

	INFORME TÉCNICO PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y/O DESARROLLO TECNOLÓGICO	CÓDIGO:	UPMP-00-00-000
		REVISIÓN:	1
		PÁGINA:	1 de 20

1.- TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Síntesis verde y actividad antimicrobiana de complejos derivados de salicilcetoiminas ferrocénicas α,β -insaturadas y metales de transición (Co, Ni, Cu, Zn y Pd)

2.- PARTICIPANTES

No.	Nombre	Rol
1	José Jaime Vázquez Bravo	Director
2	Dra. Alejandra Tovar Corona	Colaboradora
3	Dra. Julia María Alatorre Cruz	Colaboradora
4	Dr. Jorge R. Juárez Posadas	Colaborador
5	Dr. Aarón R. Pérez Benítez	Colaborador
6	Karla Mayte Germán Tepetla	Estudiante
7	Marissa Michell Morales Mora	Estudiante
8	Melisa Poblano Seynos	Estudiante
9	Francisco Javier Velázquez Sánchez	Estudiante

3.- SINOPSIS TÉCNICA

Sintetizar por Química Verde nuevos ligantes de bases de Schiff que contengan en su estructura al ferroceno, para posteriormente coordinarlos a iones metálicos derivados de metales de transición. Estos complejos metálicos servirán para realizar pruebas biológicas contra un grupo importante de microorganismos patógenos. Los resultados de estas investigaciones servirán para encontrar alternativas terapéuticas en el tratamiento de algunas de las enfermedades bacterianas más comunes en pacientes con estos padecimientos.

4.- RESUMEN TÉCNICO

La primera etapa consistió en la síntesis de una serie de chalconas obtenidas mediante condensaciones del tipo Claisen-Schmidt entre 2-metoxiacetofenona y cuatro derivados de benzaldehído en medio básico (Serie A), tal como se muestra en el esquema 1.



**INFORME TÉCNICO PROYECTO
DE INVESTIGACIÓN Y/O
DESARROLLO TECNOLÓGICO**

CÓDIGO:

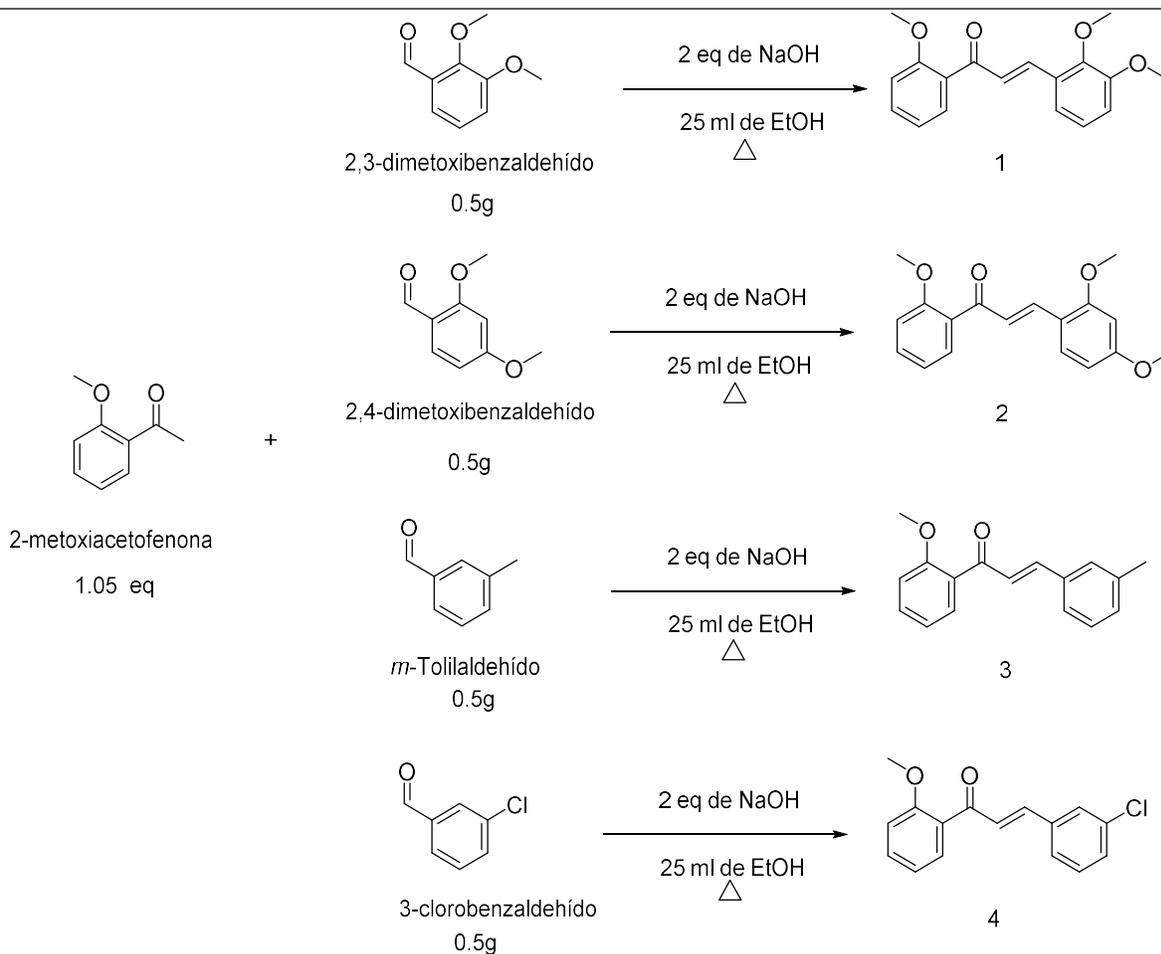
UPMP-00-00-000

REVISIÓN:

1

PÁGINA:

2 de 20



Esquema 1. Serie de chalconas de tipo A.

En un matraz de bola de 100 mL se preparó una solución de 2-metoxiacetofenona (1.05 eq.) en etanol (25 mL), después se agregó hidróxido de sodio (2 eq.) y por último el correspondiente derivado de benzaldehído (0.5 g), la reacción se colocó a reflujo, durante 3 horas.

La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina (SiO₂, hexano-acetato de etilo 70:30).

A continuación, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, obteniendo así un aceite de coloración amarilla.

Se disolvió el producto con acetato de etilo, procurando no dejar nada de la solución en el matraz.

Posteriormente el crudo de reacción se colocó en un embudo de separación y se adicionaron 20 mL de agua destilada, para después extraer el producto orgánico utilizando acetato de etilo (3 x 10 mL). Se eliminó la fase inorgánica (acuosa) y la orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente orgánico se eliminó en rotavapor a presión reducida, obteniendo así un



**INFORME TÉCNICO PROYECTO
DE INVESTIGACIÓN Y/O
DESARROLLO TECNOLÓGICO**

CÓDIGO: UPMP-00-00-000

REVISIÓN: **1**

PÁGINA: **3 de 20**

aceite de coloración amarilla.

Finalmente se realizó la purificación bajo la técnica de cromatografía en columna (SiO_2 , hexano-metanol 95:5), obteniéndose rendimientos de los productos de entre 95-98%.

Todas las chalconas sintetizadas fueron caracterizadas por RMN (^1H y ^{13}C), FT-IR y espectrometría de masas. Un ejemplo de esto son los espectros de RMN de la chalconas 1 (Espectros 1 y 2).

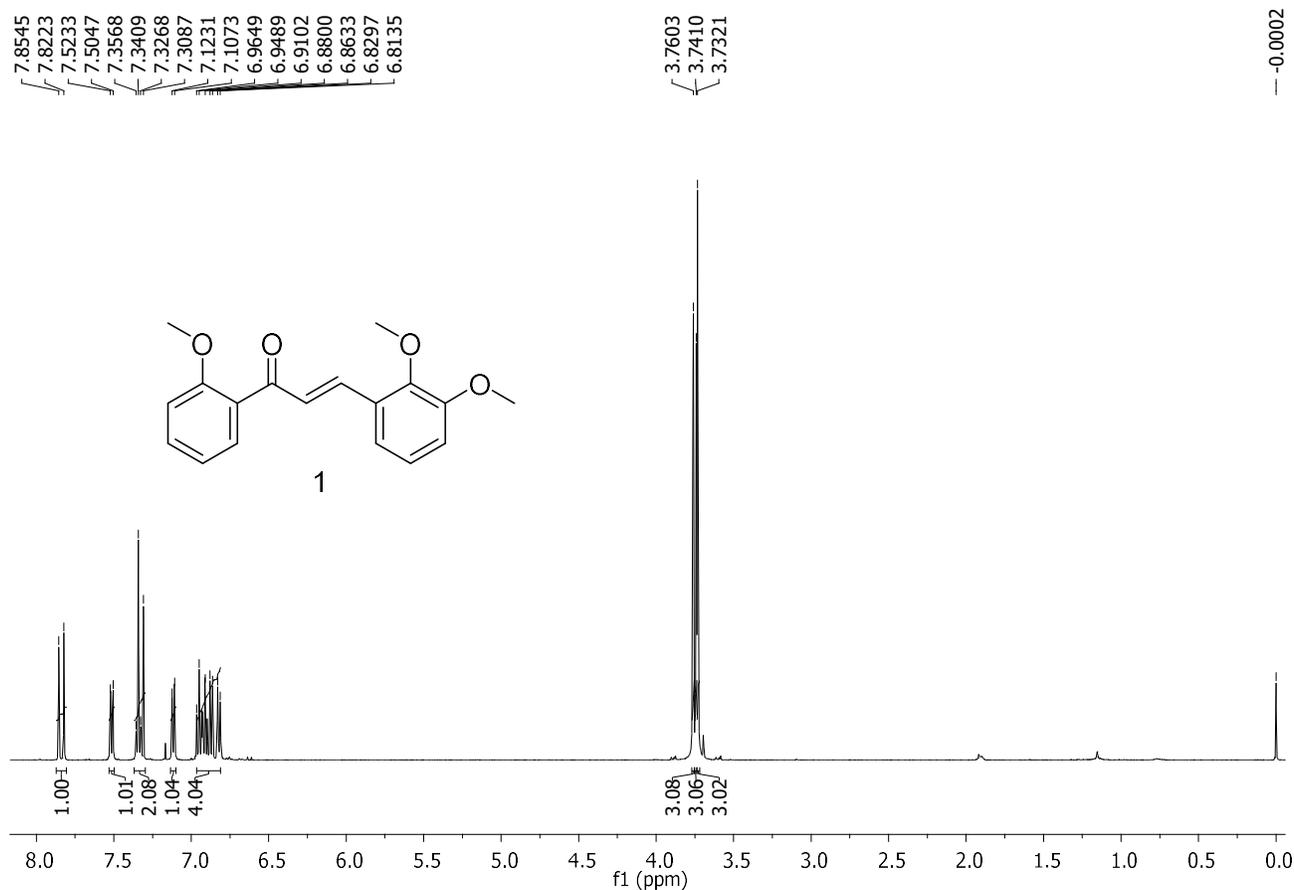


Figura 1. Espectro RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) de la chalcona 1.

	INFORME TÉCNICO PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y/O DESARROLLO TECNOLÓGICO	CÓDIGO:	UPMP-00-00-000
		REVISIÓN:	1
		PÁGINA:	4 de 20

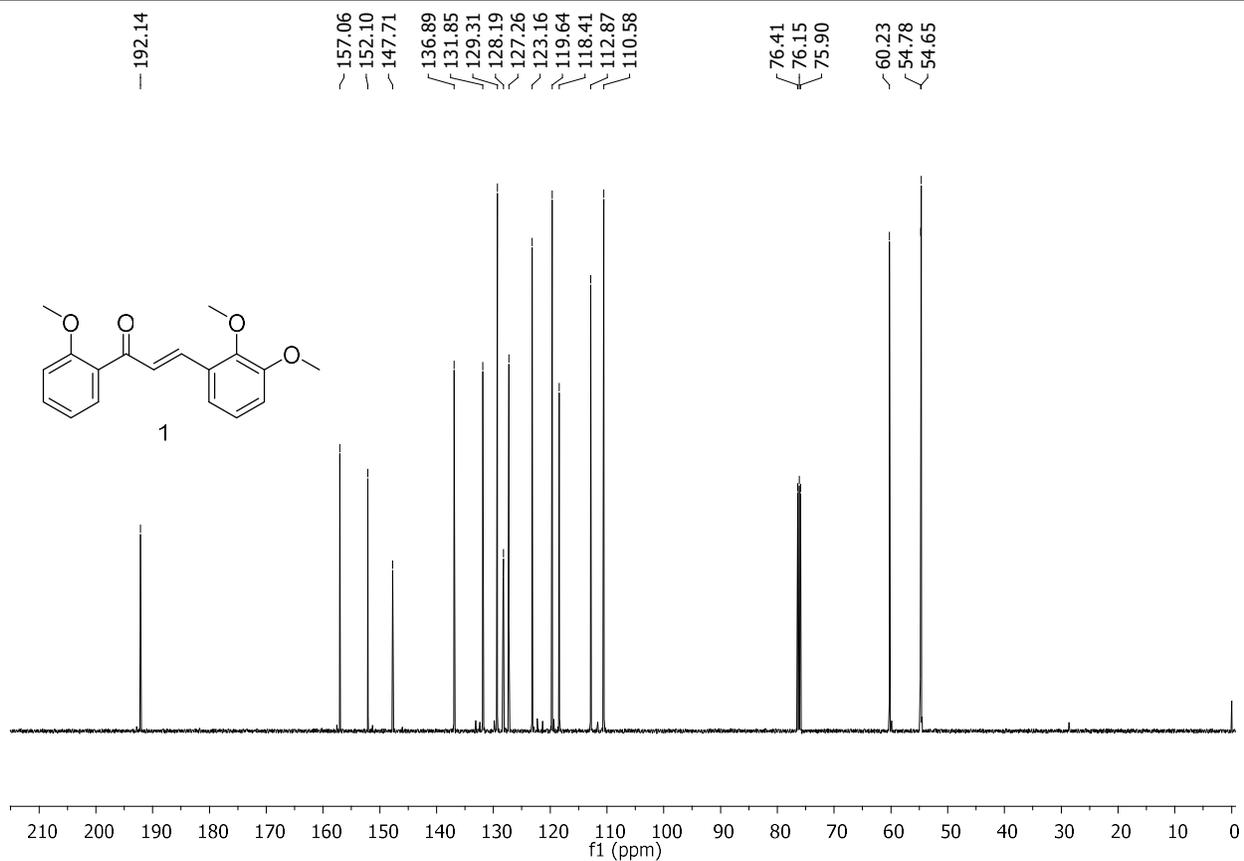


Figura 14. Espectro RMN-¹³C (500 MHz, CDCl₃) de la chalcona 1.

Posteriormente se realizó la síntesis de una serie de chalconas obtenidas mediante condensaciones del tipo Claisen-Schmidt entre acetilferroceno y derivados de benzaldehído en medio básico (Serie B), tal como se muestra en el esquema 2.



**INFORME TÉCNICO PROYECTO
DE INVESTIGACIÓN Y/O
DESARROLLO TECNOLÓGICO**

CÓDIGO:

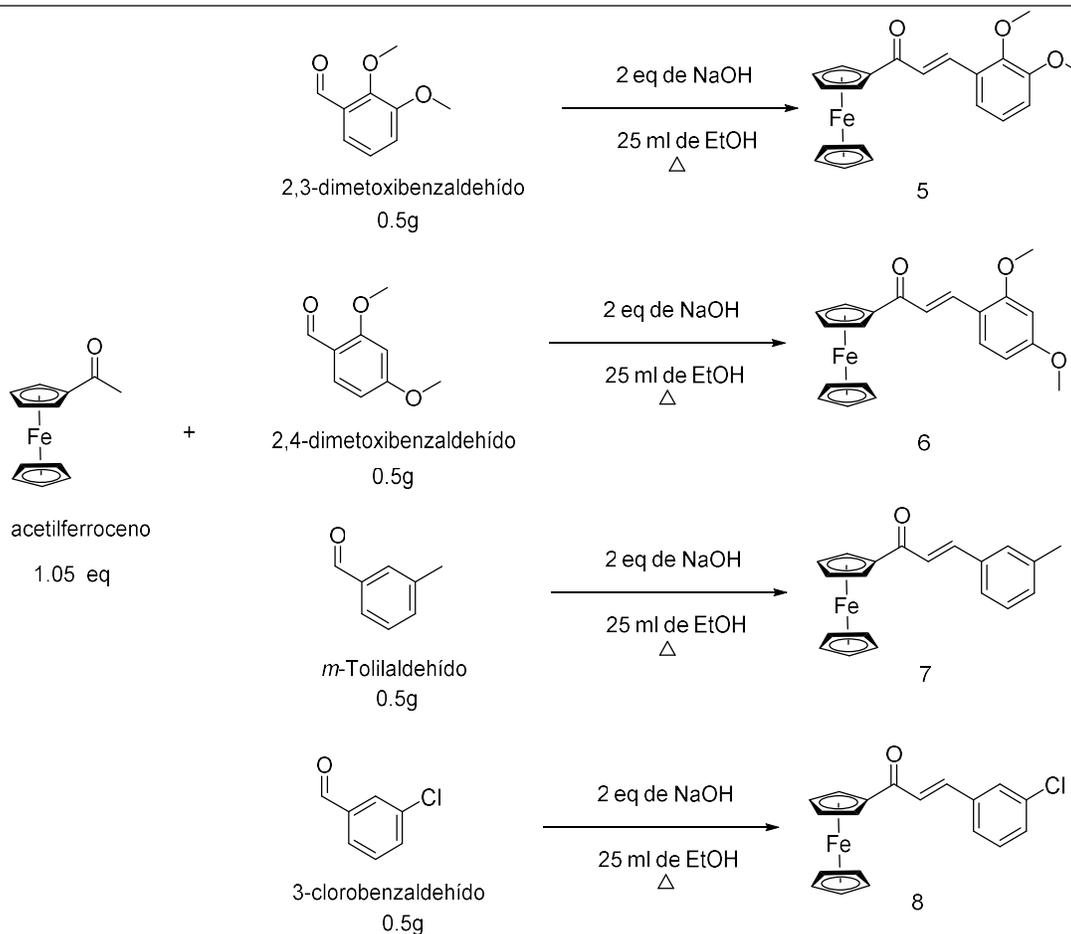
UPMP-00-00-000

REVISIÓN:

1

PÁGINA:

5 de 20



Esquema 2. Serie de chalconas de tipo B.

En un matraz se colocó una barra magnética, posteriormente fue conectado a un refrigerante y se preparó una solución de 2-metoxiacetofenona (1.05 eq.) en etanol (25 mL), después se agregó hidróxido de sodio (2 eq.) y, por último, el acetilferroceno (0.5 g), la reacción se colocó a reflujo, durante 3 horas.

La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina (SiO_2 , hexano-acetato de etilo 70:30).

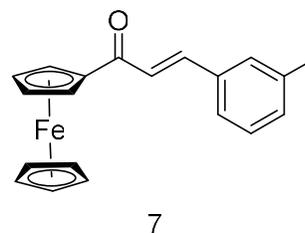
A continuación, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, obteniendo así un aceite de coloración naranja. El crudo de reacción se disolvió con acetato de etilo para posteriormente ser colocado en un embudo de separación. Se adicionaron 20 mL de agua destilada y una vez formadas dos fases se procedió a agitar el embudo y separar la fase orgánica. Este procedimiento se repitió tres veces (3 x 10 mL de Acetato de etilo). El disolvente orgánico se eliminó por evaporación a presión reducida, obteniendo así un aceite de coloración naranja.

	INFORME TÉCNICO PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y/O DESARROLLO TECNOLÓGICO	CÓDIGO:	UPMP-00-00-000
		REVISIÓN:	1
		PÁGINA:	6 de 20

Finalmente se realizó la purificación bajo la técnica de cromatografía en columna (SiO_2 , hexano-metanol 95:5) y los rendimientos de las chalconas ferrocenílicas fueron de entre 96 y 98%.

A continuación se describen los espectros de resonancia magnética nuclear de una de las chalconas ferrocenílicas (Chalcona 7).

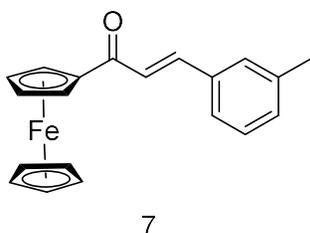
En el espectro de RMN- ^1H de la chalcona 7 destacan las siguientes señales: en 2.42 ppm se aprecian un singulete que integra para tres hidrógenos pertenecientes al grupo metilo, en 4.22 ppm aparece un singulete asignado a 5 hidrógenos que corresponden al anillo de ciclopentadienilo del ferroceno sin sustituir, además, en 7.31 ppm y 7.34 ppm se aprecian dos dobletes correspondientes a los protones olefinicos con una constante de acoplamiento $J = 15$ Hz. Todas las demás señales coinciden con la estructura de la chalcona ferrocenilica 7 (Espectro 3).



Espectro 3. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) de la chalcona ferrocenilica 7.

	INFORME TÉCNICO PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y/O DESARROLLO TECNOLÓGICO	CÓDIGO:	UPMP-00-00-000
		REVISIÓN:	1
		PÁGINA:	7 de 20

En este espectro de RMN-¹³C destacan las siguientes señales: en 21.43 ppm se aprecia una señal correspondiente al grupo metilo, a 125.52 ppm y 138.62 ppm dos señales asignadas a los carbonos del puente de enona (carbonos olefinicos), y una señal asignada al carbono carbonílico a 193.03 ppm. Todas las demás señales coinciden con la estructura de la chalcona ferrocenilica 7 (Espectro 4).



Espectro 4. RMN-¹³C (500 MHz, CDCl₃) de la chalcona ferrocenilica 7.

La chalcona 7 cristalizó y se pudo analizar difracción de rayos x, obteniendo así la información de la tabla 1.

	INFORME TÉCNICO PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y/O DESARROLLO TECNOLÓGICO	CÓDIGO:	UPMP-00-00-000
		REVISIÓN:	1
		PÁGINA:	8 de 20

La chalcona 7 presentó una simetría ortorrómbica, a consecuencia de ello, el contenido de la unidad asimétrica en los cristales es también distinto. Para la chalcona 7 se presentó una sola molécula en la unidad y cristaliza con una simetría $P2_1 2_1 2_1$ como se presenta en la Figura 1.

El grupo ferroceno tiene una geometría común, encontrada en muchos derivados de este complejo, con los anillos ciclopentadienilo (Cp) paralelos y en una orientación relativa eclipsada, mientras el ferroceno Fe (Cp₂) cristaliza con una conformación alternada para los ciclos Cp.

El grupo α,β -insaturado de la parte orgánica está coordinado al grupo del ferroceno por el átomo de carbono del grupo carbonilo.

La chalcona 8 cristalizó y se pudo analizar difracción de rayos x, obteniendo así la información de la tabla 2.

En la chalcona 8 el cristal presentó una simetría monoclinica, a consecuencia de ello, el contenido de la unidad asimétrica en los cristales es también distinto. Para la chalcona 8 se presentó una unidad asimétrica con dos moléculas independientes, en el grupo espacial $P2_1 /c$ la cual se muestra en la Figura 2.

El grupo ferroceno tiene una geometría común, encontrada en muchos derivados de este complejo, con los anillos ciclopentadienilo (Cp) paralelos y en una orientación relativa eclipsada, mientras el ferroceno Fe (Cp₂) cristaliza con una conformación alternada para los ciclos Cp.

El grupo α,β -insaturado de la parte orgánica está coordinado al grupo del ferroceno por el átomo de carbono del grupo carbonilo.

Adicionalmente, en la síntesis de la chalcona 9 por síntesis sin disolvente en mortero de Ágata, se pudo aislar un subproducto de reacción en forma de dímero 10, el cual es el resultado de la condensación entre dos moléculas de la chalcona 9 que dio lugar a una estructura cíclica de cuatro miembros y que de acuerdo a nuestra revisión bibliográfica es trata de un compuesto nuevo (Figura 3)

	INFORME TÉCNICO PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y/O DESARROLLO TECNOLÓGICO	CÓDIGO:	UPMP-00-00-000
		REVISIÓN:	1
		PÁGINA:	9 de 20

Resultados de ensayos biológicos

Se llevó a cabo el estudio de las chalconas para ver que tanto inhibían a la cepa de *E. coli*, ATCC 25922. Se realizaron ensayos microbiológicos en microdilución de tres chalconas distintas, la primera fue la (E)-3-(2,4-dimetoxifenil)-1-(2-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (1), la cual mostró inhibición de la bacteria a 325 µg/mL, después se llevó a cabo el estudio de la segunda chalcona que fue la (2E)-1-Ferrocenil-3-(*m*-tolil)prop-2-en-1-ona (7), mostrando inhibición a 450 µg/m. Por último se llevó a cabo el estudio de la tercera chalcona que fue (2E)-1-Ferrocenil-3-(3-clorofenil)prop-2-en-1-ona (8) mostrando inhibición a una concentración de 300 µg/mL (Figura 4).

En la tabla 3 se encuentran las concentraciones que se emplearon en el estudio antimicrobiano de las chalconas.

	INFORME TÉCNICO PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y/O DESARROLLO TECNOLÓGICO	CÓDIGO:	UPMP-00-00-000
		REVISIÓN:	1
		PÁGINA:	10 de 20

5.- ANEXOS

5.1 Tablas

Chalcona Fc 7	
Formula	C19H15ClFeO
Fw	350.61
Dimensiones (mm ³)	0.30×0.15×0.10
Grupo espacial	P212121
a (Å)	5.8022(3)
b (Å)	10.5286(5)
c (Å)	25.5874(12)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	1563.11(13)
Z, Z'	4, 1
Difractómetro	Stadivari
Radiación	Ag-Kα
T (K)	295
Coef. de absorción (mm ⁻¹)	0.591
Factores de transmisión	No aplicado
Reflexiones medidas	42477
Senθ/λ (Å ⁻¹)	0.62
Rint (%)	9.51
Completeness (%)	99.9
Data / parámetros	3196 / 199
Restricciones	0
R1, wR2 [I > 2σ(I)]	5.00, 11.75
R1, wR2 [todos los datos]	5.95, 12.57
GOF sobre F2	1.019

Tabla 1. Datos cristalográficos de la chalcona 7.



**INFORME TÉCNICO PROYECTO
DE INVESTIGACIÓN Y/O
DESARROLLO TECNOLÓGICO**

CÓDIGO: UPMP-00-00-000

REVISIÓN: 1

PÁGINA: 11 de 20

Chalcona Fc 8	
Formula	C ₁₉ H ₁₅ ClFeO
Fw	350.61
Dimensiones (mm ³)	0.30×0.15×0.10
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	5.8022(3)
b (Å)	10.5286(5)
c (Å)	25.5874(12)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	1563.11(13)
Z, Z'	4, 1
Difractómetro	Stadivari
Radiación	Ag-Kα
T (K)	295
Coef. de absorción (mm ⁻¹)	0.591
Factores de transmisión	No aplicado
Reflexiones medidas	42477
Senθ/λ (Å ⁻¹)	0.62
R _{int} (%)	9.51
Completeness (%)	99.9
Data / parámetros	3196 / 199
Restricciones	0
R ₁ , wR ₂ [I > 2σ(I)]	5.00, 11.75
R ₁ , wR ₂ [todos los datos]	5.95, 12.57
GOF sobre F ²	1.019

Tabla 2. Datos cristalográficos de la chalcona 8.



**INFORME TÉCNICO PROYECTO
DE INVESTIGACIÓN Y/O
DESARROLLO TECNOLÓGICO**

CÓDIGO: UPMP-00-00-000

REVISIÓN: 1

PÁGINA: 12 de 20

Chalcona 1		Chalcona 7		Chalcona 8	
µg/mL	UFC/mL	µg/mL	UFC/mL	µg/mL	UFC/mL
100	2x10 ⁸	100	5x10 ¹⁰	200	13x10 ⁴
200	2x10 ⁴	200	1x10 ⁴	300	0
300	3x10 ²	330	1x10 ²	375	0
325	0	450	0	600	0
330	0	452	0	605	0
335	0	454	0	615	0
350	0	455	0	623	0
385	0	500	0	700	0

Tabla 3. Concentraciones de las chalconas.

	INFORME TÉCNICO PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y/O DESARROLLO TECNOLÓGICO	CÓDIGO:	UPMP-00-00-000
		REVISIÓN:	1
		PÁGINA:	13 de 20

5.2 Figuras

Figura 1. Productos sintetizados.



**INFORME TÉCNICO PROYECTO
DE INVESTIGACIÓN Y/O
DESARROLLO TECNOLÓGICO**

CÓDIGO: UPMP-00-00-000

REVISIÓN: 1

PÁGINA: 14 de 20

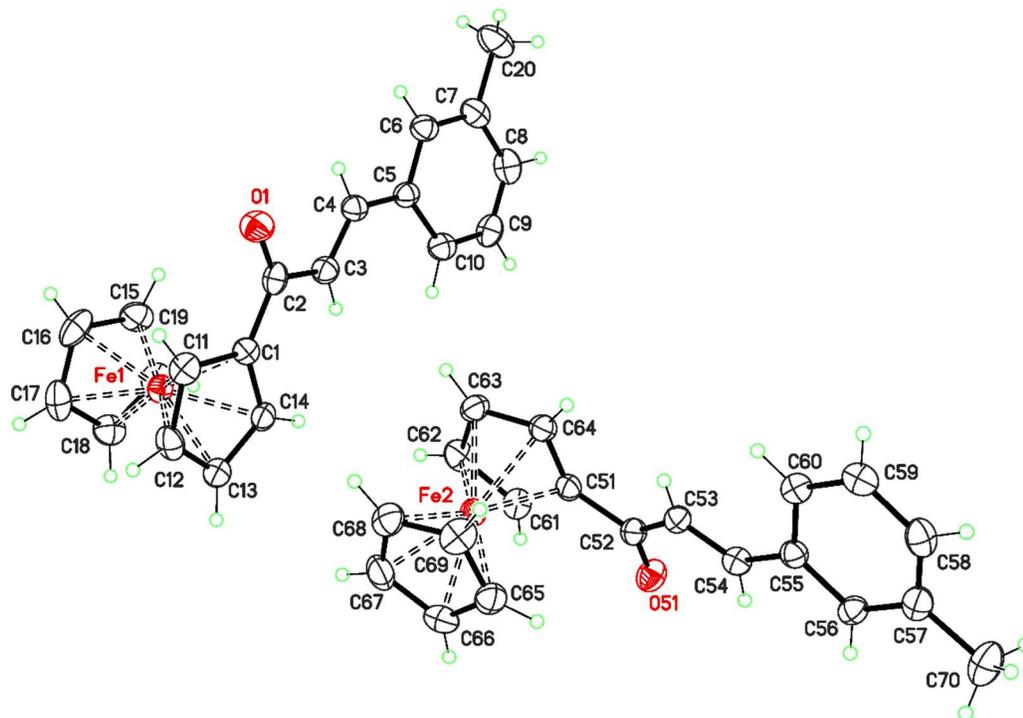


Figura 1. Diagrama ORTEP de la chalcona 7.

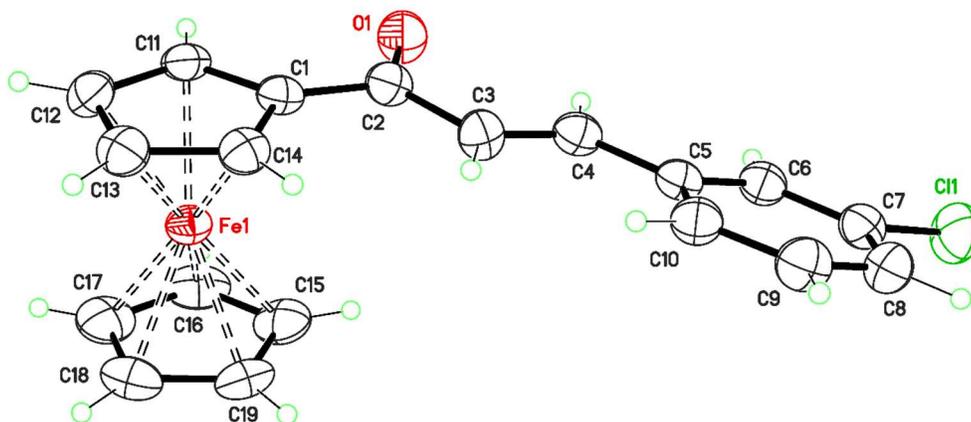


Figura 2. Diagrama ORTEP de la chalcona 8.



**INFORME TÉCNICO PROYECTO
DE INVESTIGACIÓN Y/O
DESARROLLO TECNOLÓGICO**

CÓDIGO:

UPMP-00-00-000

REVISIÓN:

1

PÁGINA:

15 de 20

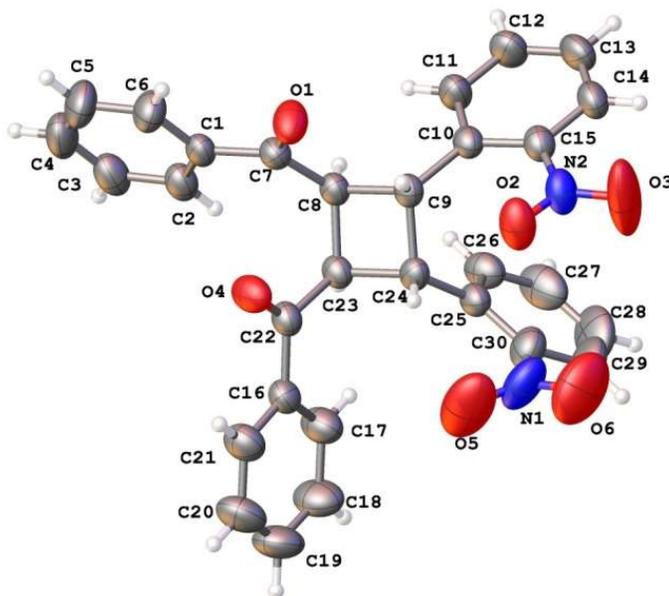


Figura 3. Diagrama ORTEP de la *r*-1,*c*-2,*t*-3,*t*-4-1,2-Bis(benzoi)-3,4-bis(2-nitrofenil)ciclobutano (Dímero 10).

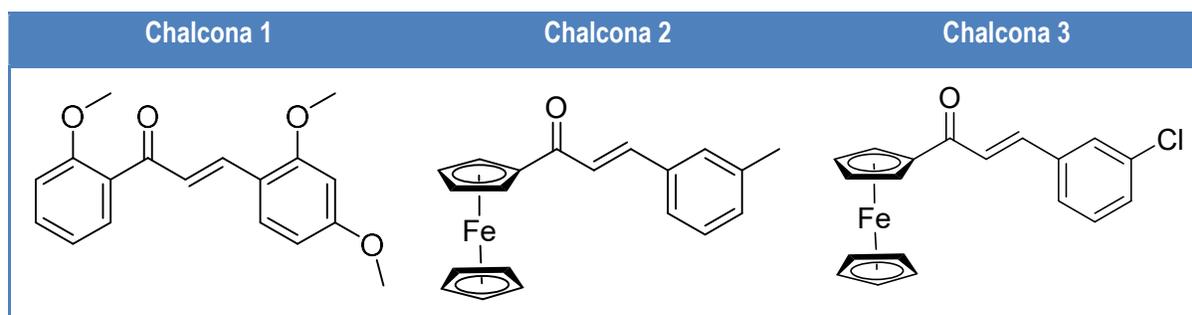


Figura 4. Chalconas analizadas.

	INFORME TÉCNICO PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y/O DESARROLLO TECNOLÓGICO	CÓDIGO:	UPMP-00-00-000
		REVISIÓN:	1
		PÁGINA:	16 de 20

6.- REPORTE DE RESULTADOS

6.1.- Generación de nuevo conocimiento

Las dos series de chalconas se pudieron caracterizar con éxito por diferentes herramientas espectroscópicas como lo es RMN de ^1H y ^{13}C , FT-IR y espectroscopia de masas.

Adicionalmente se lograron obtener cristales de dos chalconas del tipo ferrocenilicas, llevándolas a difracción de rayos-X para obtener más información de las chalconas. Asimismo, en la síntesis en estado sólido de la chalcone 9 se pudo aislar un dímero (10), el cual no se encuentra registrado en la literatura.

Los productos obtenidos dentro de este proyecto presentaron un rendimiento cuantitativo.

Las chalconas analizadas en la presente reporte mostraron ser potentes antimicrobianos contra la cepa *E. coli*, debido a que el 100% de esta fue inhibida a diferentes concentraciones para la chalcona 1 la concentración a la cual inhibió fue a 325 $\mu\text{g}/\text{mL}$, para la chalcona 7 fue a 450 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y por último la chalcona 8 inhibió a 350 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Las chalconas mostraron diferentes concentraciones inhibitorias de la cepa según las propiedades químicas que están tuviesen, lo cual hace más interesante su estudio y su posible mecanismo.

Estas manifiestan tener potencialidad para inhibir no sólo bacterias no patógenas como es este el caso sino podrían ser candidatas para inhibir bacterias patógenas del humano o incluso podrían ser utilizadas como desinfectantes en la industria alimentaria entre otras perspectivas de estudio.

Gracias a este trabajo se conoce la concentración óptima para inhibir el 100% de la cepa *E coli* ATCC25922, por lo que permitirá realizar estudios posteriores con cepas patógenas de humano para su posible aplicación farmacéutica.

Objetivos	Resultado esperado	Resultado obtenido	Indicador verificable del resultado
Etapa 1. Síntesis verde y caracterización espectroscópica de una serie de nuevas salicilcetoiminas ferrocenilicas α,β -insaturadas.	Síntesis de una serie de salicilcetoiminas ferrocenilicas	Síntesis de dos series de chalconas.	Congresos Artículo indexado Tesis de alumno
Etapa 2. Síntesis verde y caracterización	Síntesis de una serie de complejos de	Síntesis de dos series de chalconas.	Congresos Artículo indexado



INFORME TÉCNICO PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y/O DESARROLLO TECNOLÓGICO

CÓDIGO:	UPMP-00-00-000
REVISIÓN:	1
PÁGINA:	17 de 20

espectroscópica de una serie de nuevos complejos metálicos, derivados de salicilcetoiminas ferrocenílicas α, β -insaturadas quirales y sales de metales de transición (Co, Ni, Cu, Zn y Pd).	salicilcetoiminas ferrocenílicas		Tesis de alumno
Etapa 3. Evaluar el efecto antimicrobiano de los complejos metálicos derivados de salicilcetoiminas ferrocenílicas α, β -insaturadas quirales y sales de metales de Co, Ni, Cu, Zn y Pd contra cepas patógenas.	Pruebas microbiológicas de una serie de complejos de salicilcetoiminas ferrocenílicas	Pruebas microbiológicas de una serie de chalconas contra cepas de <i>E. coli</i> ATCC 25922.	Congresos Artículo indexado Tesis de alumno

6.2.- Fortalecimiento de la capacidad científica

Resultado Esperado	Resultado obtenido	Indicador verificable del resultado
Generación y aplicación del conocimiento.	Se publicó un artículo indexado, parte de los resultados se presentaron en congresos nacionales y se realizó una tesis de licenciatura.	Congresos Artículo indexado Tesis de alumno

6. 4.- Impactos esperados

Impacto esperado	Plazo	Indicador verificable	Supuestos

	INFORME TÉCNICO PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y/O DESARROLLO TECNOLÓGICO	CÓDIGO:	UPMP-00-00-000
		REVISIÓN:	1
		PÁGINA:	18 de 20

7.- NOTAS Y SUGERENCIAS.

<p>8. Presenta</p> <p>_____</p> <p>Dr. José Jaime Vázquez Bravo</p> <p>Profesor de Tiempo Completo</p>	<p>9. Recibe</p> <p>_____</p> <p>Mtro. Juan Carlos Maldonado</p> <p>Director de Programas Académicos</p>	<p>_____</p> <p>Dr. Efraín C. Morales Castro</p> <p>Secretario Académico</p>
---	---	--

R01/15

	INFORME TÉCNICO PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y/O DESARROLLO TECNOLÓGICO	CÓDIGO:	UPMP-00-00-000
		REVISIÓN:	1
		PÁGINA:	19 de 20

Instructivo de llenado del Informe Técnico

NÚMERO	INFORMACIÓN QUE SE DEBE ESCRIBIR
1. TÍTULO	Se indica el nombre del proyecto realizado.
2. PARTICIPANTES:	Se escribe el nombre de los investigadores y alumnos participantes, indicando su rol, en el caso de investigadores puede ser de titular o colaborador, y en el caso de alumnos puede ser tesista, residente profesional, prestador de servicio social o alumno participante.
3. SINOPSIS TÉCNICA	Se presentan los principales resultados y conclusiones obtenidos durante la realización del proyecto, utilizar sólo el espacio disponible en la primera página.
4. RESUMEN TÉCNICO	Debe iniciar con un índice y estar dividido en capítulos, indicar la descripción del problema, la metodología utilizada en la realización de la investigación, los resultados obtenidos y las principales conclusiones. Si se incluyen tablas, figuras, gráficos, fotografías u otros soportes, estos deben ser presentados en anexos.
5. ANEXOS:	Todo el material que dé soporte al resumen técnico, tablas de resultados estadísticos y sus respectivos análisis, gráficos, figuras, diseños, fotografías, evidencias de los resultados obtenidos, código fuente de programas o simulaciones por computadora, etc.; estos datos deben permitir que otro investigador pueda replicar el trabajo para contrastar los resultados obtenidos si fuese necesario.
6. CUADRO DE RESULTADOS DE GENERACIÓN DE CONOCIMIENTO	Relacione los resultados de generación de conocimiento obtenidos durante la realización del proyecto con respecto a los objetivos y resultados esperados planteados en el proyecto original. Los resultados de generación de conocimiento pueden ser: nuevo conocimiento, desarrollo tecnológico, innovación tecnológica, desarrollo de software, diseño y fabricación de prototipos, paquetes tecnológicos etc., y deben estar soportados por sus respectivos indicadores verificables: publicaciones, patentes, registros, normas, certificaciones, etc.
7. NOTAS Y SUGERENCIAS	En caso de no lograrse alguno de los resultados esperados formulados en el proyecto en lo relacionado a la Generación de nuevo conocimiento, fortalecimiento de la capacidad científica y apropiación social del conocimiento, anexar una nota que dé cuenta de la situación. Se recomienda incluir

	INFORME TÉCNICO PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y/O DESARROLLO TECNOLÓGICO	CÓDIGO:	UPMP-00-00-000
		REVISIÓN:	1
		PÁGINA:	20 de 20

	sugerencias para fortalecer la difusión y transferencia de los resultados de la investigación, el cual será evaluado para su posible apoyo institucional en la implementación.
--	--

R01/15

Alquilación Diastereoselectiva De Dos Piperidin-2-onas En C-3 y Estructura Cristalina De Un Derivado Dialquilado

Velázquez Sánchez F. Javier¹, Ulises Hernández Pareja², Manuel Velasco Ximello²,
Vázquez Bravo J. Jaime¹, Juárez Posadas Jorge R^{2*}

¹Universidad Politécnica Metropolitana de Puebla. C. Popocatepetl s/n Col. Tres Cerritos, Puebla, Pue. C.P. 72480.

²Centro de Química, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Edif. 103H Complejo de Ciencias, C.U., C.P. 72570 Puebla, Pue., México.

*e-mail: jorge.juarez@correo.buap.mx

Resumen. La estructura piperidínica forma parte importante del esqueleto de una extensa diversidad de alcaloides y productos sintéticos de interés biológico. Una variedad de medicamentos basados en estas entidades estructurales se han sintetizado de acuerdo a la lista top 200 de la FDA. Este estudio reveló que dentro de la lista 22 corresponden a derivados de piperidina, destacando en la lista al metilfenidato como el fármaco derivado de piperidina más prescrito.

Debido a esto, diferentes grupos de investigación han dedicado sus esfuerzos al desarrollo de nuevas y variadas metodologías para llevar a cabo la síntesis estereoselectiva de alcaloides piperidínicos, indolizidínicos y quinolizidínicos utilizando como material de partida intermediarios piperidínicos quirales enantiopuros.^{1,2} En este aspecto, la (*R*)-(-)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletíl)piperidin-2-ona ha resultado ser un magnífico intermediario, ya que a partir de este compuesto ha sido posible funcionalizar los carbonos 2 y 3 del anillo piperidínico y de esta manera, se ha llevado a cabo la síntesis estereocontrolada de derivados de la familia de la piperidina.^{3,4}

En base a lo anterior, nuestro grupo de trabajo presenta la funcionalización del carbono 3 del anillo de la piperidin-2-ona utilizando yoduro de etilo como electrófilo obteniéndose una mezcla diastereoisomérica. Las 3-alkilpiperidonas y los compuestos intermediarios fueron caracterizadas por métodos espectroscópicos de infrarrojo, resonancia magnética nuclear de ¹H, ¹³C y espectrometría de masas (IE⁺). Los excesos diastereoisoméricos fueron determinados por RMN y la estructura de un compuesto dialquilado fue determinada por estudios de difracción de rayos-X de monocristal.

Palabras clave: Alquilación, diastereoselectiva, piperidona

Introducción

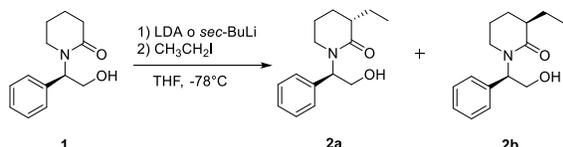
La estructura piperidínica forma parte importante del esqueleto de una extensa diversidad de alcaloides y productos sintéticos de interés biológico. Este tipo de compuestos son objeto de estudios tanto químicos como clínicos.

Debido a esto, diferentes grupos de investigación han dedicado sus esfuerzos al desarrollo de nuevas y variadas metodologías para llevar a cabo la síntesis estereoselectiva de alcaloides piperidínicos, indolizidínicos y quinolizidínicos utilizando como material de partida intermediarios piperidínicos quirales enantiopuros.¹

En este aspecto, la (*R*)-(-)-1-(2'-hidroxi-1'-feniletíl)piperidin-2-ona ha resultado ser un magnífico intermediario, ya que a partir de este compuesto ha sido posible funcionalizar los carbonos 2 y 3 del anillo piperidínico y de esta manera, se ha llevado a cabo la síntesis estereocontrolada de derivados de la familia de la piperidina.⁵

Objetivo. Realizar la alquilación diastereoselectiva del carbono 3 del anillo de la piperidin-2-ona.

Resultados y discusión. En la primera etapa se efectuó la condensación de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con 1,5-dibromopentano para la obtención de la piperidina. Posteriormente el C-2 del anillo piperidínico se oxidó con bromo en medio básico para generar la piperidin-2-ona **1**. Se continuó con la alquilación de la piperidin-2-ona con LDA o *sec*-BuLi como base, CH₂CH₂I y THF. La reacción se realizó a -78°C con ayuda de un ultra enfriador (Esquema 1). La estructura de la (*3S,1'R*) y (*3R,1'R*)-(2'-Hidroxi-1'-feniletíl)-3-etilpiperidin-2-ona fueron establecidas por datos espectroscópicos (FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, EI-MS).



Esquema 1. Alquilación diastereoselectiva de la piperidin-2-ona.

En el experimento 2 se usó como base LDA (3eq) obteniendo un rendimiento un 90% y un exceso diastereoisomérico del 90% (determinado por RMN-¹H).

Cristalografía de rayos-X

Los datos de difracción de rayos-X se obtuvieron en un difractor marca Agilent modelo Oxford-Gemini-Atlas con detección de área y radiación monocromática de Mo K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). El programa utilizado para coleccionar y refinar la celda unitaria fue CrysAlis PRO. CrysAlis RED se utilizó para reducir los datos. SHELXL-2013 se utilizó para resolver y refinar la estructura.

Cuadro 1. Alquilación diastereoselectiva del C-3 de la piperidin-2-ona **1**

Experimento	Base	RX	Rdto. (%)	e.d. (%)	Producto
1	Sec-BuLi (3 eq)	C ₂ H ₅ I (1.6)	84	90	2a+2b
2	LDA (3 eq)	C ₂ H ₅ I (1.6)	90	90	2a+2b
3	LDA (3.5 eq.)	C ₂ H ₅ I (1.6)	82	-	2a+2b+2c

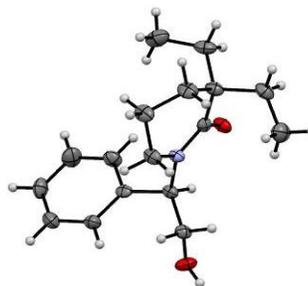


Fig. 1. Vista ORTEP de una molécula independiente del compuesto **2c** encontrada en la unidad asimétrica (elipsoide al 30% de nivel de probabilidad).

Conclusión. Se funcionalizó el carbono 3 del anillo de la piperidin-2-ona **1** utilizando yoduro de etilo como electrófilo obteniéndose la mezcla diastereoisomérica **2a** + **2b**. Se evaluó y se separó la mezcla diastereoisomérica, pudiéndose obtener así el diastereoisomero mayoritario **2a**. Adicionalmente se pudo aislar la piperidona dialquilada **2c**.

Agradecimientos. Proyecto VIEP-BUAP y CONACyT.

Referencias

- Koskinen, A. *Asymmetric Synthesis of Natural Products*. Ed. Wiley and Sons. England 1993. Cap. 10, 196.
- Cordell, G. A. *Introduction of Alkaloids*. John Wiley and Sons. 1981, Cap. 2, 26-34.
- Micouin L, Varea T, Riche C, Chiaroni A, Quirion J-C, Husson H. P "Asymmetric synthesis. XXX. "Synthesis of 3-substituted piperidines from chiral non-racemic lactams" *Tetrahedron Letters*, 35 (1994) 2529-2532.
- Katritzky A, Qiu G, Baozhen Y, Steel P. J "Efficient routes to chiral 2-substituted and 2,6-disubstituted piperidines" *J. Org. Chem.* 63 (1998) 6699-6703.
- Munchhof M. J, Meyers A. I., "An asymmetric route to chiral, nonracemic 2-substituted piperidines. Synthesis of (-)-pipecoline, (+)-coniine, and (-)-coniceine" *J. Org. Chem.* 60 (1995) 7084-7085.

Mecanosíntesis, Caracterización y Estructura Cristalina De Un Nuevo Anillo De Ciclobutano por Adición [2+2]

**Poblano Seynos Melissa¹, Germán Tepetla Karla Mayte¹, Morales Mora Marissa Michell¹,
Juárez Posadas Jorge R², Vázquez Bravo J. Jaime***

¹Universidad Politécnica Metropolitana de Puebla. C. Popocatepetl s/n Col. Tres Cerritos, Puebla, Pue. C.P. 72480.

²Centro de Química, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Edif. 103H Complejo de Ciencias, C.U., C.P. 72570 Puebla, Pue., México.

*e-mail: jaime.vazquez@metropoli.edu.mx

Resumen.

La importancia del esqueleto de ciclobutano radica en que está presente en productos naturales de origen diverso como bacterias, hongos, plantas e invertebrados marinos.^{1,2} Su estructura es de importancia en la industria farmacéutica y medicinal,³ y en síntesis orgánica como bloque de construcción para otros compuestos derivados.⁴ Un método rápido para obtener anillos de ciclobutano es por dimerización fotoquímica de compuestos carbonílicos o carboxílicos α,β -insaturados y en particular benzalacetofenonas (chalconas). Sin embargo, bajo nuestro conocimiento no se ha estudiado la síntesis de ciclobutano por cicloadición [2+2] entre chalconas bajo condiciones sin disolvente en mortero. Estas reacciones tienen ventajas sobre las reacciones fotoquímicas, entre las que se destacan la reducción de la contaminación, bajo costo, simplicidad en el proceso y el manejo. Además, de los cuatro posibles estereoisómeros de la cicloadición de *trans*-chalconas (*sin* o *anti*, cabeza-con-cabeza y cabeza-con-cola) por reacción fotoquímica son pocos los ejemplos en donde se obtienen estereoisómeros *sin* cabeza-con-cabeza.

Por todo lo anterior, debido a la importancia del anillo de ciclobutano nuestro grupo de trabajo decidió sintetizar una (*E*)-3-(2-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona, a partir de acetofenona y 2-nitrobenzaldehído por condensación de Claisen-Schmidt sin disolvente, con la intención de poder aislar un posible dímero formado por la interacción mecanoquímica en estado sólido de dos chalconas de la misma especie y así demostrar que es posible sintetizar este tipo de anillos de cuatro miembros.

La chalcona sintetizada fue caracterizada por RMN de ¹H y ¹³C, IR y espectrometría de masas y mostró conformación *trans* por RMN. Además, se pudo aislar y caracterizar por espectroscopia de rutina un ciclobutano (dímero de chalcona) con estereoisomería *sin* cabeza-con-cabeza cuya estructura fue confirmada por estudios de rayos-X de monocristal.

Palabras clave: ciclobutano, mecanosíntesis, cicloadición [2+2]

Introducción

La síntesis de anillos de ciclobutano generalmente involucra la dimerización fotoquímica de olefinas, compuestos carbonílicos o carboxílicos α,β -insaturados. Tradicionalmente, estos compuestos son sintetizados a través de fotocicloadición intermolecular [2+2] de 1,3-diaril-2-propen-1-onas (chalconas) en solución, estado sólido y fundición por irradiación UV.^{5,6}

Objetivo. Sintetizar y caracterizar espectroscópicamente un dímero de ciclobutano por cicloadición [2+2] mecanoquímica de dos chalconas bajo condiciones sin disolvente.

Resultados y discusión. La preparación del dímero **2** involucra la síntesis preliminar del intermediario de chalcona **1** por condensación de Claisen-Schmidt entre acetaldehído y 2-nitrobenzaldehído por técnica mecanoquímica (molienda en mortero) bajo condiciones sin disolvente a temperatura ambiente (Esquema 1). El proceso de reacción fue monitoreado por cromatografía de TLC. Después de completar la reacción la reacción fue diluida con CH_2Cl_2 , y lavada con salmuera. La fase orgánica fue separada, secada con MgSO_4 y evaporada bajo presión reducida. Finalmente, el residuo crudo fue purificado por cristalización para dar lugar al correspondiente dímero y la chalcona intermediaria como un sólido blanco y café respectivamente. Este procedimiento produjo el dímero **2** en rendimiento del 30%. La estructura del dímero y la chalcona fueron establecidas por datos espectroscópicos (FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, EI-MS). La estructura del dímero **2** se pudo confirmar por estudios de difracción de rayos-X.

Cristalografía de rayos-X

Los datos de difracción de rayos-X se obtuvieron en un difractómetro marca Agilent modelo Oxford-Gemini-Atlas con detección de área y radiación monocromática de $\text{Mo K}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). El programa utilizado para coleccionar y refinar la celda unitaria fue CrysAlis PRO. CrysAlis RED se utilizó para reducir los datos. SHELXL-2013 se utilizó para resolver y refinar la estructura.

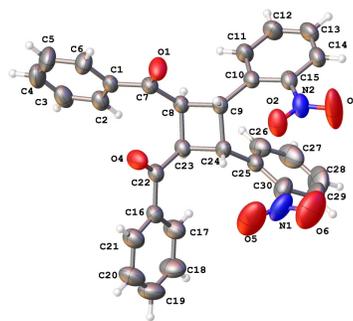


Fig. 1. Vista ORTEP de una molécula independiente del dímero encontrada en la unidad asimétrica (elipsoide al 30% de nivel de probabilidad)

Conclusiones.

En base a lo anterior como conclusión se tiene que es posible obtener por técnica mecanoquímica sin disolvente derivados de ciclobutano por cicloadición [2+2] entre dos chalconas que presentan isomería *trans* ($J = 15.0 \text{ Hz}$ en $\text{RMN-}^1\text{H}$). Se destaca que los cuatro posibles estereoisómeros de ciclobutano, solo se obtiene uno, el cual presenta isomería *sin*-cabeza-con-cabeza.

Agradecimientos. Al Dr. Ángel G. Mendoza Martínez por los estudios de Difracción de Rayos-X.

Referencias

1. Siengalewicz P, Mulzer J, Rinner U “*Synthesis of Protoilludanes and Related Sesquiterpenes*” Eur.J.Org.Chem. 35 (2011) 7041–7055.
2. Dembitsky V.M. “*Bioactive cyclobutane-containing alkaloids*” J. Nat. Med. 62 (2008) 1–33.
3. Wroblewski M. L, Reichard, G. A, Paliwal S, Shah S, Tsui H-C, Duffy R. A, Lachowicz J. E, Morgan C. A, Varty G. B, Shih N-Y “*Cyclobutane derivatives as potent NK_1 selective antagonists*” Bioorg.Med.Chem.Lett. 16 (2006) 3859–3863.
4. Lee-Ruff E, Mladenova G “*Enantiomerically pure cyclobutane derivatives and their use in organic synthesis*” Chem. Rev. 103 (2003) 1449–1484.
5. Stobbe H, Hensel, A “*Polymere des Anisal-acetophenons und anderer Chalkone. (I. Mitteilung über Truxill- und Truxin-Ketone)*” Ber. Dtsch. Chem. Ges. 59 (1926) 2254–2265.
6. D’Auria M “*Photochemical Dimerization in Solution of Heterocyclic Substituted Alkenes Bearing an Electron Withdrawing Group*” Heterocycles 54 (2001) 475–496.

Revista

Latinoamericana de Química



ISSN 0370-5943

SUPLEMENTO ESPECIAL - 2016

1. Romo, A.; *Química de la Flora Mexicana*, UNAM, México DF, 2006.
2. a) López, Y.; Jastrzębska, I.; Santillan, R.; Morzycki, J.W.; *Steroids*, 2008, 73, 449. b) López, Y.; Rodríguez, L.; Del Rio, R.E.; Farfán, N.; Morzycki, J.W.; Santillan, R.; *Steroids*, 2012, 77, 534. c) Corona, A.; Garcia, J.P.; López, Y.; González, J.B.; Del Rio, R.E.; Santillan, R.; Farfán, N.; Morzycki, J.W.; *Steroids*, 2015, 100, 36.

226-SE-GERMAN

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CHALCONAS COMO INTERMEDIARIOS EN LA OBTENCIÓN DE QUELATOS METÁLICOS DE IMPORTANCIA BIOLÓGICA.

Germán Tepetla Karla Mayte,¹ Morales Mora Marissa Michell,¹ Vázquez Bravo J. Jaime,^{1*} Tovar Corona Alejandra,¹ Samuel Varela Parra,¹ Juárez Posadas Jorge R²

¹Universidad Politécnica Metropolitana de Puebla, Ingeniería en Biotecnología, ²Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Instituto de Ciencias, Centro de Química.

jaime.vazquez@metropoli.edu.mx

Las cetonas α,β -insaturadas son precursoras biogenéticas de flavonoides en plantas superiores. Son conocidas como chalconas y consisten en flavonoides de cadena abierta en los cuales dos grupos fenilo están enlazados por un puente de enona.¹ Se ha reportado que este importante grupo de moléculas orgánicas exhiben una amplia variedad de propiedades farmacológicas, a saber; antimicóticas, antimutagénicas, antitumorales, antibacteriales, retrovirales, anti-inflamatorias, antiulcerativas, anticancerígenas, además de la actividad hepatoprotectiva.² Debido a sus interesantes aplicaciones, nuestro grupo de trabajo decidió sintetizar una serie de (3E)-3-(Ari1)-1-fenilprop-2-en-1-onas a partir de acetofenona y derivados de benzaldehído por condensación de Claisen-Schmidt sin disolvente con excelentes rendimientos. La serie de chalconas servirán como intermedios en la síntesis de agentes quelantes de iones de metales de transición, los cuales se esperan tengan potencial actividad farmacológica contra líneas celulares cancerígenas. Todas las chalconas sintetizadas fueron caracterizadas por diversos métodos espectroscópicos, que incluyen RMN de ¹H y ¹³C, IR y espectrometría de masas. Los valores de los protones olefinicos de las chalconas en RMN presentaron grandes constantes de acoplamiento ($J_{HH} = 15.3-15.6$ Hz), lo cual indica que el fragmento etilénico de la enona presenta conformación *trans*. En conclusión, estas reacciones presentan ventajas tales como; eficiencia, selectividad, fácil separación, purificación y condiciones suaves de reacción.

Rane, R.A.; Telekar, V.N., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 5681-5685; 2. (a) Konieczny, M.T.; Konieczny, W.; Sabisz, M.; Skladanowski, A.; Wakiec, R.; Augustynowicz-Kopec, E.; Zwolska, Z., *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 729-733; (b) Pandeya, S.N.; Sriram, D.; Nath, G.; DeClercq, E., *Eur. J. Med. Chem.* 1999, 9, 25-31; (c) Edenharter, R.; Petersdorff, I.V.; Rauscher, R., *Mutat. Res.* 1993, 287, 261-274; (d) Sabzevari, O.; Mahmoudian, S.; Minaei, B.; Paydar, H., *Toxicol. Lett.* 2010, 196, S213.

227-SE-VAZQUEZ

OBTENCIÓN DE ANÁLOGOS DE ALCALOIDES 3-AMINOPERIDÍNICOS A PARTIR DE 3-BROMOPIPERIDIN-2-ONA QUIRAL

Manuel Velasco Ximello,¹ Ulises Hernández Pareja,¹ Jorge Juárez Posadas,^{1,*} Joel Terán Vázquez,¹ Laura Orea Flores,¹ Jaime Vázquez Bravo²

¹Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Instituto de Ciencias, Centro de Química, ²Universidad Politécnica Metropolitana de Puebla, Ingeniería en Biotecnología.

jaime.vazquez@metropoli.edu.mx

Las piperidinas y sus derivados han atraído la atención de la comunidad científica, ya que representan la unidad central de una amplia gama de alcaloides y compuestos biológicamente activos.¹ Las piperidinas 2,3-disustituidas se encuentran en numerosos productos naturales y son subunidades comunes en diferentes fármacos.² En consecuencia,

se ha prestado gran atención a la construcción de compuestos de piperidinas quirales funcionalizados y el desarrollo de métodos para la síntesis de estos heterociclos sustituidos ha sido objeto de considerables esfuerzos sintéticos.¹ La síntesis asimétrica juega un papel muy importante en la química de los productos naturales, ya que permite preparar una extensa variedad de sustancias que presentan en sus estructuras al menos un centro estereogénico que les confiere disimetría. En este trabajo se describe la síntesis del intermediario quiral enantiopuro (1'*R*,3*S*)-(-)-3-bromo-1-(2'-hidroxi-1'-feniletil)piperidin-2-ona⁴ y su uso para la obtención de derivados 3-aminopiperidínicos que proceden con buena estereoselectividad a través de un mecanismo SN₂. Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados por diversos métodos espectroscópicos, que incluyen RMN de ¹H y ¹³C, IR, polarimetría, espectrometría de masas y difracción de rayos X. En conclusión el compuesto (1'*R*,3*S*)-(-)-3-bromo-1-(2'-hidroxi-1'-feniletil)-piperidin-2-ona, es un intermediario quiral útil como vía de acceso para la obtención de piperidinas funcionalizadas, en particular 3-bencilaminopiperidin-2-onas con rendimientos mayores al 70% y una relación diastereoisomérica 90:10.

1. (a) Jones, T. H.; Blum, M. S. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives* (Capítulo 2) Wiley: New York, 1983. (b) Strunz, G. M.; Findlay, J. A. *The Alkaloids* (Capítulo 3) Academic Press: London, UK, 1985; 2. Harrison, T.; Williams, B. J.; Swain, C. J.; Ball, R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1994, 4, 2545; 3. Carmela de Risi *et al.* *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19, 31–155; 4. Romero, Juárez *et al.* *Tetrahedron Letters* 2011, 52, 5947–5950.

237-SE-ESCOBAR

METABOLITOS TERPÉNICOS OBTENIDOS DE LA RESINA DE BURSERIA MULTIJUGA

Karen Derek Escobar Flores, Luisa Urania Román Marín, Juan Diego Hernández Hernández, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

jdiego@umich.mx

La *Bursera multijuga* es una especie que crece en el bosque tropical caducifolio, principalmente en los estados de Aguascalientes, Zacatecas, Jalisco y Nayarit. En estudios previos de los extractos hexánicos de los tallos de esta planta, se obtuvieron principalmente tres diterpenos de esqueleto cembranoide, cuya caracterización se realizó en base a sus datos de RMN de ¹H, RMN de ¹³C y experimentos de dos dimensiones.

En el presente trabajo, se realizó el estudio fitoquímico de los extractos hexánicos de la resina de *Bursera multijuga*, obteniendo mayoritariamente metabolitos diterpénicos como el cembrenol y el 7,8-epoxicembrenol, además de un terpeno C-30.

Al 7,8-epoxicembrenol previamente aislado de los tallos de la misma especie, se le asignó inequívocamente su configuración absoluta mediante DCV y cálculos computacionales, arrojando la configuración absoluta 1*S*,7*R*,8*R*.

1. Rzedowski, J., Medina Lemus, R., Calderón de Rzedowski, G. 2004. Las especies de *Bursera* (Burseraceae) en la Cuenca Superior de Río Papaloapan (México). *Acta Botánica Mexicana*. 66,23-151.

2. Escobar Flores Karen D. "Cembratrienol, metabolito diterpénico de esqueleto derivado del 1-isopropil-4,8,12-trimetilciclotetradecano, componente mayoritario obtenido del extracto hexánico de resina de *Bursera multijuga*." Tesis para obtener el título de Química farmacobióloga presentada en la facultad de Químico-Farmacobiología de la UMSNH. 2016.

269-SE-RAMON

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA DE NUEVOS BENCIMIDAZOLES PRECURSORES DE BIOSENSORES LUMINISCENTES

Lourdes Janeth Ramón-Guerrero,¹ Angelina Flores-Parra,² José María Rivera,¹ Raúl Colorado-Peralta.^{1,*}

¹Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Veracruzana, Orizaba, Ver. ²Departamento de Química, CINVESTAV, México, D. F.

racolorado@uv.mx

Revista

Latinoamericana de Química



ISSN 0370-5943

SUPLEMENTO ESPECIAL - 2016

1. Romo, A.; *Química de la Flora Mexicana*, UNAM, México DF, 2006.
2. a) López, Y.; Jastrzębska, I.; Santillan, R.; Morzycki, J.W.; *Steroids*, 2008, 73, 449. b) López, Y.; Rodríguez, L.; Del Rio, R.E.; Farfán, N.; Morzycki, J.W.; Santillan, R.; *Steroids*, 2012, 77, 534. c) Corona, A.; Garcia, J.P.; López, Y.; González, J.B.; Del Rio, R.E.; Santillan, R.; Farfán, N.; Morzycki, J.W.; *Steroids*, 2015, 100, 36.

226-SE-GERMAN

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CHALCONAS COMO INTERMEDIARIOS EN LA OBTENCIÓN DE QUELATOS METÁLICOS DE IMPORTANCIA BIOLÓGICA.

Germán Tepetla Karla Mayte,¹ Morales Mora Marissa Michell,¹ Vázquez Bravo J. Jaime,^{1*} Tovar Corona Alejandra,¹ Samuel Varela Parra,¹ Juárez Posadas Jorge R²

¹Universidad Politécnica Metropolitana de Puebla, Ingeniería en Biotecnología, ²Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Instituto de Ciencias, Centro de Química.

jaime.vazquez@metropoli.edu.mx

Las cetonas α,β -insaturadas son precursoras biogenéticas de flavonoides en plantas superiores. Son conocidas como chalconas y consisten en flavonoides de cadena abierta en los cuales dos grupos fenilo están enlazados por un puente de enona.¹ Se ha reportado que este importante grupo de moléculas orgánicas exhiben una amplia variedad de propiedades farmacológicas, a saber; antimicóticas, antimutagénicas, antitumorales, antibacteriales, retrovirales, antiinflamatorias, antiulcerativas, anticancerígenas, además de la actividad hepatoprotectiva.² Debido a sus interesantes aplicaciones, nuestro grupo de trabajo decidió sintetizar una serie de (3E)-3-(Ari1)-1-fenilprop-2-en-1-onas a partir de acetofenona y derivados de benzaldehído por condensación de Claisen-Schmidt sin disolvente con excelentes rendimientos. La serie de chalconas servirán como intermedios en la síntesis de agentes quelantes de iones de metales de transición, los cuales se esperan tengan potencial actividad farmacológica contra líneas celulares cancerígenas. Todas las chalconas sintetizadas fueron caracterizadas por diversos métodos espectroscópicos, que incluyen RMN de ¹H y ¹³C, IR y espectrometría de masas. Los valores de los protones olefinicos de las chalconas en RMN presentaron grandes constantes de acoplamiento (J_{HH} = 15.3–15.6 Hz), lo cual indica que el fragmento etilénico de la enona presenta conformación *trans*. En conclusión, estas reacciones presentan ventajas tales como; eficiencia, selectividad, fácil separación, purificación y condiciones suaves de reacción.

Rane, R.A.; Telekar, V.N., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 5681-5685; 2. (a) Konieczny, M.T.; Konieczny, W.; Sabisz, M.; Skladanowski, A.; Wakiec, R.; Augustynowicz-Kopec, E.; Zwolska, Z., *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 729-733; (b) Pandeya, S.N.; Sriram, D.; Nath, G.; DeClercq, E., *Eur. J. Med. Chem.* 1999, 9, 25-31; (c) Edenharter, R.; Petersdorff, I.V.; Rauscher, R., *Mutat. Res.* 1993, 287, 261-274; (d) Sabzevari, O.; Mahmoudian, S.; Minaei, B.; Paydar, H., *Toxicol. Lett.* 2010, 196, S213.

227-SE-VAZQUEZ

OBTENCIÓN DE ANÁLOGOS DE ALCALOIDES 3-AMINOPERIDÍNICOS A PARTIR DE 3-BROMOPIPERIDIN-2-ONA QUIRAL

Manuel Velasco Ximello,¹ Ulises Hernández Pareja,¹ Jorge Juárez Posadas,^{1,*} Joel Terán Vázquez,¹ Laura Orea Flores,¹ Jaime Vázquez Bravo²

¹Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Instituto de Ciencias, Centro de Química, ²Universidad Politécnica Metropolitana de Puebla, Ingeniería en Biotecnología.

jaime.vazquez@metropoli.edu.mx

Las piperidinas y sus derivados han atraído la atención de la comunidad científica, ya que representan la unidad central de una amplia gama de alcaloides y compuestos biológicamente activos.¹ Las piperidinas 2,3-disustituidas se encuentran en numerosos productos naturales y son subunidades comunes en diferentes fármacos.² En consecuencia,



Universidad Politécnica Metropolitana de Puebla

Ingeniería en Biotecnología

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Francisco Javier Velázquez Sánchez

Reporte de Estadía

Asesor académico: José Jaime Vázquez Bravo

5 de Diciembre de 2017

Dictamen de aprobación.

Asesor industrial:

Dr. Jorge R. Juárez Posadas

_____ Firma

Asesor académico:

Dr. José Jaime Vázquez Bravo

_____ Firma

Nombre del estudiante:

Francisco Javier Velázquez Sánchez

_____ Firma

Introducción.

Las chalconas (1,3-diarilprop-2-en-1-onas), pertenecen a una amplia clase de compuestos que contienen dos anillos aromáticos o heteroaromáticos enlazadas con un fragmento de vinilcetona (Figura 1).¹

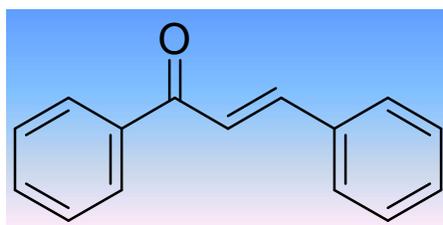


Figura 1. Estructura general de una Chalcona.

Estudios recientes reportan una amplia gama de actividades farmacológicas, incluyendo efectos antibacterianos, antioxidantes, antiinflamatorios y anticancerosos.^{2, 3, 4}

Un Ejemplo de esto es la licochalcona (Figura 2), la cual tiene actividad anticancerígena contra leucemia L1210 y melanoma B16, actividad inhibidora contra *Leishmania major* y *Leishmania donovani* en etapa de promastigote y amastigote. Esta chalcona fue aislada de aislada de *Glycyrrhiza inflata*⁵.

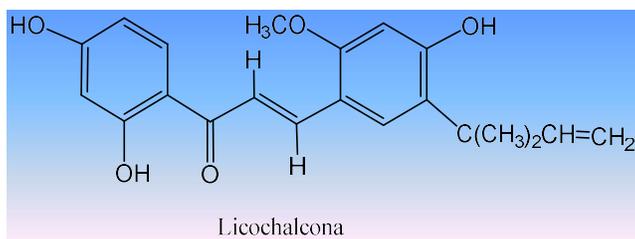


Figura 2. Estructura de la licochalcona.

También, la 4-hidroxicirricina (Figura 3) que presenta considerable actividad antibacteriana contra bacterias patogénicas Gram-positivas, la cual fue aislada de la planta *Glycyrrhiza inflata*.⁶

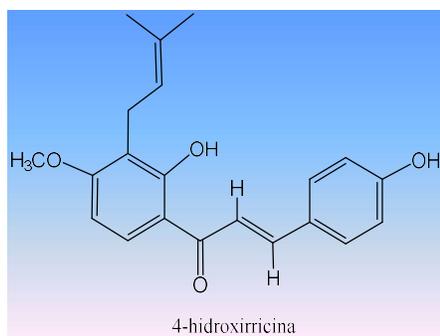
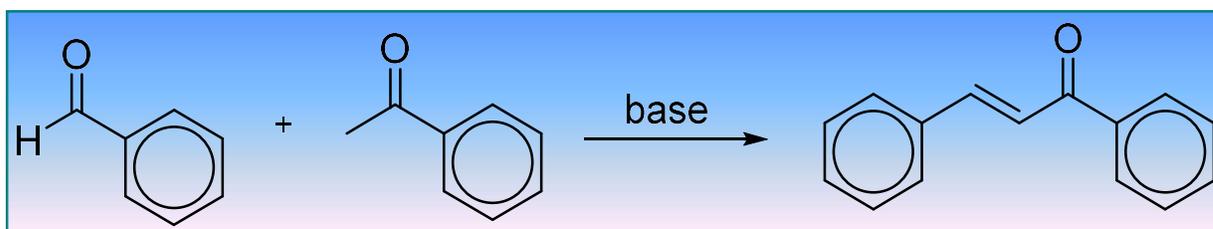


Figura 3. Estructura del 4-hidroxicirrina.

Las chalconas son precursores importantes en la biosíntesis de flavonas, flavanonas y antocianinas que son sustancias comunes en las plantas.⁷

Por otra parte, en el laboratorio son usualmente sintetizadas a partir de acetofenonas y benzaldehídos, a través de condensaciones tipo Claisen-Schmidt, utilizando una base en un disolvente polar.⁸

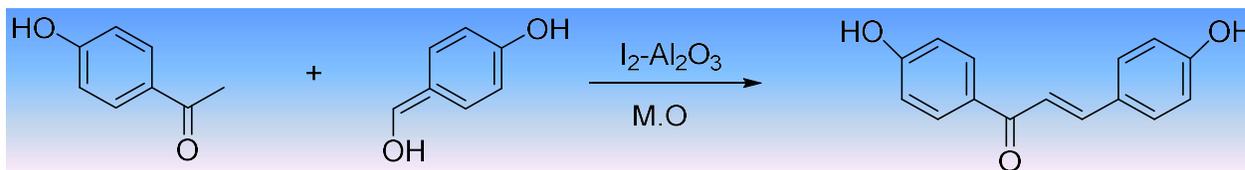
Como antecedentes al presente protocolo tenemos que en 1985 March y colaboradores⁹, realizaron la síntesis de una serie de chalconas, las cuales fueron obtenidas por medio de la reacción de condensación entre acetofenonas y benzaldehídos (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de la chalcona a partir de la condensación de Claisen-Schmidt entre benzaldehído y acetofenona.

En la búsqueda de metodologías sencillas, ecológicas y económicas, en 2012 Escobedo y colaboradores, hicieron ensayos de condensación asistida por microondas utilizando a la 4,4'-dihidroxicalcona con I₂-Al₂O₃ como catalizador, en condiciones libre de disolventes. Dando lugar a un producto con rendimiento del

94% en condiciones de 60° C y 120 W, con una mezcla de I₂-Al₂O₃ en relación 1:2¹⁰(Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis por microondas de 4,4'-dihidroxichalcona catalizada con I₂-Al₂O₃ en condiciones libre de disolventes.

Adicionalmente, se han reportado protocolos sintéticos más exóticos, tal como el acoplamiento de Suzuki mediado por paladio entre cloruro de cinamoilo y ácidos fenilborónicos, otro es el acoplamiento Heck de carbonilación con haluros de arilo y estirenos en presencia de monóxido de carbono (Figura 4).^{11, 12}

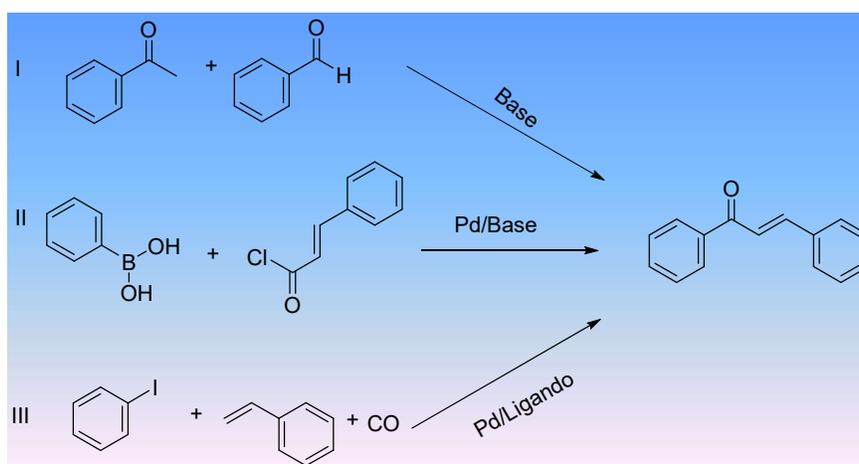


Figura 4. Ejemplos de rutas sintéticas para la obtención de chalconas. I) condensación de Claisen-Schmidt. II) acoplamiento cruzado de Suzuki y III) Reacción de carbonilación de Heck.

Por otra parte, el ferroceno pertenece a la familia de los metallocenos, los cuales son un grupo de compuestos organometálicos cuya estructura se basa en una disposición centrada del metal entre dos ciclopentadienilos, éstos les proporcionan

gran estabilidad a los compuestos. A este tipo de estructuras se les conoce comúnmente como estructuras “tipo sándwich”.¹³

Se sabe que los metallocenos exhiben una amplia gama de propiedades biológicas. Entre ellos, el ferroceno ha atraído una atención especial debido a que es neutro, químicamente estable, no tóxico y capaz de cruzar las membranas celulares.¹⁴ De hecho, se sabe que la incorporación de unidades de ferroceno en moléculas orgánicas introduce importantes y nuevas propiedades en estos materiales ¹⁵ (Figura 5).

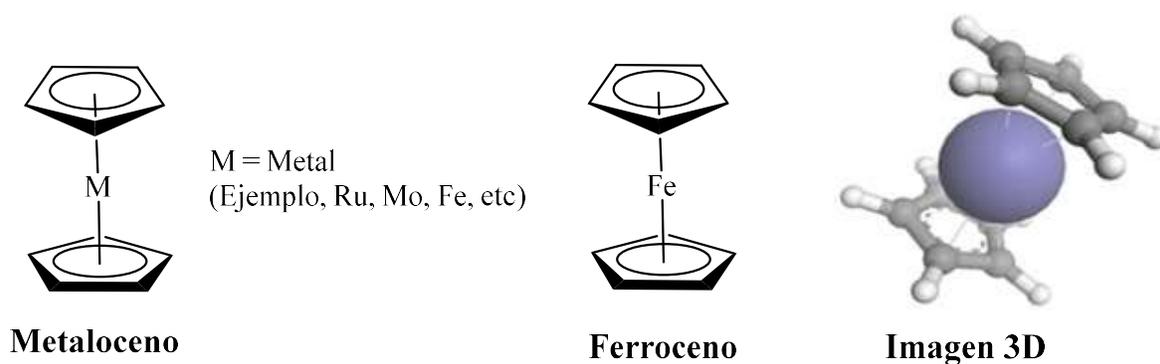


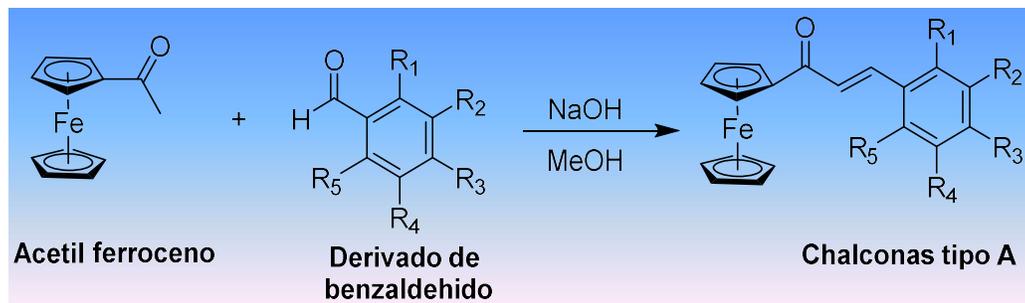
Figura 5. Estructura química de los metallocenos y ferroceno.

Un ejemplo de esto, es la incorporación del ferroceno en una serie de chalconas con actividad antipalúdica *in vitro*, contra una cepa de *P. falciparum* resistente a la cloroquina. Se encontró que las chalconas del tipo ferrocenilicas pueden ser más activas que los derivados unidos al anillo de fenilo (tradicionales). Adicionalmente, con respecto a la actividad antimalárica, fue descubierto que las Fc-chalconas que se estudiaron eran menos activas que sus análogos orgánicos.¹⁶

Por otra parte, Saeed y colaboradores reportaron la síntesis de algunos derivados de glucocidos de Fc-chalconas y su actividad antitumoral *in vitro* contra las células de leucemia humana (HL-60)¹⁷.

En el presente trabajo se propone la síntesis de dos series de chalconas por condensación de Claisen-Schmidt, utilizando hidróxido de sodio como base en

metanol (Tipo A y B), en la primera serie el grupo carbonilo estará directamente unido a ferroceno (Fc), mientras que en la segunda serie estará unido a un anillo de fenilo sustituido (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de chalconas tipo A.



Esquema 4. Síntesis de chalconas tipo B.

Definición del problema.

Dentro de la rama de la química existe la problemática de la obtención de nuevos compuestos innovadores que puedan servir como precursores para la síntesis de nuevos compuestos, por otra parte también pueden tener actividad biológica ya sea como antibacteriano, antifúngico, antimaláricos, entre otros.

De igual forma se han encontrado que algunos productos químicos pueden servir dentro del área de las energías, como conductores, en respuesta a estas problemáticas nos dimos a la tarea de buscar productos químicos que puedan ser la respuesta dentro de diferentes áreas de la ciencia.

Objetivo.

Realizar la síntesis, caracterización espectroscópica y evaluar la actividad antibacteriana de dos series de análogos de chalconas naturales.

Objetivos específicos

Síntesis y caracterización espectroscópica de dos series de análogos de chalconas naturales.

- 1.1. Sintetizar una serie de chalconas mediante condensaciones del tipo Claisen-Schmidt entre 2-metoxiacetofenona y cuatro derivados de benzaldehído en medio básico (Serie Tipo A).
- 1.2. Sintetizar una serie de chalconas mediante condensaciones del tipo Claisen-Schmidt entre acetilferroceno y cuatro derivados de benzaldehído en medio básico (Serie Tipo B).
- 1.3. Caracterizar espectroscópicamente las dos series de análogos de chalconas naturales por técnicas de RMN (^1H y ^{13}C), FT-IR, UV-Vis y espectrometría de masas.

Métodología.

Parte experimental

Los reactivos químicos utilizados fueron adquiridos en la casa comercial Aldrich Chemical Co., y se utilizaron de manera directa sin un proceso de purificado. Los disolventes empleados fueron secados y purificados mediante la metodología reportada en la metodología.

El seguimiento de las reacciones fue llevado a cabo por cromatografía en capa fina usando cromatofolios de la casa comercial Merck de sílice 60 con indicador fluorescente a 254nm, la cual cuenta con un espesor de 0.1 mm. Fueron revelados con la ayuda de lámpara UV y solución reveladora de permanganato de potasio.

La purificación de los productos se realizó mediante el método de cromatografía en columna, se usó gel de sílice de la casa comercial Merck 60 de 63-200 mallas, la cual fue utilizada como fase estacionaria y mezclas de disolvente en proporciones adecuadas (acetato de etilo, hexano, metanol) como fase móvil.

Los experimentos de RMN de ^1H se realizaron en equipos de RMN Bruker Avance III (500 MHz) y los experimentos de ^{13}C se realizaron en equipos de RMN Bruker Avance III (150 MHz.) Todos los experimentos se llevaron a cabo usando TMS como una referencia interna.

Hipótesis

1. **Etapa 1.** Síntesis y caracterización espectroscópica de dos series de análogos de chalconas naturales.

1.1. Será posible sintetizar dos series de chalconas (Series Tipo A y B) mediante condensaciones del tipo Claisen-Schmidt entre 2-metoxiacetofenona o acetilferroceno con cuatro derivados de benzaldehído en medio básico.

1.2. Las dos series de chalconas darán un mejor rendimiento que las obtenidas por metodología sin disolventes en mortero de ágata.

Etapa 2. Evaluar el efecto antibacteriano *in vitro* de las series de análogos de chalconas naturales contra *Escherichia coli*

2.1 Las series de chalconas presentaran actividad antibacteriana contra la cepa de *Escherichia coli*

Objetivos

Objetivo general

Realizar la síntesis, caracterización espectroscópica y evaluar la actividad antibacteriana de dos series de análogos de chalconas naturales.

Objetivos particulares

Etapla 1. Síntesis y caracterización espectroscópica de dos series de análogos de chalconas naturales.

1.4. Sintetizar una serie de chalconas mediante condensaciones del tipo Claisen-Schmidt entre 2-metoxiacetofenona y cuatro derivados de benzaldehído en medio básico (Serie Tipo A).

1.5. Sintetizar una serie de chalconas mediante condensaciones del tipo Claisen-Schmidt entre acetilferroceno y cuatro derivados de benzaldehído en medio básico (Serie Tipo B).

1.6. Caracterizar espectroscópicamente las dos series de análogos de chalconas naturales por técnicas de RMN (^1H y ^{13}C), FT-IR, UV-Vis y espectrometría de masas.

Etapla 2. Evaluar el efecto antibacteriano *in vitro* de las series de análogos de chalconas naturales contra una cepa de *Escherichia coli* ATCC 25922

Materiales y métodos

Existen diversos métodos para realizar síntesis de chalconas pero uno de los más usados en la actualidad es el de condensación Claisen-Schmidt, este tipo de reacciones se realizan en presencia de una cetona y un aldehído, en diversos casos se utilizan derivados de la acetofenona y de benzaldehído, este tipo de reacciones se pueden generar en medio ácido básico, en nuestro caso las reacciones se llevaron a cabo en condiciones convencionales utilizando NaOH en solución y bajo reflujo.

Tanto los derivados de acetofenona como de benzaldehído serán comprados en Aldrich® y se usaran tal como serán recibidos (Pureza mínima 95%). Todos los disolventes serán secados y destilados antes de utilizarse.

El monitoreo de la reacción se realizara por TLC utilizando gel de sílice marca Merck® 60 F254 en placas de aluminio. Los crudos de reacción serán purificados por columna cromatográfica en sílica gel (Malla de 70-230, Merck®). El disolvente será removido bajo presión reducida en aparato rotavapor.

Para la caracterización de los compuestos se utilizarán métodos espectroscópicos de infrarrojo, resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y espectrometría de masas (IE^+).

Se realizaran dos series de chalconas las cuales serán sintetizadas por metodología de Claisen-Schmidt entre acetilferroceno (Tipo A) o bien 2-metoxiacetofenona (Tipo B).

Se probara con cuatro derivados de benzaldehído en metanol bajo condiciones de reflujo. Cada una de las reacciones será monitoreada por TLC utilizando como mezcla Hexano: AcOET 95:5.

Al término de las reacciones se realizara la purificación por CC, se utilizara gel de sílice. Los productos serán secados utilizando presión reducida en rotavapor, después su estructura será confirmada por estudios cromatográficos de FT-IR, RMN en modalidad ^1H y ^{13}C , así como espectrometría de masas IE^+ .

En base a los resultados obtenidos se evaluara la posibilidad de utilizarlos en las síntesis de dos tipos de heterociclos como son las piridinas y las pirazolininas, en cuanto a su utilización como potenciales agentes antibacterianos.

De ser posible se realizará el estudio para probar la inhibición del crecimiento microbiano de bacterias gram negativas como es *Escherichia coli*

Infraestructura disponible.

La Universidad Politécnica Metropolitana de Puebla se cuenta con:

- Espectrofotómetro UV-Vis Mod. Lambda 35, Perkin Elmer.
- Espectrofotómetro (colorímetro), Thermoc
- Agitadores Vórtex, Scientific Industries.
- Agitadores Magnéticos Orbitales, Science Med.
- Micro centrifuga, Science Med.
- Juego de Micropipetas Volumen Ajustable, Brand.
- Bomba de vacío 36 lt 3/4Hp, Llabessa.
- Parrillas con agitación, Thermo.
- Campanas de flujo laminar.
- Autoclaves.
- Refrigerador 4 a -20 °C.
- Incubadoras.
- Cámaras de conteo microbiológico.
- Microscopios estereoscópicos.
- Microscopios ópticos

La Benemérita Universidad Autónoma de Puebla cuenta con:

- Resonancia magnética nuclear, Marca Bruker, Avance III HD 500 MHz.
- Espectrómetro infrarrojo, Marca Nicolet, Modelo: Nicolet-Magna 750 FT-IR.
- Difracción de Rayos X, Agilent modelo Oxford-Gemini-Atlas, Programas CrysAlis RED y SHELXL97.
- Espectrómetro de masas JEOL JMS-SX 102A operado en el modo ion positivo a 70 eV.

Cronograma de actividades

No.	Actividades	Meses																Participantes en las actividades
		Septiembre				Octubre				Noviembre				Diciembre				
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
Etapa 1. Síntesis y caracterización espectroscópica de dos series de análogos de chalconas naturales.																		
1	Implementación de metodología sintética	X	X	X														Francisco Javier Velázquez Sánchez
2	Síntesis y purificación de chalconas			X	X	X	X	X										Francisco Javier Velázquez Sánchez
3	Análisis físico-químico de productos y envío de muestras para espectroscopia.				X	X	X	X										Francisco Javier Velázquez Sánchez
4	Análisis de los resultados espectroscópicos (FT-IR, RMN ¹ H, ¹³ C, UV-Vis y espectrometría de masas).				X	X	X	X										Francisco Javier Velázquez Sánchez, Dr. J. Jaime Vázquez Bravo
Etapa 2. Evaluar el efecto antibacteriano <i>in vitro</i> de las series de análogos de chalconas naturales contra cepas de <i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i>.																		
5	Elección de las cepas bacterianas.					X	X	X	X									Francisco Javier Velázquez Sánchez, Experto(a) microbiólogo(a).
6	Selección del método para probar la sensibilidad a los antimicrobianos (Difusión en disco, dilución en medio líquido o dilución en medio sólido con agar.					X	X	X	X									Francisco Javier Velázquez Sánchez. Experto(a) microbiólogo(a).
7	Interpretación de los datos con base a los valores MIC de cada patógeno bacteriano.									X	X	X	X					Francisco Javier Velázquez Sánchez, Experto(a) microbiólogo(a).

8	Comparación de resultados									X	X	X	X						Francisco Javier Velázquez Sánchez, Experto(a) microbiólogo(a).
9	Redacción de tesis											X	X	X	X	X	X	X	Francisco Javier Velázquez Sánchez, Experto(a) microbiólogo(a).

Bibliografía

1. Middleton, E.; Kandaswami, C.; Theoharides, T. C., The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol. Rev.* 2000, 52, 673-751 Won SJ, Liu CT, Tsao LT, Ko HH, Wang JP, Lin CN. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2005; 40: 103-112.
2. Nowakowska, Z., A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 125-137
3. Dimmock, J. R.; Elias, D. W.; Beazely, M. A.; Kandepu, N. M., Bioactivities of chalcones. *Curr. Med. Chem.* 1999, 6, 1125-1149
4. Bandgar, B. P.; Gawande, S. S.; Bodade, R. G.; Totre, J. V.; Khobragade, C. N., Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 1364-1370.
5. Ramírez Escobedo, Miriam Elizabeth; Barajas Bermúdez, Leticia; Pérez Berumen, Catalina; Sáenz Galindo, Aidé; Silva Belmares, Sonia Yesenia; (2012). Síntesis y actividad biológica de chalconas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 7-14.
6. ShojiShibata⁶, Hideo Inoue², Susumulwata², Rundi Ma^{3'4}. Ljian Yu^{3'4}, Hisao Ueyama⁵, Junko Takayasu³, Teiko Hasegawa³, Harakuni Tokuda³, Atsuko Nishino³, Hogoku Nishino³, and Akio Iwashima³. (1991). Inhibitory Effects of Licochalcone A Isolated from *Glycyrrhiza inflata* Root on Inflammatory Ear Edema and Tumour Promotion in Mice. *U.S. National Library of Medicine*, 57, 221-224.
7. Patil, C. B.; Mahajan, S. K.; Katti, S. A., Chalcone: A Versatile Molecule. *J. Pharm. Sci. Res.* 2009, 1, 11-22
8. Schmidt, J. G., Ueber die Einwirkung von Aceton auf Furfurol und auf Bittermandelöl bei Gegenwart von Alkalilauge. *Chem. Ber.* 1881, 14, 1459-1461.
9. J. MARCH. *Advanced organic chemistry: Reactions, mechanism and structure*. 3rd ed. McGraw-Hill, New York. 1985.
10. Ramírez Escobedo, Miriam Elizabeth; Barajas Bermúdez, Leticia; Pérez Berumen, Catalina; Sáenz Galindo, Aidé; Silva Belmares, Sonia Yesenia; (2012). Síntesis y actividad biológica de chalconas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 7-14.
11. Eddarir, S.; Cotelle, N.; Bakkour, Y.; Rolando, C., An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 5359-5363.
12. Wu, X. F.; Neumann, H.; Spannenberg, A.; Schulz, T.; Jiao, H. J.; Beller, M., Development of a General Palladium-Catalyzed Carbonylative Heck Reaction of Aryl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 14596-14602
13. Zeytinci, S. (2006). Synthesis of ferrocenyl substituted Aziridines. Master of Science in Chemistry. A thesis Submitted to the Graduate School of Natural and Applied Sciences of Middle East Technical University.
14. K.E.Dombrowski,W.Baldwin,J.E.Sheats,J.Organomet.Chem. 302(1986)281

15. D.Astruc, *Electron Transfer and Radical Processes in Transition Metal Chemistry*, Verlag Chemie, New York, 1995.
16. Biot, C.; Delhaes, L.; N'Diaye, C.M.; Maciejewski, L.; Camus, D.; Dive, D.; Brocard, J. *Bioorg. Med. Chem.* 1999, 7, 843.
17. Saeed Attar, Zachary O'Brien, Hasan Alhaddad, Melissa L. Golden. (2011). *Ferrocenyl chalcones versus organic chalcones: A comparative study of their nematocidal activity*. Elsevier, 19, 2055–2073.



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA METROPOLITANA DE PUEBLA

REPORTE DE ESTANCIA PROFESIONAL

“DETERMINACIÓN DE ESTRUCTURAS CRISTALINAS POR
DIFRACCIÓN DE RAYOS X EN MONOCRISTALES”.

Presentado por: Karla Mayte Germán Tepetla

Programa académico: Ingeniería en Biotecnología

Asesor Industrial:

Dr. Sylvain Bernès

Profesor- Investigador

Laboratorio de difracción de Rayos X

Instituto de Física, “Ing. Luis Rivera Terrazas”, BUAP

Asesor académico:

Dr. José Jaime Vázquez Bravo

Profesor-Investigador

Puebla, Pue., octubre 2017

Dictamen de Aprobación

Estudiante:

Karla Mayte Germán Tepetla

Firma

Asesor Industrial:

Dr. Sylvain Bernès

Profesor- Investigador

Firma

Asesor Académico:

Dr. José Jaime Vázquez Bravo

Profesor Investigador

Firma

Benemérita Universidad Autónoma De Puebla

Laboratorio de difracción de Rayos X

Instituto de Física, "Ing. Luis Rivera Terrazas", BUAP

PUEBLA, PUE., OCTUBRE DEL 2017

Agradecimientos

Hay muchas personas con las que estoy en deuda por su apoyo o contribución a este reporte. Ante todo, deseo agradecer a mi asesor industrial, Sylvain Bernès. Yo no puedo expresar con palabras su incesante apoyo y compromiso, junto con su conocimiento sobre todos los aspectos del campo. Además de las muchas horas discutiendo tanto cuestiones teóricas y técnicas.

A mi asesor académico el Dr. Jaime Vázquez, por revisar incontables veces este reporte y apoyar a la estructuración del mismo.

Quisiera agradecer a mis padres y hermano, quienes siempre creen y confían en mí.

Y este trabajo está dedicado a mi tía Melissa que me enseñó a soñar y siempre estuvo de pie por todos mis sueños

Contenido

1.	Introducción.....	5
2.	Antecedentes.....	6
2.3	Definición del problema.....	7
2.4	Objetivo.....	7
2.5	Justificación	8
3.	Fundamentos.....	9
4.	Metodología	10
5.	Resultados	14
6.	Conclusiones.....	20
7.	Bibliografía.....	21

Índice De Tablas

Tabla 1.	Datos cristalográficos	14
-----------------	------------------------------	----

Índice De Figuras

Ilustración 1.	Primera aplicación de la técnica de difracción	6
Ilustración 2.	Estructura de la vitamina B ₁₂	6
Ilustración 3.	Difractómetro de cristal único Stoe Stadivari, IFUAP	8
Ilustración 4.	Picos sobre imágenes	10
Ilustración 5.	Vista del espacio recíproco en el programa Recipe	11
Ilustración 6.	Programa para integración de datos	12
Ilustración 7.	Programa Olex para la resolución y refinamiento de estructuras.....	13
Ilustración 8.	Diagrama ORTEP del compuesto JVB-9-Fe	16
Ilustración 9.	Diagrama ORTEP del compuesto JVB-10-Fe	16
Ilustración 10.	Contrastes entre rojo y verde es resultado de las rotaciones	18
Ilustración 11.	Celda unitaria JVB-10-Fe	19

1. Introducción

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio de difracción de rayos X del Instituto de Física “Ing. Luis Rivera Terrazas” de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección del Dr. Sylvain Bernès.

La importancia de la difracción de Rayos X radica en que esta incorpora programas de computación, es así como es posible visualizar casi instantáneamente en una pantalla todo un difractograma completo de rayos X, para luego proceder a su interpretación utilizando el banco de datos integrado e identificar el o los compuestos químicos presentes en la muestra cristalizada.

El análisis de la estructura cristalina se basa generalmente en fenómenos de difracción causados por la interacción de la materia con los rayos X, electrones o neutrones.

En el presente trabajo con la utilización de un difractómetro de cristal único Stoe Stadivari y aplicando la técnica de difracción de rayos X se identificarán y determinarán diversas formas cristalinas.

Ya que una alternativa para la recolección de datos es el utilizar detectores bidimensionales con un difractómetro de mono-cristal. La gran mayoría de estos datos son necesarios para resolver estructuras de cristales inorgánicos y de moléculas pequeñas y se recogen con un instrumento equipado con contadores de fotones o detectores bidimensionales en el rango de energía de los rayos X.

2. Antecedentes

En 1934, B.E. Warren aplico por primera vez la técnica de difracción de rayos X en el estudio de la estructura del vidrio, un material amorfo o no cristalino, proponiendo la estructura.

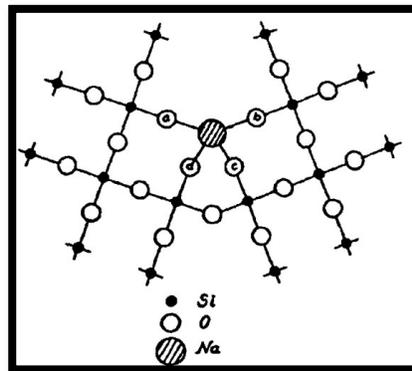


Ilustración 1 Primera aplicación de la técnica de difracción (Warren, 1934)

En 1934 Patterson, propuso un método vectorial, el cual muestra toda la información que puede ser obtenida mediante las magnitudes de los factores de estructura únicamente, método que se utiliza desde entonces. (Patterson, 1934)

En 1955 Hodgkin y colaboradores determinan la estructura de la vitamina B₁₂.

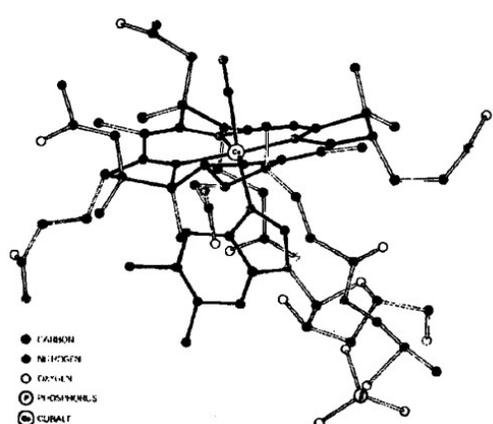


Ilustración 2 Estructura de la vitamina B₁₂. Hodgkin et al. (1955).

2.3 Definición del problema

Con la utilización de un difractómetro de cristal único Stoe Stadivari y aplicando la técnica de difracción de rayos X se identificarán y determinarán diversas formas cristalinas para compuestos orgánicos e inorgánicos.

Se utilizará el programa X-Area para coleccionar y refinar la celda unitaria, X-Red reducirá los datos, posteriormente se utilizará SHELX para la resolución y el refinamiento de la estructura.

2.4 Objetivo

Caracterizar con un difractómetro de monocristal Stoe Stadivari de Rayos-X con radiación de plata (Ag), diversos monocristales, y así contribuir en líneas de investigación de las áreas de física, química y ciencia de materiales avanzados desarrollados en la BUAP.

2.5 Justificación

Una alternativa a los métodos de recolección de datos es el utilizar detectores bidimensionales con un difractómetro de monocristal. La gran mayoría de los datos necesarios para resolver estructuras de cristales inorgánicos y de moléculas pequeñas se recogen con un instrumento equipado con contadores de fotones o detectores bidimensionales (Ilustración 3).



Ilustración 3 Difractómetro de cristal único Stoe Stadivari, IFUAP.

3. Fundamentos

En el Instituto de Física "Luis Rivera Terrazas" de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla ubicado en Av. San Claudio y Blvd. 18 Sur Col. San Manuel; cuenta con un novedoso Difractómetro de tecnología avanzada con el cual es posible tener un amplio intervalo de estudios estructurales, especializado en el estudio de cristales muy pequeños y difíciles de difractar, cristales con celdas de unidad pequeñas o grandes, con aglomeraciones de miles de átomos y con cristales difíciles.

Además, es perfectamente adecuado para mediciones de rutina muy rápidas con alto rendimiento de muestras, puede ser usado en el estudio de tamaño de partícula y textura de muestras en polvos y para el análisis de torsión en materiales policristalinos desde anillos Debye-Scherrer distorsionados, cuenta con una calidad excelente de datos debido a la perfección de todos los componentes del sistema, permite el trabajo ininterrumpido y asegura el progreso eficaz de los proyectos científicos.

Algunas de las características con las que cuenta el STADIVARI, es un Detector de pixeles híbrido PILATUS 100K con alto rango dinámico, tiempo de lectura muy corto, sin ruido electrónico y excelente dispersión de puntos menor a 1 pixel; fuente de Rayos-X microfoco de plata (Ag); sistema de enfriamiento CRYOSTREAM COBRA sin necesidad de usar nitrógeno líquido y también un aditamento para alta temperatura HEATSTREAM.

4. Metodología

Técnica

El primer paso es seleccionar un monocristal las medidas de este deben ser entre menos de 0.3mm y 0.1mm, dependerá mucho del compuesto que se desea caracterizar.

Una vez seleccionando el cristal, este se coloca en el porta muestras para monocristales. Es importante fijar muy bien el cristal con el aceite, una vez terminado este paso se procede al montaje de la muestra dentro del equipo.

Se debe orientar de manera correcta el cristal manual y electrónicamente, verificando que en todos sus ángulos pueda ser irradiado de manera homogénea.

Se debe verificar que todas las puertas del difractorómetro se encuentren cerradas para proceder con la medición de datos, de lo contrario no se abre el X-ray shutter por razones de seguridad radiológica.

Se utiliza el programa X-Area para comenzar con la medición de los datos, creando un archivo x para la información.

Posteriormente se realiza una búsqueda de picos sobre imágenes que ya tenemos grabadas, estos picos se almacenan en el archivo x para análisis posterior de indexación.

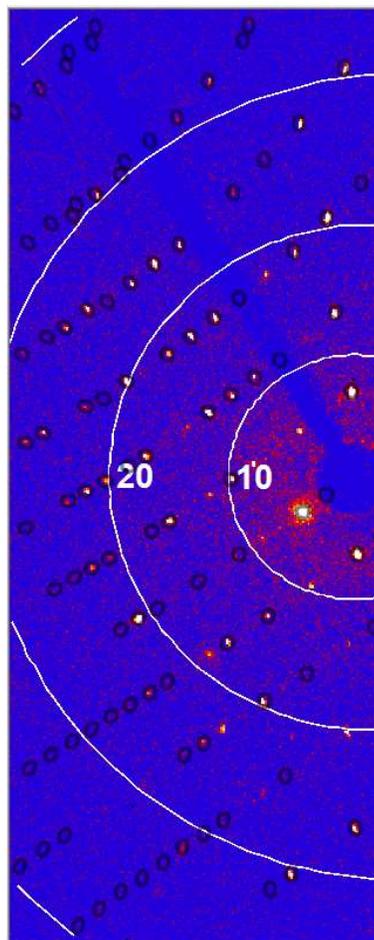


Ilustración 4 Picos sobre imágenes.

El programa *Recipe* se utiliza para visualizar el espacio recíproco, este nos da una vista sin distorsión de los picos que se han encontrado, una vez terminado esto se procede a *Index* que es la que nos determina los parámetros de la celda, desde las posiciones de los picos, para después tomar la opción de *Refine* que nos realiza un refinamiento de los parámetros de celda utilizando los picos que están seleccionados.

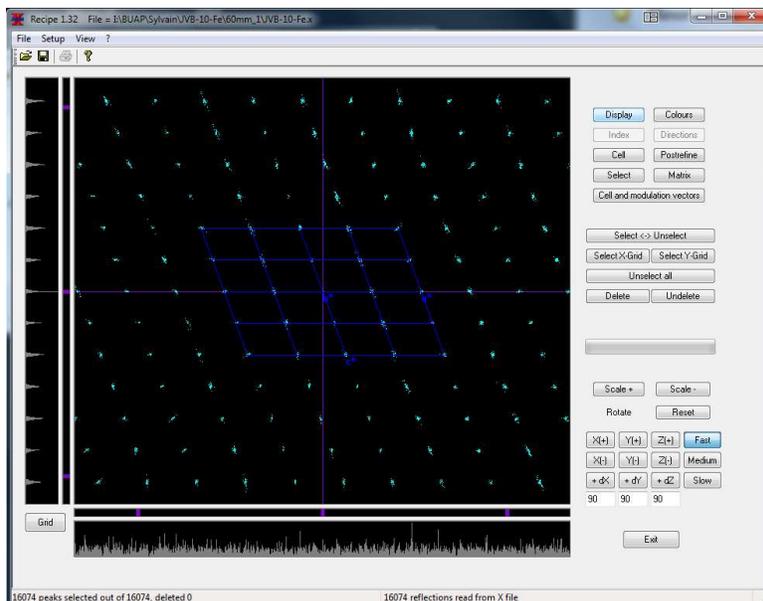


Ilustración 5 Vista del espacio recíproco en el programa Recipe.

Utilizando *Run Optimizer* ya que tenemos conocidos los parámetros de la celda y la orientación de nuestro cristal, es posible optimizar las condiciones del difractor para la medición, incluyendo parámetros experimentales como son la distancia entre el detector y el cristal, el tiempo de exposición, el ángulo de Bragg máximo entre otros.

Una vez concluida esta parte podemos integrar nuestros datos, que comienza con una simulación en la cual debemos ajustar los parámetros A, B y EMS verificando que los picos logren integrarse en los elipsoides, posteriormente, se procede a la Integración, que da como resultado un primer archivo de intensidades de difracción.

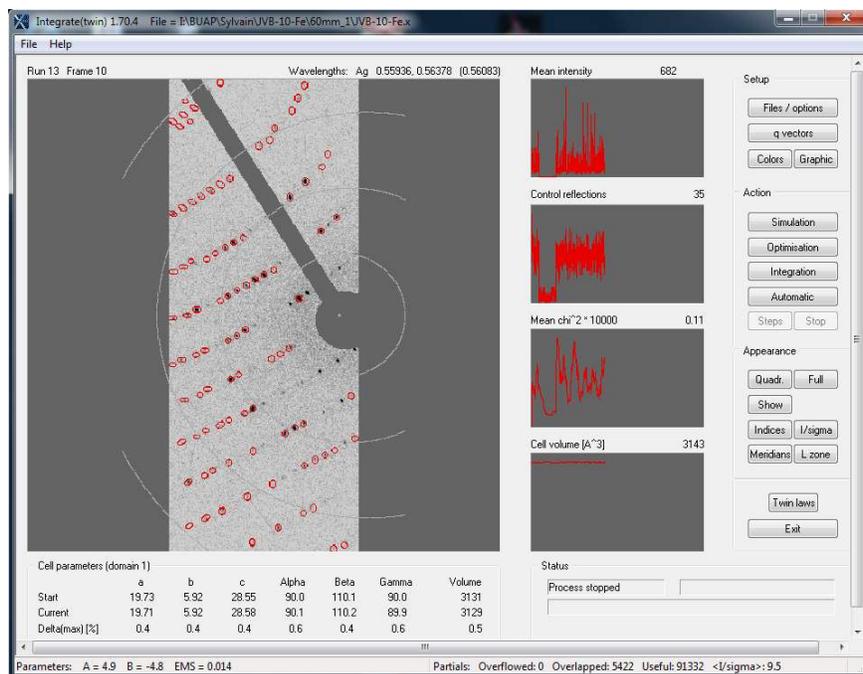


Ilustración 6 Programa para integración de datos.

Terminado este proceso ocupamos *Laue Analyzer* (LANA), y *Scaling*, se checan los valores de la celda y determina el grupo espacial, para así escribir un archivo de datos HKLF que contendrá los datos de intensidad que serán ocupados en un programa como SHELX, para el refinamiento de la estructura.

En *Crystal Parameters* se colocan los datos correspondientes, tales como la fórmula química, el color del cristal, el grupo espacial, la persona solicitante y la matriz de orientación.

Al finalizar este registro se guarda toda la información como un archivo CRS.

Una vez concluida la recolección de las intensidades de difracción se procede a resolver y refinar la estructura correspondiente usando entre otros el programa Olex.

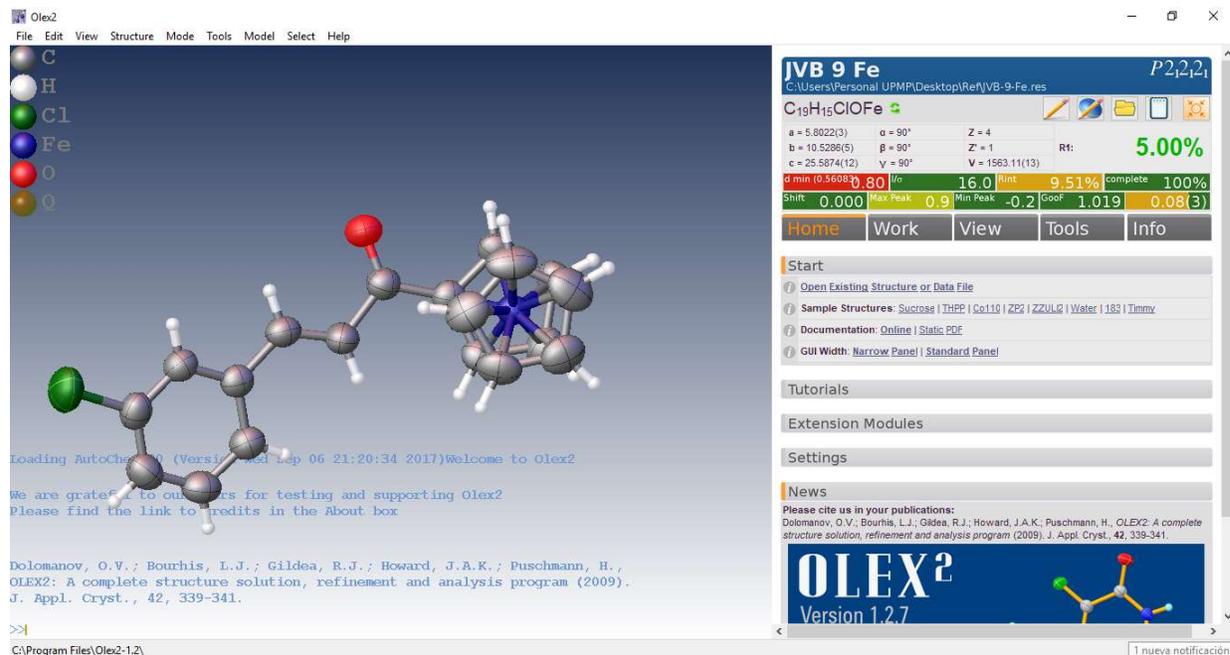


Ilustración 7 Programa Olex para la resolución y refinamiento de estructuras.

5. Resultados

Se realizó la medición de datos de diversos monocristales previos con el fin de aprender el manejo de los programas y equipo, una vez concluida esta parte se procedió a un trabajo más completo sobre dos estructuras de Fe.

De los siguientes monocristales cabe mencionar que el compuesto **JVB-09-Fe** la medición de los datos fue relativamente fácil, mientras que para el segundo compuesto **JVB-10-Fe** se tuvieron que medir varios patrones antes de entender que el cristal no era único (Macla), sin embargo, se logró tener un refinamiento de buena calidad.

Tabla 1 Datos cristalográficos

	JVB-9-Fe	JVB-10-Fe
Formula	C ₁₉ H ₁₅ ClFeO	C ₂₀ H ₁₈ FeO
fw	350.61	843.56
Dimensiones (mm ³)	0.30×0.15×0.10	0.41×0.20×0.09
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	5.8022(3)	28.5538(16)
<i>b</i> (Å)	10.5286(5)	5.9183(2)
<i>c</i> (Å)	25.5874(12)	19.7317(11)
α (°)	90	90
β (°)	90	110.119(4)
γ (°)	90	90
<i>V</i> (Å ³)	1563.11(13)	1639.6(2)
<i>Z</i> , <i>Z'</i>	4, 1	8, 2
Difractómetro	Stadivari	Stadivari
Radiación	Ag-K α	Ag-K α
<i>T</i> (K)	295	295
Coef. de absorción (mm ⁻¹)	0.591	0.505

Factores de transmisión	No aplicado	No aplicado
Reflexiones medidas	42477	54422
$\text{Sen}\theta/\lambda$ (\AA^{-1})	0.62	0.62
R_{int} (%)	9.51	8.89
<i>Completeness</i> (%)	99.9	99.9
Data / parámetros	3196 / 199	6415 / 400
Restricciones	0	0
R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	5.00, 11.75	4.70, 10.43
R_1, wR_2 [todos los datos]	5.95, 12.57	6.27, 10.87
GOF sobre F^2	1.019	0.969

A pesar de tener formulas muy cercanas, siendo la única diferencia un grupo funcional de la chalcona (cloro o metilo), los complejos **JVB-9-Fe** y **JVB-10-Fe** cristalizan con simetrías cristalinas distintas, ortorrómbica en el primer caso, y monoclinica en el segundo caso. A consecuencia de ello, el contenido de la unidad asimétrica en los cristales es también distinto. Para **JVB-9-Fe**, una sola molécula se encuentra en la unidad y cristaliza con una simetría $P2_12_12_1$ (Ilustración 8), mientras que, de manera inesperada, el complejo **JVB-10-Fe** está basado en una unidad asimétrica con dos moléculas independientes, en el grupo espacial $P2_1/c$ (Ilustración 9).

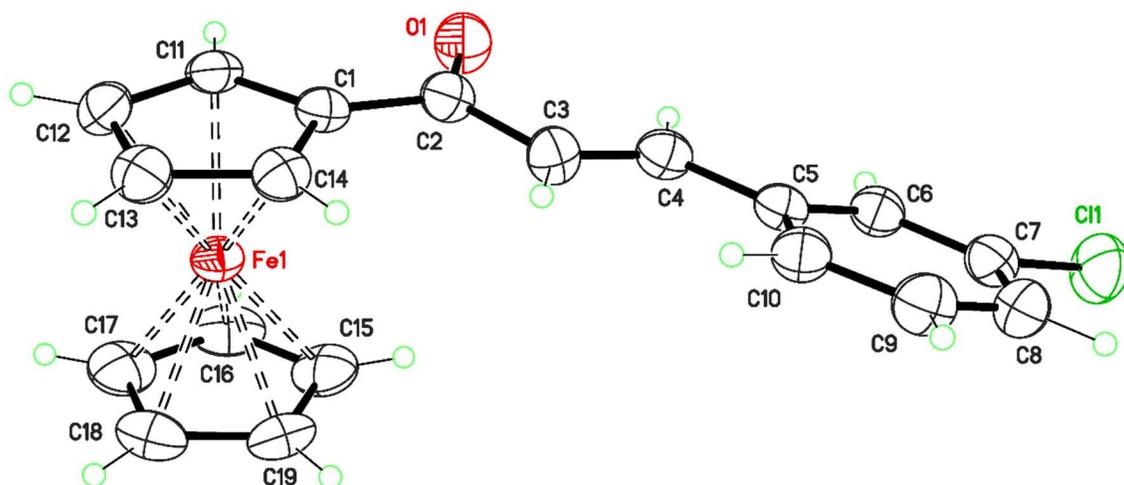


Ilustración 8 Diagrama ORTEP del compuesto JVB-9-Fe.

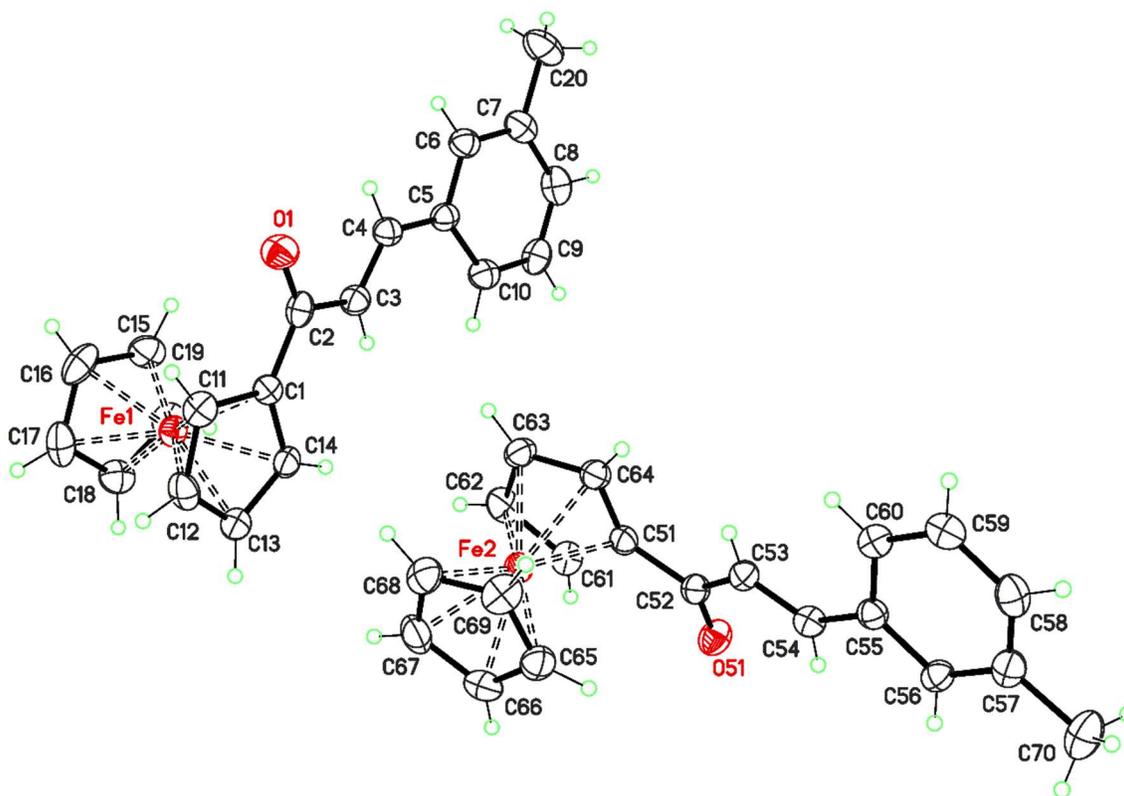


Ilustración 9 Diagrama ORTEP del compuesto JVB-10-Fe.

El grupo ferroceno tiene una geometría común, encontrada en muchos derivados de este complejo, con los anillos ciclopentadienilo (Cp) paralelos y en una orientación relativa eclipsada, mientras el ferroceno $\text{Fe}(\text{Cp})_2$ cristaliza con una conformación alternada para los ciclos Cp. El grupo carbonilo α,β -insaturado de la parte orgánica está coordinado al grupo ferroceno por el átomo de carbono del grupo carbonilo; este tipo de enlace ha sido descrito en otros complejos relacionados, por ejemplo, con un grupo naftilo en lugar del clorobenceno o del tolueno de los complejos **JVB-9-Fe** y **JVB-10-Fe**, o bien con un grupo 3-nitrofenilo.

En ambas estructuras, el fragmento orgánico es conjugado, aunque no completamente plano como se esperaría para un sistema aromático. En **JVB-9-Fe**, el grupo benceno y el grupo carbonilo α,β -insaturado forman un ángulo diedro de 13.8° . Para **JVB-10-Fe**, este mismo ángulo vale 15.3° y 15.2° , en las dos moléculas independientes.

Cuando el grupo benceno está sustituido por un grupo metilo, dos moléculas independientes aparecen en la unidad de la celda monoclinica. Sin embargo, los cambios de conformación entre ambas son mínimos, con diferencias promedias entre las posiciones atómicas de 0.14 Å. La única diferencia significativa corresponde a una rotación del grupo metilo sustituyendo al anillo aromático (Ilustración 10). Es entonces probablemente el cambio de polaridad para el enlace del grupo funcional *orto* en el anillo bencénico de la molécula que provoca la modificación en la simetría observada: con un enlace polar C–Cl, se obtiene un sistema ortorrómbico con una molécula independiente ($Z' = 1$), mientras un enlace menos polar, C–CH₃, induce un simetría monoclinica con $Z' = 2$

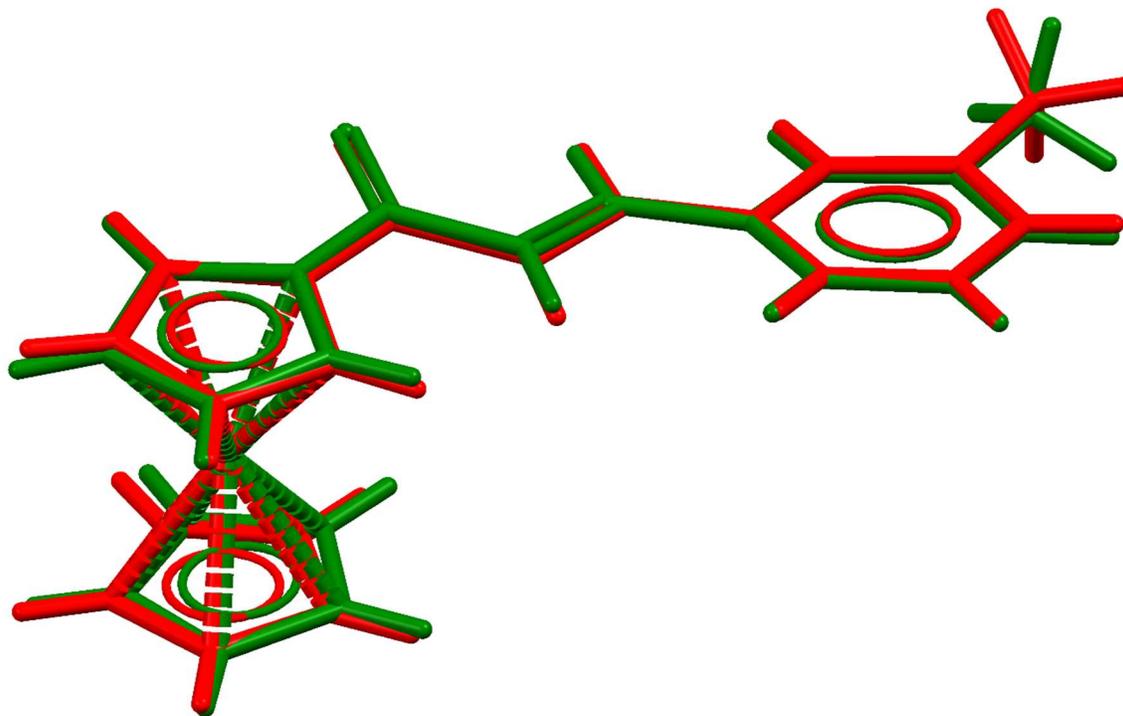


Ilustración 10 Contrastes entre rojo y verde es resultado de las rotaciones moleculares.

Indirectamente, esta modificación se repercute sobre el modo de apilamiento de las moléculas en el cristal. Lo que caracteriza el apilamiento para el cristal **JVB-9-Fe** son contactos entre los átomos de cloro y anillos bencénicos de moléculas vecinas en el espacio. Estos contactos son conocidos por ser estabilizantes en el estado cristalino, y son obviamente ausentes en el caso de **JVB-9-Fe**, donde el grupo funcional es un metilo, menos eficiente para la formación de este tipo de interacciones. No se observan otros contactos estabilizantes por interacciones entre los sistemas π de las moléculas, a consecuencia, probablemente, del factor estérico del grupo ferroceno. Para la formación del cristal **JVB-10-Fe**, más compleja debido a la ausencia de contactos intermoleculares, se observa un arreglo de moléculas orientadas perpendicularmente entre sí, de tal manera que los grupos ferroceno ocupan huecos disponibles en la red cristalina (Ilustración 11).

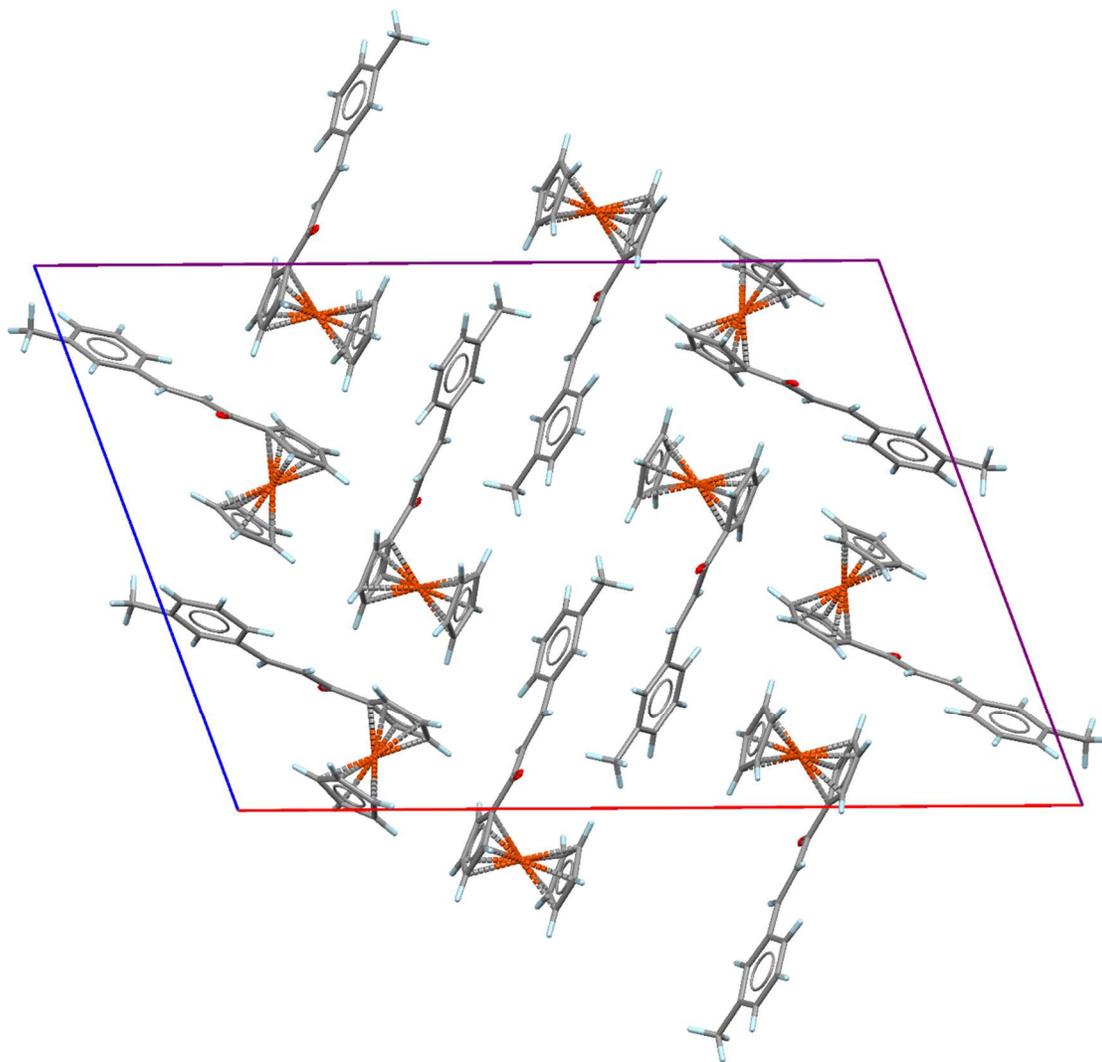


Ilustración 11 Celda unitaria JVB-10-Fe.

6. Conclusiones

Durante esta segunda estancia industrial en una primera etapa se adquirieron los conocimientos previos para el uso y manejo de los diferentes programas (OLEX2, SUPERFLIP, SHELX, MERCURY, PLATON WINGX), así como el funcionamiento del equipo Stoe Stadivari. Con respecto al equipo, la selección de los cristales por microscopia fue vital para su montaje y la correcta adquisición de los datos. De esta forma se pudieron analizar distintos monocristales, cada uno mostrando un comportamiento diferente, en algunos casos la medición de los datos se complicó debido a que esta era dependiente de la composición de los mismos. Se observó que las estructuras cristalinas provenientes de compuestos puramente orgánicos difractaron a baja intensidad y, por tanto, se realizaron múltiples ajustes con el fin de ampliar el tiempo de exposición. Esta situación no sucedió para compuestos con átomos metálicos, por lo que su difracción fue intensa y el tiempo de exposición menor. Por último, la conjunción de los diferentes programas y los resultados calculados por el equipo resultó en el refinamiento estructural y la generación de los diagramas ORTEP y la determinación de los grupos espaciales.

Recolección de datos: X-Area (STOE 2015); programa (s) utilizado (s) para resolver la estructura: SHELXT (Olex.2), programa (s) utilizado (s) para refinar la estructura: SHELXL (Olex.2); software utilizado para matriz Macla: PLATON (WinGX).

7. Bibliografia

- F. Takusagawa, T. F. (1979). A neutron diffraction study of the crystal structure of ferrocene. *Acta Cryst*, B35, 1074-1081.
- Hori, Y. I. (2011). The effect of Cl... π interactions on the conformations of 4chloro-5-(2-phenoxyethoxy)phthalonitrile and 4-chloro-5[2(pentafluorophenoxy)ethoxy]phthalonitrile. *Acta Cryst*, C67, o154-o156. .
- Kyung-In Son, D.-Y. N. (2007). *J. Korean Chem. Soc.*, 51, 591.
- Patterson, A. L. (1934). A Fourier Series Method for the Determination of the Components of Interatomic Distances in Crystals. *Phys. Rev*, 372-376.
- S. Karthikeyan, V. R. (2013). Influence of the Substituents on the CH... π Interaction: Benzene–Methane Complex. *J. Phys. Chem. A.*, 117, 6687–6694. .
- Shi, Y.-J. L. (2017). Group 11 Metal Complexes with Unsymmetrical Bifunctional Ferrocene Ligands. *Eur. J. Inorg. Chem*, 247–255.
- Warren, B. E. (1934). Summary of Work on atomic Arrangement in Glass. *J. Am. Ceram. Soc.*, 249-254.
- Yong-Hong Liu, J. Y.-L.-L.-C. (2008). *Acta Crystallogr*, Sect. E, 64, m1241.



UNIVERSIDAD POLITECNICA METROPOLITANA DE PUEBLA

REPORTE DE ESTANCIA PROFESIONAL

“Chalconas Ferrocenílicas”

Presentado por: Marissa Michell Morales Mora

Programa académico: Ingeniería en Biotecnología

Asesor académico:

Dr. J. Jaime Vázquez Bravo

Profesor Investigador

Asesor Industrial:

Dr. Jorge R. Juárez Posadas

Profesor Investigador

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

Instituto de Ciencias BUAP

Área de Química Orgánica Básica

Puebla, Pue., Septiembre 2016

DICTAMEN DE APROBACIÓN

ESTUDIANTE:

MARISSA MICHELL MORALES MORA

FIRMA

ASESOR ACADÉMICO:

DR. J. JAIME VAZQUEZ BRAVO

PROFESOR INVESTIGADOR

FIRMA

ASESOR INDUSTRIAL:

DR. JORGE R. JUÁREZ POSADAS

PROFESOR INVESTIGADOR TITULAR

FIRMA

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

INSTITUTO DE CIENCIAS BUAP

ÁREA DE QUÍMICA ORGÁNICA

PUEBLA, PUE., 3 DE OCTUBRE DEL 2016

AGRADECIMIENTOS

Dr. J. Jaime Vázquez Bravo, Profesor-Investigador, UPMP, por brindarme la oportunidad de trabajar con él y formar parte de su equipo y el simple hecho de creer en mí, mis capacidades, competencias y enseñarme que cualquier cosa que haga lo haga con amor.

Dr. Jorge R. Juárez Posadas, Responsable del Lab. Química Básica, Centro de Química, Instituto de Ciencias, por su apoyo al realizar este trabajo en sus instalaciones, por sus consejos y confianza.

M.C. Manuel Velasco Ximello, Alumno de doctorado del Centro de Química, Instituto de Ciencias, por su colaboración, por el enseñarme que el esfuerzo al final del camino siempre se obtiene una gran recompensa, porque gracias a el aprendí más cosas, por su apoyo incondicional y sus sabios consejos.

COMPAÑEROS DE LABORATORIO:

M.C. José Ulises Hernández Pareja y al M.C. Saúl René Torres Reyes, Centro de Química, Instituto de Ciencias, por sus sabios consejos y su apoyo

Mi familia:

Ricardo, Angélica y Mariana por brindarme su apoyo incondicional, por nunca dejarme vencer, por motivarme en todo momento y brindarme su amor.

A FRANCISCO AGUILAR:

Por tu apoyo incondicional, el estar siempre conmigo cuando más lo necesitaba, por todos esos consejos valiosos, todos los momentos compartidos, el motivarme día a día, por cada palabra de aliento y por brindarme todo tu amor.

MIS AMIGAS:

Karla Mayte German Tepetla y Melissa Poblano Seynos alumnas de la licenciatura Ingeniería en Biotecnología UPMP, por ser las mejores amigas, grandes colegas, por su apoyo incondicional, por esos momentos que compartieron y seguirán compartiendo, simplemente por ser el mejor equipo de trabajo.

ÍNDICE TEMÁTICO

ABREVIATURAS	1
INTRODUCCIÓN	2
Generalidades.....	3
Química verde.....	3
Reacciones sin disolvente.....	3
Ferroceno.....	3
ANTECEDENTES	4
Síntesis de del (E)-cinamoilferroceno.....	4
Síntesis de productos de condensación Aldólica.....	5
OBJETIVOS	6
Objetivo general.....	6
Objetivos específicos.....	6
MATERIALES Y MÉTODOS	7
Cálculos estequimétricos	7
Técnica realizada en síntesis de chalcona ferrocenilica.....	8
Cromatografía de capa fina.....	9
Cromatografía en columna.....	9
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
Síntesis de chalconas ferrocenilicas	10
Espectro de RMN- ¹ H. chalcona ferrocenilica.....	11
Expansión del espectro de RMN ¹ H.....	12
Espectro de IR chalcona ferrocenilica.....	13
CONCLUSIONES	14
BIBLIOGRAFÍA	15

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Punto de ebullición de disolventes orgánicos.....	8
---	---

Tabla 2. Rendimientos compuesto 3a –c	10
Tabla 3. RMN ¹ H compuesto 3b.....	11
Tabla 4. IR compuesto 3b.....	13

ÍNDICE DE FIGURAS

Esquema 1. Síntesis de la chalcona (iii) a partir de la condensación de Claisen-Schmidt entre benzaldehído (i) y acetofenona (ii).....	4
Metodología 1. Síntesis de del (e)-cinamoilferroceno.....	5
Metodología 2. Síntesis de productos de condensación aldólica.....	5
Esquema 3. Síntesis de chalcona ferrocenilica.....	6
Metodología 4. Síntesis de chalcona ferrocenilica con nitro en posición meta.....	6
Fotografía 1. Extracción.....	8
Fotografía 2. Cromatografía en capa fina.....	9
Fotografía 3. Cromatografía en columna fracción naranja.....	10
Fotografía 4.- cromatografía en columna fracción.....	10
Fotografía 5. Producto final.....	10
Espectro 1. RMN ¹ H del compuesto 3b.....	11
Espectro 2. Expansión de RMN ¹ H del compuesto 3b.....	12
Espectro 3. IR del compuesto 3b.....	13

ABREVIATURAS

Cl_2CH_2	Diclorometano
AcOEt	acetato de etilo
NaOH	hidróxido de sodio
s	singulete
d	doblete
t	triplete
Hz	Hertz
C-H	carbono hidrogeno aromatico
C=O	Carbono oxigeno de cetona
C=C	Carbono doble enlace carbono

INTRODUCCIÓN

Este trabajo se llevó a cabo en el laboratorio de síntesis orgánica del Centro de Química del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección del Dr. J. Jaime Vázquez Bravo, investigador titular del proyecto, junto con la colaboración del Dr. Jorge R. Juárez Posadas, responsable del Laboratorio Química Básica, Centro de Química, Instituto de Ciencias. Se contó con la colaboración del Mtro. Manuel Velasco Ximello, estudiante de doctorado.

La Sustentabilidad es un tema que está incrementando en importancia en el amplio contexto relacionado con población, salud, ambiente, energía, tecnología, recursos renovables, y en las ciencias, como una parte integral del emergente campo llamado “Química Verde”.

Este equipo se ha interesado en el estudio de las familias de las chalconas y flavonas ya que han recibido una gran atención por sus aplicaciones farmacológicas como agentes antibacteriales, antiinflamatorios y anticáncer.

Son comúnmente sintetizadas vía reacciones de condensación de *Claisen-Schmidt* entre acetofenona y benzaldehído.

Las reacciones *sin disolvente* tienen muchas ventajas sobre las metodologías de síntesis convencional entre las que se destacan la reducción de la contaminación, bajo costo, simplicidad en el proceso y el manejo.

GENERALIDADES

Las chalconas son importantes intermediarios en la síntesis de muchos fármacos. Son comúnmente sintetizadas vía reacciones de condensación de Claisen-Schmidt entre acetofenona y benzaldehído, bajo condiciones de catálisis homogénea ácida o básica.³⁻⁵

QUÍMICA VERDE

El concepto de química verde está íntimamente asociado con la prevención de la contaminación ambiental mediante el diseño de procesos y productos químicos que no posean propiedades dañinas al medio ambiente.

El objetivo principal es establecer los principios para la síntesis y aplicación de productos químicos que reduzcan o eliminen completamente el uso y producción de materiales que sean dañinos al medio ambiente.

REACCIONES SIN DISOLVENTE

En el último siglo, la urbanización, el avance tecnológico y la contaminación derivada de la actividad humana han dado como resultado una rápida transformación del planeta, alterando la vida misma.

FERROCENO

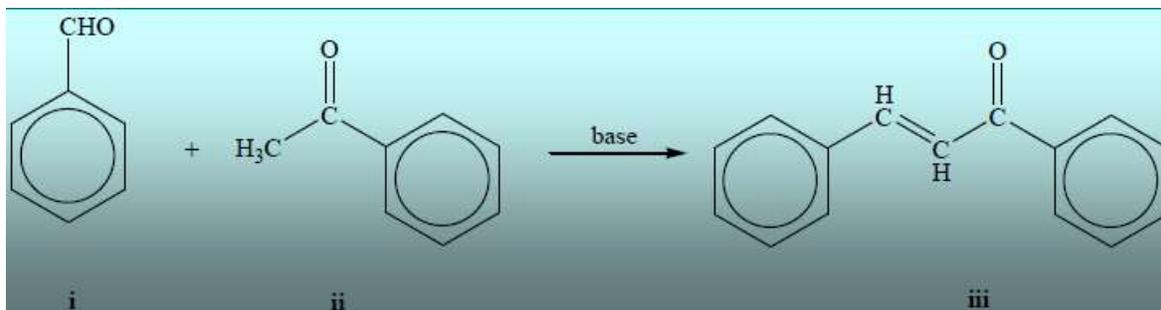
El ferroceno ha atraído una atención especial ya que es neutro, químicamente estable, no tóxico y capaz de cruzar las membranas celulares.⁵

Es un compuesto organometálico tipo «sándwich»

La estabilidad y no toxicidad del grupo ferroceno en medio acuoso y aeróbico ha originado que éste sea un ideal candidato para el uso en el diseño de fármacos.

ANTECEDENTES

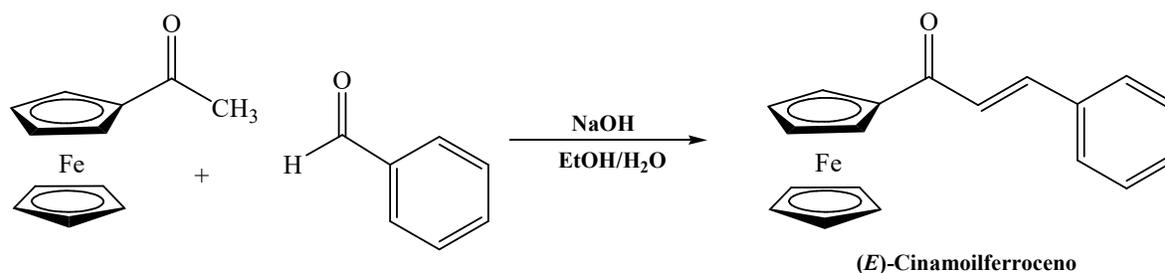
Las chalconas son importantes intermediarios en la síntesis de muchos fármacos. Son comúnmente sintetizadas vía reacciones de condensación de Claisen-Schmidt entre acetofenona y benzaldehído, bajo condiciones de catálisis homogénea ácida o básica.³⁻⁵



Esquema 1. Síntesis de la chalcona (iii) a partir de la condensación de Claisen-Schmidt entre benzaldehído (i) y acetofenona (ii).

SÍNTESIS DE DEL (E)-CINAMOILFERROCENO

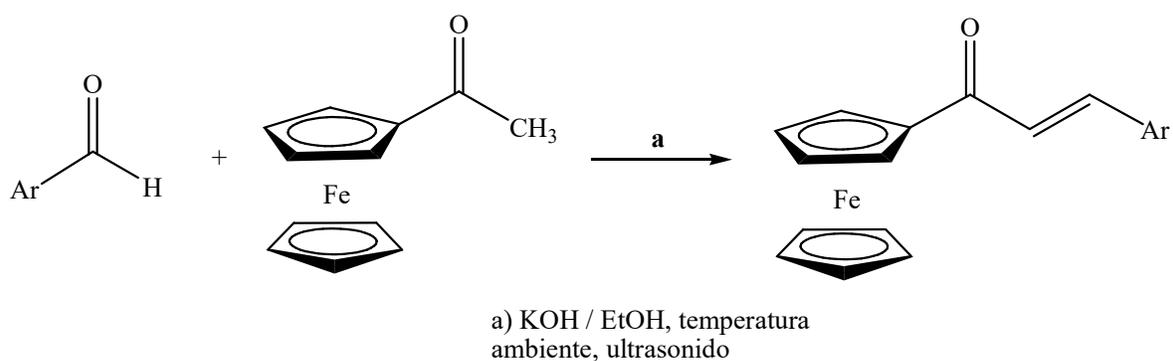
En 1998 Huang y colaboradores reportan la síntesis del (E)-cinamoilferroceno a partir de Acetilferroceno y benzaldehído con NaOH en disolución etanólica y temperatura ambiente.



Metodología 1. Síntesis de del (e)-cinamoilferroceno

SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE CONDENSACIÓN ALDÓLICA

En 2003 Ji y colaboradores reportan la síntesis productos de condensación Aldólica derivados de Acetilferroceno y aldehídos aromáticos bajo irradiación ultrasónica.

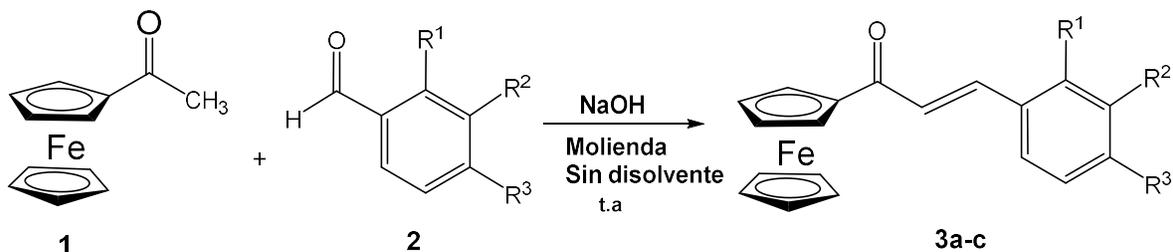


Metodología 2. Síntesis de productos de condensación aldólica

OBJETIVOS

Objetivo general

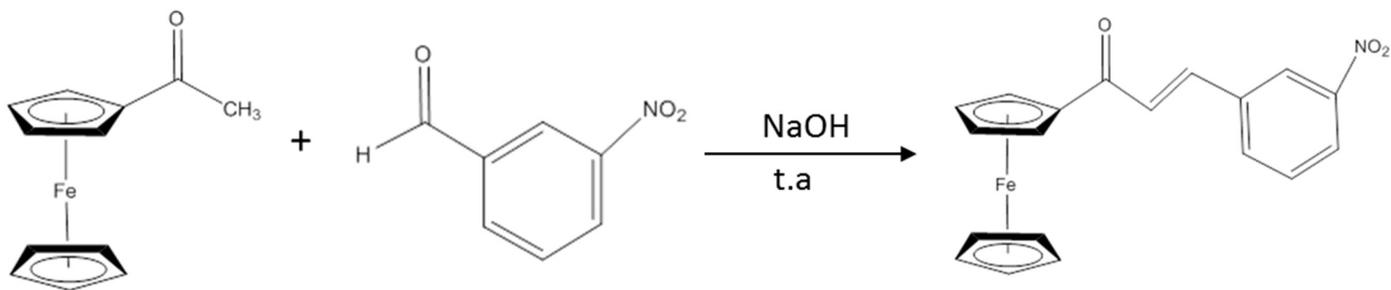
Sintetizar y caracterizar una serie de chalconas ferrocenilicas por condensación de Claisen-Schmidt sin disolvente.



Esquema 3. Síntesis de chalcona ferrocenilica

Objetivo específico

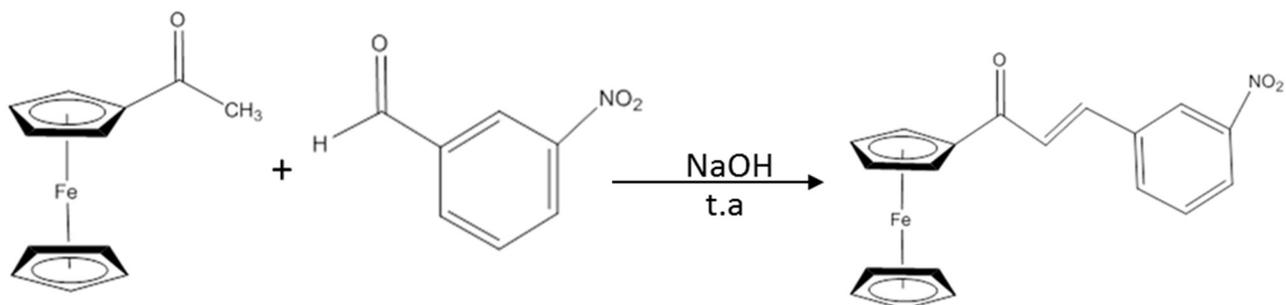
Sintetizar y caracterizar chalconas ferrocenilicas con acetilferroceno y derivados de benzaldehído con nitro en posición meta.



Metodología 4. Síntesis de chalcona ferrocenilica con nitro en posición meta

MATERIALES Y METODOS

Cálculos estequimetricos:



Acetilferroceno

1eq

pm=
228.07g/mol

m= 0.05g

Meta-nitrobenzaldehido

1.1 eq

pm= 151.12g/mol

m= 0.036g

Hidróxido de
sodio

1.8 eq

pm= 40g/mol

m=0.0157g

$$1.- 0.05g = \left(\frac{1mo}{228.07g/mol} \right) = 2.19 \times 10^{-4} \text{ mol}$$

$$(2.19 \times 10^{-4} \text{ mol}) (1eq) = (2.19 \times 10^{-4} \text{ mol}) (228.07g/mol) = 0.05g$$

$$2.- (2.19 \times 10^{-4} \text{ mol}) (1.1eq) = (2.4115 \times 10^{-4} \text{ mol}) (151.12g/mol) = 0.036g$$

$$3.- (2.19 \times 10^{-4} \text{ mol}) (1.8eq) = (3.9461 \times 10^{-4} \text{ mol}) (40g/mol) = 0.0157g$$

Técnica para la síntesis de clacona ferrocenilica

Se realiza a pesar los gramos de cada uno de los reactivos en este caso acetilferroceno, meta-nitrobenzaldehido e hidróxido de sodio.

Una vez obtenidos los gramos de cada reactivo se agrega el acetilferroceno e hidróxido de sodio en mortero de agata para realizar la molienda durante 10 minutos.

Pasados los 10 minutos se agrega el meta-nitrobenzaldehido y se realiza la molienda durante otros 10 minutos.

Se procede a realizar lavados con Cl_2CH_2 (diclorometano) y agua para quitar todo el producto del mortero y pasarlo a un embudo para después realizar extracciones.



Fotografía 1. Extracción

Disolvente	Punto de ebullición °C
Cl_2CH_2	39.6
AcOEt	77.1
Agua	100
Hexano	68

Tabla 1. Punto de ebullición de disolventes orgánicos

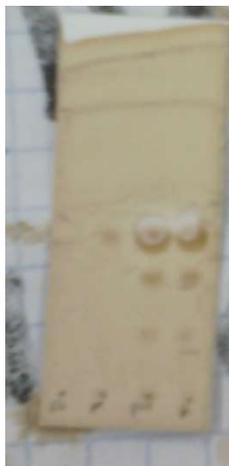
Las extracciones se realizan con dos disolventes Cl_2CH_2 y agua, se le realizan 4 o 5 lavados y se separa la fase orgánica de la inorgánica en matraz Erlenmeyer para poder colocarle Na_2SO_4 (sulfato de sodio) para que este absorba todas las moléculas de agua que la fase orgánica pueda contener.

Pasados 10 minutos la fase orgánica se coloca en un matraz de bola para llevarlo al rota vapor para poder evaporar a presión reducida y suave todos los disolventes utilizados.

Cromatografía en capa fina

A esto se le realiza una placa de cromatografía en capa fina para monitorear la reacción y así poder saber dónde está nuestro producto.

Realizada esta placa se revela y se observa que el producto está impuro así que procedemos a realizar una cromatografía en columna.



Fotografía 2. Cromatografía en capa fina

Cromatografía en columna

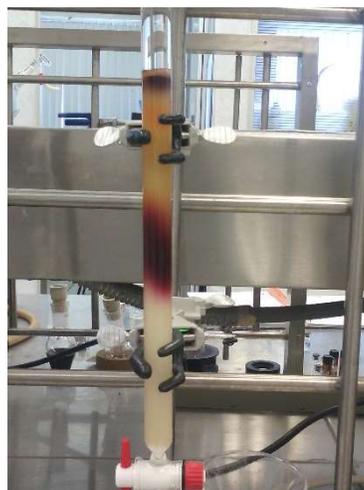
Debido a que nuestro producto está impuro procederemos a realizar una cromatografía en columna para poder purificar nuestro producto.

Esta se realizó en un sistema Hexano/ Acetato 97:3 para poder purificar la fracción naranja.



Fotografía 3. Cromatografía en columna fracción naranja

Se realizó un sistema Hexano/ Acetato 95:5 para poder purificar la fracción morada.



Fotografía 4.- cromatografía en columna fracción

Resultados y discusión

La fracción morada nos da como resultado un 72% de rendimiento el cual en la literatura esta reportado entre un 70-95% de rendimiento.



Fotografía 5. Producto final

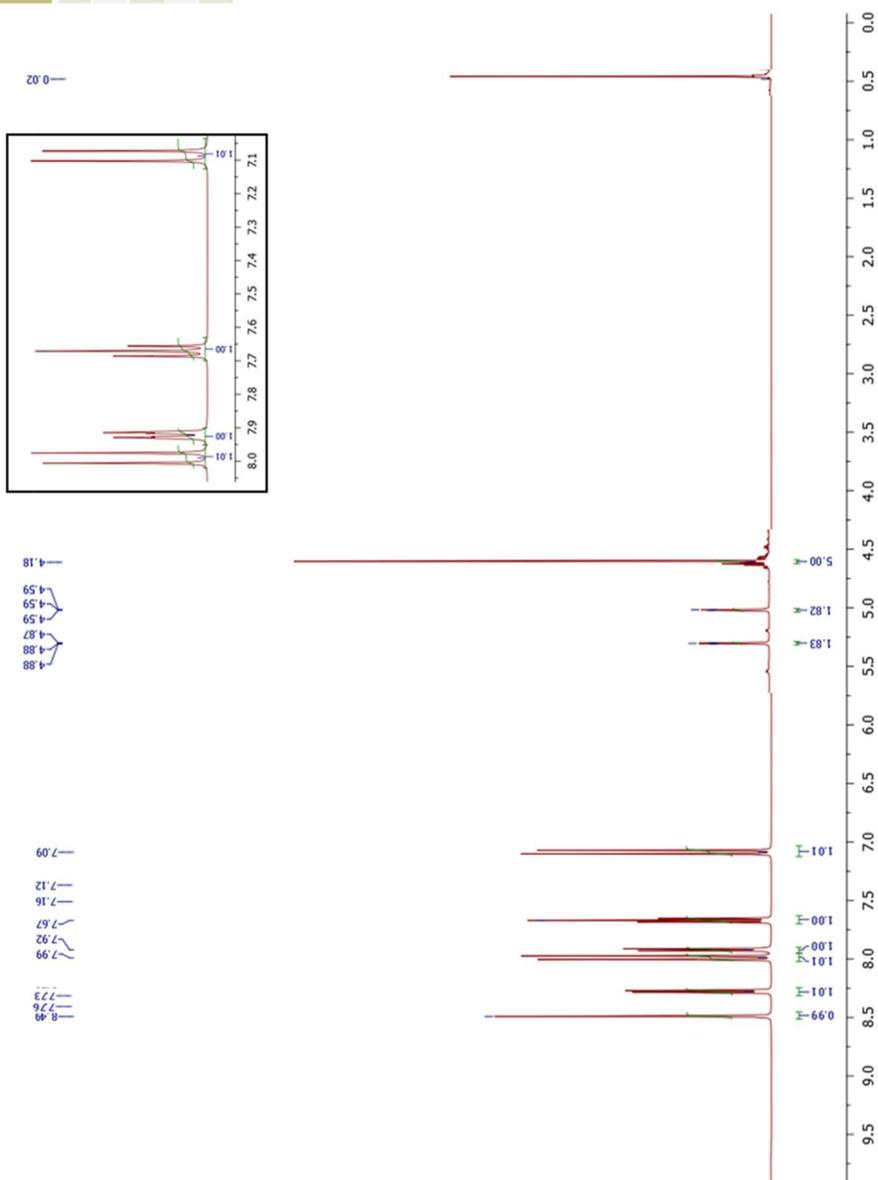
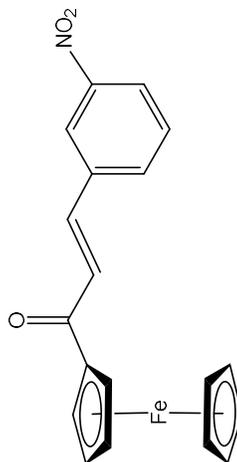
No	Clave	Rendimiento ^{&}
.		
1	3a	78%
2	3b	72%
3	3c	85%

Tabla 2. Rendimientos compuesto 3a

Se llevó la fracción morada a RMN¹H el cual nos muestra lo siguiente el cual nos indica que nuestros reactivos reaccionaron para poder formar nuestro compuesto. En la literatura reporta que cuando una molécula tiene isomería *trans* las *J* son mayores a 15Hz el cual para nuestro compuesto las *J* están dentro de este rango

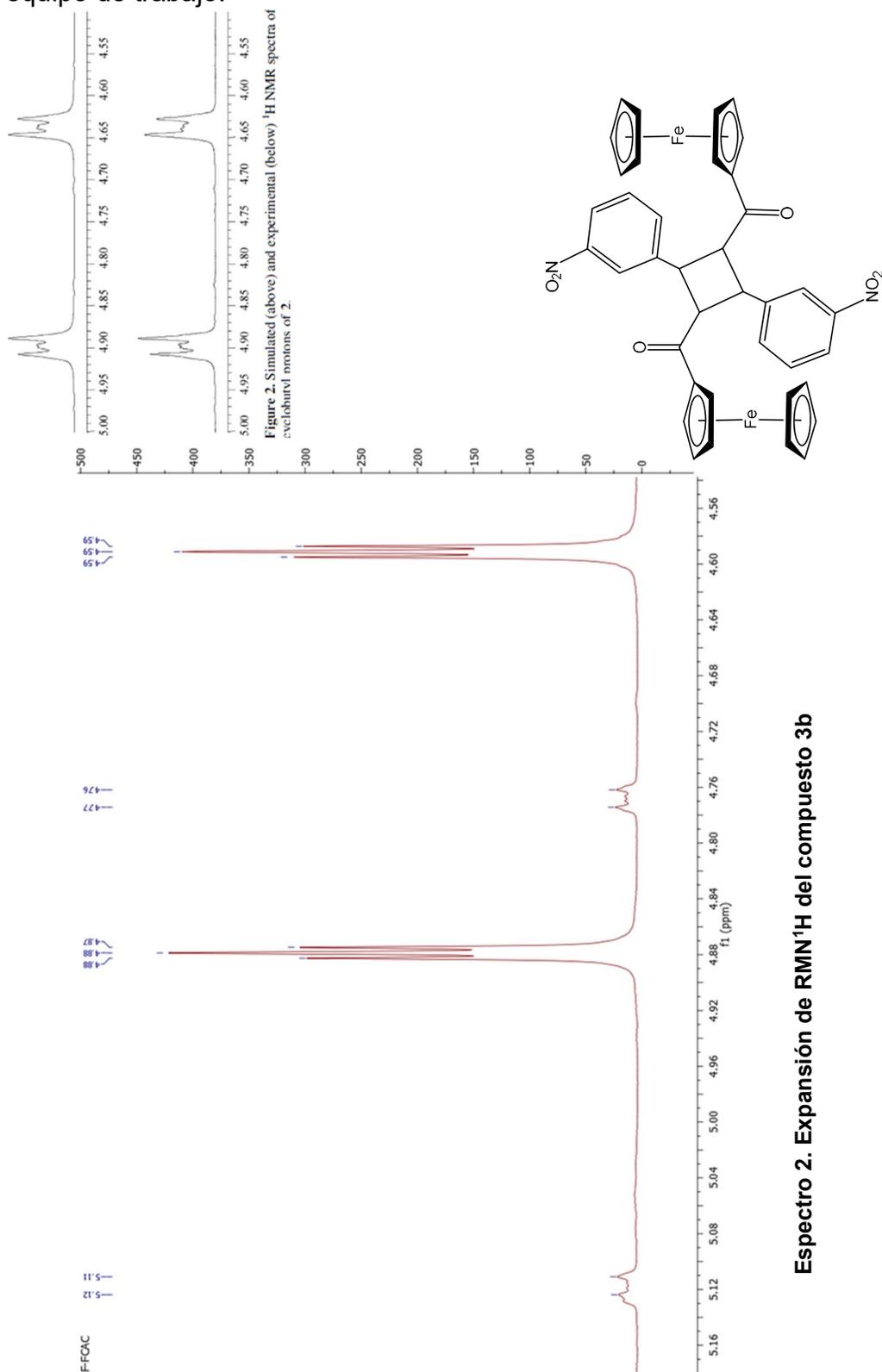
Desplazamiento ppm	Tipo de Señal	Asignación
4.18	s	5H Fc
4.59	t	2H-Fc
4.88	t	2H-Fc
7.16	d	1H, <i>J</i> = 20 Hz
7.76	d	1H, <i>J</i> = 15 Hz

Tabla 3. RMN¹H compuesto 3b



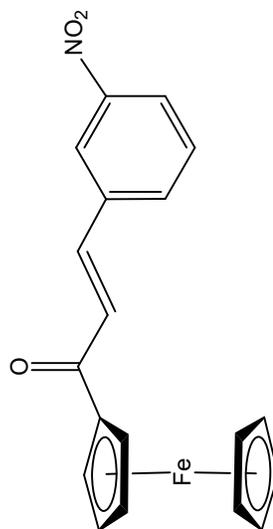
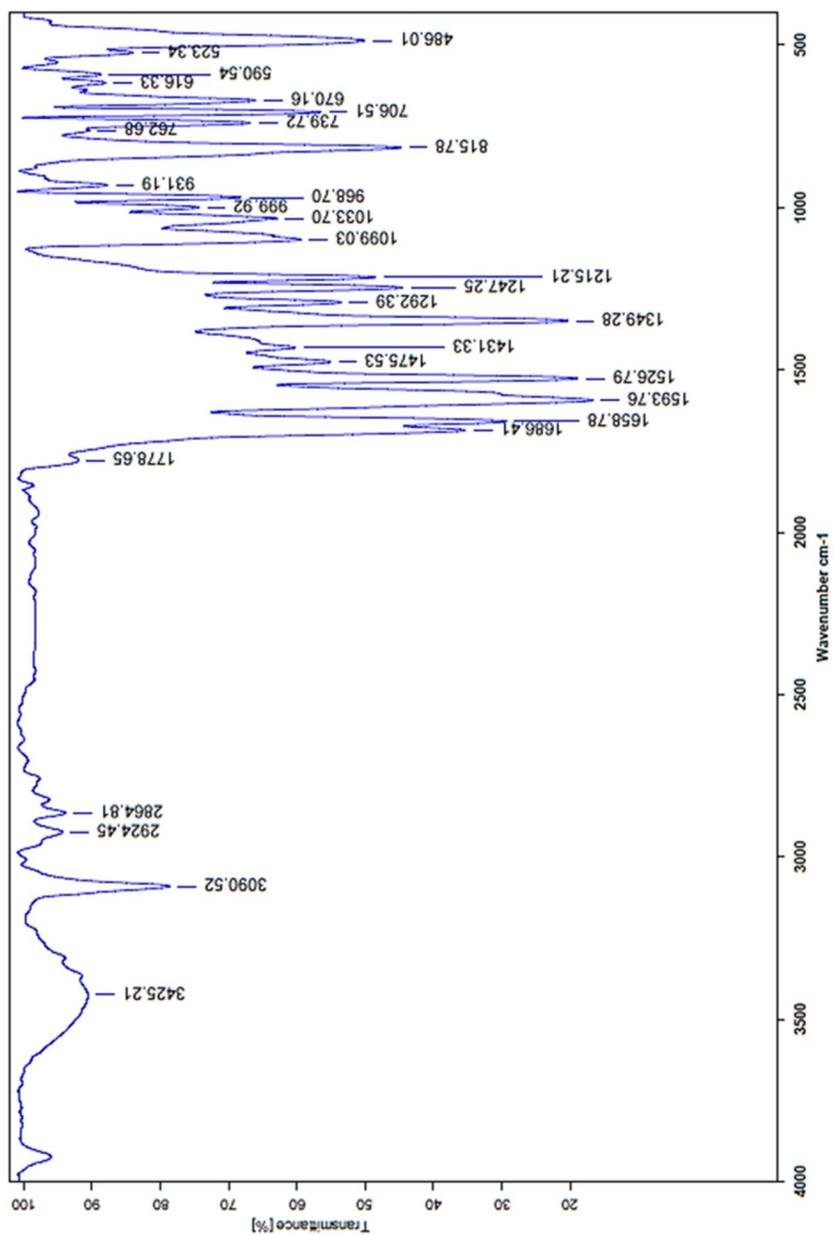
Espectro 1. RMN ¹H del compuesto 3b

Se realizó una expansión a nuestra RMN¹H el cual nos muestra dos señales de tipo multipletes simétricos el cual nos muestra anillo de ciclobutano el cual se le seguirán realizando estudios para poder saber su conformación en el espacio y conocer su actividad biológica. La molécula de ciclobutano fue propuesta por el equipo de trabajo.



Desplazamiento cm^{-1}	ENLACE
3090.52	C=H
1686.41	C=O
1593.76	C=C

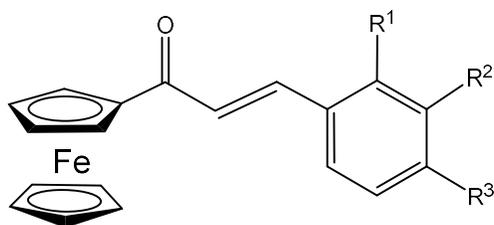
Tabla 4.-IR compuesto **3b**



Espectro 3. IR del compuesto **3b**

CONCLUSIONES

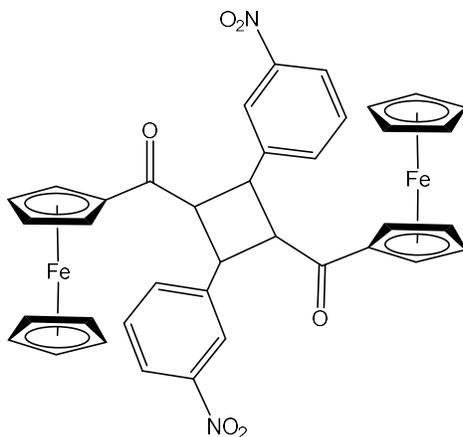
Se pudo sintetizar una serie de chalconas ferrocenílicas (**3a-c**) por condensación de Claisen-Schmidt sin disolvente con buenos rendimientos y cortos tiempos de reacción.



3a, R¹ = NO₂, R² = H, R³ = H
3b, R¹ = H, R² = NO₂, R³ = H
3c, R¹ = H, R² = H, R³ = NO₂

3a-c

Se observó por RMN 1H, la presencia de señales características de anillo de ciclobutano, lo cual nos abre una nueva panorámica hacia el estudio de este interesante tipo de compuestos.



BIBLIOGRAFÍAS

1. J. Marais, B. Deavours, R. A. Dixon, D. Ferreira, Chapter I. The stereochemistry of flavonoides, *The science of flavonoides*, 2006, Springer Science
2. M. Liu, P. Wilairat, M.L. Go, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 4443.
3. J. Rojas, J.N. Domínguez, J.E. Charris, G. Lobo, M. Paya, M.L. Ferrándiz, *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 699.
4. K. Tanaka, *Solvent-free Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, p. 47.
5. C. L. Raston and J. L. Scott, *Green Chem.*, **2000**, 2, 49.
6. K. Tanaka and F. Toda, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025.



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA METROPOLITANA DE PUEBLA

REPORTE DE ESTANCIA PROFESIONAL

“Síntesis Verde De Piridinas Ferrocénlicas Tipo Kröhnke Con Potencial
Actividad Óptica Biológica.”

Presentado por la alumna: **Melissa Poblano Seynos**

Programa académico: **Ingeniería en Biotecnología**

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

Instituto de Ciencias BUAP

Área de Química Orgánica

Asesor académico:

Dr. José Jaime Vázquez Bravo

Profesor Investigador

Asesor Industrial:

Dr. Jorge R. Juárez Posadas

Profesor investigador

Heroica Puebla de Zaragoza, 4 de octubre de 2016

DICTÁMEN DE APROBACIÓN.

Asesor académico:

Asesor Industrial:

FIRMA

Dr. José Jaime Vázquez Bravo
Profesor Investigador
Universidad Metropolitana
Politécnica de Puebla

FIRMA

Dr. Jorge R. Juárez Posadas
Profesor investigador
Benemérita Universidad Autónoma
de Puebla.

Alumna:

FIRMA

Melissa Poblano Seynos.
Estudiante de Ingeniería en Biotecnología.
Universidad Politécnica Metropolitana de Puebla.

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

INSTITUTO DE CIENCIAS BUAP

ÁREA DE QUÍMICA ORGÁNICA

Heroica Puebla de Zaragoza, 3 de octubre de 2016.

ÍNDICE TEMÁTICO

1. Introducción.....	5
1.1	
Objetivo.....	5
1.2	
Estructura del Documento.....	5
2. Generalidades.....	6
2.1	
Piridinas.....	6
2.2	
Química Verde.....	6
2.3	
Estructura de piridinas presentes en diversos compuestos de actividad biológica.....	6
2.4	
Antecedentes de síntesis de piridina.....	8
3. Metodología y técnicas de análisis.....	10
4. Discusión de Resultados.....	14
5. Conclusiones.....	17
6. Bibliografía.....	17
7. Agradecimientos.....	18

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1 Estructura general de piridina.	6
Figura 2 Niacina Estructura.....	6
Figura 3 Estructura vitamina B6.....	7
Figura 4 Estructura Nicotina.....	7
Figura 5 Estructura Isoniazida.....	7
Figura 6 Síntesis de Guareschi-Thorpe	8
Figura 7 Síntesis de Bohlmann-Rahtz	8
Figura 8. Una nueva modificación de la síntesis piridina Bohlmann-Rahtz	8
Figura 9. síntesis de un solo paso de piridinas en condiciones asistidas por microondas.	9
Figura 10 SÍNTESIS TIPO KÖNKHE	9
Figura 11. Mortero de Ágata y pistilo	10

ÍNDICE DE ESQUEMAS.

Esquema 1 Condensación Claisen-Schmidt entre los correspondientes acetilferroceno y tres derivados de nitrobenzaldehído.....	10
Esquema 2. Separación de fase orgánica e inorgánica.....	11
Esquema 3. Evaporación bajo presión reducida en rotavapor.....	12
Esquema 4 Cromatografía en columna.....	13
Esquema 5. Formación de la 1,5-dicetona.....	14
Esquema 6. Síntesis de las piridinas Ferrocénlicas tipo Krönkhe.....	15

ÍNDICE DE ESPECTROS.

Espectro 1 Espectro de masas (IE+) del compuesto 3a.....	16
Espectro 2. Espectro 1. Espectro de masas (IE+) del compuesto 5a.....	17

1. INTRODUCCIÓN.

Las piridinas son estructuras básicas que se encuentran en numerosos productos con propiedades medicinales interesantes como antitumorales, antimicrobianos, miastenia gravis, esclerosis múltiple, lesiones de la médula espinal, y botulismo. Numerosas metodologías sintéticas para la síntesis de 2-aminopiridinas han sido reportados, incluyendo la condensación de cetonas α,β -insaturadas con malonitrilo en presencia de acetato de amonio, sustitución nucleofílica de 2-halopiridinas con aminas primarias o secundarias, aminólisis de 2-alcoxipiridinas, y reacciones de formación de anillo del tipo [4 + 2] o [3 + 3], a pesar de las numerosas metodologías sintéticas disponibles en la bibliografía, métodos novedosos para síntesis de piridinas se encuentran todavía en demanda.

Este trabajo fue realizado en el laboratorio de síntesis orgánica del Centro de Química del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección del Dr. Jorge Juárez Posadas, investigador titular del proyecto. Se contó con la co-asesoría del Mtro. Manuel Velasco Ximello, estudiante de doctorado.

1.1 OBJETIVO.

Sintetizar y caracterizar espectroscópicamente una serie de tres piridinas ferrocenilicas tipo Kröhnke a partir de ciclación de las correspondientes 1,5-dicetonas con acetato de amonio.

1.2 ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO.

El documento estará dividido en 5 apartados.

1. Introducción.
2. Generalidades.
3. Metodología y técnicas de análisis.
4. Discusión de Resultados.
5. Conclusiones.
6. Bibliografía.
7. Agradecimientos.

2. GENERALIDADES.

2.1 PIRIDINAS.

La piridina es un compuesto aromático heterocíclico, estructuralmente relacionado al benceno, siendo la única diferencia entre ellos el reemplazo de un grupo CH del anillo

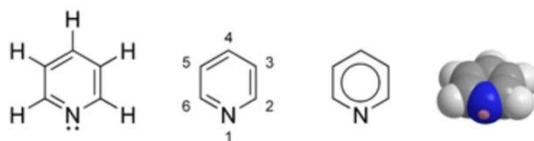


Figura 1 Estructura general de piridina.

bencénico por un átomo de nitrógeno.

La piridina, sus homólogos y otras bases piridínicas fueron descubiertos en el aceite de huesos. La referencia documentada más temprana se adjudica al científico escocés Thomas Anderson.

2.2 QUÍMICA VERDE.

La química verde es sinónimo de salud y de sostenibilidad ambiental. Básicamente, la química verde está orientada a buscar nuevas formas de sintetizar sustancias químicas para lograr una química más amigable con la salud y el entorno.

Su razón de ser, el fin que se persigue con la química verde, es encontrar alternativas a las propuestas por la química tradicional, que en tantas ocasiones representa un peligro para la salud y también para el medio ambiente.

En respuesta a la preocupación actual al daño ambiental, el equipo de trabajo optó por realizar una síntesis verde, sin disolvente durante la reacción, y usando el mínimo posible durante la purificación, de esta manera se reducen los residuos generados, y el daño ambiental.

2.3 ESTRUCTURA DE PIRIDINA PRESENTE EN DIVERSOS COMPUESTOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

- a) Niacina. La niacina ayuda al funcionamiento del aparato digestivo, la piel y los nervios. También es importante para la conversión de los alimentos en energía.

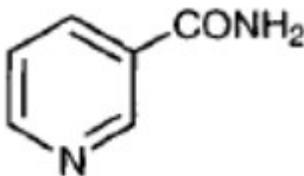


Figura 2 Niacina Estructura

- b) Vitamina B6. dosis farmacológicas de la vitamina B6 son usadas para tratar convulsiones en errores congénitos raros del metabolismo de la vitamina B6. También, ensayos controlados aleatorios apoyan el uso de la vitamina B6 para tratar náuseas matutinas en mujeres embarazadas y sugieren un posible beneficio en el control del síndrome premenstrual y del síndrome del túnel carpiano.

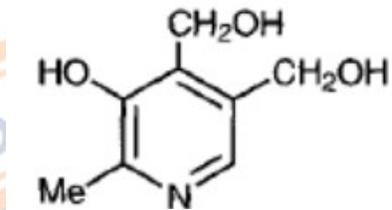


Figura 3 Estructura vitamina B6

- c) Nicotina. Los efectos de la nicotina en el hombre dependen de la dosis, pudiendo comportarse como un estimulante o como un bloqueante de la transmisión nerviosa ganglionar.

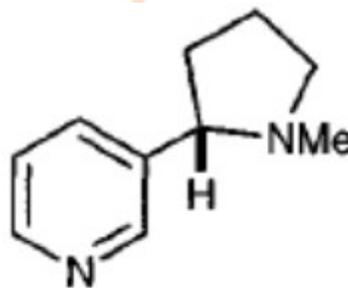


Figura 4 Estructura Nicotina

- d) Isoniazida. La isoniazida se utiliza en el tratamiento de la tuberculosis y debido a su eficacia y bajo coste se la considera como un fármaco de primera elección. La isoniazida es más eficaz y menos tóxica que otros fármacos antituberculosos.

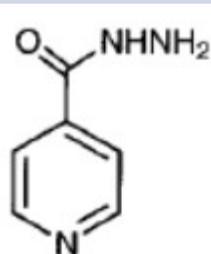


Figura 5 Estructura Isoniazida

2.4 ANTECEDENTES DE SÍNTESIS DE PIRIDINAS.

En 1896 Guareschi, Mem. Reale Accad. Sci. Torino II sintetizan piridinas a partir del

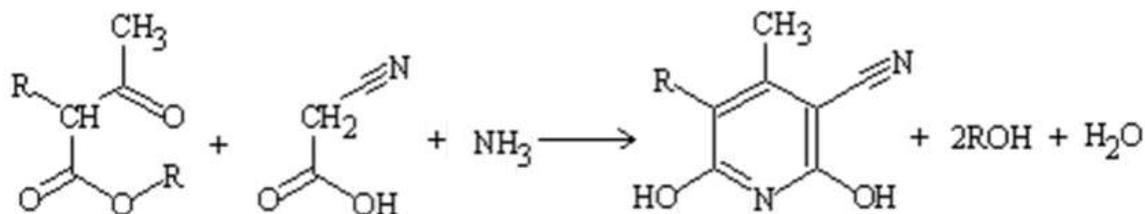


Figura 6 Síntesis de Guareschi-Thorpe

procedimiento denominado Síntesis de Guareschi-Thorpe.

Síntesis de Bohlmann-Rahtz,

La síntesis de Bohlmann-Rahtz permite obtener piridinas sustituidas en dos pasos. El primer paso es la condensación de una enamina con una etinilcetonas para formar un aminodieno como intermediario el cual posteriormente por medio de una isomería E/Z, sufre una reacción de ciclodeshidratación para formar finalmente piridinas 2,3,6-trisustituídas.

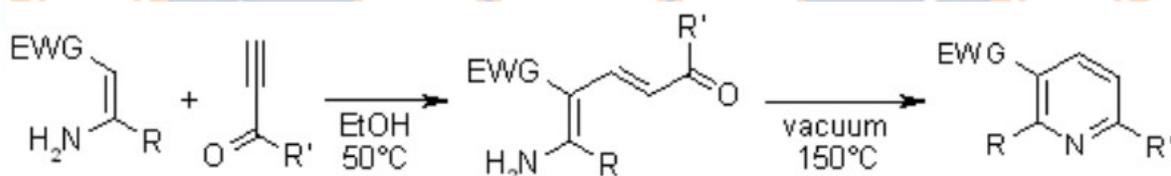


Figura 7 Síntesis de Bohlmann-Rahtz

En 2001 C. M. Bagley, J. W. Dale, J. Bower, Synlett, realizan una nueva modificación de la síntesis piridina Bohlmann-Rahtz, bajo las siguientes condiciones.



Figura 8. Una nueva modificación de la síntesis piridina Bohlmann-Rahtz

Síntesis en condiciones asistidas por microondas.

En 2004 X. Xiong, M. C. Bagley, K. Chapaneri, Tetrahedron Lett., realizan una nueva síntesis de un solo paso de piridinas en condiciones asistidas por microondas.

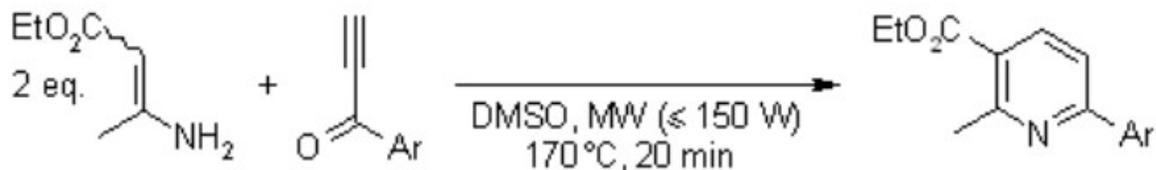


Figura 9. síntesis de un solo paso de piridinas en condiciones asistidas por microondas.

SÍNTESIS TIPO KRÖNKHE

En 1962 W. Zecher, F. Kröhnke, Ber. Realizaron por primera vez la síntesis tipo Kröhnke.

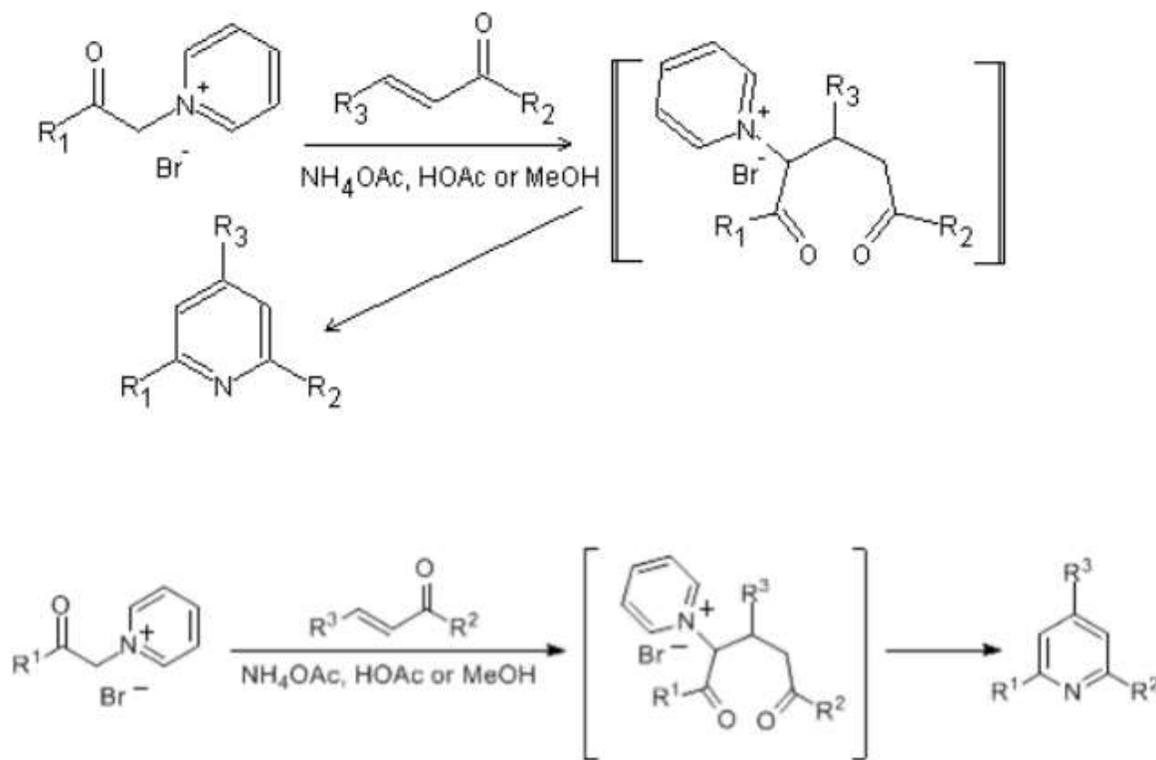
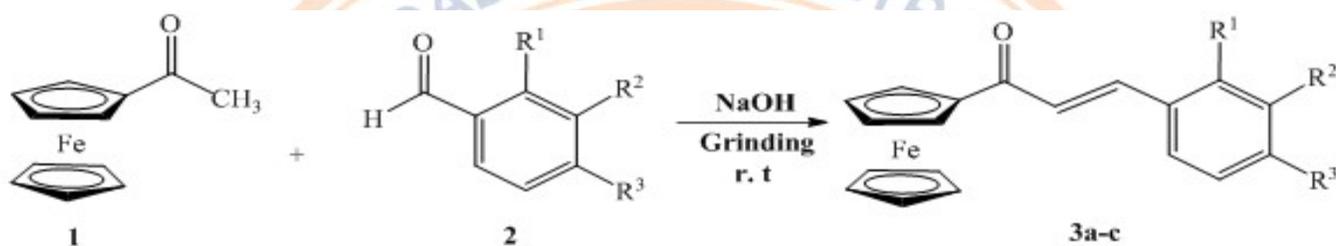


Figura 10 SÍNTESIS TIPO KÖNKHE

3. METODOLOGÍA.

El plan general utilizado para la síntesis de las chalconas ferrocénicas que se utilizaron como precursoras de las piridinas tipo Kröhnke es el siguiente: en primer lugar la condensación del tipo Claisen-Schmidt entre los correspondientes acetilferroceno y tres derivados de nitrobenzaldehído en posiciones orto-, meta- y para- en cantidades estequiométricas de hidróxido de sodio, bajo condiciones sin disolvente a temperatura ambiente.



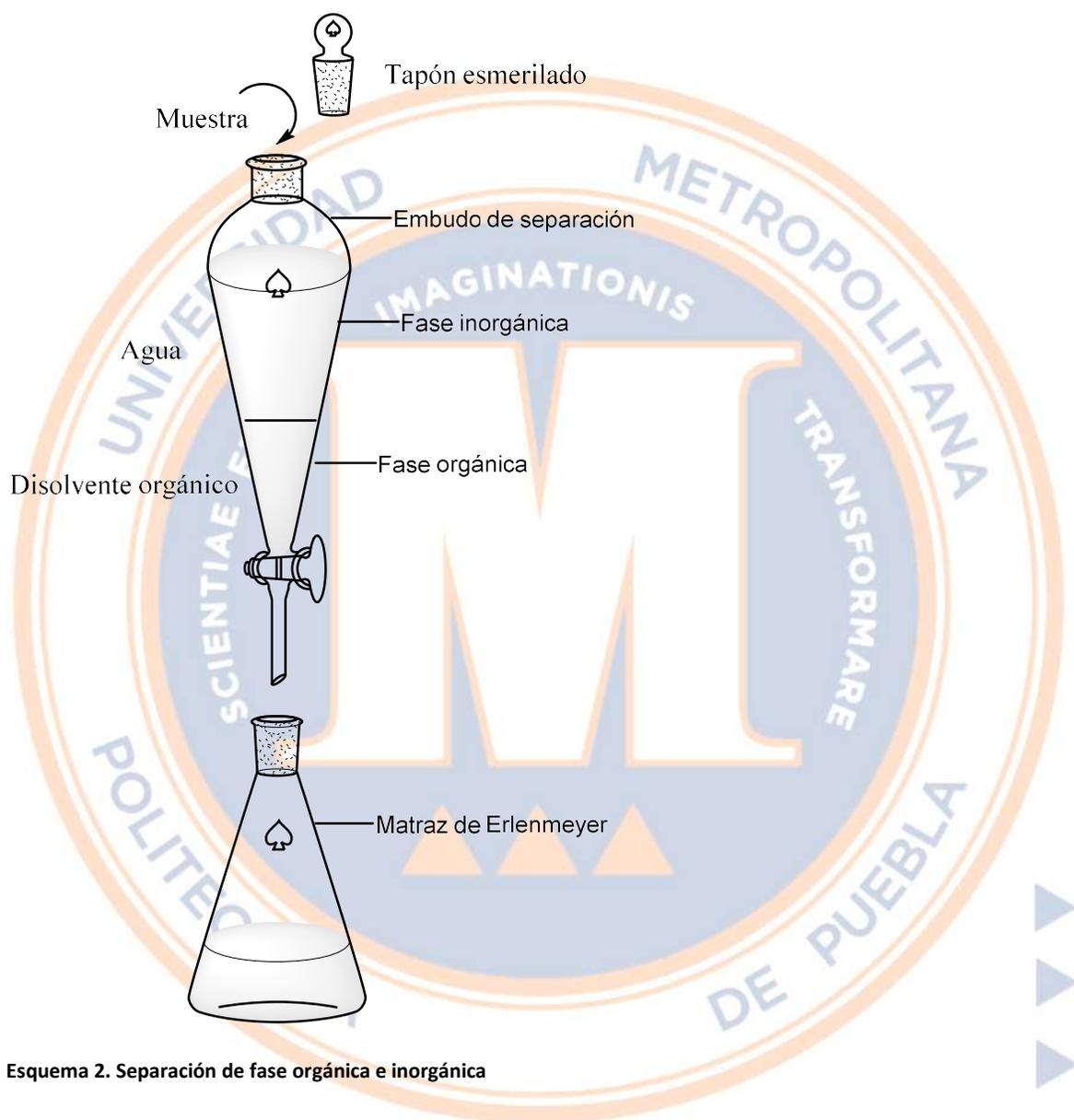
Esquema 1 Condensación Claisen-Schmidt entre los correspondientes acetilferroceno y tres derivados de nitrobenzaldehído

Primero, una cantidad equimolar de derivado de acetofenona, nitrobenzaldehído e hidróxido de sodio fueron mezclados en un mortero de ágata y pistilo. El tiempo de reacción fue en función del grado de conversión observado en el monitoreo por técnica de cromatografía en capa fina.

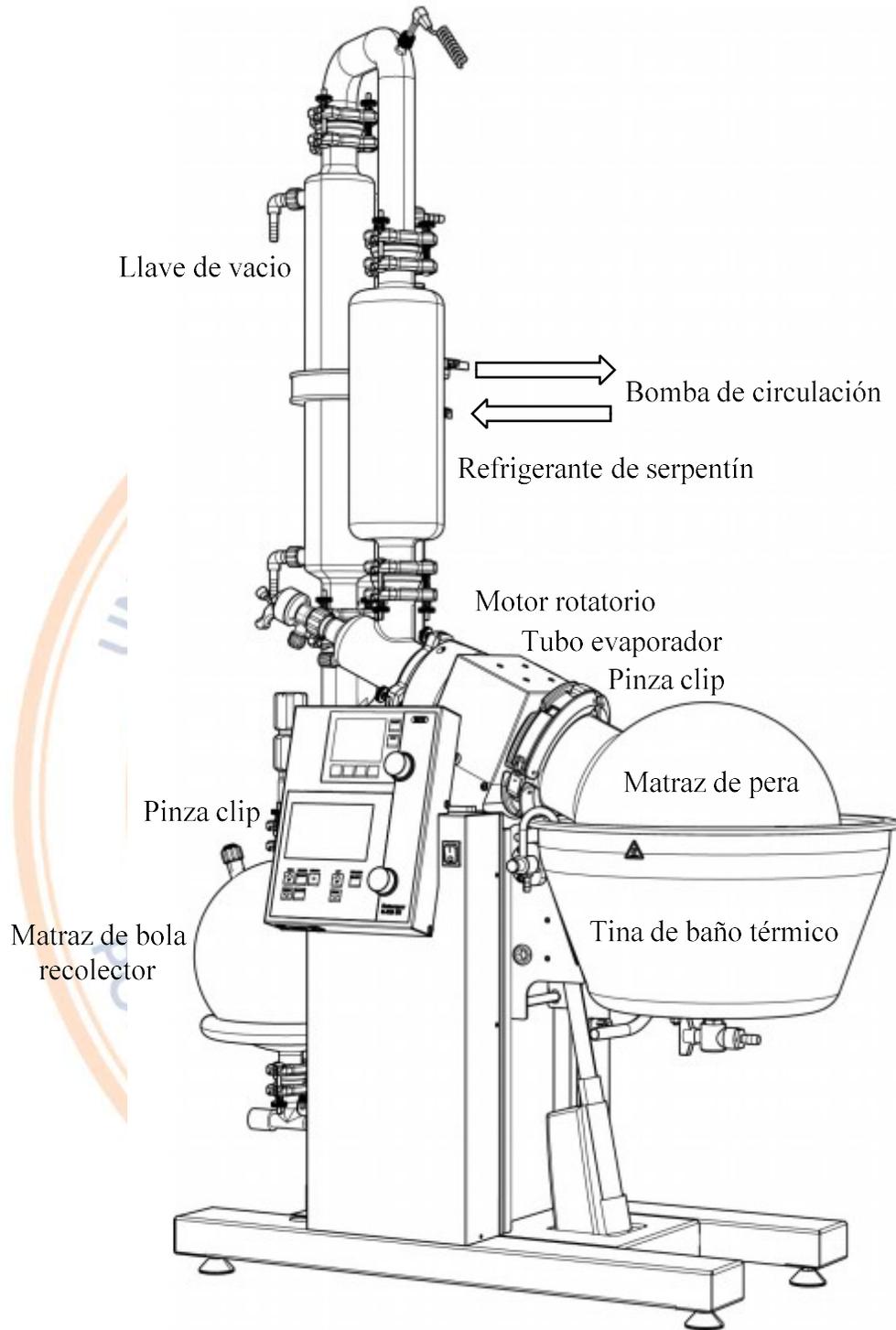


Figura 11. Mortero de Ágata y pistilo

Como la reacción procede en ausencia de disolvente se obtienen sólidos chiclosos o líquidos viscosos. Después de completada la reacción, la mezcla será diluida con la mínima cantidad de CH_2Cl_2 y lavada con salmuera en embudo de separación. La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de magnesio, para posteriormente ser evaporada bajo presión reducida en rotavapor.

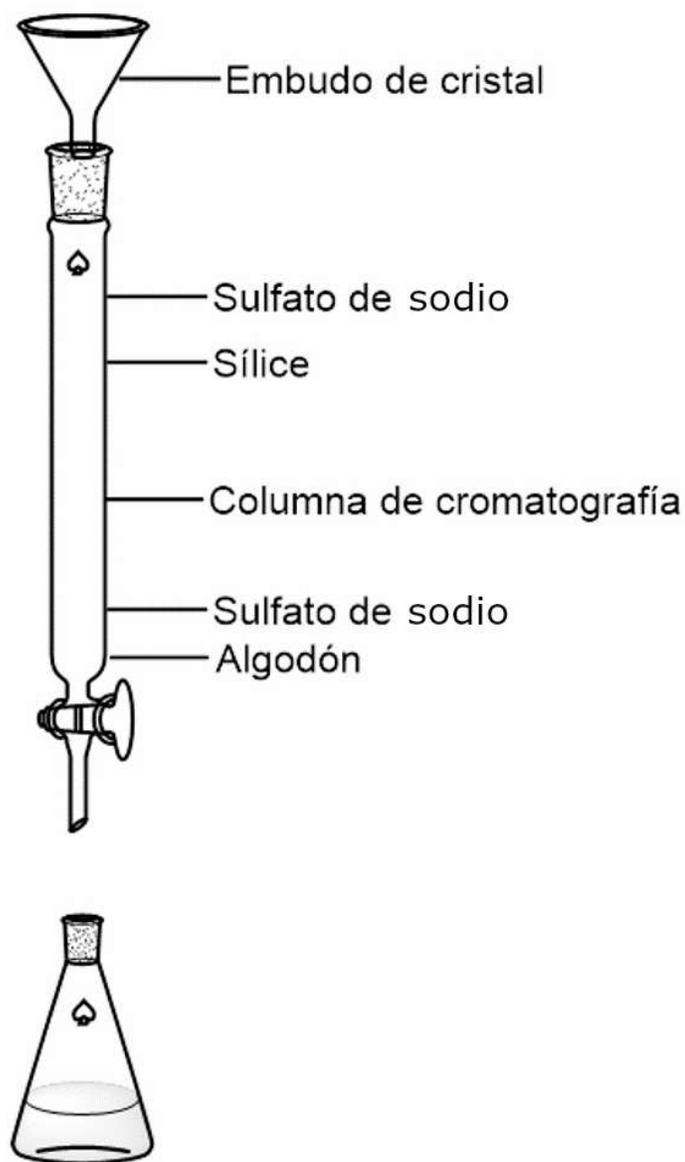


Esquema 2. Separación de fase orgánica e inorgánica



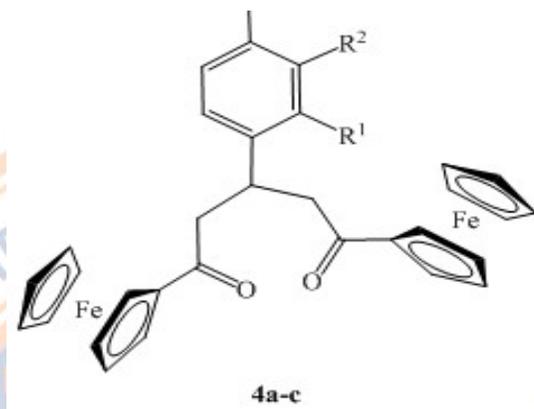
Esquema 3. Evaporación bajo presión reducida en rotavapor.

Finalmente, el residuo crudo fue purificado por cristalización o por cromatografía en columna con silica gel para obtener los correspondientes productos como sólidos. La estructura química de las chalconas ferrocénicas fue determinada utilizando técnicas espectroscópicas de infrarrojo (FT-IR), resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$) y espectrometría de masas en modo impacto electrónico (EI-MS).



Esquema 4 Cromatografía en columna.

Una vez sintetizada la serie de chalconas ferrocénicas se procedió a sintetizar las piridinas de la siguiente forma: se puso a reaccionar una determinada cetona aromática con hidróxido de sodio con la finalidad de obtener el enolato correspondiente, para después combinarlo con una chalcona y generar una 1,5-dicetona, la cual se mezcló con acetato de amonio para generar la correspondiente piridina por ciclización.



Esquema 5. Formación de la 1,5-dicetona

La reacción procedió sin disolvente y con la ayuda de mortero de ágata y pistilo. La reacción fue monitoreada utilizando cromatografía en capa fina. Una vez obtenida la piridina, se procedió a su purificación por cristalización o en su caso por cromatografía en columna, utilizando silica gel como fase estacionaria y como fase móvil un disolvente o mezcla de disolventes. Después de purificación se analizaron sus propiedades físicas, químicas y espectroscópicas por RMN ^1H , ^{13}C e FT-IR. Para confirmar los resultados espectroscópicos se hicieron estudios de espectrometría de masas (EI-MS).

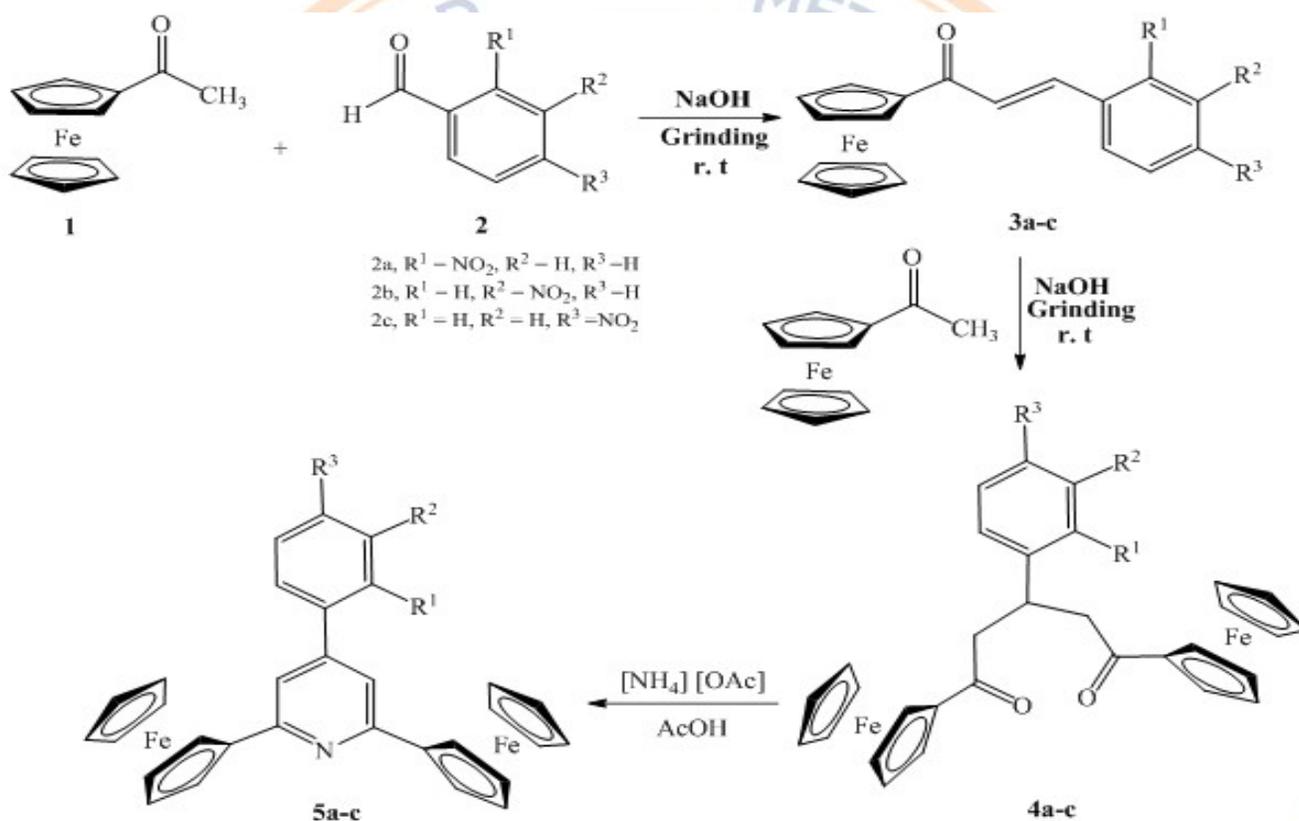
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

La síntesis de las piridinas ferrocénicas tipo Kröhnke se llevó a cabo de la siguiente forma: primero una cantidad equimolar de acetilferroceno y NaOH fue molida en mortero de ágata con pistilo resultando en la formación de un intermediario enolato como un líquido viscoso de color negro; después el 2-nitrobenzaldehído es subsecuentemente adicionado y la viscosidad rápidamente incrementa con la agitación constante hasta la formación de un líquido pegajoso de color rojo cereza.

El proceso de reacción fue monitoreado por cromatografía de TLC. Después de completar la reacción (aproximadamente 9 minutos de molienda), se adicionó otro equivalente de acetilferroceno y NaOH con la finalidad de producir la 1,5-dicetona ferrocénica. La reacción fue diluida con CH_2Cl_2 , y lavada con salmuera. La fase orgánica fue separada, secada con MgSO_4 y evaporada bajo presión reducida.

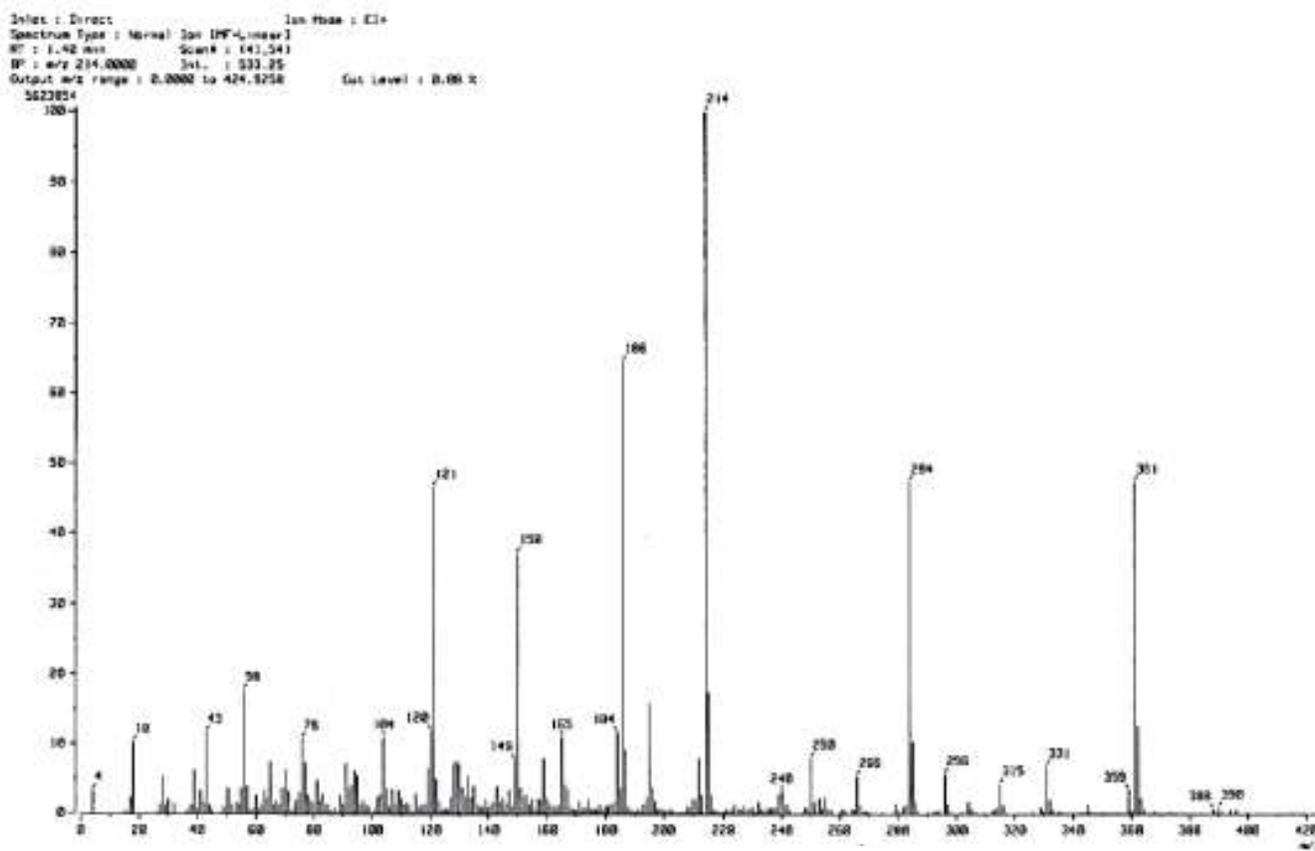
Finalmente, el residuo crudo fue purificado por cromatografía en columna con silica gel para dar la correspondiente 1,5-dicetona ferrocénica como un sólido color naranja.

Después se procedió a colocarla en un matraz de bola y se le adicionó ácido acético y acetato de amonio en reflujo durante 2 horas. Una vez terminada la reacción, el sólido se hace precipitar con agua y se lava con más agua y etanol. El producto final es separado por cromatografía en columna usando silica gel y una mezcla de AcOEt/Hexano 80:20. Los productos presentaron rendimientos químicos entre un 75 y 95%. Las estructuras de las piridinas fueron establecidas por datos espectroscópicos (FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, EI-MS).



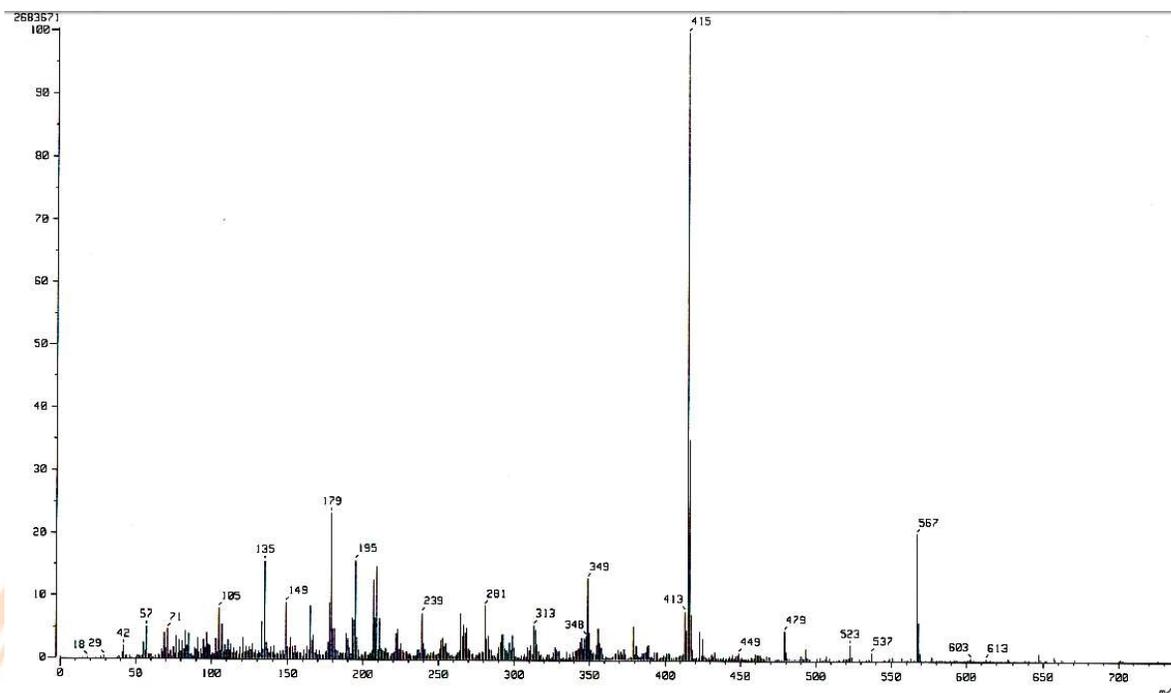
Esquema 6. Síntesis de las piridinas Ferrocénicas tipo Kröncke.

El análisis por espectrometría de masas del compuesto 3a (peso molecular de 361 g/mol) presenta un pico ion molecular a 361 m/z que es confirmatorio de la existencia del compuesto (Espectro 1).



Espectro 1 Espectro de masas (IE+) del compuesto 3a.

Adicionalmente se muestra a continuación el espectro de masas de la piridina 5a (peso molecular 568 g/mol), el cual presenta un pico ion molecular a 567 m/z y que es consistente con la estructura propuesta.



Espectro 2. Espectro 1. Espectro de masas (IE+) del compuesto 5a.

5. CONCLUSIÓN.

Se pudieron sintetizar y caracterizar tres piridinas ferrocénicas tipo Kröhnke con buenos rendimientos y cortos tiempos de reacción. Las primeras dos etapas se realizaron por técnica mecánicoquímica en mortero de ágata a temperatura ambiente y sin disolvente. Además se prevé estudiar su posible actividad biológica específicamente contra microorganismos patógenos.

6. REFERENCIAS.

1. Williams, D.; Lowder, P.; Gu, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 327.
2. K. M. McEvoy, A. J. Windebank, N. J. R. Daube, P. A. Low, *Engl. J. Med.* **1989**, *321*, 1567.
3. S. R. Schwid, M. D. Petrie, M. P. McDermott, D. S. Tierney, D. H. Maso, A. D. Goodman, *Neurology.*, **1997**, *48*, 817.
4. J. L. Segal, S. R. Brunnemann, *Pharmacotherapy.*, **1997**, *17*, 415.
5. L. C. Sellin, *Med. Biol.*, **1981**, *59*, 11.
6. (a) A. Sakurai, H. Midorikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1968**, *41*, 430; (b) N. Latif, N. S. Girgis, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1981**, *20*, 147.

7. (a) H. Vorbrüggen, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1990**, *49*, 117. (b) K. Matsumoto, H. Minatogawa, M. Munakata, M. Toda, H. Tsukube, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *27*, 3923. (c) K. Matsumoto, S. Hashimoto, S. Otani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 306.
8. (a) A. McKillop, A. J. Boulton, *Synthesis of Six-Membered Rings*. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., **1984**, Vol. 2, pp 67-98; (b) P. A. Keller, *Pyridines and their Benzo Derivatives*. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. Taylor, Eds.; Pergamon: Oxford, U.K., **2008**, Vol. 7, pp 217-308.

7. AGRADECIMIENTOS.

Dr. Jorge R Juárez Posadas, responsable del Lab. Química básica , Centro de química, Instituto de ciencias.

M.C Manuel Velazco Ximello, Alumno de doctorado del centro de Química, Instituto de ciencias

M.C José Ulises Hernández Pareja, Centro de química, Instituto de Ciencias

M.C Saúl René Torres Reyes, Centro de Química, Instituto de Ciencias

Dr. J. Jaime Vázquez Bravo, Profesor-Investigador, UPMP

Karla Mayte German Tepetla alumna de licenciatura ingeniería en Biotecnología, UPMP

Marissa Michell Morales Mora, alumna de licenciatura ingeniería en Biotecnología, UPMP