

**TESIS de LICENCIATURA y
MAESTRÍA SUSTENTADAS en la
SECCIÓN QUÍMICA
de la PUCP**



Aquí encontrará el resumen de las tesis de licenciatura y maestría presentadas en 2014 por los alumnos de investigación de la sección Química de la PUCP.

ÁREA de QUÍMICA ORGÁNICA y PRODUCTOS NATURALES

En búsqueda de un inhibidor de la Transcriptasa Reversa del VIH-1: síntesis de pirimidobenzotiazepinas

José Satoshi Flores Takahashi

Tesis de LICENCIATURA

Abril 2014

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedad causada por el virus de inmunodeficiencia tipo 1 (VIH-1), afecta actualmente a aproximadamente 34 millones de personas en el mundo.

La enzima transcriptasa reversa (TR) del VIH-1 es esencial en el ciclo de vida de este retrovirus. Por esta razón, uno de los principales objetivos es desarrollar agentes retrovirales que inhiban dicha enzima. Existen muchas clases de inhibidores de la TR, los más resalantes son: los inhibidores nucleosídicos (INTR) y los no-nucleosídicos (INNTR).

Una de las moléculas más representativas de los INNTR es la 1-[(2-hidroxietoxi)metil]-6-(feniltio)timina (HEPT). Los estudios estructura-actividad, realizados con compuestos análogos a HEPT, permitieron concluir que al restringir la flexibilidad conformacional del anillo fenil respecto al pirimidínico, la actividad inhibitoria frente a TR aumenta. Además se ha observado que la naturaleza de la cadena pendiente en el nitrógeno pirimidínico genera una significativa influencia en la actividad de la molécula frente a TR. Basándose en estos estudios, se propone sintetizar la 1-[(2-butoxi-etoxi)metil]pirimido[5,4-f]benzo[1,4]tiazepina como potencial inhibidor de la TR.

La ruta de síntesis seguida involucró reacciones de condensación, ciclación, N-alkilación y, finalmente, una O-alkilación selectiva en la cadena pendiente. El protocolo seguido para la O-alkilación generó tres compuestos nuevos para la ciencia, ninguno de los cuales resultó ser la molécula deseada. Los tres compuestos obtenidos fueron purificados mediante diversas técnicas cromatográficas. Sus estructuras han sido

confirmadas mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas (MS-ESI).

Tesis dirigida por la profesora Dra.
Helena Maruenda Castillo

Diseño computacional de nuevos agentes contra la tuberculosis y el mal de chagas.

Alonso José Argüelles Delgado

Tesis de LICENCIATURA

Junio de 2014

Esta tesis consta de dos partes bien diferenciadas cuyo resumen se muestra a continuación. Parte A: La tuberculosis es una enfermedad causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* que tiene un gran impacto global sobre la salud pública, especialmente en las personas más pobres. A pesar de la urgente necesidad de desarrollar nuevos agentes contra este mal, sólo se ha aprobado el uso de una nueva droga en los últimos 40 años. Sin embargo, el desarrollo de técnicas computacionales y la disponibilidad de información acerca de diferentes blancos terapéuticos han permitido aplicar métodos virtuales económicos en el desarrollo de nuevas drogas contra la enfermedad. La Parte A de esta tesis busca aplicar una metodología basada en el anclado molecular de triclos derivatizados con un grupo alquiltriol en la estructura cristalina de la dihidrofolato reductasa de *M. tuberculosis*, un blanco celular prometedor en la lucha contra esta enfermedad. El diseño racional de un inhibidor selectivo a esta enzima permitió identificar a un nuevo compuesto, el (2R,3S)-5-(2,4-diamino-10H-pirimido[5,4,b][1,4]benzotiazin-10-il)pentano-1,2,3-triol, como potencial inhibidor selectivo de la enzima bacteriana, el cual fue el objetivo de una ruta sintética propuesta y parcialmente ejecutada.

Parte B: El parásito *Trypanosoma cruzi* es el agente responsable por el mal de Chagas, una enfermedad tropical desatendida que afecta, principalmente, a Sudamérica desde tiempos inmemorables. A pesar de ello, las únicas drogas disponibles para tratar la enfermedad son los compuestos benznidazol y nifurtimox, asociados a un bajo éxito en pacientes crónicamente infectados y a una alta toxicidad. El parásito emplea un sistema vital basado en el tripanotión y la enzima tripanotión reductasa para mantener un ambiente reductor intracelular, el cual está ausente en los seres humanos. La parte B de esta investigación aprovecha este hecho para diseñar racionalmente nuevas moléculas activas contra la tripanotión reductasa de *T.*

cruzi. Con este fin, se desarrolló y validó una metodología de anclado molecular en la estructura cristalina de esta enzima, se evaluó una serie de compuestos basados en productos naturales y se estudió la derivatización de unos alcaloides prometedores con el objetivo de generar una segunda generación de inhibidores selectivos de la enzima parasitaria.

Tesis dirigida por la profesora Dra.
Helena Maruenda Castillo

ÁREA de QUÍMICA de POLÍMEROS

Síntesis y caracterización de nanopartículas de oro con quitosana como agente reductor y estabilizador

Katherinne Isabel Requejo Roque

Tesis de LICENCIATURA

Mayo de 2014

El desarrollo de la nanotecnología ha permitido la elaboración de nanomateriales para su uso en diversas áreas como óptica, catálisis, electrónica y medicina. En la actualidad, el control del tamaño, forma, composición y estabilidad de las nanopartículas sigue siendo un desafío para ciertas aplicaciones por lo que continúan las investigaciones sobre la síntesis y caracterización de nanomateriales. Entre las nanopartículas metálicas, las de oro (nAu) son consideradas las más estables aunque los métodos de síntesis tradicionales involucran el uso de reactivos tóxicos para el medio ambiente o para su uso en medicina. En el presente trabajo se obtuvieron nAu por medio de un método de síntesis verde que utilizó el biopolímero quitosana como agente reductor y estabilizador. Estas nanopartículas de oro con quitosana fueron caracterizadas por técnicas microscópicas y espectroscópicas.

En primer lugar, se sintetizaron nAu en solución acuosa por medio de la reducción de iones Au^{3+} con quitosana bajo calentamiento y agitación constante. Mediante la caracterización por espectroscopía UV-Vis, se evaluaron distintos parámetros como relación molar quitosana/ Au^{3+} , tiempo de reacción, temperatura, pH y concentración de ambos reactivos en la formación y estabilidad de las nAu. Las nAu iniciaron su formación dentro de los 20 minutos de reacción, siendo estables aquellas con relación molar quitosana/ Au^{3+} desde 95/1 hasta 367/1 que fueron sintetizadas a pH 4,46, a 75°C y con concentraciones de quitosana y HAuCl_4 de 0,27% (w/v) y $1,58 \times 10^{-4}$ mol/L, respectivamente. Asimismo, para las nAu estables se observó una banda de plasmones de superficie a 522 nm. A partir de las técnicas de TEM, ELS y AFM, se concluyó que las nAu son esféricas, monodispersas, poseen tamaño entre 10 y 15 nm y su superficie

tiene carga positiva.

En segundo lugar, y a modo de comparación, se sintetizaron nAu con otros agentes reductores como los monómeros de quitosana (D-glucosamina y N-acetil-D-glucosamina), glucosa y citrato de sodio con las condiciones de reacción reportadas en la literatura para la obtención de nAu estables. Para las síntesis con los monómeros de quitosana y glucosa se observó la reducción de los iones Au^{3+} más no la estabilización de las nAu formadas pero para la síntesis con citrato de sodio se obtuvieron nAu estables a pH 6. Luego se logró obtener a pH 4,46 nAu con quitosana y citrato al mismo tiempo para compararlas con las nAu con quitosana.

Por último, se llevó a cabo la reducción en fase heterogénea, para lo que se utilizaron perlas y películas de quitosana para la síntesis de nAu. Se observó una ligera diferencia en la velocidad de reacción a los distintos pH (4 y 8). Para las perlas de quitosana y las de quitosana entrecruzadas con epíclorhidrina la velocidad de reducción fue comparable con la de la reducción homogénea. En general, una mayor porosidad de la estructura favoreció la formación de nAu de manera más homogénea, siendo las películas las que tardaron más tiempo en formar nAu.

Tesis dirigida por el profesor Dr.
Javier Nakamatsu Kuniyoshi