sintética para la obtención del *N*-sulfoniltriazol **2** inmovilizado en soporte polimérico (**Esquema 1**). Cada etapa de esta ruta ha sido monitoreada por cromatografía HPLC y espectroscopia de IR y de RMN de ^{13}C en fase gel. La identificación del heterociclo soportado ha resultado clave en nuestro estudio, ya que representa la unidad reactiva de partida para generar las quimiotecas. Finalmente, se discutirán los resultados obtenidos de la exploración de diversas condiciones de catálisis metálica (especies solubles de Rh y Au), a partir de estos *N*-sulfoniltriazoles soportados.



Esquema 1

En conclusión, se desarrolló una secuencia sintética hacia la obtención de un *N*-sulfoniltriazol unido a resina polimérica (**2**), el cual nos permitiría el acceso fácil a quimiotecas de compuestos estructuralmente diversos a partir de este sustrato común.

Referencias:

1. Akter, M.; Rupa, K.; Anbarasan, P. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 13108-13205.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 120

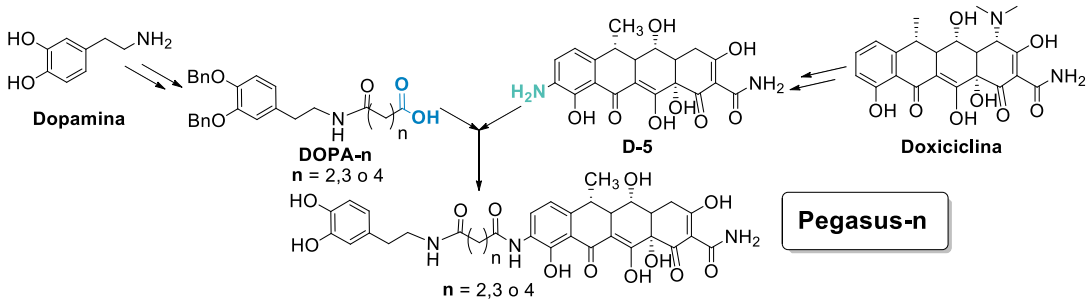
DISEÑO Y SÍNTESIS DE PEGASUS: UNA FAMILIA DE NEUROPROTECTORES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Agustín O. Pernicone, Oscar Varela y Verónica E. Manzano

CIHIDECAR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, CABA (1428), Argentina, agustinpernicone@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: Doxiciclina, Parkinson, Dopamina

En la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson (EP), se planteó el desarrollo de nuevas moléculas que combinaran dos principios activos: dopamina y doxiciclina. Los tratamientos con levodopa involucran su conversión en dopamina, que actúa estimulando los receptores dopaminérgicos tipo 1 y 2. Se comprobó que la doxicilina era capaz de inhibir la agregación amiloide de la proteína α-sinucleína, responsable del inicio y propagación de la muerte neuronal.[1] Una limitación importante de la doxiciclina es su actividad antibiótica, que limita su uso como neuroprotector a largo plazo. Por ello llevamos a cabo una modificación química de doxiciclina, para disminuir su actividad antibiótica y mantener la neuroprotectora. También se introdujo un grupo amino (**D5**) como punto de ramificación. Con el objetivo de combinar sinérgicamente las propiedades de ambas unidades, se presenta en este trabajo una estrategia sintética para la obtención de moléculas híbridas, **Pegasus-n**, compuestas por derivados de dopamina (**DOPA-n**) y doxiciclina (**D-5**) con actividad antibiótica disminuida y comprobada actividad dopaminérgica y neuroprotectora.[2]



Los compuestos se caracterizaron física y espectroscópicamente. Los estudios de citotoxidad y unión con la α-sinucleína se realizaron en colaboración con el grupo de la Dra. Chehin (IMMCA, CONICET-UNT). El trabajo fue financiado por SkyBio SAS.

Referencias:

1. González-Lizárraga, F.; Socías, S.; Ávila, C.; Torres-Bugeau, C.M.; Barbosa, L.R.S.; Binolfi, A.; Sepulveda-Diaz, J.E.; Del-Bel, E.; Fernández, C.; Papy-García, D.; Itri, R.; Raisman-Vozari, R.; Chehin,R.N. *Sci Rep* **2017**, *7*, 41755-41768.
2. "Chemically coupled transporter for low-hydrophobicity bioactive drugs into the central nervous system (cns)" 2 de febrero de **2022**, bajo el número PCT/IB2022/050920. Solicitud provisional de patente en Estados Unidos N.o 63/145,190, presentada el 3 de febrero de **2021**

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
121

INHIBICIÓN DE COLINESTERASAS CON NUEVOS DERIVADOS DE TETRAHIDROQUINOLINAS COMO POTENCIALES AGENTES FARMACOLÓGICOS CONTRA ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Mercedes Pinochet, Nicolás Mora, Efraín Polo Cuadrado y Margarita Gutiérrez.

Instituto de Química de Recursos Naturales, Universidad de Talca, Talca, 3460000, Chile,
mpinochet19@alumnos.utalca.cl

Palabras claves: Tetrahidroquinolinas, Enzimas colinérgicas, Alzheimer.

El Alzheimer (EA) es una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes y se caracteriza por un deterioro progresivo de las capacidades cognitivas y funcionales de los pacientes[1]. En base a la hipótesis colinérgica se han desarrollado terapias colinérgicas que se han centrado inicialmente en la inhibición de la Acetilcolinesterasa (AChE) con el fin de aumentar los niveles de acetilcolina (ACh), aunque actualmente existe evidencia de que este neurotransmisor (ACh) también es hidrolizado por Butirilcolinesterasa (BChE)[2]. Se han reportado compuestos con estructura de quinolina que demuestran efectividad en diversas aplicaciones médicas. Específicamente, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (THQs), se han caracterizado en cuanto a su capacidad colinérgica, biocompatibilidad, etc. mostrando resultados favorables. Del mismo modo, hay reportes que podrían indicar que derivados de *N*-alil-THQs son mejores inhibidores de BChE que *N*-propargil-THQs[3]. Debido a esto se sintetizo, purifico y caracterizó una nueva serie de *N*-alil-Tetrahidroquinolinas y *N*-propargil-Tetrahidroquinolinas. Todos los compuestos se probaron *in vitro* para analizar su actividad colinérgica como inhibidores de AChE y BChE utilizando Galantamina como compuesto de referencia. Se realizaron estudios complementarios de toxicidad mediante un ensayo de hemolisis cuyos porcentajes fueron por debajo del 1.5 %, lo cual según la norma ASTM F 756-00 es considerado como no hemolítico. En conclusión, fue posible la síntesis de una nueva serie de THQs las cuales demostraron tener actividad anticolinesterásica y no hemolítica.

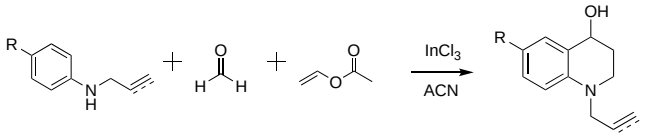


Tabla 1. Estructura de los compuestos, valores de IC_{50} sobre AChE y BChE y de selectividad (SI) para AChE.

Compuesto	R	*N*-alil/*N*-propargil	AChE (µM)	BChE (µM)	SI AChE
P-4Cl	Cl	CH_2-C≡CH	21,95	446,98	20,36
A-4Cl	Cl	CH_2-CH=CH_3	20,80	14,88	0,72
P-4Etil	CH_2CH_3	CH_2-C≡CH	6,62	26,68	4,03
A-4Etil	CH_2CH_3	CH_2-CH=CH_3	30,69	32,09	1,05
P-4Me	CH_3	CH_2-C≡CH	1,27	22,45	17,64
A-4Me	CH_3	CH_2-CH=CH_3	36,13	11,84	0,33
P-4OMe	OCH_3	CH_2-C≡CH	5,06	110,51	21,85
A-4OMe	OCH_3	CH_2-CH=CH_3	6,82	60,07	8,81
Galantamina	-	-	0,54	8,80	16,29

1. Galimberti, D.; Scarpini, E. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. **2016**, 25, 1181-1187.
2. Rodríguez, Y. A.; Gutiérrez, M.; Ramírez, D. A.; Alzate, J.; Bernal, C. C.; Güiza, F. M.; Bohórquez, A. R. *Chemical Biology & Drug Design*. **2016**, 88, 498-510.
3. Rodríguez, Y. A.; Gutiérrez, M.; Alzate, J.; Adasme, F.; Güiza, F. M.; Bernal, C. C.; Bohórquez, A. R. *International Journal of Molecular Sciences*. **2019**, 21, 5.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 122

FUNCIONALIZACIÓN FOTOCATALÍTICA C-H DE AZAHETEROCICLOS MEDIANTE ACTIVACIÓN REDOX DEL GRUPO PROTECTOR

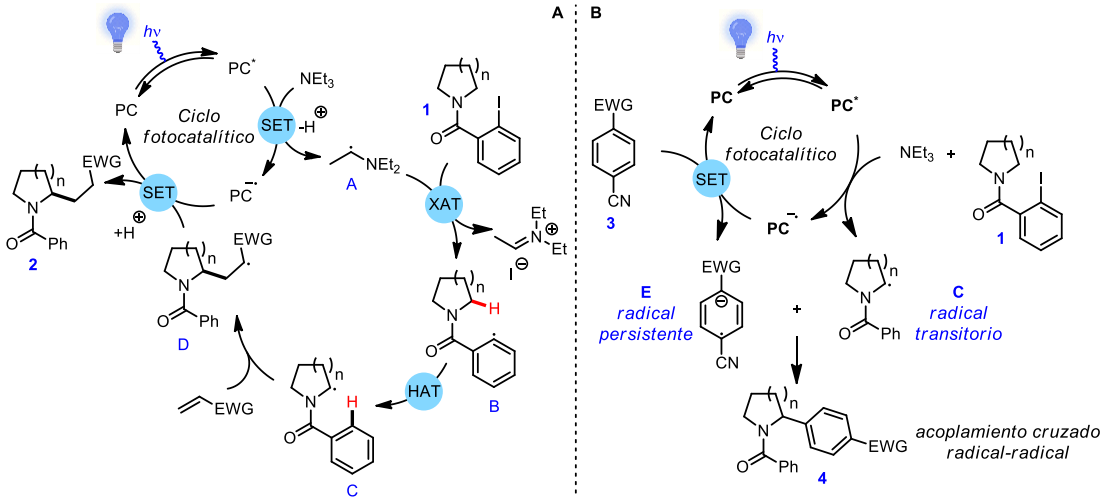
Marianela G. Pizzio,[1,2] Philippe Dauban[1] y Tanguy Saget[1]

[1] Université Paris-Saclay, CNRS, Institut de Chimie des Substances Naturelles, UPR 2301, Av. de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette, Francia. [2] Instituto de Química Rosario (CONICET-UNR) Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas-UNR, Rosario, 2000, Argentina. pizzio@iquir-conicet.gov.ar.

Palabras claves: Catálisis fotorredox, Azaheretociclos, Funcionalización C-H

Las piperidinas, piperazinas y pirrolidinas se encuentran entre los motivos estructurales más representados dentro de los productos farmacéuticos aprobados por la FDA.[1,2] Debido a su prevalencia, el desarrollo de métodos novedosos en química heterocíclica es de suma importancia, un claro ejemplo es la funcionalización C-H.

En este trabajo presentamos una estrategia fotocatalítica para la α-monofuncionalización selectiva de azaheterociclos como reactivos limitantes (**Esquema 1**). Ésta se basa en la activación redox del grupo protector benzamida **1** a través de un proceso de transferencia de átomo de halógeno (*XAT*) fotomediado bajo irradiación de luz azul para desencadenar un 1,5-*HAT* (transferencia de átomo de H) que permite la generación eficiente del intermediario clave α-aminoradical **C**. Este intermediario participó en reacciones de Giese para generar productos α-alquilados **2**, así como en acoplamientos cruzados radical-radical con radicales persistentes (**E**) para dar los productos α-arilados **4**.



Esquema 1. Ciclo catalítico propuesto para la alquilación C-H de azaheterociclos [**A**], y la arilación C-H con cianoarenos [**B**].

Hemos optimizado y empleado esta metodología para la síntesis de una biblioteca de azaheterociclos sustituidos presentes en diversos productos farmacéuticos de interés.

Referencias:

1. Eravi M. M.; Zadsirjan V. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 44247-44311.
2. Vitaku E.; Smith D. T.; Njardarson J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
123

METÁTESIS CARBONILO-OLEFINA INTRAMOLECULAR CATALIZADA POR $InCl_3$: UN ENFOQUE MÁS EFICIENTE Y AMBIENTALMENTE BENIGNO PARA LA GENERACIÓN DE SISTEMAS CARBOCÍCLICOS

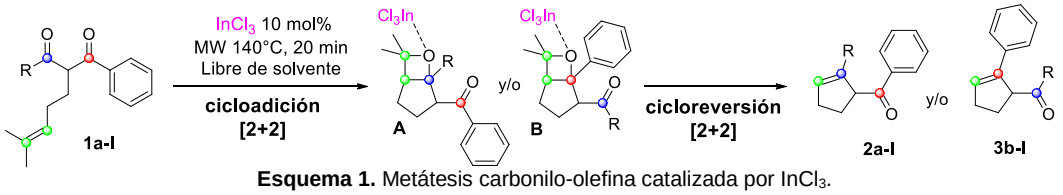
Marianela G. Pizzio, Luciana Méndez, Ariel M. Sarotti y Ernesto G. Mata

Instituto de Química Rosario (CONICET-UNR), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas-UNR, Rosario, 2000, Argentina. pizzio@iquir-conicet.gov.ar.

Palabras claves: Metátesis carbonilo-olefina, Ciclopentenos, $InCl_3$

La metátesis carbonilo-olefina se ha convertido en una de las reacciones orgánicas más importantes surgidas en los últimos años, especialmente a partir de los trabajos de Corinna Schindler.[1] Actualmente, uno de los mayores desafíos en la síntesis química es la búsqueda de métodos nuevos y eficientes, pero que a su vez resulten ser ambientalmente amigables.[2]

En este trabajo presentamos condiciones novedosas y sustentables para la reacción de metátesis de carbonilo-olefina intramolecular. Utilizando el derivado simétrico 1,3-difenilpropano-1,3-diona **1a**, bajo catálisis de $InCl_3$, condiciones prácticamente libres de solventes (3 gotas de anisol, un solvente sustentable, para homogeneizar la mezcla), a 140°C durante 20 minutos de reacción bajo irradiación con microondas, obtuvimos el producto de cierre de anillo **2a** con un rendimiento de 94%.



Esquema 1. Metátesis carbonilo-olefina catalizada por $InCl_3$.

Luego de optimizar la reacción, se evaluó el alcance y la regioselectividad de los derivados diferenciados electrónicamente **1b-l**. Obtuvimos una biblioteca de ciclopentenos con diferentes sustituyentes en uno de los anillos aromáticos. Los resultados mostraron la influencia del efecto electrónico de éstos y concuerdan con el mecanismo de cicloadición/cicloreversión [2+2] en tándem representado en la **Esquema 1** (oxetano **A**, R=dadores de electrones; **B**, R=atractores de electrones). Con el fin de ampliar el alcance de la metodología, la misma se aplicó a un grupo de malonatos de dietilo 2,2-disustituidos.

En resumen, hemos logrado desarrollar un proceso altamente eficiente para la metátesis carbonilo-olefina, bajo condiciones sustentables. Además, hemos observado un patrón de ciclación preferencial en la metátesis de derivados de 1,3-diaril-1,3-dicetona diferenciados electrónicamente, tanto experimental como computacionalmente.

Referencias:

1. Albright H.; Davis A. J.; Gomez-Lopez J. L.; Vonesh H. L.; Quach P. K.; Lambert T. H.; Schindler C. S. *Chem. Rev.* 2021, ***121***, 9359-9406.
2. Maji P. K.; Mahalanobish A. *Heterocycles* 2018, ***96***, 43-49.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 124

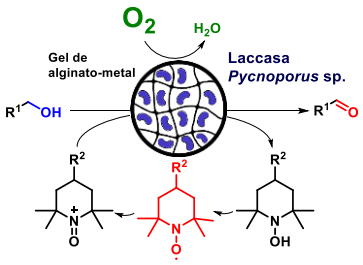
EXTRACTO ENZIMÁTICO DE *PYCNOPORUS* SP. INMOVILIZADO EN ESFERAS DE ALGINATO-METAL: SÍNTESIS Y EVALUACIÓN EN LA OXIDACIÓN SELECTIVA DE ALCOHOLES.

Martín G. López-Vidal,[1] **Fabrizio Politano**,[1] Fabricio R. Bisogno,[1] Celeste Aguirre-Pranzoni,[2] Gabriela Oksdath-Mansilla[1]

[1] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Córdoba, 5000, Argentina
fpolitano@unc.edu.ar
[2] INTEQUI-CONICET, Universidad Nacional de San Luis, San Luis 5700, Argentina

Palabras claves: oxidación, laccasa, mediador

El empleo de laccasas, oxidasas capaces de realizar oxidaciones de un electrón, se destaca como una de las formas más limpias y sustentables de realizar oxidaciones, produciendo agua como subproducto a expensas de O_2. Actualmente, éstas son empleadas en la industria textil, farmacéutica y química, entre otras.[1] Para aumentar el repertorio de oxidaciones, se han combinado con mediadores orgánicos, destacándose los radicales nitroxilos como TEMPO y derivados menos explorados como 4-acetamido-TEMPO.[2] Sin embargo, las reacciones homogéneas tienen limitaciones relacionadas a tiempos prolongados, reúso, y tiempo de vida. Así, los procesos de inmovilización permiten superar estas limitaciones.[3] En este trabajo se presenta la preparación y evaluación de extracto enzimático de *Pycnoporus* sp., un hongo nativo de San Luis, en esferas de alginato con Ca^{2+} y Cu^{2+} (M^{2+}) rico en laccasa. Se evidencia su potencial en la oxidación de alcoholes usando TEMPO y 4-acetamido-TEMPO como mediadores.



Se evaluó parámetros como cantidad de alginato, M^{2+}, enzima, sustrato, co-solvente tiempo de inmovilización, entre otras. Se estudió la actividad frente a ABTS, TEMPO y 4-AcTEMPO, entre pH de 4,5 y 8, con alcohol bencílico como sustrato modelo. El presente desarrollo muestra potencial aplicabilidad para la utilización en reactores en flujo continuo.

Referencias:

1. Bassanini, I.; Ferrandi, E. E.; Riva, S.; Monti, D. *Catalysts* **2021**, *11*, 1–30.
2. León Sandoval, A.; Politano, F.; Witko, M. L.; Leadbeater, N. E. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 667–671.
3. Weng, Y.; Yang, G.; Li, Y.; Xu, L.; Chen, X.; Song, H.; Zhao, C.-X. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2023**, *318*, 102957.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
125

GENERACIÓN DE DIVERSIDAD ESTRUCTURAL A PARTIR DE 12-METOXI-N-METILVOACHALOTINA PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVAS SUSTANCIAS QUÍMICAS CON ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA

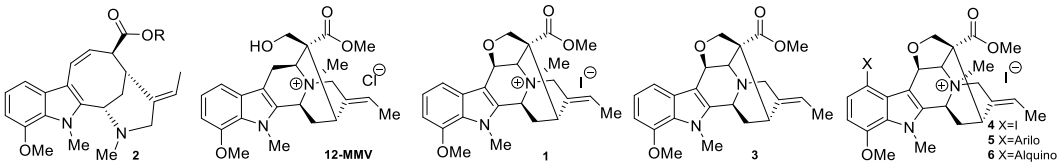
Mayra G. Rengifo C., Guido Macri, Jorge Palermo, Fernando J. Duran

Dpto. de Química Orgánica y UMYMFOR, FCEyN, Universidad de Bs As, Ciudad de Buenos Aires, Argentina e-mail: mayrarengifo1986@gmail.com

Palabras claves: productos naturales, 12-metoxi-N-metilvoachalotina, complejidad a la diversidad.

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro laboratorio el alcaloide **12-metoxi-N-metilvoachalotina** (**12-MMV**) es el componente mayoritario en la corteza de la especie Argentina *T. catharinensis.* Las especies del género *Tabernaemontana* (Apocynaceae) son particularmente ricas en alcaloides indólicos,[1] algunos de los cuales muestran buena actividad leishmanicida,[2] antimicrobiana[3] y antifúngica.[4]

Para la **12-MMV** no se encuentran estudios de Relación Estructura Actividad en la literatura. Luego de los estudios de reactividad con la **12-MMV** realizados en nuestro grupo de investigación, para generar diversidad estructural se utilizó la aproximación Top-down de complejidad a la diversidad. Para ello, sobre el nitrógeno cuaternario se realizaron reacciones de eliminación de Hofmann en los sustratos **12-MMV** y **1**, obteniéndose los compuestos **2** (producto Hofmann) y **3** (demetilación) respectivamente. En el estudio de las reacciones de ciclación de 12-MMV para la obtención de **1**, se observó que a bajas concentraciones se obtenía el producto deseado. Por el contrario, a altas concentraciones de sustrato, además de la reacción intramolecular se obtenía el producto iodado **4**. Este sustrato, fue utilizado para la generación de variabilidad estructural realizando reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por complejos de Pd, sintetizando las familias de productos **5** (acoplamiento de Suzuki) y **6** (acoplamiento de Sonogashira). Las familias de compuestos obtenidas **2** a **6** fueron evaluadas en su actividad antifúngica, presentando una actividad potenciada con respecto a la actividad inicial.



Referencias:

1. Naidoo, C. M. *et al*. *Plants.* **2021**, 10, 313-339.
2. Batina, M. de F. *et al*. *Planta Med*. **2000**, 66(5), 424-428.
3. Medeiros, M. R. *et al*. *Nat. Prod. Commun*. **2011**, 6(2), 193-196.
4. Namjoshi, O. A.; Cook, J. M. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Vol 76, **2016**, Cap 2, 63-169.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

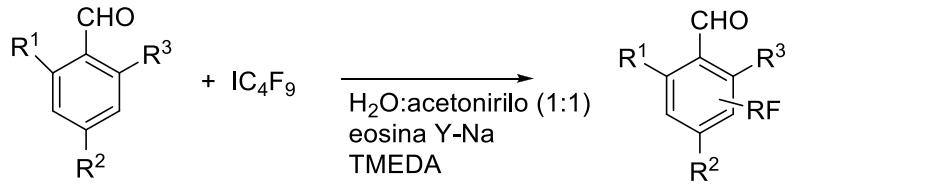
PERFLUORALQUILACIÓN FOTOCATALIZADA DE DERIVADOS DE BENZALDEHIDO

M. Rosario Torviso, Daniela. S. Mansilla**,** Sebastián Barata-Vallejo, **A. Postigo**

Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 1113, e-mail: apostigo@ffyb.uba.ar

Palabras claves: FOTOCATÁLISIS, PERFLUORALQUILACION, BENZALDEHIDO

Los derivados de benzaldehído son compuestos con una relevancia significativa en la investigación de fármacos y compuestos con actividad biológica. Tanto por su papel como precursores en la síntesis de compuestos naturales y productos farmacéuticos, como por su propia actividad biológica, los benzaldehídos son objeto de estudio en el diseño y desarrollo de nuevas moléculas con aplicaciones terapéuticas. A su vez, los grupos perfluoralquilos son conocidos por impartir propiedades relevantes a compuestos que ya poseen actividad biológica; tales propiedades incluyen la estabilidad química frente a la oxidación, aumento de la lipofilicidad, cambios en los *p*Ka, y las características de atracción electrónica que éstos ejercen. En consecuencia, las síntesis de derivados de benzaldehídos con grupos fluoralquilos es de gran relevancia en varias áreas de las ciencias. No se han estudiados métodos de fluoralquilación de éstas familias de sustratos debido al carácter pobre en electrones de los derivados de benzaldehídos. En este trabajo informamos la síntesis fotocatalizada de benzaldehídos con grupos fluoralquilos, como se ilustra en la Esquema 1.



1-^{1}R=OH, ^{2}R=^{3}R=OCH_3
2-^{1}R=^{3}R=H; ^{2}R= $N(CH_3)_2$
3-^{1}R=^{2}R=OCH_3; ^{3}R=H

5-RF: 3RF = (8:2), **78%**
2-RF **60%**
3-RF:5-RF:6-RF = 6:3:1, **45%**

Esquema 1. Productos de perfluorobutilación a partir de derivados de benzaldehídos

Los productos obtenidos se aislaron e identificaron mediante RMN mono- y bidimensional de ^{1}H y ^{19}F. En algunos casos, se observó la aparición de productos diperfluoralquilados. Se presentará el alcance de la reacción variando los sustituyentes del benzaldehído, evaluando la regioselectividad de la reacción.

En conclusión, es posible obtener derivados de benzaldehído perfluoralquilado, con buenos rendimientos y en una reacción amigable con el medio ambiente.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 127

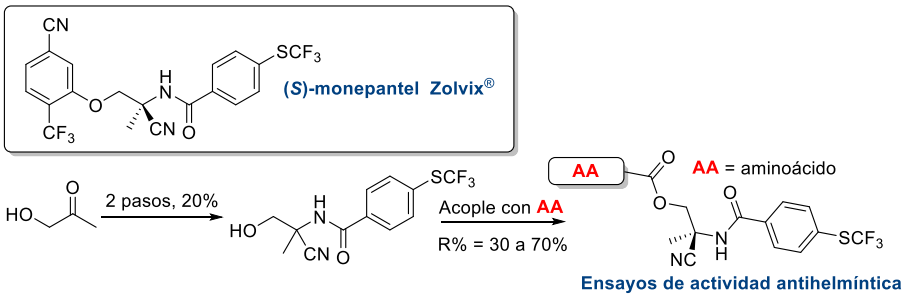
DERIVADOS DE MONEPANTEL COMO NOVEDOSOS COMPUESTOS ANTIHELMÍNTICOS

Gerardo Duarte,[1] Maximiliano Colobbio[1,2] Elisa Melián[3], Magdalena Nieves[3], Jenny Saldaña[3], Beatriz Munguía[3], Mauricio Silvera[1,2], Eduardo Manta[1, 2], **Juan C. Ramos**[1,2].

[1]Instituto Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química, ByPass de Pando y Ruta 8, 91000, Canelones, Uruguay. [2]Departamento Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, 11800, Montevideo, Uruguay. [3]Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de de Química, Universidad de la República, 11800, Montevideo, Uruguay
jcramos@fq.edu.uy

Palabras claves: Antihelmínticos. Monepantel. Aminoácidos.

Haemonchus contortus es uno de los parásitos de mayor incidencia en pequeños rumiantes generando grandes pérdidas en la industria ganadera a nivel mundial. Esto se ve agravado por la rápida adquisición de resistencia a los compuestos antihelmínticos comerciales, demostrando la necesidad de desarrollar nuevos compuestos antihelmínticos con distintos mecanismos de acción.[1] Ampliando la búsqueda de compuestos líderes se plantea la búsqueda de derivados de uno de los más recientes compuestos con actividad antihelmíntica el (*S*)-monepantel (Zolvix®)[2] se realizó la derivatización a uno de los extremos de la cadena lateral, manteniéndose la amida presente en el compuesto comercial necesaria para la actividad. Los compuestos son obtenidos por medio de reacciones de acoplamiento estándares para la formación de ésteres y las estructuras analizadas por ensayo de motilidad en *Haemonchus contortus*. Esta aproximación brinda información sobre la viabilidad de modificación del éter fenólico, siendo los derivados activos a 25 μM y 2,5 μM.



Referencias:

1. Besier, B. *Trends Parasitol.* **2007**, *23*, 21-24.

2. Kaminsky, R.; Gauvry, N.; Schorderet Weber, S.; Skripsky, T.; Bouvier, J.; Wenger, A.; Schroeder, F.; Desaules, Y.; Hotz, R.; Goebel, T.; Hosking, B. C.; Pautrat, F.; Wieland-Berghausen, S.; Ducray, P. *Parasitol. Res.* **2008**, *103*, 931-939.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 128

PLASTIFICANTES SUSTENTABLES PARA MATERIALES COMPUESTOS DE CLORURO DE POLIVINILO (PVC), A PARTIR DE ACEITE DE SOJA.

Evangelina Repetto, Martin Luong y Norma D'Accorso

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

Palabras claves: Cloruro de polivinilo. Aceite de soja. Epoxidación.

El cloruro de polivinilo (PVC) es un material versátil con una amplia gama de aplicaciones en el mercado, pero con propiedades físicas deficientes, por lo que suele requerir un plastificante para lograr una flexibilidad adecuada según su uso final.
Con el fin de reemplazar las resinas epoxi a base de petróleo, que como todo derivado del petróleo escasea y tiene un impacto negativo en el medioambiente, ha crecido el interés por el empleo de bio-plastificantes para obtener nuevos productos que puedan ser utilizados como plastificantes sustentables en la fabricación de materiales compuestos. Uno de los más fácilmente accesibles es el aceite de soja epoxidado (ESO). Su precursor, el aceite de soja, se destaca, no sólo por su bajo costo sino por el hecho de que la Argentina es uno de los mayores productores y exportador. Una de las problemáticas mayores al sintetizar plastificantes, en particular derivados epoxidados de aceites naturales, es el agente oxidante usado. La metodología tradicional genera productos secundarios de sobreoxidación disminuyendo la eficacia del plastificante y además su consecuente efecto en los costos. Por ello, iniciamos la modificación de este aceite como derivado epoxidado utilizando como agente oxidante, peroximonosulfato de potasio (oxone) y acetona para generar dimetildioxirano que se puede utilizar en cantidades estequiométricas. Se trata de una aproximación novedosa al tema y de fácil transferencia al sector productivo. Cabe mencionar que este proceso puede enmarcarse en el contexto de la economía circular, considerando que, según la Asociación Argentina del PVC, en línea con su camino hacia la sosteniblidad, el PVC se conecta con 9 de los 17 objetivos de Desarrollo Sostenible.

Referencias:
1. a) Garate, H.; Mondragon, I.; Goyanes, S.; D'Accorso. N.B. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem*. **2011**, *49*, 4505-4513. b) PVC y los Objetivos de Desarrollo Sostenible, Asociación Argentina del PVC.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 129

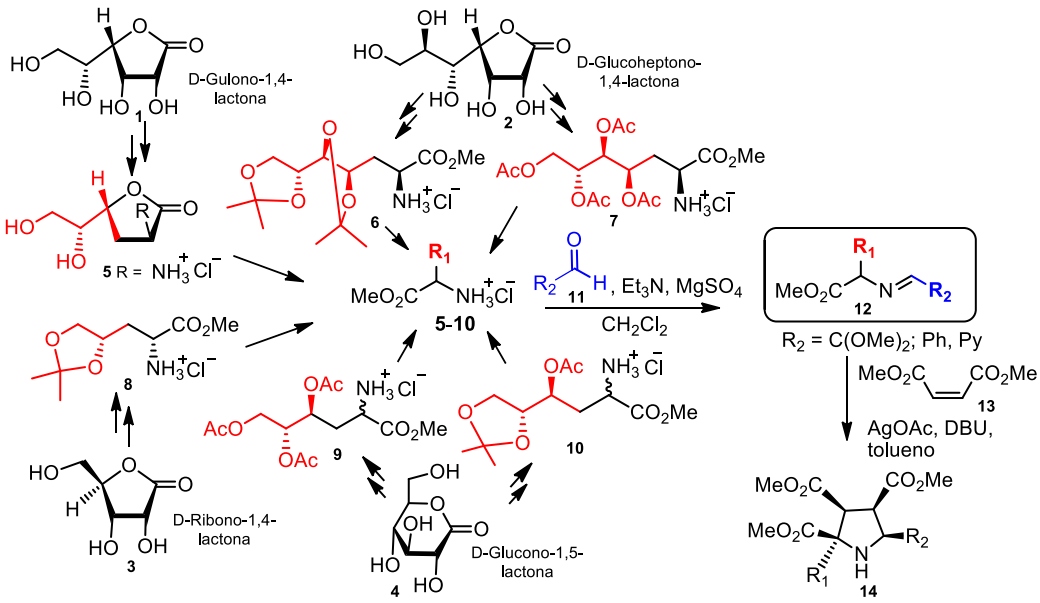
IMINAS DERIVADAS DE HIDRATOS DE CARBONO: PRECURSORAS DE ILUROS QUIRALES EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN DIPOLAR [3+2]

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

Palabras claves: Cicloadición 1,3-dipolar. Dipolo quiral. Glicomimético

Los derivados de pirrolidinas (**14**), del tipo de los iminoazúcares, son glicomiméticos útiles para comprender diversos procesos biológicos que involucran a los hidratos de carbono. Además, estos compuestos suelen actuar como inhibidores de glicosidasas, enzimas que participan en diversas rutas metabólicas. En nuestro grupo hemos sintetizado pirrolidinas sustituidas mediante reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.[1] El uso de dipolarófilos quirales derivados de azúcares (enonas) y dipolos aquirales produjo altos niveles de diastereo- y regiocontrol. Ahora estamos estudiando la cicloadición de dipolarófilos aquirales con iluros de azometino derivados de azúcares como dipolos quirales. Dichos iluros se generaron in situ a partir de α-imino ésteres (**12**) obtenidos por reacción de aldehídos (**11**) con aminoácidos de azúcares (**5**-**10**). Estos compuestos, con variados patrones de sustitución, se prepararon a partir de aldonolactonas (**1**-**4**). Se estudia la influencia de la configuración de los estereocentros y patrones de sustitución en el curso estereoquímico (inducción quiral) en la reacción de cicloadición, con maleato de dimetilo.



Referencias:

1. a) Vardé, M.; Marino, C.; Repetto, E.; Varela, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200589. b) Oliveira Udry, G.A.; Repetto, E.; Vega, D.R.; Varela, O. *Chem. Select*, **2017**, *2,* 4774-4778. c) Oliveira Udry, G.A.; Repetto, E.; Vega, D.R.; Varela, O. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81,* 4179-4189

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
130

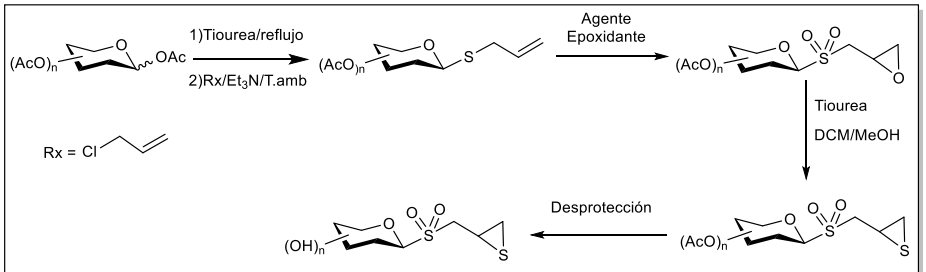
SÍNTESIS DE *S*-GLICOTIIRANOS COMO POTENCIALES INHIBIDORES DE ANHIDRASAS CARBÓNICAS IX Y XII

Leonardo E. Riafrecha y Pedro A. Colinas.

GICAR, CEDECOR (UNLP-CICBA), 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

Palabras claves: Glicotiiranos, Antitumoral, Inhibición enzimática.

Desde hace varios años se sabe que los avances en el conocimiento de la fisiopatología de los mecanismos moleculares del crecimiento tumoral han permitido identificar a las ACs como blancos potenciales para el tratamiento del cáncer. La experticia en nuestro grupo ha demostrado que la incorporación de carbohidratos a farmacóforos de la AC permite desarrollar inhibidores selectivos de las ACs sobreexpresadas en tumores sólidos.[1] Se sabe que diversos tiiranos han sido estudiados como inhibidores selectivos de metaloproteinasas y que su acción es mediante unión covalente con el ion metálico de la enzima,[2] lo que les brinda las características para que sean inhibidores de la AC, por ello que se plantea a los *S*-glicotiiranos como nuevos potenciales inhibidores. Para la síntesis de los compuestos deseados se partió de D-glucosa y D-galactosa pentacetiladas, para obtener en una primera instancia el tioglicósido correspondiente con muy buenos rendimientos (80-85 %), luego "*in situ*" se hacen reaccionar con cloruro de alilo, utilizando trietilamina como catalizador y a temperatura ambiente para obtener los productos deseado. (Esquema 1)



Esquema 1

Posteriormente para la epoxidación del doble enlace alílico se probaron diferentes agentes epoxidantes (Oxone®, mCPBA), variando los tiempos de reacción. Se continua con dicha ruta sintética para llegar a la formación del *S*-glicotiirano deseado mediante la reacción del epóxido de la *S*-glicosil sulfona correspondiente con tiourea en DCM/MeOH a temperatura ambiente. Los productos también se desprotegieron utilizando diferentes condiciones (Zemplen, $Et_3N/MeOH/H_2O$).

Referencias:

1. Riafrecha, L. E.; Rodríguez, O. M.; Vullo, D.; Supuran, C. T.; Colinas, P. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 5308-5314.
2. Lee, M.; Ikejiri, M.; Klimpel, D.; Toth, M.; Espahbodi, M.; Hesek, D.; Forbes, C.; Kumarasiri, M.; Noll, B. C.; Chang, M.; Mobashery, S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 490–495.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 131

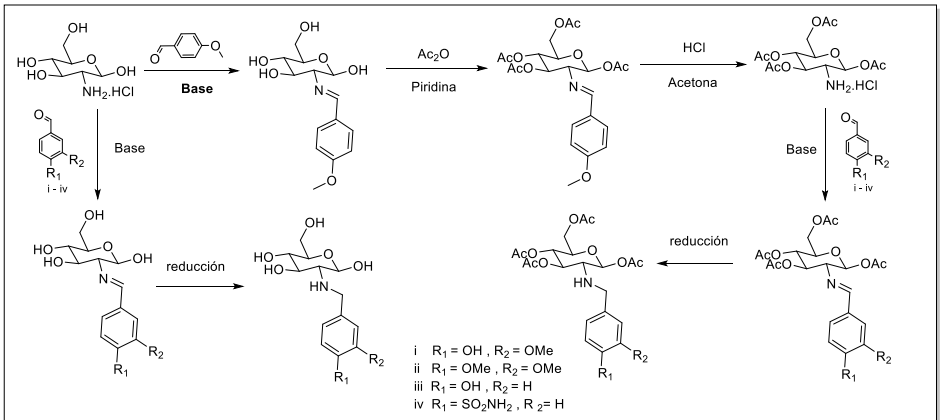
SÍNTESIS DE GLICOIMINAS COMO POTENCIALES ANTITUMORALES

Ivana R. Vásquez, Leonardo E. Riafrecha, Pedro A. Colinas.

GICAR, CEDECOR (UNLP-CICBA), 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

Palabras claves: Glicoiminas, Antitumoral, Inhibición enzimática.

En los últimos años, se han desarrollado una gran variedad de glicomiméticos, muchos de los cuales, presentan actividad como inhibidores enzimáticos.[1] Por lo cual, se ha impuesto la unión de carbohidratos a anillos aromáticos que contienen grupos farmacóforos responsables de la inhibición y se ha mostrado que la función fenólica, metoxilo (presentes en los derivados de vainillina, *p*-anisaldehído y veratraldehído) y sulfonamida; 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. Sin embargo, muy pocos de estos derivados han sido investigados hasta el momento. Dicho esto, y con el objetivo de desarrollar derivados que sean potenciales inhibidores de la anhidrasa carbónica IX y XII relacionadas con procesos tumorales, se plantea la síntesis de una serie de glicoiminas derivadas de glucosamina como se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1

Para la obtención de las glicosiliminas acetiladas, se procede a la reacción de la glucosamina acetilada con los diferentes aldehídos aromáticos en medio básico, para obtener la serie de compuestos protegidos con buenos rendimientos (50-80%). También, se obtuvieron los derivados desprotegidos por reacción directa de los aldehídos aromáticos con glucosamina dando rendimientos de 70-80%. Siguiendo la metodología anterior, se ensayaron reacciones de reducción de glicoiminas acetiladas derivadas de distintos aldehídos aromáticos en presencia de $NaBH_3CN$ o $NaBH_4$, generando las distintas glicoaminas con rendimientos entre 60-80%.

Referencias:

1. Cuffaro D.; Nuti, E.; Rossello, A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2020**, *35*, 1906-1922.
2. Le Pors, M.; Santa María de la Parra, L.; Riafrecha, L.E.; Vullo, D.;Leon I.E; Supuran, C. T.; Colinas, P. A. *Chem*istry*Select.* **2023**, *8*, e202330039.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 132

NUEVA VÍA SINTÉTICA PARA LA SUSTITUCIÓN DEL PERILENO

Carlos J. Rivas, María T. Baumgartner y Liliana B. Jimenez

INFIQC-UNC, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, 5000, Argentina, carlos.rivas@unc.edu.ar

Palabras claves: Síntesis, Perileno, Aril-tioles, Hidroxi-arilos.

El perileno (Fig. 1) es un hidrocarburo aromático policíclico (HAP) que, debido a su rigidez, posee excelentes propiedades electrónicas y ópticas,[1] confiriéndole altos rendimientos cuánticos de fluorescencia según el tipo de sustituyente que posea. Además, si los sustituyentes se encuentran en la zona de la *bahía* o *peri* (Fig. 1) también generan modificaciones en dichas propiedades, lo cual permite obtener un gran alcance en el espectro de colores de emisión de luz. Es por esto que presenta un gran interés en el área de la fotoquímica y la nanotecnología, pudiendo ser aplicados en diferentes dispositivos moleculares, entre ellas se pueden enumerar celdas fotovoltaicas, antenas colectoras de luz y diodos orgánicos emisores de luz (OLEDs).[1]

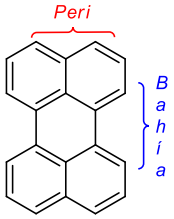
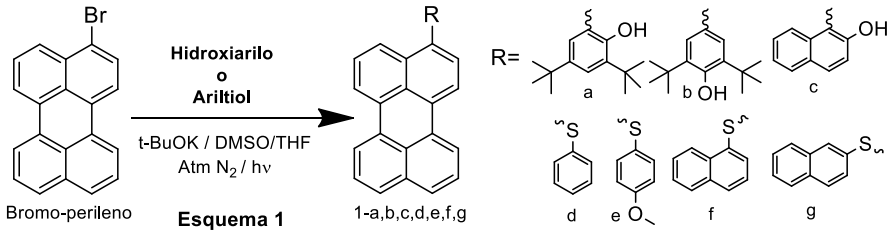


Figura 1

Desde el aspecto sintético, la derivatización directa del perileno posee gran complejidad, lo cual resulta, en general, con bajos rendimientos globales.[2] Algunas de las vías de síntesis reportadas hasta el momento son reacciones de acoplamiento cruzado catalizada por metales, ej.: Suzuki-Miyaura[3] para obtener productos de sustitución C-C o Buchwald-Hartwing[4] para obtener productos de sustitución C-N, en la zona *peri*. Además, van Dijk *et. al.* lograron la sustitución nucleofílica del dianión del perileno con un haloalcano en la zona de *bahía*.[5]

Debido a la importancia del núcleo en cuestión, nuestro principal objetivo es la obtención de nuevos productos derivados de perileno a través de sustituciones mediadas por transferencia de electrón (Te), la cual es una vía alternativa para sustratos que no se encuentran activados para S_NAr. Particularmente, se estudió la reacción entre bromo-perileno con 2,6-diterbutilfenol, 2,4-diterbutilfenol, 2-naftol, tiofenol, *p*-metoxitiofenol, 1-naftotiol y 2-naftotiol (Esq. 1), obteniéndose sustitución C-C para los distintos hidroxiarilos y C-S para los ariltioles, con rendimientos moderados.



Esquema 1

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 133

SUSTITUCIÓN DE PERILENDIIMIDA CON NUCLEÓFILOS BIDENTADO

Carlos J. Rivas, María T. Baumgartner, Leandro D. Mena y Liliana B. Jimenez

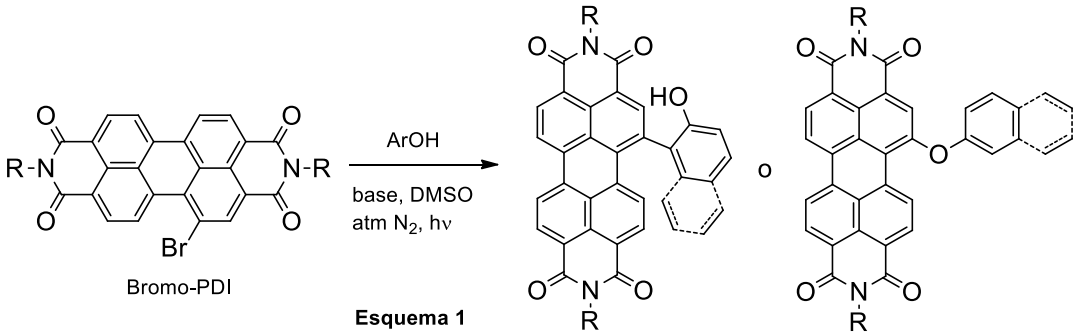
INFIQC-UNC, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, 5000, Argentina, carlos.rivas@unc.edu.ar

Palabras claves: Síntesis, Perilendiimida, Hidroxiarilos.

Los derivados de perilendiimida (PDIs) son pigmentos muy versátiles con distintivas propiedades, como lo son su buena afinidad electrónica, altos rendimientos cuánticos de fluorescencia y estabilidad foto-térmica, convirtiéndolos en versátiles cromóforos orgánicos para ser utilizados en varias aplicaciones, incluida la fotocatálisis, celdas fotovoltaicas, sensores, transistores orgánicos, OLEDs, etc.[1]

Modificaciones de los PDIs en diferentes posiciones permiten controlar su solubilidad, zona *peri* (eje longitudinal) y sus propiedades ópticas y electroquímicas, zona de *bahía* (eje transversal).[2] Enfoques habituales para la modificación de la *bahía* involucran la adición de grupos halógenos o grupos nitro, los cuales actúan como grupo saliente para S_NAr con alcoholes, aminas o tioles. Por otro lado, la inclusión de restos arilos para crear unidades multi-cromofóricas se encuentra limitada casi exclusivamente a reacciones de acoplamiento cruzado catalizada por metales de transición.[3]

Debido a la importancia que presenta la formación de enlaces covalentes del tipo C-C en la zona de bahía, se estudió la posibilidad de sustituir al bromo-PDI a través de sustitución nucleofílicas radicalaria unimolecular ($S_{RN}1$) con distintos nucleófilos bidentado (Esq. 1), incluidos varios fenoles, 2-naftol y 9-fenantrol, con lo cual se puede evaluar la competencia entre C- y O-sustitución. Además, nos apoyamos en cálculos computacionales para comprender la distribución de productos obtenidos.



Esquema 1

Referencias:

1. Behera, P. K.; Nagar, M. R.; Gupta, R. K.; Pradhan, S.; Rao, D. S. S.; Prasad, S. K.; The, L.; Choudhury, A.; Jou, J.-H.; Achalkumar, A. S. *J. Mater. Chem. C* **2022**, *10*, 18351-18365.
2. Nowak-Król, A.; Würthner, F. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 1272-1318.
3. Qiu, W.; Chen, S.; Sun, X.; Liu, Y.; Zhu, D. *Org. Lett*. **2006**, 8, 867-870.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS Y EVALUCIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTITUMORAL DE ABIETANOS RÍGIDOS ANÁLOGOS DE PRODUCTOS NATURALES BIOACTIVOS

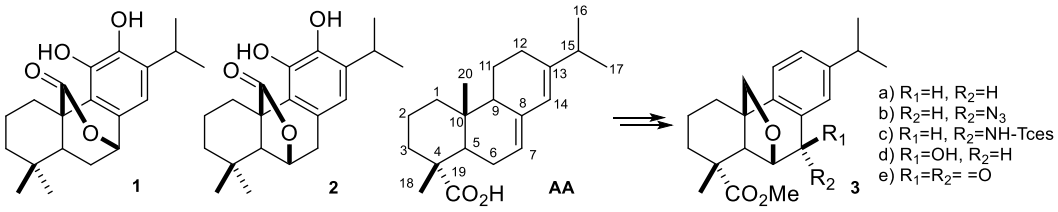
Luis E. Rivas[1], Alejandro L. Dana[1], Virginia Dansey[2] y Fernando J. Durán[1]

[1]Dpto. de Química Orgánica y UMYMFOR, FCEyN, Universidad de Bs As, Ciudad Universitaria, Pabellón 2, Ciudad de Buenos Aires, C1428EGA, Argentina. [2]Dpto. de Química Biológica, Universidad de Bs As, Ciudad Universitaria, Pabellón 2, Ciudad de Buenos Aires, C1428EGA, Argentina. e-mail: luiserivas@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: dehidroabietanos rígidos, Antitumoral, semisíntesis

Actualmente existe una imperiosa necesidad para el desarrollo de Nuevas entidades químicas (**NEQ**) para enfermedades tales como el cáncer, dolencias infecciosas y enfermedades autoinmunes entre otras. El disponer de nuevos fármacos y mecanismos de acción resultaría de gran aporte al sector salud a nivel global. Como fuente de compuestos químicos estructuralmente novedosos, los Productos Naturales (**PN**) bioactivos son un punto de partida único.[1] En ese sentido, los abietanos rígidos Carnosol (1) y Rosmanol (2), provenientes de *Salvia Rosmarinus* y *Salvia Officinalis*, poseen actividad antitumoral frente a diferentes líneas celulares.[2,3] Las funcionalidades responsables de la actividad son los puentes rígidos 6-20 y 7-20 y la presencia del grupo catecol en el anillo aromático. En numerosas ocasiones, este grupo catecol ha generado falsos positivos.

En el presente trabajo se mostrarán la síntesis de puentes rígidos 6-20-oxa-dehidroabietanos 7- funcionalizados (**3**) análogos de **2,** a partir de ácido abiético (**AA**). Estas estructuras presentan el reemplazo del puente éster por uno éter más estable y la ausencia del grupo catecol en el sistema aromático. También se presentará una nueva síntesis de Rosmanol a partir de ácido carnósico comercial. Todos los compuestos, naturales y sintéticos, fueron evaluados frente a líneas de cáncer mama MCF-7 (ER+) y MDA-MB-231 (triple negativo).



Referencias:

1. Newman, D.J.; Cragg, G.M. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770-803.
2. Allegra, A.; Tonacci, A.; Pioggia, G.; Musolino, C. *Nutrients*, **2020**, *12(6)*, 1739-1762.
3. Zhang, Y. ; Smuts, J. P.; Dodbiba, E.; Rangarajan, R.; Lang, J. C.; Armstrong, D. W. *Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 9305−9314.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 135

FOSFITILACIÓN DE DIMETOXITRITILNUCLEÓSIDOS USANDO 2-CIANOETIL TETRAISOPROPILFOSFORODIAMIDITA: ESTUDIO DE ACTIVADORES

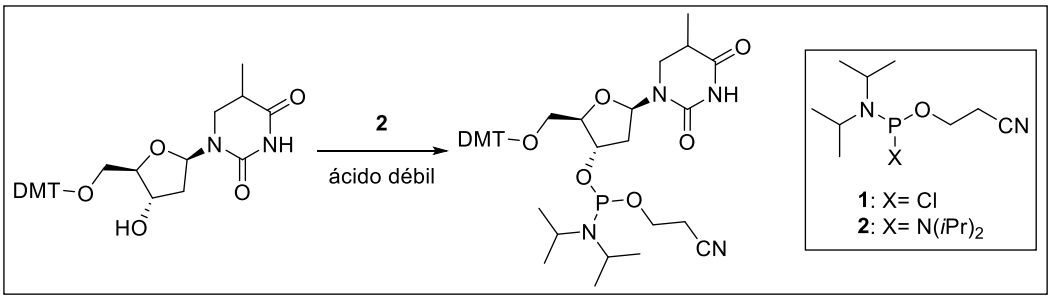
Aylén M. Robles,[1,2] Lautaro Maidana,[1] Nicolás González,[1] Juan Bisceglia,[1,2] Elizabeth Lewkowicz,[1] Adolfo Iribarren.[1]

1: Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, Bernal, 1876, Argentina, airibarren@unq.edu.ar; 2: Departamento de Ciencias Aplicadas y Tecnología, Universidad Nacional de Moreno, Moreno, 1744, Argentina, unmquimica@gmail.com.

Palabras claves: Fosfitilación, Fosforamiditas, Síntesis de Ácidos Nucleicos.

El principal insumo para la síntesis química automatizada de oligonucleótidos son las 3'-fosforamiditas derivadas de (desoxi)nucleósidos naturales 5'-dimetoxitritilados.[1] Si bien estos reactivos son asequibles, los derivados de análogos modificados y las alternativas no nucleosídicas son reactivos especializados y costosos, cuya síntesis resulta comparativamente más económica. La extremada inestabilidad y complejidad de purificación y manipulación de la clorofosfina (**1**), tradicionalmente empleada para la 3'-fosfitilación ha conducido a la popularización de la fosforodiamidita (**2**), mucho más estable.[2] Sin embargo, algunos de los protocolos más comúnmente citados en la bibliografía resultan en reactividad pobre, crudos de reacción complejos, procedimientos de aislamiento y purificación dificultosos o bajos rendimientos,[3] que resultan mejorables.[4]

Decidimos llevar a cabo un *screening* de agentes activantes económicos, o fáciles de



preparar, estables, de fácil purificación y escasamente higroscópicos para poner a punto su uso en reacciones de fosfitilación en solventes poco polares. Los derivados de tetrazol resultaron menos versátiles, siendo solubles exclusivamente en solventes de polaridad intermedia (acetonitrilo) y produciendo crudos de reacción más complejos. Las sales de bases y ácidos orgánicos, resultaron útiles en solventes de media y baja polaridad (diclorometano), condujeron a crudos de reacción poco complejos y a protocolos de purificación sencillos, rindiendo los productos deseados en elevado grado de pureza. La aplicabilidad de estas sales se ensayó también con diversos sustratos, revelando la generalidad de esta técnica.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DISEÑO Y SÍNTESIS DE DIFLUOROMETIL DIARILÉTERES CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTUBERCULOSA EVALUADA CON MICOBACTERIÓFAGOS REPORTEROS

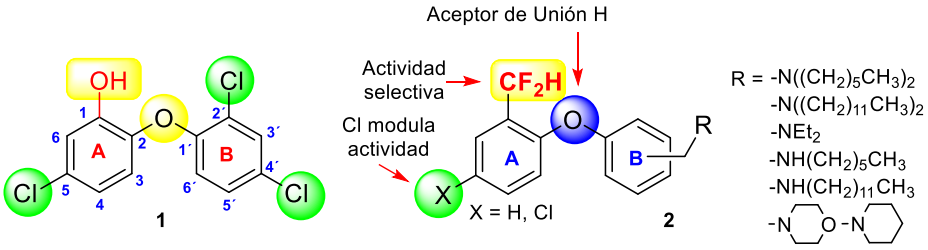
Lisandro M. Ronconi[1], Mariana Piuri[2] y Fernando J. Durán[1]

[1]Dpto. de Química Orgánica y UMYMFOR, FCEyN, Universidad de Bs As, Ciudad Universitaria, Pabellón 2, Ciudad de Buenos Aires, C1428EGA, Argentina. [2]Dpto. de Química Biológica, Universidad de Bs As, Ciudad Universitaria, Pabellón 2, Ciudad de Buenos Aires, C1428EGA, Argentina. e-mail: lronconi@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: difluormetilo, compuestos antituberculosos, diariléteres.

La búsqueda de nuevas entidades químicas (**NEQ**) para hacer frente a la resistencia en tuberculosis es un tema de relevancia en salud pública.[1] La síntesis de **NEQ** y el testeo de su acción biológica, para medir su eficacia y realizar la optimización de moléculas líder en tiempos cortos, son necesarios para esta problemática. Para ello, las rutas sintéticas de pocas etapas acopladas a métodos de detección de micobacteriófagos reporteros de la actividad antimicobacteriana resulta práctico, sensible, rápido y de bajo costo.[2]

Por estudios previos en el grupo de investigación, se comprobó que los *orto*-difluorometil diariléteres análogos de Triclosán (**1**) poseen actividad antimicobacteriana. Sin embargo, estos compuestos presentaron baja solubilidad comprometiendo su biodisponibilidad, siendo necesaria una mejora en este aspecto.[3] Para ello, en el presente trabajo se sintetizaron compuestos con grupos polares en el anillo B partiendo de una reacción de sustitución nucleofílica aromática entre el fluorobenzaldehído y 3/4-hidroximetil-fenol. Los compuestos se testearon contra *Mycobacterium Tuberculosis* mc^2 6230 KAN^R utilizando el micobacteriófago reportero NanoLuc, pudiéndose obtener resultados en 96 hs. Esto permitió redirigir rápidamente la síntesis a compuestos de determinada estructura que presentaron actividades parciales de 40-60% de inhibición al crecimiento bacteriano.



Referencias:

1. Chan, M. *WHO/OMS-Health Policy Series*, **2016**, 45.
2. Urdániz, E.; Rondón, L.; Martí, M.A.; Hatfull, G.F.; Piuri, M. *Antimicrob. Agents Chemother*. **2016**, *60*, 3253–3256.
3. Lapuh, M. I. Tesis doctoral. *DQO-FCEN-UBA*. **2019**.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

GENERACIÓN DE VARIABILIDAD ESTRUCTURAL MEDIANTE REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO EN DIFLUOROMETIL ARILÉTERES CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTUBERCULOSA.

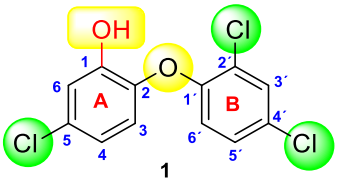
Camila Vella[1], **Lisandro M. Ronconi[1]**, Mariana Piuri[2] y Fernando J. Durán[1]

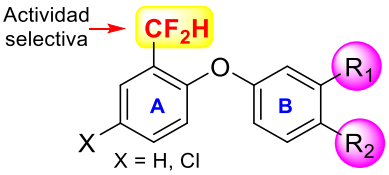
[1]Dpto. de Química Orgánica y UMYMFOR, FCEyN, Universidad de Bs As, Ciudad Universitaria, Pabellón 2, Ciudad de Buenos Aires, C1428EGA, Argentina. [2]Dpto. de Química Biológica, Universidad de Bs As, Ciudad Universitaria, Pabellón 2, Ciudad de Buenos Aires, C1428EGA, Argentina. e-mail: lronconi@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: difluormetilo, compuestos antituberculosos, acoplamientos cruzados.

En los últimos años nos enfrentamos ante una necesidad crítica de nuevos agentes quimioterápicos para tratar infecciones bacterianas resistentes y ultrarresistentes. Dentro de los antibacterianos con amplio espectro empleados con frecuencia, se halla el Triclosan (1), éste inhibe la enzima clave en la síntesis de los ácidos grasos bacterianos, la Enoil-ACP reductasa. Por otra parte, la utilización de átomos de flúor en química medicinal presenta un rol muy importante. La inserción de átomos de este elemento presenta diversas ventajas como el aumento de la lipofilicidad, la presencia de cambios conformacionales y una electronegatividad mayor.[2] Por otra parte, las reacciones de acoplamiento de Suzuki y Sonogashira son fundamentales en química medicinal debido a su capacidad para construir enlaces carbono-carbono, permitiendo la síntesis de moléculas complejas. Ambas transformaciones son herramientas cruciales en la elaboración de compuestos bioactivos, contribuyendo al diseño y desarrollo de fármacos con potencial terapéutico.

En el presente trabajo, se desarrollaron análogos de **1** por reemplazo bioisostérico del fenol por el grupo difluorometilo y se realizaron reacciones de acoplamiento de Suzuki (**3**) y Sonogashira (**4**) en los sustratos de bromados **2** para estudios de estructura actividad contra *Mycobacteriun tuberculosis*. Los estudios de actividad se realizaron mediante la detección con micobacteriófagos reporteros de la actividad antimicobacteriana.[3]





2a R_1=Br, R_2=H
2b R_1=H, R_2=Br
3a R_1=Arilo, R_2=H
3b R_1=H, R_2=Arilo
4a R_1=Alquino, R_2=H
4b R_1=H, R_2=Alquino

Referencias:

1. Sivaraman, S. *J. Med. Chem*., **2004**, *47*, 509-518
2. Meanwell, N. A. *J. Med. Chem*. **2011**, *54*, 2529-2591
3. Urdániz, E.; Rondón, L.; Martí, M.A.; Hatfull, G.F.; Piuri, M. *Antimicrob. Agents Chemother*. **2016**, *60(5)*, 3253–3256.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 138

CICLOPROPANACIÓN DE CHALCONAS CATALIZADA POR NANOPARTÍCULAS DE INDIO

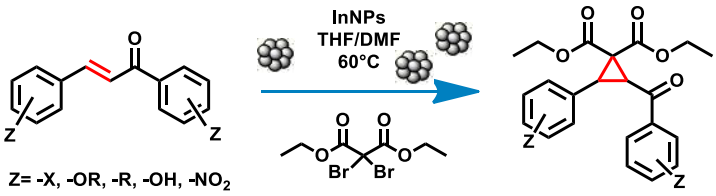
Lucía Rossi Fernández, Viviana Dorn y Gabriel Radivoy

INQUISUR – Instituto de Química del Sur, CONICET- UNS – Grupo de Nanocatálisis y Síntesis Orgánica del Sur (NANOSYN). Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, CP: 8000 Buenos Aires, Argentina, lucia.rossi@uns.edu.ar

Palabras claves: Ciclopropanación, catálisis, nanopartículas de indio

Los ciclopropanos funcionalizados forman parte de una gran variedad de productos naturales y compuestos farmacéuticos, que exhiben actividades biológicas de amplio espectro. Estos sistemas cíclicos de tres miembros, son sumamente interesantes en cuanto a sus propiedades y reactividad, por lo cual son ampliamente estudiados en síntesis orgánica. En la literatura científica pueden encontrarse diversos métodos de síntesis que implican o no el uso de metales de transición.[1] En lo que se refiere a la catálisis heterogénea aplicada a la ciclopropanación de alquenos, la misma tiene lugar generalmente vía intermediarios de tipo metalcarbeno. En el presente trabajo se evalúa una nueva metodología sintética basada en nanocatalizadores de In, Co y Ni para la ciclopropanación de alquenos.

Las nanopartículas metálicas (MNPs) fueron sintetizadas a partir de los cloruros correspondientes, Li en exceso y un areno (DTBB) en cantidades catalíticas, trabajando a temperatura ambiente, en THF y en atmósfera inerte. Las condiciones óptimas de reacción se evaluaron para los nanocatalizadores sintetizados (InNPs, CoNPs y NiNPs) en conjunto con diversas fuentes de carbeno, como CH_2Cl_2, CH_2Br_2 y dibromomalonato de dietilo, y diversos alquenos, como estireno, estilbeno, cinamato de metilo y chalconas. Se variaron también solventes, temperaturas y la relación estequiométrica de los reactivos empleados. El avance de la reacción se monitoreó mediante CG-EM. De esta forma se logró una conversión del 97% al ciclopropano esperado, a partir de chalcona y utilizando InNPs y dibromomalonato de dietilo (1:1.2), en THF/DMF, luego de 24 h a 60°C. Los resultados preliminares indicarían que la ciclopropanación requiere la unidad estructural fenilenona, variando los rendimientos en función de la presencia de sustituyentes en uno u otro de los anillos aromáticos y de sus características electrónicas



Referencias:

1. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, ed. Patai, S. y Rappoport, Z., John Wiley and Sons, NY, 1987.

Este trabajo ha sido subsidiado por UNS, CONICET y ANPCyT.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

OPTIMIZACIÓN DE LA SÍNTESIS DEL ESTEROIDE ACETATO DE 17-AZA-D-HOMO-5α-ANDROSTAN-3β-ILO

Paula V. Rossi, Javier A. Ramírez y Gabriel Gola

Departamento de Química Orgánica - UMYMFOR – CONICET. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, C1428EGA, Buenos Aires, Argentina. Email: prossi@qo.fcen.uba.ar

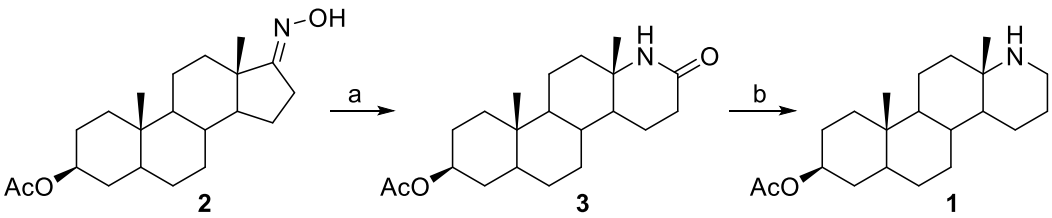
Palabras claves: Azaesteroide, Optimización, Método Sintético.

Las múltiples funciones biológicas de los esteroides los convierten en una fuente fundamental de compuestos farmacológicamente relevantes. En particular, los azaesteroides -compuestos sintéticos donde se introducen uno o más átomos de nitrógeno en el esqueleto esteroidal- suelen presentar actividades biológicas novedosas y distintivas.

Durante nuestro trabajo decidimos obtener el compuesto **1** (acetato de 17-aza-D-homo-5α-androstan-3β-ilo) para ser utilizado como intermediario clave en la preparación en la síntesis de azaesteroides complejos. No se ha descripto hasta el momento ni la síntesis ni la caracterización de este compuesto, por este motivo planteamos una ruta sintética para la obtención de **1** a partir de epiandrosterona, y adaptando reacciones descriptas para efectuar las transformaciones necesarias.

Los pasos claves elegidos para la obtención de **1** son un reordenamiento de Beckmann de la oxima **2** y la posterior reducción de la lactama **3** formada, tal como se muestra en la Figura.

En este trabajo presentamos la evaluación metodológica que se realizó buscando optimizar la secuencia sintética mostrada. En particular, nos centraremos en el paso de reducción **3** → **1**, que no pudo llevarse delante de manera exitosa utilizando condiciones habituales (por ejemplo, con $LiAlH_4$ en condiciones anhidras).



a. p-TsCl / py ; b. $NaBH_4$ / AcOH

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 140

DESARROLLO DE ANTICONVULSIVOS: NUEVAS SULFAMIDAS INHIBIDORAS DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA ISOFORMA VII

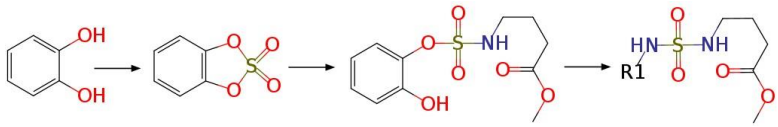
Karen A. Terrazas[1], Federico M. Garofalo[1], **Santiago M. Ruatta[1]**, Franco E. Rizzo[1], Luciana Gavernet[1], Alan Talevi[1], Melisa E. Gantner[1].

[1]LIDeB, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, La Plata (1900), Argentina, ruattasantiago@hotmail.com.

Palabras claves: Anticonvulsivos, sulfamidas, anhidrasa carbónica

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes.[1] El tratamiento por farmacoterapia tiende a disminuir o suprimir las convulsiones. Un tercio de los pacientes no logra controlar las crisis epilépticas con los fármacos actuales, lo que evidencia la necesidad de obtener nuevos compuestos anticonvulsivos.[1] Explorar blancos moleculares no clásicos representa una oportunidad de encontrar fármacos efectivos en pacientes farmacorresistentes. La isoforma VII de la anhidrasa carbónica (CAVII) es un blanco molecular no clásico, novedoso y muy prometedor[2], que parece tener un papel en la generación de convulsiones (aumenta la transmisión GABAérgica despolarizante y excitatoria impulsada por $HCO3^-$).[3] El sitio activo de la enzima se compone de un ion Zn^{2+} situado al fondo de una cavidad cónica, con una topología caracterizada por una mitad lipofílica y otra hidrofílica. Dicha cavidad es más elongada en la isoforma cerebral CAVII que en la isoforma ubicua CAII. Esto permite utilizar la N,N'-disustitución sobre la sulfamida como una estrategia para lograr selectividad de isoforma.

El estudio mediante docking y dinámica molecular de los compuestos más activos y selectivos sintetizados previamente, nos permitió diseñar el siguiente farmacóforo: (I) Función sulfamida como grupo de anclaje clásico al Zn; (II) N,N´-disustitución para modular la selectividad; (III) Un sustituyente lipofílico y uno con grupos hidrofílicos. En base a ésto, se planteó una familia de sulfamidas N,N'-disustituidas derivadas del éster de ácido □-amino butírico. El segundo sustituyente fue definido mediante docking, utilizando un protocolo de docking molecular de CA VII desarrollado previamente.[2] Como resultado se sintetizaron 10 sulfamidas con distintos sustituyentes alifáticos o aromáticos en R1 (Esquema 1). Los mismos están siendo evaluados para determinar su actividad inhibitoria *in vitro* frente a la CAVII. Eventualmente, los hits serán estudiados en modelos *in vivo* en ratones.



Esquema 1. Reacción general de síntesis de sulfamidas N,N' disustituidas.

Referencias:

1. World Health Organization. Epilepsy. *Fact Sheet.* **2015**, No. 999.
2. Gantner, M. E.; Llanos, M. A.; Garofalo, F. M.; Villalba, M. L.; Gavernet, L. *Curr. Med. Chem.* **2021**, 28 (33), 6866-6894.
3. Ruusuvuori, E.; Huebner, A. K.; kirilkin, I.; Kaila, K. N. *EMBO J.* **2013**, 32 (16), 2275-2286.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 141

SINTESIS DE DIMEROS DE DIBENZOILMETANO COMO POTENCIALES FILTROS SOLARES Y ESTUDIOS PRIMARIOS DE FOTOESTABILIDAD: UNIDADES ENLAZADAS POR UN LINKER DEL TIPO -O-$(CH_2)_n$-O-

Sagrera, Gabriel

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química- Grupo de Química Orgánica Medicinal, Instituto de Química Medicinal, Facultad de Ciencias, Universidad de la Republica, Montevideo, Uruguay. gjsagrera@gmail.com

Palabras claves: filtros UV, dibenzoilmetanos, dímeros

La exposición excesiva a los rayos UV ocasiona diversos daños al organismo, entre ellos, quemaduras, fotoenvejecimiento y cáncer de piel. En el año 2010 existían 55 filtros UV aprobados en alguna región del mundo, pero sólo 10 estaban aprobados en forma global. Algunos de los filtros solares utilizados actualmente poseen diversos efectos tóxicos sobre la piel o por absorción percutánea. Otro problema importante es el relacionado con la contaminación ambiental. Debido a la creciente demanda de filtros solares, es de gran importancia el descubrimiento de nuevos compuestos más seguros y efectivos. Como continuación de una línea de investigación relacionada con la síntesis de filtros solares[a], en este trabajo se describe la preparación de una serie de dímeros de dibenzoilmetano unidos por un "linker" del tipo -O-$(CH_2)_n$-O-, con n = 2 a 5. Los compuestos se prepararon en 4 etapas: a) síntesis de 4-hidroxibenzoato de metilo, b) reacción con un dihaluro del tipo X-$(CH_2)_n$-X, c) reacción con 2'-hidroxiacetofenona, d) rearreglo de Baker-Venkataraman. La purificación se realizó por recristalización o cromatografía en columna. Los compuestos fueron obtenidos con buenos rendimientos y caracterizados espectroscópicamente por resonancia magnética nuclear (RMN). Se realizaron estudios primarios de fotoestabilidad. Se expusieron soluciones de los compuestos en metanol a la luz solar por 2 horas y a radiación de λ = 457 nm (leds azules) por 4 horas. El porcentaje de compuesto remanente se determinó por RMN. Se obtuvieron 16 compuestos, algunos de ellos no descritos aun en la literatura, con buenos rendimientos. El análisis por RMN muestra que los compuestos sufren una mínima descomposición (en todos los casos menor al 2 %). Por tanto, los estudios primarios de fotoestabilidad sugieren que son compuestos prometedores para ser utilizados como filtros solares.

Referencias:

1. Quintana, S.; Svarc, F.; Sagrera, G.; Dicelio, L. *Cosmetics* **2018**, *5*, 33

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 142

SINTESIS DE AURONAS

Sagrera, Gabriel

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química- Grupo de Química Orgánica Medicinal, Instituto de Química Medicinal, Facultad de Ciencias, Universidad de la Republica, Montevideo, Uruguay. gjsagrera@gmail.com

Palabras claves: flavonoides, auronas, 2'-hidroxichalconas

Los flavonoides son derivados del 1,3-difenilpropano (esqueleto del tipo C_6-C_3-C_6), donde el fragmento C_3 puede ser una cadena abierta o bien formar un tercer anillo (C). Los flavonoides poseen el mismo esqueleto básico y los diferentes tipos o familias se diferencian estructuralmente en el patrón de sustitución y nivel de oxidación de los carbonos del fragmento C_3 (o anillo heterocíclico C), mientras que los compuestos individuales dentro de una familia difieren en el patrón de sustitución de los anillos A y B. Los tipos más importantes de flavonoides son: chalconas y dihidrochalconas (cadena abierta) y flavanonas, flavonas y flavonoles (anillo C de 6 miembros). En las auronas, el fragmento C_3 forma un anillo de 5 miembros. Las auronas poseen diversas bioactividades que incluyen actividades antivirales, antibacterianas, antifúngicas, antiinflamatorias, antitumorales, antipalúdicas, antioxidantes, neurofarmacológicas, y otras.[a] Los compuestos se prepararon, de acuerdo a su patrón de sustitución por dos métodos: por ciclacion oxidativa de 2'-hidroxichalconas o bien por condensación aldólica entre 3-cumaranonas y benzaldehidos. Las 2'-hidroxichalconas se preparan por condensación aldolica de las correspondientes 2'-hidroxiacetofenonas y benzaldehidos en presencia de una base. La ciclacion oxidativa se realizo utilizando H_2O_2 o bien $CuBr_2$/DMSO. En esta etapa se forman mezclas de auronas con flavonoles o isoflavonas (dependiendo del agente oxidante utilizado). Las 3-cumaranonas se prepararon a partir del correspondiente fenol y acido monocloroacético seguida de ciclacion intramolecular. La condensación aldolica se realiza con el correspondiente benzaldehido en presencia de una base. En caso de auronas polihidroxiladas se partió de precursores protegidos, los grupos protectores fueron removidos en la etapa final de la síntesis. Se sintetizaron 20 compuestos con sustituyentes de diferentes características electrónicas en los anillos A y B, algunos de ellos no reportados aun en la literatura. Los compuestos fueron obtenidos con buenos rendimientos y caracterizados por espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN).

Referencias:

1. Mazziotti, I.; Petrarolo, G.; La Motta, C. *Molecules* **2022**, *27*, 2.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

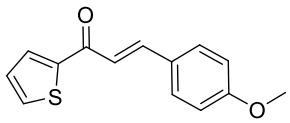
SÍNTESIS DE UNA COLECCIÓN DE CHALCONAS INSPIRADAS EN PIRIDINA COMO POTENCIALES INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN A NIVEL MOLECULAR

Hernán D. Sánchez, Cintia Vieyra, Hugo Alejandro Garro, Carlos R. Pungitore
INTEQUI-CONICET. Departamento de Química, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis. Av. Ejército de los Andes 940, Argentina. E-mail: hnansanchez@gmail.com

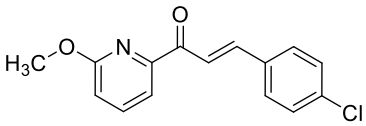
Palabras claves: Síntesis Orgánica, Inhibidores de ADN polimerasa, Chalconas.

El objetivo de este trabajo fue la obtención de una familia de compuestos oxo-nitrogenados para su evaluación como potenciales inhibidores de enzimas implicadas en la replicación de ADN a nivel molecular. Con este fin, se realizó la síntesis de una familia de chalconas y piridín-chalconas (21 compuestos sintetizados), empleando una técnica robusta, mediante la reacción de condensación aldólica entre aldehídos aromáticos y cetonas, también conocida como condensación de Claisen-Schmidt[1]. En primer lugar, se puso a punto la técnica de síntesis empleando cantidades equimoleculares de los reactivos en presencia de una solución básica de NaOH al 20 % en etanol. Este tipo de condensación ofrece un mecanismo de diasteroselección, produciendo mayoritariamente olefinas con estereoquímica *E*, como productos principales favorecidos por vías térmicas. Si bien mediante experimentos de Resonancia Magnética Nuclear, en los modos uni- y bidimensionales como ^{1}H, ^{1}H-^{1}H COSY y ^{1}H-^{1}H NOESY, no se observaron isómeros geométricos con estereoquímica *Z*, se pudo comprobar la existencia de subproductos que disminuían los rendimientos finales de síntesis para las estructuras esperadas. Se pudo atribuir el origen de productos secundarios de reacción sobre los sustratos de aldehídos utilizados (posiblemente surgidos por reacciones de Cannizzaro en forma de funcionalizaciones alcohol y ácido carboxílico) a través del análisis de espectros 1D de ^{1}H-RMN pertenecientes a crudos los cuales mostraron señales atribuidas a un grupo ácido carboxílico en 11.996 ppm. Para poner a punto la técnica de síntesis, se realizaron dichas reacciones empleando diferentes líquidos iónicos y catalizadores básicos, obteniendo los mejores resultados en las reacciones en las que se empleó metanol como solvente e hidróxido de bario al 20% como catalizador.

En cuanto a la actividad biológica, mediante ensayos a nivel molecular[2], se determinó que los compuestos (*E*)-2-(4-(4-metoxifentil)buta-1,3-dien-2-il)tiofeno y (*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(6-metoxipiridin-2-il)prop-2-en-1-ona (Figura 1), poseen capacidad de inhibición de la enzima *Taq* ADN polimerasa a concentraciones inferiores a 200µM.



(*E*)-2-(4-(4-methoxyphenyl)buta-1,3-dien-2-yl)thiophene



(*E*)-3-(4-chlorophenyl)-1-(6-methoxypyridin-2-yl)prop-2-en-1-one

Figura 1. Compuestos con actividad inhibidora de taq-polimerasa

Referencias:

1. Cave, G. W., Raston, C. L. *Chem. Commun*. **2000**, *22*, 2199-2200.
2. Garro, H. A., Manzur, J. M., Ciuffo, G. M., Tonn, C. E., Pungitore, C. R. *Bioorg. Med. Chem*. *Lett.* **2014**, *24*, 760–764

Agradecimientos: HDS agradece a CONICET (PIP 112-202001-01091 CO), a la Universidad Nacional de San Luis (PROICO 2/2620) y a la ANPCyT (PICT-2017-0785 Tipo D)

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
144

CICLOOLIGOMERIZACION *CLICK* DE AZIDO-ETENILCICLITOLES Y ESTUDIO DE SUS COMPLEJOS CON ANIONES MONOVALENTES

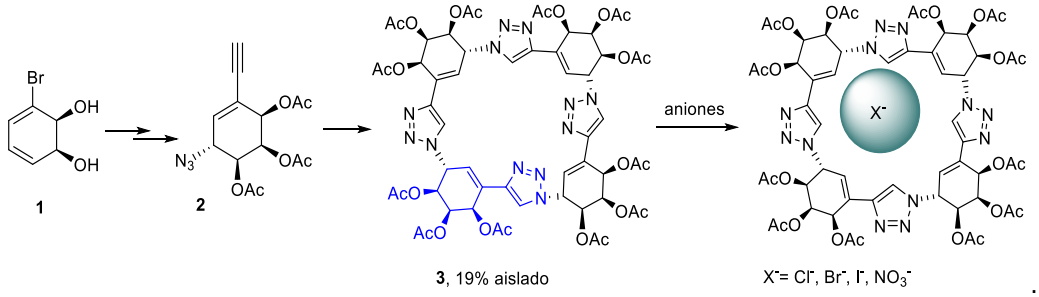
Grysette Daher,[1] Mark MacLachlan,[2] Nicolas Veiga[3] y **Gustavo Seoane**[1]

[1]: Depto. de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo 11300, Uruguay; [2]: Depto. de Química, Universidad de British Columbia, Vancouver, Canadá V6T 1Z1; [3]: Depto. Estrella Campos, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo 11300, Uruguay; gseoane@fq.edu.uy

Palabras claves: ciclooligomerización, Química *click*, complejos de inclusión.

La cicloadición de azidas y alquinos catalizada por Cu es una de las reacciones más usadas de la "química *click*",[1] con aplicaciones en síntesis de moléculas pequeñas y también de polímeros. En este marco se presenta la síntesis del azido-etenilciclitol **2** y su ciclooligomerización para formar un tetrámero cíclico, **3.** El monómero de partida fue sintetizado a partir de 3-bromociclohexa-3,5-dien-1,2-diol, **1**, obtenido por dihidroxilación enzimática de bromobenceno mediada por la cepa recombinante *E. coli* JM109(pDTG601).[2] Las condiciones de oligomerización *click* fueron optimizadas para maximizar el rendimiento de oligómeros cíclicos, permitiendo el aislamiento del ciclotetrámero **3** puro con un rendimiento de 19%, junto con otras fracciones conteniendo ciclopentámeros y ciclohexámeros.

El tetrámero **3** fue evaluado en su capacidad de formación de complejos de inclusión con diferentes especies (cationes, aniones y moléculas neutras), mostrando una gran preferencia por aniones. Los estudios computacionales y de RMN que se presentan muestran la formación de complejos de estequiometria 1:1 con halogenuros (cloruro, bromuro y ioduro) y con nitrato, ilustrando la flexibilidad de la cavidad para acomodar aniones de distinto tamaño y configuración.



Referencias:

1. Kolb, H.C.; Finn, M. G.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021
2. *Daher, G.; Seoane, G. Org. Biomol. Chem.*, **2022**,***20***, 1690–1698.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS DE BENCILEDENTERPENCETONAS PARA EL CONTROL DE *MONILINIA LAXA* EN HOSPEDEROS EL GÉNERO *PRUNUS* SP.

Valentina P. Silva[1], Alejandro M. Madrid[1], Susana B. Flores[1] y Katy Diaz[2]

[1] Laboratorio de Productos Naturales y Síntesis Orgánica (LPNSO) Departamento de Ciencias y Geografía, Universidad de Playa Ancha, Valparaíso, 2340000, Chile, silvapedrerosv@gmail.com. [2] Departamento de Química, Universidad Técnico Federico Santa María, Valparaíso, 2340000, Chile.

Palabras claves: Benciledenterpencetonas, *Monilinia laxa*, *Prunus* sp.

La pudrición parda es una enfermedad causada por el hongo *Monilinia laxa*, que afecta principalmente a las especies del género *Prunus* sp., árboles y arbustos de frutos con carozo de alto interés comercial como son duraznos, nectarines, cerezos, etc. La superficie cultivada a nivel mundial de carozos es cercana a los 25 millones de hectáreas y un agente causal de las importantes pérdidas de la producción mundial es el hongo *M. laxa* responsable aproximadamente de un 10% de merma de la productividad postcosecha total, por lo que es considerada una plaga cuarentenaria en múltiples países. El manejo de la enfermedad consiste en la aplicación de benzoamidazoles, pero su uso desmedido produjo la aparición de fenómenos de resistencia[1]. Ante estos antecedentes, sumado a las iniciativas que impulsan la seguridad, calidad alimentaria y estabilidad de la producción, surge el interés de sintetizar agentes antifúngicos a partir de sustratos naturales para su control. Las benciledenterpencetonas sintetizadas son el resultado de una reacción asistida por ultrasonido entre pulegona y una serie de aldehídos de origen vegetal, obteniendo un total de 5 híbridos, los cuales fueron testeados contra *M. laxa* determinando su concentración efectiva media (EC_{50}). Los resultados respaldan la actividad *in vitro* de la batería de compuestos sintetizada, destacando un valor de EC_{50} 16,71 µg/mL para el compuesto más activo y son contrastados con la evaluación de sus efectos *in vivo* en frutos de nectarinos. Para todos los casos, se ha comparado con la efectividad de las formulaciones comerciales disponibles para su control; Mystic® y BC-1000®. Los antecedentes obtenidos en este estudio impulsan la idea del uso de estas benciledenterpencetonas como una alternativa de control o como potenciales antifúngicos para el control de *M. laxa.*

Agradecimientos: Fondecyt Regular 1190424. Fondecyt Regular 1230311.

Referencias:

1. Mustafa, M. H., Bassi, D., Corre, M. N., Lino, L. O., Signoret, V., Quilot-Turion, B., & Cirilli, M., *Horticulturae* **2021**, 7, 115.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
146

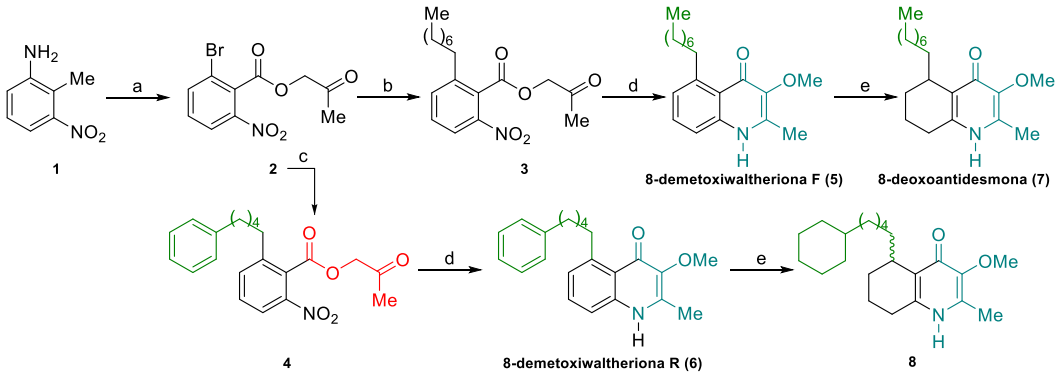
UN CAMINO, VARIAS ESTACIONES. SÍNTESIS TOTAL DE QUINOLONAS NO RUTÁCEAS ESTRUCTURALMENTE DIVERSAS

Esteban N. Colom,[1] **Sebastián O. Simonetti,[1,2]** Teodoro S. Kaufman[1,3] y Enrique L. Larghi[1,3]

[1]Instituto de Química Rosario - IQUIR (CONICET-UNR). [2]Área Didáctica de las Ciencias Experimentales FBIOyF (UNR). [3]Depto. de Química Orgánica FBIOyF (UNR). Email: simonetti@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: Síntesis Total, Quinolonas, Productos Naturales

Waltheria indica Linn. (Malvaceae) es una fuente importante de waltherionas, alcaloides quinolónicos con actividad biológica promisoria.[1,2] Para sintetizar estos compuestos se empleó la estrategia de *Síntesis Total orientada a la diversidad*, la cual vincula la *síntesis total* con la *síntesis orientada a la diversidad*, conceptualmente utilizada en química medicinal.[2] Comenzando con una reacción de Sandmeyer sobre **1**, seguido de oxidación bencílica y acetonilación se generó **2 (Esquema)**. El acoplamiento de **2** con la sal *n*-$C_8H_{17}BF_3K$ proveyó el intermediario **3**, mientras que con trifluoroborato de 5-fenil-1-pentilo otorgó el compuesto **4**. En ambos casos, reacciones subsiguientes de reducción, ciclación y metilación dieron lugar a los productos naturales **8-demetoxiwaltheriona F** (**5**) desde **3**, y **8-demetoxiwaltheriona R** (**6**) desde **4**. La reducción aromática de **5** generó al producto natural **8-deoxoantidesmona** (**7**), y desde **6** se obtuvo **8.**



Esquema. *Reactivos y condiciones:* a) *i*) 1. $NaNO_2$, HBr_{cc}, 0°C; 2. CuBr, HBr_{cc} (79%); *ii*) Na_2CO_3, $KMnO_4$, H_2O, 100°C (19%); *iii*) 1. K_2CO_3, DMF, t.a.; 2. α-cloroacetona, 0°C→60°C, 5 h (85%); b) *n*-octil-BF_3K, ^{t}BDPF, $Pd(AcO)_2$, K_2CO_3, H_2O, PhMe, reflujo (85%); c) 5-fenil-1-pentil-BF_3K, ^{t}BDPF, $Pd(AcO)_2$, K_2CO_3, H_2O, PhMe, reflujo (82%) d) *i*) Ni_2B, HCl 1M, MeOH, 60°C, 30 min; *ii*) $AcOH_{glacial}$, MO (60W, 150°C), 25 min, *iii*) MeI, K_2CO_3, *i*PrOH, 60°C, 3,5 h (24%, tres etapas para **5**; 18%, tres etapas para **6**); e) PtO_2, H_2 (1atm.), HCl 3M, EtOH, t.a., 5 h (56% para **7,** 99% para **8**).

Se presentarán las metodologías empleadas para la síntesis total de los tres productos naturales y se discutirán los desafíos sintéticos.

Referencias:

1. Liu, F. *J. Nat. Prod.* **2023**, *86*, 276-289.
2. a) Bolivar Avila, S. J. *et al. ACS Omega*, **2023**, *8*, 23174-23181; b) Arroyo Aguilar, A. A. *et al. Synthesis*, **2019,** *51*, 4253-4262; c) Arroyo Aguilar A. A. *et al. Org. Lett.,* **2018**, *20*, 5058-5061.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 147

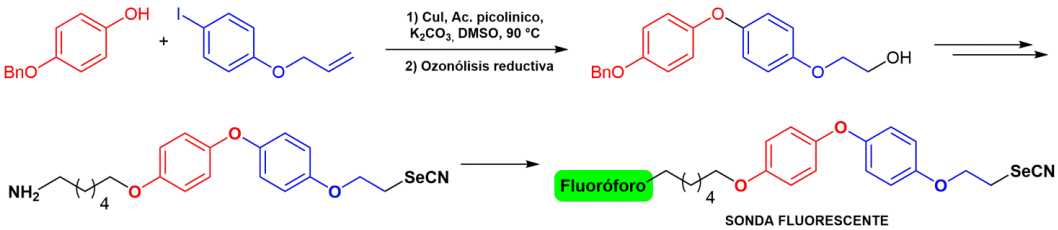
SÍNTESIS DE SONDA FLUORESCENTE BASADA EN SELENOCIANATO DE 4-FENOXIFENOXIETILO

Martina E. Beviglia, Melanie S. Ballesteros, Sergio H. Szajnman, **Juan M. Sonego** y Juan B. Rodríguez

UMYMFOR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, FCEN, UBA, Ciudad de Buenos Aires, C1428EHA, Argentina, jmsonego@qo.fcen.uba.ar).

Palabras claves: Sonda fluorescente, *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii.*

Tiocianato de 4-fenoxifenoxietilo (WC-9) y sus análogos son potentes inhibidores del crecimiento tanto de *Trypanosoma cruzi* y como de *Toxoplasma gondii.* Particularmente, en *T. cruzi* WC-9 es inhibidor no competitivo de escualeno sintetasa glicosomal y mitocondrial.[1] Sin embargo, WC-9 resultó inactivo sobre la farnesil difosfato sintetasa recombinante expresada en *E. coli.*[2] Este hecho sumado a la falta de información cristalográfica de estas enzimas unidas al WC-9 no permite comprender íntimamente el mecanismo de acción involucrado. Por esta razón se decidió sintetizar una sonda fluorescente incorporando un fluoróforo a este compuesto para realizar estudios de microscopía de fluorescencia confocal. La decisión de reemplazar el átomo de azufre del WC-9 por uno de selenio proviene de la mejora en la actividad observada en estos análogos.[3] La síntesis de la sonda se realizó, según se muestra en el esquema, a partir de un acoplamiento cruzado entre un fenol y un ioduro de arilo catalizado por CuI, seguido de una ozonólisis reductiva, la posterior adición de una cadena lateral de 6 carbonos que permita el acoplamiento final del fluoróforo evitando la posibilidad de FRET y, por último, la introducción por sustitución del selenocianato.



La sonda así sintetizada será utilizada para diversos experimentos de microscopía de fluorescencia que permitan comprender el mecanismo de acción implicado.

Referencias:

1. Chao, M. N.; Matiuzzi, C. E.; Storey, M.; Li, C.; Szajnman, S. H.; Docampo, R.; Moreno, S. N. J.; Rodriguez, J. B. *ChemMedChem.* **2015**, *10* , 1094–1108.
2. Urbina, J. A., Concepcion, J. L., Montalvetti, A., Rodriguez, J. B., Docampo, R. *Antimicrob. Agents Chemother*. **2003**, *47*, 2047-2050.
3. Chao, M. N., Storey, M., Li, C., Rodríguez, M. G., Di Salvo, F., Szajnman, S. H., Moreno, S. N. J., Docampo, R., Rodriguez, J. B. *Bioorg. Med. Chem*. **2017**, *25*, 6435-6449.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 148

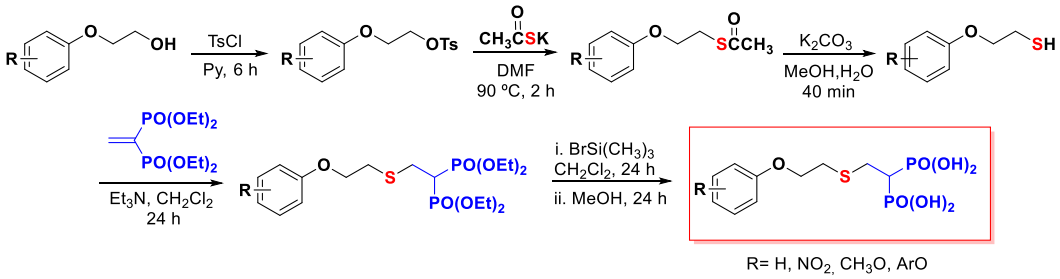
SÍNTESIS DE FENOXIETILTIOETIL-1,1-BISFOSFONATOS COMO POTENCIALES AGENTES ANTIPARASITARIOS

Pilar E. Chahin, Ignacio Agrest, Tobías Viola Aprea, Sergio H. Szajnman, **Juan M. Sonego** y Juan B. Rodríguez

UMYMFOR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, FCEN, UBA, Ciudad de Buenos Aires, C1428EHA, Argentina, jmsonego@qo.fcen.uba.ar.

Palabras claves: fenoxietiltioetil-1,1-bisfosfonatos, *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii*.

Tiocianato de 4-fenoxifenoxietilo (WC-9) y sus derivados fluorados, así como diversos bisfosfonatos son potentes inhibidores de la proliferación de *Trypanosoma cruzi* y *Toxoplasma gondii,* parásitos responsables de la enfermedad de Chagas y la toxoplasmosis, respectivamente.[1,2] Ambas familias de compuestos inhiben la actividad enzimática de escualeno sintetasa (*Tc*SQS), siendo farnesil difosfato sintetasa el blanco primario de los bisfosfonatos. Estas enzimas están implicadas en la biosíntesis de isoprenoides. Algunos compuestos híbridos, que presentan efectos combinados de ambos grupos funcionales, mostraron niveles de actividad sub-micromolar contra la proliferación de *T. gondii*.[1] En este trabajo se llevó a cabo la síntesis de una familia de compuestos híbridos con el objetivo de realizar un estudio de relación estructura-actividad.



Los ariloxietilalcoholes sintetizados a partir de distintos fenoles y bromoetanol, fueron tosilados y, posteriormente, hechos reaccionar con tioacetato de potasio para introducir un átomo de azufre en la molécula. Estos compuestos fueron hidrolizados y los tioles obtenidos se adicionaron en forma conjugada a vinilbisfosfonato para generar los compuestos híbridos. Finalmente, se realizó la hidrólisis de los bisfosfonatos para la obtención de los correspondientes ácidos bisfosfónicos. Todas las reacciones involucradas poseen rendimientos de buenos a excelentes.

Referencias:

1. Chao, M. N.; Matiuzzi, C. E.; Storey, M.; Li, C.; Szajnman, S. H.; Docampo, R.; Moreno, S. N. J.; Rodriguez, J. B. *ChemMedChem* **2015**, *10*, 1094–1108.
2. Rodrígues-Poveda, C. A.; González-Pacanowska, D.; Szajnman, S. H.; Rodríguez, J. B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 4483–4486.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

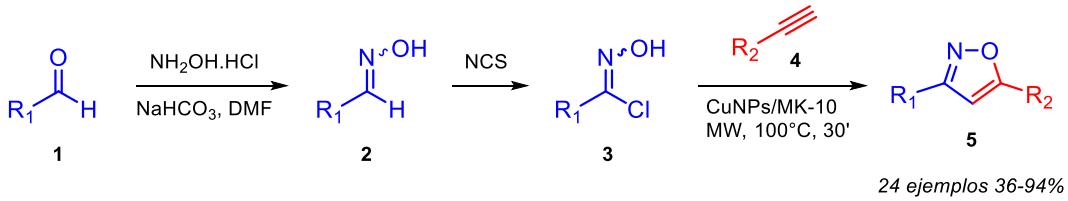
SÍNTESIS ONE-POT DE 3,5-ISOXAZOLES VÍA CICLOADICIÓN [3+2] CATALIZADA POR CUNPS/MK-10

Santiago A. Stabile, Esteban E. Bjerg y Gabriel E. Radivoy

INQUISUR – Instituto de Química del Sur (CONICET-UNS) – Grupo de Nanocatálisis y Síntesis Orgánica del Sur (NANOSYN). Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, CP: 8000 Buenos Aires, Argentina. **santiago.stabile@uns.edu.ar**

Palabras claves: nanocatálisis, isoxazoles, química click.

La química click, en particular la cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (CuAAC) ha tenido un gran desarrollo durante los últimos años, permitiendo el empleo de catalizadores heterogéneos para llevar a cabo esta transformación.[1] Por otra parte, el empleo de óxidos de nitrilo como dipolos para este tipo de cicloadiciones [3+2] permite la obtención regioselectiva de 3,5-isoxazoles. La formación de este heterociclo puede ser catalizada por especies de cobre (I) homogéneas,[2] sin embargo existen pocos trabajos en la literatura acerca del empleo de catalizadores heterogéneos de cobre.[3] Es por ello que en este trabajo se estudió la síntesis de isoxazoles 3,5-disustituidos catalizada por CuNPs soportadas sobre montmorillonita K10 (CuNPs/MK-10). Como puede observarse en el **Esquema 1**, se planteó un proceso one pot secuencial, generando cloruros de N-hidroxiimidoilo (**3**, precursores del óxido de nitrilo), a partir de aldehídos.



Esquema 1. Síntesis one pot de 3,5-isoxazoles catalizada por CuNPs/MK-10.

La reacción de cicloadición fue asistida por microondas (MW) permitiendo disminuir los tiempos de reacción sin pérdida de selectividad y/o rendimiento. Además, este sistema permite trabajar con distintos tipos de aldehídos y alquinos, entre los que se incluyen derivados de piridina, tiofeno o vainillina, generando los correspondientes isoxazoles (**5**) con muy buenos rendimientos. En contraste, al emplear aldehídos alifáticos se observó un descenso del rendimiento, debido a la inestabilidad de sus correspondientes óxidos de nitrilo. Finalmente, cabe destacar que el catalizador se pudo reutilizar en 4 ciclos consecutivos, sin pérdida de actividad.

Referencias:

1. Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (9), 2516–2528.
2. Hansen, T. V.; Wu, P.; Fokin, V. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7761-7764.
3. Chanda, K.; Rej, S.; Huang, M. H. *Nanoscale* **2013**, *5*, 12494-12501.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
150

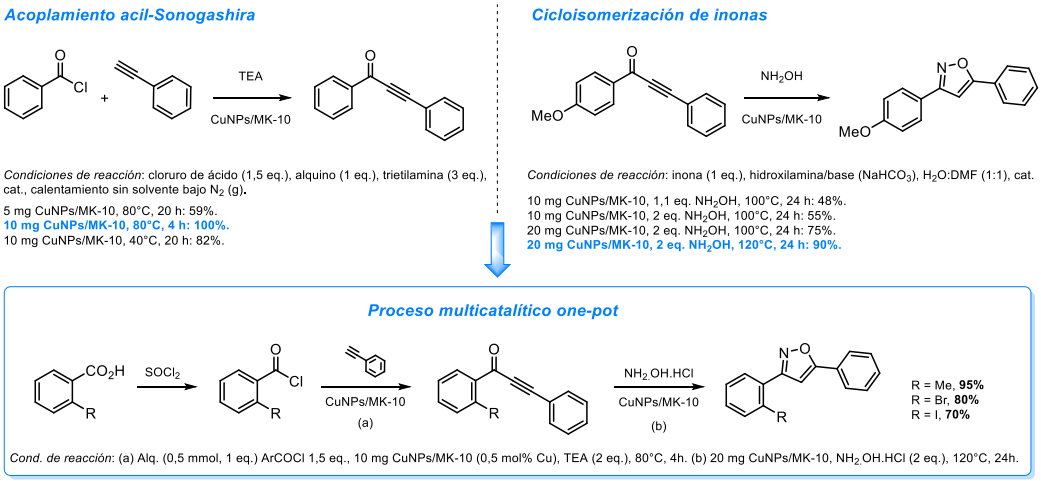
AUTOCATÁLISIS SECUENCIAL POR CUNPS/MK-10 EN LA SÍNTESIS ONE-POT DE 3,5-ISOXAZOLES A PARTIR DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Santiago A. Stabile y Gabriel E. Radivoy

INQUISUR – Instituto de Química del Sur (CONICET-UNS) – Grupo de Nanocatálisis y Síntesis Orgánica del Sur (NANOSYN). Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, CP: 8000 Buenos Aires, Argentina. **santiago.stabile@uns.edu.ar**

Palabras claves: Acoplamiento acil-Sonogashira, multicatálisis, cicloisomerización, isoxazoles.

Los sistemas multicatalíticos, ya sea de autocatálisis o catálisis ortogonal, resultan muy atractivos en síntesis orgánica, debido a que reducen tiempos de reacción, desechos y costos, presentando así vías de síntesis más sustentables.[1] Considerando las ventajas de este tipo de procesos, en este trabajo se presenta un protocolo de catálisis dual secuencial promovido por nanopartículas de cobre soportadas en montmorillonita K10 (CuNPs/MK-10). El mismo consta de dos etapas, comenzando por el acoplamiento entre cloruros de ácido y alquinos terminales, que permite la obtención de α-alquinilcetonas (inonas),[2] seguido de la cicloisomerización de las mismas para dar lugar a los 3,5-isoxazoles.[3] El desarrollo del proceso multicatalítico se muestra en el **Esquema 1**.



Esquema 1. Proceso de catálisis dual promovida por CuNPs/MK-10 para el acceso a 3,5-isoxazoles.

Esta optimización permite concluir que el catalizador CuNPs/MK-10 puede actuar promoviendo secuencialmente ambas reacciones, generando así una vía eficiente para el acceso a isoxazoles 3,5-disustituidos.

Referencias:

1. Martínez, S.; Veth, L.; Lainer, B.; Dydio, P. *ACS Catal*. **2021**, *11*, 3891-3915.
2. Wang, K.; Yang, L.; Zhao, W.; Cao, L.; Sun, Z.; Zhang, F. *Green Chem*. **2017**, *19*, 1949.
3. Duan, M.; Hou, G.; Zhao, Y.; Zhu, C.; Song, C. *J. Org. Chem*. **2022**, *87*, 11222-11225.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

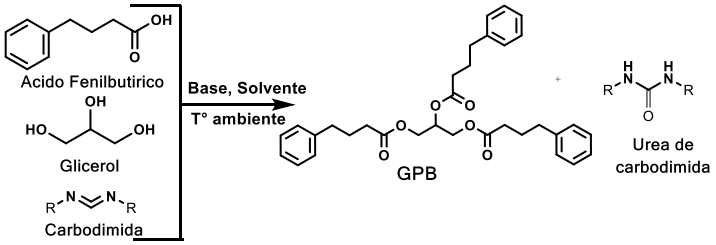
SO
151

UNA VÍA ALTERNATIVA PARA LA SÍNTESIS DE FENILBUTIRATO DE GLICEROL

Laura F. Suchetti [a], Gabriela Foray [a], Tomás C. Tempesti [b] y Carlos G. Ferrayoli [a]
[a] CEPROCOR, Ministerio de Ciencia y Tecnología de la Provincia de Córdoba, Álvarez de Arenales 180, X5004AAP, Córdoba, Argentina
[b] INFIQC (CONICET), Dpto. de Química Orgánica, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria s/n, Córdoba, 5000, Córdoba, Argentina. Email: lsuchetti@gmail.com

Palabras claves: hiperamonemia, medicamentos huérfanos, carbodiimidas.

El fenilbutirato de glicerol (GPB) es un medicamento huérfano que se desarrolló y aprobó en 2013 como Ravicti® para el tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea (CU).[1] El GPB es una formulación líquida de triglicéridos que consta de tres moléculas de ácido fenilbutírico (PBA) unidas a un esqueleto de glicerol. Experimentalmente el GPB puede obtenerse mediante la esterificación del PBA con el glicerol. En los métodos informados en literatura se utilizan los haluros de acilo como agentes esterificantes, para lo cual es necesario el uso de reactivos halogenantes como el cloruro de tionilo, que resulta de gran toxicidad. [2,3] En estos métodos se requiere una purificación adicional por cromatografía en columna, por lo que se utiliza y desecha gran cantidad de solvente. Además, se emplean solventes de clase 2, solventes de alto potencial tóxico, clasificados en la directriz (ICH) Q3C (R6) del "Consejo Internacional para la Armonización



de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos para Uso Humano".[4] En el presente trabajo se estudió la esterificación del PBA con el glicerol empleando las carbodiimidas N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N-etil N-(3-dimetilamino) carbodiimida (EDC) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) como agentes de acoplamiento. Para optimizar las condiciones de reacción, se evaluó el tipo de solvente, la cantidad y el tipo de catalizador básico y la relación molar entre el glicerol y el PBA. Se obtuvo el GPB con altos rendimientos (85-100%) en reacciones que implican condiciones suaves, en un solo paso y empleando solventes de clase 3, de bajo potencial tóxico. El EDC resultó ser el agente más efectivo, ya que a partir de éste se consiguió obtener un producto con alto rendimiento (92%) y altamente puro (99%) directamente de la mezcla de reacción, sin necesidad de un paso posterior de purificación.

Referencias:

1. J. G. Thoene, The Journal of pediatrics. 1999, **134**, *3*, 255-256
2. Process for the preparation of glycerol phenilbutyrate. Publication Number WO/**2015**/063659.
3. Glycerol phenyl butyrate esters. Publication Number EP 2 607 366 A. Publication data: 26.06.2013
4. ICH, Guideline. Q3c (R6) on Impurities: Guideline for Residual Solvents. Switzerland. **2016.**

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 152

SÍNTESIS DE DERIVADOS PRENILADOS DEL 5-METILRESORCINOL CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA CONTRA *BOTRYTIS CINEREA*

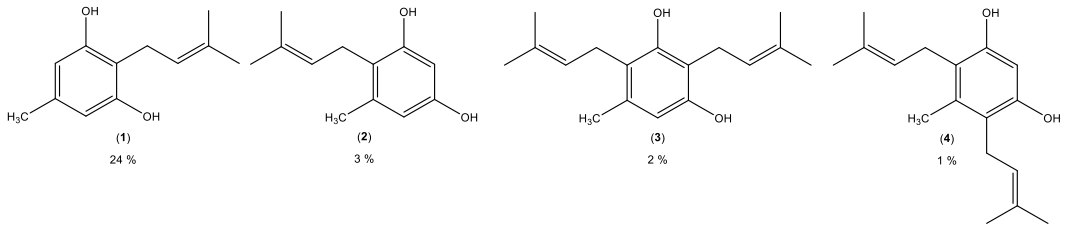
Lautaro L. Taborga[1], Romanet S. Berrios[1], Dioni A, Arrieche[1], Ligia J. Llovera[1] y Andrés F. Olea[2]

[1] Laboratorio de Productos Naturales, Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso, 2340000, Chile, ligia.llovera@usm.cl, romanet.berrios@usm.cl, dioni.arrieche@usm.cl, lautaro.taborga@usm.cl.

[2] Instituto de Ciencias Químicas Aplicadas, Facultad de Ingeniería, Universidad Autónoma de Chile, Llano Subercaseaux 2801, San Miguel, Santiago, 8900000, Chile, andres.olea@uautonoma.cl.

Palabras claves: Síntesis orgánica, prenilfenoles, *Botrytis cinerea*.

Botrytis cinerea, conocido como “moho gris”, es un hongo necrotrófico que provoca daños significativos en varias plantas, generando pérdidas considerables a nivel mundial. Su acción destructiva se basa en la colonización de los tejidos muertos.[1] Para su control fungicida, el BC1000 se ha empleado comercialmente por ser un producto natural de baja toxicidad. Análogamente, los fenoles prenilados hallados en productos marinos y vegetales presentan diversas actividades biológicas, incluyendo propiedades antifúngicas.[3] Estas moléculas son prometedoras para un estudio antifúngico. En este contexto, nos centramos en sintetizar derivados del prenilfenol por la reacción de Friedel-Crafts con el 5-metilresorcinol, utilizando microondas para mejorar la eficiencia. Logramos con éxito la síntesis de cuatro nuevos derivados (**1-4**) del 5-metilresorcinol mediante el acoplamiento con el prenilfenol y $ZnCl_2$ como catalizador. La reacción se llevó a cabo en un reactor de microondas a 60 ºC por 30 minutos. La purificación se realizó por cromatografía de columna flash. A pesar de los rendimientos moderados (1 – 24 %), los derivados obtenidos (**1-4**) presentaron alto grado de pureza, confirmada por espectroscopia de RMN (1D y 2D). Estos nuevos derivados del 5-metilresorcinol prenilado se evaluarán contra *B. cinerea*. Estos resultados podrían aportar a prácticas agrícolas más sostenibles y al desarrollo de alternativas eco amigable.



Referencias:

1. Petrash, S; Silva, C.J; Mesquida-Pesci, S.D; Gallegos, K; Van de Abeele, C; Papin, V; Fernadez-Acero, F.J; Knapp, S.J; Blanco-Ulate, B. *Frontiers in Plant Science.* **2019**,*10*, 1-17.
2. Gong, S.J.; Hao, J.J.; Xia, Y.Y; Liu, X.L.; Li, J.Q. *Pest Manag. Sci*. **2009**, *65*, 1337-1343.
3. Vergara, A.P; Conteras, J.A; Osorio, M.E; Carvajal, M.A. **2015**, *60*, 3069-3073.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
153

MEJORA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE ZOLPIDEM BASE PARA RESOLVER PROBLEMA DE ABASTECIMIENTO DE INSUMOS

Lucía Tallone, Juan Arata, Ana Lisa Tiscornia, Fernando Alonso, Constanza Mangone, Julieta Leitofuter y Ma. Beatriz García.

GADOR S. A. DIVISIÓN FARMOQUÍMICA. Calle 10 Nº 103, 1629, Parque Industrial Pilar, Buenos Aires Argentina.
cmangone@gador.com

Pálabras clave: Zolpidem, proceso industrial, aminólisis

El Tartrato de Zolpidem es un hipnótico que pertenece al grupo de las benzodiazepinas y está indicado para los trastornos en el ritmo del sueño. La fabricación de este principio activo (IFA) se realiza en Gador hace más de 25 años, por necesidades de mercado de lograr un costo más competitivo se requirió una revisión del proceso de síntesis. En la tecnología original, el intermediario clave del proceso, Zolpidem base (ZB), se obtiene a partir de la esterificación con metanol del ácido **1** y posterior aminólisis con Dimetilamina (DMA) en etilenglicol (Figura 1). La DMA no se comercializa en ese solvente y debe prepararse a partir de DMA anhidra. El proceso de aminólisis requiere varias horas de reacción a temperatura (60-75°C) e implica condiciones de presión para evitar pérdidas del reactivo.

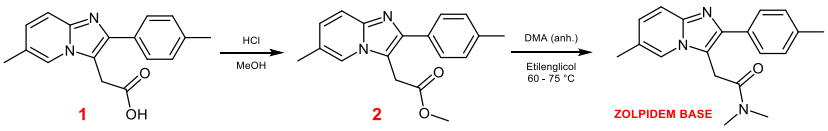


Figura 1. Tecnología original

Recientemente, frente al desafío de la falta de provisión de DMA anhidra a nivel mundial, fue necesario evaluar su reemplazo por la variante acuosa (DMA 60%). La presencia de agua al emplear el proceso original dio lugar al producto de hidrólisis atribuible a los prolongados tiempos de reacción, por este motivo se evaluó como alternativa sintética un nuevo proceso que involucra la activación de **1** mediante la formación del aducto activado **3** y su reacción con la amina en solución acuosa (Figura 2). En estas condiciones, la alta nucleofilicidad de la amina frente al agua, junto con una cinética de reacción más rápida, aseguran la completa selectividad hacia la formación de la amida y la ausencia completa del producto de hidrólisis.

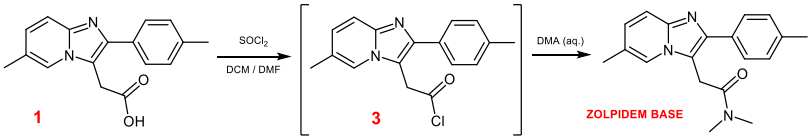


Figura 2. Nueva tecnología

En el presente trabajo se expondrá el desarrollo de la nueva tecnología, puesta a punto y su posterior escalado por 120 kg. Se mostrará un buen ejemplo de cómo se logró sortear con éxito el problema de provisión de insumos logrando además una significativa simplificación del proceso que permitió reducir los tiempos de manufactura en un 70%.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
154

RUTA SINTÉTICA EFICIENTE HACIA ISOCRIPTOLEPINA Y SU ISÓMERO 11-METIL-11*H*-INDOLO[3,2-*c*]QUINOLINA

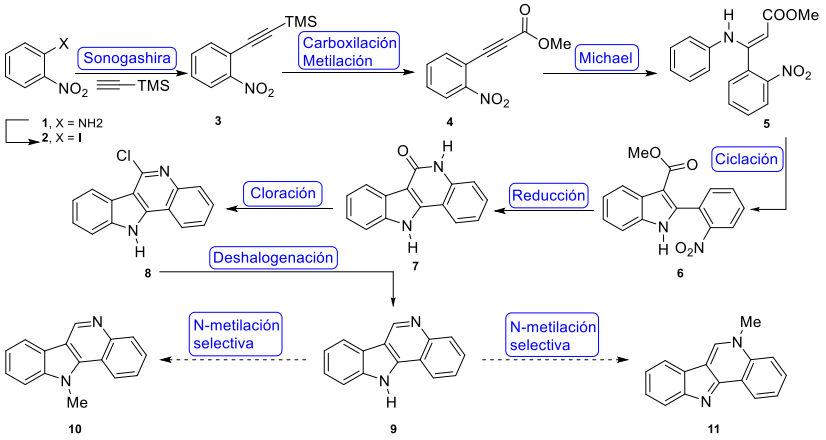
Elida N. Thobokholt, Teodoro S. Kaufman, Enrique L. Larghi y Andrea B. J. Bracca.

Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), Departamento de química orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, 2000, Argentina, thobokholt@iquir-conicet.gov.ar.

Palabras claves: Indoloquinolinas, Alcaloides, Síntesis total.

Isocriptolepina (**11**) fue aislada de *Cryptolepis sanguinolenta*. Se especula con que la presencia y posición de un grupo metilo afectan la actividad[1] de este tipo de compuestos (intercalantes de ADN y antipalúdicos).[2] Por ello, se plantea la síntesis de isocriptolepina y su isómero **10**.

La síntesis comenzó con una yodación de Sandmayer de *orto*-nitroanilina (**1**), hacia **2 (Esquema)** y éste fue sometido a una reacción de Sonogashira con (trimetilsilil)acetileno para obtener **3.** Luego, la deprotección/carboxilación del alquino seguida de metilación dio lugar al éster propargílico **4**, mientras que la subsecuente adición de Michael de anilina sobre **4** generó el compuesto **5**, cuya ciclación promovida por Pd en condiciones oxidativas (AgOAc) permitió obtener el indol 2,3-disustituido **6**. La posterior reducción del nitro mediada por Fe^0 y NH_4Cl, y la concomitante lactamización del producto permitieron obtener *nor*-isocriptolepinona (**7**), cuya cloración y posterior deshalogenación condujeron a la indoloquinolina **9**. Diferentes condiciones de *N*-metilación selectiva de **9** (Me_2CO_3 en condiciones eco-amigables y similares), producirán los regioisómeros metilados (**10** y **11**).



Esquema. Metodología sintética para la obtención de Isocriptolepina (**11**) y su regioisómero **10**.

Referencias:

1. Cimanga, K.; De Bruyne, T.; Turger, C. A. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 688-691.
2. Sharaf, M. H. M.; Schiff Jr., P. L.; Martin, G. E. J. *Heterocyclic Chem*. **1996**, *33*, 239-243.
3. Mendez, M. V.; Heredia, D. A.; Larghi. E. L.; Bracca, A. B. J.; Kaufman, T. S. *RSC Adv*, **2017**,*7*, 28298-28307.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
155

EXPLORANDO NUEVAS RUTAS SINTÉTICAS: INVESTIGACIÓN MECANÍSTICA DE LA FORMACIÓN DE FOSFACENO DESDE NITROQUINOLINA Y FOSFINA

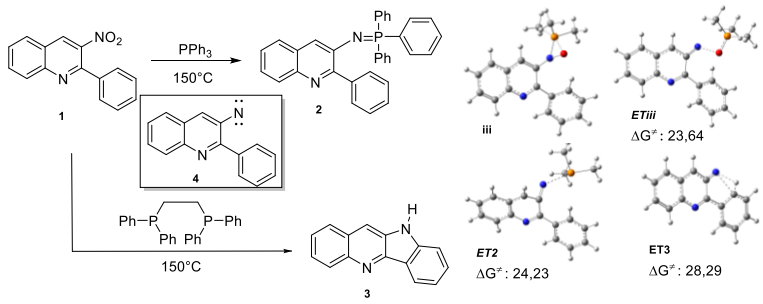
Elida N. Thobokholt, Sebastián O. Simonetti, Teodoro S. Kaufman, Enrique L. Larghi y Andrea B. J. Bracca.

Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), Departamento de química orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, 2000, Argentina, thobokholt@iquir-conicet.gov.ar.

Palabras claves: Fosfaceno, DFT, mecanismo de reacción.

Durante nuestra síntesis total de quindolina[1] observamos que la reacción de la nitroquinolina **1** con PPh_3 a 150 °C en ausencia de solvente daba lugar al fosfaceno **2** con 87% de rendimiento, en vez del tetraciclo deseado **3.** Bajo las mismas condiciones, el uso de DPPE permitió obtener quindolina (**3**) con un 82% de rendimiento (**Esquema**). Esta es la primera vez que se obtiene un fosfaceno por reacción directa entre un nitroaromático y PPh_3. Estos hallazgos inesperados y el sorprendentemente elevado rendimiento de la transformación, que sugiere su potencial utilidad en síntesis, motivaron un estudio sobre las razones detrás de la generación del fosfaceno **2**.

Con el fin de racionalizar la formación del fosfaceno observado, se propuso un mecanismo que involucra la participación secuencial de tres moléculas de PPh_3 y en donde la nitroquinolina forma un nitreno intermediario. Para respaldar esta propuesta, se realizaron cálculos de DFT en el nivel teórico m062x/6-31g*//6-311+g**. El mecanismo sugerido implicaría la formación de un intermediario nitreno (**4**) resultante de la apertura secuencial de un anillo de oxaazafosfano (***iii)*** con una energía de activación de 23,64 kcal/mol. A su vez, el intermediario **4** podría dar lugar tanto al producto ciclado **3** como al fosfaceno **2**, observándose una menor energía de activación para la formación del fosfaceno (**ET2** 24,23 kcal/mol vs. **ET3** 28,29 kcal/mol). Se discutirán los intermediarios y estados de transición observados y los perfiles de energía de las rutas planteadas.



Esquema. Metodología sintética para la obtención de **2** y estudio teórico realizado. Energías en kcal/mol.

Referencias:

1. Thobokholt, E. N.; Simonetti, S. O.; Kaufman, T. S.; Larghi, E. L.; Bracca, A. B. J. *RSC Adv.* **2023**, *13*, 13715–13724.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

NUEVOS ECOTENSOACTIVOS TIPO GEMINI

Gerónimo Tognotti, Carolina G. Gutierrez, Laura M. Machuca y Marcelo C. Murguía

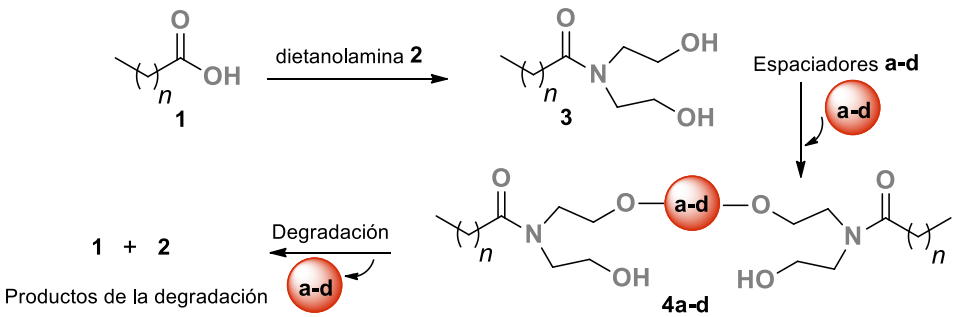
Laboratorio de Química Aplicada, Cátedra de Química Orgánica, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, 3000, Argentina, e-mail: gerotognotti@gmail.com

Palabras claves: ecotensoactivos, Gemini no iónicos, humectantes

Las propiedades de los geminis se basan principalmente en sus estructuras (grupo que conforma la cabeza, la fracción hidrofóbica y el espaciador). El efecto de la longitud de la cadena hidrofóbica ha sido investigado en mayor medida que la estructura del espaciador, siendo este un factor importante con relación a sus propiedades de uso final.

Los geminis son utilizados como detergentes, humectantes, emulsionantes, y biocidas. Sin embargo, según como sea la estructura química, pueden ser tóxicos y perjudiciales para el medio ambiente. La Organización Mundial de la salud (OMS) hace énfasis en la utilización de procesos amigables con el ambiente, entre los que se incluyen productos químicos con menor toxicidad y ecotensoactivos.[1]

En el presente trabajo se utilizaron diferentes estrategias sintéticas para obtener ecotensoactivos potencialmente biodegradables a partir de reactivos provenientes de fuentes naturales. Se empleó ácido láurico (**1**) como materia prima. La reacción de **1** con dietanolamina (**2**) dio como producto la amida (**3**), con una conversión del 99%. Posteriormente, la reacción de 2 equivalentes de **3** con 1 equivalente de diferentes espaciadores (**a-d**), dieron por resultado los ecotensoactivos (**4a-d**). Los rendimientos globales fueron altos, en el orden de 79-91%.



Las moléculas **4a-d** se aislaron, se purificaron, y se caracterizaron estructuralmente por RMN. Además, se determinaron sus propiedades activas de superficie y se realizaron ensayos de degradación, obteniéndose resultados promisorios y comparables a una serie de ecotensioactivos reportados en la literatura abierta.

Referencias:

1. Develter, D.; Malaise, P. *Green Chemistry*. **2012**, *1*, 1-12.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
157

NEOGLICOCONJUGADOS CON GALACTOFURANOSA TERMINAL COMO BIOMARCADORES PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS. SÍNTESIS, FUNCIONALIZACIÓN Y CONJUGACIÓN

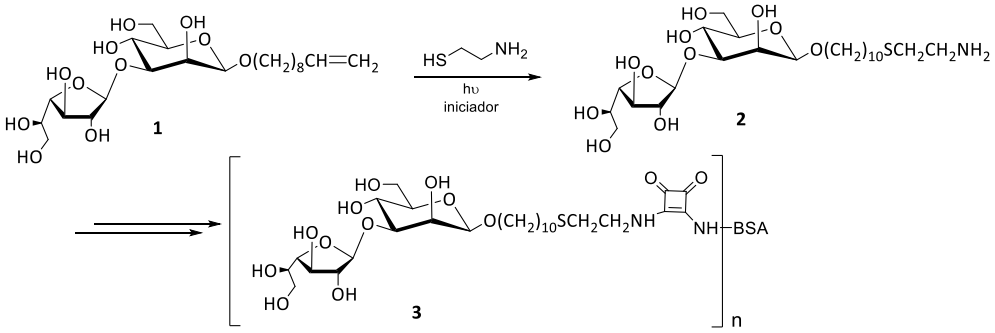
Linda Toro Melgarejo, María Eugenia Giorgi, Carla Marino

Universidad de Buenos Aires, CIHIDECAR CONICET-UBA, Dpto. de Química. Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires (1428), Argentina. e-mail: ltoromelgarejo@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: reacción tiol-eno, neoglicoconjugados, antígeno

Múltiples esfuerzos se dirigen al desarrollo de biomarcadores eficaces para el diagnóstico y la evaluación de la respuesta terapéutica de la enfermedad de Chagas. Varios estudios han estado dirigidos a los anticuerpos desarrollados en los pacientes chagásicos contra antígenos conteniendo unidades terminales de α-D-Gal*p*. Estas unidades son abundantes en las mucinas que expresa el *Trypanosoma cruzi* en el estadío del huésped mamífero y, al estar ausentes en los glicoconjugados de mamíferos, son inmunogénicas. Sin embargo, estos antígenos sintéticos con α-D-Gal*p* presentan reacción cruzada con anticuerpos no específicos y anticuerpos desarrollados contra otros patógenos. En búsqueda de biomarcadores con especificidad complementaria a los ya disponibles, se han preparado neoglicoproteínas con el motivo β-D-Gal*f*(1→3)-D-Man*p* y se demostró que interaccionan específicamente con anticuerpos desarrollados por pacientes chagásicos.[1]

En nuestro laboratorio habíamos descripto la síntesis de derivados de β-D-Gal*f*(1→3)-D-Man*p*.[2] En esta presentación describimos la funcionalización eficiente de **1** mediante una reacción "tiol-eno" con cisteamina, para dar **2**, la conjugación con BSA por el método del escuarato[3] para dar **3**, y la caracterización de este neoglicoconjugado. Se estudiaron diferentes condiciones para optimizar esta reacción "tiol-eno". Se planea evaluar la potencialidad de **3** como marcador de la enfermedad de Chagas en pacientes pediátricos congénitos.



Referencias:

1. Ortega-Rodriguez, U. *et al. Methods Mol Biol*. **2019**; *1955*; 287-308.
2. Baldoni, L.; Marino, C. *Carbohydr. Res*. **2013**; *374*; 75-81.
3. Lopez, R. et al. *Carbohydr. Res*. **2019**; *478*; 58-67.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
158

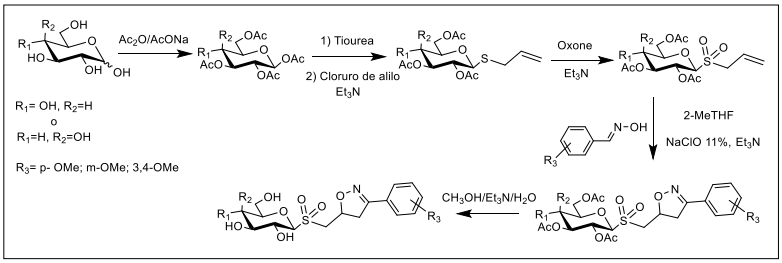
DISEÑO DE *S*-GLICOSIL ISOXAZOLINAS COMO POTENCIALES ANTITUMORALES

Josué M. Torres Castaño, Macarena S. Le Pors, Darío Vargas, Leonardo E. Riafrecha, Pedro A. Colinas.

GICAR, CEDECOR (UNLP-CICBA), 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

Palabras claves: *S*-glicósidos, Anhidrasa carbónica, antitumorales

Una estrategia que se ha desarrollado en los últimos años para el tratamiento del cáncer es dirigir la búsqueda a nuevos glicomiméticos que actúen selectivamente en la inhibición de la anhidrasa carbónica (AC) IX y XII, isoformas que se encuentran sobreexpresadas en células tumorales.[1] Desde hace varios años nuestro grupo ha puesto foco en la síntesis de glicomiméticos como inhibidores selectivos de estas isozimas. Con el objetivo de evitar que el enlace *O*-glicósido presente en el carbohidrato sea hidrolizado por las glicosidasas se plantea el reemplazo del oxígeno anomérico por un átomo de azufre, este tipo de analogía presenta alta estabilidad manteniendo su actividad biológica prácticamente inalterada. Por lo expuesto se realizó la síntesis de una serie de *S*-glicosil isoxazolinas siendo el anillo de isoxazolina el que actúa como espaciador entre el carbohidrato y el grupo metoxifenilo (farmacóforo conocido para la inhibición de la AC).



Para la síntesis de estos compuestos se partió del azúcar reductor correspondiente, el cual después de ser acetilado, se hizo reaccionar para obtener los tioglicósidos con buenos rendimientos (80-85%). Luego “in situ” se hizo reaccionar con cloruro de alilo, utilizando trietilamina como catalizador. Posteriormente se realizó la oxidación del S utilizando como agente oxidante Oxone (65%) y finalmente se realizó la cicloadición de óxidos de nitrilo a los *S*-alil glicósidos en un medio bifásico de poco impacto ambiental para obtener los productos deseados (50-60%).[2] Los productos obtenidos fueron desprotegidos utilizando la mezcla ternaria $MeOH/Et_3N/H_2O$ (80%).

Referencias:

1. Riafrecha, L. E.; Rodríguez, O. M.; Vullo, D.; Supuran, C. T.; Colinas, P. A. Bioorg. Med. Chem. **2014**, 22, 5308-5314.
2. Le Pors, M. S.; Barri, I. A.; Riafrecha, L. E.; Echeverría, G. A.; Piro, O. E.; Colinas, P. A. *ChemistrySelect*. **2022**, 7, e202104379.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
159

SÍNTESIS DE GALACTOFURANÓSIDOS DE *LEISHMANIA* PARA EL DESARROLLO DE TESTS DE DIAGNÓSTICO

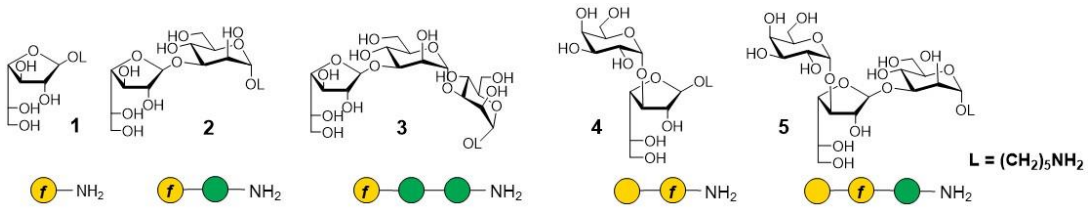
Carolina S. Touloumdjian[1], Eleonora Elhalem[1,3], María Julieta Comin[1,3], Santiago E. Herrera[2] y Lucía Gandolfi Donadío[1,3].

[1]Departamento de Ingredientes Activos y Biorrefinería, Instituto Nacional de Tecnología Industrial, San Martín B1650, Buenos Aires, Argentina. [2]Instituto de Química Física de los Materiales, Medio Ambiente y Energía, CONICET, Ciudad Universitaria, Pabellón 2, Buenos Aires C1428EHA, Argentina. [3]CONICET. ctouloumdjian@inti.gob.ar

Palabras claves: *Leishmania*, diagnóstico, carbohidratos.

Leishmania braziliensis es el principal agente causante de leishmaniasis tegumentaria americana (LTA), endémica en Argentina.[1] El LPG y los GIPLs de *Leishmania* son glicolípidos de superficie muy abundantes y altamente inmunogénicos,[2,3] lo que los hace atractivos para el desarrollo de tests de diagnóstico específicos. En particular, el LPG y los GIPLs de *L. braziliensis* contienen unidades de galactofuranosa (Gal*f*), un azúcar xenobiótico cuya antigenicidad ha sido probada.[4] Por esta razón, se planteó la síntesis de fragmentos constitutivos de estos glicanos que contengan Gal*f* (los compuestos **1**-**5**) para evaluar su capacidad de interaccionar con anticuerpos en suero de individuos infectados a través de técnicas de detección electroquímica, que se caracterizan por su alta sensibilidad y bajo costo.[5]

En trabajos previos, se presentó la síntesis de los compuestos **1**, **2** y **4**. En esta oportunidad, además de presentar las rutas de síntesis de los trisacáridos **3** y **5**, se demostrará que los glicósidos sintéticos pueden ser inmovilizados en la superficie de un electrodo de oro mediante una sucesión de reacciones en superficie (autoensamblado de tioles seguido de reacción de acoplamiento). Por último, se analizará la respuesta electroquímica de los electrodos modificados mediante la técnica de espectroscopía de impedancia y se discutirá su potencial aplicación en tests de diagnóstico selectivos.



Referencias:

1. García Bustos, M.F.; González-Prieto, G.; Ramos, F.; Mora, M.C.; Hashiguchi, Y.; Parodi, C.; Basombrío, M.A.; Moreno, S.; Monroig, S.; Beckar, J.; Jaime, D.; Sajama, J.; Yeo, M.; Marco, J.D.; Locatelli, F.M.; Barrio, A. *Acta Trop*. **2016**, *154*, 125–132.
2. Forestier, C-L.; Gao, Q.; Boons, G-J. *Front Cell Infect Microbiol*. **2015**, *4*, 1–7.
3. Elmahallawy, E.K.; Alkhaldi, A.A.M. *Vet Sci*. **2021**, *8*, 33.
4. Arruda, M. V.; Colli, W.; Zingales, B. *Eur J Biochem*. **1989**, *182*, 413–421.
5. Hushegyi, A.; Tkac, J. *Analytical Methods*, **2014**, *6*, 6610–6620.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
160

DESARROLLO DE PROCESO Y ESCALADO DE ISOPROPIL- β -D-TIOGALACTOPIRANÓSIDO (IPTG)

Carolina S. Touloumdjian[1], Ailén B. Cuello[1], Tomás Dariozzi[1] y Lucía Gandolfi Donadío[1,2]

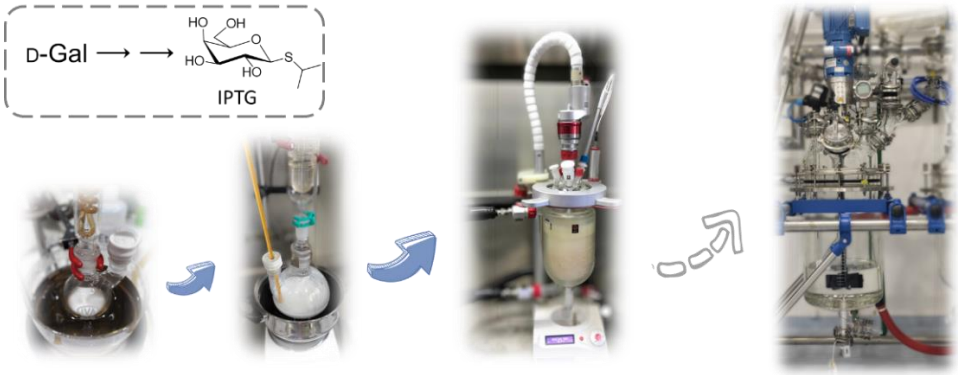
[1]Departamento de Ingredientes Activos y Biorrefinerías, Instituto Nacional de Tecnología Industrial, San Martín, B1650, Buenos Aires, Argentina. [2]CONICET. ctouloumdjian@inti.gob.ar

Palabras claves: Carbohidratos, síntesis química, escalado.

El isopropil-β-D-tiogalactopiranósido (IPTG, **1**) es un insumo muy difundido en la industria biotecnológica y en I+D para inducir la expresión de proteínas recombinantes cuando se utiliza *E. coli* como bacteria productora en sistemas regulados por el operón Lac. En nuestro laboratorio hemos desarrollado una ruta de síntesis en tres pasos a partir de D-galactosa escalable y utilizando reactivos asequibles que permitió obtener IPTG de alta pureza a un costo menor al valor de mercado.[1]

La demanda interna creciente de este insumo por parte de distintos empresas biotecnológicas y laboratorios académicos impulsó el escalado de la síntesis que trajo aparejados cambios en el comportamiento del sistema y evidenció la necesidad de realizar mejoras al proceso.

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos en la optimización y escalado de la síntesis de IPTG. Se puso especial atención en el desarrollo de métodos analíticos adecuados para control impurezas, en la simplificación de operaciones y minimización de consumo de insumos. Este desarrollo se llevó a cabo hasta escala de cientos de gramos y fue el primer proceso realizado en la nueva Planta Piloto de síntesis química de INTI.



Referencias:

1. Touloumdjian, C.S.; Catone, M; Elhalem, E.; Córdoba Estevez, M. M.; Pozo, L.; Cesa, V.; Comin, M. J.; Blasco, M.; Gandolfi Donadío, L. (2017, Noviembre). *Avances en el desarrollo de un método para la producción de un insumo clave en la industria biotecnológica*. Presentado en *XXI Simposio Nacional de Química Orgánica*, Potrero de los Funes, San Luis, Argentina.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 161

IMPORTANCIA DE LOS AGENTES DE ACOPLAMIENTO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Yamili Toum, M. Celeste del Fueyo, Fernando Alonso, Constanza Mangone, Julieta N. Leitofuter y M. Beatriz García.

GADOR S. A. DIVISIÓN FARMOQUÍMICA. Calle 10 Nº 103, 1629, Parque Industrial Pilar, Buenos Aires Argentina.
ytoum@gador.com.

Palabras claves: formación de amidas, ingredientes activos farmacéuticos, agentes de acoplamiento.

Las amidas son uno de los grupos funcionales más distribuidos en la naturaleza. Las características que le confiere a la molécula hacen que sea ampliamente utilizada en la industria farmacéutica para la fabricación de los ingredientes farmacéuticamente activos (IFAs). La enorme variabilidad de ácidos carboxílicos y aminas que conforman estas estructuras hace que sea una función altamente explorada. A su vez, la alta energía de activación que tiene la formación del enlace amida, hace que usualmente se necesiten condiciones drásticas de reacción (temperaturas > 200°C) que podrían afectar la integridad de las moléculas.[1] La incorporación de agentes de acoplamiento (AC) al medio de reacción genera intermediarios activados del ácido carboxílico más susceptibles al ataque nucleofílico de la amina[1] utilizando condiciones de reacción que pueden ser aplicadas a escala productiva (toneladas). En este trabajo, se reportan reacciones de formación de amidas a escala industrial de distintos IFAs que son parte del portfolio de comercialización de Gador y que requirieron el desarrollo y la puesta a punto del uso de distintos tipos de agentes de acoplamiento. En particular, se describe el uso del T3P® como el agente de acoplamiento preferencial en la síntesis de un intermedio clave en la formación de Lumacaftor (Fig.1). Esta molécula representó una de las primeras alternativas para el tratamiento de la fibrosis quística, enfermedad rara de origen genético, con pocas posibilidades de tratamiento.

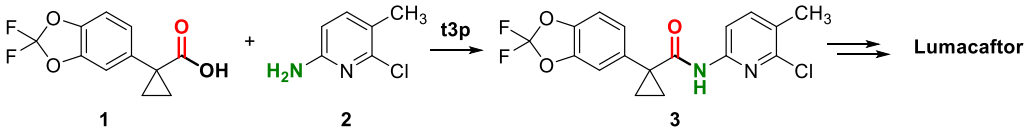


Figura 1. Esquema de síntesis del intermedio de Lumacaftor mediante amidación vía T3P®.

Por otra parte, se presenta el uso de AC como DCC, EDC y CDI involucrados en el proceso de manufactura de IFAs como Ivacaftor, Tezacaftor, Dutasteride, Pimavanserina y Edoxaban. Se concluye que el uso de AC es clave para la formación de enlaces amida y que cada proceso puede ser optimizado empleando uno en particular. En cada caso, esto permite obtener el producto deseado con buen rendimiento y generación mínima de impurezas en escala de kilogramos.

Referencias:

1. Valeur, E. & Bradley, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 606-631.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 162

OXIDACIÓN DE SULFUROS AROMÁTICOS Y ALIFÁTICOS: UNA PROPUESTA DESDE LA QUÍMICA VERDE

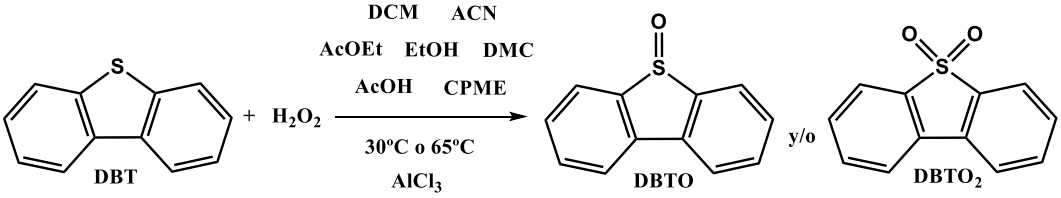
John J. Tovar y Laura I. Rossi

SUNALAB, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, INFIQC-CONICET, Ciudad Universitaria. X5000HUA, Córdoba Capital, Argentina. jjtovart@unc.edu.ar

Palabras claves: Química Verde, Oxidación, Porcentaje de verdor.

Los hidrocarburos derivados del petróleo contienen compuestos de azufre que, cuando combustionan, generan daños a la salud humana y contaminan el ambiente. Esto debido a la emisión de óxidos de azufre, los cuales reaccionan con el vapor de agua de la atmósfera generando lluvia ácida[1]. Por esto, se buscan alternativas para la oxidación de estos compuestos y facilitar su eliminación.

Como sustrato modelo, se usó dibenzotiofeno, DBT, compuesto presente en el petróleo, $AlCl_3$ como catalizador, H_2O_2 como agente oxidante, cuyo único subproducto es agua.[2] La tabla muestra los resultados obtenidos en solventes considerados verdes.



Solvente	% verdor	T, ºC	%[a] DBT	%[a] DBTO	%[a] $DBTO_2$
EtOH	76	30	100	0	0
		65	2	60	36
DMC	71	30	100	0	0
		65	28	44	28
AcOH	70	30	0	24	76
		65	4	0	96
AcOEt	66	30	100	Trazas	0
		65	8	52	40

[a] % relativo por RMN ^1H

Se utilizaron también, solventes como DCM, ACN y CPME en los cuales la conversión de sustrato fue menor. La mejor condición para obtener $DBTO_2$ fue: ácido acético, AcOH, como solvente, 3 mL de H_2O_2 30%, $AlCl_3$ 10% mol respecto al sustrato, durante 7h a 65ºC. Dado el valor de % de verdor, la posibilidad de obtener sulfóxido y facilidad en el aislamiento, se utilizó DMC en la oxidación de otros sustratos.

Referencias:

1. Tao, W.; Zhang, B.; Yin, L.; Teng, X.; Wen, Z.; Zhang, Z.; Ning, W., *Chem. Eng. Res. Des.*, **2023**, 191, 156-171.2
2. Polikarpova, P.; Koptelova, A.; Sinikova, N.; Akopyan, A.; Anisimov, A, *Russ. J. Appl. Chem.*, **2022**, 95, 934-942.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
163

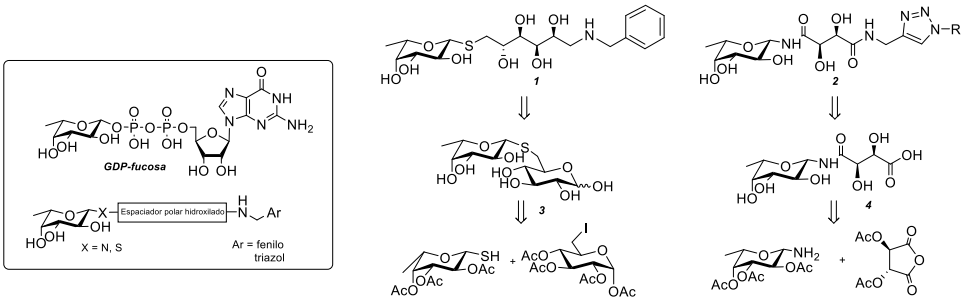
DISEÑO Y SÍNTESIS DE POTENCIALES INHIBIDORES DE FUCOSILTRANSFERASAS

María Emilia Cano,[1] Nicolás F. Calgaro,[1] Lisandro H. Otero,[2] Alejandro J. Cagnoni[3] y **María Laura Uhrig**

[1]CIHIDECAR-CONICET-UBA, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Buenos Aires, Argentina, mluhrig@qo.fcen.uba.ar. [2]CRIP-IIB-UNSAM, CONICET, Campus Miguelete, Buenos Aires, Argentina; INBIAS-CONICET, Departamento de Biología Molecular, Facultad de Ciencias Exactas, FQyN, UNRC, Córdoba, Argentina. [3]IBYME-CONICET, Buenos Aires, Argentina.

Tioglicósidos, Aminoglicósidos, Glicomiméticos.

En la última década se ha observado una correlación entre un patrón alterado de la fucosilación de glicoproteínas y el desarrollo y progresión de diferentes neoplasias.[1,2] En este contexto, las fucosiltransferasas (FUTs) son las enzimas responsables de transferir L-fucosa desde el donor activado de guanosín difosfato-β-L-fucosa (GDP-fucosa) hacia un aceptor oligosacarídico. Dado que las FUTs son blancos terapéuticos atractivos para tratamientos antitumorales,[3] resulta relevante desarrollar glicomiméticos que puedan actuar como inhibidores de las mismas. Se sintetizaron entonces los compuestos ***1*** y ***2***, análogos de GDP-fucosa, que presentan residuos de β-L-Fuc unidos a través de átomos de N o S a cadenas hidroxiladas provenientes de hidratos de carbono de distinta longitud y configuración. Estas últimas podrían emular los grupos polares del guanosín difosfato. La síntesis de ***1*** se logró por aminación reductiva del disacárido precursor ***3*** con bencilamina en presencia de $NaBH_3CN$. El compuesto ***3*** es un disacárido (1→6), que, a su vez, se obtuvo por reacción entre un derivado de 6-iodoglucosa y β-1-tiofucosa. Por su parte, el compuesto ***2*** se preparó a partir del compuesto ***4***, obtenido por apertura del anhídrido (*R*,*R*)-2,3-di-*O*-acetiltartárico con 1-β-fucosilamina Se espera que los compuestos no iónicos ***1*** y ***2***, resulten selectivos para la FUT8 dado que, a diferencia de otras FUTs, su actividad no depende de la coordinación entre fosfatos y cationes.



Referencias:

1. Nie, H.; Liu, X.; Zhang, Y. *et al. Scil. Rep.* **2015**, *5*, 16007.
2. Miyoshi, E.; Moriwaki, K.; Nakagawa, T. J. *Biochem.* **2008**, *143*, 725-729.
3. Bastian, K.; Scott, E; Elliott, D. J.; Munkley, *J. Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 455-477.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

RECICLADO AVANZADO DE RESIDUOS PLASTICOS

Elangeni Gilbert, Javier Guastavino, **Victoria Vaillard**, Karla Martinez Figueredo, Diana Estenoz, Santiago Vaillard

Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química, INTEC (Universidad Nacional del Litoral – CONICET)
Santa Fe, 3000, Argentina, vaillardvictoria@gmail.com

Palabras claves: Policarbonatos, Bisfenol A, Reciclado

La cantidad de residuos plásticos aumenta cada año, convirtiéndose en un grave problema medioambiental. En particular, el policarbonato de bisfenol A (PC-BPA), tiene una producción mundial creciente que supera los 6 millones de toneladas anuales. La despolimerización controlada de PC-BPA con poli-alcoholes permite la recuperación de BPA y la generación de nuevos compuestos con funcionalidad carbonato. La estructura y naturaleza de los compuestos obtenidos vienen determinadas por el agente despolimerizante utilizado.[1]

Se estudió una novedosa estrategia para la despolimerización controlada de PC-BPA utilizando un poli-alcohol derivado de fuentes renovables como agente despolimerizante. A tal fin, en un reactor se hicieron reaccionar trozos de residuos de PC-BPA en un solvente orgánico con el poli-alcohol a 90°C durante 4 h utilizando una base orgánica como catalizador. A continuación, los compuestos volátiles se recuperaron por destilación a presión reducida. Se obtuvieron dos precursores poliméricos (BPA y un compuesto con funcionalidad ciclocarbonato) que fueron aislados y caracterizados por RMN (Figura 1); recuperando el BPA, evitando su eliminación en vertederos y llegada a fuentes acuosas.

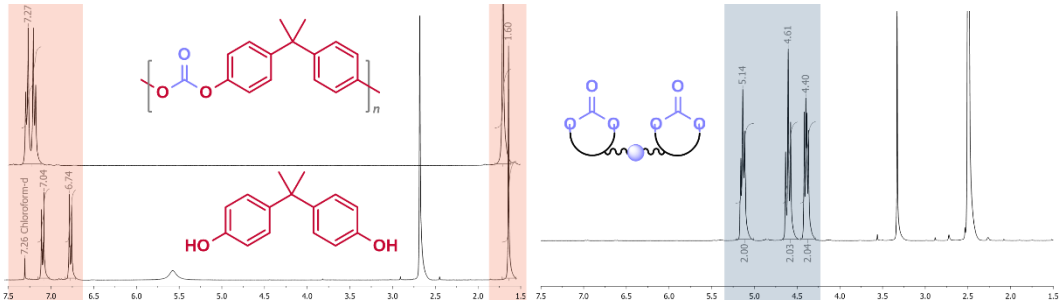


Figura 1. Espectros ^{1}H RMN: PC-BPA, BPA y compuesto con funcionalidad carbonato.

Cabe destacar que la metodología empleada evita el uso de fosgeno y sus derivados, implica temperaturas de reacción moderadas y una única etapa de purificación. Además, puede llevarse a cabo variando los agentes despolimerizantes para obtener diferentes precursores poliméricos con funcionalidad carbonato.

Referencias:

1. Gilbert, E., Polo, M., Guastavino, J., Vaillard, S., Estenoz, D. *J. Polym. Sci.* **2022**, *60*, 3284-3317.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER DE NITROALQUENOS DERIVADOS DE AZÚCARES CON CICLOPENTADIENO: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS

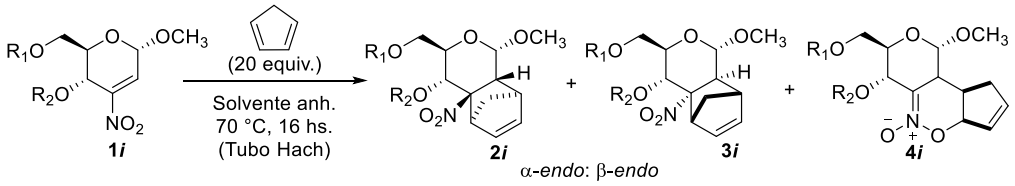
Darián Vazquez, María I. Mangione, Rolando A. Spanevello.

Instituto de Química Rosario, Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, S2002LRK, Argentina, vazquez@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: Nitroalqueno, Diels-Alder, Nitronato cíclico

La reacción de Diels-Alder (DA) permite obtener estructuras carbocíclicas y heterocíclicas y generar hasta cuatro estereocentros en un solo paso.[1] La reacción de DA de nitroalquenos da lugar a nitrocarbociclos con una elevada capacidad de funcionalización.[2]

En el presente trabajo, describimos la reacción DA de nitroalquenos derivados carbohidrato,[3] estructuralmente relacionados, con ciclopentadieno y los cicloaductos obtenidos. En condiciones térmicas, dependiendo de la polaridad del solvente, se aisló el nitronato cíclico ***4i*** como un intermediario químicamente estable, sumado a los aductos ***2i*** y ***3i***. Las proporciones relativas de estos cicloaductos dependen de los grupos protectores en ***1i***. Sometido a calentamiento, el aducto ***4i*** experimenta un reordenamiento [3,3]-sigmatrópico generando cuantitativamente el aducto β-endo.



Esquema 1: reaccion de DA de los nitroalquenos **1a-1c**. **1a**: R_1=R_2 = H, **1b**: R_1=Tr, R_2=H, **1c**: R_1=R_2= Ac

Dada su labilidad a reordenamiento en el medio de reacción, existen pocos ejemplos en la literatura científica de nitronatos estables.[4] Los intermediaros **4a-c** son potenciales y valiosos materiales de partida para la obtención de estructuras moleculares complejas enantioméricamente puras.

Referencias:

1. Funel, J. A.; Abele, S. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, *52*, 3822-3863.
2. Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis* **2001**, Wiley-VCH, Weinheim.
3. Mangione, M. I.; Sarotti, A. M; Suárez, A. G.; Spanevello, R. A. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 460–464.
4. Jasiński, R.; Rzyman, M.; Barański, A. *Collect. Czech. Chem. Commun*. **2010**, *75*, 919–929.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 166

SINTESIS QUIRAL Y ESCALADO DE UN CANDIDATO CLÍNICO CON ACTIVIDAD ANTIVIRAL CONTRA EL VIRUS CHIKUNGUNYA

Tamara J. B. Vázquez, Daniela M. Fidalgo y Mariela Bollini

Laboratorio de Química Medicinal, Centro de Investigaciones en Bionanociencias (CIBION)-CONICET, Godoy Cruz 2390, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1425FQD, jimenabeleen@gmail.com

Palabras claves: Chikungunya, Antiviral, Síntesis estereoselectiva

El chikungunya es una enfermedad viral transmitida por mosquitos del género *Aedes* infectados que afecta a todos los grupos de edad y a ambos géneros. La entrada de chikungunya a las células susceptibles está mediada por dos glicoproteínas virales, las proteínas de envoltura E1 y E2, que se asocian formando un complejo, razón por la cual representa un blanco atractivo para el diseño racional de agentes antivirales inhibidores de la infección de chikungunya. En un trabajo anterior, mediante un proceso de *screening* virtual y refinamiento molecular, se identificó la molécula prometedora 1-((1-bencilpiperidin-4-il)amino)-3-fenoxipropan-2-ol (**LB-16**), que ha demostrado actividad antiviral y seguridad en ensayos *in vitro*.[1] Los principales objetivos del presente trabajo consisten en optimizar y escalar la síntesis de **LB-16**, además de llevar a cabo la síntesis quiral y su correspondiente caracterización. Para ello, se implementaron modificaciones en la optimización del proceso de síntesis, abordando aspectos relacionados con los solventes de reacción, equivalentes utilizados y el procedimiento de purificación.

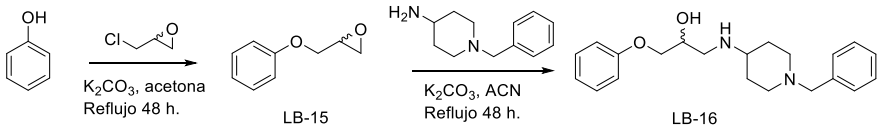


Figura 1. Esquema de la síntesis de **LB-16**.

La presencia de centros quirales en las moléculas puede dar lugar a distintos enantiómeros que presenten distintos perfiles farmacodinámicos, farmacocinéticos y de toxicidad. Debido a que la molécula de **LB-16** presenta un centro asimétrico, resulta fundamental la síntesis y estudio biológico de cada uno de los enantiómeros. Para ello, se llevó a cabo la síntesis enantioselectiva partiendo de la epiclorhidrina *R* y *S*. Por otro lado, se efectuó la asignación de la estereoquímica absoluta mediante ^{1}H-RMN, empleando (*R*) ó (*S*) Boc-α-Fenilglicina como agente de solvatación quiral.[2] Actualmente se está optimizando el método cromatográfico para determinar el exceso enantiomérico empleando HPLC-PDA y utilizando columnas con fase estacionaria celulosa o amilosa tris.

Resumiendo, se logró la optimización y el escalado de la síntesis de **LB-16**, incrementando la masa del producto 80 veces y alcanzando un rendimiento global del 34.4 %. Se obtuvieron los enantiómeros *R* y *S*, y luego se estudiarán sus respectivas actividades antivirales y seguridad.

Referencias:

1. Battini, L.; Fidalgo, D. M.; Álvarez, D. E.; Bollini, M. *ACS Infect. Dis*. **2021**, 7 (6), 1503–1518.
2. Pazos, Y.; Leiro, V.; Seco, J.; Quiñoá, E.; Riguera. *Tetrahedron-asymmetry* **2004**, 15, 1825–1829.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
167

ESTUDIO DE LA BROMACIÓN SELECTIVA DE 4,4'-TIODIFENOL

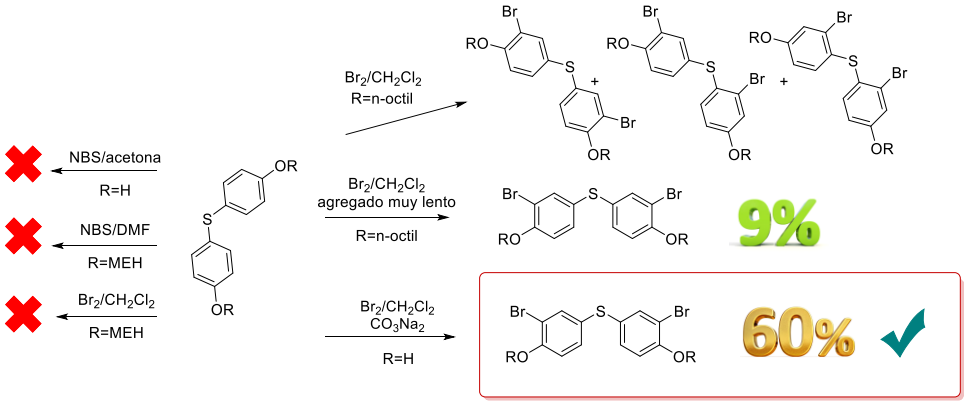
Agustín I. Virkel, Santiago R. Lazarte, Claudia M. Hegguilustoy, Marcela F. Almassio, y Pablo G. Del Rosso.

INQUISUR, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, 8000, Argentina,
delrosso@uns.edu.ar

Palabras claves: Tiodifenol, Bromación, Base.

La bromación de anillos aromáticos es una técnica muy empleada en la síntesis orgánica debido que los derivados mono o di bromados son utilizados en una amplia variedad de reacciones como precursores de la formación de enlaces carbono-carbono o como compuestos intermedios para la introducción de sustituyentes más complejos, debido principalmente a que pueden ser obtenidos de una manera relativamente sencilla y con buenos rendimientos, ya sea utilizando Br_2, o N-Bromo succinimida (NBS) como agente de bromación.

Por otra parte, la bromación de fenol, se ve favorecida por la presencia del grupo -OH en el anillo aromático, lo cual hace que el mismo sea más reactivo y por ende se pueda llevar a cabo de manera casi cuantitativa con condiciones suaves de reacción obteniéndose *orto* y *para* bromo fenol.[1] Una situación similar ocurre para los derivados del tiofenol, por lo que cuando en un sistema aromático se encuentran presentes tanto el grupo –OH (OR) como el -SH (SR) existe una competencia que da lugar a mezclas de productos. En el presente trabajo presentamos un estudio sobre las diferentes posibilidades de dibromación del 4,4' tiodifenol a fin de obtener como resultado la bromación selectiva en la posición *orto*, respecto del -OH.



La caracterización estructural de los compuestos se realizó mediante espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C.

Referencias:

1. Donald E. Pearson, Robert D. Wysong, and Charles V. Breder. *The Journal of Organic Chemistry* **1967** *32 (7), 2358-2360.*

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO 168

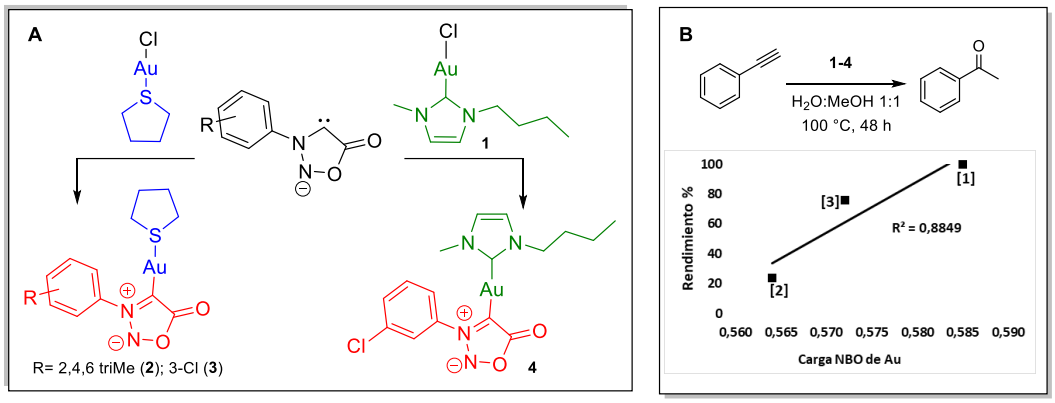
EVALUACIÓN CATALÍTICA DE COMPLEJOS NHC ANIÓNICOS DE ORO(I)

Diana E. Vita, María A. Schiel, Marcos J. Lo Fiego y Gustavo. F Silbestri

INQUISUR, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS-CONICET), Bahía Blanca, 8000, Argentina.
E-mail: diana.vita@uns.edu.ar.

Palabras claves: Catálisis, Oro, Sydnona.

Los resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación en la síntesis de complejos carbeno *N*-heterocíclico (NHC) derivados de imidazol,[1] nos motivaron a la síntesis de nuevos compuestos. Las sydnonas nos resultaron de gran interés para tal fin.[2] En esta comunicación presentamos la síntesis de complejos NHC aniónicos de oro(I) derivados de sydnona **2**, **3** y **4** (Figura A). Con el fin de describir teóricamente el efecto catalítico de dichos complejos y su análogo imidazólico **1** (100 % conversión) se utilizaron métodos DFT al nivel ωB97XD/def2TZVPP//ωB97XD/def2SVP utilizando metanol como solvente (SMD).



Los derivados de sydnona **2**, **3** y **4**, presentaron una actividad catalítica de 24 %, 76 % y 58 % respectivamente, siendo menos reactivos que el derivado de imidazol **1**. Los diferentes sustituyentes en el anillo aromático afectan las propiedades electrónicas de los complejos **2** y **3**. La Figura B, muestra que existe una correlación entre el rendimiento para la hidratación de fenilacetileno con la carga NBO del Au en la especie catalíticamente activa. El grupo electroatractor genera mayor densidad de carga positiva en el oro, aumentando el rendimiento. Analizando el índice de enlace y la energía de disociación para el enlace Au-X (X = tetrahidrotiofeno, Cl) se observa que, **2** y **3** son muy similares entre sí (0,67 y 36,7 kcal/mol), mientras que **1** tiene un enlace más fuerte (0,74 y 41,7 kcal/mol), sugiriendo una mayor estabilidad global del complejo. Respecto a **4**, aún no hemos determinado si la especie activa se corresponde con el complejo **1** o **3**.

Referencias:

1. Fernández, G. A.; Chopa, A. B.; Silbestri, G. F. *Catal. Sci. Technol*. **2016**, *6*, 1921-1929.
2. Freese, T.; Lücke, A. L.; Schmidt, C.; Polamo, M.; Nieger, M.; Namyslo, J. C.; Schmidt, A. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 5350-5357.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
169

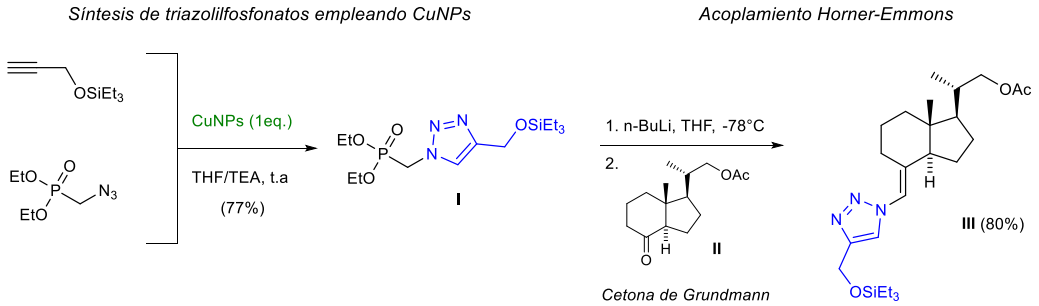
SÍNTESIS DE 1,2,3-TRIAZOLILFOSFONATOS Y EVALUACIÓN DEL ACOPLAMIENTO HORNER-EMMONS PARA LA OBTENCIÓN DE ANÁLOGOS NO ESTEROIDALES DE VITAMINA D

Santiago A. Stabile y **Cristian A. Vitale**

INQUISUR – Instituto de Química del Sur (CONICET-UNS) – Grupo de Nanocatálisis y Síntesis Orgánica del Sur (NANOSYN). Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, CP: 8000 Buenos Aires, Argentina. **cvitale@criba.edu.ar**

Palabras claves: Vitamina D, triazoles, nanopartículas de cobre

Nuestro grupo de investigación presenta amplia experiencia en la síntesis de análogos de Calcitriol, la forma hormonalmente activa de la Vitamina D_3, y su evaluación como agentes anticancerígenos.[1] Aquellos derivados que presentan modificaciones sobre el sistema triénico y/o el anillo A se denominan análogos no esteroidales de vitamina D.[2] En este trabajo se presenta una metodología que permite acoplar fosfonatos, conteniendo al anillo de 1,2,3-triazol, sobre cetonas de tipo Grundmann (**Esquema 1**).



Esquema 1. Síntesis del derivado triazol-Vit D **III** vía acoplamiento Horner-Emmons.

La síntesis de triazolilfosfonatos se llevó a cabo empleando nanopartículas de cobre (CuNPs) generadas *in situ* en el medio de reacción.[3] Una vez obtenido **I**, y tras realizar ensayos con compuestos carbonílicos modelo, se procedió a realizar el acoplamiento de Horner-Emmons con la cetona de tipo Grundmann **II**, dando lugar al derivado triazol-Vit D **III** con muy buen rendimiento. Cabe destacar que si bien esta reacción de acoplamiento es ampliamente utilizada para la síntesis de análogos de Vitamina D, no hemos encontrado reportes bibliográficos previos respecto al empleo de triazolilfosfonatos en esta reacción. En conclusión, se desarrolló un método versátil y efectivo para el acoplamiento de triazolilfosfonatos con cetonas de Grundmann, que permite acceder a diversos análogos no esteroidales de Vitamina D, por modificaciones en el triazol o sobre la cadena lateral.

Referencias:

1. Grioli, S. M.; Alonso, E. N.; Mascaró, E.; Stabile, S. A.; Ferronato, M. J.; Quevedo, M. A.; Radivoy, G.; Facchinetti, M. M.; Curino, C. A.; Vitale, C.A. *Medicinal Chemistry*. **2021**, *17*, 230–246.
2. Thomas, E.; Brion, J. D.; Peyrat, J. F. *Eur. J. Med. Chem*. **2014**, 86, 381–393

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SO
170

OBTENCIÓN Y PURIFICACIÓN DE 12-METOXI-N-METILVOACHALOTINA DE LA CORTEZA DE *T. CATHARINENSIS*. ESTUDIO DE REACTIVIDAD.

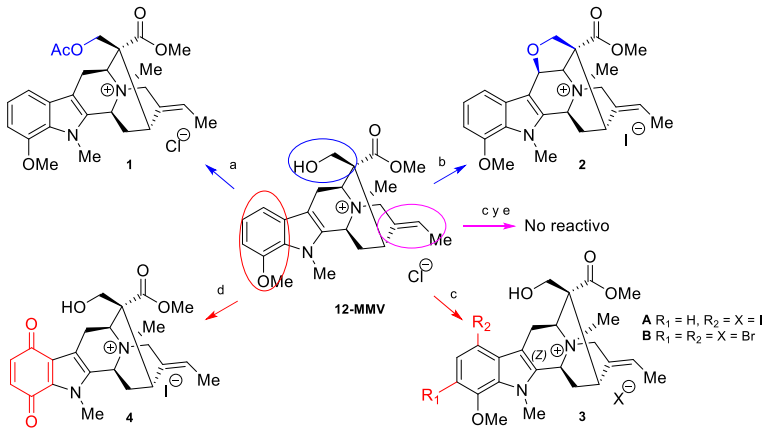
Mayra G. Rengifo C., Guido Macri, Jorge Palermo y Fernando J. Duran

Dpto. de Química Orgánica y UMYMFOR, FCEyN, Universidad de Bs As, Ciudad de Buenos Aires, Argentina e-mail: mayrarengifo1986@gmail.com

Palabras claves: voachalotina, alcaloides indólicos, estudios reactividad.

Las especies del género *Tabernaemontana* (Apocynaceae) son particularmente ricas en alcaloides indólicos,[1] algunos de los cuales muestran buena actividad leishmanicida[2] y antifúngica.[3] La única especie de este género conocida en Argentina es el arbusto *Tabernaemontana catharinensis* (horquetero).[4] De acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro laboratorio, el alcaloide mayoritario en la corteza de la especie Argentina *T. catharinensis* es la **12-metoxi-N-metilvoachalotina (12-MMV)**, la cual puede ser aislada en buena cantidad a partir del extracto etanólico. Con este escenario de trabajo se propuso el desarrollo de un método de aislamiento y purificación que permitiera la obtención de dicho compuesto en pocos pasos y con un buen rendimiento.

Para este compuesto no se encuentran en la literatura trabajos de síntesis o semisíntesis de análogos. Considerando los trabajos previos de nuestros grupos de investigación se planteó el diseño de vías sintéticas considerando la presencia de los diferentes grupos funcionales presentes la **12-MMV.** Las distintas modificaciones sintéticas fueron planteadas para estudiar la reactividad la regioselectividad de la molécula.



Reacciones. a) Ac_2O, DCM, TEA; b) DIB, I_2, DCM; c) BrK, oxone, MeOH; d) Oxone, MeOH, e) mCPBA, CH_2Cl_2

Referencias:

1. Naidoo, C. M. *et al*. *Plants.* **2021**, 10, 313-339.
2. Batina, M. de F. *et al*. *Planta Med*. **2000**, 66(5), 424-428.
3. Namjoshi, O. A.; Cook, J. M. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Vol 76, **2016**, Cap 2, 63-169.
4. Toh-Seok, Kooi-Mow Sim and Huey-Shen Pang. *J. Nat. Prod.* **2003,** 66, 11-16.

SECCIÓN FISICOQUÍMICA ORGÁNICA

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

APLICACIÓN DE [BSMIM]HSO_4 Y [BSMIM]CL EN LA OBTENCIÓN DE 5-HMF. PUESTA EN VALOR DE PRODUCTOS DERIVADOS DE BIOMASA

M. Fernanda Plano[1],M. Belén Martini[2],M. Virginia Bravo[2], Rocío Borgia[2] y **Claudia G. Adam[2]**

[1]Laboratorio de Fisicoquímica Orgánica, [2]Instituto de Química Aplicada del Litoral (UNL-CONICET), Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, 3000, Argentina, e-mail: mfplano@fiq.unl.edu.ar

Palabras claves: Líquidos Iónicos, k^{app}, 5-hidroximetilfurfural

Los Líquidos iónicos (LIs) siguen encontrando aplicación en diferentes áreas por la posibilidad de ser diseñados para una tarea específica dando lugar a los "*task specific ionic liquids*" (TSILs)[1] lo que permite mejorar sus propiedades. En nuestro grupo de trabajo se han diseñado y sintetizado TSILs con características de ácido de Brønsted magnificadas, un grupo sulfónico en su base imidazólica mejora esta propiedad siendo comprobada por voltametría cíclica.[2,3] El objetivo principal es continuar con el estudio de la aplicabilidad de estos TSILs en la deshidratación de carbohidratos para la obtención de 5-hidroximetilfurfural. Para ello se analizaron dos TSILs: 1-(4-ácido sulfónico)butil-3-metilimidazolio con los contraiones bisulfato y cloruro, [bsmim]HSO_4 y [bsmim]Cl, en la optimización de la deshidratación de fructosa.

Con orden a visualizar las diferencias en la performance de ambos TSILs, se calcularon las constante de velocidad de reacción aparentes (k^{app}) bajo condiciones de pseudo primer orden con respecto al reactivo ajustando la ecuación $-Ln(A^0-x)/A^0) = k^{app}.t_R$, donde: A^0 = 5.10-5M, x es el grado de avance de la reacción, k^{app} la constante cinética aparente y t_R es el tiempo de reacción. La k^{app} se obtiene como la pendiente de la dependencia lineal. Los resultados de las k^{app} calculadas se muestran en las tablas:

Concentración de TSIL[1]	***k^{app} (h^{-1}) Cl***	***k^{app} (h^{-1}) HSO_4***
10^{-3} M	0,0830	0,1061
10^{-2} M	0,3066	1,0921
10^{-1} M	1,9626	2,5357

Temperatura[2]	***k^{app} (h^{-1}) Cl***	***k^{app} (h^{-1}) HSO_4***
40°C	0,1437	0,1206
60°C	0,7538	0,2131
80°C	2,0195	2,5811

[1] Temperatura de reacción constante 80°C [2] Concentración de TSILs constante 10^{-1} M

De los resultados obtenidos se puede concluir que el aumento de la concentración como el de la temperatura tuvo un efecto positivo sobre dicha reacción con rendimientos superiores al 96% para los TSILs. A una concentración de TSILs de 0,1M y 80°C se obtiene la mayor conversión hacia 5-HMF siendo mejor con [bsmim]HSO4. Del mismo modo a 60°C este comportamiento se invierte siendo el TSIL con contraión Cl^- más eficiente.

Referencias:

1- Davis Jr., J H. *Chem Lett,* **2004**, *33*, 1072-1077.
2- Martini, M. B., Fernández, J. L., Adam, C. G., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2021**, *23*, 2731-2741.
3- Martini, M. B., Adam, C. G., Fernández, J. L. *Molecular Catalysis*, **2021**, *513*, 111821.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 2

SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE ORO USANDO ÁCIDO LÁCTICO COMO AGENTE REDUCTOR Y CICLODEXTRINAS COMO ESTABILIZANTE COLOIDAL: CARACTERIZACIÓN Y CAPACIDAD CATALÍTICA

Richard R. Ahumada, Alejandro M. Fracaroli, O. Fernando Silva y Alejandro M. Granados

Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC-CONICET), Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas, Argentina. richard.ahumada@unc.edu.ar

Palabras claves: Agentes reductores poco convencionales, ciclodextrinas modificadas, reducción de nitrocompuestos.

El uso de nanopartículas metálicas (MNPs), en especial las de metales nobles, ha tenido un gran auge recientemente debido a que muestran propiedades físicas, químicas, eléctricas, magnéticas y ópticas muy diferentes con respecto al mismo material en su forma macroscópica. La reactividad química es una de las propiedades más destacada, debido al aumento del área superficial por unidad de volumen que muestran las MNPs respecto al material masivo, lo cual las hace atractivas especialmente en el área de la catálisis heterogénea.[1] Sin embargo, esta misma característica puede causar aglomeración, como mecanismo para reducir su energía superficial, convirtiéndolas en entidades termodinámicamente inestables en medios acuosos. Por este motivo, es útil modificar su superficie con moléculas que mejoren su estabilidad coloidal y les confieran propiedades específicas como reconocimiento molecular o sensibilidad frente a estímulos externos, entre otras.[2]

En este trabajo, se obtuvieron Au-NPs con morfología esférica (d = 7±1 nm), mediante reducción química del $HAuCl_4$, con ácido láctico como agente reductor, el cual ha sido poco usado con esta función. La síntesis de las Au-NPs se realizó en presencia del derivado anfifílico de la β-CD (β-CDMOD12) como estabilizante coloidal. Las Au-NP@ βCDMOD12 fueron caracterizadas por UV-Vis, TEM, FT-IR. Finalmente se evaluó su actividad catalítica en la reacción de reducción del *p*-nitrofenol en presencia de $NaBH_4$ en medio acuoso. Los resultados obtenidos serán discutidos en términos de las constantes de velocidad observadas y del reciclado del catalizador.

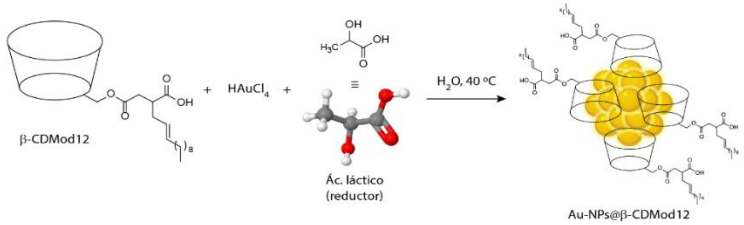


Fig. 1. Representación esquemática de la modulación superficial de las nanopartículas.

Referencias:

1- Herrera, E.; Aprea, M. S.; Riva, J.; Silva, O. F.; Bercoff, P.; Granados, A. *App. Surf. Sci.*, **2020**, *529*, 147029.
2- Morin, N.; Fourmentin, S.; Fenyvesi, E.; Lichtfouse, E.; Torri, G.; Fourmentin, M.; Crini, G. *Environ. Chem. Lett.*, **2021**, *19*, 2581-2617.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 3

USO DE SOLVENTES EUTÉCTICOS BASADOS EN GUANIDINA PARA LA CAPTURA Y VALORIZACIÓN DE CO_2

Joaquín Arata Badano[1], Lucrecia M. Lagucik Marquez[1], Federico J. V. Gomez[2], Jorge G. Uranga[1]

[1]Instituto de Investigaciones en Físico Química Córdoba (INFIQC-CONICET), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, 5000, Argentina.
e-mail: j.aratabadano@gmail.com
[2]Instituto de Biología Agrícola de Mendoza (IBAM-CONICET), Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Palabras claves: Dióxido de Carbono, Solventes Eutécticos, Captura, Valorización.

A la actualidad, se ha llevado a cabo una amplia investigación sobre la captura, almacenamiento y utilización (CCSU) de dióxido de carbono (CO_2) para abordar el cambio climático. Entre los diversos métodos explorados, la absorción física y química en líquidos ha surgido como la opción predilecta debido a su simplicidad operativa.[1] Estudios previos han demostrado la efectividad de las aminas como absorbentes líquidos para la captura de CO_2. Sin embargo, el uso de estas presenta varios inconvenientes, que incluyen alta volatilidad, corrosividad, toxicidad, degradación a temperaturas más altas, además de requerir un gran consumo de energía para su regeneración.[2] Los disolventes eutécticos profundos (DES) consisten en solventes formados a partir de interacciones de enlaces de hidrógeno entre donantes de enlaces de hidrógeno (HBD) y aceptores (HBA) y que han atraído una atención considerable debido a sus interesantes propiedades, como la baja volatilidad, la especificidad y la alta estabilidad térmica y química, facilidad de preparación, bajo costo y estructuras ajustables.[3]

En el presente estudio, se han preparado diferentes DES mezclando clorhidrato de guanidina (GuaHCl) como HBA con diferentes HBD como etilenglicol (EG), propilenglicol (PG), 1,3-propanodiol (1,3-PDOH), polietileno glicol 400 (PEG400), glicerol (Gly), monoetanolamina (MEA) y butilamina (ButNH2). La capacidad de captura de CO_2 a 25 °C y a 10 bar se midió gravimétricamente. La absorción física y química se identificó mediante espectroscopia FT-IR y se complementó con mediciones de ^{1}H-RMN. Esta estrategia plantea el uso directo de aminas y alcoholes con CO_2 para la síntesis de compuestos de valor agregado tales como carbonatos y carbamatos.

Referencias:

1- H. B. Balaraman, V. Rangarajan, S. K. Rathnasamy, Journal of CO_2 Utilization, **2022**, 65, 102217.
2- G. Latini, M. Signorile, F. Rosso, A. Fin, M. d'Amora, S. Giordani, F. Pirri, V. Crocella, S. Bordiga, S. Bocchini, Journal of CO_2 Utilization, **2022**, 55, 101815.
3- S. Imteyaz, P. P. Ingole, Journal of Molecular Liquids, **2023**, 121436.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 4

ESTIMACIÓN DE MOMENTOS DIPOLARES EN MOLÉCULAS ASIMÉTRICAS Y NO LINEALES ASISTIDA POR SIMULACIÓN COMPUTACIONAL

Nicolás Arrupe[1], Verónica M. Sánchez[2] y Luciana Giordano[1]

[1]Centro de Investigaciones en Bionanociencias (CIBION)-CONICET, Godoy Cruz 2390, 1425, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, CABA, Argentina, email: nicols.arrupe.23@gmail.com
[2]Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física/INQUIMAE, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Universitaria, Pab. II, Buenos Aires, C1428EHA, Argentina

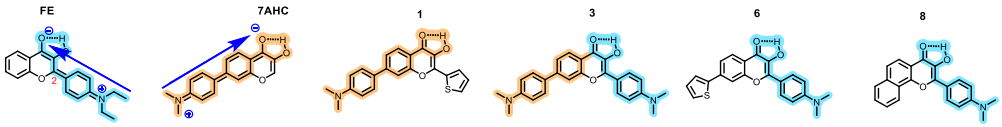
Palabras claves: 3-hidroxicromonas, DFT, Momento Dipolar

Las 3-hidroxicromonas (3HCs) presentan una transferencia de protón intramolecular en el estado excitado (ESIPT), que se traduce como dos bandas de emisión intensas y bien diferenciadas llamadas N* y T*. La primera muestra un marcado solvatocromismo, ya que proviene de un estado de transferencia de carga. La dependencia con el entorno puede ser racionalizada determinando la diferencia del momento dipolar entre un estado excitado y fundamental, Δμ. Una mayor diferencia implica un estado excitado más polarizado y por ende más sensible al entorno.

Un enfoque tradicional para determinar el Δμ para un fluoróforo dado, es calcular el corrimiento de Stokes en varios solventes y realizar un ajuste lineal utilizando la ecuación de Lippert-Mataga (L-M):

$$\tilde{\nu}_{abs} - \tilde{\nu}_{fluo} = \frac{2(\mu_e - \mu_g)^2 \Delta f}{hca^3} \quad \text{and} \quad \Delta f = \frac{(\varepsilon - 1)}{(2\varepsilon + 1)} - \frac{(n^2 - 1)}{(2n^2 + 1)}$$

La problemática de esta metodología es determinar el radio de Onsager. α, (ver ecuación). La estimación de ésta magnitud es trivial cuando se trata de moléculas en las que la transferencia de carga ocurre entre un donor y un aceptor, localizados en los extremos opuestos de la molécula esférica o cilíndrica, pero, es problemático cuando la molécula es no lineal, asimétrica y se encuentra influenciada por otros grupos electrónicos, como es evidente en las 3HCs ilustradas en la siguiente figura:



En este trabajo se presentan los resultados provenientes de simulaciones computacionales basadas en métodos cuánticos (DFT y TD-DFT), con los cuales se estimaron diversos parámetros moleculares como la distribución electrónica junto a los orbitales de frontera y momentos dipolares absolutos. Esta caracterización permitió racionalizar el impacto de los diferentes pares de sustituyentes en las moléculas **1**, **3**, **6** y **8** sobre el radio de Onsager previsto. A través de nuestros hallazgos, concluimos que enfocarse únicamente en la distancia entre el par donor-aceptor de carga, lleva a una sobre o subestimación en los valores de Δμ para una misma serie de moléculas.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 5

ESTUDIO DEL EQUILIBRIO TAUTOMÉRICO DE TETRAHIDROQUINOXALIN-2-ONAS-4-SUSTITUDAS EMPLEANDO MÉTODOS COMPUTACIONALES Y EXPERIMENTALES

Emiliano Barrionuevo[1,2], Gabriel Jasinski[1,2], Lucas Fabian[2], M. Florencia Martini[3,4] y Albertina Moglioni[1,2]

[1]Universidad de Buenos Aires (UBA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Química Medicinal, Buenos Aires, Argentina.

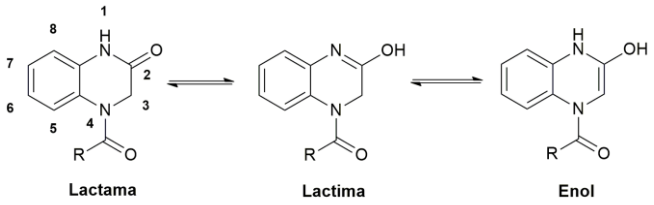
[2]UBA-CONICET, Instituto de la Química y el Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA), Buenos Aires, Argentina. bmoglio2015@gmail.com

[3]Instituto Tecnológico de Buenos Aires (ITBA), Buenos Aires, Argentina. mmartini@itba.edu.ar

[4]Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina.

Palabras claves: 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-onas, equilibrio tautomérico, isomerismo *E*/*Z*.

El equilibrio entre las formas lactama-lactima-enol en amidas cíclicas es un tipo de tautomerismo ampliamente descripto.[1] En nuestro grupo de investigación, este equilibrio ha sido estudiado para derivados, de 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-2-onas, aciladas o carbamoiladas en posición 4. Este equilibrio tiene lugar en forma concomitante con el equilibrio *E*/Z, debido a la rotación del resto presente sobre el *N*-4. Con el objeto de poder estimar cuál es la forma predominante en solución, para ambos equilibrios, los mismos fueron estudiados por RMN, acompañados por estudios computacionales.



R = alquilo u O-alquilo

Los espectros de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN permiten descartar la presencia de la forma enol en los compuestos estudiados. No obstante, el ensanchamiento de las señales y los desplazamientos químicos observados en los espectros a temperatura ambiente, no permiten confirmar la presencia de la/s forma/s lactama y/o lactima. Los experimentos de irradiación selectiva sobre el H-1, para las dos especies predominantes a baja temperatura, permiten observar efecto nOe sobre el H-8, sugiriendo que en esas condiciones, predominan las amidas *Z/E* correspondientes a la forma lactámica. Los espectros 1D y 2D (^{1}H-^{15}N HSQC y HMBC) de ^{15}N permitieron confirmar, a temperatura ambiente, en función de los desplazamientos químicos y las correlaciones observadas, la presencia de las formas lactama y amida/carbamato, según corresponda. Los resultados teóricos resultaron consistentes con los experimentales.

Referencias:

1-Taylor P. J.; Van der Zwan G.; Antonov L. *Wiley- VCH Verlag GmbH & Co. KgaA.* **2014**, 1st ed., 1-24.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 6

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE FOTOINTERRUPTORES MOLECULARES TIPO DASA

Lucas F. Bernardini, Jesús L. Taboada, Leandro Mena, María T. Baumgartner y Liliana B. Jimenez

INFIQC, Dpto. de Química Orgánica, Fac. de Cs. Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, X5000HUA, Argentina. lucas.bernardini@unc.edu.ar

Palabras claves: DASA, *push-pull*, fotointerruptor

El *fotocromismo* es un fenómeno en el que una molécula experimenta cambios estructurales reversibles a partir de la absorción de luz, lo cual le confiere propiedades fisicoquímicas muy diversas entre sus isómeros. Si el sistema presenta un buen proceso de reversibilidad, así como una gran resistencia ante la fotodegradación, y puede ser modificado de manera reversible a través de la interacción con la luz a partir de dos o más estados estables, es posible su aplicación como *fotointerruptores moleculares*.[1]

En 2014 se reportaron los descubrimientos de nuevos fotointerruptores moleculares denominados **DASA** (*Aductos Donores Aceptores de Stenhouse)*[2]. Estos sistemas son conformados por un grupo donor de electrones unido mediante un puente trieno a un grupo aceptor de electrones, conformando un sistema *push-pull* (Fig. 1).

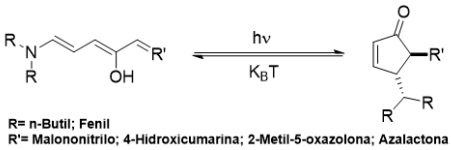


Figura 2. Propiedades push-pull de los DASAs.

En este trabajo se detalla la síntesis de DASAs, la cual consiste en la reacción entre el grupo aceptor de electrones (malononitrilo, N-acetilglicina, ác. hipúrico y 4-hidroxicumarina) con furfuraldehído mediante una condensación de Knoevenagel, obteniéndose el aducto de furano correspondiente, el cual posteriormente reacciona con una amina alifática y/o aromática, obteniéndose el producto de interés (Fig. 2). A los productos DASA obtenidos se los caracterizó mediante espectroscopía de RMN-^{1}H y UV-Visible.

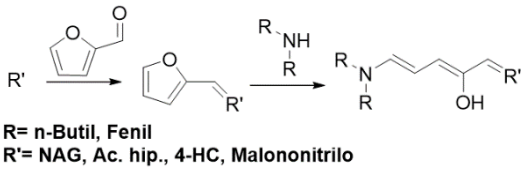


Figura 3. Síntesis de DASAs.

Referencias:

1- Bleger, D.; Hecht, S. *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2015**, *54*, 11338-11349.
2- Helmy, S.; Hawker, C.; Read de Alaniz, J. *et. al. J. Org. Chem*., **2014**, *79*, 11316–11329.
3- Lerch, M. M.; Szymanski, W.; Feringa, B. *Chem. Soc. Rev*., **2018**, *47*, 1910-1937.
4- Hemmer, J.; Read de Alaniz, *et. al*. *J. Am. Chem. Soc*., **2018**, *140*, 10425-10429.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 7

CONJUGADOS DE PORFIRINAS CON POLIETILENIMINA PARA LA INACTIVACIÓN FOTODINÁMICA DE MICROORGANISMOS

Milena B. Boarini, Natalia S. Gsponer, María E. Milanesio y Edgardo N. Durantini

IDAS-CONICET, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Físico-Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto, Río Cuarto, X5804BYA, Argentina, e-mail: mboarini@exa.unrc.edu.ar.

Palabras claves: Porfirina, Polietilenimina, Microorganismos.

El constante incremento en la resistencia microbiana a los antibióticos de uso común, condujo al desarrollo de tratamientos alternativos.[1] La inactivación fotodinámica (PDI) de microorganismos se basa en la irradiación de un fotosensibilizador (FS) con luz visible en presencia de oxígeno para generar especies reactivas de oxígeno (ROS) que causan la muerte celular bacteriana.[2] En general, la presencia de grupos precursores de cargas positivas en el FS, permite mejorar la acción fotoinactivante debido a un aumento en la interacción con las células microbianas.[3]

En este trabajo se sintetizaron dos porfirinas: 5,15-di(4-(*N*,*N*-difenilaminofenil)-10,20-di(pentafluorofenil)porfirina (**3**) y 5,15-di(4-(9-carbazoilfenil)-10,20-di(pentafluorofenil)porfirina (**4**), que se unieron covalentemente a polietilenimina (PEI) mediante S_NAr, para formar los conjugados **PEI-3** y **PEI-4**, respectivamente. En *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) y agua, **PEI-3** y **PEI-4** mostraron la banda de absorción *Soret* (~420 nm) ensanchada y corrida batocrómicamente, y las cuatro bandas Q (515-650 nm), todas ellas características de porfirinas. Además, ambos polímeros presentaron emisión de fluorescencia roja en estos solventes. Por otro lado, se estudiaron las propiedades fotodinámicas de los polímeros en DMF. Los valores obtenidos son apropiados, tanto para la producción de O_2 ($^1\Delta_g$) como para la fotodescomposición del aminoácido Trp, resultando **PEI-4** más efectivo que **PEI-3**. Los estudios de PDI en una bacteria Gram positiva (*S. aureus*) y una Gram negativa (*E. coli*) demostraron que la citotoxicidad producida por los polímeros fue superior que la de las porfirinas de origen. Este efecto es debido a la capacidad de los conjugados para adquirir cargas positivas a pH fisiológico mediante la protonación de los grupos amino de la PEI. La erradicación completa se logra con una concentración baja de los FSs (1 y 2,5 μM) y tiempos cortos de irradiación (30 min). Por lo tanto, estos polímeros presentan propiedades adecuadas como agentes fototerapéuticos para la erradicación de bacterias.

Referencias:

1. Bassetti, S.; Tschudin-Sutter, S.; Egli, A.; Osthoff, M. *Eur. J. Internal Med*. **2022**, *99*, 7-12.
2. Heredia, D. A.; Durantini, A. M.; Durantini, J. E.; Durantini, E. N. *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* **2022**, *51*, 100471.
3. Baigorria, E.; Milanesio, M. E.; Durantini, E. N. *Eur. Polym. J.* **2020**, *134*, 109816.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 8

FOTOQUÍMICA DE ACETATO DE β-ESTRADIOL Y DE 17-HEPTIL-3-ACETIL ESTRADIOL EN SISTEMAS MICELARES

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

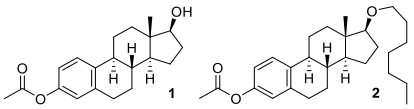
[1]CIHIDECAR-CONICET; [2]UMYMFOR-CONICET. Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Pab. II, 3er piso, Ciudad Universitaria, 1428, Buenos Aires, Argentina. E-mail: mquindt@qo.fcen.uba.ar.

Palabras claves: micelas, reacciones fotoquímicas, estradiol.

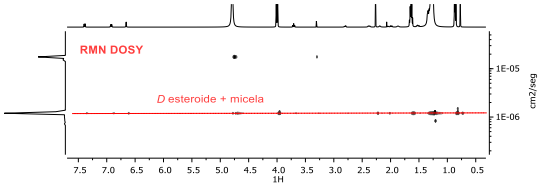
El presente trabajo explora el empleo de sistemas micelares como miméticos de membranas biológicas con el objetivo de llevar cabo transformaciones fotoquímicas en medio acuoso y, además, aumentar la selectividad de las fotorreacciones. Ambos objetivos se ajustan con los principios de la química sustentable. Para ello, se sintetizaron dos derivados del estradiol: el acetato de β-estradiol (**1**) y el 17-heptil-3-acetil estradiol (**2**). En este último caso, la incorporación de un resto alquílico al derivado esteroidal condujo a un aumento sustancial de su *lipofilicidad*, favoreciendo de este modo su localización dentro de las micelas de SDS, un surfactante aniónico. El cálculo de las constantes de asociación K_b y los estudios por RMN mono y bidimensionales (NOESY y DOSY) demostraron la incorporación de estos esteroides en las micelas.

Por otro lado, se estudió el fotorreordenamiento de Fries de los sustratos **1** y **2** en escala preparativa en solventes orgánicos[1] y en sistema micro heterogéneo agua-surfactante, observándose una notable selectividad en favor de la formación del regioisómero *orto*. Este enfoque fotoquímico innovador permitió obtener por primera vez los fotoproductos *orto* reordenados derivados del estradiol, lo cual abre nuevas perspectivas en el campo de la síntesis de esteroides con aplicaciones biológicas.

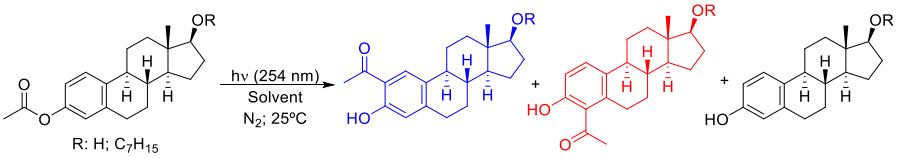
Sustratos estudiados



Determinación del coeficiente de difusión D



Fotorreordenamiento de Fries de esteroides 1 y 2



Referencias:

1. Quindt, M. I., Gola, G. F., Ramirez, J. A., Bonesi, S. M., *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 7051–7065.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 9

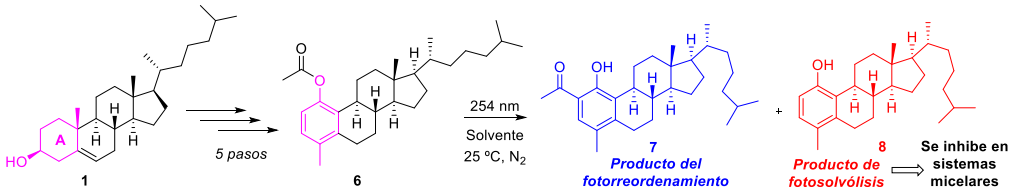
APLICACIÓN DEL REORDENAMIENTO FOTOQUÍMICO EN ESTEROIDES AROMÁTICOS NO NATURALES DERIVADOS DEL COLESTEROL

Ignacio R. Battagliese[1], Matías I. Quindt[1], Cecilia I. Attorresi[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: smbonesi@qo.fcen.uba.ar.

Palabras claves: esteroides aromáticos, colesterol, fotorreordenamiento.

Continuando con nuestra investigación en el ámbito de la fotoquímica de esteroides,[1 2] hemos dirigido nuestros esfuerzos hacia la síntesis de derivados análogos del colesterol. Debido a que en la literatura no se han informado esteroides aromáticos de origen natural, se ha justificado la necesidad de generarlos de manera sintética. Por este motivo, nos hemos enfocado en la aromatización del anillo A del colesterol (compuesto **1**, ver Esquema) cuya preparación se ha logrado satisfactoriamente siguiendo una secuencia sintética que involucra cinco pasos, obteniéndose finalmente al esteroide no natural **6** (ver Esquema).



En una segunda etapa se estudió el fotorreordenamiento de Fries del esteroide no natural **6** explorando el efecto de la naturaleza del solvente (homogéneo y micro heterogéneo), el tiempo de irradiación, y la longitud de onda de excitación, así como determinar la multiplicidad del estado excitado fotorreactivo. Para nuestra sorpresa, en la irradiación de **6** en medio micelar se observó un notable aumento de la selectividad de la fotorreacción en favor del regioisómero **7**, un compuesto potencialmente activo desde el punto de vista biológico, promoviendo la inhibición de la formación del producto de fotosolvólisis **8**.

Referencias:

1- Quindt, M. I.; Gola, G. F.; Rodríguez, C. R.; Ramírez, J. A.; Bonesi, S. M. *New. J. Chem.* **2022**, *46*, 15504-15520.
2- Quindt, M. I.; Gola, G. F.; Ramírez, J. A.; Bonesi, S. M. *Phtochem. Photobiol. Sci.* **2022**, *21*, 625-644.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PROPIEDADES BIOLÓGICAS Y CATALÍTICAS DE NANOPARTÍCULAS DE PLATA SINTETIZADAS CON EXTRACTO DE FRUTOS DE *L. LUCIDUM*

Daniela L. Bordón[1,2,3], M. Laura González[3], Ana M. Vázquez[3], Mario L. Aimar[2] y Alejandro M. Granados[1]

[1]CONICET-INFIQC, SuNaLab, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, X5000HUA, Argentina; [2]Cátedra de Química Aplicada, Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, X5000HUA, Argentina; [3] Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, X5016DHK, Argentina. daniela.bordon@unc.edu.ar.

Palabras claves: Nanopartículas de plata, *Ligustrum lucidum*, actividad antibacteriana

Las nanopartículas metálicas (NPs) han ganado interés debido a sus aplicaciones prácticas en áreas muy diversas[1]. Esto se debe a su alta relación superficie/volumen, la cual altera sus propiedades físicas, químicas y biológicas[2]. Por otro lado, la síntesis de NPs utilizando biomasa propone una alternativa simple, económica y ambientalmente amigable[3]. En este trabajo, se sintetizaron NPs de plata (AgNPs) utilizando extractos acuosos de frutos secos de *Ligustrum lucidum*. La caracterización mostró la reproducibilidad del método para obtener AgNPs esféricas (16,6 ± 0,2 nm), con biomoléculas provenientes del extracto vegetal sobre su superficie. Se evaluó su capacidad catalítica en reacciones de reducción de p-nitrofenol, azul de metileno y naranja de metilo, en presencia de $NaBH_4$, en medio acuoso. Las velocidades de reacción mostraron un crecimiento de al menos 4 veces en presencia de AgNPs. Para determinar la actividad biológica de las AgNPs se establecieron las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) utilizando patógenos de colecciones certificadas (*S. Aureus* y *E. Coli*, ATCC). Las AgNPs mostraron actividad antimicrobiana (MIC *E. Coli* = 25 µg/ml; MIC *S. Aureus* = 100 µg/ml), mientras que el extracto vegetal no posee capacidad de inhibición. Finalmente, se evaluó efecto sinérgico en presencia de gentamicina, para los mismos patógenos, y los índices de concentración inhibitoria fraccional (FIC) mostraron efectos aditivos, pero no sinérgicos (FIC = 0,5). Los resultados demuestran que ha sido posible sintetizar AgNPs de manera sencilla y ambientalmente amigable, utilizando extractos acuosos de frutos de *L. lucidum*, las cuales poseen atractivas actividades catalíticas y antimicrobianas.

Referencias:

1- Wani, S. U. D.; Ali, M.; Masoodi, M. H.; Khan, N. A.; Zargar, M. I.; Hassan, R.; Mir, S. A.; Gautam, S. P.; Gangadharappa, H. V.; Riyaz, R. A. *Vib. Spectrosc.* **2022**, *121*, 1-17.

2- Raj, R.; Bhattu, M.; Verma, M.; Acevedo, R.; Duc, N. D.; Singh, J. *Environ. Res.* **2023**, *231*, 116045.

3- Gordon-Falconi, C.; Iannone, M. F.; Zawoznik, M. S.; Cumbal, L.; Debut, A.; Groppa, M. D. *J. Environ. Chem. Eng.* **2020**, *8*, 104425.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

LIQUIDOS IONICOS: SÍNTESIS DE CICLODEXTRINAS IÓNICAS COMO NUEVOS MATERIALES. BÚSQUEDA DE PROCESOS MÁS VERDES. CARACTERIZACION FISICOQUIMICA

M. Virginia Bravo, Alejandro Granados, Lucia Gamba, Graciela Fortunato y Claudia Adam

IQAL (UNL-CONICET), FIQ, Dto. Qca., Santa Fe, 3000, Argentina. mvbravo@fiq.unl.edu.ar

Palabras claves: Ciclodextrinas, líquidos iónicos, química verde.

Los Materiales Iónicos son de gran interés actualmente debido a sus aplicaciones en diversos campos de la química, a su vez, resulta interesante abordar el estudio de estos materiales desde un enfoque más verde. Entre estos materiales encontramos algunos con características particulares en su estructura que pueden utilizarse como secuestrantes a través del encapsulamiento o inclusión de sustratos dentro de la estructura del material iónico, con la finalidad de separar compuestos contaminantes de un medio, transportar una sustancia dentro de un sistema dinámico, proteger o estabilizar una molécula en un determinado medio, como por ejemplo acuoso, etc. En este sentido, las ciclodextrinas (CD) son organizaciones supramoleculares biocompatibles y pueden encapsular moléculas pequeñas a través de la formación de complejos host – guest de gran estabilidad. Se ha encontrado que a través de la funcionalización de las CD se pueden obtener una gran diversidad de propiedades mejoradas para lograr un encapsulamiento más eficiente, aumentar la solubilidad de las CD en agua, etc. En este trabajo se propone la obtención β-CD modificadas utilizando N-alquilimidazoles de cadena larga para obtener β-CD catiónicas con carácter anfifílico y una mayor solubilidad en agua que la β-CD nativa, con la finalidad de encapsular compuestos de interés en sistemas acuosos. Al respecto, fueron sintetizadas β-CD catiónicas anfifílicas con sustituyentes alquílicos de 12 y 16 átomos de carbono y contraión yoduro (CD@C12-16Im[I]). La caracterización de los nuevos materiales se desarrolló por espectroscopía IR y H^1RMN, también se determinó la polaridad y la concentración de agregación critica en sistemas acuosos por espectroscopía UV-vis con sondas químicas y por conductividad. Se optimizaron las etapas de síntesis analizando parámetros de la química verde. Además fue analizada la eficiencia de encapsulamiento a través del monitoreo por espectroscopía UV-vis de curcumina.

En general y como resultados del trabajo, se logró desarrollar la síntesis de nuevas β-CD modificadas a partir de un desarrollo experimental más verde que los procedimientos reportados mejorando el factor E, con una reducción de desechos generados en cada etapa que involucró también el cambio de solventes a Acetato de Etilo más verde. Particularmente, para CD@C12Im[I] se obtuvo un rendimiento de 25%, mientras que para CD@C16HIm[I] se obtuvo un rendimiento muy bajo cuya solubilidad en agua no mejoró como se esperaba, por lo que su purificación completa supone un reto interesante para mejorar las propiedades buscadas.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

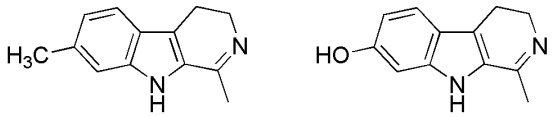
FOTOFÍSICA DE 3-4,DI-HIDRO- β -CARBOLINAS Y SU INTERACCIÓN CON ADN

Fernando D. Villarruel[1], Juan G. Yañuk[1], Fernando S. García-Einschlag[2] y **Franco M. Cabrerizo[1]**.

[1] Instituto Tecnológico de Chascomús (INTECH), UNSAM - CONICET, Av. Intendente Marino Km 8.2, Chascomús, Argentina, fcabrerizo@intech.gov.ar; [2] INIFTA - CONICET, Universidad Nacional de La Plata, Diag. 113 y 64 (1900), La Plata, Argentina.

Palabras claves: β-carbolinas, análisis multivariado, fotofísica.

Las β-carbolinas (βCs) son una familia de alcaloides que, en las últimas décadas, han despertado gran interés debido a su potencial farmacológico y (foto)biológico, dependiente de la estructura química de cada derivado. Dada la escasa información disponible acerca de su comportamiento en solución acuosa, en este trabajo se exploran las principales características fotofísicas y de interacción con ADN de timo de ternera (ADNtt) de Harmalina (**1**) y Harmalol (**2**) (Esquema 1).



Harmalina (**1**) Harmalol (**2**)

Esquema 1. Estructuras químicas de los compuestos **1** y **2**.

Mediante fluorescencia resuelta en el tiempo y resolución multivariada de curvas (MCR-ALS) se caracterizaron las especies en los estados electrónicos fundamental (S_0) y excitado (S_1). En el rango de pH analizado **1** presenta la especie catiónica (**1C***, λ_{em} = 486 nm, τ_F = 5,9 ns) mientras que **2** presenta las especies **2C*** (λ_{em} = 475 nm, τ_F = 3,7 ns), **2N*** (λ_{em} = 460 nm, τ_F < 1 ns) y **2Z*** (λ_{em} = 537 nm, τ_F = 6,7 ns). Asimismo, se evaluó la capacidad de interacción con ADNtt de ambos compuestos en solución *buffer* fosfato pH = 7,4, mediante espectroscopía de absorción UV-visible y de fluorescencia en estado estacionario. El análisis con el algoritmo MCR-ALS muestra que, en estas condiciones, **1C** es la única especie presente en ausencia de ADNtt. En presencia de ADNtt formaría un complejo [ADNtt-**1C**] (λ_{abs} = 401 nm) cuya constante de equilibrio, K_{eq}, presenta un valor de 1,5 x 10^3. Debido a la imposibilidad de aislar el espectro de emisión individual de este complejo, se concluye que el mismo podría presentar un espectro de emisión idéntico al de **1C*** o ser un complejo no emisor. En el caso de **2** se encuentran presentes las especies **2C**, **2N** y **2Z** en ausencia de ADNtt, mientras que en presencia de ADNtt se formaría el complejo [ADNtt-**2C**] (λ_{abs} = 383 nm y λ_{em} = 480 nm) con K_{eq} = 2,3 x 10^3.

Los resultados muestran que **1** presenta, en solución acuosa, las especies típicas de βCs mientras que **2** presenta especies adicionales (**2N*** y **2Z***). Las especies que explican la interacción de ambos compuestos con ADNtt serían las especies catiónicas **C**, formando complejos emisores del tipo [ADNtt- βC]*.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CARACTERIZACIÓN DE LA QUÍMICA SUPERFICIAL DE UN ADSORBENTE OBTENIDO A PARTIR DE CHALA DE MAÍZ PARA SU UTILIZACIÓN EN LA REMOCIÓN DE CONTAMINANTES EN AGUAS

Daniela M. Caichug , Sergio L. Laurella, Javier G. Carreras, Danila L. Ruiz

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. danielarivera@quimica.unlp.edu.ar

Palabras claves: Química superficial, celulosa, adsorbente.

La presencia de contaminantes emergentes en los recursos hídricos es motivo de preocupación para la salud y seguridad en el ambiente. Se han identificado surfactantes, pesticidas, fármacos, metales pesados, compuestos orgánicos y plastificantes en agua residual. El uso de dicha agua en riego puede generar problemas de salinidad y toxicidad en suelos y cultivos.

Se utilizó el método de Boehm[1], el mismo consiste en un análisis cuantitativo de grupos funcionales en la superficie de los materiales de carbono en base a sus reacciones con soluciones básicas, de esta manera se caracterizó químicamente el adsorbente celulósico. Se determinaron grupos carboxilos ($2{,}73 \times 10^{-3}$), fenoles ($4{,}59 \times 10^{-3}$) y grupos básicos ($1{,}27 \times 10^{-3}$), todos expresados en moles.g^{-1}. Esto indica que la superficie presenta un mayor porcentaje de grupos funcionales ácidos con respecto a los básicos.

Al comparar estos resultados con datos de otros trabajos que utilizaron el mismo método[2], se evidenció una gran similitud, lo cual es remarcable tomando en cuenta que los materiales lignocelulósicos pueden verse modificados por factores externos (tipo/variedad de suelo, madurez del maíz) así como de factores internos (condiciones del análisis).

En conclusión, se caracterizó la superficie química de las hojas de maíz previamente escogidas, lavadas, secadas al vacío a una temperatura que no supere los 60 °C, molidas y tamizadas, como resultado se demostró que posee mayor carácter ácido. Teniendo en cuenta esto, para una posible modificación se funcionalizará la superficie con grupos NH_2 por medio de un agente de acoplamiento adecuado.

Referencias:

1- Boehm, H. P. *Carbon,* **1994,** *32(5),* 759-769.
2- Vera, L.; Uguña, M. F.; Garcia, N.; Flores, M.; Vazquez, V.; Aloma, I. *Desarrollo de materiales sorbentes para la eliminación de metales pesados de las aguas residuales mineras*, **2016,** *46,* 573-576. https://www.raco.cat/index.php/afinidad/article/view/312048

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESTUDIO DE LA CAPACIDAD BIOADSORBENTE DE LA CHALA DE MAÍZ EN LA REMOCIÓN DE IBUPROFENO EN AGUA

Daniela M. Caichug, Sergio L. Laurella, María Catalina Poratto y Danila L. Ruiz

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.
danielarivera@quimica.unlp.edu.ar

Palabras claves: Bioadsorbentes, chala de maíz, remoción de contaminantes.

Los residuos agrícolas pueden servir como bioadsorbentes de contaminantes en aguas. Aunque se han hecho muchos intentos de eliminación de metales pesados, la remoción de contaminantes orgánicos ha sido poco estudiada. El ibuprofeno es un fármaco de amplio uso y ha sido detectado como contaminante en aguas. Por otra parte, la chala de maíz es un residuo agrícola rico en lignina y celulosa con potencialidad adsorbente. En este trabajo se evalúa la capacidad de adsorción de polvo de chala de maíz a partir de soluciones acuosas de ibuprofeno.

Las hojas de chala de maíz se acondicionaron mediante lavado con agua destilada, secado al vacío en estufa a 60 °C hasta peso constante, molienda del material y tamizado entre 44 y 350 µm. Para remover extractivos y cenizas se realizó un lavado en Soxhlet con etanol-tolueno 1:1 durante 5 horas y después lavados con agua destilada hasta observar que las hojas ya no desprenden una pigmentación verdosa la misma que altera los resultados.

Para determinar la isoterma de adsorción se partió de una solución stock 20 ppm de ibuprofeno en agua. En matraces de 50 mL se diluyó a 4, 8, 12, 16 y 20 ppm respectivamente, y a cada uno se le agregó 0,15 g de polvo de chala de maíz. Se colocaron en un sistema termostatizado a 20 °C y con agitación a 150 rpm durante 90 minutos (tiempo que el sistema tarda en alcanzar el equilibrio determinado previamente en experimento cinético). La concentración residual de ibuprofeno se realizó mediante espectrofotometría UV.

Se midió la cinética de adsorción y se obtuvo la isoterma de adsorción del ibuprofeno. Estos resultados servirán para futuras comparaciones con estudios similares empleando chala de maíz funcionalizada con el fin de aumentar la capacidad de adsorción de ibuprofeno.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DISEÑO Y SÍNTESIS DE PARTÍCULAS DE GLICOPOLÍMEROS DE COORDINACIÓN (CGPs) A PARTIR DE DERIVADOS CATECOL-CARBOHIDRATO

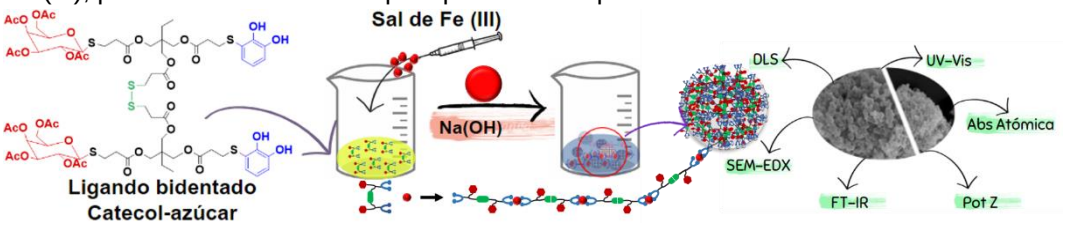
Juan José Calmels, Celina Bideplán-Moyano, Marcos J. Lo Fiego, Belén Alonso, Gabriel Radivoy, Daniel Ruiz Molina, Juan Mancebo Aracil y Fabiana Nador

INQUISUR – Instituto de Química del Sur (CONICET-UNS) – Grupo de Nanocatálisis y Síntesis Orgánica del Sur (NANOSYN). Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, CP: 8000 Buenos Aires, Argentina, juanjose.calmels@uns.edu.ar

Palabras claves: Catecol, Carbohidratos, Polímeros de Coordinación.

Los glicopolímeros representan una familia de materiales que destacan por sus propiedades de reconocimiento celular, biocompatibilidad y biodegradabilidad, haciéndolos atractivos en aplicaciones biomédicas.[1] Al incorporar grupos catecol a distintos carbohidratos, se puede conseguir generar estructuras con propiedades tanto quelantes como de direccionamiento y reconocimiento.[2] De esta manera, los ligandos pueden ser utilizados en combinación con sales metálicas, para generar Partículas de Glicopolímeros de Coordinación (CGPs).

En este trabajo presentamos la elaboración de CGPs a partir de la dimerización de un ligando catecol-carbohidrato generado a través de una estrategia novedosa.[3] Este dímero, provisto de ambas funciones, fue empleado en combinación con una disolución acuosa de Fe (III), para la formación de un precipitado correspondiente a las CGPs.



Tras el análisis por absorción atómica, UV-Vis e IR se determinó que las CGPs se obtuvieron mediante la interacción de dos catecolatos por ion de Fe, con una relación ligando:Fe de 1:1 debido a la naturaleza bidentada del dímero. Además, las CGPs presentaron una excelente estabilidad en medios acuosos, con un tamaño promedio de aproximadamente 55 nm, mostrando también un bajo índice de polidispersión y una notable estabilidad incluso después de 7 días, resistiendo tratamientos de enfriamiento o calentamiento en rangos de -37 °C a 40 °C. Por tanto, estos sistemas son perfectos candidatos para futuros ensayos biológicos.

Referencias:

1- Ganda. S. *et al*. *Macromolecules*. **2016**, 49, 4136–4146.
2- Saiz-Poseu. J. *et al*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 696–714.
3- Mancebo-Aracil, J. *et al*. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 12367-12379

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

EVALUANDO LA PREPARACIÓN ESTRATÉGICA DE CPPS: UN ANÁLISIS COMPUTACIONAL Y EXPERIMENTAL DEL IMPACTO DE DISTINTOS LIGANDOS EN BASE A CATECOL

Matías Capurso, Gabriel Radivoy, Fabiana Nador y Viviana Dorn

INQUISUR – Instituto de Química del Sur (CONICET-UNS) – Grupo de Nanocatálisis y Síntesis Orgánica del Sur (NANOSYN). Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, CP: 8000 Buenos Aires, Argentina, matias.capurso@uns.edu.ar

Palabras claves: Catecoles, CPPs, DFT

El empleo de derivados de catecol representa una temática de gran interés para el desarrollo de materiales funcionales.[1] Los catecoles tienen una destacada capacidad quelante con diversos metales[2], lo que los convierte en ligandos idóneo para la generación de Partículas de Polímeros de Coordinación (CPPs). Estas se forman mediante el autoensamblaje de iones metálicos y ligandos orgánicos polidentados en presencia de un disolvente pobre, lo que induce su precipitación rápida (Figura 1).[3] Sin embargo, la caracterización de su estructura polimérica final sigue siendo un desafío considerable. La predicción de propiedades como la morfología, el tamaño y la estabilidad de las CPPs en diferentes entornos resulta difícil, pero es crucial para su aplicación en ensayos biológicos.

En este trabajo, se presenta la síntesis de distintos ligandos provistos de catecoles y otras funcionalidades quelantes (piridina, tiol o éster) y su empleo en la preparación de CPPs tras su mezcla con una sal de Fe(III). En aquellos casos donde hubo formación de precipitado, se estudió el mismo a través de UV-Vis e IR. Con la finalidad de obtener información adicional sobre la estructura y propiedades de las Partículas de Coordinación, realizamos cálculos DFT con el programa Gaussian09, empleando los funcionales B3LYP y wB97X con la corrección por dispersión D3BJ y las bases TZVPP (Fe), TZVP (O,N,S) y SVP (C,H). Los resultados preliminares indican que aquellas estructuras que poseen dos unidades de catecol ligadas al hierro, exhiben una mayor estabilidad en comparación con aquellas que poseen otros grupos quelantes.

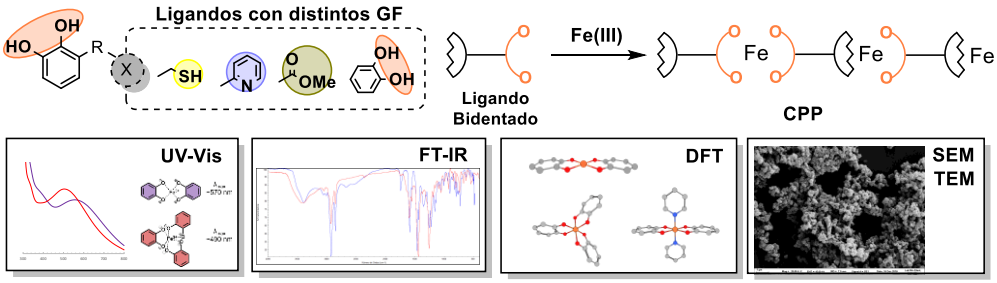


Figura 1. Formación de CPPs.

Referencias:

1- W. Zhang et al. *Chem. Soc. Rev*. **2020,** *49*, 433.
2- Saiz-Poseu et al. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2019**, *58*, 696.
3- S. Suárez-García, et al. *Coord. Chem. Rev*. **2021**, *432*, 213716.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 17

SÍNTESIS Y ESTUDIO DEL EQUILIBRIO TAUTOMÉRICO EN TIOUREAS SELECCIONADAS

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

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

Palabras claves: tiourea, tautómero, RMN.

Las tioureas son compuestos organoazufrados que poseen átomos de azufre unidos a carbono derivados de ácidos carboxílicos. Estos compuestos presentan una gran diversidad y una amplia gama de aplicaciones en la actividad industrial, comercial y a nivel académico. Dichas tioureas se presentan en dos formas tautoméricas: la forma tiona y la forma isotiourea o tiol. Este hecho tiene implicancias significativas en su reactividad y propiedades químicas. La dualidad tautomérica puede influir en la capacidad de estas moléculas para establecer enlaces con otros compuestos y en su comportamiento en diversas reacciones químicas.

En este trabajo se realiza el estudio del equilibrio tautomérico mediante cálculos computacionales y mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN). Esta técnica es utilizada debido a que el equilibrio es lo suficientemente lento como para permitir que las formas tautoméricas ceto y enol sean detectadas[1].

Con este propósito, se llevó a cabo las síntesis de la difeniltiourea, dibenciltiourea y etilentiourea mediante el tratamiento de disulfuro de carbono con la amina correspondiente en una relación de 1:1, empleando agua como medio de reacción[2]. La principal ventaja de esta síntesis reside en prescindir de la utilización tanto de solventes orgánicos como de catalizadores. Los productos obtenidos fueron purificados mediante recristalización, y su pureza fue controlada mediante la determinación del punto de fusión y mediante técnicas espectroscópicas.

Luego, se realizaron cálculos computacionales para predecir las conformaciones de menor energía para cada tautómero y a partir de ellas, predecir los espectros de HRMN. Utilizando el software Gaussian 03 y el método DFT y el funcional de correlación de intercambio híbrido B3LYP junto con el conjunto base 6-31G, se rotaron todos los enlaces no restringidos en cada estructura. Se reoptimizaron todas las estructuras de mínima energía usando una base más potente (6-311G(d,p)) y sobre estas optimizaciones en vacío se realizó el cálculo de HRMN en diferentes solventes para comparar con datos experimentales.

Referencias:

1- Claramunt, R. M.; López, C.; Santa María, M. D.; Sanz, D; Elguero J. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2006**, 49, 169- 206.
2- Azizi, N.; Khajeh-Amiri, A., Ghafuri, H. et al. *Mol Divers.* **2011** 15, 157–161.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL Y ANÁLISIS COMPUTACIONAL DEL TAUTOMÉRISMO CETO-ENÓLICO DE DICLOSULAM Y METRIBUZIN POR RMN

Javier G. Carreras, Sebastián A. Medina, Danila Ruiz y Sergio L. Laurella.

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 gonzalocarreras@quimica.unlp.edu.ar

Palabras claves: Metribuzin, Diclosulam, Tautomerismo

Metribuzin y Diclosulam son dos pesticidas muy utilizados en control de malezas para soja y papa en la Argentina en su acción pre y post-emergente. En particular, Metribuzin se utiliza en combinación con Atrazina, estimado como el tercer compuesto más utilizado en Argentina (en el período 2013-2014). [1]

En este trabajo se estudió el comportamiento tautomérico de ambos pesticidas por medio de análisis computacionales de RMN contrastando los espectros teóricos con los obtenidos experimentalmente de muestras purificadas. Los cálculos teóricos se realizaron a través del software Gaussian09W. Por un lado, para comparar las estabilidades de los tautómeros en Metribuzin, se realizó el estudio HOMA para determinar el carácter aromático de la molécula. Para la obtención de los espectros de ambos pesticidas, se procedió a realizar sucesivos scans de las distintas moléculas, seleccionando adecuadamente aquellos confórmeros que correspondan a las disposiciones más estables de manera que cada una de ellas provea un espectro RMN, los cuales se promediaron de manera ponderada en función de su estabilidad relativa generando así el espectro teórico final. Tanto para los scans como posteriores optimizaciones se utilizó como método rDFT B3LYP/6-31g++(d,p), el solvente se representó por SCRF=PCM, a su vez para la obtención de los espectros, rDFT B3LYP/GIAO se utilizó como método con un nivel de teoría 6-31g++ (d,p). Una discrepancia entre lo predicho teóricamente y lo observado en los espectros en la señal correspondiente a los H´s del grupo amino (capaces de formar puentes de hidrógeno) se pudo corregir adicionando de manera explícita el solvente (DMSO) consiguiéndose así resultados que se asemejan más a lo obtenido experimentalmente.

Se pudo elucidar a partir del estudio estructural que en ambos pesticidas la forma predominante es la ceto, por la congruencia que existe entre las señales observadas y lo obtenido experimentalmente podemos concluir que este método es muy útil para la identificación de las especies presentes en los equilibrios ceto-enólicos, con perspectivas de aplicarse a la elucidación de especies tautoméricas que coexistan en equilibrio.

Referencias:

1- Daniel, P. E.; Bedmar, F.; Costa, J. L., & Aparicio, V. C. *Environ. Toxicol. Chem.*, **2002**, *21*, 2567–2572.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESTUDIO DE LAS VÍAS DE INTERCONVERSIÓN DE LAS ESPECIES TAUTOMÉRICAS EN CLETHODIM POR METODOS COMPUTACIONALES

Javier G. Carreras, Daniela C. Rivera, Danila Ruiz y Sergio L. Laurella

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 gonzalocarreras@quimica.unlp.edu.ar

Palabras claves: Estado de transición, Tautomerismo, Cethodim

Cletodim es un herbicida postemergente ampliamente usado en el control de malezas en cultivos como soja, algodón y tabaco. Pertenece a la clase de las ciclohexanodiona-oximas, una familia de compuestos que incluye agroquímicos muy utilizados como alloxydim, cycloxydim, sethoxydim, y tepraloxydim.[1]

El Clethodim se caracteriza por presentar varias especies tautoméricas KEI (ceto-enol-imina), KKI (di-ceto-imina) y KEEn (ceto-enol-enamina), por otro lado, todos estos coexisten en dos formas (E y Z) debido al N imínico que restringe la rotación del enlace. A través de espectroscopía ^{1}H-RMN, se demostró que coexisten varios de éstos en distintas condiciones.[2]

En este trabajo, buscamos analizar las vías a través de las cuales ocurren éstas interconversiones por medio del análisis computacional de cada isómero y sus respectivos estados de transición. Podemos ver que las interconversiones E-Z se dan principalmente entre las especies KEEn en las que esta transformación implica solo la rotación de un enlace simple, contrario a lo que ocurre en las restantes especies en las que se requiere una inversión del grupo imina. Encontramos que este tipo de proceso (ya sea en KEI o KKI) tiene una energía de activación cerca de 10 veces más grande que la rotación previamente mencionada.

Por otro lado, analizamos las distintas transformaciones cetoenólicas entre KEI, KKI y KEEn (tanto en su forma E como Z) a través de los estados de transición, lo que permitió comparar las energías de activación e inferir las vías más probables de interconversión. Asimismo, un estudio computacional con presencia de solvente prótico (de manera explícita) en el sitio donde ocurre la reacción se llevó a cabo intentando develar el efecto de su presencia en la velocidad de reacción.

Referencias:

1- P. Sandín-España, B. Sevilla-Morán, J. L. Alonso-Prados, I. Santín-Montanyá, Herbicides Properties, Synthesis and Control of Weeds, *InTech*, Rijeka **2012,** 75.
2- Caputo, M.; Colasurdo, D. D.; Allegretti, P. E.; Laurella S. L. *J. Phys. Org. Chem.* **2020**; e4108.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS DE UN NUEVO DERIVADO DEL NORBORNADIENO SOLUBLE EN AGUA Y EVALUACIÓN DE SU POTENCIAL COMO SISTEMA MOLECULAR PARA EL ALMACENAMIENTO DE ENERGÍA SOLAR-TÉRMICA

Franco Castro[1,2], Daniel Pacheco, Gustavo Seoane, Juan C. Ramos, Carla Bazzicalupi, Francesca Ridi, Matteo Savastano, Antonio Bianchi y Jorge S. Gancheff

[1]Laboratorio de Química Fina, Instituto Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química, Universidad de la República, Pando, C.P. 91000, Uruguay. [2] Programa de Posgrados de la Facultad de Química, Universidad de la República, Uruguay, fcastro@fq.edu.uy

Palabras claves: Fotoswitches, Baterías moleculares, Norbornadieno

En los últimos años, se han desarrollado nuevos sistemas moleculares para el almacenamiento de energía solar-térmica (MOST, por su apelativo en inglés). El principio de funcionamiento implica que una molécula “madre” se convierte por irradiación en un fotoisómero más energético capaz de almacenar la energía por períodos relativamente largos. Posteriormente, la energía almacenada puede ser liberada a demanda bajo la forma de calor. Uno de los sistemas más estudiados como MOST son aquellos basados en la cupla norbornadieno-cuadriciclano (NBD-QC).

En general, los nuevos derivados del NBD con potencial como MOST son estudiados en solventes orgánicos, por lo que el desarrollo de NBDs solubles en agua surge como una alternativa más amigable con el ambiente. Sin embargo, y hasta donde se sabe, no hay estudios sistemáticos de derivados del NBD con potencial como MOST en solución acuosa.

En este trabajo, se presenta la síntesis de un nuevo derivado del NBD soluble en agua, y la evaluación de su potencial como MOST. Para lograr la solubilización en agua, se incluyó un grupo ácido carboxílico en la posición 2 del anillo, y un grupo pentilamida en la posición 3. Se determinó el valor de su pK_a, así como el diagrama de distribución de especies por potenciometría de alta resolución. Se estudió la fotoconversión del sistema por espectroscopía UV-VIS y de ^{1}H-RMN (Figura 1). Se determinó el rendimiento cuántico de la fotoisomerización (71%), la capacidad de almacenamiento de la energía por medidas calorimétricas de alta resolución (0,37 MJ·kg^{-1}) y el tiempo de vida media del QC (587 h a 370 K).

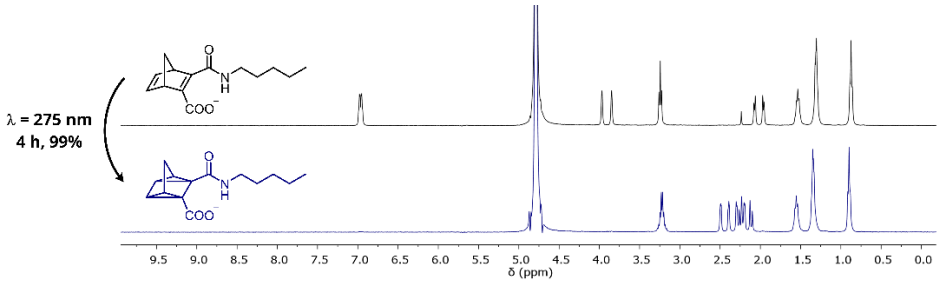


Figura 1: Espectro ^{1}H-RMN del NBD y el correspondiente QC luego de 4 h de irradiación a 275 nm de una solución acuosa a pH = 10,67.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

GENERACIÓN DE NANOPARTÍCULAS POR COMPLEJACIÓN POLIELECTROLÍTICA DE QUITOSANO Y GOMA BREA

Romina Cingolani, Frank Sznaider y Diego A. Navarro

Depto. Química Orgánica-CIHIDECAR, FCEN, UBA, CABA, 1428, Argentina. E-mail: cingolanir@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: Nanopartículas, quitosano, goma brea

El quitosano es un polisacárido compuesto por unidades de glucosamina unidas por enlaces β-(1→4) que proviene de la desacetilación parcial de la quitina, obtenida a partir de exoesqueletos de crustáceos marinos. La goma brea es un exudado producido por el árbol *Cercidium praecox* y está constituido principalmente por arabinoglucuronoxilanos altamente sustituidos[1].

En este trabajo se generaron nanopartículas (NPs) por el método de complejación polielectrolítica[2] entre quitosano de bajo peso molecular o clorhidrato de quitosano y goma brea purificada[1]. Se evaluaron distintas estrategias sintéticas como la forma y el orden de agregado de los polisacáridos, las proporciones de los materiales de partida y se ensayaron distintas metodologías para aislar las NPs obtenidas. Asimismo, se utilizaron diferentes solventes tanto para la disolución de quitosano como de la goma brea (ácido acético 1% m/m, ácido acético 0,5% m/m y agua). Las mejores condiciones para la recuperación de las partículas generadas fueron la evaporación del solvente a presión reducida, resuspensión de las mismas en agua y posterior liofilización. La metodología utilizada para la generación de estas NPs presenta la ventaja de no emplear moléculas pequeñas adicionales como crosslinkers, las cuales pueden resultar tóxicas.

El tamaño promedio de las NPs generadas fue medido por Dynamic Light Scattering (DLS). Los valores obtenidos se encontraron en el rango de 500-950 nm aproximadamente. Se compararon los resultados entre las NPs recién formadas y las mismas liofilizadas y resuspendidas en agua, encontrándose diferencias en el tamaño y la polidispersidad en algunos casos. Además, sobre algunos productos se midió el potencial Z, encontrándose valores positivos y similares que el correspondiente al quitosano.

En función de estos resultados, se ensayó la capacidad de adsorción de distintos colorantes orgánicos, utilizados como contaminantes modelo, de distintas NPs sintetizadas. Se calculó el porcentaje de remoción para cada condición estudiada y colorante utilizado.

Referencias:

1- Sznaider, F., Rojas, A. M., Stortz, C. A., Navarro, D. A. *Carbohydr Polym*, **2020**, *228*, 115388.
2- Plucinski, A.; Lyu, Z.; Schmidt, B. V. K. J. *J. Mater. Chem. B*, **2021**,**9**, 7030-7062.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 22

SINTESIS Y EVALUACION DE NPS DE COBALTO MAGNÉTICAS EN REACCIONES DE REDUCCIÓN DE NITROCOMPUESTOS

Lucio R. Clavero, Joaquín Arata Badano, Jorge Uranga, Paula M. Uberman, Gabriela Oksdath-Mansilla y Sandra E. Martin

INFIQC-CONICET, Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, XUA5000 Córdoba, Argentina. paula.uberman@unc.edu.ar

Palabras claves: Nanopartículas de Co; Catálisis metálica; reducción de compuestos orgánicos

La catálisis es una herramienta importante para la obtención de nuevos compuestos orgánicos. Asimismo, la catálisis que emplea nanomateriales es una estrategia valiosa para obtener catalizadores estables y reciclables. Los catalizadores más empleados son derivados de Pd, sin embargo, este metal es caro y poco disponible. Por ello, buscar estrategias para reemplazarlo es un tema de interés actual.[1] El empleo de Co en catálisis trae un número de ventajas, ya que es más económico, y en dimensiones nanométricas presenta propiedades magnéticas, lo cual facilita la recuperación de los catalizadores.

En el presente trabajo se presenta la síntesis de nanopartículas (NPs) de Co, su caracterización y evaluación de la actividad catalítica. Inicialmente, las NPs de Co se prepararon a partir de $CoCl_2$, $NaBH_4$ y PVP como estabilizante (Figura 1a). Estas NPs fueron almacenadas en atmosfera de nitrógeno para evitar su oxidación. Se estudiaron en reacciones de reducción de nitrocompuestos, empleando *p*-cloronitrobenceno como sustrato modelo (Figura 1b). La *p*-cloroanilina se obtuvo con rendimientos > 70% bajo condiciones suaves de reacción y las NPs se recuperaron con un imán de neodimio. Con el fin de utilizar solventes eco-compatibles se evaluaron también soluciones eutécticas (DES, Figura 1c), formados a partir de combinaciones de clorhidrato de guanidonio y polietilenglicol. El interés en evaluar los DES radica en sus interesantes propiedades, pudiendo estos actuar como reductores y estabilizantes de las NPs, y ser reciclables.[2]

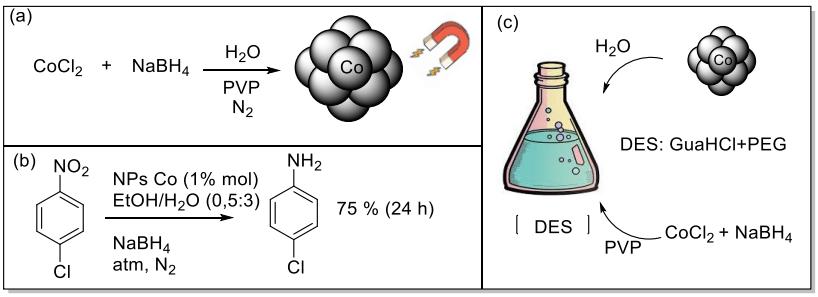


Figura 1

Referencias:

1- Formenti, D.; Ferretti, F.; Korbinian Scharnagl, F. K.; Beller, M. *Chem. Rev*. **2019**, *119*, 2611−2680.
2- Datta, S.; Mahin, J.; Liberti, E.; Manasi, I.; Edler, J. K.; Torrente-Murciano; L. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2023**, *11*, 10242–10251.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 23

DERIVATIZACIÓN DE RIVOFLAVINA Y EVALUACIÓN COMO NUEVOS FOTOSENSIBILIZADORES

Micaela A. Villarreal, Juan E. Argüello, **Juan Pablo Colomer** y Daniel A. Caminos.

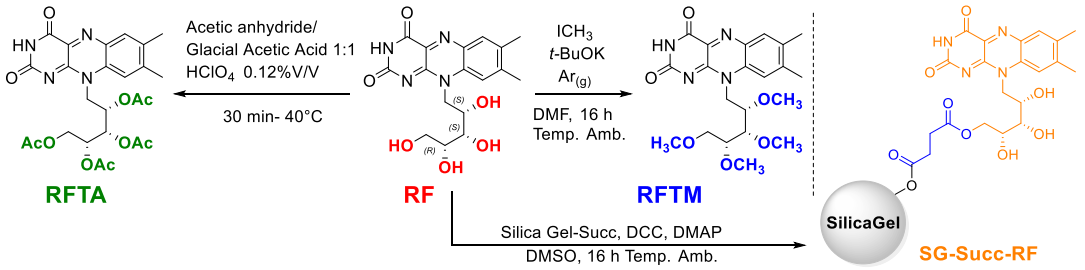
Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC). Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria, X5000HUA. Córdoba, Argentina.
jpcolomer@unc.edu.ar, dcaminos@unc.edu.ar.

Palabras claves: Fotosensibilizador, oxígeno singlete, homogéneo-heterogéneo.

La fotoquímica es una interesante estrategia en síntesis orgánica. Los métodos fotoquímicos requieren de compuestos fotosensibilizadores (FS) encargados de captar la luz y desencadenar transferencia de energía o de electrones. Sin embargo, algunos FS son tóxicos lo que dificulta su uso extensivo y evita su empleo en tratamientos de infecciones o de aguas contaminadas ya que sus residuos serían contaminantes.[1]

La riboflavina (RF), es un FS de origen natural y disponible comercialmente.[2] La RF cuenta con un núcleo fotoactivo (flavina), unido a un residuo hidrofílico proveniente de la ribosa. Si bien la RF tiene una buena efectividad como fotosensibilizador, es inestable y se descompone rápidamente por la acción de la luz,[2] por lo cual es difícil su aplicación durante largos periodos de irradiación. Para evitar este inconveniente, la RF se puede modificar en la cadena de pentosa lo que además puede mejorar su solubilidad en diferentes solventes sin afectar sus propiedades fotoquímicas.

En este trabajo se estudió la fotoestabilidad y la capacidad de generar oxígeno singlete de diferentes derivados de RF. Entre sistemas homogéneos se estudiaron diferentes derivados de RF con grupos acetilos o metilos. Además, se estudió una RF anclada a sílica de cromatografía como derivado heterogéneo. Los derivados obtenidos demostraron tener menor fluorescencia, pero todos son capaces de oxidar a 9-10 dimetilantraceno. A pesar de esto, dichos compuestos poseen mayor fotoestabilidad, lo que ayudaría a su aplicación como FS, con un menor impacto ambiental tanto en su síntesis como en sus residuos.



Referencias:

1- Prier, C. K., Rankic D. A. y MacMillan D. W. C. *Chem. Rev.*, 113, 7, **2013**, 5322-5363.

2- Combs G. F., McClung J. P., Capítulo 12 - Riboflavin, Editores: Gerald F. Combs, James P. McClung, The Vitamins (5ta Edición), *Academic Press*, **2017**, pp 315-329.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PREDICCIÓN DE LA AFINIDAD DE LIGANDOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA RH3 EMPLEANDO ALGORITMOS DE MACHINE LEARNING

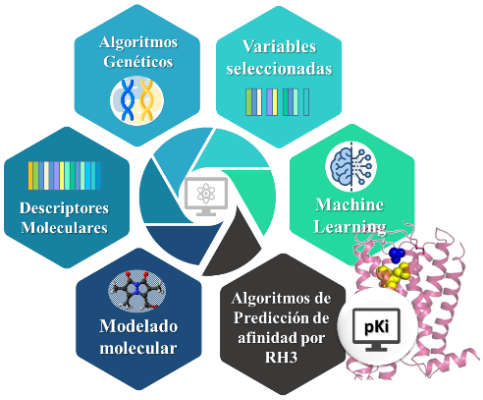
María Betina Comba, Catalina Dominguez y María M. Zanardi

Instituto de Investigaciones en Ingeniería Ambiental, Química y Biotecnología Aplicada (INGEBIO). Facultad de Química e Ingeniería del Rosario, Pontificia Universidad Católica Argentina, Av. Pellegrini 3314, (S2002QEO) Rosario, Argentina. *Email: zanardi@inv.rosario-conicet.gov.ar

Palabras claves: Receptor RH3, Ligandos Antagonistas, Machine Learning.

Los efectos de la histamina están mediados por la unión a cuatro subtipos conocidos de receptores pertenecientes a la familia de receptores acoplados a proteína G, designados como receptores de histamina H_1 a H_4. Entre ellos, el receptor H_3 (RH_3) se distingue por su expresión casi exclusiva en el sistema nervioso central, y se reconocen como autorreceptores presinápticos que regulan la síntesis y liberación de histamina, así como heterorreceptores en neuronas no histaminérgicas que modulan la liberación de muchos otros neurotransmisores importantes, como la acetilcolina, norepinefrina, dopamina y serotonina. Dada su localización y capacidad para afectar múltiples sistemas de neurotransmisores, los antagonistas de RH_3 surgen como potenciales fármacos para el tratamiento terapéutico de trastornos del sistema nervioso central como enfermedad de Alzheimer, Parkinson, esquizofrenia, narcolepsia, epilepsia, dolor, obesidad[1] y más recientemente se encuentra en ensayos como blanco terapéutico en cáncer de mama triple negativo.[2]

Dado el interés que se ha presentado en encontrar ligandos antagonistas para estos potentes y eficaces receptores, en este trabajo se estudia el desarrollo de algoritmos que permitan la estimación *in silico* de las constantes de afinidad (pKi) por RH_3. Para ello, se realizó un *screening* en la literatura científica de todos aquellos compuestos que presentan informada su afinidad por este receptor, a través de valores de constante de afinidad (Ki). Se modelaron 700 compuestos antagonistas, para realizar el cálculo de descriptores moleculares que pudieran vincularse con su actividad. Mediante el uso de algoritmos evolutivos, estos descriptores sirvieron como capa de entrada en el desarrollo de herramientas para la predicción *in silico* de la afinidad de nuevos compuestos orgánicos por el receptor RH_3, empleando aprendizaje autónomo.



Referencias:

1- Rahman, S. N.; McNaught-Flores, D. A.; Huppelschoten, Y.; da Costa Pereira, D.; Christopoulos, A.; Leurs, R.; Langmead, C. J. *ACS Chem. Neurosci.* **2023**, *14*, 645–656.

2- Medina, V.; Croci, M.; Crescenti, E.; Mohamad, N.; Sanchez-Jiménez, F.; Massari, N.; Nuñez, M.; Cricco, G.; Martin, G.; Bergoc, R.; Rivera, E. *Cancer Biology & Therapy,* **2008**, *7*, 28-35.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

RMN y CÁLCULOS COMPUTACIONALES APLICADOS A COMPLEJOS METÁLICOS DE COBRE Y ZINC

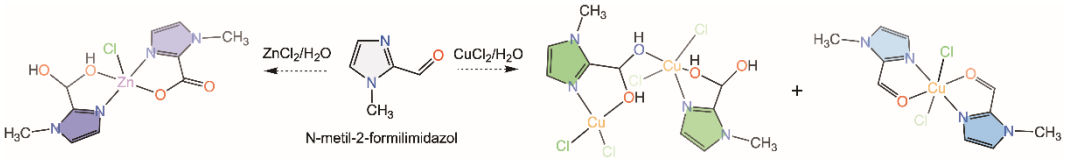
Ayelén F. Crespi[1], Daniel Vega[2] y Juan M, Lázaro-Martínez[1]

[1]Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (1113), Argentina. ayelencrespi@gmail.com
[2]Comisión Nacional de Energía Atómica, Centro Atómico Constituyentes, Buenos Aires (8250), Argentina.

Palabras claves: RMN, DFT, Complejos metálicos.

El empleo de compuestos carbonílicos, derivados de aldehídos y cetonas, como ligandos para la síntesis de nuevos complejos metálicos despierta gran interés dada su versatilidad química. Este tipo de compuestos que permite obtener grupos funcionales diversos como bases de Schiff, hemiacetales y *gem*-dioles lo cual modifica la capacidad de coordinación del ligando empleado. Particularmente, los dioles geminales son altamente inestables y de difícil aislamiento ya que revierten al compuesto carbonílico de origen. Aquellos carbonilos unidos a heterociclos nitrogenados con posiciones electrodeficientes como la posición α, β y γ de la piridina y la posición 2 del imidazol, presentan una mayor susceptibilidad al ataque nucleofílico de una molécula de agua.[1]

En este contexto, se llevó a cabo la síntesis y caracterización estructural de complejos de cobre(II) y zinc(II) empleando como ligando el compuesto *N*-metil-2-formilimidazol para ser empleados en procesos de catálisis ambiental.[2,3] Como resultado, se obtuvieron tres complejos metálicos, dos de cobre (II) y uno de zinc (II) cuya funcionalización química fue completamente diferente en los tres casos (ácido carboxílico, *gem*-diol y aldehído). Las muestras obtenidas fueron analizadas con éxito empleando Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido (RMN-*es*), cristalografía de rayos-X de monocristal, Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR) y simulaciones computacionales basadas en métodos DFT.



Referencias:

1- Crespi, A. F.; Byrne, A. J.; Vega, D.; Chattah, A. K.; Monti, G. A.; Lázaro-Martínez, J. M. *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122* (2), 601–609.
2- Crespi, A. F.; Vega, D.; Pérez, A. L.; Rodríguez-Castellón, E.; Lázaro-Martínez, J. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2023**, *26* (9), 1–9.
3- Crespi, A. F.; Zomero, P. N.; Sánchez, V. M.; Pérez, A. L.; Brondino, C. D.; Vega, D.; Rodríguez-Castellón, E.; Lázaro-Martínez, J. M. *Chempluschem* **2022**, *87* (7), e20220016.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FORMULACIÓN DE MICELAS INVERSAS NO IÓNICAS UTILIZANDO EL SURFACTANTE TERGITOL 15-S-7 Y SOLVENTES ORGÁNICOS NO POLARES BIOCOMPATIBLES

A. Felipe Cruz P.[1], Cristian Lépori [1], Luciana Pellegrini M. [2] y R. Darío Falcone[1].

[1]Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de Rio Cuarto; Instituto para el Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS), Rio Cuarto, 5800, Argentina.
[2]Instituto de Procesos Biotecnológicos y Químicos de Rosario, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, 2000, Argentina. acruzp@exa.unrc.edu.ar

Palabras claves: Tergitol, solvente biocompatible, RMN.

En la actualidad la utilización de surfactantes que sean benignos con el ambiente es de gran importancia para el desarrollo de nuevos sistemas organizados. Una de las alternativas comprende el uso de surfactantes de la serie de tergitol para formular micelas inversas (MIs), debido a que son de carácter no iónico y altamente estables, lo que le confiere propiedades de baja toxicidad y biodegradabilidad al momento de usarse. En este sentido, en el presente trabajo se formaron MIs con Tergitol 15-S-7 (TG7), en solventes no polares biocompatibles como miristato de isopropilo (MIP) y laurato de metilo (LM) (Fig.1). Se caracterizaron estos sistemas micelares mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^{1}H en función del contenido acuoso (definido como W_0=[Agua]/[Surfactante]). Esta técnica ha demostrado ser muy valiosa ya que proporciona información sobre la interacción que existe entre los componentes del sistema micelar. Además, se evaluó el efecto de la adición de co-surfactante (1-Hexanol) sobre los sistemas organizados biocompatibles, debido a su capacidad de aumentar la cantidad de agua dispersada en la micela inversa.

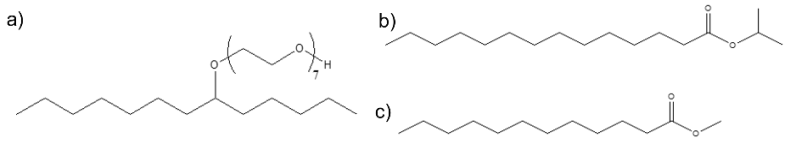


Figura 1. Estructura de a) TG7, b) MIP y c) LM.

Para el análisis de los datos, se seleccionaron las señales correspondientes a los protones del agua encapsulada y los protones de la cabeza polar del surfactante TG7. Los resultados obtenidos permitieron confirmar que el agua interactúa con la cabeza polar del TG7 y que el cambio en el tipo de solvente externo afecta la composición de la interfase, lo que influye en la interacción del agua con el TG7. En este sentido, el MIP penetra más la región interfacial en comparación con LM. Asimismo, el seguimiento de los desplazamientos químicos del agua y de TG7 permitió evaluar que la adición de un co-surfactante a los sistemas micelares tuvo poco efecto en las interacciones entre el agua y el surfactante. Estos resultados indican que la formulación de micelas inversas con TG7 y solventes biocompatibles presenta propiedades interesantes para su uso en un futuro como nanoreactores o en procesos de extracción de biomoléculas.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO
27

ANÁLISIS CONFORMACIONAL Y DE NBO DE SISTEMAS BICICLO[3.1.0]HEXANO. TODOS LOS CAMINOS LLEVAN A LA CONFORMACIÓN BOTE

Sheila I. de Diego Saadia[1], Juan B. Rodriguez[1], Margarita Vallejos[2] y Sergio H. Szajnman[1]

[1] Dpto. Química Orgánica, UMYMFOR, FCEyN, Universidad de Buenos Aires, CABA, CP1428, Argentina.
[2] Lab. Química Orgánica, IQUIBA-NEA, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, CP3400, Argentina
sdediego@qo.fcen.uba.ar

Palabra clave: Biciclo[3.1.0]hexano, Análisis conformacional, NBO

Los nucleósidos y nucleótidos son los componentes moleculares más conocidos del ADN y el ARN. Estas moléculas se unen y activan una serie de receptores que desempeñan diversas e importantes funciones de señalización en el organismo. Los nucleósidos y nucleótidos en los que el anillo de ribosa se sustituye por un biciclo[3.1.0]hexano dan lugar a esqueletos moleculares que resultan interesantes candidatos para aumentar el reconocimiento molecular. Este concepto fue introducido por primera vez en nucleósidos por Márquez et al. [1] dando lugar a nucleósidos conformacionalmente restringidos con una mayor actividad farmacológica.[2,3] La N-metano-carba-timidina y la S-metano-carba-timidina surgen como miembros representativos de esta familia de carbanucleósidos conformacionalmente restringidos.

En un intento de racionalizar la tendencia de los sistemas biciclo[3.1.0]hexano a adoptar una conformación tipo bote, se estudiaron las superficies de energía en el espacio conformacional para estas moléculas. Para ello, se llevó a cabo un análisis NBO, que permitió evaluar las interacciones presentes en la molécula que la fuerzan a asumir preferentemente la conformación tipo bote. Estos hallazgos serán sin duda una herramienta para diseñar nuevos nucleósidos conformacionalmente restringidos.

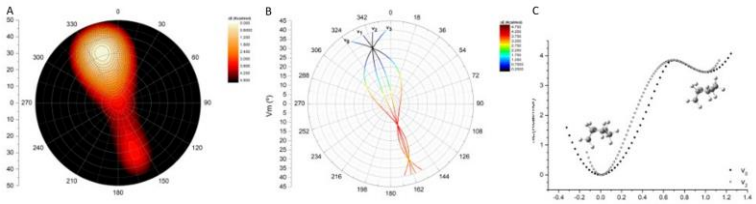


Figura 1. Biciclo[3.1.0] hexano **A.** Superficie de energía potencial. **B.** Trayectorias desde la conformación bote a la conformación silla. **C.** Curva de energía potencial de la conformación norte a la conformación sur.

Referencias:

1- Rodriguez, J. B.; Marquez, V. E.; Nicklaus, M.C.; Mitsuya, H.; Barchi Jr., J. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3389 - 3399
2- Jacobson, K.A.; Tosh, D. K.; Toti, K. S.; Ciancetta, A. *Drug Discovery Today* **2017**, *22*, 1782–1791.
3- Rodriguez, J. B; Comin, M. J. *Mini Rev. Med. Chem*. **2003**, *3*, 95–114 3

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DISEÑO Y APLICACIONES DE NANOCATALIZADORES HETEROGÉNEOS DE PALADIO PARA LA FUNCIONALIZACIÓN DE HETEROCICLOS

Irina Della Cagnoletta, Paula M. Uberman y Sandra E. Martín.

INFIQC-CONICET, Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, XUA5000 Córdoba, Argentina. paula.uberman@unc.edu.ar

Palabras claves: Nanopartículas de Pd, Activación C-H, Benzoxazol

Las reacciones de activación de enlaces C-H catalizadas por Pd han demostrado ser de gran utilidad en síntesis orgánica, especialmente para la funcionalización de heterociclos.[1] Estas reacciones se destacan por promover la economía atómica y minimizar los pasos de síntesis. Los catalizadores heterogéneos en la nanoescala se presentan como una herramienta fundamental para diseñar sistemas catalíticos sostenibles y reciclables, contribuyendo al desarrollo de la química verde en la síntesis de compuestos orgánicos.

En este trabajo, se emplearon como catalizadores nanopartículas de Pd estabilizadas con carboximetilcelulosa (NPs Pd-CMC) obtenidas por métodos fotoquímicos.[2] Estas NPs fueron inmovilizadas sobre esferas de sílica funcionalizadas para obtener los nanocatalizadores heterogéneos Pd-CMC/SiO_2 (Figura 1a). Los materiales obtenidos fueron caracterizados por TEM, SEM, TGA, FT-IR e ICP-MS.

Se evaluó la actividad catalítica de Pd-CMC/SiO_2 en la funcionalización de benzoxazol como sustrato modelo (**1**, Figura 1b). Se optimizaron las condiciones de reacción mediante el uso de distintas bases, aditivos y solventes, lo que permitió obtener derivados del benzoxazol con buenos rendimientos (20-67%, Figura 1b). Se presentará el alcance sintético del sistema evaluando diversos heterociclos y halogenuros de arilo.

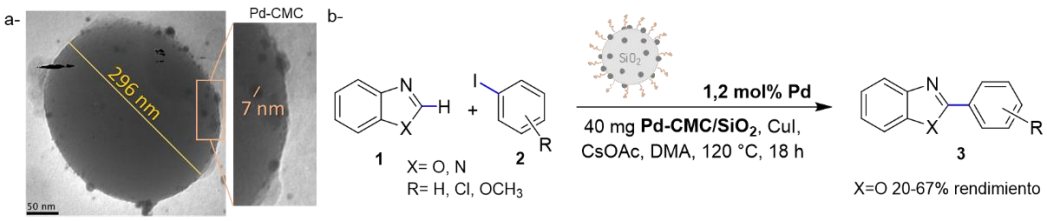


Figura 1. (a) NPs Pd-CMC (d=6,9±1,0 nm) depositadas sobre esferas de sílica (d= 256±27 nm); (b) funcionalización de benzoxazol mediante reacciones de activación de enlace C-H.

Referencias:

1. Pla, D., Gómez, M. *ACS Catal*. **2016**, *6*, 3537-3552.
2. Díaz-Vázquez, E. D.; Soria-Castro, S. M.; Della-Cagnoletta, I.; Martín, S. E; Oksdath-Mansilla, G.; Uberman, P. M. *React. Chem. Eng*. **2022**, *7*, 957-967.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

GENERACIÓN DE SISTEMAS AUTOENSAMBLADOS EMPLEANDO LÍQUIDOS IÓNICOS ANFIFILICOS DERIVADOS DEL FÁRMACO PRILOCAÍNA

Nahir Dib, N. Mariano Correa y R. Darío Falcone.

Instituto para el Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS), CONICET-UNRC, Río Cuarto, 5800, Argentina, ndib@exa.unrc.edu.ar

Palabras claves: Líquido iónico, surfactante, prilocaína.

El desarrollo de productos farmacéuticos eficaces y seguros representa un desafío debido a diversos factores. En este contexto, el diseño de sistemas que actúen como vehículos de los compuestos activos facilitando su transporte y permitiendo una liberación controlada de los mismos resulta fundamental. En este trabajo se presenta la formación de surfactantes no convencionales, particularmente líquidos iónicos (LIs) anfifílicos conformados por un fármaco (Prilocaína), y su utilización para la generación de sistemas organizados. El estudio está orientado a la generación de nuevos sistemas con capacidad de actuar como nanotransportadores de fármacos, donde el vehículo sea farmacológicamente activo. En este sentido, se obtuvieron dos nuevos LIs (PriH-DEHP y PriH-AOT) formados por el fármaco Prilocaína y los surfactantes aniónicos 1,4-bis (2-etilhexil) sulfosuccinato (AOT) y bis (2-etilhexil) fosfato (DEHP) (Figura 1).

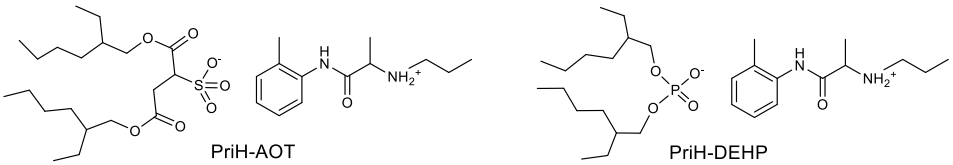


Figura 1. Estructuras químicas de los LIs derivados de Prilocaína

Tanto PriH-AOT como PriH-DEHP fueron caracterizados mediante FT-IR y RMN de ^{1}H, ^{13}C, ^{15}N y ^{31}P. El análisis de los espectros obtenidos indicó que las síntesis fueron exitosas, obteniéndose los compuestos deseados. Además, los estudios por calorimetría diferencial de barrido (DSC) indicaron que ambos compuestos tienen puntos de fusión menores a 100°C, por lo que son considerados LIs. Se evaluó la generación de sistemas organizados a partir de los nuevos LIs, particularmente micelas inversas (MIs) en los solventes biocompatibles miristato de isopropilo (IPM) y laurato de metilo (LM), y la encapsulación de agua en el interior de los mismos mediante dispersión dinámica de luz (DLS). Los resultados indicaron que PriH-AOT y PriH-DEHP son solubles en IPM y LM (0.025-0.1M), sin embargo, no son capaces de solubilizar agua. Por lo tanto, se evaluó la incorporación de cosurfactantes aniónico (Na-AOT) y neutros (Brij 30 y Tritón X-100), encontrando que la presencia de estos permite la solubilización de agua, dando lugar a sistemas cuaternarios termodinámicamente estables. El análisis por DLS indica que se tratarían de microemulsiones o sistemas micelares de tamaño muy pequeño. Los resultados son promisorios para continuar con el estudio de estos sistemas para su aplicación en la administración transdérmica de fármacos.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

¿QUÉ TAN BUENOS SON LOS MODELOS DE ALPHAFOLD PARA EL CRIBADO VIRTUAL BASADO EN DOCKING MOLECULAR?

Juan I. Di Filippo[1,2], Valeria Scardino[2,3] y Claudio N. Cavasotto[1,2,4]

[1]Austral Institute for Applied Artificial Intelligence, Universidad Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina, Jdifilippo-Conicet@austral.edu.ar
[2]Computational Drug Design and Biomedical Informatics Laboratory, Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT),Universidad Austral-CONICET, Pilar, Buenos Aires, Argentina, vscardino@austral.edu.ar
[3]Meton AI, Inc, Wilmington, DE 19801, USA.
[4]Facultad de Ciencias Biomédicas, and Facultad de Ingeniería, Universidad Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina, ccavasotto@austal.edu.ar

Palabras claves: Cribado Virtual, Docking Molecular, Inteligencia Artificial.

La calidad de estructuras 3D de proteínas es crucial en el descubrimiento de fármacos. Recientemente, AlphaFold (AF), un método de predicción de estructura de proteínas basado en inteligencia artificial, ha mostrado interesantes resultados en términos de la exactitud de sus modelos[1,2]. Este éxito nos llevó a evaluar qué tan precisos son los modelos de AF para el descubrimiento de fármacos basado en docking molecular[3].

Comparamos el rendimiento de docking de los modelos AF con sus correspondientes estructuras experimentales en un conjunto de 22 proteínas diversas. Los modelos AF mostraron un rendimiento consistentemente peor (factores de enriquecimiento al 1% (EF1) inferiores a la mitad, en promedio) en cuatro programas de docking y dos técnicas de consenso. La Figura 1 muestra el sitio de unión de LFA1 donde se observa una diferencia notable en la hélice α7 que se ubica hacia dentro del bolsillo en el modelo AF, reduciendo el espacio disponible para la unión del ligando.

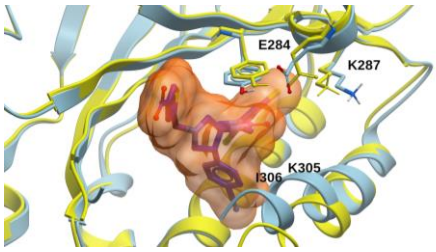


Figura 1: Sitio de unión de LFA1. El modelo AF se muestra en celeste, la estructura experimental en amarillo.

La notable capacidad de AF para predecir la arquitectura de la proteína no es suficiente para garantizar modelos confiables para el cribado virtual basado en docking molecular.

Referencias:

1- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., Tunyasuvunakool, K., Bates, R., Zídek, A., Potapenko, A., et al. *Nature* **2021,** 596, 583–589.

2- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., Tunyasuvunakool, K., Bates, R., Zídek,A., Potapenko, A., et al.. *Proteins* **2021** 89, 1711–1721.

3- Scardino, V., Di Filippo, J. I., & Cavasotto, C. N.. *Iscience* **2023**, *26*(1), 105920.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

MECANISMO DE LA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR DE ISOPRENILAZIDAS

Gabriel E. Di Gresia,[1] Margarita M. Vallejos[2] María Sol Ballari[1] y Guillermo R. Labadie[1]

[1]Instituto de Química Rosario, UNR, CONICET, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina, Email: digresia@iquir-conicet.gov.ar.
[2]Instituto de Química Básica y Aplicada del NEA (IQUIBA-NEA, UNNE-CONICET), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura, Universidad Nacional del Nordeste, Av. Libertad 5460, 3400 Corrientes.

Palabras claves: Isoprenilazidas, Cicloadición, Triazolinas

Las azidas orgánicas han despertado un gran interés en la síntesis de heterociclos como 1,2,3-triazoles y tetrazoles desde el descubrimiento de sus notables actividades biológicas, incluida la actividad anti-VIH.[1] Uno de los usos más comunes de las azidas orgánicas es como precursores de grupos amino, pero también se utilizan en la química de péptidos y combinatoria, y para introducir grupos nitreno. La química de los triazoles se ha vuelto muy popular desde el descubrimiento por parte de Meldal y Sharpless de las reacciones de alquinos a azidas catalizadas por Cu(I).

Previamente nuestro grupo ha sintetizado y estudiado diferentes isoprenil azidas.[2]. Estos compuestos se encuentran en equilibrio (**Figura 1**) a través de un reordenamiento sigmatrótipo. La utilización de estas azidas en reacciones de cicloadición con alquinos en condiciones térmicas o catalizada por Ru(II) reveló que se formaban productos no esperados. La elucidación estructural de estos productos y el análisis de las condiciones de reacción reveló que se formaban exclusivamente a partir de las isoprenil azidas. El estudio de la reacción por métodos computaciones reveló que el paso de extrusión de nitrógeno no cursa por un mecanismo concertado, requiriendo de dos pasos discretos para generar el producto.

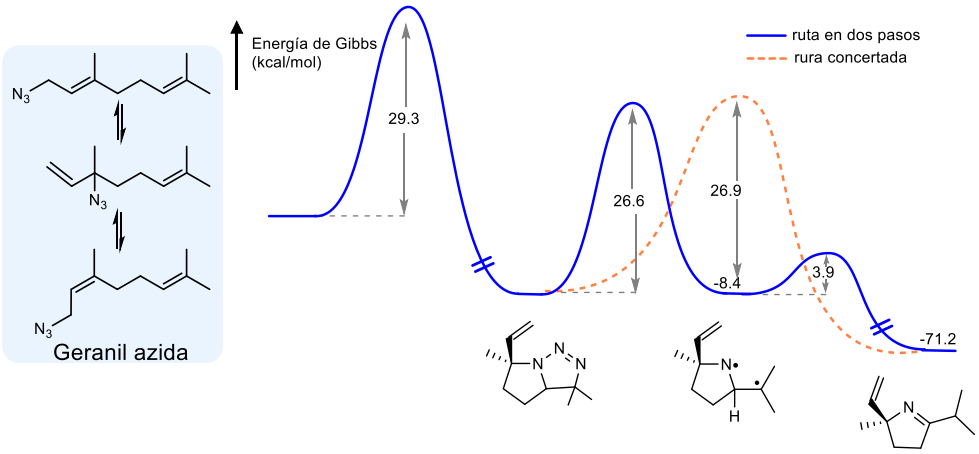


Figura 1. Azidas isoprenílicas y sus reacciones de cicloadición intramolecular.

Referencias:

1. Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240.
2. Porta, E. O. J.; Vallejos, M. M.; Bracca, A. B. J.; Labadie, G. R. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 47527–47538.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

USO DE PRODAN PARA SENSAR MICROAMBIENTE DE NANOPARTÍCULAS DE ALGINATO DE CALCIO OBTENIDAS MEDIANTE EL EMPLEO DE MICELAS INVERSAS COMO NANOMOLDE: IMPORTANCIA DEL TIPO DE SURFACTANTE

F. Melina Duque, N. Mariano Correa y R. Darío Falcone

Instituto para el Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS). Departamento de química, facultad de ciencias exactas físico-químicas y naturales, Universidad Nacional de Rio Cuarto, Rio Cuarto, Córdoba, 5800, Argentina.
fduquel@exa.unrc.edu.ar

Palabras claves: Nanopartículas, micelas inversas, PRODAN

El alginato de sodio (ALG) es un polisacárido constituido por ácido α-L-glucorónico y β-D-manurónico, es biocompatible, mucoadhesivo y no irritante. Las nanopartículas de alginato (NPs-ALG) son una buena alternativa para la encapsulación y liberación controlada de compuestos bioactivos. Un método para obtenerlas es empleando micelas inversas (MIs) como nanomoldes, haciendo reaccionar dentro de estas ALG y cloruro de calcio. El tamaño puede ser controlado variando parámetros como el contenido acuoso (W_0), concentración de reactivos o el tipo de surfactante utilizado para formarlas. Un factor poco explorado en la caracterización de nanomateriales poliméricos es evaluar las diferentes regiones (hidrofílicas e hidrofóbicas) que se generan al formarlos y que pueden ser determinantes a la hora de emplearlos como vehículos de biocompuestos. En este sentido, la molécula prueba fluorescente 6-propionil-2-(N, N dimetil) aminonaftaleno (PRODAN) tiene la capacidad de sensar la micropolaridad del medio donde se encuentra. El objetivo de este trabajo es utilizar PRODAN como molécula prueba, para sensar el entorno generado en NPs-ALG sintetizadas a partir de micelas inversas formadas por los surfactantes aniónico bis-(2-etilhexil) sulfosuccinato de sodio (AOT), catiónico cloruro de bencil-n-hexadecildimetilamonio (BHDC) y no iónico Poli (oxietileno) (tetrametilbutil) fenil éter (Tx-100). Para la síntesis de las NPs-ALG se usaron como nanomolde MIs de AOT/n-heptano, BHDC/tolueno y Tx-100/ciclohexano, a igual W_0 y concentración de reactivos. Las distintas NPs-ALG se resuspendieron en una solución acuosa de PRODAN y se obtuvieron los correspondientes espectros de emisión. En comparación con el comportamiento de PRODAN en agua, se observó una fuerte dependencia del tipo de MIs empleada como nanomolde. Para las NPs-ALG obtenidas usando MIs de AOT, se observa un corrimiento hipsocrómico en el máximo de emisión y un aumento en la intensidad de fluorescencia, indicando que la molécula prueba está sensando un entorno menos polar que el agua. Es decir, PRODAN se está encapsulando dentro de la NPs. Por otro lado, en las NPs-ALG sintetizadas usando MIs de BHDC, PRODAN sensa dos entornos diferentes y en las NPs-ALG provenientes de MIs de Tx-100 el encapsulamiento es mínimo. Estos resultados demuestran que, al cambiar el tipo de surfactante, se influencia el grado de entrecruzamiento formando regiones dentro de las NPs, con diferentes entornos de polaridad y/o capacidad de interaccionar con sustratos. Estos entornos dentro de las NPs son de gran importancia en la encapsulación, el transporte y la entrega de compuestos bioactivos.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

BICARBAZOLES COMO EMISORES DE LUZ AZUL: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN EXPERIMENTAL Y TEÓRICA

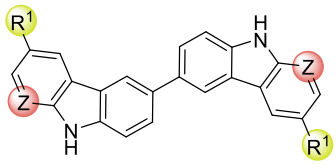
María A. El Ain[1,2],Laureano Marín Oliva[1,2], Marcelo Puiatti[1,2],Javier I. Bardagi[1,2], Gustavo A. Pino[1,3,4] y María E. Budén[1,2]

[1] Instituto de Investigaciones en Físico-Química de Córdoba - INFIQC (CONICET-UNC), [2] Departamento de Química Orgánica, [3]Departamento de Fisicoquímica, Facultad de Ciencias Químicas, [4]Centro Láser de Ciencias Moleculares - Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, XHUA5000, Argentina maelain@unc.edu.ar

Palabras claves: Bicarbazoles, TD – DFT, Fotoquímica

La molécula de 3,3'-bicarbazol (BiCz **1**) es una estructura de gran importancia en el área de materiales emisores. Existe un gran número de trabajos reportados en donde se utilizan BiCz funcionalizados para fabricar dispositivos optoelectrónicos con distintas características. Una de las formas de emisión que se busca es la fluorescencia retardada activada térmicamente (TADF, por sus siglas en inglés), la cual se da en moléculas que presentan ciertas propiedades fotofísicas.

En este trabajo, se presenta la síntesis y caracterización de una familia de BiCz con distintos sustituyentes sobre los anillos aromáticos. Se obtuvieron los espectros de absorbancia UV - visible y las matrices de emisión-excitación de fluorescencia, los tiempos de vida de los estados excitados, los rendimientos cuánticos de fluorescencia (φ_F) y se llevaron a cabo cálculos computacionales para predecir las mismas propiedades y comparar ambos resultados entre sí. En una primera instancia, se sintetizaron los BiCz **1** empleando metodologías previamente reportadas en el grupo.[1] Se obtuvieron 5 compuestos con distintos sustituyentes (**1a** – **1e**). Se trabajó con ellos para obtener sus espectros UV - visible y de fluorescencia en distintos solventes. Todos ellos presentan longitud de onda máxima de absorción (λ_{abs}) cercana a 305 nm y longitudes de onda de emisión (λ_{em}) desde los 395 nm a los 430 nm, según el sustituyente y el solvente utilizado. Además, se observó corrimiento batocrómico de λ_{em} al aumentar la polaridad del solvente, indicando que la emisión tiene lugar desde un estado diferente al que se excita. Los cálculos computacionales se realizaron utilizando DFT y TD – DFT con CAM-B3LYP como funcional y 6-31+G* como base.



1a Z: CH, R^1: H
1b Z: CH, R^1: OCF_3
1c Z: CH, R^1: CF_3
1d Z: CH, R^1: OCH_3
1e Z: N, R^1: H

	λ_{abs}	λ_{em}	ϕ_F	λ_{em}
1a	303	409	0,697	358
1b	303	412	0,694	339
1c	305	426	0,653	358
1d	308	433	0,482	346
1e	302	400	0,799	-

DFT
TD-DFT
DMSO

En conclusión, se obtuvieron distintos BiCz que emiten luz azul con rendimientos cuánticos altos y tiempos de vida largos de estados excitados, siendo estas propiedades muy importantes para potenciales emisores a utilizar en dispositivos optoelectrónicos.

Referencias:

1- El Ain, M. A.; Puiatti M.; Budén, M. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 36, e202200642

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESTABILIDAD FOTOQUÍMICA Y FOTOFÍSICA DE MATRICES ORGÁNICAS DE SEGUNDA GENERACIÓN UTILIZADAS EN MALDI-MS

Tobías Schmidt De León, María L. Salum y **Rosa Erra-Balsells**

CIHIDECAR-CONICET. Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 1428, Argentina, tschmidtdl@qo.fcen.uba.ar.

Palabras claves: Fotoquímica, Fluorescencia, Matrices MALDI.

La técnica de espectrometría de masa con ionización por MALDI es asistida por la matriz, un fotosensibilizador, el cual es el responsable de absorber los fotones irradiados por la fuente láser. La absorción de estos fotones por parte de la matriz, genera estados electrónicos excitados que posteriormente se relajan, redistribuyendo la energía absorbida iniciando los procesos de desorción e ionización[1]. Por eso, es necesario estudiar las propiedades de los estados electrónicos excitados de las matrices y los procesos de relajación, como así también las reacciones fotoquímicas que sufren al ser irradiadas. En este sentido las matrices orgánicas clásicas, llamadas matrices de primera generación, han recibido mayor atención en la literatura en cuanto a este abordaje, a diferencia de las matrices de segunda generación. Estas matrices abarcan una amplia variedad de compuestos, entre ellos encontramos las matrices iónicas, que se dan por la combinación de una matriz de carácter ácido y una amina orgánica alifática y las matrices binarias que se dan por la combinación entre dos matrices MALDI. Desde hace un tiempo venimos desarrollando un estudio donde se evalúa la eficiencia como matrices para el análisis de hidratos de carbono de bajo peso molecular de una serie de combinaciones entre matrices orgánicas de carácter ácido (E-4-hidroxi-α-cianocinámico (ECHCA), ácido E-sinapínico (ESA) y algunas aminas orgánicas como la n-butilamina (BAM) y la β-carbolina nHo, una matriz de carácter anfótero[2]. En el caso de las matrices iónicas ESA.BAM, ácido Z-sinapínico.BAM (ZSA.BAM) y ECHCA.BAM la fotoquímica no muestra diferencias en comparación con la irradiación en solución de los ácidos solos, donde solo se observa la fotoisomerización de alquenos junto con algunos productos secundarios de carácter térmico. En cuanto a la fotofísica, en las matrices E/ZSA.BAM se observa una disminución en la fluorescencia, mientras que en el ECHCA.BAM desaparece esta vía de desactivación radiativa. Las matrices binarias ESA.nHo, ZSA.nHo y ECHCA.nHo, en cambio, presentan un quenching de los estados fotoreactivos, modificando la fotoquímica de las subunidades aisladas. En el caso del SA.nHo se observa la aparición de algunos fotoproductos minoritarios por reacciones de tipo adición de Michael, mientras que para el ECHCA.nHo no se observa reactividad fotoquímica. Este estudio representa una primera aproximación para entender el comportamiento de estos compuestos como matrices MALDI.

Referencias:

1- Lu, I. C.; Lee, C.; Lee, Y. T.; Ni, C. K. *Annual Review of Analytical Chemistry* **2015**, *8*, 21–39.
2- Schmidt De León, T.; Salum, M. L.; Erra-Balsells, R. *Journal of Mass Spectrometry* **2019**, *54*, 643-654.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PREPARACIÓN TRADICIONAL DE ENTRAMADOS METAL-ORGÁNICOS (MOF-808) Y SU COMPARACIÓN SOBRE SUPERFICIES DE ORO

Gonzalo F. Fernández[1], Melina S. Arcidiácono[2], Federico D. López[2], Matias Rafti[2] y Alejandro M. Fracaroli[1]

[1]Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC-CONICET), Dpto. de Qca Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
[2]Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA-CONICET), Dpto. de Qca., Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina.
gonzalo-fernandez@mi.unc.edu.ar

Palabras claves: entramados metal-orgánicos (MOF-808), MOF films, Pd-NPs.

Los entramados metal-orgánicos (MOFs) son sólidos porosos construidos mediante una fuerte unión entre grupos inorgánicos y ligandos orgánicos polifuncionales[1]. Como resultado, los MOFs tienen aplicaciones potenciales en diversos campos, como almacenamiento de gases, procesos de separación y catálisis heterogénea, entre otros.

Actualmente, existe un gran interés en crecer films delgados de MOFs en superficies planas, para favorecer orientaciones cristalinas preferenciales o modificar la reactividad y selectividad de catalizadores heterogéneos (Fig. 1)[2].

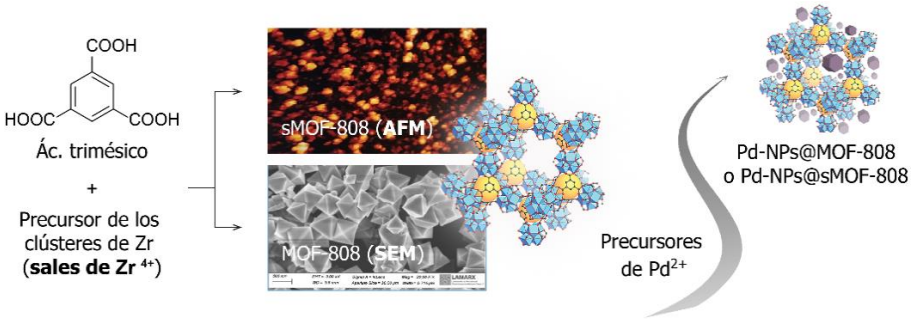


Fig. 1. Síntesis tradicional de MOF-808, sobre en superficies de Au (sMOF-808).

En este trabajo, se comparan los resultados de la síntesis tradicional de MOF-808 (cristales octahédricos de ~600 nm de lado), y sobre superficies de Au (misma geometría pero de 1 μm de lado). Los materiales obtenidos fueron caracterizados por PXRD, TEM, SEM, AFM, adsorción de N_2, elipsometría, entre otras técnicas. Se encontraron importantes diferencias en la difusión de complejos de Pd^{2+} precursores probablemente debido a la diferencia de área expuesta a la solución en las superficies con MOF-808 adherido (sMOF-808 en Fig. 1) que en la síntesis tradicional (*bulk*). En cuanto a su actividad catalítica se obtuvieron resultados prometedores en reacciones de acoplamiento cruzado C-C y reacciones de reducción de oxigeno (ORR).

Referencias:

1. *Nanostructured Multifunctional Materials*, Chapter 5: Alejandro M. Fracaroli, Editor: Esteban Franceschini, CRC Press Taylor & Francis Group, **2021**.

2. a) Kornienko, N., Zhao, Y., Kley, C., Zhu, C. Kim, D., Ling, S., Chang, C., Yaghi, O., Yang, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14129−14135. b) Rungtaweevoranit, B.; Zhao, Y.; Choi, K., Yaghi, O. M. *Nano Res.* **2016**, *1*, 47-58.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DESARROLLO DE NUEVAS FORMULACIONES DEL FUNGICIDA THIRAM EN NANOVESÍCULAS

Martina Foresi y Mariana A. Fernández

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC-CONICET), Córdoba, CP X5000HUA, Argentina. E-mail: martina.foresi@mi.unc.edu.ar

Palabras claves: surfactantes, fungicidas, solubilidad

El cultivo de maní es uno de los cultivos más importantes de Argentina, concentrando más del 90% de la producción de granos de alta calidad en la provincia de Córdoba. Año a año se observan grandes pérdidas de estos cultivos debido a enfermedades generadas por hongos, y para combatirlas, se recurre al uso de fungicidas como el thiram. En general, la eficiencia de los mismos es de aproximadamente un 50%, lo cual es debido a la elevada hidrofobicidad que presentan, y en particular thiram, suele comercializarse como sólido en suspensión, lo cual provoca desperdicio del principio activo por el uso excesivo, constituye una fuente de contaminación para el medio ambiente, y plantea la necesidad de encontrar nuevas formulaciones que resulten más eficaces.

Como posible solución a estos inconvenientes se plantea el uso de diferentes agregados de moléculas anfifílicas como vesículas o micelas en las formulaciones. Estos agregados presentan una región hidrofílica (constituida por las cabezas polares) y una región hidrofóbica (conformada por las cadenas hidrocarbonadas), en las que se pueden incorporar cargos de diferente naturaleza. Los sistemas de este tipo suelen presentar ventajas, como el incremento en la solubilidad de compuestos muy hidrofóbicos, protección de los principios activos frente a condiciones ambientales adversas, e incrementos en la biodisponibilidad y eficiencia en el sitio de acción.

En este estudio se obtuvieron formulaciones de thiram en medio acuoso, tanto en niosomas (vesículas) formados por Tween 80 y Span 80, como en presencia de micelas de Tween 80. Se evaluaron diferentes concentraciones y proporciones de los surfactantes en las vesículas y micelas, con el objetivo de encontrar las mejores condiciones para encapsular mayor concentración del fungicida. Tanto los niosomas como las micelas en general, presentaron considerables incrementos en la solubilidad de thiram con respecto a su solubilidad en agua (de 1,6 y 2 veces en el caso de niosomas y de micelas respectivamente). Por otra parte, el fungicida es sensible a la luz y a las altas temperaturas, por lo cual se realizó un estudio de su estabilidad cuando está incorporado en las micelas y niosomas, con respecto a soluciones en agua, frente a diferentes condiciones de temperatura e irradiación. Todos los sistemas estudiados ofrecieron protección al fungicida mostrando un marcado incremento de su estabilidad en función del tiempo, en comparación con su comportamiento en agua. Los incrementos en solubilidad y estabilidad encontrados en los diferentes agregados plantea la oportunidad de evitar tanto el uso de cantidades excesivas de fungicida, como el empleo de solventes orgánicos, para mejorar su biodisponibilidad. Este trabajo abre nuevas perspectivas en la búsqueda de soluciones con aplicación biotecnológica en el campo de la agroquímica.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ENTRAMADOS METAL-ORGÁNICOS (MOFs) COMO SISTEMAS PORTADORES DE FÁRMACOS ANTITUMORALES

María José Aguirre [1,2,3], Tatiana Huertas Navarro [1,2], Jazmín Torres [1,3], Yamila Contessi[1,4], Mónica C. García [1,3] y **Alejandro M. Fracaroli** [1,2]

[1]Dptos. de Cs. Farmacéuticas y de Qca. Orgánica, Fac. de Cs. Químicas, Univ. Nacional de Córdoba (UNC).
[2] Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC-CONICET).
[3]Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA-CONICET).
[4]Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV-CONICET).
a.fracaroli@unc.edu.ar y mgarcia@unc.edu.ar

Palabras Claves: Entramados metal-orgánicos (MOFs), tamoxifeno, sistemas portadores de fármacos

Los entramados metal-orgánicos (MOFs, por sus siglas en inglés) son compuestos tridimensionales cristalinos y porosos formados por la unión coordinada de clústeres metálicos y moléculas orgánicas. La posibilidad de controlar su morfología, afinidad de poro y tamaño cristalino hace de los MOFs materiales de gran interés para su uso como plataformas para el transporte y liberación controlada de fármacos (F)[1]. Tamoxifeno (TMX) es uno de los F antitumorales de elección para el tratamiento del cáncer de mama. La importancia de optimizar su farmacoterapia se fundamenta en que esta patología es la primera causa de muerte por tumores en mujeres[2]. No obstante, TMX presenta efectos adversos graves, entre ellos, anemia hemolítica[3]. En virtud de lo expuesto, se estudiaron MOFs derivados de Zr como plataformas de transporte y liberación de TMX. Específicamente, y pensando en la estabilidad coloidal de los cristales de MOF, se sintetizó y caracterizó el nMOF-808 (Fig. 1) como portador de TMX.

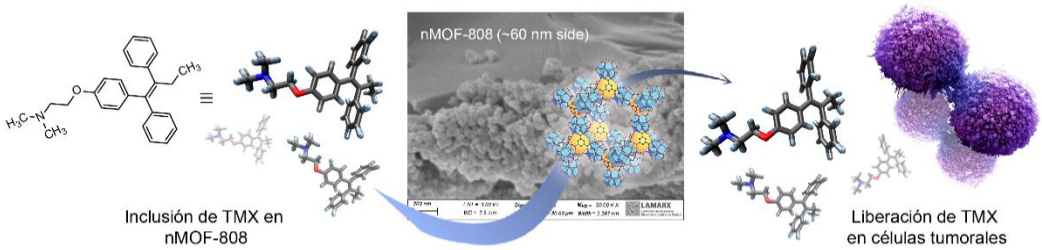


Fig. 1. Inclusión y liberación de TMX utilizando nMOF-808 como portador.

Se analizaron las propiedades del estado sólido e interfaciales mediante adsortometría, PDRX, TGA, DSC y DLS, respectivamente. Se evidenció la cristalinidad del material, estabilidad térmica y tamaño en la nanoescala. Los procesos de inclusión y liberación *in vitro* fueron estudiados por UV-Vis luego de optimizar la obtención de los nMOF-TMX. Se incorporaron 1,6 mg TMX/mg nMOF-808 y se liberó el 67% de TMX hacia solución tampón de fosfatos pH 7,4 (condición plasmática simulada) en presencia del surfactante SDS, luego de 2 h a Tº amb. La plataforma exhibió hemocompatibilidad y TMX incluido en los nMOF preservó su eficacia antitumoral frente a células de cáncer de mama (línea MCF-7).

Referencias:

1. Abánades Lázaro, I; Forgan, S. R. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *380*, 230-259.
2. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer, último acceso 29/08/2023.
3. Silva, M. C., Madeira, V. M., Almeida, L. M., Custodio, J. *BBA-Biomembranes* **2000**,*1464*, 49-61.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DP4+ APP: SIMPLIFICANDO LA ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL IN SILICO. ALCANCES Y LIMITACIONES DE CADA MÉTODO DE CORRELACIÓN

Bruno A. Franco[1], Ezequiel R. Luciano[1], Ariel M. Sarotti[2] y María M. Zanardi[1]

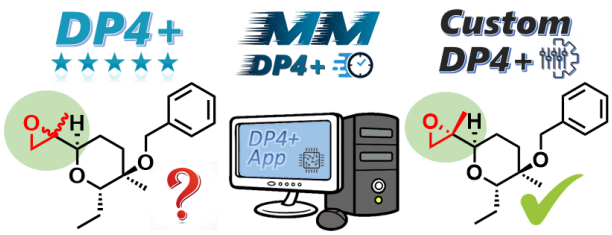
[1]Instituto de Investigaciones en Ingeniería Ambiental, Química y Biotecnología Aplicada (INGEBIO), Facultad de Química e Ingeniería del Rosario, Pontificia Universidad Católica Argentina, Av. Pellegrini 3314, Rosario 2000, Argentina. E-mail: zanardi@inv.rosario-conicet.gov.ar.
[2]Instituto de Química Rosario (CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario 2000, Argentina. E-mail: sarotti@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: Elucidación estructural, química computacional, resonancia magnética nuclear

Los métodos de elucidación estructural asistidos computacionalmente (CASE, por sus siglas en inglés) son cada día más utilizados para asignación y validación de nuevas estructuras en síntesis orgánica y productos naturales. Entre ellos, se destacan los métodos Bayesianos, que mediante la correlación de datos *in silico* para varios candidatos y un set de datos experimentales de RMN, permiten asignar la estructura más probable.

Debido a la alta precisión de sus resultados, DP4+ es uno de los métodos probabilísticos más populares para la elucidación estructural de compuestos mediante cálculos de RMN.[1] Aunque el método es sencillo y fácil de implementar, requiere una serie de procedimientos que pueden resultar tediosos. Por otra parte, su elevado costo computacional puede limitar su uso en ciertos casos. Como alternativa se desarrolló el método Custom-DP4+, una herramienta capaz de utilizar cualquier nivel de teoría deseado, pero con niveles de incertidumbre desconocidos.[2]

En este trabajo, se han abordado estas limitaciones. Se desarrolló una alternativa, MM-DP4+, que emplea geometrías optimizadas a mecánica molecular (MMFF). El empleo de estructuras menos refinadas que las DFT, requeridas por DP4+, permitió un ahorro de 75% del tiempo de cómputo, con una disminución del 17% en la capacidad predictiva.



Para alentar el uso de herramientas CASE por parte de la comunidad científica, se desarrolló una aplicación en Python (DP4+App) para automatizar el proceso de cálculo de probabilidad DP4+, empleando solo los archivos de salida del cálculo de RMN de Gaussian y una hoja de cálculo que contenga los datos experimentales de RMN y las etiquetas. El software permite realizar cálculos a 66 niveles de teoría con incertidumbre validada, de forma dinámica y sencilla. Además, permite desarrollar métodos personalizables utilizando cualquier nivel de teoría deseado.

Referencias:

1. Grimblat N., Zanardi, M.M., Sarotti, A. M. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 24, 12526–12534
2. Zanardi, M.M. Sarotti, A. M., *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 12, 8544-8548

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

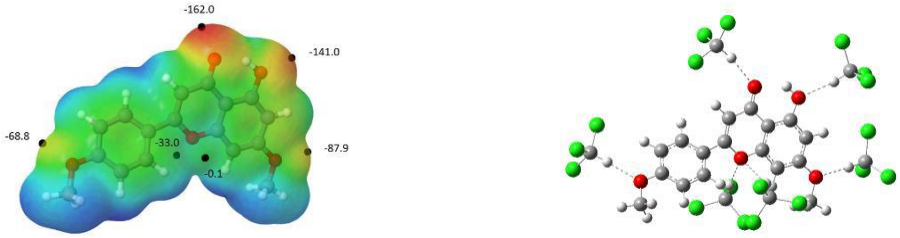
MODELADO MOLECULAR DE LA EXTRACCIÓN DE POLIMETOXIFLAVONAS PRESENTES EN LA CÁSCARA DE MANDARINA

Carlos A. Galarza, Melisa J. Hidalgo, Roberto G. Pellerano y Darío J. R. Duarte.

Instituto de Química Básica y Aplicada del Nordeste Argentino, IQUIBA-NEA, Corrientes, Argentina. e-mail: carlosgalarza333@gmail.com

Palabras claves: Polimetoxiflavonas, Modelado Molecular, Potencial Electrostático.

El cultivo de cítricos representa una de las actividades productivas más importantes en la provincia de Corrientes. La alta demanda de estas frutas está basada principalmente en su valor nutricional junto a su sabor y aroma característicos, entre otras cualidades. Estos cítricos también contienen compuestos orgánicos de gran relevancia debido a sus propiedades antioxidantes.[1] En el presente trabajo, se realizaron determinaciones espectrofluorométricas (DE), sobre extractos clorofórmicos de la cáscara de mandarina Murcott madura, producida en la provincia de Corrientes, y se realizó el modelado computacional del proceso de extracción.



(a) (b)

Figura 1: a) Mapa de potencial electrostático molecular de una PMF modelo (los valores en kJ/mol). b) Estructura molecular del complejo PMF···6Cloroformos.

Las DE muestran picos de fluorescencia a Ex=370 nm y Em=540 nm. Estos picos se corresponden con la presencia de polimetoxiflavonas (PMFs).[1] Estas moléculas son conocidas como componentes defensivos de las plantas contra patógenos. Los resultados obtenidos concuerdan con los encontrados en mandarina Satsuma cultivada en Japón. Las técnicas de modelado molecular explican adecuadamente el proceso químico de adsorción de las PMFs por parte del cloroformo. En la figura 1(a) se muestra el potencial electrostático molecular (PEM), en donde se observan 6 mínimos los cuales se corresponden con los enlaces de hidrógeno que se forman en el complejo molecular (figura 1b). De esta manera, el PEM predice adecuadamente los sitios de ataque electrofílico donde se forman los enlaces de hidrógeno que permitirán la extracción de las PMFs con el cloroformo.

Referencias:

1. Muharfiza, D. F. R.; Saito, Y.; Itakura, K. I.; Kohno, T. S.; Suzuki, T. K.; Kondo, N. *Horticulturae* **2017**, *3*, 1-11.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PARES DE LEWIS FRUSTRADOS DE ALUMINIO EN LA HIDROGENACIÓN DE CO_2 CON H_2: ESTUDIO DE DFT

Gabriela Gastelu,[1] Nitin Kumar,[2] Martin Hulla[2] y Jorge G. Uranga[1]

[1]INFIQC, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, X5000, Argentina. [2]Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencias, Univerzita Karlova, Praga, 128 000, República Checa. E-mail: ggastelu@unc.edu.ar

Palabras claves: CO_2, pares de Lewis Frustrados, DFT

Los pares de Lewis frustrados, conocidos como FLPs por sus siglas en inglés, son una combinación entre un ácido de Lewis (AL) y una base de Lewis (BL), los cuales no terminan en la esperada neutralización debido a impedimentos estéricos, manteniendo reactividad latente. Como catalizadores, se han utilizado para activar moléculas pequeñas, tales como H_2, como alternativa de metales de transición.[1] Una gran cantidad de hidrogenaciones han sido descriptas para AL derivados de boro.[2] Sin embargo, los de aluminio aún no han sido extensamente explorados a pesar de la gran disponibilidad de este elemento. Recientes estudios experimentales han demostrado que el AL Al(TPP)Cl acompañado de una BL adecuada es capaz de activar H_2 e hidrogenar especies desafiantes, tales como carbonilos y CO_2.[3]

En este trabajo, a través de estudios computacionales de DFT, se describieron propiedades estructurales del FLP Al(TPP)Cl : colidina que favorecen la activación de H_2, y se lo comparó con Al(TPP)Cl : morfolina (Figura 1). Además, se logró elucidar el mecanismo de reacción, en acuerdo con los resultados experimentales, que permite comprender el proceso a nivel molecular.

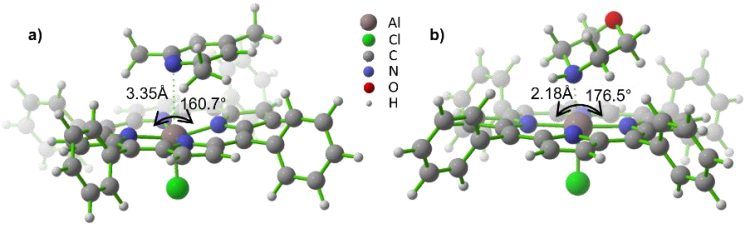


Figura 4. Geometrías optimizadas a nivel M06-2X/6-31+G*.a) Al(TPP)Cl : colidina. b) Al(TPP)Cl : morfolina.

En conclusión, los FLPs derivados de aluminio muestran una considerable reactividad en la activación de H_2, que permite su aplicación en la reducción de grupos carbonilos y CO_2. Este hecho permite vislumbrar un gran potencial en futuras aplicaciones catalíticas libre de metales.

Referencias:

1. Stephan, D.W.; Erker, G. *Angew. Chem. Int.* **2010**, *49,* 46-76.
2. a- Lam, J.; Szkop, K.M.; Mosaferi, E.; Stephan, D.W. ***Chem. Soc. Rev.*** **2019**, ***48***, 3592-3612. b- Ashley, A.; Thompson, A.; O'Hare, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48,* 9839 –9843.
3. Kumar, N.; Gastelu, G.; Uranga, J.G.; Hulla, M. *Manuscrito en revisión.*

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 41

DISEÑO DE DROGAS. CARACTERÍSTICAS ESTEREOELECTRÓNICAS DEL "PROTEIN HOST SITE" PARA ALOJAR UN ENLACE DE HALÓGENO.

Lucrecia Bogado, **Leonardo Gómez Chávez**, Emilio L. Angelina, Laura Sosa y Nélida M. Peruchena

Laboratorio de Estructura Molecular y Propiedades, IQUIBA-NEA Facultad de Ciencias Exactas, UNNE, Avda Libertad 5670 Corrientes Argentina E-mail: emilioluisangelina@gmail.com

Palabras claves: EXent, INTERACCIONES NO COVALENTES, DENSIDAD ELECTRÓNICA, QTAIM.

Más del 40% de los principales medicamentos líderes en el mercado son compuestos halogenados y se ha comprobado que muchos de los candidatos a drogas que contienen halógeno, persisten durante todo el proceso de desarrollo del fármaco. Actualmente, se entiende que los halógenos desempeñan un papel directo en la eficacia de ciertos fármacos a través de una interacción molecular "hole-lump" entre densidades electrónicas, conocida como enlace de halógeno. La bibliografía aporta muchos ejemplos donde la sustitución de hidrógeno por halógeno, proporciona un aumento de más de 1.000 veces en la especificidad y afinidad de ciertos inhibidores hacia sus blancos moleculares; sin embargo, estos hechos fueron reconocidos posteriormente, es decir no fueron tomados en cuenta en el diseño.

Para entender por qué la presencia de un halógeno, en la estructura de un hit o de un líder, puede incrementar su anclaje y con ello su efecto biológico, en este trabajo se estudia, en base a la densidad electrónica, las características del entorno proteico del enlace de halógeno, (EXent), considerando todas las interacciones moleculares **que involucran al halógeno**. De la base de datos Binding MOAD se seleccionaron 86 complejos formados por **inhibidores aromáticos halogenados** en entornos proteicos. Para el cálculo QM-QTAIM, se tomaron modelos reducidos, utilizando el funcional M06-2x y el conjunto de bases DGDZVP, empleando Gaussian16 y Multiwfn. Los grafos moleculares –red de caminos de enlace– y otros parámetros topológicos (ρ_b, $\nabla^2\rho_b$, λ_1 , λ_2 y λ_3) y sus relaciones λ_1 y λ_2 / λ_3) se utilizaron para el análisis de la distribución electrónica del entorno. En los casos analizados, los valores de ρ en el BCP (ρ_b) de la interacción muestran que, en general, los EX son más fuertes que las interacciones de EH, sin embargo, un halógeno forma solo uno o como máximo dos EX en un complejo proteína-ligando, pero es capaz de formar varios EH débiles que juntos pueden hacer una gran contribución a la fuerza de anclaje del ligando. Los valores se compararon con los calculados "apagando" las IMs del entorno. Más importante aún, las curvaturas λ_1 y λ_2 capturan la dependencia angular de los enlaces H alrededor del halógeno y la curvatura λ_3 su dependencia lineal. De los parámetros topológicos analizados se encuentra que la relación entre las curvaturas perpendicular y paralela, es la que mejor refleja la disposición estereoelectrónica en el EXent. Los resultados confirman también que el entorno del enlace X hace una gran contribución a la fuerza de anclaje del halógeno, incluso mayor que el enlace X, en sí mismo.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 42

FARMACOLOGÍA EN RED: EXTRACTOS NATURALES EN LA FASE CRÓNICA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Leonardo Gómez Chávez, Emilio L. Angelina y Nelida M. Peruchena

Laboratorio de Estructura Molecular y Propiedades, IQUIBA-NEA Facultad de Ciencias Exactas, UNNE, Avda Libertad 5670 Corrientes Argentina E-mail: emilioluisangelina@gmail.com

Palabras claves: cymbopogon citratus, terpenos, Docking, DM-QM-QTAIM

La miocardiopatía chagásica crónica (MCC) se observa en aproximadamente el 30% al 50% de los individuos infectados por Trypanosoma cruzi. Además, la insuficiencia cardíaca es la principal causa de muerte en pacientes en la fase crónica de la enfermedad de Chagas. Es necesario comprender mejor los mecanismos inmunológicos involucrados en la MCC para reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con la forma cardíaca de la enfermedad de Chagas. En los últimos años, la investigación en productos naturales ha despertado un gran interés en el campo de la farmacología, especialmente en la era posgenómica. Los compuestos naturales contenidos en los extractos vegetales pueden regular múltiples blancos moleculares, lo que puede tener efectos fisiológicos significativos. En relación con la enfermedad de Chagas, se realizaron estudios de los componentes activos de extractos de Cymbopogon citratus, utilizando herramientas quimio y bioinformáticas, para comprender los posibles mecanismos de acción de estas moléculas en los pacientes con MCC. Este estudio, se ha centrado en estudiar las complejas interacciones de los blancos moleculares derivadas de la expresión génica diferencial utilizando técnicas de docking y simulaciones de dinámica molecular. Se presentan los resultados de moléculas seleccionadas que han mostrado interacciones con dos blancos moleculares pro-inflamatorios: Ptgs2 y hck (Tyrosine-protein kinase). Se analizan las interacciones entre las moléculas del extracto y estas proteínas objetivo. Posteriormente, se comparan estas interacciones con las que se observan en complejos formados por inhibidores conocidos y sustratos correspondientes, como el ibuprofeno y el ácido araquidónico, respectivamente. Los resultados obtenidos animan a continuar por este camino de análisis de "redes biológicas" para comprender los mecanismos involucrados en la enfermedad de Chagas.

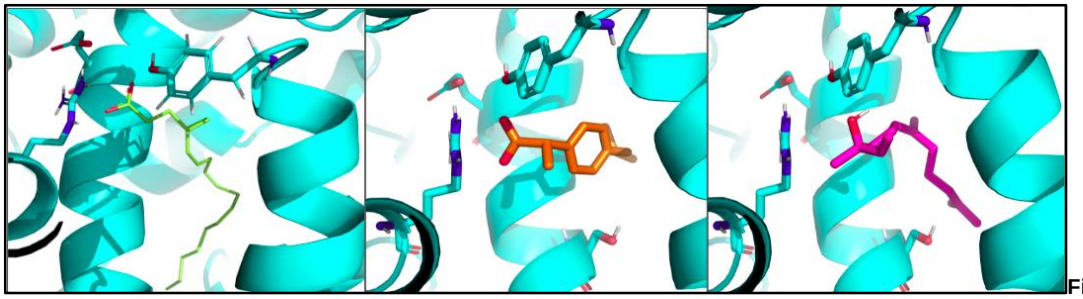


Figura 1. Sitio activo de la proteína Ptgs2 con las moléculas de Ácido araquidónico, Ibuprofeno y Nerolidol, destacadas en verde, naranja y fucsia respectivamente

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

EMPLEO DEL SOLVENTE CARBONATO DE DIMETILO COMO ALTERNATIVA NO TÓXICA EN LA FORMACIÓN DE MICELAS INVERSAS ACUOSAS DE AOT

Alejandra González H., R. Darío Falcone y Fernando Moyano

Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Fisicoquímicas y Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto, Río Cuarto, 5800, Argentina, agonzalezh@exa.unrc.edu.ar.

Palabras claves: Micelas inversas, Na-AOT, carbonato de dimetilo.

Diferentes tipos de solventes orgánicos no polares han sido utilizados en la formación de micelas inversas conteniendo agua en su interior. Estos solventes no polares en su mayoría son tóxicos, inflamables y altamente volátiles. Estas características contribuyen a la contaminación del ambiente y afectan a los organismos vivos presentes. Es por esto que se exploran sistemas que usen solventes más seguros. En este trabajo se busca entender la solubilización del agua en micelas inversas formuladas con un surfactante aniónico tradicional como lo es el 1,4–bis (2–etil–hexil) sulfosuccinato de sodio (Na–AOT, Figura 1) y un solvente no tradicional y amigable con el ambiente como el carbonato de dimetilo (DMC, Figura 1). Para dicho estudio se empleó la técnica de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ^{1}H), cambiando el contenido de agua del sistema micelar (W_0 = [Agua]/[Surfactante]).

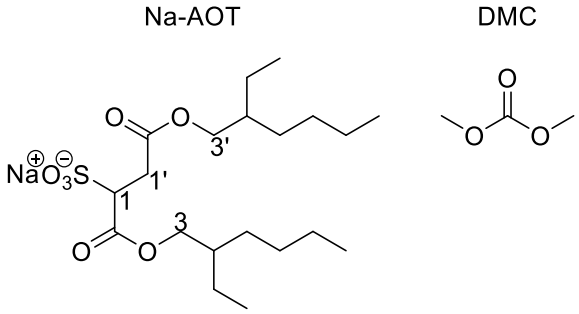


Figura 1. Estructura química del surfactante Na–AOT y del solvente DMC.

Para el estudio se monitorearon las señales correspondientes a los protones del agua y los protones de la cabeza polar del AOT (1-1´ y 3-3´). Los resultados obtenidos muestran la interacción del agua agregada con los protones del surfactante, los cuales se encuentran en la región polar de la interfaz. Además, se observa el corrimiento del pico correspondiente al agua desde 3,58 ppm hasta 4,32 ppm al variar el contenido acuoso W_0 desde W_0 = 2,5 hasta W_0 = 20. Ambos resultados, demuestran la interacción que tiene el agua encapsulada en el sistema Agua/Na–AOT/DMC, lo que permite obtener información acerca de la organización estructural del sistema y el efecto del tipo de solvente no polar empleado en la formulación de estos. Dicho sistema abre una nueva línea de investigación al emplear un solvente de muy bajo impacto ambiental con un gran potencial en aplicaciones industriales.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

OXIDACIÓN DE FENAMATOS Y COMPUESTOS RELACIONADOS POR TRANSFERENCIA DE ELECTRÓN FOTOINDUCIDA (PSeT) HACIA LOS ESTADOS EXCITADOS DE RIBOFLAVINA

Eduardo L. Gutiérrez[1], Francisco Boscá[2], Mauricio Cattaneo[3], Sandra Miskoski[4], M. Luisa Marín[2], Walter Massad[4], M. Paulina Montaña[5] y Gabriela Ferrari[5]

[1]Instituto de Química de San Luis (INQUISAL/CONICET–UNSL). Área de Química Orgánica, FQBF, Universidad Nacional de San Luis, San Luis (5700), Argentina. egutierrez@unsl.edu.ar
[2]Instituto de Tecnología Química (UPV–CSIC), Universitat Politècnica de València, Valencia (46022), España.
[3]Instituto de Química del Noroeste Argentino (INQUINOA/CONICET-UNT). Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán (4000), Argentina.
[4]Instituto para el Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS/CONICET–UNRC). Dpto. de Química, FCEF-QyN, Universidad Nacional de Río Cuarto, Río Cuarto (5800), Argentina.
[5]Instituto de Química de San Luis (INQUISAL / CONICET-UNSL). Área de Química Física, FQBF, Universidad Nacional de San Luis, San Luis (5700), Argentina.

Palabras claves: AINES. Transferencia de electrón fotinducida. Riboflavina.

Los fenamatos (Fs) y diclofenac son AINEs derivados de la difenilamina reportados como contaminantes emergentes.[1] Estudiamos la reactividad de Fs y otros compuestos estructuralmente relacionados (Fs y CR) con los estados excitados de riboflavina (Rf) como alternativa para su degradación fotosensibilizada. Rf es un pigmento amarillo ubicuo de la mayoría de los ecosistemas, y es precursor de nucleótidos como FAD o FMN.[2]

Fs y CR reaccionan con los estados excitados ^{1}Rf* y ^{3}Rf* con constantes cinéticas bimoleculares $^1k_{eT}$ y $^3k_{eT}$ del orden de 1×10^9 L mol^{-1} s^{-1} **(Tabla 1).**

Tabla 1. Constantes bimoleculares para la reactividad de Fs y CR con ^{1}Rf* y ^{3}Rf* determinadas por desactivación de emisión de fluorescencia estacionaria y de absorción transiente de Rf.

Fs y CR	$^1k_{eT}\times10^{-9}$ (L mol^{-1} s^{-1})	$^3k_{eT}\times10^{-9}$ (L mol^{-1} s^{-1})	Fs y CR	$^1k_{eT}\times10^{-9}$ (L mol^{-1} s^{-1})	$^3k_{eT}\times10^{-9}$ (L mol^{-1} s^{-1})
Difenilamina	7,25±0,22	2,84±0,20	Ác. flufenámico	5,47±0,18	2,02±0,06
Ác. fenámico	9,10±0,36	2,73±0,19	Ác. meclofenámico	4,65±0,27	1,65 ±0,06
Ác. mefenámico	7,48±0,75	2,39±0,02	Diclofenac	4,74±0,09	1,53±0,05
Ác. tolfenámico	6,54±0,11	2,34±0,08			

La observación de los respectivos radicales aminilo Fs$^{\bullet}$, y Rf$^{\bullet-}$ en los espectros de absorción transiente siguiendo a la generación de ^{3}Rf* indicaría que la interacción de Fs y CR con el estado triplete de Rf ocurre por transferencia fotoinducida de electrón (PSeT).

Los diagramas de Pourbaix para la oxidación de Fs y CR y la reducción de Rf muestran que los potenciales de semicelda son altamente dependientes del pH, lo cual sugiere que la PSeT podría producirse acoplada a la transferencia de protón. Los cálculos termodinámicos de $\Delta G°$ sugieren que la PSeT sería exergónica en un amplio rango de pH.

Referencias:

1- Davis, C. A. *et. al. Environ. Sci.: Processes Impacts*. **2017**, *19*, 656-665.
2- Martínez-Haya, R., Miranda, M. A., Marín, M. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *15*, 2164-2169.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

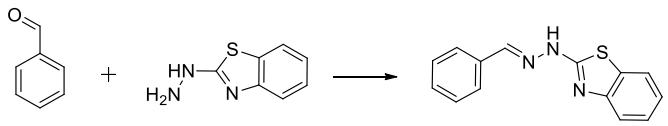
SÍNTESIS E INMOVILIZACIÓN DE UN SENSOR QUÍMICO EN MEMBRANAS HÍBRIDAS DE CMC/SIO2 PARA LA DETECCIÓN DE IONES CU(II) EN AGUA

Leandro G. Gutierrez[1], Ana P. Reinick[1], Vanina A. Guntero[2] y Cristián A. Ferretti[1]

[1]Instituto de Química Aplicada del Litoral IQAL (UNL-CONICET), Santa Fe, 3000, Argentina, [2]Universidad Tecnológica Nacional, Facultad Regional de San Francisco (UTN-FRSF), San Francisco, 2400, Argentina. lgutierrez@fiq.unl.edu.ar

Palabras claves: Membranas poliméricas, Quimiosensores, Cobre (II)

La presencia de cobre (II) en aguas en valores superiores a los permitidos por la reglamentación vigente es una amenaza para la salud humana y el medio ambiente[1]. Por lo tanto, es de interés desarrollar un método simple, sensible y accesible para su determinación. Para esto se propone desarrollar un sistema de detección basado en membranas poliméricas sensoras, en el cual un quimiosensor es físicamente inmovilizado en una superficie inorgánica sólida para la detección selectiva y sensible de iones Cu(II) a través de un método espectrofotométrico. La unidad de reconocimiento se sintetizó a partir de benzaldehído y 2-hidracinobenzotiazol, según se muestra en el Esquema 1. La estrategia de diseño incluyó la síntesis y el anclaje de la unidad de reconocimiento en partículas de sílice para distribuir el sensor uniformemente en un film de carboximetilcelulosa sódica (CMC). La propiedad de selectividad de las membranas sensoras se evaluó para diferentes soluciones iónicas mediante espectroscopía UV-Vis obteniendo una respuesta destacable para los iones Cu(II), la cual fue acompañada de un cambio de color a simple vista de transparente a amarillo. Dichos resultados fueron verificados a través de cálculos teóricos basados en la teoría del funcional de la densidad y a su vez complementados por espectroscopía FTIR y ensayos de titulación del ligando con el catión. Las condiciones quimiosensoras hacia el Cu(II) fueron optimizadas, alcanzando un límite de detección y cuantificación muy promisorio para su aplicación en muestras acuosas reales. De esta manera, se desarrolló un sistema sensor capaz de detectar de forma rápida y selectiva cationes Cu(II) presentes en muestras acuosas reales. Esta nueva estrategia de diseño no sólo aumentó significativamente la distribución del quimiosensor en la matriz polimérica, sino que las membranas presentaron ventajas y beneficios comparando este sistema versus los sensores químicos sin inmovilizar, donde se mejoró la estabilidad ambiental, la minimización de residuos y sin la necesidad de contar con operadores especialmente entrenados ni la utilización de instrumentos sofisticados.



Benzaldehido 2-hidracinobenzotiazol Unidad de reconocimiento de iones Cu(II)

Referencias:

1. Zuo, Z.; Tang, Y.; Lei, F.; Jin, R.; Yin, P.; Li, Y.; Niu, Q. *Spectrochim Acta – Part A: Mol Biomol Spectrosc.* **2020**, *242*, 118712.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

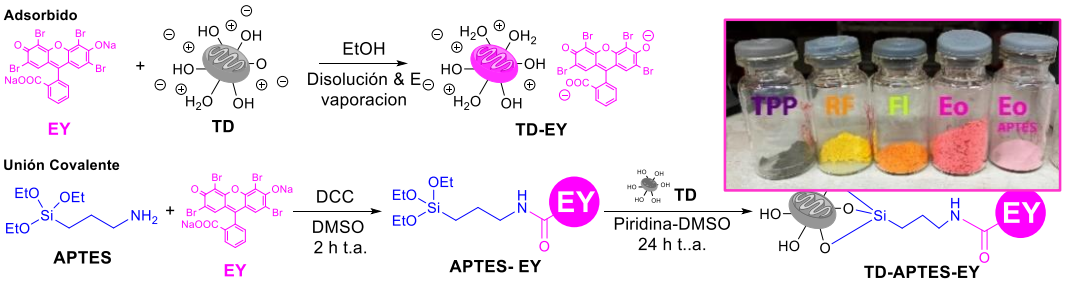
TIERRAS DIATOMEAS COMO SOPORTE INEXPLORADO EN FOTOCATÁLISIS HETEROGÉNEA

Guadalupe Bustos Bernal, **Adrián A. Heredia**, Daniel A. Caminos y Juan Argüello

Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC). (Departamento de Química Orgánica Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria, X5000HUA. Córdoba. Argentina.
aheredia@unc.edu.ar, dcaminos@unc.edu.ar

Palabras claves: Fotosensibilizador, Heterogéneo, Síntesis Orgánica.

La fotocatálisis permite la formación nuevos enlaces C-C y C-Heteroátomo, en condiciones de reacción suaves usando luz visible como fuente de energía sustentable y de bajo costo.[1] Además, representa una alternativa atractiva en síntesis orgánica para realizar oxidaciones y reducciones simples. En estos procesos participan estados excitados que permiten procesos de trasferencia de energía o de electrones.[2] Los colorantes orgánicos son considerados como buenos fotocatalizadores (FC) ya que son más baratos, menos tóxicos y fáciles de variar en sus propiedades físico-químicas.[3] Sin embargo, un problema común para la aplicación en síntesis orgánica, es la separación de producto y recuperación del FC; lo cual complica el procesamiento y escalado de las reacciones. Por otro lado, el uso de catalizadores heterogéneos macroscópicos permitiría separar y reutilizar el catalizador mediante técnicas sencillas de laboratorio. Las tierras diatomeas (TD) son partículas de sílice naturales que se originan por la fosilización del esqueleto de algas microscópicas.[4] En este trabajo se muestra el uso de tierras diatomeas como soporte heterogéneo para obtener materiales fotoactivos. Como fotocatalizadores se usaron Eosina Y (EY) Fluoresceina (FL), Rivoflavina (RF) y Tetrafenil porfirina (TPP). Los FC se inmovilizaron a TD mediante adsorción. En particular, EY también fue unida de forma covalente empleando APTES como linker (Esquema). Estos nuevos sistemas se caracterizaron mediante espectroscopia UV-visible, IR, microscopías y análisis termo gravimétricos. Finalmente, esta serie de materiales híbridos fueron evaluados en reacciones fotoquímicas tales como la oxidación por $^1O_2$ y la hidroxilación oxidativa de ácidos fenilborónicos para la obtención de fenoles.



Referencias:

1. Xiea, J.; Jina, H.; Xua, P.; Zhu, C. *Tetrahedron Lett*. **2014**, *55*, 36-48.
2. Sharma, S; Sharma, A. *Org. Biomol. Chem*. **2019**,*17*, 4384-4405.
3. Du, Y.; et al. *Chem. Eur. J*. **2017**, *23*, 10962-10968.
4. Yan Zhao, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2019**, *58*, 11638−11652.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 47

SÍNTESIS DE UN NOVEDOSO POLÍMERO BASADO EN BOPHY-CARBAZOL CON APLICACIÓN EN DISPOSITIVOS ELECTROCRÓMICOS

Andrés Calosso[1], Melisa Renfige[1], Lorena Macor[1], Yohana B. Palacios[2], Edwin J. González López[2], Elizabeth Bermúdez Prietto[1], Miguel Gervaldo[1], Edgardo N. Durantini[2] y **Daniel A. Heredia**[2].

[1] IITEMA-CONICET, [2] IDAS-CONICET, Departamento de Química, FCEFQYN, UNRC, Río Cuarto, X5804BYA, Argentina. dheredia@exa.unrc.edu.ar

Palabras claves: BOPHY, ELECTROPOLÍMERO, ELECTROCRÓMICO.

Los materiales electrocrómicos han captado gran atención en los últimos años debido a su aplicación en una amplia variedad de dispositivos, como ventanas inteligentes, espejos de reflectancia variable y pantallas electrónicas.[1] Entre los diversos materiales electrocrómicos reportados hasta la fecha, los polímeros orgánicos se destacan no solo por poseer propiedades adecuadas para su aplicación en dispositivos (eficiencia de coloración y contrastes ópticos elevados, y tiempos de respuesta cortos) sino también por su flexibilidad sintética en el diseño molecular.[2] En este sentido, el cromóforo relativamente nuevo conocido como BOPHY resulta prometedor para diversas aplicaciones por poseer excelentes propiedades fotofísicas, alta estabilidad química y fotoquímica, junto a un espectro de absorción (y de emisión) que puede ser modulado a partir del diseño estructural molecular.[3] Además, si este monómero es funcionalizado con grupos que permitan su polimerización electroquímica, se pueden obtener películas poliméricas depositadas directamente sobre un electrodo, de una forma sencilla y reproducible. En este marco, se diseñó y sintetizó un nuevo monómero BOPHY-Carbazol (BP-CBZ) para su aplicación en dispositivos electrocrómicos. BP-CBZ se obtuvo después de una secuencia sintética sencilla y con buenos rendimientos de reacción en cada una de las etapas. La unidad BOPHY actúa como material cromogénico, mientras que el carbazol es el grupo que permite la electropolimerización y deposición del monómero sobre la superficie del electrodo. Mediante técnicas electroquímicas se sintetizó y depositó el polímero sobre diversos sustratos conductores (Pt e ITO) y se llevó a cabo su caracterización tanto espectroscópica como electroquímica. Los resultados obtenidos confirman que la formación del polímero se da mediante la generación y posterior acoplamiento de los cationes radicales formados al oxidar el monómero BP-CBZ. Además, al aplicar potenciales anódicos al polímero electrosintetizado se observaron cambios en los espectros de absorción. Los colores observados fueron anaranjado (ΔT=15%) y verde (ΔT=30%) para el estado semi-oxidado y oxidado, respectivamente. Estos cambios de coloración demuestran la potencial aplicación del polímero de BP-CBZ en el desarrollo de dispositivos electrocrómicos.

Referencias:

1. Shchegolkov, A. V. *et al. Nanomaterials* **2021**, *11*, 2376.
2. Kim, J. *et al*., *Adv. Mater. Technol*. **2020**, *5*, 1900890.
3. Aisha N. Bismillah *et al*. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 5631-5649

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DESARROLLO DE UNA SUPERFICIE POLIMÉRICA FOTOELECTROACTIVA BASADA EN UNA PORFIRINA FLUORADA FUNCIONALIZADA CON EDOT

Elizabeth Bermúdez Prietto[1], Claudia A. Solis[1], Lorena P. Macor[1], Edwin J. González López[2], Rodrigo E. Domínguez[2], Luis A. Otero[1], Miguel A. Gervaldo[1] y **Daniel A. Heredia**[2]

[1] IITEMA-CONICET, [2] IDAS-CONICET, Departamento de Química, FCEFQYN, UNRC, Río Cuarto, X5804BYA, Argentina. E-mail: dheredia@exa.unrc.edu.ar

Palabras claves: PORFIRINA, EDOT, ELECTROPOLIMERIZACIÓN.

La generación de combustibles solares es una alternativa de sumo interés en cuanto al aprovechamiento de esta fuente de energía inagotable (el sol). En este sentido, se considera relevante la investigación de nuevos materiales que puedan ser implementados en celdas fotoelectroquímicas sensibilizadas por colorantes (siglas en inglés, *DSPEC*).

Entre las diferentes estructuras moleculares captadoras de luz para *DSPEC*, las porfirinas son particularmente prometedoras ya que presentan varias transiciones electrónicas (absorción de luz) en la región visible: la banda Soret con un alto coeficiente de extinción que cubre la porción de mayor energía y las bandas Q menos intensas, pero más amplias, que se extienden hasta el rojo. Además, la estructura de la porfirina puede ser modificada químicamente con grupos electropolimerizables de forma tal que puedan ser polimerizadas electroquímicamente. En este marco, el 3,4-etilendioxitiofeno (EDOT) es muy utilizado como bloque de construcción en la generación de polímeros. La polimerización electroquímica permite sintetizar polímeros en un solo paso y con un control preciso del espesor de la película. Debido a lo anteriormente expuesto, es posible formar electroquímicamente un material polimérico con propiedades optoeléctricas de interés a partir de monómeros de porfirina funcionalizados con EDOT.

En el presente trabajo se llevó a cabo el diseño, síntesis y caracterización de un nuevo monómero basado en una porfirina perfluorada y sustituida con grupos EDOT (Figura 1). La oxidación electroquímica del monómero mediante voltametría cíclica llevó a la formación de una película polimérica delgada sobre electrodos de carbono vitreo e ITO. Las películas obtenidas presentaron la generación de fotocorrientes bajo iluminación, y también presentaron diferentes coloraciones durante los procesos de oxidación/reducción (propiedades electrocrómicas). Los resultados obtenidos demuestran que los materiales sintetizados son excelentes candidatos para ser aplicados en el desarrollo de DSPEC.

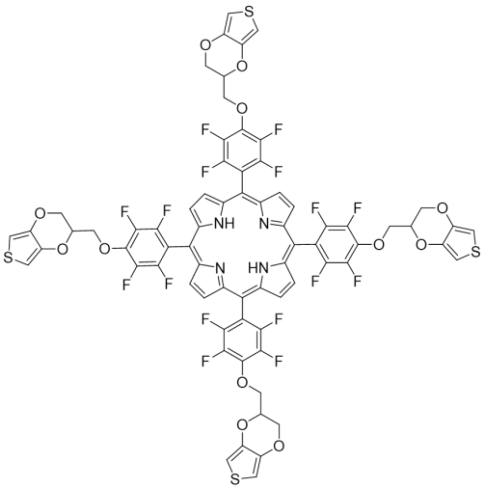


Figura 1. Estructura del monómero de porfirina funcionalizado con grupos EDOT.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

OPTIMIZACIÓN DE LAS CONDICIONES EXPERIMENTALES PARA EL SISTEMA TIACALIXARENO Y LÍQUIDO IÓNICO USANDO DISEÑO DE EXPERIMENTOS

Hector H. Hernández Zarta y Alicia V. Veglia.

Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC) CONICET
Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, X5000HUA, Córdoba, Argentina, aveglia@unc.edu.ar

Palabras claves: Quimiosensor, Fluorescencia, Interacción.

Los tiacalixarenos son macrociclos que están compuestos por unidades fenólicas unidas por puentes de sulfuro en posiciones 2 y 6. Poseen una cavidad en su interior que pueden interactuar con otras moléculas. En el caso de los tiacalixarenos, la posibilidad de modificar sus grupos funcionales les permite ser sensibles a ciertos compuestos químicos, lo que los hace útiles para detectar y cuantificar sustancias específicas en soluciones.[1] Los líquidos iónicos (LI) exhiben propiedades únicas debido a su estructura iónica. Son ideales para diversas aplicaciones dada su baja volatilidad, alta estabilidad térmica y química.[2] En el marco de esta investigación, se analizó la interacción del LI bromuro de 1-etil-3-metilimidazolio (EMImBr) con p-tert-butiltiacalix[4]areno (TCA4). La solubilidad del sistema se determinó usando el diseño de experimentos (DOE) de mezclas con el software Design Expert 13. Se usaron concentraciones de TCA4 de 0 a 2 µM, LI de 0 a 2 mM junto con variaciones en el porcentaje de etanol y agua. Se observó que la absorbancia del TCA4, sigue un patrón cúbico en relación con el contenido de etanol, agua y LI con un R^2 de 0.9713. Este análisis condujo a la determinación del punto óptimo de solubilización del TCA4, el cual se alcanzó en una proporción de etanol/agua (65/35) %V/V (pH de 6,000 y temperatura de 25,0 °C). Tomando como base esta condición, se midió el sistema TCA4 + LI por fluorescencia, donde se observó una reducción significativa en la intensidad de emisión de fluorescencia del TCA4. Esto nos indicó la posible formación de un complejo no fluorescente en estado basal con una constante de quenching de Stern-Volmer igual a (2.98 ± 0,09) x 10^3 M^{-1} (25,0 °C y λ_{exc}: 301,0 nm). Esta constante permitió el desarrollo de métodos analíticos para cuantificar el LI, sustancia que carece de absorbancia y fluorescencia, logrando un LOD igual a (19.2 ± 0.6) µM. Para corroborar el tipo de complejo formado se determinarán las constantes de quenching con variaciones de la temperatura, los tiempos de vida media y los cambios de anisotropía de fluorescencia.

En conclusión, se logró observar la importancia de la implementación del DOE de mezclas para encontrar condiciones óptimas de sistemas supramoleculares, que involucran macrociclos poco solubles como el TCA4 y la determinación indirecta de analitos de interés.

Referencias:

1. Morohashi, N.; Narumi, F; Iki, N; Hattori, T; Miyano, S; *Chem. Rev*. **2006**, *106*, 5291-5316.
2. Hallett, J. P; Welton, T; *Chem. Rev*. **2011**,*111*, 3508-3576.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

nMOF-808 COMO PLATAFORMA DE INCLUSIÓN Y LIBERACIÓN DE FUNGICIDAS: UNA FORMULACIÓN ALTERNATIVA PARA THIRAM

Tatiana A. Huertas, Alejandro M. Granados y Alejandro M. Fracaroli

Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC-CONICET), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, 5000, Argentina
tahuertasn@unc.edu.ar

Palabras claves: Entramados metal-orgánicos (MOF), liberación controlada, formulación de Thiram

Los (MOF) son sólidos cristalinos porosos constituidos por clústeres inorgánicos que se unen fuertemente a ligandos o moléculas orgánicas polifuncionales. Entre sus atractivas propiedades se encuentran áreas superficiales altas, porosidad permanente y la posibilidad de modificar el ambiente de sus poros con precisión cristalográfica[1]. Como resultado, los MOF encuentran aplicación en diversas áreas tales como el almacenamiento de gases, captura selectiva y liberación de sustancias activas. Esta última aplicación incluye la difusión de estas moléculas a lo largo de toda la red porosa del material y la capacidad del material para incorporarlas de forma no covalente en la estructura. En este trabajo, se optimizo la síntesis y caracterización de cristales MOF derivados de Zr termoquímicamente estables, con tamaños cristalinos de ~60 nm, denominados nMOF-808, dichos cristales se caracterizaron mediante experimentos de adsorción N_2, SEM, PXRD. Se evaluó la capacidad de este material como plataforma de liberación controlada del fungicida Thiram (Figura 1). Tanto la inclusión del fungicida, como la posterior liberación en medio acuoso, se estudió mediante espectroscopia de absorción UV-Vis, observándose que el equilibrio en cada uno de los procesos (inclusión y liberación), se alcanza a las 3 horas. Luego de este tiempo, se logran incorporar 1,4 mg de Thiram por cada mg de nMOF-808 en $CHCl_3$ y a Tº amb., y luego de secado, se logra liberar el 69% de esta carga de Thiram, utilizando agua pura como solvente, un proceso por etapas que mejoraría su efecto residual. Además, se pudo verificar la estabilidad y dispersión de Thiram@nMOF-808 en solución acuosa, lo que conllevaría a mejorar su biodisponibilidad.

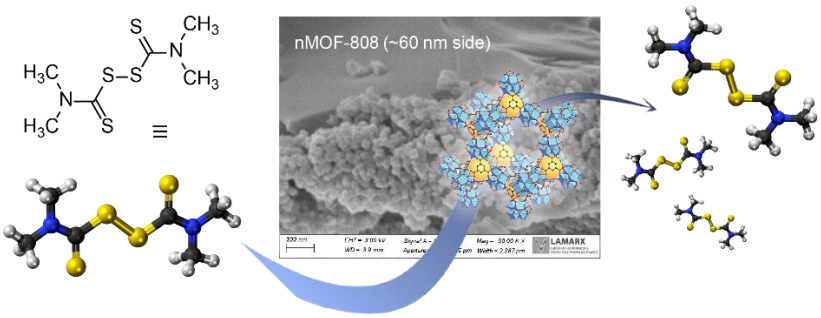


Fig. 1. Representación esquemática de inclusión y liberación de Thiram en nMOF-808

Referencias

1. Fracaroli, A. M.; Franceschini, E. *CRC Press Taylor & Francis Group*, **2021**, *Chapter 5*.
2- Dai, S.; Simms, C.; Dovgaliuk, I. *Chem. Mater,* **2021**,*33*, 7057.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SEPARACIÓN QUIRAL Y DETERMINACIÓN DE LA BARRERA DE ENANTIOMERIZACIÓN EN 4(*3H*)-IMINOQUINAZOLINAS ATROPISOMÉRICAS

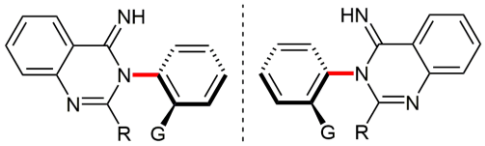
Natalia B. Kilimciler,[1,2] Nadia Gruber,[1] Nicolas Vanthuyne,[2] Daniel Farrán,[2] Liliana R. Orelli[1] y Jimena E. Díaz[1]

[1]Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 1113, Argentina; [2] Institut des Sciences Moléculaires de Marseille, Aix Marseille Université, Marseille, France. natalia.kilimciler@gmail.com

Palabras claves: Atropisomería, barreras de enantiomerización. 4-iminoquinazolinas.

La atropisomería es una propiedad de algunas moléculas que existen como formas enantioméricas o diasteroméricas debido a la libre rotación restringida en torno a ciertos enlaces, los cuales se comportan como ejes quirales. La atropisomería está presente en muchos catalizadores, ligandos o auxiliares quirales empleados en síntesis asimétrica, en compuestos con actividad biológica y productos naturales. Los atropisómeros se interconvierten entre sí por rotación en torno al eje quiral. Para esta interconversión se puede determinar la correspondiente barrera de enantiomerización.

Nuestro grupo ha desarrollado métodos para la obtención de diversos heterociclos nitrogenados empleando reacciones promovidas por ésteres del ácido polifosfórico.[1,2] En el presente trabajo, se obtuvieron 3-aril-4(*3H*)iminoquinazolinas atropisoméricas **1** utilizando PPSE (polifosfato de trimetilsililo) con rendimientos excelentes en tiempos de reacción muy breves.[3]



3-aril-4(*3H*)iminoquinazolinas atropisoméricas **1**

R: CH_3, C_2H_5, C_6H_5
G: Cl, Br, F, I, NO_2, CH_3, OCH_3, C_4H_9

Se obtuvieron los compuestos enantiopuros utilizando cromatografía líquida de alta perfomance quiral y se determinaron experimentalmente las correspondientes barreras de enantiomerización realizando una cinética clásica, monitoreando con HPLC quiral la interconversión. Se analizó la quiralidad mediante espectroscopía de dicroísmo circular y se determinó el poder rotatorio específico. Se calcularon las barreras de enantiomerización empleando métodos DFT (Density Functional Theory). Se analizaron los factores estéricos y electrónicos que determinan la magnitud de las mismas. Los resultados indican que se trata de atropisómeros estereoestables.

Referencias:

1. Gruber, N., Díaz, J. E., Orelli, L. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2510–2519.
2. Díaz, J. E., Ranieri, S., Gruber, N., Orelli, L. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1470–1477.
3. N. B. Kilimciler, N. M. Palavecino, N. Gruber, D. A. Vega, L. R. Orelli, J. E. Díaz. *J. Org. Chem*. **2023**, https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02558

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

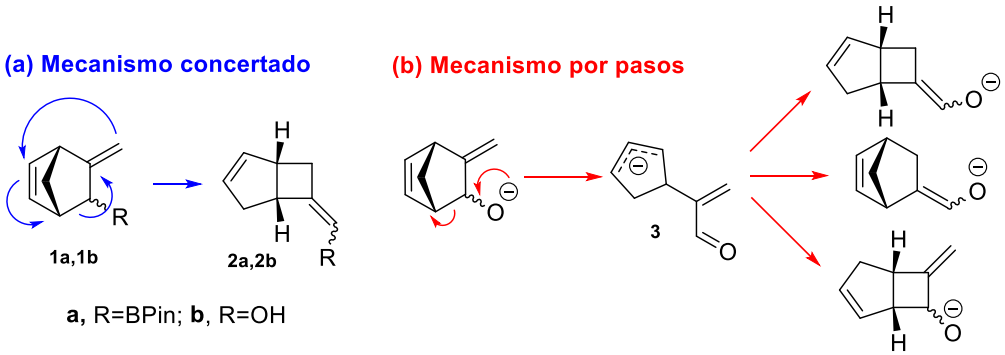
ESTUDIO DE REORDENAMIENTOS DE COPE DE 5-METILENBICICLO[2.2.1]HEPT-2-ENOS

Natalia Labadie y Silvina C. Pellegrinet

Instituto de Química Rosario (CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Suipacha 531, S2000LRK, Argentina. pellegrinet@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: 5-Metilenbiciclo[2.2.1]hept-2-enos, Reordenamiento de Cope, DFT.

El reordenamiento de Cope es una transformación fundamental en la síntesis orgánica que permite la reorganización estructural de 1,5-hexadienos, construyendo nuevos enlaces carbono-carbono de manera estereoselectiva. En nuestro grupo de trabajo recientemente encontramos que las reacciones de Diels-Alder de compuestos alenilboro dan lugar 1,5-hexadienos borilados, posibles sustratos de reordenamientos de Cope. En particular, estudiamos la cicloadición entre alenilboronato de pinacol y ciclopentadieno, que genera un 5-metilenbiciclo[2.2.1]hept-2-eno borilado (**1a**).[1] El estudio teórico del reordenamiento sigmatrópico [3,3] de **1a** a un 6-metilenbiciclo[3.2.0]hept-2-eno (**2a**) mostró que esta transformación es endergónica y su barrera energética muy alta (*ca.* 50 kcal/mol). Dado que el reordenamiento de oxi-Cope se encuentra favorecido, nos propusimos estudiar el reordenamiento análogo del cicloaducto oxidado (**1b**) en condiciones neutras y básicas. En el caso del alcohol, se localizaron las estructuras de transición para el mecanismo concertado y se encontró que la energía de activación es aún mayor. Por otro lado, la reacción del oxianión cursaría por un mecanismo por pasos, formándose por fragmentación un anión alílico de baja energía (**3**) que podría ciclarse para formar distintos productos reordenados atravesando barreras energéticas bajas (<25 kcal/mol). Este estudio teórico sugiere que, aunque el reordenamiento de Cope de **1a** no resulta factible, se podría acceder a esqueletos carbonados reordenados a partir del alcohol **1b** en condiciones básicas.



a, R=BPin; **b**, R=OH

Referencias:

1. Labadie, N.; Ramos Marchena, J. M.; Medrán, N. S.; Pellegrinet, S. C. *Org. Lett*. **2021**, *23* (13), 5081-5085.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UNA NUEVA SONDA FLUORESCENTE PARA LA DETECCIÓN DE OXÍGENO SINGLETE

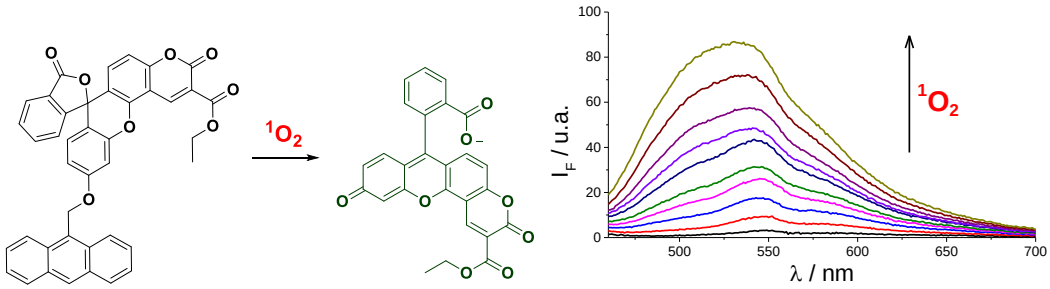
Sergio D. Ezquerra Riega[1,2], Hernán B. Rodríguez[2] y **Beatriz Lantaño**[1]

[1]Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Ciencias Químicas, Junín 956, C1113AAD Buenos Aires, Argentina.
[2]INQUIMAE (CONICET-UBA), DQIAQF, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires AR-1428, Argentina.

Palabras claves: sonda fluorescente, oxigeno singlete, fluoresceína.

El oxígeno singlete ($^1O_2$) es una especie de oxígeno altamente reactiva (ROS) que presenta un rol mensajero a nivel biológico a pesar de tener la capacidad de dañar componentes celulares. La generación intencional de $^1O_2$ constituye la base de la terapia fotodinámica.[1,2] El diseño de sondas fluorescentes selectivas resulta un objetivo importante para su detección en ambientes biológicos y generación de bioimágenes. Debido a su corto tiempo de vida, su elevada reactividad y ser precursor de otras ROS, el principal desafío es el diseño de sondas selectivas y altamente sensibles que permitan su detección en presencia de otros agentes oxidantes.

El propósito de este trabajo es la síntesis de una nueva sonda basada en una reacción irreversible (quimiodosímetro) por combinación de un derivado de fluoresceína (fluoróforo) y un anillo antracénico (ligando especifico). La fluoresceína se modificó por fusión con un anillo cumarínico y adición de un grupo 9-metilantracenilo. Estas modificaciones suprimen la capacidad emisora del fluoróforo debido a la formación de una espirolactona intramolecular. La reacción selectiva de $^1O_2$ con el antraceno forma un endoperóxido, el cual subsecuentemente desencadena una reacción de fragmentación. De esta manera, se libera el derivado de fluoresceína y se abre el anillo espirolactónico, restituyendo la emisión fluorescente.[3] El trabajo explora su capacidad de detección de $^1O_2$ y su selectividad frente a otras especies oxidantes en medio acuoso (Buffer PBS - 2% DMSO).



Referencias:

1. Flors, C.; Nonell, S. *Acc. Chem. Res*. **2006**, 39, 293-300.
2. Dolmans, D.; Fukumura, D.; Jain, R. *Nat. Rev. Cancer.* **2003**, 3, 380-387.
3. Gunduz, H.; Kolemen, S.; Akkaya, E.U. *Coordination Chemistry Reviews.* **2021**, 429, 213641.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 54

ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS Y TOXICIDAD DE VESÍCULAS FORMADAS POR EL SURFACTANTE-LÍQUIDO IÓNICO IMIM-DEHP

Cristian Lépori, M. Alejandra Luna, Nahir Dib, N. Mariano Correa y R. Darío Falcone

Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas Físico-Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto, Río Cuarto, 5800, Argentina. clepori@exa.unrc.edu.ar

Palabras claves: IMIM-DEHP, VESÍCULAS, TOXICIDAD.

Las vesículas unilamelares son estructuras constituidas por bicapas completamente cerradas y selectivamente permeables formadas, convencionalmente, por fosfolípidos que se obtienen mediante extrusión o sonicación. Además de los fosfolípidos, existen otros compuestos anfifílicos capaces de formar vesículas. Los líquidos iónicos (LIs) son sales líquidas con punto de fusión menor a 100 ºC. Dentro de sus propiedades, se encuentra su baja volatilidad, alta estabilidad y su facilidad para ser reciclados, por lo que son utilizados en muchas aplicaciones. Existen LIs con propiedades anfifílicas que pueden formar vesículas unilamelares y, entre ellos, se encuentra el bis(2-etilhexil)fosfato de metilimidazolio (imim-DEHP). a Los objetivos del presente trabajo fueron determinar las características de las vesículas formadas por imim-DEHP, mediante la incorporación de moléculas pruebas: 6-propionil-2-(N, N dimetil), aminonaftaleno (PRODAN) y ioduro de trans-4-[4-(dimetilamino)-estiril]-1-metilpiridinio (HC). Estas moléculas brindan información sobre las propiedades fisicoquímicas de la bicapa (micropolaridad, microviscosidad, capacidad donora de electrones). Además, se evaluó la biocompatibilidad de estas vesículas con el medio sanguíneo y se determinó su toxicidad utilizando el microorganismo eucariota *Dictyostelium discoideum*, que son amebas con un ciclo de vida compuesto de dos etapas: crecimiento unicelular vegetativo y fase de desarrollo en la que las células se asocian y diferencian para formar estructuras productoras de esporas (cuerpo fructífero). Este ciclo se ve afectado en presencia de compuestos tóxicos, que afectan la viabilidad celular o la velocidad de desarrollo. b En primer lugar, utilizando PRODAN, mediante técnicas de fluorescencia, se observó que se ubica en un solo sitio del agregado, y no repartido en dos regiones como ocurre en vesículas de dioleoil-fosfatidilcolina (DOPC); de igual manera, es posible que una vez incorporada en la bicapa, HC se ubique en una zona rica en electrones, probablemente cerca al grupo fosfato del anión DEHP, como en las vesículas de DOPC. Por último, los resultados obtenidos de los estudios de hemólisis, así como los de viabilidad y desarrollo de las amebas, mostraron que las vesículas de imim-DEHP no produce efectos tóxicos hasta una concentración de 0,05 mg/mL. De esta manera, este nuevo sistema organizado posee un gran potencial para ser utilizados en la vehiculización de fármacos y moléculas bioactivas, ya que tiene la posibilidad de incorporar moléculas de diferente polaridad, gracias a las diferentes propiedades que posee su bicapa.

Referencias:

Lépori, C. M. O.; Silber, J. J.; Falcone, R. D.; Correa, N. M. *RSC Advances* **2017**, *7*, 44743-44750.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FORMACIÓN DE MICELAS DIRECTAS A PARTIR DE BIOSURFACTANTES PRESENTES EN EXTRACTOS DE PSEUDOMONAS

Cristian Lépori[1], Lucas Gallarato[2], Walter Giordano[2,3] y R. Darío Falcone[1,4]

[1]Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas Físico-Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto (UNRC), Río Cuarto, 5800, Argentina. clepori@exa.unrc.edu.ar
[2]Instituto de Biotecnología Ambiental y Salud (INBIAS), UNRC-CONICET, Río Cuarto, 5800, Argentina.
[3]Departamento de biología Molecular, Facultad de Ciencias Exactas Físico-Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto, Río Cuarto, 5800, Argentina.
[4]Instituto para el Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS), UNRC-CONICET, Río Cuarto, 5800, Argentina.

Palabras claves: BIOSURFACTANTES, MICELAS DIRECTAS, RAMNOLÍPIDOS.

Los biosurfactantes son producidos por muchas especies bacterianas asociadas a plantas y desempeñan funciones esenciales en la motilidad bacteriana, la señalización, la formación de biopelículas y el control de las interacciones planta-bacteria. Los biosurfactantes tienen tres actividades distintas: modificación de las propiedades de la superficie, alteración de la biodisponibilidad del compuesto e interacción con las membranas. La función principal de un biosurfactante en particular depende de su estructura y características de producción. Las propiedades de los biosurfactantes surgen de su estructura básica, que consta de motivos hidrofóbicos e hidrofílicos. Estas propiedades estructurales varían ampliamente entre diferentes especies y cepas de microbios productores de biosurfactantes.[1] Para determinar la presencia de biosurfactantes en el caldo de cultivo, se realizaron medidas de tensión superficial y de difusión mediante RMN. Luego se realizaron las mismas experiencias con un biosurfactante comercial denominado ramnolípido, para de esta manera poder comparar. A partir de las medidas de tensión superficial se pudo obtener la concentración micelar crítica (CMC), CMC = 0,145 g/L, y luego se pudo calcular el valor de concentración superficial máxima, $\Gamma_{máx}$= 1,29 x 10^{-23} mol/nm^2. A partir de las experiencias de DOSY de RMN, se determinó valores de difusión alrededor de 7,6 x 10^{-10} m^2/s, aplicando la ecuación de Stockes-Einstein se obtuvo agregados de aproximadamente 1 nm. Luego se realizaron los mismos experimentos con ramnolípido comercial, obteniéndose resultados similares. Por último, se pudo concluir que el caldo de cultivo estudiado contiene biosurfactantes que tienen la capacidad de formar micelas directas, debido al tamaño de los agregados. También, por la similitud en los resultados obtenidos, se podría concluir que la composición mayoría de los biosurfactantes son ramnolípidos.

Referencias:

1. Kashif, A.; Rehman, R.; Fuwad, A.; Kashif Shahid, M.; Dayarathne, H. N. P.; Jamal, A.; Aftab, M. N.; Mainali, B.; Choi, Y. *Adv. Colloid Interface Sci.* .**2022**, *306*, 102718-102740.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

INTERACCIONES DÉBILES EN MOLÉCULAS: REVISIÓN DEL CASO DEL ENLACE DE HIDRÓGENO DEL 1,2-ETANODIOL

Rosana M. Lobayan[1], Roberto C. Bochicchio[2] y Carlos Perez del Valle[3].

[1]Departamento de Física, FACENA, UNNE, Corrientes, CP3400; [2]Departamento de Física, FCEN, UBA e IFIBA, CONICET, Buenos Aires, CP1428; [3]Département de Chimie Moléculaire, Univeristé Joseph Fourier, Grenoble, Francia.
rlobayan@unne.edu.ar

Palabras claves: Análisis Poblacional, Topología de la Densidad Electrónica, Interacciones Débiles.

El presente informe trata sobre la constitución de interacciones débiles en moléculas, sustentadas en resultados experimentales que comprueban su real existencia y su relación con los puntos críticos de enlace (bcp) dentro de la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM). Este hecho descripto ha sido cuestionado en algunos casos[1,2]. Para objetar tal cuestionamiento escogimos las interacciones tipo puente de hidrógeno (HBI) en el sistema 1,2-etanodiol como un caso de estudio. Este caso posee evidencia experimental de este tipo de interacción, pero la literatura niega la existencia del bcp asociado con lo que concluyen que la relación mencionada, HBI y bcp, no siempre se establece y de esta manera niegan este principio topológico enunciado por Bader et al.[3,4] en todo tipo de enlace; principio que según nuestra vasta experiencia hemos comprobado, al momento, sin excepciones[5]. En este reporte se muestra la existencia del bcp en este caso. Los resultados y el proceso de búsqueda de este punto crítico muestran de manera clara que la causa de la dificultad en su detección es debida a que la densidad electrónica en el espacio entre los átomos de oxígeno e hidrógeno que definen el puente presenta una variación muy poco marcada, es decir que la distribución electrónica muestra una densidad de escasa variación, es decir, es muy plana. De acuerdo con el estándar aceptado, la HBI, puede ser considerada como una interacción débil a moderada[6]. Se presentan además los valores de patrones complejos de interacción expresados por las poblaciones (2e-3c) que complementan la descripción. Los resultados refuerzan los criterios topológicos de Bader-Popelier para detectar enlaces e interacciones aún en estos casos.

Referencias:

1. Mandado, M.; Graña, A. M.; Mosquera, R. A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 4391-4396.
2. Lane, J. R.; Contreras-Garcia, J.; Piquemal, J. P.; Miller, B. J.; Kjaergaard, H. G. *J. Chem. Theor. & Comp.* **2013**, *9*, 3263-3266.
3. Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Clarendon Press, Oxford, **1994**.
4. Popelier, P. L. A. *Atoms in Molecules: An Introduction*, Pearson Educ.: London, **1999**.
5. Lobayan, R. M.; Bochicchio, R. C.; *J. Chem. Phys.* **2014**,*140*, 174302 y referencias citadas en él.
6. Grabowski S. J. *Understanding Hydrogen Bonds Theoretical and Experimental Views, Theor. & Comp. Chem. Series, RSC ,* **2020**.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ANTOCIANIDINAS: ESPECIES QUINOIDALES CARGADAS POSITIVAMENTE Y SU RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

Nicolas A. Szewczuk[1], Pablo R. Duchowicz[1], Alicia B. Pomilio[2] y **Rosana M. Lobayan[3]**

[1]Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA), CONICET, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), La Plata, 1900, Argentina. [2]Laboratorio de Química y Bioquímica Estructural, Departamento de Bioquímica Clínica, Área Hematología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 1120, Argentina. [3]Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, 3400, Argentina. rlobayan@unne.edu.ar

Palabras claves: Antocianidinas, DFT, actividad antioxidante y antimutagénica.

Las antocianinas son pigmentos hidrosolubles naturales e inocuos de frutos, hojas, flores, tallos y tubérculos. Protegen contra los efectos nocivos de la radiación UV y brindan actividad antioxidante, antiviral, antimicrobiana, antiinflamatoria, antiangiogénica y anticarcinogénica, entre otras. De todas las antocianidinas que actualmente se conocen, las más importantes son cianidina, delfinidina, malvidina, peonidina, pelargonidina y petunidina. Este trabajo involucra el estudio y comprensión del espacio conformacional de las estructuras de antocianidinas cargadas positivamente en relación con las reactividades químicas y bioactividades conocidas de estos compuestos. Por lo tanto, los confórmeros planos (P) y no planos (Z) de las tres antocianidinas hidroxiladas pelargonidina, cianidina y delfinidina se analizaron en todo el espacio conformacional en el nivel teórico B3LYP/6-311++G**. El resultado mostró once nuevos conformeros para pelargonidina, cincuenta y cuatro para cianidina y treinta y uno para delfinidina. Las estructuras quinoidales cargadas positivamente mostraron un peso estadístico significativo en el espacio conformacional, por lo que coexisten simultáneamente con otras estructuras resonantes, de modo que, bajo ciertas condiciones de reacción, las antocianidinas se comportan como estructuras quinoidales cargadas positivamente en lugar de sales de oxonio. Los cálculos del momento dipolar permanente y la polarizabilidad mostraron relaciones con la cantidad y disposición de los hidroxilos en la estructura. Además, se utilizaron cálculos teóricos para analizar los orbitales moleculares de frontera (HOMO-LUMO) de las tres antocianidinas. La concepción novedosa de este trabajo radica en que los valores de momento dipolar, polarizabilidad y HOMO-LUMO se relacionaron con la reactividad/bioactividad de estas tres antocianidinas. Las brechas de energía HOMO-LUMO fueron útiles para explicar la actividad antioxidante[1], mientras que las contribuciones porcentuales de átomos a HOMO fueron apropiadas para demostrar la actividad antimutagénica[2] como inhibidores enzimáticos, así como los requisitos estéricos y electrostáticos para formar el farmacóforo. La delfinidina fue la antocianidina con la mayor actividad antioxidante, mientras que la pelargonidina mostró la mayor actividad antimutagénica.

Referencias:

1. Duchowicz, P. R.; Szewczuk, N. A.; Pomilio, A. B. *J. Food Sci. Technol*. **2019**, *56* (12), 5518-5530.
2. Szewczuk, N. A.; Duchowicz; P. R., Pomilio; A. B. *Int. J. Quant. Struct. Relationships.* **2020**, *5* (4), 69-82.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

VALORIZACIÓN DE RESIDUOS DE LA INDUSTRIA AVÍCOLA MEDIANTE TÉCNICAS TERMOQUÍMICAS

Débora A. López, Rodrigo E. Domínguez, Jhoan F. Téllez y Elizabeth L. Moyano

Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC), Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, XHUA5000, Argentina, dlopez@unc.edu.ar

Palabras claves: Pirólisis rápida, tratamiento hidrotermal, moléculas plataforma.

Los métodos tradicionales de gestión de residuos agroindustriales como la quema y el enterramiento resultan inapropiados debido a los problemas de contaminación de agua, aire y suelo que generan.[1] En Argentina, la industria avícola, concentrada en la provincia de Entre Ríos, produce grandes cantidades de cama de pollo (CP), un residuo compuesto principalmente por cáscara de arroz. En este contexto, se proponen la pirólisis rápida y la conversión hidrotermal como tratamientos térmicos alternativos para la CP.

El residuo CP, previamente caracterizado, se valorizó mediante dos técnicas: a) pirólisis rápida (400 -700°C) y b) tratamiento hidrotermal (220 -240°C). Los biolíquidos obtenidos fueron caracterizados mediante CG-EM. Los resultados indicaron que los pirolizados se encontraban enriquecidos en compuestos aromáticos y oxigenados. Fenol y guaiacol resultaron los derivados aromáticos predominantes mientras que los ácidos grasos, principalmente ácido palmítico, fueron los principales oxigenados. Comparando estos estudios con los reportados previamente en las pirólisis de cáscara de arroz,[2] se observa que los compuestos oxigenados son de naturaleza cetónica y ésteres mientras que en los pirolizados de CP sus componentes son ácidos grasos, lo que se puede atribuir a la descomposición de la materia orgánica propia del animal presentes en la CP. Por su lado, las fracciones líquidas obtenidas por tratamiento hidrotermal estuvieron enriquecidas en ácidos grasos siendo mayoritario el ácido palmítico. Hidrocarburos de cadena larga (C9-C13) fueron obtenidos mediante esta metodología, a diferencia de la pirólisis.

Como conclusión ambas metodologías constituyen tratamientos térmicos alternativos para CP, obteniéndose líquidos enriquecidos en compuestos de alto valor agregado o moléculas plataforma. Por pirólisis se obtienen fundamentalmente fenoles, mientras que aplicando tratamiento hidrotermal se obtienen ácidos grasos. Las técnicas se diferencian en que las condiciones más suaves de temperatura en tratamiento hidrotermal favorecen la prevalencia de compuestos susceptibles a sufrir degradaciones secundarias como lo son los hidrocarburos de cadena larga y los ácidos grasos.

Referencias:

1. Bhupendra, K.; Mohammad, Y.; Maulin P. S. *Env. Res*. **2022**, *206*, 112285.
2. Téllez, J. F.; Silva M. P.; Simister R.; Gómez L. D.; Fuertes V. C.; De Paoli J. M.; Moyano E. L. *J. Anal. Appl. Pyrolysis.* **2021**, *156*, 105105.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESTUDIO DEL EQUILIBRIO TAUTOMÉRICO EN LA BASE DE SCHIFF DERIVADA DE 2-HIDROXI-1-NAFTALDEHÍDO Y 1-NAFTILAMINA MEDIANTE MÉTODOS ESPECTROMÉTRICOS Y COMPUTACIONALES

Elias López[1], Guadalupe L. Quiñoa[2], Diego D. Colasurdo[1], Sergio L. Laurella[1] y Danila L. Ruiz[1]

[1]CEDECOR (CIC, Dpto. de Química, Facultad de Cs. Exactas, UNLP, La Plata, 1900, Argentina, eliaslopez@quimica.unlp.edu.ar); [2]Facultad de Cs. Naturales y Cs. de la salud. (UNPSJB, Comodoro Rivadavia, 9000, Argentina,.

Palabras claves: Tautomerismo, Bases de Schiff, Espectroscopia UV-VIS.

Para la realización de este trabajo, se sintetizó la base de Schiff[1] (E)-1-((naftil-1-ilimino) metil) naftalen-2-ol a partir de 2-hidroxi-1-naftaldehido y 1-naftilamina. El compuesto obtenido puede presentarse como una mezcla de dos formas tautoméricas, enol-imina y ceto-enamina, interconvertibles entre sí.

Se utilizaron métodos computacionales para modelar cada tautómero, optimizar sus geometrías y obtener las energías relativas. A partir de las estructuras optimizadas se simularon los espectros UV-Vis[2,3] en distintos solventes (acetona, n-hexano y cloroformo) y se obtuvieron las longitudes de onda a la cual cada tautómero tiene un máximo de absorbancia, así como las correspondientes absortividades molares (ε).

Los espectros UV-Vis obtenidos a partir de disoluciones de la base de Schiff en acetona, *n*-hexano y tolueno, presentaron los máximos de absorción en los valores predichos teóricamente para cada solvente. A partir de las absorbancias experimentales y los ε calculados computacionalmente se obtuvieron las concentraciones de cada tautómero para cada solvente. En todos los casos se observó que la forma mayoritaria en solución es la enol-imina. La proporción de cada especie fue afectada por el solvente y la concentración analítica, aumentando la proporción de la forma ceto-enamina en los solventes menos polares y en las soluciones más concentradas. Los puentes de hidrógeno intramoleculares serían los responsables de la estabilización de la forma ceto-enamina en solventes que no puedan formar puentes de hidrógeno intermoleculares.

Referencias:

1. Schiff, H. *Ann. der Chemie und Pharm*. **1864**, *131*, 118–119.
2. Puglisi, A., Giovannini, T., Antonov, L., Cappelli, C., *Phys. Chem. Chem. Phys*. **2019,** *21*, 15504-15514
3. Salih, K.S.M. *Chemistryopen*, **2022**,*11*, e202100237.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SUPERFICIES CON ACTIVIDAD FOTODINÁMICA BASADAS EN CLORINAS

Maribel Lopez, Daniel A. Heredia y Edgardo N. Durantini

IDAS-CONICET, Departamento de Química, FCEFQyN, Universidad Nacional de Río Cuarto, Río Cuarto, X5804BYA, Argentina. mlopez@exa.unrc.edu.ar.

Palabras claves: Superficies, Clorinas, Fotosensibilizadores.

En las últimas décadas, la inactivación fotodinámica (PDI) ha mostrado gran potencial para el tratamiento antimicrobiano. En general, las clorinas son consideradas fotosensibilizadores (FS) apropiados debido a que presentan absorción intensa en la ventana fototerapéutica y eficiente actividad fotodinámica para la PDI.[1] Recientemente, existe una demanda creciente por la erradicación de los microorganismos desde sus reservorios, donde prevalecen y proliferan. Por lo tanto, es interesante diseñar y desarrollar películas antimicrobianas fotodinámicas para evitar la contaminación microbiana de superficies.

En este trabajo se obtuvieron superficies modificadas a partir de la 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorofenil)clorina ($TPCF_{20}$) y de su complejo con Zn(II) ($ZnTPCF_{20}$). Se utilizaron cubreobjetos 25 x 25 mm como superficies de vidrio (SV). Estas fueron tratadas con solución piraña y grabadas con NaOH acuoso para exponer los grupos Si-OH de su estructura. Posteriormente se realizó la modificación de las SV con aminopropiltrimetoxilano (APTS) en tolueno. Este procedimiento permitió obtener una película recubierta con grupos amina alifáticos (SV-APTS).[2] Por último, las clorinas se unieron covalentemente a SV-APTS mediante la reacción de S_NAr. Estas reacciones se realizaron sumergiendo las superficies en soluciones $1x10^{-3}$ M de los FS en *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) a 70 °C por 48 h para formar las superficies SV-APTS-$TPCF_{20}$ y SV-APTS-$ZnTPCF_{20}$. Los espectros de absorción y emisión mostraron las bandas características de las clorinas, con corrimientos batocrómicos de la banda Soret. Mediante el uso de 9,10-dimetilantraceno se estudió la capacidad de estas superficies para generar ROS en DMF. Se encontró que ambas superficies fueron capaces de producir oxígeno molecular singlete.

Estas películas fotodinámicas obtenidas a partir de clorinas pueden ser buenos candidatos para aplicaciones potenciales en PDI, principalmente para el mantenimiento de superficies asépticas.

Referencias:

1. Heredia, D. A.; Durantini, J. E.; Ferreyra, D. D.; Reynoso, E.; Lopez, E. J. G.; Durantini, A. M.; Milanesio, M. E.; Durantini, E. N. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **2021**, *225*, 112321.
2. Gidi, Y.; Bayram, S.; Ablenas, C. J.; Blum, A. S.; Cosa, G. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2018**, *10*, 39505-39511.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PREPARACIÓN FOTOQUÍMICA DE 2-HIDROXI-5-FENOXIFENONAS COMO INTERMEDIARIOS CLAVE EN LA SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE WC-9SE

Valentin Lucena[1], Sergio H. Szajnman[2] y Sergio M. Bonesi[1]

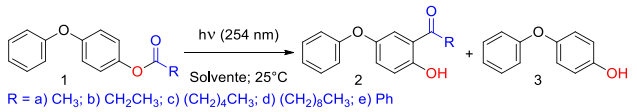
[1]Departamento de Química Orgánica, CIHIDECAR-CONICET, FCEN, UBA, Argentina.; [2]Departamento de Química Orgánica, UMYMFOR-CONICET, FCEN, UBA, Argentina. vlucena@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: Fotorreordenamiento de Fries, Fotoquímica, Seleniocianatos.

El fotorreordenamiento de Fries fue descubierto por Anderson y Reese en 1960[1] y el estudio de la fotorreacción de ésteres del 4-fenoxifenol permite obtener 2-hidroxi-5-fenoxifenonas con buenos rendimientos (Esquema 1). Además, estos compuestos son sintones útiles para la preparación de homólogos de WC-9Se (**VL-Se**) y se caracterizan por ser potentes agentes antiparasitarios (Esquema 2). En esta presentación se mostrarán los resultados preliminares.

La reacción fotoquímica de diferentes ésteres de 4-fenoxifenol se estudió en ciclohexano, metanol y acetonitrilo irradiando a 254 nm y 310 nm, obteniéndose las 2-hidroxi-5-fenoxifenonas con rendimientos buenos. Las irradiaciones se siguieron por espectroscopía UV-visible y por CG (Figura 1). Se midieron los rendimientos cuánticos de reacción (ϕ_R) obteniéndose valores que dependieron tanto del solvente de reacción como del sustituyente R. Por espectroscopía UV-visible se determinó la velocidad relativa de formación de la 2-hidroxi-5-fenoxifenona y se observó que la velocidad es más rápida en ciclohexano y acetonitrilo que en metanol. Por otro lado, se analizó el efecto del grupo R del éster sobre la velocidad relativa y se observó que cuando R es fenilo el fotorreordenamiento ocurre a una mayor velocidad que cuando R es un grupo alquilo. Finalmente, el efecto del solvente se cuantificó con el parámetro de Reichardt ($E_T(30)$).

Esquema 1.



Esquema 2.

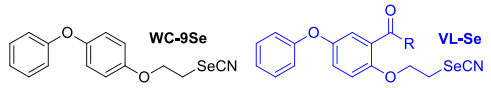
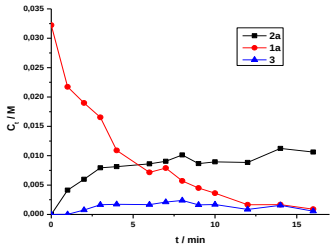


Figura 1.



Los resultados obtenidos permitieron concluir que la fotorreacción estudiada no depende de la λ^{exc}, lo que implica que se puebla el estado excitado fotorreactivo de menor energía. Variando la naturaleza del grupo R, no se observan cambios significativos en la velocidad de reacción mientras que ésta resultó ser más lenta en solventes polares próticos debido a que se estabiliza el estado excitado singulete.

Referencias:

1. Anderson, J. C.; Reese, C. B., *Proc. Chem. Soc. London,* **1960**, 217.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESTUDIOS DE RMN *IN SILICO* PARA LA ASIGNACIÓN ESTEREOQUÍMICA DE PEQUEÑOS HETEROCICLOS TENSIONADOS

Ezequiel R. Luciano[1], Milagros D. Amichetti[2], Ariel M. Sarotti[2] y María M. Zanardi[1]

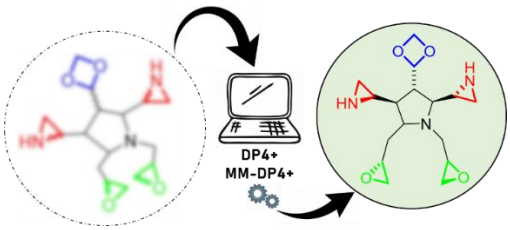
[1]Instituto de Investigaciones en Ingeniería Ambiental, Química y Biotecnología Aplicada (INGEBIO). Facultad de Química e Ingeniería del Rosario, Pontificia Universidad Católica Argentina, Av. Pellegrini 3314, (S2002QEO) Rosario, Argentina. Email: zanardi@inv.rosario-conicet.gov.ar
[2] Instituto de Química Rosario (IQUIR-CONICET-UNR), Suipacha 531, (S2002LRK) Rosario, Argentina.

Palabras claves: Elucidación Estructural, Pequeños Heterociclos, Resonancia Magnética Nuclear

Los compuestos heterocíclicos desempeñan un papel fundamental en la química orgánica contemporánea. Dentro de este grupo de moléculas, cabe destacar a los ciclos de tres y cuatro miembros, cuyas geometrías tensionadas son interesantes para su estudio.[1]

Los métodos de elucidación estructural asistidos computacionalmente son ampliamente utilizados en la actualidad. Una de las herramientas más populares para asignación estereoquímica mediante el uso de cálculos de RMN y correlación estadística es DP4+.[2] Previamente, se demostró el gran desempeño de DP4+ para la asignación de espiroepoxidos, tarea compleja de realizar experimentalmente.[3] La principal limitación para su uso es el elevado costo computacional por el requerimiento de geometrías optimizadas a nivel DFT. Por ello, el método recientemente creado MM-DP4+ surge como una alternativa apropiada por ser más económica computacionalmente, empleando geometrías optimizadas a mecánica molecular.

El objetivo de este trabajo fue analizar la influencia de la calidad de la geometría de compuestos conteniendo anillos tensionados sobre los resultados de las asignaciones estereoquímicas; y por consiguiente estudiar si el nuevo método a mecánica molecular puede emplearse como una alternativa confiable para este tipo de moléculas. Para ello, se examinó la capacidad predictiva tanto de DP4+ como MM-DP4+ sobre un diverso conjunto de compuestos heterocíclicos de tres y cuatro miembros. Se incluyeron epóxidos, aziridinas, oxetanos y azetidinas. Distintos estereoisómeros de cada uno fueron modelados computacionalmente, optimizando sus estructuras a nivel de mecánica molecular y DFT.



Referencias:

1. Azzena, U.; Carraro, M.; Pisano, L. *Chem. Heterocycl Comp*. **2018**, *54*, 380–388.
2. Grimblat N.; Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M. *J. Org. Chem*. **2015**, *80*, 12526–12534.
3. Zanardi, M. M.; Suarez, A. G.; Sarotti, A. M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1873–1879.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESTUDIOS DE ENCAPSULACION DE CURCUMINA EN VESÍCULAS UNILAMINARES DE NOVEDOSOS SURFACTANTES LIQUIDOS IONICOS

Ana A. Vega Sigler, R. Darío Falcone, N. Mariano Correa, Nahir Dib, **M. Alejandra Luna**

Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Fisicoquímicas y Naturales, Instituto para el Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS). CONICET – UNRC, Río Cuarto (CP: 5800), Argentina. mluna@exa.unrc.edu.ar

Palabras claves: Vesículas unilaminares, líquidos iónicos, curcumina.

Las vesículas son estructuras supramoleculares esféricas formadas por bicapas autoensambladas de surfactantes en solución acuosa. Estos sistemas organizados se han utilizado como vehículos para la administración de fármacos ya que son efectivos en la mejora de la solubilización, reducción de la toxicidad, etc. En este estudio se evaluó la incorporación de curcumina (CUR), un compuesto natural muy poco soluble en agua, que presenta numerosas aplicaciones medicinales, en vesículas unilaminares formadas por novedosos surfactantes líquidos iónicos (LIs). En este sentido se utilizaron vesículas formadas por dioctilsulfosuccinato de 1-butil-3-metilimidazolio (bmim-AOT), dioctilsulfosuccinato de 1-hexil-3-metilimidazolio (hmim-AOT) y bis(2-etilhexil) fosfato de metilimidazolio (imim-DEHP) (Figura 1) para evaluar la capacidad de incorporar CUR.

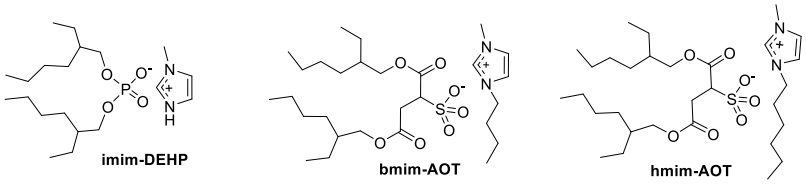


Figura 1. Estructuras químicas de los surfactantes-LIs utilizados

Mediante agitación, CUR fue disuelta en diferentes suspensiones de vesículas en agua. Paralelamente se realizó un control de CUR en agua. Se evaluó por absorción y emisión la incorporación de CUR en los diferentes sistemas. La CUR no incorporada fue separada por centrifugación y cuantificada por absorción UV-visible. Se evaluó tanto el efecto de la concentración de surfactante, como la capacidad máxima de incorporación de CUR. Los espectros de absorción para todos los sistemas mostraron un corrimiento hipsocrómico con respecto a CUR en agua. La misma tendencia se observa en los espectros de fluorescencia, además del marcado aumento en la intensidad de emisión. La cuantificación de CUR no incorporada demostró que los sistemas formados por bmim-AOT y hmim-AOT son capaces de solubilizar hasta un 40% más que el agua. Mientras que para imim-DEHP esta capacidad es menor (15%). Los resultados sugieren que CUR se incorporó en un entorno menos polar en las vesículas (bicapa) respecto del agua. La diferencia en la eficiencia de encapsulación puede explicarse por la polaridad de la bicapa: imim-DEHP >> bmim-AOT > hmim-AOT, lo cual está relacionado con la naturaleza y localización del catión en la interfaz. En consecuencia, la eficiencia de encapsulación de CUR en la bicapa sigue el orden hmim-AOT > bmim-AOT >> imim-DEHP.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PROTECCIÓN DE LACASA FRENTE A LA OXIDACIÓN FOTO-INDUCIDA MEDIANTE LA ENCAPSULACIÓN EN SISTEMAS SUPRAMOLECULARES BIOCOMPATIBLES

M. Alejandra Luna, Eugenia Reynoso, Fernando Moyano, N. Mariano Correa

Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Fisicoquímicas y Naturales, Instituto para el Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS). CONICET – UNRC, Río Cuarto (CP: 5800), Argentina. mluna@exa.unrc.edu.ar

Palabras claves: Vesículas, Lacasa, Fotoprotección

Las vesículas pueden atrapar en su interior distintas clases de enzimas con alta eficiencia y las protegen de procesos de desnaturalización y proteólisis, preservando su funcionalidad. Lacasa (LCS) es una enzima utilizada en biorremediación, principalmente en la remoción de contaminantes orgánicos, aunque su estabilidad se ve afectada por procesos de oxidación foto-inducidos que limitan su aplicabilidad en el medio ambiente. Se utilizaron vesículas grandes unilamelares (VGUs) y multilamelares (VMs) de dioleoil fosfatidilcolina (DOPC) (Fig. 1) para encapsular la enzima Lacasa (LCS), con la finalidad de ofrecer diferentes sistemas de fotoprotección. Una solución de la enzima a pH óptimo se usó para preparar las vesículas (VGUs y VMs), separando lo no incorporado por cromatografía de exclusión por tamaño. Posteriormente, se evaluó la actividad catalítica de la enzima libre en solución acuosa y confinada en las vesículas, antes y después de irradiar la enzima con luz UVB. Se utilizaron dos sustratos: siringaldacina (SYR) y rifampicina (RIF) (Fig.1). El primero es un sustrato modelo, mientras que el segundo es un antibiótico que puede presentarse como contaminante real en ambientes acuosos. La actividad enzimática se evaluó espectrofotométricamente siguiendo la aparición del producto de reacción para ambos sustratos, en función del tiempo de reacción, a pH 6 y 40°C.

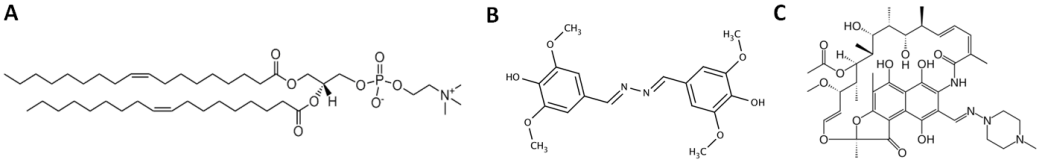


Figura 1. Estructuras químicas de **A**: DOPC, **B**: SYR y **C**: RIF.

La actividad de la enzima encapsulada en VGUs mostró una menor pérdida de la actividad luego de la irradiación, en comparación con la enzima libre. Se observó una diferencia del 15% para SYR y del 30% para RIF. Las VMs mostraron resultados similares. Esto pone de manifiesto que ambos sistemas ejercen un efecto fotoprotector y resultan de utilidad al momento de diseñar y optimizar estrategias de remediación. En especial, VMs permitirían un mecanismo más sencillo para la obtención del sistema protector, resultando más conveniente para aplicación a gran escala.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CARACTERIZACIÓN DE PINTURAS INDUSTRIALES EMPLEADAS EN ARTE MURAL CONTEMPORÁNEO

Andrea K. Poliszuk[1], Gabriel O. Ybarra[1] y **Marta S. Maier**[2]

[1]Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI). Buenos Aires, B1650WAB, Argentina, apoliszuk@inti.gob.ar;
[2]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, maier@qo.fcen.uba.ar.

Palabras claves: Copolímeros acrílicos, FTIR-ATR, Microespectroscopía Raman.

En el arte mural contemporáneo, a diferencia del arte pictórico tradicional, se emplean pinturas en dispersión acuosa de fabricación industrial y uso mayormente arquitectónico cuya formulación incorpora copolímeros acrílicos y de polivinil acetato como material aglutinante y formador de película. En este trabajo se busca caracterizar, con un enfoque multianalítico, los materiales presentes en las obras “Sapo a Contramano” (2013) del artista Martín Ron y “Fábrica CIDEC“ (2017) del colectivo artístico KeBondi, así como la composición de pinturas industriales en dispersión acuosa “tipo látex” representativas del mercado nacional.

Para el estudio del aglutinante de las pinturas comerciales se utilizó la técnica de espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier en modo reflectancia total atenuada (FTIR-ATR), la cual permitió identificar un copolímero estireno-acrílico en las tres formulaciones comerciales analizadas. Para estimar la proporción de material orgánico se realizó un análisis por termogravimetría (TGA). El análisis por microscopía electrónica de barrido con espectroscopía de rayos X dispersivos en energía (SEM-EDS) y, en forma complementaria, la aplicación de difracción de rayos X (DRX) y FTIR-ATR, permitió identificar compuestos como dióxido de titanio, carbonato de calcio y distintos tipos de aluminosilicatos, habitualmente agregados a las formulaciones como pigmentos y cargas. Mientras que los pigmentos aportan al color y poder cubriente, las cargas suelen emplearse para reducir costos.

Para el análisis de las obras murales se tomaron muestras de aproximadamente 2 mm^2 de área. Una porción de cada muestra se incluyó en resina acrílica para obtener un perfil estratigráfico de la misma, lo que permitió estudiar la técnica de ejecución y la composición elemental de cada capa mediante microscopía óptica, SEM-EDS y espectroscopía Raman. Las porciones no incluidas en resina fueron caracterizadas mediante FTIR-ATR. Los análisis mostraron un esquema multicapa en las muestras extraídas, donde se observaron diferentes materiales, entre los cuales se destacan los recubrimientos inorgánicos a base de carbonato de calcio conformando los primeros estratos, pinturas acrílicas estirenadas como constituyentes de la capa pictórica y barniz acrílico como capa de protección en el mural “Sapo a Contramano” de Martín Ron.

.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FRAGMENTACIÓN ELECTROFOTOCATALIZADA DE MODELOS DE LIGNINA

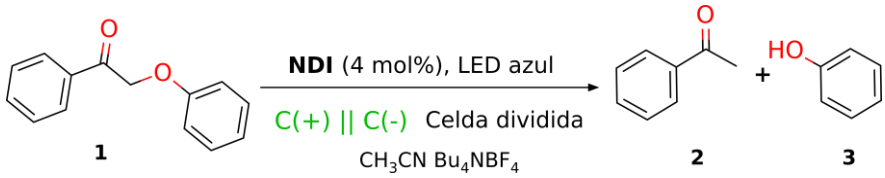
Javier A. Mamani, Akira Branca, Guillermo Brarda, María E. Budén, Marcelo Puiatti y Javier I. Bardagi

Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC-CONICET). Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, Córdoba, X5000HUA, Argentina. jibardagi@unc.edu.ar

Palabras claves: LIGNINA, ELECTRO-PET, FOTOCATÁLISIS.

La *electrosíntesis orgánica* (**EM**) y la *fotoredox-catálisis* (**PRC**) se han convertido en campos sólidos en la química orgánica sintética. Recientemente, se han desarrollado estrategias que combinan **PRC** con **EM** en la que se utilizan radicales aniones y dianiones como catalizadores.[1] Por otro lado, la lignina es un polímero natural que se reconoce como una fuente de compuestos aromáticos alternativa al petróleo. Dentro de las estrategias de depolimerización de lignina,[2] la oxidación-reducción a través de **EM** y **PRC** es interesante ya que permite realizar la ruptura del enlace más abundante en la misma (β-O-4) en condiciones suaves. En esta estrategia inicialmente se oxida el grupo Cα-OH bencílico a Cα=O seguida de la escisión reductora del enlace Cβ-O.

En este trabajo nos propusimos estudiar la etapa de fragmentación reductiva del enlace β-O-4 empleando compuestos modelo utilizando naftalenos-diimidas (**NDI**) como electrofotocatalizadores. El estudio comenzó con el compuesto **1** y fue posible obtener conversiones altas de sustrato (~80%) con 1,2 equiv de e^- teóricos (2,4 F mol^{-1}). Los rendimientos de productos fueron bajos (<43% de **2** y **3**), cuando se trabaja sin el agregado de aditivos. Luego se evaluó el efecto del agregado de donadores de hidrógeno y/o donadores de protones ($HCOOH/HCOO^-$, isopropanol) obteniéndose resultados comparables. Asimismo, se estudió el mecanismo propuesto en bibliografía utilizando DFT y TD-DFT.



Se pudo comprobar que los **NDI** son efectivos en la fragmentación del enlace β-O-4 presente en la lignina en una estrategia de electrofotocatálisis, siendo evidente la necesidad de explorar las condiciones de reacción para obtener mejor selectividad en la obtención de monómeros del tipo **2** y **3**.

Referencias:

1. Caby, S; Bouchet, L. M.; Argüello, J. E.; Rossi, R. A.; Bardagi, J. I. *ChemCatChem*, **2021**, 13, 3001–3009.
2. Chen, H.; Wan, K.; Zheng, F.; Zhang, Z.; Zhang Y.; Long, D. *Renew. Sust. Energ. Rev.*, **2021**, 147, 111217-111255.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS DE POLIDISULFUROS ADHESIVOS BASADOS EN CATECOL

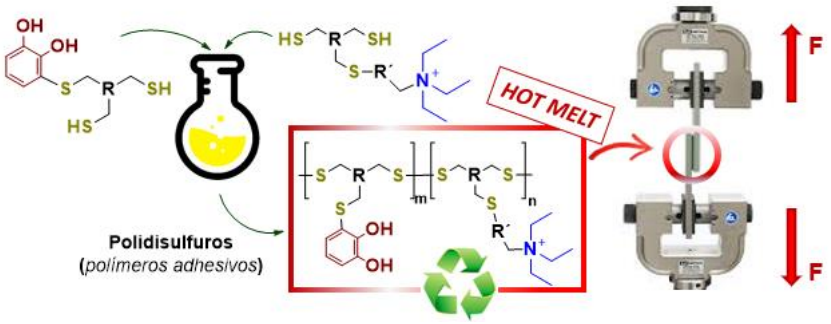
Elías Vargas,[1] Miguel A. Moreno-Villaécija,[2] Gabriel Radivoy,[1] Daniel Ruiz-Molina,[2] Fabiana Nador[1] y **Juan Mancebo-Aracil**[1]

[1] INQUISUR – Instituto de Química del Sur, (CONICET-UNS) – Grupo de Nanocatálisis y Síntesis Orgánica del Sur (NANOSYN). Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, CP: 8000 Buenos Aires, Argentina. juan.mancebo@uns.edu.ar
[2] ICN2 - Institut Català de Nanociència i Nanotecnologia, Campus de la Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, CP: 08193, España.

Palabras claves: Catecol, polidisulfuros, adhesivos.

En las últimas décadas, los biomateriales han inspirado el diseño y desarrollo de nuevos polímeros 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 derivados de catecol con un resto catiónico, siguiendo una metodología sencilla,[3] para la generación de nuevos polidisulfuros adhesivos con propiedades mejoradas. Gracias a la función catecol se logra una adhesión fuerte, donde además el resto catiónico mejora sus propiedades en medios húmedos y salinos. Estos polímeros son además adhesivos *hot melt* o termofusibles, de fácil manipulación y reutilizables, logrando fuerzas de adhesión similares a las de otros adhesivos comerciales, como los basados en cianoacrilato o resinas epoxi, pero sin los inconvenientes que presentan estos en ambientes húmedos o acuosos.



Referencias:

1. a) Ercole F.; Kim, C.; Dao N.; Tse, W.; Whittaker,M.; Caruso, F.; Quinn, J. *Biomacromolecules* **2023***, 24, 1,* 387–399 b) Casagualda, C.; Mancebo-Aracil, J.; Moreno-Villaécija, M.; López-Moral, A.; Alibés, R.; Busqué, F.; Ruiz-Molina D. *Biomimetics* **2023**, *8*(1), 3.
2. Saiz-Poseu, J.; Mancebo-Aracil, J.; Nador, F.; Busqué, F.; Ruiz-Molina, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 696-714.
3. a) Mancebo-Aracil, J. *et al Chem. Eur. J.* **2019**, *25*,12367-12379. b) Mancebo-Aracil, J.; Sedó-Vegara, J.; Ruiz-Molina, D. "*Catechol-derivatives compounds and their use*" PCT **WO2019025498.**

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESTUDIO Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS SISTEMAS VESICULARES PARA TRANSPORTE Y LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

Nelson D. Marcano Aguilera, Fernando O. Silva, Erica M. Pachón Gómez y Mariana A. Fernández

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC-CONICET), Córdoba, CP X5000HUA, Argentina. E-mail: nelson.marcano@mi.unc.edu.ar

Palabras claves: Niosomas, Surfactantes gémini, Moléculas prueba

Entre los diversos sistemas de administración de fármacos existentes se encuentran las vesículas, que son partículas coloidales compuestas por moléculas anfifílicas que rodean una fase acuosa interna. Los niosomas, una clase específica de vesículas, son formadas por tensioactivos no iónicos, y proporcionan un entorno químico versátil para la encapsulación de compuestos tanto hidrofílicos como hidrofóbicos, con amplia gama de aplicaciones en la industria cosmética, farmacéutica, y alimentaria.

En la búsqueda de generar nuevos sistemas vesiculares como potenciales transportadores de fármacos, se estudió la incorporación del surfactante gémini, didecamino cistina de sodio (SDDC), en niosomas de Tween 80 y Span 80, con el fin otorgar nuevas propiedades al sistema niosomal. Las nuevas vesículas se obtuvieron por el método de hidratación del film, en buffer a pH 7,3 y sonicación a 60°C durante 30 minutos. Los resultados de dispersión dinámica de luz (DLS) mostraron una reducción en el tamaño de los niosomas, pasando de 47 nm sin SDDC a 29 nm y 16 nm con 1,7 mM y 3 mM de SDDC, respectivamente. Estos resultados fueron corroborados por microscopia de transmisión electrónica (TEM). Se sugiere que la disminución en el tamaño de las vesículas se debe a la inserción de las cadenas hidrocarbonadas del surfactante gémini en la bicapa del niosoma, lo que altera su curvatura y reduce su radio hidrodinámico.

Se emplearon las sondas solvatocrómicas naranja de metilo (NM) y amarillo de metilo (AM) como moléculas modelo de fármacos hidrofílico e hidrofóbico respectivamente. La eficiencia de encapsulamiento (%EE), determinada por espectrofotometría UV-Visible, fue de 69 % y 55 % para AM en niosomas con y sin SDDC respectivamente. Este resultado se interpretó considerando que este colorante muy hidrofóbico, interacciona preferentemente en el dominio lipofílico de la membrana niosomal. Por otro lado, el %EE del NM fue de 47 % en niosomas y de 7% para niosomas con SDDC. La baja incorporación de este colorante en el último caso podría deberse a la repulsión entre NM (cargado negativamente) y las cargas negativas de la superficie del niosoma, aportadas por los grupos carboxilato del derivado del aminoácido cisteína en SDDC. La modificación estructural de las vesículas, permitiría así modular la capacidad de encapsulamiento de principios activos de acuerdo a su naturaleza iónica e hidrofobicidad.

Los resultados obtenidos, abren perspectivas prometedoras para el uso de estas nuevas vesículas como nanotransportadores con capacidad de respuesta redox (puente disulfuro) y modulación de la carga superficial de las vesículas (carboxilatos), generando formulaciones eficientes para la administración selectiva de agentes terapéuticos.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DISEÑO, DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE FOTOCATALIZADORES HETEROGÉNEOS DERIVADOS DE EOSINA-Y EN SÍNTESIS ORGÁNICA

M. Guadalupe Martín, Lucio R. Clavero, Sandra E. Martín, María E. Budén, Paula M. Uberman

INFIQC-CONICET-Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Córdoba, XUA5000, Argentina, e-mail: paula.uberman@unc.edu.ar.

Palabras claves: Nanopartículas de sílica, Eosina-Y, Fotocatálisis.

En los últimos años, ha surgido una estrategia innovadora para el diseño de fotocatalizadores (FC) heterogéneos basada en la incorporación de FC organometálicos y orgánicos en matrices sólidas como fibras de sílica[1] y sílica mesoporosa.[2] Al combinar las propiedades de los FC orgánicos con la reciclabilidad de los sistemas heterogéneos, se puede lograr una aplicación altamente promisoria en la síntesis orgánica sustentable.

El objetivo de este proyecto fue evaluar la actividad catalítica de FC heterogéneos sintetizados inmovilizando Eosina (**EY**) sobre nanopartículas (NPs) de sílica funcionalizadas, para luego evaluar su actividad en reacciones de Aza-Henry, reducción de nitrocompuestos y fotooxidación de dimetilantraceno (DMA). Las NPs se prepararon por hidrólisis y condensación de tetraetilortosilicato (TEOS). Posteriormente fueron funcionalizadas con (3-aminopropil)-trietoxisilano (APTES) (*Figura 1a*), y luego se inmovilizó **EY** por reacción de amidación directa (*Figura 1b*). Las NPs se caracterizaron por SEM, TEM, TGA, UV y fluorescencia de sólidos.

Se evaluó la actividad catalítica en todos los sistemas reactivos, obteniendo el producto esperado con rendimientos comparables a los alcanzados con el FC homogéneo (**EY**) (*Figura 1c*). En la reacción de Aza-Henry el catalizador SiO_2-NH-**EY** fue reutilizado por 6 ciclos sucesivos. Las NPs demostraron ser eficientes en todos los sistemas evaluados, siendo además fácilmente recuperables y reciclables.

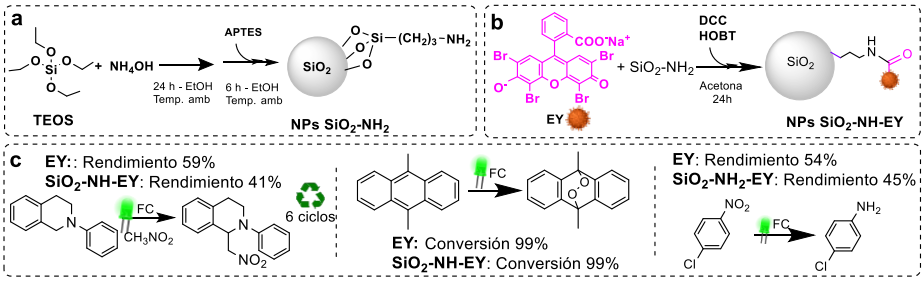


Figura 1: (a) Síntesis de NPs de sílica (b) Inmovilización de FC (c) Evaluación de la actividad catalítica

Referencias:

1. Teixeira, R. I.; de Lucas, N. C.; Garden, S. J.; Lanterna, A. E; Scaiano, J. C. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 1273-1280.
2. Soria-Castro, S. M; Lebeau, B.; Cormier, M.; Neunlist, S; Daou, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1572.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

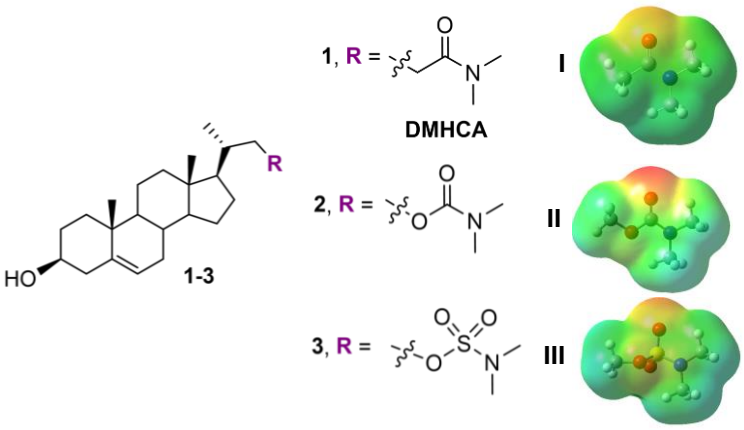
CARBAMATOS Y SULFAMATOS COMO BIOISÓSTEROS DE AMIDAS

Malena Pegenaute[1,2], Lautaro D. Álvarez[1,3], **Mario D. Martínez[1,2]** y Gerardo Burton[1,2].

[1] UMYMFOR, CONICET-UBA. [2] DQO, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. [3] DQB, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. mdmartinez@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: Bioisosterismo, amidas, ligandos esteroidales.

El bioisosterismo en química medicinal representa una herramienta útil y racional para mejorar fármacos que presentan una dada actividad biológica con limitaciones en sus propiedades ADME (administración, distribución, metabolismo y excreción). [1] Empleando herramientas de química computacional y mediante la comparación de distintas propiedades como, por ejemplo, las superficies de potencial electrostático molecular (SPEM) y momentos dipolares, entre otras, es posible comparar motivos estructurales con potencial bioisosterismo.[2] La DMHCA (**1**) es un ligando sintético del receptor nuclear de LXR; donde el grupo *N,N*-dimetil amida juega un rol clave en la unión receptor ligando.[3] Diferentes motivos estructurales fueron propuestos para remplazar amidas, sin embargo, nuestro grupo de investigación tiene particular interés en el empleo de carbamatos y sulfamatos. La elección de estos grupos funcionales se basó en los modelos simplificados **I-III** en donde la rutina de simulación computacional comprendió una optimización de geometría a nivel de teoría DFT (B3LYP/6-311+G(d,p)) y el análisis comparativo de las SPEM y los momentos dipolares. Las simulaciones por dinámica molecular de los complejos LXRβ-**2** y LXRβ-**3** utilizando AMBER 18.0 indican que ambos análogos mantendrían el modo de unión del ligando **1** interaccionando con la HIS-218 del receptor.



Referencias:

1. Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8, 2529–2591.
2. Rathi, P. C.; Ludlow, R. F.; Verdonk, M. L. *J. Med. Chem.* **2020**,63, 8778-8790.
3. Martínez, M. D.; Ghini, A. A.; Dansey, M. V.; Veleiro, A. S.; Pecci, A.; Alvarez, L. D.; Burton, G. *Bioorg Med Chem.* **2018**, *26(5)*,1092-1101.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

LÍQUIDOS IÓNICOS CON ANIONES PERFLUORADOS PARA MEJORAR LA ELECTRO-REDUCCIÓN DE OXÍGENO

María B. Martini, Rocío Borgia, Fernanda Plano, José L. Fernández y Claudia G. Adam

Instituto de Química Aplicada del Litoral (IQAL, UNL-CONICET) and Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santiago del Estero 2829 (3000) Santa Fe, Argentina. E-mail: mbmartini@fiq.unl.edu.ar

Palabras claves: Líquidos iónicos, solubilidad de oxígeno, aniones perfluorados.

Los líquidos iónicos (LIs) dan la posibilidad de variar sus propiedades realizando un sinnúmero de posibles modificaciones tanto en el catión orgánico como en el anión. Una de estas propiedades es justamente la solubilidad de diferentes gases, aspecto de gran interés en numerosos procesos tecnológicos. En particular, la disolución de oxígeno en LIs fluorados actualmente está ganando mucho interés,[1] debido a su relevancia en el proceso catódico de varias tecnologías de almacenamiento electroquímico de energía, donde una alta solubilidad de oxígeno es crucial ya que la corriente del cátodo es directamente proporcional a la concentración de oxígeno disuelto. En tal contexto, en este trabajo se sintetizaron LIs con aniones perfluorados y se los evaluaron como electrolitos (puros y en solución) para la electro-reducción de oxígeno disuelto (ORR).

Se combinó el anión perfluorononato (PFN: $CF_3(CF_2)_7COO^-$) con dos bases catiónicas, 1-metilimidazol (mim) y 1-butil-3-metilimidazol (bmim), la primera por protonación directa con el ácido perfluorononanoico dando [Hmim]PFN (sólido a TA, con T_f = 105°C), y la segunda por reacción de metátesis[2] entre [bmim]Br y la sal de plata AgPFN dando [bmim]PFN (sólido a TA, con T_f = 60°C), con la posterior separación y purificación de los productos. La ORR fue evaluada por voltametría cíclica sobre micro-electrodos de Pt en los LIs puros fundidos y en soluciones de estos LIs en 1-butil-3-metilimidazolio bis(trifluorometilsulfonil) imido ([bmim]TFSI).

De los resultados de la evaluación de la ORR en [Hmim]PFN y en [bmim]PFN (y sus soluciones en [bmim]TFSI) se verifica que las corrientes límites de reducción de oxígeno son significativamente mayores (en más del 50%) a las verificadas en otros LIs, como el [bmim]TFSI puro. Este incremento podría estar asociado a un aumento de la solubilidad de oxígeno disuelto, o a una modificación de la superficie del electrodo. No obstante, en el caso del catión prótico, la descarga del hidrógeno interfiere con la ORR. Estos resultados demuestran la potencialidad de estos nuevos LIs apróticos perfluorados como electrolitos y/o modificadores de electrodos en los cátodos de oxígeno.

Referencias:

1. Vanhoutte, G.; Hojniak, S. D.; Bardé, F.; Binnemans, K.; Fransaer, J. *RSC Adv*., **2018**, 8, 4525.
2. Bonhöte, P.; Dias A. P.; Papageorgiou, N.; Kalyanasundaram, K.; Gratzel. M. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1168.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESTUDIO TEÓRICO DE LA ACILACIÓN MEDIADAPOR ZEOLITA H-ZSM-5 EMPLEANDO CLORURO DE ACETILO COMO DADOR DE ACILO

Rodolfo A. Medina Alarcón y Pablo F. Corregidor

Instituto de Investigaciones para la Industria Química (INIQUI), Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Salta (UNSa), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Avenida Bolivia 5150, 4400 Salta, Argentina, *pablocorregidor@ing.unsa.edu.ar

Palabras claves: zeolita, acilación cloruro de acetilo, DFT.

Las reacciones de transferencia de grupos acilos son consideradas herramientas fundamentales en la química orgánica ya que permiten obtener una variedad de compuestos orgánicos con grupos funcionales diversos tales como ésteres o cetonas. Por otro lado, se ha demostrado que ciertas zeolitas presentan un interesante comportamiento catalítico, permitiendo elevadas conversiones y selectividades adecuadas. En ese sentido, en este trabajo se estudia de manera teórica la reacción de transferencia de un grupo acilo catalizada por una zeolita H-ZSM-5, empleando cloruro de acetilo como agente acilante. Se realizó un estudio teórico de la interacción entre cloruro de acetilo y un cluster de zeolita formado por 72 tetraedros con la finalidad de simular la superficie del catalizador, haciendo uso de la teoría del funcional de la densidad (DFT) empleando el funcional ωB97XD y el conjunto de bases 6-311+G(d,p), implementados en el paquete computacional Gaussian 16 que se encuentra disponible como recurso en la plataforma SeaGrid[1]. Se estudió la adsorción del dador de acilo sobre la zeolita y el posterior paso de acilación que permite generar un intermediario del tipo zeolita acetilada. Se realizó la búsqueda racional del estado de transición (ET) y se verificó su relación con los respectivos reactivos y productos en la hipersuperficie de energía potencial, implementando cálculos de coordenada intrínseca de reacción (IRC) efectuados a nivel semiempírico de cálculo. Posteriormente, se determinaron parámetros cinéticos, propiedades termodinámicas y la constante de equilibrio asociados al paso en estudio. Del cómputo de los autovalores de la matriz hessiana, se pudo obtener una única frecuencia imaginaria (-253 cm^{-1}) para la geometría del ET. A partir del mecanismo de reacción, obtenido mediante cálculos IRC, se pudo apreciar la generación de un intermediario tipo zeolita acetilada en el cual se evidencian las rupturas de los enlaces C-Cl y O-H del cloruro de acetilo y del sitio ácido del catalizador, respectivamente, como así también la generación de un enlace entre el Csp^2 del agente acilante y un átomo de O del cluster, a la vez que se genera HCl. Este reordenamiento viene asociado a valores de ΔH y ΔG de 2,46 y 3,66 kcal/mol, respectivamente, una barrera energética de 4,06 kcal/mol y una constante de velocidad de 12,6 s^{-1} a 25°C. Haciendo uso de métodos computacionales, se pudo determinar el mecanismo de reacción asociado a la generación de un intermediario tipo zeolita acetilada y los respectivos parámetros cinéticos y termodinámicos.

Referencias:

1. S. Pamidighantam y col. *Proc. Comp. Sci*. **2016**, *80*, 1927–1939.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SINTESIS, PROPIEDADES FOTOFÍSICAS Y QUIMIOSENSORAS DE DERIVADOS DE 2-AMINOPIRIMIDINAS

Marco Mellado, Marianela Saldias, Javier González, Eduardo Sobarzo-Sánchez.

Instituto de Investigación y Postgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Central de Chile, Santiago, 8330507, Chile, marco.mellado@ucentral.cl.

Palabras claves: Apagamiento Fluorescencia; Cationes Trivalentes; Enfermedades Neurodegenerativas.

Las pirimidinas son heterociclos que han sido estudiados desde el siglo pasado por su potencial aplicación en el campo farmacéutico, destacando las propiedades anti-inflamatorias, anti-cancerigenas, anti-microbianas, anti-virales, entre otras.[1,2] Sin embargo, las propiedades fotofísicas (absorción y emision), y quimiosensoras de analitos relacionados con enfermedades neurodegenerativas, es un área poco explorada. Debido a lo anterior, fueron sintetizadas las pirimidinas **4a-b** como se muestra en la **Figura 1**, con 27% y 32% de rendimiento global, respectivamente.

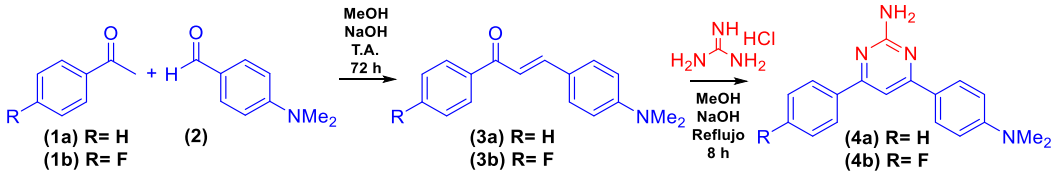


Figura 1: Síntesis de 2-aminopirimidinas para su evaluación como quimiosensor.

Las propiedades de absorción de las pirimidinas **4a-b** mostraron una longitud de onda máxima de absorción a λ_{Abs} ~360 nm, un coeficiente de absorción ε ~2900 L*Mol^{-1}*cm^{-1}. Mientras que la longitud de onda máxima de emisión a λ_{Em} ~490 nm en acetonitrilo. Al evaluar las propiedades quimiosensoras con un set de 24 cationes, se obtuvo que las soluciones cambian de color y se apaga la emisión con la adición de cationes trivalentes (Al^{3+}, Cr^{3+} y Fe^{3+}) y algunos divalentes (Cu^{2+} y Hg^{2+}) después de 1 minuto de incubación. Este fenómeno podría ser explicado por la formación espontánea de un complejo en solución.[3] Estos resultados podrían ser el punto de partida para el desarrollo de quimiosensores que permitan el monitoreo intracelular de estos analitos involucrados en el desarrollo y evolución de algunas enfermedades neurodegenerativas como Parkinson.

Referencias:

1. Odom A.L., McDaniel T.J. *Accounts Chem. Res*. **2015**, 48 2822–2833.
2. De Coen L.M., Heugebaert T.S.A., Garcia D., Stevens C.V., *Chem. Rev.* **2016**, 116, 80–139.
3. Mellado, M., Sariego-Kluge, R., González, C., Díaz, K., Aguilar, L.F., Bravo, M.A. *J. Mol. Struct.* **2020**, 17, 128430.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

INTERACCIONES DE ENLACES DE HIDRÓGENO DEL TIPO $CF_2H\cdots O$

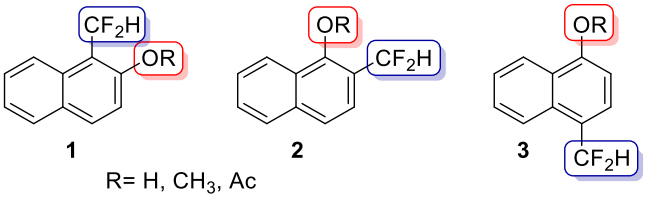
Rosana I. Misico,[1,2] Franco N. Villella,[1] Mario D. Martínez[1,2]

[1]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, C.A.B.A., Argentina; [2]UMYMFOR-CONICET, C.A.B.A., Argentina. misicori@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: bioisosterismo, difluorometilo, enlaces de hidrógeno.

Se ha propuesto que el grupo CF_2H actúa como un dador de enlaces de H y, por lo tanto, es considerado un posible "bioisóstero lipofílico" de grupos hidroxilo y tiol.[1] Si bien el CF_2H se ha introducido en el diseño de fármacos para alterar las propiedades farmacocinéticas, como la permeabilidad de la membrana, la afinidad de unión y la estabilidad metabólica, solo unas pocas investigaciones experimentales han explorado las interacciones de los enlaces de hidrógeno del grupo CF_2H en la fase condensada.[2] En particular resulta de gran interés estudiar dichas interacciones sobre compuestos fenólicos, debido a su papel en la prevención de diversas enfermedades degenerativas.

Con el objeto de aplicar estrategias de bioisosterismo sobre dicha familia de compuestos, generar nuevas estructuras con actividad biológica relevante y de responder algunas preguntas claves con respecto a las interacciones de los enlaces de H del grupo CF_2H, hemos iniciado el estudio de las interacciones $CF_2H\cdots O$. Para esto, a partir de los naftoles correspondientes, se sintetizaron los derivados **1**-**3** con el fin de estudiar la capacidad del grupo CF_2H en participar como dador/aceptor de enlaces de hidrógeno, analizando los valores de constantes de acoplamiento heteronucleares ^nJ(H,F) y ^nJ(C,F) experimentales obtenidas por RMN.[2-3] Adicionalmente se investigó el efecto de los enlaces de H en los modos de estiramiento de los enlaces O–H y CF_2–H mediante espectroscopía IR de los compuestos que forman enlaces de H intramolecular (**1**-**2**) como los que no (**3**).



Referencias:

1. Zafrani, Y.; Yeffet, D.; Sod-Moriah, G.; Berliner, A.; Amir, D.; Marciano, D.; Gershonov, E.; Saphier, S. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 797–804.
2. Sessler, C. D.; Rahm, M.; Becker, S.; Goldberg, J. M.; Wang, F.; Lippard, S. J *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9325–9332.
3. Aneesa, F.; Rajanna, K.C.; Kumar, Y.A.; Arifuddin, M. *Org. Chem. Int.* **2012**; Article ID 289023, 7 pages.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CARACTERIZACIÓN FISICOQUÍMICA DE NUEVAS SALES DE TIOCONAZOL

Aldana B. Moroni[1], Elena Pérez-Mayoral[2] ,Diego F. Lionello[3],Daniel R. Vega[3],Teodoro S. Kaufman[1], Natalia L. Calvo[1]

[1]Instituto de Química Rosario (IQUIR-CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR, Rosario, 2000, Argentina; [2]Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica, UNED, Madrid, 28015, España; [3]Departamento Física de la Materia Condensada, Centro Atómico Constituyentes, CNEA, Buenos Aires, 1650, Argentina. E-mail: moroni@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: Tioconazol, sales, caracterización

Tioconazol (TCZ) es un antifúngico imidazólico de amplio espectro, cuya baja solubilidad acuosa afecta la eficacia de sus formulaciones farmacéuticas.[1] Para poder mejorar esta característica se obtuvieron sales de TCZ con ácido oxálico (TCZ·OxH), ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (TCZ·Ts) y ácido maleico (TCZ·MalH), las cuales fueron caracterizadas multidimensionalmente mediante difracción de rayos X de polvo (PXRD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), espectroscopía en el infrarrojo medio (MIR) acoplada a un accesorio reflectancia total atenuada (ATR) y velocidad de disolución intrínseca (IDR).

En el análisis por PXRD se observó que las sales presentaron un difractograma de picos característicos, libres de señales de sus precursores, indicando en cada caso la formación de una nueva forma sólida pura. Los estudios de DSC y TGA establecieron que las sales de TCZ poseen una mayor estabilidad térmica que el fármaco base. En las curvas de DSC, TCZ·Ts presenta un único evento endotérmico con T_{onset}: 134,0ºC asignable a su fusión ya que no se observa pérdida de peso por TGA, mientras que TCZ·MalH exhibe un evento endotérmico con T_{onset}: 110,2ºC, seguido de una exoterma y de una endoterma de descomposición (según TGA). En cambio, TCZ·OxH presenta una temperatura de fusión superior a las otras (T_{onset}: 155,5ºC) pero transcurre con degradación de acuerdo a TGA. Por otro lado, los espectros MIR-ATR de las nuevas sales mostraron diferencias entre sí y con sus componentes individuales, particularmente en la región de la huella dactilar (1600–600 cm^{-1}).[1,2] Para evaluar el desempeño farmacéutico de las sales, se llevó a cabo una prueba de IDR, utilizando TCZ (IDR: $5,3 \times 10^{-3}$ mg cm^{-2} min^{-1}) como fármaco de comparación. El tosilato (TCZ·Ts) presentó el mejor desempeño con un valor de IDR de 0,6 mg cm^{-2} min^{-1} (aumentando casi 113 veces la solubilidad de TCZ), mientras que las sales de ácidos dicarboxílicos tuvieron un menor desempeño con respecto a la sal sulfónica, con IDR: 0,2 mg cm^{-2} min^{-1} para TCZ·OxH, y 0,4 mg cm^{-2} min^{-1} para TCZ·MalH.

Estos resultados indican que la formación de estas nuevas sales de TCZ dio por resultado nuevas fases sólidas con propiedades mejoradas en cuanto a su estabilidad y solubilidad, lo cual podría dar lugar a formulaciones farmacéuticas más eficaces.

Referencias:

1. Calvo, N.L.; Alvarez, V.A.; Lamas, M.C.; Leonardi, D. *J. Pharm. Anal*. **2019**, *9*, 40-48.
2. Bolla, G.; Nangia, A. *CrystEngComm*. **2018**, *20*, 6394-6405.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CATÁLISIS FOTOREDOX CON LUZ VISIBLE EMPLEANDO DERIVADOS DE PARAROSANILINA: APLICACIÓN EN LA SÍNTESIS DE AgNPs Y LA GENERACIÓN DE ROS

Diana V. Ochoa[1,2], Marjorie A. Mejía[1,2], **Juan C. Mundo-Zuna**[2] y Willber D. Castro-Godoy[1].

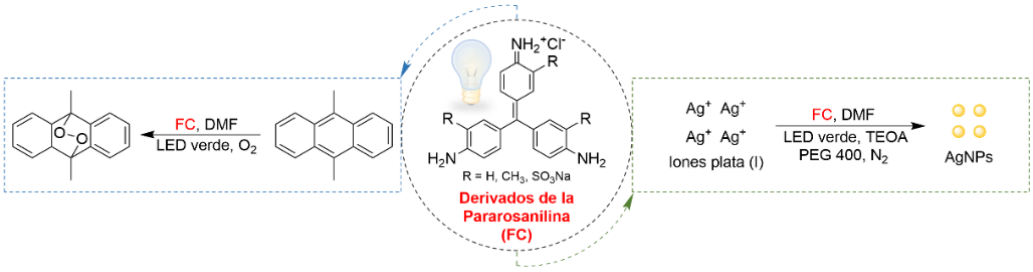
[1]CENSALUD-UES, Dpto. de Química, Física y Matemática, Facultad de Química y Farmacia, Universidad de El Salvador, Final Av. Mártires y Héroes del 30 de Julio, San Salvador, El Salvador.
[2]Dpto. de Bioquímica y Contaminación Ambiental, Facultad de Química y Farmacia, Universidad de El Salvador, Final Av. de Mártires y Héroes del 30 de Julio, San Salvador, El Salvador. (juan.mundo@ues.edu.sv)

Palabras claves: Colorantes orgánicos, Nanopartículas, Especies reactivas de oxígeno.

El uso de la luz visible para promover transformaciones orgánicas se ha desarrollado enormemente en años recientes, esto debido a que la luz visible se considera un reactivo ideal desde el punto de vista de la química verde[1]. Por otra parte, muchos colorantes orgánicos han sido empleados como fotocatalizadores en catálisis foto-redox demostrando ser una herramienta versátil en síntesis orgánica[2].

Las nanopartículas (NPs) son una amplia clase de materiales que incluyen sustancias particuladas, de dimensión inferior a 100 nm. El tamaño de las NPs influye en las propiedades fisicoquímicas de una sustancia, por lo cual se emplean para la administración de fármacos, la detección química, la detección de gases, y otras aplicaciones[3]. Por otro lado, las especies reactivas de oxígeno (ROS) son especies químicas formadas por la reducción incompleta del oxígeno. Estas especies químicas participan en fenómenos biológicos y químicos, por lo que la exploración de generadores de ROS beneficia a sectores industriales relevantes[4].

En este trabajo se emplearon colorantes orgánicos derivados de la pararosanilina como fotocatalizadores para llevar a cabo la síntesis de nanopartículas de plata (AgNPs) mediante la reducción fotoquímica de iones plata, además se estudió la generación de ROS mediante la oxidación del 9,10-dimetilantraceno. En ambos casos los colorantes estudiados llevaron a cabo exitosamente los procesos fotocatalíticos descritos.



Referencias:

1. Anastas, P.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*. **1998**.
2. König, B. *Eur. J. Org. Chem*. **2017**, 1979-1981.
3. Khan, I.; Saeed, K.; Khan, I. *Arabian J. Chem.* **2019**, *12*, 908-931.
4. Yang, B.; Chen, Y.; Shi, J. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 4881−4985.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

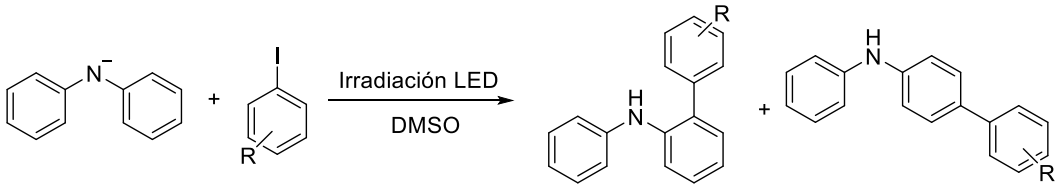
ESTUDIO FOTOFÍSICO Y REACTIVIDAD DEL ANIÓN DIFENILAMIDURO BAJO A IRRADIACIÓN LED

Juan J. Olmos Campo, Lydia M. Bouchet, Juan E. Argüello.

INFIQC-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, UNC, Córdoba, X5000HUA, Argentina, juan.olmos.campo@mi.unc.edu.ar

Palabras claves: Difenilamina, fotofísica, $S_{RN}1$.

Se conoce que los nucleófilos centrados en nitrógeno pueden reaccionar con diferentes halogenuros de arilo por un mecanismo de sustitución nucleofílica radicalaria unimolecular ($S_{RN}1$). De hecho, este mecanismo fue descubierto explorando las reacciones del anión amiduro (H_2N^-) con 5- y 6-halopseudocumenos.[1] Empleando aniones aril amiduros ($ArNH^-$) se obtienen productos de sustitución tanto en el anillo aromático como sobre el átomo de nitrógeno. En os últimos años, König y colaboradores desarrollaron una metodología libre de catalizador de (hetero)-arilación de derivados de anilina, mediante la implementación de luz visible (LED azul) y a temperatura ambiente, para dar los productos de *para*- y *orto*- sustitución. En este trabajo se llevó a cabo la C-H sustitutción del anión difenilamiduro (**1**) en posiciones *orto*- y *para*- al átomo de N del mismo, utilizando halogenuros de arilo y alquilo. Las mismas fueron realizadas bajo irradiación LED, utilizando DMSO como solvente y atmosfera de nitrógeno.



Por su parte se estudió mediante técnicas de fluorescencia el comportamiento del anión **1**, donde se determinó que la emisión y el rendimiento cuántico de fluorescencia de 1 disminuyen en presencia de los halogenuros orgánicos. En la presente comunicación también se exploró la superficie de energía potencial para la reacción de adición radical-nucleófilo empleando herramientas de modelado molecular para logran un mejor entendimiento de la regioquímica de esta reacción de foto-sustitución.

Referencias:

1. (a) Peñéñory, A. B.; Argüello, J. E.; *Handbook of Synthetic Photochemistry*, Albini, A., Fagnoni, M., Eds., Wiley-VCH: Weinheim. **2010**, *10*, 319-351. (b) Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Peñéñory, A. B.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71-168.
2. Marzo, L.; Wang, S.; König, B.; *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5976–5979.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PROPIEDADES FLUORESCENTES DE DERIVADOS BROMADOS DEL ÁCIDO 3-HIDROXIQUINURÉNICO

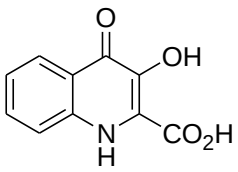
Guido A. Oppezzo[1], Sergio D. Ezquerra Riega[1,2], M. Mercedes Blanco[1], Hernán B. Rodríguez[2], Camila Peluso[1], Patricio G. Andres Giordano[1], Valentina Failla Salaverry[1], Nahuel Bouzas[1], M. Sol Shmidt[1]

[1]Dto. de Ciencias Químicas, Instituto de Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia (InTecFyB, UBA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (C1113AAD), CABA, Argentina; [2]Dto. de Química Inorgánica, Analítica y Química Física, Instituto de Química, Física de los Materiales, Medio Ambiente y Energía (INQUIMAE, CONICET-UBA), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (C1428EHA), CABA, Argentina. sshmidt@ffyb.uba.ar

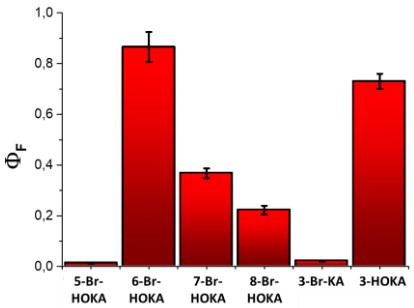
Palabras claves: Sonda fluorescente, 4-quinolinona

La preparación de 6-halo-4-quinolinonas-2-carboxilatos de metilo, sus ácidos y sus 3-hidroxiderivados nos permitió evaluar las propiedades fluorescentes de tres familias relacionadas con el 3-HOKA (ácido 3-hidroxi-4-quinolinona-2-carboxílico), un compuesto que posee propiedades fluorescentes, comportamiento biocompatible, y representa una sonda fluorescente muy promisoria. Presentamos la síntesis y evaluación de las propiedades fluorescentes de derivados monobromados en posiciones 5 a 8 del 3-HOKA, para establecer la influencia de la posición sustituyente sobre las propiedades fotofisicas, especialmente sobre la fluorescencia.

La síntesis se realizó mediante hidroaminación de acetiléndicarboxilato de metilo con 2-, 3-, o 4-bromoanilina y posterior heterociclación con el reactivo de Eaton (P_2O_5/CH_3SO_3H). Los ácidos 3-hidroxilados se obtuvieron empleando la reacción de oxidación de Elbs. La capacidad de emisión de fluorescencia de los bromo derivados se estudió en dos solventes distintos, buffer fosfato pH=7,4 y DMSO. Los Φ_F en DMSO resultaron ser nulos o muy bajos (<5%) mientras que la capacidad de emisión se incrementa significativamente en buffer fosfato. Los Φ_F en medio acuoso se encuentran significativamente afectados por la posición del halógeno sustituyente, destacándose el 6-Br-3-HOKA con Φ_F = 0,85 ± 0,05. Adicionalmente, se confirmó que la hidroxilación en posición 3 resulta indispensable para la obtención de sondas fluorescentes derivadas del ácido quinurénico.



3-HOKA



XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO Y CRISTALOGRÁFICO DE DERIVADOS DE ÁCIDO QUINURÉNICO

M. Sol Shmidt[1], M. Florencia Martini[3,4], **Guido A. Oppezzo**[1,2], Juan. M. Lázaro Martínez[1,4], Florencia Di Salvo[5,6], Albertina G. Moglioni[3,4], M. Mercedes Blanco[1,2]

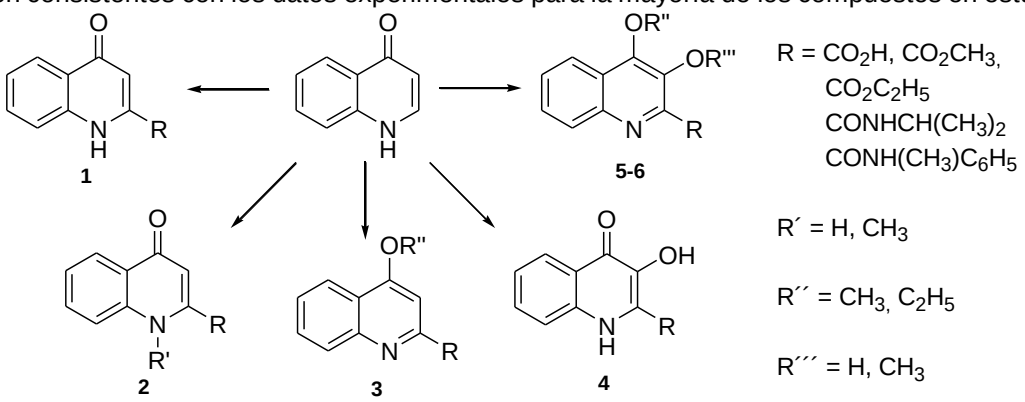
[1]Dto. de Ciencias Químicas, [2]Instituto de Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia (InTecFyB, UBA), [3]Cátedra de Química Medicinal, [4]Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA, CONICET-UBA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (C1113AAD), CABA, Argentina. [5]Dto. de Química Inorgánica, Analítica, Química Física, [6]Instituto de Química, Física de los Materiales, Medio Ambiente y Energía (INQUIMAE, CONICET-UBA), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (C1428EHA), CABA, Argentina. mblanco@ffyb.uba.ar

Palabras claves: 4-quinolinonas, RMN, DRX.

El núcleo heterocíclico 4-quinolinona se encuentra en una amplia variedad de compuestos debido a sus propiedades biológicas. En este tipo de estructuras existe equilibrio tautomérico entre la forma 4-quinolinona y la forma 4-hidroxiquinolina, que determina sus propiedades físicoquímicas y biológicas. Un conjunto de 4-quinolinonas escasamente estudiadas son aquellas que derivan del ácido quinurénico (ácido 4-quinolinona-2-carboxílico, KYNA, **1**, R = CO_2H). Profundizamos el estudio de esta familia de compuestos sistematizando el patrón espectroscópico por RMN como una herramienta para definir la estructura predominante considerando las diferentes formas tautoméricas en equilibrio prototrópico. El análisis se realiza con 4-quinolinonas N u O-alquiladas, así como derivados que contienen grupos carbonilo de diferente naturaleza química en posición 2. También se estudian los derivados hidroxilados en la posición 3 y los derivados O-alquílicos en las posiciones 3 y 4.

La sustitución sobre el N o el O en el C4 permitió caracterizar las estructuras límite del sistema tautomérico, espectroscópica y cristalográficamente. Cuando existe la posibilidad, en solución prevalece la forma carbonílica. Por ss-RMN se evidencia la predominancia del tautómero carbonílico en estado sólido amorfo.

En el caso particular del 3-HOKA (**4**, R = CO_2H), se observa que el desplazamiento químico en ss-RMN para el C4 es menor que en solución, indicando alguna mayor contribución del tautómero enólico. El mismo comportamiento enólico se observa en el análisis del DRX de monocristal del 3-HOKA. Los espectros obtenidos por simulación mediante Gaussian-GIAO fueron consistentes con los datos experimentales para la mayoría de los compuestos en estudio.



XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

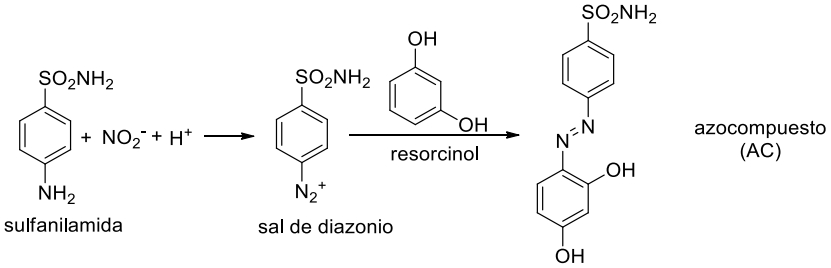
DESARROLLO DE KITS SENSORES DE ANIONES CONTAMINANTES BASADOS EN MEMBRANAS POLIMERICAS DE ORIGEN NATURAL

Carla M. Ormachea, Agustín Nazzar y Cristian Ferretti

IQAL (UNL-CONICET), Laboratorio Fester – QUIMICA ORGANICA (FIQ), Universidad Nacional del Litoral, 3000 Santa Fe, Argentina. cormachea@fiq.unl.edu.ar

Palabras claves: nitrito, quimiosensor, film polimérico

El uso de sensores químicos colorimétricos y fluorescentes constituye uno de los métodos más utilizados para la determinación de agentes contaminantes en agua debido a su alta selectividad y sensibilidad, rápido tiempo de respuesta, simplicidad, portabilidad y versatilidad. Por su parte, la reacción de Griess, es un sistema que se basa en la generación de un azocompuesto coloreado a partir de una sal de diazonio generada por la presencia de iones NO_2^-. La intensidad del color que tome la muestra dependerá de la concentración de aniones NO_2^-.



El sistema dio buena respuesta espectral tanto por espectroscopía UV-Vis como por fluorescencia. El mismo puede ser utilizado también para la detección de NO_3^-, si previamente se realiza una reducción con zinc metálico en medio acido. Este sistema sensor evaluado en fase líquida, fue posteriormente incorporado en un film polimérico compuesto de carboximetilcelulosa sódica (CMC), con el objetivo de ser utilizado como reservorio de los reactivos requeridos para llevar a cabo la cuantificación de los aniones en estudio. Se optimizaron las condiciones de preparación de dicho film, y se evaluó su uso en muestras de agua. Los resultados indican que fue posible desarrollar un kit sensor selectivo basado en membranas de CMC que representa una alternativa real al uso de otros sistemas que requieren mayores etapas de procesamiento de las muestras.

Referencias:

1. Wanga Q., Yu L., Liu Y., Lin L., Lu R., Zhu J., He L., Lu Z. *Talanta* **2017,** 165, 709-720.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS DE UNA DIADA BODIPY-FULLERENO Y SU APLICACIÓN EN LA INACTIVACIÓN FOTODINÁMICA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Yohana B. Palacios[1], Ariel M. Sarotti[2], Sofía C. Santamarina[1], Daniel A. Heredia[1] y Andrés M. Durantini[1]

[1]IDAS-CONICET, Departamento de Química, FCEFQYN, Universidad Nacional de Río Cuarto, Río Cuarto, 5800, Córdoba, Argentina. E-mail: ypalacios@exa.unrc.edu.ar
[2]IQUIR-CONICET, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, 2000, Argentina.

Palabras claves: Fullereno, BODIPY, *Staphylococcus aureus*

La inactivación fotodinámica (PDI) ha surgido como una terapia alternativa para el tratamiento de infecciones microbianas. Un factor esencial para mejorar la eficiencia antimicrobiana de esta terapia es el desarrollo de nuevos agentes fototerapéuticos con propiedades fisicoquímicas y fotodinámicas adecuadas. Los derivados de fullereno C_{60} son una de las familias de fotosensibilizadores (FS) más utilizados, ya que estos compuestos pueden producir especies reactivas de oxígeno eficientemente.[1] Sin embargo, el fullereno C_{60} posee un bajo coeficiente de absorción molar en la región visible, lo que limita su uso como FS. Esta desventaja puede superarse mediante la unión covalente de antenas recolectoras de luz a la unidad fullereno C_{60}.[1] En este marco, se sintetizó una díada BODIPY-fullereno (**B-C_{60}**) con el objetivo de mejorar la absorción del C_{60} en la región visible y potenciar su capacidad de fotoinactivar bacterias. En esta diada, el BODIPY actúa como antena captadora de luz visible y donor de energía/electrones; mientras que el fullereno se desempeña como aceptor y convertidor de espín por entrecruzamiento de sistemas. **B-C_{60}** se obtuvo a partir de una secuencia sintética de cuatro pasos y con buenos rendimientos de reacción. La rotación restringida alrededor del enlace simple que conecta la unidad BODIPY a la fullerenopirrolidina condujo a la formación de dos atropisómeros. Los mismos fueron completamente caracterizados a través de espectroscopia RMN y estudios de DFT. La caracterización espectroscópica de absorción y emisión de **B-C_{60}**, se realizó en tolueno y acetonitrilo (ACN). En los espectros de fluorescencia, se observó que **B-C_{60}** presentó una emisión débil respecto a su unidad BODIPY constitutiva, demostrando una desactivación del estado excitado singlete del BODIPY por parte del C_{60}. Los estudios de actividad fotodinámica demostraron que **B-C_{60}** tiene un rendimiento cuántico de producción de oxígeno singlete cercano a la unidad en tolueno, y se reduce a la mitad en dimetilformamida (DMF). Esto es consecuencia de un proceso de transferencia de electrones intramolecular favorecido en el medio más polar, lo que a su vez coincide, con el mayor aporte de radical anión superóxido en DMF. Ensayos de PDI en suspensión líquida y a nivel de bacteria individual sobre *S. aureus* demostraron una eficiente acción antimicrobiana de la diada. Estos resultados revelan la potencial aplicación de **B-C_{60}** como un FS efectivo para la erradicación de este patógeno.

Referencias:

1. Heredia, D. A.; Durantini, A. M.; Duranitni, J. E.; Durantini, E. D. *J. Photochem. Photobiol. C* **2022**, *51*, 100471.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

MODULACIÓN DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR DE PORFIRINAS PARA MEJORAR LA ACTIVIDAD FOTOSENSIBILIZANTE ANTIMICROBIANA

Edwin J. González López, **Yohana B. Palacios**, Andrés M. Durantini, Edgardo N. Durantini y Daniel A. Heredia.

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

Palabras claves: Porfirinas, Carácter Anfifílico, Inactivación Fotodinámica.

El aumento de la resistencia a los antibióticos de las bacterias es considerado por la Organización Mundial de la Salud como una de las principales amenazas que enfrenta la salud pública en la actualidad. Por lo tanto, es imprescindible avanzar en el desarrollo de nuevas terapias y agentes antibacterianos para combatir y mitigar el advenimiento de patógenos resistentes a los fármacos. En este sentido, la inactivación fotodinámica (PDI) de microorganismos es una terapia antimicrobiana confiable para tratar un amplio espectro de infecciones complejas. El desarrollo de nuevos fotosensibilizadores (FS) con propiedades fisicoquímicas adecuadas es un factor clave a considerar en la optimización de esta terapia. En este marco, este trabajo presenta el diseño, síntesis y caracterización de dos porfirinas funcionalizadas con diferentes números de cadena fluorocarbonadas que incrementan el carácter lipofílico. Posteriormente estos dos macrociclos fueron derivatizados con grupos precursores de cargas positivas (aminas terciarias que pueden adquirir cargas positivas en un medio acuoso por protonación a pH fisiológico). De esta manera se obtuvieron cuatro porfirinas con diferentes patrones de sustitución. Las unidades (grupos aminos y cadenas fluorocarbonadas) fueron introducidas con el objetivo de evaluar el efecto que tiene el número de centros catiónicos y el carácter anfifílico sobre la eficiencia de los FS en la fotoinactivación de microorganismos. Los espectros de absorción de los cuatro macrociclos presentaron las bandas Soret (~ 420 nm) y Q (500-700 nm) características de las porfirinas. En lo que respecta a sus propiedades de emisión, los derivados presentaron rendimientos cuánticos de fluorescencia entre 0,1 y 0,15. Por otra parte, a partir de la utilización de diferentes atrapadores de especies reactivas de oxígeno (ROS) se determinaron las propiedades fotodinámicas de los macrociclos tetrapirrólicos. Todos los compuestos fueron capaces de generar ROS, tales como radical anión superóxido y oxigeno singlete. Las propiedades fotofísicas y fotodinámicas fueron prácticamente independientes del patrón de sustitución del macrociclo. Sin embargo, el número de cargas y cantidad de cadenas fluorocarbonadas, tuvo un efecto notable en la eficiencia de los FS en los tratamientos de PDI. La estructura con tres centros catiónicos y una cadena fluorocarbonada fue la que presentó mayor actividad antimicrobiana (inactivación superior al 99.9999 %) frente a *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Los resultados de PDI indican que el patrón de sustitución (número de centros catiónicos y cadenas fluorocarbonadas) afecta a la capacidad antibacteriana del FS, por lo que, estos hallazgos ayudan a optimizar las estructuras fotosensibilizadoras para mejorar la PDI.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

IMPACTO DE LOS SUSTITUYENTES HALOGENADOS EN EL CALCULO DE RMN Y SU INFLUENCIA EN LA ASIGNACIÓN ESTRUCTURAL POR DP4+

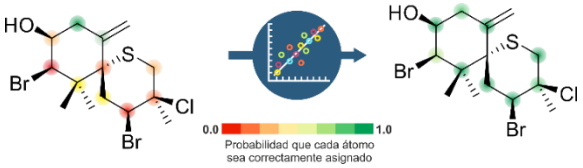
Lucas Passaglia[1,2], María M. Zanardi[2] y Ariel M. Sarotti[1]

[1]Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR) and Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario, República Argentina. Email: passaglialucas95@gmail.com.; [2]Instituto de Investigaciones en Ingeniería Ambiental, Química y Biotecnología Aplicada (INGEBIO), Facultad de Química e Ingeniería del Rosario, Pontificia Universidad Católica Argentina, S2002QEO Rosario, Argentina

Palabras claves: Compuestos halogenados, DP4+, RMN.

La elucidación de la estructura molecular es un proceso clave tanto en la química sintética como de productos naturales. Los métodos basados en cálculos cuánticos de los desplazamientos químicos de RMN como DP4+, han demostrado ser un excelente complemento para la determinación de una amplia variedad de productos naturales constituidos por átomos de C, H, O y/o N.[1] Si bien esta metodología ha sido utilizada en la elucidación de moléculas conteniendo otros elementos como S, P, Cl y Br, aún no había sido estudiada la forma correcta de abordar estos casos.[2] Debido al conocido “efecto del átomo pesado”, a medida que los elementos crecen en tamaño, aumenta considerablemente la incertidumbre en el cálculo de las propiedades electrónicas del sistema. Este efecto surge como consecuencia de la omisión de la contribución del efecto spin-órbita de los efectos relativistas, los cuales son raramente incluidos en los cálculos DFT. La magnitud de este efecto aumenta al descender por la tabla periódica, y se hace particularmente notable a partir del tercer período. Debido a la magnitud asociada a estos errores, la recomendación general para trabajar con este tipo de sistemas es excluir las señales de resonancia de los carbonos unidos directamente a dichos núcleos, evitando así señales potencialmente conflictivas que podrían afectar la calidad de la asignación. Si bien la técnica recomendada es de sencilla aplicación, excluye una fuente valiosísima de información, especialmente cuando el carbono que contiene al átomo pesado constituye un estereocentro o es cercano a uno, generando incertidumbre en la asignación de sistemas polihalogenados.

En este trabajo se propuso evaluar el impacto de estos errores en la asignación estereoquímica de compuestos conteniendo Br y/o Cl mediante DP4+. Con el objetivo de encontrar la metodología óptima para la asignación de compuestos halogenados, se evaluaron distintas estrategias para el tratamiento de los datos. Entre ellas, se desarrollaron y evaluaron métodos multi-paramétricos, aplicando los parámetros estadísticos [μ,σ,ν] de las distribuciones de errores obtenidos mediante el modelado molecular de una base de datos de compuestos halogenados. Alternativamente, se evaluaron metodologías que utilizan métodos de estándar múltiple para el cálculo más preciso del desplazamiento de núcleos vecinos al halógeno para calcular de manera más precisa el desplazamiento de núcleos adyacentes al halógeno. Mediante la combinación de estrategias, se desarrolló un método altamente efectivo (*Halo*-DP4+) que permitió asignar correctamente la totalidad de los compuestos halogenados evaluados en este trabajo.



Referencias:
1. Grimblat, N.; Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12526–12534.
2. Marcarino, M. O.; Cicetti, S.; Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M. *Nat. Prod. Rep*. **2022**, 39, 58.
3. Lodewyk, M. W.; Siebert, M. R.; Tantillo, D. *J. Chem. Rev*. **2012**, 112, 1839

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

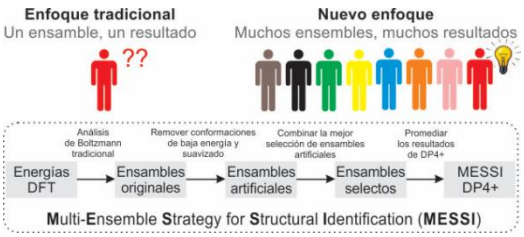
MESSI: UN NOVEDOSO MÉTODO DE AIGNACION ESTRUCTURAL DE MOLÉCULAS FLEXIBLES Y POLIHIDROXILADAS

Maribel O. Marcarino[1], **Lucas Passaglia**[1,2], María M. Zanardi[2] y Ariel M. Sarotti[1]

[1]Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR) and Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario, República Argentina. Email: passaglia@iquir-conicet.gov.ar
[2]Instituto de Investigaciones en Ingeniería Ambiental, Química y Biotecnología Aplicada (INGEBIO), Facultad de Química e Ingeniería del Rosario, Pontificia Universidad Católica Argentina, S2002QEO Rosario, Argentina

Palabras claves: RMN, DP4+, Compuestos polihidroxilados.

La elucidación de la estructura molecular es una etapa crucial en el proceso de descubrimiento de nuevos productos químicos. Los métodos cuánticos acoplados a herramientas estadísticas de toma de decisión se han consolidado en la comunidad científica como un complemento eficiente de la espectroscopía de RMN experimental.[1] En particular, DP4+ se ha destacado entre estos métodos debido a su excelente capacidad predictiva para moléculas relativamente rígidas y con estereocentros cercanos.[2] El desafío se encuentra en poder determinar la estructura tridimensional de moléculas altamente flexibles, funcionalizadas con grupos capaces de formar redes de interacciones de hidrógeno intramoleculares (IHB). En estos casos, los métodos DFT más populares tienden a sobredimensionar la estabilidad de las conformaciones con múltiples IHB, aun cuando se utilizan modelos estándar de solvatación implícita. La sobreestimación de la contribución de estas conformaciones impide reproducir de manera acertada los paisajes conformacionales, fundamentalmente para representaciones en solventes próticos como D_2O o CD_3OD. Esto tiene un impacto negativo en la precisión de los desplazamientos químicos calculados de RMN.[3] Teniendo en consideración que aproximadamente el 40 % de los medicamentos de la base de datos ChEMBL contienen la función –OH, incrementándose al 69 % si hablamos de entidades clasificadas como productos naturales, se torna crucial encontrar una solución que permita determinar la estructura de estos sistemas complejos.



Para resolver estos casos desarrollamos un nuevo método de identificación estructural que proporciona resultados excelentes y rápidos de asignación *in silico* denominado MESSI (*Multi Ensambles Strategy for Structural Identification).* Este método se basa en modular las energías calculadas por DFT para distorsionar (y corregir) la distribución conformacional inexacta del sistema, construyendo un conjunto de ensambles modificados. Basados en la teoría de la sabiduría de la multitud afirmamos que las probabilidades DP4+ promediadas a partir de las calculadas para cada uno de los ensambles brindan un mejor y más confiable resultado, comparado con el obtenido con el procedimiento estándar de un único ensamble. Este trabajo se ha automatizado mediante el desarrollo de una aplicación en Python que permite realizar la correlación de información de manera rápida y sencilla. Se encuentra disponible en https://github.com/Sarotti-Lab/MESSI, incluyendo instrucciones y tutoriales.

Referencias:

1. Marcarino, M. O.; Zanardi, M. M.; Cicetti, S.; Sarotti, A. M. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1922–1932.
2. Grimblat, N.; Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12526–12534.
3. Zanardi, M. M.; Marcarino, M. O.; Sarotti, A. M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 52–56.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

APROVECHAMIENTO INTEGRAL DE LA CÁSCARA DE SOJA: PRODUCCIÓN DE LEVOGLUCOSENONA Y CARBÓN ACTIVADO

Beatriz E. Pava Gómez, Ariel M. Sarotti, Rolando A. Spanevello y Alejandra G. Súarez

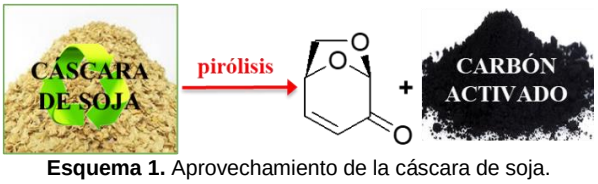
Instituto de Química Rosario, CONICET-UNR, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, S2002LRK, Argentina, E-mail: pavagomez@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: Cáscara de soja, Levoglucosenona, Carbón activado.

En Argentina el proceso de extracción del aceite de la soja genera como subproducto más de 400 mil toneladas anuales de cáscara de soja. Nuestro trabajo fue centrado en el aprovechamiento de este residuo lignocelulósico. Una forma de aprovecharlo es sometiéndolo a una pirólisis selectiva produciendo bioaceite y carbón, Esquema 1. En el bioaceite, es posible encontrar varios compuestos orgánicos, destacándose la levoglucosenona, una cetona bicíclica quiral, que genera interés industrial por sus grupos funcionales reactivos, que permiten desarrollar compuestos bioactivos, intermediarios sintéticos e inductores quirales. Por otra parte, la biomasa carbonizada puede ser aprovechada como carbón activado para la biorremediación de aguas contaminadas.

Para determinar las condiciones óptimas de pirólisis para la producción de levoglucosenona se realizaron una serie de experimentos que permitieron identificar los factores significativos, seguido de la construcción de una superficie de repuesta por diseño central compuesto que dio la condición óptima. Los resultados mostraron que el sumergir la cáscara con H_3PO_4 (2,5 % p/p) y pirolizarla al vacío a 310 °C por 20 min, genera hasta 3,5 g de levoglucosenona por cada 100 g de celulosa que contenga la cáscara pre-tratada. Posteriormente, la levoglucosenona fue aislada por destilación al vacío con una pureza de 95 % p/p (comercializable). Estas condiciones sirvieron de base para el escalado del proceso a piloto, con el fin de probar su posible aplicabilidad industrial. El horno piloto tiene una capacidad de procesar hasta 2,5 kg de cáscara en 1 h y 15 min produciendo 2,5 g de levoglucosenona por cada 100 g de celulosa que contenga la cáscara pre-tratada.

Por otra parte, la biomasa carbonizada fue activada. Se usaron diseños estadísticos de experimentos, el diseño factorial completo para la identificación de variables significativas y el diseño central compuesto para encontrar las condiciones óptimas. Los resultados indican que la activación de 1 g de biomasa carbonizada con 1 g KOH, pirolizada a 330 °C en atmósfera de nitrógeno, por 3 h y 40 min, llega a alcanzar un equilibrio de adsorción-desorción de 577 mg azul de metileno / g carbón siguiendo el comportamiento de la isoterma de Langmuir, valor comparable o superior a los carbones activados comerciales.



Esquema 1. Aprovechamiento de la cáscara de soja.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

REMOCIÓN DE CIPROFLOXACINA Y TIABENDAZOL USANDO CARBÓN ACTIVADO PROCEDENTE DE CÁSCARA DE SOJA

Beatriz E. Pava Gómez, Ariel M. Sarotti, Juan A. Arancibia, Gabriela A. Ibáñez, Rolando A. Spanevello y Alejandra G. Súarez

Instituto de Química Rosario, CONICET-UNR, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, S2002LRK, Argentina, E-mail: pavagomez@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: Remoción, Carbón activado, Adsorción.

La ciprofloxacina es un antibiótico sintético utilizado para el tratamiento de infecciones bacterianas en humanos y animales. Este puede ingresar al sistema acuático por un metabolismo incompleto, por efluentes de sus fabricantes o de hospitales. La presencia de antibióticos en las fuentes de agua puede conducir al desarrollo de bacterias resistentes, algo extremadamente dañino para la salud humana. El tiabendazol es un fungicida, que cuando es utilizado gran parte penetra a las capas más profundas del suelo, entrando al sistema acuático a través de la erosión del suelo o por escorrentías de agua, causando contaminación y afectando la salud humana.

Los dos compuestos anteriores tienen en común que son solubles en agua y difíciles de degradar o separar por los métodos de potabilización convencionales; por ello, es de nuestro interés encontrar alternativas para su tratamiento. Nuestro grupo de investigación desarrolló un carbón activado con gran capacidad de adsorción (577 mg azul de metileno / g carbón). Este carbón fue evaluado frente a estos dos compuestos (Figura 1), adsorbiendo 350 mg ciprofloxacina / g carbón y 318 mg tiabendazol / g carbón siguiendo el comportamiento de la isoterma de Langmuir. Estas capacidades de adsorción fueron superiores o similares a otras reportadas en la literatura de carbones generados de otras fuentes de biomasa (200-400 mg / g carbón).[1,2] Así mismo fue estudiada la cinética y las posibles fuerzas de interacción que tiene el carbón frente a estos analitos para poder adsorberlos del agua.

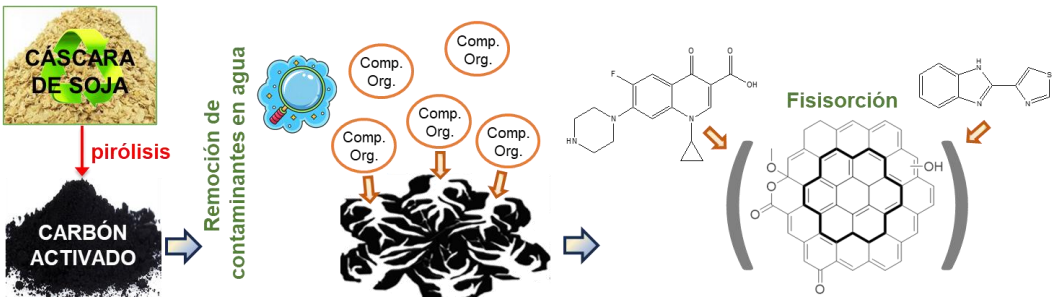


Figura 1. Remoción de ciprofloxacina y tiabendazol con carbón activado derivado de cáscara de soja.

Referencias:

1. Sun, Y.; Li, H.; Li, G.; Gao, B.; Yue, Q.; Li, X. *Bioresour. Technol.* **2016**, *217*, 239–244.
2. Zhen, X.; Yu, Y.; Shi, M.; Zhu, S.; Yan, T.; Yue, Z. *Surfaces and Interfaces.* **2022**, *28*, 1-13.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

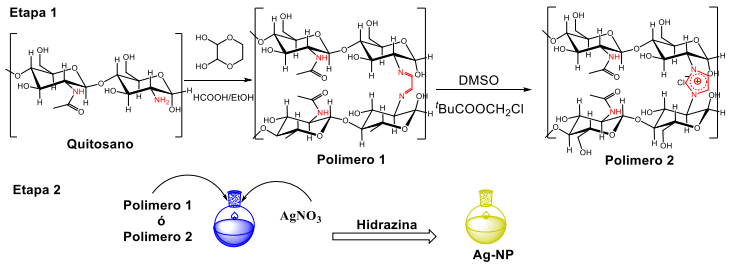
SOPORTES CATALÍTICO SÓLIDO DERIVADOS DEL QUITOSANO CON NANOPARTÍCULAS DE PLATA

Luis Felipe Pedroza[1] , N. Mariano Correa[1], Gustavo Silbestri[2] ,Fernando Moyano[1]

[1]Instituto para el Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS); (CONICET – UNRC). Departamento de Química. Universidad Nacional de Río Cuarto. Río Cuarto 5800. lpedrozag@unrc.edu.ar; [2]Instituto de Química del Sur (INQUISUR), Universidad Nacional del Sur, CONICET, Av. Alem 1253, Bahía Blanca,8000, Argentina.

Palabras claves. Quitosano, Nanopartículas de plata, Soportes catalíticos sólidos.

Las nanopartículas de plata (Ag-NPs) siguen en auge debido a sus propiedades, químicas, electrónicas y magnéticas. Mientras que el uso de polímeros naturales y biodegradables como quitosano y homólogos, han despertado interés para estabilizar diferentes NPs. En la búsqueda de crear un bio-soporte catalítico que provea una gran superficie y permita una fuerte interacción metal-soporte, en este trabajo, se propone sintetizar dos polímeros, los cuales estarán presentes en la generación y estabilización de las Ag-NPs. El primer polímero (Polímero 1) se sintetizó, mediante la reacción de condensación sobre la amina desacetilada, para obtener una diimina. El segundo polímero (Polímero 2), se sintetizó a través la ciclación sobre la diimina sintetizada previamente. Los polímeros obtenidos fueron caracterizados por espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR). La banda a 2364 cm^{-1} corresponde al modo vibracional de la imina y confirma la formación del polímero 1. Mientras que, la formación del polímero 2 se confirma por las bandas del estiramiento C-N aromático localizadas en la región de 1410-1380 cm^{-1}



En presencia de los polímeros 1 y 2 las Ag-NPs fueron sintetizadas por reducción del metal precursor con hidrazina, bajo condiciones suaves de reacción. Las NPs en los polímeros fueron caracterizadas mediante espectroscopia UV-visible y FTIR. Los espectros de absorción muestran el plasmón superficial característico (~410-430 nm), el cual es característico de Ag-NP y mostraron estabilidad por más de un mes. Mediante FTIR, en presencia de las Ag-NPs, existen cambios en las bandas correspondientes a los enlaces C=C y C=N de los derivados poliméricos, posiblemente debido a la interacción con las Ag-NP. En conclusión, se generaron dos soportes poliméricos catalíticos, sólidos y estables, con Ag-NPs y los mismos se caracterizaron parcialmente por diferentes técnicas.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PIRÓLISIS EN FASE GASEOSA DE TRIFLUOROMETIL-PIRROLO SULFONAS: ANÁLISIS DE PARÁMETROS DE ARRHENIUS

Diana C. Pinilla Peña[1], Elizabeth G. Gonzales[1], Mariana A. Grbich[1],Federico J. Velazco[1], María I. L. Soares[2], Teresa M.V.D. Pinho e Melo[2], Liliana B. Pierella[3] y **Walter J. Peláez**[1]

[1]INFIQC-CONICET, Dpto. de Fisicoquímica, Fac. de Cs. Qcas., UNC, X5000HUA Córdoba, Argentina. [2]Dpto. de Química, Universidad de Coímbra, 3004-535 Coímbra, Portugal. [3]CITeQ-CONICET-UTN, Maestro López esq. Cruz Roja Argentina, 5016, Córdoba, Argentina. E-mail: dpinilla@unc.edu.ar

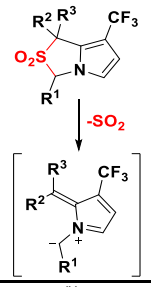
Palabras claves: Trifluorometilpirroles, fase gaseosa, parámetros termodinámicos.

El estudio de las reacciones térmicas de trifluorometil pirroles ha generado gran interés, debido a que estos han demostrado tener importante acción insecticida.[1] La presencia del grupo CF_3, permite además, incrementar la estabilidad metabólica, la biodisponibilidad y las interacciones entre estos heterociclos y diferentes proteínas.[2] Por otro lado, la reactividad de los azafulvenos trifluorometilados, formados por extrusión de dióxido de azufre desde las correspondientes pirrolo-sulfonas ha sido muy poco explorada en comparación a la reactividad de los azafulvenos generados desde sus contrapartes carboximetilados.[3] Con el objetivo ampliar los conocimientos sobre la reactividad de estos intermediarios,[2] y su participación en reacciones pericíclicas, es que se realizó un profundo análisis de las reacciones en fase gaseosa dinámica (*Flash Vacuum Pyrolysis*, *FVP*) de trifluorometil-pirrolo sulfonas **(1a-d).** Las *FVP* se realizaron entre 200-375°C, con el objetivo de determinar el set de parámetros termodinámicos que caracterizan a la reacción y evaluar el efecto del sustituyente sobre la reactividad. En tabla 1 se muestra la relación entre el porcentaje de **1a-d** recuperado y la temperatura de reacción. Los resultados revelan que la sulfona que posee mayor grado de sustitución presenta mayor estabilidad. Además, los parámetros experimentales obtenidos indican que para la reacción de formación del azafulveno correspondiente, figura 1, se requieren entre 124-137 kJ/mol. Para corroborar estos resultados, se realizaron cálculos teóricos del proceso de extrusión de SO_2 con el programa Gaussian16.

Tabla 1. Porcentaje de recuperación de sustratos en las FVP.[(a)]

T °C	1a	1b	1c	1d
200	100,0	100,0	-------	100,0
225	88,0	86,0	100,0	95,0
250	59,0	71,0	97,0	74,0
275	34,0	50,0	79,2	47,7
300	14,0	10,0	58,3	30,0
325	0	0	20,8	-------
350	-------	-------	13,1	-------
375	-------	-------	0	-------

Figura 1. Sulfonas estudiadas.[(b)]



[(a)]Determinado por RMN-^{1}H utilizando 2,4-dinitro benceno. [(b)] **1a**: R_1=CH_3, R_2=R_3=H. **1b**: R_1=R_2=R_3=H. **1c**: R_1=H, R_2=R_3=CH_3. **1d**: R_1=Ph, R_2=R_3=H.

Referencias:

1. Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev*. **2005**, *105*, 827–856.
2. Peláez W.J.; Pepino, A.J.; Argüello, G.A.; Pinho e Melo, T.M.V.D. *Tetrahedron Letters* **2013**, *69*, 3646-3655.
3. Soares, M.I.L., Pinho e Melo, T.M.V.D. *Current Microwave Chemistry*, **2014**, *1*, 22-32.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

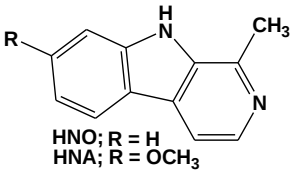
INTERACCIÓN SUPRAMOLECULAR ENTRE CICLODEXTRINAS Y DERIVADOS DE LAS β-CARBOLINAS

Pedro J. Peña H. y Alicia V. Veglia

Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC) CONICET
Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, X5000HUA, Córdoba, Argentina, aveglia@unc.edu.ar

Palabras claves: fluorescencia, exaltación, validación.

El harmano (**HNO**) y la harmina (**HNA**) son compuestos derivados de las β-carbolinas, con notables propiedades farmacológicas. Actúan como inhibidores de la enzima monoaminooxidasa y mejoran la memoria y el aprendizaje, convirtiéndolos en prometedores candidatos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. Además, son reconocidas por su presencia en la naturaleza, encontrándose en varias plantas de interés etnobotánico. Estos compuestos tienen una estructura luminiscente útil para desarrollar métodos analíticos que podrían mejorarse con el empleo de receptores como las ciclodextrinas (**CD**), oligosacáridos cíclicos de α-D-Glucosa de conformación toroidal y cavidad hidrofóbica que les permite formar complejos supramoleculares (quimiosensores).



En este estudio, se evaluó la interacción de **HNA** y **HNO** con los macrociclos α-**CD** e hidroxipropil-β-**CD** (**HPβCD**) mediante espectroscopía de fluorescencia (**F**). A concentraciones bajas de estos receptores (1 mM) a pH neutro, se observó una notable mejora de la **F** para la **HNA**, lo cual no fue observado con **HNO** incluso variando las concentraciones de receptores y el pH del medio. Las constantes de asociación obtenidas fueron (5,0 ± 1,0) x 10^3 M^{-1} para el sistema **HNA-HPβCD** y (2,5 ± 0,9) x 10^3 M^{-1} para **HNA-αCD** a 25 ºC y pH= 6,994, con una relación de rendimientos cuánticos de fluorescencia entre el analito complejado y el libre de (1,31 ± 0,09) x 10^3 y (1,6 ± 0,3) x 10^3, respectivamente.

Por consiguiente, se desarrolló una metodología analítica para el sistema **HNA-αCD** con un límite de detección de (1,56 ± 0,02) nM, valor comparable con los reportados utilizando otras técnicas analíticas más complejas. Además, el método fue validado en agua de canilla y orina humana, obteniendo una eficiente recuperación del analito. Estos resultados indican la participación del grupo -OCH_3 en la formación del complejo supramolecular.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

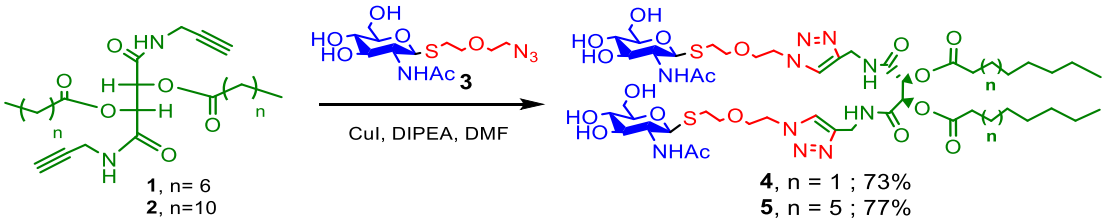
SINTESIS DE COMPUESTOS ANFIFILICOS CON RESIDUOS DE β-TIO-N-ACETILGLUCOSAMINA SOBRE PLATAFORMAS DE ÁCIDO TARTÁRICO

Vicente L. Peña García[1,2], Pablo H. Di Chenna[2], María Laura Uhrig[1].

[1]Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Química Orgánica, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, Intendente Güiraldes 2160, C1428EHA, Buenos Aires, Argentina, mluhrig@qo.fcen.uba.ar; [2]CIHIDECAR-UBA-CONICET; [3]UMYMFOR-UBA-CONICET.

Palabras claves: Anfifílicos, ácido L-tartárico, autoensamblado.

Resultados previos obtenidos en nuestro grupo mostraron que el ácido L-tartárico es una plataforma conveniente para el acceso a compuestos anfifílicos con buenas propiedades de autoensamblado.[1] En este trabajo presentamos la síntesis y caracterización de los compuestos **4** y **5**, que poseen residuos de tio-β-*N*-acetilglucosamina enlazados a plataformas de tartaramidas funcionalizadas con ácidos grasos de 8 y 12 C respectivamente. Primeramente se obtuvieron los derivados **1** y **2** por acilación de una N,N'-dialquinil-tartaramida. Por otra parte, se preparó el derivado **3** mediante un protocolo *one-pot* a partir de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-acetamidoglucosa y tiourea en presencia de $BF_3.Et_2O$, seguido de reacción con 1-azido-2-(2-iodoetoxi)etano.[2] Finalmente, por reacción *click* de las plataformas hidrofóbicas **1** y **2** con **3** se obtuvieron los productos buscados **4** y **5** con rendimientos del 73 y 77% respectivamente. Resultó interesante observar que mientras el compuesto **4** formó un sistema de autoensamblado estable en agua (hidrogel), el compuesto **5** generó un organogel estable en DMSO, ambos con un Tg = 52 °C. Microscopía SEM sobre los xerogeles reveló la presencia de redes fibrilares entrecruzadas. Experimentos de reología evidenciaron propiedades mecánicas típicas de un gel para los sistemas autoensamblados de **4** y **5**. También se evaluó la capacidad de estos compuestos de interaccionar con la lectina de germen de trigo (WGA) a través de un método turbidimétrico. En ambos casos se observó un aumento en la absorbancia como resultado de la aglutinación entre **4** o **5** con la proteína, proceso que se inhibe por el agregado de una solución de GlcNAc a la solución.



Referencias:

1. Cano, M. E; Di Chenna, P. H.; Lesur, D.; Wolosiuk, A.; Kovensky, J.; Uhrig, M. L. *New J.Chem.* **2017**, *41*, 14754-14765.
2. Cristófalo, A.E.; Montenegro, H. O.; Cano, M. E.; Uhrig, M. L. In *Carbohydrate Chemistry, Proven Synthetic Methods*, CRC Press, **2020**, *27*, Vol. 5, pp. 215-225.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

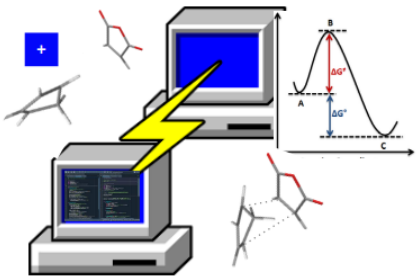
EXPLORACIÓN EXHAUSTIVA DE NIVELES DE TEORÍA DFT PARA LA PREDICCIÓN CUANTITATIVA DE REACTIVIDAD EN REACCIONES DE DIELS-ALDER

José A. Pérez,[1,2] María M. Zanardi[2] y Ariel M. Sarotti[1]

[1] Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR) and Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531 (S2002LRK), Rosario, República Argentina. [2] Instituto de Investigaciones en Ingeniería Ambiental, Química y Biotecnología Aplicada (INGEBIO), Facultad de Química e Ingeniería del Rosario, Pontificia Universidad Católica Argentina, S2002QEO Rosario, Argentina, email: perezmendoza@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: DFT, Diels-Alder, reactividad.

Las reacciones Diels-Alder han sido ampliamente estudiadas y representan un buen modelo para la predicción de propiedades químicas por medio de cálculos computacionales. La utilización de modelos químicos cuánticos para la descripción, simulación y predicción de propiedades de las reacciones Diels-alder son de gran utilidad en el entendimiento cualitativo y cuantitavo para estas transformaciones químicas.[1] Dichas aplicaciones son importantes para el desarrollo de métodos asistidos por computadora para la síntesis orgánica, diseño racional de catalizadores,[2] y química bioortogonal.[3]



En este trabajo de investigación se propuso evaluar la capacidad predictiva de diferentes métodos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT). Para ello, se simularon las energías de Gibbs de activación ($\Delta G^{\ddagger}$) de numerosas reacciones, combinando diferentes dienos (ciclopentadieno, ciclohexadieno, butadieno, furano, etc) y dienófilos (ciano etilenos con diferente grado de sustitución, benzoquinona, naftoquinona, anhidrido maleico, etc). Cada reacción fue modelada empleando 672 niveles de teoría diferentes por combinación de un conjunto de variados funcionales, funciones base y modos de solvatación. Empleando un script de Python desarrollado en nuestro grupo se logró automatizar gran parte del proceso de procesamiento y análisis de la información.

Los resultados demostraron una gran dependencia y heterogeneidad en las predicciones de los diferentes niveles de teoría, las que a su vez dependen del sistema en estudio. En este trabajo se discutirá minuciosamente la influencia de los diferentes parámetros en estudio, con el objetivo de encontrar un nivel universal que permita una predicción fiable, para ser posteriormente usado en diseño racional de catalizadores.

Referencias:

1. Ess, D.; Jones, G.; Houk, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2337–2361.
2. Gerosa, G.; Spanevello, R.; Suárez. A.; Sarotti, A. *J. Org. Chem*. **2015**, 80, 7626−7634.
3. Tang, S.; Shi, Y.; Guo, Q. *Org. Biomol. Chem*. **2012**, 10, 2673-2682.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

OPTIMIZACIÓN DE DÍADAS PORFIRINA-BODIPY PARA LA ELIMINACIÓN DE PATÓGENOS

M. Eugenia Pérez, M. Elisa Milanesio y Edgardo N. Durantini.

IDAS-CONICET, Departamento de Química, FCEFQYN, Universidad Nacional de Río Cuarto, Río Cuarto, 5800, Argentina, meperez@exa.unrc.edu.ar.

Palabras claves: Porfirina, BODIPY, Inactivación fotodinámica.

La resistencia antimicrobiana se ha agravado en los últimos años. Una terapia alternativa para controlar infecciones es la inactivación fotodinámica (PDI) [1]. Esta terapia combina un fotosensibilizador (FS), luz y oxígeno para producir especies reactivas de oxígeno (ROS) que conducen a la muerte celular. Las porfirinas han contribuido significativamente al desarrollo de la PDI. Sin embargo, estos compuestos tienen una absorción baja en la región central del espectro visible. Para mejorar la captación de la luz pueden utilizarse estructuras capaces de actuar como antena [2].

En este trabajo se sinterizaron tres díadas porfirina-BODIPY. En estas estructuras el BODIPY actúa como una antena captadora de luz visible y como un dador de energía, mientras que la porfirina actúa como un aceptor de energía y como un generador de ROS. Se obtuvo una díada neutra **P-BDP1** y dos díadas precursoras de carga positiva, **P-BDP2** y **ZnP-BDP2,** que contienen una amina terciaria capaz de protonarse a pH fisiológico. Además, la formación de complejo con Zn(II) favorece la generación de ROS. Los espectros de emisión de fluorescencia revelan una desactivación del estado excitado del BODIPY por parte de la porfirina mayor al 95%. Los resultados cinéticos muestran que la actividad fotodinámica de las díadas se encuentra potenciada respecto a la de sus unidades de porfirina, presentando una producción elevada de $O_2(^1\Delta_g)$, $O_2^{\bullet-}$ y una fotooxidación eficaz del aminoácido L-triptófano. Los estudios realizados en micelas de AOT señalan que **P-BDP2** y **ZnP-BDP2** presentan un porcentaje de asociación mayor al 95%. Los experimentos de PDI en células bacterianas indicaron que las díadas actúan principalmente mediante un mecanismo de acción fotodinámico de tipo II. Además, estas díadas se comportan como FSs más efectivos que las porfirinas en la erradicación de bacterias. Así, la estructura neutra **P-BDP1** resultó ser más eficiente para erradicar *S. aureus* resistente a meticilina, mientras que el FS precursor de carga positiva **P-BDP2** fue el más efectivo para eliminar *E. coli.* Por el contrario, su estructura homóloga **ZnP-BDP2** resultó ser menos efectiva debido al fotoblanqueo. Estas díadas representan una arquitectura molecular prometedora para aumentar la acción fotodinámica de las porfirinas debido al efecto antena de la unidad de BODIPY en la erradicación de patógenos.

Referencias:

1. Durantini, A. M.; Heredia, D. A.; Durantini, J. E.; Durantini, E. N.; *Eur. J. Med. Chem*. 2018, 144, 651-661.
2. Agazzi, M. L.; Ballatore, M. B.; Durantini, A. M.; Durantini, E. N.; Tomé, A. C.; *J. Photochem. Photobiol. C: Rev.* 2019, 40, 21-48.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

EXPLORACIÓN IN SILICO DEL POTENCIAL DE POLIFENOLES EN LA INHIBICIÓN DE LIPASAS

Paula Barbero,[1] **Natalia B. Pigni[1,2]**

[1]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, CP 5000, Argentina; [2]Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos Córdoba, ICYTAC-CONICET-UNC, Córdoba, CP 5000, Argentina, npigni@unc.edu.ar

Palabras claves: Alimentos, Flavonoides, MM-GBSA

Los polifenoles comprenden un gran grupo de metabolitos vegetales presentes en muchos alimentos y con una amplia diversidad química. Si bien muchos estudios apuntan a sus beneficios sobre la salud humana, los mecanismos moleculares continúan sin ser elucidados. Este trabajo es parte de un proyecto que pretende indagar sobre el rol de los polifenoles en el contexto de la obesidad, un problema socio-sanitario de creciente importancia a nivel global.[1] La inhibición de lipasas, con medicamentos como orlistat, es una de las opciones terapéuticas disponibles. Las lipasas son enzimas encargadas de hidrolizar los triglicéridos de la dieta, al inhibir este proceso se reduce drásticamente la absorción de grasas. En este contexto, muchos estudios destacan los efectos beneficiosos de polifenoles,[2] abriendo la posibilidad de proponer nuevos ingredientes para alimentos funcionales, e incluso nuevos fármacos. La química computacional permite estudiar las interacciones entre los polifenoles y ciertas enzimas clave del metabolismo. En este trabajo se planteó explorar el modo de unión de distintos polifenoles al sitio activo de la lipasa pancreática porcina (PDB: 1ETH). Se construyó una librería de ligandos tomando como referencia una base de datos con casi 500 polifenoles presentes en alimentos,[3] incluyendo diversos grupos como flavonoides, lignanos, estilbenos y ácidos fenólicos. Se combinaron metodologías de *docking*, dinámica molecular (DM) y cálculos de energía libre (MM-GBSA) utilizando la plataforma Schrödinger.[4] El análisis de *docking* mostró que la mayoría de los compuestos estudiados son capaces de unirse al sitio activo de la enzima. Al reordenar las poses mediante los cálculos de MM-GBSA, unas 200 resultaron con energías de unión más favorables que el inhibidor de referencia, principalmente correspondientes al grupo de los flavonoides. Los análisis de DM permitieron evaluar la estabilidad de la unión, demostrando interacciones con residuos clave como Phe78, Asp80, Ser153 e His264 (estos dos últimos, parte de la tríada catalítica). Este estudio proporciona información valiosa sobre el rol de los polifenoles en la inhibición de lipasas.

Financian: FONCYT (PICT 2020-2971) y CONICET (PIP 2021-11220200101422CO). El software es accesible gracias a la colaboración con el Prof. José Gascón (UConn, EEUU).

Referencias:

1. Vasileva, L. V.; Marchev, A. S.; Georgiev, M. I. *Food Chem. Toxicol.* **2018**, 121, 173–193.
2. Singh, M.; Thrimawithana, T.; Shukla, R.; Adhikari, B. *Futur. Foods* **2020**, 1–2, 100002.
3. *http://phenol-explorer.eu* (marzo **2023**).
4. Schrödinger Release 2022-1, Schrödinger, LLC, New York, NY, **2022**.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

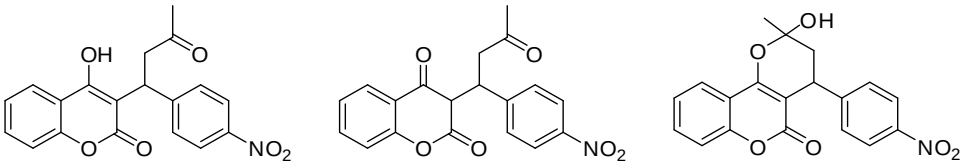
ESTUDIO DEL EQUILIBRIO TAUTOMÉRICO DEL ACENOCUMAROL

Federico A. Siri[1,2], Sofia Huggias[2], Patricia Bolla[2], Sergio L. Laurella[1] y **Matías N. Pila**[1]

[1]CEDECOR: Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, 1900, Argentina, sllaurella@hotmail.com.
[2]CINDECA: Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas Dr. J . Ronco" CONICET CICPBA UNLP, La Plata, 1900, Argentina, pbolla@quimica.unlp.edu.ar

Palabras claves: acenocumarol, estructura, equilibrio.

El acenocumarol es un derivado de la 4-hidroxicumarina usado como anticoagulante oral para el tratamiento o prevención de desórdenes tromboembólicos con acción antagonista de la vitamina K. Generalmente se lo representa en su forma enólica, pero puede coexistir con otras formas isoméricas en equilibrio. Cada una de ellas con sus variantes enantiotópicas y diasterotópicas.[1]



forma enólica **forma ceto** **forma hemiacetálica**

Dada su relevante actividad biológica se realizó un análisis estructural del acenocumarol, por medio de la resonancia magnética nuclear (RMN), utilizando DMSO como solvente. A su vez, se optimizaron las distintas estructuras isoméricas del acenocumarol y se calcularon los valores teóricos de desplazamiento químico, utilizando Gaussian 09. Del análisis de los espectros RMN de hidrógeno y carbono a distintas temperaturas, junto con otros estudios complementarios como COSY, HSQC y NOESY, se ha podido evidenciar la presencia de dos especies isoméricas en equilibrio, siendo estas estructuras hemiacetálicas, cuya constante de equilibrio es 1,6. De los cálculos teóricos se han logrado obtener los distintos parámetros termodinámicos. Para finalizar, se realizó un análisis comparativo entre los valores experimentales y los valores teóricos de desplazamientos químicos de los distintos isómeros utilizando DP4+, obteniendo así, las estructuras de las especies en solución.

En conclusión, se ha logrado evidenciar que las especies en equilibrio son diasterómeros entre sí y presentan estructuras hemiacetálicas. Este resultado impacta directamente sobre el estudio de reducciones catalíticas que lleva adelante este grupo de trabajo, contribuyendo a la descripción del mecanismo de hidrogenación quimioselectiva del acenocumarol.

Referencias:

1. Remko, M.; Broer, R.; Remkova, A. *RSC Adv*. **2014**, *4*, 8072-8084.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO DEL HERBICIDA LENACIL

Matías N. Pila[1] y Danila L. Ruiz[1,2]

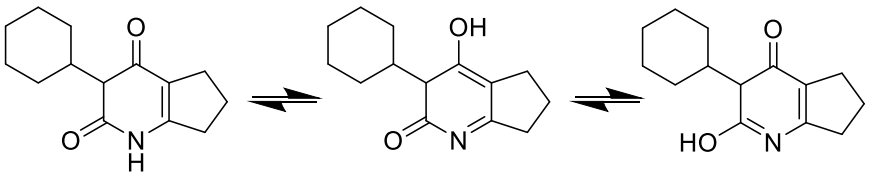
CEDECOR[1]: Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, 1900, Argentina, druiz@quimica.unlp.edu.ar.
CONICET[2]: CCT-La Plata, Argentina, info@conicet.gov.ar.

Palabras claves: lenacil, estructura, tautomerismo.

El lenacil pertenece a la familia química de los uracilos. Se lo utiliza como herbicida pre-emergente en los cultivos de remolacha azucarera, espinaca, acelga y frutilla. Como otros tantos agroquímicos, su utilización, a veces desmedida, hace que se los pueda encontrar como contaminantes en aguas superficiales y también subterráneas.

Con el objetivo de remediar aguas contaminadas, nuestro grupo de trabajo ha desarrollado adsorbentes silíceos cuyas superficies fueron modificadas químicamente a fin de mejorar la capacidad de adsorción del lenacil. Dado que el lenacil puede existir en tres formas isoméricas, cuya interconversión implica tautomerización prototrópica, es crucial el estudio estructural del compuesto. La/s estructura/s dominante/s incide/n en forma directa sobre el proceso de adsorción sobre las partículas de sílice modificada.

Las posibles formas tautoméricas del lenacil son las siguientes:



forma ***dicetónica*** formas ***ceto-enólicas***

El análisis estructural del compuesto fue realizado por medio de espectrometría de masas y por resonancia magnética nuclear (^{1}H y ^{13}C RMN), utilizando distintos solventes ($CDCl_3$, DMSO-d_6 y acetona-d_6.) y variando la temperatura.

Los espectros obtenidos han evidenciado que la especie mayoritaria es la *dicetónica*, tanto en fase gaseosa (espectrometría de masas) como en solución (RMN). Se han encontrado valores de desplazamiento químico atribuibles a dicha especie y no se han detectado señales características de las especies enólicas. Con respecto a la espectrometría de masas, se han planteado diversas rutas de fragmentación partiendo de la estructura *dicetónica* que fundamentan todos los picos observados en el espectro de masas. No se observaron picos que sean atribuibles solo a las especies enólicas ($[M-OH]^+$ por ejemplo).

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

HACIA EL DESARROLLO DE NUEVOS SOLVENTES: ESTUDIO DE INTERACCIONES NO COVALENTES EN NADES

Pablo L. Pisano[1], Magdalena Espino[2], María de los Á. Fernandez[2] y María F. Silva[2]

[1]Instituto de Química Rosario (IQUIR, UNR-CONICET), Depto. de Química Orgánica, Fac. de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, Rosario, S2002LRK, Argentina. pisano@iquir-conicet.gov.ar
[2]Instituto de Biología Agrícola de Mendoza (IBAM-CONICET), Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, M5528AHB, Argentina.

Palabras claves: NADES, RMN, DFT.

Si bien es imposible negar los excelentes resultados logrados en las reacciones sintéticas cuando se utilizan los solventes orgánicos tradicionales, resulta imperioso que la tendencia en química orgánica sea el reemplazo progresivo de estos medios de reacción por solventes “verdes” compatibles con un desarrollo sostenible. Por lo tanto, nuestra disciplina se enfrenta al desafío de contribuir con metodologías que provean un adecuado balance entre sus resultados óptimos y la sustentabilidad. Lo anteriormente señalado implica un gran cambio en la manera de enfrentar los desafíos sintéticos actuales. En este contexto, han surgido los solventes eutécticos naturales (NADES), los cuales se componen de mezclas de compuestos presentes en los procesos metabólicos celulares, como azúcares, ácidos orgánicos y aminoácidos.[1]

El objetivo de este trabajo fue estudiar la interacción entre las mezclas de NADES compuestos por ácido láctico-glucosa-agua (LGH) y ácido cítrico-glicerol-agua (CGlH), con la intención de racionalizar la evidencia experimental encontrada respecto de sus distintos comportamientos como solventes de extracción. Con ese fin, se estudiaron LGH y CGlH mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN de ^{1}H) utilizando el efecto nuclear Overhauser (NOE) para analizar las proximidades espaciales y la posible formación de distintos enlaces de hidrógeno intermolecular. Además, se realizó un estudio teórico para estudiar en profundidad las posibles interacciones entre todos los compuestos que forman los NADES. El estudio teórico se llevó a cabo utilizando el método híbrido ONIOM (M062x/6-31+G(d,p):uff).[2]

En los espectros de RMN de ^{1}H en donde se irradiaron los hidrógenos de una mezcla de ácido láctico, glucosa, ácido cítrico y glicerol (es decir, todos los componentes que forman la mezcla), se observó la existencia de NOEs no presentes en muestras generadas por una mezcla de LGH y CGlH formados previamente al experimento. Esto indicaría la existencia de nuevas interacciones intermoleculares entre los NADES cuando estas mezclas son formadas desde sus componentes individuales. El estudio teórico permitió racionalizar la evidencia experimental, confirmando las interacciones intermoleculares fuertes del tipo puente de hidrógeno con distancias entre 1,97 y 2,4Å.

Referencias:

1. Abbott, A.; Boothby, D.; Capper, G. *JACS* **2004**, *126*, 9142.
2. Chung, W.; Sameera, C.; Ramozzi, R.; Page, J.; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5678.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

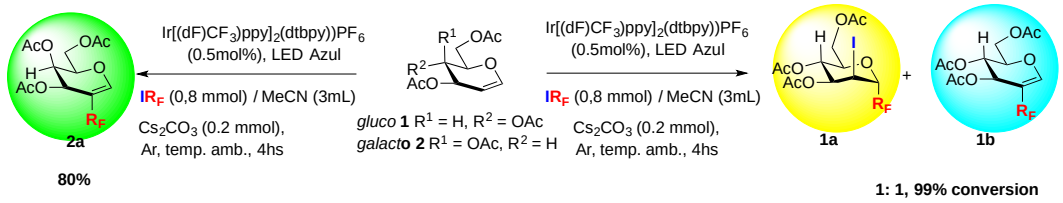
ADICIÓN RADICALARIA FOTOCATALIZADA DE YODUROS DE PERFLUORALQUILO A GLICALES

Erwin W. Mora Flores,[1,2] María Laura Uhrig,[1] y **Alberto Postigo** [2]

[1]Universidad de Buenos Aires, CIHIDECAR CONICET-UBA, Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires (1428), Argentina, e-mail: mluhrig@go.fcen.uba.ar; [2]Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires CP 1113, Argentina; e-mail: apostigo@ffyb.uba.ar

Palabras claves: GLICAL, PERFLUORALQUILACIÓN, FOTOCATÁLISIS.

Como parte de nuestras investigaciones sobre reacciones radicalarias fotocatalizadas utilizando derivados insaturados de hidratos de carbono como sustratos, se presentan los resultados obtenidos por reacción de glicales con radicales perfluoralquilo generados a partir de los correspondientes yoduros (IC_4F_9, IC_6F_{13}, IC_8F_{17} o $IC_{10}F_{21}$) por irradiación con diferentes fotocatalizadores (PC-Ir = $Ir[(dF)CF_3)ppy]_2(dtbpy))PF_6$, EY= eosina Y, etc.), en presencia de una base (Cs_2CO_3) y MeCN como solvente. Resultó interesante determinar que, cuando se utilizó el fotocatalizador de Ir, el 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal (**1**), producía una mezcla 1:1 del producto de adición radicalaria con abstracción de átomo de yodo (ATRA) **1a** de configuración α-*mano*, junto con el producto de sustitución **1b**, que presentaba la cadena R_F en C-2. En las mismas condiciones de reacción, el 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal (**2**) rindió como producto mayoritario el producto de sustitución **2a**.



Se realizó un estudio mecanístico completo para explicar estos resultados. Medición de los rendimientos cuánticos de productos sugiere que **1a** proviene de un mecanismo de cadena radicalaria (ϕ = 4,6) y **1b** de un mecanismo de cadena muy corta (ϕ = 1,2). Se hizo evidente que la presencia de un sustituyente axial en el C-4 del compuesto **2** tuvo una influencia claramente desfavorable en la formación del producto de adición.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DETERMINACIÓN DE POTENCIALES REDOX DE ADUCTOS TEMPO-PERFLUORALQUILO PARA SUS APLICACIONES EN REACCIONES DE FLUORALQUILACIÓN

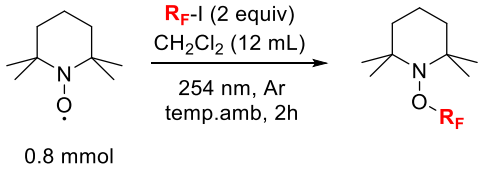
Sheila P. Edighill,[1] Damián Yerien,[1] Filippo Monti,[2] Sebastián Barata-Vallejo,[1,2] **Alberto Postigo[1]**

[1]Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, CP1113, Argentina, perez.sheila@docente.ffyb.uba.ar. [2] Istituto per la Sintesi Organica e la Fotoreattività (ISOF), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Bologna, 40129, Italia

Palabras claves: IRRADIACIÓN DIRECTA, ADUCTO TEMPO-R_F Y POTENCIAL REDOX

El radical persistente (2,2,6,6-tetrametillpiperidin-1il)oxilo (TEMPO) es utilizado ampliamente para respaldar la presencia de un mecanismo radicalario. El mismo actúa como atrapante de radicales.[1] En este trabajo se emplea la Teoría del Funcional de Densidad (DFT) para estimar los potenciales redox de los aductos de TEMPO-R_F ($R_F = C_nF_{2n+1}$, n =4,6,8) para ser utilizados como potenciales fuentes de grupos R_F o R_FO en reacciones de síntesis orgánicas para la funcionalización con estos grupos. Paralelamente, se plantea la síntesis de estos aductos TEMPO-R_F, empleando una metodología de irradiación directa, en la cual se utilizan yoduros de perfluoralquilo R_F-I como fuente de radicales R_F y TEMPO bajo irradiación de longitud de onda corta (254 nm). Estos aductos TEMPO-R_F obtenidos se utilizarán como fuentes de aniones R_FO^- ó radicales R_F en reacciones de transferencia electrónica fotocatalizadas, con la finalidad de perfluoralquilar o perfluoralcoxilar diferentes sustratos orgánicos.

R_F	E_{oxd} (V)	E_{red} (V)
C_2F_5	+1.00	-0.88
C_3F_7	+1.03	-0.82
C_4F_9	+0.99	-0.83
C_5F_{11}	+0.99	-0.82
C_6F_{13}	+1.01	-0.78



Los cálculos confirmaron que la longitud de la cadena perfluorada no altera significativamente las propiedades redox de las moléculas a lo largo de la serie R_F. Luego de la oxidación, se elimina un electrón del HOMO del intermediario neutro y se forma el catión radical, en este caso el potencial de oxidación calculado es virtualmente constante a lo largo de la serie (+1.01 ± 0.02) V vs. Fc/Fc^+). En la reducción se observa una fragmentación de la unión N-O del aducto TEMPO-R_F generando una subunidad perfluoralcóxido (R_FO^-) y el radical 2,2,6,6-tetrametillpiperidinilo; esto es esperable debido al fuerte carácter antienlazante del LUMO de la unión N-O. Como consecuencia, en el sistema reducido, el TEMPO es el radical y la cadena perfluorada se convierte en un anión perfluoroalcoxilo obteniéndose potenciales de reducción que varían entre -0.88 V y -0.78 V vs. Fc/Fc^+.

Referencias:

1. Shi, X.; Song, T.; Li, Q.; Guo, X.; Yang, Y. *Org. Lett*. **2022**, *24*, 8724-8728

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO
99

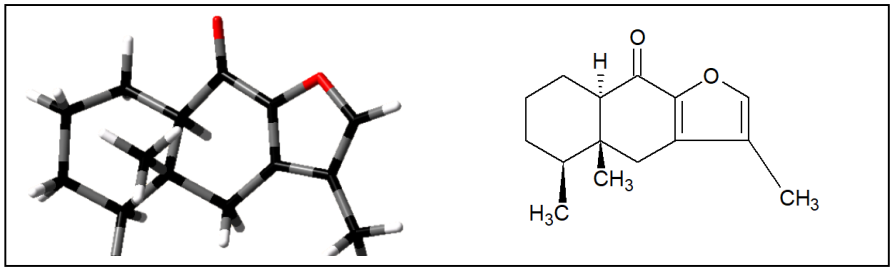
USO DE CALCULOS DE PROBABILIDAD DP4+ PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ESTRUCTURA DE 9-OXOFURANOEREMOFILANO

Guadalupe L. Quiñoa[1], Elías Lopez[2], Diego. D. Colasurdo[2], Sergio L. Laurella[2] y Luz A. Arancibia[1]

[1]Facultad de Cs. Naturales y Cs. de la salud. (UNPSJB, Comodoro Rivadavia, 9000, Argentina, quinoaguadalupe@gmail.com). [2] CEDECOR (CIC, Dpto. de Química, Facultad de Cs. Exactas, UNLP, La Plata, 1900, Argentina)

Palabras claves: Eremofilanos, Cálculos de probabilidad, Resonancia magnética nuclear.

Los eremofilanos son sesquiterpenos cuyo esqueleto contiene un sistema de decalina y suele estar sustituido con grupos hidróxilos. Es común encontrarlos en algunas especies del género *Senecio*, las cuales fueron empleadas para la extracción de este compuesto. La estructura fue determinada empleando técnicas de RMN ^{1}H, RMN ^{13}C, HSQC, HMBC y ^{1}H, ^{1}H-COSY. Estos resultados permitieron proponer la siguiente estructura:



Se usaron cuatro parámetros diferentes para confirmar la estructura, contrastando los datos experimentales de RMN con cuatro posibles estereoisómeros. Estos parámetros son R2 (Coeficiente de correlación), MAE (error absoluto medio), CMAE (error absoluto medio corregido) y, por otro lado, la probabilidad DP4+. Las estructuras de los estereoisómeros fueron optimizadas utilizando cálculos DFT (usando el funcional B3LYP y el set de bases 6-311+G(d,p) en vacío). Los desplazamientos isotrópicos fueron convertidos en desplazamientos químicos restando los valores análogos calculados para el TMS. Mientras que tanto R2 como el MAE y el CMAE aportan resultados poco certeros que no permiten confirmación de la estructura molecular, la probabilidad DP4+ predice que la estructura coincidente es la del isómero de configuración (4R,5S,8R) con una probabilidad mayor al 99%.

Referencias:

1. Colasurdo, D. D.: Arancibia, L. A.: Naspi, M. L.; Laurella, S. L.. *J.Phys.Org. Chem.*.**2022**,*35*, e4282.
2. Flores, k. G. (2013). *Aislamiento y caracterización de sesquiterpenos y otros metabolitos de Pittocaulon filare.* [Tesis de maestro en ciencias]. Universidad Nacional Autónoma de México.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

EMPLEO DE LÍQUIDOS IÓNICOS PARA LA DISOLUCIÓN DE MATERIAL LIGNOCELULÓSICO PROVENIENTE DE LA INDUSTRIA DEL MANÍ

Humberto Quiñonez[1], Romina Martino[1], Marianela Sánchez [1], R. Darío Falcone [2] y Mario Lanteri[1]

[1]Instituto Multidisciplinario de Investigación y Transferencia Agroalimentaria y Biotecnológica (IMITAB-CONICET), Universidad Nacional de Villa María, Villa María, 5900, humbequinonez@gmail.com.
[2]Instituto para el Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS). Universidad Nacional de Rio Cuarto, Río Cuarto, 5800, rfalcone@exa.unrc.edu.ar.

Palabras claves: Líquidos Iónicos, Disolución, Biomasa.

Argentina se destaca como el séptimo productor mundial de maní y la mayoría de los productos de esta industria se exportan descascarados y pelados, dejando importantes subproductos que tienen un alto potencial de revalorización química.[1] En la actualidad, se ha puesto de manifiesto la relevancia de los solventes no convencionales, como los líquidos iónicos (LIs), en el tratamiento de esta biomasa.[2] Estos LIs son sales líquidas con puntos de fusión inferiores a los 100°C, presiones de vapor despreciables y altas estabilidades térmicas y químicas, además de ser fácilmente reciclables.[3]

En este estudio, se llevó a cabo la síntesis de LIs derivados del 1-metilimidazolio, que posteriormente se utilizaron para solubilizar el material lignocelulósico proveniente de la cáscara de maní. Se logró sintetizar con éxito y alta pureza (99%) el cloruro de 1-alil-3-metilimidazolio (AmimCl) que luego se utilizó para la síntesis de nuevos LIs mediante el intercambio del ión cloruro por aniones carboxílicos como acetato, butirato y lactato. Estos nuevos LIs se emplearon para optimizar la solubilidad de la celulosa comercial, evaluando diferentes condiciones como temperatura y tiempo de exposición, logrando obtener soluciones con concentraciones de celulosa de hasta un 15% p/p a altas temperaturas (T= 100°C). Además, estos LIs se utilizaron en el tratamiento de muestras de cáscara de maní, lo que permitió la solubilización parcial del material lignocelulósico y la recuperación de fracciones enriquecidas en celulosa/hemicelulosa mediante la adición de agua como anti-solvente. Finalmente, se lograron recuperar los LIs empleados para una posterior reutilización, demostrando la versatilidad y potencial que tienen este tipo de solventes.

Referencias:

1. Bolsa de cereales de Córdoba. Departamento de Información Agronómica de la BCCBA. Informe final de producción. Campaña 2018/19 de Maní: Cálculos finales de producción. **2019**.
2. Brandt, A., Gräsvik, J., Hallett, J. P., & Welton, T. *Green chemistry*, **2013**,15(3), 550-583.
3. Mahmood, H., Moniruzzaman, M., Yusup, S., & Welton, T. *Green Chemistry*, **2018**,19(9), 2051-2075.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

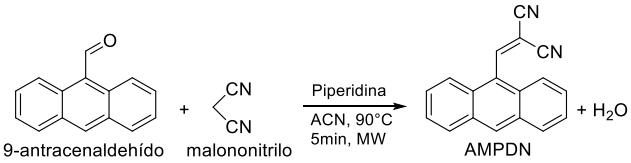
SINTESIS Y EVALUACION ESPECTROSCOPICA DE UN QUIMIOSENSOR SELECTIVO PARA ANIONES CN^- EN MUESTRAS ACUOSAS

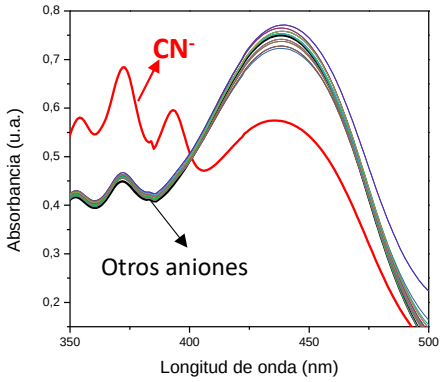
Ana P. Reinick[1], Leandro G. Gutierrez[1], Carla M. Ormachea[1], Santiago E. Vaillard[2] y Cristián A. Ferretti[1]

[1]Grupo de Síntesis Orgánica y Materiales (GSOM), Laboratorio Fester – Química Orgánica (FIQ) Instituto de Química Aplicada del Litoral IQAL (UNL – CONICET), Santa Fe, 3000, Argentina, apreinick@fiq.unl.edu.ar, [2]Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química INTEC (UNL – CONICET), Santa Fe, 3000, Argentina.

Palabras claves: Quimiosensores, cianuro, análisis espectrofotométrico.

El anión cianuro es tóxico para la salud humana ya que inhibe procesos asociados al metabolismo oxidativo y la respiración celular[1]. Los compuestos de cianuro de amplio uso industrial, generan residuos contaminantes peligrosos. Por ello resulta de gran interés desarrollar métodos de detección y cuantificación de CN^- en muestras de agua. Se propuso desarrollar un quimiosensor que reaccione con CN^- para su selectiva y sensible detección a través de un método espectrofotométrico. El quimiosensor se sintetizó a partir de 9-antracenaldehído y malononitrilo, como se indica en el Esquema 1. Se evaluó la selectividad frente a soluciones acuosas de diferentes aniones mediante espectroscopía UV-Vis, obteniéndose una respuesta selectiva para CN^- como se puede observar en el Esquema 2. Esto se debe a la fuerte nucleofília del anión CN^-, generando una nueva especie que presenta propiedades ópticas diferentes a las del quimiosensor. Estos resultados se verificaron mediante cálculos teóricos basados en DFT y por espectroscopía FTIR del sensor y del producto de detección, también se realizaron ensayos de titulación del sensor con el anión. Se optimizaron las condiciones para la detección de CN^-, logrando límites de detección y cuantificación muy buenos, también se adecuó la detección a un medio acuoso utilizando la mínima cantidad de solvente orgánico. En base a los resultados obtenidos, es posible concluir que se logró sintetizar mediante una reacción en una sola etapa un quimiosensor que permite monitorear de forma rápida y selectiva aniones CN^- en muestras acuosas.





Esquema 2. Ensayo de selectividad mediante espectroscopía UV-Vis.

Referencias:

1. Jo, J.; Lee, D. J. *Am. Chem. Soc*. **2009**, *131*, 16283–16291.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

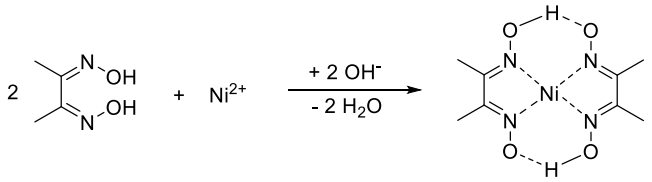
READAPTACIÓN DE UN SISTEMA DE DETECCIÓN DE IONES NI(II) POR ESPECTROSCOPÍA UV-VIS BASADO EN LA SOLUBILIZACIÓN DEL COMPLEJO BIS(DIMETILGLIOXIMATO) DE NIQUEL

Ana P. Reinick, Leandro G. Gutierrez, Cristián A. Ferretti

Grupo de Síntesis Orgánica y Materiales (GSOM), Laboratorio Fester – Química Orgánica (FIQ) Instituto de Química Aplicada del Litoral (IQAL) (UNL-CONICET), Santa Fe, 3000, Argentina, apreinick@fiq.unl.edu.ar

Palabras claves: Quimiosensores, Dimetilglioxima, Níquel

La dimetilglioxima (DMG) es un reactivo analítico utilizado para la detección de iones Ni^{2+} en soluciones acuosas. Este proceso es muy eficiente en términos de selectividad, pero de difícil aplicación a nivel industrial debido a que el complejo formado, el bis(dimetilglioximato) de níquel (DMG_2-Ni^{2+}), es un complejo de coordinación con una solubilidad muy baja en agua, siendo éste un problema para su cuantificación [1].



DMG **DMG_2-Ni^{2+}**

En una primera instancia, se optimizó el pH necesario para la formación y posterior precipitación del complejo. Luego, se agregó una solución de concentración conocida de Ni^{2+}, observándose rápidamente la formación de un precipitado de color rosado, el complejo DMG_2-Ni^{2+}. Este complejo formado es insoluble en agua, por lo que para lograr solubilizarlo y su evaluación por espectrometría UV-Vis, se probaron diferentes solventes orgánicos de manera de lograr que el DMG_2-Ni^{2+} se solubilice en la fase orgánica y que la fase acuosa pierda totalmente su color inicial [2]. Optimizando las condiciones de ensayo, se encontró que, al añadir anilina, la fase orgánica queda con una tonalidad entre amarillo-naranja con una intensidad proporcional a la cantidad de Ni^{2+} presente en las muestras iniciales, sin observarse sólidos en suspensión ni turbidez. Además, la neutralización con ácido favoreció la separación de las fases. Se evaluó la absorbancia de la fase orgánica a 440 nm, previa centrifugación a 2500 RPM, logrando verificar la reproducibilidad del proceso de análisis. En base a los resultados obtenidos, es posible concluir que fue desarrollado un nuevo sistema de detección de iones Ni^{2+} por espectroscopía UV-Vis en un rango lineal de 1 a 100 ppm, el cual tiene potencial aplicación para la detección de iones Ni^{2+} en muestras acuosas de interés medioambiental.

Referencias:

1. Rath, M.; Behera, L. P.; Dash, B.; Sheik, A. R.; Sanjay, K. *Hydrometallurgy,* **2018**, *176*, 229-234.
2. Bazel, Y.; Rečlo, M.; Šandrejová, J. *Journal of Analytical Chemistry*, **2017**, *72*, 1018-1023.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

INACTIVACIÓN FOTODINÁMICA DE *E. COLI* MEDIANTE HIPERICINA EN NIOSOMAS SOPORTADOS EN HIDROGELES

Agostina Riccardo[1], Mariana A. Fernández[2], Elisa M. Petenatti[1], Natalia Gaponer[3], Andrés Durantini[3], Matías D. Funes[1].

[1]IMIBIO, Área de Farmacognosia, FQByF, UNSL, San Luis, 5700, Argentina, matiasdfunes@gmail.com; [2]INFIQC, Dpto. de Química Orgánica, FCQ, UNC, Córdoba, 5000, Argentina; [3] IDAS, UNRC, Río Cuarto, Córdoba, 5800, Argentina.

Palabras claves: Hipericina, aPDT, hidrogeles.

La contaminación alimentaria por agentes patógenos tiene graves repercusiones en la salud pública, la economía y el desarrollo social[1]. En vista de la creciente resistencia de microorganismos patógenos a tratamientos convencionales, la Terapia Fotodinámica Antimicrobiana (aPDT) surge como una prometedora estrategia para combatirlos, siendo empleada con éxito en la industria alimenticia[2]. La aPDT utiliza luz, un fotosensibilizador (PS) y oxígeno para generar especies reactivas de oxígeno (ROS), que permiten la eliminación de microorganismos sin inducir resistencia[3]. Nuestro grupo de investigación, especializado en el estudio de metabolitos secundarios fotosensibles de especies vegetales (MSF), explora la aPDT aplicada a alimentos, debido a la posibilidad de obtener compuestos inocuos en grado alimenticio. La Hipericina (Hip), extraída de *Hypericum perforatum*, combinada con luz visible y O_2 permite producir oxígeno singlete ($O^2(^1\Delta_g)$), induciendo la muerte de microorganismos como *Escherichia coli*. Debido a que la Hip tiene una solubilidad limitada en agua, y con el propósito de conservar sus propiedades fotofísicas, se incorporó en niosomas (NioHip). También en este trabajo, se estudió la efectividad de los NioHip frente a aPDT, inmovilizándolos en un soporte hidrogel de κ-carragenina y gelatina (NioHipG), para facilitar su aplicación sobre frutas y verduras. Por otro lado, se comparó la capacidad para inactivar microorganismos de Rosa de Bengala (RB), fotosensibilizador sintético de baja toxicidad que está siendo ampliamente estudiado en aPDT aplicada a la industria alimenticia, con el MSF, ambos vehiculizados en vesículas nanométricas y soportados en geles, sobre trozos de tomate contaminados con *E. coli*. La capacidad fotosensibilizante de NioHipG y NioRBG se demostró mediante la desactivación de 1,3-DPBF por $O^2(^1\Delta_g)$ a 410 nm. La eficacia de los geles frente a la inactivación fotodinámica de *E. coli* sobre la piel de tomates previamente contaminados fue superior al 99,9%. Además, se pudo determinar que la incorporación de NioHip y NioRB en geles no afecta significativamente al potencial de fotosensibilización de Hip. Estos estudios resaltan la viabilidad de las formulaciones tanto naturales como sintéticas en la aPDT, lo que amplía el potencial de aplicación en la industria alimentaria.

Referencias:

1. WHO Food Safety. http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/food-safety, **2023**.
2. Kingsley, D.H.; Perez-Perez, R.R.; Boyd, G. *J. Appl. Microbiol.* **2018**, *124*, 1017–1022.
3. Abrahamse, H.; Hamblin, M.R. *Biochem. J.* **2016**, *28*, 1304–1314.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 104

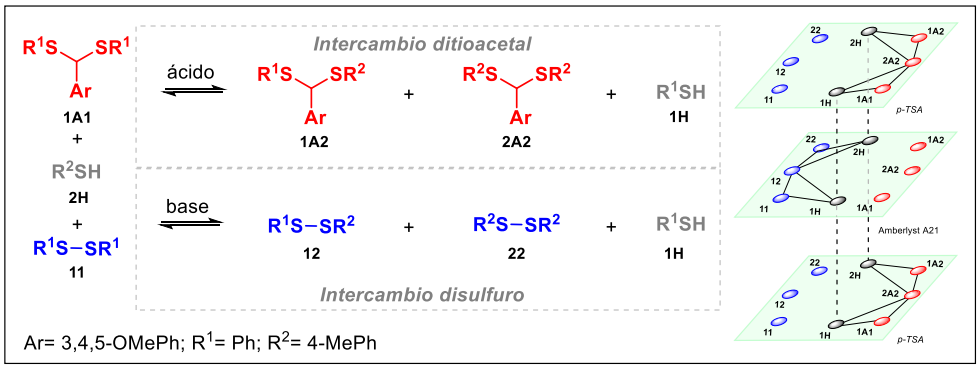
DETECCIÓN DE ESTÍMULOS PREVIOS EN UNA RED MOLECULAR BASADA EN DITIOACETALES Y DISULFUROS

Micaela B. Riera, Mario O. Salazar y Ricardo L.E Furlan.

Farmacognosia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR-CONICET, 2000, Argentina
micaa1.riera@gmail.com

Palabras claves: Química covalente dinámica, Sistemas dinámicos multicapa, Redes moleculares

La química combinatoria dinámica es una herramienta útil para la preparación de redes moleculares que son adaptables a cambios en su medio ambiente (agregado de analitos, cambios de pH, etc). Esta propiedad confiere a estas redes potencial como sensores. Así, Severin y col. utilizaron una red de complejos Rh-colorante (no covalente) para estimar el momento en que la misma era expuesta a nucleótidos.[1] En el presente trabajo, se preparó una red molecular (covalente) multinivel, basada en ditioacetales y disulfuros.[2] Esta red tiene la capacidad de detectar un cambio de pH y determinar el momento en que dicho cambio ocurrió, a partir de la lectura de su composición final. Para la preparación de la red, se utilizó una mezcla del ditioacetal **1A1**, el disulfuro **11** y el tiol **2H** en un medio ácido, donde el intercambio de ditioacetales se encuentra activado (Esquema). Durante el proceso, mientras la red se encuentra en camino hacia su composición de equilibrio, se la expuso a un pulso básico, que activa el intercambio de disulfuros. Una vez finalizado el pulso (1 minuto), se restituyó el medio ácido, volviendo a activar el intercambio de ditioacetales hasta alcanzar la composición de equilibrio. Mediante el análisis por HPLC-UV a las 24 horas, se pudo observar que el momento en que se produjo el pulso queda registrado en la composición final del sistema, lo que permite construir una curva de calibración con pulsos a diferentes tiempos. A partir de esta curva es posible estimar los tiempos en los que se produjeron pulsos incógnitos, proporcionando información sobre cambios ocurridos en el sistema.



Esquema

Referencias:

1. Buryak, A.; Zaubitzer, F.; Pozdnoukhov, A.; Severin, K. *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*,11260- 11261.
2. Martinez-Amenezaga, M.; Orrillo, A. G.; Furlán, R.L.E. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8338-8347

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 105

EFECTO DE SOLVENTES BIOCOMPATIBLES EN MICELAS INVERSAS CONTENIENDO ACETATO DE METILIMIDAZOLIO

Ingrid J. Rincon, R Darío Falcone, Patricia Molina, y Fernando Moyano.

Instituto para el Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS); (CONICET- UNRC). Departamento de Química. Universidad Nacional de Rio Cuarto. 5800, Argentina, irinconv@exa.unrc.edu.ar

Palabras claves: Micelas inversas, Solventes biocompatibles, líquidos iónicos

En la búsqueda de sistemas biocompatibles se han estudiado micelas inversas conformadas por solventes orgánicos no tóxicos, como el laurato de metilo (LM) y el Miristato de isopropilo (MIP), que han demostrado ser solventes no polares altamente eficaces para formar estos sistemas organizados. También se ha empleado el acetato de 1-metilimidazolio (AMI), un líquido iónico polar prótico con baja toxicidad, que permite obtener sistemas organizados con características interesantes, por ejemplo, para ser empleados como estabilizador en la síntesis de nanopartículas. Los sistemas evaluados en este trabajo están conformados por el surfactante bis(2-etilhexil) sulfosuccinato de sodio (AOT) en combinación con LM y MIP. Se encapsuló AMI y mezclas AMI:H_2O en la región polar y se determinó la capacidad de encapsular AMI con y sin adición de agua. Para ello se definen los parámetros W_0=[H_2O]/[AOT] y W_s=[AMI]/[AOT] de cada sistema micelar. Los sistemas AOT/LM y AOT/MIP presentaron $W_{s\ máx.}$ = 9,7 y $W_{s\ máx.}$ = 2,8 respectivamente, lo que indica mayor capacidad de encapsulación de AMI en AOT/LM. Dicha capacidad disminuyó al adicionar agua (W_0 =1) a ambos sistemas, siendo más marcado el efecto en el caso de LM/AOT. El tamaño de los agregados micelares formados se determinó por dispersión dinámica de luz (DLS) y se resumen en la Tabla 1. Al comparar ambos sistemas (W_s=2,8), el sistema LM/AOT/AMI mostró un diámetro de 2nm, mientras que para el sistema MIP/ AOT/AMI se obtuvo un valor de 5,7 nm. Por otro lado, MIP/AOT encapsulando la mezcla AMI:H_2O tiene diámetros mayores que LM/AOT. El sistema en LM tiene diámetros menores que el sistema con solo AMI. Sin embargo, para MIP, la adición de agua prácticamente no modifica el tamaño, lo que sugiere una interacción más fuerte entre AOT y AMI que con el agua. Caso contrario es sugerido en el caso de LM/AOT, donde aparentemente la interacción de AMI-AOT es más débil que agua-interfaz. Estos resultados ponen en evidencia el efecto del solvente externo en la generación de nuevos sistemas micelares.

Tabla 1. Diámetros determinados por DLS. [AOT]=0,1M y T=25°C

Sistema micelar	W_0	W_s	Diámetro(nm)
LM/AOT/AMI	-	2,8	2,0
LM/AOT/AMI:H_2O	1	0,75	1,0
MIP/AOT/AMI	-	2,8	5,7
MIP/AOT/AMI:H_2O	1	2,3	5,9

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

GELES MULTICOMPONENTE BASADOS EN GELANTES DE BAJO PESO MOLECULAR DERIVADOS DE N,N'-(1,2-FENILEN)DIALQUILAMIDA

Edgard A. Rivas[1,2], Pablo Di Chenna[1,2]

[1]Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Química Orgánica, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, Intendente Güiraldes 2160, C1428EHA, Buenos Aires, Argentina; [2]UMYMFOR-UBA-CONICET; e-mail: erivas@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: Geles supramoleculares, multicomponentes, co-ensamblado.

Los geles supramoleculares son materiales blandos formados por el auto-ensamblaje reversible de moléculas de gelantes de bajo peso molecular (LMWG, por sus siglas en inglés), generando mediante interacciones no covalentes redes fibrilares tridimensionales que atrapan el solvente. Debido a sus propiedades, se han propuesto múltiples aplicaciones para los geles supramoleculares en diferentes áreas tales como liberación controlada de droga, ingeniería de tejidos, materiales optoelectrónicos, entre otros.[1] Por lo general, los geles formados son investigados como sistemas de un solo componente gelante. Sin embargo, existen potenciales oportunidades en el estudio de sistemas formados por mezclas de gelantes (dos o más), que puede permitir generar materiales con funciones y propiedades diferentes a los componentes aislados.[2]

En este trabajo se presentan los resultados del estudio y caracterización de geles bi-componente basados en mezclas de N,N'-(4,5-dihalo-1,2-fenilen)dialquilamidas, formados por la mezcla de gelantes con distintos halógenos o tamaños de cadenas alquílicas (Figura 1a). Las propiedades de esta familia de gelantes ha sido previamente estudiada en nuestro grupo.[3] Se determinó que algunas de las mezclas son capaces de formar organogeles estables (Figura 1b), los mismos se caracterizaron mediante la determinación de la temperatura de transición sol-gel (*Tg*), reología, imágenes SEM y SAXS. Los análisis realizados muestran un comportamiento promedio de los geles multicomponente respecto de los componentes puros, lo que indica la presencia de sistemas de auto-ensamblado independiente de fibras.

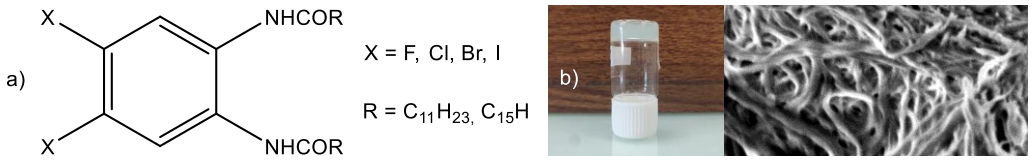


Figura 1: (a) Gelantes utilizados; (b) Foto e imagen SEM del gel bi-componente, X = Br, R = $C_{11}H_{23}$ y $C_{15}H_{31}$ en acetonitrilo

Referencias:

1. Chivers, P. R. A.; Smith, D. K. *Nat. Rev. Mater*, **2019**, *4*, 463-478.
2. Raeburn, J.; Adams, D. J. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 5170-5180.
3. Mac Cormak, A.S.; Busch, V.M.; Japas, M.L.; Giovanetti, L.; Di Salvo, F.; Di Chenna, P. H.M., *New J. Chem.,* **2020**, *20*, 8198-8208.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

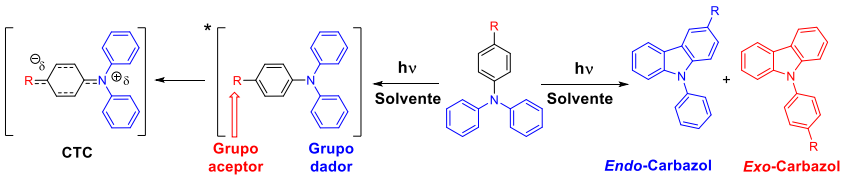
ESTUDIO MECANÍSTICO DE LA ELECTROCICLACIÓN FOTOINDUCIDA DE MONO, DI Y TRIARIALMINAS: EFECTO DEL SOLVENTE, PROPIEDADES FOTOFÍSICAS Y FOTOQUÍMICA PREPARATIVA

Ivan E. Romero[1,2], Beatriz Lantaño,[2] Sergio M. Bonesi[1], Al Postigo[2]

[1]Centro de Investigaciones en Hidratos de Carbono (CIHIDECAR-CONICET), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, C1428EGA, Argentina, iromero@docente.ffyb.uba.ar .[2]Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, CP1113, Argentina

Palabras claves: Carbazoles, Correlación lineal de Hammett, Complejos de Transferencia de Carga.

El carbazol es un heterociclo aromático de gran interés en ciencia y tecnología ya que se encuentra en fármacos, productos naturales y moléculas bioactivas.[1,2] Los métodos más comunes para la preparación del carbazol involucran condiciones térmicas, agentes oxidantes, condiciones de reacción fuertes, uso de catalizadores y *p*H extremos.[3] En este trabajo se propone una metodología fotoquímica para la preparación del carbazol, libre de catalizador y en condiciones suaves de reacción, involucrando una reacción electrocíclica a partir de triarilaminas sustituidas con grupos donores y aceptores de electrones. Además, se realizará un estudio mecanístico de la reacción en cuanto a: (i) efecto del sustituyente en la trifenilamina, (ii) regioquímica de la reacción (iii) efecto del disolvente (metanol, acetonitrilo, ciclohexano y éter dietílico), (iv) rendimientos cuánticos de la fotorreacción e (v) identificación del estado fotorreactivo de la reacción.



El estudio de la electrociclación de triarilaminas con grupos donores de electrones en solventes con diferentes polaridades produjo carbazoles (endo/exo) con buenos rendimientos. Sin embargo, al utilizar triarilaminas con grupos aceptores de electrones, no se obtuvo ningún carbazol, debido a la formación de un Complejo de Transferencia de Carga (CTC) favorecido en solventes polares, de acuerdo a la información recabada de los espectros de emisión de fluorescencia. Las correlaciones de Hammett mostraron una relación en forma de campana, y los valores de ρ cambiaron con la polaridad del solvente, lo que indica la relevancia del solvente y del sustituyente en la reacción de electrociclación de las triarilaminas. Finalmente, se demostró que el estado electrónico triplete es el estado excitado responsable de la formación de carbazoles (endo/exo) de acuerdo al estudio de la supresión de la fotorreacción con tetrametildiazetina dióxido (TMDO) que es un quencher de energía triplete.[4]

Referencias:

1. Karon, K.; Lapkowski, M. *J. Solid State Electrochem.*, **2015**, *19*, 2601–2610.
2. Issa, S.; Prnadina, A.; Pangrovd, N. B.; Yous, S.; Le Borgne, M.; Bouaziz, Z. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2019**, *34*, 1321–1346.
3. Georgiades, S. N.; Nicolaou, P. G. *Recent advances in carbazole syntheses*, 2019, vol. 129. Elsevier Inc.
4. (a) Romero, I. E.; Lantaño, B.; Postigo, A.; Bonesi, S. M. **2022**, 87, 13439-13454. (b) Romero, I. E.; Postigo, A.; Bonesi, S. M. **2023**, 88, 4405-4421.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 108

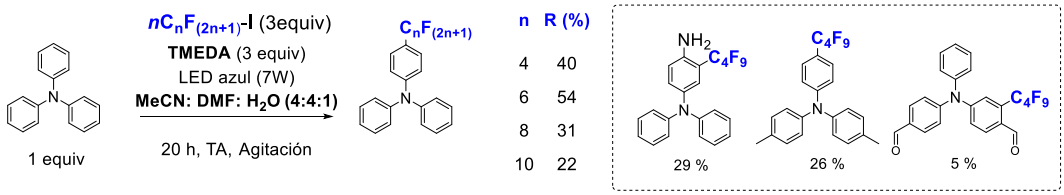
SÍNTESIS FOTOINDUCIDA DE TRIFENILAMINAS PERFLUOROALQUILADAS MEDIANTE LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS EDA

Ivan E. Romero[1,2], Sebastián Barata-Vallejo,[2] Sergio M. Bonesi,[1] Al Postigo[2]

[1]Centro de Investigaciones en Hidratos de Carbono (CIHIDECAR-CONICET), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, C1428EGA, Argentina, iromero@docente.ffyb.uba.ar .[2]Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, CP1113, Argentina

Palabras claves: Complejo EDA, perfluoralquilación, libre de catalizador.

Los complejos EDA (Electron-Donor-Aceptor, de sus siglas en inglés) son una atractiva herramienta de catálisis fotoredox debido a que permiten una transformación química fotoinducida libre del uso de fotocatalizadores. Consisten en una especie formada por un *Donor* y un *Aceptor* de electrones [D-A], que cuando se excitan térmica o fotoquímicamente pueden ser fuente de radicales libres.[1] En este trabajo se mostrarán los resultados de la síntesis fotoinducida mediante una fuente de irradiación LED azul (450 nm) de trifenilaminas mono perfluoralquiladas mediada por la formación de un complejo EDA entre yoduros de perfluoralquilo y *N,N,N,´N´*-tetrametiletiléndiamina (TMEDA) en una mezcla de solventes MeCN/DMF/agua a 25 ºC. La reacción se optimizó con trifenilamina y C_4F_9I usando diferentes condiciones de reacción, obteniéndose el producto de mono sustitución con rendimiento de 40%. Luego, se ensayó la reacción con diferentes yoduros de perfluoralquilo ($C_6F_{13}I$, $C_8F_{17}I$ y $C_{10}F_{21}I$) obteniéndose rendimientos entre 40 y 59%. El alcance de la reacción también se estudió con triarilaminas mono y disustituidas con grupos donores y atractores de electrones obteniéndose los productos perfluoralquilados respectivos.



La constante de asociación (K_{TMEDA}) del complejo C_4F_9I-TMEDA en acetonitrilo deuterado se determinó por un experimento de ^{19}F RMN, que permitió calcular un valor de K_{TMEDA} de 7.98 M^{-1}. Este trabajo plantea un método fotoinducido selectivo hacía la monoperfluoralquilación de trifenilaminas, libre de fotocatalizador, mediante la formación de un complejo EDA. Por otro lado, se observó cómo el sustituyente en uno de los anillos de trifenilamina puede ser fundamental en la regioquímica de la reacción de perfluoralquilación.[2]

Referencias:

1. Yang, Z.; Liu, Y.; Cao, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 771-799.
2. Romero, I. E.; Barata Vallejo, S.; Bonesi, S. M.; Postigo, A. Manuscrito en redacción.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DESARROLLO IN SILICO DE INHIBIDORES DE PLPRO DEL SARS-COV-2: UN ENFOQUE TEÓRICO PARA LA BÚSQUEDA DE NUEVOS ANTIVIRALES

Gianfranco Sabadini[1], David Cabezas[1], Jaime Mella[1]

Institución: Instituto de Química y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad De Valparaiso,Valparaiso, 2340000, Chile, Gianfranco.Sabadini@postgrado.uv.cl/Jaime.Mella@uv.cl)

Palabras claves: PLpro; Inhibidores; SARS-CoV2.

Al comienzo del año 2020, se informó sobre la existencia de un nuevo betacoronavirus en la ciudad de Wuhan, China, llamado 2019-nCoV. Hasta mediados de 2023, se habían reportado aproximadamente 800 millones de casos confirmados y cerca de 7 millones de muertes relacionadas con este nuevo coronavirus en todo el mundo[1]. A finales de 2020, se publicó la primera vacuna contra el SARS-CoV-2, capaz de inducir la formación de anticuerpos contra el virus, lo que la convierte en una buena estrategia para prevenir nuevas infecciones. Sin embargo, se necesitan otras estrategias a corto plazo para tratar a pacientes con síntomas graves, lo que hace necesario el uso de un fármaco específico.

La proteasa PLpro es un posible blanco terapéutico, y se proponen nuevas estrategias para desarrollar inhibidores. La PLpro es una proteína no estructural del virus que juega un papel importante en la evasión de los mecanismos de respuesta inmunitaria antiviral[2].

En este estudio, nuestro objetivo fue obtener posibles fármacos inhibidores de PLpro utilizando técnicas computacionales como QSAR, docking molecular y dinámica molecular. Formulamos una ecuación combinada de QSAR que utilizó descriptores fisicoquímicos y de Free-Wilson, obteniendo valores de q^2 de 0.770 y valores de r^2test de 0.721. A partir de la ecuación, encontramos que la presencia de un sistema aromático y básico es crucial para obtener un buen ligando. Con esta información, creamos diversas estructuras para los sitios de unión de C111, Y268 y H73 de PLpro. Los mejores compuestos presentaron valores de pIC50 de 9.124 como el pred 13 y valores de puntuación de acoplamiento de -13 y -14. Los compuestos diseñados se sometieron a estudios de dinámica molecular para confirmar su permanencia en las cavidades, y se encontró que los compuestos Pred14 y Pred15 de estructura de ariltiofeno tienen un alto número de contactos e interacciones estables a lo largo del tiempo, lo que los convierte en unos potenciales fármacos para el tratamiento de COVID19.

Referencias:

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. https://covid19.who.int/?mapFilter=cases.
2. Shin, D. *Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity*.**2020**. 587, 657–662

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 110

GENERACIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO MEDIANTE UN COLORANTE POLIMÉRICO BASADO EN QUITOSANO Y EOSINA: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN

Julieta L. Sacchetto, Alberto M. Barrera Llorente, Marcela A. Kuhn Beldoménico y Walter A. Massad

Instituto para el Desarrollo Agroindustrial y de la Salud (IDAS), Dpto. de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Físico-Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Rio Cuarto, Rio Cuarto, 5800, Argentina. Jsacchetto@exa.unrc.edu.ar

Palabras claves: Fotosensibilización. Oxígeno singlete. Fotosensibilizador polimérico.

La eliminación del colorante después de la reacción de fotosensibilización es el principal problema en este tipo de procesos llevados a cabo en medio homogéneo. Existe evidencia de unión de sensibilizadores a diversas matrices poliméricas, una posible solución a esta problemática con potencial aplicación ambiental, es el empleo de procesos sensibilizados heterogéneos. [1-3] El objetivo principal es la utilización del biopolímero quitosano (Cs) para emplearlo como soporte del sensibilizador, Eosina (Eo), mediante enlaces covalentes para la eventual generación de especies reactivas de oxígeno (ERO).

El colorante polimérico (Cs-Eo) se sintetizó de acuerdo al método desarrollado por Ferrari *et al.*[3] Cs-Eo fue aislado por diálisis empleando agua y luego buffer acético/acetato pH=3. El Cs-Eo se precipitó a pH 8 con el agregado de hidróxido de sodio, se filtró el precipitado y se lavó con metanol.

Se evaluaron las propiedades fotoquímicas y fotofísicas de Cs-Eo como así también la fotoestabilidad del sistema. Por experiencias de consumo de oxígeno con inhibidores específicos, se encontró que son capaces de generar especies reactivas de oxígeno (ERO). Se comprobó que Cs-Eo degrada compuestos fenólicos por fotólisis sensibilizada por la participación de ERO generadas y sus estados electrónicos excitados. La principal ventaja radica en que se removió del medio de reacción por medio de cambio de pH.

Este sensibilizador polimérico ofrece una solución sostenible en comparación a los métodos tradicionales para la degradación de contaminantes. Además, se puede reutilizar fácilmente reduciendo el potencial impacto ambiental. El uso de este tipo de fotosensibilizadores poliméricos en medios acuáticos abre nuevas posibilidades y lo convierte en una solución prometedora a nivel ambiental.

Referencias:

1. Cuthbert, T.J., Ennis, S., Musolino, S.F. Sci Rep. **2021,** *11*, 19029.
2. Kumar, A., Gaurav Sharma, G. *et Al.,* J. Chem. Eng. **2020**, *382*, 122937
3. Ferrari, G., Andrada, M., Natera, J., Muñoz, V., Paulina Montaña, M., Gambetta, C., Boiero, M., Montenegro, M., Massad, W.A. and García, N.A. Photochem Photobiol. **2014**, *90*, 1251-1256.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 111

ANÁLISIS DE AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS MEDIANTE SIMULACIONES *IN SILICO*

Ezequiel F. Bruna-Haupt [1,2], Hugo A. Garro [1,2], **Hernán D. Sanchez** [1,2], Celina E. García [3], Lucas Gutiérrez [1], Esteban G. Vega-Hissi [1], Héctor A. Baldoni [1], Daniel Enriz[1], Carlos R. Pungitore [1,2]

[1] Departamento de Química, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis 5700, Argentina. Email: ezequiel20j33803@gmail.com
[2] Instituto de Investigaciones en Tecnología Química-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INTEQUI-CONICET), San Luis 5700.
[3] Instituto de Bioorgánica Antonio González, Departamento de Química Orgánica, Universidad de La Laguna.

Palabras claves: Cumarinas, Estilbenos, antiproliferativos, Simulaciones *In Silico*, Mecanismo de acción.

La siguiente presentación se centra en la prospección de interacciones ligando-receptor mediante simulaciones *in silico Docking* proteína-ligando (DP-L) y Dinámica Molecular (DM). Se investiga el posible mecanismo de inhibición de los derivados activos de cumarina y estilbenos en blancos moleculares antitumorales y antirretrovirales (*Taq* ADN polimerasa (pol) y Transcriptasa Reversa MMLV, TR-MMLV) utilizados para desarrollar moléculas con actividad antiproliferativa.[1] Estos estudios complementan ensayos de inhibición *in vitro* a nivel molecular previamente realizados.[1,2]

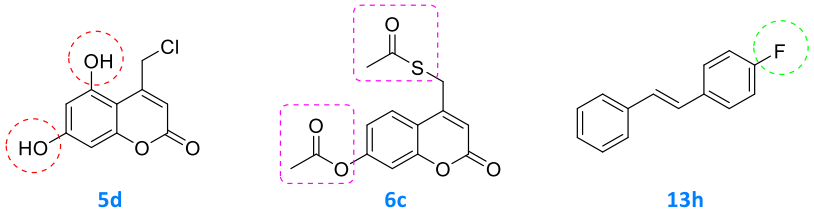


Figura 1. Estructura de los derivados de cumarina (**5d** y **6c**) y estilbeno (**13h**) activos.

Se realizaron simulaciones de DP-L y DM en el sitio activo de *Taq* ADN pol utilizando los mejores inhibidores obtenidos en ensayos *in vitro*: los derivados de cumarina **5d** (IC_{50} = 20.7 ± 2.10 µM) y **6c** (IC_{50} = 48.25 ± 1.20 µM). En base a lo anteriormente expuesto, se obtuvieron los siguientes resultados: el derivado **5d** se une a la *Taq* ADN pol a través de los residuos Glu345 y Asp505 mediante enlaces tipo puente de Hidrógeno con grupos funcionales claves del derivado. En el caso del derivado **6c**, el residuo Asp505 resultó ser determinante en la formación del complejo proteína-ligando como inhibidor. Adicionalmente, se observaron interacciones entre los dos inhibidores y el sustrato natural de la enzima (ADN). En el caso del derivado de estilbeno **13h** (IC_{50} = 148.74 ± 9.81 µM) activo frente a TR-MMLV, se pudo determinar una estabilización específica mediante interacciones π-π *stacking* entre el anillo aromático Ph-F y el residuo Phe156 del sitio activo de la enzima. E.F.B-H agradece a UNSL (PROICO 2/2620), CONICET (PIP 112-202001-01091 CO), ANPCyT (PICT-2017-0785 Tipo D).

Referencias:

1. Bruna-Haupt, E. F.; Garro, H. A.; Gutiérrez, L.; Pungitore, C. R. *Med. Chem. Res*. **2018**, *27*, 1432-1442.
2. Bruna-Haupt, E. F.; Perretti, M. D.; Garro, H. A.; Carrillo, R.; Machín, F.; Lorenzo-Castrillejo, I.; Gutiérrez, L.; Vega-Hissi, E. G.; Mamberto, M.; Menacho-Marquez, M.; Fernández, C. O.; García, C.; Pungitore, C. R. *ACS Omega*. **2023**, *8*, 26479-26496.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

POLÍMEROS CATIONICOS BASADOS EN PORFIRINA PARA LA FOTOINACTIVACIÓN DE BACTERIAS

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

IDAS-CONICET, Departamento de Química, FCEFQYN, Universidad Nacional de Río Cuarto, Río Cuarto, X5804BYA, Argentina, ssantamarina@exa.unrc.edu.ar

Palabras claves: Porfirinas, Polímeros, Fotoinactivación.

La inactivación fotodinámica antimicrobiana (PDI) se ha proyectado como una terapia prometedora para erradicar patógenos [1]. Entre los fotosensibilizadores (FSs) más promisorios, los macrociclos tetrapirrólicos presentan propiedades interesantes como agentes fototerapéuticos antibacterianos [2]. Sin embargo, estos compuestos tienden a agregarse produciendo una disminución en la actividad fotodinámica. Por lo tanto, surge la alternativa de formar polímeros fotoactivos con una disposición definida de moléculas de porfirinas [3].

En este trabajo se desarrollaron dos polímeros catiónicos, **PTPyP–4** y **PTPyP–12**, a partir de una porfirina neutra. La síntesis fue realizada mediante una reacción de cuaternización de 5,10,15,20-tetrakis(4-piridil)porfirina **(TPyP)** con 1,4-dibromobutano y 1,12-dibromododecano, respectivamente. Los polímeros obtenidos mostraron un corrimiento batocrómico de 10 nm de la banda Soret con respecto al monómero de origen. Estos compuestos emiten fluorescecia roja con rendimientos cuánticos inferiores ($\Phi_F \sim 0{,}018$) al del monómero de porfirina ($\Phi_F = 0{,}14$) en DMF. Además, se estudió la capacidad de los mismos para generar especies reactivas de oxígeno, demostrando que producen oxígeno molecular singlete con rendimientos cuánticos de $\Phi_\Delta \sim 0{,}30$. Los FSs sintetizados también producen radical anión superóxido en presencia de NADH. Por otro lado, se llevó a cabo la PDI de suspensiones bacterianas de *S. aureus* resistente a meticilina y *E. coli*. Ambos polímeros fueron efectivos a bajas concentraciones (1 μM) y tiempos cortos de irradiación (5 min) para lograr una erradicación superior al 99,9999% de la bacteria Gram positiva. Por otro lado, para *E. coli* se encontraron resultados similares, siendo necesario incrementar el tiempo de irradiación a 15 min para lograr el mismo efecto.

Las estructuras poliméricas fotodinámicas se obtuvieron de manera rápida y sencilla. Los resultados indican que las propiedades espectroscópicas y fotoquímicas de la porfirina no se perdieron al polimerizar. Estos compuestos presentan aplicaciones potenciales para la PDI de bacterias en medios líquidos o para el recubrimiento de superficies asépticas.

Referencias:

1. Youf, R. et. al. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1995.
2. Scanone, A. et. al. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* **2018**, *24*, 220-227.
3. Santamarina, S. et. al. *Polymers* **2022**, 14, 4936.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO
113

UNA NUEVA BENZOTIAZOLHIDRACINA CON ACTIVIDAD AGONISTA EN PPAR A DISEÑANDA SOBRE BASES ESTRUCTURALES

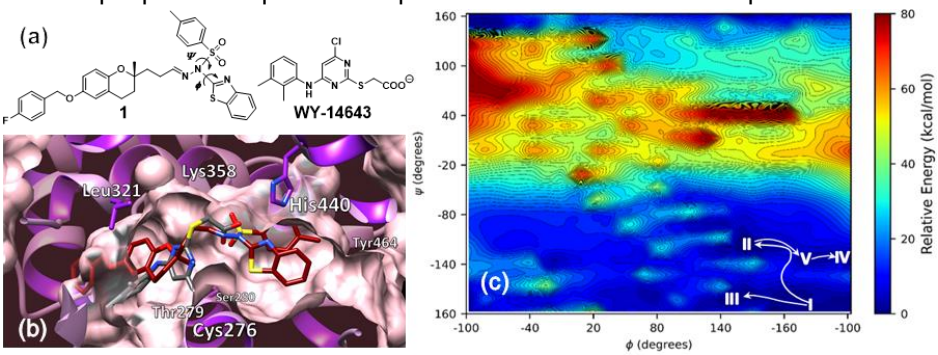
M. Ayelén Schiel, Rodrigo Tosso, Nuria Cabedo, Diego Cortes y Daniel Enriz

IMIBIO-SL Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, Av. Ejército de los Andes 950, San Luis, C.P 5700, Argentina, ayelen.schiel@gmail.com

Palabras claves: PPAR, Modelado Molecular, Superficie de Potencial.

Los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR) son factores de transcripción nuclear dependientes de ligando que regulan la expresión de una variedad de genes involucrados en la homeostasis de glucosa y lípidos. Existen tres isoformas de PPAR (α, β/δ y γ), de las cuales la α es con la que menos información estructural se cuenta,[1] y es por ello que resulta un blanco ideal para el modelado computacional.

Mediante modelado molecular (Docking, Dinámica Molecular, cálculos QM/MM) y basándonos en experiencia previa[2] diseñamos y sintetizamos una nueva benzotiazolhidracina (figura **a**, compuesto **1**) con potente actividad agonista en PPAR α (EC_{50} 3,2 μM). Adicionalmente, se obtuvo la superficie de energía potencial (PES) con el objetivo de evaluar la libertad conformacional que puede adquirir el compuesto en el sitio activo de la proteína.



Los resultados muestran que el sitio activo de la proteína es lo suficientemente espacioso para que el nuevo ligando (**1**) pueda acomodarse (figura **b**, ligando rojo). A su vez las interacciones que establece son similares a las del ligando de referencia WY-14643 (figura **b**, ligando gris). Finalmente, la PES (figura **c**), muestra que existe un espacio conformacional en el cual los ángulos ϕ y ψ rotan con libertad, pudiendo adoptar 5 conformaciones de energía mínima (estructuras I-V, figura **c**).

Referencias:

1. Kamata, S.; Oyama, T.; Saito, K..; Honda, A.; Yamamoto, Y.; Suda K.; Ishikawa, R.; Itoh, T.; Watanabe, Y.; Shibata, T.; Uchida, K.; Suematsu.; Ishii, I. *iScience,* **2020**, *23*, 101727.

2. García, A.; Vila, L.; Duplan, I.; Schiel, A.; Enriz, D., Hennuyer, N.; Staels,B.; Cortes, D.; Cabedo, N. *Eur.J.Med.Chem.* **2023** (manuscrito aceptado).

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 114

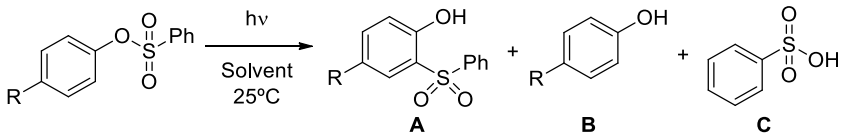
ESTUDIO DE LA FOTOQUÍMICA DE BENCENSULFONATOS DE ARILO EN MEDIO HOMOGÉNEO Y MICROHETEROGÉNEO

Gastón Siano, Sergio M. Bonesi

Departamento de Química Orgánica, 3er Piso, Pabellón II, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Int. Güiraldes 2160, Ciudad Universitaria, C1428EGA, Argentina, gaston.siano@gmail.com

Palabras claves: bencensulfonatos, micelas, fotoquímica.

El fotorreordenamiento de Fries fue descubierto por Anderson y Reese[1]. La fotorreacción estudiada se muestra en el **Esquema 1**. Dicha fotorreacción se destaca como un método fotoquímico alternativo y eficiente en síntesis orgánica permitiendo la obtención de compuestos con posible actividad biológica[2].



R: OMe; OPh; Me; t-Bu; H; Cl; COMe; CN; COOMe; NO_2

Esquema 1. Fotoquímica de bencensulfonatos de arilo.

En este trabajo se desarrollaron estudios tanto mecanísticos como preparativos de la reacción fotoquímica de algunos bencensulfonatos de arilo en un medio confinado (micelas), y en medio homogéneo (ciclohexano, metanol y acetonitrilo).

A partir de la irradiación de estos sustratos, se observa que la reacción predominante corresponde a la fotosolvólisis de los mismos, tanto en medio homogéneo como micelar. Esta tendencia se observa a lo largo de la serie tanto para sustratos con grupos dadores como atractores de electrones sin diferencias significativas.

Los rendimientos de reacción y distribución de productos se determinaron mediante HPLC. Se obtuvieron las curvas de generación de PAGs (photoacids generators) en función del tiempo mediante titulación potenciométrica. Además, se midieron las constantes de asociación (Kb) entre los bencensulfonatos de arilo y los surfactantes mediante espectroscopía UV-Vis. Finalmente, se determinó la localización de algunos sustratos dentro de la cavidad hidrofóbica de la micela empleando espectroscopía de RMN mediante la técnica bidimensional NOESY.

Referencias:

1. Anderson, J. C.; Reese, C. B., *Proc. Chem. Soc.*, **1960**, 217.
2. Quindt, M. I.; Gola, G. F.; Ramirez, J. A.; Bonesi, S. M., *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2022**, *21*, 625-644.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 115

ESTUDIO DE LAS DESACTIVACIONES NO RADIATIVAS DE ÁCIDOS HIDROXI NITROBENZOICOS POTENCIALES MATRICES UV – MALDI

Oscar E. Silva Rodríguez[1], Gabriela Petroselli[1], Hernán B. Rodríguez[2], Pedro M. David Gara[3] y Rosa Erra-Balsells[1]

[1] CIHIDECAR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, FCEN, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 1428, Argentina, silvarodriguez@qo.fcen.uba.ar
[2] INQUIMAE-CONICET, Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física, FCEN, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 1428, Argentina [3] CIOp-CIC-CONICET-UNLP, Centro de Investigaciones Ópticas y Comisión de Investigaciones Científicas, FCEx, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, 1897, Argentina

Palabras claves: HNBA, matrices UV-MALDI-MS, LIOAS.

Luego de la propuesta de los ácidos hidroxi nitrobenzoicos (HNBA) como nuevas matrices con potencial aplicación en la espectrometría de masa UV-MALDI[1], no han sido descritos los aspectos de su fotofísica que involucren a las desactivaciones no radiativas ya que se cree que estas permitirían entender el rol clave que cumple esta forma de desactivación dentro del proceso de volatilización/ionización UV-MALDI. Al igual que para las matrices clásicas el estudio de este aspecto es una importante herramienta para tratar de dar una explicación del funcionamiento de esta familia de compuestos como matrices. Mediante la espectroscopía Optoacústica Inducida por Láser (LIOAS) se estudió la desactivación térmica de un grupo de isómeros pertenecientes a la familia de HNBA: 3H4NBA, 2H4NBA, 3H2NBA, 5H2NBA, 2H3NBA, 4H3NBA y 3H5NBA. Los ensayos se llevaron a cabo en solución de acetonitrilo tanto en atmósfera de aire como de nitrógeno, empleando una λ_{exc}=355nm. Además, en el estudio fueron incluidas las matrices clásicas norharmano (nHo) y ácido gentísico (GA), las cuales ya habían sido estudiadas previamente desde el punto de vista fotofísico considerando sus desactivaciones no radiativas[2], siendo aquí utilizadas como referencias. También se realizaron experimentos para la detección resuelta en el tiempo de la fosforescencia típica de O_2 ($^1\Delta_g$) (TRPD) en el caso de ser formado por los compuestos señalados. Los resultados obtenidos indican que los HNBA liberan al medio casi la totalidad de la energía de excitación electrónica absorbida como calor rápido en un tiempo menor a τ = 200 ns (considerando $\tau \leq \tau_{R/5}$ = 1 µs), resultando desde este punto de vista prometedores para su empleo como matrices. Por otra parte, no se encontró evidencia de la formación de fotoproductos o especies intermediarias con tiempos de vida mayores que el indicado (estados triplete o fototautómeros), este resultado sugiere que la desactivación de los estados electrónicos excitados involucrados en estos compuestos ocurriría desde el estado singulete S_1, lo cual fue corroborado al estudiar de forma complementaria la dinámica de los estados excitados por Láser Flash Fotólisis.

Referencias:

1. Fukuyama, Y.; Izumi, S.; Tanaka, K. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2018**, 29, 2227-2236.
2. Mesaros, M.; Tarzi O.I.; Erra-Balsells R.; Bilmes G.M. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, 426, 334-340.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DESARROLLO DE NANOCATALIZADORES HETEROGÉNEOS DE PALADIO EN FLUJO CONTINUO

Silvia M. Soria Castro, Irina Della Cagnoletta, Fabrizio Politano, Sandra E. Martín, Gabriela Oksdath Mansilla, Paula M. Uberman.

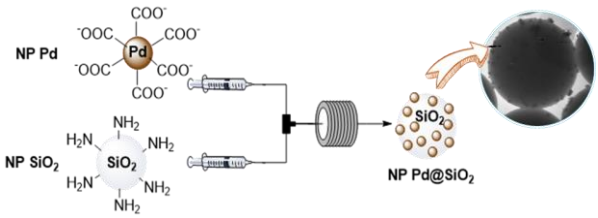
INFIQC-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, X5000HUA, Córdoba, Argentina, e-mail: ssoriacastro@unc.edu.ar

Palabras claves: Nanocatalizadores, Paladio, Flujo Continuo.

Uno de los campos de gran desarrollo de las últimas décadas ha sido la nanocatálisis. Esta apunta al diseño de nuevos nanomateriales para su empleo como catalizadores con una actividad, estabilidad y selectividad excelentes. En particular, tanto las nanopartículas (NPs) de Pd coloidales como las soportadas han mostrado una elevada actividad catalítica en reacciones de hidrogenación, oxidación, activación de enlaces C-H y formación de enlaces C-C como las reacciones de acoplamiento cruzado.

Las estrategias de síntesis convencionales para la obtención de NPs metálicas pueden involucrar reactivos o metodologías poco amigables con el medio ambiente. Los métodos fotoquímicos combinados con sistemas en flujo continuo son una alternativa interesante para obtener estos nanocatalizadores con un menor impacto ambiental.[1]

Utilizando un protocolo fotoquímico previamente desarrollado en el grupo,[1] se realizó la síntesis de NPs Pd de diámetros menores a 10 nm, con carboximetilcelulosa como agente estabilizante. Asimismo, con el objetivo de preparar catalizadores heterogéneos recuperables, se emplearon esferas de sílica funcionalizadas superficialmente con grupos amino, como soporte de las NPs Pd coloidales. La deposición de las NPs Pd en las nanoesferas de sílica se realizó por medio de tecnologías de flujo continuo lo que permitió una dispersión homogénea en la superficie del soporte (esq. 1).



Esquema 1. Síntesis de nanocatalizadores heterogéneos de Pd.

Durante este estudio, las NPs Pd soportadas en SiO_2 sintetizadas fueron caracterizadas por microscopías TEM y SEM, espectroscopía de absorción UV-Vis y dispersión dinámica de luz (DLS). Estos nanocatalizadores se evaluaron en reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura y activación C-H demostrando excelente actividad catalítica.

Referencias:

1. Díaz-Vázquez, E. D.; Soria-Castro, S. M.; Della-Cagnoletta, I.; Martín, S. E; Oksdath-Mansilla, G.; Uberman, P. M. *React. Chem. Eng.*, **2022**, *7*, 957-967.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESTUDIO TEÓRICO DEL MECANISMO DE REACCIÓN DE COMPUESTOS FENÓLICOS CON EL RADICAL DPPH•

Erica D. Spinnenhirn, Beatriz I. Avalos, M. Victoria Traffano-Schiffo, Margarita M. Vallejos

Instituto de Química Básica y Aplicada del Nordeste Argentino (IQUIBA-NEA), Facultad de Ciencias Exactas, Naturales y Agrimensura–UNNE, Corrientes, 3400, Argentina. email: m.vallejos@conicet.gov.ar

Palabras claves: antioxidante, DFT, QTAIM,

Uno de los métodos habitualmente utilizados para estimar la actividad antioxidante de compuestos fenólicos (CF) es a partir de su velocidad de reacción con el radical 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH•). El mecanismo de reacción entre CF y DPPH• han generado investigaciones divergentes debido a su dependencia de múltiples condiciones. En este trabajo, se investigó teóricamente el mecanismo de reacción de CF, L-Dopa (LD) y ácido cafeico (AC), con el radical DPPH•. Se seleccionaron estos CF debido a que en estudios previos fueron detectados en altas concentraciones y con una alta actividad antioxidante en extractos de vainas de la legumbre *Mucuna pruriens*, utilizada en el tratamiento complementario de la enfermedad de Parkinson. Utilizamos cálculos de la teoría funcional de la densidad (DFT) y el modelo SMD para simulaciones en medio solvente. Se consideró la LD en forma zwiterión y el AC en sus formas neutra y aniónica (CAa). Se calcularon las coordenadas intrínsecas de reacción y se aplicó la teoría de átomos en moléculas (QTAIM) para estudiar la distribución de la densidad electrónica. Asimismo, se evaluó la capacidad de eliminación de radicales mediante la concentración efectiva 50% (CE_{50}) *in vitro*. Los resultados sugieren que la reacción de LD y AC transcurre a través de un mecanismo de transferencia electrónica y protónica acoplada. CAa mostró mayor eficacia en la eliminación de radicales, ocurriendo la reacción a través de un proceso de transferencia electrónica rápida desde el anión hacia DPPH•, visible en las etapas iniciales de la formación del complejo reactivo. Pequeñas cantidades de CAa podrían explicar la menor CE_{50} observada. Las propiedades de densidad electrónica evaluadas durante el curso de la reacción ofrecen indicadores para distinguir entre ambos mecanismos.

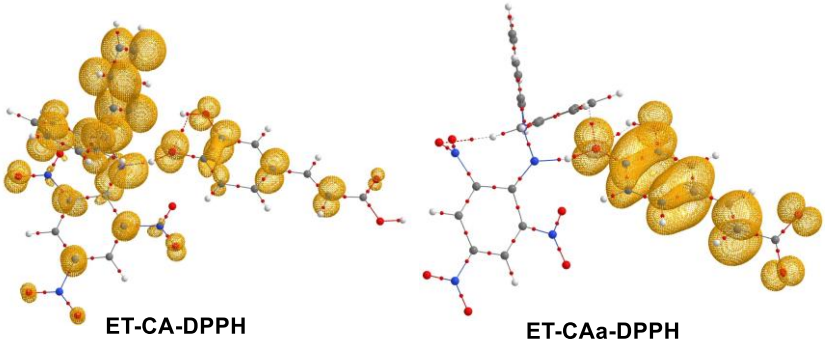


Figura 1. Grafos moleculares con distribución de densidad de espín para las estructuras de transición entre el CA (neutro) y CAa (anion) con DPPH•.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PROTECCIÓN Y LIBERACIÓN CONTROLADA DE VITAMINA C UTILIZANDO NIOSOMAS

Carolina E. Tissera, O. Fernando Silva, Mariana A. Fernández

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC-CONICET), Córdoba, CP X5000HUA, Argentina. E-mail: carolina.tissera@mi.unc.edu.ar

Palabras claves: Encapsulamiento, Vitamina C, Niosomas

El ácido ascórbico (AA) es un compuesto orgánico que suele agregarse a productos alimenticios tanto como suplemento para completar la ingesta diaria recomendada de vitamina C, y como antioxidante, para preservar la calidad del alimento. El AA, debido a su estructura química, es particularmente sensible a las reacciones de oxidación, degradándose con gran facilidad durante el procesado de los alimentos, que además suele involucrar el uso de altas temperaturas. Los productos de degradación del AA adquieren importancia, porque conllevan a una disminución del valor nutritivo, y a una posible alteración de las características organolépticas del alimento.

Por los motivos ya mencionados se han estudiado diversas formas de encapsular AA para protegerlo de las condiciones del medio en la matriz del alimento, y asegurar un contenido tal que cubra los requerimientos del organismo. Este trabajo presenta los resultados de la incorporación de ácido ascórbico a niosomas, vesículas formadas por una mezcla equimolar de los surfactantes no iónicos polisorbato 80 (Tween80) y sorbitan monooleato (Span80), ambos de grado alimentario. Se utilizó la técnica de hidratación de film para formar los niosomas y al mismo tiempo incorporar AA en su interior, seguida de sonicado, y luego los sistemas se purificaron por diálisis, para descartar el ácido ascórbico que no hubiera sido incorporado a las vesículas. Esta metodología tiene una eficiencia de encapsulamiento del 48%, y permite incorporar cantidades tales que satisfacen ampliamente la ingesta diaria recomendada de vitamina C (45 mg/día según el Código Alimentario Argentino). Además, el sistema niosomal mejora significativamente la estabilidad del AA en solución, ya que almacenado bajo refrigeración, se conserva al cabo de 8 días un 80% de la concentración encapsulada inicialmente, mientras que un 47 % luego de 20 días. Esta preservación es remarcable, ya que en una solución acuosa de AA en agua, se produce una degradación del 50 % de la vitamina en el lapso de una hora. Mediante técnicas de dispersión de luz y microscopía de transmisión electrónica y de fuerza atómica se probó que los niosomas cargados con ascórbico pueden liofilizarse, y luego rehidratarse, conservando así su integridad y características morfológicas, con pérdidas nulas o mínimas en la concentración de AA. Por otra parte, los estudios de liberación realizados en medio gástrico simulado indican que en un lapso de 3,5 hs se libera el 40% de la cantidad encapsulada.

Los resultados indican que los niosomas de Tween80-Span80 ofrecen una real protección para el ácido ascórbico, y alientan el uso de estas formulaciones como potenciales ingredientes en alimentos de alto contenido acuoso.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

QUÍMICA CLIC APLICADA A LA MODIFICACION DE CICLODEXTRINAS NATIVAS. CARACTERIZACIÓN Y APLICACIONES

Marcos Toniolo, Claudia Adam y M. Virginia Bravo.

IQAL (UNL-CONICET), FIQ, Dto. Qca., Santa Fe, 3000, Argentina. mvbravo@fiq.unl.edu.ar

Palabras claves: Reacciones clic, encapsulamiento, ciclodextrinas modificadas

Las reacciones clic resurgen como metodologías ventajosas y simples para sintetizar estructuras supramoleculares con una determinada aplicación a partir de estructuras moleculares más simples, y presentan ciertas ventajas, como alto rendimiento y transcurren generalmente en condiciones suaves. En este sentido, surgen nuevos desarrollos de cicloadición dipolar 1,3 de Huisgen de azidas y alquinos orgánicos catalizada por cobre (Cu^{+1} y o Cu^{+2}) para sintetizar una gran variedad de β-ciclodextrinas modificadas (Modβ-CDs). Las CD presentan la capacidad para formar complejos de inclusión con diversas moléculas. Sin embargo, las propiedades de interacción de los CD nativas son generalmente limitadas y se necesitan estructuras más elaboradas. Por lo tanto, los CD modificadas se han sintetizado para adaptar eficientemente a moléculas huéspedes, debido a que estas modificaciones pueden potenciar ciertas propiedades de las β-CD nativas como su solubilidad en agua y el poder de inclusión de ciertos sustratos. Por esta razón, ha sido muy estudiada la síntesis de Modβ-CDs, pero a menudo su obtención resulta ser laboriosa, requiere mucho tiempo y los rendimientos suelen ser bajos, especialmente cuando aumenta el impedimento estérico. En esta dirección, nos centramos en la utilización de reacciones clic a través de azidas buscando favorecer los rendimientos obtenidos en la síntesis de las Modβ-CDs, desarrollando el proceso a través de un enfoque más verde. En este trabajo abordamos la cicloadición de azida-alquino catalizada por CuSO4, de uso general en la síntesis de derivados mono-CD, incorporando un triazol a la estructura para obtener β-CDs@OHC$_n$Trz (Figura 1), para analizar un posible aumento en la solubilidad en agua y potenciar la capacidad de inclusión del producto.

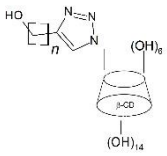


Figura 1. Estructura de β-CDs@OHC$_n$Trz

La caracterización de los nuevos materiales se desarrolló por espectroscopia IR y H^1RMN, se determinó la concentración de agregación critica en agua por espectroscopia UV Vis con sondas químicas. Y fue analizada la eficiencia de encapsulamiento a través del monitoreo por Espectroscopía UV-vis de curcumina.

Los resultados obtenidos fueron comparados con los realizados para Modβ-CDs catiónicas sintetizadas también por el grupo de trabajo, observando una mayor solubilidad en agua y una muy buena eficiencia de encapsulamiento.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 120

ESTUDIO ESPECTROFOTOMÉTRICO Y MECANÍSTICO DE PARES IÓNICOS DE ALCALOIDES CON VERDE DE BROMOCRESOL

Silvana N. Torrico[1], Gonzalo A. Ojeda[1], Ana M. Torres[1], Rosana M. Lobayan[2], Sergio H. Szajnman[3], Margarita M. Vallejos[1]

[1]FaCENA-Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, CP3400, Argentina. [2]Dpto. Física, FaCENA, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, CP3400, Argentina. [3]Dpto. Química Orgánica, UMYMFOR, FCEyN, Universidad de Buenos Aires, CABA, CP1428, Argentina. vallejos.marga@gmail.com

Palabras claves: relación equimolar, DFT; QTAIM

Los alcaloides son compuestos nitrogenados básicos presentes en plantas como metabolitos secundarios. El verde de bromocresol (BCG) se utiliza en espectrofotometría para cuantificar alcaloides en muestras vegetales, siendo un método económico y versátil. En este estudio, se realizó un análisis espectrofotométrico para comprender la interacción entre BCG y alcaloides de diferentes familias químicas: sulfato de estricnina, nicotina, sulfato de atropina (ATR) y clorhidrato de pilocarpina. Las curvas de calibrado proporcionaron parámetros analíticos y se evaluó la relación equimolar por el método de Job. Además, se empleó teoría del funcional de la densidad (DFT), para analizar la interacción intermolecular en el sistema BCG en su forma monoaniónica (BCG-) y atropina protonada (ATR^+), un modelo de par iónico, de acuerdo con el pH de trabajo. Se calcularon los espectros UV-visible (método tiempo-dependiente (TD)-DFT). Los resultados sugieren la importancia de considerar las particularidades químicas de los alcaloides para una correcta aplicación de esta metodología analítica. Los cálculos indicaron que el par iónico BCG^--ATR^+ involucra la formación de un enlace de hidrógeno fuerte entre el grupo sulfonato de BCG^- y el grupo NH^+ de la ATR^+. El análisis basado en la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) brindó una mayor explicación sobre la interacción de los iones, siendo una herramienta valiosa para comprender la naturaleza del par iónico.

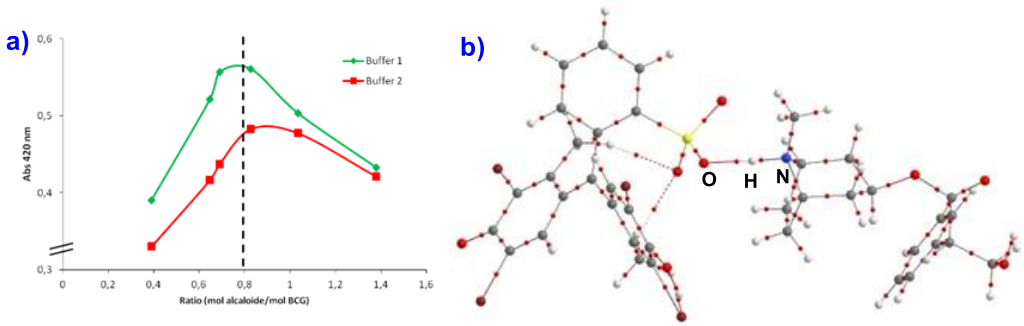


Figura 1 a) Gráfico de variación continúa de Job, obtenido para concentraciones variables de ATR y concentración constante de BCG. b) grafo molecular del par iónicos BCG^--ATR^+.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 121

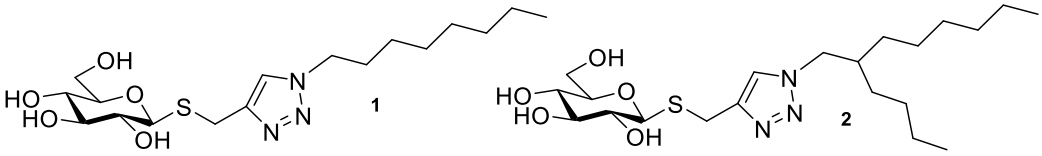
SINTESIS DE NOVEDOSOS ANFIFILICOS DERIVADOS DE HIDRATOS DE CARBONO. ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES DE AUTOENSAMBLADO

Miguel A. Tovar, [1,2] R. Dario Falcone, [3] N. Mariano Correa, [3] Pablo H. Di Chenna, [1,4] y María Laura Uhrig [1,2]

[1] Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Química Orgánica, Pabellón 2, Ciudad Universitaria, Intendente Güiraldes 2160, C1428EHA, Buenos Aires, Argentina; [2]CIHIDECAR-UBA-CONICET; [3] Departamento de Química. UNRC. IDAS-UNRC-CONICET; [4] UMYMFOR-UBA-CONICET.
mtovar@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: Compuestos Anfifilicos, micelas, autoensamblado

Los compuestos anfifílicos son capaces de formar sistemas autoensamblados tanto en medios acuosos como no polares, originando una diversidad de estructuras que van desde micelas esféricas (directas o inversas) hasta sistemas de bicapas, micelas cilíndricas y vesículas. [1] En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización de los compuestos anfifílicos 1 y 2, junto con un estudio de sus propiedades de autoensamblado. Ambos compuestos se sintetizaron por química click a partir de β-tiopropargilglucosa y bloques de construcción hidrofóbicos funcionalizados con grupos azida. Estos anfífilos se diferencian en el volumen y forma de la cadena hidrofóbica. Se realizó una caracterización completa de los compuestos 1 y 2 por RMN, ESI-EM y polarimetría. Ambos compuestos fueron evaluados paralelamente en solventes no polares y en agua, a los fines de comprobar su capacidad como surfactante. A partir de experimentos de dispersión dinámica de luz (DLS), se determinó que son capaces de formar sistemas micelares inversos en solventes orgánicos tales como tolueno, miristato de isopropilo y laurato de metilo [2], permitiendo en todos los casos encapsular agua en su interior. Por otro lado, cuando el solvente mayoritario es agua presentan un comportamiento consistente con la formación de vesículas sin la necesidad de ningún método de preparación. Estos resultados presentan a dos surfactantes biocompatibles los cuales pueden ser utilizados en agua para formar vesículas y, en solventes orgánicos no polares y sustentables para formar micelas inversas. Dichos autoensamblados presentan potenciales aplicaciones en la síntesis de nanomateriales con quiralidad.



Referencias:

1. Dreiss C.; Feng Y. Wormlike Micelles. Advances in Systems, Characterization and Applications., *Soft Matter Series N° 6, RSC*, **2017**.
2. Nahir D.; Lépori C.; Correa M.; Silber J.; Falcone D.; García-Río L. *Polymers* **2021**, *13*, 1378.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

GLICOSIL SULFOXIMINAS: DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN DEL ESTEREOCENTRO DE AZUFRE POR RMN

Lucía Victoria Urban y Juan Pablo Colomer

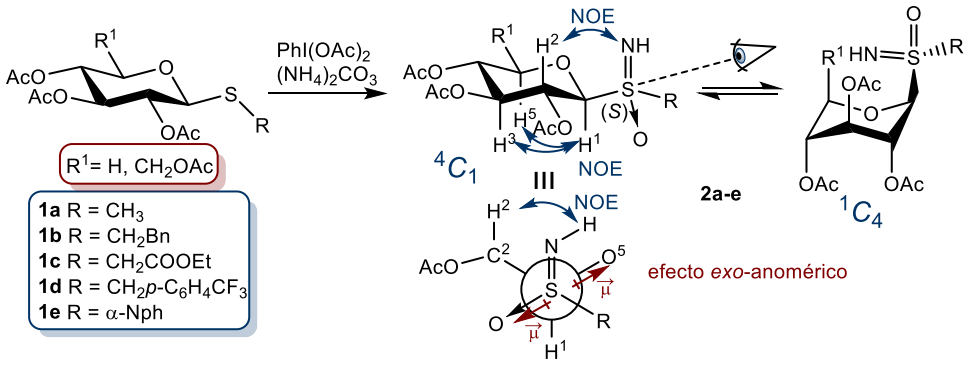
Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC), Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Cs. Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, 5016, Argentina, jpcolomer@unc.edu.ar

Palabras claves: Carbohidratos, Sulfoximinas, Resonancia Magnética Nuclear.

Desde su relativamente reciente descubrimiento los derivados de sulfoximinas demostraron ser estables configuracionalmente y frente a recciones de hidrólisis, lo que despertó el interés en los mismos para su estudio en numerosas aplicaciones.

A pesar de esto y dada la alta relación estructural que presentan los tioglicosidos con las glicosilsulfoximinas, a la fecha sólo hemos encontrados pocos trabajos que describan estos últimos.[1,2] Adicionalmente, la conformación y configuración de los distintos centros asimétricos resulta de crucial importancia a la hora de los procesos de reconocimientos biológicos. Es por esto, que este trabajo apunta a la síntesis de glicosilsulfoximinas, el estudio de su conformación y la determinación de su configuración absoluta en el estereocentro de azufre por RMN 1D y 2D de alta resolución.

Inicialmente, se realizó la síntesis de los derivados glicosilsulfoximinas de configuración *gluco* y *xilo*. Para ello, los tiomonosacáridos **1** se oxidaron en presencia de una especie de yodo hipervalente ($PhI(OAc)_2$) y distintas de fuentes de nitrógeno (NH_4OAc, $(NH_4)_2CO_3$ o NH_4HCO_2) para dar lugar a las glicosilsulfoximinas **2** (esquema). Todos los compuestos obtenidos fueron analizados por RMN y se observó que algunos de ellos presentaban equilibrios conformacionales entre las sillas $^4C_1$ y $^1C_4$. Además, se realizó el análisis de espectros de RMN ^{1}H y NOESY, en conjunto con cálculos conformacionales, empleando Mecánica Molecular, para determinar la configuración de los nuevos estereocentros de azufre generados. Esto demostró que la reacción ocurre diastereoselectivamente hacia la formación exclusiva de la sulfoximina de configuración *S* en el estereocentro de azufre.



Referencias:

1. Tota, A.; Carlucci, C.; Pisano, L.; Cutolo, G.; Clarkson, G. J.; Romanazzi, G.; Degennaro, L.; Bull, J. A.; Rollin, P.; Luisi, R. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 3893.
2. Chizema, M.; Mabasa, T. F.; Hoppe, H. C.; Kinfe, H. H. *Chem. Biol. Drug Des.* **2019**, 93, 254.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 123

EFECTOS DE LAS SUSTITUCIONES EN LAS PROPIEDADES EMISIVAS Y DE ABSORCIÓN DE AGREGADOS DE PERILENDIIMIDAS

Andrés R. Urdaneta[1], Carlos J. Rivas[1], María T. Baumgartner[1], Gustavo A. Pino[2] y Liliana B. Jiménez[1]

[1] INFIQC (CONICET-UNC). Dpto. de Química Orgánica, Fac. de Cs. Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Edif. de Cs. II, C. Universitaria. X5000HUA Córdoba, Argentina. andres.urdaneta@mi.unc.edu.ar
[2] INFIQC (CONICET-UNC). Dpto. de Fisicoquímica, Fac. de Cs. Químicas. C. Láser de Ciencias Moleculares. Universidad Nacional de Córdoba. Pabellón Argentina, C. Universitaria. X5000HUA Córdoba, Argentina.

Palabras claves: Perilendiimidas, Agregación, Fotofísica.

Los derivados de perilendiimidas (PDIs) han despertado el interés científico en aplicaciones optoelectrónicas dadas sus distinguidas propiedades fotofísicas y fotoelectrónicas, como sus altos coeficientes de absortividad molar (ε) y rendimientos cuánticos de fluorescencia (ϕ_F).[1] Estos compuestos presentan equilibrios de agregación favorecidos con el aumento de la concentración (c_T) en solución. Los agregados de PDIs exhiben características fotofísicas diferentes a las de sus respectivos monómeros.[2]

A partir de los espectros de absorbancia UV-Vis de varias soluciones en hexano de las PDIs consideradas en este trabajo (Fig 1a, b), se observó que el aumento de c_T en el rango de 10^{-6}-10^{-3} M produce una variación espectral marcada por el crecimiento del ε aparente en las λ mayores a las del rango de absorbancia de los monómeros y una disminución en las λ_{max}. De los espectros de emisión, se observó la aparición de bandas de emisión en λ_{em} superiores a 560 nm que aumentan con la c_T. De la espectroscopía en estado sólido, se observó corrimiento al rojo en la absorción y en la emisión. Por último, se observó que los ϕ_F de los agregados de PDI-OAr obtenidos mediante el "Método de Excitación Selectiva de Especies"[2] son mayores en comparación al de PDI-H, y disminuyen conforme aumenta el tamaño del sistema aromático del sustituyente (Fig 1c).

Los resultados obtenidos permitieron un alcance significativo a las características fotofísicas de los agregados de PDI-OAr, con lo cual un mayor acercamiento a posibles planteamientos en el desarrollo de materiales aplicables en dispositivos optoelectrónicos.

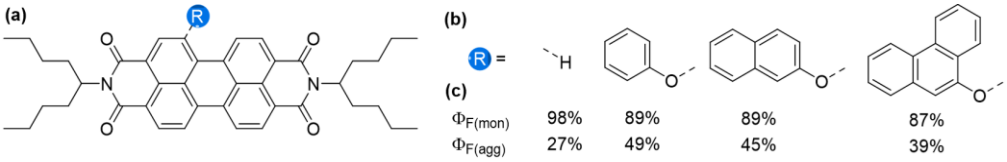


Fig 1. a) Estructura general de PDIs, **b)** Sustituyentes, **c)** Rend. Cuántico de Emisión (ϕ_F)

Referencias:

1. Nowak-Król, A; Würthner, F. *Org. Chem. Front*. **2019**, *6*, 1272-1318.
2. Fennel, F; Gershberg, J.; Stolteab, M; Würthner, F. *Phys. Chem. Chem..Phys*. **2018**, *20*, 7612-7620.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESTUDIO FOTOFÍSICO DE NAFTALENIMIDAS EN FASE CONDENSADA

Andrés R. Urdaneta[1], María T. Baumgartner[1], Gustavo A. Pino[2] y Liliana B. Jiménez[1]

[1] INFIQC (CONICET-UNC). Dpto. de Química Orgánica, Fac. de Cs. Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Edif. de Cs. II, C. Universitaria. X5000HUA Córdoba, Argentina. andres.urdaneta@mi.unc.edu.ar
[2] INFIQC (CONICET-UNC). Dpto. de Fisicoquímica, Fac. de Cs. Químicas. C. Láser de Ciencias Moleculares. Universidad Nacional de Córdoba. Pabellón Argentina, C. Universitaria. X5000HUA Córdoba, Argentina.

Palabras claves: Naftalenimidas, Fotofísica, Espectroscopía.

El grupo cromofórico naftalenimida forma parte de muchos compuestos conocidos por sus altos rendimientos cuánticos de fluorescencia y su carácter aceptor de electrones. Estas características han permitido el planteamiento de varias aplicaciones como detección de cationes[1] y sustancias bio-orgánicas[2], como precursor de sistemas cromofóricos *push-pull*,[3] ampliamente investigados para aplicaciones en optoelectrónica, entre otras. Uno de estos derivados de naftalenimida es el compuesto NI-PhOH (Fig 1c), cuya síntesis y caracterización se discuten en este trabajo.

Para este objetivo, se obtuvo el compuesto NI-PhOH con buenos rendimientos y se caracterizaron sus propiedades espectroscópicas, la de sus precursores sintéticos y la de su respectiva base conjugada (Fig. 1d). Se observó que en relación con sus precursores NI y BrNI (Fig 1a,b), el compuesto NI-PhOH posee un corrimiento hacia el rojo y un aumento de la intensidad de fluorescencia, debido a la incorporación de un grupo fenol. Por otra parte, el anión NI-PhO$^-$ (Fig 1d) produce una absorción en un rango de longitudes de onda mayores a la de su par conjugado y decaimiento de la fluorescencia causado por una transferencia de carga.

Estas observaciones proporcionan un acercamiento más profundo a posibles aplicaciones de NI-PhOH, tanto en el campo de la química analítica como en el desarrollo de materiales con aplicaciones optoelectrónicas, dado el carácter aceptor de este compuesto, sus buenas propiedades emisivas y la variabilidad que ofrece su derivatización.

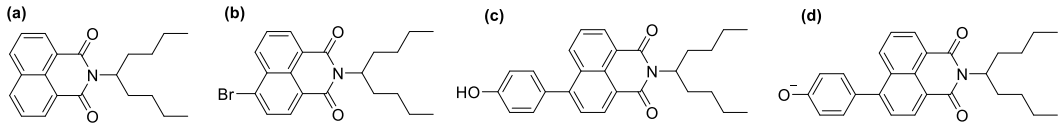


Fig 1. Estructuras moleculares: de **a)** NI, **b)** BrNI, **c)** NI-PhOH y **d)** NI-PhO$^-$.

Referencias:

1. Li, X.; Guo, Y.; Xu, T.; Fang, M.; Xu, Q.; Zhang, F.; Wu, Z.; Li, C.; Zhu, W. *J. Chin. Chem. Soc.* **2020**, *67*, 1070-1077.
2. Zang, F.; Chen, F.; Shen, R.; Chen, Y.; Zhao, Z.; Zhang, B.; Fang, J. *Anal. Chem.* **2023**, *95*, 4301–4309.
3. Poddar, M.; Sivakumar, G.; Misra, R. *J. Mater. Chem. C.* **2019**, *7*, 14798-14815.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DISEÑO Y SÍNTESIS DE DENDRÍMEROS DERIVADOS DE PIRENO: EFECTOS DE LA ESTRUCTURA EN LAS PROPIEDADES DE ELECTROQUIMIOLUMINISCENCIA

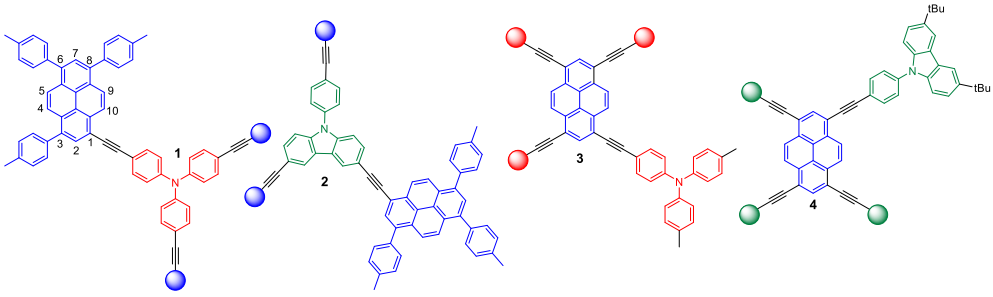
Darián Vazquez[1], María I. Mangione[1], Damian A. Pedraza Daza[2], Gabriela L. Marzari[2], Fernando Fungo[1], Rolando A. Spanevello[1]

[1]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
[2]Laboratorio de Optoelectrónica, Dpto. de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de Río Cuarto, Río Cuarto, X5804BYA, Argentina, ffungo@exa.unrc.edu.ar..

Palabras claves: Dendrímero, Pireno, Electroquimioluminiscencia

El pireno es un compuesto policíclico aromático con relevantes propiedades electrónicas, fotofísicas y de electroquimioluminiscencia (EQL).[1,2] Basados en recientes resultados[3], desarrollamos nuevos dendrímeros derivados de pireno y arilaminas.

Se sintetizaron los núcleos derivados de trifenilamina y fenilcarbazol y los dendrones de pireno unidos por un puente acetilénico al núcleo en posición 1, las posiciones reactivas 3, 6 y 8 están bloqueadas con un grupo tolilo. Los compuestos (**1** y **2**) presentan un comportamiento característico de absorción UV-visible y emisión de fluorescencia en solventes orgánicos comunes. Sus propiedades electroquímicas, fotofísicas y de electroquimioluminiscencia fueron comparadas con dendrímeros de diseño molecular inverso (**3** y **4**).



La modificación estructural de colorantes orgánicos con centros redox dadores/aceptores de electrones permite controlar la estabilidad de los cationes y aniones radicales, pudiendo contribuir al diseño de nuevos luminóforos con mayores eficiencias de EQL.

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) Capellari, 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.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESTUDIO DE LA CASCADA DE BANERT: EXPLORANDO LA SINTESIS DE *NH*, 1,2,3-TRIAZOLES 4,5 DISUSTITUIDOS.

Miguel R. Villarreal-Parra[1], Gabriel E. Di Gresia[1], Margarita M. Vallejos[2] y Guillermo R. Labadie[1]

[1]Instituto de Química Rosario, UNR, CONICET, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina, Email: labadie@iquir-conicet.gov.ar
[2]Instituto de Química Básica y Aplicada del NEA (IQUIBA-NEA, UNNE-CONICET), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura, Universidad Nacional del Nordeste, Av. Libertad 5460, 3400 Corrientes.

Palabras claves: QTAIM, DFT, Cascada de Banert, 1,2,3-triazoles 4,5-Disustituidos.

La cascada de Banert es una estrategia eficiente pero poco explorada para la obtención de *NH*, 1,2,3-triazoles 4,5-disustituidos caracterizada por proceder a través de una vía sigmatrópica o prototrópica dependiendo del sustrato y las condiciones.[1] En este trabajo, investigamos los mecanismos de ambas vías de reacción a partir de azidas propargílicas con diferentes características electrónicas utilizando la teoría funcional de la densidad (DFT), la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) y enfoques de orbitales de enlaces naturales. Los resultados obtenidos fueron consistentes con los estudios cinéticos previamente reportados[2] y aportaron indicadores que pueden ser utilizados para predecir el destino de esta reacción divergente.

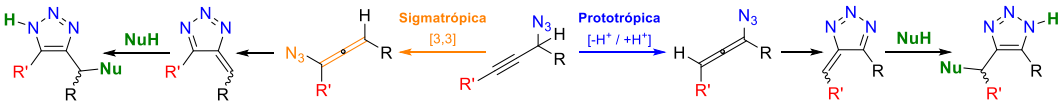


Figura 1. Cascada de Banert (Topczewski 2020)

Teniendo en cuenta lo anterior, se sintetizó una serie de compuestos en condiciones sigmatrópicas y aplicando nuestros hallazgos computacionales, se plantea llevar a cabo la síntesis de regioisómeros prototrópicos a partir de sustratos disponibles en nuestro laboratorio.

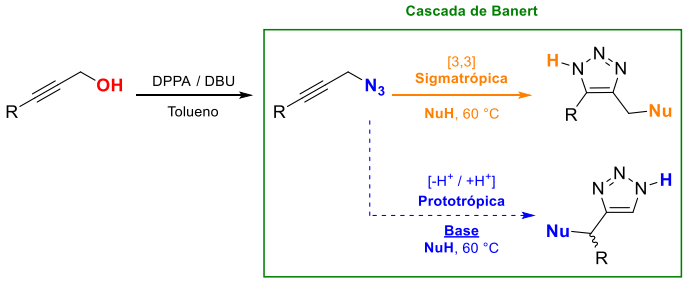


Figura 2. Secuencia modelo a explorar

Referencias:

1. Banert Klaus, *Chem. Ber.* **1989**, *122(5)*, 911-918.
2. Alexander JR.; Packard MH.; Hildebrandt AM.; Ott AA.; Topczewski JJ., *J. Org. Chem.* **2020**,85(5), 3174-3181.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 127

SÍNTESIS DE DOS NUEVOS TIO-POLÍMEROS CON CAPACIDAD QUIMIOSENSORA

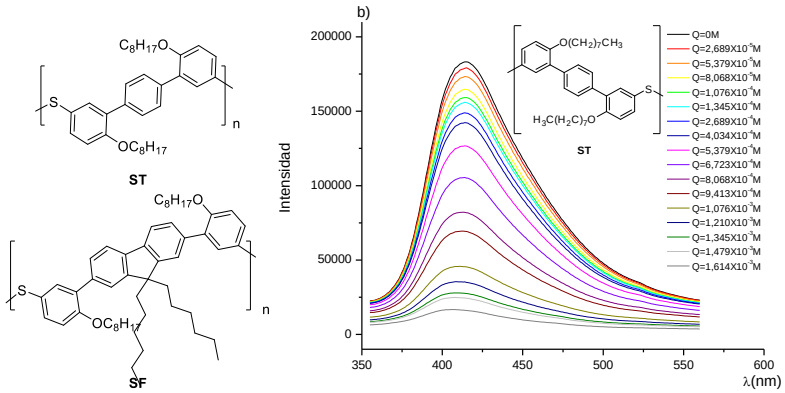
Agustín I. Virkel, Santiago R. Lazarte, Claudia M. Hegguilustoy, Marcela F. Almassio, y Pablo G. Del Rosso.

INQUISUR, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, 8000, Argentina,
delrosso@uns.edu.ar

Palabras claves: NACs, Quimiosensores, azufre.

Teniendo en cuenta los recientes reportes de la síntesis de polímeros conjugados segmentados que contienen unidades tiofeno y tiazol o carbazol que han presentado una elevada sensibilidad frente a compuestos nitroaromáticos (NACs) del orden de 10^{-9}M, se ha demostrado que la incorporación de átomos de azufre en una estructura polimérica favorece la interacción con analitos deficientes en electrones mejorando así la capacidad quimiosensora del sistema debido a que los mismos actúan como especies donoras de electrones hacia los compuestos deficientes que desean determinarse.[1,2,3]

Con el fin de evaluar las propiedades quimiosensoras de una nueva serie de polímeros conjugados segmentados, se llevó a cabo la síntesis de dos nuevos polímeros politioterfenileno **(ST)** y politio(difenilenofluorenileno) **(SF)**, que contienen como unidad repetitiva al grupo terfenileno y difenilfuorenileno respectivamente y como espaciador un átomo de azufre.



En este trabajo presentamos la síntesis y caracterización de los polímeros junto con los estudios preliminares de sus propiedades quimiosensoras frente a NACs.

Referencias:

1. Giri, D; Islam, S. N.; Patra, S. K. *J. Polymer*, **2018**, *134, 242.*
2. Giri, D.; Patra, S. K.; J. Mater. Chem. *C,* **2020**, *14469.*
3. Jiazhang Xu; Wei Xie; Chan Yao; Guangjuan Xu; Shuran Yanhong Xu; Zhang. *J. Environ. Chem. Eng.*, **2021**, *106399.*

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 128

FLUORALQUILACIÓN FOTOCATALÍTICA DE ÉTERES CORONA AROMÁTICOS EN MEDIO ACUOSO

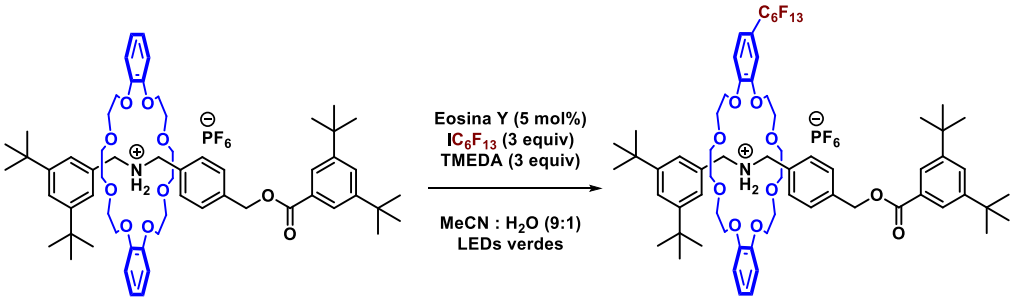
Damian E. Yerien[1,2], Jessica Groppi[2], Alberto Postigo[1], Alberto Credi[2,3], Romina S. Conde[1], Massimo Baroncini[2,4] y Sebastián Barata-Vallejo[1,2]

[1]Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CABA, 1113, Argentina, deyerien@ffyb.uba.ar
[2] CLAN (Center for Light Activated Nanostructures), ISOF-CNR, Via P. Gobetti 101, 40129 Bolonia, Italia.
[3] Dipartimento di Chimica Industriale "Toso Montanari", Università di Bologna, Viale del Risorgimento 4, 40136, Bolonia, Italia.
[4] Dipartimento di Scienze e Tecnologie Agro-Alimentari, Università di Bologna, Viale Fanin 44, 40127, Bolonia, Italia.

Palabras claves: Éteres corona, fluoralquilación, fotocatálisis.

Los éteres corona[1] (EC) gozan de un protagonismo privilegiado en química supramolecular, donde se los emplea en vastas aplicaciones, como catálisis de transferencia de fase, diseño de nanomateriales o síntesis de máquinas moleculares. Por otro lado, la incorporación de restos fluoralquílicos a sustratos orgánicos constituye una modificación química de sustancial importancia con una difundida aplicación en agroquímica, química medicinal y ciencias de materiales.[2]

Este trabajo[3] representa el primer antecedente de una metodología fotocatalítica para la perfluoralquilación directa de EC aromáticos. Dicho protocolo emplea Eosina Y como fotocatalizador, yoduros de perfluoralquilo comerciales como fuente de radicales perfluoralquílicos, *N,N,N´,N´* – tetrametiletilendiamina (TMEDA) y KCl como aditivos, bajo irradiación con LEDs verdes en medio acuoso. Se presentan 18 ejemplos EC aromáticos perfluoralquilados incluyendo un [2]rotaxano que contiene un EC aromático en su estructura.



Referencias:

1. Nicoli, F; Baroncini, M.; Silvi, S.; Groppi, J.; Credi, A.; *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 5531–5549.
2. Zhang, C.; Yan, K.; Fu, C.; Peng, H.; Hawker, C. J.; Whittaker, A. K.; *Chem. Rev.*, **2022**, 122, 167–208.
3. Yerien, D. E.; Groppi, J.; Postigo, A.; Credi, A.; Conde, R. S.; Baroncini, M.; Barata-Vallejo, S.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2023**, 26, DOI: 10.1002/ejoc.202300478.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

FQO 129

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE [2]PSEUDOROTAXANOS ORGANOFLUORADOS

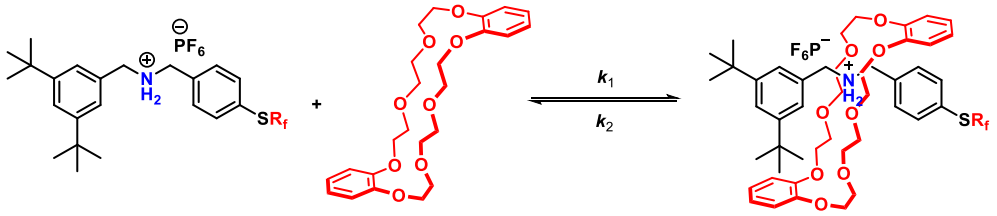
Damian E. Yerien[1,2], Romina S. Conde[1], Stefano Corrà[2,3], Alberto Credi[2,3], Massimo Baroncini[2,4], Alberto Postigo[1] y Sebastián Barata-Vallejo[1,2]

[1]Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CABA, 1113, Argentina, deyerien@ffyb.uba.ar
[2]CLAN (Center for Light Activated Nanostructures), ISOF-CNR, Via P. Gobetti 101, 40129 Bolonia, Italia.
[3]Dipartimento di Chimica Industriale "Toso Montanari", Università di Bologna, Viale del Risorgimento 4, 40136, Bolonia, Italia.
[4]Dipartimento di Scienze e Tecnologie Agro-Alimentari, Università di Bologna, Viale Fanin 44, 40127, Bolonia, Italia.

Palabras claves: Dispositivos moleculares, fluoralquilación, pseudorotaxanos.

La mayoría de los dispositivos y máquinas moleculares actuales emplean el comportamiento dinámico de las arquitecturas moleculares mecánicamente entrelazadas (MIMs de sus siglas en inglés). La arquitectura MIM más difundida en el desarrollo de dispositivos moleculares es aquella compuesta por un eje insertado a través de un macrociclo. Este tipo de arquitectura se denomina rotaxano o pseudorotaxano, dependiendo si la cinética del movimiento de enhebrado / desenhebrado es rápida o lenta a temperatura ambiente. A su vez, existen escasos antecedentes de nanodispositivos que se valen para su funcionamiento de las propiedades que presentan los compuestos organofluorados.[1]

Se introduce en el presente trabajo la síntesis de ejes moleculares con una estación de reconocimiento de tipo catión amonio secundario funcionalizados con restos organofluorados, para su posterior ensamblaje en correspondientes (pseudo)rotaxanos. La determinación de la constante de asociación de los complejos (K) así como de las constantes de enhebrado (k_1) y desenhebrado (k_2) se llevó a cabo mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear, evaluándose así el efecto estérico y electrostático del sustituyente fluorado en el proceso dinámico de ensamblaje de los (pseudo)rotaxanos.



Referencias:

1. Berná, J.; Leigh, D. A.; Lubomska, M.; Mendoza, S. M.; Pérez, E. M.; Rudolf, P.; Teobaldi, G.; Zerbetto, F. *Nat. Mater.* **2005**, 4, 704 - 710.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ADSORCIÓN DE CATEQUINA Y UN DERIVADO SULFITADO EN FAUJASITA

María F. Zalazar[1], Emilio Angelina [1], Nicolai A. Petelski [2], Darío J. Duarte [1] y Nélida M. Peruchena[1]

[1]Laboratorio de Estructura Molecular y Propiedades (LEMyP), Instituto de Química Básica y Aplicada del Nordeste Argentino (IQUIBA-NEA, CONICET-UNNE), Corrientes, 3400, Argentina. mfzalazar@conicet.gov.ar. [2]Grupo de Investigación en Química Teórica y Experimental (QUITEX), Facultad Regional Resistencia, Universidad Tecnológica Nacional, Resistencia, 3500, Argentina.

Palabras claves: ADSORCIÓN DE POLIFENOLES, ZEOLITAS MICROPOROSAS, DFT

Las zeolitas son materiales prometedores para adsorber compuestos biomásicos debido a sus propiedades fisicoquímicas, baja toxicidad, estabilidad térmica, amplia área superficial, intercambio iónico y capacidad de adsorción. Estudios previos resaltaron la eficacia de la zeolita Beta en comparación con adsorbentes comerciales para atrapar polifenoles (PFs) en extractos de semillas de trigo y canola.[1] Estos materiales tienen potencial para procesos de aislamiento y recuperación selectiva de polifenoles en aguas residuales alimentarias.[2] Se conoce también las potencialidades de zeolitas naturales como portadores de fármacos, especialmente en la microencapsulación de extractos ricos en catequinas y su liberación controlada.[3] Estos materiales tienen potencial en campos tecnológicos donde las interacciones huésped-anfitrión son clave, como aquellos que involucran como adsorbentes materiales silíceos con el fin de agregar valor a derivados del tanino de quebracho chaqueño. En este trabajo se estudió la zeolita faujasita (FAU) para la encapsulación de catequina y su derivado sulfitado, componentes presentes en tanino de quebracho colorado chaqueño. Los cálculos se realizaron con el programa Gaussian16 y el método ONIOM de dos capas a nivel M06-2X/6-31+G(d,p):PM6. Los resultados ofrecen información sobre la disposición espacial más favorable en la cavidad de FAU, donde la adsorción de catequina es más favorable frente a su derivado monosulfitado (E_{ads}=-23 Kcal/mol vs -16 Kcal/mol). Las energías de adsorción halladas sugieren la viabilidad del proceso respaldando la perspectiva de emplear la zeolita microporosa FAU para la captura de monómeros de polifenoles presentes en tanino vegetal y separarlos asi de polifenoles de mayor peso molecular, como trímeros y tetrámeros de catequina.

Referencias:

1. Thiel, A.; Tippkötter, N.; Suck, K.; Sohling, U.; Ruf, F.; Ulber, R. *Eng. Life Sci.* **2013**, *13*, 239-246.
2. Hellwig, V.; Gasser, J. *Phytochem. Rev.* **2020**,*19*, 1539-1546.
3. Yaneva, Z.; Ivanova, D.; Popov, N. *Molecules* **2021**, *26*, 1655.

SECCIÓN PRODUCTOS NATURALES Y BIOORGÁNICA

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PNB 1

LACTONAS SESQUITERPÉNICAS COMO POTENCIALES ANTICHAGÁSICOS: BÚSQUEDA RACIONAL DE DERIVADOS BIOACTIVOS

Tonino G. Adessi[1,2], María Florencia Hellriegel[1,3], Viviana E. Nicotra[1,2], Cinthia C. Stempin[1,3], Mónica C. García[1,4] y Manuela E. García[1,2]

[1] Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), [2] Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV-CONICET), [3] Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI-CONICET), [4] Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica, (UNITEFA-CONICET), Córdoba, Argentina.
tonino.adessi@unc.edu.ar

Palabras claves: *Trypanosoma cruzi*, Lactonas Sesquiterpénicas, Semisíntesis.

La enfermedad de Chagas-Mazza, catalogada por la Organización Mundial de la Salud como desatendida, es una infección parasitaria causada por *Trypanosoma cruzi.* Esta enfermedad representa un grave problema para la salud pública en América Latina y un problema sanitario prioritario en Argentina, por la falta de tratamientos seguros y eficaces, y por la presencia persistente del vector. Así, la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento es una prioridad sanitaria en nuestra región[1]. En este contexto, las lactonas sesquiterpénicas (LSs) emergen como compuestos prometedores para desarrollar agentes tripanocidas más potentes, selectivos y menos tóxicos[2].

El objetivo de este trabajo es presentar los hallazgos de un estudio integral y multidisciplinario dirigido a la obtención de metabolitos de origen natural y derivados antichagásicos a partir de la especie vegetal *Ambrosia tenuifolia*[3]. Siguiendo una aproximación de fraccionamiento y cribado biodirigido se planteó la racionalización de un diseño experimental para la obtención de productos naturales bioactivos derivados de *A. tenuifolia*. Luego de realizar un aislamiento fitoquímico tradicional, diversificación de extractos y modificación química de LSs (mediante oxidaciones, adiciones de Michael y formación de híbridos moleculares), se obtuvieron diferentes familias de LSs y se evaluó su actividad tripanocida frente al parásito *T. cruzi* (cepa Tulahuen) en sus diferentes estadios (epi, tripo y amastigotes). Experimentalmente, se realizó un *screening* de bioactividad en epimastigotes y, posteriormente, los compuestos más activos se evaluaron en tripomastigotes. Se observó que algunos compuestos (Híbridos moleculares y derivados de oxidación) presentaron actividad comparable a benznidazol e incluso superior, en el rango de concentraciones de 5-100 µM. Para aquellas LSs más activas, se diseñó un experimento para evaluar su actividad en amastigotes obtenidos en cultivos de macrófagos primarios derivados de médula ósea de ratón. En todas las instancias del cribado, se evaluó comparativamente la actividad con benznidazol.

Los resultados obtenidos permitieron identificar motivos estructurales fundamentales para el diseño racional de nuevas LSs antichagásicas y permitieron poner a punto una metodología de análisis y cribado de familias de LSs anti-*T.cruzi*.

Referencias:

1. García, M. C., et al. *Eur. J. Pharm. Sci*. **2018**, 120, 107-122.
2. Sülsen, V. P., et al. *PLoS One*. **2016**, 11, 3, e0150526.
3. Adessi, T. G., et al. *Phytochemistry*. **2022**, 194, 113014.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PNB 2

DIVERSIFICACIÓN DEL EXTRACTO DE *AMBROSIA TENUIFOLIA*: BIOFRACCIONAMIENTO EN BUSCA DE LACTONAS SESQUITERPÉNICAS CON ACTIVIDAD ANTIGLIOBLASTOMA

Tonino G. Adessi[1,2], Paula M. Wagner [1,3], Fabricio Bisogno[1,4], Viviana E. Nicotra [1,2], Mario E. Guido [1,3] y Manuela E. García[1,2]

[1] Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), [2] Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV-CONICET), [3] Centro de Investigaciones en Química Biológica de Córdoba (CIBICI-CONICET), [4] Instituto de investigaciones en Físico-Química de Córdoba (INFIQC-CONICET), Córdoba, Argentina.
tonino.adessi@unc.edu.ar

Palabras claves: Antitumoral, Diversificación de extracto, Síntesis orientada a la diversidad.

Los productos naturales (PN) representan una fuente insuperable de estructuras líderes en el descubrimiento de fármacos[1]. Sin embargo, en ocasiones, estas moléculas escapan a parámetros relacionados con la química medicinal, lo que en algunos casos dificulta su optimización debido a su complejidad estructural. A pesar de estos desafíos, la maquinaria biosintética del organismo productor ofrece una herramienta importante para la modificación de productos naturales complejos, lo que conduce a la creación de análogos inalcanzables mediante semisíntesis química o síntesis total.

Mediante la combinación de la química de PN y la síntesis orientada a la diversidad, se propone un enfoque de extractos enriquecidos en diversidad estructural, dando lugar a Productos Naturales "No Naturales"[2] sintetizados mediante reacciones químicas que remodelan la estructura molecular en extractos vegetales[3].

En este trabajo, se aplicó esta metodología de ingeniería de extractos ricos en lactonas sesquiterpénicas (LSs) de la especie *Ambrosia tenuifolia* (familia Asteraceae) utilizando medio ácido para modificar los esqueletos moleculares. Luego, se siguió un enfoque de fraccionamiento bioguiado sobre el extracto químicamente modificado para obtener los compuestos responsables de la bioactividad. En este trabajo, se observó marcada actividad de algunas fracciones y de algunos compuestos puros (PN y derivados químicos). Como resultado, se obtuvieron compuestos similares a LSs, algunos con esqueletos novedosos, con posibles aplicaciones como agentes quimioterapéuticos contra las células de glioblastoma humano T98G[4]. Con los mejores candidatos, se llevaron a cabo ensayos para evaluar la modulación del reloj circadiano intrínseco tumoral sobre el metabolismo celular capaces de promover efectos citotóxicos en las células cancerosas. Por último, se utilizaron herramientas de bioinformática para proporcionar información cualitativa y cuantitativa sobre las propiedades fisicoquímicas, el espacio químico y la similitud estructural de la biblioteca de compuestos.

Referencias:

1. Newman, D.; Cragg, G. *J. Nat. Prod.* **2020**, 83, 770-803.
2. Kikuchi, H.; Sakurai, K.; Oshima, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1916-1919.
3. Huigens, R. W.; Morrison K. C.; Hergenrother, P. J. *Nat. Chem.* **2013**, 5, 195–202.
4. Wagner, P.M.; Monjes, N.M.; Guido, M.E. *ASN Neuro*. **2019**, 11, 1–14.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PNB 3

ACTIVIDAD INHIBITORIA DE EXTRACTO DE *LARREA DIVARICATA* FRENTE A *ESCHERICHIA COLI* AISLADAS DE OVINOS

Daniela A. Albarracín[1]; Cesar E. Ale[1]; Cecilia C. Cundon[2], Ximena Blanco Crivelli[2], Antonio M. Fortuna[1] y Diego A. Sampietro[3]

[1]Cátedra de Química Orgánica, Departamento de Biología, Facultad de Agronomía, Zootecnia y Veterinaria. [2]Cátedra de Microbiología, Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA. [3]Cátedra de Fitoquímica, Instituto de Estudios Farmacológicos, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia. Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán - 4000 - Argentina. e-mail: agus.97albarracin@gmail.com

Palabras claves: *Larrea divaricata*, Enteropatógenos, Productos naturales

La producción ovina es económicamente importante en nuestro país, ya que se destina a la obtención de lana, producción de carne y leche tanto para consumo local como a la exportación. Esta es afectada especialmente por gastroenteritis en corderos recién nacidos, causada por *Escherichia coli* y otros enteropatógenos. Una forma de control es el uso de antibióticos contra estos organismos nocivos. Sin embargo, la aparición de resistencia microbiana y el impacto negativo que los antibióticos tienen en el entorno hacen necesario el desarrollo de nuevas alternativas de control. Una posibilidad es el empleo de extractos de *Larrea divaricata (LD)*, una planta del NOA cuyos extractos tienen numerosos antecedentes de actividad antimicrobiana. El objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad antibacteriana de extractos hidroalcohólicos (50% etanol) de partes aéreas de *LD* frente a cepas de *E. coli* aisladas en casos de gastroenteritis ovina. Los extractos hidroalcohólicos se prepararon con ramitas de *LD* recolectadas en localidades del Valle de Yocavil, denominándoselos según su procedencia como A (Ampimpa, Tucumán), D (El desmonte, Catamarca) y S (San Rafael, Salta). La actividad antibacteriana se ensayó mediante difusión de *spot* en cajas de Petri conteniendo medio APG agar, frente a 10 cepas de *E. coli* (10^6 UFC/mL), determinando la dosis mínima inhibitoria (DIM). Además se ensayó motilidad nadadora individual (*swimming*) y grupal (*swarming*), y actividad respiratoria (test resazurina). Los extractos inhibieron las cepas de *E. coli* con valores de DIM comprendidos en el rango ≈2 - 34 µg/mL µg/mL con un mínimo de sensibilidad promedio de 4 µg/mL. El extracto S fue el de > actividad (DIM = 2,15 - 17,18 µg/mL) mientras que D registró < valores de 2,15 - 34,39 µg/mL y extracto A se encontró entre 8,6 - 34,39 µg/mL. Los tres extractos restringieron de manera similar la motilidad individual de las cepas, con reducciones de área de 64-74%. Sin embargo, los mismos difirieron entre ellos en cuánto a la motilidad grupal, con reducciones de ≈64, 72 y 84%, respectivamente. También se observaron diferencias entre extractos sobre la actividad respiratoria.

Se plantea continuar con el análisis fitoquímico y biológico mediante el análisis de la composición de los extractos con la finalidad de establecer si existen componentes específicos asociados a las diferencias en respuesta observadas en la búsqueda de alternativas naturales para prevenir la aparición de diarreas infecciosas en corderos contribuyendo a la sustentabilidad de esta actividad pecuaria.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PNB 4

INHIBICIÓN POR EXTRACTO DE *Vacciniun corymbosum* L. DEL NOA SOBRE CEPAS PRODUCTORAS DE BIOFILM

Paola Muratore Lorenzi[1], **Cesar E. Ale[2]** y María A. Moyano[1]

Cátedra de Garantía de Calidad de Drogas y Medicamentos, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia[1], Cátedra de Química Orgánica, Departamento de Biología, Facultad de Agronomía, Zootecnia y Veterinaria[2], Universidad Nacional de Tucumán[1,2], San Miguel de Tucumán, CP: 4000, Argentina, e-mail: cemmale1986@gmail.com

Palabras claves: *Vacciniun corymbosum L*, productos naturales, biofilm

Actualmente las enfermedades infecciosas por bacterias oportunistas han cobrado interés debido a su capacidad de producir enfermedades crónicas que responden escasamente a los tratamientos con antibióticos y no pueden prevenirse mediante inmunización. Muchos de estos procesos infecciosos se ven más comprometidos por la capacidad de los microorganismos de producir biopelículas, reduciendo el efecto de los tratamientos tradicionales e impulsando la búsqueda de alternativas terapéuticas. Los resultados de varios estudios sugieren que las proantocianidinas de tipo A pueden ser un agente terapéutico útil contra las infecciones mediadas por biopelículas causadas por *P. aeruginosa* y *Cándida albicans* y *C. grabata.* Los arándanos son los frutos o bayas comestibles que se obtienen de los arbustos del género *Vaccinium* el cual pertenece a la familia Ericaceae. Estudios recientes han demostrado que las proantocianidinas de tipo A de los arándanos, tienen propiedades anti-biofilm contra *E. coli.* sin embargo, no hay tanta información respecto al comportamiento frente a *P. aeruginosa.*

Nos propusimos evaluar el efecto inhibitorio de 3 extractos de arándanos: E_1 (hidroalcohólico 70%), E_2 (acuoso), y E_3 (acetona:agua 70:30) frente a *P. aeruginosa* ATCC 3134 (Pa) y *E. coli* ATCC 25922 (Ec) productoras de biofilm. La evaluación se realizó en medio MH en microplacas de poliestireno mediante monitoreo de DO_{540nm} y evaluación de la inhibición de biofilm utilizando la técnica de cristal violeta (590 nm). Los extractos se probaron en diluciones medias de 1; 0,5 y 0,25 mg/ml y se realizaron combinaciones con imipenem (0,5; 0,25; 0,125 µg/ml) y ciprofloxacina (0,125; 0,065 µg/ml). Los resultados indicaron que la aplicación de los extractos no disminuyó el crecimiento de Ps, excepto E_3 (5 mg/ml). Sin embargo, en presencia de imipenem se observó diferencia significativa respecto a los controles y en los extractos solos fundamentalmente en los mayores valores de concentración reduciendo al menos un 60% el crecimiento respecto al control. En relación a Ec, la aplicación de los extractos ejercicio un efecto inhibitorio significativo, aunque inferior al antibiótico, la combinación extracto- ciprofloxacina permitió reducir el 50% de la concentración de antibiótico aplicada para ejercer efecto inhibitorio. La formación de biopelículas se vio afectada con la aplicación de los extractos de manera diferencial respecto al tratamiento aplicado. Los resultados obtenidos permitirán avanzar en el estudio de productos obtenidos de fuentes naturales para ser propuestos como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades infecciosas, reduciendo el uso de antibióticos comerciales.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS DE TRIPTOLINA COMO POTENCIALES INHIBIDORES DE NORA PARA EL TRATAMIENTO DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILINO RESISTENTE (SAMR)

Tito A. Añazco y Chrsitian Espinosa-Bustos

Departamento de Farmacia, Facultad de Química y de Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, 7820436, Chile, taanazco@uc.cl

Palabras claves: SAMR, Bomba de eflujo, Triptolina.

La disminución de la eficacia de los antibióticos en el tratamiento de infecciones comunes se ha acelerado en los últimos años con consecuencias en todo el mundo. En particular, las infecciones asociadas a *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) diseminado a nivel mundial causa infecciones asociadas a la atención médica. Específicamente, en Argentina y Chile presenta un porcentaje de prevalencia superior al 25%. [1] NorA, es una bomba de eflujo de múltiples fármacos codificada cromosómicamente que pertenece al genoma central de *S. aureus* y está presente en todas las cepas SAMR. La sobreexpresión de NorA confiere resistencia a distintos fármacos. En este trabajo se sintetizaron nuevos derivados de triptolina con potencial actividad sobre NorA para el tratamiento de SAMR.[2,3]

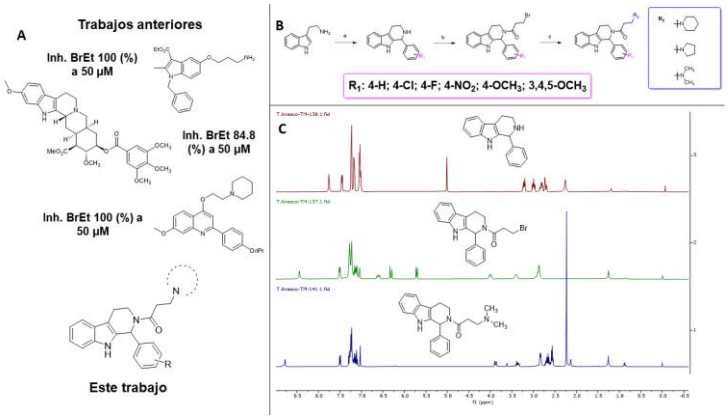


Figura 1. A) Estructura propuesta basado en ligandos. **B)** Esquema sintético para la obtención de nuevos derivados (a: Diferentes benzaldehídos, ác. Trifluoroacético, DCM, t.a, 8 h; b: cloruro de 3-bromopropanoilo, THF anh., t.a, 6 h; c: amina correspondiente, K_2CO_3, AcN, t.a, 8h). **C)** Espectros RMN-H^1 en $CDCl_3$ de los intermediarios y del producto final del esquema sintético propuesto.

En conclusión, se sintetizaron dieciocho nuevos derivados de triptolina que contienen en su estructura los requerimientos necesarios para la inhibición del cotransportador NorA.

Referencias:

1. Lee, A. S et al. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2018**, 4, 18033.
2. Felicceti, T. et al. *J Med Chem*. **2018**, 61(17), 7827-48.
3. Wang, J. et al. *Eur. J. Med. Chem*. **2021**, 225, 113815

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PNB 6

CARACTERIZACIÓN DE POLISACÁRIDOS DE PAREDES CELULARES DE TEGUMENTOS DE SOJA TRATADAS CON SALIVA DE CHINCHE VERDE

Franco Arias[1], Jorge A. Zavala[2] y 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 [2]INBA-CONICET, Facultad de Agronomía, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires,1417, Argentina

Palabras claves: *Nezara viridula*, tegumento, soja.

Cuando las semillas de soja se encuentran en desarrollo, son atacadas por la chinche *Nezara viridula*. Para alimentarse, las chinches, deben atravesar las paredes celulares de las semillas con su aparato bucal, insertando saliva fitotóxica, produciendo pérdidas en los rendimientos de los cultivos[1]. El objetivo fue determinar cambios en la composición y estructura de los polisacáridos que conforman las paredes celulares de tegumentos, ricos en pectinas y hemicelulosas, por tratamiento con la saliva.

El cultivar comercial de soja Williams fue cultivado a campo. Se dejó un lote control (CTR) y se sometió otro al picado por chinche (PCH). Se realizó la extracción de la pared celular con etanol obteniéndose el residuo insoluble en alcohol (RIA). Las muestras, suspendidas en buffer fosfato, se trataron con la saliva. Se determinaron los monosacáridos componentes por GC-MS y el contenido de hidratos de carbono y ácidos urónicos.

RIA tratado	Monosacáridos totales (g/Kg) de RIA							
	Ram	Fuc	Ara	Xil	Man	Gal	Glc	Ácidos urónicos
R-PCH -sv	8,9	2,2	34,2	36,6	12,3	13,8	192,1	192,0
R-PCH	10,7	3,8	46,8	41,6	23,8	27,3	335,1	199,9
R-CTR-sv	6,2	2,2	22,5	31,4	16,1	12,1	266,6	163,0
R-CTR	8,7	2,7	50,8	63,5	35,7	18,6	366,1	184,0

Los resultados obtenidos muestran que la saliva degrada las cadenas de polisacáridos neutros, pero no aquellas que contienen ácidos urónicos. Este resultado se observa en la pared inducida previamente por la chinche (DMG), pero aun en mayor grado en el control (CTR), dando cuenta de la actividad enzimática en la saliva. La poca o nula degradación de los ácidos urónicos podría deberse a que no haya actividad de poligalacturonasas y/o metilestearasas. La determinación del grado de metoxilación parece indicar que los homogalacturonanos estarían altamente esterificados.

Referencias:

1. Giacometti, R.; Jacobi, V.; Kronberg, F.; Panagos, C.; Edison, A.; Zavala, J. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 15468.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PNB 7

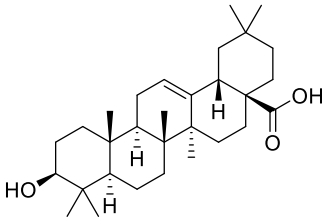
AISLAMIENTO BIOGUIADO DE TRITERPENOS PENTACICLICOS DE LA PLANTA EXTREMÓFILA: *SKYTANTHUS ACUTUS*

Dioni A. Arrieche[1], Javier Pardo-Baeza[2], Héctor Carrasco[3], José J. Fernández[4], Ana R. Díaz M.[4], José M. Padrón[4], Sara García D.[4], Nathália Nocchi[4] y Lautaro Taborga[1]

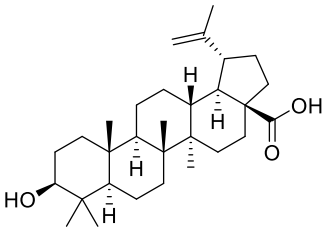
[1] Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa María (UTFSM), Valparaíso, 2340000, Chile; [2] Programa de Conservación de Flora Nativa del Norte de Chile, Biorestauración Consultores, Copiapó, 1530000, Chile; [3] Grupo QBAB, Instituto de Ciencias Aplicadas, Facultad de Ingeniería, Universidad Autónoma de Chile, San Miguel, Santiago, 8900000, Chile; [4] Instituto de Bio-Orgánica "Antonio González" (IUBO-AG), Universidad de La Laguna (ULL), San Cristóbal de La Laguna, 38208, Tenerife, España. dioniarrieche@gmail.com.

Palabras claves: *Skytanthus acutus*, Triterpenos pentacíclicos, actividad antiproliferativa.

La búsqueda de compuestos selectivos contra el Cáncer en los últimos años se ha incrementado debido a que es una enfermedad que causa un gran número de muertes a nivel mundial, siendo en Chile la principal causa de muerte [1]. Por otro lado, organismos vegetales que habitan en ambientes extremos como el Desierto de Atacama, han desarrollado una gran variedad de adaptaciones: fisiológicas, genéticas, metabólicas, que se traducen en la formación de metabolitos secundarios con estructuras químicas únicas y mecanismos de acción novedosos [2]. A partir de las partes aéreas de la planta extremófila *Skytanthus acutus*, recolectada en la Región de Atacama, Chile, se aislaron dos compuestos triterpénicos pentacíclicos: ácido oleanólico (1) y el ácido betulínico (2); a través de un estudio bioguiado contra seis líneas celulares de cáncer humano: A549, SW1573, HBL-100, T-47D, HeLa y WiDr, con valores de GI_{50} entre 6.3 – 30 µg/mL para las subfracciones más activas, de las cuales se aislaron los compuestos. La elucidación estructural de los compuestos se realizó empleando RMN 1D y 2D, las estructuras propuestas fueron confirmadas por espectrometría de masas de alta resolución.



Acido oleanólico (1)



Acido betulínico (2)

Referencias:

1. Nivetha, X.R., Jeba-Soundari, M.J., Muthukumar-Nadar, M.S.S., Premmath, D., Selvakumar, M. P.M., Chang, R. *Acta Sci. Med. Sci*. **2019**, *3(8)*, 32-43.
2. Tian, Y., Li, Y.L., Zhao, F.C. *Mar Drugs.* **2017**, *15*, 28.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PNB 8

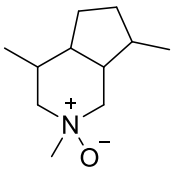
AISLAMIENTO BIOGUIADO DE UN ALCALOIDE MONOTERPÉNICO DE LA PLANTA EXTREMÓFILA: *SKYTANTHUS ACUTUS*

Dioni A. Arrieche[1], Javier P-B.[2], Héctor Carrasco[3], José J. Fernández[4], Ana R. Díaz M.[4], José M. Padrón[4] y Lautaro Taborga[1]

[1] Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa María (UTFSM), Valparaíso, 2340000, Chile; [2] Programa de Conservación de Flora Nativa del Norte de Chile, Biorestauración Consultores, Copiapó, 1530000, Chile; [3] Grupo QBAB, Instituto de Ciencias Aplicadas, Facultad de Ingeniería, Universidad Autónoma de Chile, San Miguel, Santiago, 8900000, Chile; [4] Instituto de Bio-Orgánica "Antonio González" (IUBO-AG), Universidad de La Laguna (ULL), San Cristóbal de La Laguna, 38208, Tenerife, España. dioniarrieche@gmail.com.

Palabras claves: *Skytanthus acutus*, alcaloide monoterpénico, actividad antiproliferativa.

Los productos naturales derivados de plantas han mostrado resultados prominentes contra las células cancerígenas presentándose como potentes agentes anticancerígenos ya que muchos de estos productos no son tóxicos para las células humanas normales por lo que estos pueden pasar a ensayos clínicos para desarrollos terapéuticos adicionales [1]. Los extractos de plantas se han utilizado durante muchos años para tratar muchas infecciones y enfermedades debido a la abundancia de metabolitos secundarios: cumarinas, alcaloides, flavonoides, etc., que muestran importantes actividades biológicas[2]. A partir de las partes aéreas de la planta extremófila *Skytanthus acutus*, recolectada en la Región de Atacama, Chile, se aisló un alcaloide monoterpénico: N-óxido de esquitantina. Se analizó la actividad antineoplásica de los extractos obtenidos, mediante un estudio bioguiado, empleando seis líneas celulares de cáncer humano: A549, SW1573, HBL-100, T-47D, HeLa y WiDr, encontrándose valores de GI_{50} entre <0.6 – 2.0 µg/mL para las subfracciones más activas. La elucidación estructural de los compuestos se realizó empleando RMN 1D y 2D, así mismo las estructuras propuestas fueron confirmadas por espectrometría de masas. Adicionalmente se determinó la rotación óptica para compararlo con los estereoisómeros reportados previamente.



N-óxido de esquitantina

Referencias:

1. Cragg, M.G., Newmann, D.J. *In natural Products as Source of Molecules with therapeutic potential. Springer Nature Switzerland*. **2018**.
2. Garbarino, J.A., Cardile, V., Lombardo, L., Chamy, M.C., Piovano, M., Russo, A. *Chem. Biol. Interact.* **2007**, *169*, 198-206.

DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIOOMICETE CONTRA *SAPROLEGNIA PARASÍTICA* TANTO PARA LAS CHALCONAS NATURALES COMO PARA LAS OXIALQUILCHALCONAS SINTÉTICAS

Martin R. Balladares y 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.b.orellana@gmail.com

Palabras claves: *Adesmia Balsamica*, Chalconas, *Saprolegnia parisitica*.

Adesmia balsamica, comúnmente conocida como "Paramela del Puangue", es un arbusto siempreverde, más o menos viscoso y resinoso. Este se distribuye en fragmentos en la Cordillera de la Costa de la V Región de Chile y habita preferentemente en colinas secas. Por otro lado, *Saprolegnia parasítica* es el oomiceto causante de la micosis que afecta a los peces, en especial a los salmónidos, lo cual produce grandes pérdidas económicas en la acuicultura.[1-2]

Con el fin de disminuir los efectos de cepas de Saprolegnia sp. en los salmones, se obtuvo el exudado resinoso de *Adesmia balsamica*.10g de este fueron sometidos a repetidas columnas cromatográficas, obteniéndose en esta etapa la molécula 1-[2,4-dihydroxy-5-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl]-3-phenylpropan-1-one (**1**), con un rendimiento de 85 mg, equivalente al 0,85%. Este procedimiento se repitió hasta alcanzar la masa crítica necesaria para llevar a cabo las posteriores síntesis de todas las Oxialquilchalconas. Estas fueron sintetizadas mediante una reacción de sustitución nucleofílica entre las chalconas naturales y diversos bromuros de alquilo.

Se evaluó la capacidad oomicida del compuesto natural y sus derivados hemi-sintéticos frente a 2 cepas de *Saprolegnia parasitica*. En esta ocasión, el compuesto natural no resultó ser activo frente a ambas cepas de *Saprolegnia spp*., presentando valores peores en comparación al producto comercial bronopol y al control natural safrol. En cambio, ambos compuestos presentaron un valor igual al control fluconazol. En el caso de las oxialquilchalconas **2-7** presentaron valores significativos frente al producto comercial bronopol.

Referencias:

1. Hechenleitner, V. P.; Gardner, M. F.; Philip I. T.; Echeverría, C.; Escobar, B.; Brownless, P.; Martínez, C.; **2005**. *Plantas amenazadas del Centro-Sur de Chile. Distribución conservación y propagación*. 1ª ed. Universidad Austral de Chile y Real Jardín Botánico de Edimburgo. 188 p.
2. Zaror, L.; Collado, L.; Bohle, H.; Landskron, E.; Montaña, J.; Avendaño, F. *Arch. Med. Vet*. **2004**, XXXXVI, 71-78.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESTRATEGIAS SINTÉTICAS PARA LA OBTENCIÓN DE PIRANOANTOCIANOS COMO NUEVOS PIGMENTOS DE ORIGEN NATURAL

Renata Bence, Facundo S. Lipari, Natividad Herrera Cano, M. Verónica Baroni y Daniel A. Wunderlin.

ICYTAC, Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos Córdoba, CONICET. Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, 5000-Córdoba, Argentina, rbence@unc.edu.ar

Palabras claves: Piranoantocianos, colorantes, residuos.

Los piranoantocianos (PACNs) surgen como prometedores pigmentos naturales con el potencial de sustituir aditivos sintéticos en la industria alimentaria. Se encuentran en vinos tintos envejecidos y derivan de los antocianos (ACNs). Su cualidad mejorada, respecto a sus precursores, radica en mantener la coloración frente a variaciones de pH y temperatura. No obstante, su aplicación a nivel industrial se encuentra en desventaja debido a su lenta y escasa formación en la naturaleza.

La formación de PACNs ocurre cuando un cofactor, que contiene un doble enlace polarizado, reacciona por cicloadición con un ACN dando un nuevo anillo pirano. Ejemplos de cofactores son compuestos carbonílicos, ácidos hidroxicinámicos o sus derivados vinilfenólicos, siendo estos últimos más reactivos.[1]

En este contexto, se propuso desarrollar dos estrategias eficaces de síntesis de PACNs: a) mediante extracción y purificación de ACNs remanentes en un subproducto industrial (orujo de uvas tintas); y b) generando un ACN tipo cianidina a través de metodologías de química convencional: *O*-metilación, reducción y oxidación de quercetina comercial.[2] Como cofactor, se empleó 4-vinilcatecol (4-VC). Este último se obtuvo por descarboxilación de ácido cafeico en excelentes rendimientos, tanto empleando trietilamina y temperatura en DMF, como también por biotransformación mediada por *Lactobacillus plantarum.*

Los ACNs y el 4-VC, en ambos casos, fueron incubados en relación 1:10 a 40 °C durante 24-96 horas. La presencia PACNs fue confirmada mediante espectroscopía UV-Vis y espectrometría de masas (UPLC-MS-TQ).

Estos resultados contribuyen al desarrollo de pigmentos de origen natural y a los esfuerzos por promover una química más sustentable, planteando la recuperación de compuestos presentes en un residuo industrial y aplicando metodologías como la biotransformación.

Referencias:

1. Miyagusuku-Cruzado, G.; Voss D. M.; Ortiz-Santiago, T. N.; Cheng, Y.; Giusti, M. M. *Food Chem*. **2023**, *427*, 136705.
2. Kimura, Y; Oyama, K.; Murata, Y.; Wakamiya, A.; Yoshida, K. *Int. J. Mol. Sci*. **2017**, *18*, 427.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DISEÑO DE BIOPESTICIDAS A PARTIR DE RESIDUOS DEL CULTIVO DE LAVANDA

María P. Fattobene, **Renata Bence**, Camila T. Vélez, Natalia S. Podio, Daniel A. Wunderlin y Natividad Herrera Cano

ICYTAC, Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos Córdoba, CONICET. Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, 5000-Córdoba, Argentina, rbence@unc.edu.ar

Palabras claves: Biopesticidas, antifúngicos, residuos.

B. cinerea (BC) es un hongo fitopatógeno necrotrófico que causa el moho gris en más de 1400 especies vegetales, incluyendo cultivos de alto valor económico. Si bien el control actual implica pesticidas sintéticos, existe una tendencia hacia métodos agrícolas más sostenibles y respetuosos con el medio ambiente, como los biopesticidas.[1] Entre ellos, se encuentran los aceites esenciales de plantas (AE) y las feromonas, que son más seguros, biodegradables y económicos que los pesticidas químicos convencionales. Estudios previos respaldan la acción antifúngica contra BC del AE de lavanda (AEL) y de compuestos obtenidos de AE, como citral.[2] Sin embargo, hay muchos otros compuestos remanentes en los residuos de la extracción de AE que pueden tener acción antifúngica.

Basados en esto, diseñamos, caracterizamos y evaluamos la bioactividad frente a BC de nano-formulaciones de compuestos potencialmente activos, presentes en residuos de la extracción del AEL. Éstos fueron encapsulados con quitosano (Ch) funcionalizado con Cu como matriz biodegradable (ChCu). Se evaluaron diferentes métodos de extracción de estos compuestos presentes en el residuo (homogeneizador Ultraturrax y Ultrasonido). En los ensayos de bioactividad, se observó que el extracto de acetato de etilo (ExAcEt) presenta una actividad antifúngica notablemente superior frente a BC en comparación con el extracto de hexano. Además, su encapsulación con ChCu incrementó 10 veces su actividad. La combinación del ExAcEt y citral, encapsulados con ChCu en proporción 1:1, mostró un efecto positivo en el control de BC.

Finalmente, se realizaron los ensayos preliminares de germinación en *Cichorium intybus* para evaluar si las nano-formulaciones presentaban fitotoxicidad frente a este modelo biológico de experimentación. El ExAcEt formulado con ChCu no mostró diferencias significativas con el control sin formulaciones. Estos resultados evidencian el potencial de utilizar un pesticida a base de productos naturales, lo que mejoraría la calidad de los productos locales al reducir la presencia de químicos y contribuiría al manejo sostenible de residuos de la industria agrícola.

Referencias:

1. Kumar, J.; Ramlal, A.; Mallick, D.; Mishra, V. *Plants*. **2021**, *10*, 1185.
2. Rashad, Y. M.; Abdel Razik, E. S.; Darwish, D. B. *Sci. Rep*. **2022**, *12*, 857.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DESARROLLO DE UNA ESTRATEGIA SINTÉTICA AMBIENTALMENTE AMIGABLE PARA LA OBTENCIÓN DE CETONAS AROMÁTICAS

Romina D. Ceccoli[1], 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.

Palabras claves: condensación aldólica, biocatálisis, química verde

La síntesis de cetonas α,β-insaturadas puede llevarse a cabo mediante una reacción de condensación aldólica. Esta reacción ocurre por la adición nucleofílica de un enolato a otro grupo carbonilo y la posterior deshidratación del aldol formado.[1] Una estrategia de síntesis sustentable es el uso de microorganismos o enzimas como biocatalizadores para aprovechar la alta selectividad y eficiencia de los mismos.[2] La bencilacetona (4-fenil-2-butanona) y la benzalacetona (4-fenil-3-buten-2-ona) son moléculas de gran interés en la industria de fragancias y alimentos. El objetivo de este trabajo fue desarrollar un procedimiento ambientalmente amigable para sintetizar cetonas aromáticas utilizando materiales de partida simples y que pueden obtenerse desde fuentes renovables. Se exploraron varias alternativas experimentales y condiciones de reacción para elaborar benzalacetona mediante una reacción de condensación aldólica entre benzaldehído y acetona. A continuación, este compuesto fue purificado y ofrecido como sustrato a levaduras de panadería a fin de obtener bencilacetona. Como producto secundario de esta biotransformación, se detectó 4-fenil-2-butanol, razón por la cual se incluyó una etapa de biooxidación catalizada por células de *Escherichia coli* que expresaban una alcohol deshidrogenasa recombinante a fin de oxidar este alcohol secundario a bencilacetona. Como resultado de este trabajo, se logró sintetizar benzalacetona y bencilacetona mediante una estrategia eco-amigable combinando una reacción química y dos etapas biocatalíticas.

Referencias:

1. Raston, C. L.; Scott, J. L. *Green Chem.* **2000**, *2*, 49-52.
2. Ceccoli, R. D.; Bianchi, D. A.; Rial, D. V. *Front. Microbiol.* **2014**, *5*, 25.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

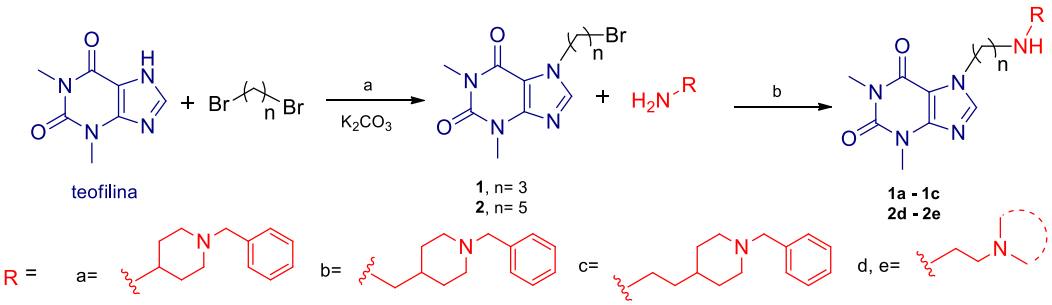
DISEÑO, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE NUEVOS HÍBRIDOS DE CAFEÍNA-DONEPEZILO

Brunella Biscussi [1], Concepción Pérez [2], María I. Rodríguez-Franco [2] y Ana P. Murray [1]

[1]INQUISUR-CONICET, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, 8000, Argentina, brunella.biscussi@uns.edu.ar. [2]Instituto de Química Médica, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IQM-CSIC), C/ Juan de la Cierva, 3, 28006, Madrid, España.

Palabras claves: cafeína, donepezilo, acetilcolinesterasa

Una estrategia prometedora en el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) es la combinación de dos farmacóforos distintos para obtener una molécula híbrida que permita abordar diferentes aspectos de la patología simultáneamente. Previamente nuestro grupo de investigación ha sintetizado híbridos de cafeína-pirrolidina[1] como inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE) y potenciadores del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR). En base a estos antecedentes hemos sintetizado nuevos análogos de cafeína inspirados en el farmacóro del donepezilo (inhibidor selectivo de AChE), con el objetivo de obtener estimulantes colinérgicos más potentes.



*Esquema 3. Síntesis asistida por microondas de híbridos de cafeína-N-bencilpiperidinas (**1a-c**) y cafeína-NH-pirrolidina (**2d-e**). Condiciones de reacción: a) y b) DMF anhidra, MW, 10 min, 80 °C.*

Se llevó a cabo la síntesis asistida por microondas de los nuevos derivados de cafeína utilizando como reactivo de partida el intermediario alquilbromado de la teofilina y las aminas: 4-amino-1-bencilpiperidina, 4-aminometil-1-bencilpiperidina y 4-(2-aminoetil)-1-bencilpiperidina. Los compuestos obtenidos fueron evaluados como inhibidores de AChE mediante el método espectrofotométrico de Ellman, mostrando el derivado **1c** un IC_{50} de 2,45 µM. Con el objetivo de mejorar la potencia de inhibición enzimática se sintetizaron nuevos derivados reemplazando el fragmento de n-bencilpiperidina por una amina cíclica utilizando la 1-(2-aminoetil)pirrolidina (**2d**, n=5) y la 1-(2-aminoetil)piperidina (**2e**, n=5). Ambos derivados resultaron potentes inhibidores de AChE a escala nanomolar y actualmente se están siendo evaluados como activadores del nAChR.

Referencias:

1. Fabiani, C.; Biscussi, B.; Munafó, J. P.; Murray, A. P.; Corradi, J. And Antollini, S. S. *Mol. Pharmacol.*, **2022**, *101*, 154–167.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PNB 14

METABOLIZACIÓN DEL AZO COLORANTE NAFTOL AZUL NEGRO MEDIANTE CULTIVOS DE RAÍCES TRANSFORMADAS DE *Brassica napus*

Paula A. Arce-Becerra[1,2], **José O. Bonilla[1,2]**, Rosario V. Jofré[1,2], Francisco Cecati[1,2], Marcela Kurina-Sanz[1,2] y Cynthia Magallanes-Noguera[1,2]

[1]Instituto de Investigaciones en Tecnología Química (INTEQUI, CONICET-UNSL); [2]Área de Química Orgánica, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, Almirante Brown 1455, San Luis, (D5700HHW), Argentina. E-mail: camagallanes@unsl.edu.ar

Palabras claves: azo-colorantes, *Brassica napus*, metabolización

En la industria textil, los azo-colorantes son los más empleados por su versatilidad y estabilidad. Sin embargo, son xenobióticos difíciles de tratar y plantean desafíos para encontrar nuevas (bio)herramientas para su degradación. En este sentido, la fitorremediación es una estrategia de bajo costo y fácil manejo. Los cultivos *in vitro* de raíces transformadas (RT) emplean una multiplicidad de herramientas bioquímicas frente a xenobióticos y presentan una gran área de superficie de contacto, rápido crecimiento, y estabilidad genética y metabólica. En este trabajo, se evaluó la capacidad de metabolización del azo-colorante Naftol Azul-Negro ($C_{22}H_{14}N_6O_9S_2Na_2$; 616,49 g mol^{-1}, CAS 1064-48-8) con cultivos de RT de *Brassica napus* empleando células en crecimiento en Medio MSRT. A las 48 h de cultivo, se extrajeron los medios de bio-reacción con acetato de etilo y se analizaron los extractos mediante GC-MS. En paralelo, se realizó un análisis proteómico a nivel intracelular para correlacionar la expresión diferencial de proteínas con los metabolitos de degradación del xenobiótico. Las RT de *B. napus* lograron decolorar el 67,01 ± 2,96 % del colorante a las 48 h y se detectaron como productos de degradación al éster bis (2-etilhexil) adipato (CAS 103-23-1) y *o*-cimeno (CAS 527-84-4). Entre las proteínas intracelulares sobre expresadas en presencia del colorante, se encontraron oxidorreductasas, proteínas con actividad desaminasas, sulfotransferasas, proteínas de metabolismo de ácidos grasos, proteínas del ciclo de Krebs, proteínas de transporte de electrones y síntesis de ATP. En base a estos resultados, se propone que una proporción del azo-colorante ingresa a las células y en su metabolismo intracelular intervienen las reacciones de reducción del grupo azo, desulfonación, desaminación oxidativa y carboxilación, que rinden como productos derivados de ftalatos, que pueden ser transformados en diferentes ácidos grasos y aldehídos, y luego ser convertidos por β-oxidación a Acetil-CoA, $NADH_2$ y $FADH_2$. Finalmente, entra en juego el ciclo de Krebs y se obtiene energía por síntesis de ATP[1]. Además, se identificaron proteínas de secreción de xenobióticos.Estos resultados demuestran que el novedoso sistema biocatalítico de RT de *B. napus* tiene la potencialidad para degradar azo-colorantes y abre puertas para ser potencialmente utilizado en estrategias de fitorremediación de aguas residuales textiles.

Referencias:

1. Ajaz, M.; Rehman, A.; Khan, Z.; Nisar, M. A.; Hussain, S. *AMB Expr*. **2019**, *9*, 64.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PREPARACIÓN BIOCATALIZADA DE FLAVONAS

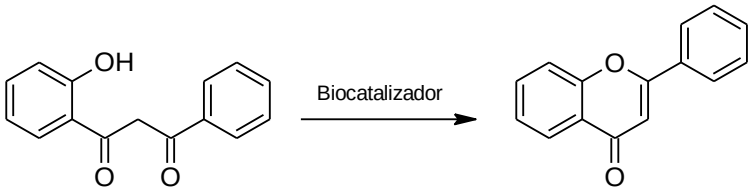
Estefanía L. Borucki, Adolfo M. Iribarren y Luis E. Iglesias

Laboratorio de Biotransformaciones y Química de Ácidos Nucleicos, Universidad Nacional de Quilmes, Bernal (1876), Argentina. estefania.borucki@unq.edu.ar

Palabras claves: promiscuidad catalítica, biocatálisis, flavonas.

El uso de proteínas promiscuas como biocatalizadores constituye una alternativa a la síntesis química tradicional, ya que brinda condiciones suaves de reacción y permite una producción económica y sustentable. En nuestro laboratorio hemos encontrado que la seroalbúmina bovina (BSA) cataliza reacciones de formación de enlaces carbono-carbono, para la formación de diversos cetoles y enonas a partir de distintas cetonas y aldehídos[1], como también de flavanonas, partiendo de 2'-hidroxiacetofenonas y benzaldehídos sustituidos[2]. Actualmente estamos estudiando la capacidad de BSA y otras proteínas promiscuas de catalizar la reacción de formación del esqueleto de flavonas. Estos compuestos son de gran interés por su amplia variedad de bioactividades[3].

Se ensayó la reacción intramolecular de **1** con el fin de obtener la correspondiente flavona **2**. Para ello, se llevó a cabo un *screening* de diseño experimental, variando diversos factores como biocatalizador, medio de reacción, temperatura, relación sustrato/biocatalizador y tiempo de reacción. Los resultados mostraron que en metanol a 55°C utilizando tripsina de páncreas porcino como biocatalizador se obtuvo una conversión a **2** del 79 %. Este producto fue aislado y su identidad determinada por técnicas espectroscópicas.



1 **2**

Referencias:

1. Ardanaz, S.; Borucki, E.; Velez Rueda, A.; Parisi, G.; Iribarren, A.; Iglesias, L. *Process Biochem*. **2019**, *86*, 50-57.
2. Borucki, E.; Iribarren, A.; Iglesias, L. *Process Biochem*. **2023**, *125*, 1-6.
3. Kshatriya, R.; Jejurkar, V. P.; Saha, S. *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 811-833.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

EFECTO *IN VITRO* DEL DÍMERO 9,9'-NORHARMANO CONTRA EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE

M. Micaela González[1], María G. Vizoso-Pinto[2]; Rosa Erra-Balsells[3], Thomas Gensch[4] y **Franco M. Cabrerizo**[1]

[1]Instituto Tecnológico de Chascomús (INTECH), Universidad Nacional de San Martín, Chascomús, 7130, Argentina, fcabrerizo@intech.gov.ar. [2]Instituto Superior de Investigaciones Biológicas (INSIBIO), Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, 4000, Argentina. [3]Centro de Investigación en Hidratos de Carbono (CIHIDECAR). Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. CABA, 1428, Argentina. [4]Institute of Biological Information Processing 1 (IBI-1; Molecular and Cellular Physiology), Forschungszentrum Jülich, Jülich, Alemania.

Palabras claves: β-carbolinas, Virus del Herpes Simple, Microscopía de tiempo de vida de fluorescencia.

Los virus del herpes simple tipo 1 y tipo 2 (VHS-1 y VHS-2) causan infecciones muy prevalentes en la población humana, produciendo diferentes síntomas que van desde lesiones ulcerativas en las áreas orofacial o genital hasta enfermedades graves como la ceguera y la encefalitis potencialmente mortal. Actualmente no hay vacunas disponibles y los tratamientos antivirales existentes pueden ser ineficaces o causar efectos adversos. La necesidad de encontrar nuevos fármacos anti-VHS es una realidad. Un candidato potencial es el dímero 9,9'-norharmano (dím-nHo), que pertenece a la familia de las β-carbolinas (βCs). Se ha demostrado que las βCs sustituidas en la posición N(9) poseen un amplio espectro de actividades farmacológicas y, además, poseen una actividad antiviral mayor que los compuestos no sustituidos. En este contexto se evaluó, *in vitro*, el efecto anti-VHS del dím-nHo, sintetizado fotoquímicamente. Los datos obtenidos muestran que este compuesto previene por completo los efectos citopáticos provocados por VHS-1 a una concentración de 40 µM, con una Concentración Efectiva 50 (CE50) de 9 ± 1 µM. Además, dicho dímero no posee acción virucida. Tampoco impide la penetración o unión de las partículas virales a las células huésped. El efecto antiviral sobre VHS-1 y VHS-2 sólo se ejerce en eventos posteriores a la infección y bajo la presencia constante del dímero en los medios de cultivo. El análisis de las imágenes obtenidas utilizando microscopía de tiempo de vida de fluorescencia (FLIM) mostró que dím-nHo se internaliza en las células cuando está presente en el medio de incubación extracelular, distribuyéndose ampliamente en casi todos los compartimentos intracelulares, con acumulación preferencial en las organelas perinucleares, incluidas las mitocondrias. Después de lavar las células huésped con medio de cultivo fresco libre del compuesto, la señal disminuyó, lo que sugiere la liberación parcial del compuesto de las células. Curiosamente, el mismo patrón se encontró para otras dos βCs relacionadas, también sustituidas en la posición 9, las cuales poseen efectos antivirales eficientes (9-metil-norharmano y 9-metil-harmano). La rápida desaparición de los tres compuestos de las células concuerda bien con la observación de que el efecto antiviral de las tres βCs sustituidas en N (9) se manifiesta únicamente cuando los alcaloides están constantemente presentes en los medios de incubación.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

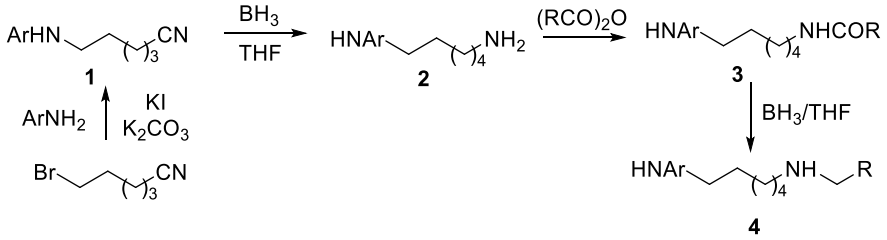
N-ARILHEXAMETILENDIAMINAS SELECTIVAMENTE SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES NOVEDOSOS DE LA VÍA ERK/MAPK

Mariana L. Cambiaso[1], Mariana Feld[2], Arturo G. Romano[2] y Liliana R. Orelli[1]

[1]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires, CONICET, Junín 956, (1113) Buenos Aires, Argentina.[2]IFYBINE, Universidad de Buenos Aires, CONICET, Int. Güiraldes 2160, Ciudad Universitaria, (1428) Buenos Aires, Argentina. E-mail: lorelli@ffyb.uba.ar.

Palabras claves: Poliaminas, ERK/MAPK, In Cell Western Blot.

El motivo estructural de hexametilendiamina está presente en distintos compuestos con actividad farmacológica relacionada con su interacción con proteín-quinasas de la familia de las MAP quinasas, entre las cuales es de particular interés la vía Ras-ERK 1/2[1]. La misma se relaciona con el crecimiento y desarrollo celular y es fundamental en procesos fisiológicos relevantes como la hematopoyesis, la sinaptogénesis y las distintas fases de la memoria. Considerando el interés creciente por el hallazgo de nuevas moléculas activas sobre la vía Ras-ERK[2], desarrollamos la síntesis de *N*-arilhexametilendiaminas selectivamente *N*-sustituidas y un protocolo para la evaluación de su capacidad inhibitoria de la vía de ERK 1/2 *in vitro*. Las diaminas y sus derivados se sintetizaron por la ruta descripta en el Esquema 1.



Esquema 1

Se obtuvieron los compuestos **2-4** con distintos patrones de sustitución, con el objetivo de determinar los rasgos estructurales favorables para la actividad. Por otra parte, la inhibición de la fosforilación de ERK se estudió poniendo a punto un método de screening, el *In Cell Western Assay*[3], que permitió ensayar los compuestos sintetizados a dosis variables (uM a nM) en un mismo ensayo.

Referencias:

1. Dey, A. *et al., Cell Cycle* **2008**, *7, 3759*.
2. Ward, R. A. *et al.*, *J. Med. Chem.* **2019**, *62, 11004*.
3. Sullivan R. J. *et al.*, *Cancer Discov.* **2018**, *8, 184*.
4. Aguilar, H.N. *et al.*, PLoS ONE **2010**,*5, e9965*.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PNB 18

HACIA LA BÚSQUDA DE NUEVOS AGENTES TERAPÉUTICOS DERIVADOS DE BIOMASA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA

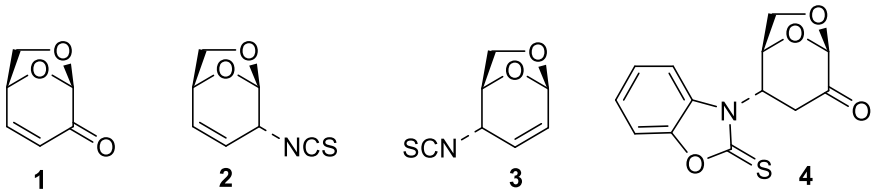
Florencia Cámpora,[1] Beatriz E. Pava Gómez,[1] Carmela Crespo Guridi,[1] Aldana M. Schey,[2] Lizeth Ariza Bareño,[2] Luciana Cañonero,[2] Andrés Bechis,[2] Diego Britez Neira,[2] María I. Mangione,[1] Ariel M. Sarotti,[1] Alejandra Suarez,[1] Marcela Villaverde,[2] Laura B. Todaro,[2] Alejandro J. Urtreger[2] y Rolando Spanevello[1]

[1]Instituto de Química Rosario, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, S2002LRK, Argentina. [2]Área Investigación, Instituto de Oncología "A. H. Roffo", Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, C1416DTB, Argentina. spanevello@iquir-conicet.gov.ar .

Palabras claves: Cáncer de mama, Levoglucosenona, Efecto sinérgico.

El cáncer de mama es la neoplasia maligna con mayor incidencia en la población femenina a nivel mundial. Las estadísticas demuestran que 1 de cada 8 mujeres puede, en algún momento de su vida, padecer dicha enfermedad.

En este estudio, se ha evaluado una pequeña biblioteca de compuestos derivados de levoglucosenona, obtenida a partir de la pirólisis de cáscara de soja, en la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos alternativos para tratar esta enfermedad. Se exploraron dieciséis nuevos derivados y se compararon con levoglucosenona (**1**) (el compuesto líder) en relación a su actividad biológica. Solo tres de los compuestos evaluados, (**2**, **3** y **4**) fueron capaces de inducir apoptosis en células LM3, mostrando valores de IC_{50} de 5.9±2, 5.4±3 y 7.2±4 μM, respectivamente. Estos valores fueron notablemente más bajos que los obtenidos con levoglucosenona, convirtiéndolos en candidatos prometedores.



En una segunda etapa, se combinaron los compuestos con moduladores del metabolismo celular, ya que los mismos indujeron un aumento significativo en el consumo de glucosa y la producción de lactato. Los ensayos indicaron que la 2-desoxiglucosa (2-DG: un análogo de la glucosa que inhibe la glucólisis), pudo aumentar significativamente el efecto de estos derivados sobre la muerte celular, evidenciando un efecto sinérgico. Basándonos en estos resultados, los tres compuestos mencionados muestran un perfil biológico prometedor, posicionándolos como una alternativa para el tratamiento del cáncer de mama ya sea como monodroga o potenciando el efecto de terapias preexistentes.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

LIBERANDO EL PODER ANTIFÚNGICO DE ISOTIOCIANATOS DERIVADOS DE LEVOGLUCOSENONA

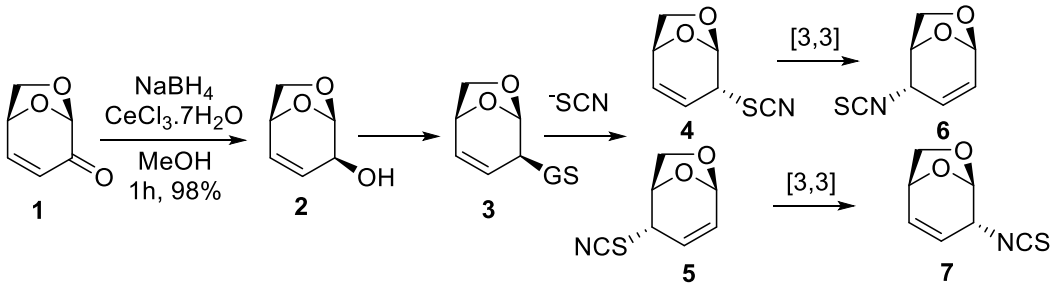
Florencia Cámpora,[1] Maximiliano Sortino,[2] Laura Svetaz,[2] Alejandra G. Suárez,[1] Ariel M. Sarotti[1] y Rolando A. Spanevello[1]

[1]Instituto de Química Rosario, [2]Área Farmacognosia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, S2002LRK, Argentina, spanevello@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: Isotiocianato, Levoglucosenona, Fungicida.

Las enfermedades fúngicas representan una amenaza significativa para la salud humana. Este tipo de infecciones pueden tener un impacto negativo particularmente en personas con sistemas inmunológicos debilitados, como aquellas con VIH/SIDA o sometidas a quimioterapia, tornándose muy vulnerables a estas infecciones. La evolución de los patógenos fúngicos y la aparición de resistencia a los fungicidas convencionales han resaltado la necesidad urgente de soluciones innovadoras y efectivas.

En este trabajo se informa la evaluación de la actividad sobre hongos patógenos humanos de dos isotiocianatos derivados de levoglucosenona (**1**), sintetizados en cuatro etapas mediante una reducción diastereoselectiva, transformación del alcohol en un buen grupo saliente (GS), sustitución nucleofílica y finalmente un reordenamiento [3,3]-sigmatrópico.



Se observó una importante actividad antifúngica frente a un panel de 38 hongos de los géneros *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* y dermatofitos con rangos de Concentraciones Inhibitorias/Fungicidas Mínimas (CIM/CFM) = 1,95-31,25/1,99-125 y 0,48-31,25/1,99-125 µg/mL, para los compuestos **6** y **7**, respectivamente. Además, ambos compuestos mostraron capacidad inhibitoria de factores de virulencia de *Candida*: formación de tubo germinativo y pseudomicelio; y *Cryptococcus*: producción de melanina y cápsula.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DEPENDENCIA DEL %R (TOC) Y %R (TPC) CON LA TEMPERATURA EN LA ADSORCIÓN DE VINAZA SOBRE CARBONES ACTIVADOS

Gabriel Pulero, María de las Mercedes Schiavoni, Sergio L. Laurella y **Maricel Caputo**

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

Palabras claves: Vinaza, adsorción, remoción, carbón, TPC,TOC.

El principal contaminante producido por los ingenios azucareros es un desecho, denominado vinaza. Este desecho es un subproducto líquido que se obtiene durante el proceso de destilación de la caña de azúcar para la producción de etanol. Este líquido es una mezcla que contiene una variedad de compuestos, incluyendo agua, restos de azúcar, sales minerales, ácidos orgánicos y compuestos aromáticos, entre otros. En promedio por cada litro de etanol producido se generan aproximadamente 13 litros de vinaza como desecho[1]. Debido a su alto contenido de materia orgánica, resulta de vital importancia explorar alternativas para su tratamiento, con el propósito de mitigar su impacto ambiental.

En este trabajo se realizó la adsorción de los numerosos componentes de la vinaza sobre carbones activados de diferentes orígenes y, por ende, diferentes propiedades físicas y químicas.

Tanto los estudios cinéticos como las isotermas de adsorción fueron cuantificados mediante dos métodos, uno ellos fue la medición de carbono orgánico total utilizando un analizador TOC (TOC-5000A SHIMADSU), el otro método se denomina Follin Ciocalteu el cual estima la cantidad total de compuestos fenólicos totales(TPC).

Se utilizaron como adsorbentes 4 carbones activados (CAT, CARBOPAL, CONCARBO y CHAC) y se obtuvieron las isotermas de adsorción a tres temperaturas (298, 313 y 323°C). Dichas isotermas fueron ajustadas a diversos modelos teóricos para su análisis. Para poder comparar los datos obtenidos se calculó el porcentaje de remoción de TPC (% R[TPC]) y de TOC (% R[TOC]) en un punto dado de cada isoterma.

Pudo observarse que los porcentajes de recuperación de TPC de los cuatro carbones activados son valores relativamente altos, por lo que resultan ser buenos adsorbentes de los compuestos fenólicos totales. Los valores del porcentaje de remoción de TOC para los cuatro carbones activados son menores a los porcentajes de remoción de TPC debido a que los compuestos fenólicos son una parte de la gran cantidad de compuestos orgánicos e inorgánicos que componen la vinaza. Ambos porcentajes aumentan al aumentar la temperatura.

Referencias:

1. González, J. A.; Buedo, S. E.; Prado, F. E.; Álvarez, S. *Boletín de la Sociedad Argentina de Botánica*. **2018**, *53*, 1-10.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PROSPECCIÓN DE METABOLITOS SECUNDARIOS PRODUCIDOS POR HONGOS EXTREMÓFILOS

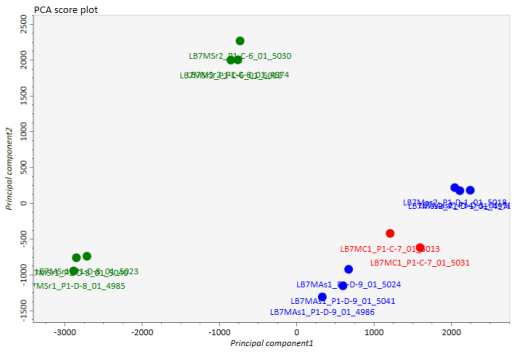
Fernando Pablo Caracciolo[1] M. Alejandra Rodriguez,[2] Alicia Godeas[2], Gabriela Cabrera[1] y Gastón Siless [1]

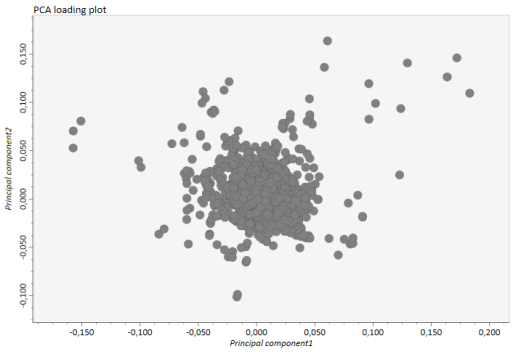
[1]Depto. de Química Orgánica y UMYMFOR, FCEyN, UBA, Ciudad Universitaria, Buenos Aires, Argentina. [2]Lab. de microbiología del suelo, DBBE, FCEyN, UBA, Ciudad Universitaria, BuenosAires, Argentina. E-mail: ferpacara@gmail.com

Palabras claves: Extremófilos fúngicos, Espectrometría de Masa, Análisis Multivariado de datos

Las cepas fúngicas halladas en ambientes extremos han demostrado ser fuente de metabolitos secundarios con estructuras novedosas, y presentar potencial en biorremediación.[1] Se estudiaron cepas fúngicas aisladas de raíces de la planta autóctona *Puccinellia frígida*, colectada en la reserva Laguna Brava, Provincia de La Rioja. Estos hábitats presentan concentraciones singulares de sales de distintos metales.

Se realizaron ensayos de tolerancia a distintas sales en placas de Petri para cada cepa en estudio. Luego se realizaron cultivos en medio líquido en escala pequeña (60ml) con agregado de hidróxido de estroncio y arsenito de sodio para evaluar la respuesta metabólica de *Cadophora sp.* y *Aureobasidium sp.* por LC-MS utilizando electrospray como fuente de ionización. Los datos LC-MS se utilizaron como *input* para realizar un análisis multivariado por medio del programa MS-DIAL,[2] a fin de identificar aquellos metabolitos que producen las diferencias entre cultivos con y sin agregado de metales. Luego, se escalaron los cultivos con vistas al aislamiento de estos metabolitos.





Por otro lado, realizaron cultivos en medio de arroz, presentando un perfil metabólico con mayor presencia de compuestos poco polares. Se escaló el cultivo en medio sólido, y se elucidaron los metabolitos aislados.

Referencias:

1. Zhang, X.; Li, S.-J.; Li, J.-J.; Liang, Z.-Z.; Zhao, C. Q. *Mar. Drugs*, **2018**, *16*, 194.
2. Tsugawa, H.; Cajka, T.; Kind, T.; Ma, Y.; Higgins, B.; Ikeda, K.; Kanazawa, M.; Vander, G. J.; Fiehn O.; Arita, M. *Nat. Met.* **2015**, *12*, 523–526.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PNB 22

RECURSOS AUTÓCTONOS DE FLORA Y FAUNA SUDAMERICANOS, CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL LIPIDICO MEDIANTE ESPECTROMETRÍA DE MASA

Valeria P. Careaga[1], Irene Lantos[2], Diana M. Castellanos Rodríguez[1], Evelyn Bonifazi[1] y Marta S. Maier[1]

1 Unidad de Microanálisis y Métodos Físicos en Química Orgánica (UMYMFOR, CONICET -Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, CABA, 1428, Argentina). pcareaga@qo.fcen.uba.ar, 2 Instituto de las Culturas (IDECU, Universidad de Buenos Aires – CONICET, CABA, 1091, Argentina).

Palabras claves: Lípidos, Espectrometría de masa, Recursos autóctonos.

El estudio de alimentos autóctonos estratégicos resulta necesario para la identificación de biomarcadores que permitan una aproximación a su identificación en diferentes artefactos de la Sudamérica prehispánica. En algunos casos son alimentos con valor nutricional que han disminuido su consumo a lo largo del tiempo y que es necesario revalorizar con el fin de aprovechar su potencialidad. Nuestro interés en estos alimentos surge a raíz del estudio de recipientes de cerámica arqueológica, en particular de los residuos lipídicos que proporcionan información relevante sobre los recursos alimentarios. Se presentarán los resultados de una investigación multianalítica para la caracterización de lípidos de maíz (*Zea mays var. indentata)*, algarrobo (*Neltuma [ex Prosopis] flexuosa)*, chañar (*Geoffroea decorticans)*, mistol (*Ziziphus mistol*), llama (*Lama glama*), guanaco (*Lama guanicoe*) y ñandú (*Rhea americana*) y la comparación de estos resultados con residuos lipídicos de origen arqueológico publicados previamente.[1] Se realizó el análisis isotópico de ácidos grasos individuales mediante cromatografía gaseosa-combustión-espectrometría de masa de relaciones isotópicas (GC-C-IRMS) y la caracterización de los lípidos mediante técnicas analíticas cromatográficas y acopladas a espectrometría de masa (GC-FID, GC-MS, HPLC-ESI-Q-TOF). Se obtuvieron perfiles completos de los compuestos de interés (ácidos grasos, esteroles y acilglicéridos). En el caso de las muestras agrupadas por su origen vegetal (N=5) el rango de triacilglicéridos (TAG) con diferente número equivalente de carbono (ECN) estuvo entre 16 y 39, con una media de 30,8 ± 11 y un coeficiente de variación de 35.7%. En el caso de las muestras agrupadas por su origen animal (N=3) el rango fue de entre 57 y 65 TAG, 60,3 ± 4,2 y un coeficiente de variación de 6,9%. Los perfiles de TAG de las muestras mostraron diferencias que permiten identificar posibles biomarcadores, entre ellos se pueden mencionar TAG con CN:i 55:0 (C18:0-C19:0-C18:0) y 41:0 (C15:0-C12:0-C14:0) entre otros para rumiantes. El análisis del conjunto de los datos obtenidos a través de un análisis multivariado de coordenadas principales (PCoA) nos permitió distinguir entre especies.

Referencias:

1. Lantos, I.; Careaga, V. P.; Palamarczuk, V.; Aversente, Y.; Bonifazi, E.; Pertucci, N.; Maier, M. S. *Archeol. Antreopol. Sci*. **2020**, *121*, 3-18.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS MECANOQUÍMICA DE ESTERILGLUCÓSIDOS PERACILADOS

Renzo Carlucci,[1] Matías Krivoy, Micaela Formentin y Guillermo Labadie[1,2]

[1]Instituto de Química Rosario (IQUIR-CONICET), Rosario, Argentina. [2]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR, Rosario, Argentina. carlucci@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: Esteril-glucósidos; Sustitutos de grasas; Olestra

El 13% de los adultos son obesos y el 39% de éstos presenta sobrepeso, por lo que la obesidad ha sido declarada como pandemia. Como estrategia para combatir estas enfermedades se ha propuesto disminuir el consumo de alimentos de alto contenido calórico. Para lograrlo, se ha sugerido desarrollar sustitutos de grasas para ser incorporados en los alimentos. Un ejemplo de este tipo de compuestos es Olestra (Olean®), un sustituto de grasas no calórico derivado de la poliacilación de sacarosa.

Inspirados en Olestra nos propusimos preparar nuestros sustitutos de grasa utilizando esteril-glucósidos (**Figura 1**) aislados de depósitos insolubles de tanques de biodiesel de soja. Estos nuevos productos poseen el resto glucídico decorado como distintos agentes acilantes.

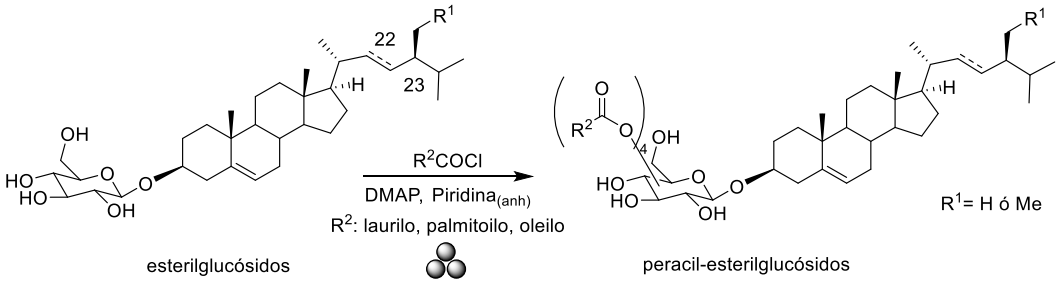


Figura 1: Peracilación de SG por métodos mecanoquímicos

Se llevo adelante un estudio comparativo entre distintos métodos de preparación empleando calentamiento por microondas y métodos mecanoquímicos de baja energía.[1] La reacción con energización mecanoquímica, se llevó a cabo a temperatura ambiente, obteniéndose rendimientos similares al procedimiento por calentamiento por microondas; requiriéndose menor cantidad de equivalentes de reactivos. Este método se aplicó para sintetizar octaoleil-sacarosa, demostrando la eficacia en la preparación de este sustituto de grasa por métodos no tradicionales.

Es así como, partiendo de un desecho industrial, obtuvimos nuevos compuestos con potencial aplicación como sustitutos de grasa con buenos rendimientos usando un método amigable con el ambiente. En el futuro se realizará un completo estudio biológico incluyendo ensayos *in vitro* de digestión simulada, citotoxicidad en líneas celulares (células Caco) y finalmente estudios *in vivo* (ratones).

Referencias:

1. Martina, K.; Rotolo, et al, and Colacino, E., *Chem. Commun*., **2018**, *54*, 551-554

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

INTERACCIONES DE DERIVADOS DE 1,2,3-TRIAZOLES COCRISTALIZADOS CON PROTEINAS: UN ENFOQUE DE MINERÍA DE DATOS GEOMÉTRICOS

Renzo Carlucci,[1] María-Natalia Lisa[2,3] y Guillermo R. Labadie[1,4]

[1]Instituto de Química Rosario (IQUIR-CONICET), Rosario, Argentina. [2]Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR, CONICET-UNR), Rosario, Argentina. [3]Plataforma de Biología Estructural y Metabolómica (PLABEM), Rosario, Argentina. [4]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR Rosario, Argentina. carlucci@iquir-conicet.-gov.ar

Palabras claves: 1,2,3-triazoles, Interacciones Proteína-Ligando, Cristalografía de rayos X

El diseño racional y el desarrollo de moléculas pequeñas son áreas dinámicas importantes en el descubrimiento de fármacos. Recientemente, el 1,2,3-triazol (123T) se ha vuelto un grupo funcional atractivo para ser incorporado en candidatos a fármacos. Sin embargo, a pesar del amplio uso de la química *click* para preparar numerosos 123Ts (22588 registros ChEMBl), hay pocos fármacos en el mercado que lleven el anillo de 123T como subestructura (5 registros DrugBank). En particular, sólo el fármaco Rufinamida se encuentran en el mercado, posee un 123T-1,4-disustituido en su estructura y es comercializado bajo los nombres Banzel® o Inovelon®.

Con el fin de determinar el valor real de los 123Ts en el desarrollo de nuevas moléculas interactivas, decidimos examinar las interacciones no covalentes entre el anillo de 123T y los aminoácidos (AA) presentes en co-cristales proteína-ligando analizando sus estructuras cristalográficas mediante un enfoque geométrico. Para ello, construimos una base de datos no redundante de 273 PDB IDs a partir de las estructuras disponibles de co-cristales proteína-ligando derivado de 123T, en la web del *Protein Data Bank* (RCSB PDB). A continuación, utilizando la plataforma web *Protein Ligand Interaction Profiler* (PLIP),[1] buscamos determinar si los 123T han servido principalmente como meros conectores entre farmacóforos, o si podrían considerarse un grupo interactivo en sí mismo. Luego, extrajimos manualmente los descriptores geométricos de las interacciones entre los anillos de 123Ts 1,4-disustituidos y residuos de AA en proteínas. Por último, analizamos las interacciones encontradas (333 entradas únicas) para comprender el potencial de interacción de los anillos 123Ts con las proteínas. Encontramos interacciones de tipo Puente de hidrógeno (117 entradas), Puente de agua (135 entradas) e Interacciones π (80 entradas).

El presente estudio logra evidenciar que los 123Ts 1,4-disustituidos participan en diferentes tipos de interacciones con AAs en co-cristales proteína-ligando. Dichas interacciones contribuirían a la estabilidad de los complejos cocristalizados. Esto constituye al anillo de 123T 1,4 disustituido como una estructura valiosa a la hora de diseñar nuevos fármacos dada su prevalencia en interacciones con proteínas blanco, sumado a su capacidad de conectar fragmentos de interés.

Referencias:

1. Nucleic Acids Res., 2021,49, W1, W530; doi: 10.1093/nar/gkab294.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PERFIL UHPLC-MS/MS DE UN QUIMIOTIPO DE "MARAVILLA" DEL CAÑÓN DEL OCRE: IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES QUÍMICOS CON POTENCIAL FARMACOLÓGICO

María C. Verni[1,2], Taynara Simão Matos[3], Alessandra Sussulini[3], Mario E. Arena[1,2] y **Elena Cartagena**[1,2]

[1]Fac. de Bioq., Qca. y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán, Ayacucho 471.[2]INBIOFAL-CONICET-UNT, Av. N. Kirchner 1900, Tucumán, 4000, Argentina. [3]Laboratory of Bioanalytics and Integrated Omics, Institute of Chemistry, University of Campinas, Campinas, SP, 13083-970, Brazil. E-mail: elena.cartagena@fbqf.unt.edu.ar

Palabras claves: *Flourensia fiebrigii* S.F. Blake, biomarcadores químicos, potencial farmacológico.

"Maravilla" (*Flourensia fiebrigii* S.F. Blake) es un arbusto resinoso endémico de las regiones montañosas del noroeste de Argentina. La especie está adaptada a entornos hostiles y ha desarrollado mecanismos adaptativos que incluyen la biosíntesis de metabolitos secundarios bioactivos[1] que desempeñan un papel evolutivo clave. En estudios previos informamos las actividades antipatogénicas frente a bacterias patógenas humanas del principal metabolito volátil aislado, piceol, reconocido como un biomarcador de resistencia en plantas.[2] Continuando con nuestras investigaciones, se obtuvieron los siguientes fitocomplejos (FC) a partir de diferentes partes del vegetal: FC clorofórmico de partes aéreas, FC etéreo de flores, exudado foliar, FC etanólico de hojas, FC clorofórmico de raíces, FC etanólico de raíces. Se analizaron los perfiles UPLC-MS/MS de alta resolución (*metabolic fingerprinting*) de estas matrices complejas. Los estudios bioinformáticos revelaron una mayor riqueza de metabolitos potencialmente bioactivos en las partes aéreas. Los compuestos identificados para la especie fueron: Desmetoxiencecalina, encecalina, 1-[6-hidroxi-2-(1-metiletenil)-7-benzofuranil]-etanona, isobavachina, limocitrina, sterbina, isómero de sterbina, jaceidin, fisetina, geraldol, (2*Z*)-4,6-dihidroxi-2-[(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)metilideno]-1-benzofuran-3-ona, ácido 2-hidroxi-4-acetoxibenzoico, ácido 7-hidroxi-4-metilcumarin-3-acético, pinocembrina, 3-*O*-acetilpadmatina, 5,7-dihidroxi-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2,3-dihidrocromen-4-ona y esculetina. Estos metabolitos constituyen biomarcadores químicos para este quimiotipo con actividades antipatogénicas y antioxidantes notables, previamente determinadas; por lo que sus constituyentes cumplirían roles adaptativos a condiciones estresantes. Sus estructuras con sistemas π conjugados y potencial reductor justificarían los efectos observados y los convierten en candidatos para el desarrollo de nuevas drogas con potencial farmacológico.

Referencias:

1. Uriburu, M.L.; Gil, R.R.; Sosa, V.E.; de la Fuente, J.R. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 1295-1299.
2. Verni, M.C.; Orphèe, C.H.; González, S.N.; Bardón, A.; Arena, M.E.; Cartagena, E. *LWT* **2022**, *156*, 113023.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

EFECTOS TÓXICOS DE ACETOGENINAS ANNONÁCEAS SOBRE *SPODOPTERA FRUGIPERDA*

Miguel Gilabert, **Elena Cartagena**, Lilian Di Toto Blessing y José Ruiz Hidalgo

Inst. Qca Orgánica, Fac. Bqca, Qca y Fcia, UNT, Tucumán, (4000), Argentina, joserh16@yahoo.com.ar

Palabras claves: Acetogeninas Annonáceas, Acción Insecticida, *Spodoptera frugiperda*.

El estudio de productos naturales es una rama de la química que aportó innumerables mejoras a la vida de las personas. En el caso particular de las sustancias producidas por las plantas de la familia de las Annonáceas, estas poseen una probada acción insecticida contra algunas plagas muy perjudiciales para la producción agrícola.[1]

Nuestro grupo estudió el subextracto clorofórmico (SE) de los frutos de *Annona montana*, encontrándose que las semillas producen una potente acción insecticida sobre la plaga clave del maíz conocida como el gusano cogollero del maíz (*Spodoptera frugiperda*).[2,3] Del SE se aislaron una serie de ACG mono THF, de las cuales seleccionamos muricatocin-A (**1**) y murihexocin-B (**2**) (Fig. 1), para evaluar la toxicidad y el comportamiento nutricional (100 ppm) sobre el lepidóptero *S. frugiperda*. La actividad antialimentaria se calcula cuando el 50% de las larvas control comen el 50% de la dieta a través del factor FR_{50}. La toxicidad se evalúa a través de la mortalidad larval, pupal y la emergencia de adultos y los efectos nutricionales con los índices de consumo (CI), crecimiento (GR) y eficiencia del consumo (EIC). Ninguna de las dos ACG ensayadas produce efecto antialimentario en *S. frugiperda* (FR_{50} 1: 1,07 ± 0,21, FR_{50} 2: 1,04 ± 0,24).

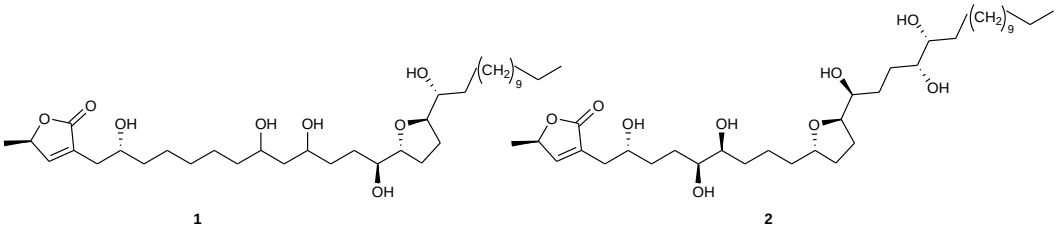


Figura 1. ACG mono-THF

Las larvas alimentadas con agregado en la dieta de las ACG **1** y **2** consumen similar a las larvas control (CI 1: 75±11%, CI 2:77±10%), pero presentan pobre conversión de absorción de nutrientes (EIC 1: 51±8%, EIC 2:45±17%), lo que sugiere que la larva metaboliza el alimento para energía y resulta en una disminución de su crecimiento.

Referencias:

1. Neske, A.; Ruiz Hidalgo, J.; Cabedo, N.; Cortes, D. *Phytochemistry* **2020**, *174*, 1-43.
2. Di Toto Blessing, L., Budeguer, F., Ramos, J., Diaz, S., Bardón, A., Brovetto, M., Seoane, G., Neske, A. *J. Agric. Chem. Environ*. **2015**, *4*, 56-61.
3. Ruiz Hidalgo, J., Murúa, M. G., Neske, A. *JACEN*. **2021**, *10*, 458-468.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PNB 27

CARACTERIZACIÓN DE AGLUTINANTES Y PIGMENTOS ORGÁNICOS EN PINTURAS MURALES DE LA IGLESIA DE SANTA CRUZ DE CARABUCO (BOLIVIA) MEDIANTE TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS Y ESPECTROMETRÍA DE MASA

Natalia Gómez Blanco[1], Valeria P. Careaga[1], **Diana M. Castellanos Rodríguez**[1], Eugenia Tomasini[2], Gabriela Siracusano[2] y Marta S. Maier[1,2]

[1] Unidad de Microanálisis y Métodos Físicos en Química Orgánica (UMYMFOR), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas -Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 1428, Argentina. mcastellanos@qo.fcen.uba.ar.[2] CONICET, Centro de Investigación en Arte, Materia y Cultura, IIAC, Universidad Nacional de Tres de Febrero, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 1104, Argentina.

Palabras claves: Pintura mural, lípidos, pigmentos orgánicos, espectrometría de masa.

Las iglesias y capillas coloniales andinas ubicadas en los actuales territorios de Chile, Bolivia y Perú son construcciones con paredes de ladrillos de adobe sobre cimientos de piedra que fueron decoradas en su interior con pinturas murales realizadas en los siglos XVII y XVIII. Con el objeto de continuar con nuestro trabajo de investigación interdisciplinaria sobre la técnica de pintura mural en iglesias coloniales andinas e indagar sobre el uso de pigmentos orgánicos, en este trabajo se analizaron micro-muestras extraídas de pinturas murales de la iglesia de Santa Cruz de Carabuco en Bolivia, esta iglesia fue declarada Monumento Nacional de Bolivia en 1967. En una campaña realizada en 2015, se extrajeron 23 micro-muestras de las pinturas murales del presbiterio y del baptisterio. El análisis de las estratigrafías de las muestras mediante microscopía de barrido electrónico (SEM) y espectroscopia de dispersión de energía de rayos X (EDS) brindó información sobre la base de preparación (yeso) y los pigmentos inorgánicos. A partir de estos resultados, se seleccionaron 4 muestras para su análisis por HPLC-DAD con el objetivo de determinar la presencia de pigmentos orgánicos. Se identificó índigo como pigmento azul y una laca de ácido carmínico, el colorante rojo producido por el insecto *Dactylopius coccus* Costa.[1] Posteriormente, se seleccionaron micro-muestras para su análisis por espectroscopia infrarroja por reflectancia total atenuada (FTIR-ATR), donde se observó la presencia de aglutinantes orgánicos. Para la identificación de aglutinantes lipídicos y proteicos se aplicó una metodología adaptada de Colombini et al [2] para separar lípidos y proteínas a partir de una única muestra. Se realizó el estudio del perfil de ácidos grasos y sus productos de degradación y de los lípidos neutros, como esteroles. Así mismo se llevó a cabo la hidrólisis ácida de la fracción proteica y el análisis de los derivados de los aminoácidos. Se discutirán los resultados obtenidos por GC-FID y GC-MS y se compararán con los obtenidos previamente en otras pinturas murales de la región estudiadas en nuestro laboratorio.

Referencias:

1. Careaga, V.P.; Blanco Guerrero A.; Siracusano, G.; Maier, M.S. *Chem. Teach. Int*. **2023**, *5*,1-9.
2. Lluveras, A.B.; Bonaduce I.; Andreotti, A.; Colombini, M.P. *Anal. Chem*, **2010** , *82*, 1, 376-386.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

OBTENCIÓN DE DIVERSOS BIOPRODUCTOS A PARTIR DE INFLORESCENCIAS DE *CANNABIS SATIVA* L.

Belén Ensinck, Guillermo Reta, Marcela Kurina-Sanz y **Francisco Cecati**

Instituto de Investigación en Tecnología Química (INTEQUI) Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis.

Palabras claves: Cannabis, aceite esencial, fitocannabinoides.

En los últimos años, los metabolitos del Cannabis, han despertado gran interés no solo por sus propiedades terapéuticas, sino también en campos como la cosmética y la alimentación. El diseño de un procedimiento de extracción secuencial es crucial para optimizar el aprovechamiento de la biomasa y la obtención de diferentes bioproductos de relevancia. Este enfoque busca contribuir a una explotación eficaz y sostenible de los recursos que favorezcan el agregado de valor en derivados de Cannabis[1].

En este trabajo, inflorescencias frescas (IF) de una variedad de *C. sativa* L. cultivada en la provincia de San Luis fueron sometidas a destilación por arrastre de vapor (DAV) para la obtención de su aceite esencial (AE), el cual fue caracterizado por GC-MS junto al hidrolato y el agua residual del destilador. La variación en el contenido de cannabinoides en el material vegetal y el grado de descarboxilación se evaluó por HPLC-UV/DAD durante todo el proceso.

La variedad Boby Buva presentó un AE ligero, compuesto mayormente por hidrocarburos monoterpénicos. Tanto el perfil del AE como el del extracto etanólico de IF exhibieron una correlación en la proporción de mono/sesquiterpenos y en los compuestos mayoritarios de cada familia. El análisis del hidrolato reveló sólo la presencia de compuestos oxigenados. Por su parte, en el agua residual no se encontró la presencia de terpenos. Esta variedad se clasificó como quimiotipo III, con un marcado predominio de CBD sobre THC. Se observó que el contenido de cannabinoides en las inflorescencias se conserva en gran medida luego de la obtención del AE, aunque sus formas ácidas tienden a convertirse en neutras. El análisis del agua residual reveló una concentración baja de CBD en su forma ácida, mientras que en el AE se detectó a nivel de trazas.

La extracción en etapas combinando técnicas convencionales y de fácil implementación como la DAV seguida de maceración etanólica sobre la biomasa residual, condujo a la obtención de tres valiosos bioproductos: AE, hidrolato y resinas ricas en cannabinoides. Además, el uso de IF permitió eludir las exigencias temporales, logísticas y económicas asociadas al proceso de secado postcosecha.

Referencias:

1. Brkljača, N., Đurović, S., Milošević, S., Gašić, U., Panković, D., Zeković, Z., & Pavlić, B. *Sustainable Chemistry and Pharmacy* ***2023****, 35*, 101213.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

AGARANOS DE DOS ESPECIES DE ALGAS ROJAS DEL GÉNERO *POLYSIPHONIA* QUE SE DESARROLLAN EN DIFERENTES AMBIENTES, *P. BRODIEI* Y *P. SUBTILISSIMA*

Paula Virginia Fernández[1], Rocío Belén Deninotti[1], Candela García Alvarez[1], María Cielo Bazterrica[2], María Paula Raffo[3] y **Marina Ciancia**[1]

[1] Departamento de Biología Aplicada y Alimentos, Cátedra de Química de Biomoléculas (CIHIDECAR-CONICET-UBA), FAUBA, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, C1417DSE, Argentina. [2] Laboratorio de Ecología, Departamento de Biología, FCEyN, Universidad Nacional de Mar del Plata, Mar del Plata, B7600WAG, Argentina. [3] Centro Nacional Patagónico-CONICET, Puerto Madryn, U9120ACD, Chubut, Argentina. ciancia@agro.uba.ar

Palabras claves: *Polysiphonia*, agaranos, galactanos sulfatados.

Polysiphonia es un género de algas rojas, mayormente marinas. En Argentina, hay varias especies que crecen principalmente durante la estación fría en las costas rocosas intermareales y el submareal poco profundo. *P. brodiei* se encuentra en la costa patagónica. *P. subtilissima* crece en la Albúfera de Mar Chiquita (Buenos Aires), usando como sustrato al anélido poliqueto *Ficopomatus enigmaticus*, un organismo invasivo. Hay antecedentes sobre estructura química de los agaranos de *P. nigrescens*[1] de la costa marplatense. Éstos mostraron estructuras relativamente simples, con predominio de sustitución en C-6 de ambas unidades alternantes con ésteres sulfato, metoxilos y cadenas simples de β-D-xilopiranosa.

En este trabajo, ambas algas se molieron y se extrajeron sucesivamente con agua a temperatura ambiente, 70°C y 90°C. Los extractos dializados y liofilizados contenían hidratos de carbono (20-53 %), entre los que predominaba la galactosa (38-60 mol%), 3,6-anhidrogalactosa (10-32 mol%) y xilosa (6-13 mol%), y también proteínas (17-56 %). Para *P. brodiei*, el extracto más importante fue el de temperatura ambiente (relación molar Gal:AnGal:sulfato:Xyl, 1,00:0,27:1,00:0,23), que se fracciono por intercambio aniónico. Las fracciones más importantes se obtuvieron con agua y NaCl 2 M (relación molar Gal:AnGal:sulfato:Xyl, 1,00:0,42:0,80:0,33 y 1,00:0,15:0,51:0,11, respectivamente). El espectro de RMN HSQC de la fracción 2M mostró las estructuras esperables para este género, pero además otras estructuras novedosas. Para *P. subtilissima* se eligió el extracto obtenido a 70°C, cuyo análisis por metilación indicó que las unidades de β-D-galactosa estaban completamente sulfatadas en C-6, mientras que 2/3 de las unidades enlazadas por 4 estaban cicladas, dando 3,6-anhidro-α-L-galactosa. Las restantes eran unidades de α-L-galactosa parcialmente sustituidas en C-6 con cadenas simples de xilosa o metoxilo. El espectro de RMN HSQC confirmó los resultados de los análisis químicos.

Si bien ambas especies pertenecen al mismo género, los agaranos que producen muestran diferencias estructurales, que podrían tener variadas aplicaciones industriales.

Referencia:

1. Prado, H.J.; Ciancia, M.; Matulewicz, M.C. *Carbohydrate Research* **2008**, 343, 711–718.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

AVANCES EN LA EXPLORACIÓN DE LA ACTIVIDAD INHIBITORIA DE QUITOSANOS DERIVATIZADOS CON DISACÁRIDOS EN LA FORMACIÓN DE BIOFILMS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Romina Cingolani[1], Fernanda R. Buzzola[2] y Diego A. Navarro[1]

[1] Departamento de Química Orgánica-CIHIDECAR, FCEN, UBA, CABA, 1428, Arg. cingolanir@go.fcen.uba.ar
[2] Departamento de Microbiología-IMPaM, FMed, UBA, CABA, 1121 Arg.

Palabras claves: quitosano, quimiometría, actividad antibacteriana.

En los últimos años ha crecido el interés por productos que puedan ser utilizados como alternativas a los agentes antibióticos tradicionales, utilizando materiales que provengan de fuentes sustentables, que sean biodegradables, biocompatibles y tengan baja o nula toxicidad en humanos. De esta tendencia surge el quitosano, un polisacárido semi-sintético de origen marino que es un excelente sustrato para la funcionalización y obtención de nuevos productos derivados[1]. En este trabajo se parte de este polisacárido y, con el objetivo de generar nuevos productos con actividad antibacteriana, se propone la síntesis de derivados con dos disacáridos: lactosa y carrabiosa. Para ello se utilizó la reacción de aminación reductiva usando como reductor específico 2-picolina borano. Los derivados fueron caracterizados químicamente y se evaluó su actividad antibacteriana.

Como herramienta quimiométrica para la optimización del grado de sustitución de la reacción se utilizó la metodología de superficie de respuestas (RSM) y a partir de la misma se obtuvieron productos de grado de sustitución variable de forma controlada. La optimización de la síntesis de los derivados con lactosa llevó a conseguir productos con un grado de sustitución de 10% a 65% y en el caso de carrabiosa de 10% a 50%. Se verificó que es posible transferir el modelo y aplicarlo en el caso de otros disacáridos. Los productos obtenidos fueron purificados y se caracterizaron por IR, RMN, TGA y se midió el potencial zeta de los más representativos.

Numerosos registros bibliográficos[2] indican que el quitosano posee actividad antibacteriana intrínseca, por lo que se realizaron diversos ensayos para comparar el efecto de la sustitución en la cepa bacteriana *S. aureus* ATCC 25923. Entre estos ensayos se destacan los resultados obtenidos en la inhibición de la actividad de adhesión a superficies y formación de biofilms (6 y 24 h). Se evidencia la diferencia en la actividad de los derivados con respecto al quitosano nativo, teniendo un efecto más potente los derivados de lactosa que los de carrabiosa. En ambos casos fueron progresivamente más efectivos los productos con mayor sustitución y se observó un efecto óptimo al ser co-agregados a cultivos en fases iniciales de crecimiento.

En conclusión, se lograron obtener productos con propiedades distintas del material de partida y con promisorios efectos inhibitorios de adhesión a superficies y formación de biofilms en una cepa específica de la bacteria *S. aureus*.

Referencias:

1. Alves, N. M.; Mano, J. F. *Int J Biol Macromol*. **2008**, *43*, 401-414.
2. Khan, F.; Pham, D. T. N. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. **2020**, *185*, 110627.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PROPIEDADES ANTITUMORALES DEL GÉNERO SOLANUM: CORRELACIÓN MEDIANTE MACHINE LEARNING POR ^{1}H-RMN

Federico Brigante[1], **Yamila Contessi**[1,2], Jazmín Torres,[1,3] César Prucca,[1,4] German Gil,[1,4] Franco Chiarini,[2] Mónica García[3] y Manuela García[1,2]

[1] Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Ciudad Universitaria, Córdoba, X5000HUA, Argentina. [2] Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). [3] Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (UNITEFA-CONICET-UNC), [4] Centro de Investigaciones en Química Biológica de Córdoba, (CIQUIBIC-CONICET-UNC), Córdoba, Argentina.
y.contessi@mi.unc.edu.ar

Palabras claves: *Solanum*, Resonancia Magnética Nuclear, Cáncer

Actualmente, la química medicinal busca desarrollar nuevos tratamientos para el cáncer, impulsando la exploración de productos naturales con propiedades antitumorales. En este sentido, el género *Solanum*, constituye una rica fuente de metabolitos bioactivos y es objeto de estudio en nuestro grupo de trabajo desde distintos enfoques[1,2]. La resonancia magnética nuclear (RMN) permite analizar tanto mezclas complejas como estructuras de metabolitos. Las técnicas de *machine learning*, específicamente la regresión por *Random forest* [3], puede ser utilizada para correlacionar datos biológicos con los espectros de ^{1}H-RMN. Es así, que el objetivo de este estudio es correlacionar la actividad antitumoral de los extractos alcaloidales de especies vegetales del género *Solanum* con sus respectivos espectros de ^{1}H-RMN mediante el uso de esta metodología. El enfoque propuesto tiene como metas proporcionar una nueva perspectiva en la investigación de la química del género ampliando su potencial como fuente de compuestos bioactivos y la predicción de la actividad antitumoral previa a su medición, lo que permite optimizar notablemente el tiempo de trabajo y uso de recursos en el laboratorio. Los extractos de *Solanum* demostraron eficacia anticancerígena frente a células tumorales de mama y útero (líneas celulares MCF-7 y HeLa, respectivamente), evidenciado por una significativa reducción de la viabilidad celular (30-50 % a concentraciones < 50 µg/mL), en comparación con las células control. Los modelos de regresión lograron predecir la actividad antitumoral en ambos tipos de células, a diferentes concentraciones. Se observaron diferencias inferiores al 5% entre las mediciones originales y los valores predichos por los modelos. En conclusión, este estudio demuestra que la regresión por *Random forest* y la ^{1}H-RMN son herramientas valiosas para correlacionar la actividad antitumoral con los extractos alcaloidales de *Solanum*.

Para aquellos extractos con actividad notable, se prevé la identificación del/los compuesto/s responsables de la actividad observada mediante el análisis de las variables con mayor porcentaje de incremento del error cuadrático medio en combinación con los espectros de RMN-2D.

Referencias:

1. Winkiel, M. J.; Chowański, S.; Słocińska, M. *Front. Pharmacol.*, **2021**, *13*, 1-21.
2. Guantay, L., Garro, et al., *Drug Resistance Updates* **2023**, *67*, 100932.
3. Breiman, L. Random forests. *Machine learning*, **2001**, *45*(1), 5-32.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

OXIDACIÓN DE HEMIACTELAES CÍCLICOS PRECURSORES DE ESTATINAS

Luciano Cortés, Romina Fernández Varela, Ana Valino, Adolfo Iribarren y Elizabeth Lewkowicz

Laboratorio de Biotransformaciones y Química de Ac. Nucleicos (LaByQAN) - Universidad Nacional de Quilmes, Bernal, B1879, Argentina.rnfernandezvarela@gmail.com.

Palabras claves: Aldolasas, Hemiacetales, Estatinas

Las estatinas – drogas para el control de colesterol en sangre – pueden ser sintetizadas empleando estrategias quimioenzimáticas estereoselectivas con altos rendimientos, a partir de sustratos no quirales. En particular, 2-desoxirribosa-5-fosfato aldolasa (DERA) cataliza la adición aldólica secuencial de tres aldehídos produciendo hemiacetales cíclicos quirales, los cuales son intermediarios claves en la síntesis de la cadena lateral activa y conservada de estatinas.[1] Una de las limitaciones de utilizar DERA como biocatalizador es su baja estabilidad frente a acetaldehído, su sustrato natural, requiriéndose una gran cantidad de enzima para favorecer la reacción, ya que es necesario emplear exceso de este sustrato para desplazar el equilibrio de reacción hacia la síntesis. Por ello, en nuestro laboratorio, se han desarrollado DERAs recombinantes de *Pectobacterium atrosepticum*[2] con mayor actividad y estabilidad que DERA *wild type*, las cuales fueron empleadas para la preparación de hemiacetales cíclicos quirales, utilizando acetaldehído y distintos sustratos aldehídicos.

Debido a que los verdaderos sintones quirales de las estatinas son lactonas, en este trabajo se planteó llevar a cabo la oxidación del hemiacetal cíclico sintetizado empleando DERA y acetaldehído, como reacción modelo, con el fin de obtener la lactona correspondiente. Para llevarla a cabo se emplearon diversos agentes químicos oxidantes como Br_2 /CO_3Ba, PDC y $Ca(ClO)_2$, entre otros.

Referencias:

1. Haridas, M.; Abdelraheem, E. y Hanefeld, U. *Appl microbiol and biotechnol*, **2018**, *102*, 9959-9971.
2. Fernández Varela, R.; Valino, A.; Abdelraheem, E.; Médici, R.; Martínez Sayé, M.; Pereira, C. Hagedoom P.; Iribarren, A. y Lewkowicz, E. *ChemBioChem*, **2022**, *23*, 1-9.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

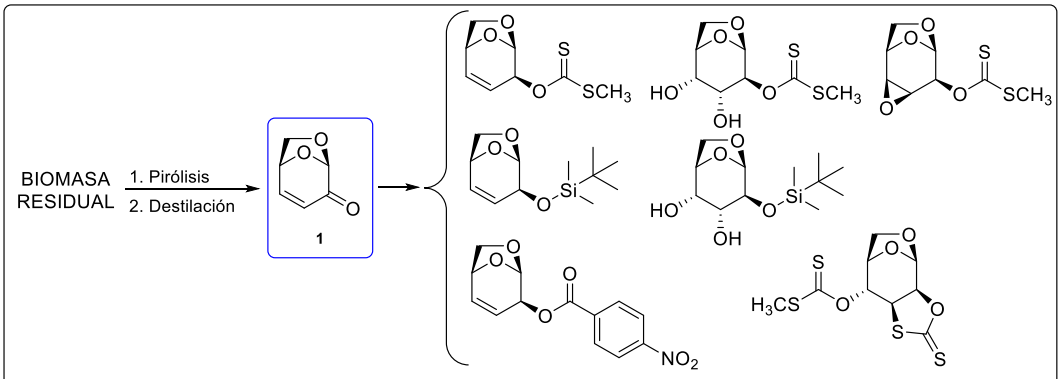
SÍNTESIS ENANTIOESPECÍFICA DE COMPUESTOS CON ACTIVIDAD PLAGUICIDA A PARTIR DE BIOMASA RESIDUAL

Carmela Crespo Guridi, María Inés Mangione, Alejandra G. Suárez y Rolando A. Spanevello

Instituto de Química Rosario-CONICET-UNR, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, S2002LRK, Argentina, crespoguridi@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: levoglucosenona, síntesis, plaguicida.

El aprovechamiento integral de la biomasa como materia orgánica para la obtención de productos químicos forma parte de un nuevo paradigma que intenta reducir el consumo de fuentes fósiles, contribuyendo a la transición de una economía basada en el petróleo hacia la bioeconomía. Los carbohidratos componen la mayor parte de la biomasa terrestre, siendo la celulosa una excelente materia prima para la obtención de productos químicos de alto valor agregado. El tratamiento pirolítico de material celulósico residual, como por ejemplo barros de celulosa o cáscara de soja, proporciona selectivamente levoglucosenona (**1**) (Esquema 1) que es el compuesto de partida quiral empleado en esta investigación.[1] Este producto y algunos de sus derivados han demostrado interesantes actividades biológicas.[2] En el presente trabajo, nuestro objetivo consistió en el desarrollo de derivados de **1** para evaluar su actividad como plaguicidas. Por consiguiente, aplicando los principios de la Química Verde se diseñaron y sintetizaron de forma enantioespecífica una serie de compuestos con distintas funcionalidades, logrando su obtención de manera eficiente y en simples pasos. Estos compuestos fueron evaluados de acuerdo a su actividad como insecticidas, herbicidas y fungicidas, mostrando en el Esquema 1 aquellos que presentaron los resultados más prometedores.



Esquema 1

Referencias:

1. Suárez, A. G.; Spanevello, R. A.; Sarotti, A. M. Patente Argentina **2019** INPI Nº200801022939.
2. Comba, M.B.; Tsai, Y.; Sarotti, A.M.; Mangione, M.I.; Suárez, A.G.; Spanevello, R.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 590–604.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMICÓTICA DE DERIVADOS HALOGENADOS DE LEVOGLUCOSENONA

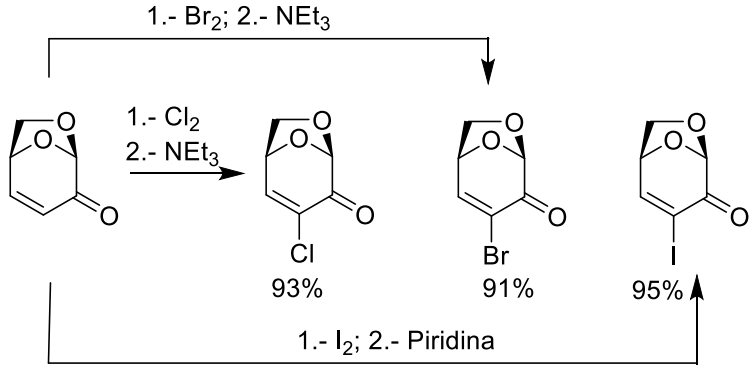
Carmela Crespo Guridi,[1] Beatriz E. Pava Gómez,[1] María Inés Mangione,[1] Maximiliano Sortino,[2] Laura Svetaz,[2] Ariel M. Sarotti,[1] Alejandra G. Suárez[1] y Rolando A. Spanevello[1]

[1]Instituto de Química Rosario, [2]Área Farmacognosia. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, S2002LRK, Argentina, crespoguridi@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: Levoglucosenona, 3-Halo-Levoglucosenona, Antimicótico.

Las candidiasis son las infecciones fúngicas más frecuentes en pacientes inmunocomprometidos y su tratamiento se dificulta debido al bajo número de antifúngicos disponibles y sus inconvenientes como toxicidad, generación de resistencia y alto costo. En los últimos años, el uso de productos naturales y sus derivados ha ganado considerable atención como posibles alternativas a los fungicidas tradicionales.

En este trabajo se describe la síntesis a partir de levoglucosenona, obtenida por pirólisis de cáscara de soja, de tres derivados halogenados (iodo, bromo y cloro) en C-3 y la evaluación de la actividad antifúngica frente a hongos del género *Candida* y sobre sus factores de virulencia.



Se determinó la actividad utilizando el método de microdilución recomendado por el CLSI (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio), midiendo la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) frente a 12 cepas de *Candida.* Los tres compuestos exhibieron actividad fungicida y se observó una correlación entre la misma y el tamaño del halógeno: iodo (CIM=15,6-125 µg/mL), bromo (CIM=62,5-250 µg/mL) y cloro (CIM=125->250 µg/mL). El derivado iodado inhibió la formación del biofilm en más del 90% a 125 µg/mL, mientras que los otros compuestos lo hicieron a 250 µg/mL. Por otro lado, ninguno de los compuestos mostró actividad antifúngica contra los biofilms ya formados.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE TRIAZOLES DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA

Gabriel E. Di Gresia,[1] Chantal Reigada,[2] Melisa Sayé,[2] Claudio A. Pereira[2] y Guillermo R. Labadie[1]

[1]Instituto de Química Rosario, UNR, CONICET, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina, Email: digresia@iquir-conicet.gov.ar. [2]Laboratorio de Parasitología Molecular, Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM,UBA-CONICET), Buenos Aires, Argentina

Palabras claves: *Trypanosoma cruzi*, Aminoácidos de cadena ramificada, 1,2,3-Triazol

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas es una infección sistémica causada por el protozoario *Trypanosoma cruzi*. Se estima que aproximadamente entre 6 y 7 millones de personas en el mundo padecen esta enfermedad.[1] A pesar de haber sido descripta por primera vez hace más de un siglo, el tratamiento quimioterapéutico se basa en dos drogas descubiertas hace 40 años: nifurtimox y benznidazol. Los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) son un grupo de aminoácidos hidrofóbicos que incluyen valina, leucina e isoleucina. Se ha reportado que en *T. cruzi*, dos de estos aminoácidos, leucina e isoleucina, participan en el metabolismo energético como fuente de carbono.

Como parte de nuestro proyecto de estudio del metabolismo de aminoácidos como blanco terapéutico y tomando los antecedentes de nuestro grupo en el metabolismo de L-prolina[2], en esta oportunidad se sintetizaron nuevos derivados de BCAA. Se preparó una colección de 1,2,3-triazoles 1,4 disustituidos que contienen aminoácidos ramificados en su estructura (**Figura 1**).

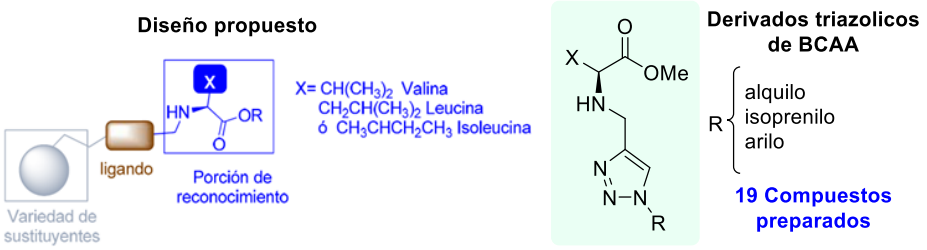


Figura 1. Diseño y colección de derivados triazólicos de BCCA preparados.

Los estudios de actividad en epismastigotes de *T. cruzi* (Dm28c) mostraron que 6 de los derivados preparados poseen IC_{50} menores a 20 μM, validando el diseño propuesto. En el futuro se evaluará la actividad en otros estadios de vida del parásito y frente a otros tripanosomátidos, sintetizando nuevos derivados para ampliar los estudios de relación estructura-actividad.

Referencias

1. WHO **2023**. Chagas disease(American triponosomiasis).
2. a) Sayé, M.; Fargnoli, L.; Reigada, C.; Labadie, G. R.; Pereira, C. A. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. **2017** *1861*, 2913–2921, b) Fargnoli, L; Panozzo-Zénere, E.A.; Pagura, L; Barisón, M.J.; Cricco, J.A.; Silber, A.M.; Labadie, G.R. *Front. Chem*. **2020**, *8*, 696.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CUANTIFICACIÓN DE APIGENINA EN FLORES DE MANZANILLA COMO INDICADOR DE CALIDAD PARA LA INSERCIÓN EN EL MERCADO INTERNACIONAL

Cynthia Magallanes-Noguera[1], Francisco Agustín Martínez[1], Andrés Chavero[2] y **Osvaldo J. Donadel**[1]

[1] INTEQUI-CONICET, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis. Av. Ejercito de los Andes 950, San Luis, CP: D5700HHW, Argentina. [2] Argenmilla SAICAyG, Ruta 32 km 0.6, Pergamino - Buenos Aires, CP 2700. odonadel@gmail.com

Palabras claves: apigenina, cuali-cuantitativo, extractos.

La demanda internacional de flores de manzanilla (*Matricaria recutita* L) es creciente y Argentina es un país productor y exportador de este producto. Su uso se encuentra en amplia expansión en medicina, cosmética e industria de los alimentos. Las flores contienen altas cantidades de flavonoides, en particular apigenina, cuya acción farmacológica y calidad de los extractos varían de acuerdo con el contenido de esta flavona en el material vegetal. Por lo tanto, la cuantificación de este componente es de primera necesidad para la industria. [1]

El objetivo del presente trabajo fue optimizar un método de extracción de apigenina y su 7-O-glucósido, para promover la producción industrial de alta calidad de *M. reticutita* y lograr un producto competitivo en el mercado internacional. Además, se realizó la valoración cualitativa y cuantitativa de ciertos componentes de *M. recutita* L., considerados como indicadores de calidad. [2]

El desarrollo experimental consistió en la evaluación de diferentes temperaturas (60°, 80° y 95°C) y solventes de extracción (H_2O y H_2O-EtOH, 95;5). Luego se evaluó cuali y cuantitativamente la presencia de estos flavonoides. Los resultados principales mostraron:

• Análisis Cualitativo: se determinó la presencia de apigenina y su 7-O-glucósido en todas las muestras obtenidas y analizadas. EL análisis por CCF mostró que los mayores valores de los componentes se obtuvieron a 80° y 95°C.

• Análisis Cuantitativo: las mejores condiciones de extracción fueron temperaturas de 60-80°C utilizando como solvente agua, obteniendo 0.25 ± 0.12 mg apigenina/ g de extracto mL. Con su 7-O-glucósido se observó el mismo comportamiento, obteniendo 0.71 ± 0.17 mg apigenina 7-O-glucósido/ g extracto mL.

Referencias:

1. Höferl, M.; Wanner, J.; Tabanca, N.; Ali, A.; Gochev, V.; Schmidt, E.; Kaul, V. K.; Singh, V.; Jirovetz, L. *Planta Medica International Open*. **2020**, *7* (03), 114-121.

2. a) Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica – ANMAT. **2013**. *Farmacopea Argentina* (7ma Edición). Volumen I. b) European Pharmacopoeia Commission. **2019**. *European Pharmacopoeia* (10ma Edición). Volumen I.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

METABOLITO CON ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA AISLADO DE UN HONGO ANTÁRTICO DEL GÉNERO *CADOPHORA*

Guidmar C. Donalle[1], Martha Martorell[2], María F. D'Jonsiles[1], Lucas Ruberto[2], Walter McCormack[2], Gabriela M. Cabrera[1].

[1] UMYMFOR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 1428, Argentina, guidmar90@gmail.com. [2]Instituto Antártico Argentino (IAA), Instituto Nanobiotec-CONICET, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 1650, Argentina.

Palabras claves: Hongos, *Cadophora*, Actividad Antifúngica

Debido a las características ambientales restrictivas de la Antártida, los microorganismos antárticos han despertado gran interés biotecnológico, ya que desarrollan una gran diversidad metabólica, debido a que deben poseer mecanismos de adaptación a tales condiciones ambientales.[1] Por este motivo, los hongos psicrófilos han sido reconocidos como una fuente de metabolitos secundarios novedosos y biológicamente activos.

En este estudio se seleccionó una cepa aislada de suelo de la Antártida, identificada dentro del género *Cadophora*. Por ensayos biológicos, mediante una técnica bioautográfica[2], se determinó que el extracto de esta cepa era muy activo frente a hongos fitopatógenos. A partir del medio de cultivo del hongo, se extrajo con acetato de etilo el metabolito responsable de la actividad, de características lipídicas. Por EM se determinó su fórmula molecular como $C_{24}H_{42}O_9$, y por métodos químicos en combinación con análisis espectroscópicos por RMN, se identificó como un derivado del ácido dihidroxidecanoico[3] (figura 1). Este metabolito no ha sido reportado previamente.

Una vez identificado se procedió a calcular su concentración de mínima inhibición frente a diferentes cepas fitopatógenas: *Fusarium solani (FS), Septoria glycines (SG)*, *Diaporthe aspalathi (DA)*, *Diaporthe caulivora (DC)*, y *Cercospora kikucii (CK),* obteniendo en la mayoría de los casos concentraciones por debajo de los 25.00 µg/ml.

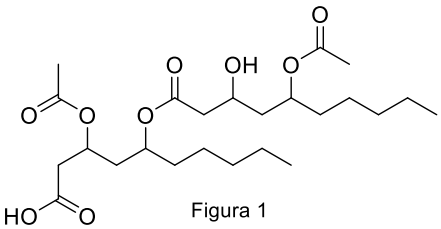


Figura 1

Referencias:

1. Duarte, A. W. F., de Menezes, G. C. A., et al. *Fungi of Antarctica*, **2019**, 305-318.
2. Choma, I. M., & Grzelak, E. M. *Journal of Chromatography A*, **2011**, (19), 2684-2691.
3. Choi, H. G., Kim, J. W., Choi, H., Kang, K. S., & Shim, S. H. *Molecules*, **2019**, 24(22), 4051.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

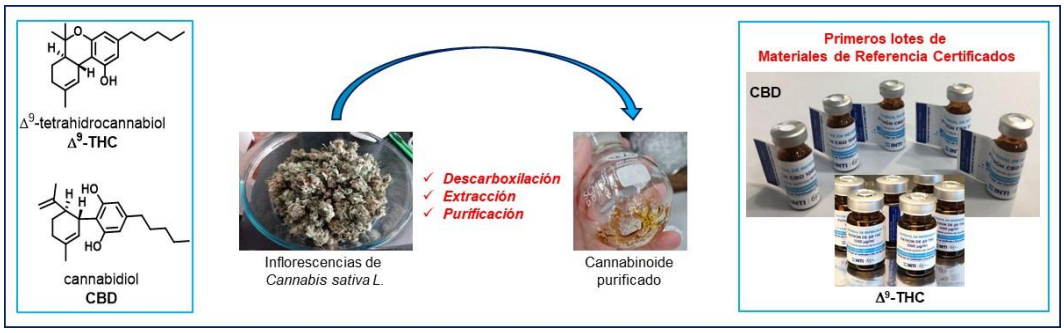
DESARROLLO DE MATERIALES DE REFERENCIA CERTIFICADOS DE CANNABINOIDES

I. Hernández[1], A. Bellomo[1,2], I. Lobatto[1], C. Alberti[1], L. Santos[1], M. Puelles[1], P. Sánchez[1], L. Gallello[1], F. Raco[1], L. Gandolfi[1,2], M. J. Comin[1,2], P. Gatti[1], L. Hermida[1] y **E. Elhalem**[1,2]

1) Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI), San Martín, B1650WAB, Buenos Aires, Argentina; 2) Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), eelhalem@inti.gob.ar

Palabras claves: Desarrollo metrológico; estándares, cannabis medicinal.

Actualmente existe una gran demanda de productos derivados de la planta de *Cannabis sativa L.*, siendo una de las problemáticas principales la dificultad para adquirir estándares de referencia de los cannabinoides que permitan controlar la calidad de estos productos.[1] El INTI como Instituto Metrológico Nacional, tiene la facultad de producir Materiales de Referencia Certificados (MRC). Con este proyecto se pretende desarrollar MRC de los cannabinoides más relevantes, para ser utilizados por organismos de control, grupos de investigación, laboratorios públicos y privados.



En este trabajo se presentan los resultados que condujeron al desarrollo de los primeros lotes de MRC de Δ^9-tetrahidrocannabinol (**Δ^9-THC**), el principal componente psicoactivo de la planta y cannabidiol (**CBD**), el cannabinoide mayoritario presente en productos de cannabis medicinal.

En mayo de 2022, se distribuyeron las primeras 10 unidades del primer lote de MRC de Δ^9-THC a laboratorios de diferentes regiones del país pertenecientes a la Red Argentina de Cannabis Medicinal (RACME) del CONICET y centros regionales de INTI, con su correspondiente certificado de análisis y hoja de seguridad. A principios del corriente año se distribuyeron más de 50 unidades del primer lote de MRC de CBD a laboratorios públicos de todo el país.

Referencias:

1. Callado Koldo, *Colección Derechos Humanos*; **2012**.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

UTILIZACIÓN DE RESIDUOS COMO FUENTE DE POLÍMEROS CON INTERÉS INDUSTRIAL: ANÁLISIS DE XILANOS PROVENIENTES DE TRONCO Y RAMA DE *MORINGA OLEIFERA*

Denisse Ochoa Torres[1,2], Paula Virginia Fernández[3], María Natalia Piol[4], **María Inés Errea**[1,2] y Marina Ciancia[3]

[1]Instituto Tecnológico de Buenos Aires, CABA (1437), Argentina, merrea@itba.edu.ar, [2]CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas), Argentina, [3]Catedra de Química de Biomoléculas (CIHIDECAR, CONICET-UBA), Facultad de Agronomía, Universidad de Buenos Aires, CABA (1417) Argentina.
[4]Instituto de Química aplicada a la Ingeniería (IQAI-LaQuíSiHe), Facultad de Ingeniería, Universidad de Buenos Aires, CABA (1063) Argentina.

Palabras claves: *Moringa oleifera*, Xilanos, Hemicelulosa

Moringa oleifera es una planta eudicotiledónea que ha ganado popularidad en los últimos años debido a su valor nutricional y potencial uso medicinal[1]. Su uso industrial ha aumentado y con ello también la generación del residuo correspondiente al tronco y rama de la planta. Enmarcados en la búsqueda del aprovechamiento de residuos para la creación de polímeros con interés industrial, se decidió extraer y estudiar las hemicelulosas pertenecientes a esta especie. La rama y el tronco se estudiaron por separado. El aserrín molido y tamizado (105-420 µm) fue extraído con etanol (20 mL/g) y oxalato de amonio 1% (50 mL/g). El residuo, luego de reducirse con $NaBH_4$, se extrajo a reflujo durante 1h en KOH 4M, bajo atmósfera de argón. El sobrenadante se neutralizó, dializó (MWCO 6-8kD) y liofilizó. Se determinó el contenido de hidratos de carbono y ácidos urónicos mediante espectrofotometría. La composición en monosacáridos se determinó mediante CG-EM de los correspondientes acetatos de alditoles.

Tabla 1. Resultados obtenidos para la extracción alcalina

	Rendimiento [%]	**Xilosa [g/kg]**	**Carbohidratos Neutros [g/kg]**	**Ácidos Urónicos [g/kg]**
Rama	7,3 ±0,5	493,4 ±8,1	737,3 ±30,0	90,1 ±9,8
Tronco	9,5 ±0,6	557,4 ±71,1	788,9 ±83,6	111,2 ±9,3

El rendimiento fue mayor para el tronco, probablemente debido a una mayor cantidad de compuestos de bajo peso molecular extraídos con etanol en la rama. Por esta razón, se seleccionó el tronco para realizar un escalado (x10) en el cual se obtuvieron rendimientos dentro del rango de las pruebas a menor escala. El análisis por metilación demostró que el extracto alcalino de ambos residuos contiene como producto mayoritario un glucuronoxilano, que constituye una materia prima atractiva para posteriores modificaciones.

Referencias:

1. Sharma, K., et al. *Int. J. Biol. Macromol.,* **2022**, *209*, 763-778.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

AMINOALQUILOXICHALCONAS COMO LIGANDOS DUALES DEL RECEPTOR DE HISTAMINA 3 Y LA ENZIMA MAO-B

Christian Espinosa-Bustos[1], Maria F. Hornos-Carneiro[1], Cristian O. Salas[2], Luisa Leitzbach[3] y Holger Stark[3]

[1] Departamento de Farmacia, Facultad de Química y de Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, 7820436, Chile, ccespino@uc.cl. [2] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química y de Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, 7820436, Chile. [3] Institute of Pharmaceutical and Medicinal Chemistry, Heinrich Heine University, Düsseldorf, 40225, Germany.

Palabras claves: Chalconas, Histamina, MAO-B.

La enfermedad de Parkinson (EP) es uno de los trastornos neurodegenerativos relacionados con la edad más comunes. Las terapias disponibles solo alivian la sintomatología de la EP sin atacar los mecanismos patogénicos involucrados. Por ello, las últimas investigaciones en la búsqueda de una alternativa terapéutica para la EP se centran en el diseño de ligandos multidiana. En particular, los ligandos duales que inhiben H_3R (Receptor de histamina 3) y bloquean la enzima MAO-B (monoamino oxidasa B) parecen prometedores.[1] En este trabajo se sintetizaron 16 derivados, que contienen en su estructura la porción chalcona como andamio inhibidor de la MAO-B (zona azul) unida por un linker a una piperidina o morfolina (zona roja).

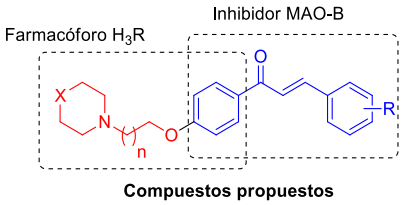
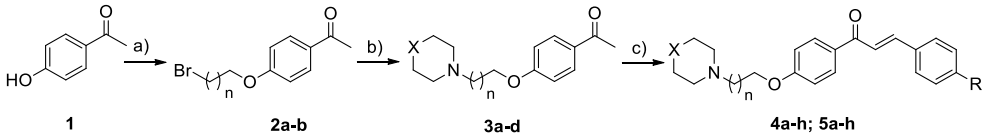


Figura 1. Estructuras químicas propuestas en este trabajo

La síntesis de los derivados **4a-h** y **5a-h** se realizó según el esquema y se evaluaron sus afinidades con el H_3R humano. Todos los compuestos presentaron valores de Ki en el rango nanomolar (35-551 nM). Además, se evaluaron a una concentración fija (1 µM) en cuanto a su capacidad para inhibir la MAO-B, obteniendo resultados prometedores.



Esquema 1. Reactivos y condiciones. a) 1,3-dibromopropano o 1,4-dibromobutano, K_2CO_3, MeCN, reflujo, 24 h. b) Morfolina o piperidina, K_2CO_3, MeCN, reflujo 12 h. c) Diferentes benzaldehidos, KOH 50 %, EtOH, t.a. 48 h.

Referencias:

1. Jaiteh, M et al. *J. Med. Chem*. **2018**, *61*, 5269-5278.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PNB 41

SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE NUEVOS ANALOGOS DE BRASINOESTEROIDES DE TIPO NORCOLANO.

Luis J. Espinoza, María E. Nuñez, Mauricio Soto, Meline Duvet y Katy Díaz

Universidad Técnica Federico Santa María, Departamento de Química, Valparaíso, Chile, Luis.espinozac@usm.cl

Palabras claves: Síntesis Orgánica, Espectroscopía, *Arabidopsis thaliana*.

Los Brasinoesteroides (BRs) son un grupo de fitohormonas encargadas de promover el crecimiento vegetal y mitigar el estrés biótico y abiótico a los que se enfrenta una planta tales como patógenos, sequia, estrés hídrico, alta salinidad y contaminación por metales pesados.[1,2] Las características estructurales y las funciones orgánicas responsables de su actividad están representadas en los compuestos naturales de mayor actividad (**1** y **2**). Este trabajo presenta el estudio de una serie de análogos de BRs (**3**-**6**) mostrados en la Figura 1, los cuales poseen diferentes funciones oxigenadas tanto en el esqueleto esteroidal como en la cadena lateral, así como también diferencias en el tamaño de la cadena lateral entre los compuestos (**3**-**5)** y el compuesto (**6)**.[3] Además, se presenta la completa caracterización por diferentes técnicas espectroscópicas (IR y RMN: ^{1}H y ^{13}C) y su correspondiente evaluación de actividad promotora de crecimiento vegetal mediante los bioensayos de longitud de raíz e hipocótilo en *Arabidopsis thaliana*.

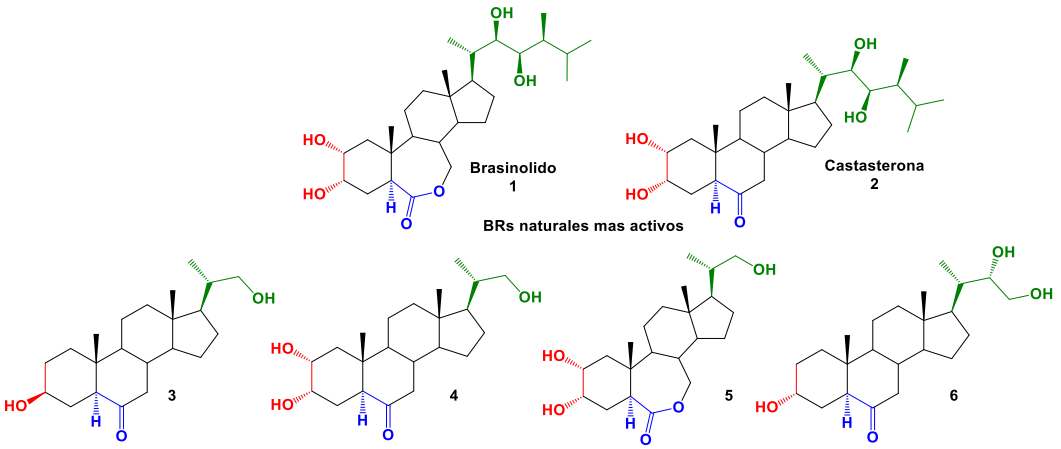


Figura 1: Brasinoesteroides de origen natural más activos (**1**, **2**). Nuevos análogos de BRs de tipo 22,23-bisnorcolano (**3**-**5**) y 23-norcolanos (**6**).[3]

Referencias:

1. Espinoza, L.; Olea, A.; Parella, T.; Oyarce, J. *Molecules*. **2019**, *24*, 4612.
2. Kvasnica, M.; Oklestkova, V.; Strnad, M. *Org. Biomol. Chem*. **2016**, *14*, 8691-8701.
3. Espinoza, L.; Olea, A.; Carvajal, R.; Fuentealba, M. *Molecules*. **2018**, *23*, 1306.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PNB 42

ANÁLOGOS FOTOESTABLES DE CHONDRIAMIDAS A Y B CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA

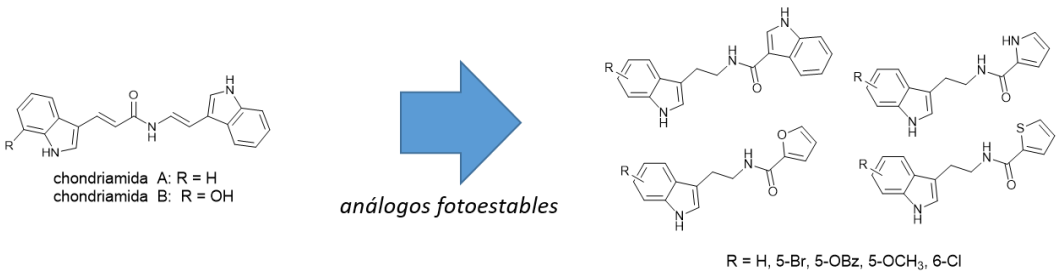
Julián F. Fernandez[1,2], Iara Laborde[1,2], M. Fernanda D'Jonsiles[2], Jorge A. Palermo[1,2]

[1]Departamento de Química Orgánica, FCEN, UBA, Buenos Aires, 1428, Argentina, [2]UMYMFOR, FCEN, UBA, Buenos Aires, 1428, Argentina jffernandez@go.fcen.uba.ar

Palabras claves: chondriamidas, heterociclos, antifungicos

Las chondriamidas A y B son alcaloides bis-indólicos aislados por nuestro grupo a partir del alga roja *Chondria atropurpurea,* recolectada en Miramar, Provincia de Buenos Aires.[1] Dichos compuestos poseen actividad antifúngica frente a *Asperillus oryzae* y *Tricophyton mentagrophytes*. Sin embargo, su posible uso como agroquímicos se ve limitado por su naturaleza fotosensible, evidenciada por el aislamiento tanto de varios productos de foto-oxidación de los dobles enlaces, como también por el hecho de que los mismos se oxidan y degradan por simple exposición a la luz de una solución metanólica. Reforzando este hecho, de la misma especie se reportó también el aislamiento posterior de un isómero con uno de los dobles enlaces en configuración Z.[2]

La significativa actividad antifúngica evidenciada por estos compuestos impulsó la síntesis de análogos fotoestables, con la finalidad de eliminar los dobles enlaces y diversificar tanto los heterociclos como los sustituyentes presentes en las estructuras. Los compuestos obtenidos fueron sometidos a evaluación frente a una variedad de hongos fitopatógenos de relevancia económica que afectan diversos cultivos de interés económico para nuestro pais.



Referencias:

1. J. A. Palermo, P. Blanch Flower, A M. Seldes , *Tetrahedron Letters* **1992**, 3097.
2. D. Davyt, W. Entz, R. Mariezcurrena, A. Mombru, J. Saldana, L. Dominguez, J. Coll, E, Manta, *J. Nat. Prod*. **1998**, *65*, 1560-1563.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS INHIBIDORES NATURALES DE MONOAMINO OXIDASA B UTILIZANDO UNA HERRAMIENTA DE PREDICCIÓN DE BLANCOS MOLECULARES BASADA EN INTELIGENCIA ARTIFICIAL

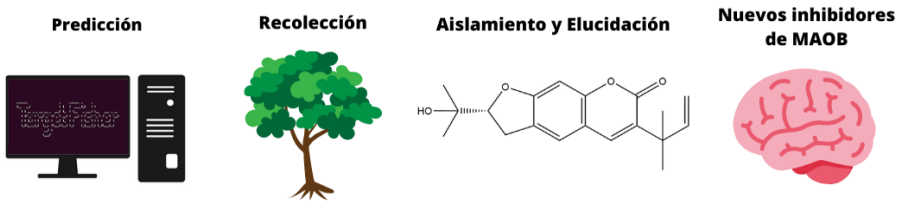
Julián F. Fernandez[1,2], Daniel Esses[1,2], Fernando P. Caracciolo[1,2], Concepción Perez[4], Gastón Siless[1,2], María Isabel Rodriguez-Franco[4], Martin J. Lavecchia[3], Jorge A. Palermo[1,2] y Lucia R. Fernandez[1,2]

[1] Departamento de Química Orgánica, FCEN, UBA, Buenos Aires, 1428, Argentina, [2]UMYMFOR, FCEN, UBA, Buenos Aires, 1428, Argentina, [3]CEQUINOR (CONICET-CCT) La Plata, Fac. de Cs. Exactas – UNLP, [4]Instituto de Química Médica, CSIC, c/ Juan de la Cierva 3, 28006, Madrid, España jffernandez@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: cumarinas, docking, enfermedades neurodegenerativas

A lo largo de los años, el aislamiento y elucidación de metabolitos secundarios ha generado el reporte de una gran cantidad de compuestos de muy alta diversidad química. En muchos casos, el estudio de su actividad biológica ha llevado a que los mismos sean utilizados como medicamentos o como punto de partida para el desarrollo de nuevos fármacos. No obstante, a pesar de que se presume que la mayoría de los metabolitos secundarios hallados en la naturaleza desempeñan funciones biológicas específicas, muchas de estas aún son desconocidas debido, en mayor parte, a la considerable inversión de recursos y tiempo que conlleva identificar un blanco molecular *in vitro*. Por este motivo, la predicción de blancos moleculares por metodologías computacionales resulta de gran interés en este campo de investigación, ya que permite proponer un *target* molecular para una dada molécula de una forma rápida y económica, permitiendo orientar tanto la síntesis de los derivados como las pruebas de actividad biológica.

En el presente trabajo se presenta la aplicación *in vitro* de una nueva metodología de *in silico* de predicción de blancos moleculares, llamada Target Fisher[1], que combina docking molecular e inteligencia artificial. La misma fue utilizada para el screening de una pequeña biblioteca de productos naturales sobre blancos moleculares de relevancia en enfermedades neurodegenerativas, resultando en la identificación de tres cumarinas (chalepina, uliscomoncadina A y rutacultina) como nuevos inhibidores selectivos de monoamino oxidasa b.



Referencias:

1. https://gitlab.com/gqc/target-fisher

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

SÍNTESIS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE DERIVADOS DE JACARANONA

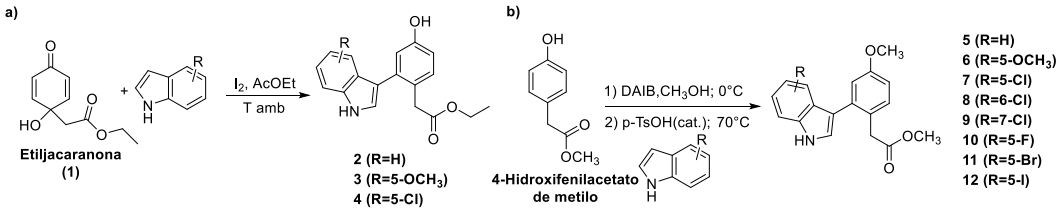
Juan B. Robirosa[1], Rodrigo M. Suarez[1], Esteban Avigliano[2], Martín M. Edreira[3], Jorge A. Palermo[1] y **Lucia R. Fernández[1]**

[1]Departamento de Química Orgánica, FCEN, UMYMFOR, UBA-CONICET. [2]Instituto de Investigaciones en Producción Animal (INPA)-Centro de Investigaciones Antonia Ramos, UBA-CONICET. [3]Departamento de Química Biológica, FCEN, IQUIBICEN, UBA-CONICET

Palabras claves: Jacaranona, modificaciones sintéticas, actividad antiparasitaria

La Enfermedad de Chagas, clasificada como “desatendida” por la Organización Mundial de la Salud (OMS) aún utiliza como tratamiento drogas que datan desde hace más de 60 años y no son efectivas en la etapa más prevalente de la enfermedad. Hay una necesidad urgente de hallar alternativas y los productos naturales se sitúan como buenos candidatos. La jacaranona (**1**) es un quinol natural típicamente hallada en plantas del género *Jacaranda* (Bignoniaceae) y en algunas especies de la familia Asteraceae[1].

Esta molécula cuenta con reportes de actividad antiparasitaria y en particular, Morais *et. al.* informaron un IC50 3 veces más potente que la droga de referencia frente a tripomastigotes de *Typanosoma cruzi* (*T. cruzi*), el parásito causante de la enfermedad de Chagas. Sin embargo, los autores no observaron efecto frente al estadio más relevante de este organismo que son los amastigotes. El objetivo del trabajo presentado en este resumen fue el de obtener derivados de este quinol que sean activos frente a *T. cruzi*. Para ello se llevó a cabo la reacción catalizada por iodo[3] para formar un enlace entre la jacaranona y la posición C-3 de indoles (Figura a). Se obtuvieron así los nuevos derivados 2-4 con rendimiento del 50%. Alternativamente, se pueden obtener de manera “one pot” compuestos similares a los derivados anteriores, partir del 4-hidroxifenilacetato de metilo (Figura b). Primeramente, se oxida el fenol con DAIB y luego, se agrega una solución del indol y cantidades catalíticas de ácido p-toluensulfónico (p-TsOH)[4]. Esta reacción permitió obtener 7 derivados nuevos con rendimientos entre 50 y 70%. Se presentarán los resultados de citotoxicidad y actividad antiparasitaria de los mismos.



Referencias:

1. Ogura, M.; Cordell, G.A.; Farnsworth, N.R. *Lloydia* **1976**, *39*, 255-257.
2. Morais, T.R. *et. al. Parasitol. Res.* **2012**, *110*, 95-101.
3. Dua, N.; Peddinti, R. K. *J. Chem. Sci.* **2020**, 1*32*.
4. Ye, Y.; Wang, H.; Fan. R. *Synlett.* **2011**, *1*, 129-133.

DESARROLLO DE ANTIVIRALES INNOVADORES PARA EL CONTROL DE ENFERMEDADES VIRALES TRANSMITIDAS POR MOSQUITOS: UN ENFOQUE LOCAL PARA UN DESAFÍO GLOBAL

Abril Fernandez Luna[1,3], Valeria Scardino[2,3], Alejandro L. Dana[1,3], Claudio N. Cavasotto[2] y Mariela Bollini[1]

Centro de Investigaciones en Bionanociencias (CIBION-CONICET).[1] Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT, CONICET-Universidad Austral).[2] Meton AI, Inc, Wilmington, DE 19801, USA.[3]

Palabras claves: Cribado virtual, Zika virus, Descubrimiento de fármacos.

El virus del Zika (ZIKV) ha alertado al sistema de salud de América Latina en los últimos años a partir de numerosos brotes epidémicos. La enzima proteasa NS2B-NS3 es una de las proteínas virales esenciales para la replicación viral y, por lo tanto, se presenta como un blanco farmacológico interesante.[1] Las características del sitio de unión (expuesto al solvente y específico para el reconocimiento de péptidos dibásicos) lo hacen un sitio desafiante para el diseño de drogas específicas, lo que ha generado que al momento no haya tratamientos aprobados.

El proyecto se enfoca en el diseño de moléculas antivirales dirigidas al dominio proteasa de NS2B-NS3 de ZIKV. Se utilizaron métodos *in silico* para realizar una búsqueda exhaustiva de candidatos que luego fueron evaluados en ensayos *in vitro* e *in vivo* y estudios de toxicidad y farmacocinética. Inicialmente se utilizó un novedoso método de consenso de docking molecular desarrollado por el grupo denominado *Pose/Ranking Consensus* (PRC).[2] Este método combina los resultados de pose y score de distintos programas de docking, y ha mostrado una mejora significativa frente a las mejores técnicas de consenso actuales en 34 proteínas blanco diversas. Las moléculas seleccionadas con el método PRC se evaluaron en simulaciones de dinámica molecular. Se utilizó una biblioteca de moléculas de Enamine de ~500,000 compuestos. A partir de la selección *in silico* se confeccionó una lista de 21 compuestos P1-P21 y se llevó a cabo un screening de inhibición enzimática. El compuesto P11 resultó ser el más activo con un IC50 de 24.3μM. Los resultados de inhibición enzimática muestran una correlación positiva con los obtenidos computacionalmente. Actualmente estamos trabajando en la optimización del compuesto P11 con el objetivo de mejorar la potencia tanto *in vitro* como en células. Se diseñaron análogos estructurales sintetizables a partir del estudio del modo de unión. También se extendió la búsqueda computacional a 1 millón de compuestos, de los cuales se encontraron 15 nuevos candidatos prometedores que serán evaluados experimentalmente.

Referencias:

1. Subudhi, B.B.; Chattopadhyay, S.; Mishra, P.; Kumar, A.; Johansson, M.A. *PLoS One*. **2014**, *9,* e104915.
2. Scardino, V.; Bollini, M.; Cavasotto, C.N. *RSC Adv*. **2021**, *11*, 35383–35391.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESTERIFICACIÓN DE ÁCIDOS AROMÁTICOS CATALIZADA POR LIPASAS: EL BUENO, EL MALO Y EL FEO (O LOS *p*-, *m*- Y *o*-SUSTITUYENTES)

Fabricio Freije García[1], Andresa Messias[2], Darío Estrin[2] y Guadalupe García Liñares[1]

[1] Laboratorio de Biocatálisis-UMYMFOR, Departamento de Química Orgánica; [2]INQUIMAE; Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires – CONICET
Ciudad Universitaria, Pabellón 2, piso 3, C1428EGA, Buenos Aires, Argentina. freijegarcia@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: lipasas; esterificación; ácidos aromáticos.

Los ésteres aromáticos son grupos funcionales presentes en gran cantidad de moléculas bioactivas, así como también en saborizantes y aromatizantes. Los métodos clásicos de obtención de estos valiosos productos para las industrias farmacológica, alimenticia y de perfumes están, mayormente, lejos de los estándares de la química verde, y hay muy pocos reportes de una alternativa biocatalítica para su preparación[1, 2].

En este trabajo presentamos la preparación directa, catalizada por lipasas, de ésteres etílicos aromáticos. Cantidades estequiométricas de ácido y etanol reaccionan en ciclohexano a 60ºC, en presencia de la lipasa B de *Candida antarctica* (CAL B). Luego de 24 horas, el crudo de reacción es analizado por cromatografía (RP-HPLC) o ^{1}H-NMR cuantitativo para determinar el grado de conversión. Se evaluaron 23 ácidos, obteniéndose 13 ésteres etílicos con rendimientos aceptables. Al igual que en reportes previos, se observó que los ácidos sustituidos en posición *orto*- al grupo carboxilo reaccionaban pobremente, al igual que aquellos con un grupo fuertemente dador de electrones. Las condiciones de reacción también se ensayaron en isómeros posicionales de ácidos benzocondensados, resultando reactivo sólo un isómero para cada grupo analizado.

Para evaluar cambios estructurales en la enzima, se realizaron simulaciones de dinámica molecular clásica (cMD) en *n*-hexano y ciclohexano, obteniéndose información sobre la estructura del sitio activo en estos solventes. La esterificación de los isómeros posicionales del ácido clorobenzoico en estas condiciones será calculada usando métodos híbridos de simulación QM/MM para explicar la reactividad observada.

En conclusión, se reporta la preparación de una serie de 16 ésteres etílicos aromáticos (benzoicos, nicotínicos, isonicotínicos y benzocondensados) mediante catálisis por CAL B, así como un análisis de su reactividad por métodos computacionales (cMD). Se buscará extender el potencial de las lipasas como catalizadores en la síntesis de compuestos de interés mediante un método más eficiente y sustentable.

Referencias:

1. Giunta, D.; Masia, M. P.; Marchetti, M.; Morrone, R.; Solinas, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5122-5125.
2. Giunta, D.; Sechi, B.; Solinas, M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2692-2697.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

EXPLORANDO EL POTENCIAL DEL ÁCIDO RETINOICO: SÍNTESIS ENZIMÁTICA DE NUEVOS DERIVADOS CON ACTIVIDAD ANTIVIRAL

Sofía C. Bravo[1], Carlos A. Montalbetti[2], **Fabricio Freije García**[1], Erina Petrera[2] y Guadalupe García Liñares[1]

[1]Laboratorio de Biocatálisis-UMYMFOR, Departamento de Química Orgánica; [2]Departamento de Química Biológica; Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires – CONICET
Ciudad Universitaria, Pabellón 2, piso 3, C1428EGA, Buenos Aires, Argentina. freijegarcia@go.fcen.uba.ar

Palabras claves: ácido retinoico; biocatálisis; antivirales.

El ácido retinoico es un agente bioactivo conocido principalmente por su actividad citotóxica, destacándose en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda[1]. Sin embargo, también se ha reportado que posee actividad antiviral contra infecciones por el virus de la hepatitis B[2], el virus del dengue[3] y el SARS-CoV-2[4].

La catálisis enzimática ofrece numerosas ventajas respecto de los métodos convencionales de síntesis, como por ejemplo selectividad y condiciones suaves de reacción. En este trabajo presentamos la síntesis catalizada por lipasas de ésteres del ácido retinoico, producidos a partir de diferentes alcoholes, y su evaluación como agentes activos contra la replicación viral de los herpesvirus 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2).

Las condiciones de reacción se estudiaron utilizando la preparación del éster etílico como modelo. Se evaluó una serie de solventes (ciclohexano, *n*-hexano, DIPE, acetona, MTBE y etanol) y lipasas comerciales, y se optimizaron la temperatura y las relaciones nucleófilo/sustrato (Nu:S) y enzima/sustrato (E:S). Las condiciones óptimas halladas (lipasa inmovilizada de *Rhizomucor miehei*, RMIM, en ciclohexano, 55ºC, E:S=2.0, Nu:S=1.2) se extrapolaron para la preparación de 9 ésteres, con rendimientos superiores al 60%. Los productos fueron caracterizados espectroscópicamente (^{1}H-NMR y ^{13}C-NMR).

La citotoxicidad y la actividad anti-HSV-1 y anti-HSV-2 del ácido retinoico y de sus ésteres derivados se midieron en células Vero. Los resultados obtenidos muestran que la mayoría de los compuestos inhiben la replicación de HSV-1 y HSV-2, siendo el ácido retinoico el más activo, pero también el de mayor toxicidad.

En conclusión, se han obtenido 9 ésteres derivados del ácido retinoico, utilizando una metodología sintética eficiente y con menor impacto ambiental. Estos productos, si bien no mostraron una mejoría respecto del ácido retinoico en su actividad antiviral frente a HSV-1 y HSV-2, fueron ampliamente menos citotóxicos que el compuesto de partida.

Referencias:

1. Hunsu, V. O.; Facey, C. O. B.; Fields, J. Z.; Boman, B. M. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 7731-7753
2. Li, B. *et al*. *Antimicrob. Agents Chemoter.* **2018**, 62:e00465-18
3. Carocci, M. *et al*. *Antimicrob. Agents Chemoter.* **2014**, *59*, 85-95
4. Morita, T. *et al*. *Viruses*. **2021**, *13*, 1669

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DISEÑO, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD ANTIVIRAL DE MOLÉCULAS ORGÁNICAS CONTRA LOS VIRUS DENGUE Y ZIKA

Facundo N. Gallo[1], Agostina Marquez[2], Cybele García[2] y Mariela Bollini[1]

[1]Laboratorio de Química Medicinal, Centro de Investigaciones en Bionanociencias (CIBION)-CONICET, Godoy Cruz 2390, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1425FQD. fgallo@cibion.conicet.gov.ar. [2]Laboratorio de Estrategias Antivirales, Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, IQUIBICEN, UBA-CONICET, Buenos Aires, Argentina

Palabras claves: Virus dengue, Virus Zika, Inhibidores de entrada

El virus del dengue (DENV) es un arbovirus perteneciente a la familia *Flaviviridae*, al igual que otros virus patógenos para humanos como el virus del Zika (ZIKV). Las enfermedades provocadas por estos virus resultan un grave problema a nivel global. En la actualidad, no existe ningún antiviral aprobado para el tratamiento de estas enfermedades.

Las partículas de DENV y ZIKV comprenden una envoltura lipídica sobre la cual se insertan glicoproteínas de envoltura E, que intervienen en los procesos de interacción del virus con receptores celulares, y de fusión de membranas.[1] El alineamiento de las secuencias de las proteínas E de DENV y ZIKV muestra una alta conservación de residuos, lo cual motiva el desarrollo de un inhibidor de entrada eficaz contra estos virus.

Estudios previos identificaron moléculas con núcleo de pirimidina que presentaron valores de $CE_{50} \approx 1$ μM contra DENV y buen índice terapéutico.[2] En este trabajo se realizó el diseño computacional de análogos de estas moléculas, combinando simulaciones de *docking* con dinámicas moleculares y predictores de propiedades farmacocinéticas. Se sintetizaron y caracterizaron 21 moléculas, y se evaluó la citotoxicidad y la actividad antiviral *in vitro* de estos compuestos mediante ensayos de inhibición del rendimiento viral contra DENV y ZIKV. El compuesto líder 09 presentó valores de CE_{50} de 1,16 μM contra DENV y 2,61 μM contra ZIKV, y $CC_{50} > 20$ μM. Este compuesto presentó un perfil de solubilidad mejorado en distintos medios (PBS, SIF y SGF). Se están llevando a cabo experimentos de agregado de compuesto a distintos tiempos de infección con el objetivo de probar que el compuesto 09 inhibe la etapa de fusión de membranas.

En conclusión, se logró identificar una molécula con importante actividad antiviral contra DENV y ZIKV. Consideramos que el compuesto 09 es un buen candidato para continuar con el desarrollo de inhibidores de entrada de estos virus.

Referencias:

1. Modis, Y.; Y.; Ogata, S.; Clements, D.; Harrison, S. C. *Nature.* **2004**, *427*, 313–319.
2. Leal, E.S.; Adler, N. S.; Fernandez, G. A.; Gebhard, L. G.; Battini, L.; Aucar, M. G.; Videla, M.; Monge, M. E.; De Los Ríos, A. H.; Dávila, J. A.; Morell, M. L.; Cordo, S. M.; García, C. C.; Gamarnik, A. V.; Cavasotto, C. N.; Bollini, M. *Eur. J. Med. Chem*. **2019**, *182*, 111628.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ACTIVIDAD DIURETICA EN *EUPHORBIA SERPENS*. LA REACCION RETRO DIELS-ALDER COMO HERRAMIENTA DE IDENTIFICACIÓN

María F. Garro[2], Raúl Gil[2], Jorge Leporati[2] y **Hugo Alejandro Garro**[1,2]

[1]INTEQUI-CONICET. Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis. Chacabuco y Pedernera, 5700 San Luis, Argentina. E-mail: hugocanaya@yahoo.com.ar [2] Universidad Nacional de San Luis.

Palabras claves: *Euphorbia serpens*, Hederagenina, Excreción de Sodio.

Euphorbia serpens es una planta nativa de la región central-oeste de la Rep. Argentina, conocida por su actividad diurética dentro de la medicina popular[1]. Nuestro interés se centró sobre el estudio fitoquímico de esta especie, y específicamente en la posibilidad de poder identificar los compuestos responsables de esta actividad. Para ello se realizaron dos tipos de extracciones: 1) extractos acuosos donde se pudo identificar al polialcohol manitol mediante técnicas de HPLC; 2) extractos orgánicos empleando acetona, donde se pudo apreciar la prevalencia de compuestos triterpenoides de tipo Δ^{12}-oleanano. Empleando técnicas de Espectrometría de Masas y RMN se pudo identificar hederagenina, y fragmentos pertenecientes a este terpeno (**Fig. 1**).

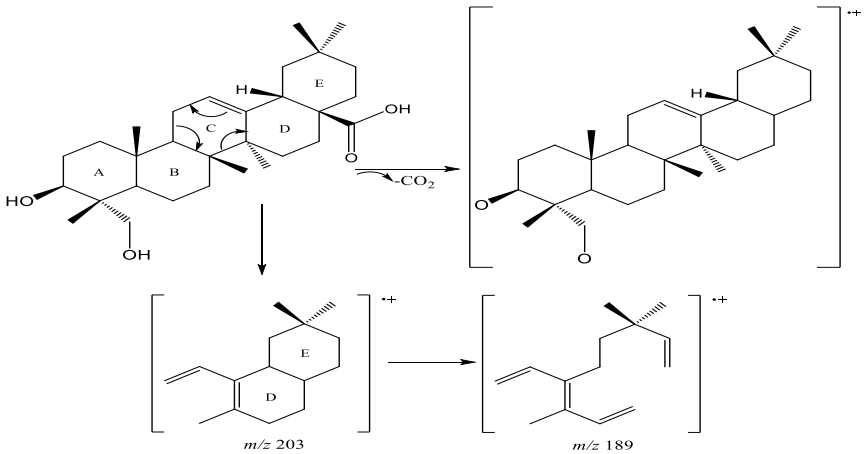


Figura 1. Fragmentos asignados a Hederagenina presente en el extracto orgánico de *E. serpens*.

Posteriormente se evaluaron las actividades farmacológicas de los extractos obtenidos *in vivo* empleando *Wistar Rats*. Se pudo constatar una importante actividad diurética para la infusión acuosa al 10% de concentración preparada, otorgando similares valores al del fármaco comercial furosemida. Finalmente se pudieron determinar los contenidos de los electrolitos Sodio y Potasio mediante ICP-MS, arrojando una excelente relación Na^+/K^+, sugiriendo un mecanismo de acción de tipo natriurético en vez de calórico.

Referencias:

1. Arias-Toledo, B.; Colantonio, S.; Galetto, L. *J. Ethnobiol.* **2007**, *27*, 218-232.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

OBTENCIÓN Y VALIDACIÓN POR MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS DE UN POLVO DESHIDRATADO DE *BETA VULGARIS* (*BEET-ROOT POWDER*) CON APLICACIONES NUTRACEÚTICAS

Gabriela Emilia Silvestri, Mariel Cina, Gabriel Castro, Cristián Bazán, Matías Funes, Carlos Pungitore, Enrique Vega y **Hugo Alejandro Garro**

Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis. Ejército de los Andes 950. (5700) San Luis. Email: gabi.emilia.silvestri@gmail.com

Palabras claves: suplemento dietario, espectroscopías, *Beta vulgaris*.

El objetivo de este trabajo fue obtener un potencial suplemento nutricional (*Dry Powder Nutritional Supplement*) a partir de *Beta vulgaris*, mediante diferentes técnicas de deshidratación (radiación electromagnética, convección forzada, conducción y liofilización), que contenga elevadas concentraciones de betalaínas y mantenga las principales cualidades nutritivas de la remolacha. El polvo deshidratado se caracterizó mediante cromatografía, espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR) con el fin de identificar los compuestos que permanecieran estables. Los mismos se compararon con el perfil constitutivo del material vegetal de partida a los efectos de detectar posibles alteraciones en la composición química. Además, se identificaron cuali- y cuantitativamente las betalaínas mediante espectroscopía Ultravioleta-Visible (UV-VIS). Mediante estas herramientas se empleó sacarosa como estándar químico de estabilidad en todos los procesos de deshidratación, debido a que el principal hidrato de carbono presente en remolacha es la sacarosa.[1]

Adicionalmente, se empleó como referencia un suplemento nutricional comercial, pudiéndose comprobar una gran similitud con el producto obtenido por liofilización, mediante diferentes métodos espectroscópicos. Paralelamente, por medio de espectroscopía UV-VIS, se detectaron las bandas correspondientes a betalaínas. Los productos deshidratados presentaron un contenido concentrado de nutrientes, como proteínas, lípidos y minerales, en comparación con la muestra de remolacha fresca. En relación a los minerales, los productos deshidratados mostraron un mayor contenido de Mg^{2+} y Na^{+}, destacándose además una elevada concentración de K^{+}, mientras que el Ca^{2+} se mantuvo constante en todas las muestras. Finalmente, el *Dry BeetRoot Powder* obtenido exhibió una alta capacidad antioxidante, respaldando su potencial aplicación como fuente de antioxidantes naturales.

Referencias:

1. Wruss H. *et al. J. Food Compost. Anal.* **2015,** *42,* 46–55

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PNB 51

SÍNTESIS DE NUCLEÓSIDOS CON BASE IMIDAZÓLICA BIOCATALIZADA POR ERWINIA AMYLOVORA

Lautaro Giaimo, Leticia Lafuente, Matías Nobile, Adolfo Iribarren y Elizabeth Lewkowicz

Laboratorio de Biotransformaciones y Química de Ácidos Nucleicos, Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, Bernal, 1878, Argentina. Lautarog.lg@gmail.com

Palabras Claves: Nucleósido fosforilasas, Transglicosidación, Imidazol

Los análogos de nucleósidos juegan un rol prominente como piedras angulares en terapias antivirales y antitumorales. Como agentes antivirales, inhiben la replicación del genoma viral, mientras que, como anticancerígenos, inhiben la replicación y reparación del ADN celular. Una alternativa a la síntesis química de estos compuestos es la biocatálisis, cuyas ventajas son claras: las reacciones ocurren a temperatura ambiente y presión atmosférica, suelen llevarse a cabo en soluciones acuosas, lo cual evita el uso de solventes químicos dañinos para el medioambiente, y permiten realizar reacciones más eficientes con menos producción de residuos y mayores rendimientos[1].

En nuestro laboratorio se han desarrollado vías sintéticas de potenciales antivirales utilizando diferentes biocatalizadores, tanto enzimas comerciales como células enteras de microorganismos. Una de las rutas biocatalizadas más estudiadas para llevar a cabo la síntesis de análogos de nucleósidos implica el uso de nucleósido fosforilasas como biocatalizadores. Estas enzimas catalizan la fosforólisis reversible de nucleósidos para dar ribosa-1-fosfato y la correspondiente base. Combinando dos de estas enzimas es posible transferir un residuo azúcar desde un nucleósido pirimidínico dador a una base aceptora obteniéndose en forma regio y estereoselectiva el correspondiente nucleósido, reacción conocida como transglicosidación[2].

En el presente trabajo se llevó a cabo un *screening* sobre más de 80 microorganismos, donde se seleccionó a *Erwinia amylovora* como el mejor biocatalizador para realizar la reacción de transglicosidación al utilizar uridina y 4-iodo-imidazol como sustratos (**Figura 1**). Se optimizaron las condiciones de reacción y se alcanzaron conversiones mayores a 80%. Las muestras fueron analizadas por HPLC-UV y espectrometría de masas. La versatilidad estructural del nucleósido formado permite que a futuro pueda ser modificado químicamente tanto en su base como en su azúcar.

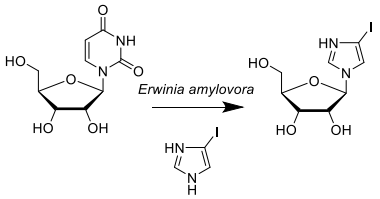


Figura 1.

Referencias:

1. Lewkowicz, E., Iribarren, A. *Nucleoside Phosphorylases. Current Organic Chemistry*. **2006**, *10*(11), 1197–1215.
2. Lewkowicz, E., Iribarren A. *Current Pharmaceutical Design*. **2017**, *23*, 6851 – 6878.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ALTERNARAMIDA: DEPSIPÉPTIDO CÍCLICO AISLADO DE UN HONGO ANTÁRTICO

Agustina D. Giudice[1], Martha Martorell[2], Lucas Ruberto[2], Walter McCormack[2], Gabriela M. Cabrera[1]

[1] CONICET – UMYMFOR, DQO-Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, C1428EGA, Argentina. agustina.d.giudice@gmail.com [2] Instituto Antártico Argentino y CONICET – Nanobiotec, Universidad Nacional de General San Martín, San Martín, Provincia de Buenos Aires, 1650, Argentina.

Palabras claves: Productos Naturales, Depsipéptido Cíclico, Elucidación Estructural

Los hongos psicrófilos son reconocidos como importantes fuentes de metabolitos secundarios con una gran diversidad estructural y bioactividad, tales como propiedades antivirales, antitumorales y antibióticas.

Como parte de la búsqueda de nuevos productos naturales bioactivos, se analizaron los extractos obtenidos de una colección de 24 cepas antárticas por HPLC-MS y luego análisis quimiométrico empleando el software MS-DIAL[1]. La cepa A6-2, no identificada aún, fue seleccionada debido a la presencia de un metabolito único y característico en su extracto, determinado por análisis de componentes principales (PCA).

A partir de un cultivo de la cepa en mayor escala, se obtuvieron 7 mg de extracto, los cuales fueron purificados cromatográficamente. Se aisló 1 mg de un ciclodepsipéptido que fue analizado y elucidada su estructura por HPLC-MS (fórmula molecular: $C_{33}H_{40}N_4O_6$, m/z 589.3075 $[M+H]^+$) y por RMN (espectros de ^1H, ^{13}C, COSY, HMQC, HMBC y NOESY). El metabolito resultó ser alternaramida, un compuesto aislado previamente de una cepa marina de *Alternaria* sp. y que presentó una leve actividad antibiótica contra *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus.*[2]

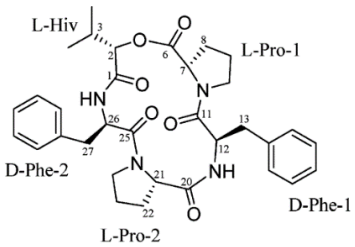


Figura 1: Alternaramida

Referencias:

1. Tsugawa H, Cajka T, Kind T, Ma Y, Higgins B, Ikeda K, Kanazawa M, Vander GJ, Fiehn O, Arita M. *Nat Methods*. **2015**, *12*:523–6.

2. Min-Young Kim, Jae Hak Sohn, Jong Seog Ahn, Hyuncheol Oh; *J. Nat. Prod*. **2009**, *72*, 2065-2068.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DESARROLLO, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE UN BIOFILM A BASE DE CASEÍNA CON POTENCIAL APLICACIÓN ODONTOLÓGICA

Vanina A. Guntero[1], **Leandro G. Gutierrez[2],** Yamile S. Aon[1], M. Candela Acuña[1], Candela Borello[1] y Cristian A. Ferretti[2]

Institución: [1] Grupo de Productos Naturales y Materiales (ProNaM), Facultad Regional San Francisco, Universidad Tecnológica Nacional, San Francisco, 2400, Argentina [2]Grupo de Síntesis Orgánica y Materiales (GSOM), Laboratorio Fester– Química Orgánica (FIQ) Instituto de Química Aplicada del Litoral (IQAL) (UNL-CONICET), Santa Fe, 3000, Argentina, lgutierrez@fiq.unl.edu.ar

Palabras claves: Biopolímero, Clorhidrato de tetracaína, Anestésico.

En la práctica odontológica la aplicación de anestesia local por medio de inyectables genera dolor en la mayoría de los pacientes[1]. Entre los diversos anestésicos existentes se encuentran el clorhidrato de tetracaína (TC), cuyo efecto es de corta duración[2]. Debido a esto, se busca usar films biodegradables que actúen como sistemas de administración de esta droga liberándola de forma controlada y así prolongar su duración. En este trabajo la síntesis del biopolímero se llevó a cabo mediante el uso de la caseína micelar (CM) como polímero natural debido a sus ventajas dadas por su biodegradabilidad y compatibilidad[3].

La incorporación del compuesto activo TC al biofilm siguió una metodología reportada con algunas modificaciones[4]. Se desarrollaron diversas formulaciones del film variando los porcentajes de los componentes entre los siguientes rangos: CM (9,31-9,56) %p/p, TC (1,86-1,91) %p/p, alginato de potasio (0,10-0,37) %p/p, glicerol (2,39-4,66) %p/p, solución carbonato de potasio (83,80-86,04) %p/p. De los ensayos de propiedades físicas se seleccionó el biofilm con composición 9,56 %p/p de CM, 86,04 %p/p de carbonato de potasio, 1,91 %p/p de TC, 2,39 %p/p de glicerol y 0,10 %p/p de alginato de potasio como la más adecuada. Luego se le midió el espesor siendo de 0,23±0,09 mm y el contenido de humedad de 17,95±4,98 %, éste último puede afectar tanto propiedades estructurales como mecánicas y de barrera[5]. Además, se determinó la materia soluble total con un valor de 51,40±0,49 % y los sólidos insolubles con un valor de 50,67±2,56 %. Así, los resultados de la caracterización obtenidos en esta primera etapa indican que el biofilm desarrollado cuenta con los atributos poliméricos pertinentes para ser utilizado como anestésico local de uso odontológico.

Referencias:

1. Brunton, P. A.; McLean, M.; Vedagiri, S.; McKeage, J.; Ruddy, B.; Weatherly, K.; White, D.; Taberner, A.; Loch, C.; *Journal of Dentistry,* 2022, *122*.
2. Aboutaleb, A.E.; Samy, E.M.; Ismail, A.; M. Amin; *Bull. Pharm. Sci., Assiut University, Vol. 26, Part 2,* **2003**, *109-117*.
3. Chambi, H.; Grosso, C.; *Food Research International,* **2006**, *458–466*.
4. Picchio, M. L.; Linck, Y. G.; Monti, G. A.; Gugliotta, L. M.; Minari, R. J.; Alvarez Igarzabal, C. I.; *Food Hydrocolloids,* **2018**, *84, 424–434*;.
5. Khedri, S.; Sadeghi, E.; Rouhi, M.; Delshadian, Z.; Mortazavian, A. M.; de Toledo Guimarães, J.; fallah, M.; Mohammadi, R.;*Lwt,* **2021***, 138, 110649*.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

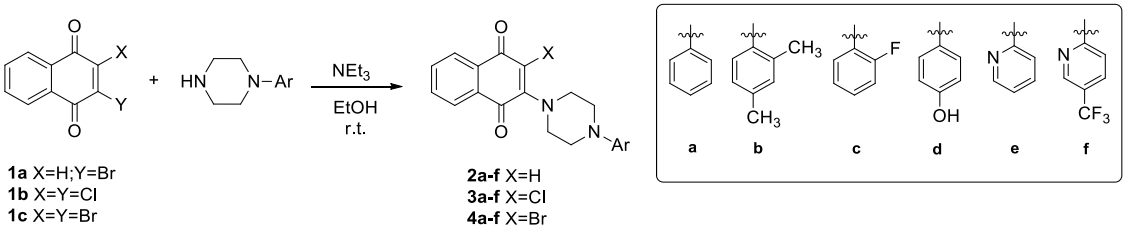
SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE DERIVADOS 2-(4-ARILPIPERAZIN-1-IL)-1,4-NAFTOQUINONAS COMO POTENCIALES AGENTES CITOTÓXICOS

Dafne Ibsen-Villagra, Mario Faundez y Christian Espinosa-Bustos

Departamento de Farmacia, Escuela de Química y de Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, 7820436, Chile. dafne.ibsen@uc.cl

Palabras claves: Naftoquinonas, Citotoxicidad, Cáncer.

En la actualidad, el cáncer corresponde a la causa número uno de muerte en el mundo[1], por lo que es muy importante el desarrollo de nuevos fármacos que sean efectivos y específicos contra las células tumorales. Unas de las moléculas prometedoras son las que en su estructura poseen el núcleo de 1,4-naftoquinona, en específico las que tienen un grupo amino en la posición 2, ya que esta estructura se encuentra presente en fármacos antineoplásicos como estreptonigrina y drogas citotóxicas como grifitazona A y calotrixina A y B.[2] Es por esto que, en este trabajo se sintetizaron 18 arilpiperazin-naftoquinonas, explorando la utilización de distintos sustituyentes en la porción aromática y su efecto en el potencial citotóxico de las moléculas.



Esquema 1. Ruta sintética para la obtención de compuestos propuestos.

La síntesis de los derivados se realizó según el esquema 1. La evaluación de citotoxicidad *in vitro* en células de leucemia promielocítica aguda humana HL-60 mostró que los derivados **3e** y **4e** obtuvieron valores de IC_{50} de 0,53 y 0,43 µM respectivamente y con un índice de selectividad frente a células VERO > 50 para ambos compuestos. En conclusión, dos de nuestros compuestos presentan prometedoras propiedades como potenciales agentes citotóxicos.

Referencias:

1. Sánchez-Calvo, J. M.; Barbero, G. R.; Guerrero-Vásquez, G.; Durán, A. G.; Macías, M.; Rodríguez-Iglesias, M. A.; Molinillo, J. M. G.; Macías, F. A. *Med. Chem. Res*. **2016**, *25*, 1274-1285.
2. Sieveking, I.; Thomas, P.; Estevez, J. C. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4609-4620.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

NUEVOS ANÁLOGOS DE BRASINOESTEROIDES DEL TIPO 22(*S*)-HIDROXI-3,6-DIOXO-24-NOR-5α-COLANOS BENZOILADOS EN C-23 Y SU EFECTO SOBRE EL CRECIMIENTO VEGETAL

Sebastián N. Jorquera, Luis J. Espinoza, Katy Díaz, María Núñez y Mauricio Soto

Departamento de Química, Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso, 2340000, Chile,
luis.espinozac@usm.cl (L.E)

Palabras claves: Brasinoesteroides, Actividad Biológica, Docking Molecular.

Los brasinoesteroides (BRs) son un grupo de esteroles del tipo polihidroxilados que se encuentran en muy bajas cantidades dentro del reino vegetal, participan en distintos procesos fisiológicos importantes, como en la regulación del crecimiento y desarrollo vegetal[1,2,3]. Los estudios sobre la relación estructura-actividad (SAR) de BRs han aportado en la determinación de requisitos estructurales para una bioactividad promotora, la cual es cuantificada a través del protocolo utilizado comúnmente, el bioensayo de la Inclinación de la Lámina de Arroz (ILA)[4]. Por ello, el objetivo de este trabajo consiste en evaluar la actividad promotora de crecimiento de nuevos análogos de BRs del tipo 24-nor-5α-colanos mediante el ensayo de ILA y validar los resultados del docking molecular previo.

Los análogos **2d** y **2f** exhibieron una actividad similar comparada al control positivo (**1**) dentro del rango de concentraciones de 1×10^{-8}, 1×10^{-7} y 1×10^{-6} M. Los resultados indicaron una considerable actividad promotora de crecimiento por parte de los nuevos análogos de BRs del tipo 24-nor-5α-colanos benzoilados en C23 en cuanto a la inclinación del ángulo de flexión presentado en el bioensayo ILA. Adicionalmente estos resultados fueron contrastados con los estudios predictivos teóricos de docking molecular, los que arrojaron interesantes coincidencias con las actividades biológicas experimentales (Figura 1).

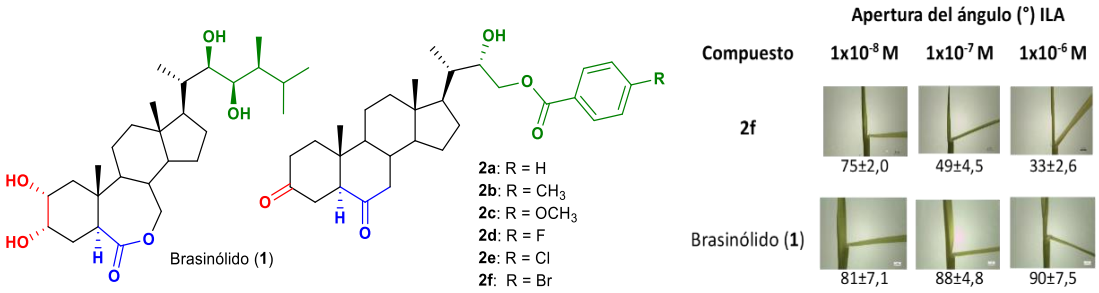


*Figura 5. Estructuras de brasinólido (**1**), nuevos análogos **2a-2f** y efectos de **1** y **2f** en el bioensayo* in vitro *de Inclinación de la Lámina de Arroz.*

Referencias:

1-Clouse, S.D.; Sasse, J.M. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant. Mol. Biol.* **1998**, *49*, 427-451.
2-Mitchell, J.W.; Mandava, N.; Worley, J.F.; Plimmer, J.R.; *Nature* **1970**, *225*, 1065-1066.
3-Takatsuto, S.; Yazawa, N.; Ikekawa, N.; Morishita, T. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1393-1397.
4-Nolan, T.M.; Vukašinović, N.; Liu, D.; Russinova, E.; Yin, Y. *Plant Cell* **2020**, *32*, 295.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

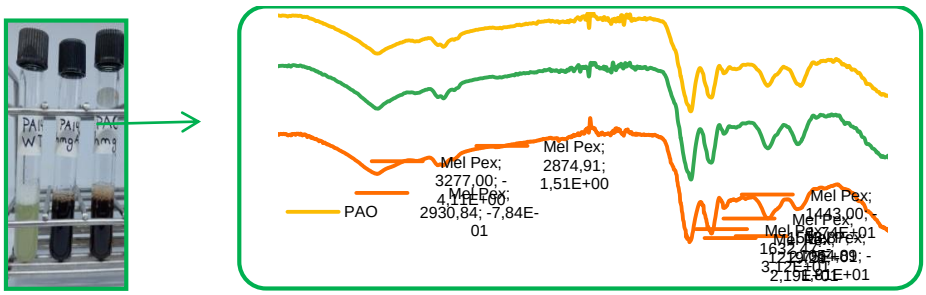
ANALISIS ESTRUCTURAL DE PIOMELANINAS BACTERIANAS

Mateo N. Díaz Apella[1], Nancy I. López[1], Paula M. Tribelli[1] y **Adriana Kolender**[2]

[1]IQUIBICEN-CONICET-UBA, Dpto. Química Biológica, [2]CIHIDECAR-CONICET-UBA, Dpto. Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 1428, Argentina, adrianak@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: melanina, bacterias, diversidad química.

Las melaninas son pigmentos poliméricos producidos por muchos organismos. En bacterias la producción de melanina confiere ventajas adaptativas, como el aumento de la supervivencia, la protección contra agentes de estrés y el incremento de la virulencia en patógenos. En este trabajo se analizan las estructuras de la piomelanina producida por especies del género *Pseudomonas*: *P. aeruginosa* un patógeno oportunista humano y *P. extremaustralis* una bacteria extremófila aislada de la Antártida. En *P. aeruginosa* se estudiaron dos cepas modelo mutantes melanogénicas (PAO1 y PA14) y una cepa aislada de un paciente con asma no tratado y enfermedad pulmonar obstructiva que produce naturalmente melanina (PAM). En *P. extremaustralis* se analizó una cepa obtenida por mutagénesis al azar (PEx). Las melaninas fueron extraídas de los sobrenadantes por precipitación ácida de cultivos realizados en medio LB. Se analizaron por espectroscopías UV, FTIR (ATR), RMN ^{1}H y ^{13}C (D_2O, NaOH). Los espectros UV de las cepas modelo (PAO1 y PA14) eran muy similares, con máximos de absorción en 254 y 222 nm de intensidades comparables. Las bacterias PAM y PEx mantenían el máximo intenso únicamente en 221 nm. Los espectros FTIR fueron similares para todas las cepas, las diferencias surgían de las intensidades relativas a 1219 (Ph–O) y 1055 (C–O alcohol, éter) cm^{-1}. Así, PAO1 y PA14 tenían relaciones 1:1, mientras que en PEx predominaba la banda de fenoles y en PAM la de alcoholes. Luego de hidrólisis básica, fue notable la disminución en la intensidad de las señales a 1055 cm^{-1}. Los espectros RMN eran compatibles con un polímero constituido por anillos fenólicos y grupos carboxilato, junto con alquilos sustituidos con N u O. En conclusión, se diferenciaron dos grupos de melaninas en base a sus estructuras: (1) las cepas modelo (PAO1 y PA14) de relevancia clínica, y (2) la cepa patógena oportunista (PAM) y la cepa ambiental (PEx). Esta diversidad química estaría asociada a la función biológica de las melaninas en los distintos microorganismos, lo que sería relevante para aplicaciones biotecnológicas.



XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

NANOENCAPSULACIÓN DE BENZNIDAZOL EN QUITOSANO COMO ESTRATEGIA DE OPTIMIZACIÓN DE DROGAS TRIPANOCIDAS

Luna Magrotti Messa,[1,2] Ezequiel Rossi,[3] María I. Errea,[3] Martín Edreira,[1] Daniel Musikant[1] y **Adriana Kolender**[2]

[1]IQUIBICEN-CONICET-UBA, Dpto. Química Biológica, [2]CIHIDECAR-CONICET-UBA, Dpto. Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 1428. [3]ITBA, Buenos Aires, 1437 Argentina, adrianak@go.fcen.uba.ar

Palabras claves: Enfermedad de Chagas, nanopartículas, actividad biológica.

La Enfermedad de Chagas, causada por el protozoario *Trypanosoma cruzi*, constituye un importante problema de salud pública. Los fármacos aprobados, nifurtimox y benznidazol, datan de hace más de 50 años y presentan alta toxicidad, resistencia y baja efectividad, especialmente en la fase más prevalente de la enfermedad. Dado que el desarrollo de nuevos fármacos llevaría unos 10 años, es relevante optimizar los parámetros farmacológicos de las drogas ya existentes junto con el desarrollo de nuevos antiparasitarios. Ambos fármacos en uso son prácticamente insolubles y de baja permeabilidad, lo cual explicaría su baja y errática biodisponibilidad y la menor actividad del fármaco cuando el parásito se encuentra recluido en los tejidos. Por otra parte, los nanogeles de polisacáridos como el quitosano son sistemas de *drug delivery* muy apropiados debido a sus características fisicoquímicas y biológicas convenientes. En este trabajo, se aisló y purificó benznidazol a partir de pastillas de Radanil (Roche). Luego se desarrollaron nanogeles de quitosano (obtenido en Mar del Plata) combinado con citrato de sodio y tripolifosfato de sodio (TPP), por gelificación iónica, para la vehiculización de benznidazol, a fin de mejorar su biodisponibilidad en la terapia tripanocida. Además, se prepararon sistemas análogos de quitosano-FITC (isotiocianato de fluoresceína) para permitir la localización en cultivos celulares. Como ensayo control, se incluyeron nanopartículas (NPs) de quitosano sin el bioactivo. Las NPs se caracterizaron por dispersión dinámica de la luz (DLS), dando un diámetro de 226-230 nm (Figura 1) y un potencial zeta de +32 mV (Figura 2). También se midió la eficiencia de encapsulación de benznidazol por cuantificación del remanente en PBS y la curva de liberación, la cual alcanzaba rápidamente un máximo del 70% (RP HPLC). En conclusión, se logró la inclusión del benznidazol en NPs utilizando un polisacárido nativo con propiedades antimicrobianas y antioxidantes. Está en desarrollo el análisis de la citotoxicidad y de eficacia del principio activo encapsulado.

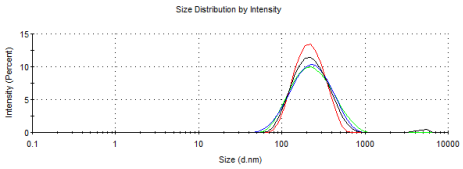


Figura 1

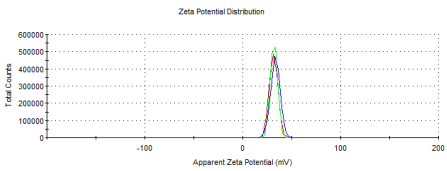


Figura 2

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESTUDIO ESTRUCTURAL DE UN EXOPOLISACÁRIDO AISLADO DE *PSEUDOMONAS EXTREMAUSTRALIS* 2E-UNGS

Malena Landoni[1], Natalia Gómez Blanco[1], Diana Vullo[2] y Alicia S. Couto[1]

[1]CIHIDECAR-CONICET, Dpto. de Química Orgánica, FCEN, UBA, Buenos Aires, C1428EHA, Argentina

[2] Área Química, Instituto de Ciencias, Universidad Nacional de General Sarmiento, J.M. Gutiérrez 1150, B1613GSX, Los Polvorines, Buenos Aires, Argentina. email: mlandoni@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: Exopolisacárido, *Pseudomonas extremaustralis* 2E-UNGS, determinación estructural.

Pseudomonas extremaustralis 2E-UNGS (previamente *Pseudomonas veronii* 2E) es una especie autóctona aislada de sedimentos extraídos de la cuenca del Río Reconquista (provincia de Buenos Aires). Los cultivos de *P. extremaustralis* 2E-UNGS se llevaron a cabo en condiciones ya descriptas[1] y el material polimérico extracelular obtenido en el sobrenadante, después de la centrifugación total del cultivo celular, se trató con etanol a una concentración final del 65%, obteniéndose un precipitado mucoso. Este material se liofilizó, se realizó una etapa de purificación usando una resina DEAE-Sepharose® con un gradiente de pasos desde 0 hasta 2 M NaCl en buffer Tris-HCl 0,02 M conteniendo urea 7 M pH 6,8. Así se obtuvieron 4 fracciones, una fracción neutra, eluída con 0 M NaCl (10% m/m) denominada EPO0, objeto del presente estudio, y tres fracciones acídicas.

EPO0 fue sometida a hidrólisis total y su composición se analizó por HPAEC-PAD. Se determinó únicamente glucosa y manosa, como monosacáridos neutros y como se esperaba, no presentó en su composición monosacáridos acídicos. La determinación del PM se realizó por cromatografía de permeación en geles por cromatografía líquida de alta resolución utilizando las columnas Polysep-GFC-P5000 y Supelco TSK-GP4000PW conectadas en serie y eluidas con una solución de $NaNO_3$ 0,05M conteniendo 0,02 % de NaN_3 a pH = 11 (NaOH). El polisacárido mostró ser homogéneo de un PM aprox 8000Da. El espectro IR del EPO0 mostró bandas características de polisacáridos[2], entre ellas, la tensión estiramiento -OH a 3200-3500 cm^{-1}, correspondiente a estiramiento C-O-C y C-C, y en la región anomérica (950-750 cm^{-1}) a 856 cm^{-1} una banda característica de unión α confirmada por la banda a 783 cm^{-1}. Por otra parte, el polisacárido fue analizado por RMN-H^1 y C^{13}. En el espectro RMN-^1H se distingue una señal a δ= 5.47 en la cual coinciden los H anoméricos de las unidades de glucosa y manosa de configuración α. Fue interesante determinar entre δ 1.0 y 2.19 un grupo de señales que corresponden a grupos metilo de acetilos sustituyentes. La presencia de grupos acetilo explicaría la baja solubilidad y alta viscosidad de las soluciones acuosas del EPO0.

Referencias:

1- Vullo, D.L.; Ceretti, H.M.; Daniel, M.A.; Ramírez, S.A.M.; Zalts, A. *Bioresource Tech*. **2008**, *99*, 5574–81
2- Fazio, A.; La Torre, C.; Caroleo, M. C.; Caputo, P.; Plastina, P.; Cione, E. *Molecules.* **2020**, *25*, 968-984

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DESARROLLO DE NUEVA ESTRATEGIA PARA LA DESCONTAMINACIÓN MICROBIANA EN FRUTAS Y ENVASES

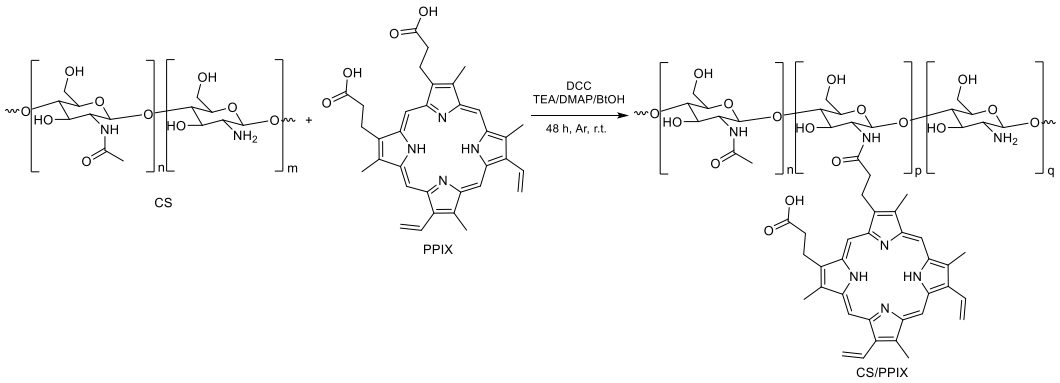
Giuliana A. Larrea[1], Natalia S. Gsponer[1], Javier E. Durantini[2], Daniel A. Heredia[1] y Edgardo N. Durantini[1]

[1] IDAS-CONICET, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Físico-Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto, Río Cuarto, X5804BYA, Argentina, edurantini@exa.unrc.edu.ar
[2] IITEMA-CONICET, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Físico-Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto, X5804BYA Río Cuarto, Córdoba, Argentina.

Palabras claves: Protoporfirina IX, Inactivación fotodinámica, Alimentos.

El consumo de frutas y verduras (FV) es un componente necesario de una dieta saludable. La descontaminación es crucial para reducir la aparición de microorganismos potencialmente peligrosos en estos alimentos, por lo que la inactivación fotodinámica (PDI) puede ser una propuesta alternativa para disminuir la carga microbiana en FV.[1]

En este trabajo se sintetizó un conjugado (CS-PPIX) de origen natural a partir de la unión covalente de protoporfirina IX (PPIX) a quitosano (CS) por enlaces amida.[2]



El polímero fue caracterizado por FT-IR, SEM y ^{1}H NMR. Los espectros de emisión de fluorescencia y absorción UV-visible del conjugado mostraron las bandas típicas del PPIX. La investigación fotodinámica indicó que CS-PPIX produjo oxígeno molecular singlete en solución. Además, sensibilizó la generación de radicales anión superóxido con la ayuda de NADH e indujo de manera eficiente la fotooxidación de L-triptófano. Los experimentos de PDI en *Staphylococcus aureus* mostraron una eliminación eficiente de las bacterias en suspensiones celulares, sobre una superficie nutritiva, en manzanas y peras, y en envases contenedores de alimentos. El conjugado CS-PPIX presenta propiedades adecuadas para reducir la carga microbiana y conservar alimentos frescos.

Referencias:

1. Zhu, S.; Song, Y.; Pei, J.; Xue, F.; Cui, X.; Xiong, X.; Li, C. *Food Chem. X*. **2021**, *12*, 100150.
2. Baigorria, E.; Milanesio, M. E.; Durantini, E. N. *Eur. Polym. J.* **2020**, *134*, 109816.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

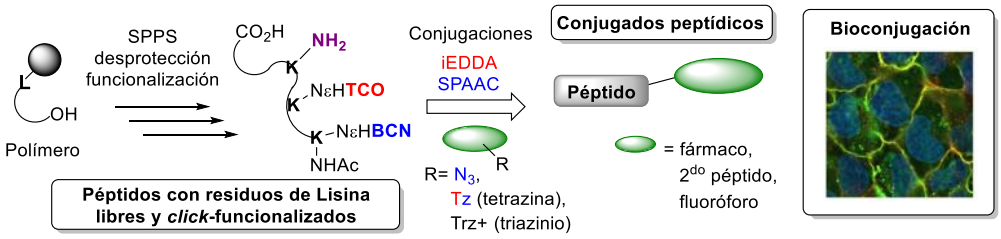
PÉPTIDOS CLICK-FUNCIONALIZADOS: DISEÑO, SÍNTESIS Y APLICACIONES

Agustina La-Venia,[1] Rastislav Dzijak,[2] Robert Rampmaier[2] y Milan Vrábel[2]

[1] Instituto de Química Rosario (CONICET-UNR), Departamento de Qca. Orgánica, Fac. de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, 2000, Argentina, lavenia@iquir-conicet.gov.ar, [2]Institute of Organic Chemistry and Biochemistry (IOCB) of the Czech Academy of Sciences (CAS), Flemingovo nám. 2, 16000, Praga, República Checa.

Palabras claves: Péptidos funcionalizados, Química *click*, Bioconjugaciones.

El rol de los péptidos en la Química Medicinal ha sido revalorizado en las últimas décadas, reconociendo su potencial tanto en el diseño de nuevos fármacos como su uso en estudios biológicos.[1] Una etapa clave para el progreso de esta área de investigación consiste en disponer de un set de herramientas químicas que permitan la funcionalización de los péptidos de interés. En particular, resulta interesante que dichas modificaciones resulten compatibles con la tradicional Síntesis de Péptidos en Fase Sólida (SPPS) y que permitan incorporar grupos reactivos de química *click*, que es ampliamente utilizada en (bio)conjugaciones.[2] En este trabajo se ha optimizado un protocolo sintético compatible con la SPPS automatizada para obtener péptidos doblemente sustituidos con grupos funcionales desafiantes (*BCN*: grupo (1*R*,8*S*,9s)-biciclo[6.1.0]non-4-in-9-il metilo y *TCO*: grupo *trans*-cicloocteno), capaces de participar en reacciones de química *click* ortogonales entre sí, tales como Cicloadiciones de Azida-Alquino promovidas por tensión de anillo (SPAAC) y reacciones de Diels-Alder de demanda electrónica inversa (iEDDA) con tetrazinas (Tz). La incorporación de estas funcionalidades se ha llevado a cabo en residuos de Lisina, pero preservando la posibilidad de poseer otros residuos de Lys libres en las secuencias peptídicas.



El protocolo ha sido aplicado a la construcción de péptidos *click*-derivatizados, los cuales a su vez han sido ensayados en (bio)conjugaciones con otros péptidos, fluoróforos y drogas, e incluso en nuevas reacciones bioortogonales, demostrando la eficiencia y versatilidad de aplicación de la herramienta química desarrollada.

Referencias:

1. Lau, J. L.; Dunn, M. K., *Biorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 2700-2707.
2. Bird, R. E.; Lemmel, S. A.; Yu, X.; Zhou, Q. A., *Bioconjugate Chem.* **2021**, *32*, 2457−2479.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PERFIL DE ALCALOIDES, COMPUESTOS FENÓLICOS TOTALES Y FLAVONOIDES DE TRES ESPECIES DEL GÉNERO *Eustephia* (AMARILLIDACEAE) DEL SUR DE PERÚ

Olimpia Llalla-Cordova,[1,2] Luciana Tallini,[3] Javier E. Ortiz,[1] Lorena C. Luna,[1] Jaume Bastida[3] y Gabriela E. Feresin[1]

[1] Instituto de Biotecnología, Facultad de Ingeniería, UNSJ, San Juan, J5400, Argentina. [2] Escuela Profesional de Ingeniería Agroindustrial, Universidad Nacional de Moquegua, Moquegua, 18001, Perú. [3] Departamento de Biología, Sanidad y Medio Ambiente, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona, Barcelona, 08028, España. e-mail: gferesin@unsj.edu.ar

Palabras claves: Amaryllidaceae, alcaloides, *Eustephia*

Los alcaloides de la subfamilia Amaryllidoideae son característicos, marcadores quimio-taxonómicos y presentan actividades biológicas destacadas. La familia Amaryllidaceae consta de 59 géneros y más de 800 especies distribuidas principalmente en áreas tropicales y subtropicales[1]. El género *Eustephia* es endémico de la región de los Andes Centrales, en Perú se reconocen seis especies[2], su composición química y/o potencial bioactivo aún no fue explorado. El objetivo fue analizar el perfil químico de alcaloides por CG-EM, como así también el contenido de compuestos fenólicos totales y flavonoides de tres especies de *Eustephia* del sur de Perú. Se colectaron *E. coccinea*, *E. darwinii* y *E. kawidei* en las localidades Cusco (C) y Apurímac (A), al sur de Perú. A partir de los bulbos secos se obtuvieron extractos metanólicos (EMeOH), en una fracción se cuantificaron los compuestos fenólicos totales (CFT) y flavonoides (FL). Y a partir de la otra, se obtuvo el extracto enriquecido de alcaloides (EEA) según Ortiz *et al*.[3]. La identificación de alcaloides se realizó mediante CG-EM con columna DB5-MS, programa AMDIS 2.65 y biblioteca privada de alcaloides. En el EEA de *E. kawidei* (A), homolicorina fue el compuesto mayoritario (~46.6 %), mientras que en *E. darwinii* (C) fue assoanina (~25.8 %) y en *E. darwinii* (A) 2-hidroxihomolicorina (~24.8 %). En *E. coccinea* (C), fueron mayoritarios galantina (~19.3), haemantamina (~14.7%), 2-hidroxihomolicorina (13.8%), candimina (13.8%), hippeastrina (10.9%) y galantamina (7.9%). En *E. coccinea* (C) y *E. darwinii* (C), los CFT fueron 6.28 ± 1.44 y 5.62 ± 0.87 mg EAG/100 g de bulbo seco) respectivamente, y fueron significativamente diferentes a *E. kawideii*. Mientras que *E. coccinea* (C) presentó el mayor contenido de FL (2.55 ± 0.03 mg EQ/100 g de bulbo seco). Este es el primer estudio químico en bulbos del género *Eustephia* para conocer su potencial de moleculas bioactivas.

Agradecimiento: O.Ll-C Beca CONICET. PICT 03883 ANPCYT, PIP2022-2024-0902 (CONICET)

Referencias:

1. Berkov, S.; Osorio, E.; Viladomat, F.; Bastida, J. *Chemodiversity, Chemotaxonomy and Chemoecology of Amaryllidaceae Alkaloids*. **2020,** *83*, 113-185.
2. wfoplantlist.org/plant-list/taxon/wfo-4000014325-2023-06?page=1 [Acceso:10 de Agosto **2023**]
3. Ortiz, J. E.; Pigni, N. B.; Andujar, S. A.; Roitman, G.; Suvire, F. D.; Enriz, R. D.; Tapia, A.; Bastida, J.; Feresin, G. E. *J. Nat. Prod*. **2016**, *79*, 1241-1248

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

Hieronymiella sp. (AMARYLLIDACEAE) DE PERÚ, PERFIL DE ALCALOIDES Y CONTENIDO DE COMPUESTOS FENÓLICOS TOTALES Y FLAVONOIDES

Olimpia Llalla-Cordova [1,2], Luciana Tallini [3], Javier E. Ortiz [1], Lorena C. Luna [1], Jaume Bastida [3] y Gabriela E. Feresin [1]

[1] Instituto de Biotecnología, Facultad de Ingeniería, UNSJ, San Juan, J5400, Argentina. [2] Escuela Profesional de Ingeniería Agroindustrial, Universidad Nacional de Moquegua, Moquegua, 18001, Perú. [3] Departamento de Biología, Sanidad y Medio Ambiente, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona, Barcelona, 08028, España. e-mail: gferesin@unsj.edu.ar

Palabras claves: Amaryllidaceae, alcaloides, *Hieronymiella*

La familia Amaryllidaceae es reconocida por biosintetizar un grupo de alcaloides que presentan actividades biológicas diversas[1]. El género *Hieronymiella*, es originario del sur de Bolivia y el norte de Argentina[2]. Este género incluye cinco especies endémicas en Argentina: *H. aurea, H. caletensis, H. clidanthoides, H. marginata* y *H. speciosa*. En Perú, no hay reportes previos de especies del género *Hyeronymiella*. En marzo de 2023, se colectaron hojas y bulbos en estado de floración, de una especie de *Hieronymiella* sp., actualmente en proceso de clasificación (Herbario MOQ en Moquegua) que sería el primer registro en Perú. El objetivo fue conocer el contenido de compuestos fenólicos totales, flavonoides y el perfil de alcaloides. A partir de hojas y bulbos, se obtuvo el extracto metanólico (EMeOH) y el extracto enriquecido en alcaloides según Ortiz *et al*.[3]. La identificación de alcaloides, se realizó mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) utilizando una columna DB5-MS, con el programa AMDIS 2.65 y la biblioteca privada de alcaloides de la U. de Barcelona. En los EMeOH, el contenido de compuestos fenólicos totales fue 3.34±0.11 mg EAG/100g de bulbo seco y para los flavonoides, 0.73±0.12 mg EQ/100g de bulbo seco. Mientras que la abundancia relativa de los alcaloides mayoritarios identificados fueron licorina (~21.81 %), nerinina (~20.56%), homolicorina (~17.44%), galantamina (~10.29%) y licoramina (~10.10%). Los resultados muestran proporciones relativas elevadas de alcaloides tipo-galantamina como licoramina y galantamina, ambos reconocidos por sus propiedades inhibidoras de colinesterasas, coincidente con estudios similares con especies endémicas argentinas del género[4]. El género *Hieronymiella* es una importante fuente de alcaloides bioactivos, estudios sobre su identificación taxonómica y aislamiento de los alcaloides sin identificar, están en progreso.

Agradecimientos: O.Ll-C Beca CONICET. PICT 03883 ANPCYT, PIP2022-2024-0902 (CONICET)

Referencias:

1. Berkov, S.; Osorio, E.; Viladomat, F.; Bastida, J. *Chemodiversity, Chemotaxonomy and Chemoecology of Amaryllidaceae Alkaloids*. **2020,** *83*, 113-185.
2. Meerow, A. W.; Gardner, E. M.; Nakamura, K. *Front. Plant Sci*. **2020**, *11*.
3. Ortiz J. E.; Garro A., Pigni N.B., Agüero M.B., Roitman G., Slanis A., Enriz R. D., Feresin G. E., J. Bastida, A. Tapia. *Phytomed*. **2018.** *39*, 66-74

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

NANOFORMULACIONES DE FENILPROPANOIDES DE ORIGEN NATURAL PARA EL CONTROL DE HONGOS FITOPATÓGENOS QUE AFECTAN AL CEREZO EN POSTCOSECHA

Alejandro Madrid[1], Valentina Silva[1], Iván Montenegro[2] y Katy Díaz[3]

[1]Laboratorio de Productos Naturales y Síntesis Orgánica (LPNSO), 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] Laboratorio de Pruebas Biológicas, Departamento de Química, Universidad Técnico Federico Santa María, Valparaíso, CP 2340000, Chile. alejandro.madrid@upla.cl

Palabras claves: Isoeugenol, *Monilinia fructicola*, Nanoemulsiones.

En el contexto internacional del consumo de frutas, las cerezas (*Prunus avium* L.) han aumentado considerablemente su demanda, especialmente por consumidores de China y el Sudoeste Asiático[1]. En este sentido, las nuevas políticas agroalimentarias de cultivares orgánicos con menor impacto sobre los consumidores y el medioambiente, demandan el control de enfermedades de manera inocua y con un menor efecto residual[2]. En este escenario el uso de metabolitos de origen natural surge como una alternativa real al uso de pesticidas convencionales. Para este estudio se utilizaron 3 fenilpropanoides de origen natural como son isoeugenol (**1**), *trans*-anetol (**2**) y vanitrope (**3**), posteriormente, se diseñaron y caracterizaron las nanoemulsiones estables para estos compuestos bioactivos. La actividad antifúngica *in vitro* de los compuestos fue evaluada en estado libre y encapsulado mediante el ensayo de microdilución en contra de los hongos fitopatógenos *Monilinia fructicola* y *Monilinia laxa* y se determinó la concentración efectiva media (EC50) necesaria para cada cepa en estudio. Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que isoeugenol en estado libre fue el fenilpropanoide más efectivo frente a ambas cepas con valores de EC50 de 7,21 y 10,61 µg/mL en *M. fructicola* y *M. laxa*, respectivamente. A su vez, las nanoformulaciones de los compuestos mejoraron la actividad de todos los compuestos en estado libre con valores de EC50 <10 µg/mL para isoeugenol. Estos fenilpropanoides fueron evaluados contra los patógenos por separado a las mismas concentraciones en estado libre y nanoformulado y comparados con los compuestos comerciales Mystic^{MR} y BC1000®. Por lo tanto, una nueva nanoformulación de isoeugenol podría ser usada como un potencial agente antifúngico en la industria del cerezo en los periodos de postcosecha.

Agradecimientos: Al proyecto FONDECYT Regular N 1230311

Referencias:

1. Bujdoso, G.; Hrotko, K. Cherry Production. In Cherries: Botany, Production and Uses, Quero-Garcia, J., Iezzoni, A.; Pulawska, J., Lang, G.; CABI: 745 Atlantic Avenue, 8th Floor, Boston, MA 02111, USA, **2017**; Chapter 1, pp. 11-115
2. OECD Meeting of Agriculture Ministers. Ministerial Declaration on Transformative Solutions for Sustainable Agriculture and Food Systems OCDE, **2022**.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

VARIACIÓN ESTACIONAL DE BIOMARCADORES QUÍMICOS DE POBLACIONES SILVESTRES DE *HEDEOMA MULTIFLORA* BENTH

María Soledad Diaz Gabutti[1,2], Francisco Cecati[1], Jorge Leporatti[2], Marcela Kurina-Sanz[1] y **Cynthia Magallanes-Noguera**[1]

[1]INTEQUI CONICET, FQByF Almirante Brown 1455. [2]Departamento de Ciencias Agropecuarias, FICA. Universidad Nacional de San Luis, San Luis, D5700HHW, Argentina, msdiazgabutti@gmail.com

Palabras claves: Biomarcadores, silvestres, volatiloma

Hedeoma multiflora Benth. (Lamiaceae) es una hierba nativa, xerofítica y perenne comúnmente conocida como tomillo de las sierras o peperina de las lomas. Es muy demandada por sus propiedades aromáticas, digestivas, analgésicas, antioxidantes y citotóxicas, lo que ha generado una fuerte disminución de sus poblaciones naturales. Los usos etnobotánicos y alimentarios están relacionados con la capacidad de la planta de producir mezclas complejas de compuestos orgánicos biogénicos volátiles (COBVs). En este trabajo comparamos la producción de COBVs de tres poblaciones silvestres de *H. multiflora*, a principios y fines del verano (diciembre y marzo respectivamente). Se recolectaron plantas maduras de tres sitios de la provincia de San Luis (Argentina): Sitio 1 (S1) Villa Mercedes; Sitio 2 (S2) El Morro y; Sitio 3 (S3) La Punilla. Se trabajó a microescala a partir de hojas jóvenes y frescas, se realizaron extractos con acetato de etilo que se analizaron por CG-FID y CG-EM. Se aplicó un ANOVA de un factor robusto para cada una de las variables dependientes en el análisis de resultados. Los compuestos volátiles de todas las poblaciones silvestres ensayadas fueron bastante similares. Mentona, isomentona, pulegona e isopulegona fueron elegidos como biomarcadores y cuantificados por CG-FID[1] Pulegona fue el principal metabolito volátil en todas las poblaciones evaluadas. Su proporción descendió en las plantas silvestres recolectadas al final de verano con respecto a las plantas silvestres de diciembre. En diciembre, las plantas de El Morro (S2) mostraron menores niveles de mentona e isomentona que los de Villa Mercedes (S1) o La Punilla (S3). No hubo diferencias significativas en los niveles de isopulegona en todas las poblaciones geográficas. Notablemente, ɣ-terpineno un compuesto hidrocarbonado minoritario y β-ciclocitral, un metabolito oxigenado minoritario, conocido como señal de estrés[2], aumentaron su proporción en las plantas de las tres poblaciones recolectadas al final del verano. Estos resultados demuestran una interacción genotipo X ambiente en la generación de COBVs ilustrando las herramientas bioquímicas que la especie pone en juego en sus diferentes estados fenológicos.

Referencias:

1. Diaz-Gabutt, M.S.; Magallanes-Noguera, C.; Cecatti, F.M.; Ferrari, M.; Leporati, J.; Verdes, P.; Kurina-Sanz, M. *PCTOC.* **2023**, *153*,587-598.
2. Havaux, M. *Plant. Physiol. Biochem*. **2020**, *155*, 35-41.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

EVALUACIÓN DEL PERFIL FITOQUÍMICO Y VALOR NUTRICIONAL DE BIOMASA VEGETAL OBTENIDA POR AGRICULTURA CELULAR

Antares A. Martinez, Leonardo Aguilera, Camila Panuska, Marcela Kurina-Sanz, Ana N. Rinaldoni y Alejandro A. Orden

Instituto de Investigaciones en Tecnología Química, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, CONICET, San Luis, 5700, Argentina, antaresmartinez@unsl.edu.ar

Palabras claves: Agricultura celular, fitoquímica, alimentos funcionales.

La agricultura celular es una tecnología emergente basada en el cultivo de células *in vitro* y representa una alternativa sustentable para la obtención de biomasa a gran escala puesto que permite disminuir el impacto ambiental que generan las prácticas agrícolas con independencia de variables climáticas, geográficas y políticas. Por otra parte, las plantas constituyen una fuente de alimentos naturales que además otorgan beneficios para la salud humana debido a la presencia de sus metabolitos.

En este contexto, se evaluó el perfil fitoquímico de extractos orgánicos de cultivos *in vitro* de células indiferenciadas liofilizadas y se comparó con el de hojas y flores silvestres de la especie vegetal nativa *Tessaria absinthioides* (TA). Se determinaron fenoles totales, flavonoides y capacidad antioxidante en extractos etanólicos empleando los métodos espectrofotométricos de Folin-Ciocalteu, $AlCl_3$ y ABTS-DPPH-FRAP, respectivamente. Además, se analizaron extractos de acetato de etilo y hexano mediante GC-FID y GC-MS con la finalidad de identificar los metabolitos presentes mayoritarios. Finalmente, se determinaron los parámetros físico-químicos necesarios para evaluar el valor nutricional de la biomasa obtenida mediante el cultivo *in vitro* de TA. Si bien el cultivo *in vitro* exhibió una menor cantidad de fenoles y flavonoides en comparación con las hojas y las flores, éste conservó la capacidad de síntesis y acumulación de estos compuestos, encontrándose buenos factores de correlación entre éstos y la actividad antioxidante determinada para cada una de las muestras. Por otra parte, se identificaron como metabolitos mayoritarios ácidos grasos de cadena larga y fitoesteroles con reconocida actividad hipocolesterolemiante. Adicionalmente, las células cultivadas *in vitro* exhibieron una composición nutricional de elevada calidad considerando su baja actividad de agua, su bajo contenido de grasas y su elevado porcentaje de proteínas, fibras y cenizas.

En conclusión, los extractos orgánicos de TA presentaron compuestos de considerable importancia para la salud y, por lo tanto, las células cultivadas *in vitro* resultan prometedoras para la obtención de biomasa potencialmente comestible dadas las múltiples ventajas en cuanto a producción e inocuidad que ofrecen estos cultivos y su composición físico-química de elevada calidad nutricional.

Referencias:

1- Kurina Sanz, M. B.; Donadel, O. J. *PCTOC*. **2003**, *73*, 123-129.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PRODUCCIÓN DE COLORANTES NATURALES Y CORRELACIÓN CON EL ANÁLISIS PROTEÓMICO EN CÉLULAS DE *Tessaria absinthioides*

Antares A. Martinez[1], **José O. Bonilla**[1], Eduardo A. Gallegari[2], María D. Paez[2], Marcela Kurina-Sanz[1] y Alejandro A. Orden[1]

[1]Instituto de Investigaciones en Tecnología Química, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, CONICET, San Luis, 5700, Argentina. [2]Proteomics Core Facility, SD-BRIN, Division of Basic Biomedical Sciences, Sanford School of Medicine, University of South Dakota, Vermillion, South Dakota, 57069, USA.
E-mail: jobonilla@email.unsl.edu.ar

Palabras claves: Antocianinas, Fotoperíodo, Colorantes naturales

Una de las principales aplicaciones del cultivo de células vegetales *in vitro* es la producción de metabolitos secundarios. En este trabajo se evaluó la producción de colorantes naturales y el perfil diferencial de proteínas en líneas celulares de *Tessaria absinthioides* cultivadas en medio sólido, a través de la elicitación abiótica por incubación bajo fotoperíodo de 16 h de luz. Bajo estas condiciones, las células producen un pigmento rojizo con un máximo de absorbancia a 520 nm a pH 1.0, característico de antocianinas o antocianidinas. Las muestras proteicas obtenidas a partir de esta biomasa y de cultivos incubados en oscuridad se analizaron a través de técnicas dependientes (GelLC-MS/MS) como independientes de gel (en solución)[1,2], utilizando bases de datos disponibles para miembros ortólogos de Viridiplantae. En el análisis proteómico se identificaron 4328 proteínas, siendo 416 exclusivas de las células cultivadas en oscuridad y 486 de las sometidas a iluminación, con 3426 proteínas comunes, de las cuales 578 se encontraron sobre expresadas en presencia de la luz. El análisis funcional de las proteínas estimuladas por la luz reveló que la mayor parte se encuentra relacionada a procesamiento y síntesis de nuevas proteínas, transporte celular, regulación del ADN, transducción de señales, síntesis de sesquiterpenos, metabolismo de carbohidratos y regulación del crecimiento. Además, se identificaron proteínas de respuesta a la luz, con funciones de regulación en la expresión genética para la síntesis de antocianinas. También se identificaron la totalidad de las proteínas involucradas en la síntesis de antocianinas, como son las enzimas de la vía general de los fenilpropanoides, que forma precursores, y aquellas involucradas en la biosíntesis de antocianinas a partir de metabolismo secundario. Estos resultados demuestran que la luz estimula la síntesis de antocianinas en las células de *T. absinthioides* y proporcionan una visión profunda de la producción de colorantes naturales y su relación con el perfil proteómico, lo que puede tener implicaciones importantes en la industria y la investigación de estos compuestos.

Referencias:

1. Paez, M. D.; Callegari, E. A. *Methods Mol. Biol.* **2022**, *2418*, 289-311.

2. Bonilla, J. O.; Callegari, E. A.; Paez, M. D.; Gil, R. A.; Villegas, L. B. *Res. Microbiol.* **2023**, *174*(3), 104013.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

EFECTO DE LA CONTAMINACIÓN INDUSTRIAL EN EL VALLE DE PUCHUNCAVÍ, SOBRE LAS PROPIEDADES ANTIOXIDANTES Y MEDICINALES DE *Senecio fistulosus* POEPP. EX LES (ASTERACEAE).

Manuel Martínez-Lobos[1,2], Estela Tapia-Venegas[3], Paula Celis-Plá[4], Joan Villena[5], Carlos Jara Gutiérrez[5], Alexandra Lobos Pessini[6] y Alejandro Madrid-Villegas[2]

[1] Programa de Doctorado Interdisciplinario en Ciencias Ambientales, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Playa Ancha, Valparaíso, 2340000, Chile, manuel.martinez@upla.cl, [2] Laboratorio de Productos Naturales y Síntesis Orgánica, Universidad de Playa Ancha. Av. Leopoldo Carvallo 270, Valparaíso, 2340000, Chile, alejandro.madrid@upla.cl, [3] Departamento de Ciencias de la Ingeniería para la Sostenibilidad, Facultad de Ingeniería, Universidad de Playa Ancha, Valparaíso, 2340000, Chile, estela.tapia@upla.cl, [4] Laboratorio de Investigación Ambiental Acuática (LACER) / HUB Ambiental, Universidad de Playa Ancha, Valparaíso, 2340000, Chile paulacelispla@upla.cl, [5] Laboratorio de Bioensayos, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, 2340000, Chile, carlos.jara@uv.cl y juan.villena@uv.cl, [6] Laboratorio Silob Chile, Javiera Carrera 839, Valparaíso, 2340000, Chile, alobos@silobchile.cl .

Palabras claves: Estrés abiótico, Fitoconstituyentes, Antioxidante.

Senecio fistulosus, es una planta endémica de la zona centro-sur de Chile. Es apreciada por sus propiedades medicinales y goza de gran popularidad en la medicina alternativa. Prospera incluso en zonas contaminadas como el valle de Puchuncaví (Chile). En consecuencia, el objetivo del estudio fue evaluar el impacto de la contaminación industrial en el Valle de Puchuncaví, Chile, sobre el contenido de fitoconstituyentes, la actividades antioxidante y citotóxica de *S. fistulosus* silvestre, mediante espectrofotometría y cromatografía de gases acoplada a masa (GC-MS).

Para esto, se determinó la capacidad fotosintética de la especie silvestre, arrojando como resultado un buen estado de salud de la especie (*Fv/Fm de* 0.79 ± 0,02 y ETR *in situ* 439.83 ± 35 µmol $m^{-2}\cdot s^{-1}$). La muestra silvestre mostró mayor concentración de fitoconstituyentes (Fenoles, Flavonoides y Antraquinonas) en comparación con el control comercial, destacando la presencia de fenoles del extracto diclorometano, donde el contenido de estos fue 169,48±1,64 mg/kg, presentando diferencias significativas con el control comercial. Este comportamiento guarda correlación directa con su actividad antioxidante (DPPH, FRAP y TRAP), donde se destaca, la actividad DPPH, expresada en IC_{50} para la muestra silvestre fue 1,99 ± 0,01 $mg\cdot mL^{-1}$ y para la muestra comercial 4,24±0,07 $mg\cdot mL^{-1}$. La especie silvestre no mostró actividad citotóxica perceptible, mientras que el control comercial destaca en MCF-7, donde el porcentaje de inhibición del extracto acetato de etilo es 69,57 ± 5,31. Esto puede deberse a la presencia de ácido hexadecanoico y el ácido (Z,Z,Z)-9,12,15-octadecatrienoico, identificados por GC-MS, los cual poseen propiedades anticancerígenas, este último inhibe la proliferación celular en cáncer de próstata, vejiga y mama.

En conclusión, el estrés abiótico en *S. fistulosus* dio lugar a un mayor contenido de fitoconstituyentes y a una mejor actividad antioxidante en comparación con el control comercial. Sin embargo, la especie comercial mostró citotoxicidad no selectiva.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE AMINO-HIDROXI-TETRALINAS CON ACTIVIDAD ANTIMALÁRICA.

Noelia S. Medrán,[1] Pamela Forastieri,[1] Margarita M. Vallejos[2] y Guillermo R. Labadie[1]

[1]Instituto de Química Rosario, UNR, CONICET, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina. [2]Instituto de Química Básica y Aplicada del NEA (IQUIBA-NEA, UNNE-CONICET), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura, Universidad Nacional del Nordeste, Av. Libertad 5460, 3400 Corrientes. Email: medrán@iquir-conicet.gov.ar

Palabras claves: malaria, aminohidroxi tetralinas, relación estructura-actividad

La malaria es una enfermedad vectorial, endémica y potencialmente mortal y es causada por parásitos pertenecientes al género *Plasmodium*. Según los datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2019 se estimaron 229 millones de casos de malaria en todo el mundo, lo que resultó en un total de 409,000 muertes. El arsenal de fármacos disponibles en el tratamiento de la enfermedad incluye cloroquina y sus derivados y productos basados en artemisinina. El surgimiento de la resistencia del parásito a estos fármacos y la falta de vacunas efectivas requiere del constante desarrollo de nuevos tratamientos.

Previamente nuestro grupo desarrolló una serie de derivados amino-hidroxi-tetralinas que mostraron actividad submicromolares contra cepas sensibles y resistentes a cloroquina. (**Figura 1**) En este trabajo se buscó profundizar el entendimiento de los factores estructurales que vinculas la actividad con la presencia de un puente hidrógeno intramolecular. Para ello se realizaron estudios espectroscópicos y de química computacional que validaron la presencia de un puente hidrógeno intramolecular. (**Figura 1**) La búsqueda en la literatura de compuesto con el mismo motivo estructural[1] mostró que poseen también potente actividad contra *P. falciparum*, siendo por lo tanto un farmacóforo importante en el desarrollo de fármacos antimaláricos.

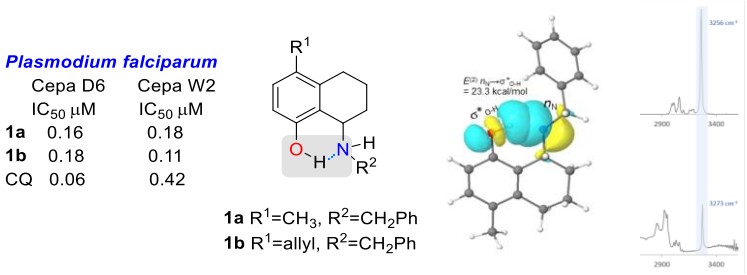


Figura 1. Amino-hidroxi-tetralinas con actividad antimalárica.

Referencias

1. a) Attram, H. D., Wittlin, S., & Chibale, K. *MedChemComm* **2019,** *10*, 450.; *b)* Birrell, G. W., Chavchich, M., Ager, A. L., Shieh, H. M., Heffernan, G. D., Zhao, W., Krasucki, P. E., Saionz, K. W., Terpinski, J., Schiehser, G. A., Jacobus, L. R., Shanks, G. D., Jacobus, D. P., & Edstein, M. D. *Antimicrob .Agents Chemother.* **2015***, 59,* 170*.*

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CRIBADO DE LA BIBLIOTECA "*MMV GLOBAL HEALTH PRIORITY BOX*" PARA LA IDENTIFICACION DE INHIBIDORES DE PROTEASAS DE FLAVIVIRUS

María Cruz Mollo, Abril Fernández Luna y Mariela Bollini

Centro de Investigaciones en Bionanociencias (CIBION), CABA, 1425, Argentina. mollomariacruz@gmail.com.

Palabras claves: Flavivirus, proteasas, descubrimiento de fármacos

Los virus del dengue (DENV) y Zika (ZIKV) son patógenos humanos que pertenecen al género Flavivirus. Estos virus causan enfermedades arbovirales que son transmitidas por los mosquitos Aedes, pueden cursar con síntomas leves como fiebre, dolor de cabeza y dolor muscular y articular o desarrollarse de forma más severa pudiendo ser fatal. En América Latina, en el año 2023 los casos de dengue se multiplicaron en un 119% respecto del año 2021. Ante este contexto sanitario, la OMS a través de la Iniciativa Mundial sobre Arbovirus promueve acciones que limiten los riesgos de transmisión de estas enfermedades.[1] Sin embargo, en la actualidad no existen medicamentos antivirales disponibles para su profilaxis o tratamiento. Las proteasas de ZIKV y DENV NS2B-NS3, escinden la poliproteína que da lugar a las proteínas estructurales y no estructurales funcionales necesarias para la replicación viral. El sitio activo NS2B-NS3 está altamente conservado entre los flavivirus, lo que lo convierte en un objetivo farmacológico atractivo para la investigación de inhibidores pan-flavivirales.

El presente trabajo tiene como objetivo la identificación de nuevos compuestos con actividad contra proteasas de DENV y/o ZIKV por medio del cribado de 80 compuestos pertenecientes a la *MMV Global Health Priority Box* donados por la organización *Medicines for Malaria Venture* (MMV).[2] Dentro del esta biblioteca, se encuentran series de moléculas con los siguientes núcleos: indoles, pirrolopirimidinas, imidazopirimidinas, purín-8-aminas, pirimidin-2-aminas y oxadiazoles. En primera instancia, se realizó un cribado para detectar las moléculas que generen inhibición de las proteasas de DENV y/o ZIKV (Dv2Pro y ZkPro) a una concentración de 50 μM por medio de un ensayo de fluorescencia utilizando curcumina y tetraciclina como controles positivos. Luego, para aquellos compuestos que presentaron una inhibición mayor al 50% se procedió con la determinación del IC_{50} utilizando concentraciones entre 0-200 μM, también se determinó el tipo de inhibición.

El cribado de este esta biblioteca permitió el hallazgo de nuevas moléculas para las cuales se continuará investigando su actividad en ensayos celulares y su toxicidad. De allí se seleccionarán los *hits* para campañas de síntesis y optimización multiparamétrica con el objetivo de obtener compuestos líderes que ameriten la progresión hacia ensayos in vivo.

Referencias:

1. https://www.who.int/es/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON448
2. https://www.mmv.org/mmv-open/global-health-priority-box/about-global-health-priority-box

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ACTIVIDAD MICROBIOLÓGICA DEL 7 METOXI-8-[(3', 7' -DIMETIL-2'-OCTENIL) OXI] CUMARINA, OBTENIDO DE AMEGHINOA PATAGONICA (ASTERACEAE)

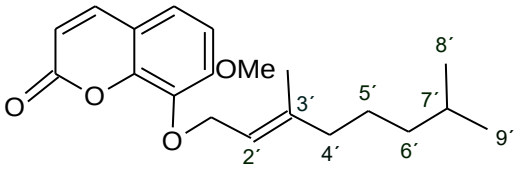
Adriana Muñoz[2], Luz Arancibia[1] y Graciela Pucci[2]

[1] Química Orgánica, Departamento de Química; [2] Microbiología general, Departamento de Bioquímica, Facultad de Ciencias Naturales y Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco, Comodoro Rivadavia, 9000, Argentina, valeria-munioz@hotmail.com

Palabras claves: Actividad microbiológica, *Ameghinoa patagonica*, cumarina.

Ameghinoa patagonica Speggazzini (Familia *Asteraceae*) es la única especie endémica de la estepa patagónica del género, crece desde el sur de Mendoza a Santa Cruz, en lugares muy áridos y se describe como un arbusto de 50-120 cm de altura, densamente ramoso[1].

Las partes aéreas de la planta, 50 g, fueron extraídas con 500 mL de etanol 96º, durante 48 h a temperatura ambiente, el proceso se repitió 3 veces. El extracto se concentró a presión reducida y se llevó a sequedad; posteriormente se sometió a una cromatografía en columna sobre Sílica gel de 230-400 mesh (Merck), en fase normal. La fracción 4 n-hexano-acetato de etilo (50:50) produjo cristales de un compuesto de color blanco (A) que fueron investigados mediante técnicas espectroscópicas de RMNH[1], RMNC[13], HSQC y EM. Todos estos resultados permitieron concluir que la estructura de A correspondería, al 7 metoxi -8- [(3´, 7´-dimetil- 2´-octenil) oxi] cumarina. La evaluación antimicrobiana del compuesto A se realizó por el método de microdilución en caldo frente a bacterias y levaduras[2,3]. A partir de una solución madre de 2500 µg/mL (DMSO al 2 %), se realizaron diluciones seriadas, obteniendo concentraciones finales de 250 a 0,49 µg/mL. El compuesto A resultó activo contra *C. neoformans* DMIC 083456 a una CIM de 250 µg/mL.



7 metoxi -8- [(3´, 7´-dimetil- 2´-octenil) oxi] cumarina

Referencias:
1. Cabrera, A. L.; Correa, M. Colección Científica del INTA. **1971**.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. **2018**.
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. **2017**.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ACTIVIDAD INSECTICIDA E INHIBITORIA DE ACETILCOLINESTERASA (ACHE) DE SESQUITERPENOIDES DERIVADOS DEL EUDESMANO

Evelyn Muñoz-Núñez, Julio Alarcón-Enós, Susana Flores-González, Manuel Martínez-Lobos, Francisca Valdés-Navarro, Valentina Silva-Pedrero y Alejandro Madrid-Villegas

Universidad de Playa Ancha, Laboratorio de Productos Naturales y Síntesis Orgánica (LPNSO), Valparaíso, CP 2340000, Chile. evdmunoz@gmail.com.

Palabras claves: Eudesmanos, Dihidroagarofuranos, Actividad Bilógica.

Los terpenoides son un conjunto de metabolitos secundarios derivados del isopreno ampliamente distribuidos en plantas y, poseen estructuras diversas. Desempeñan diversos roles fisiológicos y de protección frente al ataque de herbívoros [1]. Se evaluó la actividad insecticida e inhibidora de AChE de 23 sesquiterpenos naturales y sintéticos con esqueleto de eudesmano. Se probó la actividad insecticida contra larvas de *Drosophila melanogaster* y *Cydia pomonella*. De los compuestos evaluados **1** y **2** (Fig1) tuvieron la mejor actividad con una dosis letal (LD_{50}) de 22.7 y 23.3 µg mL^{-1} respectivamente frente a *D. melanogaster* y 17.9 y 18.4 µg mL^{-1} frente a *C. pomonella*. Estos mismos compuestos mostraron la mejor actividad inhibidora de AChE con IC_{50} de 0.26 y 0.77 µM respectivamente. Los estudios de cinética enzimática, así como de acoplamiento molecular, muestran que se trataría de inhibidores no competitivos de la enzima. Se utilizó el método Egan BOILED-Egg del programa SwissADME para determinar la absorción de los compuestos en el sistema intestinal (GI) y el cerebro (BBB) [2]. Los compuestos **1** y **2** atravesarían la BBB ejerciendo su efecto en el sistema nervioso de los insectos, mientras que todos los compuestos evaluados mostraron una alta absorción gastrointestinal. En base a estos resultados, podemos concluir que los sesquiterpenos derivados del eudesmano pueden ser considerados como potenciales insecticidas.

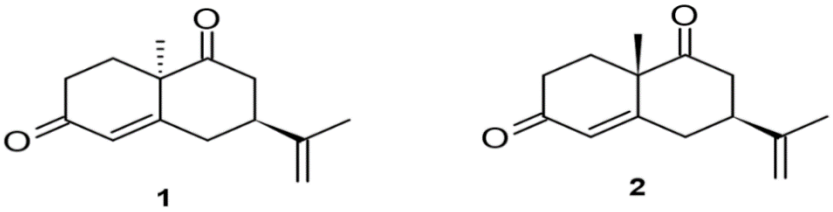


Figura 1: Estructura química de los compuestos **1** y **2**.

Referencias:

1. Yang W.; Chen X.; Li Y.; Guo S.; Wang S.; Yu X. *Nat. Prod. Com*. **2020**, 15(3), 1–13.
2. Daina A.; Michielin O.; Zoete V. *Sci Rep*. **2017**. 7:42717.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

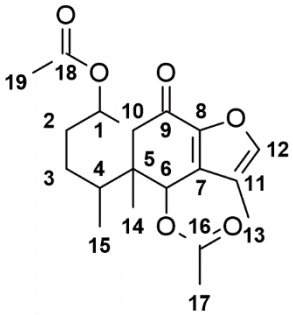
DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL MEDIANTE RMN DE SESQUITERPENO AISLADO DE *SENECIO NEAEI* (*ASTERACEAE*)

Mariana L. Naspi[1], Facundo L. Maldonado[1], Guadalupe Quiñoa[1], Luz A. Arancibia[1], Graciela Pucci[2], Marisel Rodriguez[3] y Florencia Di Salvo[3]

[1]Departamento de Química; [2]Centro de Investigaciones en Microbiología Aplicada (CEIMA), Facultad de Ciencias Naturales y Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco, km 4, s/n°, Comodoro Rivadavia. CP 9000. Chubut, Argentina. [3] INQUIMAE-CONICET, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Universitaria (1428EHA) - C.A.B.A, Argentina. E-mail: malalanaspi@yahoo.com.ar; mariana.l.naspi@gmail.com

Palabras Claves: *Senecio*, eremofilanos, Resonancia Magnética Nuclear.

El *Senecio neaei*, es un arbusto perteneciente a la familia *Asteraceae*, en Argentina se citan 270 especies de *Senecio* las cuales 114 especies y 11 variedades son endémicas del país[1]. El material vegetal se secó a temperatura ambiente y al abrigo de la luz. Se maceraron 700 g de polvo en etanol 96º, y se evaporó a sequedad. Se realizó una primera separación por cromatografía flash, se empleó una fase móvil de polaridad creciente. A la fracción obtenida de la mezcla de hexano: acetato de etilo (5:5), se realizó una segunda separación mediante HPLC preparativo. La fracción obtenida desde el tiempo de retención, 11,0 a 12,5 min, se analizó mediante técnicas espectroscópicas de ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN, HSQC, COSY, HMBC, resultando ser un solo compuesto de la familia de los furanoeremofilanos. Se observó la presencia de 3 grupos carbonilos, de los cuales uno pertenece a un grupo cetona en C-9 y dos grupos acetato en C-16 y C-18. En función al desplazamiento químico de H-12 y por los valores de C-7, C-8, C-11 y C-12, se pudo inferir la presencia de un furano en la estructura. El nombre de la estructura determinada corresponde a 1,6-diacetiloxi-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

STREPTOMYCES GRISEUS INMOVILIZADO EMPLEADO COMO BIOCATALIZADOR EN LA PREPARACIÓN DE NITROCOMPUESTOS: APROXIMACION A LA ESCALA PREPARATIVA

Romina Fernandez Varela, Elizabeth S. Lewkowicz, Adolfo M. Iribarren y **Matias L. Nóbile**

Laboratorio de Biotransformaciones y Química de Ácidos Nucléicos (LaByQAN-DCyT-UNQ), CONICET, Bernal, Argentina; mnobile@unq.edu.ar

Palabras claves: Nitrocompuestos, célula entera, biocatalizador inmovilizado.

La producción de nitrocompuestos a escala industrial es quizás una de las áreas más atractivas y controversiales. Desde el punto de vista comercial estos compuestos tienen alto valor agregado, se utilizan ampliamente en muchas síntesis industriales y son un componente clave de fármacos terapéuticos, plaguicidas y explosivos[1]. Sin embargo, usualmente la síntesis química de nitrocompuestos 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. De esta forma, las biotransformaciones empleando *N*-oxigenasas aparecen como una opción relevante por su capacidad de oxigenar aminas primarias y obtener derivados parcial o totalmente oxigenados. La principal fuente de estas enzimas son bacterias del género *Streptomyces*, cuya actividad natural de biosíntesis de antibióticos y otros metabolitos secundarios está relacionada con este grupo de enzimas.[2] En particular, en nuestro laboratorio hemos hallado a *Streptomyces griseus* como fuente de actividad *N*-oxigenasa para llevar a cabo la *N*-oxigenacion de aminas aromáticas primaria[3].

En este trabajo reportamos el uso de células enteras inmovilizadas de *Streptomyces* griseus en perlas de agarosa, cuyo metabolismo secundario (y enzimas asociadas) fueron estimulados con extractos y caldos libres de células (cell free extract - CFE y cell free broth - CFB respectivamente) como estrategia de activación inespecífica del biocatalizador.

De esta manera, la combinación de técnicas de inmovilización y el uso de CFB permitió generar un esquema de trabajo muy simple y robusto, que a su vez permitió estudiar la reutilización seriada del biocatalizador. Los resultados de bioconversión superaron así el 60% de rendimiento, siendo que el catalizador pudo ser reutilizado hasta 34 veces previo a alcanzar una caída del 50% de su actividad inicial.

Referencias:

1. Nóbile, M. L., et al. Biotechnol Adv **2021**, *51* (1), 107726.
2. Mügge, C., et al. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2020**, *104*(15), 6481–6499.
3. Nóbile, M. L., et al. *J Biotechnol* **2020**, *327*, 36–42.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

OBTENCIÓN DE DERIVADOS A PARTIR DE ALCALOIDES DE QUEBRACHO

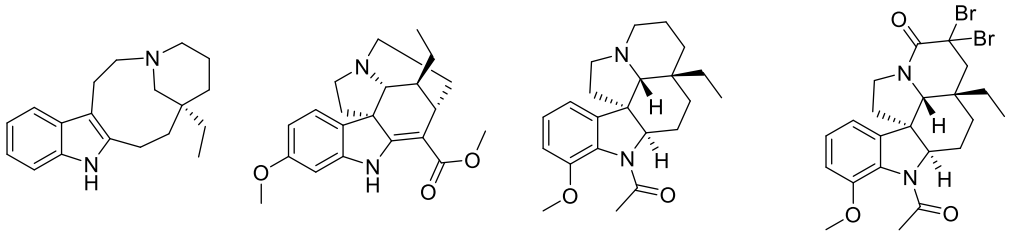
Nicolás A. Ramírez Faella[1], Julián F. Fernández[1], Fernando J. Durán[1], Lucía R. Fernandez[1], María L. Uriburu[2] y **Jorge A. Palermo[1]**

[1]Departamento de Química Orgánica, FCEN, UMYMFOR, UBA-CONICET.[2]Universidad Nacional de Salta

Palabras claves: *Aspidosperma quebracho-blanco*, alcaloides, modificaciones sintéticas

Aspidosperma quebracho-blanco Schltdl. (Apocynaceae) es un árbol distribuido mayormente en América del Sur. Se hallan reportes para la especie en Argentina, Bolivia, Paraguay, Uruguay y Brasil. El quebracho es conocido por su producción de alcaloides indólicos mayormente en la corteza, siendo los mayoritarios: aspidospermina, quebrachamina y yohimbina. Dentro de los usos en medicina tradicional, se destacan el tratamiento de fiebres altas y malaria.

A partir de corteza de quebracho blanco recolectada en la provincia de Salta se obtuvo el extracto etanólico por maceración a temperatura ambiente durante una semana. Seguidamente se procedió a realizar un aislamiento de los alcaloides mediante una extracción ácido-base. A partir de la mezcla cruda de alcaloides se purificaron 3 compuestos mayoritarios: quebrachamina aspidospermina y 11-metoxitubotaiwina. Este último compuesto, si bien ya había sido reportado de otras especies de *Aspidosperma*, no había sido informado previamente en esta especie. Con estos compuestos se decidió preparar una quimioteca de derivados semisintéticos, para estudiar su posible actividad biológica, a partir de reacciones de sustitución electrofílica aromática. Sorprendentemente, al intentar la bromación regioselectiva del anillo aromático de la aspidospermina con (bis)trifluoroacetato iodobenceno (PIFA) como oxidante y bromuro de sodio (NaBr) como agente bromante[1], se obtuvo un derivado inesperado como producto mayoritario, el cual fue identificado como una α,α-dibromo lactama. Esta es una interesante transformación estructural para este tipo de compuestos y una nueva aplicación sintética para este reactivo.



Quebrachamina **11-metoxitubotaiwina** **Aspidospermina** **Producto de reacción**

Referencias:

1. Tian, C.; Yao, X.; Ji, W.; Wang, Q.; An, G.; Li, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *43*, 5972–5979.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

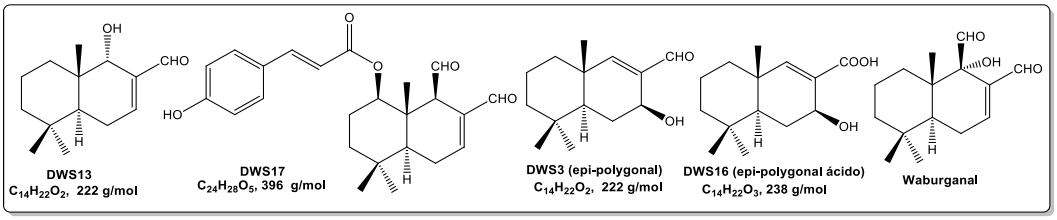
SESQUITERPENOS Y NORSESQUITERPENOS DE DRIMANO AISLADOS DESDE *DRIMYS WINTERI* INHIBEN EL CRECIMIENTO *DE CANDIDA ALBICANS*

Cristian Paz, Víctor Marín, Luciano Saucedo, Camilo Mella y Viviana Burgos

Laboratory of Natural Products & Drug Discovery (NP&DD), Centro CEBIM, Departamento de Ciencias Básicas, Faculta de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile. cristian.paz@ufrontera.cl

Palabras claves: Sesquiterpenos de drimano, *Drimys winteri*, *Cándida albicans*

En Chile, 325 mil personas, sufren cada año infecciones fúngicas graves, de estas, más del 80 % son producidas por *Candidas*. *Drimys winteri* es un árbol sagrado para el pueblo Mapuche, al que se le atribuyen diversas propiedades medicinales, como estimulante, febrífugo, analgésico y para lavar y cicatrizar las heridas. Desde las cortezas de *D. winteri* se han reportado numerosos sesquiterpenos de drimano (Figura 1A), entre ellos, Polygodial con efectos antibacterianos, antifúngicos e insecticidas.[1] Con el objetivo de aislar los compuestos producidos en las semillas de *D. winteri* y su evaluación contra levaduras del género *Candida*, se recolectaron 1.23 kg de semillas, se extrajeron con EtOAc produciendo 36,3471 g (extracto crudo), el que fue purificado por cromatografía en columna preparativa de afinidad (Silica-gel), de exclusión (Sephadex Lh20) y cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC). Finalmente se obtuvo un total de 10 compuestos naturales, los cuales se analizaron mediante cromatografía de gas con detección de masas (GCMS), resonancia magnética nuclear (RMN) de 1D y 2D y Difracción de rayos X. De los 10 productos purificados, 4 de ellos corresponden a moléculas nuevas. La determinación de la actividad antifúngica de los compuestos se realizó mediante ensayos de microdilución en caldo. El compuesto identificado como Warburganal (Figura 1B) mostró la mayor actividad inhibitoria, de los compuestos aislados desde semillas contra *C. albicans* (MIC: 100 µg/mL), *C. tropicalis* (MIC: 80 µg/mL) y *C. lusitaniae* (MIC: 80 µg/mL). Además, en *C. albicans*, presenta inhibición de transformación de la levadura a su estado de hifa desde los 25 µg/ml, una actividad que lo postula como posible alternativa coadyuvante a los tratamientos antifúngicos actuales.



Referencias:

1. Paz, C.; Schmidt, B. Drimane sesquiterpenes from Drimys winteri. In New aspects in medicinal plants and pharmacognosy. Poland, *JB Books.* **2017**, 117-146.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

POLIHIDROXIALCANOATOS FUNCIONALIZADOS CON AZIDA, OBTENIDOS EN CULTIVOS DE PSEUDOMONAS

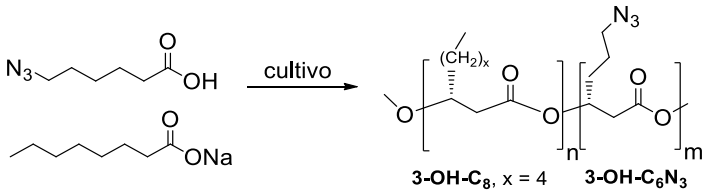
Germán González[1,2], Rocío Díaz Peña[1,2], **Luciana Pelazzo**[2], Julia Pettinari[1] y Adriana Kolender[2]

[1]IQUIBICEN-CONICET-UBA, Dpto. Química Biológica, [2]CIHIDECAR-CONICET-UBA, Dpto. Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 1428, Argentina, adrianak@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: polihidroxialcanoatos, funcionalización, análisis estructural.

Los polímeros biobasados, entre los cuales se incluyen los polihidroxialcanoatos (PHAs), constituyen una alternativa a los derivados del petróleo. Estos poliésteres de origen bacteriano están constituidos por (*R*)-3-hidroxiácidos de longitudes diversas. Son polímeros biodegradables y biocompatibles que podrían aplicarse en envases y aplicaciones biomédicas, por sus propiedades mecánicas y térmicas como hidrofobicidad, baja permeabilidad al oxígeno, compostabilidad y productos de descomposición no tóxicos. Sin embargo, los PHA convencionales tienen aplicaciones limitadas, por lo cual es relevante desarrollar derivados para ampliar sus potenciales.

En este trabajo se utilizaron cultivos de *Pseudomonas putida* KT2440, *P. extremaustralis* 143 y dos variantes de *P. putida* (KA *y* KB) a las cuales se les proporcionó como sustrato el ácido 6-azidohexanoico junto con octanoato de sodio, en un medio de cultivo bajo en nitrógeno, para favorecer la producción de PHA. La caracterización de los PHAs se realizó de modo de evaluar la composición de los 3-hidroxiácidos monoméricos, en términos de la longitud de la cadena alquílica y de la sustitución por grupo azida terminal que se haya incorporado efectivamente. Los resultados de metanólisis, analizados por GC-FID y GC-MS, FTIR y RMN indicaron la presencia de PHA funcionalizados en los cultivos de las cepas *P. putida* KA y KT2440 con relaciones 3-OH-C_8 : 3-OH-C_6N_3 cercanas a 50:50 y 70:30, respectivamente. Estos grupos azida terminales son reactivos frente a la reacción *click* de cicloadición entre azida y alquino catalizada por Cu(I) (CuAAC), por lo tanto se utilizarán como punto de ramificación para el *grafting* con poli(amida-triazoles) (PAT) derivados de D-galactosa.



XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESTUDIOS ESTRUCTURALES DE FUCOIDANOS DE MACROCYSTIS PYRIFERA. APLICACIÓN DE ENZIMAS FUCOIDANASAS

N. M. Andrea Ponce[1,2], Yasmín Daglio[1,2], Jessica González[3], Hebe Dionisi[3] y **Carlos A. Stortz**[1,2]

[1]Depto. Qca. Orgánica-CIHIDECAR, FCEyN, UBA. C. Universitaria, 1428 Buenos Aires, Argentina. [2]CONICET, Rivadavia 1917, 1033 Buenos Aires, Argentina. [3]Laboratorio de Microbiología Ambiental, CESIMAR/CONICET-IBIOMAR/CONICET, Bv. Almirante Brown 2915, U9120, Puerto Madryn, Chubut, Argentina. E-mail: aponce@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: Fucoidanos, *Macrocystis pyrifera*, Fucoidanasas.

Los fucoidanos constituyen parte de las paredes celulares de las algas pardas. Son heteropolisacáridos complejos, compuestos por fucosa acompañada de otros monosacáridos neutros, ácidos urónicos y sulfatos. El creciente interés en estos biopolímeros radica en sus altas y versátiles actividades biológicas, y en consecuencia, su potencial utilización en el diseño de nuevas drogas. Tales actividades han sido atribuidas a la alta densidad de carga, como así también a la estructura fina. Sin embargo, dado que el alto peso molecular puede limitar algunas aplicaciones, existe un creciente interés en degradar los fucoidanos a fuco-oligosacáridos, los cuales poseen bioactividad equivalente a los fucoidanos. En este trabajo se presentan los resultados obtenidos en el análisis de los fucoidanos aislados de láminas de *Macrocystis pyrifera,* como así también la posterior obtención y análisis de los oligosacáridos producidos por hidrólisis enzimática a partir de los mismos. Las láminas del alga seca fueron extraídas en primer lugar con una mezcla de metanol/cloroformo/agua (4:2:1) durante 24 h a temp. amb., luego con etanol 70 % a temp. amb. y a 70 °C (24 h en cada caso), y finalmente para obtener los fucoidanos con HCl pH 2 a temp. amb. durante 6 h. Los productos extraídos con HCl fueron precipitados con cetrimide y luego fraccionados por redisolución con soluciones de NaCl de concentraciones crecientes. El extracto y las fracciones fueron caracterizados. Además, se llevó a cabo un estudio estructural. El extracto (**ELAM**) y la fracción redisuelta con NaCl 3M (**F4LAM**) mostraron importantes porcentajes de sulfato, y fucosa y galactosa como principales monosacáridos. Las unidades de fucosa se encontraron principalmente enlazadas en posición -3 y sustituídas con sulfato en O-4 y/o en posición -2 y 4-, aunque también estarían presentes residuos de fucosa enlazados en posición -4, dentro de un sistema alternante de enlaces (1→3)- y (1→4)-. Por otro lado, los fucoidanos (**ELAM**) fueron sometidos a hidrólisis con la enzima fucoidanasa #116343, la cual fue obtenida a partir de sedimentos marinos de Bahía Ushuaia (Argentina). Los fucoidanos se incubaron con dicha enzima en presencia de Tris-HCl 100 mM pH 7,5 con 300 mM NaCl. Los productos de bajo PM obtenidos fueron purificados mediante cromatografía en Bio-Gel P-6 y P-2. Los análisis de RMN (HSQC) confirmaron las estructuras planteadas para el polisacárido nativo, mientras que aquellos realizados mediante EM-ESI sugirieron que la enzima obtenida hidroliza enlaces (1→3)- y/o (1→4), dando lugar a oligosacáridos con las siguientes posibles fórmulas moleculares $[Fuc_7(SO_3Na)_{12}\text{-}3Na]^{3-}$, $[Fuc_6(SO_3Na)_{10}\text{-}3Na]^{3-}$, $[Fuc_6(SO_3Na)_{10}\text{-}2Na]^{2-}$ y $[Fuc_3(SO_3Na)_6\text{-}2Na]^{2-}$.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CASTELLVIONA: UN ESTEROIDE NOVEDOSO AISLADO DE *VERTICILLATA CASTELLVIAE*

Iván M. Prieto[1], Laura Schejter[2], Carlos D. Pérez[3], María Fernanda D'Jonsiles[1] y Jorge A. Palermo[1]

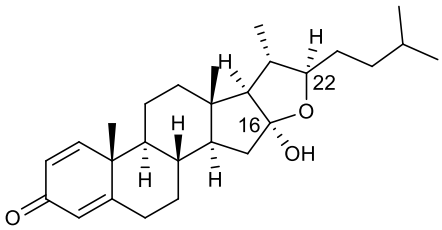
1. UMYMFOR – Depto. Química Orgánica, FCEN, UBA, Buenos Aires, 1428, Argentina, 2. Laboratorio de Bentos, Instituto Nacional de Investigación y Desarrollo Pesquero, Mar del Plata, B7602HSA, Argentina, 3. Núcleo de Biologia, UFPE, Recife, 50670-420, Brasil, palermo@go.fcen.uba.ar

Palabras claves: Banco Burdwood, esteroides, metabolitos secundarios

La diversidad biológica de los océanos ha sido una fuente inagotable de compuestos bioactivos con aplicaciones en diversas áreas. Los productos naturales marinos son moléculas producidas por organismos acuáticos, que han demostrado una sorprendente gama de propiedades biológicas. El Banco Burdwood es un ecosistema clave para la exploración de esta biodiversidad en Argentina. Se trata de un ambiente propicio para el desarrollo de diversas especies, *Verticillata castellviae*[1], reportado únicamente en el Atlántico Sur. En este contexto, los esteroides marinos se presentan como una clase de productos naturales interesantes debido a su potencial bioactivo.

La castellviona (**1**) exhibe una estructura de colest-1,4-dien-2-ona con un hemicetal en el carbono 16, una estructura novedosa. Ensayos de actividad biológica revelaron que este esteroide presenta actividad antifúngica contra hongos fitopatógenos del género *Fusarium*. La caracterización de su estructura quiral en los carbonos 16 y 22 se logró mediante técnicas de modelado molecular y análisis de señales de NOESY y mediante el análisis DP4+[2]. Estos hallazgos destacan la importancia de los métodos analíticos en la elucidación de la estructura y función de estos compuestos.

La castellviona contribuye al conocimiento sobre los esteroides marinos y representa el primer metabolito secundario aislado de *V. castellviae*. La actividad antifúngica específica contra *F. graminearum* sugiere posibles aplicaciones en el control de enfermedades fitopatógenas en cultivos agrícolas. Este trabajo sienta las bases para el estudio del Banco Burdwood como fuente valiosa de compuestos bioactivos.



1

Referencias:

1. Zapata-Guardiola, R.; López-González, P. J.; Gili, J. M; *Helgol. Mar.* **2013**, *67*, 229-240.
2. Grimblat, N.; Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M.; *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 12526-12534.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

NUEVOS TERPENOIDES AISLADOS DE OCTOCORALES DEL BANCO BURDWOOD

Iván M. Prieto[1], Laura Schejter[2], Carlos D. Pérez[3], María Fernanda D'Jonsiles[1] y Jorge A. Palermo[1]

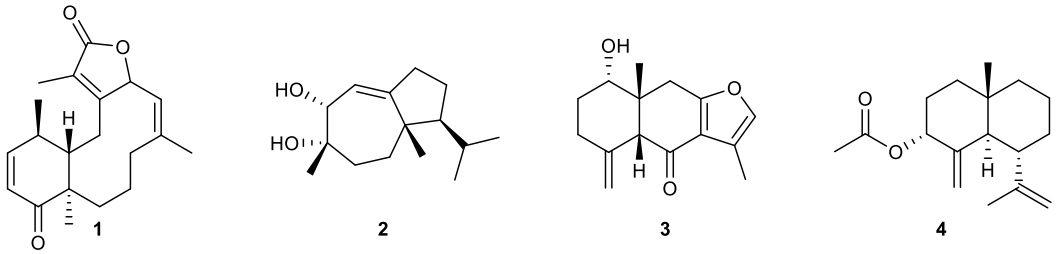
1. UMYMFOR – Depto. Química Orgánica, FCEN, UBA, Buenos Aires, 1428, Argentina, 2. Laboratorio de Bentos, Instituto Nacional de Investigación y Desarrollo Pesquero, Mar del Plata, B7602HSA, Argentina, 3. Núcleo de Biologia, UFPE, Recife, 50670-420, Brasil, palermo@go.fcen.uba.ar

Palabras claves: Banco Burdwood, terpenoides, metabolitos secundarios

El Banco Burdwood es una meseta sumergida en el Atlántico Sur, el cual representa una fuente valiosa de moléculas bioactivas. Se presentan cuatro nuevos compuestos aislados de octocorales del Banco Burdwood: Bathyptilona D (**1**)[1], Burdwoodiol (**2**), 8,12-epoxi-1α-hidroxieudesma-4(15),7,11-trien-6-ona (**3**) y 3-α-acetoxi-4(15),11-gorgonadieno (**4**), siendo los primeros productos naturales reportados de las especies *Aglaoprimnoa stefanii* y *Verticillata castellviae*, presentando potencial bioactivo.

A través del análisis estadístico-computacional DP4+[2], se ha determinado la configuración de los carbonos quirales en cada molécula, considerando las correlaciones en experimentos NOESY y sus desplazamientos químicos. Además, se determinó la configuración absoluta de los compuestos mediante el modelado de curvas de dicroísmo circular electrónico y la comparación con sus curvas experimentales. Los compuestos estudiados presentan propiedades antifúngicas contra hongos fitopatógenos.

La metodología empleada para determinar la configuración de los carbonos quirales ha demostrado ser una herramienta poderosa. La combinación de este enfoque con el análisis de dicroísmo circular electrónico ha permitido una caracterización más precisa y confiable de los compuestos. La identificación de estos nuevos compuestos en *A. stefanii* y *V. castellviae* resalta la diversidad y el potencial de los recursos naturales marinos en la búsqueda de compuestos bioactivos, remarcando la importancia de la conservación de estos hábitats marinos, promoviendo su investigación y su protección.



Referencias:

1. Thomas, S. A. L.; Sanchez, A.; Kee, Y.; Wilson, N. G.; Baker, B. J.; *Mar. Drugs*, **2019**, *17*, 513-526.
2. Grimblat, N.; Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M.; *J. Org. Chem*, **2015**, *80*, 12526-12534.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

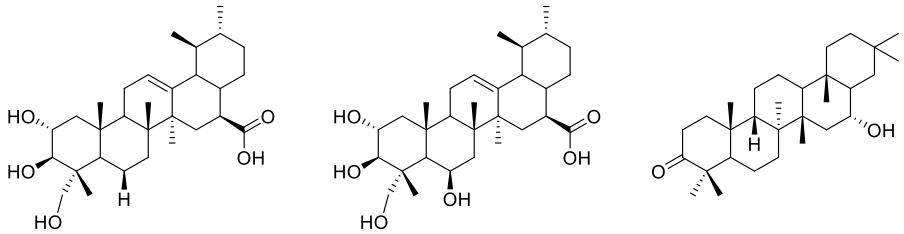
EVALUACION IN-VITRO DEL POTENCIAL REGENERATIVO DE 22α-HIDROXISTICTAN-3-ONA OBTENIDO DESDE PSEUDOCYPHELLARIA BERBERINA

Natalia V. Quiñones[1-2], Cecilia Del C. Rubio[1-2], Caroline R. Weinstein-Oppenheimer[1-2], Javiera V. Ramírez[2], Carolina Flores-Muñoz[3] y Pamela A. Hernandez[1].

[1]Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, 2340000, Chile, natalia.quinones@uv.cl. [2]Centro de investigación Farmacopea Chilena (CIFAR), Valparaíso, 2340000, Chile. [3]Centro Interdisciplinario de Neurociencia de Valparaíso, Valparaíso, 2340000, Chile

Palabras claves: estictanos, pseudocyphellaria, cicatrizacion.

La piel es una barrera fisiológica que impide el ingreso de patógenos y permite mantener la homeostasis. Las heridas o lesiones de la piel causadas por, traumas, cirugías o condiciones fisiopatológicas deben ser prontamente reparadas para mantener las funciones esenciales de este órgano. Sin embargo, ciertas enfermedades, factores genéticos y envejecimiento disminuyen la capacidad del organismo para regenerar los tejidos. Surge así la búsqueda de nuevos compuestos con potencial regenerativo. Los líquenes son una buena fuente de moléculas bioactivas de gran diversidad estructural, entre estas los estictanos liquénicos, aislados de especies de la familia Pseudocyphellaria, presentan relación estructural con compuestos presentes en Centella asiática (ursanos) como el ácido asiático (**1**) y ácido madecásico (**2**) que presentan actividad cicatrizante[1]. Por lo que este estudio tuvo como objetivo evaluar *in vitro* el potencial cicatrizante del metabolito liquénico 22α-Hidroxistictan-3-ona (**3**).



Ácido asiatico (**1**) Ácido madecásico (**2**) 22α-hidroxistictan-3-ona (**3**)

Se determinó el efecto de 22α-hidroxistictan-3-ona sobre la viabilidad de los fibroblastos humanos dérmicos mediante el método de resazurina y su capacidad de regeneración a través de la prueba *in vitro* de migración de fibroblastos. Se encontró que en el rango de 2 a 100 µg/mL la viabilidad celular no se vio alterada y que 22α-hidroxistictan-3-ona a 6,3 µg/mL duplicó el porcentaje de cierre de la herida a las 24h con respecto al control de vehículo. En conclusión, la molécula posee potencial cicatrizante *in vitro* y se justifica avanzar con estudios adicionales.

Referencias:

1. Raj, D., Kielisz, P., *Journal of Planar Chromatography - Modern TLC* **2019**, *32*(1), 25–30.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ANÁLISIS QUÍMICO Y ACTIVIDAD ANTIMICOBACTERIANA DE EXTRACTOS ENRIQUECIDOS CON NITRÓGENO: ESTUDIO DE DOS CASOS

I. Ayelen Ramallo[1,2], Gabriela Gago[2,3], Matías Casalongue[1], Virginia S. Parés[1], Hugo Gramajo[2,3] y Ricardo L. E. Furlán[1,2]

[1]Farmacognosia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR, Rosario, 2000, Argentina. [2]CONICET. [3]Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR-CONICET), Rosario, 2000, Argentina.
aramallo@fbioyf.unr.edu.ar

Palabras claves: hidracina, hidroxilamina, Mycobacterium

Las bacterias del género *Mycobacterium* son las responsables de la tuberculosis (TB). La gestión de la TB se ha dificultado debido a la falta de vacuna efectiva y a la aparición de cepas multi-resistentes. En este trabajo se enfoca en el estudio de las propiedades antimicobacterianas de extractos semisintéticos, obtenidos por DQE (*Diversificación Química de Extractos*[1]). DQE permite producir un alto número de nuevas moléculas en una sola etapa a partir de unos pocos extractos de partida.

Un set de 40 aceites esenciales (AEs) reaccionó por separado con monohidrato de hidracina ($N_2H_4.H_2O$) y clorhidrato de hidroxilamina ($NH_2OH.HCl$) generando extractos modificados EM1 y EM2, respectivamente. El impacto de las reacciones sobre la composición química se demostró mediante análisis multivariado, PLS y PCA, con datos de ^{1}HNMR y GC-MS. Los resultados muestran discriminación entre los extractos de partida y los EMs evidenciando el cambio químico. La bioactividad de los EMs se testeó en microplaca con la cepa no patógena *M. smegmatis*. El 58% de los EMs muestra inhibición del crecimiento; de estos, el 59% corresponde a EM1s y el 41% a EM2s. Del análisis de estos EMs activos por autografía, se concluyó que solo 17 EMs podrían serlo por nuevas moléculas generadas. Se estudiaron dos casos:

(A) AE de *Vetiveria zizanioides* (L.) Nash modificado con $N_2H_4.H_2O$. Se purificó el compuesto **1**, (*Z*)-12-hidroxioctadec-9-eno hidracida, generado por la modificación de la 13-hexiloxaciclotridec-10-en-2-ona. La concentración inhibitoria minima (CIM) del compuesto **1** es de 12,5 µg/mL frente a frente a *M. smegmatis* y *Mtb H37Ra*. **(B)** AE de *Cuminum cyminum* L. modificado con $NH_2OH.HCl$: Se purificó el compuesto **2**, (*Z*)-4-isopropil benzaldehido oxima, generado por modificación de cuminaldehido. La CIM es de 9,06 µM, frente a *M. smegmatis*, y frente a *Mtb H37Ra* muestra una CIM de 72,45 µM.

Los compuestos **1** y **2** presentan CIMs en el orden de las encontradas para el fármaco de referencia isoniazida. Esto afianza la DQE como una herramienta de fácil implementación para descubrir moléculas que aporten al desarrollo de nuevos antimicobacterianos.

Referencias:

1. Ramallo, I. A.; Salazar, M. O.; Mendez, L.; Furlan, R. L. E. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 241-250.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

PNB 82

ESTUDIO BIOGUIADO DE LA FLORA ARGENTINA: LACTONAS SESQUITERPÉNICAS COMO ANTIMICROBIANOS

Alejandro Recio-Balsells, Eugenia Rodriguez Ristau, Adriana Pacciaroni, Viviana Nicotra, Carina Casero y Manuela García

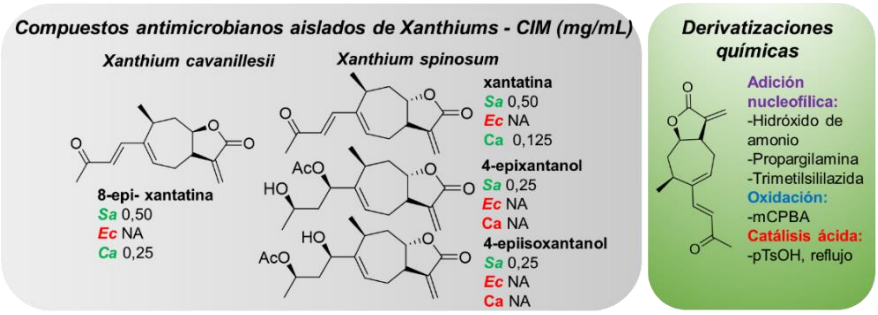
Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal, Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, 5000, Argentina, alejandro.recio@unc.edu.ar

Palabras claves: Lactonas sesquiterpénicas, antimicrobianos, estudios bioguiados.

Los Productos Naturales son una fuente invaluable de inspiración para el descubrimiento de fármacos, particularmente para enfermedades infecciosas.[1] En este estudio, adoptamos un enfoque combinado de estudios bioguiados y fitoquímica tradicional, con el objetivo de buscar compuestos antimicrobianos. Para ellos se seleccionaron más de 100 especies vegetales, principalmente de la familia *Asteraceae*, fuente de una amplia diversidad de lactonas sesquiterpénicas.[2] Los estudios de actividad se realizaron en *S. aureus* (*Sa*-Gram+), *E. coli* (*Ec*-Gram-) y *C. albicans* (*Ca*-levadura).

Se procesó el material vegetal recolectado, obteniendo extractos etanólicos (EtOH), y particiones de hexano (Hex) y acetato de etilo (AcOEt). Ninguna de las muestras obtenidas tuvo actividad en *Ec*. Con respecto a *Sa*, las particiones de AcOEt demostraron ser las más activas, por lo que (para las especies seleccionadas) se llevó a cabo el fraccionamiento hasta llegar al aislamiento de los metabolitos responsables de la actividad. A su vez, se analizó la actividad de las particiones de AcOEt frente a *Ca*.

Entre las plantas estudiadas, *X. spinosum* y *X. cavanillesii* demostraron actividad frente a *Sa* y *Ca*. Al realizar el aislamiento de metabolitos de estas especies, obtuvimos xantatina y 8-epi-xantatina con actividad frente a *Ca* (0,25 y 0,125 mg/mL) y *Sa* (0,50 mg/mL). En cambio, los xantanólidos hidroxilados 4-epixantanol y 4-epiisoxantanol demostraron solo actividad en *Sa* (0,25 mg/mL). Adicionalmente se realizaron reacciones de adición de Michael, oxidaciones y distorsión anular en búsqueda de potenciar la actividad.



Referencias:

1. Nourbakhsh *et al*. *Phytother. Res.* **2022**, *36*, 33-52.
2. Moujir *et al. Appl. Sci.* **2020**, *10*, 3001

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

DISEÑO COMPUTACIONAL DE POTENCIALES INHIBIDORES DUALES DE ACETILCOLINESTERASA PARA LA TERAPIA DEL ALZHEIMER

Dante N. Stratico[1], Marcelo J. Otero[2] y **Victoria Richmond**[1,3]

[1]UMYMFOR (CONICET-UBA); [2]IFIBA (CONICET-UBA) y Depto. de Física, FCEyN-UBA, Pab. 1, Ciudad Universitaria (1428), Bs As, Argentina. [3]Depto. de Química Orgánica, FCEyN-UBA, Pab. 2, Ciudad Universitaria (1428), Bs As, Argentina. E-mail: vict_richmond@go.fcen.uba.ar

Palabras claves: Acetilcolinesterasa - Modelado molecular - Screening molecular

La enfermedad de Alzheimer (EA), la forma más común de demencia, es abordada principalmente mediante la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (ACE) para mejorar la función cognitiva. Este trabajo se centra en la búsqueda de nuevos inhibidores de ACE (IACE) más eficaces y seguros mediante el diseño y el cribado de una biblioteca virtual propia de compuestos, que denominamos, de 2° generación.

A partir de los análisis realizados con una biblioteca propia de derivados esteroidales potenciales IACE (1° generación)[1], se procedió a comparar aquellos descriptores moleculares que más discrepaban entre un conjunto de IACEs conocidos (base de datos ChEMBL) y los compuestos de la biblioteca de 1° generación. En la **Figura 1** se presentan los *boxplots* de los descriptores que diferenciaban ambos conjuntos de compuestos. Se concluyó que disminuyendo el tamaño molecular, el número de anillos, fracción de C sp^3 y cantidad de C asimétricos; los nuevos compuestos diseñados se parecerían más a los IACE de ChEMBL. Con lo cual, propusimos incorporar farmacóforos presentes en IACEs potentes -más pequeños y aromáticos, respecto del esqueleto esteroidal- (**Figura 1**-b) como bloques de la reacción multicomponente que da a lugar a la biblioteca virtual de compuestos de 2° generación.

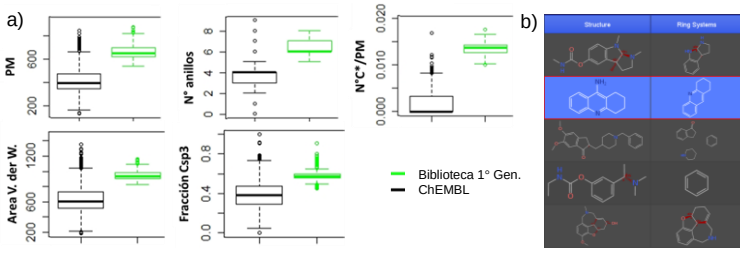


Figura 1 – a) Comparación por *boxplots* de las propiedades que más diferenciaban a los IACE (ChEMBL) y biblioteca propia de 1° Gen. b) Tabla con IACEs aprobados por la FDA y análisis de sus subestructuras.

En este trabajo se presenta el diseño racional de la biblioteca virtual y posterior cribado para la selección de los mejores candidatos a IACE. Este proceso incluye la aplicación de herramientas de modelado molecular y de estadística multivariada que permiten diseñar compuestos que potencialmente presenten 1) buena afinidad al *target*; 2) similitud a IACEs reportados y 3) propiedades farmacocinéticas convenientes. Así, las chances de que el compuesto sintetizado sea activo aumentan debido al diseño racional.

Referencias

1. Stratico; Arroyo; Otero y Richmond. Trabajo presentado en SINAQO XXII (**2021**).

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

APLICACIÓN DE ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES (PCA) Y MÉTODOS DE MODELADO MOLECULAR EN EL REPOSICIONAMIENTO DE DROGAS COMO POTENCIALES FUNGICIDAS DE USO AGRÍCOLA

Maria L. Miranda[1], Marcelo Otero[2] y **Victoria Richmond**[1,3]

[1]UMYMFOR (CONICET-UBA); [2]IFIBA (CONICET-UBA) y Depto. de Física, FCEyN-UBA, Pab. 1, Ciudad Universitaria (1428), Bs As, Argentina. [3]Depto. de Química Orgánica, FCEyN-UBA, Pab.. 2, Ciudad Universitaria (1428), Bs As, Argentina. E-mail: vict_richmond@go.fcen.uba.ar

Palabras claves: Quimioinformática, Modelado Molecular, Fungicidas

Una de las principales causas de pérdidas de cultivos alimentarios corresponde a las enfermedades de origen fúngico, además de la aparición cada vez más acelerada de líneas resistentes a los fungicidas comerciales. Por ello, la búsqueda de nuevos fungicidas continúa siendo una necesidad en el campo de investigación. En este sentido, el uso de herramientas computaciones para su desarrollo presenta las mismas ventajas que aquellas demostradas en el desarrollo de fármacos: reducción de tiempo y costos. Sumado a esto, el reposicionamiento de compuestos bioactivos aceleraría el proceso de desarrollo y aprobación de nuevos fungicidas, reduciendo los riesgos asociados con la toxicidad y los efectos secundarios, ya que la información acerca de la seguridad de estos compuestos en seres humanos y sus métodos de producción es conocida. Nos hemos propuesto así identificar a partir de una base de datos de fármacos (DrugBank), compuestos que puedan actuar como inhibidores frente a determinados blancos fúngicos que afectan algunos de los principales cultivos de interés económico en Argentina.

Para la evaluación de la base de datos se calcularon diferentes descriptores moleculares utilizando el programa ChemAxom y se analizaron mediante PCA, ejecutado con el paquete R. El *docking* permitió ordenar a los compuestos evaluados de acuerdo con su afinidad al blanco y se realizó con AutoDock Vina. Para verificación de los resultados de *docking* y estudios más precisos de interacción macromolécula-compuesto orgánico, se realizaron dinámicas moleculares, empleando el programa Amber.

El primer blanco que abordamos en nuestro estudio corresponde a la β-tubulina, heterodímero constitutivo de los microtúbulos, estructuras del citoesqueleto esenciales para la viabilidad fúngica. El uso de herramientas de estadística multivariada (PCA) y modelado computacional (*docking* y modelado molecular), nos permitió filtrar la biblioteca de fármacos y reducir el número de candidatos a un 10% de la base original. Cruzando esta base reducida con data de actividad fungicida disponible en la bibliografía fue posible identificar siete potenciales inhibidores, cuya afinidad por el blanco fue evaluada mediante estudios de dinámica molecular (DM). En todos los casos, obtuvimos una afinidad por el blanco comparable o superior a compuestos de referencia como el nocodazol u otros fungicidas usados actualmente y dirigidos a inhibir la polimerización de la β-tubulina como el carbendazim. Por todo esto consideramos reaplicar esta estrategia de búsqueda de inhibidores de otros blancos fúngicos.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

METODOLOGÍAS PARA EL ENRIQUECIMIENTO DE GLICOPÉPTIDOS OBTENIDOS POR DIGESTIÓN CON PROTEASAS

Maximiliano Rodriguez, Malena Landoni y Alicia S. Couto

CIHIDECAR-CONICET, Dpto. de Química Orgánica, FCEN, UBA, Buenos Aires, C1428EHA, Argentina
mnrodriguez@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: Glicopéptidos, HPLC, métodos de enriquecimiento

El análisis y caracterización de glicopéptidos obtenidos a través de la proteólisis de glicoproteínas aisladas de muestras biológicas complejas constituye un desafío importante, debido a la baja abundancia relativa de los glicopéptidos respecto a los péptidos no glicosilados, incluso aunque el material de partida sea una glicoproteína pura. Por este motivo, es importante el desarrollo y la optimización de metodologías que permitan enriquecer selectivamente los glicopéptidos presentes en la mezcla proteolítica, para identificar el sitio y tipo de unión de los glicanos (*N*-glicosilación u *O*-glicosilación) y determinar la estructura de dichos glicanos (híbridos, altos en manosa, complejos o sulfatados) por espectrometría de masa.

Se utilizó clara de huevo dada su accesibilidad. Las proteínas se precipitaron con TCA al 50% y la visualización de las proteínas y glicoproteínas presentes se realizó por electroforesis en geles (SDS-PAGE). La banda de gel correspondiente a la ovoalbúmina (PM=45k Da) se escindió y se digirió con tripsina. La mezcla de péptidos y glicopéptidos obtenida fue sometida a diferentes métodos de enriquecimiento: a) Cromatografía líquida de interacción hidrofílica[1], b) columnas de ac. fenil borónico[2], c) Columnas de intercambio iónico hidrofílicas[3] d) con el fin de determinar *O*-glicosilación, la mezcla tripsinizada fue marcada por el método de β-eliminación y los péptidos marcados se enriquecieron por *thiol-sepharose*[4]. En cada caso, las fracciones percoladas y eluidas fueron comparadas por cromatografía liquida de alta resolución utilizando una columna C:18 con un gradiente de acetonitrilo: agua. Los resultados muestran que el mejor método de enriquecimiento fue utilizando PBA, si bien los análisis de SAX también resultaron interesantes. Los péptidos marcados con β-eliminación, fueron correctamente enriquecidos por *thiol-sepharose*.

Referencias:

1. Selman, M. H.; Hemayatkar, M.; Deelder, A. M.; Wuhrer, M. *Anal. Chem* **2011**. *83*, 2492–2499.
2. Xiao, H.; Chen, W.; Smeekens, J. M.; Wu, R. *Nat. Commun.* **2018,** *9*:1692.
3. Cao, L.; Yu L.; Guo, Z.; Li X.; Xue, X.; Liang, X. *J. Chromatogr. A* **2013,** *1299*, 18–24.
4. Wells, L.; Vosseller, K.; Cole, R. N.; Cronshaw, J. M.; Matunis, M. J.; Hart G. W.; *Mol. & Cel. Proteomics* **2002**, 791–804.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ASPARAGOPSIS TAXIFORMIS BIOSINTETIZA UN COMPLEJO SISTEMA DE GALACTANOS SULFATADOS

Rodrigo A. Rodríguez Sánchez,[1,2] María C. Matulewicz[1,3] y Marina Ciancia[1,2]

[1]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,[2]Universidad de Buenos Aires, Facultad de Agronomía, Departamento de Biología Aplicada y Alimentos, Cátedra de Química de Biomoléculas, C1417DSE Buenos Aires, Argentina, [3]Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Química Orgánica, Ciudad Universitaria, C1428EGA Buenos Aires, Argentina.

Palabras claves: Agaranos, Carragenanos, *Asparagopsis*.

El primer extracto obtenido a 90ºC del alga roja *Asparagopsis taxiformis*, AtC1, se fraccionó por precipitación con cetrimida al 10%, con posterior redisolución del precipitado en soluciones de concentración creciente de cloruro de sodio; las siete fracciones obtenidas caracterizaron. La fracción principal, AtC1-6 (Mw=365 kDa), obtenida por redisolución en NaCl 3,0M se sometió a un estudio estructural por metilación, desulfatación-metilación, y espectroscopía de RMN mono- y bidimensional de las muestras nativa y desulfatada y de la mezcla de oligosacáridos resultante de la hidrólisis parcial de dicha fracción.

La metilación de AtC1-6 mostró la presencia de 2,6-D- y 2,6-L-metilgalactosa y 4,6-dimetil-D-galactosa y 6-*O*-metil-D- y 6-*O*-metil-L-galactosa. El espectro HSQC de la fracción, de escasa solubilidad, mostró solo señales de agaranos. Sin embargo, en el espectro de HSQC de AtC1-6 desulfatada se observaron las señales de las díadas diastereomericas →4)-D-Gal*p*-β-(1→4)-L-Gal*p*-α-(1→ y →4)-D-Gal*p*-β-(1→4)-D-Gal*p*-α-(1→ y con una relación de áreas de los protones anoméricos de las unidades D y L consistente con una relación agarano:carragenano 1:1.

Por lo tanto, la fracción AtC1-6 se sometió a una hidrólisis parcial, en condiciones suaves, en las que no se produce desulfatación apreciable. El derivado obtenido se estudió por distintas técnicas de RMN. En el espectro HSQC se observaron 6 señales correspondientes a las unidades de β-D-galactosa y 9 señales a las unidades de α-galactosa. EL análisis se completó mediante el uso de las técnicas COSY y TOCSY. Se pudieron asignar díadas correspondientes a agaranos (β-D-galactosa 4-sulfato y 2-sulfato unidas a α-L-galactosa 2,3-disulfato, y β-D-galactosa unida a α-L-galactosa 3-sulfato o 6-sulfato, o sustituidas con residuos únicos de β-D-xilosa en C3) y carragenanos (β-D-galactosa (2-sulfato) unida a α-D-galactosa 3-sulfato o 2,3-disulfato, y β-D-galactosa 2,4-disulfato unida a α-D-galactosa 2,3-disulfato).

La actividad anticoagulante se evaluó mediante pruebas generales de coagulación, mostrando una acción moderada en comparación con la heparina. Este es el primer estudio detallado de los galactanos sulfatados pertenecientes al orden Bonnemaisoniales.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ACEITES ESENCIALES MODIFICADOS OBTENIDOS POR REACCIONES BI-HETEROATÓMICAS. ALTERACIÓN QUÍMICA Y DE BIOACTIVIDAD CON NH_4SCN EN CONDICIONES SIN DISOLVENTES

Mario O. Salazar, Liz S. Lescano, Giuliana Capozza y Ricardo L.E. Furlan

Farmacognosia, FBioyF, UNR-CONICET, 2000, Argentina, msalazar@fbioyf.unr.edu.ar

Palabras claves: Extractos químicamente modificados, tiocianato de amonio; inhibidores de acetilcolinesterasa

Los extractos químicamente modificados representan una potencial fuente alternativa de compuestos bioactivos.[1] Estos resultan de alterar significativamente la composición química de mezclas complejas de origen natural con el objeto de generar derivados con propiedades biológicas diferentes. Los aceites esenciales (AEs) son mezclas naturales complejas constituidas principalmente por compuestos aromáticos y alifáticos más o menos saturados, con diferentes grados de oxidación. Esto los convierte en materiales de partida interesantes para ser transformados y generar AE modificados (AEMs). Por otro lado, se ha observado que S y N son elementos incorporados con menor frecuencia en productos naturales que en drogas.[4] En este trabajo se presenta la alteración de la composición de AEs empleando NH_4SCN como reactivo derivatizante. Esta reacción, a diferencia de las monoheteroatómicas reportadas,[1] será la primera bi-heteroatómica capaz de introducir conjuntamente S y N.

Aprovechando la naturaleza líquida de los AEs, se modificaron 11 mezclas comerciales con NH_4SCN/I_2 en condiciones libres de solventes. Considerando las características volátiles de los AEs, el impacto de la reacción fue evaluado a través de la comparación de los perfiles químicos de los AEMs y los AEs utilizando GC-MS. En la mayoría de los casos, la reacción produce un aumento marcado de la complejidad de las mezclas. Además, se analizaron los cambios en las propiedades inhibitorias mediante diferentes autografías enzimáticas detectando la generación de actividad inhibitoria de lipasa, tirosina y acetilcolinesterasa (Ach). A partir del aislamiento bioguiado, se lograron purificar cuatro compuestos inhibidores de Ach productos de la modificación.

Se describe por primera vez la generación de AEMs preparados a partir de una reacción bi-heteroatómica. La reacción con NH_4SCN/I_2 sin disolvente produjo alteraciones en la composición química, y por consiguiente, en las propiedades biomoleculares de los AEs utilizados. Particularmente para el AEM de orégano se identificaron cuatro nuevos inhibidores de Ach con una potencia similar o superior a la de eserina (inhibidor de referencia).

Referencias:

1. Ramallo, I.A.; Salazar, M.O.; García, P.; Furlan, R.L.E. **2018**. Chemical Diversification of Natural Product Extracts, in Studies in Natural Products Chemistry, ed. Atta-ur-Rahman, Elsevier, Amsterdam, ch. 10, vol. 60.
2. Cabezudo, I.; Salazar, M.O.; Ramallo, I. A.; Furlan, R. l. E. *Food Chem.,* **2022**, *390*, 132937.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

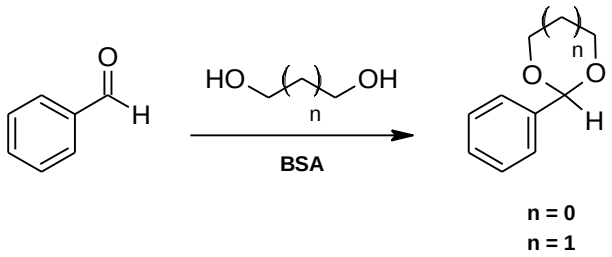
ACTIVIDAD CATALÍTICA DE ALBÚMINA EN REACCIONES DE ACETALIZACIÓN

Nicolás R. Salvatore, **Estefanía L. Borucki**, Adolfo M. Iribarren y Luis E. Iglesias

Laboratorio de Biocatálisis y Química de Ácidos Nucleicos, Universidad Nacional de Quilmes. Roque Sáenz Peña 352, (1876) Bernal, Provincia de Buenos Aires, Argentina, airibarren@unq.edu.ar

Palabras claves: biocatálisis, albúmina, acetales.

Los 1,3-dioxolanos (n = 0, **Esquema**) y 1,3-dioxanos (n = 1) son acetales y cetales cíclicos muy utilizados en la protección de compuestos carbonílicos y dioles; además, están presentes en moléculas con diversa actividad biológica[1]. Si bien estos heterociclos se obtienen a través de reacciones de (a)cetalización bien conocidas, su síntesis involucra catálisis ácida y temperatura elevada[2], condiciones que pueden promover reacciones laterales en moléculas polifuncionales. En nuestro laboratorio estamos empleando seroalbúmina bovina (BSA) como biocatalizador promiscuo que brinda condiciones suaves de reacción[3,4] y decidimos estudiar su potencial en la catálisis de reacciones de (a)cetalización. La BSA tuvo actividad catalítica en la reacción de benzaldehído con metanol a 60°C y dio un 45 % de conversión al correspondiente dimetilacetal. Actualmente estamos ensayando la reacción de dioles con benzaldehído (**Esquema**), efectuando un *screening* de parámetros de reacción (relación estequiométrica entre sustratos, solvente, masa de BSA, temperatura) y los resultados preliminares cualitativos muestran que la albúmina cataliza la formación de los correspondientes 1,3-dioxano y 1,3-dioxolano.



Referencias:

1. Asare-Nkansah, S.; Wünsch, B. *Molecules* **2016**, *21*, 1503.
2. Deutsch, J.; Martin, A.; Lisk, H.. *J. Catal.* **2007**, *245*, 428-43
3. Velez Rueda, A. J.; Benítez, G. I.; Sommese, L. M.; Ardanaz S. M.; Borucki, E. L.; Palopoli, N.; Iglesias, L. E.; Parisi, G. *Biochimie*, **2022**, *197*, 113-120.
4. Borucki, E. L.; Iribarren, A. M.; Iglesias, L. E. *Process Biochem,* **2023**, *125*, 1-3.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ESTUDIOS *IN VITRO* DE HÍBRIDOS DE UNA CUMARINA NATURAL COMO INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA

Braian A. Siben[1], Brunella Biscussi[1], Martina Donozo[1], Carlos J. Baier[2], A. Paula Murray[1] y M. Belén Faraoni[1,3]

(1) INQUISUR-CONICET, Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina. braian.siben@uns.edu.ar. (2) INBIOSUR-CONICET, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina. (3) Miembro de la CIC.

Palabras claves: cumarinas, escopoletina, acetilcolinesterasa.

Las cumarinas, metabolitos secundarios pertenecientes a la familia de las benzopironas, participan en muchos procesos biológicos y son conocidas por sus numerosas actividades farmacológicas. Estas actividades dependen de su estructura central y de su patrón de sustitución. La particularidad química de su anillo oxaheterocíclico le confiere propiedades fisicoquímicas que permite una fácil unión a muchas proteínas dianas.[1] La diversidad estructural y biológica de las cumarinas hacen de las mismas una promisoria familia de fármacos.[2]

Teniendo en cuenta estas propiedades, anteriormente en el grupo de investigación se sintetizaron siete derivados de la cumarina natural escopoletina, (**a**-**g** Figura 1) que mostraron una interesante actividad inhibitoria frente a la enzima acetilcolinesterasa (ACE), crucial en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En base a estos resultados, se propuso el desarrollo de nuevos híbridos de escopoletina (**h-u**, Figura 1) y su evaluación frente a ACE, tanto *in vitro* como en ensayos celulares, para confirmar su actividad inhibitoria y evaluar su citotoxicidad.

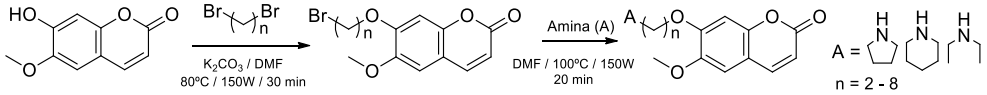


Figura 1. Esquema de síntesis de los híbridos de escopoletina (**a-u**).

Amina \ n	2	3	4	5	6	7	8
Pirrolidina	2.9 **(a)**	20.7 **(b)**	9.4 **(c)**	13.3 **(d)**	1.2 **(e)**	1.1 **(f)**	1.1 **(g)**
Piperidina	0.4 **(h)**	8.3 **(i)**	3.7 **(j)**	1.5 **(k)**	1.1 **(l)**	2.7 **(m)**	1.8 **(n)**
Dietilamina	21.9 **(o)**	28.9 **(p)**	13.9 **(q)**	14.0 **(r)**	87.0 **(s)**	2.4 **(t)**	1.9 **(u)**

Tabla 1. Actividad inhibitoria frente a ACE (IC_{50} en µM) de los derivados **a-u**.

Se seleccionaron cinco de estos derivados (**a**, **g**, **h**, **n**, **u**) para los ensayos con células SH-SY5Y. En primer lugar, se determinó que no eran citotóxicos a una concentración diez veces superior a su IC_{50}. Finalmente se evaluaron con esta línea celular frente a ACE[3] y se observó que todos los derivados inhibieron significativamente la enzima a nivel celular, confirmando la actividad inhibitoria determinada *in vitro*.

Referencias:

1. Stefanachi, A.; Leonetti. F.; Pisani L.; Catto M.; Carotti A. *Molecules*, **2018**, *23*, 250-284.
2. Thurston, D. Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry. RSC. **2016**.
3. Biscussi, B.; Richmond, V.; Baier, C. J.; Mañez, P. A.; Murray, A. P. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, **2020**, *19*, 630-641.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

METABOLITOS SECUNDARIOS DEL HONGO FITOPATÓGENO *DIAPORTHE PHASEOLORUM, VAR CAULIVORA*

Sol Varela Gamarnik,[1] Pablo Grijalba,[2] Fernanda D´Jonsiles[1], Gabriela Cabrera[1] y **Gastón Siless**[1]

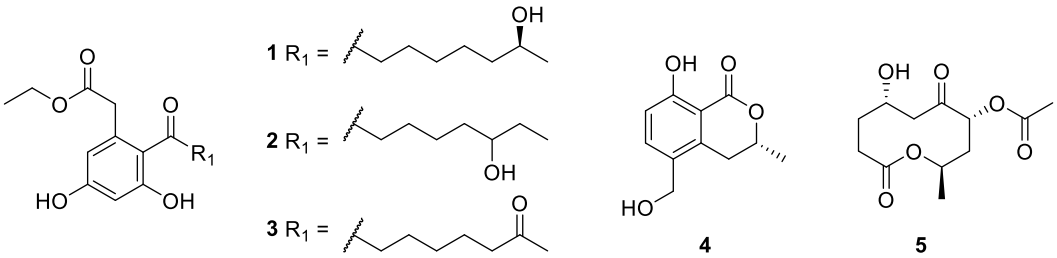
[1]Depto. de Química Orgánica y UMYMFOR, FCEyN, UBA, Ciudad Universitaria, Buenos Aires, Argentina;.[2]Cátedra de Fitopatología, FAUBA, Argentina. gsiless@go.fcen.uba.ar

Palabras claves: Hongos Fitopatógenos, *Diaporthe*, metabolitos secundarios

Los hongos fitopatógenos han sido estudiados como fuente de nuevos metabolitos con actividad fitotóxica, antifúngica, o antibiótica,[1] entre otras. Adicionalmente, el estudio químico de estas especies puede dar pautas para comprender el proceso de infección de la planta y así plantear estrategias más efectivas de control. El género *Diaporthe* está constituido por varias especies endofíticas de hongos filamentosos, siendo muchos de ellos patógenos de plantas. En particular, *Diaporthe phaseolorum var caulivora* es un patógeno de soja, generando cancro de tallo, y tiene una gran incidencia en nuestro país, lo que genera enormes pérdidas económicas.

Se seleccionó *D. phaseolorum*[2] a partir de un panel de fitopatógenos de soja, para los que se realizaron cultivos en medio líquido completo o mínimo a pequeña escala, cuyos perfiles metabólicos fueron evaluados por LC-MS utilizando ESI en modo positivo, negativo y también por APCI(+). El set de datos LC-MS se procesó para posterior análisis multivariado lo que permitió detectar similitudes y diferencias entre las distintas especies.

A partir de los extractos de un cultivo en medio líquido a mayor escala realizados utilizando acetato de etilo se aislaron varios compuestos, entre ellos la dothiolerona A **1**, B **2** e I **3**, 5-hidroximetil-melleina **4** y la macrolactona **5**. Se evaluó la actividad antifúngica de los compuestos obtenidos frente a *Fusarium solani* por bioautografía.



Referencias:

1. Kumarihamy, M.; Khan, S.I.; Jacob, M.; Tekwani, B.L;. Duke, S.O.; Ferreira, D.; Dhammika Nanayakkara, N.P. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 883−889.
2. Niu, Z.; Chen, Y.; Li, S.-N.; Li, H.-H.; Liu, H.-X.; Liu, Z.; Zhang, W. *Molecules,* **2019**, *24*, 3062.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

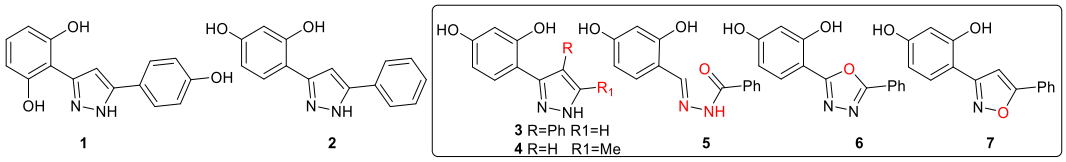
ESTUDIO DEL TIPO DE INHBICIÓN Y NUEVA ETAPA DE OPTIMIZACIÓN DE UN PIRAZOL INHIBIDOR DE LA ENZIMA TIROSINASA

Carlos Solís[1], I. Ayelén Ramallo[1,2], Mario Salazar[1,2] y Ricardo Furlán[1,2]

[1] Cátedra de Farmacognosia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR, Rosario, 2000, Argentina, csolis@fbioyf.une.edu.ar y [2] CONICET.

Palabras claves: tirosinasa, pirazol, inhibición, optimización

El descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos es un proceso prolongado y costoso que comienza con el descubrimiento de compuestos bioactivos (o *hit*) y continúa con ciclos de optimización de la estructura a fin de obtener compuestos con mejor actividad farmacológica. Nuestro grupo de investigación, utilizando la modificación química de extractos vegetales de *Matricaria recutita* L. con hidracina monohidrato aisló el pirazol **1** (Esquema 1) el cual es un inhibidor de la enzima tirosinasa tan potente como el compuesto de referencia ácido kójico (AK).[1] En un primer ciclo de optimización de la actividad tirosinasa de **1**, se obtuvo el pirazol **2**, el cual resultó 600 veces más potente que AK. [2]



Esquema 1

En este trabajo se caracterizó el tipo de inhibición de **2** sobre tirosinasa, obteniéndose valores de Ki=0,18±0,04 µM e IC_{50}= 0,0265±0,0039 µM para la actividad monofenolasa, y valores de Ki= 1,41±0,48 µM e IC_{50}= 5,58±4,07 µM para la actividad difenolasa. A continuación, se sintetizó una serie de derivados (3,4-diarilpirazol (**3**), 3-aril-5-metil-pirazol (**4**), acilhidracida (**5**), oxadiazol (**6**) e isoxazol (**7**), Esquema 1) y se determinaron sus IC_{50} frente a tirosina.

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten determinar la importancia del segundo anillo aromático (posición y presencia) y del anillo pirazol para la actividad inhibitoria de la enzima tirosinasa. Además, los resultados bioquímicos permiten establecer al pirazol **2** como un potente inhibidor reversible y competitivo de la enzima tanto en su actividad monofenolasa como difenolasa.

Referencias:

1. C. M. Solís, M. O. Salazar, I. A. Ramallo, P. García and R. L. Furlán. *ACS Comb. Sci.* **2019**, 21(9), 622-627.
2. C. M. Solís, M. O. Salazar, I. A. Ramallo, P. García and R. L. Furlán. *Eur. J. Org. Chem*. **2022**, e202200455.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

EXPANSION DE LA COMPLEJIDAD Y LA DIVERSIDAD DEL DITERPENO SOLIDAGENONA MEDIANTE DISTORSIÓN DE ANILLOS FOTOINDUCIDA

Maria Luz Tibaldi Bollati,[1,2] Viviana Nicotra,[1,2] Gabriela Oksdath-Mansilla[1,3] y Manuela García[1,2]

[1] Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Córdoba, Argentina.[2] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Ciudad Universitaria, Córdoba, X5000HUA, Argentina. [3] Instituto de investigaciones en Físico-Química de Córdoba (INFIQC-CONICET), Córdoba, Argentina. luztibaldi@unc.edu.ar

Productos Naturales, Distorsión Anular Fotoinducida, Solidagenona.

Actualmente existe un renovado interés en el desarrollo de metodologías capaces de modificar de manera eficiente la estructura química de productos naturales (PNs).[1] La finalidad es obtener derivados altamente distorsionados en pocos pasos de reacción y con pocos productos secundarios, siendo un punto clave la selección de una metodología adecuada. En este sentido, la fotoquímica proporciona una herramienta sintética útil para ser aplicada en la diversificación de PNs, dando acceso a estructuras más complejas que a menudo son difíciles de sintetizar mediante otros tipos de reacciones.[2] Las transformaciones fotoquímicas se pueden realizar a temperatura ambiente o con luz visible, lo que plantea el desarrollo de procesos más ecológicos.

En este trabajo, se exploró la fotoderivatización del diterpeno solidagenona aislado de *Solidago chilensis* utilizando el enfoque Complejidad a Diversidad (*CtD*).[3] Mediante esta metodología sencilla y versátil, se obtuvieron nuevas clases de compuestos inspirados en productos naturales. Para evaluar la diversidad estructural de los compuestos derivados de labdano, se analizaron sus propiedades fisicoquímicas,[4] similitud estructural[5] y la ocupación del espacio químico.[6] Estos resultados sugieren que las reacciones fotoquímicas son una herramienta muy valiosa para realizar la transformación de distorsión de anillo para obtener derivados de compuestos naturales con una amplia diversidad y complejidad estructural en un solo paso de reacción. Finalmente, las herramientas bioinformáticas proporcionan información cualitativa y cuantitativa sobre las propiedades químicas de los derivados de diterpenos, siendo especialmente útiles para priorizar los compuestos a la hora de medir su actividad biológica.

Referencias:

1. Motika, S. E.; Hergenrother, P. J. *Nat. Prod. Rep*. **2020**, *37*, 1395-1403.
2. Ignatenko, V. A.; Tochtrop, G. P. *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 3821–3831.
3. Morrison, K.C.; Hergenrother, P.J. *J. Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 6–14.
4. Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. *Nature Publishing Group* **2017**, 1–13.
5. Backman, T.W.H.; et al. *Nucleic Acids Research* **2011**, *39*, 486-491.
6. Lipinski, C.; Hopkins, A. *Nature* **2004**, *432*, 855–861.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

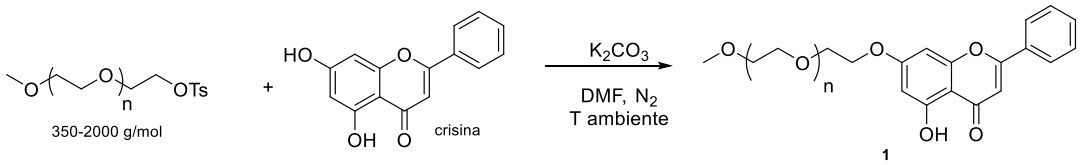
PEGILACIÓN DE CRISINA COMO ESTRATEGIA PARA MEJORAR LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS PRESERVANDO LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Julia Oggero,[1] Fátima B. Gasser,[2] Silvia M. Zacarías,[1] María E. Baravalle,[2] Maria Sol Renna,[2] Hugo H. Ortega,[2] Santiago E. Vaillard[1] y **Victoria A. Vaillard[1]**

[1]Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química (INTEC)-CONICET. Ruta Nacional 168, Km 0, Paraje "El Pozo", Santa Fe, 3000, Argentina. *vicvail@intec.unl.edu.ar .[2]Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (ICIVET)-CONICET. R. P. Kreder 2805, Esperanza, 3080, Argentina

Palabras claves: crisina, PEGilación, solubilidad

La crisina es un producto natural de la familia de los flavonoides, con numerosas propiedades biológicas, como ser antitumoral, antimicrobiana, antidiabéticas entre otras.[1] Sin embargo, su uso como agente terapéutico, es restringido debido a su escasa solubilidad en medios acuosos y por ende, baja biodisponibilidad. Recientemente, se ha informado la PEGilación (unión covalente de metoxipolietilenglicol o mPEG) a productos naturales, como una novedosa estrategia para resolver los problemas de solubilidad en compuestos de bajo peso molecular.[2] En este trabajo exploramos la síntesis del conjugado **1**, con mPEG de diferente peso molecular (350-2000 g/mol). Los conjugados se obtuvieron en alto rendimiento y pureza (81-95 %).



Se determinó la solubilidad de **1** en diferentes medios acuosos y se obtuvieron valores entre 3 y 4 órdenes de magnitud mayores al de la crisina sin modificar. Los conjugados forman agregados de forma elipsoide (150-213 nm) y la Concentración de Agregación Crítica (CAC) es del orden de $1*10^{-2}$ M. Con el objetivo de evaluar si la PEGilación afectó las propiedades biológicas intrínsecas de la crisina, se estudió la actividad antimicrobiana frente a *Escherichia coli* y *Cándida albicans*. Además, se evaluó la actividad antitumoral *in vitro*, en cultivos celulares de cáncer de próstata e hígado. Ambos estudios demostraron que la actividad biológica se preserva luego de la modificación. Los resultados obtenidos muestran que la PEGilación es una alternativa atractiva para resolver los problemas de solubilidad asociados al uso de productos naturales como potenciales agentes terapéuticos.

Referencias

1. a) Stompor-Gorący, M.; Bajek-Bil, A.; Machaczka, M. *Nutrients*. **2021**, *13(6)*, 2038-2055. b) Mani, R.; Natesan, V. *Phytochemistry*. **2018**, *145*, 187-196.
2. a) Liu, Y., Yang, L., Guo, Y., Zhang, T., Qiao, X., Wang, J; Xue, C. *J. Agric. Food Chem*. **2020**, *68(11),* 3649-3655. c) Li, N., Lu, X.; Fang, M., Qiu, Z.; Chen, X.; Ren, L.; Ouyang, P.; Chen, G. *J Agric Food Chem*. **2018** ,*66(33),* 8722-8728.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA DE ÉSTERES DE BAKUCHIOL FRENTE A BACTERIAS DE IMPORTANCIA CLINICA

Francisca J. Valdés[1], Evelyn Muñoz[1], Alejandro M. Madrid[1] y Iván J. Montenegro[2]

[1]Laboratorio de Productos Naturales y Síntesis Orgánica (LPNSO), Universidad de Playa Ancha, Valparaíso, CP 2340000, Chile, francisca.valdes@alumnos.upla.cl. [2] Escuela de Obstetricia y Puericultura, Facultad de medicina, Universidad de Valparaíso, Angamos 655, Reñaca, Viña del Mar 2520000, Chile.

Palabras claves: Actividad antibacteriana, Ésteres, Bakuchiol

Las Infecciones Asociadas en Atención en Salud (IAAS), son transmitidas comúnmente dentro de los establecimientos de salud y causadas principalmente por bacterias, como *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa y Streptococcus agalactiae.* Estas infecciones se asocian con mayores tasas de mortalidad, y en la actualidad presentan cada vez más resistencia a tratamientos antibióticos estándar y de amplio espectro, por lo que es necesario una nueva alternativa de tratamiento. Dentro de este marco, *Psoralea glandulosa* arbusto aromático perteneciente a la familia Fabaceae (Leguminosas), conocido comúnmente como "culén". Esta planta es reconocida como una hierba medicinal por excelencia y se le atribuyen una serie de propiedades biológicas. Además, se caracteriza por presentar una resina protectora que cubre tanto la superficie de hojas y tallos; la cual está compuesta principalmente por meroterpenos. Bajo este contexto, se ha encontrado evidencia sobre el efecto bactericida de esta resina o "exudado resinoso" de *P. glandulosa*, actividad atribuida principalmente a su compuesto mayoritario bakuchiol[1]. Considerando los antecedentes previos, se estableció como objetivo principal aislar bakuchiol (**1**), posteriormente a través de reacciones de esterificación se obtuvieron 5 derivados hemisinteticos de bakuchiol, con el fin de potenciar la inhibición del crecimiento y proliferación de bacterias. Para evaluar la actividad antibiótica de los derivados, se realizaron ensayos de microdilución seriada *in vitro* sobre cuatro bacterias de importancia clínica: *S. aureus, P. aeruginosa, E. coli y S. agalactiae.* De estos ensayos, se seleccionaron los más activos y fueron sometidos a ensayos de tinción por fluorescencia usando el Kit LIVE/DEAD™ BacLight™ para comprobar el daño en la membrana celular y establecer un posible mecanismo de muerte.

Los resultados obtenidos muestran que el acetato de bakuchiol (**2**) fue el derivado más potente inhibiendo el crecimiento de las cepas bacterianas de *P. aeruginosa, S. aureus y S. agalactiae* con un valor EC50 de 32.02 8 µg/mL, 56.1 8 µg/mL y 6.8 µg/mL respectivamente, tras 24 horas. Los datos demuestran que bakuchiol y sus derivados ejercen mecanismo de muerte mediante daño celular de membrana. Adicionalmente, los datos señalan que la actividad antibacteriana de los derivados ésteres es variable, ya que, son específicos según la susceptibilidad o resistencia bacteriana.

Referencias:

1. Madrid A, Et al. Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat; 2013. 12 (4): 338 – 345.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

NUEVOS DERIVADOS DEL GLUTINOL Y SU ACTIVIDAD CITOTÓXICA FRENTE A LÍNEAS CELULARES DE CÁNCER DE MAMA

M. Belén Valdez[1], M. Virginia Dansey[2] y Jorge A. Palermo[1]

1- UMYMFOR, Departamento de Química Orgánica, FCEyN, UBA, CABA, C1428EGA, Argentina.
2- UMYMFOR, Departamento de Química Biológica, FCEyN, UBA, CABA, C1428EGA, Argentina.
mbvaldez@qo.fcen.uba.ar

Palabras claves: Glutinol, Diversificación estructural, Citotoxicidad

Las modificaciones sintéticas de productos naturales son un punto de partida prometedor para el descubrimiento de nuevos compuestos bioactivos. En el presente trabajo se encaró la diversificación estructural del glutinol, triterpeno pentacíclico mayoritario de la corteza de *Balfourodendron riedelianum* (Guatambú blanco), árbol nativo y endémico de la Selva Paranaense (Misiones, Argentina). En la Figura 1 se esquematizan las cuatro estrategias sintéticas llevadas a cabo, en donde las reacciones de oxidación en torno al grupo hidroxilo en C-3 y al doble enlace Δ5, fueron protagonistas. Se lograron obtener 32 nuevos derivados del glutinol.

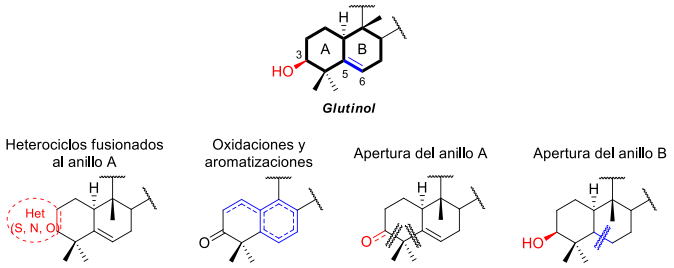


Figura 6: Esquema de diversificación estructural del glutinol

A partir de esta quimioteca se evaluaron los efectos de los compuestos sintetizados sobre la viabilidad celular en dos líneas celulares de cáncer de mama comúnmente utilizadas como modelos biológicos *in vitro*: las líneas MCF-7 (ER^+) y MDAmb231 (ER^-). De los 32 derivados obtenidos, el compuesto ***G25*** y la mezcla ***[G30; G31]*** presentaron los mejores perfiles de inhibición en la proliferación celular de la línea MCF-7 (Figura 2).

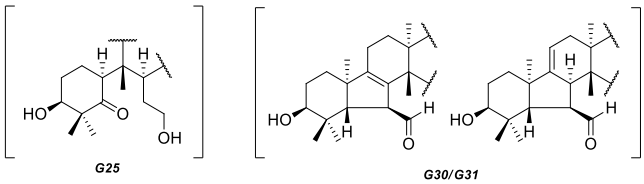


Figura 7: Estructura *reducida de los derivados* **G25** *y* **[G30,G31]**

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

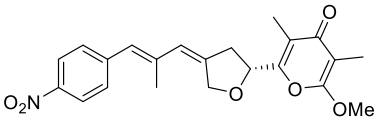
SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DEL ANTIBIÓTICO AUREOTINA COMO POTENCIALES AGENTES ANTIPARASITARIOS

Miguel R. Villarreal-Parra[1], Margarita M. Vallejos[2] y Guillermo R. Labadie[1]

[1]Instituto de Química Rosario, UNR, CONICET, Dpto Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR, Suipacha 531, S2002LRK Rosario, Argentina, Email: villarrealparra@iquir-conicet.gov.ar.,
[2]Instituto de Química Básica y Aplicada del NEA (IQUIBA-NEA, UNNE-CONICET), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura, Universidad Nacional del Nordeste, Av. Libertad 5460, 3400 Corrientes.

Palabras claves: aureotina, kinetoplástidos, fármacos antiparasitarios.

La aureotina **(Figura 1)** es un policétido catalogado como antibiótico, el cual fue aislado hace más de 50 años de *Streptomyces thioluteus*. A partir del producto natural se han sintetizado diversos derivados que exhiben un amplio espectro de actividades biológicas destacándose como antifúngicos y pesticidas.

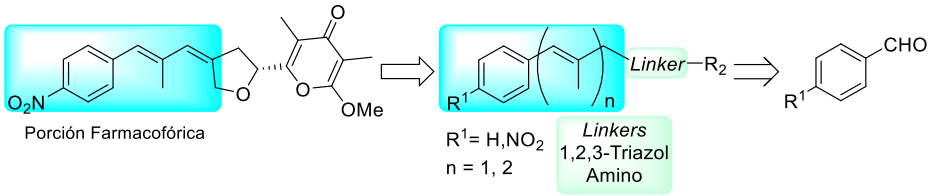


Aureotina

Figura 1. Estructura química de la aureotina

Sumado a esto, la aureotina también ha demostrado tener actividad antiparasitaria frente a *Trypanosoma brucei*[1], agente etiológico de la tripanosomiasis africana humana (HAT). Teniendo en cuenta estos antecedentes nos propusimos sintetizar una biblioteca de análogos en busca de mimetizar y potenciar su actividad biológica como agente antiparasitario.

Considerando el grupo *p*-nitroestireno como el farmacóforo de aureotina, nos propusimos sintetizar distintas colecciones de derivados como potenciales compuestos antiparasitarios (**Esquema 1**). Partiendo de 4-nitrobenzaldehído y benzaldehído como materiales de partida se obtuvieron un total de 24 análogos de aureotina dentro de los cuales; 12 corresponden a análogos de tipo 1,2,3-triazol-1,4 disustituidos preparados bajo condiciones de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I) y los 12 restantes, a aminas secundarias obtenidas bajo condiciones de aminación reductiva. Las colecciones de derivados serán evaluadas frente a *T. brucei*, *T. cruzi* y *Leishmania spp.*



Esquema 1. Biblioteca de análogos de aureotina

Referencias:

1. Otoguro, K.; Ishiyama, A.; Namatame, M.; Nishihara, A.; Furusawa, T.; Masuma, R.; Shiomi, K.; Takahashi, Y.; Yamada, H.; Omura, S. *J. Antibiot*. **2008**; *61*:372-8.

XXIV Simposio Nacional de Química Orgánica
Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica
Rosario - Santa Fe - Argentina
5 al 8 de Noviembre de 2023

CAMBIOS ESTRUCTURALES DE LAS PAREDES CELULARES DE *ARABIDOPSIS THALIANA* INDUCIDOS POR ESTRÉS SALINO

V. Martín Zelaya Alvarez[1], José M. Estévez[2] y Marina Ciancia[1]

[1]CIHIDECAR, FAUBA, Departamento de Biología Aplicada y Alimentos, Cátedra de Química de Biomoléculas, Facultad de Agronomía, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 1417, Argentina. [2]Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires (IIBBA-CONICET), Buenos Aires, 1405, Argentina vzelaya@agro.uba.ar, jestevez@leloir.org.ar, ciancia@agro.uba.ar

Palabras claves: Pared Celular, Arabidopsis, Estrés salino

La salinidad de los suelos es un problema mundial. Las sales disueltas en agua se depositan a niveles que afectan, entre otras cuestiones, la productividad de los cultivos, teniendo impacto directo en las economías basadas en productos agrícolas. Las plantas han adoptado estrategias para aumentar su tolerancia a la salinidad. Una de las maneras de contrarrestar la toxicidad del Na^+ es reducir su ingreso a las células de la raíz, que podría retenerse en un proceso en el que la pared celular actuaría como esponja.[1]

Se estudiaron las paredes celulares de la planta modelo *Arabidopsis thaliana* Wt Col-0 y la mutante denominada *feronia* (que cambia el patrón de entrecruzamiento de las pectinas en las paredes de las raíces). Se crecieron regando un lote con agua y otro con concentración ascendente de NaCl hasta 125 mM. Posteriormente, mediante una secuencia extractiva con agua, Na_2CO_3 0,05 M e KOH 4M, se compararon los rendimientos y composición de las pardes celulares de las raíces de las plantas. En total se obtuvieron tres extractos y un residuo final que se analizaron por métodos químicos y espectroscópicos.

Aquellas plantas que se sometieron al tratamiento salino presentaron menor crecimiento. El análisis de las paredes celulares también mostró diferencias. Para ambas variedades, se encontró un aumento en la masa de la pared celular como consecuencia del estrés salino, siendo el aumento más notorio para el mutante *feronia*. Además, al separar los componentes de la pared celular se encontraron ciertas diferencias. En la variedad Wt Col-0 (susceptible al estrés salino), los principales cambios debidos al estrés salino se observaron en la fracción hemicelulósica de KOH 4M; mientras que en *feronia*, la fracción más afectada fue la de Na_2CO_3 0,05 M, que contiene las pectinas.

Los resultados obtenidos muestran que las plantas sometidas a estrés salino no solo crecen menos, sino que las paredes celulares de sus raíces sufren importantes cambios en su composición, modificando la relación entre pectinas y hemicelulosas. El estudio detallado de los cambios estructurales en las raíces de esta planta modelo resulta fundamental para comprender las bases fisiológicas de la resistencia al estrés salino. Estos resultados podrían trasladarse posteriormente a otros cultivos de interés productivo.

Referencias:

1. Ismail A. M; Horie T. *Ann. Rev. Plant Biol*. **2017**, *68*, 405–434.

A

Acebedo, Sofia L.	**SO-1, SO-64**
Acosta, Rocío B.	**SO-3**
Acuña, M. Candela	**PNB-53**
Adam, Claudia G.	**SO-42, SO-43, FQO-1, FQO-11, FQO-71, FQO-119**
Adessi, Tonino	**SO-73, SO-74, PNB-1, PNB-2**
Adriana, Kolender	**PNB-76**
Agrest, Ignacio	**SO-148**
Aguilar, Leandro	**SO-28**
Aguilera, Leonardo	**PNB-65**
Aguirre, María José	**FQO-37**
Aguirre-Pranzoni, Celeste	**SO-124**
Ahumada, Richard R.	**FQO-2**
Aimar, Mario L.	**SO-22**
Alarcón-Enós, Julio	**PNB-71**
Albarracín, Daniela Agustina	**PNB-3**
Alberti, C.	**PNB-38**
Ale, Cesar E.	**PNB-3, PNB-4**
Almassio, Marcela F.	**SO-87, SO-88, SO-167, FQO-127**
Alonso, Belén	**SO-4, SO-105**
Alonso, Fernando	**SO-153, SO-161**
Altaleff, Lautaro	**SO-5**
Álvarez, Lautaro D.	**FQO-70**
Amaro, Bolivar R.	**SO-97**
Amichetti, Milagros D.	**SO-6, FQO-62**
Angelina, Emilio	**FQO-41, FQO-42, FQO-130**
Añazco Martinez, Tito	**PNB-5**
Aon, Yamile S.	**PNB-53**
Aracil, Juan Mancebo	**SO-4**
Arancibia, Juan A.	**FQO-86**
Arancibia, Luz A.	**FQO-99, PNB-70, PNB-72**
Arata Badano, Joaquín	**SO-109, FQO-3, FQO-22**
Arata, Juan	**SO-153**
Araya-Maturana, Ramiro	**SO-99**
Arce-Becerra, Paula A.	**PNB-14**
Arcidiácono, Melina S.	**FQO-35**
Arena, Mario E.	**PNB-25**

Argüello, Juan E. **SO-23, SO-48, SO-75, SO-104, FQO-23, FQO-46, FQO-77**
Arias, Franco **PNB-6**
Arias, Lila **SO-69**
Ariza Bareño, Lizeth **PNB-19**
Arrieche Polanco, Dioni Antonio **PNB-7, PNB-8**
Arrieche, Dioni A, **SO-89**
Arrupe, Nicolás **SO-7, SO-56, FQO-4**
Attorresi, Cecilia I. **SO-2, SO-8, FQO-9**
Avalos, Beatriz I. **FQO-117**
Avigliano, Esteban **PNB-44**

B

Bacho, Mitchell E. **SO-10**
Baier, Carlos J. **PNB-89**
Bajicoff, Sofía **SO-95**
Baldoni, Héctor A. **FQO-111**
Balladares Orellana, Martin **PNB-9**
Ballari, María Sol **FQO-31**
Ballesteros, Melanie S. **SO-147**
Barata-Vallejo, Sebastián **SO-11, SO-33, SO-104, SO-126, FQO-98, FQO-108, FQO-128, FQO-129**
Baravalle, María E. **PNB-93**
Barbero, Paula **FQO-93**
Bardagi, Javier I. **SO-12, SO-24, FQO-33, FQO-66**
Barja, Beatriz **SO-64**
Barolo, Silvia M. **SO-36, SO-45, SO-67**
Baroncini, Massimo **FQO-128, FQO-129**
Baroni, M. Verónica **PNB-10**
Barquero, Andrea **SO-64**
Barrera Llorente, Alberto M. **FQO-110**
Barri, Ivan A. **SO-13**
Barrionuevo, Emiliano **SO-81**
Barrionuevo, Emiliano **FQO-5**
Barroso, Loydel Torres **SO-11**
Bastida, Jaume **PNB-61, PNB-62**
Baumgartner, Maria T. **FQO-6, FQO-123, FQO-124**
Baumgartner, María T. **SO-132, SO-133**
Bayo, Juan M. **SO-66**

Bazán, Cristián **PNB-50**
Bazterrica, María Cielo **PNB-29**
Bazzicalupi, Carla **FQO-20**
Bechis, Andrés **PNB-19**
Bedford, Nicholas **SO-58**
Bejarano Rengel, Natividad **SO-14, SO-52**
Belligotti, Martina **SO-98**
Bellomo, Ana **SO-7, SO-15, PNB-38**
Bence, Renata **PNB-10, PNB-11**
Beraldi, Oriana N. **SO-16, SO-56**
Bermúdez Prietto, Elizabeth **FQO-48**
Bernardini, Lucas F. **FQO-6**
Bernhardt, Marianne **SO-39**
Berrios, Romanet S. **SO-89, SO-106, SO-107, SO-152**
Beviglia, Martina E. **SO-147**
Bianchi, Antonio **FQO-20**
Bianchi, Dario Alejandro **PNB-12**
Bianchini, Maira A. **SO-118**
Bideplán Moyano, Celina **SO-105**
Bisceglia, Juan **SO-135**
Biscussi, Brunella **PNB-13, PNB-89**
Bisogno, Fabricio R. **SO-30, SO-90, SO-124, PNB-2**
Bjerg, Esteban E. **SO-17, SO-18, SO-149**
Blanco, M. Mercedes **FQO-78, FQO-79**
Blank, Viviana C. **SO-95**
Blustein, Guillermo **SO-113**
Boarini, Milena B. **FQO-7**
Bochicchio, Roberto **FQO-56**
Bodmer, Esteban **SO-19**
Bogado, Lucrecia **FQO-41**
Bolivar A., Santiago J. **SO-20, SO-21**
Bolla, Patricia **FQO-94**
Bollini, Mariela **SO-166, PNB-45, PNB-48, PNB-69**
Bonesi, Sergio M. **FQO-8, FQO-9, FQO-61, FQO-107, FQO-108, FQO-114**
Boneu, Gonzalo D. **SO-115**
Bonifazi, Evelyn **SO-8, PNB-22**
Bonilla, José **PNB-14, PNB-66**
Bordón, Daniela L. **SO-22, FQO-10**

Borello, Candela **PNB-53**
Borgia, Rocío **FQO-1, FQO-71**
Borucki, Estefanía Lorena **PNB-15, PNB-88**
Bouchet, Lydia M. **SO-23, SO-75, FQO-77**
Bouzas, Nahuel **FQO-78**
Bracca, Andrea B. J. **SO-26, SO-27, SO-110, SO-154, SO-155**
Branca, Akira **FQO-66**
Brarda, Guillermo **SO-24, SO-36, FQO-66**
Bravo, Ma. Virginia **SO-43, FQO-1, FQO-11, FQO-119**
Bravo, Sofía C. **PNB-47**
Brigante, Federico **PNB-31**
Brindisi, Carolina **SO-25**
Britez Neira, Diego **PNB-19**
Brovetto, Margarita **SO-25, SO-63**
Bruna-Haupt, Ezequiel F. **FQO-111**
Bruno, Ana M. **SO-60**
Budén, María E. **SO-24, SO-36, SO-45, SO-48, SO-67, SO-96, FQO-33, FQO-66, FQO-69**
Bueloni, Bárbara **SO-66**
Buitrago, Claudia G. **SO-77**
Burgos, Viviana **PNB-75**
Burton, Gerardo **SO-38, SO-94, FQO-70**
Bustos Bernal, Guadalupe **FQO-46**
Buxaderas, Eduardo **SO-17, SO-93**
Buzzola, Fernanda R. **PNB-30**

C

Cabedo, Nuria **FQO-113**
Cabezas, David **FQO-109**
Cabrera, Gabriela M. **PNB-21, PNB-37, PNB-52, PNB-90**
Cabrerizo, Franco M. **FQO-12, PNB-16**
Cagnoni, Alejandro J. **SO-163**
Caichug R., Daniela M. **FQO-13, FQO-14, FQO-19**
Cala Gómez, L. Javier **SO-26, SO-27**
Calgaro, Nicolás F. **SO-163**
Calmels, Juan José **SO-28, SO-105**
Calosso, Andrés **FQO-47**
Calvo, Natalia L. **FQO-75**

Cambiaso, Mariana L. **SO-84, PNB-17**
Caminos, Daniel A. **FQO-23, FQO-46**
Cámpora, Florencia **PNB-18, PNB-19**
Cano, María Emilia **SO-102, SO-103, SO-163**
Cantero, Juan. J. **SO-22**
Cañonero, Luciana **PNB-19**
Capozza, Giuliana **PNB-87**
Capurso, Matías **FQO-16**
Caputo, Maricel **FQO-17, PNB-20**
Caracciolo, Fernando Pablo **PNB-21, PNB-43**
Careaga, Valeria Pilar **PNB-22, PNB-27**
Carla Marino **SO-19**
Carlucci, Renzo **PNB-23, PNB-24**
Carrasco, Héctor **PNB-7, PNB-8**
Carraud, Luciano **SO-21**
Carreras, Javier G. **FQO-13, FQO-18, FQO-19**
Cartagena, Elena **PNB-25, PNB-26**
Carvalho, Paloma E. **SO-97**
Casalongue, Matías **PNB-81**
Cascardo, Cristian **SO-16**
Casero, Carina **PNB-82**
Castellanos Rodriguez, Diana M. **PNB-22, PNB-27**
Castro, Franco **FQO-20**
Castro, Gabriel **PNB-50**
Castro, María J. **SO-29**
Castro, Sandra B.R. **SO-97**
Castro-Godoy, Willber D. **SO-75, FQO-76**
Castro-Saavedra, Sebastián **SO-47**
Catalán, Mabel **SO-47**
Cavasotto, Claudio N. **FQO-30, PNB-45**
Ceballos, Noelia M. **SO-115**
Cecati, Francisco **PNB-14, PNB-28, PNB-64**
Ceccoli, Romina D. **PNB-12**
Celis-Plá, Paula **PNB-67**
Cerruti, Claudio **SO-113**
Cerutti-Serra, Lorenzo **SO-30**
Chahin, Pilar E. **SO-148**
Chavero, Andrés **PNB-36**

Chiarini, Franco **PNB-31**
Ciancia, Marina **PNB-6, PNB-29, PNB-39, PNB-86, PNB-97**
Ciarlantini, Matías S. **SO-66**
Cicetti, Soledad **SO-31**
Cina, Mariel **PNB-50**
Cingolani, Romina **FQO-21, PNB-30**
Clavero, Lucio R. **FQO-22, FQO-69**
Colasurdo, Diego D. **FQO-17, FQO-59, FQO-99**
Colinas, Pedro A. **SO-9, SO-13, SO-72, SO-130, SO-131, SO-158**
Colobbio, Maximiliano **SO-32, SO-127**
Colom, Esteban N. **SO-146**
Colomer, Juan Pablo **FQO-23, FQO-122**
Comba, María Betina **FQO-24**
Comin, María Julieta **SO-49, SO-159, PNB-38**
Comini, Marcelo A. **SO-62**
Conde, Romina S. **SO-33, FQO-129**
Contessi, Yamila **FQO-37, PNB-31**
Cori, Carmen **SO-5**
Cornier, Patricia G. **SO-95**
Corrà, Stefano **FQO-129**
Correa, N. Mariano **FQO-29, FQO-32, FQO-54, FQO-63, FQO-64, FQO-87, FQO-121**
Corregidor, Pablo F. **FQO-72**
Cortes, Diego **FQO-113**
Cortés, Iván **SO-34, SO-35, SO-110**
Cortes, Luciano **PNB-32**
Couto, Alicia S. **PNB-58, PNB-85**
Credi, Alberto **FQO-128, FQO-129**
Crespi, Ayelén F. **FQO-25**
Crespo Guridi, Carmela **PNB-19, PNB-33, PNB-34**
Crivelli, Ximena Blanco **PNB-3**
Cruz P., A. Felipe **FQO-26**
Cuellar, Mauricio **SO-100**
Cuellar, Micaela A. **SO-36, SO-45, SO-67**
Cuello, Ailén B. **SO-160**
Cundon, Cecilia C. **PNB-3**

D

D'Accorso, Norma B. **SO-37, SO-55, SO-57, SO-128**
D'Jonsiles, M. Fernanda **PNB-37, PNB-42, PNB-78, PNB-79, PNB-90**
Daglio, Yasmín **PNB-77**
Daher, Grysette **SO-144**
Dana, Alejandro L. **SO-134, PNB-45**
Dansey, M. Virginia **SO-38, SO-94, SO-134, PNB-95**
Dariozzi, Tomás **SO-160**
Dauban, Philippe **SO-122**
De Diego Saadia, Sheila I. **SO-39, FQO-27**
de la Sovera, Victoria **SO-40**
Del C. Rubio, Cecilia **PNB-80**
del Fueyo, M. Celeste **SO-41, SO-161**
Del Rosso, Pablo G. **SO-87, SO-88, SO-167, FQO-127**
Della Cagnoletta, Irina **FQO-28, FQO-116**
Della Rosa, Claudia D. **SO-42, SO-43**
Delpiccolo, Carina M. L. **SO-91, SO-118, SO-119**
Demmel, Gabriela I. **SO-22**
Deninotti, Rocío Belén **PNB-29**
Dezotti, Federico **SO-44, SO-86**
Di Chenna , Pablo H. **FQO-90, FQO-106, FQO-121**
Di Filippo, Juan I. **FQO-30**
Di Gresia, Gabriel E. **FQO-31, FQO-126, PNB-35**
Di Salvo, Florencia **FQO-79, PNB-72**
Di Toto Blessing, Lilian **PNB-26**
Díaz Apella, Mateo N. **PNB-56**
Diaz Gabutti, María Soledad **PNB-64**
Díaz M., Ana R. **PNB-7, PNB-8**
Díaz Panero, Miriángeles **SO-22**
Díaz Peña, Rocío **PNB-76**
Díaz Vázquez, Eva Daniela **SO-36, SO-45**
Díaz, Jimena E. **FQO-51**
Diaz, Katy **SO-108, SO-145, PNB-41, PNB-55, PNB-63**
Dib, Nahir **FQO-29, FQO-54, FQO-63**
Dibello, Estefanía **SO-62**
Dietrich, Roque C. **SO-69**

Dioni A, Arrieche **SO-152**
Dionisi, Hebe **PNB-77**
do Carmo, Hugo **SO-54**
Dómina, Tomás A. **SO-46, SO-117**
Dominguez, Catalina **FQO-24**
Domínguez, Rodrigo E. **FQO-48, FQO-58**
Domini, Claudia **SO-4, SO-28**
Donadel, Osvaldo Juan **PNB-36**
Donadío, Gandolfi **SO-66**
Donalle, Guidmar **PNB-37**
Donoso-Bustamante, Viviana **SO-47**
Donozo, Martina **PNB-89**
Dorn, Viviana **SO-138, FQO-16**
Duarte, Darío J. **FQO-39, FQO-130**
Duarte, Gerardo **SO-127**
Duchowicz, Pablo R. **FQO-57**
Duque, F. Melina **FQO-32**
Durán, Fernando J. **SO-97, SO-125, SO-134, SO-136, SO-137, SO-170, PNB-74**
Durán, Hebe A. **SO-16**
Durantini, Edgardo N. **SO-3**
Durantini, Andrés M. **FQO-81, FQO-82, FQO-103, FQO-112**
Durantini, Edgardo N. **FQO-7, FQO-47, FQO-60, FQO-82, FQO-92, FQO-112, PNB-59**
Durantini, Javier E. **PNB-59**
Duvet, Meline **PNB-41**
Dzijak, Rastislav **PNB-60**

E

Eceiza, Arantxa **SO-37**
Echeverria., Javier F. **SO-47**
Edighill, Sheila P. **FQO-98**
Edreira, Martín M. **SO-116, PNB-44, PNB-57**
El Ain, María Alexia **SO-48, SO-96, FQO-33**
Elhalem, Eleonora **SO-49, SO-159, PNB-38**
Enriz, Daniel **FQO-111, FQO-113**
Ensinck, Belén **PNB-28**
Erra-Balsells, Rosa **PNB-16**
Erra-Balsells, Rosa **FQO-34, FQO-115**

Errea, María Inés **SO-116, PNB-39, PNB-57**
Escalante, Andrea M. **SO-50**
Espeche, María J. **SO-51**
Espino, Magdalena **FQO-96**
Espinosa-Bustos, Christian **PNB-5, PNB-40, PNB-54**
Espinoza, Luis J. **SO-82, SO-108, PNB-41, PNB-55**
Esses, Daniel **PNB-43**
Esteche, Juliana **SO-14, SO-52**
Estenoz, Diana **SO-164**
Estévez, José M. **PNB-97**
Estrin, D. **PNB-46**
Eugui, Macarena **SO-53, SO-54**
Ezquerra Riega, Sergio D. **FQO-53, FQO-78**

F

Fabian, Lucas **SO-81, FQO-5**
Faghtmann, Jonas **SO-53**
Failla Salaverry, Valentina **FQO-78**
Falcone, R. Dario **FQO-26, FQO-29, FQO-32, FQO-43, FQO-55, FQO-63, FQO-100, FQO-105, FQO-121**
Faraoni, M. Belén **PNB-89**
Farrán, Daniel **FQO-51**
Fascio, Mirta L. **SO-37, SO-55, SO-57**
Fattobene, María P. **PNB-11**
Faundez, Mario **PNB-54**
Feld, Mariana **PNB-17**
Feresin, Gabriela E. **PNB-61, PNB-62**
Fernández Luna, Abril **SO-56, PNB-45, PNB-69**
Fernandez Varela, Romina **PNB-32, PNB-73**
Fernández, Gabriel **SO-54**
Fernández, Gabriela A. **SO-117**
Fernández, Gonzalo F. **FQO-35**
Fernández, José J. **PNB-7, PNB-8**
Fernández, José L. **FQO-71**
Fernández, Julián F. **PNB-42, PNB-43, PNB-74**
Fernández, Lucia Raquel **PNB-43, PNB-44, PNB-74**
Fernandez, Magdalena **SO-33**

Fernandez, María de los Á. **FQO-96**
Fernández, Mariana A. **FQO-36, FQO-68, FQO-103, FQO-118**
Fernández, Paula Virginia **PNB-29, PNB-39**
Ferrari, Gabriela **FQO-44**
Ferrayoli, Carlos G. **SO-151**
Ferrer Casal, Mariana **SO-49**
Ferrería Kreiter, Emilio **SO-57**
Ferretti, Cristian A. **SO-111, FQO-36, FQO-80, FQO-101, FQO-102, PNB-53**
Fidalgo, Daniela M. **SO-166**
Fiore, Esteban J. **SO-66**
Flores, Susana B. **SO-145**
Flores-González, Susana **PNB-71**
Flores-Muñoz, Carolina **PNB-80**
Forastieri, Pamela **PNB-68**
Foray, Gabriela **SO-151**
Foresi, Martina **FQO-36**
Formentín, Micaela **PNB-23**
Fornasier, Santiago J. **SO-48**
Fortuna, Antonio M. **PNB-3**
Fortunato, Graciela **FQO-11**
Fracaroli, Alejandro M. **SO-58, FQO-2, FQO-35, FQO-37, FQO-50**
Fraga, Guido G. **SO-59, SO-60**
Francke, Robert **SO-12**
Franco, Bruno A. **FQO-38**
Freije García, Fabricio **PNB-46, PNB-47**
Fuentes, Eduardo **SO-99**
Fuentes-Barros, Gonzalo **SO-47**
Funes, Matías **PNB-50**
Funes, Matías D. **FQO-103**
Fungo,Fernando **FQO-125**
Furlán, Ricardo L. E. **SO-50, FQO-104, PNB-81, PNB-87, PNB-91**

G

Gago, Gabriela **PNB-81**
Galaka, Tamila P. **SO-61**
Galarza, Carlos A. **FQO-39**
Galeazzi, Lucía **SO-63**

Galilea, Agustín **SO-2, SO-64**
Gallarato, Lucas **FQO-55**
Gallegari, Eduardo A. **PNB-66**
Gallello, L. **PNB-38**
Gallo, Facundo N. **PNB-48**
Gallo-Rodriguez, Carola **SO-5, SO-61**
Galván, María C. **SO-65**
Gamba, Lucía **FQO-11**
Gamenara, Daniela **SO-62**
Gancheff, Jorge S. **FQO-20**
Gandolfi Donadío, Lucía **SO-15, SO-159, SO-160**
Gandolfi, Lucía **SO-49, PNB-38**
Gantner, Melisa E. **SO-140**
Gaponer, Natalia **FQO-103**
Gara, Pedro M. David **FQO-115**
García Alvarez, Candela **PNB-29**
García D., Sara **PNB-8**
García Liñares, Guadalupe **PNB-46, PNB-47**
García Manzano, Eibber J. **SO-67**
García, Celina E. **FQO-111**
García, Cybele **PNB-48**
García, M. Beatriz **SO-41, SO-153, SO-161**
García, Manuela E. **PNB-1, PNB-2, PNB-31, PNB-82, PNB-92**
García, Mónica C. **FQO-37, PNB-1, PNB-31**
Garcia, Nancy L. **SO-55**
García-Einschlag, Fernando S. **FQO-12**
Garofalo, Federico M. **SO-68, SO-140**
Garrido, Mariano **SO-28**
Garro, Hugo Alejandro **SO-143, FQO-111, PNB-49, PNB-50**
Garro, María F. **PNB-49**
Gasser, Fátima B. **PNB-93**
Gastelu, Gabriela **FQO-40**
Gatti, P. **PNB-38**
Gavernet, Luciana **SO-140**
Gensch, Thomas **PNB-16**
Gerbino, Darío **SO-29**
Gervaldo, Miguel **FQO-47, FQO-48**
Giaimo, Lautaro **PNB-51**

Gil, German **PNB-31**
Gil, Raúl **PNB-49**
Gil, Santiago **SO-5**
Gilabert, Miguel **PNB-26**
Gilbert, Elangeni **SO-164**
Gimenez, Rocio **SO-69**
Giordano, Luciana **SO-7, SO-16, SO-56, FQO-4**
Giordano, Patricio G. Andres **FQO-78**
Giordano, Walter **FQO-55**
Giorgi, María Eugenia **SO-157**
Giudice, Agustina Daniela **PNB-52**
Giussi, Juan M. **SO-68, SO-69, SO-78**
Godeas, Alicia **PNB-21**
Gola, Gabriel F. **SO-1, SO-2, SO-139, FQO-8**
Gómez Blanco, Natalia **PNB-27, PNB-58**
Gómez Chávez, Leonardo **FQO-41, FQO-42**
Gomez, Federico J. V. **FQO-3**
Gonzales, Elizabeth G. **FQO-88**
González H., Alejandra **FQO-43**
González López, Edwin J. **FQO-47, FQO-48, FQO-82**
González, César **SO-82, SO-108**
González, Germán **PNB-76**
González, Hugo E. **SO-70**
González, Javier **FQO-73**
González, Jessica **PNB-77**
González, M. Laura **FQO-10**
González, M. Micaela **PNB-16**
González, Nicolás **SO-135**
González, Verónica E. **SO-71**
Gramajo, Hugo **PNB-81**
Granados, Alejandro M. **FQO-2, FQO-10, FQO-11, FQO-50**
Grbich, Mariana A. **FQO-88**
Grijalba, Pablo **PNB-90**
Groppi, Jessica **FQO-128**
Gruber, Nadia **FQO-51**
Gsponer, Natalia S. **FQO-7, PNB-59**
Guastavino, Javier **SO-164**
Guaymas, Omar E. **SO-14, SO-72**

Guido, Mario E. **PNB-2**
Guillermo D. Mazzolini y **SO-66**
Guntero, Vanina A. **FQO-45, PNB-53**
Gurgone, Lucía **SO-73, SO-74**
Gutierrez, Carolina G. **SO-156**
Gutierrez, Leandro Gabriel **FQO-45, FQO-101, FQO-102, PNB-53**
Gutiérrez, Lucas **FQO-111**
Gutiérrez, Margarita **SO-121**

H

Hegguilustoy, Claudia M. **SO-87, SO-88, SO-167, FQO-127**
Hellriegel, María Florencia **PNB-1**
Heredia, Adrián A. **SO-23, SO-48, SO-70, SO-75, SO-104, FQO-46**
Heredia, Daniel A. **FQO-47, FQO-48, FQO-60, FQO-81, FQO-82, FQO-112, PNB-59**
Heredia, Micaela D. **SO-36, SO-45**
Hermida, L. **PNB-38**
Hernández Zarta, Hector H. **FQO-49**
Hernández, I. **PNB-38**
Hernandez, Pamela A. **PNB-80**
Herrera Cano, Natividad **PNB-10, PNB-11**
Herrera, Santiago E. **SO-159**
Hidalgo, Melisa J. **FQO-39**
Higa, Jazmin **SO-76**
Hobsteter, Ariana W. **SO-18, SO-77**
Hornos-Carneiro, Maria F. **PNB-40**
Huck, Josefina **SO-85**
Huertas Navarro, Tatiana **SO-58, FQO-37**
Huertas, Tatiana A. **FQO-50**
Huggias, Sofia **FQO-94**
Hulla, Martin **FQO-40**

I

Ibáñez, Gabriela A. **FQO-86**
Iborra, Agustín **SO-68, SO-78**
Ibsen-Villagra, Dafne **PNB-54**
Iglesias, Luis E. **PNB-15, PNB-88**

Ignacio R. Battagliese **FQO-9**

Ignacio, Aznar **SO-9**

Ingold, Mariana **SO-79**

Irazoqui, Ana P. **SO-77**

Iribarren, Adolfo M. **SO-135, PNB-15, PNB-32, PNB-51, PNB-73, PNB-88**

J

Jara Gutiérrez, Carlos **PNB-67**

Jara, Walter E. **SO-80**

Jasinski, Gabriel **SO-81, FQO-5**

Javier A. Ramírez, **SO-66**

Jimenez, Liliana B. **SO-132, SO-133, FQO-6, FQO-123, FQO-124**

Jofré, Rosario V. **PNB-14**

Jørgensen, Karl Anker **SO-53**

Jorquera, Sebastián N. **SO-82, PNB-55**

K

Kaufman, Teodoro S. **SO-20, SO-21, SO-26, SO-27, SO-83, SO-110, SO-146, SO-154, SO-155, FQO-75**

Kilimciler, Natalia B. **SO-84, FQO-51**

Kolender, Adriana **SO-116, PNB-56, PNB-57**

König, Burkhard **SO-48**

Krivoy, Matías **PNB-23**

Kuhn Beldoménico , Marcela A **FQO-110**

Kumar, Nitin **FQO-40**

Kurina-Sanz, Macarela **PNB-14, PNB-28, PNB-64, PNB-65, PNB-66**

L

La Venia, Agustina **SO-98, SO-119, PNB-60**

Labadie, Guillermo R. **FQO-31, FQO-126, PNB-23, PNB-24, PNB-35, PNB-68, PNB-96**

Labadie, Natalia **SO-85, FQO-52**

Laborde, Lara **PNB-42**

Lafuente, Leticia **SO-52, PNB-51**

Lagucik Marquez, Lucrecia M. **FQO-3**

Lambri, Mariel A. **SO-86**

Landoni, Malena **PNB-58, PNB-85**

Lang, Karen L. **SO-97**
Lantaño, Beatriz **SO-33, FQO-53, FQO-107**
Lanteri, Mario **FQO-100**
Lantos, Irene **PNB-22**
Larghi, Enrique L. **SO-20, SO-21, SO-83, SO-146, SO-154, SO-155**
Larrea, Giuliana A. **PNB-59**
Laurella, Sergio L. **FQO-13, FQO-14, FQO-17, FQO-18, FQO-19, FQO-59, FQO-94, FQO-99, PNB-20**
Lavecchia, Martin J. **PNB-43**
Lázaro Martínez, Juan. M. **FQO-25, FQO-79**
Lazarte, Santiago R. **SO-87, SO-88, SO-167, FQO-127**
Le Pors, Macarena S. **SO-9, SO-158**
Ledesma, Gabriela N. **SO-21**
Ledesma, Marina **SO-14**
Leitofuter, Julieta N. **SO-41, SO-153, SO-161**
Leitzbach, Luisa **PNB-40**
Leporatti, Jorge **PNB-49, PNB-64**
Lépori, Cristian **FQO-26, FQO-54, FQO-55**
Lescano, Liz S. **PNB-87**
Lewkowicz, Elizabeth S. **SO-52, SO-135, PNB-32, PNB-51, PNB-73**
Leyria, Araceli M. **SO-115**
Lionello, Diego F. **FQO-75**
Lipari, Facundo S. **PNB-10**
Lisa, María-Natalia **PNB-24**
Llovera, Ligia J. **SO-89, SO-106, SO-107, SO-152**
Lo Fiego, Marcos J. **SO-18, SO-77, SO-105, SO-168**
Lobatto, I. **PNB-38**
Lobayan, Rosana **FQO-56, FQO-57, FQO-120**
Lobos Pessini, Alexandra **PNB-67**
López, Débora A. **FQO-58**
Lopez, Elías **FQO-59, FQO-99**
López, Federico D. **FQO-35**
López, Gloria V. **SO-40, SO-79**
López, Lina V. **SO-91**
López, Maribel **FQO-60**
López, Nancy I. **PNB-56**
López-Vidal, Martín G. **SO-90, SO-124**
Lorenzi, Paola Muratore **PNB-4**

Lorenzo, Fernando J. **SO-92**
Lucea, Claus Samuelsen **SO-4**
Lucena, Valentin **FQO-61**
Lucero, Valeria **SO-54**
Lucía Gandolfi Donadío **SO-114**
Luciano, Ezequiel R. **FQO-38, FQO-62**
Luna, Lorena C. **PNB-61, PNB-62**
Luna, M. Alejandra **FQO-54, FQO-63, FQO-64**
Luong, Martin **SO-128**

M

Machuca, Laura M. **SO-156**
MacLachlan, Mark **SO-144**
Macor, Lorena P. **FQO-47, FQO-48**
Macri, Guido **SO-125, SO-170**
Madrid, Alejandro M. **SO-100, SO-145, PNB-9, PNB-63, PNB-94**
Madrid-Villegas, Alejandro **PNB-67, PNB-71**
Magallanes Noguera, Cynthia **PNB-14, PNB-36, PNB-64**
Maggio, Ruben M. **SO-91**
Magrotti Messa, Luna **PNB-57**
Maidana, Lautaro **SO-135**
Maier, Marta S. **FQO-65, PNB-22, PNB-27**
Maldonado, Facundo L. **PNB-72**
Mamani, Javier A. **FQO-66**
Mancebo Aracil, Juan **SO-105, FQO-15, FQO-67**
Mancebo-Aracil, Juan **SO-28**
Mandolesi, Sandra D. **SO-92**
Mangione, María Inés **SO-165, FQO-125, PNB-19, PNB-33, PNB-34**
Mangone, Constanza **SO-153, SO-161**
Mansilla, Daniela. S. **SO-126**
Manta, Eduardo **SO-32, SO-127**
Manzano, Verónica E. **SO-37, SO-57, SO-120**
Manzi, Malena **SO-66**
Marcano Aguilera, Nelson D. **FQO-68**
Marcarino, Maribel O. **FQO-84**
Marchán García, Joaquín F. **SO-93**
Marder, N. Mariel **SO-112**

María Eugenia Giorgi, **SO-19**
María J. Comin **SO-66**
Marín Oliva, Laureano **SO-96, FQO-33**
Marín, Víctor **PNB-75**
Marino, Carla **SO-157**
Mario Lanteri, **SO-12**
Marquez, Agostina **PNB-48**
Martín, M. Guadalupe **FQO-69**
Martín, Sandra E. **SO-36, SO-45, SO-67, FQO-22, FQO-28, FQO-69, FQO-116**
Martínez D., Gerardo **SO-69**
Martinez Figueredo, Karla **SO-164**
Martinez, Antares **PNB-65, PNB-66**
Martínez, Francisco Agustín **PNB-36**
Martínez, Mario D. **SO-38, SO-94, FQO-70, FQO-74**
Martínez-Lobos, Manuel **PNB-67, PNB-71**
Martini, M. Florencia **SO-81, FQO-5, FQO-79**
Martini, M. Belén **FQO-1, FQO-71**
Martino, Romina **FQO-100**
Martiren, Nadia L. **SO-95**
Martorell, Martha **PNB-37, PNB-52**
Marzari, Gabriela L. **FQO-125**
Massad, Walter **FQO-44, FQO-110**
Mata, Ernesto G. **SO-91, SO-95, SO-123**
Matos, Taynara Simão **PNB-25**
Matulewicz, María C. **PNB-86**
Mazzeo, Agostina **SO-56**
McCormack, Walter **PNB-37, PNB-52**
Medeiros, Vanessa G. **SO-97**
Medina Alarcón , Rodolfo A. **FQO-72**
Medina, Sebastián A. **FQO-18**
Medrán, Noelia S. **SO-44, SO-98, PNB-68**
Mejía, Marjorie A. **FQO-76**
Melian, María Elisa **SO-32, SO-40, SO-127**
Mella, Camilo **PNB-75**
Mella, Jaime **FQO-109**
Mellado, Marco **FQO-73**
Mena, Leandro D. **SO-133, FQO-6**
Méndez Migliore, Tatiana **SO-109**

Méndez, Luciana **SO-123**
Mendioroz, Pamela **SO-29**
Menendez, Guillermo O. **SO-41**
Mesa, Juan M. **SO-62**
Messias, A. **PNB-46**
Mestre Ahumada, Verónica **SO-16**
Miguez, Claudio J. **SO-76**
Milanesio, M. Elisa **SO-71, FQO-7**
Miranda, María L. **PNB-84**
Misico, Rosana I. **SO-38, FQO-74**
Moglie, Yanina **SO-17, SO-18, SO-93, SO-101**
Moglioni, Albertina **SO-81, FQO-5, FQO-79**
Molfesa Kaczoruk, Carlos U. **SO-60**
Molina, Patricia **FQO-105**
Mollo, María Cruz **PNB-69**
Monroy-Cárdenas, Matías **SO-99**
Montalbetti, Carlos A. **PNB-47**
Montaña, M. Paulina **FQO-44**
Montecino-Garrido, Hector **SO-99**
Montenegro, Iván **SO-100, PNB-63, PNB-94**
Monti, Filippo **FQO-98**
Mora Flores, Erwin W. **FQO-97**
Mora, Nicolás **SO-121**
Morales, Ana **SO-100**
Morales-Guerrero, Sebastián **SO-101**
Moreno-Villaécija, Miguel A. **FQO-67**
Moroni, Aldana B. **FQO-75**
Morrone-Pozzuto, Pablo **SO-102, SO-103**
Moyano, Elizabeth L. **FQO-58**
Moyano, Fernando **FQO-43, FQO-64, FQO-87, FQO-105**
Moyano, María A. **PNB-4**
Moyna, Guillermo **SO-54**
Mundo Zuna, Juan C. **SO-75, SO-104, FQO-76**
Munguía, Beatriz **SO-32, SO-40, SO-127**
Muñoz-Nuñez, Evelyn **PNB-71, PNB-94**
Muñoz, Adriana Valeria **PNB-70**
Murguía, Marcelo C. **SO-156**
Murray, Ana Paula **PNB-13, PNB-89**

Musikant, Daniel **SO-116, PNB-57**

N

Nador, Fabiana **SO-4, SO-28, SO-105, FQO-15, FQO-16, FQO-67**
Naspi, Mariana Laura **PNB-72**
Navarro, Diego A. **FQO-21, PNB-30**
Nazzar, Agustín **FQO-80**
Negri, Martin **SO-57**
Nicotra, Viviana E. **PNB-1, PNB-2, PNB-82, PNB-92**
Nieves, Magdalena **SO-32, SO-40**
Nobile, Matías **PNB-51, PNB-73**
Nocchi, Nathàlia **PNB-8**
Noriega, Pablo **SO-111**
Novosad, Maira N. **SO-68**
Núñez, Gerard G. **SO-106, SO-107**
Nuñez, Maria E. **SO-82, SO-108, PNB-41, PNB-55**
Nygaard Lamhauge, Johannes **SO-53**

O

Ocampo, Romina A. **SO-92**
Ochoa, Diana V. **FQO-76**
Oggero, Julia **PNB-93**
Ojeda, Gonzalo A. **FQO-120**
Oksdath-Mansilla, Gabriela **SO-30, SO-70, SO-90, SO-104, SO-124, FQO-22, FQO-116, PNB-92**
Olea, Andrés F. **SO-89, SO-152**
Llalla-Cordova, Olimpia **PNB-61, PNB-62**
Olivera, María Silvina **SO-16**
Olmos Campo, Juan J. **FQO-77**
Ontivero, Georgina M. **SO-109**
Ontivero, Melina C. **SO-110**
Oppezzo, Guido A. **FQO-78, FQO-79**
Orden, Alejandro A. **PNB-65, PNB-66**
Orelli, Liliana R. **SO-84, FQO-51, PNB-17**
Ormachea, Carla M. **SO-111, FQO-80, FQO-101**
Ortega, Hugo H. **PNB-93**
Ortellado, Valentín I. **SO-60**

Ortiz, Javier E. **PNB-61, PNB-62**
Otero, Lisandro H. **SO-163**
Otero, Luis A. **FQO-48**
Otero,Marcelo J. **SO-1, PNB-83, PNB-84**

P

Pacciaroni, Adriana **PNB-82**
Pacheco, Daniel **FQO-20**
Pacheco, Gerónimo **SO-64**
Pachón Gómez, Erica M. **FQO-68**
Padró, Juan M. **SO-69**
Padrón, José M. **SO-79, PNB-7, PNB-8**
Paez, María D. **PNB-66**
Palacios, Yohana B. **FQO-47, FQO-81, FQO-82**
Palermo, Jorge Alejandro **SO-125, SO-170, PNB-42, PNB-43, PNB-44, PNB-74, PNB-78, PNB-79, PNB-95**
Palermo, Valeria **SO-112, SO-113**
Panuska, Camila **PNB-65**
Paolo, Luciano **SO-15, SO-114**
Parada Ríos, Patricio E. **SO-1**
Pardo-Baeza, Javier **PNB-7, PNB-8**
Parés, Virginia S. **PNB-81**
Pasquale, Gustavo **SO-113**
Passaglia, Lucas **FQO-83, FQO-84**
Pastore, Valentina **SO-112**
Patrick Enders, **SO-12**
Pava Gómez, Beatriz E. **FQO-85, FQO-86, PNB-19, PNB-34**
Paz, Cristian **PNB-75**
Pedraza Daza, Damián A. **FQO-125**
Pedroza, Luis Felipe **FQO-87**
Pegenaute, Malena **FQO-70**
Peláez, Walter J. **SO-115, FQO-88**
Pelazzo, Luciana **SO-116, PNB-76**
Pellegrinet, Silvina C. **SO-44, SO-85, SO-86, FQO-52**
Pellegrini M. , Luciana **FQO-26**
Pellerano, Roberto G. **FQO-39**
Peluso, Camila **FQO-78**
Peña García, Vicente L. **FQO-90**

Peña H., Pedro J. **FQO-89**
Peña Prada, Jhair **SO-58**
Pereira, Claudio A. **PNB-35**
Perez del Valle, Carlos **FQO-56**
Pérez Lannelongue, Pilar **SO-33**
Pérez, Concepción **PNB-13, PNB-43**
Perez, Facundo M. **SO-38**
Pérez, José A. **FQO-91**
Pérez, Liddier O. **SO-117**
Pérez, M. Eugenia **FQO-92**
Pérez, Miriam **SO-113**
Pérez-Mayoral, Elena **FQO-75**
Permingeat Squizatto, Caterina **SO-118, SO-119**
Pernicone, Agustín O. **SO-120**
Peruchena, Nelida M. **FQO-41, FQO-42, FQO-130**
Petelski, André N. **FQO-130**
Petenatti, Elisa M. **FQO-103**
Petrera, Erina **PNB-47**
Petroselli, Gabriela **FQO-115**
Pettinari, Julia **PNB-76**
Pfander, Carolina **SO-39**
Picco, Agustin S. **SO-77**
Pico Terrero, Martina **SO-52**
Pierella, Liliana B. **SO-115, FQO-88**
Pigni, Natalia B. **FQO-93**
Pila, Matías N. **FQO-94, FQO-95**
Pinho e Melo, Teresa M.V.D. **FQO-88**
Pinilla Peña, Diana C. **FQO-88**
Pino, Gustavo A. **FQO-33, FQO-123, FQO-124**
Pinochet, Mercedes **SO-121**
Piol, María Natalia **PNB-39**
Pisano, Pablo L. **FQO-96**
Piuri, Mariana **SO-136, SO-137**
Pizzio, Marianela G. **SO-122, SO-123**
Pladsbjerg Andresen, Signe Sofie **SO-53**
Plano, Fernanda **FQO-1, FQO-71**
Podio, Natalia S. **PNB-11**

Poliszuk, Andrea K. **FQO-65**
Politano, Fabrizio **SO-90, SO-124, FQO-116**
Polo Cuadrado, Efraín **SO-121**
Pomilio, Alicia B. **FQO-57**
Ponce, N. M. Andrea **PNB-77**
Ponzinibbio, Agustín **SO-14, SO-52, SO-59**
Poratto, María Catalina **FQO-14**
Porcal, Williams **SO-40, SO-79**
Postigo, Alberto **SO-11, SO-33, SO-104, SO-126, FQO-97, FQO-98, FQO-107, FQO-108, FQO-128, FQO-129**
Prieto, Iván Maximiliano **PNB-78, PNB-79**
Prucca, César **PNB-31**
Pucci, Graciela **PNB-70, PNB-72**
Puelles, M. **PNB-38**
Pugliese, Micaela B. **SO-94**
Puiatti, Marcelo **FQO-33, FQO-66**
Pulero, Gabriel **FQO-17, PNB-20**
Pungitore, Carlos R. **SO-143, FQO-111, PNB-50**

Q

Quindt, Matías I. **FQO-8, FQO-9**
Quinonez, Humberto **FQO-100**
Quiñoa, Guadalupe L. **FQO-59, FQO-99, PNB-72**
Quiñones, Natalia **PNB-80**

R

Raco, F. **PNB-38**
Rademacher, Mariana **SO-112**
Radivoy, Gabriel **SO-4, SO-17, SO-18, SO-28, SO-93, SO-105, SO-138, SO-149, SO-150, FQO-16, FQO-67**
Raffo, María Paula **PNB-29**
Raffo, Pablo A. **SO-68**
Rafti, Matias **FQO-35**
Ramallo, I. Ayelen **PNB-81, PNB-91**
Ramírez Faella, Nicolás A. **PNB-74**
Ramírez, Javier A. **SO-1,SO-2, SO-8, SO-64, SO-139, FQO-8, FQO-9**
Ramírez, Javiera V. **PNB-80**
Ramos, Dolores **SO-27**

Ramos, Juan C. **SO-32, SO-127, FQO-20**
Rampmaier, Robert **PNB-60**
Rask Østergaard, Anne **SO-53**
Ravaschino, Esteban **SO-76**
Recio Balsells, Alejandro Iván **PNB-82**
Reigada, Chantal **PNB-35**
Reinick, Ana P. **FQO-45, FQO-101, FQO-102**
Renfige, Melisa **FQO-47**
Rengifo C, Mayra G. **SO-125, SO-170**
Renna, Maria Sol **PNB-93**
Repetto, Evangelina **SO-80, SO-128, SO-129**
Restrepo Montoya, Ana C. **SO-37**
Reta, Guillermo **PNB-28**
Reynoso, Eugenia **FQO-64**
Riafrecha, Leonardo E. **SO-130, SO-131, SO-158**
Rial, Daniela V. **PNB-12**
Riccardo, Agostina **FQO-103**
Richmond, Victoria **PNB-83, PNB-84**
Ridi, Francesca **FQO-20**
Riera, Micaela B. **SO-50, FQO-104**
Rinaldoni, Ana N. **PNB-65**
Rincon, Ingrid J. **FQO-105**
Rivas, Carlos J. **SO-132, SO-133, FQO-123**
Rivas, Edgard A. **FQO-106**
Rivas, Luis E. **SO-134**
Riveira, Martín J. **SO-73, SO-74**
Rivelli, Sofia **SO-69**
Riveros, Julieta **SO-98**
Rizzo, Franco E. **SO-140**
Robirosa, Juan B. **PNB-44**
Robles, Aylén M. **SO-135**
Rodriguez Ramirez, Carlos **SO-55**
Rodriguez Ristau, Eugenia **PNB-82**
Rodríguez Sánchez, Rodrigo Antonio **PNB-86**
Rodriguez, Hernán B. **FQO-53, FQO-78, FQO-115**
Rodríguez, Juan B. **SO-39, SO-147, SO-148, FQO-27**
Rodriguez, M. Alejandra **PNB-21**

Rodriguez, Marisel **PNB-72**
Rodríguez, Maximiliano Nicolas **PNB-85**
Rodríguez-Franco, María I. **PNB-13, PNB-43**
Rodríguez-Núñez, Yeray A. **SO-10, SO-47**
Roguin, Leonor P. **SO-95**
Romanelli, Gustavo P. **SO-112, SO-113**
Romano, Arturo G. **PNB-17**
Romero, Ivan E. **FQO-107, FQO-108**
Romero, Juan J **SO-78**
Ronconi, Lisandro M. **SO-136,SO-137**
Rossi Fernández, Lucía **SO-138**
Rossi, Ezequiel **SO-116, PNB-57**
Rossi, Laura I. **SO-22, SO-51, SO-65, SO-162**
Rossi, Nicolás E. **SO-90**
Rossi, Paula V. **SO-139**
Ruatta, Santiago M. **SO-140**
Rubert, Aldo A. **SO-77**
Ruberto, Lucas **PNB-37, PNB-52**
Ruiz Hidalgo, José **PNB-26**
Ruiz Molina, Daniel **SO-105, FQO-15, FQO-67**
Ruiz, Danila L. **FQO-13, FQO-14, FQO-18, FQO-19, FQO-59, FQO-95**
Ruiz, Diego **SO-113**

S

Sabadini, Gianfranco **FQO-109**
Sacchetto, Julieta L. **FQO-110**
Saget, Tanguy **SO-122**
Sagrera, Gabriel J. **SO-141, SO-142**
Salas, Cristian O. **PNB-40**
Salazar, Mario O. **SO-50, FQO-104, PNB-87, PNB-91**
Saldaña, Jenny C. **SO-40**
Saldias, Marianela **FQO-73**
Salum, María L. **FQO-34**
Salvatore, Nicolás R. **PNB-88**
Sampietro, Diego A. **PNB-3**
Sanchez, Hernán D. **SO-143, FQO-111**
Sánchez, Marianela **FQO-100**

Sánchez, Miguel D. **SO-28**

Sánchez, P. **PNB-38**

Sánchez, Verónica M. **FQO-4**

Santamarina, Sofía C. **FQO-81, FQO-112**

Santiago, Cintia **SO-14, SO-59**

Santos, Leandro **SO-114, PNB-38**

Saralegi, Ainara **SO-37**

Sarotti, Ariel M. **SO-6, SO-31, SO-34, SO-35, SO-123, FQO-38, FQO-62, FQO-81, FQO-83, FQO-84, FQO-85, FQO-86, FQO-91, PNB-18, PNB-19, PNB-34**

Sasiambarrena, Leandro D. **SO-59, SO-60**

Sathicq, Á. Gabriel **SO-112, SO-113**

Saucedo, Luciano **PNB-75**

Saunier, Fabien **SO-57**

Savastano, Matteo **FQO-20**

Sayé, Melisa **PNB-35**

Scagnetti, Felipe **SO-74**

Scardino, Valeria **PNB-45**

Scardino, Valeria **FQO-30, PNB-45**

Schejter, Laura **PNB-78, PNB-79**

Schey, Aldana M. **PNB-19**

Schiavoni, María de las Mercedes **PNB-20**

Schiel, M. Ayelén **FQO-113**

Schiel, María A. **SO-168**

Schmidt De León, Tobías **FQO-34**

Seoane, Gustavo **SO-144, FQO-20**

Sergio Rillo; **SO-114**

Shmidt, M. Sol **FQO-78, FQO-79**

Siano, Gastón **FQO-114**

Siben, Braian Alberto **PNB-89**

Silbestri, Gustavo F. **SO-18, SO-77, SO-117, SO-168, FQO-87**

Siless, Gastón **PNB-21, PNB-43, PNB-90**

Silva Rodriguez, Oscar E. **FQO-115**

Silva, Fernando O. **FQO-2, FQO-68, FQO-118**

Silva, María F. **FQO-96**

Silva, Valentina **PNB-63**

Silva, Valentina P. **SO-145**

Silva-Pedrero, Valentina **PNB-71**

Silvera, Mauricio **SO-32, SO-127**
Silvestri, Gabriela Emilia **PNB-50**
Simonetti, Sebastián O. **SO-146, SO-155**
Siracusano, Gabriela **PNB-27**
Siri, Federico A. **FQO-94**
Soares, María I. L. **FQO-88**
Sobarzo -Sánchez, Eduardo **FQO-73**
Soffietti, Jésica B. **SO-42**
Sofia Caby, **SO-12**
Sofía L. Acebedo **SO-2**
Solís, Carlos **PNB-91**
Solis, Claudia A. **FQO-48**
Sonego, Juan M. **SO-147, SO-148**
Soria Castro, Silvia M. **SO-70, FQO-116**
Sortino, Maximiliano **PNB-18, PNB-34**
Sosa, Laura **FQO-41**
Soto, Mauricio **PNB-41, PNB-55**
Spanevello, Rolando A. **SO-165, FQO-85, FQO-86, FQO-125, PNB-18, PNB-19, PNB-33, PNB-34**
Spesia, Mariana B. **SO-3, SO-71**
Spinnenhirn, Erica D. **FQO-117**
Stabile, Santiago A. **SO-149, SO-150, SO-169**
Stark, Holger **PNB-40**
Stempin, Cinthia C. **PNB-1**
Stortz, Carlos A. **PNB-77**
Stratico, Dante N. **PNB-83**
Súarez, Alejandra G. **FQO-85, FQO-86, PNB-18, PNB-19, PNB-33, PNB-34**
Suarez, Rodrigo M. **PNB-44**
Suchetti, Laura F. **SO-151**
Suescun, Leopoldo **SO-79**
Sussulini, Alessandra **PNB-25**
Svetaz, Laura **PNB-18, PNB-34**
Szajnman, Sergio H. **SO-39, SO-147, SO-148, FQO-27, FQO-61, FQO-120**
Szewczuk, Nicolas A. **FQO-57**
Sznaider, Frank **FQO-21**

T

Taboada, Jesús L. **FQO-6**

Taborga, Lautaro L. **SO-89, SO-106, SO-107, SO-152, PNB-7, PNB-8**
Talevi, Alan **SO-140**
Tallini, Luciana **PNB-61, PNB-62**
Tallone, Juan Arata Lucía **SO-153**
Tapia-Venegas, Estela **PNB-67**
Téllez, Jhoan F. **FQO-58**
Tempesti, Tomás C. **SO-151**
Terán, Mariella **SO-25**
Terrazas, Karen A. **SO-140**
Testero, Sebastián A. **SO-20, SO-21, SO-46, SO-117**
Thobokholt, Elida N. **SO-154, SO-155**
Tibaldi Bollati, Maria Luz **PNB-92**
Tilve, Mariano J. **SO-61**
Tiscornia, Ana Lisa **SO-153**
Tissera, Carolina E. **FQO-118**
Todaro, Laura B. **PNB-19**
Todino, Sofia **SO-92**
Tognotti, Gerónimo **SO-156**
Tomasini, Eugenia **PNB-27**
Toniolo, Marcos **FQO-119**
Toro Melgarejo, Linda **SO-157**
Torres Barroso, Loydel **SO-33**
Torres Castaño, Josué M. **SO-158**
Torres, Ana M. **FQO-120**
Torres, Denisse Ochoa **PNB-39**
Torres, Jazmín **FQO-37, PNB-31**
Torres, Julia **SO-63**
Torrico, Silvana N. **FQO-120**
Tortarolo, Sebastián **SO-22**
Torviso, M. Rosario **SO-126**
Tosso, Rodrigo **FQO-113**
Touloumdjian, Carolina S. **SO-159, SO-160**
Toum, Yamili **SO-161**
Tovar, John J. **SO-162**
Tovar, Miguel A. **FQO-121**
Traffano-Schiffo, M. Victoria **FQO-117**
Tribelli, Paula M. **PNB-56**

U

Uberman, Paula M.	**SO-36, SO-45, FQO-22, FQO-28, FQO-69, FQO-116**
Uhrig, María Laura	**SO-102, SO-103, SO-163, FQO-90, FQO-97, FQO-121**
Uranga, Jorge	**SO-109, FQO-3, FQO-22, FQO-40**
Urban, Lucía Victoria	**FQO-122**
Urdaneta, Andrés R.	**FQO-123, FQO-124**
Uriburu, María L.	**PNB-74**
Alejandro J. Urtreger,	**PNB-19**

V

Vaillard, Santiago E.	**SO-164, FQO-101, PNB-93**
Vaillard, Victoria	**SO-164, PNB-93**
Valdés, Francisca J.	**PNB-94**
Valdés-Navarro, Francisca	**PNB-71**
Valdez, Maria Belén	**PNB-95**
Valino, Ana	**PNB-32**
Vallejos, Margarita M.	**FQO-27, FQO-31, FQO-117, FQO-120, FQO-126, PNB-68, PNB-96**
Vanthuyne, Nicolas	**FQO-51**
Vardé, Mariana	**SO-129**
Varela Gamarnik, Sol	**PNB-90**
Varela, Oscar	**SO-80, SO-116, SO-120,SO-129**
Vargas, Darío	**SO-9, SO-158**
Vargas, Didier F.	**SO-20, SO-83**
Vargas, Elías	**FQO-67**
Vásquez, Ivana R.	**SO-131**
Vázquez, Ana M.	**SO-22, FQO-10**
Vazquez, Darián	**SO-165, FQO-125**
Vázquez, Tamara J. B.	**SO-166**
Vazzana, Juliana	**SO-29**
Vega Sigler, Ana A.	**FQO-63**
Vega, Daniel	**FQO-25**
Vega, Daniel R.	**FQO-75**
Vega, Enrique	**PNB-50**
Vega, Isabel N	**SO-68, SO-69, SO-78**
Vega-Hissi, Esteban G.	**FQO-111**

Veglia, Alicia V. **FQO-49, FQO-89**
Veiga, Nicolas **SO-144**
Velazco, Federico J. **FQO-88**
Vélez, Camila T. **PNB-11**
Vella, Camila **SO-137**
Vera, Daniela B. **SO-66**
Verni, María C. **PNB-25**
Vieyra, Cintia **SO-143**
Villarreal, Micaela A. **FQO-23**
Villarreal-Parra, Miguel R. **FQO-126, PNB-96**
Villarruel, Fernando D. **FQO-12**
Villaverde, Marcela **PNB-19**
Villella, Franco N. **FQO-74**
Villena, Joan **PNB-67**
Viola Aprea, Tobías **SO-148**
Virkel, Agustín I. **SO-87, SO-88, SO-167, FQO-127**
Vita, Diana E. **SO-168**
Vitale, Cristian A. **SO-169**
Vizoso-Pinto, María G. **PNB-16**
Volpe, María A. **SO-29**
Vrábel, Milan **PNB-60**
Vullo, Diana **PNB-58**

W

Wagner, Paula M. **PNB-2**
Weinstein-Oppenheimer, Caroline R. **PNB-80**
Wunderlin, Daniel A. **PNB-10, PNB-11**

Y

Yacovone, Cristel I. **SO-2**
Yañuk, Juan G. **FQO-12**
Ybarra, Gabriel O. **FQO-65**
Yerien, Damian E. **SO-11, SO-33, FQO-98, FQO-128, FQO-129**

Z

Zacarías, Silvia M. **PNB-93**

Zacconi, Flavia C. **SO-101**

Zalazar, María F. **FQO-130**

Zanardi, María M. **SO-6, FQO-24, FQO-38, FQO-62, FQO-83, FQO-84, FQO-91**

Zavala, Jorge A. **PNB-6**

Zelaya Alvarez, Victor Martín **PNB-97**