

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

Datos del Alumno

Nombre :	
Matrícula :	Licenciatura :
Domicilio :	
Teléfono :	Celular :
Correo Electrónico :	CURP :

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :							
Lugar donde se realizó el Servicio Social :							
Dependencia :							
Entidad Federativa :							
Municipio :				Localidad :			
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año

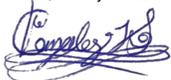
PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: _____ Tipo: _____
Orientación: _____

FIRMAS



Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico



Alexis González Santiago
Alumno
Nombre, firma

Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico



Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza
Dra. María Angélica Gutiérrez Nava

Ciudad de México a 10 de marzo de 2021

A quien corresponda:

Por medio de la presente me permito comunicar que la alumna Alexis González Santiago con matrícula: 2152029637. Concluyó el proyecto de servicio social: “Síntesis de derivados de ácido sulfónico y ácido *p*-aminobenzoico con posible actividad antiparasitaria, anticancerígena o antibacteriana.”, que se realizó en el edificio N laboratorio 303 “laboratorio de síntesis orgánica” de la UAM Xochimilco, realizado de 27 de mayo del 2019 al 26 de diciembre del 2019 bajo mi asesoría cubriendo un total de 480 horas.

Sin otro particular, le mando un cordial saludo.

Atentamente.



Dr. Carlos Alberto Méndez Cuesta

Asesor interno



Casa abierta al tiempo
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

Síntesis de derivados de ácido sulfónico y
ácido *p*-aminobenzoico con posible
actividad antiparasitaria, anticancerígena
o antibacteriana.

Laboratorio de Síntesis
orgánica

Protocolo para la
realización de servicio
social.

Asesor:
Dr. Méndez Cuesta
Carlos Alberto

Estudiante de licenciatura:
Química Farmacéutica Biológica
González Santiago Alexis

Datos generales

Lugar y Periodo de realización:

Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Xochimilco, Laboratorio de Síntesis Orgánica, edificio N, laboratorio 303. Del 27 de mayo del 2019 al 26 de diciembre del 2019.

Unidad, División y licenciatura que cursa o haya cursado: Unidad Xochimilco, División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica.

Nombre del plan, programa o proyecto en el que se participó: Síntesis de derivados de ácido sulfónico y ácido *p*-aminobenzoico con posible actividad antiparasitaria, anticancerígena o antibacteriana.

Nombre del asesor: Dr. Méndez Cuesta Carlos Alberto

Introducción

Aproximadamente mil millones de personas, una sexta parte de la población mundial, padecen de alguna enfermedad tropical desatendida (ETD), incluidas las enfermedades parasitarias transmitidas por vectores: filariasis, oncocercosis, esquistosomiasis, enfermedad del sueño africana, enfermedad de Chagas y leishmaniasis. A diferencia de las "tres grandes" enfermedades infecciosas (VIH/SIDA, tuberculosis y malaria), las ETD reciben relativamente muy poco apoyo y poca inversión económica por parte de las industrias farmacéuticas. [1]

Muchos de los fármacos actuales que se usan para tratar las ETD tienen serias limitaciones, entre ellas: el costo; dificultades en la administración; diversos efectos adversos; falta de eficacia, además, se tienen reportes de cepas resistentes a estos fármacos.[1]

El cáncer es otra causa importante de mortalidad en todo el mundo; en 2008, representó 7.6 millones de muertes. Según las previsiones de la OMS, se espera un aumento de 11 millones de muertes anuales para 2030. La prevalencia es mayor en los países de bajos y medianos ingresos. [2]

Además de estos problemas el aumento de la resistencia a los antimicrobianos en los patógenos humanos y animales representa una seria amenaza para la salud humana y la producción de alimentos, respectivamente, ya que los antibióticos empleados tradicionalmente se están volviendo ineficaces frente a las poblaciones de bacterias en rápida evolución. La resistencia a los antibióticos se considera actualmente una gran amenaza para la salud humana a nivel mundial. [3]

Debido a estos problemas, se requieren nuevas alternativas para tratar una de las enfermedades con mayor reincidencia actualmente, además también probar su efectividad como antiparasitarios ya que el catálogo de medicamentos antiparasitarios comerciales es escaso, con rezago y problemas de distinta índole, por ello en esta investigación se pretende la síntesis de diversos compuestos con posible actividad anticancerígena, antibacteriana y antiparasitaria.

Objetivo general:

Obtención de nuevos compuestos derivados del ácido sulfónico con posible actividad antiparasitaria, cancerígena o antibacteriana.

Objetivos específicos:

- Sintetizar el ácido 3-hidroxi-4-(((5-nitrofurán-2-il)metil)amino)naftalen-1-sulfónico **8a**.
- Sintetizar el ácido 6-hidroxi-4-(((5-nitrofurán-2-il)metil)amino)naftalen-1-sulfónico **8b**.
- Sintetizar el ácido 4-((furan-2-ilmetil)amino)benzoico **8c**.
- Sintetizar el ácido 4-(((5-nitrofurán-2-il)metil)amino)benzoico **8d**.
- Sintetizar la 4-amino-3-hidroxi-*N*-(tiazol-2-il)-naftaleno-1-sulfonamida **10**.
- Caracterizar el punto de fusión de cada compuesto.
- Caracterizar la estructura de los nuevos compuestos por RMN.
- Probar la actividad antiparasitaria, anticancerígena y antiparasitaria de los nuevos compuestos obtenidos.

Marco teórico

Antibacterianos

El tratamiento con antibióticos es uno de los principales enfoques de la medicina moderna que se utiliza para combatir infecciones. El descubrimiento, comercialización y administración rutinaria de compuestos antimicrobianos para tratar infecciones revolucionó la medicina moderna y cambió el paradigma terapéutico. Se han convertido en una de las invenciones médicas más importantes y necesarias para el desarrollo de enfoques médicos complejos, como procedimientos quirúrgicos de vanguardia, trasplante de órganos sólidos y manejo de pacientes con cáncer, entre otros. [4]

En México los antibióticos son parte del cuadro básico de medicamentos en atención primaria, siendo medicamentos mayormente recetados, estos son: Ampicilina, eritromicina, Penicilina procaínica y Trimetoprima-sulfametoxazol (Figura 1). [5]

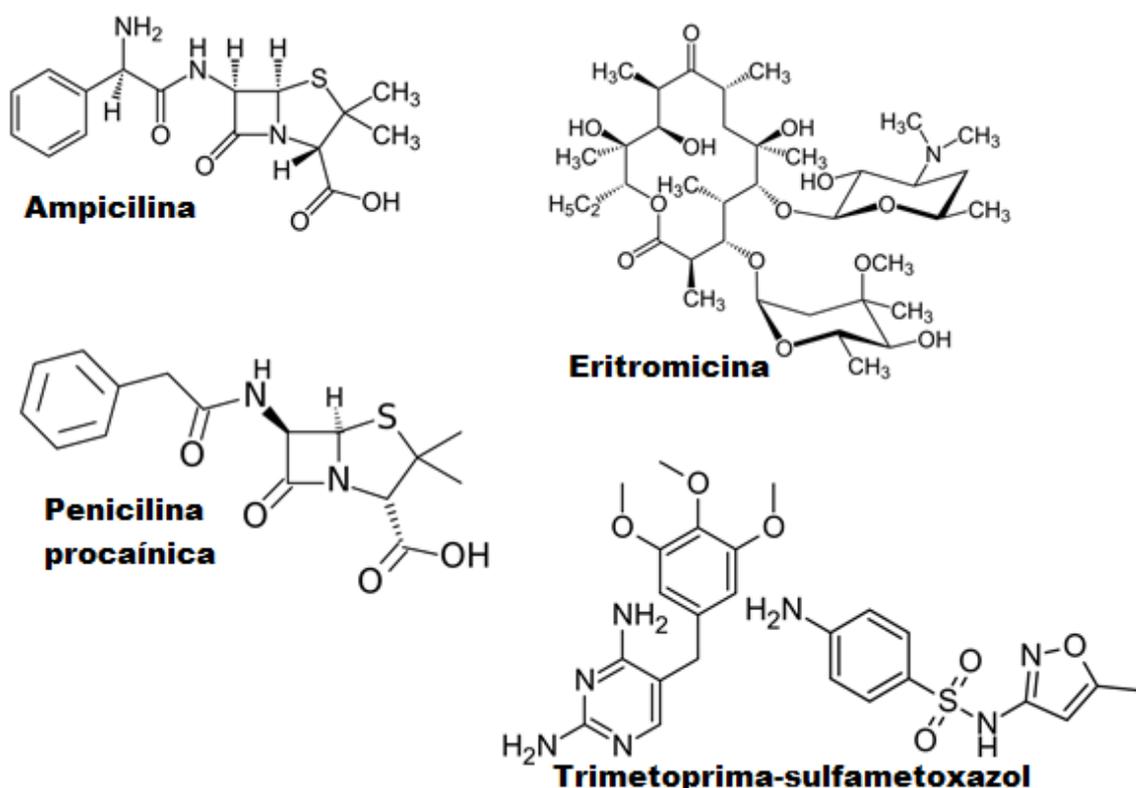


Figura 1. Antibióticos.

La "era dorada" de los antibióticos inicio desde 1930 hasta 1960, lo que dio lugar a una gran variedad de este tipo de fármacos. Esta era terminó porque los investigadores no pudieron mantener el ritmo del descubrimiento de antibióticos frente a los patógenos resistentes emergentes. La falta persistente de desarrollar o descubrir nuevos antibióticos y el uso no juicioso de los antibióticos son los factores predisponentes asociados con la aparición de resistencia a los antibióticos. En la última década, hemos sido testigos de un aumento dramático tanto en la proporción como en el número de patógenos bacterianos que presentan resistencia a múltiples fármacos antibacterianos. De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha llamado resistencia a los antibióticos como una de las tres amenazas más importantes para la salud pública del siglo XXI. La resistencia a los antimicrobianos ha aumentado especialmente con respecto a la resistencia a las quinolonas, carbapenems y cefalosporinas de tercera generación. [4]

Las infecciones causadas por organismos resistentes a múltiples fármacos (MDR, por sus siglas en inglés) están asociadas con una mayor mortalidad en comparación con las causadas por bacterias susceptibles y conllevan una importante carga económica. Se estima que la resistencia a los antibióticos causará alrededor de 300 millones de muertes prematuras para 2050, con una pérdida de hasta 100 billones de dólares para la economía global. Esta situación empeora debido a la escasez de un índice de antibióticos extenso, lo que resulta en la aparición de infecciones que son casi intratables y deja a los médicos sin alternativas confiables para tratar a pacientes infectados. [7]

A pesar de la urgente necesidad de encontrar nuevos productos antibacterianos, muchas compañías farmacéuticas han abandonado los programas de descubrimiento de antibióticos por las siguientes razones: (a) dificultad para predecir el desarrollo de resistencia que aumenta el riesgo a la inversión en investigación y desarrollo (I + D), (b) cuellos de botella científicos significativos, (c) requisitos regulatorios complejos y divergentes, y (d) el desafío del modelo comercial: alta inversión pero bajos rendimientos. [7]

Se han sugerido algunas iniciativas para alentar la inversión de la industria farmacéutica, como extender el período de exclusividad para ciertos antibióticos y enmendar requisitos reglamentarios para acelerar el acceso a antibióticos para infecciones graves, para las cuales hay pocas alternativas. [7]

Parasitosis

Las parasitosis producidas por protozoos, helmintos o ectoparásitos constituyen un importante problema de salud mundial, considerándose que existen 3,000 millones de personas afectas, prácticamente la mitad de la población del planeta. Las enfermedades parasitarias más frecuentes son la giardiasis, la malaria, las esquistosomosis y las filariosis linfáticas. Por otro lado, las que ocasionan una mayor mortalidad son la malaria, las leishmaniosis y las tripanosomiasis africanas. [8]

Prácticamente todas las infecciones importantes por helmintos en humanos pueden tratarse con uno de los 5 antihelmínticos actualmente en uso: albendazol, mebendazol, dietilcarbamazina, ivermectina y prazicuantel. El mebendazol y el albendazol son más efectivos contra los nematodos intestinales, pero están contraindicados durante el primer trimestre del embarazo. Aún no se ha establecido la eficacia de la terapia prolongada con estos 2 fármacos para el tratamiento de las infecciones por cestodos larvarios. La dietilcarbamazina se usa ampliamente para tratar y controlar la filariasis linfática, pero los efectos adversos relacionados son muy altos.

Si bien la ivermectina se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con oncocercosis, también se está investigando contra las filarias linfáticas. El prazicuantel, utilizado para tratar infecciones por esquistosomas, también es eficaz en otras infecciones por trematodos e infecciones por cestodos en adultos. [9]

Efectos secundarios de los antiparasitarios.

Los antimoniales estibogluconato sódico y antimonio de meglumina (figura 2) presentan frecuentes efectos secundarios. Los más habituales son las náuseas y vómitos, así como la elevación de enzimas hepáticas y pancreáticas, aunque la aparición de pancreatitis o hepatitis es rara. Aparecen artralgias en la mitad de los pacientes tratados con antimoniales que responden al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. [8]

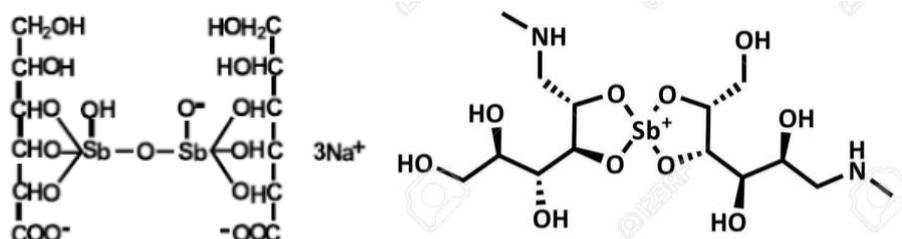


Figura 2. Estibogluconato sódico y antimonio de meglumina.

Los efectos secundarios del albendazol (figura 3) son gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea) y/o alteración de las pruebas hepáticas. Estos efectos secundarios son más frecuentes cuando se emplean a dosis prolongadas y/o períodos prolongados de tiempo. Otro efecto secundario característico puede ser la alopecia. [8]

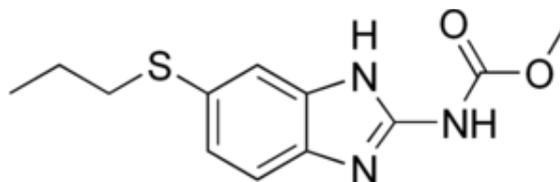


Figura 3. Albendazol.

Los efectos secundarios de dietilcarbamacina (figura 4) se relacionan de forma directa con la carga parasitaria (filaremia o microfilaremia) y a la dosis empleada. Se manifiesta habitualmente por fiebre, cefalea, mareos, artralgias, anorexia, náuseas, vómitos, urticaria, descompensación del asma en pacientes que lo padecen y exacerbación transitoria de la linfangitis. Un efecto secundario grave es la toxicidad neurológica, simulando una meningoencefalitis. Aparece aproximadamente en el 1.25% de los pacientes con loiasis tratados con este fármaco y obliga a la suspensión inmediata del tratamiento, pues de no hacerlo la mortalidad es del 50%. [8]

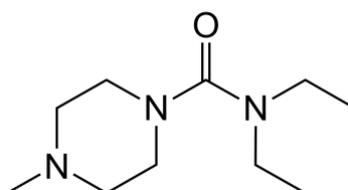


Figura 4. Dietilcarbamacina.

Las reacciones adversas más frecuentes del metronidazol (figura 5) son: náuseas, mareos, cefalea y sabor metálico. Pueden producir neutropenia reversible y toxicidad del sistema nervioso central a dosis altas. [8]

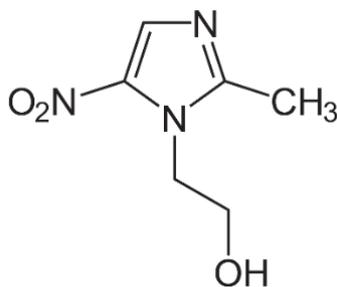


Figura 5. Metronidazol.

Aunque escasamente utilizado, el nifurtimox (figura 6) se asocia frecuentemente a efectos secundarios: anorexia, pérdida de peso, irritabilidad, alteraciones del sueño, alteraciones psíquicas y manifestaciones digestivas (náuseas o vómitos de forma más frecuente y diarrea o cólicos abdominales de forma menos frecuente). Los dos principales efectos secundarios de la primaquina (figura 7) son la teratogenicidad y la inducción de crisis hemolíticas en personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. [8]

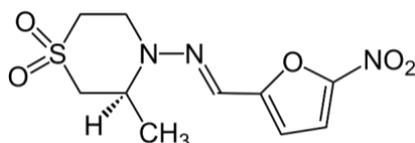


Figura 6. Nifurtimox.

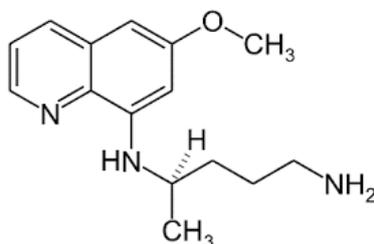


Figura 7. Primaquina.

Históricamente, el descubrimiento de medicamentos antiparasitarios se ha llevado a cabo a través de estrategias de bajo costo y bajo riesgo por parte de compañías farmacéuticas, muchos de estos medicamentos se desarrollaron por primera vez para otras indicaciones. Estas compañías han producido productos terapéuticos, ya sea a través de la terapia de combinación con medicamentos existentes, al darse cuenta de una nueva indicación para un medicamento existente o mediante extensiones de etiquetas de productos veterinarios. Sólo 4 de los 17 fármacos antiparasitarios desarrollados entre 1974 y 2004 se consideraron completamente adecuados para su uso en entornos de escasos recursos. [10]

Las ETD tienen parásitos y vectores cuyos genomas y ciclos de vida han evolucionado para asegurar su resistencia y persistencia. Actualmente, también se tienen reportes de resistencia a los fármacos recetados para enfermedades tropicales desatendidas (ETD).

El número disponible de medicamentos para el tratamiento es excepcionalmente bajo y cada uno de ellos ha estado bajo prescripción médica durante períodos de no menos de 30 años. Además, los fármacos ETD solo tratan etapas específicas del desarrollo de parásitos, lo que complica las rutinas de tratamiento para los pacientes y evita la eliminación completa de parásitos del cuerpo. [11]

Cáncer

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo. En 2015 se atribuyeron a esta enfermedad 8.8 millones de defunciones. Los cinco tipos de cáncer que causan un mayor número de fallecimientos son los siguientes: Pulmonar (1.69 millones de defunciones), hepático (788 000 defunciones), colorrectal (774 000 defunciones), gástrico (754 000 defunciones) y mamario (571 000 defunciones). Cerca del 70% de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medios y bajos. [12]

En México, el cáncer sigue siendo la segunda o tercera causa de muerte. En 2000, el cáncer fue responsable del 12.7% de las muertes; en 2013, representó el 12.8% de todas las muertes y fue la tercera causa de muerte en el país, después de las enfermedades cardíacas (24.3%) y la diabetes (14.3%). En promedio, la proporción fue más alta para las mujeres y el 45.4% de todas las muertes por cáncer ocurrieron en la población en edad de trabajar (15 a 64 años). Cuando se considera el lugar de residencia habitual, las enfermedades no transmisibles, como el cáncer, tienen una tasa de mortalidad más alta en el norte de México. [13]

Los tipos de cáncer con el mayor número absoluto de muertes en México entre 2000 y 2013 fueron: cáncer de pulmón (6,678 muertes anuales promedio), cáncer gástrico (5,339), cáncer de hígado (4,931), cáncer de próstata (4,859), cáncer de mama (4,496) y cáncer cervical (4,181). Las muertes por estos seis tipos de cáncer representaron el 45% de todas las muertes relacionadas con el cáncer. La tasa bruta de mortalidad por cáncer (por 100,000) aumentó de 58.7 en 2000 a 65.1 en 2013. [13]

Tratamientos para el cáncer.

Después de establecer un diagnóstico histológico y determinar la extensión del tumor, la selección del tratamiento apropiado para un cáncer específico depende de una compleja variedad de variables, que incluyen el sitio del tumor, la morbilidad relativa de varias opciones de tratamiento, el estado del paciente y su estado nutricional, los problemas de salud concomitantes, así como factores sociales y logísticos, terapia anticipada para posibles recaídas y preferencia del paciente. Cada una de estas variables se consideran con respecto a la efectividad establecida de los diversos regímenes de tratamiento disponibles. [14]

Los principales tipos de tratamiento del cáncer son: la cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal, trasplante de células madre, etc. La quimioterapia usa fármacos para destruir células cancerosas. Cuando se usa con otros tratamientos, la quimioterapia puede reducir el tamaño de un tumor antes de la cirugía o de la radioterapia, lo que se conoce como quimioterapia neoadyuvante. Este tratamiento permite destruir las células cancerosas que pueden haber quedado después del tratamiento con cirugía o con radioterapia. Se realiza con el fin de ayudar a otros tratamientos para que funcionen mejor y destruir las células cancerosas que han regresado o que se han extendido a otras partes del cuerpo. [15]

Durante las últimas cinco décadas, los descubrimientos científicos y los avances tecnológicos, incluidos los métodos modernos de biología molecular, el cribado de alto rendimiento, el diseño de fármacos basado en estructuras, la química combinatoria y la secuenciación de los genomas humanos han mejorado el descubrimiento de fármacos. Estos medicamentos pueden clasificarse en dos categorías: agentes citotóxicos y dirigidos en función de sus mecanismos de acción. Los agentes citotóxicos pueden matar células que se dividen rápidamente al atacar componentes de las vías de replicación mitótica y/o de ADN. Los agentes específicos bloquean el crecimiento y la propagación del cáncer a través de la interacción con objetivos moleculares que están involucrados en las vías relevantes para el crecimiento, la progresión y la propagación del cáncer. [16]

Desde 1949 hasta 2014 se han aprobado un total de 150 medicamentos con indicación para al menos un tipo de cáncer, algunos de ellos son: Mitomicina como terapia para el cancer de estómago o páncreas, Ixabepilona para el cancer de mama, Gefitinib para el cáncer de pulmón, Bevacizumab para cáncer colorrectal, pulmón, cerebro o de riñón, Azacitidina para leucemia, Olaparib para el cancer de ovarios y Vismodegib para el tratamiento del carcinoma de células basales (figura 8). [16]

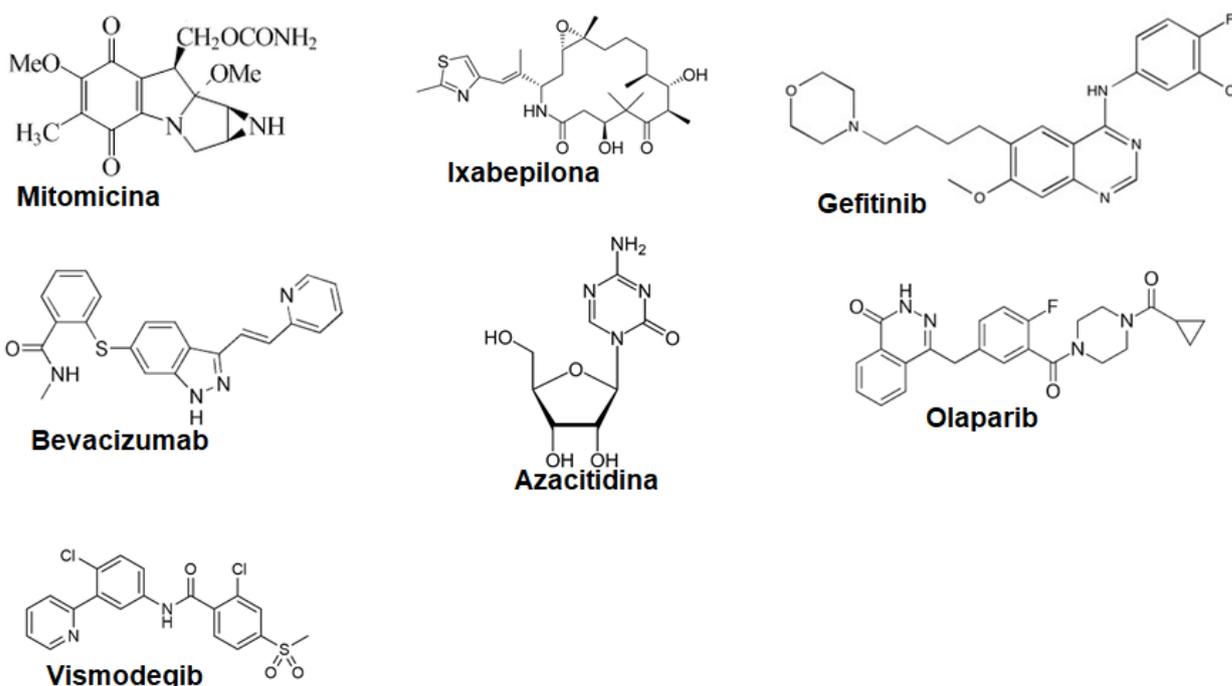


Figura 8. Medicamentos como tratamiento para el cáncer.

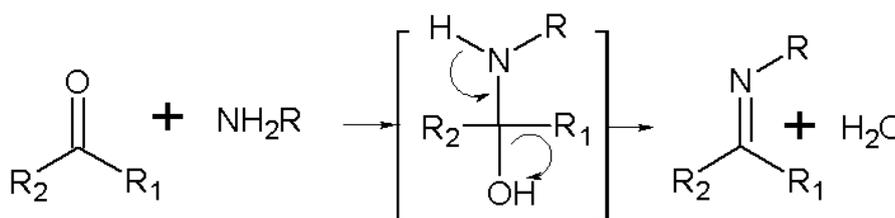
A pesar de la accesibilidad de varios medicamentos contra el cáncer, los problemas comunes como la resistencia a múltiples medicamentos, la menor eficacia terapéutica, la solubilidad, los efectos secundarios adversos y/o los problemas de biodisponibilidad pobres requieren el desarrollo de nuevos agentes contra el cáncer. Durante más de un siglo, los compuestos heterocíclicos (en particular con átomos de nitrógeno) han sido las principales moléculas en la química orgánica, debido a sus notables actividades farmacéuticas, especialmente sus propiedades anticancerígenas. [17]

Síntesis de Iminas

La primera preparación de iminas fue reportada en el siglo XIX por Schiff (1864). Desde entonces, se han descrito una variedad de métodos para la síntesis de iminas. [18] Las bases de Schiff, que llevan el nombre de Hugo Schiff, se forman cuando cualquier amina primaria reacciona con un aldehído o una cetona en condiciones específicas.

Estructuralmente, una base de Schiff (también conocida como imina o azometina) es un análogo de nitrógeno de un aldehído o cetona en el que el grupo carbonilo ha sido reemplazado por un grupo imina o azometina. Las bases de Schiff son algunos de los compuestos orgánicos más utilizados. Se utilizan como pigmentos y colorantes, catalizadores, intermedios en síntesis orgánica y como estabilizadores de polímeros. [18]

La síntesis clásica implica la condensación de un compuesto de carbonilo con una amina bajo destilación azeotrópica para separar el agua liberada. Como el ataque nucleofílico de la amina al carbono carbonílico en el primer paso es reversible, la viabilidad de la formación de iminas depende en gran medida de la velocidad de eliminación del agua en el paso final. Posteriormente, se facilitó la eliminación del agua mediante el uso de tamices moleculares, que se utilizan para eliminar completamente el agua formada. [19]



Esquema 1: Síntesis de iminas.

En la década de 1990 se desarrolló un método *in situ* para la eliminación de agua, utilizando solventes deshidratantes como el ortosilicato de tetrametilo o el ortoformiato de trimetilo. [19]

Se propuso como alternativa el uso de sustancias que funcionan como ácidos Brønsted-Lowry o Lewis para activar el grupo carbonilo de aldehídos, como son $ZnCl_2$, $TiCl_4$, $MgSO_4$ -PPTS, $Ti(OR)_4$, alúmina, H_2SO_4 , $NaHCO_3$, $MgSO_4$, $Mg(ClO_4)_2$, H_3CCOOH , $Er(OTf)_3$, P_2O_5/Al_2O_3 y HCl . [19]

En los últimos 12 años se ha informado de una serie de innovaciones y nuevas técnicas, que incluyen arcilla/radiación de microondas/sin disolvente, síntesis en estado sólido, etc. Por ejemplo: K-10/microondas, medio de suspensión de agua, BMIM- BF_4 /tamices moleculares, radiación infrarroja/sin disolvente, $NaHSO_4 \cdot SiO_2$ /microondas/sin disolvente, CaO /microondas y sílice/ultrasonido/sin disolvente. Entre estas innovaciones, la radiación de microondas se ha utilizado ampliamente debido a su simplicidad operativa, velocidades de reacción mejoradas y gran selectividad. [18]

El autor B. Bakare utilizó ácido 4-amino-3-hidroxinaftaleno-1-sulfónico como materia prima para la síntesis de una base de Schiff, la realizó en una mezcla con metanol a reflujo durante 6 horas, obteniendo un rendimiento del 91%. Lo que se toma como antecedente para los posteriores experimentos que se realizaron el proyecto. [20]

Reducción de iminas

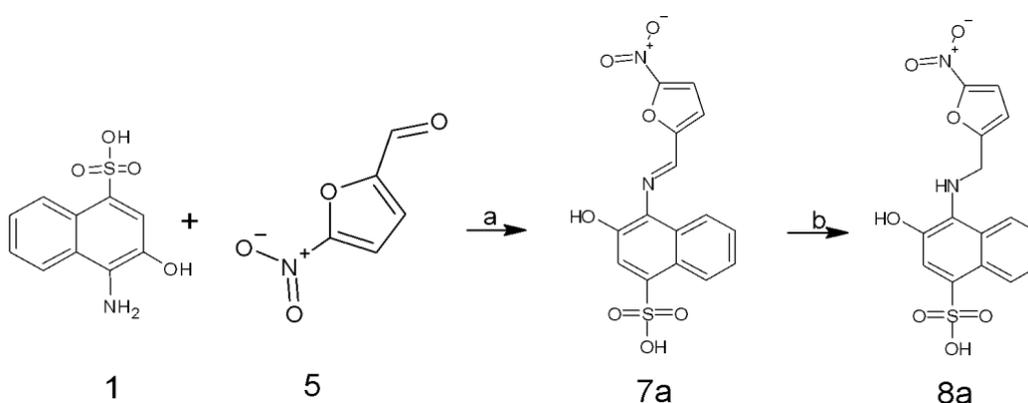
Las reducciones quimiosselectivas de aldehídos, cetonas e iminas generalmente se logran utilizando $NaBH_4$ en metanol donde otros grupos funcionales reducibles, por ejemplo, ésteres, nitro, nitrilos, etc., no se ven afectados. [21]

Otra de las formas para sintetizar iminas son las metodologías libres de metales disponibles para la reducción enantioselectiva de iminas, el uso de triclorosilano representa una de las formas más exitosas. [24]

La reducción enantioselectiva de cetonas proquirales e iminas por hidrogenación, hidroboración o hidrosililación se ha estudiado ampliamente. [25] Otra forma es la utilización del borohidruro de zinc soportado sobre sílice. El gel reduce las iminas a las correspondientes aminas secundarias muy eficientemente. [26]

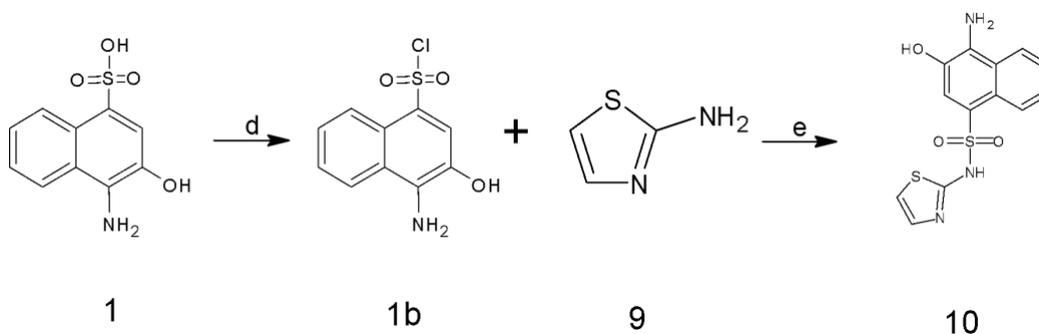
Metodología

El objetivo de este proyecto es la realización de nuevos compuestos ácidos naftalensulfónicos con posibles actividades antimicrobianas, antiparasitarias o anticancerígenas, así que se establecieron 2 posibles rutas de síntesis para la obtención de la estructura final. La primera reacción que se realizará experimentalmente es la formación de iminas con los reactivos iniciales. Consiste en la condensación del grupo amina de uno de los reactivos **1,2** o **3** con el aldehído de uno de los reactivos **5** o **6** en agitación con reflujo, hasta observar por cromatografía en capa fina (CCF) el consumo de la materia prima, posteriormente se reduce el grupo imina.



Esquema 2: Síntesis de iminas. Condiciones de reacción: a) Tolueno, b) MeOH, NaBH₄.

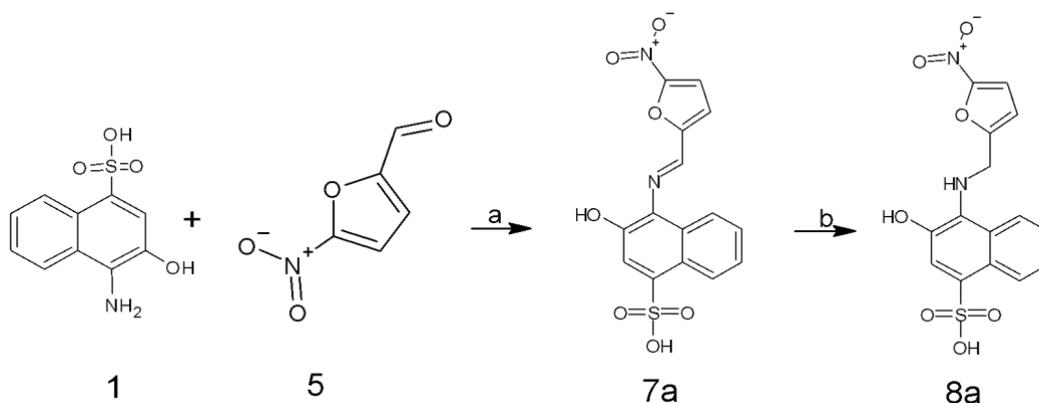
Por otra parte, se propuso una síntesis alterna con la misma materia prima para obtener una sulfonamida. Inicialmente se pretende una modificación para obtener un grupo cloruro de sulfonilo. El cloruro de sulfonilo se puede preparar por la acción del pentacloruro de fósforo sobre el ácido bencenosulfónico o sus sales. [22] Para la síntesis de la sulfonamida se considera como antecedente un método experimental donde se realiza una condensación en acetonitrilo usando K₂CO₃ anhidro. [23] La síntesis consiste en la obtención del cloruro de sulfonilo, colocando el compuesto **1** con pentacloruro de fósforo hasta observarse el consumo total de materia prima en ccf, posteriormente se mezclan los compuestos **1b** y **9** con agitación en reflujo para su condensación, hasta la obtención de la sulfonamida **10**.



Esquema 3: Síntesis de la sulfonamida. Condiciones de reacción: d) N₂, PClO₃, e) MeOH, Na₂CO₃.

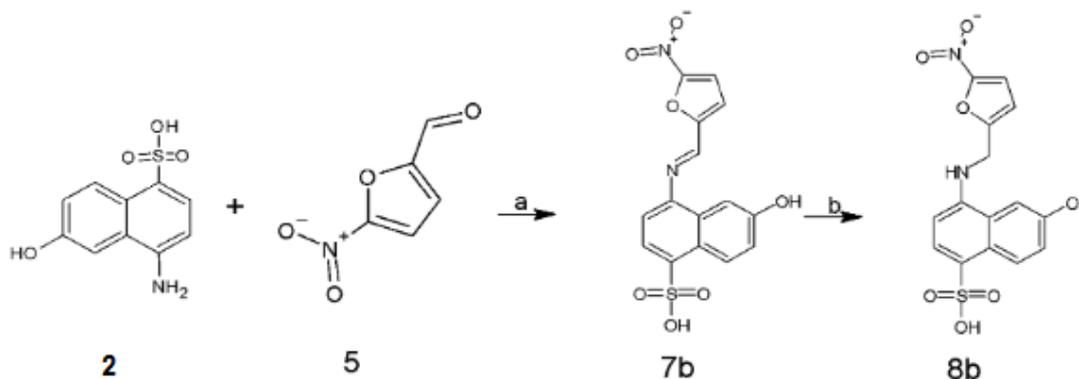
Procedimiento general la síntesis de los derivados iminicos.

En un matraz bola de 10 mL, se colocó el compuesto **1** con tolueno como disolvente en agitación y se adiciono el 5-Nitrofurfuraldehído **5**, se calentó a reflujo durante 3 h hasta que se observó por ccf la ausencia total de materia prima. Posteriormente para la reducción de los derivados iminicos se colocó en un matraz bola el producto obtenido **7a** en 10mL de MeOH en agitación con 1eq. de Borohidruro de sodio, se dejó reaccionar durante 1h mínimo hasta que se observó en ccf que no quedó materia prima.



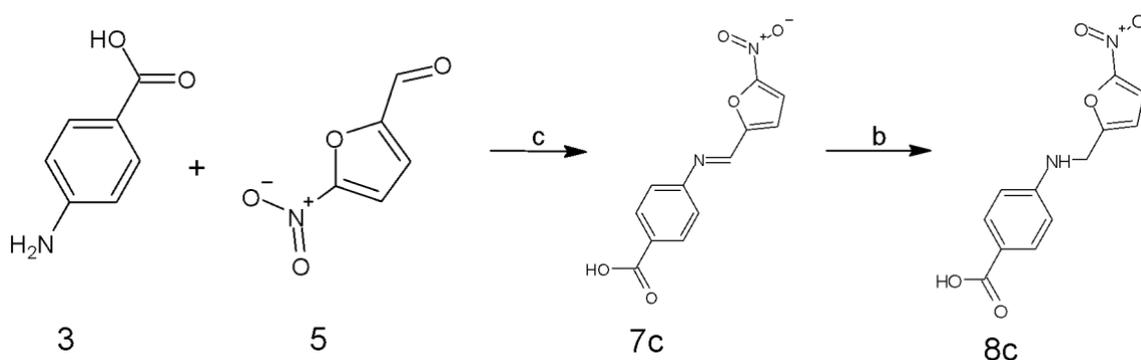
Esquema 4: Síntesis de 3-hidroxi-4-(((5-nitrofur-2-il)metil)amino)naftalen-1-sulfónico.
Condiciones de reacción: a) Tolueno, b) MeOH, NaBH₄.

En un matraz bola de 10 mL, se colocó el compuesto **2** con tolueno como disolvente en agitación y se adiciono el 5-Nitrofurfuraldehído **5**, se calentó a reflujo durante 3 h hasta que se observó por ccf la ausencia total de materia prima. Posteriormente para la reducción de los derivados iminicos se colocó en un matraz bola el producto obtenido **7b** en 10mL de MeOH en agitación con 1eq. de Borohidruro de sodio, se dejó reaccionar durante 1h mínimo hasta que se observó en ccf que no quedó materia prima.



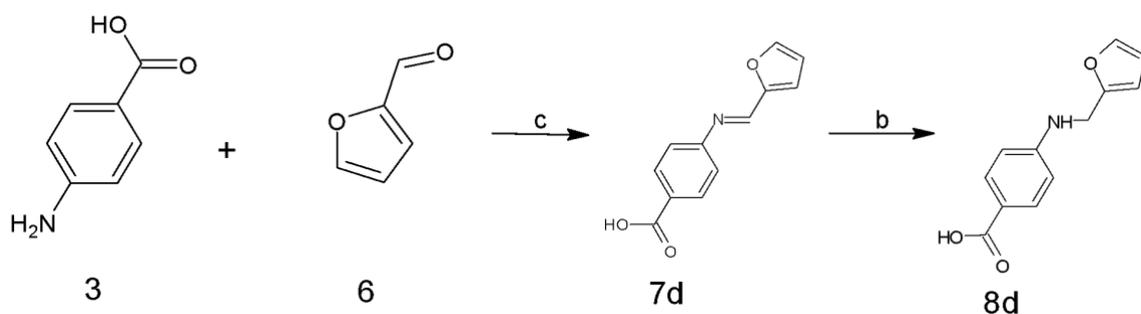
Esquema 5: Síntesis de 6-hidroxi-4-(((5-nitrofur-2-il)metil)amino)naftalen-1-sulfónico.
Condiciones de reacción: a) Tolueno, b) MeOH, NaBH₄.

Se colocó en un matraz bola el ácido *p*-aminobenzoico **3** con CH₃CN como disolvente en agitación y se adiciono el compuesto **5**, se calentó a reflujo durante 3h hasta que se observó por ccf la ausencia total de materia prima. Posteriormente para la reducción se colocó en un matraz bola el producto obtenido **7c** en 10mL de MeOH en agitación con 1eq. de Borohidruro de sodio, se dejó reaccionar durante 1 h mínimo hasta que se observó en ccf que no quedó materia prima.



Esquema 6: Síntesis del ácido 4-((furan-2-ilmetil)amino)benzoico. Condiciones de reacción: c) CH₃CN, b) MeOH, NaBH₄.

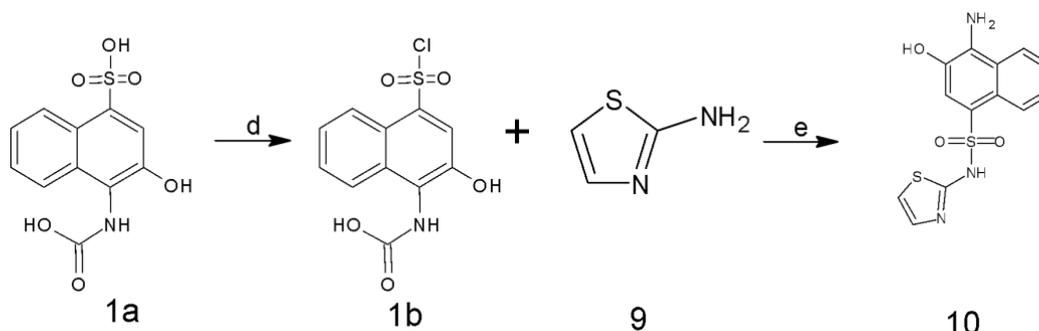
Se colocó en un matraz bola el ácido *p*-aminobenzoico **3** con CH₃CN como disolvente en agitación y se adiciono el compuesto **6**, se calentó a reflujo durante 3h hasta que se observó por ccf la ausencia total de materia prima. Posteriormente para la reducción se colocó en un matraz bola el producto obtenido **7d** en 10mL de MeOH en agitación con 1eq. de Borohidruro de sodio, se dejó reaccionar durante 1 h mínimo hasta que se observó en ccf que no quedó materia prima.



Esquema 7: Síntesis del ácido 4-(((5-nitrofuran-2-il)metil)amino)benzoico. c) CH₃CN, b) MeOH, NaBH₄.

Procedimiento general la síntesis de una sulfonamida.

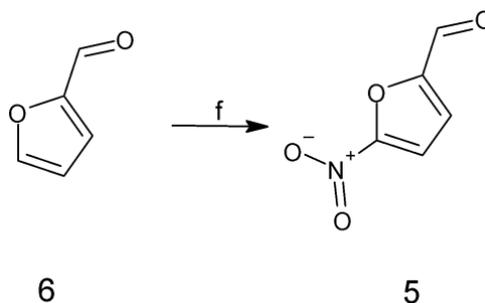
Obtención del grupo halogenuro de sulfonilo: En un baño de sal se colocó Ácido 4-amino-3-hidroxinaftaleno-1-sulfónico **1a** con atmósfera inerte en agitación y se añadió PCIO₃, se subió la temperatura hasta 148 °C y se mantuvo en agitación durante aproximadamente 15 h, posteriormente se lavó con agua, se filtró y se secó a vacío. El producto obtenido de la reacción **1b** se sometió a la siguiente reacción para obtener la sulfonamida: Se colocó 2-tiazolamina **9** y 3mL de metanol, se añadió carbonato de sodio y de Cloruro de 4-acetamido-6-hidroxinaftaleno-1-sulfonilo **1b** manteniendo la temperatura por debajo de 40°C en un baño de hielo, luego se calentó a reflujo hasta observar por ccf el consumo total de materia prima.



Esquema 8: Síntesis de la 4-amino-3-hidroxi-*N*-(tiazol-2-il)-naftaleno-1-sulfonamida d) N_2 , $PClO_3$, e) MeOH, Na_2CO_3 .

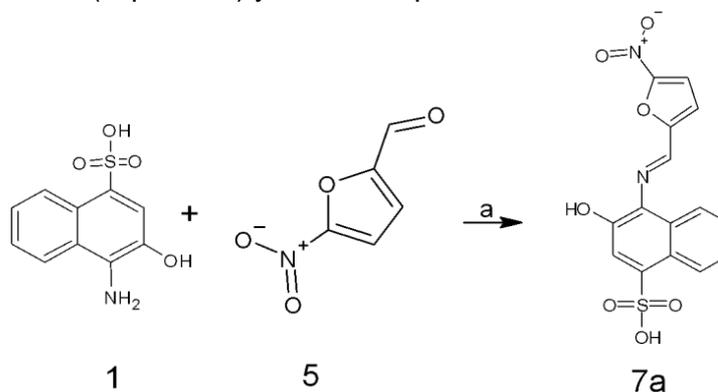
Actividades realizadas (parte experimental).

- Síntesis de 5-nitrofurfuraldehído **5**: Se adicionó lentamente una mezcla de HNO_3 (8.3 mL) con H_2SO_4 (0.6 mL) a 90 mL de anhídrido acético, manteniendo una temperatura de entre $-5^\circ C$ a $5^\circ C$, después se adicionó furfuraldehído **6** (10.4 mL) en las mismas condiciones, se dejó una hora en agitación a $0^\circ C$, después se permitió estar en agitación a temperatura ambiente por 24 h, posteriormente se calentó a $55^\circ C$ durante una hora a un pH de 2.5-2.7, se observó la precipitación de un sólido que se filtró, se recristalizó de etanol y se obtuvo un sólido cristalino blanquecino ligeramente amarillo, la reacción tuvo un rendimiento del 24.83% y p.f. $76-80^\circ C$.



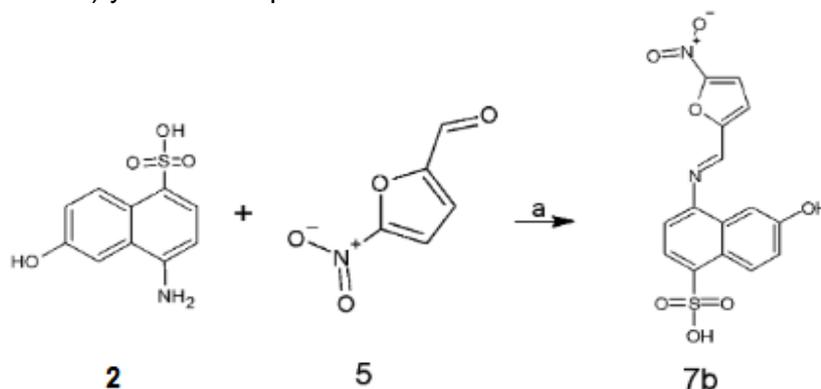
Esquema 9: Síntesis de 5-nitrofurfuraldehído. f) HNO_3/H_2SO_4 , anhídrido acético.

- Se realizó una reacción inicial con el ácido 4-amino-3-hidroxinaftaleno-1-sulfónico **1** (1g), 5-nitrofurfuraldehído **5** (0.585g) y una gota de ácido acético en 16.56 mL de Tolueno con agitación, durante 6 h aproximadamente, posteriormente se destiló. Se obtuvo un sólido que en ccf se observó una mezcla de 4 compuestos (impurezas) y la materia prima.



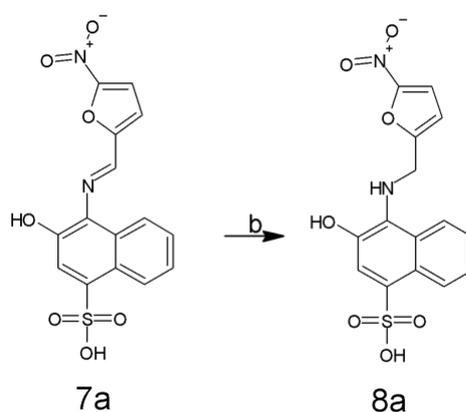
Esquema 10: Síntesis del compuesto 7a.a) Tolueno.

- Se realizó otra reacción con el ácido 4-amino-6-hidroxinaftaleno-1-sulfónico **2** (1g), 5-nitrofurfuraldehído **5** (0.585g) y una gota de ácido acético en 16.56 mL de Tolueno con agitación, durante 6 h aproximadamente, posteriormente se destiló. Se obtuvo un sólido que en ccf se observó una mezcla de 5 compuestos (impurezas) y la materia prima.



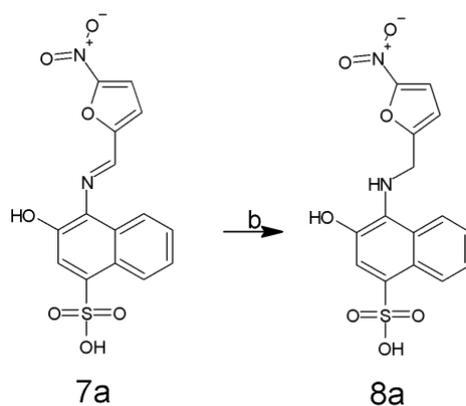
Esquema 11: Síntesis del compuesto 7b. a) Tolueno.

- Se realizaron pruebas de solubilidad a los sólidos obtenidos **7a** y **7b** y no fueron solubles en ningún disolvente (CH_2Cl_2 , CH_2Cl_3 , CHCl_3 , acetona, hexano, AcOEt, Tolueno, Dimetilformamida y acetonitrilo, donde solo fue ligeramente soluble en etanol y metanol.
- El sólido obtenido **7a** de las primeras reacciones se sometió a la segunda reacción de reducción; utilizando 0.5 g del compuesto **7a** en metanol con 0.6 eq de NaBH_4 (34.19 mg) en agitación durante 24 h. Se aisló filtrando el sólido. Al producto obtenido se le realizaron pruebas de solubilidad para su purificación y no fue soluble en los disolventes (CH_2Cl_2 , CH_2Cl_3 , CHCl_3 , acetona, hexano, AcOEt, MeOH, Tolueno, Dimetilformamida y acetonitrilo), solo fue ligeramente soluble en agua y etanol.



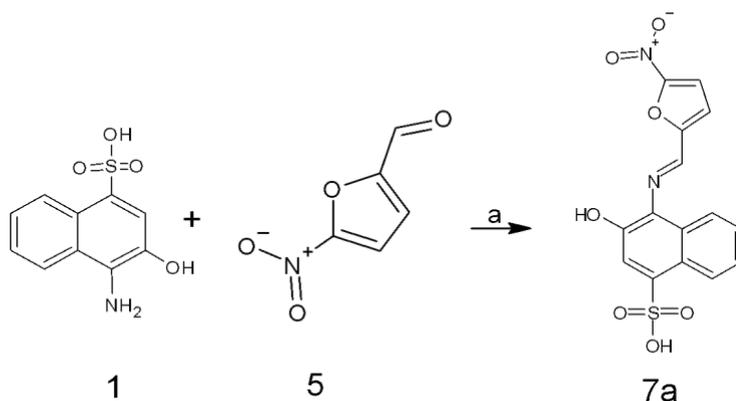
Esquema 12: Síntesis del compuesto 8a. b) MeOH y NaBH_4 .

- El sólido obtenido **7a** de las primeras reacciones se sometió a la segunda reacción de reducción; utilizando 0.5 g del compuesto **7a** en metanol con 0.6 eq de NaBH_4 (34.19 mg) en agitación durante 24 h. Se aisló filtrando el sólido. Al producto obtenido se le realizaron pruebas de solubilidad para su purificación y no fue soluble en los disolventes (CH_2Cl_2 , CH_2Cl_3 , CHCl_3 , acetona, hexano, AcOEt, MeOH, Tolueno, Dimetilformamida y acetonitrilo), solo fue ligeramente soluble en agua y etanol.



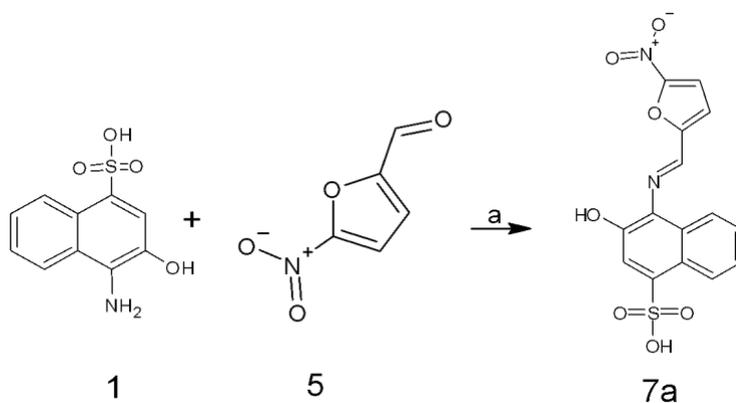
Esquema 12: Síntesis del compuesto 8a. b) MeOH y NaBH₄.

- Se realizó una ccf a la materia prima **1** y **2** observándose que el compuesto contenía impurezas, por lo que se purificó el reactivo y se procedió a realizar los siguientes experimentos.
- Se realizó una reacción con el ácido 4-amino-3-hidroxi-naftaleno-1-sulfónico **1** (1g) más 5-nitrofurfuraldehído **5** (0.2947g) y 0.5 mL de ácido acético en 16.56 mL de Tolueno con agitación. La reacción no terminó completamente después de 8 h aproximadamente.



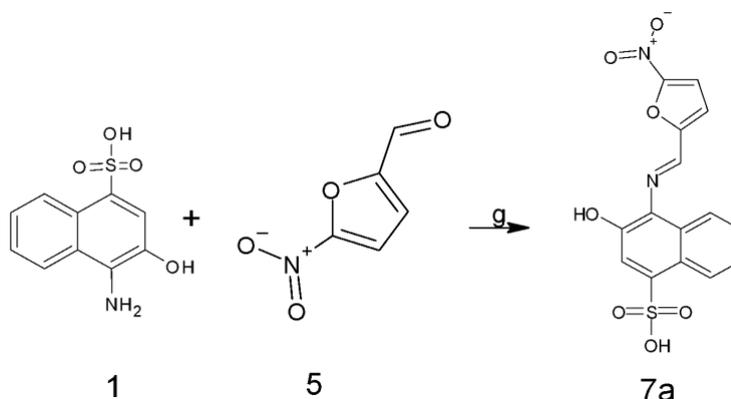
Esquema 10: Síntesis del compuesto 7a. Condiciones de reacción: a) Tolueno.

- Se realizó una reacción con el ácido 4-amino-3-hidroxi-naftaleno-1-sulfónico **1** (1g) más 5-nitrofurfuraldehído **5** (0.2947g) y 0.5 mL de ácido acético en 16.56 mL de Tolueno con agitación. La reacción no terminó completamente después de 10 h en el transcurso de 2 semanas.



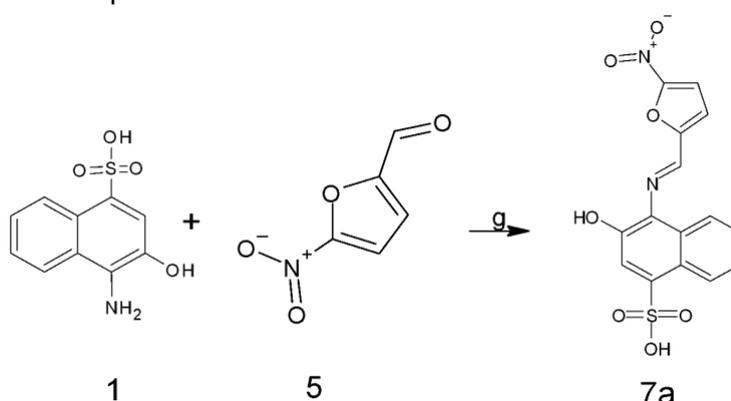
Esquema 10: Síntesis del compuesto 7a. a) Tolueno.

- Se realizó una reacción con **1** (1g) más 5-nitrofurfuraldehido **5** (0.2947g) y 0.5 mL de ácido acético en 20 mL de metanol con agitación, se observó en la ccf que no se consumía la materia prima. La reacción no terminó completamente después de 12 h.



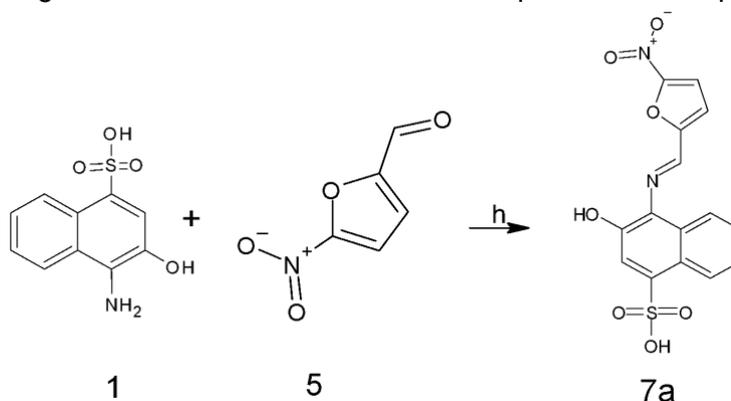
Esquema 13: Síntesis del compuesto 7a. g) MeOH.

- Se realizó una reacción con el ácido 4-amino-3-hidroxinaftaleno-1-sulfónico **1** (1g) más 5-nitrofurfuraldehido **5** (0.2947g) y 0.5 mL de ácido acético en 20 mL de metanol con agitación. se realizó una destilación, sin embargo, se observó en la ccf que no se consumía la materia prima. La reacción no terminó completamente después de 15 h.



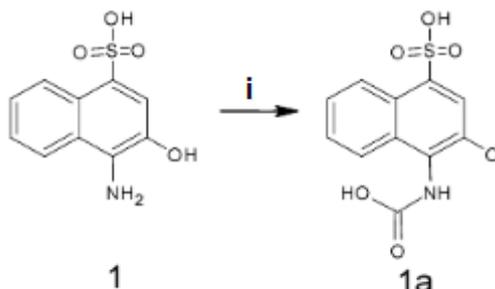
Esquema 13: Síntesis del compuesto 7a. Condiciones de reacción: g)MetOH.

- Se realizó otra reacción con el ácido 4-amino-3-hidroxinaftaleno-1-sulfónico **1** (1g) más 5-nitrofurfuraldehido **5** (0.2947g) y 0.5 mL de ácido acético en 20 mL de DMF con agitación. La reacción no terminó completamente después de 15 h.



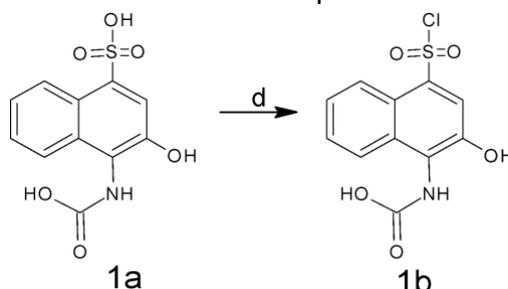
Esquema 14: Síntesis del compuesto 7a. h) DMF.

- Se realizó una reacción inicial para la acilación del ácido 4-amino-3-hidroxinaftaleno-1-sulfónico **1**: sobre un baño de hielo se colocó anhídrido acético (5.41 mL) y se adiciono el 4-amino-hidroxinaftaleno-1-sulfónico **1** (2g) manteniendo la temperatura por debajo de 70°C, la reacción se filtró y el producto se lavó con agua hasta un pH neutro. Se obtuvo un sólido blanco. La reacción tuvo un rendimiento del 77%.



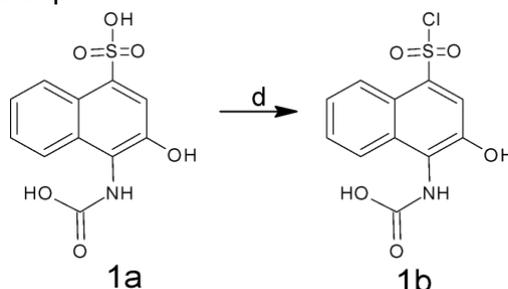
Esquema 15: Síntesis del compuesto 1a. i) Anhídrido acético.

- Posteriormente el producto se utilizó para la siguiente reacción y así obtener un grupo halogenuro de sulfonilo: En un baño de sal se colocó el producto **1a** (382 mg) con atmósfera inerte en agitación y se añadió PClO_3 (0.4 mL), se subió la temperatura hasta 148°C y se mantuvo en agitación durante aproximadamente 40hrs, posteriormente la reacción no avanzaba y se volvió una mezcla pastosa sin disolvente, se observó en la ccf que se formaban nuevos compuestos pero la materia prima no disminuía así que se procedió a lavarse con agua, se filtró a vacío y se secó. Se obtuvo un sólido azul impuro.



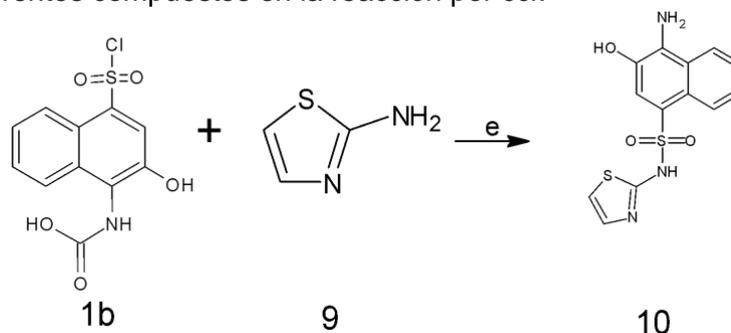
Esquema 16: Síntesis del compuesto 1b. d) N_2 , PClO_3 .

- En un baño de sal se colocó el producto (382 mg) con atmósfera inerte en agitación y se añadió PClO_3 (0.4 mL), se subió la temperatura hasta 148°C y se mantuvo en agitación durante aproximadamente 40 h, posteriormente la reacción no avanzaba y se volvió una mezcla pastosa sin disolvente, se observó en la ccf que se formaban nuevos compuestos, pero la materia prima no disminuía así que se procedió a lavarse con agua, se filtró a vacío y se secó. Se obtuvo un sólido azul impuro.



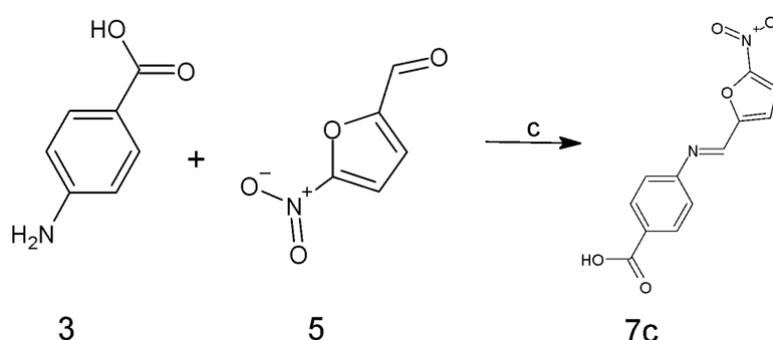
Esquema 16: Síntesis del compuesto 1b. d) N_2 , PClO_3 .

- El producto obtenido de la reacción anterior (Cloruro de 4-acetamido-3-hidroxinaftaleno-1-sulfonilo **1b**) se sometió a la siguiente reacción para obtener la sulfonamida: Se colocó 79.84 mg de 2-tiazolamina **9** y 3 mL de metanol, se añadió carbonato de sodio (0.836) y 0.236g del producto de la reacción anterior (Cloruro de 4-acetamido-3-hidroxinaftaleno-1-sulfonilo **1b**) manteniendo la temperatura por debajo de 40°C en un baño de hielo, luego se calentó a reflujo. Después de 5 días la reacción no terminaba y se observó la formación de una mezcla diferentes compuestos en la reacción por ccf.



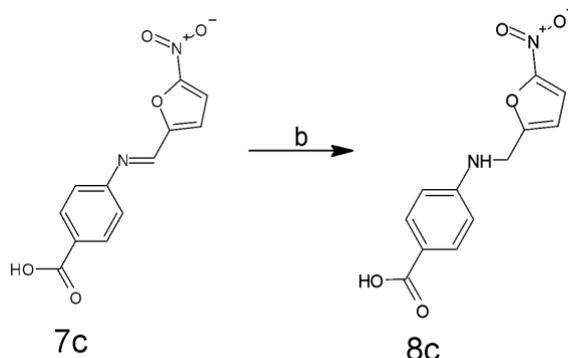
Esquema 17: Síntesis del compuesto 10.e) MeOH, Na₂CO₃.

- Se realizó una reacción con el ácido *p*-aminobenzoico **3** como materia prima para obtener una base de Schiff. Se disolvió el 5-nitrofurfuraldehído **5** (0.42g) y el ácido *p*-aminobenzoico **3** (0.41 g) en CH₃CN y se puso en agitación a reflujo en atmósfera inerte, después de 15 h se realizó una ccf y aun se observaba materia prima así que se realizó una destilación y se calentó a reflujo nuevamente. Al transcurso de la reacción se observa la precipitación de un sólido, al final de la reacción se filtró un sólido color naranja, como resultado la reacción tuvo un rendimiento de 12.82%.



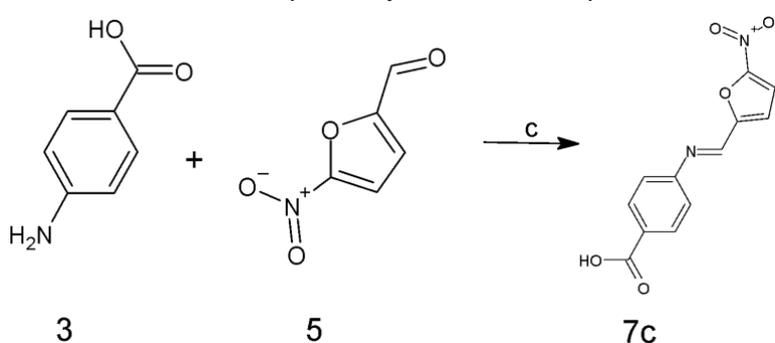
Esquema 18: Síntesis del compuesto 7c. c) CH₃CN, N₂.

- Se procedió a la reducción del grupo iminas del producto anterior **7c** con NaBH₄ en suspensión con metanol en agitación, después de 2 días no se observó ningún cambio en la materia prima.



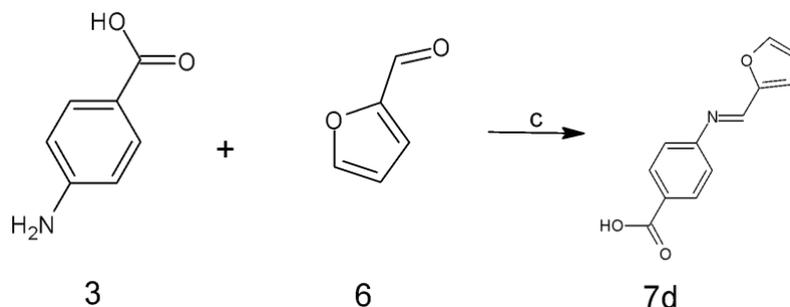
Esquema 19: Síntesis del compuesto 8c. c) MeOH, NaBH₄.

- Se realizó nuevamente la reacción con 5-nitrofurfuradehído **5** (2.41g) y ácido *p*-aminobenzoico **3** (2.35g) en CH₃CN y se puso en agitación a reflujo en atmósfera inerte, se destiló por intervalos 4 veces a lo largo de 32 h. Se realizaron ccf y no se observaba la disminución de la materia prima a pesar del tiempo transcurrido así que se filtró el sólido que se precipitó en la reacción, en la ccf se observaron 2 manchas: la de un nuevo compuesto y la de materia prima.



Esquema 18: Síntesis del compuesto 7c. c) CH₃CN, N₂.

- Se realizó una reacción con furfuraldehído **6** (3.62mL) y ácido *p*-aminobenzoico **3** (6 g) en CH₃CN y se puso en agitación a reflujo en una atmósfera inerte, se destiló 4 veces por intervalos a lo largo de 32 h. Se realizaron ccf y no se observaba la disminución de la materia prima a pesar del tiempo de transcurrido así que se procedió a la filtración del sólido obtenido, al realizarse la ccf al sólido obtenido se observaron 2 manchas: la de un nuevo compuesto y la de materia prima.



Esquema 20: Síntesis del compuesto 7d. c) CH₃CN, N₂.

Resultados.

En las 2 primeras reacciones se obtenían diversas impurezas observadas en los reactivos así que se procedió a purificar los reactivos para proceder a usarse en los siguientes experimentos.

Debido a los primeros resultados de las primeras reacciones donde la condensación para la formación de la imina no se formaba a pesar del tiempo transcurrido en la reacción se especuló que un factor importante era la solubilidad de la materia prima, así que se realizaron pruebas y se determinó que el disolvente más apropiado para la reacción era el MeOH, para apoyar esta teoría se encontró un registro de esta misma reacción en la literatura. [20] A pesar de ello los resultados demuestran que por más que se repita esta reacción con las mismas condiciones y se prolongue el tiempo de reacción (15 h) no se logra consumir toda la materia prima de la reacción, la materia prima también resulta ser soluble en DMF, sin embargo, tampoco se consume toda la materia prima, aun aumentando más el tiempo de reacción.

Se propuso otra ruta de reacción con las mismas materias primas (Ácido 4-amino-3-hidroxinaftaleno-1-sulfónico **1** y Ácido 4-amino-6-hidroxinaftaleno-1-sulfónico **2**) para sintetizar sulfonamidas, la primera reacción de acilación tuvo buenos resultados ya que se obtuvo un rendimiento del 77%. En la segunda reacción para obtener el grupo cloruro de sulfonilo se observó que a pesar de prolongarse el tiempo de reacción para que se consumiera por completo la materia prima, no procedía la reacción por completo, además de esto, al transcurrir más el tiempo a temperaturas altas, el reactivo que funcionaba como disolvente para el medio se consumía y se formaba un sólido pastoso, por lo cual, prolongar más el tiempo de reacción solo ocasionaba que se carbonizara la mezcla de reacción, debido a esto no fue posible obtener un compuesto puro. Como una prueba experimental, el producto obtenido de la reacción anterior se hizo reaccionar para obtener la sulfonamida, pero al obtenerse más de 4 manchas en la ccf, resultó inconveniente para la purificación del compuesto de interés.

Al realizar el experimento de la condensación del ácido *p*-aminobenzoico **3** y el 5-nitrofurfuraldehído **5**, se logró obtener un producto con un rendimiento del 12.82%, esto es un bajo rendimiento, al transcurrir el tiempo, el compuesto **7c** resulta ser muy inestable, formándose inmediatamente impurezas, lo cual hizo imposible la caracterización del producto. La reducción del compuesto **7c** no mostró ninguna modificación comprobada por ccf, por lo cual se determinó que no es posible su reducción con ese reactivo y condiciones. La condensación del ácido *p*-aminobenzoico **3** y el 5-nitrofurfuraldehído **5** se realizó por duplicado con un aumento en las cantidades de reactivos, donde a pesar de la destilaciones realizadas para eliminar el agua producida para que se desplace el equilibrio químico a favor de la formación del producto, no avanzaba más la formación del producto, incluso después de un aumento del tiempo de reacción (32 h), no fue posible obtener un producto puro sin la presencia de materia prima, al hacer esta observación, se piensa que el aumento de una mayor cantidad de agua como producto impide el avance de esta reacción en cierto punto de la reacción química.

Se realizó otro proceso experimental para la obtención de un compuesto con posible actividad que fue una la condensación del ácido *p*-aminobenzoico **3** y el furfuraldehído **6**, a pesar de los procesos de destilación y prolongación del tiempo de reacción, en un punto de la reacción ya no se consumía más la materia prima, esto hizo imposible obtener un compuesto puro para su identificación.

Nuevamente al observar esto podemos determinar que la formación de agua resulta un inconveniente para poder terminar la reacción con la formación completa del producto.

Conclusión

La formación de los compuestos **7a** y **7b** derivados de la condensación de los ácidos 4-amino-3-hidroxinaftaleno-1-sulfónico **1** y ácido 4-amino-6-hidroxinaftaleno-1-sulfónico **2** con 5-nitrofurfuraldehído **5** no fue posible, debido a la inestabilidad de los reactivos y su limitada solubilidad en el medio de reacción.

La propuesta alterna de la ruta de síntesis para obtener la sulfonamida **10** no fue viable debido a la solidificación del medio de la reacción.

Posterior a la formación de los derivados iminicos **7a**, **7b**, **7c** y **7d**, resultaron ser inestables y no se pudieron aislar para su posterior caracterización.

Se debe optimizar el medio de reacción, haciendo énfasis en la resolución en el paso donde la reacción ya no procede, para así poder obtener los nuevos compuestos **8a**, **8b**, **8c**, **8d** y **10**, además se debe optimizar o descubrir nuevas rutas de reacción para la obtención de la sulfonamida **10**.

Con este proyecto se pretende formar antecedentes, además de enriquecer de datos útiles de síntesis, ayudando a la optimización de reacciones químicas y medios de reacción para la síntesis de los nuevos compuestos **8a**, **8b**, **8c**, **8d** y **10**, con ello contribuir a la mejora de los rendimientos y también nuevas propuestas para su obtención.

Perspectivas

Mejorar la metodología para sintetizar los compuestos ácido 4-((furan-2-ilmetil)amino)benzoico **8c** y 4-(((5-nitrofuran-2-il)metil)amino)benzoico **8d**, modificando los disolventes de reacción o adicionando algún catalizador, ya que fue donde se observaron los resultados más prometedores.

Realizar la evaluación biológica de los compuestos sintetizados

Realizar los estudios de acoplamiento molecular (docking) para predecir su mecanismo de acción y proponer nuevas moléculas.

Bibliografía

1. Frearson, J. A., Wyatt, P. G., Gilbert, I. H., & Fairlamb, A. H. (2007). Target assessment for antiparasitic drug discovery. *Trends in parasitology*, 23(12), 589–595.
2. Martínez-Luis, S., Cherigo, L., Higginbotham, S., Arnold, E., Spadafora, C., Ibañez, A., Cubilla-Rios, L. (2011). Screening and evaluation of antiparasitic and in vitro anticancer activities of Panamanian endophytic fungi. *International microbiology : the official journal of the Spanish Society for Microbiology*, 14(2), 95–102.
3. Hiltunen, T., Virta, M., & Laine, A. L. (2017). Antibiotic resistance in the wild: an eco-evolutionary perspective. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 372(17-12).
4. Roca, I., Akova, M., Baquero, F., Carlet, J., Cavaleri, M., Coenen, S., Cohen, J., Findlay, D., Gyssens, I., Heuer, O. E., Kahlmeter, G., Kruse, H., Laxminarayan, R., Liébana, E., López-Cerero, L., MacGowan, A., Martins, M., Rodríguez-Baño, J., Rolain, J. M., Segovia, C., ... Vila, J. (2015). The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New microbes and new infections*, 6, 22–29.
5. Durán L., Franco F., Kravzov J., Viso F., Becerra & J.Frenk J.. (1990). Uso del cuadro básico de medicamentos en el primer nivel de atención. *Salud Pública de México*, 32, 543-551.
6. Aslam, B., Wang, W., Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H., Nisar, M. A., Alvi, R. F., Aslam, M. A., Qamar, M. U., Salamat, M., & Baloch, Z. (2018). Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and drug resistance*, 11, 1645–1658.
7. Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology spectrum*, 4(2), 10-11.
8. Pérez J., Carranza C., Mateos F. (2009). Antiparasitarios. Revisión de los fármacos útiles en el tratamiento de parasitosis clásicas y emergentes. *Quimioter*, 22(2), 93-105.
9. Silva N., Guyatt H., Bundy D. Antihelminths - a comparative review of their clinical pharmacology. *Drugs*. 1997;53(5):769–788.
10. Frearson, J. A., Wyatt, P. G., Gilbert, I. H., & Fairlamb, A. H. (2007). Target assessment for antiparasitic drug discovery. *Trends in parasitology*, 23(12), 589–595.
11. Osei, E., Kwain, S., Mawuli, G. T., Anang, A. K., Owusu, K. B., Camas, M., Kyeremeh, K. (2018). Paenidigymycin A, Potent Antiparasitic Imidazole Alkaloid from the Ghanaian *Paenibacillus* sp. DE2SH. *Marine drugs*, 17(1), 9.
12. Organización Mundial de la Salud. (2015). Cáncer datos y cifras. 18/10/2018, de OMS Sitio web: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
13. Mohar-Betancourt, A., Reynoso-Noverón, N., Armas-Texta, D., Gutiérrez-Delgado, C., & Torres-Domínguez, J. A. (2017). Cancer Trends in Mexico: Essential Data for the Creation and Follow-Up of Public Policies. *Journal of Global Oncology*, 3(6), 740–748.
14. Pollock R., Weichselbaum y Kufe R.. (2003). *Cancer medicine*. EUA. Texas: Department of Radiation and Cellular Oncology, University of Chicago Hospital.
15. NIH. (2018). Quimioterapia. 18/10/2018, de Instituto Nacional del Cancer Sitio web:<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia>.

16. Sun, J., Wei, Q., Zhou, Y., Wang, J., Liu, Q., & Xu, H. (2017). A systematic analysis of FDA-approved anticancer drugs. *BMC systems biology*, 11(Suppl 5), 87.
17. Ali, I., Lone, M. N., & Aboul-Enein, H. Y. (2017). Imidazoles as potential anticancer agents. *MedChemComm*, 8(9), 1742–1773.
18. Silva C., Silva D., Modolo L., Alves R., Resende M. y Martins C.. (2011). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research*, 2, 1-8.
19. Chakraborti A., Bhagat S. and Rudrawar S.. (2004). Magnesium perchlorate as an efficient catalyst for the synthesis of imines and phenylhydrazones. *Elsevier*, 45, 7641–7644.
20. Bakare B.. (2019). Cu(II), Co(II), Ni(II), Mn(II) and Zn(II) Schiff base complexes of 3-hydroxy-4-[N-(2-hydroxynaphthylidene)-amino]-naphthalene-1-sulfonic acid: Synthesis, Spectroscopic, thermal, and antimicrobial studies. *Polish Journal of Chemical Technology*, 21, 26-34.
21. Chaudhuri, S. K., Saha, M., Saha, A., & Bhar, S. (2010). Systematic investigations on the reduction of 4-aryl-4-oxoesters to 1-aryl-1,4-butanediols with methanolic sodium borohydride. *Beilstein journal of organic chemistry*, 6, 748–755.
22. Organic Synthesis. (1941). BENZENESULFONYL CHLORIDE. *Organic Synthesis*, 1, 84 y 21.
23. Boyle J., Oty S., and Sarojini V.. (2012). A Safer and Convenient Synthesis of Sulfathiazole for Undergraduate Organic and Medicinal Chemistry Classes. *Journal of chemical education*, 89, 141-143.
24. Fernandes, S. D., Porta, R., Barrulas, P. C., Puglisi, A., Burke, A. J., & Benaglia, M. (2016). Stereoselective Reduction of Imines with Trichlorosilane Using Solid-Supported Chiral Picolinamides. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(9), 1182.
25. Nolin, K. A., Ahn, R. W., Kobayashi, Y., Kennedy-Smith, J. J., & Toste, F. D. (2010). Enantioselective reduction of ketones and imines catalyzed by (CN-box)Re(V)-oxo complexes. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 16(31), 9555–9562.
26. Ranu B., Sarkar A. & Majee A.. (1997). Reduction of Imines with Zinc Borohydride Supported on Silica Gel. Highly Stereoselective Synthesis of Substituted Cyclohexylamines. *ACS Publications*, 62, 1841–1842.

Ciudad de México a 22 de febrero de 2021

A quien corresponda:

Por medio de la presente me permito comunicar que el presente informe de servicio social: "Síntesis de derivados de ácido sulfónico y ácido *p*-aminobenzoico con posible actividad antiparasitaria, anticancerígena o antibacteriana," realizado por la alumna Alexis González Santiago con número de matrícula 2152029637, fue revisado y cuenta con mi aprobación para solicitar la liberación de su servicio social y proceder con los trámites correspondientes.

Reciba un cordial saludo

Atentamente:



Dr. Carlos Alberto Méndez Cuesta

Asesor interno