

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE COSTA RICA

SINTESIS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE DERIVADOS MIXTOS DE ANTITUMORALES DE GOLFOMICINA-A Y SALES BILIARES

Informe final de proyecto

Floria Roa

Fecha de ejecución Enero 2011-Diciembre-2012

Enero, 2015

Este documento corresponde al informe final de proyecto, cuya propuesta inicial se presentó como un proyecto FEES TEC-UCR pero no fue avalado por el TEC, luego se emitió un aval en forma tardía por lo que el TEC nunca fue oficialmente incluido en el equipo ejecutor que tuvo que recurrir a un investigador de la UNA para no perder la oportunidad del financiamiento FEES. Después de una apelación ante el vicerrector de investigación y extensión, se aprobó de participación del TEC en forma paralela con presupuesto TEC.

Tabla de contenido

Documento 1.....	2
Información general del Proyecto	2
Resumen	2
Introducción.....	3
Metodología.....	8
Resultados.....	11
Anexo 1	16
Anexo 2	17

Título del proyecto:

SINTESIS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE DERIVADOS MIXTOS DE ANTITUMORALES DE GOLFOMICINA-A Y SALES BILIARES

Código: 5402-1460-6901

Autores y direcciones:

Responsable del proyecto:

Floria Roa Gutiérrez, Ph.D. 8 horas/sem VIE

Nota importante:

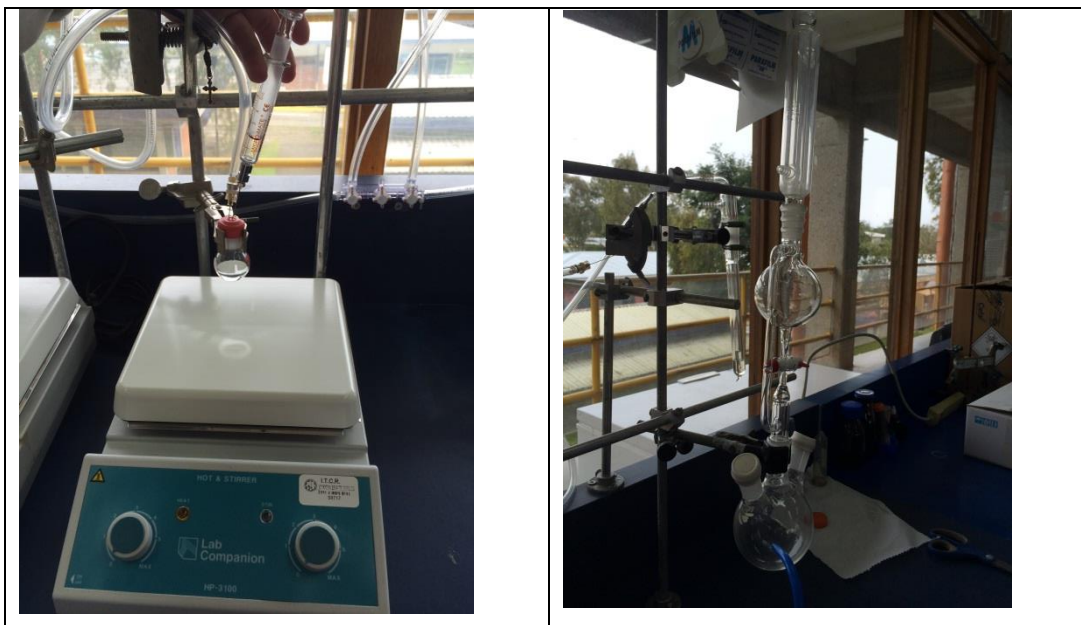
Siendo un proyecto paralelo con un proyecto FEES UCR-UNA, se coordinó con el investigador principal del proyecto Dr. Jorge Cabezas Pizarro, Escuela de Química, UCR. Sin embargo, el proyecto FEES se ejecutó del enero 2011 a diciembre, 2013. Un año más que el proyecto en el TEC. Lo anterior dificultó la coordinación de actividades.

Resumen

El objetivo del presente proyecto consistió en desarrollar una ruta sintética nueva y eficiente del compuesto antitumoral llamado Golfomicina- α . Así como también la preparación de varios compuestos derivados de la Golfomicina- α , estos estarán formados de dos partes: el núcleo antitumoral Golfomicina- α , unido a una segunda parte de la molécula que consistirá de diversas sales biliares. Las sales biliares son compuestos del metabolismo del colesterol, muy solubles en lípidos, dichos derivados biliares de Golfomicina- α podrían aumentar la solubilidad y por ende modificar el transporte de estas sustancias hasta órganos vitales donde puede ejercer su acción biológica que fue evaluada.

Dada la carencia de un laboratorio de síntesis orgánica en el TEC al inicio de este proyecto, se instaló exitosamente en el Laboratorio de CEQIATEC, un espacio equipado para el desarrollo de técnicas de Química Fina, con una visión de laboratorio de Química verde, para el menor impacto posible.





Adicionalmente, se contribuyó en la experimentación de una doble adición de bromuro de propargilmagnesio a formato de etilo la cual consistía una primera reacción de una ruta sintética ya reportada, dado que el equipo de síntesis en la UCR logró un rendimiento apenas satisfactorio (40%) en la doble adición del análogo de dililitio. La misma tratando de implementar el uso de ultrasonido para lograr un mayor rendimiento y menor tiempo de reacción, aunque se obtuvo un rendimiento satisfactorio, la adición del reactivo de dililitio fue solventada por el equipo de trabajo del Dr. Cabezas.

Palabras clave: golfomicina α , sales biliares, antitumoral.

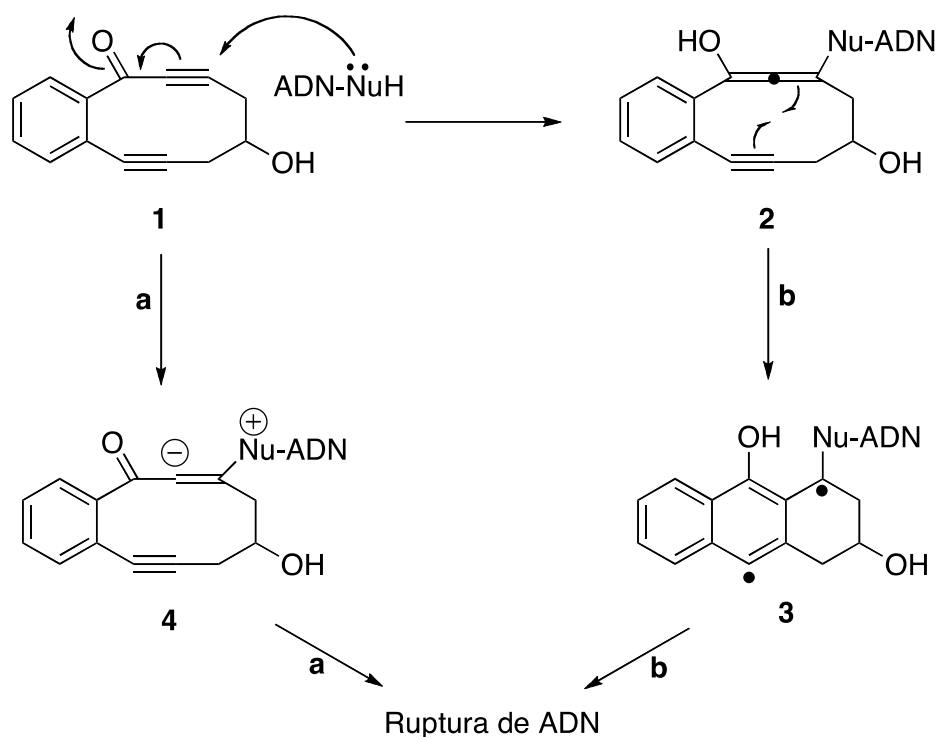
1. Introducción

La obtención de moléculas bioactivas para el combate de diversas enfermedades, sigue siendo de vital importancia en campos como la química, la farmacia o la medicina. Debido a sus complejas estructuras y su actividad biológica, muchos productos naturales han capturado la atención de químicos medicinales y sintéticos durante mucho tiempo. Algunos compuestos de particular importancia, que han emergido de estas fuentes naturales los constituyen los antibióticos y anticancerígenos de tipo endiinos, y gracias a su actividad biológica, han servido de modelos para el diseño y síntesis de varios derivados análogos sintéticos. El diseño de moléculas con propiedades

biológicas y químicas predefinidas, es una opción que ha enriquecido la colección y conocimiento de compuestos biológica y terapéuticamente útiles.

Los anticancerígenos de tipo endiinos deben su considerable actividad biológica, a la forma en la que pueden reaccionar con el ADN y dañarlo. Un compuesto de diseño, muy importante por sus propiedades antibióticas y de inhibición de crecimiento de tumores es la Golfomicina α , **1** (**Esquema 1**). Este compuesto y otros derivados análogos han sido diseñados con base en la racionalización de cómo ellos pueden ligarse con el ADN y romperlo. (Nicolaou, Skokotas, Furuya, Suemune, & Nicolaou, 1990) (Matsumoto, Kuwatani, & Ueda, 1995)

Se han propuesto dos mecanismos de acción biológica para la Golfomicina A: En el primero, un nucleófilo del ADN (por ejemplo, un grupo amino libre de un residuo de guanina), puede atacar la función ynona, **1**, lo cual puede producir la estructura aleno-en-ino, **2**, la cual se espera que lleve a cabo una fácil ciclación para obtener el diradical, **3**. Se ha reportado que esta última especie radicalaria produce la ruptura de una de las hebras del ADN, este daño suele producirse a través de la abstracción de átomos de hidrógeno. (Nicolaou & Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, 2003) Alternativamente, en un segundo mecanismo, la adición nucleofílica del ADN sobre la Golfomicina α , **1**, puede generar especies de tipo **4**, que pueden provocar la ruptura del ADN mediante un mecanismo nucleofílico (**Esquema 1**).



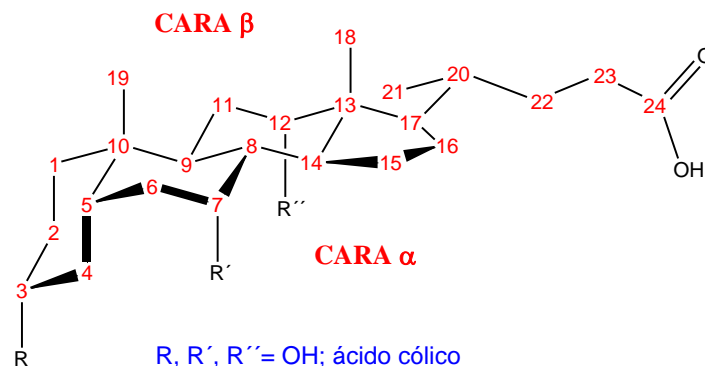
Esquema 1. Mecanismo de acción de la Golfomicina A sobre el ADN.
a: Ruptura nucleofílica, **b:** Ruptura radicalaria

La actividad biológica de la Golfomicina α se caracteriza para una alta selectividad. (Asakawa, y otros, 1990) Su estructura química lo define dentro del grupo de antibióticos y anticancerígenos naturales similares a la dinemicina α . El **Esquema 1** describe el mecanismo mediante el cual el sistema endiino reacciona con el ADN ocasionando una ruptura y daño demostrando la actividad anticancerígena de los endiinos.

Al igual que la Golfomicina α , **1**, y sus derivados sintéticos, gran cantidad de antibióticos de tipo enediinos cíclicos, de las familias de neocarzinostatina, calicheamicina, ketardicina, esperamicina y diinemicina han emergido en los últimos años debido a su considerable actividad biológica. Su mecanismo de acción es similar al de la Golfomicina A: ruptura de una o ambas hélices del ADN a través de diradicales altamente reactivos (**3**), generados a partir de cicloadiciones tipo Bergman (Nicolaou & Snyder, Classics in Total Synthesis II, 2003) (**Esquema 1**).

Es sabido que la actividad biológica de algunas sustancias puede ser incrementada, o hacerse más específica, cuando el compuesto bioactivo se une con moléculas naturales, que pueden servir como compuestos transportadores, tales como las sales biliares.

Las sales biliares (o ácidos biliares) son compuestos anfipáticos, resultado final del metabolismo del colesterol, algunos de ellos son tóxicos (Asakawa, y otros, 1990) y otros derivados han sido utilizados como fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades. (Kramer, Wess, Muellner, & Neubauer, 1993) Por esta razón, se ha dedicado mucho esfuerzo en la determinación de su estructura, reactividad química, (Gao & Dias, 1997) (Gao & Dias, 1999) agregación en disolución acuosa (Kratohvil, 1986) (Small, 1968) (Coello, Meijide, Rodríguez Nuñez, & Vásquez Tato, 1992) y resolución de su estructura cristalina. (Giglio, 1984) (Jover, y otros, 2000) Los ácidos biliares son cuasi planares, presentan una cara hidrófila, que contiene los grupos hidroxilo (cara α), y una cara hidrófoba, sin grupos hidroxilo y con dos grupos metilo (cara β) (**Figura 1**). (Carey & Small, 1997)

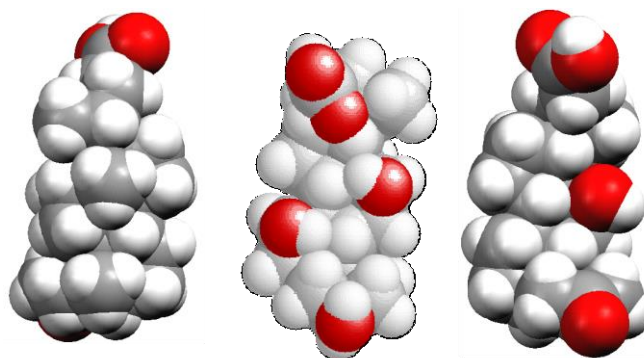


R, R'' = OH, R' = H; ácido desoxicólico

R, R' = OH, R'' = H; ácido quenodesoxicólico

R = OH, R' = β OH, R'' = H; ácido ursodesoxicólico

R = OH, R', R'' = H; ácido litocólico



Acido cólico

Acido Desoxicólico

Figura 1. Caras β (hidrófoba) y α (hidrófila) de ácidos biliares comunes, se puede observar un modelo tridimensional para los ácidos cólico y desoxicólico. (Carey & Small, 1997)

La participación de los ácidos biliares en la circulación entero hepática (Hofmann, 1994) permite la intervención terapéutica de muchos fármacos para reducir el nivel de colesterol en sangre (por ejemplo, colestiramina). Otras aplicaciones de los derivados de sales biliares son el diseño de antibióticos, antivirales para el hígado y vehículos para diversos fármacos. En algunos de estos compuestos los esteroides funcionan simplemente como transportadores de la función activa. Recientemente Hazra *et al.* reportó este rol de las sales biliares del ácido cólico y desoxicólico en cuanto a la modificación de la capacidad de transporte en una serie de derivados sintetizados con actividad microbiana y antifúngica. (Hazra & Pore, 2004)

Muchas sustancias antitumorales que presentan una fuerte actividad *in vitro*, presentan la desventaja de presentar poca actividad *in vivo*, en parte debido a la dificultad que muestran para poder llegar hasta el sitio de acción.

Debido a su importante actividad biológica se pretende, en este proyecto, sintetizar el antitumoral Golfomicina α , (Nicolau, Skotas, & Furuya, 1990) **1**, sobre el carbono 24 de sales biliares (ácido cólico, desoxicólico litocólico). Con esto se espera aumentar la actividad antitumoral de este compuesto ya que, al unirse a una sal biliar, su solubilidad en lípidos aumentaría, y por consiguiente su facilidad para ser transportada hasta órganos importantes donde pueda ejercer su acción terapéutica. Esto podría significar el obtener antitumorales que lleguen más fácilmente hasta órganos de poca irrigación, tales como próstata y colon, donde normalmente otros antitumorales no tienen fácil acceso. Este tipo de compuestos mixtos entre la Golfomicina α y sales biliares, u otros compuestos transportadores, no han sido reportados aún en la literatura.

Para obtener estos nuevos tipos de compuestos antitumorales, en este proyecto, se ha diseñado una nueva y original ruta de síntesis, en la cual se pretende hacer uso del reactivo químico 1,3-dilitiopropino, (**23**, **Esquema 3**), cuya metodología de preparación fue diseñada y desarrollada en los laboratorios de la Escuela de Química de la Universidad de Costa Rica. (Cabezas & Alvarez, 1998) (Cabezas, Pereira, & Amey, Tetrahedron Lett., 2001) (Pereira & Cabezas, 2005)

Con el objeto de aumentar la actividad de la golfomicina α , **1**, y facilitar su transporte en organismos vivos, en este proyecto se pretenden preparar los

derivados mixtos de gulfomicina α con las sales biliares: ácidos cólico, desoxicólico y litocólico tal y como se muestran en la **Figura 4**.

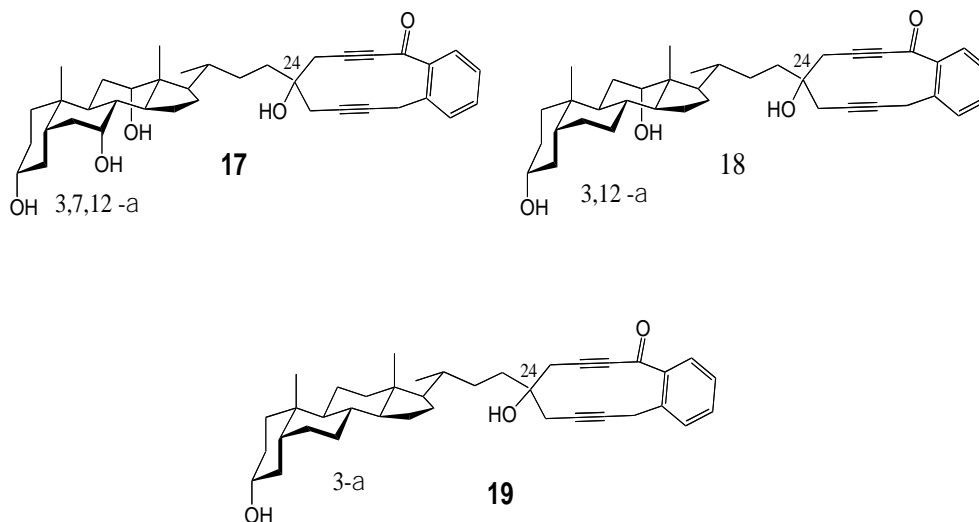
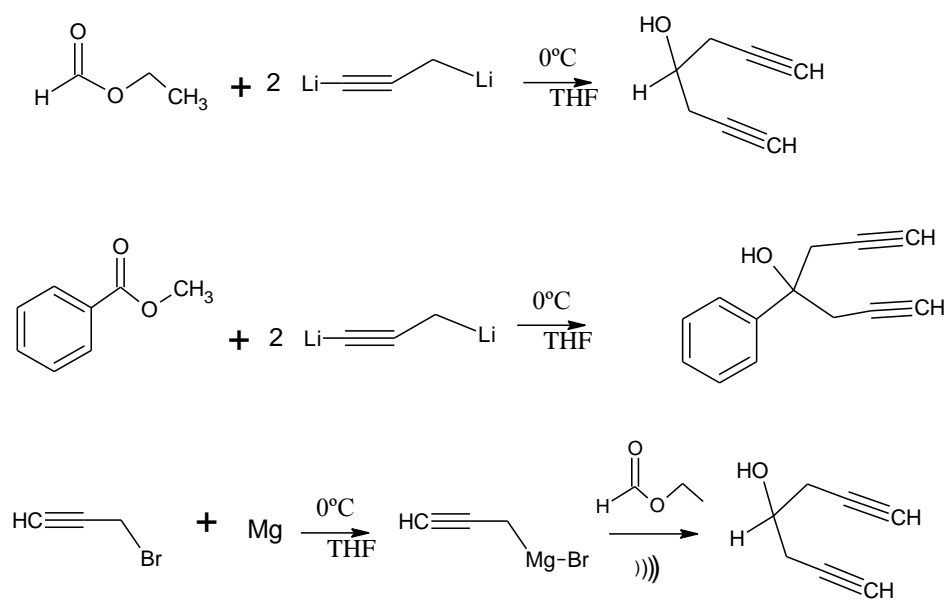


Figura 4. Derivados sintéticos propuestos en este proyecto

2. Metodología

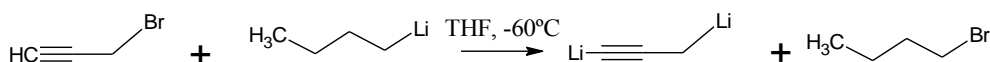
2.1 Ensayo de adición de 1,3-dilitiopropino a ésteres.

Se preparó el laboratorio en cuanto a reactivos y equipo para determinar las condiciones óptimas para la preparación de 1,6-diin-4-ol.



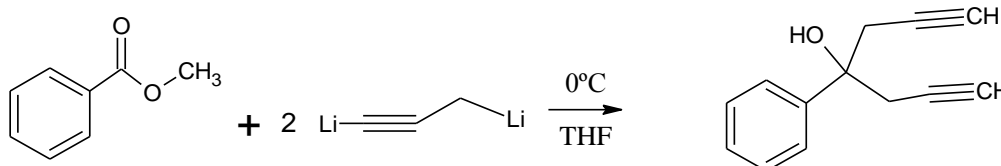
Se pretendió definir las mejores condiciones en términos de equivalentes del 1,3-dilitiopropino y condiciones de temperatura y tiempos de reacción.

2.1.1 Preparación de 1,3-dilitiopropino



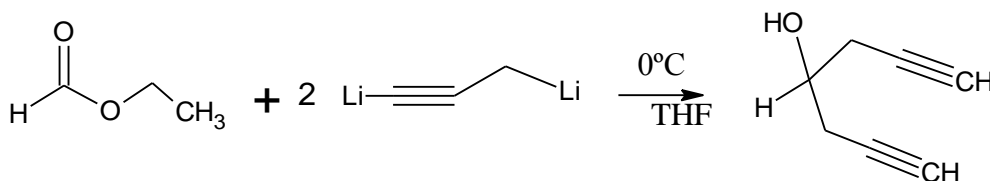
A una disolución de 3-bromo-1-propino ($\text{C}_3\text{H}_3\text{Br}$, 550 mg, 4,6 mmol) en 10 mL de THF seco y preenfriado a -60°C , se le agregó lentamente una disolución de butillitio ($\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$ 2,5 mmol, 3,7 mL, concentración 2,5 mmol/mL). La mezcla de reacción la mezcla se sometió a agitación magnética por 30 min.

2.1.2 Adición de 1,3-dilitiopropino a benzoato de metilo



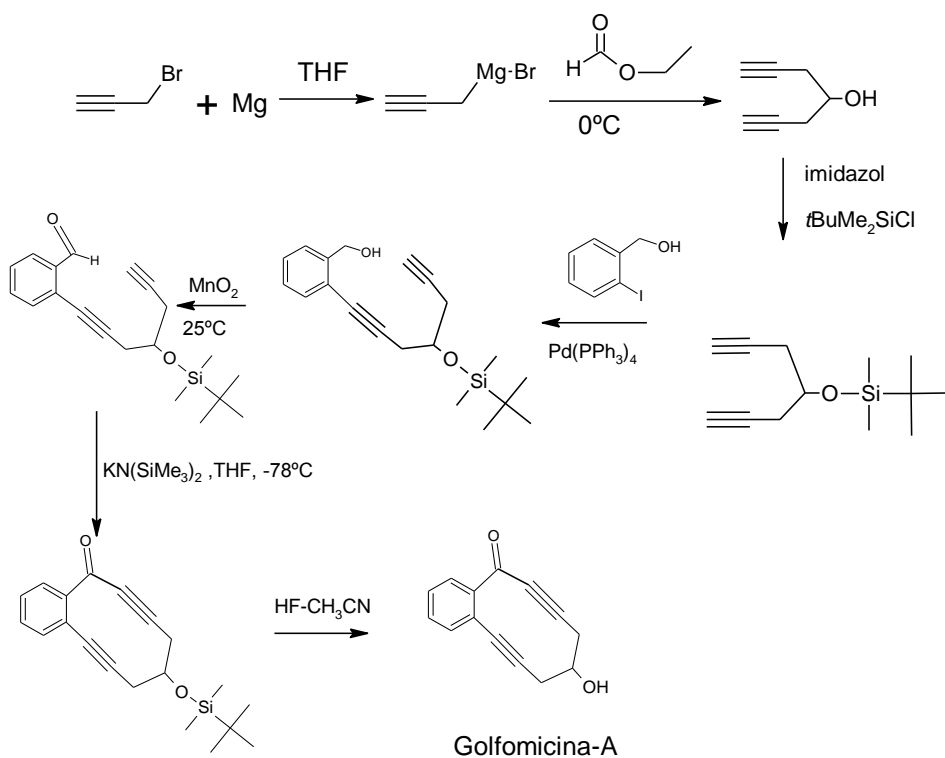
Una disolución de benzoato de metilo ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$, 315 mg, 2,3 mmol) en 20 mL de THF seco se enfrió a 0°C y se le adicionó la disolución de la reacción anterior de 1,3-dilitiopropino. Se agitó a la misma temperatura durante 2 h, monitoreando por cromatografía de capa fina.

2.1.3 Adición de 1,3-dilitiopropino a formato de etilo



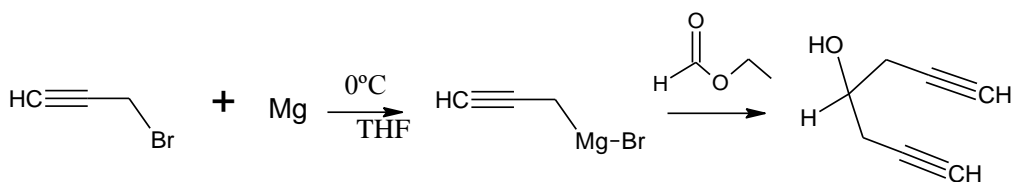
Una disolución de formato de etilo ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$, 171 mg, 2,3 mmol) en 30 mL de THF seco, se enfrió a 0°C y se le adicionó la disolución de la reacción anterior de 1,3-dilitiopropino. Se agitó a la misma temperatura durante 2 h, monitoreando por cromatografía de capa fina.

2.2. Reproducción de la síntesis de golfomicina-A reportada en la literatura (Nicolaou, Skokotas, Furuya, Suemune, & Nicolaou, 1990)



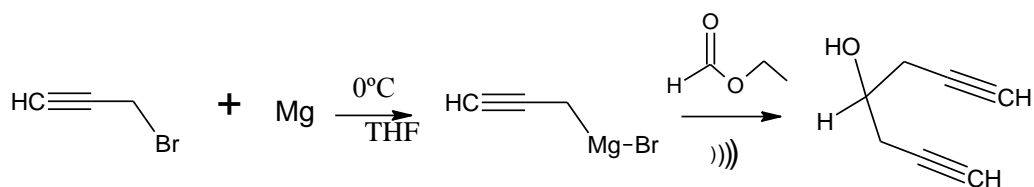
Para esta síntesis sólo se ensayó la primera reacción, debido a que el rendimiento también tuvo problemas. Para ello se siguió el procedimiento reportado por Nicolaou. (Nicolaou, Skokotas, Furuya, Suemune, & Nicolaou, 1990)

2.2.1. Preparación heptan-1,6-diin-4-ol por adición de bromuro de 2-propin-1-magnesio



A una mezcla de magnesio (23,5 mmol, 565 mg) en 10 mL de THF seco pre enfriado a 0°C, se le agregó una disolución de 3-bromo-1-propino (7,9 mmol, 927 mg, 0,6 mL) en 2 mL de THF seco. La mezcla se agitó en atmósfera inerte de nitrógeno. Después de 30 minutos se le agregó formato de etilo (2,3 mmol, 170 mg) y se agitó durante 2 h a 0°C.

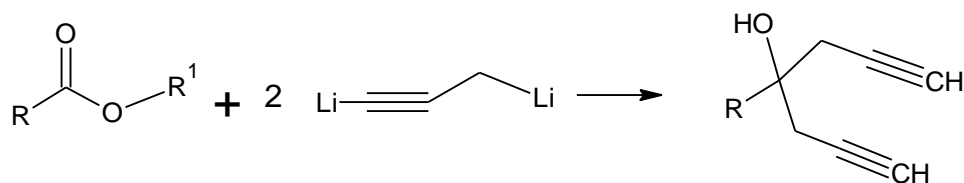
2.2.2. Preparación heptan-1,6-diin-4-ol por adición de bromuro de 2-propin-1-magnesio con ultrasonido



A una mezcla de magnesio (23,5 mmol, 565 mg) en 10 mL de THF seco pre enfriado a 0°C, se le agregó una disolución de bromuro de 2-propinilo (7,9 mmol, 927 mg, 0,6 mL) en 2 mL de THF seco. La mezcla se agitó mediante ultrasonido en atmósfera inerte de nitrógeno. Después de 30 minutos, se retiró la sonicación y se le agregó formato de etilo (2,3 mmol, 170 mg) y se agita durante 2 h a 0°C.

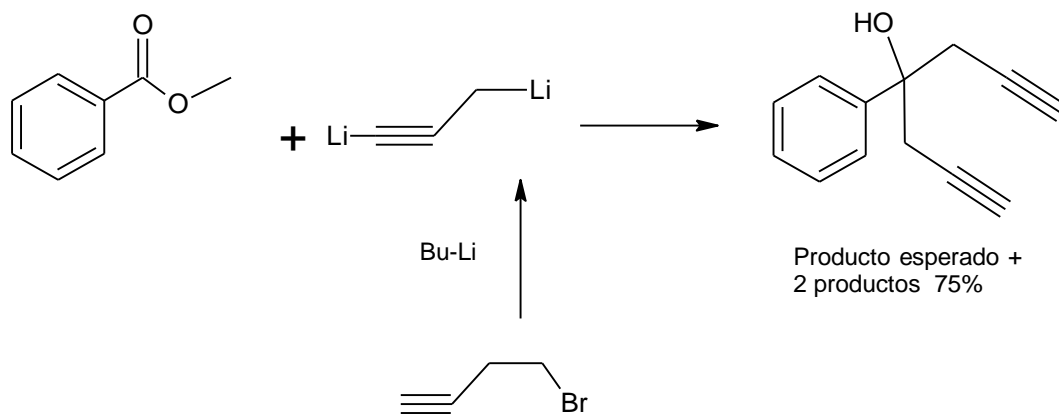
3. Resultados

3.1. Ensayo de adición de 1,3-dilitiopropino a ésteres para la obtención de 1,6-diiin-4-ol

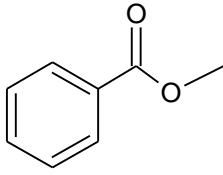
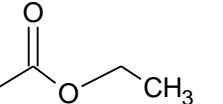


Esta reacción fue ejecutada únicamente en dos ocasiones en el laboratorio del Dr. Cabezas, debido a que el grupo de investigación del Dr. Cabezas tenía asignado a una estudiante para la misma.

El siguiente cuadro indica los resultados los cuales no mostraron un solo producto de doble adición, sino una mezcla compleja que incluía tres productos que luego fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas en la Escuela de Química de la UCR. Es importante mencionar que este era el primer intento de doble adición al grupo éster, ya que el grupo del Dr. Cabezas había tenido muy buenos resultados con la adición a cetonas y aldehídos.



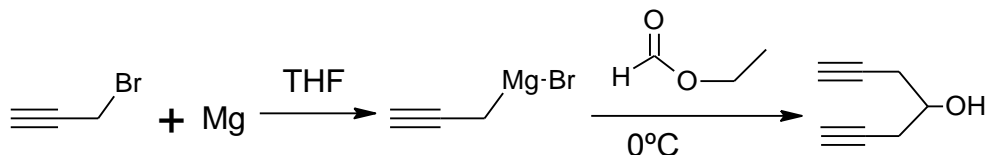
Cuadro 1. Resultados obtenidos de la adición de 1,3-dilitiopropino a ésteres.

Ester	Rendimiento de crudo de reacción	Resultado
	55%	Mezcla compleja tres productos no caracterizada
	45%	Mezcla compleja tres productos no caracterizada

La reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina. Sin embargo, las mezclas resultantes no fueron caracterizadas debido al bajo rendimiento del crudo y la complejidad de la mezcla con al menos 8 productos, 3 principales. Posteriormente el estudio más detallado de esta reacción llevó al hallazgo de que la reacción funciona mejor con haluros de acilo, en el grupo del Dr. Cabezas.

3.2. Reproducción de la síntesis de golfomicina-A reportada en la literatura (Nicolaou, Skokotas, Furuya, Suemune, & Nicolaou, 1990)

En esta parte sólo se trabajó en la reacción inicial de la síntesis, lo referente en la doble adición de Bromuro de 2-propinilmagnesio (reactivo de Grignard).



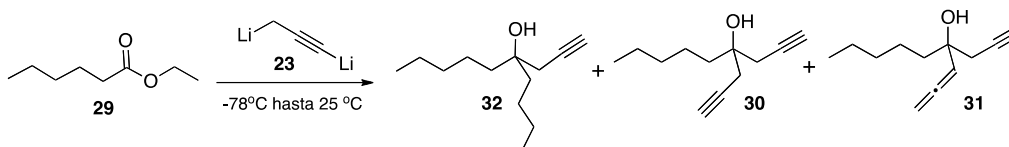
Inicialmente se trató de reproducir las condiciones reportadas por Nicolaou, que indicaban un rendimiento satisfactorio de 80%. Sin embargo, el mejor resultado que se obtuvo fue de 56%, y el presentaba descomposición una vez aislado.

Dado que existía el interés de aplicar técnicas de Química Verde, y que al mismo tiempo contaba con experiencia de ejecución de reacciones de Grignard en condiciones con ultrasonido, sobretodo en la preparación de bromuro de alquilmagnesio, se procedió a ejecutar la misma reacción con ultrasonido, cuya técnica facilita la formación del reactivo de Grignard debido a la cavitación en la superficie de magnesio, proporcionando una superficie limpia, lo que cumple la función de yodo en química tradicional. (Lin & Paquette, 1994) (Roa-Gutiérrez, 1996) Con lo anterior, no sólo se logró mejorar el rendimiento a 85% sino que se la reacción resultó más limpia (menos productos secundarios).

Debido a que el proyecto en el TEC terminó en Diciembre, 2012, no continuó con la síntesis de golfomicina por la síntesis de Nicolau, adicionalmente, en ese momento ya el grupo del Dr. Cabezas había demostrado que la reacción de adición de 1,3-dilitiopropino a los ésteres, era muy sensible a la concentración del 1,3-dilitiopropino y que requería una proporción de 5 veces con respecto al

éster para poder obtener rendimientos satisfactorios y una reacción sin los otros productos. Los resultados del grupo del Dr. Cabezas se muestran en el siguiente cuadro

Cuadro 2. Reacción entre 1,3- dilitiopropino, **23**, y hexanoato de metilo, **29**.



Entrada	Concentración 23	Relación 23 : 29	Disolvente	Relación 32 : 30 : 31
1	0.15 M	4 : 1	Et ₂ O: hexano	72 : 28 : 0
2	0.20 M	4 : 1	Et ₂ O: hexano	84 : 16 : 0
3	0.20 M	5 : 1	Et ₂ O: hexano	95 : 5 : 0
4	0.22 M	4 : 1	Et ₂ O: hex:THF	20 : 40 : 40

Fuente: informe final de proyecto FEES del grupo del Dr. Cabezas Pizarro (Cabezas-Pizarro, Soto-Tellini, Granados-Zúñiga, & Madrigal-Carvalho, 2013)

De lo anterior se concluyó que las condiciones óptimas para la doble adición del 1,3-dilitio-1-propino corresponde a las condiciones de la entrada 2 del cuadro 2.

Conclusiones finales

Con el proyecto se ha cumplido con la instalación de un laboratorio de Química Fina para aplicaciones en síntesis orgánica e inorgánica, así como también Productos Naturales.

La síntesis de golfomicina así como sus derivados de sales biliares fue lograda por el equipo investigador del Dr. Cabezas y el Dr. Soto. Sin embargo, la participación del TEC, no fue posible debido a atrasos en presupuestos, y la disponibilidad del laboratorio para la síntesis

Referencias

Asakawa, M., Noguchi, T., Seto, H., Furihata, K., Fujikura, K., & Hasimoto, K. (1990).

Toxicon, 28, 1063-1069.

Cabezas, J., & Alvarez, L. (1998). *Tetrahedron Letters*, 39, 3935.

- Cabezas, J., Pereira, A., & Amey, A. (2001). *Tetrahedron Letters*, 42, 6819.
- Cabezas-Pizarro, J., Soto-Tellini, V., Granados-Zúñiga, J., & Madrigal-Carvalho, S. (2013). *Informe final de Proyecto SINTESIS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE DERIVADOS MIXTOS DE ANTITUMORALES DE GOLFOMICINA-A Y SALES BILIARES Inscrito en Vicerrectoría de Investigación UCR: no 115-B0-005.* Universidad de Costa Rica.
- Carey, M. C., & Small, D. M. (1997). . 1997, 130. *Archives of Internal Medicine*, 130, 506-527.
- Coello, A., Meijide, F., Rodríguez Nuñez, E., & Vásquez Tato, J. (1992). *Journal of Physical Chemistry*(96), 1478.
- Gao, H., & Dias, J. (1997). *Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung*, 339, 187-190.
- Gao, H., & Dias, J. (1999). *Organic Preparations and Procedures International*, 31, 145-166.
- Giglio, E. (1984). *Inclusion Compounds*. London: Academic pres.
- Hazra, B., & Pore, V. (2004). *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 773-777.
- Hofmann, A. (1994). Bile Acids. En I. Arias, J. Boyer, W. Jakoby, D. Schater, & D. Shafritz (Edits.), *The Liver: Biology and Pathology* (3rd ed.). New York: Raven Press Ltd.
- Jover, A., Meijide, F., Rodríguez Nunez, E., Vasquez Tato, J., castaneiras, A., Hofmann, A., & Ton-nu, H. (2000). *Journal of Molecular Structure*, 523, 299-307.
- Kramer, W., Wess, G., Muellner, S., & Neubauer, H. (1993). *Patente nº 5250524*. US.
- Kratohvil, J. (1986). *Advanced Colloid Interface Science*, 26, 131.
- Lin, H., & Paquette, L. (1994). *Synthetic Communications*, 24, 2503.
- Matsumoto, Y., Kuwatani, Y., & Ueda, I. (1995). *Tetrahedron Letters*, 36(18), 3197.
- Nicolaou, K. C., Skokotas, G., Furuya, S., Suemune, H., & Nicolaou, C. (1990). *Angewandte Chemie International Edition English*, 29(9), 1064.
- Nicolaou, K., & Snyder, S. (2003). *Classics in Total Synthesis II*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Nicolaou, K., Skotas, G., & Furuya, S. (1990). Golfomycin A, a novel Designed Molecule with DNA-cleaving properties and antitumor activity. *Angewandte Chemie International Edition English*, 29, 1064-1067.
- Pereira, A., & Cabezas, J. (2005). *Journal of Organic Chemistry*, 70, 2594.

Roa-Gutiérrez, F. (1996). *Synthetic Studies on Pentlenolactone G and New Methods for oxidation and Polyene cyclization (tesis doctoral)*. University of Alberta, Department of Chemistry.

Small, D. (1968). *ACS Advanced Chemistry Series*, 84, 31-52.

Anexo 1

La propuesta FEES original incluía esta información con el objetivo de informar que el grado de desarrollo del campo de la síntesis orgánica debía desarrollarse

11.4 Un nuevo laboratorio de síntesis en el Instituto Tecnológico de Costa Rica

Con este proyecto se pretende conformar un grupo de síntesis orgánica interuniversitario, fortaleciendo así la capacidad de investigación en este campo. Así, la Dra. Floria Roa quien tiene formación en síntesis orgánica de alto nivel podrá implementar un laboratorio con el equipo básico de síntesis orgánica, el cual puede ubicarse en el Centro de Investigación CEQIATEC. La instrumentación espectroscópica ya existente en la Universidad de Costa Rica (RMN, FT-IR y espectrómetro de masas) se podrá complementar con la recién adquirida en el Instituto Tecnológico de Costa Rica (GC-MS y FT-IR), lo anterior permitirá superar el mayor obstáculo para el desarrollo de síntesis en el ITCR.

La **Dra. Floria Roa Gutiérrez** cuenta con un Doctorado en Síntesis Orgánica obtenido en la Universidad de Alberta, Canadá bajo la dirección del Dr. Hsing-Jiang Liu, con quien desarrolló experiencia tanto en secuencias sintéticas para la obtención del antibiótico Pentalenolactona G como en el desarrollo de nuevas metodologías para ciclaciones y oxidaciones.

Ha desarrollado su trabajo en el ámbito ambiental especialmente en el uso y estimación de compuestos orgánicos peligrosos. Cuenta con publicaciones en síntesis orgánica y en ambiental en revistas internacionales y nacionales.

Tomado de la propuesta FEES original.

Anexo 2

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE COSTA RICA
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN
DIRECCIÓN DE PROYECTOS

GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DE INFORME DE AVANCE DE PROYECTOS Y ACTIVIDADES
DE INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN

Nombre del proyecto o actividad:

**SINTESIS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA
DE NUEVOS DERIVADOS MIXTOS DEL ANTITUMORAL
GOLFOMICINA-A CON SALES BILIARES**

Departamento Académico responsable: Química (CEQIATEC)

Investigador(a) responsable: Floria Roa Gutiérrez, Ph.D.

Otros investigadores:

Período cubierto:

Este proyecto inició su periodo de vigencia en enero, 2011. Sin embargo, el presupuesto no se asignó sino hasta el 29 de julio, 2011. Las actividades realizadas durante el período enero-julio estuvieron limitadas a reuniones de discusión, y planeamiento del equipo y reactivos requeridos.

- I. **Grado de avance:** En el cuadro adjunto, tomando en cuenta las metas propuestas en el proyecto o actividad, establezca en términos porcentuales, el grado de avance general del mismo. Confronte las actividades planteadas para esta etapa, con las actividades que fueron efectivamente llevadas a cabo. Establezca con claridad cuáles actividades fueron ejecutadas en su totalidad y cuáles no fueron iniciadas o completadas dentro del período previsto.

- II. **Limitaciones o problemas encontrados:** Indique las principales limitantes técnicas, administrativas u otras, que se le han presentado en el desarrollo del proyecto o actividad y que han afectado su óptima ejecución.

CUADRO DE AVANCE EN EL LOGRO DE OBJETIVOS Y ACTIVIDADES

Objetivo general: Sintetizar varios derivados mixtos de golfomicina-A y los ácidos: cólico, desoxicólico y litocólico (**Figura 4**) a partir de una nueva metodología de síntesis. Caracterizar las estructuras obtenidas y determinar la actividad biológica de los mismos.

Objetivo específico	Actividades	Productos esperados	Fecha propuesta de cumplimiento	% avance	Comentarios
<p>a. Desarrollar y optimizar las rutas sintéticas para los derivados de la Figura 4. (derivados de golfomicina α con ácido cólico y/o desoxicólico)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Adquisición de equipo y reactivos. 	<ul style="list-style-type: none"> Sección de laboratorio de síntesis orgánica montado 	<p>7 de octubre,</p>	<p>25%</p>	<ol style="list-style-type: none"> Dado que el presupuesto no estuvo disponible hasta el 29 de julio, 2011. Durante el período de enero a julio, se estableció una lista de equipo y reactivos indispensable para la realización de la parte experimental, con los códigos de catálogo, etc. Además se procedió a reportar al regente químico del TEC (Lic. David Benavides) las sustancias incluidas en la lista de precursores que será necesario utilizar en el proyecto, de modo que se cumpla con lo dispuesto

					<p>por la regulación.</p> <p>4. En el presente estoy terminando las órdenes de compra de reactivos y equipo. (avance al 50%)</p>
	<p>A partir de la ruta sintética propuesta, realizar las reacciones y aislamiento de productos para la obtención de los compuestos químicos antitumorales.</p>	<p>Derivados de golfomicina preparados</p>	<p>Julio, 2011</p>	<p>0%</p>	<p>Para la segunda actividad, todavía no se tiene la sección lista para correr las reacciones</p>
<p>b. Caracterizar las estructuras de los productos mediante RMN, IR, MS y de ser posible rayos X.</p>	<p>Realizar mediciones de resonancia magnética nuclear (RMN), infrarrojo, masas, análisis elemental, y rayos X que permitan identificar los compuestos sintetizados</p>	<p>Datos espectroscópicos que confirmen la estructura de los compuestos.</p> <p>Elucidación estructural finalizada</p>	<p>Enero-julio, 2011</p>	<p>0%</p>	<p>No hay productos todavía</p>
<p>c. Determinar la actividad biológica de los derivados obtenidos.</p>	<p>Llevar a cabo las pruebas biológicas que permitan determinar la actividad de los compuestos.</p>	<p>Actividad biológica de los productos resultantes, estudiada y comparada con productos libres.</p>	<p>Dic, 2012</p>	<p>0%</p>	<p>No hay productos todavía</p>