

# ●●● Química Medicinal

---

Pósters



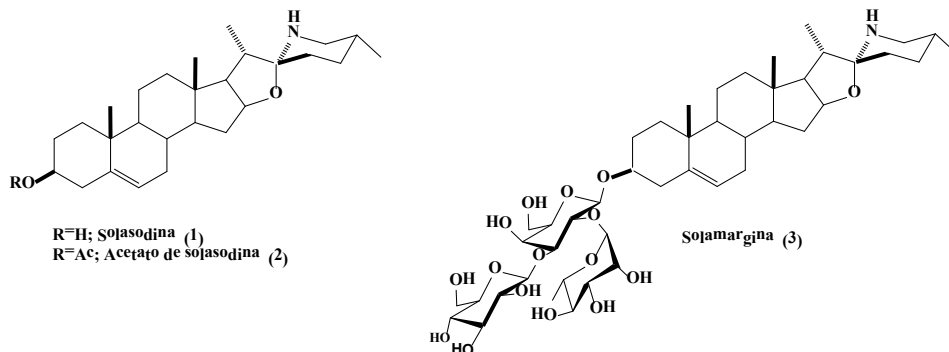
## SÍNTESIS EFICIENTE DE SOLASODINA: IMPORTANTE ALCALOIDE CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Víctor Hugo Rosas Caselis, Ma. Alejandra Cortés Percino, Diego Armando López De la Cruz, José Luis Vega Baez, **Socorro Meza Reyes**, Sara Montiel Smith

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Ciencias Químicas. Ciudad Universitaria. Av. San Claudio esq. Blvd. 14 sur. Puebla, Pue., C. P. 72570. Tel/Fax: (01-222) 229-5500 ext. 7382; jose.vega@correo.buap.mx; maria.meza@correo.buap.mx

### INTRODUCCIÓN

La solasodina (1), acetato de solasodina (2) y solamargina (3) son alcaloides esteroidales que presentan diversas actividades biológicas, tienen en común una cadena aminoespírocetálica. La solasodina ha mostrado actividad antiproliferativa [1], neurogénesis [2], antiinflamatoria [3] y anticonvulsivante [4]. En el caso del acetato de solasodina se ha propuesto un mecanismo que involucra la apertura de la cadena aminoespírocetálica para explicar la alquilación del DNA en su actividad antiproliferativa [5].



Debido a la importancia que presentan los alcaloides esteroidales como la solasodina, y su limitada obtención a partir de sus fuentes naturales (0.03%), se hace necesario el desarrollo de una metodología que permita su obtención en cantidades significativas y costos accesibles.

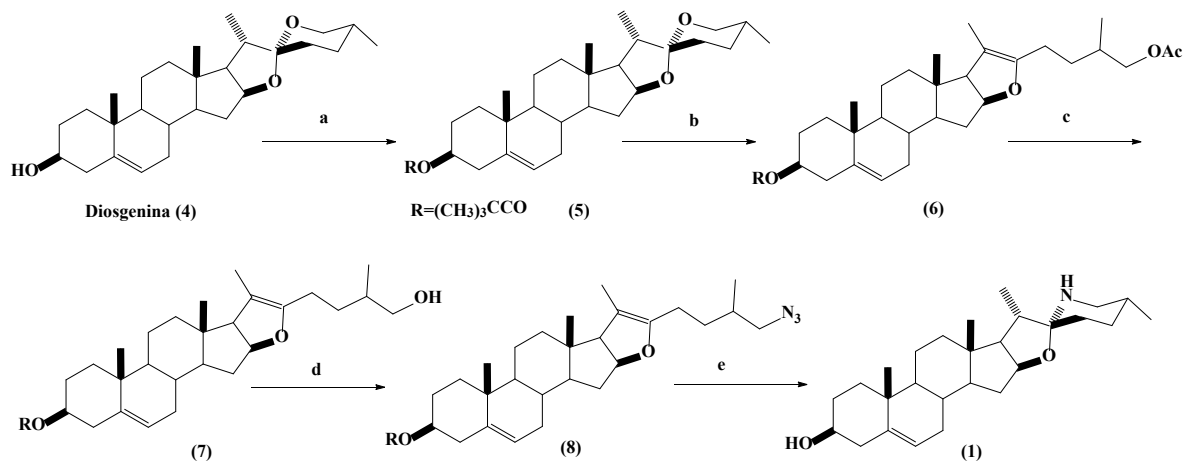
En el presente trabajo se expondrá una nueva metodología para preparar solasodina (1), en condiciones de reacción más favorables a los reportados en la literatura [6].

### METODOLOGÍA

Se inicia con la protección del hidroxilo de C-3 de la diosgenina (4), a continuación la apertura regioselectiva de la cadena espírocetálica, seguida de una hidrólisis selectiva del acetato en C-26. La posterior mesilación del grupo hidroxilo de 7 y su tratamiento con NaN<sub>3</sub> condujo a 8. Finalmente la hidrólisis básica seguida de la reducción condujo a la solasodina (1).

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la primera etapa se realizó una esterificación de la posición 3 de la diosgenina (4) para obtener 5, a continuación la apertura de la cadena espírocetálica con anhídrido acético-trifluoroacético (ATFAA) y BF<sub>3</sub> condujo a 6, el producto de la reacción por no ser muy estable se sometió inmediatamente a hidrólisis para generar 7. A continuación la mesilación del hidroxilo seguida del tratamiento con NaN<sub>3</sub> / DMF generó 8. Finalmente al tratar 8 primero con KOH en metanol acuoso y posteriormente por medio de una reducción se obtiene solasodina (1, esquema 1).



a.  $(CH_3)_3CCOCl$ , Py, T. amb (rend. cuantitativo).; b. ATFAA,  $BF_3 \cdot OEt_2$ ,  $CH_2Cl_2$ , T. amb. (90%); c. KOH, MeOH/ $H_2O$ , 5 °C (93%); d. (i)  $CH_3SO_2Cl$ ,  $N(C_2H_5)_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , 3 °C (95%); (ii)  $NaN_3$ , DMF, 60 °C (92%); e. (i) NaOH, MeOH/ $H_2O$  (98%); (ii). NaI,  $(CH_3)_3SiCl$ ,  $Na_2S_2O_3$  (80%).

## CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la síntesis de la solasodina (1) a partir de diosgenina (4) en condiciones accesibles con un rendimiento global del 57%.

## AGRADECIMIENTOS

A la VIEP, BUAP

## BIBLIOGRAFÍA

- Lee, K. R.; Kozukue, N.; Han, J. S.; Park, J. H.; Chang, E.Y.; Baek, E. J.; Chang, J.S.; Friedman, M. J. *Agric. Food. Chem.* 2004, 52, 2832.
- Lecanu, L.; Hashim, A. I.; McCourty, A.; Giscos-Douriez, I.; Dinca, I.; Yao, W.; Vicini, S.; Szabo, G.; Erdeyli, F.; Greeson, J.; Papadopoulos, V. *Neuroscience* 2011, 183, 251.
- Pandurangan, A.; Khosa, R.L.; Hemaltha, S. *Nat. Prod. Res.* 2011, 25, 1132.
- Chauhan, K.; Sheth, N.; Ranpariya, V.; Parmar, S. *Pharm. Biol.* 2011, 49, 194.
- Kim, Y. C.; Che, Q. M.; Gunatilaka, A. A.; Kingston, D.G. *J. Nat. Prod.* 1996, 59, 283.
- a) Kou, Y.; Koag, M.; Cheun, Y.; Shin, A.; Lee, S. *Steroids* 2012, 77, 1069 b) Zhang, G.; Shen, S.; Lei, M.; Hu, L. *Tetrahedron* 2011, 67, 5894.



## SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE NUEVAS PIRAZOLINAS ESTEROIDALES

Anabel Romero López<sup>1</sup>, Sara Montiel Smith<sup>1</sup>, Socorro Meza Reyes<sup>1</sup>, Penélope Merino Montiel<sup>1</sup>, Joelle Dubois<sup>2</sup>, Oscar López<sup>3</sup>

1. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Ciencias Químicas. Ciudad Universitaria. Av. San Claudio esq. Blvd. 14 sur. Puebla, Pue., C. P. 72570. Tel/Fax: (01-222) 229-5500 ext. 7382; maria.montiel@correo.buap.mx
2. Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, Av. De la Terrasse SN, 91190 Gif-sur-Yvette, Francia
3. Facultad de Química, Universidad de Sevilla, Profesor García González 1. C.P. 41012 Sevilla, España

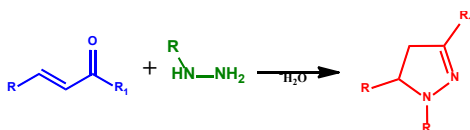
### INTRODUCCIÓN

Los esteroides representan la más importante clase de moléculas reguladoras que han surgido en el proceso de evolución de los organismos vivos por tal razón han atraído la atención de bioquímicos, endocrinólogos, médicos, químicos y farmacólogos.<sup>1</sup> Los derivados esteroidales conteniendo un heterociclo de pirazolina poseen propiedades farmacológicas muy diversas tales como: antiinflamatorias, anticancerígenas, antireumatóides, antiparasitarias, y antiparkinsonianas.<sup>2</sup> Por otra parte, a partir de la identificación de la proteína farnesiltransferasa (Ftasa) y del conocimiento de su mecanismo de acción, ésta se convirtió en un objetivo terapéutico prometedor para el tratamiento del cáncer, así como un importante blanco para enfermedades parasitarias.<sup>3</sup> Los inhibidores de la Ftasa tienen una gran diversidad estructural y entre ellos se encuentran algunos compuestos con estructuras análogas a los esteroides.<sup>4</sup> Adicionalmente, algunas estructuras esteroidales con heterociclos nitrogenados resultaron tener una interesante actividad antioxidativa.<sup>5</sup>

Observando la importancia terapéutica de los heterociclos esteroidales, nosotros reportamos la síntesis de nuevas pirazolinas.

### METODOLOGÍA

Para sintetizar el núcleo de pirazolina realizamos la condensación de carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados esteroidales y compuestos 1,2 binucleofílicos, esquema 1.



Esquema 1. Síntesis del grupo pirazolina.

Los derivados cetónicos  $\alpha,\beta$ -insaturados se prepararon a partir de la acetólisis de la diosgenina.<sup>6</sup> Posteriormente estos fueron tratados a reflujo por 3 h con acetato de hidracina y ácido acético para llevar a cabo la cicloadición.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se obtuvieron los compuestos 1-4 (figura 1) con rendimientos del 80 al 70%. La estructura de estos nuevos derivados fue establecida por diferentes métodos espectroscópicos como RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, experimentos de 2D, IR, espectrometría de masas de alta resolución.

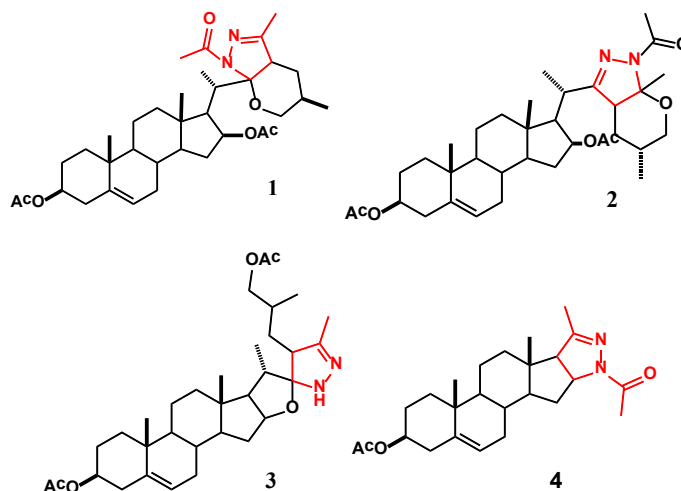


Figura 1. Estructura de las pirazolinas esteroidales sintetizadas.

Se determinó la actividad enzimática de los derivados 1-4, utilizando Ftasa humana y de *Trypanosoma brucei*. Esta prueba se efectuó sobre placas multipuntos, utilizando la enzima correspondiente combinada con el péptido dansilGCVLS como sustrato. Los resultados enzimáticos muestran que los productos son activadores de esta enzima a excepción del derivado 4 que presenta un 16% de inhibición. Por otra parte se realizaron diferentes ensayos para evaluar la actividad antioxidativa: Captación de radicales libres (método del DPPH),<sup>7</sup> Captación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,<sup>8</sup> Inhibición de la peroxidación de lípidos (método del tiocianato férrico, FTC)<sup>9</sup> y Captación de óxido nítrico (NO).<sup>10</sup> La actividad de los derivados 1-4 para los primeros tres ensayos fue nula, mientras en el ensayo de captación de óxido nítrico presentan valores entre 26 y 14% de inhibición.

## CONCLUSIONES

Se diseñaron, sintetizaron y evaluaron biológicamente cuatro nuevas pirazolinas esteroidales. Aunque los resultados de la evaluación biológica muestran una baja actividad inhibitoria, esto nos permite diseñar nuevas modificaciones estructurales con el objetivo de mejorar dicha actividad, en principio se observa que el derivado que contiene el heterociclo fusionado al esqueleto esteroide 4 presenta una mayor actividad como inhibidor en ambos ensayos.

## FINANCIAMIENTO

VIIEP-BUAP.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stulov SV, Misharin YA. *Chem. Heterocyc. Comp.* 2013, 48, 1431
2. a) Mohareb RM, Al-Omran F. *Steroids* 2012, 77, 1551. b) Mohamed RN, Abdelhalim MM, Kharawy AY, Elmegeed AG, Abdel-Salam ME. *Steroids* 2012, 77, 1469. c) Amr AE, Hegab MI, Ibrahim AA, Abdalah MM, *Monatsch Chem* 2003, 134, 1395.
3. Bosc D, Lethu S, Mouray E, Grellier P, Dubois J. *Med Chem Comm* 2012, 3, 1512, y referencias ahí citadas.
4. Snip E, Koumoto K, Shinkai S. *Tetrahedron* 2002, 8863.
5. Mohamed NR, Abdelhalim M M, Khadrawy YA, Elmegeed GA, Abdel-Salam OME. *Steroids* 2012, 77, 1469–1476.
6. Meza-Reyes S, Sandoval-Ramirez J, Montiel-Smith S. et al. *Arkivoc* 2005 (vi) 307.
7. Cefarelli G, D'Abrosca B, Fiorentino A, Izzo A, Mastellone C, Pacifico S, Piscopo V, *J. Agric Food Chem.* **2006**, 54, 803–809.
8. Bahorun T, Gressier B, Trotin F, Brunet C, Dine T, Luyckx M, Vasseur J, Cazin JC, Pinkas M, *Arzneim Forsch* **1996**, 46, 1086–1089.
9. Olszewska MA, Presler A, Michel P. *Molecules* **2012**, 17, 3093–3113.
10. Garratt DC. *The Quantitative Analysis of Drugs*, Chapman and Hall Ltd, Japan, **1964**, 456–458.



## OBTENCIÓN DE GLUCOSILSELENOCARBAMATOS DE ALQUILO Y GLUCOSILSELENOUREAS DERIVADAS DE AMINOÁCIDOS. EVALUACIÓN COMO AGENTES ANTIOXIDANTES

Penélope Merino-Montiel<sup>1</sup>, Sara Montiel Smith<sup>1</sup>, José Luis Vega Baez<sup>1</sup>, José G. Fernández-Bolaños<sup>2</sup>, Óscar López<sup>2</sup>

1. Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Bvd. 14 Sur y Av. San Claudio, Ciudad Universitaria, Col. San Manuel, C.P. 72570 Puebla, Pue. Tel: +52 (222) 2295500 ext.7382; pnlp.merino@gmail.com
2. Facultad de Química, Universidad de Sevilla. Profesor García González 1. C.P.41012 Sevilla, España

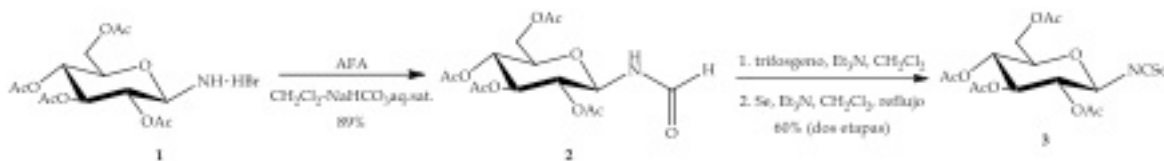
### INTRODUCCIÓN

Las especies reactivas del oxígeno (ROS), tales como radicales libres, aniones superóxido, hidroperóxidos o peróxidos orgánicos, entre otros, son subproductos del metabolismo celular endógeno. Algunas de estas especies como los radicales libres, están involucradas en procesos biológicos críticos cuando se encuentran en bajas concentraciones,<sup>1</sup> por ejemplo como transcritores genéticos.<sup>2</sup>

Sin embargo, cuando se rompe el equilibrio entre la especies prooxidantes, ROS, y las defensas antioxidantes naturales, se genera una acumulación de estas especies que resulta en un estado celular conocido como estrés oxidativo.<sup>3</sup> La formación excesiva de ROS ocasiona un deterioro en la células, y ha sido relacionado con la degradación de biomoléculas cruciales.<sup>4</sup> El estrés oxidativo ha sido relacionado con el desarrollo de inflamaciones crónicas,<sup>4</sup> y como resultado, de enfermedades como cáncer,<sup>5</sup> o desórdenes neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer.<sup>6</sup>

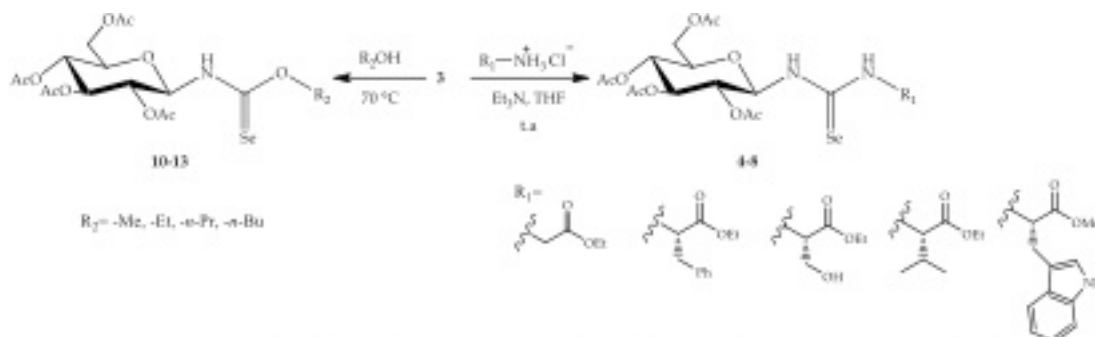
### METODOLOGÍA

En la presente comunicación se describe la síntesis de una familia de glucosilselenocarbamatos y de glucosilselenoureas derivadas de L-aminoácidos naturales, a partir un glicosiliselenocianato 3; dicho compuesto se obtiene a partir del hidrobromuro de β-D-glucopiranosilamina tetra O-acetilado 1 en una ruta sintética de 3 pasos (esquema 1).



Esquema 1. Síntesis del isoselenocianato 3

A continuación se llevó a cabo el acoplamiento del isoselenocianato 3 con aminoésteres derivados de L-aminoácidos naturales para la formación de las glucopiranosil selenoureas O-acetiladas 4-9. Por otra parte, se hizo reaccionar el isoselenocianato 3 con diferentes alcoholes alifáticos, para formar los selenocarbamatos 10-13 (esquema 2).



**Esquema 2.** Síntesis de glicosilselenoureas y glicosilselenocarbamatos derivados de azúcar

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de las selenoureas de azúcar transcurrió a temperatura ambiente y con buenos rendimientos; la obtención de los selenocarbamatos se llevó a cabo de forma cuantitativa.

Se realizaron cuatro ensayos diferentes de antioxidación: captadores de radicales libres (ensayo del DPPH), captadores de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ensayo de peroxidación de lípidos (método del tiocianato férrico, FTC) y ensayo de actividad como mimético de la glutatión peroxidasa. En todos los ensayos las glicosilselenoureas y los glicosilcarbamatos mostraron una buena actividad como agentes antioxidantes, en algunos casos mejorando la actividad de antioxidantes conocidos tales como el BHT, ácido ascórbico o Trolox (figura 1).<sup>7</sup>

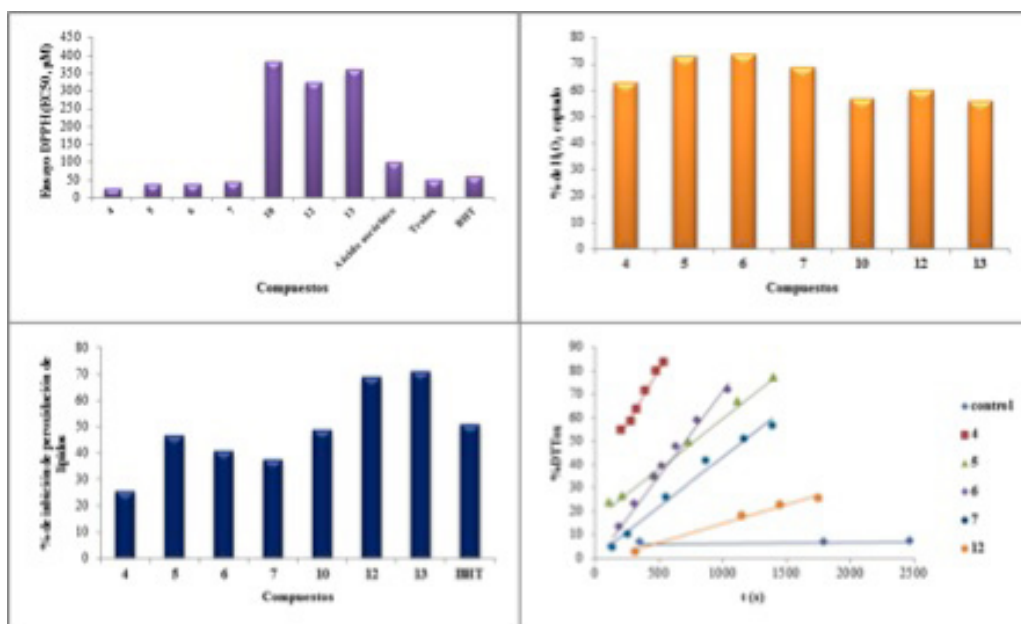


Figura 1. Actividad antioxidante de glicosilselenoureas y glicosilselenocarbamatos



## CONCLUSIONES

Hemos llevado a cabo la preparación de dos diferentes familias de seleno-derivados: selenocarbamatos y selenoureas, que pueden considerarse como peptidomiméticos ya que contienen un residuo sacarídico conectado a un derivado de un aminoácido natural por medio de un enlace selenoureido. Se puso a prueba la capacidad antioxidante de los compuestos sintetizados, observándose que un gran número de ellos presentan una potente actividad ante diferentes procesos oxidativos.

## FINANCIAMIENTO

Agradecemos a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, a la Dirección General de Investigación de España, (CTQ2008 02813), y a la Junta de Andalucía (FQM-134) por el apoyo financiero.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dröge, W., *Physiol.Rev.* 2002, 82, 47–95.
2. Fang, Y.-Z., Yang, S., Wu, G., *Nutrition* 2002, 18, 872–879.
3. Kohen, R., Nyska, A., *Toxicol. Pathol.* 2002, 30, 620–650.
4. Reuter, S., Gupta, S.C., Chaturvedi, M.M., Aggarwal, B.B., *Free Radic. Biol. Med.* 2010, 49, 1603–1616.
5. Grek, C.L., Tew, K.D., *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010, 10, 362–368.
6. Butterfield, D.A., Perluigi, M., Sultana, R., *Eur. J. Pharmacol.* 2006, 545, 39–50.
7. Merino-Montiel, P.; Maza, S.; Martos, S.; López, Ó.; Maya, I.; Fernández-Bolaños, J. G. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013, 48, 582-592.





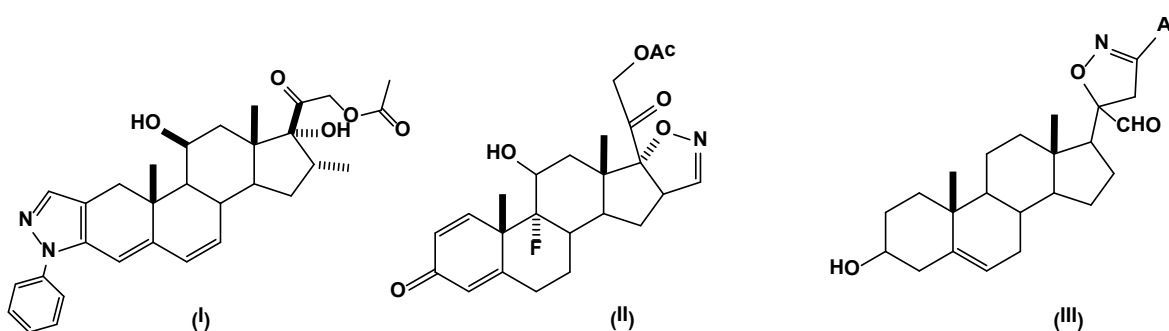
## SÍNTESIS DE 1,2-ISOXAZOLINA ESTEROIDAL CON POTENCIAL BIOLÓGICO

**Ailed Verónica Arenas González**, Luis Antonio Méndez, Alma Griselda Fuentes Aguilar,  
José Guadalupe Tepale Castillo, Socorro Meza Reyes, José Luis Vega Báez

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Ciencias Químicas. Ciudad Universitaria. Av. San Claudio esq. Blvd. 14 Sur. Puebla, Pue., C.P. 72570. Tel/Fax: (01-222) 229-5500 ext. 2838; ailed\_ag@hotmail.com

### INTRODUCCIÓN

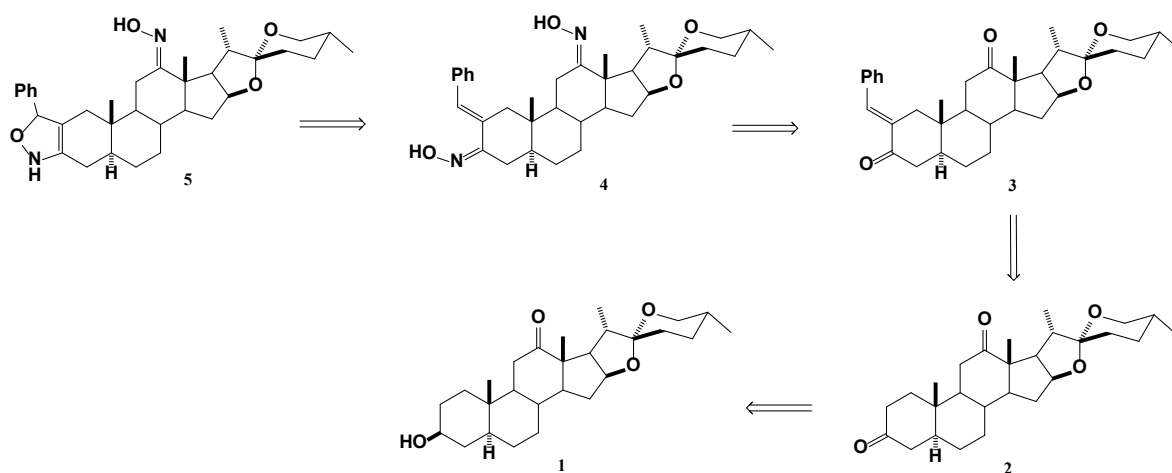
Los esteroides siempre han atraído una atención considerable por ser una clase fundamental de moléculas de potencial actividad biológica y además son importante intermediarios en la síntesis de compuestos polifuncionales. Su gran importancia científica y clínica está bien validada [1]. Derivados esteroidales de isoxazol e isoxazolinas esteroidales son una clase importante de compuestos que contienen heterociclos con nitrógeno y oxígeno y que han mostrado diversas actividades biológicas importantes, son ampliamente utilizados como intermediarios clave en la preparación de productos naturales y estructuras relacionadas [2], además de compuestos de interés en las industrias farmacéutica y en agricultura [3]. Se encuentran reportadas diversas rutas de síntesis para la preparación de derivados esteroidales fusionados a heterociclos de 5 miembros con N y O [4].



Debido a la importancia que tienen estos compuestos se tiene el interés en generar nuevos derivados con potencialidad biológica. Por lo que el presente trabajo se enfocó en desarrollar nuevos métodos sintéticos para proporcionar una amplia variedad de derivados esteroidales con heteroátomos en el núcleo esteroideal.

### METODOLOGÍA

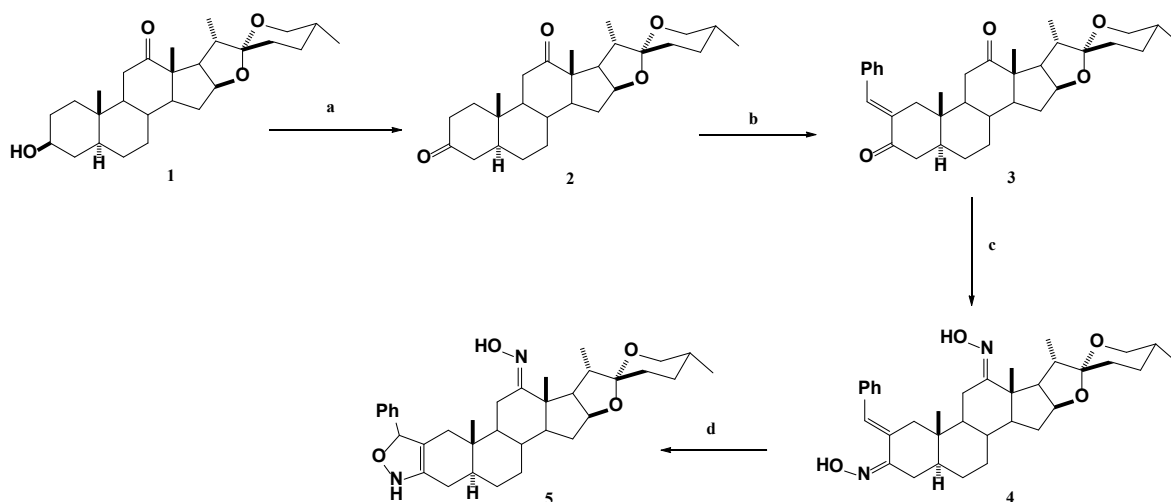
Este trabajo, se presenta una nueva ruta sintética para obtener nuevos derivados esteroidales fusionados a heterociclos con posible actividad biológica, empleando como materia prima en nuestra síntesis fue la hecogenina 1 el esquema retrosintético planteado para la síntesis de 5, se propone a continuación (Esquema 1).



Esquema 1: Retrosíntesis para la obtención de nuevos esteroidales con heterocíclicos.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El trabajo se inicia con la obtención de un derivado esteroideal con un heterociclo de 1,2-isoxazolino en el anillo A, la síntesis se inició con la oxidación de Jones de la hecogenina 1, para generar la hecogenona 2 obteniendo un rendimiento del 85 %, posteriormente se realizó una condensación aldólica con benzaldehído para obtener el derivado carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado 3 con un rendimiento cuantitativo, posteriormente se trató con  $\text{NH}_2\text{OH}$ .  $\text{HCl}$  y  $\text{CH}_3\text{COONa}$  para generar la dioxima correspondientes 4 con un rendimiento cuantitativo, que es un intermediario útil para formar el heterociclo correspondiente 5 (Esquema 2). Los derivados 2-5 se caracterizaron debidamente por RMN 1D y 2D.



Esquema 2: Síntesis de la isoxazolina esteroideal 5.

a. Reactivo de Jones, T. amb.; b. Benzaldehído,  $\text{KOH}$  10 %,  $\text{EtOH}$ , T. amb.; c.  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{CH}_3\text{COONa}$ , reflujo 4 hrs.; d.  $\text{MeONa}$ ,  $\text{MEOH}$

## CONCLUSIONES

Se diseñó una ruta sintética para generar un derivado esteroideal de la hecogenina con un anillo 1,2-isoxazolino en el anillo A. Esta metodología será útil para sintetizar otros derivados esteroidales que contengan heterociclos sobre los diversos anillos del núcleo esteroideal, utilizando diferentes derivados esteroides.

## AGRADECIMIENTOS

A la VIEP, BUAP

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Handratta, V. D.; Vasaitis, T. S.; Njar, V. C. O.; Gediya, L. K.; et al. *J. Med. Chem.* 2005; 48, 2972.
- [2] Krieg R, Wyrwa R, Möllmann U, Görls H, Schönecker B. *Steroids* 1998; 63, 531.
- [3] Litvinovskaya RP, Drach SV, Khripach VA. *Mendeleev Commun* 1995; 5, 215.
- [4] a) Drach, S. V.; Litvinovskaya, R. P.; Khripach, V.A. *Chem. Hetero. Compds.* 2000, 36, 233. b) Yoshio, S. and Hidehiko, K. *Steroids*; 1964, 14, 279. c) Kwan-K. Park, Dong-H. Ko, Z. You, M. Omar F. Khan, Henry J. Lee. *Steroids* 2006; 71, 183. d) Abid H. Banday, Swarn Singh, M. Sarwar Alam, Doma M. Reddy, B.D. Gupta, H.M. Sampath Kumar. *Steroids* 2008; 73, 370.



## ENHANCEMENT STRATEGIES FOR PHENYLETHANOIDS GLYCOSIDES BIOSYNTHESIS BY *Castilleja tenuiflora*

Trejo G.<sup>1</sup>, Medina, V.<sup>1</sup>, Cárdenas, B. A.<sup>1</sup>, López-Laredo A.<sup>1</sup>, Zamilpa, A.<sup>2</sup>

1. Centro de Desarrollo de Productos Bióticos, Instituto Politécnico Nacional, Yautepec, Morelos, México; gttapia@ipn.mx

2. Centro de Investigación Biomédica del Sur, Instituto Mexicano del Seguro Social, Xochitepec, Morelos, Mexico

### INTRODUCTION

*Castilleja tenuiflora* Benth. (Orobanchaceae, cancer herb) is a hemiparasitic species of medicinal value that grows in pine-oak woods in Mexico. It presents antiulcer, anti-inflammatory, cytotoxic and antioxidant activities which are attributed to the phenylethanoids glycosides (PhGs) verbascoside and isoverbascoside [1,2]. *C. tenuiflora* in vitro cultures accumulate PhGs in comparable levels to those of wild growing plants being an alternative for the study of those factors affecting their biosynthesis and as a potential source of the bioactive compounds [3,4]. Here, we present our advances in the study of the influence of biotic (fungal elicitation) and abiotic factors (nitrogen deficiency) as strategies to enhance PhGs biosynthesis by *C. tenuiflora*.

### METHODOLOGY

*Castilleja tenuiflora* shoots were cultured in temporary immersion bioreactors with B5 culture medium (25.74 mM of total N, control) and in B5 medium with 1.32 mM N (ND), without changing nitrate:ammonium rate [5]. Fungal elicitor (FE) was prepared from the mycelia of *Fusarium oxysporum* f. sp. *Lycopersici* (Hyphomycetes) and applied to 15-days-old shoots of *C. tenuiflora* at a dose of 100 µg mycelia/ ml [6]. PhGs concentration was determined by HPLC [3]. PAL and POD activity were determined as described elsewhere [5].

### RESULTS AND DISCUSSION

The specific concentration of verbascoside in *C. tenuiflora* shoots exposed to ND was 113.88±8.6 mg/g (dry basis) compared to 57.64±1.4 mg/g from the control. Isoverbascoside accumulation was enhanced under ND too but in a lesser proportion (36.41±2.3 vs 21.25±0.5 mg/g). In shoots elicited with FE, PhGs concentrations was enhanced more markedly than under ND. After FE, verbascoside and isoverbascoside were found in elicited shoots in levels of 95.66 mg/g and 54.28 mg/g, respectively, compared to 14.3 mg/g for each one, in non-elicited shoots. FE enhanced six-fold verbascoside concentration compared to two-fold by ND. Similarly, isoverbascoside was four-fold enhanced by FE compared to only 70% by ND. Growth remained similar in FE shoots and in the control. In contrast to shoots cultured under ND whose growth was markedly inhibited. In these sense, total accumulation of PhGs was also higher in FE shoots than in ND shoots. Both, ND and FE provoked and increase in phenylalanine ammonia lyase (PAL) activity compared to non-elicited shoots.

### CONCLUSION

Peroxidase (POD) activity was higher on the shoots cultured under ND and FE compared to the controls too, which suggest a link between oxidative stress condition and PhGs biosynthesis. Nitrogen deficiency and fungal elicitation constitute strategies to enhance PhGs accumulation

### FINANCIAL SUPPORT

Secretaría de Investigación y Posgrado del IPN (grant 20131786) and by Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología-México (grant 100202). B.A. Cardenas and V. Medina are indebted to CONACyT-México and PIFI-IPN for the fellowship awarded as graduate students.

## REFERENCES

1. López-Laredo et al. 2012. *Acta Physiol Plant.* 34: 2435-2442.
2. Sánchez et al. 2012. XXI Italo-Latinoamerican Congress of Ethnomedicine.
3. Gómez-Aguirre et al. 2012. *Ind Crops Prod.* 36: 188-195
4. Trejo-Tapia et al. 2012. In vitro organ cultures of the cancer herb *Castilleja tenuiflora* Benth. as potential sources of iridoids and antioxidant compounds. In *Biotechnological production of plant secondary metabolites*, I. Orhan, ed. (Bentham Science Publishers), pp. 87-106
5. Medina 2011. Efecto de la reducción de nitrógeno en el metabolismo de compuestos fenólicos en brotes de *Castilleja tenuiflora* Benth. cultivados en biorreactor de inmersión temporal. Tesis de Maestría. Instituto Politécnico Nacional, 55 p.
6. Cardenas 2013. Elicitación con oligosacáridos de *Fusarium oxysporum* f. sp. *lycopersici* en la biosíntesis de feniletanoides de cultivos in vitro de *Castilleja tenuiflora* Benth. Tesis de Maestría. Instituto Politécnico Nacional, 54 p.



## OBTENCIÓN DEL PRECURSOR QUIRAL DERIVADO DEL ACIDO 2-OXOPIRIDIN-3-CARBOXILICO UTIL PARA LA SINTESIS DE LA (-)-PAROXETINA

Angel Palillero Cisneros, Joel Terán Vázquez, Dino Gnecco Medina, Jorge Juárez Posadas, Laura Orea Flores

Laboratorio de Síntesis Orgánica, Centro de Química, Instituto de Ciencias. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Edificio 103H. Complejo de Ciencias. Ciudad Universitaria. 72570 Puebla, Pue. México; quimico\_palillero@hotmail.com

### INTRODUCCIÓN

El anillo piperidínico se encuentra presente en un gran número de productos naturales como alcaloides, gran parte de ellos presentan actividad farmacológica.<sup>1,2</sup> Como consecuencia en los últimos años se han desarrollado diferentes métodos para la síntesis de derivados piperidínicos.<sup>3,4</sup> Por ejemplo la (-)-paroxetina, este fármaco presenta en su estructura un anillo piperidínico disustituido en C-3 y C-4, el cual ha sido usado clínicamente para el tratamiento de depresión, desorden obsesivo compulsivo y desorden de pánico.<sup>2</sup> En este trabajo proponemos la obtención de un anillo piperidin-2-ona quiral  $\alpha,\beta$ -insaturado sustituido en C-3 a partir del inductor quiral (S)-feniletilamina, el cual puede ser utilizado para la síntesis de este fármaco.

### METODOLOGÍA

La metodología propuesta para obtener el intermediario sintético útil en la síntesis de la (-)-paroxetina comienza con el auxiliar quiral (S)-feniletilamina 1 comercialmente disponible: Primero, se lleva a cabo una condensación con bromuro de etildioxolano para acceder a la amina secundaria (S)-N-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-1-feniletanamina 2. Posteriormente, 2 se condensa con el malonato de dimetilo formando el metil 2-(N-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-N-((S)-1-feniletil)carbamoyl)acetato 3. Después se realiza una desprotección y ciclación intramolecular en presencia de HCl para acceder al derivado ácido 1,2,5,6-tetrahidro-2-oxo-1-(1-feniletil)piridina-3-carboxílico 4.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Nosotros proponemos una ruta sintética en 3 etapas de reacción para obtener el precursor quiral 4 útil para obtener la (-)-paroxetina. Primero, para obtener la amina secundaria 2, se utilizó 1 eq. del compuesto 1 y 1.1 eq de bromuro de etildioxolano en acetonitrilo a temperatura de reflujo accediendo al compuesto 2 en un rendimiento del 90%. Posteriormente, el compuesto 2 fue tratado con 5 eq. de malonato de dimetilo a temperatura de reflujo por espacio de 8 horas para formar el amidodiéster 3 en un rendimiento del 75%. Finalmente el compuesto 3 se trató con HCl, generando el correspondiente precursor quiral 4 en un rendimiento del 71%.

### CONCLUSIONES

Se establecieron las condiciones de reacción para generar, el precursor quiral 4 en 3 etapas de reacción en un rendimiento global del 48%. Este precursor puede ser empleado para la síntesis la (-)-paroxetina o un análogo de este fármaco.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Cossy, J.; Mirguet O.; Gomez, P. D.; Desmurs, J. R. *New J. Chem.* 2003, 27, 475-482.
2. Tai, L. T.; Hong, P. C.; Huang, H. L.; Chen S. F.; Jeff C. L.; Wen, Y.S. *Tetrahedron Asymetry*, 2000, 12, 419-426.
3. Amat, M.; Bosch, J.; Hidalgo, J.; Canto, M.; Perez, M.; Llor, N.; Molins, E.; Miravittles, C.; Orozco, M.; Luque, J. J. *Org. Chem.* 2000, 65, 3074-3084.
4. Ecija, M.; Diez, A.; Rubiralta, M.; Casamitjana, N. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9541-9553.



## SÍNTESIS VERDE DE UNA NUEVA BASE DE SCHIFF DERIVADA DE LA 4,4-DIAMINOBENZOFENONA

Hernández Téllez Ma. Guadalupe<sup>1</sup>, Peña Rosas Ulises<sup>1</sup>, Castillo Rodríguez América<sup>1</sup>, Portillo Moreno Óscar<sup>2</sup>, Gutiérrez Pérez René<sup>1</sup>

1. Lab. Síntesis de Complejos, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Ciencias Químicas. Edificio 105 K, 14 Sur y Av. San Claudio, Col. San Manuel, C. P. 72570, Puebla, Puebla, México; guadalupe.hernandez@correo.buap.mx; jrgutie@correo.buap.mx
2. Lab. de Materiales, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Ciencias Químicas. Edificio 105 K, 14 Sur y Av. San Claudio, Col. San Manuel, C. P. 72570, Puebla, Puebla, México

### INTRODUCCIÓN

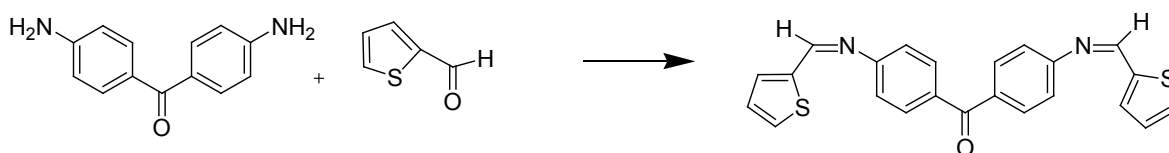
La Química Verde es una herramienta imprescindible cuando se hace necesario introducir mejoras tecnológicas, ya que se ocupa de estudiar y modificar todos los aspectos de los procesos químicos que generen impactos negativos tanto para la salud humana como sobre el ambiente. El diseño de productos ambientalmente benéficos y procesos pueden ser guiados por los doce principios de la Química Verde que han sido desarrollados por Paul Anastas y John Warner.

### METODOLOGÍA

Este trabajo resulta de interés ya que se utiliza una técnica de la Química Verde "reacciones en medio seco"; una síntesis en la que no sólo los productos se obtienen con gran rapidez y buenos rendimientos, sino que además resulta ser amigable con el medio ambiente, ya que se realiza en ausencia de disolvente y las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente, lo que nos permite el ahorro de energía.

### RESULTADOS / DISCUSIÓN / CONCLUSIÓN

En este trabajo se reporta la síntesis de una nueva base de Schiff, a partir de la 4,4-Diaminobenzofenona con el 2-Tiofencarboxaldehído. La estructura del compuesto se estableció por estudios espectroscópicos.



Estos compuestos tienen un comportamiento versátil de coordinación en la formación de complejos metálicos, debido a que presentan electrones  $\pi$  además de un par electrónico solitario, dichas especies pueden reaccionar de diferente manera para formar enlaces y, en este contexto, el potencial de la complejación como una aportación a la medicina es un área de investigación que ha crecido enormemente en los últimos años. Actualmente se está estudiando las formas de coordinación de este compuesto con diferentes metales de la serie de transición, para posteriormente examinar su aplicación en estudios farmacológicos.

### BIBLIOGRAFÍA

K. Tanaka, Solvent-free Organic Synthesis, 2004. Anastas, P.T.; Warner, J.C.; Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press, 2000



## SÍNTESIS DE LA PIPERIDIN-2-ONA $\alpha,\beta$ -INSATURADA, DERIVADA DE LA (S)-(-) FENILETILAMINA. INTERMEDIARIO PARA LA OBTENCIÓN DEL ÁCIDO PIPECÓLICO

G. A. Zárate Ruiz, J. L. Terán Vázquez, J. R. Juárez Posadas, M. L. Orea Flores, D. Gnecco Medina

Laboratorio de Síntesis Orgánica, Centro de Química, Instituto de Ciencias. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Edificio 103H. Complejo de Ciencias. Ciudad Universitaria. 72570 Puebla, Pue. México; arancelizarate81@hotmail.com

### INTRODUCCIÓN

Los  $\alpha$ -amino ácidos cíclicos que contienen un anillo de piperidina están presentes en muchos compuestos biológicamente importantes.<sup>1</sup> El ácido pipecólico es un aminoácido no proteínogénico. Este compuesto es un metabolito secundario producido por plantas y hongos, además, está presente en fluidos fisiológicos humanos.<sup>2</sup> Actúa como sustrato de ciertas enzimas para la producción de metabolitos secundarios con propiedades interesantes tales como el FK 506 (inmunosupresor) y la Rapamicina (antibiótico). Teniendo en cuenta la importante actividad farmacológica que presenta el ácido pipecólico, nos planteamos sintetizar este compuesto a partir de la piperidin-2-ona  $\alpha,\beta$ -insaturada.

### METODOLOGÍA

La metodología propuesta para obtener este intermediario útil en la síntesis de derivados ácidos pipecólicos comienza a partir de la (S)-feniletilamina 1 comercialmente disponible. Primero, se llevó a cabo la condensación de 1 con bromoacetato de etilo, para acceder al aminoéster 2. La segunda etapa consistió en realizar una protección del compuesto 2 con di-tert-butyl dicarbonato formando el compuesto protegido 3, que luego se trató con una base adecuada, con el fin de generar el enolato correspondiente, y llevar a cabo la alquilación con yoduro de alilo para obtener el compuesto 4. Posteriormente, se realizó la desprotección del grupo amino en medio ácido lo que nos condujo al intermediario 5, el cual se hizo reaccionar con el cloruro de acrililo, formando de esta manera la acril amida 6. Finalmente, se llevó a cabo una reacción de metátesis para acceder a los compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados 7.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Preparamos las piperin-2-onas  $\alpha,\beta$ -insaturadas en 6 etapas. Primero, la (S)-(-)-feniletilamina fue tratada con bromoacetato de etilo, formando la correspondiente glicina quiral 2 la cual fue tratada con di-tert-butyl dicarbonato dando la glicina N-Boc protegida 3. El compuesto 3 fue puesto a reaccionar con LDA y yoduro de alilo proporcionando la mezcla diastereomérica inseparable de los productos alquilados 4(a+b) los cuales fueron puestos a reaccionar en medio ácido para obtener la mezcla diastereomérica desprotegida 5(a+b), la cual fue condensada con cloruro de acrililo para acceder a la mezcla de acril amidas 6(a+b). A partir de 6, determinamos las condiciones de reacción para realizar la ciclación intramolecular de metátesis,<sup>3</sup> utilizando el catalizador de Grubbs de segunda generación, lo que nos condujo finalmente a la mezcla diastereomérica separable de los compuestos piperidin-2-ona  $\alpha,\beta$ -insaturados 7(a+b) en una relación d.r. (70:30) y en un rendimiento global del 57%.

### CONCLUSIONES

En este trabajo de investigación se desarrolló la síntesis de intermediarios quirales enantiopuros, del tipo piperidin-2-ona  $\alpha,\beta$ -insaturados, en elevados rendimientos químicos, cuya etapa clave fue una reacción de olefinación por ciclación intramolecular de metátesis. A partir de los intermediarios 7 podemos acceder al ácido pipecólico y a análogos de este aminoácido.

### BIBLIOGRAFÍA

1. (a) Shilvock, J. P.; Nash, R. J.; Lloyd, J. D.; Winters, A. L.; Asano, N.; Fleet, J. W. *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 3505. (b) Ho, B.; Zabriskie, T. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 739.
2. Alegret C.; Santacana F.; Riera A.; *J. Org. Chem.* 1997, 7688, 7692.
3. Hoffmann, T.; Waibel, R.; *J. Org. Chem.* 2002, 68, 62





## OBTENCIÓN DE ALDEHÍDOS FENÓLICOS COMO INTERMEDIARIOS PARA LA SÍNTESIS DE 1,4-DIALQUILTETRAHIDRONAFTALENOS

Héctor Palma Rojas<sup>1</sup>, Fermín Flores Manuel<sup>1</sup>, **Laura Orea Flores<sup>2</sup>**, Dino Gnecco Medina<sup>2</sup>, Jorge Juárez Posadas<sup>2</sup>, Joel Terán Vázquez<sup>2</sup>, Noemí H. Waksman M.<sup>3</sup>, Ricardo Salazar A<sup>3</sup>

1. Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Ciudad Universitaria. 72570 Puebla, Pue. México
2. Laboratorio de Síntesis Orgánica, Centro de Química, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Edificio 103H. Complejo de Ciencias. Ciudad Universitaria. 72570 Puebla, Pue. México; maria.orea@correo.buap.mx
3. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León. Av. Madero y Av. Gonzalitos Col. Mitras Centro. C.P. 64460. Monterrey, N. L.

### INTRODUCCIÓN

Una clase de compuestos que muestran una amplia gama de actividades biológicas son los derivados de 1,4-dialquiltetrahidronaftalenos. Estos compuestos son aislados de fuentes naturales como las hojas del *Eremophila serrulata* y de la alga marina *Pseudopterogorgia elisabethae*. La evaluación farmacológica de estos ha revelado una gran variedad de bioactividad como son antitubercular, anticancerígena, antiinflamatoria y antibacteriana.<sup>1</sup> Su limitada disponibilidad a partir de fuentes naturales y su uso potencial en la química médica han promovido al desarrollo de rutas sintéticas para este tipo de compuestos. Una de las características de los 1,4-dialquiltetrahidronaftalenos es el centro estereogénico bencílico<sup>2</sup> y la dificultad en introducir este centro hace interesante obtener intermediarios útiles para sintetizar este tipo de compuestos. En este trabajo se plantea la obtención de aldehídos fenólicos como intermediarios para la síntesis de compuestos naturales como los 1,4-dialquiltetrahidronaftalenos.

### METODOLOGÍA

La metodología propuesta para obtener intermediarios útiles en la síntesis de derivados de 1,4-dialquiltetrahidronaftalenos comienza con las acetofenonas comercialmente disponibles: la acetofenona 1 y la 4-metil-2-hidroxi acetofenona 2. Primero, se protege el oxígeno del grupo OH del compuesto 2 para acceder al compuesto protegido 3. Posteriormente 1 y 3 se convierten en sus respectivos ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados con trietilfosfonoacetato y *t*-BuOK. Después se realiza la reducción del éster generando el alcohol alílico seguida de la oxidación e hidrogenación catalítica, obteniendo los aldehídos fenólicos.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Uno de los métodos más eficientes para preparar ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados es la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE). Esta reacción ha sido ampliamente estudiada en los últimos años, debido a la facilidad con que un iluro de fosforo reacciona con un carbonilo de cetona ó aldehído para generar un doble enlace.<sup>3</sup> Para obtener los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, se utilizaron como base el NaH y el *t*-BuOK, esta última fue la que proporcionó mejores rendimientos químicos. Posteriormente, la reducción selectiva del éster se llevó a cabo con hidruro de litio y aluminio en THF anhidro y a 0°C<sup>2,5</sup> generando los correspondientes alcoholes alílicos con rendimientos del 95%. La oxidación de los alcoholes se logró con dióxido de manganeso en cloroformo (HPLC) y a temperatura de reflujo, accediendo a los aldehídos alílicos. Finalmente la reducción del enlace olefínico se logró mediante una hidrogenación catalítica (H<sub>2</sub>, Pd/C), generando los aldehídos fenólicos con un rendimiento del 90%.

### CONCLUSIONES

Se establecieron las condiciones de reacción para generar, tanto los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados como los aldehídos fenólicos con rendimientos químicos del 75% y 90%, respectivamente.

### BIBLIOGRAFÍA

1. J. Mulzer. Natural Product Synthesis: targets, methods, concepts. Springer. The Netherlands, 2005, 7.
2. Kamal A.; Malik M.S.; Shaik A.; Azeeda S. Tetrahedron: Asymmetry 2007, 18, 2547-2553.
3. Fuganti C.; Serra S. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 3758-3764.
4. Tietze L. F.; Eicher T. Reactions and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory, University Science Books. USA 1989, pp. 53, 89, 245
5. Franza G.; Fuganti C.; Serra S. Eur. J. Org. Chem. 2009, 6160-6171



## SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS COLESTÁNICOS 26-AMINOSUSTITUIDOS

Reyna Zeferino-Díaz, María Antonieta Fernández-Herrera, Jesús Sandoval-Ramírez

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Ciencias Químicas. Ciudad Universitaria. Puebla, Pue., C. P. 72570. Tel: (+52-222) 229-5500 Ext. 2842; zeferino.diaz@correo.buap.mx

### INTRODUCCIÓN

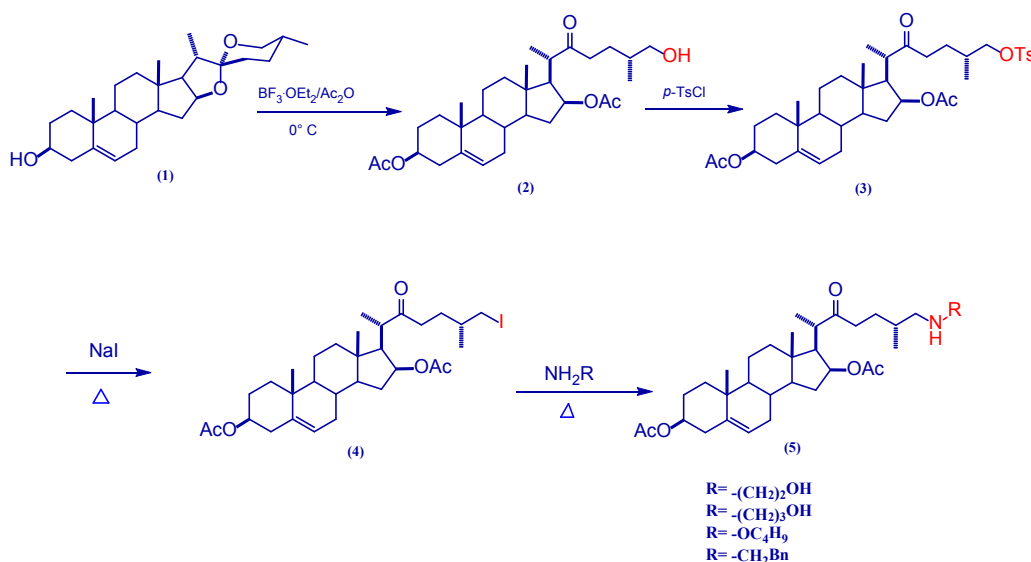
Dentro de las plantas que se usan en la medicina tradicional mexicana las dioscóreas ocupan un lugar importante pues se emplean para resolver diversos problemas, como amenazas de aborto y prevención del cáncer. También se han utilizado como veneno selectivo en la pesca en lagos/lagunas. Por otra parte, las dioscóreas son proveedoras de otros metabolitos, como saponinas y sapogeninas, de amplia utilidad en la industria farmacéutica, una de ellas es la diosgenina, sapogenina esteroidal que se obtiene a partir de la hidrólisis de la dioscina y se encuentra principalmente en las raíces de las especies *Dioscorea composita* y *Dioscorea floribunda*.

En la década de los 40's las saponinas esteroidales tuvieron gran relevancia en la síntesis de hormonas sexuales y corticoesteroides<sup>1</sup> y se desarrollaron nuevas investigaciones para aprovechar la importante actividad biológica que brindaban estos compuestos. Hoy en día, la dioscina junto con otros glicósidos<sup>2a, 2b</sup> como el OSW-1<sup>2c</sup> (aislado por primera vez del *Ornithogalum saundersiae*) han demostrado importante actividad como anticancerígenos frente a varias líneas celulares de cáncer,<sup>3</sup> destacando así la importante acción química y biológica que estas poseen. Con este precedente se enfatiza la importancia de sintetizar análogos de estos productos naturales que posean dicha actividad anticancerígena.

### METODOLOGÍA

El presente trabajo versa sobre la síntesis de una nueva familia de compuestos nitrogenados 26-sustituidos a partir de la diosgenina.

La ruta general de síntesis se presenta en el siguiente esquema. Los compuestos fueron caracterizados por Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C uni- y bidimensional, IR y EM.



Esquema 1: Ruta general de síntesis

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de nuevos productos colestánicos a partir de la diosgenina se llevó a cabo de manera exitosa, se buscaron las condiciones apropiadas de reacción, como el disolvente adecuado, el tiempo de reacción preciso y su posterior purificación, generando así nuevas técnicas para la obtención de estos productos, se consideraron varias aminas para este trabajo, etanolamina, propanolamina las cuales poseen un grupo hidroxilo terminal y éste puede ser utilizado para una posterior glicosidación donde se le adicione un sacárido, otorgándole mayor similitud con los compuestos reportados en la literatura. Se utilizarán también morfolina, bencilamina y algunos aminoácidos, estos últimos sustancias vitales para los organismos vivos. Los rendimientos de estos productos fueron notables r lo cual alienta a la posterior evaluación biológica de estos nuevos compuestos.

## CONCLUSIONES

Se sintetizó una nueva familia de compuestos colestánicos 26-aminados los cuales serán evaluados en su actividad antiproliferativa.

## FINANCIADORES

VIEP-BUAP y CONACYT.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mann, J.; Davidson, R. S.; Hobbs, J. B.; Banthorpe, D. V.: Natural Products. Their Chemistry and Biological Significance & Technical: Essex. 1994, pp 331-332.
2. (a) Sze, M.; Chan, J.; Yu, B.; Cancer and Biology & Therapy 2005, 4, pp 1248-1254 (b) Fernández-Herrera, M. A.; López-Muñoz, H.; Hernández-Vázquez, J. M. V.; López-Dávila, M.; Mohan, S.; Escobar-Sánchez, M. L.; Sánchez-Sánchez, L.; Pinto, B. M.; Sandoval-Ramírez, J. Eur. J. Med. Chem. 2011, 46, 3877 (c) Kubo, S.; Mimaki, Y.; Terao, M.; Sashida, Y.; Nikaido, T.; Ohmoto, T. Phytochemistry 1992, 31, 3969.
3. Fernández-Herrera, M. A.; López-Muñoz, H.; López-Dávila, M.; Mohan, S.; Escobar-Sánchez, M. L.; Sánchez-Sánchez, L.; Pinto, B. M.; Sandoval-Ramírez, Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 2474-2484.



## REDUCCIÓN ENZIMÁTICA DE 9-METOXITARIACURIPIRONA POR *Saccharomyces cerevisiae* Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMICOBACTERIANA

Patricia Alvarez-Fitz<sup>1,3</sup>, Laura Alvarez-Berber<sup>2</sup>, Ángel René Arzuffi- Barrera<sup>3</sup>, Julieta Luna-Herrera<sup>4</sup>, Víctor Manuel Navarro- García<sup>1</sup>

1. Centro de Investigación Biomédica del Sur. (CIBIS); vicmanchem@gmail.com
2. Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM)
3. Centro de Desarrollo de Productos Bióticos (CEPROBI)
4. Laboratorio de Inmunoquímica II, Departamento de Inmunología, IPN

### INTRODUCCIÓN

Los procesos de biotransformación han sido utilizados con éxito para la obtención de productos de interés farmacéutico, químico y agrícola los cuales son difíciles de obtener por métodos químicos clásicos. Las principales ventajas de realizar biotransformación son: resolución de racematos, conversión selectiva de grupos funcionales entre grupos de similar reactividad, introducción de un centro quiral y la funcionalización de carbonos no activos, todo esto bajo condiciones amigables al ambiente (Czuk and Glanzer 1991; Gavrilescu et al, 2005; Velasco et al, 2009).

### METODOLOGÍA

El compuesto 9-metoxitariacuripirona (1), con reportes de actividad antituberculosa por Navarro et al 2012, fue sometido a biotransformación con la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. La mezcla de reacción fue monitoreada por medio de cromatografía en capa fina. El producto de biotransformación obtenido (2) fue extraído por medio de bipartición con acetato de etilo, para después ser purificado utilizando cromatografía en columna de vidrio abierta y cromatografía en placa semipreparativa. La estructura del producto de biotransformación (2) fue elucidada por medio de experimentos de Resonancia Magnética Nuclear (NMR <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, Uni y bidimensional) comparando los espectros con los obtenidos por Achenbach et al 1992, elucidándose el compuesto 5-amino-9-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[h]chromen-3-ona.

### RESULTADOS

Los resultados muestran principalmente la reducción de la doble ligadura carbono-carbono en la posición 3 y 4, así como la reducción del grupo nitro (1) a grupo amino (2). El producto (2) fue evaluado por medio del método de Alamar Azul para determinar su actividad antituberculosa. El producto (2) demostró un incremento en la actividad antituberculosa (MIC 3.125 µg/mL), con respecto a (1) (MIC 25 µg/mL).

### CONCLUSIONES

Este tipo de reacciones pueden ser usadas para la obtención de nuevos productos, los cuales podrían aumentar el arsenal contra la tuberculosis, enfermedad que está resurgiendo y presentando resistencia a fármacos.

### FINANCIAMIENTO

Este proyecto fue financiado por el FIS/IMSS/PROT/Q12/1140.



## NUEVA RUTA PARA LA OBTENCIÓN DE ESTRUCTURAS 22-OXOCOLESTÁNICAS BROMADAS EN C-26; INTERMEDIARIO EN LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS ANTICANCERÍGENOS

Jazmín Ciciolil Hilario-Martínez, María Antonieta Fernández-Herrera, Jesús Sandoval-Ramírez

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Ciencias Químicas. 72570 Puebla, Pue. Tel: (+52-222) 229-5500, Ext. 2842; ciciolil.hilario@correo.buap.mx

### INTRODUCCIÓN

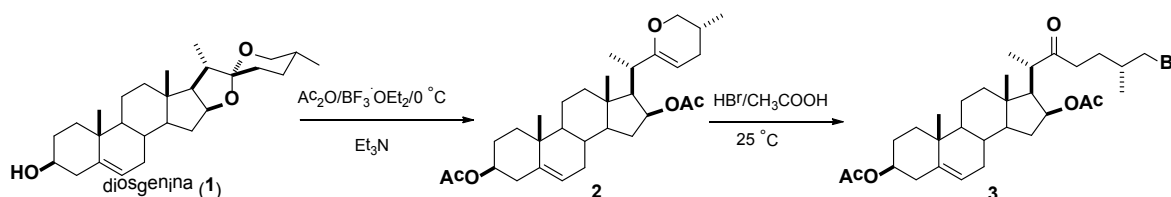
Las especies dioscóreas poseen tubérculos que son comestibles en muchas regiones del mundo y que se han aplicado en la medicina tradicional, para tratamiento de úlceras, forúnculos, abscesos o como anticonceptivo, en el tratamiento de síntomas menopáusicos y diversos trastornos de los órganos genitales y también contra la fatiga, inflamaciones, estrés, espasmos, entre otros. Se ha reportado que la cáscara posee propiedades antifúngicas y contra el cáncer.<sup>1</sup>

La diosgenina, aglicona formada por la hidrólisis de extractos de dioscóreas,<sup>2</sup> ha servido como un importante material de partida para la producción de corticosteroides, hormonas sexuales, así como otros medicamentos esteroidales.<sup>3</sup>

La transformación de las sapogeninas continúa vigente para obtener nuevas estructuras útiles en la obtención de compuestos bioactivos.

### METODOLOGÍA

La diosgenina (1) fue transformada en el diacetato de (25R)-22,26-epoxicolesta-5,22-dieno-3 $\beta$ ,16 $\beta$ -diilo (2) mediante una apertura selectiva del anillo E espiroestánico. Un tratamiento con HBr condujo al derivado bromado 3.



### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una ruta ya reportada por nuestro grupo de trabajo permite transformar 1 en el análogo de 3 que contiene un alcohol primario en C-26 el cual una vez tosilado se derivatizó al correspondiente derivado yodado en C-26 mediante la reacción de Finkelstein; sin embargo, el rendimiento global ha sido bajo.<sup>4</sup> La nueva ruta aquí descrita conduce a excelentes rendimientos del análogo bromado 3, el cual se caracterizó por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C uni- y bidimensional, IR y EM.

El compuesto dihidropiránico 2 no ha sido descrito con anterioridad; el mecanismo para su obtención implica la apertura selectiva del anillo E de 1 y un cuidadoso tratamiento del ion oxonio intermediario. Se mostrarán datos adicionales durante la presentación del trabajo.



## CONCLUSIONES

Se desarrolló una nueva ruta de síntesis del derivado colestánico bromado 3 a partir de diosgenina, mediante una apertura selectiva del anillo E y una posterior transformación del compuesto dihidropiránico 2, estructura que posee potencial en la obtención de compuestos de interés biológico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Olayemi, J. O.; Ajaiyeoba, E. O. *African J. Biotechnol.* 2007, 6, 1913.
2. Shah, H. J.; Lele, S. S. J. *Anal. Bioanal. Techniques* 2012, 3, 141.
3. Fernández-Herrera, M. A.; López-Muñoz, H.; Hernández-Vázquez, J. M. V.; Sánchez-Sánchez, L.; Escobar-Sánchez, M. L.; Pinto, B. M.; Sandoval-Ramírez, J. *Eur. J. Med. Chem.* 2012, 54, 721.
4. (a) Fernández-Herrera, M. A.; López-Muñoz, H.; Hernández-Vázquez, J. M. V.; López-Dávila, M.; Escobar-Sánchez, M. L.; Sánchez-Sánchez, L.; Pinto, B. M.; Sandoval-Ramírez, J. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 2474. (b) Fernández-Herrera, M. A.; Hernández-Linares, M. G.; Guerrero-Luna, G.; Meza-Reyes, S.; Montiel-Smith, S.; Sandoval-Ramírez, J. *Lett. Org. Chem.* 2011, 8, 341.



## COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL ACEITE ESENCIAL DE PROPÓLEOS DE *Apis mellifera* PRODUCIDO EN EL ESTADO FALCÓN, VENEZUELA

C. Yáñez, N. Ríos, L. Rojas, F. Mora, A. Usubillagas, C. Rengifo, P. Vit

Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela, 2013; toxicoula1964@ hotmail.com

### INTRODUCCIÓN

El propóleo es una sustancia resinosa de composición compleja, colectada por las abejas de diferentes fuentes vegetales. Su composición química dependerá de numerosos factores (tipo de abeja, flora visitada, ambiente, manejo, estación del año, vegetación y área geográfica de recolección) (Albuquerque *et al*, 2008). Las abejas *Apis mellifera* L. lo obtienen por adición de cera y secreciones salivares al material resinoso, gomoso ó balsámico que recolectan de diversas plantas. En la colmena, las abejas utilizan al propóleo con diversos fines, tales como: cerrar grietas, reducir al mínimo las vías de acceso, recubrir y aislar restos de animales que se hayan introducido en la colmena, consolidar componentes estructurales, barnizar el interior de las celdillas con fines desinfectantes y evitar vibraciones (Oliveira *et al*, 2009). El propóleo es un producto apícola muy utilizado por sus propiedades medicinales, para el año 2000 ya se conocían 300 sustancias presentes en propóleos responsables de la eficacia de este material resinoso, para el tratamiento de varias enfermedades como rinitis, amigdalitis, y asma bronquial. Destaca por sus propiedades antibacterianas, fungicidas, antivirales, anestésicas, antiulcerosas, inmunoestimulantes, hipotensiva, citostática, y antioxidantes (Graça y Antunes, 2011).

### METODOLOGÍA Y RESULTADOS

La composición química del aceite esencial obtenido del propóleo de *Apis mellifera*, recolectado en Punto Fijo, estado Falcón, Venezuela, fue obtenida por hidrodestilación empleando una trampa de Clevenger (0,03% de rendimiento). El aceite se analizó mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS) en un equipo HP GC-MS System modelo 5973 identificando veintisiete compuestos de los cuales los tres mayoritarios fueron D-germacreno (26,5 %),  $\beta$ -cariofileno (10,2%), y biciclogermacrene (6,9%).

### FINANCIAMIENTO

El presente trabajo fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes (CDCHTA) identificado con el código FA-480-10-08-B.

### PALABRAS CLAVE

Aceite esencial, *Apis mellifera*, propóleos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Albuquerque, I., Alves, L., Lemos, T. (2008). Constituents of the Essentials Oil of Brazilian Green Propolis from Brazil. *Journal Essential Oil Research*. 20:1-2.
2. Graça, M., y Antunes, M. (2011). Is Propolis Safe as an Alternative Medicine?. *Journal of Pharmacy & BioAllied Sciences*. 3(4):479-495.
3. Oliveira, A., França, H., Kuster, R., Teixeira, L., Rocha, L. (2010). Chemical Composition and Antibacterial Activity of Brazilian Propolis Essential. *Journal of Venomous Animals Toxins Including Tropical Diseases*. 16(1):121-130.



## GANGLIOSIDO GD2: VIGILANCIA TECNOLÓGICA

José Antonio González Lavaut<sup>1</sup>, Lourdes Cortés Salazar<sup>2</sup>, María Isabel Domínguez Mesa<sup>1</sup>

1. Centro de Química Biomolecular (CQB), La Habana, Cuba; josea.lavaut@infomed.sld.cu

2. Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), La Habana, Cuba

### INTRODUCCIÓN

La gran cantidad de información científica y tecnológica disponible en el entorno hace que la Vigilancia Tecnológica sea parte fundamental en los procesos de innovación de las empresas/organizaciones, sobre todo las de base tecnológica, además de que tienen un papel clave en sus estrategias de crecimiento organizacional. La Vigilancia Tecnológica es una actividad especializada y sistemática de búsqueda, seguimiento, análisis y difusión periódica de información relacionada con los cambios tecnológicos y sus tendencias, en aquellas temáticas identificadas como priorizadas, con el objetivo de obtener conocimientos y elaborar recomendaciones para la adopción de decisiones a los diferentes niveles. Este tipo de estudio permite aportar una visión amplia acerca de cuáles son las compañías que van a la vanguardia en este sector y a su vez permite tomar decisiones para encaminar las próximas investigaciones/desarrollo. Gangliósidos es el nombre dado a una familia de compuestos lípidos, formados por dos ácidos grasos, una molécula de esfingosina, una cabeza de polisacáridos y uno o más grupos de ácido siálico. Los gangliósidos se encuentran en las membranas celulares de la mayoría de los tejidos, especialmente del tejido nervioso. El cerebro humano normal contiene diferentes tipos de gangliósidos, encontrándose en mayor concentración GD1, GD2 y GM 1.

### METODOLOGÍA Y RESULTADOS

En esta Vigilancia Tecnológica se realiza una compilación de la información de patentes del GD2 desde 1984 hasta noviembre del 2012. Se analiza el origen y destino de la tecnología, la actividad por sectores, el estado de la técnica, su evolución y tendencia. La primera solicitud de patente sobre GD2 se realizó el 13 de febrero de 1986 y se han encontrado 32 documentos de patentes de alrededor de 19 compañías. En cuanto al número de invenciones presentadas la mayoría corresponden a Estados Unidos, Japón, Alemania y Francia. El estado de la técnica encontrado se concentra en el sector de patentes de formulaciones farmacéuticas (71,87%) y de síntesis química. Como evolución de la técnica los años en que más se trabajó fueron 1995, 1996 y 2002.

### CONCLUSIONES

Del análisis de la tendencia de la técnica se encontró que durante los últimos 5 años (2008-2012) se han protegido por patente cinco prioridades.