

MEMORIA DE INVESTIGACIÓN 2007

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)
Cuadro Palacios, Ana M^a (TU)
Fernández Domínguez, M^a José (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)
Fernández Sánchez, Concepción (TEU)
Molina Navas, Dolores (TEU)
Ferrari Piquero, José Miguel (PA)
Fuente Gómez, José Luis, de la (PA)
López Pérez, Cristóbal (PA)
Montero Dombriz, Guillermo (PA)
Pozas del Río, M^a Teresa (PA)
Delgado Silveira, Eva (PA-CCSS)

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

Sáez Polo, Rebeca (FPI – MEC)
Abarca del Villar, Beatriz (FPI – UAH)
Cañeque Cobo, Teresa T. (FPI – UAH)
Córdoba López, Marta (FPI – UAH)
Morón Galán, María (FPI – UAH)
Abet, Valentina (FPU – MEC)

Baeza García, Alejandro (Contrato con cargo a Proyectos)
Aránzazu Sánchez Muñoz (PIA con cargo a Proyectos)
Castillo Romero, Rafael (Contrato con cargo a Proyectos)
Garrido Medina, Raúl (PIA con cargo a Proyectos)
Vera Luque, Patricia (PIA con cargo a Proyectos)
García Navazo, Gonzalo (PIA con cargo a Proyectos)
Ramírez Morales, Marco Antonio (PIA con cargo a Proyectos)
Sánchez Alonso, Patricia, (contrato con cargo a proyectos)
Nieto Alonso, Elena (PIA con cargo a proyectos)
Batanero Hernán, Belén (Contratada Ramón y Cajal)

II. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- ÁREA: QUÍMICA ORGÁNICA

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.

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.

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.

Intercalantes del ADN: síntesis, estudios de interacción y rotura fotoinducida de ácidos nucleicos. Descripción: Los objetivos de nuestro trabajo se pueden resumir en los siguientes puntos: 1) Estudio del mecanismo y la posible selectividad del proceso de rotura fotoinducida del plásmido pUC19 con complejos metálicos conteniendo unidades de antraceno, naftaleno y acridina como cromóforos intercalantes. 2) Estudio de la interacción con el ADN de derivados imidazólicos de la acridina y su aplicación como agentes de corte de ácidos nucleicos por vía fotoquímica en presencia de metales del grupo IIb. Código UNESCO: 2306.10. Profesor: Antonio Lorente Pérez.

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 químicos 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 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 fisico-químicas muy peculiares y una reactividad de gran interés en la obtención de sistemas heterocíclicos. Código UNESCO: 2306.10. Profesor: Julio Álvarez-Builla Gómez.

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.

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.

Síntesis, estudio estructural y estudio por Química Computacional de derivados de aza y diaza bi y triciclanos como agonistas y antagonistas de los receptores de glicina, GABA, nicotínico, 5-HT3 y 5HT-4. Descripción: Esta línea de investigación tiene como objetivo prioritario la búsqueda de nuevos compuestos derivados de aza y diaza bi y triciclanos como nuevos ligandos (agonistas y/o antagonistas) de receptores de glicina, GABA, nicotínico, 5-HT3 y 5HT-4. Para ello los esqueletos base seleccionados serán funcionalizados con los agrupamientos farmacodinámicos asociados a la actividad farmacológica deseada, de acuerdo con estudios previos y estudios de Química Computacional. Código UNESCO: 2306.10. Profesora: Isabel Iriepa Canalda.

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.

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

JULIO ÁLVAREZ-BUILLA GÓMEZ “Imagen multiparamétrica de la competencia vascular”, Comunidad de Madrid, S-BIO-0170-2006, 22.818,00 € (01-01-2007/ 31-12-2010)

M. BELÉN BATANERO HERNÁN “Síntesis orgánicas en el electrodo”, Universidad de Alcalá (UAH), CCG06-UAH/PPQ-0447, 6.853 € (01-01-2007 / 31-12-2007)

ENRIQUE GÁLVEZ RUANO “Diseño, síntesis y desarrollo de fármacos neuroprotectores para las demencias tipo alzheimer y vascular. abreviatura del grupo ITH-CM”, Comunidad de Madrid, S-SAL-0275-2006, 60.000,00 € (01-01-2007 / 31-12-2010)

ANTONIO LORENTE PÉREZ “Intercalantes del ADN: síntesis, estudios de interacción y rotura de ácidos nucleicos”, Universidad de Alcalá (UAH), UAH GC2007-003, 8.260,00 € (01-02-2007 / 31-01-2008)

JUAN J. VAQUERO LÓPEZ “Quinolinio y azolopirimidas como infraestructuras heterociclicas: compuestos bioactivos y nuevas aplicaciones”, Universidad de Alcalá (UAH), CCG06-UAH/SAL-0660, (01-01-2007 / 31-12-2007)

JUAN J. VAQUERO LÓPEZ “Red de investigación renal”, Instituto de Salud Carlos III, RD6/0016/0016, 60.247,42 € (01-01-2007 / 31-12-2007)

JUAN J. VAQUERO LÓPEZ “Red de investigación Renal (REDinREN)”, Instituto Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, RD006/0016, 30.000,00 € (01-01-2007/

IV. CONTRATOS DE INVESTIGACIÓN

JULIO ÁLVAREZ-BUILLA GÓMEZ “Síntesis of Compounds of biological interest”, Laboratorios Servier, S.A., Nº 160/2006, 69.600,00 € (17-10-2006 / 17-10-2007).

JULIO ÁLVAREZ-BUILLA GÓMEZ “Síntesis of Compounds of biological interest”, Laboratorios Servier, S.A., Nº 161/2006, 116.000,00 € (08-11-2006 / 08-11-2007).

CONCEPCIÓN FERNÁNDEZ SÁNCHEZ “Análisis y caracterización de los suelos de una instalación industrial”, Argongra, S.L., 112/2007, 6.960,00 € (12-04-2007 / 12-06-2007).

ELOY GARCÍA CALVO, JUAN JOSÉ VAQUERO LÓPEZ “Cubrir las actividades de colaboración temporal INIA-UAH bajo iniciativa del Mº ambiente denominada Centro Nacional de referencia de contaminantes orgánicos persistentes”, INIA, Nº 203/2007, 229.018,80 € (17-12-2007 / 31-12-2008).

ELOY GARCÍA CALVO, JUAN JOSÉ VAQUERO “Creación de un centro de asistencia a PYMES en materia de sustancias químicas”, INIA 17/2007, 243.600 €(01-01-2007/31/12/2007).

VIII. PATENTES

CONCEDIDAS:

R. ALAJARÍN FERRÁNDEZ, J. ÁLVAREZ-BUILLA GÓMEZ, M.L. DÍEZ MARQUÉS, G. GARCÍA NAVAZO, D. RODRÍGUEZ PUYOL, J.J. VAQUERO LÓPEZ “Derivados de Losartan con propiedades antioxidantes”. (01-12-2006), Nº Solicitud: P200401050.

J. ÁLVAREZ-BUILLA GÓMEZ, J.L. NOVELLA, M.P. MATÍA, S. SERNA “Synthesis and uses of pyroglutamic acid derivatives”. EMPRESA: Prodimed S.A. W.O. Pat 2007/122199 A1 (2007). Eur Pat. 1847536 (A1). U.S. Pat. 2007249678. Jpn. Pat. 2007291050.

IX. PUBLICACIONES

IX.1 ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN EN REVISTAS ESPECIALIZADAS

Á. GORDILLO, E. DE JESÚS, C. LÓPEZ MARDOMINGO “Consecutive palladium-catalyzed Hiyama-Heck reactions in aqueous media under ligand-free conditions”. Chem. Comun., 4056-4058. (2007)

R. HORCAJADA, B. BATANERO, F. BARBA, A. MARTÍN “One-pot electrocatalysis of 2,3-bis(spiro-2-inanyl-1,3-dione)-indeno[1,2-b]furan-one”. Tetrahedron Letters 5: 6437-6441, (2007)

- M.J. FERNÁNDEZ, B. WILSON, M. PALACIOS, M. RODRIGO, K.B. GRANT, A. LORENTE "Copper-activated DNA photocleavage by a pyridine-linked bis-acridine intercalator". *Bioconjugate Chemistry* 18:121-129, (2007)
- L. NÚÑEZ, M. VAQUERO, R. GÓMEZ, R. CABALLERO, P. MATEOS-CÁCERES, C. MACAYA, I. IRIEPA, E. GÁLVEZ, A. LÓPEZ-FARRÉ, J. TAMARGO, E. DELPÓN "Nitric oxide blocks hKv1.5 channels by S-nitrosylation and by a cyclic GMP-dependent mechanism". *Cardiovascular Research*, 72: 80-89, (2006)
- D. GARCIA-CUADRADO, A.M. CUADRO, B. M. BARCHIN, A. NÚÑEZ, T. CAÑEQUE, J. ÁLVAREZ-BUILLA, J.J. VAQUERO "Palladium-mediated Functionalization of Heteroaromatic Cations. 4. A Comparative Study on Quinolininium Cations". *J. Org. Chem.* 71: 7989-7995, (2006)
- D. GARCÍA-CUADRADO, A.M. CUADRO, J. ÁLVAREZ-BUILLA, U. ANCHO, O. CASTAÑO, J.J. VAQUERO "The First Synthesis of Biquinolizinium Salts: A Novel Example of a Chiral Azonia Dication. *Revista: Org. Lett*". 8:5955-5958, (2006)
- A. SÁNCHEZ, A. NÚÑEZ, C. BURGOS, J. ÁLVAREZ-BUILLA "Pyridinium N-2'-pyridylaminide: radical cyclization in the synthesis of annulated 2-aminopyridines". *Tetrahedron Lett.* 47:8343-8346, (2006)
- A. CUADRO, C. BURGOS, J. ÁLVAREZ-BUILLA "El fármaco y su desarrollo. Diez preguntas y una consideración". *Anales de Química*, 13-22. (2006)
- I. CASTELLOTE, M. MORÓN, C. BURGOS, J. ÁLVAREZ-BUILLA, A. MARTIN, P. GÓMEZ-SAL, J.J. VAQUERO "Reaction of imines with N-iodosuccinimide (NIS): unexpected formation of stable 1:1 complexes". *Chem. Commun.* 1281-1283, (2007)
- A. BAEZA, C. BURGOS, J. ALVAREZ-BUILLA, J.J. VAQUERO "Selective palladium-catalyzed amination of the heterocyclic core of variolins". *Tetrahedron Lett.* 48:2597-2601, (2007)
- A. NUÑEZ, A. SÁNCHEZ, C. BURGOS, J. ALVAREZ-BUILLA "Pyridinium N-2'-pyridylaminide: radical cyclization for the synthesis of benzonaphthridine derivatives". *Tetrahedron*, 6: 6774-6783. (2007)
- A.L. VACCARINO, D. PAUL, P.K. MUKHERJEE, E.B. RODRÍGUEZ DE TURCO, V.L. MARCHESELLI, L. XU, M.L. TRUDELL, J.M. MÍNGUEZ, C. SUNKEL, J. ALVAREZ-BUILLA, N. G. BAZAN "Synthesis of Non-hepatotoxic Acetaminophen Analogs with Analgesic and Anti-pyretic Properties". *Bioorg. Med. Chem.* 15: 2206-2215. (2007)
- L. SOLER, V. CERRADA, M.P. MATÍA, J.L. NOVELLA, J. ALVAREZ-BUILLA "Synthesis of ω -(1,1,3-Trioxo-1,3-dihydrobenzo[d]isothiazol-2-yl)-alkanecarboxylic Acids: Conventional Versus Microwave Heating". *ARKIVOC (iv)*. 1-8. (2007)
- J. HERNANDO, P. LETON, M.P. MATIA, J.L. NOVELLA, J. ALVAREZ-BUILLA "Biodiesel and Fame Synthesis Assisted by Microwaves. Homogeneous Batch and Flow Processes". *Fuel*. 86:1641-1644. (2007)
- T. DELIGEORGIEV, A. VASILEV, J.J. VAQUERO, J. ALVAREZ-BUILLA "A Green Synthesis of Isatoic Anhydrides from Isatins with Urea-Hydrogen Peroxide Complex and Ultrasound". *Ultrasonics*. 14: 497-501. (2007)
- R. CASTILLO, M.L. IZQUIERDO, J. ALVAREZ-BUILLA "Pyridinium N-heteroarylaminides: synthesis of N-heteroaryltetramines based on 1,6 bis(phenoxy)hexane and 1,3-bis(phenoxy)methylbenzene". *Tetrahedron Lett.* 48: 5899-5903. (2007)
- J. VALENCIANO, E. SÁNCHEZ-PAVÓN, A.M. CUADRO, J. ALVAREZ-BUILLA, J.J. VAQUERO "New fused triazinium systems from (alkoxycarbonyl)azinium N-aminides". *Eur. J. Org. Chem.* 2423-2429. (2007)
- A. NUÑEZ, A.M. CUADRO, J. ALVAREZ-BUILLA, J.J. VAQUERO "A new approach to polycyclic azonia cations by ring-closing metathesis". *Org. Lett.* 9:2977-2980. (2007)

X. TESIS DOCTORALES

ALEJANDRO BAEZA GARCÍA "Síntesis de Azolopirimidinas. Síntesis total de Variolina B", Director: Juan José Vaquero López y Carolina Burgos García, Sobresaliente Cum Laude, (13-07-07), Universidad de Alcalá.

M^a DOLORES OTERO DEL RÍO, "Reacciones electroquímicas pareadas y otros procesos electrosintéticos de interés", Director: Fructuoso Barba Valiente y Belén Batanero Hernán, Sobresaliente Cum Laude, (02-02-07), Universidad de Alcalá.

ARÁNZAZU SÁNCHEZ MUÑOZ "N-Aminidas de Piridinio en reacciones radicalarias", Director: Julio Álvarez-Builla Gómez y Carolina Burgos García, Sobresaliente Cum Laude, (06-07-07), Universidad de Alcalá.

XIII. ESTANCIAS DE INVESTIGADORES EXTRANJEROS

MIJAIL N. ELINSON, Moscú "Electrochemical induced Henry reaction of nitrometano and carbonyl compounds". Enero 2007 - Mayo 2007