

Programa Universitario de Investigación en Ciencias Básicas  
(nombre del programa universitario de investigación de la Digi)

Aplicación de herramientas de elucidación estructural computacionales empíricas y química  
cuántica para validación estructural: revisión de estructura de Corozina A

nombre del proyecto de investigación

4.8.58.0.89

Partida presupuestaria

AP24CU

código del proyecto de investigación

Instituto de Investigaciones del Cunzac (IICUNZAC), Centro Universitario de Zacapa (Cunzac)

unidad académica o centro no adscrito a unidad académica avaladora

Dra. Lucía Nitsch

Aux. Marta Espinoza Siramagua

nombre del coordinador del proyecto y equipo de investigación contratado por Digi

Zacapa, 16/02/2022.

lugar y fecha de presentación del informe final dd/mm/año

## Contraportada (reverso de la portada)

### Autoridades

Dra. Alice Burgos Paniagua  
Directora General de Investigación

Ing. Agr. MARN Julio Rufino Salazar  
Coordinador General de Programas

Dr. Manuel Barrios  
Coordinador del Programa de Investigación

### Autores

Dra. Lucía Nitsch-Velásquez  
Marta Espinoza Siramagua

Universidad de San Carlos de Guatemala, Dirección General de Investigación (Digi), 2022. El contenido de este informe de investigación es responsabilidad exclusiva de sus autores.

Esta investigación fue cofinanciada con recursos del Fondo de Investigación de la Digi de la Universidad de San Carlos de Guatemala a través de la partida presupuestaria 4.8.58.0.89 con código AP24CU en el Programa Universitario de Investigación en Ciencias Básicas.

Los autores son responsables del contenido, de las condiciones éticas y legales de la investigación desarrollada.



Universidad de San Carlos de Guatemala  
Dirección General de Investigación



**Formato de informe final (cuerpo del documento)**



## Índice general

<b>2. Resumen y palabras claves .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Introducción .....</b>	<b>9</b>
<b>4. Planteamiento del problema .....</b>	<b>10</b>
<b>5. Delimitación en tiempo y espacio.....</b>	<b>11</b>
5.1 Delimitación en tiempo.....	11
5.2 Delimitación espacial.....	12
<b>6. Marco teórico .....</b>	<b>12</b>
6.1. Resistencia bacteriana .....	12
6.2. Bioprospección.....	12
6.3. <i>Attalea cohune</i> .....	13
6.4. Elucidación estructural con herramientas experimentales .....	13
6.4.1. Espectrometría de masas de alta resolución (HR-MS, por sus siglas en inglés).....	13
6.4.2. Resonancia magnética nuclear mono y bidimensional (H-RMN y H/C-RMN) .....	13
6.4.3. Espectroscopia vibracional en infra rojo por Transformada de Fourier (FT-IR, por sus siglas en inglés).....	14
6.4.4. Rotación molar .....	14
6.4.5. Modelado computacional: <i>Ab initio</i> y Chemdraw ®.....	14
<b>7. Estado del arte.....</b>	<b>15</b>
7.1. Efectos sinérgicos de productos naturales con antibióticos disponibles comercialmente. ..	15
7.2. <i>Corozina A</i> .....	15
7.3. Elucidación estructural computacionalmente asistida con sinergia de cálculos DFT (CASE, por sus siglas en inglés) .....	16
<b>8. Objetivos (generales y específicos aprobados en la propuesta) .....</b>	<b>17</b>
<b>9. Hipótesis .....</b>	<b>18</b>
<b>10. Materiales y métodos.....</b>	<b>18</b>
10.1. Enfoque de la investigación.....	18

# Informe final proyecto de investigación 2022

Dirección General de Investigación –DIGI-

10.2. Métodos.....	18
10.2.1. Análisis experimental del extracto de corozo .....	18
10.2.2. Análisis computacional del candidato estructural principal de la corozina A.....	19
10.2.3. Revisión de la asignación de la estructura de la Corozina A aplicando herramientas de elucidación estructural asistida computacionalmente .....	20
10.2.4. Revisión bibliográfica de uso de frutos y flores de palmas. ....	20
<b>11. Resultados y discusión.....</b>	<b>20</b>
11.1. Extracción de corozina A.....	20
11.2. Avances en la elucidación estructural de la corozina A .....	21
11.3. Revisión de literatura sobre el uso de flores y frutos de otras palmas .....	34
11.4. Conclusiones y trabajo a futuro.....	38
<b>12. Referencias .....</b>	<b>38</b>
<b>13. Apéndice .....</b>	<b>42</b>
Apéndice A: Fotografías e imágenes complementarias.....	42
Apéndice B: Protocolo para la determinación de rotación molar .....	47
<b>14. Aspectos éticos y legales (no aplica).....</b>	<b>48</b>
<b>15. Vinculación .....</b>	<b>49</b>
15.1. Agradecimientos.....	49
<b>16. Estrategia de difusión, divulgación y protección intelectual.....</b>	<b>49</b>
16.1 Manuscrito de artículo a enviar a revista indexada, .....	50
16.2. Aplicación a congreso .....	50
<b>17. Aporte de la propuesta de investigación a los ODS.....</b>	<b>52</b>
<b>18. Orden de pago final (incluir únicamente al personal con contrato vigente) .....</b>	<b>52</b>
<b>19. Declaración del Coordinador(a) del proyecto de investigación .....</b>	<b>53</b>
<b>20. Aval del Director(a) del instituto, centro o departamento de investigación o Coordinador de investigación del centro regional universitario.....</b>	<b>53</b>
<b>21. Visado de la Dirección General de Investigación .....</b>	<b>54</b>

## Índice de Figuras

Figura No. 1. Espectros H-NMR y FT-IR, y principal candidato estructural de la Corozina A.....	11
Figura No. 2. Espectro H-NMR experimental y simulación por DFT (VWN/Dz//VWN/Dz) del candidato estructural secundario.....	11
Figura No. 3. Estructura propuesta de la corozina A.....	16
Figura No. 4. Cromóforo de corozina A.....	22
Figura No. 5. Estructuras de candidatos estructurales más probables de corozina A.....	23
Figura No. 6. Espectros IR obtenidos experimentalmente de la sustancia llamada Corozina A y los modelados computacionalmente de sus candidatos estructurales CD#48b y CD#449 utilizando DFT. ....	24
Figura No. 7. Puntos de variación estructural de la corozina A propuestos para exploración por modelos de ChemDraw®.....	26
Figura No. 8. Exploración de variaciones estructurales de la Corozina A propuestas para análisis por modelos de <sup>1</sup> H-HNMR empíricos obtenidos con ChemDraw ®.....	27
Figura No. 9. Exploración de variaciones estructurales de la Corozina A propuestas para análisis por modelos de <sup>1</sup> H-HNMR empíricos obtenidos con ChemDraw ®.....	27
Figura No. 10. Exploración de la posición del protón en carbonos terciarios del hexaciclo del cromóforo de Corozina A, CE#449 y CE#450.....	28
Figura No. 11. Espectros de <sup>1</sup> H-NMR de los conformeros #CE449b y #CE449c.....	29
Figura No. 12. Espectros de <sup>1</sup> H-NMR de los conformeros #CE449 y #CE449c.....	30
Figura No. 13. Asignación preliminar de los espectros de <sup>1</sup> H-NMR de los conformeros CE#449 y CE#449c.....	31
Figura No. 14. Modelado computacional del espectro de dicroísmo circular óptico del candidato estructural de Corozina A.....	32
Figura No. 15. Bráctea de A. cohune, longitud aproximada de 1.2m.....	42
Figura No. 16. Inflorescencias de A. cohune dentro de la bráctea.....	42
Figura No. 17. Inflorescencias masculinas y femeninas de la palma de corozo A. cohune dentro de la bráctea.....	43
Figura No. 18. Inflorescencias masculinas y femeninas de la palma de corozo A. cohune.....	43

Figura No. 19. Inflorescencias masculinas de corozo extraídas con acetato de etilo. Sistema de filtración. Método A.....	44
Figura No. 20. Extracto etanólico de inflorescencias masculinas de corozo, fracción de corozina A. Método A.....	44
Figura No. 21. Extractos acetónicos de las inflorescencias masculinas de corozo. Nótese el color amarillo característico de corozina A. Método B. ....	44
Figura No. 22. Proceso de extracción de corozina A y comparación de espectros experimentales....	45
Figura No. 23. Comparación de espectros IR experimental y modelado computacionalmente en este estudio para el candidato estructural CE#449. ....	45
Figura No. 24. Comparación de espectros <sup>1</sup> H-NMR experimental y modelados computacionalmente en este estudio para el candidato estructural CE#449.....	46
Figura No. 25. Resumen gráfico enviado para presentación al congreso de la American Chemical Society, Otoño 2023.....	51
Figura No. 26. Envío de aplicación a congreso de la American Chemical Society, Otoño 2023.....	51

## Índice de Tablas

Tabla No. 1. Determinación del ángulo de rotación de la muestra presuntamente corozina A. ....	33
Tabla No. 2. Ejemplos de usos de frutos y flores de palmas.....	36
Tabla No. 3. Ejemplos de la composición química de flores y frutos de palmas.....	37

## 2. Resumen y palabras claves

La palma de corozo, *Attalea cohune* (Ac), fue utilizada para una amplia variedad de aplicaciones, especialmente en el lado Atlántico de Meso y Centroamérica. Actualmente se explota para extraer el aceite del coco para los mercados de la cosmética y gourmet, y sus inflorescencias son apreciadas por su aroma característico. Varios de los componentes de Ac han sido caracterizados. Entre ellos se ha encontrado un alcaloide con un potencial nuevo farmacóforo en su estructura. Este compuesto mostró actividad sinérgica con gentamicina cuya estructura aún debía ser verificada. Se realizaron análisis para complementar la elucidación estructural la Corozina A. Se extrajo este componente por ebullición con etanol, evaporación y decantación del extracto, 0.03% de rendimiento de extracción. Se verificó su estructura utilizando datos espectroscópicos experimentales y modelados computacionalmente de IR, <sup>1</sup>H-RMN, actividad óptica. Los cálculos fueron realizados utilizando ChemDraw® a nivel empírico y a nivel *ab initio* DFT LDA/DZ//LDA//DZ. El modelaje computacional incluyó al principal candidato estructural de la Corozina A y al menos dos isómeros de éste. Se estudiaron las conformaciones en fase gaseosa y con solvente explícito. Se encontró coincidencia en los patrones de los espectros experimentales y computacionales, así como en el signo de la actividad óptica, implicando que el enantiómero propuesto coincide con la rotación molar de la muestra. Se verificó la presencia del farmacóforo pentacíclico en las posiciones propuestas, tal que contiene a los grupos oxazonina, pirrol y un derivado de piridona. Quedan pendientes de asignación los grupos metilo del ciclobuteno.

**Palabras clave:** Elucidación estructural asistida por computadora, oxazonina, productos naturales, métodos espectroscópicos, alcaloides, pirrol, piridona

## Abstract and keywords

The corozo palm, *Attalea cohune* (Ac), was used for a wide variety of applications, especially on the Atlantic side of Meso and Central America. It is currently exploited to extract coconut oil for the cosmetic and gourmet markets, and its inflorescences are prized for their characteristic aroma. Several of Ac's components have been characterized. Among them, an alkaloid with a potential new pharmacophore in its structure has been found. This compound showed synergistic activity with gentamicin whose structure had yet to be verified. Analyses were carried out to complement the structural elucidation of Corozine A. This component was extracted by boiling with ethanol, evaporation and decanting of the extract, 0.03% extraction yield. Its structure was verified using experimental spectroscopic data and computationally modeled IR, <sup>1</sup>H-NMR, optical activity data. Computations were performed using ChemDraw® at the empirical level and at the ab initio DFT LDA/DZ//LDA//DZ level. Computational modeling included the main structural candidate Corozine A and at least two isomers of it. Gas-phase and explicit solvent conformations were studied. The patterns of the experimental and computational spectra, as well as the sign of the optical activity, were found to match, implying that the proposed enantiomer matches the sample's molar rotation. The presence of the pentacyclic pharmacophore in the proposed positions was verified, such that it contains the oxazonine, pyrrole and a pyridone derivative groups. The methyl groups of the cyclobutene remain to be assigned.

**Keywords:** Computationally assisted Structural Elucidation-CASE, oxazonine, natural products, spectroscopic methods, alkaloids, pyrrol, pyridone

### 3. Introducción

El desafío de la "era de las bacterias resistentes" y su impacto en la salud y economía mundial ha desencadenado una nueva era de la investigación biomédica. Dando lugar al surgimiento de nuevos enfoques para hacer frente a las infecciones. Por ejemplo técnicas experimentales y normas de administración de antibióticos como lo son la mezcla de antibióticos conocidos con otros fármacos que potencian su actividad. En un punto de vista extremo, una infección común hoy en día podría conducir a la muerte si no se trata bien. Por eso la investigación en esta área debería ser un punto de mira para las políticas sanitarias gubernamentales, como lo está siendo la Organización Mundial de la Salud (OMS). La reactivación de la investigación antimicrobiana ha sido liderada o promovida por la OMS y otras agencias reguladoras, más que por las industrias farmacéuticas. Esos esfuerzos, junto con los científicos interesados -ubicados en todo el mundo, y sobre todo en instituciones académicas, están revitalizando la investigación de los productos naturales como fuentes de compuestos antimicrobianos, acentuadores de actividad antimicrobiana, y estimuladores del sistema inmune contra infecciones microbianas (Nitsch-Velasquez, 2019, ).

Entre las estructuras moleculares de los antimicrobianos comerciales, las estructuras de tipo alcaloide predominan en el espacio químico de los fármacos comerciales, probablemente debido a la reactividad del nitrógeno. El alcaloide Corozina A (Pubchem, 2020) fue aislado de la palma *Attalea cohune*, y mostró efectos sinérgicos en combinación con la gentamicina contra la cepa de USA300 *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina (USA300-MRSA), reduciendo su actividad mínima bactericida a 1/8. Sus características moleculares fueron elucidadas, conteniendo cinco anillos fusionados en una configuración única. Se logró la modelación a nivel empírico utilizando la herramienta de Chemdraw. Sin embargo se requieren más estudios computacionales de mayor grado de exactitud para verificar su estructura.

Para continuar con la bioprospección de la palma *Attalea cohune*, y con el avance de investigación de química medicinal de la Corozina A, es necesario verificar su estructura a través de comparar el espectro experimental y computacional del compuesto aislado según protocolo publicado previamente (Nitsch-Velasquez, 2019), por lo que se plantea el presente proyecto. Teniendo como

objetivo general verificar la estructura del farmacóforo de la Corozina A por herramientas de análisis instrumental y computacional como siguiente fase del desarrollo de un acentuador de la actividad antibiótica de aminoglicósidos, y como objetivos específicos: *i)* Extraer y aislar la Corozina A de inflorescencias masculinas de *Attalea cohune* según protocolo previamente publicado, para su análisis instrumental; *ii)* obtener los espectros experimentales de resonancia magnética nuclear monodimensional de protones (H-RMN) y bidimensional de carbono/hidrógeno (H/C-RMN), infra-rojo (FT-IR), espectrometría de masas de alta resolución (HR-MS) y rotación molar del extracto correspondiente a Corozina A para analizar sus patrones de absorción y asignar grupos funcionales presentes y ausentes en la muestra; *iii)* Obtener los espectros modelados computacionalmente de resonancia magnética nuclear monodimensional de protones, infra-rojo, y rotación molar de al menos un candidato estructural de la Corozina A para analizar sus patrones de absorción y relacionar los grupos funcionales presentes y ausentes en la estructura propuesta (utilizando cálculos *ab initio* Density Functional Theory); *iv)* Comparar los espectros obtenidos experimentalmente y computacionalmente, para verificar la estructura de la corozina A.

Como resultado principal se espera concluir cuál es la estructura de la Corozina A a través de verificar su estructura, lo que abre puertas a continuar el desarrollo de química medicinal de este compuesto y a avanzar hacia una potencial explotación comercial de la palma *Attalea cohune* de manera sostenible.

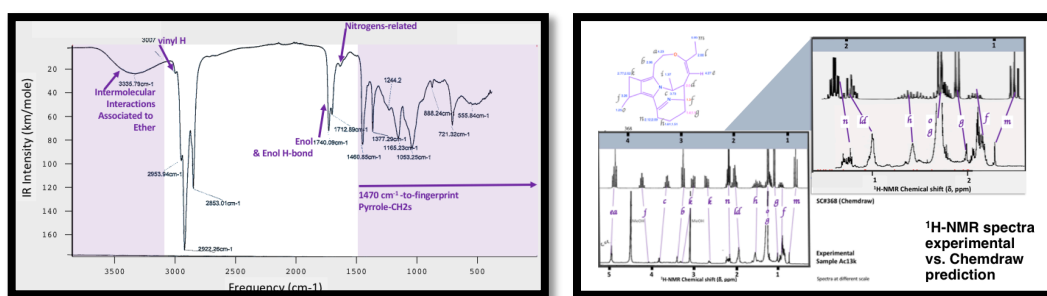
#### 4. Planteamiento del problema

El alcaloide Corozina A (Pubchem, 2020) fue aislado de la palma *Attalea cohune*, y mostró efectos sinérgicos en combinación con la gentamicina contra la cepa de USA300 *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina (USA300-MRSA), reduciendo su actividad mínima bactericida a 1/8. Sus características moleculares fueron elucidadas, conteniendo cinco anillos fusionados en una configuración única. Se logró definir la presencia de cinco anillos fusionados a través del análisis estructural asistido por computadora, a través de generar alrededor de 500 candidatos estructurales. Se redujo a uno o dos candidatos estructurales, definiendo el candidato estructural principal utilizando la modelación a nivel empírico utilizando la herramienta de Chemdraw®, (ver Figs. 1 y 2). Sin embargo se requieren más estudios computacionales de mayor grado de exactitud para verificar su estructura (Nitsch-Velasquez, 2019).



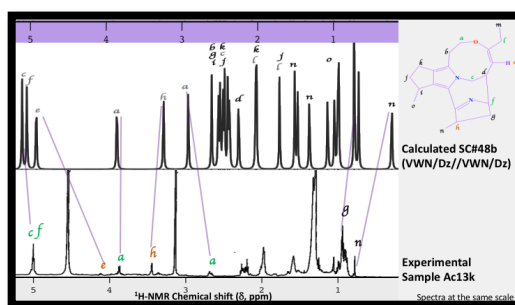
Debido a las características espectroscópicas del compuesto, se requiere utilizar herramientas computacionales para completar la asignación estructural. Y para asegurar la asignación del compuesto extraído, se debe re-aislar el compuesto y obtener los espectros experimentales respectivos (espectros de resonancia Magnética Nuclear de protones y de carbono/protones, de infra-rojo con transformada de Fourier, y de masas de alta resolución, así como la rotación molar). Debido a que varios de los equipos no están disponibles para uso en Guatemala, se debe contar con la colaboración internacional para tales fines.

Figura No. 1. Espectros H-NMR y FT-IR, y principal candidato estructural de la Corozina A..



Tomados de Nitsch (2019) con autorización del autor

Figura No. 2. Espectro H-NMR experimental y simulación por DFT (VWN/Dz//VWN/Dz) del candidato estructural secundario.



Tomado de Nitsch (2019) con autorización del autor

## 5. Delimitación en tiempo y espacio

### 5.1 Delimitación en tiempo

El proyecto tuvo una duración de 11 meses, de febrero a diciembre del 2022, con dos meses de extensión a febrero 2023.

## 5.2 Delimitación espacial

El proyecto se realizó en los departamentos de Zacapa y Guatemala, la muestra fue colectada con proveedor de Mercado Central de la ciudad de Guatemala.

## 6. Marco teórico

### 6.1. Resistencia bacteriana

La "era de los antimicrobianos" comenzó con la aparición de la penicilina, el primer antibiótico en el mercado (década de 1930). Esto provocó una revolución en el sistema sanitario, porque entonces las enfermedades infecciosas eran la primera causa de mortalidad. Esa revolución también benefició a las industrias alimentaria y agrícola. Desde entonces, los antibióticos produjeron una mejor calidad de vida, para las poblaciones que podían acceder a ellos. En los últimos veinte años, la reducción del coste de producción de algunos fármacos gracias a las herramientas biotecnológicas de su utilización. Durante casi medio siglo el escenario de tratamiento fue sencillo para un conjunto de enfermedades infecciosas en humanos, animales y plantas. Sin embargo la presión evolutiva que representó la administración sistemática de antimicrobianos -junto con su involuntaria involuntaria debido a diversas razones- ha ido produciendo cepas resistentes, también se conoce que la evolución de cepas resistentes es un proceso intrínseco en las bacterias, aún a concentraciones subletales de antibióticos (Alanis, 2005; Rishton, 2008; Anderssen, 2010; Chanda, 2010; Nathan, 2015; CDC, 2017).

Los microbios evolucionaron diversificando sus estrategias de "caza": los mecanismos de resistencia antimicrobiana que la humanidad debe dilucidar. La consolidación de la era de la resistencia a los antimicrobianos representa un paso atrás respecto a la anterior victoria sobre las enfermedades infecciosas, representando un serio impacto a la calidad de vida y a la economía de los países, con un costo estimado de hasta de USD700 millones anuales en EEUU (Alanis, 2005; Rishton, 2008; Anderssen, 2010; Chanda, 2010; Nathan, 2015; CDC, 2017).

### 6.2. Bioprospección

Según la OMS, la bioprospección "puede definirse como la búsqueda sistemática de y desarrollo de nuevas fuentes de genes, microorganismos, macroorganismos y otros productos valiosos de la naturaleza. Implica la búsqueda de recursos genéticos y bioquímicos genéticos y bioquímicos económicamente valiosos de la naturaleza" (OMS, 2017).

### 6.3. *Attalea cohune*

La palma de corozo *A. cohune* (Mart.), ha sido parte intrínseca del patrimonio cultural mesoamericano. En la palma cohune confluyen diferentes culturas y puntos de vista distintos: comunidades mayas, colonos de España e Inglaterra, antropólogos, arqueólogos biólogos, empresas internacionales y organizaciones no gubernamentales se han ocupado de los bosques de palma cohune. La especie tiene características atractivas que promueven su cultivo: resistencia al fuego, polinización por abejas, florece todo el año, se adapta a diferentes ambientes, siempre y cuando haya condiciones de humedad y drenaje, tolerancia a la sombra y potencial de producción de varios productos tradicionales y no tradicionales. En general, dichas entidades perciben que *A. cohune* tiene el potencial de ser más rentable, pero las propiedades clave explotables -o los medios para explotar estas propiedades-, han sido algo esquivos. Es un árbol con múltiples aplicaciones, y hasta la fecha es especialmente valioso en el extremo del espectro socioeconómico en varias áreas que están parcialmente o no están urbanizadas en absoluto. La palma cohune sigue siendo interesante desde diferentes perspectivas. Es una de las especies que podría incorporarse plenamente al marco de la bioprospección, en la zona que corresponde a las tierras bajas del Imperio Maya prehispánico.

### 6.4. *Elucidación estructural con herramientas experimentales*

A continuación se describe brevemente cada una de las técnicas de análisis instrumental avanzado a utilizar en el proyecto.

#### 6.4.1. Espectrometría de masas de alta resolución (HR-MS, por sus siglas en inglés)

HR-MS mide la relación masa y carga ( $m/z$ ) de las sustancias inyectadas al detector, también puede determinarse el patrón de fragmentación de cada compuesto, permitiendo identificación de los mismos si sus masas moleculares y patrones de fragmentación ya están publicados. Requiere una concentración de muestra a partir de los ppm hasta 10mg/mL. El detector puede ser acoplado a técnicas de separación como cromatografía de gases o cromatografía líquida, permitiendo identificar y cuantificar cada compuesto (Niessen y Honing, 2015).

#### 6.4.2. Resonancia magnética nuclear mono y bidimensional (H-RMN y H/C-RMN)

RMN mide la absorción de radiofrecuencias de los átomos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  expuestos a un campo magnético. El patrón de absorción está directamente relacionado con la estructura y cantidad de átomos, éste se representa como intensidad en función del corrimiento químico delta ( $\delta$ , medido en ppm).

Las técnicas tradicionales de NMR requieren al menos 10 mg de muestra al 95% de pureza. El análisis de los valores de corrimiento químico y de las constantes de acoplamiento pueden rendir la estructura química. Los experimentos en dos dimensiones de H/C brindan mayor información de la conectividad de los enlaces (Cid y Bravo, 2015). Estas propiedades también pueden calcularse con métodos de química cuántica, (Wang et al., 2001, Jain et al., 2009).

### 6.4.3. Espectroscopia vibracional en infra rojo por Transformada de Fourier (FT-IR, por sus siglas en inglés)

La FT-IRVS mide la energía de absorción asociada a diferentes niveles y modos vibracionales de una molécula, en este caso una molécula orgánica. Los grupos funcionales absorben energía a números de onda específicas en la región infra-roja del espectro de radiación electromagnética. Los datos se pueden presentar como un espectro de absorción, graficando intensidad de transmitancia en función de número de onda, o en otras unidades según sea conveniente para su análisis. Los patrones de absorción de un espectro pueden asociarse a características estructurales específicas (como presencia de alcoholes, aminas, grupos aromáticos sustituidos, entre muchos otros) (Cid y Bravo, 2015).. Estas propiedades también pueden calcularse con métodos de química cuántica (Halls y Schlegel, 2009).

### 6.4.4. Rotación molar

Los compuestos quirales interaccionan diferencialmente con el plano de luz polarizada, la cual se mide como el ángulo que gira tal plano, después que el haz de luz polarizada ha atravesado una celda de determinado tamaño, con la muestra disuelta en un solvente aquiral. El signo de tal rotación (positivo o negativo) es una propiedad intrínseca del compuesto y es útil para identificar otros isómeros (Cid y Bravo, 2015). Esta propiedad también pueden calcularse con métodos de química cuántica (Autschbach et al., 2010). En la sección apéndice B se encuentra un protocolo experimental para la determinación experimental de la rotación molar.

### 6.4.5. Modelado computacional: *Ab initio* y Chemdraw ®

La geometría y propiedades espectroscópicas de una molécula pueden ser calculadas aplicando métodos de química cuántica, también llamados *ab initio* por ser el nivel más alto de precisión de cálculo. Una de las teorías más comúnmente utilizadas en el modelaje es la Density Functional

Theory, basado en la densidad electrónica y no con la función de onda de varios cuerpos. La precisión del cálculo depende de la calidad de las condiciones del mismo, las cuales son descritas por los orbitales de referencia, que son representadas por las funciones matemáticas *basis sets* y por el funcional, que define cómo los términos de interacción e intercambio electrónico, energía cinética-entre otros-, serán calculados. Primero se optimiza la geometría molecular y luego se calculan las propiedades de interés.

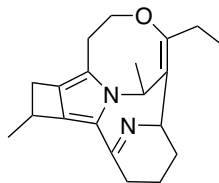
Cabe mencionar que a mayor precisión del cálculo se requiere más capacidad y más tiempo de cómputo, por lo que la combinación de funcional/basis set debe ser un balance entre calidad y costo computacional por ejemplo de la condición de funcional/basis set: B3LYP/aug-cc-pVDZ, las cuales pueden seleccionarse de la literatura (Autschbach et al., 2010; Engel, 2006).

## 7. Estado del arte

*7.1. Efectos sinérgicos de productos naturales con antibióticos disponibles comercialmente.* El análisis de los PN ha dado lugar a una gran variedad de fármacos. Por ejemplo, el 48% del total de los medicamentos aprobados entre 1981-2010 en el mercado mundial eran derivados de naturales, y el 47% de los fármacos anti-infecciosos aprobados por la FDA eran productos naturales o estaban estructuralmente relacionados con ellos. Pero la investigación financiada por farmacéuticas en el área de nuevos antibióticos también se ha visto desacelerado. OMS ha buscado estimular la investigación en estas áreas (Beutler, 2009; Newman y Cragg, 2012).

*7.2. Corozina A*  
El compuesto corozina A es una nueva entidad molecular (Fig. 3), la dereplicación fue exhaustivamente analizada concluyendo que no existía un compuesto que tuviera la masa molecular: y las propiedades espectroscópicas observadas (Ver Figs. 1 y 2), con una fórmula molecular: con error de 0.1 mDa (interpretado como asignación definitiva de la masa molecular). Aplicando el enfoque de elucidación estructural computacionalmente asistida, se determinó que este alcaloide contiene cinco anillos fusionados también son los primeros en reportarse en tal configuración. El candidato estructural fue determinado con métodos de modelado empírico y aún falta que sea modelado por condiciones de cálculos *ab initio*.

Figura No. 3. Estructura propuesta de la corozina A.



Nombre IUPAC: (E)-13-etil-1,5-dimetil-1,2,7,8,9,10-hexahidro-5H-7,11-(azeno)-3,6-(etanooxymeteno)ciclobuta[3,4]pirrolo[1,2-a]azonina. Elaboración propia, basado en Nitsch-Velasquez (2019).

### 7.3. Elucidación estructural computacionalmente asistida con sinergia de cálculos DFT (CASE, por sus siglas en inglés)

Se basa en la solución de problemas de forma inversa utilizando datos empíricos, en breve consiste en generar un número de posibles soluciones o candidatos estructurales y luego seleccionar el más probable a través de agregar más parámetros de selección. Usualmente requiere patrones de fragmentación y desplazamientos químicos experimentales y una base de datos que comprenda diversos motivos estructurales. Un ejemplo de CASE algoritmos es el ACD/Structure elucidator. CASE ha sido principalmente utilizado para elucidación estructural de nuevos productos naturales y sus derivados. Existen dos fuentes de error en la asignación CASE, la estructura correcta se encuentra entre las primeras opciones pero con desviación de los valores de desplazamiento químico (ppm), o bien la estructura real se encuentra entre las primeras opciones junto con otras estructuras con similar desviación, por lo que no es evidente la selección de un candidato estructural final. Esto está asociado a la base de datos experimentales, por ejemplo el caso de nuevos motivos moleculares, y a la similitud estructural de los compuestos propuestos, como el caso de los diasterómeros, entre otros. Para afinar esta información se utilizan cálculos de mecánica cuántica de mayor precisión como lo son los métodos de Density Functional Theory (DFT). Las condiciones de cálculo de NMR han sido optimizadas para varios productos naturales, con el error mínimo de 0.1 ppm para protones y menos de 2 ppm para carbonos. Los cálculos DFT consumen más tiempo que la búsqueda y comparación de datos empíricos en una base de datos, por lo que esta es la fase final del proceso de elucidación estructural (Williams et al., 2008; Elyashberg et al., 2013; Buevich y Elyashberg, 2016).

#### 7.3.1. Software para cálculos *ab initio*: Amsterdam Density Functional (ADF)

El Amsterdam Modeling Suit es utilizado tanto en la industria como en la academia a nivel internacional, prácticamente en todas las áreas de química, ciencia de los materiales e ingeniería. Este software permite simular, predecir y comprender espectra de RMN, vibracionales, y de actividad óptica como el dicroísmo circular y la rotación óptica. Permite trabajar con moléculas pequeñas (500 Da o menos) a nivel de química cuántica y con proteínas con métodos semi-empíricos (ADF, 2017; Velde et al., 2001).

Mientras que Chemdraw es un programa que predice espectros de NMR de protones y de carbono de moléculas orgánicas, basado en análisis de datos empíricos. Con un considerable reducido costo de cálculo pero también baja precisión (PerkinElmer, 2021).

## 8. Objetivos (generales y específicos aprobados en la propuesta)

### *General:*

Verificar la estructura del farmacóforo de la Corozina A por herramientas de análisis instrumental y computacional para avanzar a la siguiente fase del desarrollo de un acentuador de la actividad antibiótica de aminoglicósidos.

### *Específicos:*

- Extraer y aislar la Corozina A de inflorescencias masculinas de *Attalea cohune* para su análisis estructural aplicando química analítica instrumental avanzada.
- Obtener los espectros experimentales de resonancia magnética nuclear monodimensional de protones (H-RMN) y bidimensional de carbono/hidrógeno (H/C-RMN), infra-rojo (FT-IR), espectrometría de masas de alta resolución (HR-MS) y rotación molar del extracto correspondiente a Corozina A para analizar sus patrones de absorción y asignar grupos funcionales presentes y ausentes en la muestra.
- Obtener los espectros modelados computacionalmente de resonancia magnética nuclear monodimensional de protones, infra-rojo, y rotación molar de al menos un candidato estructural de la Corozina A para analizar sus patrones de absorción y relacionar los grupos funcionales presentes y ausentes en la estructura propuesta.

- Comparar los espectros obtenidos experimentalmente y computacionalmente, para verificar la estructura de la corozina A.

## 9. Hipótesis

La estructura de la Corozina A contiene cinco anillos fusionados en su estructura química, correspondiendo a la estructura propuesta por Nitsch (2019):

La estructura de la Corozina A puede ser verificada a través de análisis químico instrumental avanzado y modelado computacional de alto rendimiento de sus propiedades espectroscópicas.

## 10. Materiales y métodos

### 10.1. Enfoque de la investigación

El enfoque de este estudio es cualitativo ya que se determinará la estructura química de un compuesto a partir de datos obtenidos experimental y computacionalmente.

### 10.2. Métodos

La colecta de información tiene tres componentes principales: *a)* análisis experimental del extracto de corozo y *b)* análisis computacional del candidato estructural principal de la corozina A y *c)* comparación de datos experimentales y computacionales.

#### 10.2.1. Análisis experimental del extracto de corozo

##### a. Reactivos y sustancias químicas:

Etanol 95% grado industrial (Quimiprova), Acetato de etilo (Quimiprova), Acetona (Quimiprova), metanol (Lafimarq)

##### b. Colecta de muestra e identificación botánica

Se seleccionó el Mercado Central de la ciudad de Guatemala. Se colectaron dos brácteas de corozo que maduras, según apreciación del vendedor. Se identificaron botánicamente por Dra. Sara Barrios, especialista en Botánica.

##### c. Extracción de corozina A



**Método A:** Se extrajo corozina A por el protocolo desarrollado por Nitsch-Velasquez (2019). En breve, se separaron las inflorescencias del tallo, se maceraron por una semana en etanol 95% por 1.5kg de flores de corozo. Seguidamente, la mezcla se llevó a ebullición por 30min y se filtró con tela de algodón triple. El filtrado se evaporó por ebullición a presión atmosférica. Se colectó el sobrenadante amarillo.

**Método B:** Se maceró por una semana el material vegetal en tres galones de acetato de etilo por 1.5kg de material vegetal. Se decantó el solvente y evaporó, el material vegetal desgrasado fue macerado por una semana con 2 galones acetona por 1.5kg material vegetal. El extracto acetónico fue evaporado a sequedad y fraccionado con los siguientes solventes: acetato de etilo, acetona, etanol, metanol, lavando el extracto dos veces con aproximadamente 250mL de cada solvente caliente. Se separó cada fracción de 250 mL, seleccionando la sub-fracción que fuera amarilla translúcida y precipitara conforme se evaporaba el solvente.

#### d. Análisis instrumental

La naturaleza de los extractos de corozina A generados fue verificada por espectroscopia IR (JASCO). Por primera vez se determinó la actividad óptica de la corozina A, utilizando un Polarímetro Ajanta AEI-110-A, media sombra, celda de vidrio 20 cm longitud, lámpara de sodio, línea D de sodio (PERA). Se utilizó el espectro de resonancia magnética nuclear de protones de una dimensión ( $^1\text{H-NMR}$ ) y de espectrometría de masas de alta resolución (Cid y Bravo, 2015; Niessen y Honing, 2015) realizados en 2016 en la Universidad Estatal de Buffalo, Nueva York, previamente publicados. El análisis se realizó según lo desarrollado en Nitsch-Velasquez (2019). No se logró obtener el espectro bidimensional  $^1\text{H}/^{13}\text{C-NMR}$ .

#### e. Análisis microbiológico

La actividad antimicrobiana del extracto fue analizada como actividad microbicida contra por laboratorio BIOLAB para así continuar con la verificación de la naturaleza del extracto.

#### *10.2.2. Análisis computacional del candidato estructural principal de la corozina A*

Se modeló computacionalmente los espectros de la estructura actual de Corozina A y otros candidatos estructurales tanto propuestos en Nitsch-Velasquez (2019) como derivados del análisis de datos durante este estudio y las propiedades espectroscópicas IR,  $^1\text{H-RMN}$ , y actividad óptica. Se

utilizaron cálculos *ab initio* de Density Functional Theory (DFT) a nivel de teoría de utilizando el software Amsterdam Density Functional, ASM versión 2022.103, revisión r104886 fix2022 (2022-06-19), para x86\_64\_darwin\_intel openmpi (ADF, 2017, Velde et al., 2001, Autschbach et al., 2010). Para las simulacion en condiciones empíricas se utilizó el módulo de predicción de <sup>1</sup>H-RMN del programa ChemDraw®.

Las condiciones de cómputo seleccionadas fueron las más económicas en tiempo de cómputo. Por la cantidad de tiempo que se requiere para realizar la simulación en condiciones con funcionales híbridos y basis sets aumentados, se seleccionaron las condiciones Dz/LDA//Dz/LDA para la optimización de la geometría estructural y la simulación de los espectros de <sup>1</sup>H-NMR e IR.

### *10.2.3. Revisión de la asignación de la estructura de la Corozina A aplicando herramientas de elucidación estructural asistida computacionalmente*

Se compararon los datos obtenidos experimentalmente y los modelados computacionalmente para los candidatos estructurales de la Corozina A seleccionados. Entre los parámetros de comparación estuvieron: los valores de absorción máxima de los espectros así como análisis de tendencia de los espectros de IR. (Wang et al., 2001; Jain et al., 2009; Williams et al., 2008; Elyashberg et al., 2013; Buevich y Elyashberg, 2016). Las simulaciones fueron almacenadas en: <https://drive.google.com/drive/folders/1rYvTZhccWajl9Rm9IHFb8MHmqYWCV0As?usp=sharing>

### *10.2.4. Revisión bibliográfica de uso de frutos y flores de palmas.*

Se utilizó la máquina de buscador de datos especializada Scifinder vía apoyo de UB-Chem y su biblioteca digital. Se ingresaron las siguientes palabras clave: palm, fruit, flowers, utilization, composition.

## **11. Resultados y discusión**

### *11.1. Extracción de corozina A*

#### 11.1.1. Extracción método A

Material vegetal extraído con etanol: 0.8 g de fracción de corozina A. Después de separación se obtuvo alrededor de 0.15 g de presumiblemente corozina A. Se almacenó en microviales ámbar de poliestireno.

## 11.1.2. Extracción método B:

La fracción 13 del extracto acetónico consistió en una solución acuosa amarillenta. Se evaporó y re-disolvió en etanol. El líquido era de color amarillo, similar al observado para la corozina A. El precipitado remanente, de color blanco se lavó con acetato de etilo, etanol, metanol. Finalmente se redisolvió en una mezcla de metanol-agua 1:1 para intentar recristalización.

Muestra: color amarillo, con tendencia a formar precipitado blanco al saturar su concentración en solución etanólica. Masa aproximada: 0.3 g.

## 11.1.3. Rendimiento de extracción y actividad antimicrobiana

Se obtuvo un rendimiento similar a lo publicado anteriormente para el método A (Nitsch-Velasquez, 2019), y para el método B se logró obtener casi el doble de rendimiento. Es probable que este proceso pueda optimizarse aún más. El compuesto obtenido no presentó actividad antimicrobiana per se, hallazgo similar a lo reportado por Nitsch-Velasquez (2019).

## *11.2. Avances en la elucidación estructural de la corozina A*

### *11.2.1. Optimización de la geometría molecular de Corozina A y otros candidatos estructurales*

Se inició con una propuesta estructural, a la que se le llamó Corozina A1 correspondiente con el candidato estructural #449 (CE#449, Figs. 4 y 5), cuya estructura se presenta más abajo, se consideraron otros candidatos estructurales. Nótese que la principal diferencia es que CE#48b contiene dos pentaciclos ( $5C+5C=10C$ ) adicionales al pirrol y CE#449 contiene un ciclobutano y un hexaciclo ( $4C+6C=10C$ ). El CE#48b contiene una tensión de anillo que reduce su estabilidad y posibilidad como candidato estructural, sin embargo sí reproduce las tendencias de los espectros IR y  $^1H$ -NMR experimentales (Figs. 6 y 10).

## 11.2.2. Espectro IR

El espectro IR obtenido para la muestra extraída en este estudio coincide completamente con el espectro obtenido previamente para la corozina A, por lo que puede decirse que se extrajo un compuesto ya fuera altamente similar en su estructura o el mismo compuesto. El espectro IR del considerado mejor candidato estructural (CE#449) coincide en la tendencia de bandas de absorción de los obtenidos experimentalmente (presentado como %transmitancia en el espectro). Anteriormente se había simulado un cromóforo también pentacíclico pero con mayor tensión del anillo que también coincidía con los espectros experimentales, sin embargo la simulación realizada en este estudio utilizando al CE#449 presenta una mayor coincidencia. Dadas las pequeñas variaciones entre estos candidatos estructurales, puede decirse que el cromóforo mostrado en la siguiente figura (Fig. 6) da origen a las principales bandas de IR.

Figura No. 4. Cromóforo de corozina A.

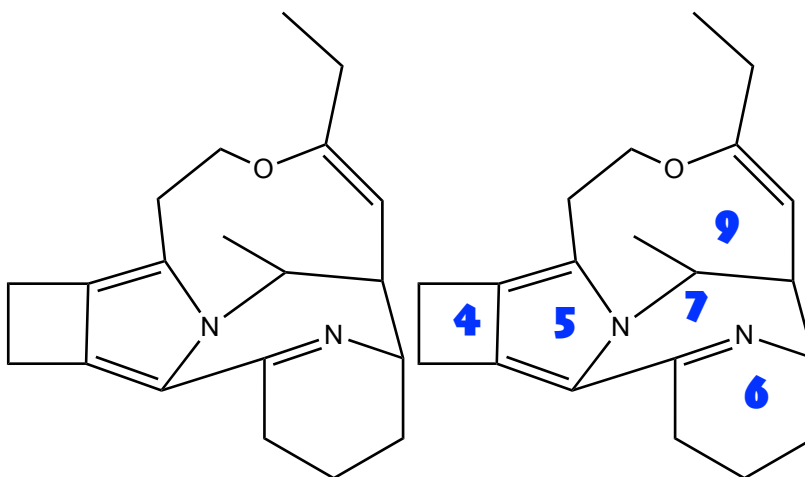
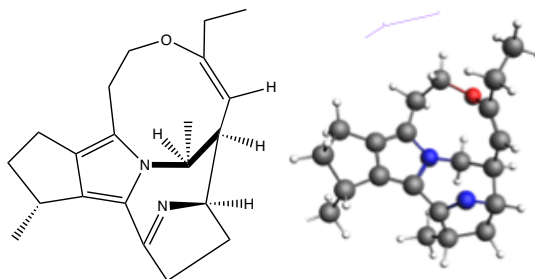
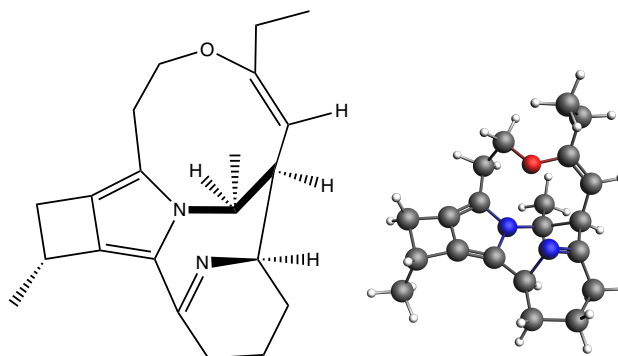


Figura No. 5. Estructuras de candidatos estructurales más probables de corozina A.

A) CE#48b, publicado previamente, Nitsch-Velasquez (2019).



B) CE#449 optimizado en fase gaseosa



C) CE#449 con etanol como solvente explícito  
y estructura con el solvente explícito removido.

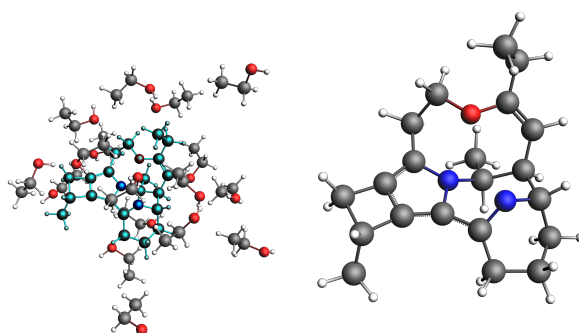
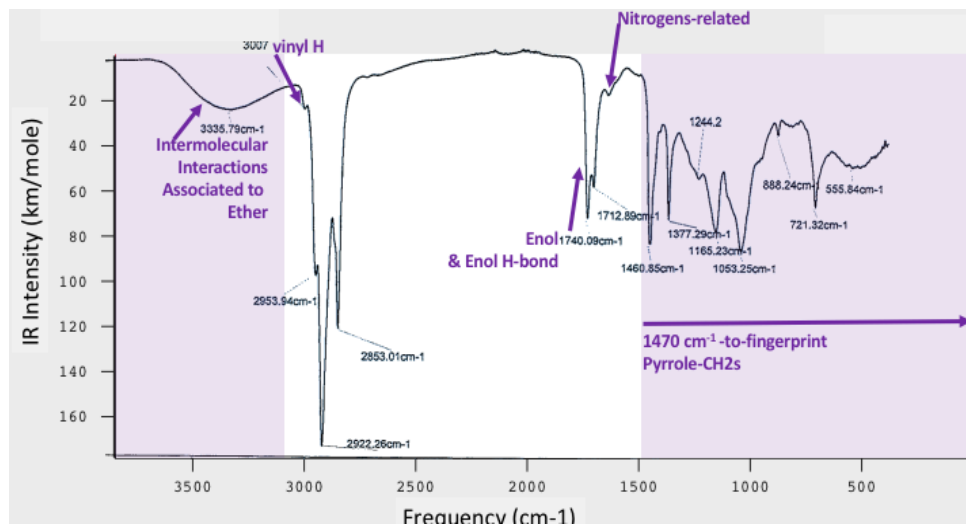
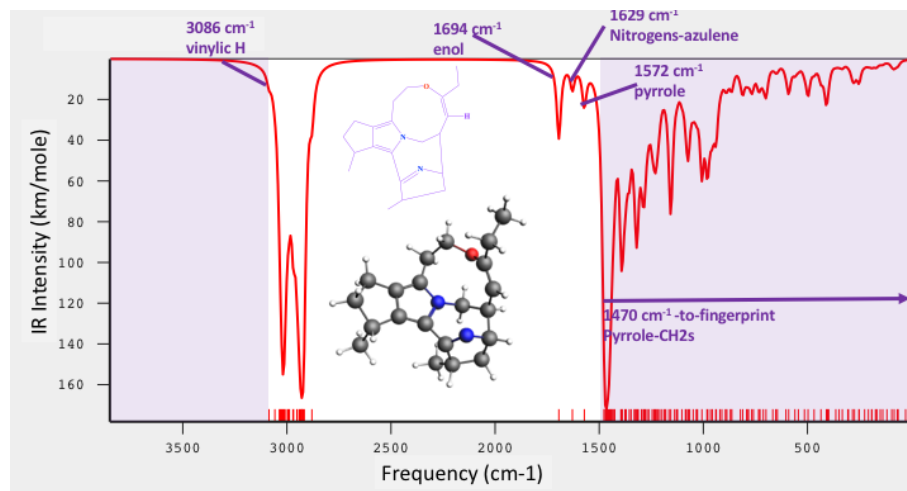


Figura No. 6. Espectros IR obtenidos experimentalmente de la sustancia llamada Corozina A y los modelados computacionalmente de sus candidatos estructurales CD#48b y CD#449 utilizando DFT.

A) espectro experimental publicado por Nitsch (2019)



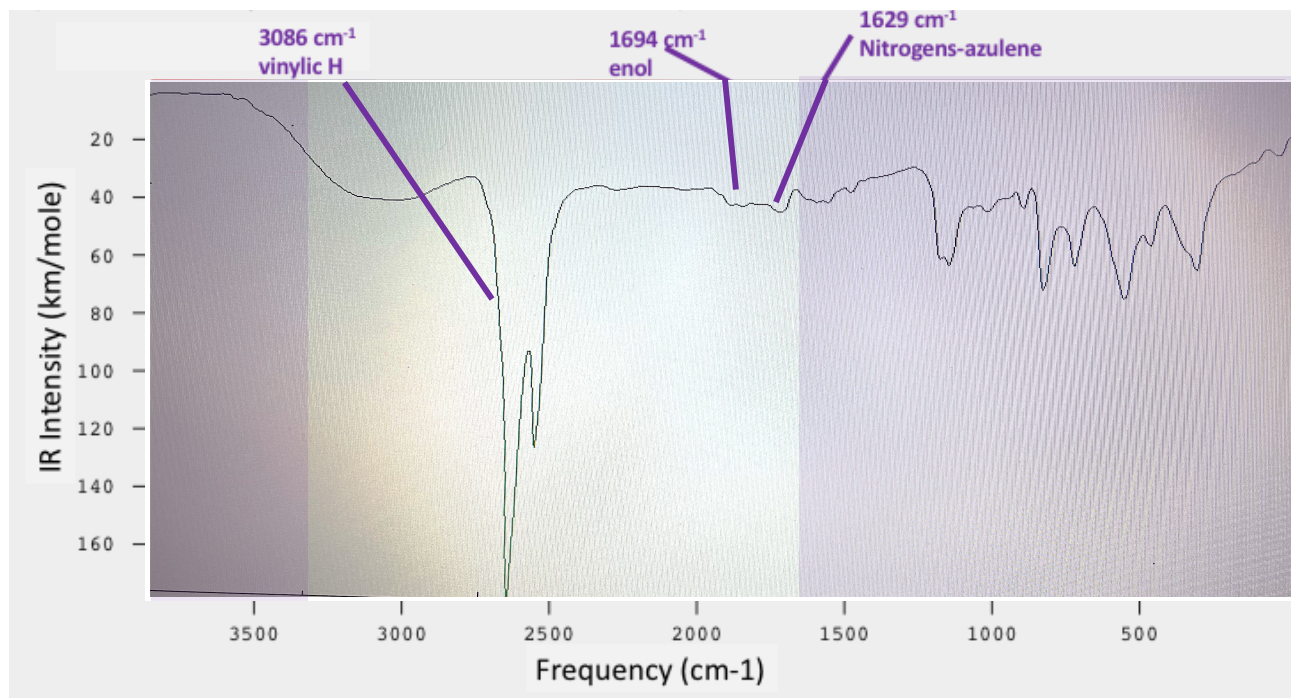
B) Candidato estructural #48b (VWN/Dz//VWN/Dz, fase gaseosa)



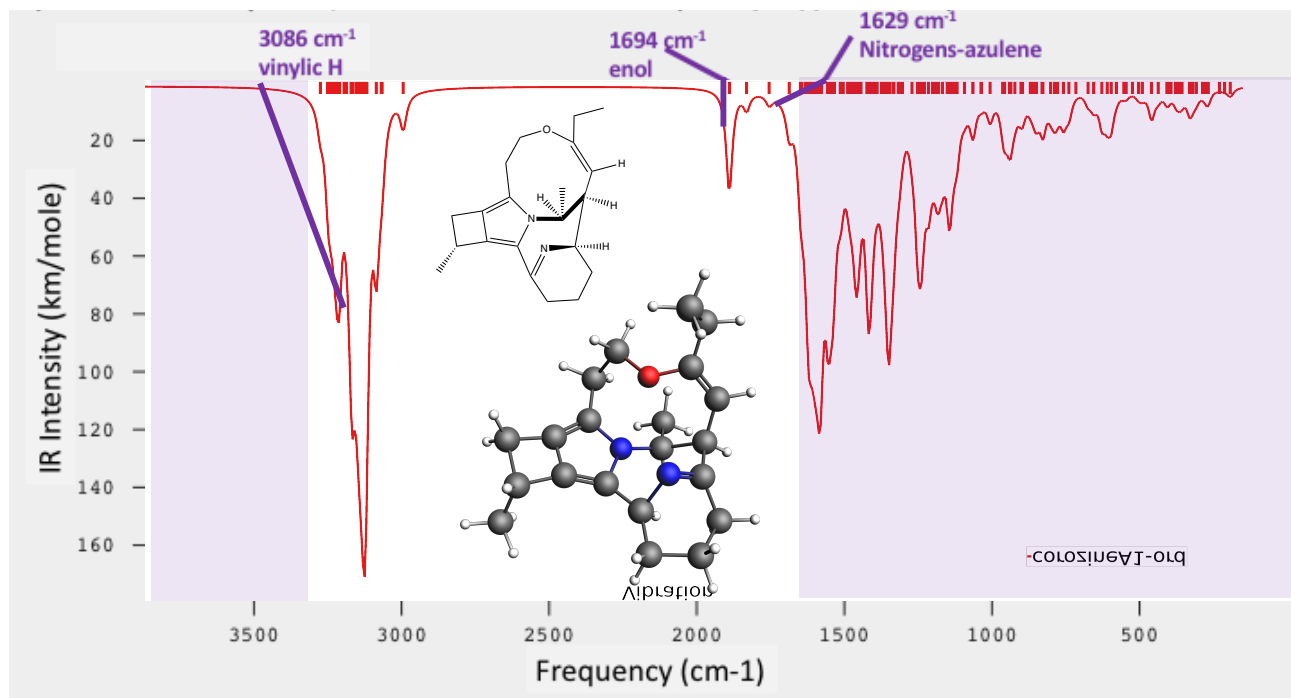
Cont. Figura No. 6

Espetros IR obtenidos experimentalmente de la sustancia llamada Corozina A y los modelados computacionalmente de sus candidatos estructurales CD#48b y CD#449 utilizando DFT.

C) Espectro IR obtenido experimentalmente de la muestra pura de la fracción de Corozina A.



D). Candidato estructural #449 (LDA/DZ//LDA/DZ, fase gaseosa)



### 11.2.3. Espectrometría $^1\text{H-NMR}$

El análisis de bandas por Chemdraw contribuyó a verificar la presencia de los pentaciclos debido a que representan la mejor coincidencia en los patrones de banda de  $^1\text{H-NMR}$  y seleccionar CE complementarios. El análisis se presenta en la Figs. 7 a 9.

Las posiciones del grupo etilo en el área del vinil éter de la corozina A presentó bandas en áreas diferentes conforme se varió la posición de este grupo. Cabe mencionar que el CE#449 presentó la mayor coincidencia en el patrón espectral, y también se observó que los efectos del solvente causan diferencias en la asignación de cada banda. Deberá considerarse realizar más cálculos a un mayor nivel de teoría y también utilizando dinámica molecular. En caso estas variaciones no sean un artefacto de los cálculos, los efectos del solvente podrían explicar parte de las bandas observadas experimentalmente.

Figura No. 7. Puntos de variación estructural de la corozina A propuestos para exploración por modelos de ChemDraw®.

### Original Corozine A1

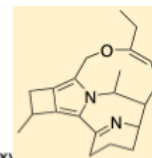
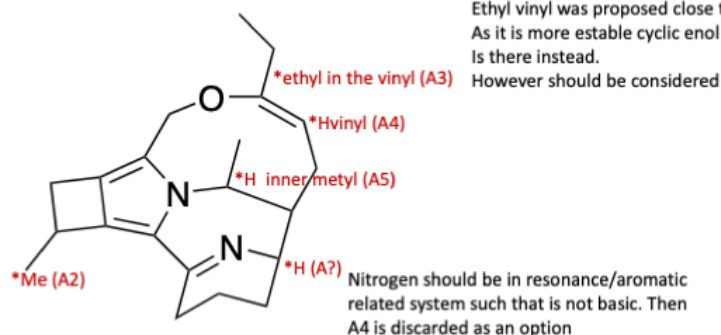




Figura No. 8. Exploración de variaciones estructurales de la Corozina A propuestas para análisis por modelos de 1H-HNMR empíricos obtenidos con ChemDraw®.

Variations considered for corozine A

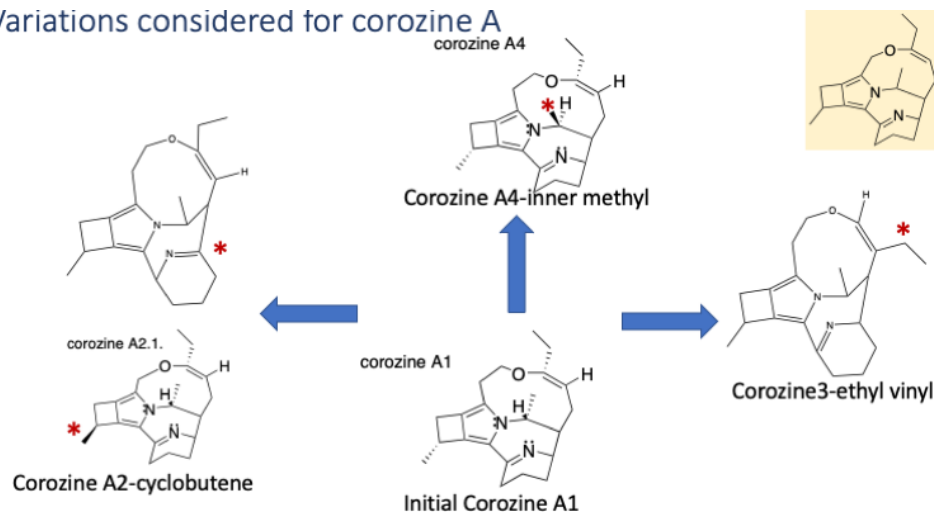
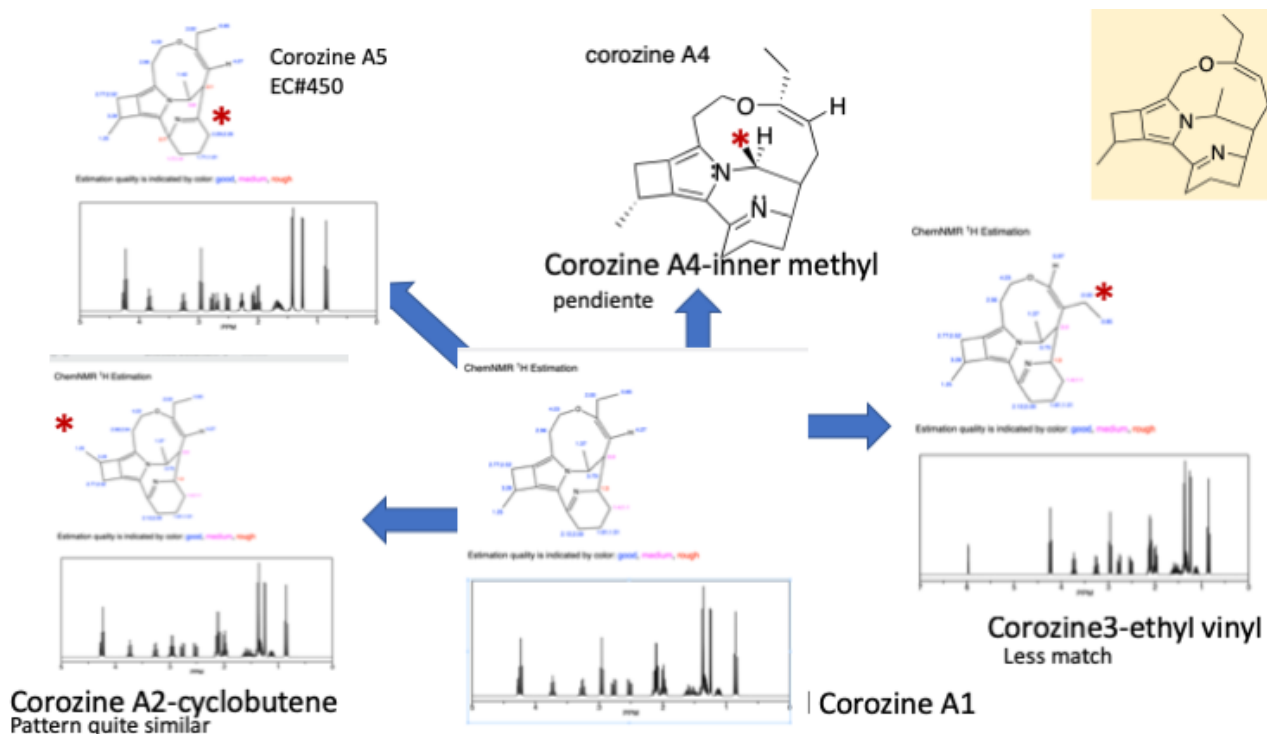
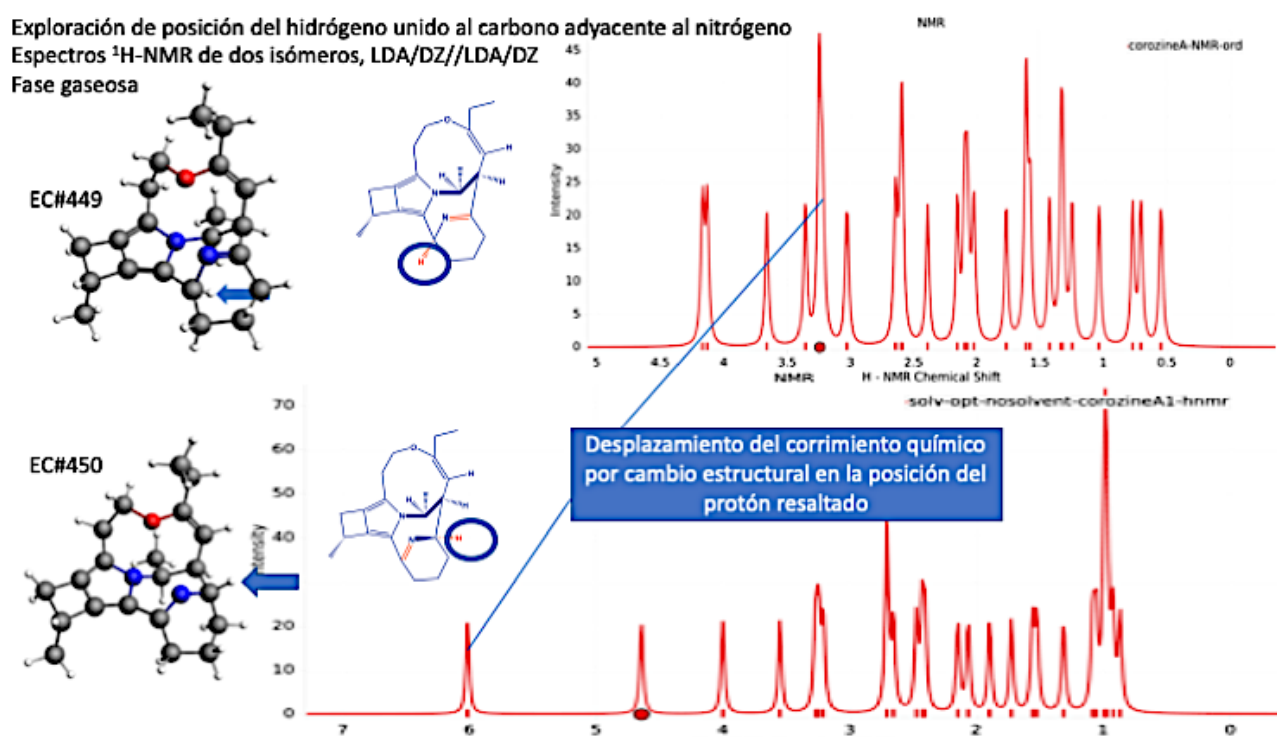


Figura No. 9. Exploración de variaciones estructurales de la Corozina A propuestas para análisis por modelos de 1H-HNMR empíricos obtenidos con ChemDraw®.



Después de analizar la coincidencia a nivel empírico se seleccionaron al CE#449 y al CE#450 para modelado con DFT, Fig. 10. Se optimizó la estructura en fase gaseosa y luego se realizó el modelado computacional de los espectros IR y  $^1\text{H-NMR}$  al mismo nivel de teoría. El espectro IR coincide mejor que el CE#48b (reportado por Nitsch-Velásquez, 2019). Al comparar los espectros  $^1\text{H-NMR}$  se determinó que la estructura más probable tanto por similitud del patrón de bandas como por estabilidad del sistema conjugado era el CE#449.

*Figura No. 10. Exploración de la posición del protón en carbonos terciarios del hexaciclo del cromóforo de Corozina A, CE#449 y CE#450.*



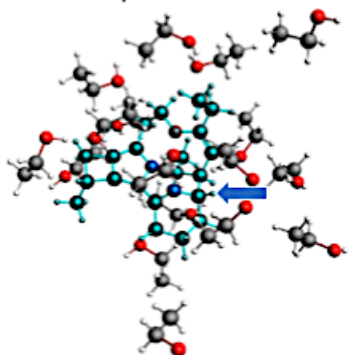
Debido a que es una estructura altamente rígida el espacio conformacional es reducido a las rotaciones de metilos y etilos, y a ligeras variaciones conformacionales debidas a cambios en la orientación de los anillos. Para estudiar los cambios conformacionales de los anillos se tomó como punto de inicial la geometría molecular optimizada en fase gaseosa de CE#449, y se le agregó la primera esfera de solvatación explícita con etanol en una primera suposición de la orientación. Este sistema fue optimizado en fase gaseosa, implicando que algunas moléculas de etanol podrían escapar al espacio vacío, como se observa en la Fig. 11, a este sistema se le nombró CE#449b. El espectro  $^1\text{H-NMR}$  del

CE#449b, Fig. 11 arriba, fue obtenido con el etanol sin deuterar por lo que existe una considerable interferencia, sin embargo el fin de tal simulación es ilustrar el protón del alcohol del metanol. Seguidamente, se consideró la estructura de CE#449b optimizada y se removió el solvente explícito, lo que rindió la estructura del compuesto de interés en una orientación favorecida en disolución con etanol, se nombró a esta estructura desolvatada como CE#449c. El espectro  $^1\text{H-NMR}$  de CE#449c se presenta en la Fig. 11 abajo. Y al compararlo con CE#449 (la cual fue optimizada en fase gaseosa desde el inicio), las principales diferencias se observan en el corrimiento químico de los protones más polarizados, es más el confórmero #449c presenta intercambio de bandas, y el protón vinílico aparece más apantallado que el del protón del hexaciclo, Figs. 12 y 13. Cabe mencionar que el patrón de  $^1\text{H-NMR}$  coincide en ambos casos con el observado experimentalmente, mejor que el CE#48b.

Figura No. 11. Espectros de  $^1\text{H-NMR}$  de los confórmeros #CE449b (arriba) y #CE449c (abajo).

## Exploración de efectos de solvente

$^1\text{H-NMR}$  solvatado con etanol no deuterado como solvente explícito.



$^1\text{H-NMR}$ : estructura optimizada con etanol como solvente explícito, que luego fue removido para calcular la propiedad solamente con el compuesto en fase gaseosa

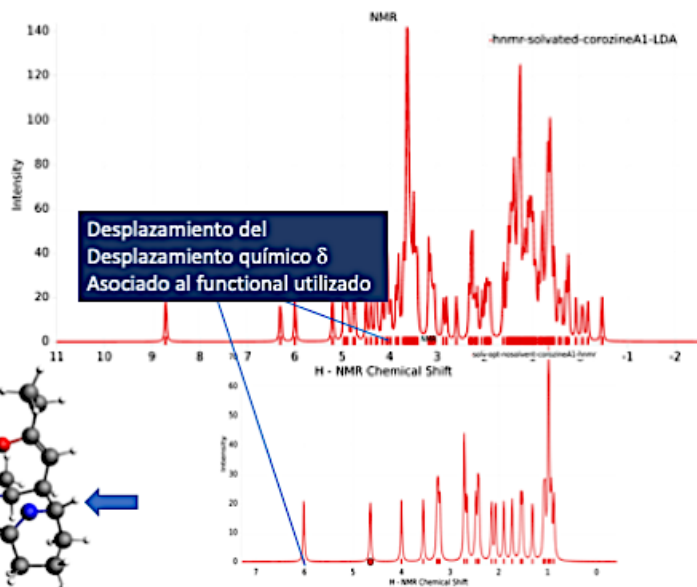
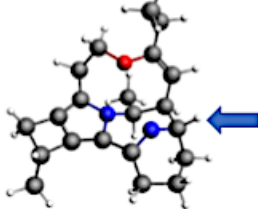
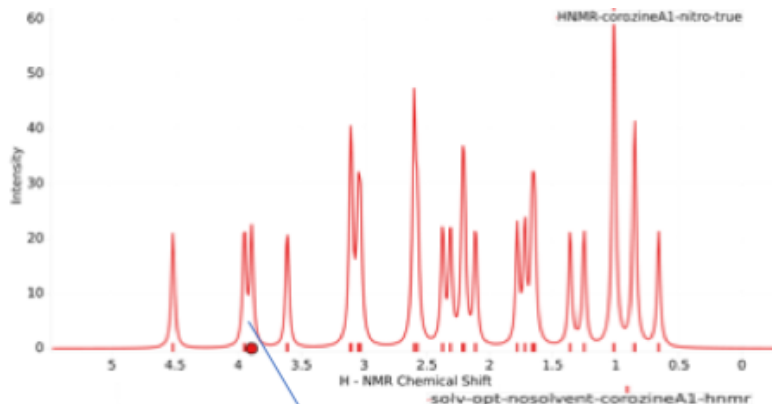
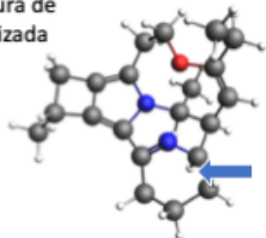


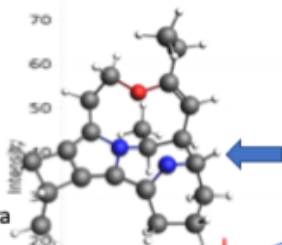
Figura No. 12. Espectros de  $^1\text{H-NMR}$  de los conformeros #CE449 y #CE449c.

Exploración de efectos de solvente

$^1\text{H-NMR}$ : estructura de Corozina A optimizada en fase gaseosa



$^1\text{H-NMR}$ : estructura de Corozina A optimizada con etanol como solvente explícito, que luego fue removido para calcular la propiedad solamente con el compuesto en fase gaseosa



Desplazamiento del corrimiento químico por efectos del solvente en la optimización de la conformación

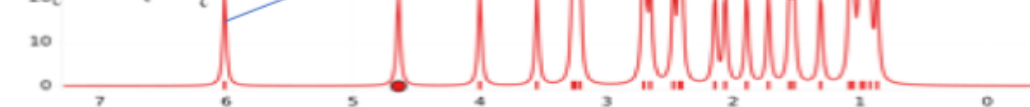
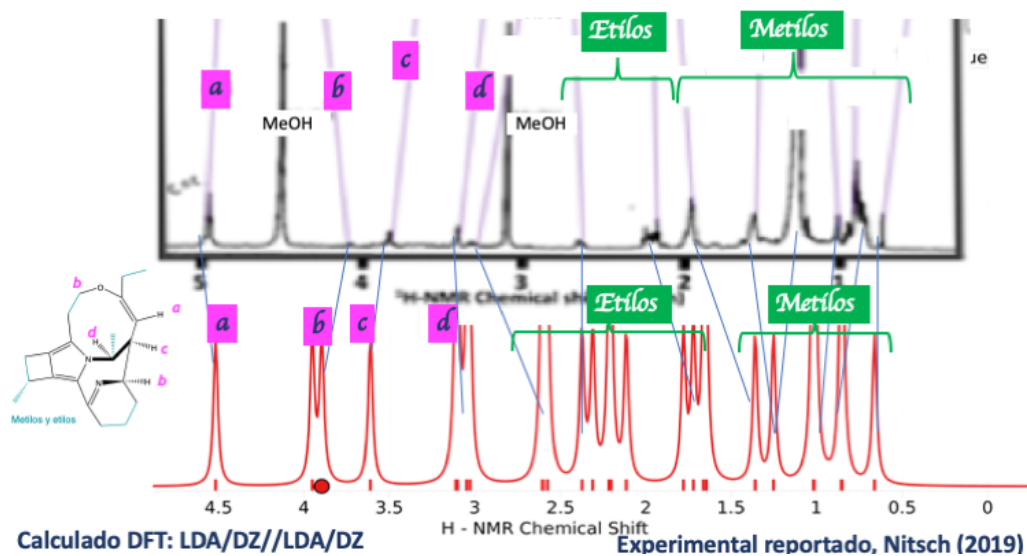
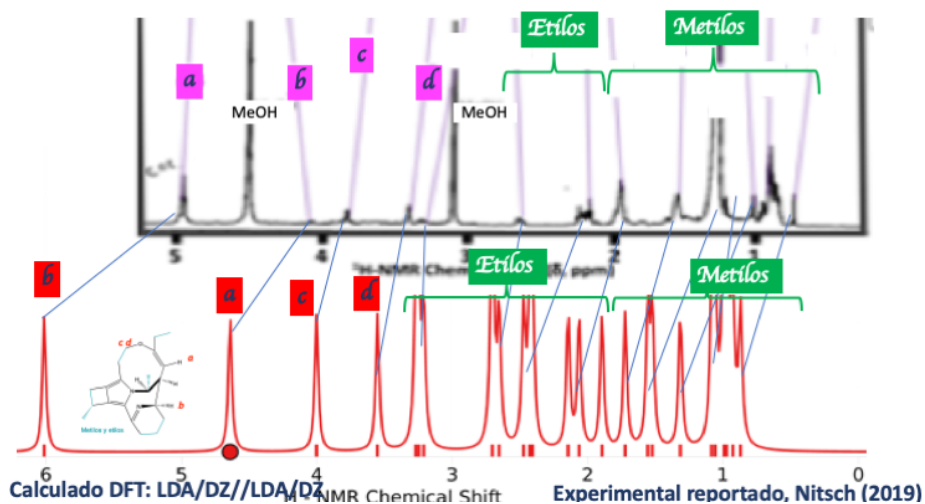


Figura No. 13. Asignación preliminar de los espectros de  $^1\text{H-NMR}$  de los conformeros CE#449 (arriba) y CE#449c (abajo).

a) Conformero CE#449



b) Conformero CE#449c

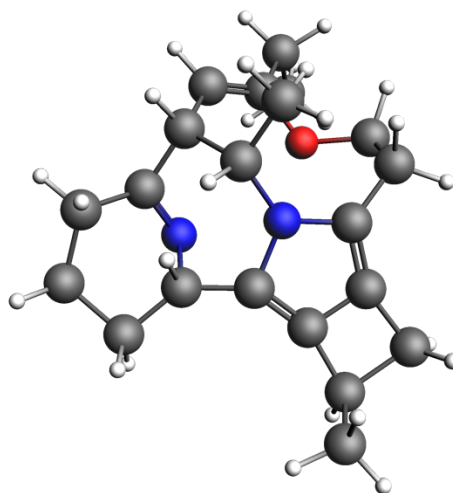


## 11.2.4. Espectro calculado de dicroísmo circular óptico y valor de actividad óptica experimental

Una vez asignada la mayoría de las bandas de los espectros modelados, se procedió a modelar la actividad óptica del mejor candidato estructural, el cual fue CE#449, los resultados se muestran en la Fig. 14. El valor de rotación molar experimental de la corozina A se presenta en la Tabla 1.

Figura No. 14. Modelado computacional del espectro de dicroísmo circular óptico del candidato estructural de Corozina A.

A) Estructura optimizada del EC#449 asignada a corozina A.



B) Espectro de dicroísmo circular óptico calculado

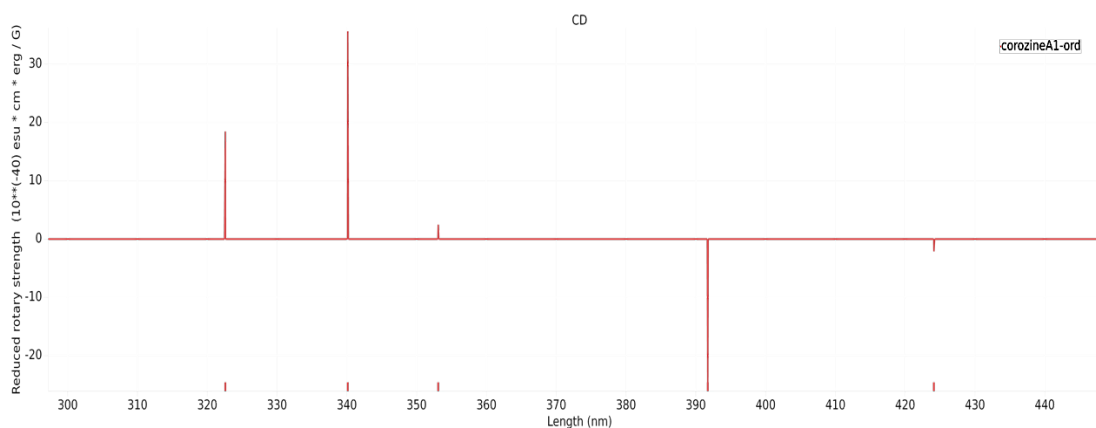


Tabla No. 1. Determinación del ángulo de rotación de la muestra presuntamente corozina A.

A una concentración de 0.04mg/mL de etanol 95% grado industrial. Promedio  $199.7^{\circ}=Y$ .

Promedio  $X=180$ .

Lectura No.	Grados de giro a la Derecha	Grados de giro a la Izquierda	Promedio
1	103.3	284.3	193.8
2	120.3	288.5	204.4
3	111.7	287.5	199.6

Determinación de la rotación específica:

$$\alpha = X - Y = 180 - 199.3 = -19.3^{\circ}$$

$$[\alpha]_D = \frac{(-19.3 \text{ grados})}{2 \text{ dm} \cdot 0.4 \text{ g/mL}} = -241 \text{ grados} \cdot \frac{\text{mL}}{\text{dm}} \cdot \text{g}$$

*Comparación con el espectro de dicroísmo circular óptico y rotación molar experimental y calculada:* Las transiciones que ocurren a menor energía dominan la respuesta de rotación molar. Las primeras dos transiciones modeladas para la estructura propuesta de corozina A tienen signo negativo, lo cual se toma como indicativo que su rotación molar es negativa y que es probable que el enantiómero modelado corresponda con el enantiómero en la solución de la muestra analizada. La rotación molar calculada fue de:  $[\alpha]_D -259 \text{ grados} \cdot \frac{\text{mL}}{\text{dm}} \cdot \text{g}$  (LDA/DZ//LDA/DZ), la cual coincide en signo para la medición realizada.

Cabe mencionar que dado que todas las propiedades fueron modeladas con condiciones computacionales LDA/DZ, existen valores sobreestimados de las diversas transiciones electrónicas, y del corrimiento químico, sin embargo el patrón de los espectros coincide favorablemente hacia la estructura propuesta (Malkina et al., 1996).

### 11.3. Revisión de literatura sobre el uso de flores y frutos de otras palmas

A continuación se presenta una breve descripción de los artículos revisados y presentados en las Tablas 2 y 3. Se presentan organizados según la parte de la palma utilizada, cabe mencionar que no se consideraron las semillas de las palmas como punto central, debido a que el enfoque del presente estudio es hacia flores principalmente.

#### 11.3.1. Flores

- En el estudio de Mardina et al. (2020) se evaluó el extracto de metanol de las flores de *Sphagneticola trilobata*, incluyendo el cribado fitoquímico y antioxidante, mostrando la presencia de alcaloides, flavonoides, fenoles, saponinas, esteroides. Se determinó que puede ser una buena fuente de antioxidantes. Pese a los resultados se recomienda realizar más estudios sobre la actividad antioxidante *in vivo* y la dosis letal de este extracto.

#### 11.3.2. Frutos

- Se evaluaron las propiedades antioxidantes *in vitro* de los frutos inmaduros de la palma de Palmyra, realizando un cribado fitoquímico cualitativo, contenido fenólico total y flavonoides; encontrando que los frutos inmaduros pueden ser considerados como una fuente potencial para la identificación de fitoquímicos farmacológicamente activos capaces de controlar el estrés oxidativo. (Renuka et al., 2018).
- Se investigaron los alcaloides de diversas partes de la palma de nuez de betel, *Areca Catechu* L. Se determinaron las propiedades físicas, la presencia de alcaloides y el porcentaje de rendimiento de extracción de las hojas, frutos, y raíces. Se encontró que el extracto de hojas de palma de betel es positivo para alcaloides y es una fuente para fines farmacéuticos (Villaflora y Lipata, 2018).
- La palma *Phoenix canariensis* (C.) es una monocotiledónea, los fitoquímicos bioactivos de los que se ha informado anteriormente de la especie son flavonoides, derivados fenólicos, monosacáridos, esteroides y triterpenoides. En el estudio se informa sobre el aislamiento y la identificación de un nuevo alcaloide cristalino del extracto de acetona de los frutos de hueso de *P. canariensis* (Hammami et al., 2010).



### 11.3.3. Hojas

- Las hojas de palma aceitera fue utilizado como ingrediente activo para fabricar tres formulaciones de jabón sólido antibacteriano, contra *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Se obtuvieron fórmulas que si bien cumplían los requisitos de calidad, no tenían propiedades de inhibición contra *E. coli*. Sin embargo, sí inhibió el crecimiento de *S. aureus* (Febriani et al., 2020).

### 11.3.4. Semillas

- Se estudió el contenido fenólico del extracto metanólico de las semillas de *Caryota urens* y su actividad antioxidante, también se detectó la presencia de azúcares, alcaloides, flavonoides, terpenoides, taninos y saponinas, clasificándola como una planta con potencial medicinal y que puede ser explotada como fuente de varios químicos bioactivos y antioxidantes (Choudhary et al., 2022).
- *Areca catechu* es una palmera de tamaño medio conocido por ser un descrita como un agente terapéutico, investigaciones refieren que las semillas tiene actividad hipoglucémica y propiedades antioxidantes. El estudio revela que la flor tiene actividad antiinflamatoria en sus extractos metanólicos y acuosos, lo que puede deberse a la presencia de alcaloides glucósidos y flavonoides. (Sarath et al., 2020).

*Tabla No. 2. Ejemplos de usos de frutos y flores de palmas.*

No.	Nombre común	Nombre científico	Parte Utilizada	Aplicación	Refs.
1	Palma cola de pescado	<i>Caryota urens</i>	Árbol-frutos	Ornamental. Este árbol se utiliza para plantaciones accesorias cerca de las orillas de los ríos y jardines debido a su racimo de frutos.	Choudhary (2022).
2	Palmeta canaria	<i>Phoenix canariensis</i>	Frutos	Medicinal	Hammami (2010).
3	Palma de Palmira	<i>Borassus flabellifer</i>	Frutos inmaduros de la palma	Medicina tradicional	Renuka (2018).
4	Margarita de Singaúr	<i>Sphagticola trilobata</i> (L.)	Flores	Aplicación medicinal para el tratamiento de diversas enfermedades, como mordeduras de serpiente, heridas, dolor de garganta, dolor de cabeza, resfriado, fiebre, úlcera, várices, disfunción renal y amenorrea.	Mardina (2020).
5	Nuez arceca	<i>Areca catechu</i>	Flores	Utilizado como supresor del apetito, digestivo y diurético; tratamiento para el asma, la tos, la dermatitis, los desmayos, glaucoma, lombrices intestinales, lepra y dolor de muelas.	Sarath (2020).

*Tabla No. 3. Ejemplos de la composición química de flores y frutos de palmas.*

No.	Nombre común	Nombre científico	Parte analizada	Metabolito(s)	Refs.
1	Palma cola de pescado	<i>Caryota urens</i>	Frutos	Carbohidratos, alcaloides, flavonoides, terpenoides, glucósidos cardíacos, taninos, saponinas y quinonas.	Choudhary (2022).
2	Palmera canaria	<i>Phoenix canariensis</i>	Frutos	Flavonoides, derivados fenólicos, monosacáridos, alcaloides, esteroides y triterpenoides.	Hammami (2010)
3	Palma de Palmira	<i>Borassus flabellifer</i>	Frutos inmaduros de la palma	Alcaloides, flavonoides, glucósidos, saponinas, taninos, fitoesteroides, triterpenoides y fenoles.	Renuka (2018)
4	Margarita de Singaúr	<i>Sphagticola trilobata</i> (L.)	Flores	Alcaloides, flavonoides, fenoles, saponinas, esteroides y también una buena fuente de antioxidantes	Mardina (2020).

A través de la revisión de literatura sobre el uso de extractos de palma se encontraron cuatro especies con uso de medicina tradicional reportado (Tablas 2 ), y tres especies cuyos frutos han sido caracterizados fitoquímicamente (Tablas 3), para las tres se reporta la presencia de alcaloides. No se encontraron reportes del uso de inflorescencias de palmas que no fueran de la palma de corozo. Por lo que

no solo el estudio de las inflorescencias masculinas de la palma de corozo es innovador sino también la búsqueda de su aprovechamiento ecológico y comercial.

#### *11.4. Conclusiones y trabajo a futuro*

Dado que el cromóforo de Corozina A fue confirmado, se deberán realizar estudios de derivatización para continuar explorando las propiedades farmacológicas del mismo. Se estudiarán otros extractos derivados de la palma, y se continuará desarrollando el algoritmo para la Elucidación Estructural Asistida por Computadora (CASE por sus siglas en inglés) de una manera innovadora, es decir aplicando modelos completamente empíricos y cálculos ab initio para explorar candidatos estructurales.

Las palmas poseen propiedades muy variadas y abundantes, desde la industria de alimentos y de limpieza hasta el uso farmacológico, sin embargo es de notar que hace falta investigación sobre el aislamiento de compuestos que pueden fungir como principios activos cuya aplicación beneficie al ser humano. En principio, todas las partes de una palma pueden llegar a ser aprovechadas comercialmente, desde hojas, hasta flores y frutos; ya que se han reportado diversas bioactividades y usos tanto industriales como artesanales atrae la atención hacia indagar en cómo se puede aprovechar cada centímetro de estas plantas. Sin embargo, no se debe dejar de lado lo que se ha descubierto en la actualidad y aprovechar lo que nos ofrece la literatura, y a través de sus investigaciones seguir enriqueciendo nuestros conocimientos para así realizar aplicaciones basadas en la información descubierta hoy día. La investigación sobre aprovechamiento de las palmas, en especial A. cohune, puede llegar a rendir innovación de productos, necesarios para generar fuentes de trabajo mientras se aprovecha de manera sostenible recursos con los que ya cuenta el país.

## **12. Referencias**

Cantidad de referencias utilizadas: 33.

ADF, S. (2018). What basis set should I use in ADF? 2018. Accessed:Jul13th, 2018

<https://www.scm.com/doc/ADF/Recproblemsquestions/WhatbasissetshouldIuse.html>

Alanis, A. J. (2005). Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res* 36, 697–705.

Andersson, D., Hughes, D. (2010). Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat Rev Microbiol* 8, 260–271. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2319>

- Autschbach J., Nitsch-Velasquez L., & Rudolph M. (2010) Time-Dependent Density Functional Response Theory for Electronic Chiroptical Properties of Chiral Molecules. En R. Naaman, D. Beratan, D. Waldeck (Eds.), *Electronic and Magnetic Properties of Chiral Molecules and Supramolecular Architectures*. (Topics Curr. Chem., Vol, 298). Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/128\\_2010\\_72](https://doi.org/10.1007/128_2010_72)
- Beutler, J. A. (2009). Natural products as a foundation for drug discovery. *Curr Protoc Pharmacol* 46, 9.11.1–21.
- Buevich, A. V., & Elyashberg, M. E. (2016). Synergistic combination of CASE algorithms and DFT chemical shift predictions: a powerful approach for structure elucidation, verification, and revision. *J Nat Prod* 79, 3105–16.
- Center for Disease Control and Prevention CDC, Antibiotic resistance solutions initiative. Feb 28th, 2016. Accessed: Jul 25th, 2017; <https://www.cdc.gov/drugresistance/solutions-initiative/index.html>.
- Chanda, S., & Rakholiya, K. (2011). Combination therapy: synergism between natural plant extracts and antibiotics against infectious diseases. In *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances* (pág 656); Mendez-Vilas, A. (Ed.), Formatex Research Center.
- Choudhary, R. R., Chauhan, H., & Shah, N. (2022). Phytochemical analysis of secondary metabolites and antioxidant activity of *Caryota urens* (fishtail palm) seeds. *Intl J All Res Ed Sci Meth*, 10, 1428-35.
- Cid, M. M., & Bravo, J. (2015). On the search for the appropriate techniques for structural elucidation of small molecules. En *Structure elucidation in organic chemistry: the search for the right tools* (pp 493–530), Cid, M.-M., & Bravo, J. (Eds.), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Elyashberg, M., Blinov, K., Moldtsov, S., & Williams, A. J. (2013) Structure revision of asperjinone using computer-assisted structure elucidation methods. *J Nat Prod* 76, 113–16.
- Engel, T. 2006. *Quantum chemistry and spectroscopy*. Pearson-Benjamin Cummings. 488 pp.
- Febriani, A., Syafriana, V., Afriyanto, H., & Djuhariah, Y. S. (2020). The utilization of oil palm leaves (*Elaeis guineensis* Jacq.) waste as an antibacterial solid bar soap. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Sci*, 572, 012038. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/572/1/012038>

- Halls, M. D., & Schlegel, H. B. (1998). Comparison of the performance of local, gradient-corrected, and hybrid density functional models in predicting infrared intensities. *J Chem Phys* 109, 10587–93.
- Hammami, S., Jarraya, H., Salem, S.B., Hamdi, B., Salah, A.B., Devi, P., Nefzi, A., & Mighri, Z. (2010). Isolation and structure elucidation of a novel alkaloid from *Phoenix canariensis* (c.) palm tree. *J Soé Chim Tunisie*, 12, 105-108.
- Jain, R., Bally, T., & Rablen, P. R. (2009). Calculating accurate proton chemical shifts of organic molecules with density functional methods and modest basis sets. *J Org Chem*, 74, 4017–23.
- Malkina, O. L., Salahub, D. R., & Malkin, V. G. (1996). Nuclear magnetic resonance spin-spin coupling constants from density functional theory: Problems and results. *The Journal of chemical physics*, 105(19), 8793-8800.
- Mardina, V., Mastura, Hamdani, & Sufriadi, E. (2020). Flower of *Sphagneticola trilobata* (L.) J.F Pruski from Aceh, Indonesia: Antioxidant and cytotoxic activity on HeLa cells. *IOP Conference Series: Mat Sci Eng*, 1007, 012182. <https://doi.org/10.1088/1757-899x/1007/1/012182>.
- Nathan, C. (2015). Cooperative development of antimicrobials: looking back to look ahead. *Nat Rev Microbiol* 13, 651–7.
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2012). Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod* 75, 311–35.
- Niessen, W. M., & Honing, M. (2015). Mass spectrometry strategies in the assignment of molecular structure: breaking chemical bonds before bringing the pieces of the puzzle together. In *Structure elucidation in organic chemistry: The search for the right tools* pp (105–143), Cid, M.-M., and Bravo, J. (Eds.), Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA.
- Nitsch-Velasquez, L. (2019). *Bioprospecting three plants from the tropical rainforest as potential antimicrobial adjuvants*. Ph. D. Tesis. Departamento de Química. State University of New York, at Buffalo. <https://ubir.buffalo.edu/xmlui/handle/10477/79445>
- PerkinElmer. (2021). The gold standard for communicating chemistry research. <https://perkinelmer-informatics.com/products/research/chemdraw/>
- PubChem Bethesda-MD: National Library of Medicine-US, National Center for Biotechnology Information. (2020). *PubChem Substance Record for SID 433980023, Corozine A*, Source: PERA

Research Program; [cited 2020 Sept. 20]. [Internet]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/433980023>

- Renuka, K., Devi, V. R., & Subramanian, S. P. (2018). Phytochemical screening and evaluation of *in vitro* antioxidant potential of immature Palmyra palm (*Borassus flabellifer* L.) fruits. *Intl J Pharmacy and Pharmaceutical Sci*, 10, 77-83. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2018v10i8.27162>
- Rishton, G. M. (2008). Natural products as a robust source of new drugs and drug leads: past successes and present day issues. *Am J Cardiol* 101, 43D–49D.
- Rusdianasari, R., Syakdani, A., Zaman, M., Zaman, M., Sari, F. F., Nasyta, N. P., & Amalia, R. (2021). Utilization of eco-enzymes from fruit skin waste as hand sanitizer. *AJARCADE-Asian J Appl Res for Community Development and Empowerment*, 5, 23-27. <https://doi.org/10.29165/ajarcde.v5i3.72>
- Sarath, P. S., Ajith, T. K., Ayshath, U., Mubashira K. V., Mumthaz P. M., Nawaz K. & Ziyana N. (2020). Phytochemical and pharmacological studies of flowers of *Areca catechu*. *World J Pharmaceutical Res*, 9, 1031-1037.
- Ulrich-Merzenich, G. S. (2014). Combination screening of synthetic drugs and plant derived natural products —Potential and challenges for drug development. *Synergy* 1, 59–69.
- Velde, GT. T.; F. M. Bickelhaupt, E. J. Baerends, C. Fonseca-Guerra, S. J. A. Van Gisbergen, J. G. Snijders, & T. Ziegler. (2001). Chemistry with ADF. *J Comput Chem*, 22, 931.
- Villaflores, R. L., & Lipata, V.O. (2018). Crude alkaloid from *Areca catechu* L. (betel nut palm) for pharmaceutical-agribusiness. *Intl J Humanities and Soc Sci*, 8, 78-81.
- Wang, B., Fleischer, U., Hinton, J. F., & Pulay, P. (2001). Accurate prediction of proton chemical shifts. I. Substituted aromatic hydrocarbons. *J Comp Chem* 22,1887–95.
- WHO-World Health Organization, Trips, CBD and Traditional Medicines: Concepts and Questions. 2017. Accessed Jun 12th, 2017; <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2996e/6:3:html>
- Williams, A. J., Elyasberg, M. E., Blinov, K. A., Lankin, D. C., Martin, G. E., Reynolds, W. F., Porco, Jr., J. A., Singleton, C. A., & Su, S. (2008). Applying computer–assisted structure elucidation algorithms for the purpose of the structure validation: revisiting the NMR assignments of hexacyclinol. *J Nat Prod* 71, 581–88.

## 13. Apéndice

### *Apéndice A: Fotografías e imágenes complementarias*

Adicional a las figuras presentadas en la sección de Resultados y discusión, se incluyen fotografías del proceso.

*Figura No. 15. Bráctea de A. cohune, longitud aproximada de 1.2m. Créditos: Lucía Nitsch. Guatemala.*



*Figura No. 16. Inflorescencias de A. cohune dentro de la bráctea. . Créditos: Lucía Nitsch. Guatemala.*





*Figura No. 17. Inflorescencias masculinas y femeninas de la palma de corozo A. cohune dentro de la bráctea. . Créditos: Lucía Nitsch. Guatemala.*



*Figura No. 18. Inflorescencias masculinas y femeninas de la palma de corozo A. cohune. . Créditos: Lucía Nitsch. Guatemala.*



Figura No. 19. Inflorescencias masculinas de corozo extraídas con acetato de etilo. Sistema de filtración. Método A. . Créditos: Lucía Nitsch. Guatemala.



Figura No. 20. Extracto etanólico de inflorescencias masculinas de corozo, fracción de corozina A. Método A. . Créditos: Lucía Nitsch. Guatemala.



Figura No. 21. Extractos acetónicos de las inflorescencias masculinas de corozo. Nótese el color amarillo característico de corozina A. Método B. . Créditos: Lucía Nitsch. Guatemala.



Figura No. 22. Proceso de extracción de corozina A y comparación de espectros experimentales. .  
Créditos: Lucía Nitsch. Guatemala.

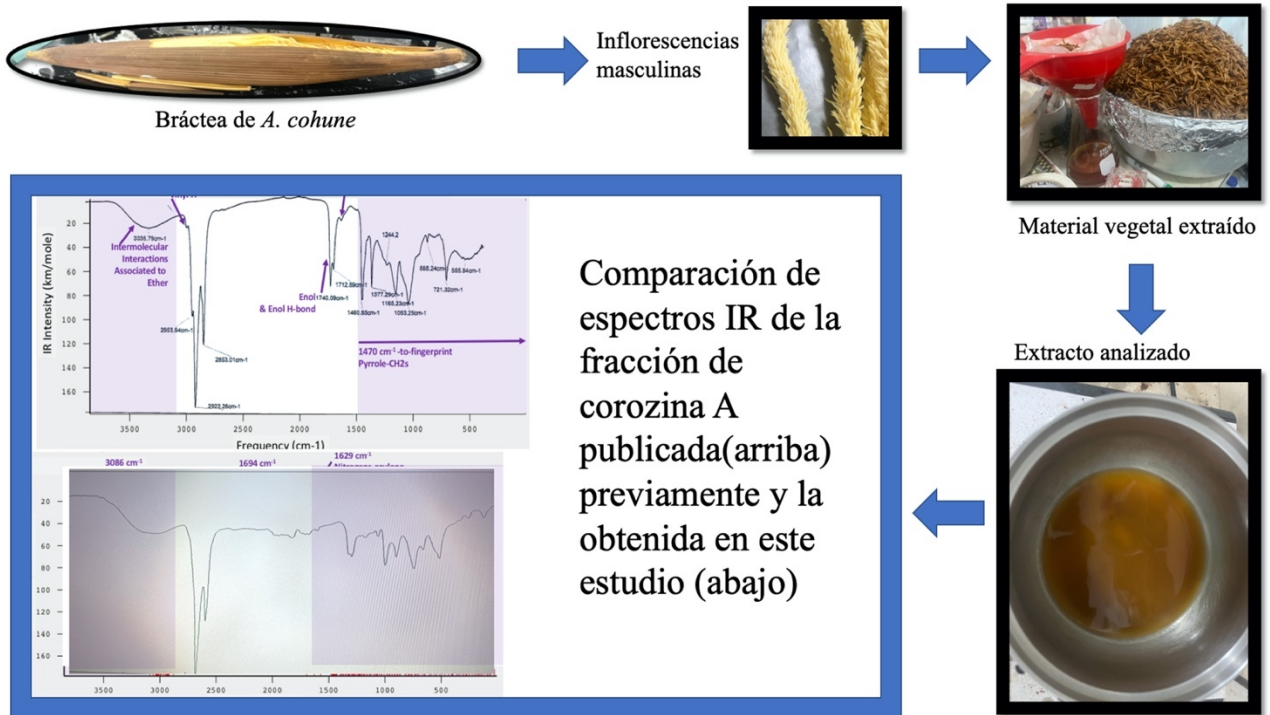


Figura No. 23. Comparación de espectros IR experimental y modelado computacionalmente en este estudio para el candidato estructural CE#449. . Créditos: Lucía Nitsch. Guatemala. Modelado computacional utilizando el software ADF adquirido con el presente proyecto.

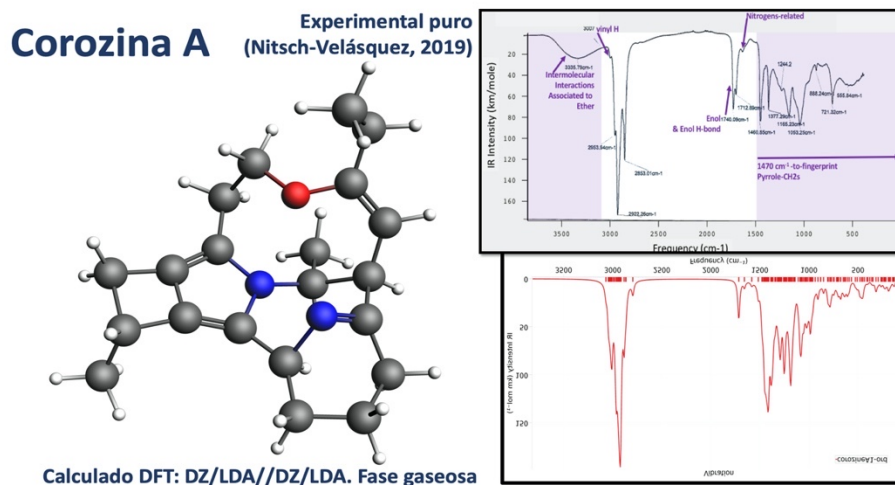
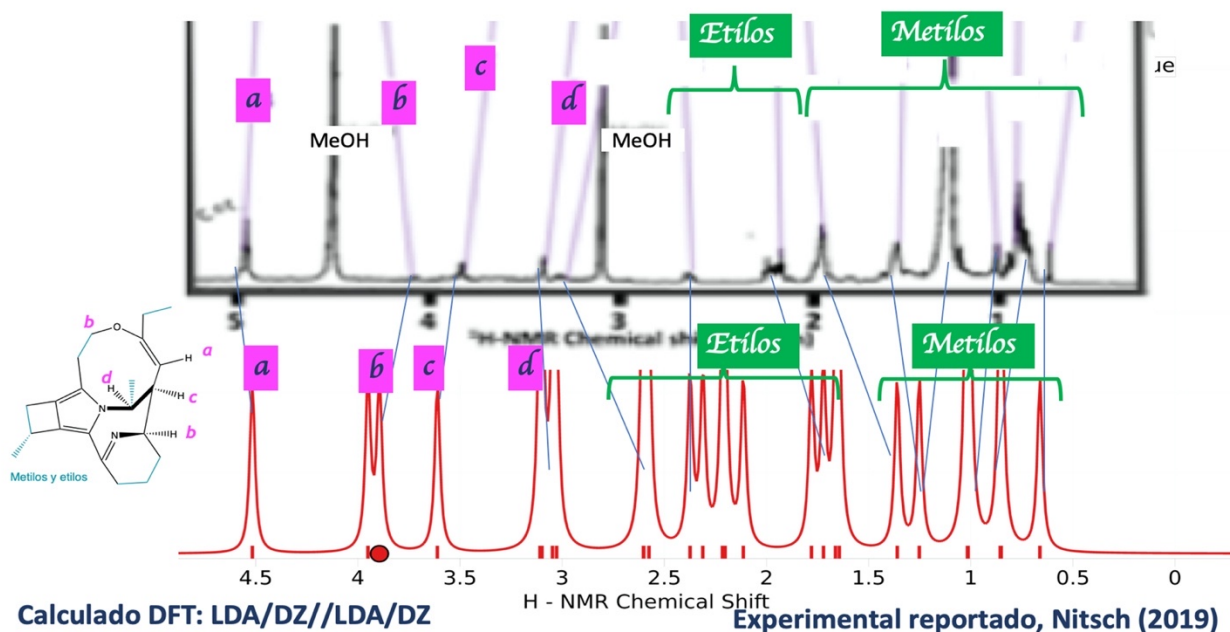
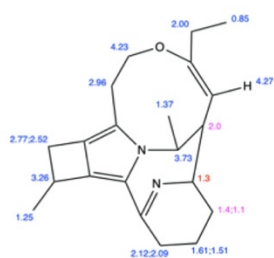


Figura No. 24. Comparación de espectros  $^1\text{H-NMR}$  experimental y modelados computacionalmente en este estudio para el candidato estructural CE#449. . Créditos: Lucía Nitsch. Guatemala. Modelado computacional utilizando el software ADF adquirido con el presente proyecto.

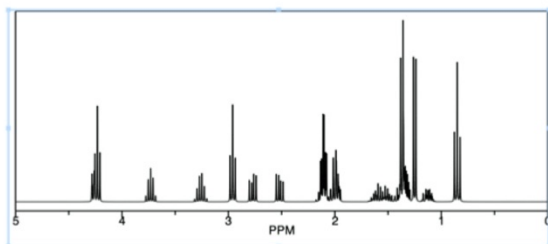


ChemNMR  $^1\text{H}$  Estimation



Espectro  $^1\text{H-NMR}$  CE#449  
obtenido con ChemDraw®

Estimation quality is indicated by color: good, medium, rough



## *Apéndice B: Protocolo para la determinación de rotación molar*

### *Objetivo:*

Determinar la rotación específica de la solución de corozina A utilizando el polarímetro de media sombra de Laurent, marca Ajanta.

### *Fórmula de rotación específica de la solución de la muestra a utilizar*

El ángulo de rotación producido por cualquier sustancia ópticamente activa depende de los siguientes factores:

- el espesor de la sustancia
- la concentración de la solución (g/mL)
- la temperatura
- la longitud de onda de la luz utilizada

La actividad óptica de una sustancia se mide por su rotación específica (o poder rotatorio específico).

La unidad de rotación específica es grado/(decímetro) x (gm/cm<sup>3</sup>).

La rotación específica de la solución de azúcar se determina mediante la fórmula

$$[\alpha]_D = \alpha / LC \quad (\text{Ecuación No. 1})$$

Donde:

$\alpha$  = rotación producida en grados,

L = longitud del tubo en decímetros (1decímetro = 10 cm)

C = concentración de la sustancia activa en g/ cm<sup>3</sup> en la solución.

La unidad de rotación específica es grado/(decímetro) x (g/cm<sup>3</sup>).

### *Polarímetro:*

En el polarímetro de media sombra de Laurent se mide el ángulo de un rayo de luz polarizado plano.

En esta disposición experimental, utilizar una fuente de luz extendida monocromática (lámpara de sodio con su línea D, de longitud de onda 589 nm). Una lente convexa permite que los haces de luz sea paralelos y la dirige al prisma de Nicol o polarizador. Conforme la luz pasa a través del prisma Nicol se convierte en luz plana-polarizada. Además, esta luz plana-polarizada pasa a través de la placa de media sombra de Laurent y entra en el tubo que contiene la solución con la muestra. La luz plana-polarizada se transmite a través de un segundo prisma de Nicol o analizador. Este analizador es giratorio, se debe girar para que la luz plana-polarizada que se propaga a través del líquido llegue a al ojo. Anotar esta rotación en grados con la ayuda del vernier del polarímetro.

## Procedimiento

- 1) Preparar primero una solución de la muestra. El solvente debe ser aquiral.
- 2) Limpiar el tubo de vidrio por ambos lados y llenarlo primero con agua destilada o el solvente utilizado. Debe estar libre de polvo y burbujas.
- 3) Colocar el tubo en el marco y encender la lámpara de sodio. Observar a través del analizador (ocular conectado con la escala giratoria).
- 4) Se observarán dos porciones iguales de oscuridad y luminosidad, las cuales se pueden intercambiar después de girar el analizador.
- 5) Girar el analizador, primero en el sentido de las agujas del reloj y luego en sentido contrario. Girarlo hasta que el campo de visión circular se vuelva brillante.
- 6) Anotar estas lecturas.
- 7) Obtener al menos tres lecturas para cada lado.
- 8) Calcular la media de las lecturas de las dos direcciones por separado. La media del solvente es el valor X.
- 9) Sacar el solvente de la celda y colocar la muestra.
- 10) Colocar en el mismo marco.
- 11) Repetir el procedimiento que realizado con el caso del agua destilada o solvente utilizado.
- 12) Anotar la primera lectura del analizador en el sentido de las agujas del reloj y en el sentido contrario. De forma similar para el otro conjunto de lecturas. Calcular el promedio de la diferencia de cada lado. Al promedio de la rotación de la muestra se asigna a la variable Y.
- 13) La diferencia entre las lecturas del agua y de la solución de la muestra da el valor de la rotación específica:  $(X-Y)$  = rotación de la muestra  $\alpha$ .
- 14) Anotar la temperatura ambiente y la longitud del tubo utilizado en este experimento.
- 15) Calcular la rotación específica  $[\alpha]_D$  según ecuación No. 1.

## 14. Aspectos éticos y legales (no aplica)

No aplica



## 15. Vinculación

- Se estableció colaboración con el departamento de Química de la Universidad Estatal de Nueva York en Buffalo, EEUU, vía colaboración con el Dr. Troy Wood.
- También se estableció comunicación con el laboratorio de análisis instrumental del TEC de la Universidad Rafael Landívar, Campus Central, vía Lic. Ricardo Montoya.
- Se estableció colaboración con el Departamento de Investigación y Desarrollo de la ONG Proyectos Educativos Regionales de Autoayuda-PERA.
- Se estableció colaboración con los laboratorios BIOLAB para estudios microbiológicos, como servicios pagados de laboratorio externos, vía Licda. Gabriela Penados.

### 15.1. Agradecimientos

- Ing. Carlos Vargas, Director CUNZAC
- Lic. Jimmy Vargas, Tesorero
- Dr. Troy Wood, Profesor Asociado, UB-Chem
- Lic. Ricardo Montoya, Universidad Rafael Landívar

## 16. Estrategia de difusión, divulgación y protección intelectual

Se recibió invitación para escribir un breve libro sobre el corozo por parte de la editorial, el cual está en preparación, debido a que el contenido es producto de diferentes fuentes de financiamiento, se indicará:

“Partes de este libro es producto del proyecto de investigación: Aplicación de herramientas de elucidación estructural computacionales empíricas y química cuántica para validación estructural: revisión de estructura de Corozina A, avalado, aprobado y cofinanciado por el Fondo de Investigación de la Dirección General de Investigación, el nombre de la unidad avaladora de la Universidad de San Carlos de Guatemala, 2022, AP24CU y número de partida 4.8.58.0.89”.

En las publicaciones en medios escritos y revistas científicas debe anotarse lo siguiente: “Esta investigación: Aplicación de herramientas de elucidación estructural computacionales empíricas y química cuántica para validación estructural: revisión de estructura de Corozina A, fue cofinanciada por el fondo de investigación de la Dirección General de Investigación Digi/USAC 2022, AP24CU y número de partida 4.8.58.0.89”.

## 16.1 Manuscrito de artículo a enviar a revista indexada,.

Se adjunta manuscrito de artículo en el siguiente drive: : <https://drive.google.com/drive/folders/1rYvTZhccWajl9Rm9IHFb8MHmqYWCV0As?usp=sharing>. Se planea enviar a Journal of Food and Agricultural Chemistry, ACS, una vez el abstract para el respectivo congreso sea aceptado, *vide infra* Sec. 16.2.

## 16.2. Aplicación a congreso

Se envió el siguiente abstract para presentación de poster al congreso ACS Fall 2023. En el abstract se compila información de la investigación realizada previamente y la de este proyecto. Pendiente de aceptación.

### **Towards the structure elucidation of an antibiotic adjuvant alkaloid Corozine A from corozo palm (*Attalea cohune*) applying experimental and computational tools**

Corozo palm-CP forests were cultivated by Mayan peoples in México and Central America. Its coconut oil is commercialized for cosmetic and gourmet markets with a limited expansion due to the seed hardness. Natural products research on CP is scarce and needed to seek further sustainable exploitation of rainforest products. CP male inflorescences were targeted for extract analysis, they may be a more tractable raw material. Inflorescences were macerated and boiled in ethanol. Supernatant was collected, evaporated and resuspended in ethanol. The product purity was analyzed by LC-MS and spectroscopic methods and tested for exchangeable protons by HR-MS/MS. The structural analysis was based on an initial structural candidates exploration with  $^1\text{H-NMR}$  at empirical level with Chemdraw(R).  $^1\text{H-NMR}$ , IR and optical activity for the best match candidate were further analyzed with a basic computational modeling with DFT at DZ/LDA//DZ/LDA level of theory, in gas phase. Antibiotic adjuvant activity was determined by checkerboard method (aminoglycosides, MRSA-USA300). A compound was isolated with 95% purity, 0.03% extraction yield, 325.2271 Da,  $\text{C}_{10}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O} \pm 0.3\text{mDa}$ . Exchangeable protons and aromatic hydrogens were not detected by any of the applied techniques. No compound was found to match its features. Several structural candidates were considered. Computational modeling of the main structural candidate yielded a good coinci-



dence between modeled and experimental spectroscopic findings, including the sign of molar rotation. Compound reduced to 1/8MIC-gentamicin at 9mg/mL. The isolated compound is a bioactive new chemical entity called Corozine A, which proposed structure includes oxazonine, pyrrole and pyridone cycles. Further investigation is ongoing.

Figura No. 25. Resumen gráfico enviado para presentación al congreso de la American Chemical Society, Otoño 2023.

Graphical abstract:

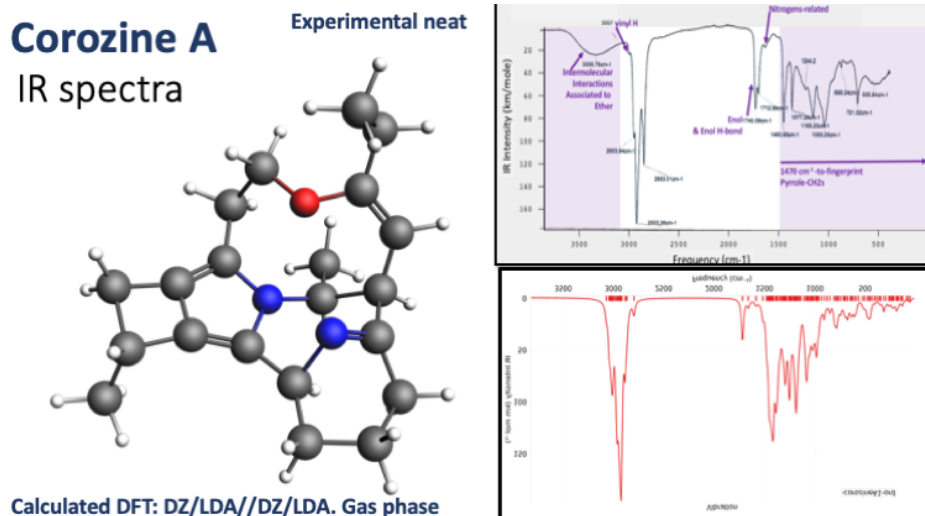


Figura No. 26. Envío de aplicación a congreso de la American Chemical Society, Otoño 2023.

The screenshot shows the ACS submission portal interface. A green notification bar at the top states: "Success! Your submission was successfully submitted." Below this, the "View Submissions" section is active, displaying a table of submissions for ACS Fall 2023.

ACTION	TITLE	ID	SUBMITTED	DEADLINE	TYPE	STATUS
Select ...	Towards the structure elucidation of an antibiotic adjuvant alkaloid Corozine A from corozo palm ( <i>Attalea cohune</i> ) applying experimental and computational tools	3904587	Feb 25, 2023 2:48 PM EST	Apr 4, 2023 11:59 PM EDT	Abstract Submission	Under Review

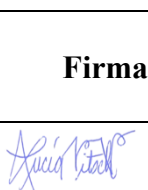
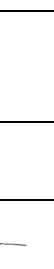
## 17. Aporte de la propuesta de investigación a los ODS

Esta propuesta responde a varios objetivos de desarrollo sostenible (ODS): ODS#3 “Salud y bienestar” puesto que el compuesto que se está investigando presenta la capacidad de acentuar la actividad antibiótica de aminoglicósidos, lo cual puede llegar a evolucionar a productos farmacéuticos o bien de uso desinfectante de superficies. Dado que se está en la era de las bacterias resistentes, la academia está respondiendo caracterizando compuestos que puedan contribuir a resolver un problema de salud a nivel mundial. También se aporta al avance del ODS#15 “Vida de ecosistemas terrestres”, el aporte específico es el conocimiento sobre la estructura de un compuesto químico que podría representar otra forma de explotar la palma *Attalea cohune*, contribuyendo al uso sostenible de bosques. Con los datos generados se pueden diseñar estudios para evaluación de su actividad acentuadora del efecto antibiótico a mayor escala, entre otros.

Además permite adquirir herramientas computacionales que pueden ser utilizadas en talleres locales y regionales para estudios de química computacional, contribuyendo así, a largo plazo, al ODS#4 “Educación de calidad”.

La cultura Maya ancestral cultivó bosques de palma *Attalea cohune* siendo parte de su legado en el bosque tropical de Guatemala. Estas masas forestales son sub-utilizadas, por lo que hallazgos científicos sobre sus propiedades abren puertas a la diversificación de su uso y explotación comercial. Este estudio verificó la estructura propuesta para la Corozina A como un paso adelante en el descubrimiento de aplicaciones de dicha palma, y contribuyendo a su potencial utilización como acentuador de actividad antibiótica de aminoglicósidos. El estudio también pavimenta el camino hacia la disminución de la pobreza, ODS #1 “Hambre cero”. A largo plazo se espera poder desarrollar algún producto comercializable derivado de la palma *A. cohune*.

## 18. Orden de pago final (incluir únicamente al personal con contrato vigente)


Nombres y apellidos	Categoría (investigador /auxiliar)	Registro de personal	Procede pago de mes (Sí / No)	Firma
Lucía Nitsch-Velásquez	Investigador	20210585	Sí	
Marta Espinoza Siramagua	Auxiliar de investigación	201847250	Sí	

# Informe final proyecto de investigación 2022

Dirección General de Investigación –DIGI-

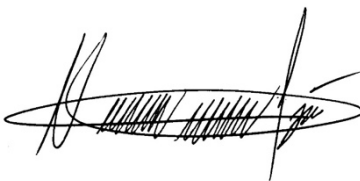
## 19. Declaración del Coordinador(a) del proyecto de investigación

El Coordinador de proyecto de investigación con base en el *Reglamento para el desarrollo de los proyectos de investigación financiados por medio del Fondo de Investigación*, artículos 13 y 20, deja constancia que el personal contratado para el proyecto de investigación que coordina ha cumplido a satisfacción con la entrega de informes individuales por lo que es procedente hacer efectivo el pago correspondiente.

<b>Dra. Lucía Nitsch-Velásquez</b>	
<b>Nombre del coordinador del proyecto de investigación</b>	<b>Firma</b>
Fecha: 16/02/2023	

## 20. Aval del Director(a) del instituto, centro o departamento de investigación o Coordinador de investigación del centro regional universitario

De conformidad con el artículo 13 y 19 del *Reglamento para el desarrollo de los proyectos de investigación financiados por medio del Fondo de Investigación* otorgo el aval al presente informe mensual de las actividades realizadas en el proyecto “Aplicación de herramientas de elucidación estructural computacionales empíricas y química cuántica para validación estructural: revisión de estructura de Corozina A” en mi calidad de Director del Instituto de Investigaciones del Cunzac (IICUNZAC), Centro Universitario de Zacapa (Cunzac), mismo que ha sido revisado y cumple su ejecución de acuerdo a lo planificado.

<b>Dr. Manuel Barrios</b> Director del Instituto de Investigaciones del Cunzac (IICUNZAC), Centro Universitario de Zacapa (Cunzac)	
<b>Ing. Carlos Vargas</b> Director del Instituto de Investigaciones del Cunzac (IICUNZAC), Centro Universitario de Zacapa (Cunzac)	
<b>Vo.Bo. Nombre y cargo de quien da el aval al informe</b>	<b>Firma</b> <b>Dr. Manuel Barrios</b>
Fecha: 28/02/2023	

# Informe final proyecto de investigación 2022

Dirección General de Investigación –DIGI-

## 21. Visado de la Dirección General de Investigación

<b>Vo.Bo. Nombre Coordinador(a) del Programa Universitario de Investigación</b>	<b>Firma</b>
Fecha: dd/mm/2023	

Ing. Agr. MARN Julio Rufino Salazar <b>Vo.Bo. Nombre Coordinador General de Programas Universitarios de Investigación</b>	<b>Firma</b>
Fecha: dd/mm/2023	