

DOI: <https://doi.org/10.47300/actasidi-unicyt-2025-84>

DE LA NATURALEZA AL DISEÑO MOLECULAR: CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y ENERGÉTICA DE UN DERIVADO DE MEDICARPINA

García Zavala, Stephanie

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Morelia, Michoacán, México

1106886k@umich.mx

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6750-3664>

Aviña Verduzco, Judit A.

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Morelia, Michoacán, México

jaavina@umich.mx

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1266-5849>

Herrera Bucio, Rafael

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Morelia, Michoacán, México

rafael.herrera.bucio@umich.mx

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6147-4352>

Jiménez Cruz, J. Carlos

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Morelia, Michoacán, México

juan.carlos.jimenez@umich.mx

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6527-9204>

Villanueva Mejía, Francisco

Instituto Tecnológico de Pabellón de Arteaga
Pabellón de Arteaga, Aguascalientes, México

fvillamejia@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0110-8649>

Morales Palacios, Fredy Geovannini

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Morelia, Michoacán, México

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5650-2187>

RESUMEN

La presente investigación se centra en la extracción natural de medicarpina a partir de fuentes vegetales, considerándola como la molécula parental para la generación de derivados. En particular, se sintetizó un derivado *p*-nitrobenzoato mediante funcionalización selectiva del grupo hidroxilo, complementada con su elucidación estructural por RMN en estado líquido. Posteriormente, se realizaron estudios cristalográficos para caracterizar la estructura en el estado sólido, incluyendo el análisis de superficies de Hirshfeld y cálculos de contribuciones energéticas mediante DFT, permitiendo evaluar la estabilidad y disposición energética de la red cristalina.

Este enfoque integrado combina extracción natural, síntesis selectiva, cristalografía y modelado computacional, proporcionando un análisis detallado del comportamiento supramolecular del compuesto derivado y ofreciendo evidencia química, física y matemática que respalda su potencial aplicación en el desarrollo de futuros candidatos farmacológicos o materiales tecnológicos. Los resultados muestran que la modificación del grupo hidroxilo conserva la integridad estructural de la molécula parental e introduce nuevas propiedades estructurales y energéticas, ampliando las posibilidades de diseño molecular y funcionalización de los alcaloides isoflavonoides, en conjunto, este estudio establece un modelo riguroso para futuras investigaciones en la química de productos naturales.

Palabras clave: Isoflavonoides, Derivatización, Caracterización, Difracción de rayos X, Descomposición energética.

ABSTRACT

This study focuses on the natural extraction of medicarpin from plant sources, considering it as the parent molecule for the generation of derivatives. Specifically, a *p*-nitrobenzoate derivative was synthesized through selective functionalization of the hydroxyl group, complemented by structural elucidation using NMR in solution. Subsequently, crystallographic studies were conducted to characterize the solid-state structure, including Hirshfeld surface analysis and evaluation of crystal energy contributions via DFT, allowing assessment of the stability and energetic arrangement of the crystal lattice. This integrated approach combines natural extraction, selective synthesis, crystallography and computational modeling, providing a detailed analysis of the supramolecular behavior of the derivative compound and offering chemical, physical, and mathematical evidence supporting its potential application in the development of future drug candidates or technological materials. The results show that hydroxyl group modification preserves the structural integrity of the parent molecule while introducing new structural and energetic properties, expanding the possibilities for molecular design and functionalization of isoflavonoid alkaloids. Overall, this study establishes a rigorous model for future research in natural product chemistry.

Keywords: Isoflavonoids, Derivatization, Characterization, X-ray Diffraction, Energy Decomposition.

1. INTRODUCCIÓN

La investigación de metabolitos secundarios de plantas ha demostrado ser una fuente valiosa de compuestos bioactivos con potencial farmacológico y químico (Finefield et al., 2012; Wang et al., 2024). México, debido a su vasta biodiversidad, se destaca por el descubrimiento y aislamiento de metabolitos que han sido utilizados en la medicina tradicional desde épocas ancestrales y que actualmente constituyen un foco de atención para identificar nuevos candidatos a fármacos con propiedades farmacocinéticas favorables y una amplia distribución en la naturaleza (Hernández-García et al., 2021; Lu et al., 2023).

Entre estos compuestos, los alcaloides isoflavonoides, como la medicarpina, han atraído interés debido a sus propiedades biológicas, medicinales y su relevancia en química orgánica sintética (Martínez-Sotres et al., 2012; Mansoori et al., 2020). La medicarpina, un pterocarpano derivado de los isoflavonoides se encuentra en numerosos géneros de leguminosas a nivel mundial. Su estructura química, caracterizada por anillos fusionados que confieren rigidez molecular, facilita interacciones supramoleculares que pueden mejorar su solubilidad y absorción, atributos clave en el diseño de fármacos (Nangia, 2010; Ballester & Alessandro, 2019).

Aunque la medicarpina ha sido ampliamente estudiada como candidato farmacológico, aún ofrece oportunidades para la generación de una familia de derivados mediante funcionalización

en posiciones estratégicas, favoreciendo interacciones supramoleculares que optimicen disolución, absorción o afinidad con moléculas diana que reconocen su esqueleto (Shen et al., 2024; Li et al., 2021). La obtención de estos compuestos a partir de fuentes naturales resulta especialmente atractiva, ya que los métodos de extracción permiten un aislamiento en cantidades suficientes para estudios posteriores y favorecen la realización de investigaciones más amplias (Wang et al., 2019). Adicionalmente, este estudio incorpora la síntesis y caracterización del estado sólido cristalino del derivado *p*-nitrobenzoato, mediante cristalografía de rayos X de monocristal y cálculos de descomposición energética del cristal basados en DFT (Teoría del Funcional de la Densidad), proporcionando un modelo preciso para el análisis de propiedades moleculares y supramoleculares (Spackman et al., 2021; Mackenzie et al., 2017).

2. MARCO CONCEPTUAL

El estudio de metabolitos secundarios y sus derivados requiere comprender tanto la bioactividad como las interacciones supramoleculares que determinan propiedades físico-químicas relevantes. Los pterocarpanos, como la medicarpina, presentan estructuras rígidas que favorecen la formación de interacciones intermoleculares específicas, incluyendo enlaces de hidrógeno, interacciones π - π y fuerzas de van der Waals, esenciales para mejorar solubilidad y afinidad hacia moléculas biológicas (Nangia, 2010; Webber & Langer, 2017; Yao et al., 2016).

El análisis de derivados químicos permite explorar cómo modificaciones en grupos funcionales – como alcoholes, metoxilos y anillos aromáticos – impactan el comportamiento supramolecular, optimizando características farmacológicas y tecnológicas (Sharma et al., 2024; Finefield et al., 2012). La cristalografía de rayos X de monocristal proporciona información detallada sobre la disposición molecular y la geometría de interacciones en el estado sólido, complementada por cálculos de energía basados en DFT, que permiten cuantificar la contribución de diferentes interacciones a la estabilidad global de los cristales (Spackman et al., 2021; Mackenzie et al., 2017; Deesamer et al., 2009).

Asimismo, la integración de datos experimentales y computacionales facilita un análisis más completo de la relación estructura-función de los derivados de medicarpina, contribuyendo a la predicción de su comportamiento biológico y su potencial aplicación en el diseño de materiales funcionales (Nangia, 2010; Ballester & Alessandro, 2019; Mackenzie et al., 2017). Este enfoque evidencia cómo la química supramolecular y la caracterización cristalográfica constituyen herramientas esenciales para el desarrollo racional de compuestos bioactivos derivados de fuentes naturales.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo corresponde a una investigación experimental con un componente teórico-computacional, desarrollada bajo un diseño cuantitativo orientado a la caracterización estructural y energética del derivado de un compuesto natural. Su alcance es descriptivo y explicativo, pues busca no solo aislar y caracterizar el derivado de una molécula parental de alto impacto en la farmacología, sino también comprender su organización supramolecular mediante cálculos de energía y modelado cristalográfico.

La (+)-(6aS, 11aS)-medicarpina (**1**) se aisló del duramen de *Dalbergia congestiflora* Pittier mediante extracción Soxhlet secuencial con *n*-hexano (*n*-Hex) y acetato de etilo (AcOEt) durante 4 horas, seguida de cromatografía en columna (*n*-Hex/AcOEt 97:3), obteniéndose la medicarpina como sólido blanco para síntesis y estudios estructurales.

El derivado *p*-nitrobenzoato (**2**) se obtuvo mediante funcionalización selectiva del grupo hidroxilo en condiciones anhidras, utilizando piridina como base y disolvente; todos los reactivos y disolventes fueron de grado analítico (Sigma-Aldrich/Merck) y se emplearon sin purificación adicional. Los disolventes *n*-Hex y AcOEt fueron destilados previamente mediante columna Vigreux.

La caracterización incluyó espectroscopía IR (Thermo Scientific Nicolet iS10), RMN en estado líquido (Varian Mercury Plus, 100 y 400 MHz), espectrometría de masas (Thermo Scientific ISQ CT) y punto de fusión (Fischer modelo 1237). La estructura cristalina del derivado fue determinada por difracción de rayos X de monocristal. Además, se efectuaron análisis de superficies de Hirshfeld y cálculos de contribuciones energéticas por DFT, mediante el software CrystalExplorer, evaluando la organización supramolecular y la estabilidad energética de la red cristalina.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

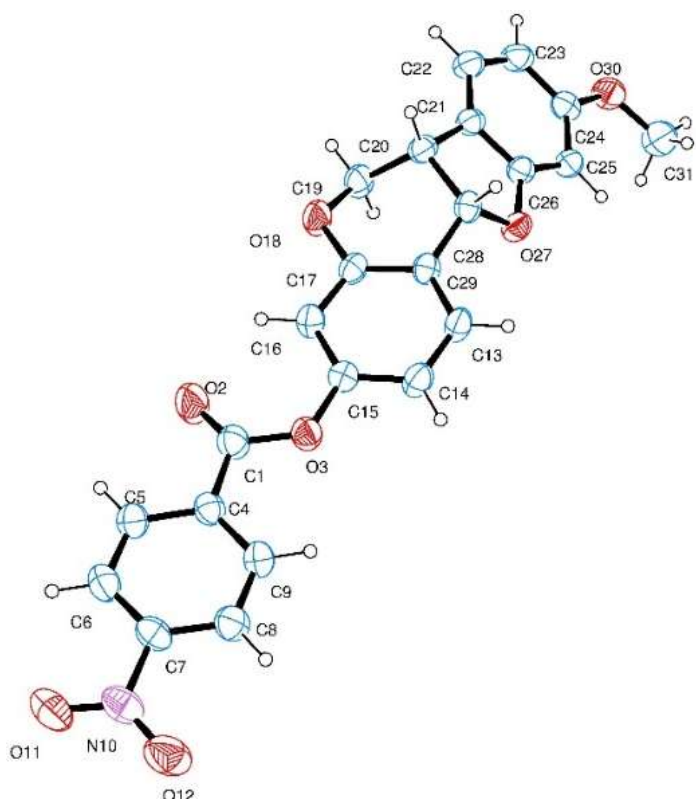
Se llevó a cabo el aislamiento de la (+)-(6*a*S, 11*a*S)-medicarpina (**1**) (condiciones descritas en *Materiales y Métodos*), la cual se utilizó como precursor en una esterificación selectiva con cloruro de *p*-nitrobenzoilo en condiciones anhidras y en atmósfera de nitrógeno, permitiendo obtener el derivado *p*-nitrobenzoato de medicarpina (**2**) en forma de cristales amarillos aciculares, tras purificación por cromatografía en columna. La estructura del producto se confirmó mediante RMN de ¹H y ¹³C, que evidenció señales características del grupo nitrobenzoato y la metoxilación del núcleo benzofurano, así como por espectroscopía IR, donde se identificó la banda de estiramiento del carbonilo acilo (1734 cm⁻¹) y las absorciones del grupo nitro, y por espectrometría de masas, que exhibió un ion molecular [M⁺] en *m/z* 419, en concordancia con la fórmula calculada para C₂₃H₁₇NO₇.

En la Tabla 1 se presentan los parámetros cristalográficos de **2** a temperatura ambiente, los valores son consistentes con compuestos aromáticos oxigenados. Las dimensiones de la celda y la ausencia de centros de inversión confirman un empaquetamiento quiral, verificando la retención de la configuración absoluta de la medicarpina. La alta calidad de los datos de refinamiento permitió determinar con precisión tanto la geometría molecular como la disposición supramolecular, proporcionando evidencia sólida para los análisis complementarios de energía y estabilidad mediante DFT.

Tabla 1

Representación ORTEP (izq.) y parámetros cristalográficos de la estructura cristalina 2.

Datos del Cristal	
Fórmula química	C ₂₃ H ₁₇ NO ₇
Peso molecular (<i>M_r</i>)	419.38
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Temperatura (K)	293
Dimensiones de la celda unitaria (Å)	a= 6.6717 (6), b=13.5236 (12), c= 21.3751 (17)
<i>B</i>	90°
Volumen (<i>V</i>)	1928.6 (3) Å ³
No. de unidades moleculares en la celda unitaria (<i>Z</i>)	4
Tipo de radiación	Mo Kα



Tamaño del cristal (mm)	0.48 × 0.46 × 0.35
Difractómetro	Oxford Diffraction Xcalibur S
No. de reflexiones medidas independientes y observadas [$I > 2\sigma(I)$]	11708, 6160, 3770
R_{int}	0.029
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{máx}}$ (\AA^{-1})	0.758
Refinamiento	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0.061
$wR(F^2)$	0.121
S	1.09
No. de reflexiones	6160
No. de parámetros	281

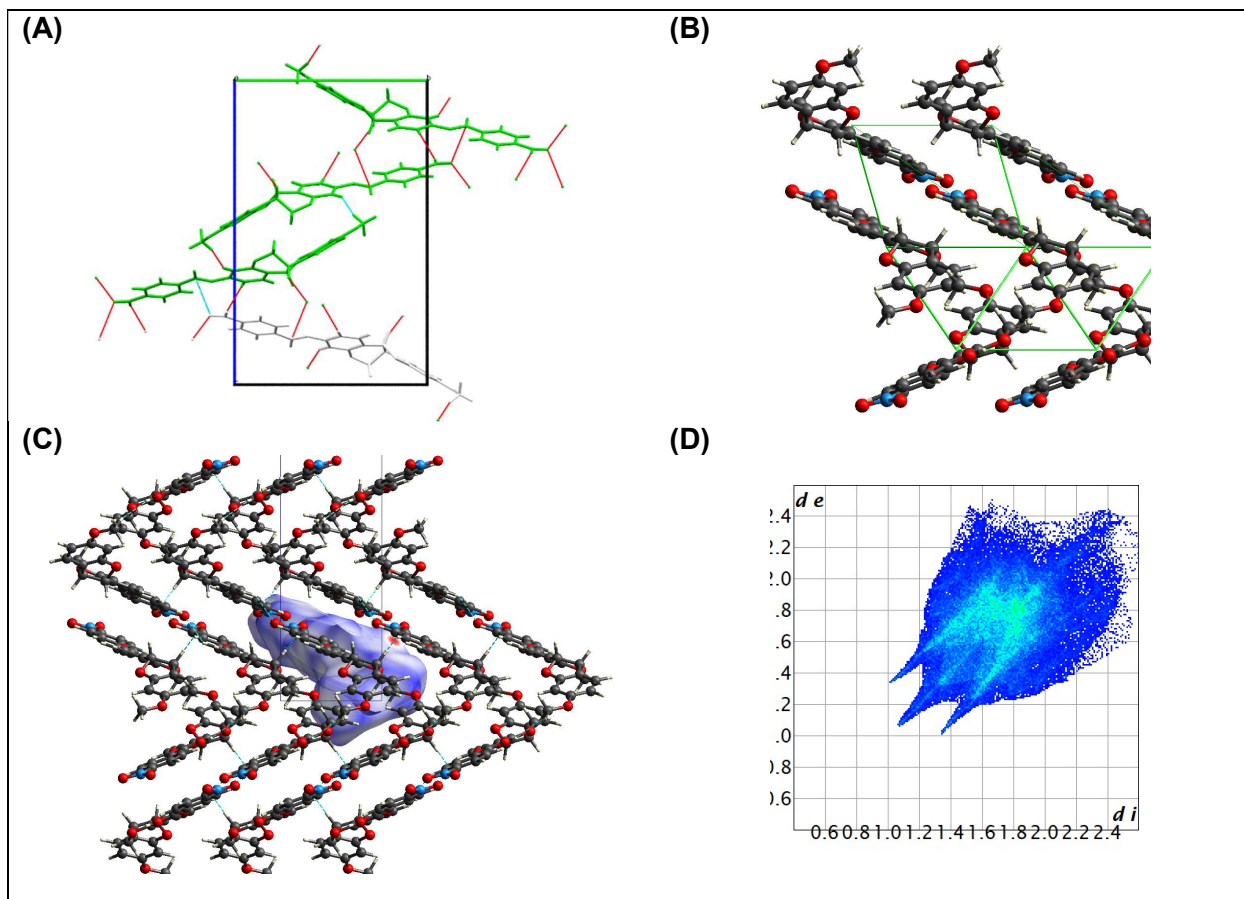
La Figura 1A presenta la celda unitaria del derivado 2, con la unidad asimétrica en blanco y los tres ejes C_2 del grupo espacial en verde. La Figura 1B muestra la red tridimensional en el plano b, donde las moléculas forman agregados definidos (clusters). Los cilindros verdes indican la dirección de las interacciones predominantes, confirmando que la energía de dispersión, derivada de contactos aromáticos y van der Waals, domina la cohesión pese a la presencia de grupos polares. El análisis del plano b revela cómo la conectividad supramolecular propaga estas fuerzas a lo largo de la celda, concordando con los cálculos DFT que muestran la dispersión como la interacción más significativa.

La Figura 1C presenta la superficie de Hirshfeld de un clúster molecular, donde las zonas rojas indican los dos puentes de hidrógeno presentes. El análisis cuantitativo, representado en la Figura 1D muestra el diagrama bidimensional de huella dactilar, indicando que predominan los contactos $H \cdots H$ (36.4%), seguidos de $O \cdots H/H \cdots O$ (32.4%) y $C \cdots H/H \cdots C$ (15.6%). El pico central agudo de $H \cdots H$ refleja un empaquetamiento cristalino dirigido y estable, favorecido por la funcionalización selectiva.

La combinación de interacciones supramoleculares definidas y una alta proporción de contactos cortos evidencia un equilibrio entre dispersión y enlaces de hidrógeno, reforzando la estabilidad de la red cristalina y destacando el potencial de la derivatización para modular interacciones en el diseño de materiales basados en isoflavonoides.

Figura 1

Empaquetamiento cristalino del derivado 2 a partir de (A) su celda unitaria mostrando la unidad asimétrica en blanco y los tres ejes C_2 del grupo espacial en verde; (B) la descomposición energética de la red cristalina; (C) la superficie de Hirshfeld y (D) la huella dactilar del conformero aislado.



5. CONCLUSIONES

La investigación demostró que la extracción de (+)-(6a*S*,11a*S*)-medicarpina (**1**) a partir de fuentes vegetales proporciona una molécula parental adecuada para la generación de derivados funcionalizados. La síntesis del derivado *p*-nitrobenzoato (**2**) mediante funcionalización selectiva permitió obtener la estructura molecular confirmada. Los estudios cristalográficos, complementados con análisis de superficies de Hirshfeld y cálculos de contribuciones energéticas por DFT revelaron un empaquetamiento ordenado que se estabiliza mayoritariamente bajo fuerzas de dispersión. Estos hallazgos muestran que la derivatización no solo mantiene la integridad estructural de la medicarpina, sino que modula sus propiedades energéticas y supramoleculares, ampliando las posibilidades de diseño molecular. En consecuencia, este estudio proporciona un modelo integral que combina extracción natural, síntesis selectiva, caracterización completa y modelado computacional que ofrece evidencia sólida para futuras aplicaciones en el diseño de materiales funcionales o en el desarrollo de nuevos candidatos farmacológicos basados en isoflavonoides.

REFERENCIAS

Ballester, P., & Alessandro, S. (2019). Supramolecular aspects in catalysis. *Frontiers in Chemistry*, 7, 174. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00174/full>

- Deesamer, S., et al. (2009). 9-Methoxy-6a,11a-dimethyl-6a,11a-dihydro-6H-1-benzofuro[3,2-c]chromen-3-ol from *Dalbergia oliveri*. *Acta Crystallographica Section E*, 65(10), o2387. <https://doi.org/10.1107/S1600536809034485>
- Finefield, J. M., et al. (2012). Enantiomeric natural products: Occurrence and biogenesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(20), 4802–4836. <https://doi.org/10.1002/anie.201107204>
- Hernández-García, A., et al. (2021). Establishment of callus and cell suspensions cultures of *Dalbergia congestiflora* (Fabaceae) to (+)-medicarpin production. *Asian Journal of Plant Sciences*, 20(1), 109–115. <https://doi.org/10.3923/ajps.2021.109.115>
- Li, D., et al. (2021). Systems pharmacology approach uncovers the therapeutic mechanism of medicarpin against scopolamine-induced memory loss. *Phytomedicine*, 91, 153662. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153662>
- Lu, C., et al. (2023). Heterologous biosynthesis of medicarpin using engineered *Saccharomyces cerevisiae*. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 8(4), 749–756. <https://doi.org/10.1016/j.synbio.2023.11.003>
- Mackenzie, C. F., et al. (2017). CrystalExplorer model energies and energy frameworks: Extension to metal coordination compounds, organic salts, solvates and open-shell systems. *IUCrJ*, 4(5), 575–587. <https://doi.org/10.1107/S205225251700848X>
- Mansoori, M. N., et al. (2020). Medicarpin prevents arthritis in post-menopausal conditions by arresting the expansion of TH17 cells and pro-inflammatory cytokines. *International Journal of Immunopharmacology*, 82, 106299. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106299>
- Martínez-Sotres, C. (2012). Medicarpin, an antifungal compound identified in hexane extract of *Dalbergia congestiflora* Pittier heart-wood. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 69, 38–40. <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2011.11.016>
- Nangia, A. (2010). Supramolecular chemistry and crystal engineering. *Journal of Chemical Sciences*, 122, 295–310. <https://doi.org/10.1007/s12039-010-0035-6>
- Sharma, A., et al. (2024). Polyphenol phytoalexins as the determinants of plant disease resistance. In *PPBSM* (pp. 243–274). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-99-3334-1_10
- Shen, Z., et al. (2024). Medicarpin suppresses lung cancer cell growth in vitro and in vivo by inducing cell apoptosis. *Acta Pharmaceutica*, 74(1), 149–164. <https://doi.org/10.2478/acph-2024-0006>
- Spackman, P. R.; et al. (2021). CrystalExplorer: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals. *Journal of Applied Crystallography*, 54(3), 1006–1011. <https://doi.org/10.1107/S1600576721002910>
- Wang, H. Y., et al. (2019). Metabolites of medicarpin and their distributions in rats. *Molecules*, 24(10), 1966. <https://doi.org/10.3390/molecules24101966>
- Wang, L., et al. (2024). Biosynthesis and metabolic engineering of isoflavonoids in model plants and crops: A review. *Frontiers in Plant Science*, 15, 1384091. <https://doi.org/10.3389/fpls.2024.1384091>
- Webber, M. J., & Langer, R. (2017). Drug delivery by supramolecular design. *Chemical Society Reviews*, 46(21), 6600–6620. <https://doi.org/10.1039/C7CS00391A>

Yao, X., et al. (2016). Recent progress in photoswitchable supramolecular self-assembling systems. *Advanced Optical Materials*, 4(9), 1322–1349.
<https://doi.org/10.1002/adom.201600281>

Los autores del trabajo autorizan a la Universidad Internacional de Ciencia y Tecnología (UNICYT) a publicar este resumen en extenso en las Actas del Congreso IDI-UNICYT 2025 en Acceso Abierto (Open Access) en formato digital (PDF) e integrarlos en diversas plataformas online bajo la licencia CC: Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>.

La Universidad Internacional de Ciencia y Tecnología y los miembros del Comité Organizador del Congreso IDI-UNICYT 2025 no son responsables del contenido ni de las implicaciones de lo expresado en este artículo.