



Universidad de Concepción
Dirección de Postgrado
Facultad de Ciencias Químicas
Programa de Doctorado en Ciencias con mención en Química

SÍNTESIS DE COMPUESTOS BIOACTIVOS DERIVADOS DE DIOXOBUTANOATO Y BENZIMIDAZOL

CRISTIAN FABIÁN PAZ ROBLES
CONCEPCIÓN-CHILE
2012

Profesor Guía: Mario Silva O.
Dpto. de Botánica,
Facultad de Cs. Naturales y Oceanográficas
Universidad de Concepción

RESUMEN

La Química Medicinal utiliza herramientas de la química orgánica para crear moléculas sintéticas, naturales o hemisintéticas con actividad biológica. En este contexto se sintetizaron diversos heterociclos desde el éster 4-fenildioxobutanoato de metilo (**1a**) tales como; pirimidinas, isoxasoles, pirazoles, quinoleinas y se evaluó su actividad biológica.

Las pirimidinas sintetizadas mostraron ser inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), la cual es el uno de los blancos de acción para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer. Desde **1a**, fue posible la síntesis de la pirimidina 6-fenil-2-hidroxipirimidin-4-carboxilato de metilo y desde este intermediario los correspondientes éteres a través del acoplamiento de Mitsunobu con alcohol bencílico o alílico. La posición 4 de la pirimidina fue modificada mediante la formación de amidas con el acoplamiento de bencil o alilamina en presencia de TBTU. Ensayos en la enzima reveló que 2-hidroxi-6-fenil-pirimidin-4-carboxialilamida es un inhibidor selectivo de AChE con $IC_{50} = 90 \mu M$.

El intermediario **1a**, condujo a la síntesis de un nuevo ligando con pinza 1,3-ceto-enamina, el cual mostró actividad fungostática contra el hongo manchador de madera *Mucor plumbeus*. El ligando se utilizó para crear un complejo con Cu(II) y Ni(II). Ensayos antifúngicos muestran que el hongo es resistente a Cu(II) pero, el complejo de Ni(II) presentó actividad funguicida con un MIC de 50 $\mu g/mL$.

Por otra parte, se sintetizó 2 librerías químicas de benzimidazoles N-óxido con un total de 172 nuevos compuestos, en búsqueda de moléculas activas contra la bacteria aeróbica *Mycobacterium tuberculosis*, con la cual un tercio de la población mundial está contagiada actualmente. Las librerías se realizaron a nivel de microescala, con 3 mg de intermediario cada una. 93 compuestos se obtuvieron mediante aminación y reducción simultánea, con el uso de trimetilcianoborohidruro soportado en sílice. La segunda librería dio origen a 79 compuestos, a través de la formación de amidas en posición 7 del esqueleto de benzimidazol con el uso del reactivo de acoplamiento DCC soportado en partícula sólida de sílice.