



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Unidad Iztapalapa

DQ.0120.2024

Abril 13, 2024

Dr. Román Linares Romero
Presidente del Consejo Divisional
División Ciencias Básicas e Ingeniería
PRESENTE

Le solicito que ponga a consideración del Consejo Divisional de la División de Ciencias Básicas e Ingeniería (DCBI) dos proyectos de investigación de nueva creación:

Proyecto	Responsable	Participantes
Área Académica de Química Cuántica		
Correlaciones de alto orden en el espacio químico representado en un hipergrafo dirigido	Humberto Laguna Galindo	2 posdoctorantes, 1 alumno de maestría
Área Académica de Química Inorgánica		
Estudio teórico experimental de la N-formilación de aminoácidos en ausencia de anhídrido acético	Alejandro Islas Jácome	1 profesor titular, 1 profesor curricular, 1 alumno de maestría, 1 servicio social

La documentación correspondiente se anexa a esta solicitud.

Agradezco su atención a la presente, le envío un cordial saludo y quedo a sus órdenes para cualquier duda o aclaración.

Atentamente
Casa abierta al tiempo

Dr. Jorge Garza Olguín
Jefe del Departamento de Química

UNIDAD IZTAPALAPA

División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Departamento de Química

Av. Ferrocarril San Rafael Atlixco 186. Col. Leyes de Reforma 1A Sección. Alcaldía Iztapalapa. 09310, CdMx, México. Edificio R primer piso. Oficina R-118.Tel: (52)5804-4665.
E-mail: [redacted]@izt.uam.mx. <http://www.quimica.izt.uam.mx>

PROYECTO DIVISIONAL CBI-UAM-I

1.- **Nombre del proyecto:** Estudio teórico experimental de la N-formilación de aminoácidos en ausencia de anhídrido acético

2.- **Nombre del responsable y tiempo de dedicación al proyecto:**

Responsable del proyecto	No. Económico	Tabulador	Tiempo de dedicación
Dr. Alejandro Islas Jácome, Profesor Titular "C" T.C.	40966	Personal académico	16 h/sem

3.- **Nombre de los participantes y tiempo de dedicación al proyecto:**

Participante en el proyecto	No. Económico o Matrícula	Tabulador	Tiempo de dedicación
Dr. Eduardo González Zamora, Profesor Titular "C" T.C.	13150	Personal académico	8 h/sem
Dr. Leonardo D. Herrera Zúñiga, Profesor Titular "C" T.C.	29400	Personal académico	8 h/sem
Q. Carlos Eduardo Garduño Albino	2233803446	Estudiante de Maestría	24 h/sem
Karina Cristell González Osorio	2233803446	Persona prestadora de servicio social	16 h/sem

4.- **Área académica, Departamento y División:**

Área Académica de Química Inorgánica, Departamento de Química, División de Ciencias Básicas e Ingeniería.

5.- **Objetivos generales y particulares**

Objetivo General: Evaluar desde un enfoque teórico-experimental la reacción de N-formilación de 12 aminoácidos en condiciones libres de anhídrido acético.

Objetivos Particulares:

- 1) Llevar a cabo reacciones de *N*-formilación a partir de 12 aminoácidos de diferente naturaleza estructural y electrónica.
- 2) Analizar la diferencia en los rendimientos químicos de las reacciones.
- 3) Realizar estudios teórico-computacionales haciendo uso de los formalismos de la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) para justificar las reacciones que se pudieron llevar a cabo (y las que no) en ausencia de anhídrido acético.
- 4) Utilizar los aminoácidos *N*-formilados en ausencia de anhídrido acético como precursores de isonitrilos, que a su vez son precursores de compuestos poliheterocíclicos vía Reacciones de Multicomponentes.
- 5) Involucrar alumnos de diferentes niveles, servicio social y maestría.

6.- Antecedentes

Justificación: El Gobierno mexicano a través de la COFEPRIS ha catalogado cada vez más reactivos químicos como precursores de estupefacientes, lo que ha provocado que muchas prácticas de laboratorio que se llevan a cabo en universidades públicas como la UAM-Iztapalapa y varios proyectos de investigación se vean truncados. El proyecto tiene como objetivo principal resolver el problema de la síntesis de aminoácidos *N*-formilados sin la necesidad de usar anhídrido acético, un reactivo que lamentablemente ya no se vende en México, ni para uso académico (docencia e investigación). A su vez, los aminoácidos *N*-formilados son precursores de poliheterociclos complejos que se sintetizan vía reacciones de multicomponentes, línea principal en la que nuestro grupo de investigación es pionero en la UAM, en México y en todo el mundo.

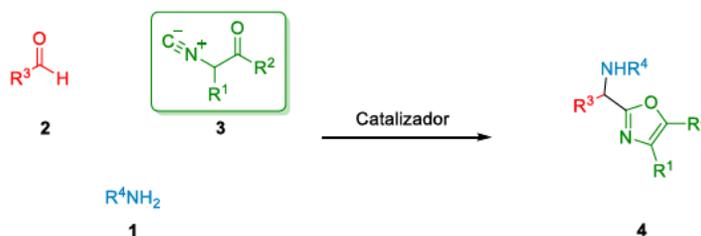
Implicaciones científicas y tecnológicas: Ser desarrollado nueva metodología sintética al *N*-formilar aminoácidos sin la necesidad del reactivo que se usa comúnmente para este tipo de reacciones (anhídrido acético). Con esto, se buscará no depender de las políticas gubernamentales sobre el control de reactivos utilizados con fines ilícitos. De igual forma, se robustecerán las investigaciones realizadas al completar la parte experimental con cálculos teórico-computacionales.

Implicaciones sociales: Se promoverá la participación de estudiantes de licenciatura y posgrado, lo que impactará directamente en los programas de estudio en química de la UAM-Iztapalapa. Por una parte, la prestadora de servicio social se encargará de preparar los materiales y reactivos para las reacciones. El estudiante de maestría realizará las comparaciones de los rendimientos obtenidos y realizará los cálculos.

7.- Descripción:

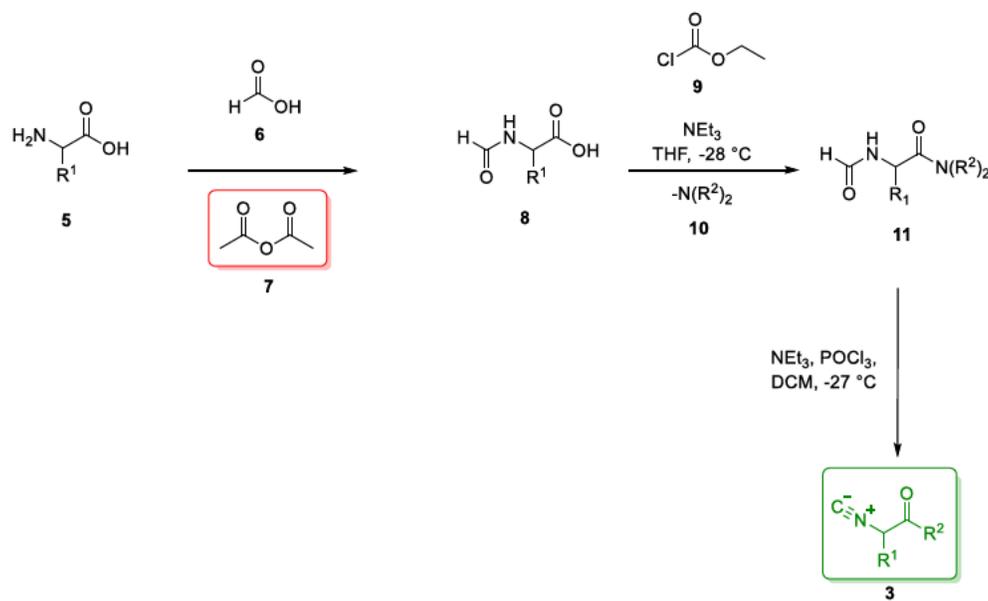
Parte 1) Sintetizar aminoácidos N-formilados en ausencia de anhídrido acético.

Para llevar a cabo nuestras investigaciones en el Laboratorio R-103 del Departamento de Química de la División de Ciencias Básicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, que tienen por objetivo sintetizar nuevas moléculas de gran complejidad estructural (**4**) y con probables propiedades biológicas y ópticas vía reacciones de multicomponentes (MCRs)¹ tipo Ugi-Zhu, se requiere de precursores químicos comerciales como las aminas (**1**) y los aldehídos (**2**), y algunos otros no comerciales con propiedades especiales de reactividad, los cuales deben ser sintetizados en nuestro laboratorio, por ejemplo, los isonitrilos derivados de aminoácidos (**3**), (**Esquema 1**).



Esquema 1. Reacción de Ugi-Zhu para la síntesis de 5-aminoxazoles complejos (**4**)

Los isonitrilos (**3**) normalmente se preparan en una secuencia de tres etapas a partir de aminoácidos comerciales (**5**), y son: 1) N-formilación de los aminoácidos (**5**) en un sistema de disolventes que consiste en una mezcla de ácido fórmico (**6**) y anhídrido acético (**7**), 2) acoplamiento peptídico entre los aminoácidos N-formilados (**8**) y aminas secundarias (**10**) en medio básico a baja temperatura y haciendo uso de cloroformiato de etilo (**9**) como agente acoplante, y 3) deshidratación de Ugi de los intermediarios (**11**) en medio básico a baja temperatura con oxiclóruo de fósforo como agente deshidratante (**Esquema 2**).



Esquema 2. Ruta general para la síntesis de isonitrilos utilizados en la reacción Ugi-Zhu

Para la primera reacción, la de *N*-formilación de aminoácidos, se requiere entonces de ácido fórmico y anhídrido acético.² Este último, desafortunadamente ha ingresado a la lista de reactivos prohibidos en México debido al uso que se le ha dado para la manufactura de narcóticos y estupefacientes, principalmente la heroína sintética, donde es conocido que se necesita 1 litro de anhídrido acético para obtener 1 kilogramo de heroína sintética.³ En este contexto y dadas las estrictas regulaciones del gobierno, la venta, producción, transporte y uso (medicinal, veterinario, médico y químico) de anhídrido acético ha quedado absolutamente prohibida en México.⁴ Ante esta eventualidad, y, debido a la necesidad de acceder a dichos precursores (isonitrilos) para la continuidad de nuestras investigaciones, surge entonces el problema a resolver, necesitamos seguir sintetizando isonitrilos derivados de aminoácidos, pero prescindiendo del anhídrido acético. ¿Es eso posible? La respuesta a esta pregunta es la meta 1 del presente proyecto.

Parte 2) Realizar los estudios teórico-computacionales para simular cómo es que procedieron las *N*-formilaciones de los aminoácidos? (de ser el caso).

En el contexto de la química orgánica moderna, no basta con comunicar lo que ocurrió; sino tratar de explicar cómo ocurrieron las transformaciones químicas, y, en algunos casos, cuando estas no ocurren, es necesario explicar desde un punto de vista teórico-computacional las razones de tales observaciones. La química cuántica ofrece

herramientas *ad-hoc* como la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT), siempre y cuando se tenga una computadora adecuada. Afortunadamente en el Laboratorio Central de la UAM-Iztapalapa contamos con *Yoltla*, que es un super servidor para cálculos complejos y visualización en paralelo.

Entonces, para la parte 2, se contempla realizar un estudio teórico-computacional de reactividad electrónica a través del cálculo de índices de reactividad, seguido por un estudio de las propiedades termodinámicas de las reacciones de N-formilación.

Estudio teórico-computacional de reactividad electrónica: para calcular los índices de reactividad, es necesario diseñar y construir las especies reactivas, tanto las estables como las de vida corta, es decir los aniones, cationes y especies neutras de las moléculas involucradas en cada reacción; para ello se hará uso de la interfaz gráfica Gaussview. Los archivos de entrada, posteriormente se someterán a una optimización de geometría, seguido de un cálculo de frecuencias a nivel B3LYP/6-311++g(d,p) y cc-pVTZ/M-06, considerando el modelo de disolvente basado en la densidad de carga (SMD).

Habiendo obtenido las geometrías optimizadas se procederá con el cálculo de cargas de todas las especies contemplando los modelos de partición de cargas Hirshfeld y natural bond orbital (NBOs).

El método con el que se calculará la reactividad de las moléculas será siguiendo la definición de la función de Fukui (**I**), la cual describe la propensión de una molécula para aceptar o donar electrones cuando el número de éstos cambia.

$$f(\vec{r}) = \left[\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right]_{v(\vec{r})} = \left[\frac{\partial q_{at}}{\partial N} \right]_{v(\vec{r})} \quad (\text{I})$$

Sin embargo, debido a que el número de electrones es una variable discreta, la función (**I**) no puede calcularse directamente y tiene que aproximarse mediante las derivadas izquierda y derecha, aproximadas mediante diferencias finitas, lo que genera dos nuevas funciones (**II**) y (**III**).

$$f^-(\vec{r}) = q_{i(N)} - q_{i(N+1)} \quad (\text{II})$$

$$f^+(\vec{r}) = q_{i(N)} - q_{i(N-1)} \quad (\text{III})$$

La función (**II**) mide la reactividad hacia agentes electrofílicos mientras que la función (**III**) mide la reactividad hacia agentes nucleofílicos. Sumado a las funciones antes mencionadas, también se hará uso del descriptor dual definido por la ecuación (**IV**), el cual proporcionará información más precisa de los sitios nucleofílicos y electrofílicos con la finalidad de predecir cuáles aminoácidos son más propensos a N-formilarse a

través del grupo (-NH₂), y, en el caso donde esto no suceda así, predecir cual será el grupo reaccionante en su lugar, (**Figura 1**).

$$f'(\vec{r}) = \left[\frac{\partial^2 \rho(\vec{r})}{\partial N^2} \right]_{v(\vec{r})} = \left[\frac{\partial f(\vec{r})}{\partial N} \right]_{v(\vec{r})} \quad (IV)$$

$$f'(\vec{r}) = f^+(\vec{r}) - f^-(\vec{r}) \quad (V)$$

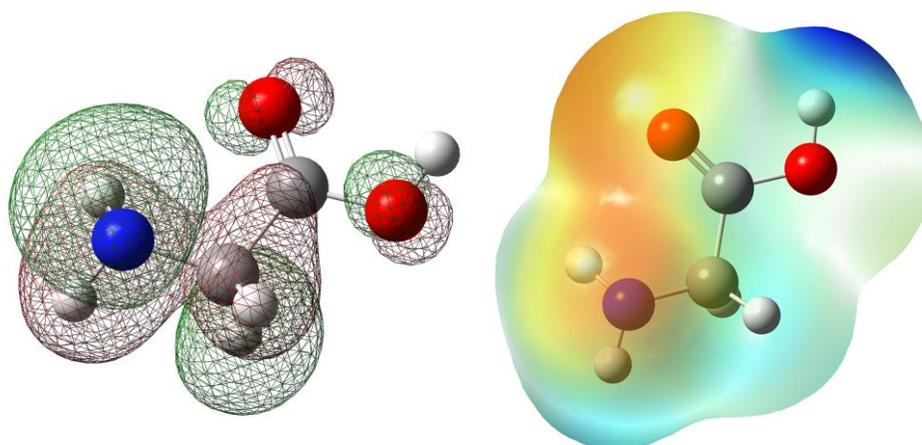


Figura 1: Izquierda, visualización del orbital molecular HOMO, derecha, visualización de la superficie de potencial electrostático.

Estudio de las propiedades termodinámicas: este estudio involucra solo a las especies que se encuentran en estado neutro. De los archivos de salida generados en la parte anterior se extraen los datos de entalpía y entropía para poder realizar el cálculo de la energía libre de Gibbs, indicador de la espontaneidad en una reacción. Sin embargo, debido a que el software Gaussian calcula las propiedades empleando condiciones de temperatura y presión estándar (298 K y 1 bar), es necesario realizar una corrección sobre la entalpía ya que la N-formilación de aminoácidos ocurre a la temperatura de ebullición del tolueno (383.75 K).

Primeramente, se calculará el cambio en la entalpía de reacción con (**VI**)

$$\Delta_r H = \sum_{i=1}^n \nu_i \Delta H_i^\circ \quad (VI)$$

Posteriormente se realizará la corrección a la entalpía de reacción mediante el uso de la ecuación (**VII**)

$$\Delta_r H(T_{383.75K}) = \Delta_r H(T_{298K}) + \Delta_r c_{p,i}^\circ \Delta T \quad (VII)$$

Del mismo modo la entropía de reacción se calculará con la ecuación (VIII)

$$\Delta_r S = \sum_{i=1}^n \nu_i S_i^{\circ} \quad (\text{VIII})$$

La energía libre de Gibbs se calculará con la ecuación (IX)

$$\Delta_r G_{398K} = \Delta_r H - T \Delta_r S \quad (\text{IX})$$

Esperando observar una correlación entre los datos termodinámicos, los datos del estudio electrónico y los datos experimentales, será posible relacionar el rendimiento de la reacción de *N*-formilación, y, en consecuencia, saber si se puede prescindir del uso del anhídrido acético.

Referencias:

- 1) Flores-Reyes, J. C., Islas-Jácome, A., & González-Zamora, E. Organic Chemistry Frontiers. 2021. 8, 5460-5515.
- 2) Wagner, F. S. (2002). Acetic Anhydride. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology.
- 3) Ley Federal para el control de precursores químicos, productos químicos esenciales y máquinas para elaborar cápsulas, tabletas y/o comprimidos DOF 20-05-2021.
- 4) International Narcotics Control Board Continues Successful Control of Key Chemicals Used in Illicit Cocaine and Heroin Manufacturing, Annual Report 21 February 2001.

8.- Recursos disponibles para el desarrollo del proyecto:

Materiales y reactivos: el proyecto requiere de varios reactivos y materiales. Afortunadamente en el laboratorio R-103 contamos con todo el instrumental de vidrio y los reactores necesarios para llevar a cabo las *N*-formilaciones. De igual forma, contamos con la mayoría de los aminoácidos que se van a *N*-formilar, y los que faltan se pueden conseguir fácilmente.

9.- Infraestructura actual en la Universidad disponible para el proyecto:

Espectrómetro de RMN: Los productos obtenidos deberán caracterizarse por técnicas espectroscópicas. En este contexto, la Resonancia Magnética Nuclear de protón (¹H-RMN) y de carbono 13 (¹³C-RMN) son las más importantes considerando que los resultados serán publicados en una revista indexada de circulación internacional. De esta forma, la UAM-Iztapalapa cuenta con tres espectrofotómetros de RMN, uno

dedicado a muestras sólidas (Bruker Avance-II a 300 MHz), uno para muestras en solución (Bruker Avance-III a 500 MHz) y uno dual (Bruker Avance-NEO a 600 MHz).

Espectrómetro de Masas: De igual forma, los aminoácidos N-formilados deberán caracterizarse por espectrometría de masas de alta resolución (HRMS). La UAM-Iztapalapa cuenta con un laboratorio interdivisional CBI-CBS equipado con varios equipos, entre los que destaca un MALDI-TOF y un ESI-QTOF. Este último será suficiente para caracterizar las moléculas que serán sintetizadas.

Espectrómetro de IR: La caracterización de una molécula nueva estará completa si se cuenta con su espectro de infrarrojo, una técnica espectroscópica que permite identificar (de forma cualitativa) la presencia de los grupos funcionales esperados, además de permitir el análisis de ciertas propiedades moleculares como la simetría. En la Coordinación de los laboratorios de Química DOCENCIA se cuenta con un espectrofotómetro FT-IR.

Cluster Yoltla: Los estudios teórico-computacionales como los de reactividad electrónica y de propiedades termodinámicas de los reactivos, intermediarios, estados de transición y productos serán llevados a cabo en el cluster Yoltla. Debido a que anteriormente ya hemos hecho uso de este equipo, ya contamos con las cuentas necesarios y con los recursos (nodos y memoria) necesarios.

10.- Fuentes de financiamiento:

Se cuenta con financiamiento aprobado en la Convocatoria para Postulación de Proyectos de Investigación por Personal Académico de Ingreso Reciente de la Dirección de Apoyo a la Investigación (DAI) de la UAM (\$ 150,000.00/año). De igual forma se cuenta con los recursos asignados desde el Departamento de Química (\$ 50,000.00/año).

Se planea aplicar a la convocatoria SECTEI 2024.

11.- Indicadores de desempeño:

1) Se espera sintetizar y caracterizar 12 nuevos aminoácidos N-formilados; 2) Se realizarán cálculos teórico-computacionales para predecir y simular la estructura, reactividad y termodinámica de las especies involucradas; 3) se liberará un servicio social; 4) se publicarán dos memorias *in extenso* al presentar los resultados en Congresos de la SQM; 5) se publicará un artículo de investigación original en una revista indexada de riguroso arbitraje internacional (e.g. Tetrahedron Letters); y 6) se graduará un alumno de maestría con los resultados finales de este proyecto.

12.- Fecha de inicio, duración y planeación a tres años.

Inicio: 15-jul-2024

Término: 14-jul-2027

Actividad	Año		
	1	2	3
Compra de insumos consumibles, reactivos, disolventes y materiales	x		
Reacciones de N-formilación a partir de una serie de 12 aminoácidos	x	x	
Estudio de reactividad electrónica (teórico-computacional) haciendo uso de DFT		x	x
Estudio termodinámico (teórico-computacional) haciendo uso de DFT		x	x
Presentación de los resultados en el congreso de la SQM		x	x
Redacción, sometimiento y publicación de los resultados en revista indexada			x
Elaboración y presentación del Informe técnico final de resultados			x

Observaciones: Se tiene contemplado realizar el proyecto en el transcurso de dos a tres años. Como puede observarse, el equipo de trabajo está compuesto por tres profesores del Departamento de Química, un alumno del posgrado en química (maestría) y una alumna de la licenciatura en química (prestadora de servicio social). De esta forma, consideramos que se cuenta con los recursos humanos suficientes para concluir el proyecto en tiempo y forma.

13.- Palabras clave:

Aminoácidos, anhídrido acético, N-formilación.

Atentamente

“Casa abierta al tiempo”



Dr. Alejandro Islas Jácome
Profesor Titular “C” T.C.
Departamento de Química, UAM-I