

MEMORIA DE INVESTIGACIÓN 2008

FACULTAD O ESCUELA: FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO: QUÍMICA ORGÁNICA

DIRECTOR: D^a M^a LUISA IZQUIERDO CEINOS

ÁREAS DE CONOCIMIENTO:

- QUÍMICA ORGÁNICA

I. PERSONAL

I.1 PERSONAL INVESTIGADOR

- **ÁREA: QUÍMICA ORGÁNICA**

Gálvez Ruano, Enrique (PE)
Álvarez-Builla Gómez, Julio (CU)
Barba Valiente, Fructuoso (CU)
Vaquero López, Juan José (CU)
Alajarín Ferrández, Ramón (TU)
Arias Pérez, M^a Selma (TU)
Burgos García, Carolina (TU)
Batanero Hernán, M. Belén (TU)
Cuadro Palacios, Ana M^a (TU)
Fernández Domínguez, M^a José (TU)
Fernández Sánchez, Concepción (TU)
García Navío, José Luis (TU)
Iriepa Canalda, Isabel (TU)
Izquierdo Ceinos, M^a Luisa (TU)
López Mardomingo, Carmen (TU)
Lorente Pérez, Antonio (TU)
Quintanilla López, M^a Gloria (TU)
Molina Navas, Dolores (TEU)
Anaya Turrientes, Ángela (PA-CCSS)
Cuevas-Mons Vendrell, Margarita (PA)
Ferrari Piquero, José Miguel (PA)
Fuente Gómez, José Luis, de la (PA)
López Pérez, Cristóbal (PA)
Montero Dombritz, Guillermo (PA)
Georgiev Deligeorgiev, Todor (PVisitante)

I.2 PERSONAL ADMINISTRATIVO Y DE SERVICIOS

Barcala Mejía, Gloria (AUX ADMTVO)
Campos Estrada, M^a Eugenia (TEC. LAB.)
Rebollo Martín, Desiderio (TEC. LAB.)

I.3 BECARIOS DE INVESTIGACIÓN

Abarca del Villar, Beatriz (FPI-UAH)

Abet, Valentina (FPU-MEC)
Díez Cecilia, Elena (Introducción en la Investigación)
Mesas Sánchez, Laura (Introducción en la Investigación)
Morón Galán, María (FPI-UAH)
Nieto Alonso, Elena (Introducción a la Investigación con cargo a contrato art. 83)
Ramírez Morales, Marco Antonio (PIA cargo a contrato art. 83)
Sánchez Alonso, Patricia (FPI-UAH)
Sánchez Fernández, Carlos (Introducción a la Inv. cargo proyectos)
Sánchez Muñoz, Aranzazu (Ayudas de Iniciación en la Actividad Investigadora)
Vera Luque, Patricia (Apoyo técnico cargo a contrato art. 83)

I.4 CONTRATADOS DE INVESTIGACIÓN

Abarca del Villar, Beatriz (Ayudas PIF, FPI-UAH)
Abet, Valentina (Ayudas PIF, FPU-MEC)
Batanero Hernán, Belén (Programa Ramón y Cajal)
Cañeque Cobo, Teresa Tatiana (Ayudas PIF, FPI-UAH)
Castillo Romero, Rafael (Cargo a proyectos, contratos y convenios)
Córdoba López, Marta (Ayudas PIF, FPI-UAH)
García Hernández, Verónica (PIF-CM)
Saez Polo Rebeca (Ayudas PIF, FPI-MEC)

II. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- ÁREA: QUÍMICA ORGÁNICA

Electrosíntesis orgánica. Descripción: Esta línea de investigación hace uso de la corriente eléctrica para efectuar transformaciones en los compuestos orgánicos, mediante procesos de reducción o mediante oxidación. El uso de técnicas auxiliares, relacionadas con la electroquímica, como son voltametría cíclica, polarografía o coulombimetría ayudan al químico orgánico electroquímico a elucidar mecanismos de reacción. Con estas directrices, se han sintetizado en el electrodo compuestos orgánicos de alto valor añadido. Código UNESCO: 2306.99. Profesor: Fructuoso Barba Valiente, Belén Batanero Hernán y M^a Gloria Quintanilla.

Estudio configuracional y conformacional por RMN y modelado molecular de compuestos orgánicos con potencial actividad biológica. Descripción: Estudio estructural de compuestos orgánicos de la serie acíclica y cíclica con centros estereogénicos por cálculos teóricos y métodos experimentales (fundamentalmente RMN). El esclarecimiento de los aspectos configuracionales y de las preferencias conformacionales de estos compuestos -relacionados con productos naturales o sintéticos de probada actividad biológica o precursores de los mismos- tiene como finalidad el establecimiento de correlaciones estructura-actividad. Código UNESCO: 2306.16/18. Profesora: M^a Selma Arias Pérez.

Síntesis y estudio estructural de piranosidos componentes de glicoconjugados inmunogénicos. Descripción: Los objetivos de esta línea de investigación se centran en el estudio del comportamiento de sililéteres y acetales derivados de piranosidos, y en su utilización como intermedios sintéticos para la preparación de mono y oligosacáridos parcialmente O-metilados precursores de compuestos naturales y/o análogos, potencialmente útiles para el diagnóstico, prevención y tratamiento de diferentes patologías. Código UNESCO: 2306.06/18. Profesora: M^a Selma Arias Pérez.

Reacciones de acoplamiento carbono-carbono catalizadas por paladio en agua. Descripción: Se estudian reacciones de acoplamiento C-C de derivados halogenados de arilo y heteroarilo con arilsiloxanos y vinilsiloxanos, catalizadas por complejos de paladio(II) (reacciones de Hiyama), en agua como disolvente. Mediante ese proceso se pueden preparar fácilmente familias de biarilos y estirenos con buenos rendimientos. El objetivo de este estudio es sustituir los disolventes orgánicos, generalmente caros y tóxicos, por un disolvente como el agua, barato y ambientalmente respetuoso. Código UNESCO: 2306.11. Profesora: Carmen López Mardomingo.

Compuestos que interaccionan con ácidos nucleicos: Síntesis, estudios de interacción con estructuras cuádruple-G y evaluación de la inhibición de la telomerasa. Descripción: En nuestro trabajo se

pretende sintetizar compuestos que pueden interaccionar con estructuras cuádruple-G del ADN produciendo su estabilización e inhibiendo la acción de la telomerasa, enzima presente en más del 85% de los tumores cancerosos. Los compuestos que se desean sintetizar poseen unidades aromáticas, capaces de intercalarse o unirse exteriormente a estructuras cuádruple-G frecuentes en los telómeros, y subunidades catiónicas capaces de interaccionar en los surcos o en los bucles de estructuras cuádruples. Otro aspecto de nuestro trabajo se refiere a la síntesis de oligonucleótidos conjugados con sistemas aromáticos que pueden bloquear el centro activo de la telomerasa. Código UNESCO: 2306.10. Profesores: Antonio Lorente Pérez, M^a Selma Arias Pérez, María José Fernández Domínguez y Lourdes Gude Rodríguez.

Polimerización de olefinas con sistemas catalíticos Ziegler-Natta. Descripción: Se iniciará la síntesis de una serie de monómeros etilenaromáticos para-amino sustituidos que se polimerizarán con catalizadores Ziegler-Natta. Los polímeros obtenidos una vez analizados deberán permitirnos demostrar la Hipótesis Mecanística propuesta por Alberola y colaboradores. Código UNESCO: 2304.06. Profesora: Concepción Fernández Sánchez.

Síntesis de catalizadores ácidos y su aplicación a procesos químico orgánicos. Descripción: En la primera fase se procederá a la síntesis y caracterización de catalizadores ácidos soportados sobre polímeros. Una vez caracterizados serán aplicados al estudio de diversas reacciones orgánicas. Código UNESCO: 3303.03. Profesora: Concepción Fernández Sánchez.

Síntesis y aplicaciones de macromoléculas dendríticas. Descripción: Los materiales dendríticos presentan múltiples aplicaciones tanto en Química como en otros campos tales como Ciencia de Materiales, Biología, Medicina, etc. El objetivo inmediato en este campo es la síntesis de dendraminas a partir de núcleos tri y tetrafuncionalizados. Las macromoléculas así obtenidas con gran densidad de grupos amino permitirán: 1) La preparación de catalizadores básicos con aplicación en síntesis. 2) Su utilización como soportes de fármacos, etc. Código UNESCO: 2304.23. Profesora: Concepción Fernández Sánchez.

Tratamiento y reciclaje electroquímico de compuestos aromáticos contaminantes. Descripción: Uno de los grandes problemas medioambientales está relacionado con los vertidos que contienen compuestos orgánicos persistentes como los nitrocompuestos aromáticos. En esta línea, se pretende estudiar la viabilidad de las distintas electrotecnologías limpias para el tratamiento y posterior reciclado de esos residuos. Código UNESCO: 3308.07. Profesora: Concepción Fernández Sánchez.

Estudio estructural y estudio por Química Computacional de nuevos ligandos como agonistas y antagonistas de los receptores de glicina, GABA, nicotínico, 5-HT-3 y 5HT-4. Descripción: Esta línea de investigación tiene como objetivo prioritario la búsqueda de nuevos compuestos como nuevos ligandos (agonistas y/o antagonistas y moduladores alostéricos) de receptores de glicina, GABA, nicotínico, 5-HT-3 y 5HT-4. Código UNESCO: 2306.10. Profesora: Isabel Iriepa Canalda.

Diseño de nuevos ligandos de kinasas y fosfatasas mediante su estudio por Química Computacional. Descripción: El objetivo de esta línea de investigación es el estudio de diferentes kinasas y fosfatasas mediante Química Computacional y la búsqueda de nuevos ligandos relacionados con ellas. Código UNESCO: 2306.10. Profesora: Isabel Iriepa Canalda.

Diseño y síntesis de fármacos. Descripción: La reactividad desarrollada sobre las líneas anteriores, está siendo aprovechada para la obtención de fármacos heterocíclicos de diversos tipos, obtenidos utilizando técnicas de síntesis en paralelo. Así, se han desarrollado en los últimos años derivados de piridina como protectores neuronales, derivados de benzisotiazol como analgésicos, derivados de quinazolina como antagonistas de PDE7 o fármacos duales antagonistas de Angiotensina II antioxidantes. Código UNESCO: 2306.10. Profesor: Julio Álvarez-Builla Gómez.

Síntesis de heterobetainas derivadas de nitrógeno. Descripción: Dedicada a la construcción de sistemas en los que un anillo heterocíclico pobre en electrones está unido a uno rico en electrones, de forma directa o a través de dobles o triples enlaces, que establecen una comunicación entre los sistemas aromáticos implicados, favoreciendo la transferencia electrónica. Se obtienen sistemas con separación de cargas, con unas características físico-químicas muy peculiares y una reactividad de gran interés en la obtención de sistemas heterocíclicos. Código UNESCO: 2306.10. Profesor: Julio Álvarez-Builla Gómez.

Química, biología y aplicaciones de cationes heteroaromáticos. Descripción: El objetivo de esta línea de investigación es el desarrollo de metodología química novedosa y actualizada para la síntesis y funcionalización de sistemas catiónicos aromáticos y el estudio de sus aplicaciones potenciales como agentes antitumorales (inhibidores del oncogen MET y la proteína antiapoptótica Bcl-X_L), intercalantes selectivos de ADN, colorantes fluorescentes y unidades aceptoras en sistemas Π -dador Π -aceptor con propiedades ópticas no-lineales (NLO). Código UNESCO: 2390. Profesor: Juan José Vaquero López.

Compuestos bioactivos frente a dianas implicadas en la enfermedad renal. Descripción: Esta línea de investigación se enmarca en la Red de Investigación Renal (REDinREN) constituida por 15 grupos de investigación y uno de sus objetivos es la síntesis y evaluación de nuevos híbridos del tipo sartan-antioxidante que actúen como antihipertensivos (antagonistas de angiotensina II) y al mismo tiempo protejan de forma significativa frente al daño vascular asociado a la hipertensión crónica. El otro de los objetivos es la síntesis de nuevos derivados altamente funcionalizados de azolopirimidinas como potenciales inhibidores de calpaína, una familia proteasas implicada en el desarrollo y progresión de la enfermedad renal. Código UNESCO: 2390. Profesor: Juan José Vaquero López.

III. PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

ANTONIO LORENTE PÉREZ “Compuestos que se unen al ADN: síntesis, estudios de interacción y rotura de ácidos nucleicos”, Consejería Educación y Cultura, 30.899 €, CCGO7-UAH/PPQ-1885 (01/01/08 al 31/12/08)

FRUCTUOSO BARBA VALIENTE. “Electrosíntesis de nuevos compuestos orgánicos”, Dirección General de Investigación, 72.600€, CTQ2007-62612 (01/10/07 al 30/09/10)

ENRIQUE GÁLVEZ RUANO “Diseño y síntesis y desarrollo de fármacos neuroprotectores de las demencias tipo alzheimer y vascular”, Dirección General de Universidades, 823.000 €, S-SAL-0275-2006 (01/01/07 al 31/12/10)

JUAN JOSÉ VAQUERO LÓPEZ. “Red de investigación Renal (REDinREN)”, Instituto Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, 30.000 €, RD6/0016/0016 (01/01/07 al 01/01/10)

JULIO ALVAREZ-BUILLA “Imagen multiparamétrica de la competencia vascular: MULTIMAG”, Comunidad de Madrid, 600.000 €, 22.818 € para el grupo de síntesis de la UAH, S-BIO-0170-2006 (01/01/07 al 31/12/10)

ERNESTO DE JESÚS ALCAÑIZ, CARMEN LÓPEZ MARDOMINGO. “Construcción molecular mediante procesos catalizados por complejos organometálicos”, Programa de actividades de I+D entre grupos de investigación de la CAM, 69.950 €, S-0505/PPQ/0328-03 (01/01/2006 al 31/12/2009)

ERNESTO DE JESÚS ALCAÑIZ, CARMEN LÓPEZ MARDOMINGO “Química de dendrímeros de metales de transición y catálisis en fase acuosa”, Ministerio de Ciencia e Innovación, CTQ2008-02918/BQU, 106.000 € (01/01/09 al 31/12/11)

IV. CONTRATOS DE INVESTIGACIÓN

JULIO ÁLVAREZ-BUILLA GÓMEZ “Synthesis of Compounds of Biological Interest 2008, Laboratorios Servier S.L., 128.705,48 € (19/09/08 al 19/09/09)

V. PATENTES

V.1 CONCEDIDAS:

J. P. PIVEL RANIERI, J. M. FERRER CUESTA, F. MARTINEZ GALAN, J. MANUEL IRACHE, J. L. NOVELLA ROBISCO, J. J. PEREZ RUEDA, M. P. MATIA MARTIN, J. ALVAREZ-BUILLA, J. BERMEJO, F. VIDAL VANACLOCHA “Use of a compound derived from *p*-hydroxyphenylpropionic acid for the treatment of psoriasis”, Apoteknos S. L., 07380346.2-2112, Universidad de Alcalá (2008)

VI. PUBLICACIONES

VI.1 ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN EN REVISTAS ESPECIALIZADAS

- B. BATANERO, F. BARBA "Electron-transfer in the cathodic reduction of α -dicarbonyl compounds", *Tetrahedron*, 64: 1834-1838 (2008)
- M.N. ELINSON, A.I. ILOVAISKY, V.M. MERKULOVA, F. BARBA, B. BATANERO "Electrochemically induced Henry reaction of nitromethane and carbonyl Compounds", *Tetrahedron*, 64: 5915-19 (2008)
- G. QUINTANILLA, M. LIEBECK, C. BENGTSSON, L. ARNOLD, F. BARBA "Cathodic Reduction of Benzil in acetone and in dichloromethane", *Electrochim, Acta* 53: 2674-78 (2008)
- R. SAEZ, M.D. OTERO, B. BATANERO, F. BARBA "Microwave reaction of Diazonium Salts with nitriles". *J. Chem. Res. (s)* 492-494, (2008).
- B. WILSON, M.J. FERNÁNDEZ, A. LORENTE, K.B. GRANT "Syntheses and DNA photocleavage by mono- and bis-phenotiazinium-piperazinexilene intercalators", *Tetrahedron*, 64:3429-3436 (2008)
- M. GONZÁLEZ-ÁLVAREZ, M.S. ARIAS, M.J. FERNÁNDEZ, L. GUDE, A. LORENTE, L. ALZUET, J. BORRÁS "Copper-mediated DNA photocleavage by a tetrapyridoacridine (tpac) ligand", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 18:3286-3290 (2008)
- B. WILSON, M.J. FERNÁNDEZ, A. LORENTE, K.B. GRANT "Synthesis and DNA interactions of a bis- phenotiazinium photosensitizer", *Organic and Biomolecular Chemistry*, 6:4026-4035 (2008)
- A. LORENTE M.J. FERNÁNDEZ "Interacciones no covalentes con el ADN", *Anales de Química*, 104:280-289 (2008)
- I. IRIEPA, J. BELLANATO, E. GÁLVEZ, A.I. MADRID "Síntesis, structural and conformational study of some amides derived from 3-methyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl-amine", *J. Mol. Struct.*, 886:59-65 (2008)
- J.A. CASADO, P. RÍO, E. MARCO, V. GARCÍA-HERNÁNDEZ, A. DOMINGO, L. PÉREZ, J. CARLOS TERCERO, J.J. VAQUERO, B. ALBELLA, F. GAGO, J.A. BUEREN "The Relevance of the Fanconi Anemia Pathway in the Response of Human Cells to Trabectedin", *Mol. Cancer Ther.*, 7: 1309-1318 (2008)
- R. CASTILLO, M.J. REYES, M.L. IZQUIERDO, J. ÁLVAREZ-BUILLA "Suzuki Reaction on Pyridinium N-Haloheteroarylaminides: Regioselective Synthesis of 3,5-Disubstituted 2-Aminopyrazines", *Tetrahedron*, 64: 1351-1370 (2008)
- A. VASILEV, T. DELIGEORGIEV, N. GADJEV, S. KALOYANOVA, J.J. VAQUERO, J. ÁLVAREZ-BUILLA, A.G. BAEZA "Novel environmentally benign procedures for the synthesis of styryl dyes", *Dyes&Pigments* 77:550-555 (2008)
- A. SANZ, A.M.G. CARRIL, M.P. MATÍA, J.L. NOVELLA, J. ÁLVAREZ-BUILLA "Synthesis of (2-{2-[3-(2-dimethylamino-ethyl)-1H-indol-5-ylmethyl]-5-methanesulfonylmethyl-1H-indol-3-yl}ethyl)dimethylamine, the main sumatriptan impurity", *ARKIVOC*, 53-58 (2008)
- A. BAEZA, J. MENDIOLA, C. BURGOS, J. ÁLVAREZ-BUILLA, J.J. VAQUERO "Palladium-mediated C-N, C-C, and C-O Functionalization of Azolopyrimidines: A New Total Synthesis of Variolin B", *Tetrahedron Lett.*, 49:4073-4077 (2008)
- M. CÓRDOBA, M.L. IZQUIERDO, J. ÁLVAREZ-BUILLA "New Approaches to the Synthesis of Pyridinium N-Heteroarylaminides", *Tetrahedron*, 64:7914-7919 (2008)
- V. ABET, A. NÚÑEZ, F. MENDICUTI, C. BURGOS, J. ÁLVAREZ-BUILLA "A new class of pyrazolopyridine nucleus with fluorescent properties, obtained through either a radical or a direct Pd arylation pathway from N-azinyropyridinium N-aminides", *J. Org. Chem.*, 73:8800-8807 (2008)

VII. TESIS DOCTORALES

GONZALO GARCÍA NAVAZO “Síntesis y actividad de híbridos de losartán y antioxidantes”, Directores Julio Álvarez-Builla y Ramón Alajarín, Sobresaliente cum laude (14/03/08) Universidad de Alcalá.

VIII. PREMIOS DE INVESTIGACIÓN

GONZALO GARCÍA, MANUEL RODRÍGUEZ-PUYOL, RAMÓN ALAJARÍN, ISABEL SERRANO, MERCEDES GRIERA, JUAN J. VAQUERO, DIEGO RODRÍGUEZ-PUYOL, JULIO ÁLVAREZ-BUILLA, MARÍA L. DÍEZ-MARQUÉS “Bloqueo conjunto de la angiotensina II y el estrés oxidativo por nuevos híbridos losartán-antioxidante”, Real Academia de Farmacia, 6.000 € (2008)

IX. ESTANCIAS DE INVESTIGADORES EXTRANJEROS

TODOR GEORGIEV DELIGEORGIEV “Dyes based on quinolizinium cations”, Sofia University, Bulgaria (08/04/08 al 08/08/08)

X. ESTANCIAS EN OTROS CENTROS

BEATRIZ ABARCA DEL VILLAR “Towards the Total synthesis of Chloptosin”, Cambridge (15/07/08 al 30/09/08)

TATIANA CAÑEQUE COBO “Study of NLO properties of quinolizinium-based chromophores”, Leuven University (01/10/08 al 31/10/08)

MARÍA MORÓN GALÁN “C-H Oxidation Reactions”, Scripps Institute, California (01/07/08 al 30/09/08)

VALENTINA ABET “Total synthesis of Neoisostegane”, University of Southampton (Southampton, United Kingdom (01/07/08 al 30/09/08)