



VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIONES

ELABORACIÓN DE INFORMES
FINALES - PROYECTOS DE
INVESTIGACIÓN

Fecha de presentación del Informe: Día 01 Mes 02 Año 2018

1. Datos generales del Proyecto

Código del proyecto: CI 71046			
Título del proyecto: "Síntesis, determinación estructural por DRX-monocristal, análisis supramolecular, estudio de las superficies de Hirshfeld, cálculos teóricos de IR UV-vis, acoplamiento molecular (docking) de sistemas amídicos a partir de la 2-,3-y 4-metoxianilina. Evaluación de la potencial actividad antitumoral de los productos de síntesis"			
Facultad de CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS			
Departamento de Química			
Grupo de investigación: CRISTALOGRAFIA			
Entidades: UNIVERSIDAD DEL VALLE			
Palabras claves: Síntesis, Difracción Rayos X, propiedades moleculares			
Investigadores ¹	Nombre	Tiempo asignado	Tiempo dedicado
Investigador Principal	Rodolfo Moreno-Fuquen	10 h/s	10 h/s
Coinvestigadores	Diana Karina Becerra	5 h/s	5 h/s
Otros participantes			

2. Resumen ejecutivo:

Se espera que describa el proyecto, planteamiento del problema, objetivos, metodología, principales resultados obtenidos y las conclusiones. La extensión debe ser de máximo de 500 palabras (en español y en inglés).

¹ Todas las personas relacionadas en el informe y que participen en el proyecto deben haber suscrito el acta de propiedad intelectual de acuerdo con los formatos establecidos.



El Proyecto realizado envolvió estudios de orden cristalográfico, teórico y biológico de nuevos materiales basados en compuestos metoxiamídicos. En el Laboratorio de Cristalografía de Univalle, fueron sintetizados, varios sistemas y obtenidos en fase cristalina. Análisis espectroscópicos IR, UV-Vis, RMN, permitieron estudiar en una primera etapa los sistemas sintetizados. Los sistemas cristalinos obtenidos fueron adicionalmente sometidos a difracción de rayos X de monocristal y la información sobre la colecta de los datos cristalinos, fue tratada profundamente con los estudiantes de Univalle. Las estructuras de los compuestos cristalinos fueron totalmente dilucidadas sin ningún tipo de ambigüedad. Adicionalmente, fueron realizados cálculos supramoleculares sobre los sistemas obtenidos, además de estudios de la superficie de Hirshfeld de cada sistema molecular. Fueron realizados cálculos teóricos sobre sus propiedades Termodinámicas, Espectroscópicas y además fueron realizadas Simulaciones moleculares (docking) de algunos compuestos metoxiamídicos. La presencia de enlaces de halógeno en el compuesto 2-bromo-N- (4-methoxyphenyl) benzamide, permitió encontrar interacciones intermoleculares inéditas en los sistemas metoxy. Las interacciones presentaron distancias halógeno-halógeno menores que la suma de los radios de van der Waals. Este comportamiento que no es muy común es aprovechado como un ítem positivo a la hora de utilizar estos sistemas como farmacóforos. Fueron enviados al Instituto Nacional del Cáncer (INC) la información sobre 10 nuevos sistemas metoxiamídicos. En una segunda etapa, el Instituto requirió del envío en físico de muestras cristalinas del orden de 20 mg. de estos compuestos. Estamos a la espera de los resultados de los análisis por parte del INC. Un manuscrito que contiene la información sobre los enlaces halógeno-halógeno en estos sistemas ha sido preparado y se encuentra en la última etapa de revisión antes de enviarlo a una revista especializada.



The project involved crystallographic, theoretical and biological studies of new materials based on methoxyamide compounds. In the Univalle Crystallography Laboratory, several systems were synthesized and obtained in crystalline phase. Spectroscopic analyses IR, UV-Vis, NMR, allowed to study in a first stage the synthesized systems. The obtained crystalline systems were additionally subjected to monocrystalline X-ray diffraction and the information on the collection of the crystalline data was discussed in depth with the Univalle students. The structures of the crystalline compounds were fully elucidated without any ambiguity. In addition, supramolecular calculations were performed on the systems obtained, as well as studies of the Hirshfeld surface of each molecular system. Theoretical calculations on their thermodynamic and spectroscopic properties were carried out and molecular simulations (docking) of some methoxyamide compounds were also carried out. The presence of halogen bonds in the compound 2-bromo-N- (4-methoxyphenyl) benzamide, allowed to find new intermolecular interactions in the methoxy systems. The interactions showed halogen-halogen distances smaller than the sum of the van der Waals radii. This behavior, which is not very common, is taken advantage of as a positive item when using these systems as pharmacophore. Information on 10 new methoxyamide systems was sent to the National Cancer Institute (NCI). In a second stage, the Institute required the physical shipment of crystalline samples of the order of 20 mg. of these compounds. We are awaiting the results of the analysis from the NCI. A manuscript containing information on halogen-halogen bonds in these systems has been prepared and is in the final stage of revision before being sent to a specialized journal.

Síntesis del proyecto:

En una extensión máxima de 5 páginas, se debe mostrar el cumplimiento de los objetivos del proyecto y debe incluir:

Tema



“Síntesis, determinación estructural por DRX-monocristal, análisis supramolecular, estudio de las superficies de Hirshfeld, cálculos teóricos de IR UV-vis, acoplamiento molecular (docking) de sistemas amídicos a partir de la 2-,3-y 4-metoxianilina. Evaluación de la potencial actividad antitumoral de los productos de síntesis”

Objetivos: general y específicos

Objetivo General

Objetivo General

Realizar un estudio racional de metoxianilidas sustituidas obtenidas a partir de la 2-, 3-, 4-metoxianilina y diversos ácidos carboxílicos, contando para ello con la caracterización de los nuevos materiales por difracción de rayos X de cristal único y utilizando otras técnicas de análisis complementario como la cromatografía de capa delgada, IR, UV-vis, cálculos teóricos o acoplamiento molecular, según sea el caso, para analizar sus posibles aplicaciones como farmacóforos. Este estudio contribuirá al desarrollo y fortalecimiento de la investigación básica y aplicada en la universidad del Valle y a la formación de jóvenes investigadores de la más alta calidad académica a nivel nacional en las áreas de química estructural, cristalografía de difracción de rayos X y bioquímica.

Objetivos Específicos

- Sintetizar compuestos metoxifenil benzamídicos a partir de la 2-, 3- y 4-metoxianilina, a través de reacciones de sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo.
- Obtener material cristalino de excelente calidad para el análisis por difracción de rayos X de cristal único de las metoxifenil benzamidas sintetizadas.
- Caracterizar por difracción de rayos X de cristal único el material cristalino

sintetizado.

- Estudiar de manera sistemática y detallada el comportamiento estructural de la plantilla molecular de la familia de compuestos de metoxi fenilbenzamidicos sintetizados.
- Realizar estudios de química supramolecular de los compuestos obtenidos para hallar los patrones (synthons) de crecimiento cristalino.
- Acompañar este trabajo a través de estudios teóricos por HF o DFT del comportamiento de los sistemas metoxi fenilbenzamidicos.
- Analizar las superficies de contacto intermolecular por la Teoría de Hirshfeld.
- Estudiar la actividad biológica de los nuevos compuestos a través de simulaciones moleculares o acoplamiento molecular (docking).
- Someter a estudios de actividad antitumoral, las metoxi fenilbenzamidias sustituidas, a través de ensayos biológicos in vitro en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI-USA).
- Contribuir con este trabajo en la formación un químico especialista en cristalografía de difracción de rayos X y de un estudiante de pregrado en Química.
- Publicar por lo menos dos (2) artículos a nivel internacional, en revistas especializadas en Cristalografía e indexadas en el Current Contents.

Se hace énfasis que el contrato firmado con la vicerrectoría de investigaciones contiene unos productos que son generales para cualquier proyecto de investigación de presentación interna. Se anexa la copia de estas obligaciones

Metodología

Metodología Propuesta

El desarrollo de este proyecto de investigación se puede dividir en cinco fases: Fase de

síntesis, fase de colecta de datos cristalográficos, fase de análisis Fisicoquímicos, Fase de análisis biológico y fase de preparación de manuscritos y publicación de resultados. El proyecto se desarrollará en un lapso de 18 meses y se ejecutará en la Universidad del Valle en los laboratorios del grupo de Cristalografía (Edificio 320-4017).

Fase de síntesis

Se sintetizarán como mínimo, treinta (30) sistemas amida derivados de la 2-, 3- y 4-metoxianilina y diversos ácidos carboxílicos ($R^1 = \text{Ph, Ar, Het}$). Esta fase se realizará de marzo-julio; agosto-octubre de 2016 y enero marzo de 2017. Se observa que el sistema acilante puede contener también anillos heterocíclicos, donde pueden ser anillos de 5 miembros con uno o más heteroátomos.

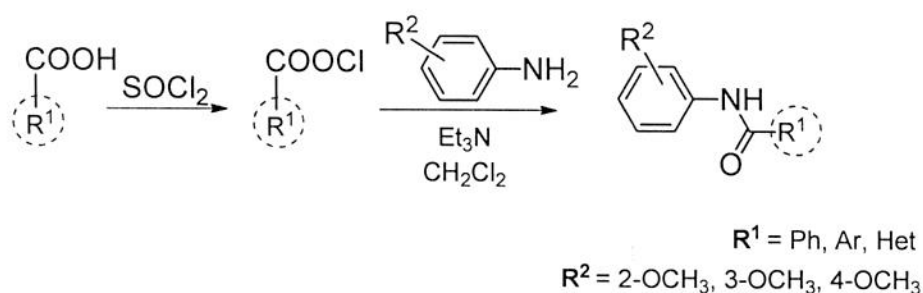


Figura 1. Obtención de metoxifenil benzamidas sustituidas a partir de 2-, 3- y 4-metoxianilinas y diversos ácidos carboxílicos.

Los derivados de benzamidas serán obtenidos mediante una ruta eficiente y eco-compatible que involucrara la sustitución nucleofílica de acilo de anilinas que contienen uno o más grupos metoxi sobre el anillo aromático con cloruros de benzoilo, y en presencia de trietilamina como base (Esquema 1). Los cloruros de benzoilo no comerciales se obtendrán mediante la acilación del correspondiente derivado de ácido

benzoico con cloruro de tionilo como agente acilante.

Resultados obtenidos

- De acuerdo a los objetivos, se formó un estudiante en el área de Cristalografía. Se anexa la copia del acta de grado.

- Se obtuvo por síntesis orgánica una cantidad satisfactoria de sistemas cristalinos. Se dilucidó su estructura molecular y cristalina por difracción de rayos X de cristal único. Se realizaron estudios de tipo espectroscópico IR, UV-Vis, RMN, supramolecular. Se realizaron estudios de la superficie de Hirshfeld y de sus interacciones intermoleculares. Se acompañaron estos estudios de cálculos teóricos paralelos que envolvían propiedades termodinámicas y análisis espectroscópico IR y UV-Vis de cada sistema molecular. Varios de estos sistemas resultaron con propiedades muy interesantes, entre ellas la aparición no muy común de enlaces intermoleculares fuertes de halógeno. Esta propiedad fue aprovechada para realizar estudios de simulación molecular (docking) enzima-substrato (ligando-receptor) y poder conocer la contribución de los enlaces de halógeno en el descubrimiento de nuevos farmacóforos. Los estudios profundos de estas interacciones no covalentes (enlaces de halógenos) han revolucionado los cálculos computacionales dirigidos al descubrimiento de nuevos medicamentos y han propiciado el trabajo sintético de estos nuevos materiales.

Se anexa copia de un artículo publicado en revista especializada y se anexa parte del manuscrito que se presentará en los próximos días a otra revista especializada.

Parte de estos resultados se presentaron en el Congreso Nacional de Química, realizado en la universidad Industrial de Santander, Bucaramanga en octubre de 2017. Se anexa la copia de esta participación.



VICERRECTORIA DE INVESTIGACIONES

**ELABORACIÓN DE INFORMES
FINALES - PROYECTOS DE
INVESTIGACIÓN**

La presente versión del informe contiene las observaciones de los evaluadores:

Firma del investigador principal

VoBo. Vicedecano de Investigaciones

Por favor presente su informe impreso y en formato digital en hoja tamaño carta, letra arial 11, con espacios de 1 1/2