

CARRERA DEL INVESTIGADOR CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO

Informe Científico¹

PERIODO ²: 2012-2013

1. DATOS PERSONALES

APELLIDO: Faraoni

NOMBRES: María Belén

Dirección Particular: Calle: N°:

Localidad: Bahía Blanca CP: 8000 Tel:

Dirección electrónica: bfaraoni@criba.edu.ar

2. TEMA DE INVESTIGACION

"Triterpenos de Origen Natural y Derivados Sintéticos Biológicamente Activos"

3. DATOS RELATIVOS A INGRESO Y PROMOCIONES EN LA CARRERA

INGRESO: Categoría: Inv. Adjunto con Director Fecha: 08/09/2009

ACTUAL: Categoría: Inv. Adjunto con Director desde fecha: 08/09/2009

4. INSTITUCION DONDE DESARROLLA LA TAREA

Universidad y/o Centro: Universidad Nacional del Sur

Facultad: ---

Departamento: de Química

Cátedra: Química Orgánica

Otros: Instituto de Química del Sur (INQUISUR)

Dirección: Calle: Av. Alem N°: 1253

Localidad: B. Blanca CP: 8000 Tel: 0291-4595100

Cargo que ocupa: Profesora Adjunta con dedicación exclusiva

5. DIRECTOR DE TRABAJOS. (En el caso que corresponda)

Apellido y Nombres: Podestá, Julio César

Dirección Particular: Calle: N°:

Localidad: B. Blanca CP: 8000 Tel:

Dirección electrónica: jpodesta@criba.edu.ar

.....
Firma del Director (si corresponde)

.....
Firma del Investigador

¹ Art. 11; Inc. "e"; Ley 9688 (Carrera del Investigador Científico y Tecnológico).

² El informe deberá referenciar a años calendarios completos. Ej.: en el año 2014 deberá informar sobre la actividad del período 1°-01-2012 al 31-12-2013, para las presentaciones bianuales.

6. EXPOSICION SINTETICA DE LA LABOR DESARROLLADA EN EL PERIODO.

Debe exponerse, en no más de una página, la orientación impuesta a los trabajos, técnicas y métodos empleados, principales resultados obtenidos y dificultades encontradas en el plano científico y material. Si corresponde, explicita la importancia de sus trabajos con relación a los intereses de la Provincia.

Desarrollado en hoja adjunta.

7. TRABAJOS DE INVESTIGACION REALIZADOS O PUBLICADOS EN ESTE PERIODO.

7.1 PUBLICACIONES. *Debe hacer referencia exclusivamente a aquellas publicaciones en las que haya hecho explícita mención de su calidad de Investigador de la CIC (Ver instructivo para la publicación de trabajos, comunicaciones, tesis, etc.). Toda publicación donde no figure dicha mención no debe ser adjuntada porque no será tomada en consideración. A cada publicación, asignarle un número e indicar el nombre de los autores en el mismo orden que figuran en ella, lugar donde fue publicada, volumen, página y año. A continuación, transcribir el resumen (abstract) tal como aparece en la publicación. La copia en papel de cada publicación se presentará por separado. Para cada publicación, el investigador deberá, además, aclarar el tipo o grado de participación que le cupo en el desarrollo del trabajo y, para aquellas en las que considere que ha hecho una contribución de importancia, deberá escribir una breve justificación.*

1- "Pt-based chiral organotin modified heterogeneous catalysts for the enantioselective hydrogenation of 3,4-hexanedione". Virginia Vetere, María B. Faraoni, Julio C. Podestá, Mónica L. Casella, *Applied Catalysis A: General*, 445–446, 209– 214, **2012**. Elsevier B.V., Holanda. ISSN: 0926-860X. IF: 3.410 (2012).

Abstract: In this paper we have studied the liquid-phase enantioselective hydrogenation of 3,4-hexanedione using Pt-based catalysts, modified with chiral organotin compounds derived from the (-)-menthyl group: (-)-Pt-MenSnBu₃ and (-)-Men₃Sn-Sn(-)-Men₃. The organotin chiral modifiers were carefully synthesized and characterized in order to obtain optically pure compounds.

The catalysts were prepared through a controlled surface reaction between the supported transition metal and the organometallic compound, using techniques derived from Surface Organometallic Chemistry on Metals (SOMC/M). The organobimetallic catalytic systems were found to be active and enantioselective in the hydrogenation of 3,4-hexanedione, yielding an enantiomeric excess of 25–27% for 4-hydroxy-3-hexanone.

En esta publicación, que corresponde a un trabajo en colaboración, sintetice los compuestos organoestánicos enantioméricamente puros, los purifiqué de la mezcla de reacción y realicé la caracterización completa a través de espectroscopía de ¹H y ¹³C-RMN.

2- "Natural AChE inhibitors from plants and their contribution to Alzheimer's disease therapy". Ana Paula Murray, María Belén Faraoni, María Julia Castro, Natalia Paola Alza, Valeria Cavallaro, *Current Neuropharmacology*, 11, (4), 388-413, **2013**. Bentham Science, ISSN: 1570-159X. IF: 2.031 (2012).

Abstract: As acetylcholinesterase (AChE) inhibitors are an important therapeutic strategy in Alzheimer's disease, efforts are being made in search of new molecules

with anti-AChE activity. The fact that naturally-occurring compounds from plants are considered to be a potential source of new inhibitors has led to the discovery of an important number of secondary metabolites and plant extracts with the ability of inhibiting the enzyme AChE, which, according to the cholinergic hypothesis, increases the levels of the neurotransmitter acetylcholine in the brain, thus improving cholinergic functions in patients with Alzheimer's disease and alleviating the symptoms of this neurological disorder. This review summarizes a total of 128 studies which correspond to the most relevant research work published during 2006-2012 (1st semester) on plant-derived compounds, plant extracts and essential oils found to elicit AChE inhibition.

En este review realicé la búsqueda bibliográfica correspondiente a los años 2010-2012 y armé la Tabla 1, correspondiente a la actividad inhibitoria de AChE de extractos, fracciones y aceites esenciales de las familias de plantas estudiadas.

7.2 TRABAJOS EN PRENSA Y/O ACEPTADOS PARA SU PUBLICACIÓN. *Debe hacer referencia exclusivamente a aquellos trabajos en los que haya hecho explícita mención de su calidad de Investigador de la CIC (Ver instructivo para la publicación de trabajos, comunicaciones, tesis, etc.). Todo trabajo donde no figure dicha mención no debe ser adjuntado porque no será tomado en consideración. A cada trabajo, asignarle un número e indicar el nombre de los autores en el mismo orden en que figurarán en la publicación y el lugar donde será publicado. A continuación, transcribir el resumen (abstract) tal como aparecerá en la publicación. La versión completa de cada trabajo se presentará en papel, por separado, juntamente con la constancia de aceptación. En cada trabajo, el investigador deberá aclarar el tipo o grado de participación que le cupo en el desarrollo del mismo y, para aquellos en los que considere que ha hecho una contribución de importancia, deberá escribir una breve justificación.*

3- "Preparation, anticholinesterase activity and molecular docking of new lupane derivatives", María Julia Castro, Victoria Richmond, Carmen Romero, Marta S. Maier, Ana Estévez-Braun, Ángel G. Ravelo, María Belén Faraoni, Ana Paula Murray, *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, **en prensa**, Elsevier, E.E.U.U. ISSN: 0968-0896. IF: 2.903 (2012).

Abstract: A set of twenty one lupane derivatives (**2–22**) was prepared from the natural triterpenoid calenduladiol (**1**) by transformations on the hydroxyl groups at C-3 and C-16, and also on the isopropenyl moiety. The derivatives were tested for their inhibitory activity against acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) and some structure–activity relationships were outlined with the aid of enzyme kinetic studies and docking modelization. The most active compound resulted to be 3,16,30-trioxolup-20(29)-ene (**22**), with an IC₅₀ value of 21.5 µM for butyrylcholinesterase, which revealed a selective inhibitor profile towards this enzyme.

En este trabajo estuve a cargo, junto con la Dra Murray, de la dirección del mismo y llevé a cabo la revisión de la elucidación estructural de los compuestos obtenidos.

7.3 TRABAJOS ENVIADOS Y AUN NO ACEPTADOS PARA SU PUBLICACION. *Incluir un resumen de no más de 200 palabras de cada trabajo, indicando el lugar al que han sido enviados. Adjuntar copia de los manuscritos.*

7.4 TRABAJOS TERMINADOS Y AUN NO ENVIADOS PARA SU PUBLICACION. *Incluir un resumen de no más de 200 palabras de cada trabajo.*

"PtGe chiral catalysts to be used in enantioselective hydrogenation of 3,4-hexanedione", Virginia Vetere, María Belén Faraoni, Julio César Podestá, Mónica Laura Casella.

Abstract: This work reports the synthesis of PtGe chiral catalysts using organogermanium compounds containing (-)-menthyl group as substituents. Chiral inducers were carefully synthesized and characterized in order to obtain optically pure compounds.

PtGe catalysts were prepared through a controlled surface reaction between the supported transition metal and the organometallic compound. This technique leads to reproducible and well defined phases. The catalysts were employed in the liquid phase enantioselective hydrogenation of 3,4-hexanedione.

The systems obtained were active (95% conversion) and enantioselective (enantiomeric excess of 25% for 4-hydroxy-3-hexanone and 10% for 3,4-hexanediol). These results are very encouraging as they are comparable to those obtained previously by our group with similar PtSn catalysts and to those reported for classical systems Pt/cinchonidine systems.

Organogermanium compounds presented here have advantages over their analogs tin, mainly due to their greater stability and non-toxicity.

7.5 COMUNICACIONES. *Incluir únicamente un listado y acompañar copia en papel de cada una. (No consignar los trabajos anotados en los subtítulos anteriores).*

Trabajos Publicados como Actas - Proceedings de Congresos:

1- "Análogos de un triterpeno lupano de origen natural como inhibidores de ACE"; M. Julia Castro, Ana Estévez Braun, Ángel G. Ravelo, A. Paula Murray, M. Belén Faraoni. *III Congreso Iberoamericano de Fitoterapia, 2012*, Foz de Iguazú, Brasil. Trabajo publicado en la *Revista de Fitoterapia 2012* (España), 12, (S1), página 115 (PO 57). ISSN: 1576-0952. (www.fitoterapia.net/revista/revista_sumarios.php).

2- "Productos naturales para el diseño de compuestos líderes con utilidad en la enfermedad de Alzheimer"; M. Julia Castro, Ana Estévez Braun, Ángel G. Ravelo, A. Paula Murray, M. Belén Faraoni. *III Congreso Iberoamericano de Fitoterapia, 2012*, Foz de Iguazú, Brasil. Trabajo publicado en la *Revista de Fitoterapia 2012* (España), 12, (S1), página 55 (CO 13). ISSN: 1576-0952.

3- "Catalizadores Quirales PtGe. Su empleo en la hidrogenación enantioselectiva de 3,4 hexanodiona"; Virginia Vetere, María B. Faraoni, Julio C. Podestá, Mónica L. Casella, *Actas del 17º Congreso Brasileño de Catálisis y VII Congreso de Catálisis del Mercosur, 2013*, Gramado, Brasil. Trabajo completo de 6 páginas.

4- "Synthesis of 3,16,30-trioxolup-20(29)-ene, a selective butyrylcholinesterase inhibitor, from a natural triterpene"; M. Julia Castro, Ana Estévez Braun, Ángel G. Ravelo, A. Paula Murray, M. Belén Faraoni, *In Proceedings of the 17th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem.*, 1-30 November **2013**; Sciforum Electronic Conference Series, Vol. 17, 2013, b009; doi:10.3390/ecsoc-17-b009 (<http://www.sciforum.net/conference/ecsoc-17/paper/2244>). Trabajo completo de 4 páginas.

Trabajos Presentados en Congresos Nacionales y/o Internacionales:

5- 15th International Congress on Catalysis 2012; Munich, Alemania; **01-06 de Julio de 2012**; "Enantioselective hydrogenation of acetophenone with organogermanium-

modified chiral heterogeneous catalysts". Virginia Vetere, María B. Faraoni, Julio C. Podestá, Mónica L. Casella, (Póster).

6- XIX Simposio Nacional de Química Orgánica (Sociedad Argentina de Investigaciones en Química Orgánica, SAIQO); Mar del Plata, Buenos Aires; **16-19 de Noviembre de 2013**; "Relación estructura-actividad de Triterpenoides Semisintéticos tipo Lupano", M. Julia Castro, M. Belén Faraoni, A. Paula Murray. Libro de Resúmenes, 2013: página 193 (PN-15), ISSN: 2347-0267 (Póster).

7.6 INFORMES Y MEMORIAS TECNICAS. *Incluir un listado y acompañar copia en papel de cada uno o referencia de la labor y del lugar de consulta cuando corresponda.*

8. TRABAJOS DE DESARROLLO DE TECNOLOGÍAS.

8.1 DESARROLLOS TECNOLÓGICOS. *Describir la naturaleza de la innovación o mejora alcanzada, si se trata de una innovación a nivel regional, nacional o internacional, con qué financiamiento se ha realizado, su utilización potencial o actual por parte de empresas u otras entidades, incidencia en el mercado y niveles de facturación del respectivo producto o servicio y toda otra información conducente a demostrar la relevancia de la tecnología desarrollada.*

8.2 PATENTES O EQUIVALENTES. *Indicar los datos del registro, si han sido vendidos o licenciados los derechos y todo otro dato que permita evaluar su relevancia.*

8.3 PROYECTOS POTENCIALMENTE TRANSFERIBLES, NO CONCLUIDOS Y QUE ESTAN EN DESARROLLO. *Describir objetivos perseguidos, breve reseña de la labor realizada y grado de avance. Detallar instituciones, empresas y/o organismos solicitantes.*

8.4 OTRAS ACTIVIDADES TECNOLÓGICAS CUYOS RESULTADOS NO SEAN PUBLICABLES *(desarrollo de equipamientos, montajes de laboratorios, etc.).*

8.5 Sugiera nombres (e informe las direcciones) de las personas de la actividad privada y/o pública que conocen su trabajo y que pueden opinar sobre la relevancia y el impacto económico y/o social de la/s tecnología/s desarrollada/s.

9. SERVICIOS TECNOLÓGICOS. *Indicar qué tipo de servicios ha realizado, el grado de complejidad de los mismos, qué porcentaje aproximado de su tiempo le demandan y los montos de facturación.*

10. PUBLICACIONES Y DESARROLLOS EN:

10.1 DOCENCIA

10.2 DIVULGACIÓN

11. DIRECCION DE BECARIOS Y/O INVESTIGADORES. *Indicar nombres de los dirigidos, Instituciones de dependencia, temas de investigación y períodos.*

1- Becaria Farm. María Julia Castro

a) Dirección de Beca de Estudio otorgada por la Comisión de Investigaciones Científicas de la Pcia de Buenos Aires (CIC), desde el **01/04/2009** hasta el **31/03/2011** para realizar trabajos de investigación en el Instituto de Química del Sur (INQUISUR). Co-Directora: Dra. Ana Paula Murray. Tema: "Síntesis de derivados terpenoides con potencial actividad inhibidora de AChE".

b) Dirección de Beca interna de postgrado tipo I otorgada por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) desde el **1/04/2011** hasta el **31/03/2014** para realizar su tesis doctoral en el Instituto de Química del Sur (INQUISUR). Tema: "Síntesis de derivados terpenoides con potencial actividad inhibidora de AChE".

c) Dirección de Beca interna de postgrado tipo II otorgada por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) desde el **1/04/2014** hasta el **31/03/2016** para finalizar su tesis doctoral en el Instituto de Química del Sur (INQUISUR). Tema: "Síntesis de derivados terpenoides con potencial actividad inhibidora de AChE".

2- Becaria alumna de Farmacia Natalia P. López

Dirección de Beca de Entrenamiento para Alumnos Universitarios de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Pcia de Buenos Aires (CIC), **01/10/2013– 30/09/2014**.

Tema: "Síntesis de Derivados de Calenduladiol como Inhibidores de Acetilcolinesterasa".

12. DIRECCION DE TESIS. *Indicar nombres de los dirigidos y temas desarrollados y aclarar si las tesis son de maestría o de doctorado y si están en ejecución o han sido defendidas; en este último caso citar fecha.*

1- Becaria Farm. María Julia Castro

Dirección de su Tesis Doctoral, que actualmente se encuentra en etapa de redacción. Ingreso en el Doctorado en Química de la UNS: Diciembre de 2009 (Exp. N°: 392/2010).

Co-Directora: Dra. Ana Paula Murray.

Tema: "Síntesis de derivados terpenoides con potencial actividad inhibidora de AChE".

2- Alumna de Lic. en Química Janeth Soto

Dirección de su Tesina de Grado, realizada en el INQUISUR, **02/05/11- 01/03/12**. Fecha de Defensa: **27/03/2012**.

Tema: "Obtención y optimización de la extracción de calenduladiol a partir de Chuquiraga erinacea subsp. erinacea. Síntesis de derivados del calenduladiol para la obtención de inhbidores de ACE".

13. PARTICIPACION EN REUNIONES CIENTIFICAS. *Indicar la denominación, lugar y fecha de realización, tipo de participación que le cupo, títulos de los trabajos o comunicaciones presentadas y autores de los mismos.*

1- Primer Congreso Internacional Científico y Tecnológico de la Provincia de Buenos Aires (CIC), **19-20 de Septiembre de 2013**, La Plata, Buenos Aires. Participación: asistente, invitada por la CIC.

2- XIX Simposio Nacional de Química Orgánica (SAIQO), **16-19 de Noviembre de 2013**, Mar del Plata, Buenos Aires. Participación: presentación de poster, "Relación estructura-actividad de Triterpenoides Semisintéticos tipo Lupano", M. Julia Castro, M. Belén Faraoni, A. Paula Murray.

14. CURSOS DE PERFECCIONAMIENTO, VIAJES DE ESTUDIO, ETC. Señalar características del curso o motivo del viaje, período, instituciones visitadas, etc.

1- "Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C aplicada a la determinación de estructuras de moléculas orgánicas", curso (40 horas) dictado por el Dr. Roberto Gil, de la Universidad Carnegie Mellon, Pittsburgh, Pensilvania, Estados Unidos, **05/07/13**, Universidad Nacional del Sur, en carácter de asistente.

15. SUBSIDIOS RECIBIDOS EN EL PERIODO. Indicar institución otorgante, fines de los mismos y montos recibidos.

1- "Análogos de Triterpenos de Origen Natural como Inhibidores de Acetilcolinesterasa". Subsidio Institucional para Investigadores CIC otorgado por la Comisión de Investigaciones Científicas (**18/06/2012- 17/06/2014**).

Participación: Directora.

Monto Financiado: \$ 5.600 (año 2012, Resolución N° 2410/12)

Monto Financiado: \$ 6.000 (año 2013, Resolución N° 243/13)

2- "Productos Naturales y Derivados Sintéticos Biológicamente Activos".

Subsidio PGI 24/Q042, otorgado por la Universidad Nacional del Sur (**01/01/2011- 31/12/2014**).

Participación: Co-directora.

Monto Financiado: \$15.156 hasta el presente.

3- "Inhibidores de Colinesterasa de Origen Natural y Derivados Sintéticos".

Subsidio PICT 0765, otorgado por la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (**01/01/2012- 31/12/2014**).

Participación: Miembro Integrante de Grupo Responsable.

Monto Financiado: \$ \$52.249,60 hasta el presente (total: \$ 120.000)

4- Subsidio para la Asistencia a Reuniones Científicas y Tecnológicas (Resolución N° 1386/13) otorgado por la Comisión de Investigaciones Científicas (**15/07/2013**) para asistir al XIX Simposio Nacional de Química Orgánica realizado en Mar del Plata, Buenos Aires (16/11/2013-19/11/2013).

Monto Financiado: \$ 2.000

16. OTRAS FUENTES DE FINANCIAMIENTO. Describir la naturaleza de los contratos con empresas y/o organismos públicos.

17. DISTINCIONES O PREMIOS OBTENIDOS EN EL PERIODO.

18. ACTUACION EN ORGANISMOS DE PLANEAMIENTO, PROMOCION O EJECUCION CIENTIFICA Y TECNOLÓGICA. Indicar las principales gestiones realizadas durante el período y porcentaje aproximado de su tiempo que ha utilizado.

19. TAREAS DOCENTES DESARROLLADAS EN EL PERIODO. Indicar el porcentaje aproximado de su tiempo que le han demandado.

- A cargo de la asignatura Química Orgánica II (comisión 1) de la carrera de Bioquímica durante el primer cuatrimestre del año, a partir de 2009.

- A cargo de la asignatura Química Orgánica II (comisión 4) de la carrera de Farmacia durante el segundo cuatrimestre del año, a partir de 2009.
La tarea docente me demanda aproximadamente un 25% de mi jornada de trabajo.

20. OTROS ELEMENTOS DE JUICIO NO CONTEMPLADOS EN LOS TÍTULOS ANTERIORES. *Bajo este punto se indicará todo lo que se considere de interés para la evaluación de la tarea cumplida en el período.*

Actuación como evaluador

- Revisor de *Food & Function*, Associate Editor: Dr. Cesar Fraga. Royal Society of Chemistry, Thomas Graham House, Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0WF.

Actividades de Gestión

- Miembro Titular de la Comisión de Planeamiento Presupuestario del Consejo Departamental de Química de la UNS desde **Abril de 2011** hasta **Marzo de 2013**.
- Miembro Titular de la Comisión de Infraestructura del Departamento de Química de la UNS desde **Abril de 2013** hasta **Marzo de 2015**.
- Coordinadora Suplente del Area II (Química Orgánica) del Departamento de Química de la UNS desde **Abril de 2013** hasta **Marzo de 2015**.
- Miembro de la Comisión de Espacios Físicos del INQUISUR (Instituto Químico del Sur), Conicet, UNS, desde **Junio de 2013**.

Otros Antecedentes

- Socio activo de la Sociedad Argentina de Investigaciones en Química Orgánica (SAIQO), **desde el año 1991**.
- Participación, **desde el año 1997** en la "Muestra Informativa de Carreras de Nivel Superior de Bahía Blanca", organizada por la UNS.
- Miembro del Consejo Profesional de Química de la Provincia de Buenos Aires, **desde el año 2008**.
- Miembro Titular de Concursos Docentes de la UNS **desde el año 2006**.

21. TÍTULO Y PLAN DE TRABAJO A REALIZAR EN EL PROXIMO PERIODO. *Desarrollar en no más de 3 páginas. Si corresponde, explicita la importancia de sus trabajos con relación a los intereses de la Provincia.*

Desarrollado en hoja adjunta

Condiciones de la presentación:

- A. El Informe Científico deberá presentarse dentro de una carpeta, con la documentación abrochada y en cuyo rótulo figure el Apellido y Nombre del Investigador, la que deberá incluir:
- Una copia en papel A-4 (puntos 1 al 21).
 - Las copias de publicaciones y toda otra documentación respaldatoria, en otra carpeta o caja, en cuyo rótulo se consignará el apellido y nombres del investigador y la leyenda "Informe Científico Período".
 - Informe del Director de tareas (en los casos que corresponda), en sobre cerrado.
- B. Envío por correo electrónico:
- Se deberá remitir por correo electrónico a la siguiente dirección: infinvest@cic.gba.gob.ar (puntos 1 al 21), en formato .doc zipeado, configurado para papel A-4 y libre de virus.

- b. En el mismo correo electrónico referido en el punto a), se deberá incluir como un segundo documento un currículum resumido (no más de dos páginas A4), consignando apellido y nombres, disciplina de investigación, trabajos publicados en el período informado (con las direcciones de Internet de las respectivas revistas) y un resumen del proyecto de investigación en no más de 250 palabras, incluyendo palabras clave.

C. Sistema SIBIPA:

- a. Se deberá petitionar el informe en la modalidad on line, desde el sitio web de la CIC, sistema SIBIPA (ver instructivo).

Nota: El Investigador que desee ser considerado a los fines de una promoción, deberá solicitarlo en el formulario correspondiente, en los períodos que se establezcan en los cronogramas anuales.