

ANEXO AL CONVENIO DE COOPERACIÓN ENTRE LA UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA (UdelaR – URUGUAY) Y LA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA (ULL-ESPAÑA),

Suscrito el 5 de Julio de 2011

CONTENIDOS ESPECÍFICOS ACORDADOS EN EL ÁREA DE QUÍMICA ORGÁNICA

Conforme al proyecto elaborado por la Dra. Margarita Brovetto (UdelaR) D/D^a el Dr. Víctor S. Martín García (ULL), que se reproduce a continuación.

Título del Proyecto

Síntesis de Nuevos Quimioterápicos Inspirados en Productos Naturales

1. Antecedentes de colaboración

La Facultad de Química–Universidad de la República Oriental del Uruguay (FQ-UdelaR) y el Instituto de Bio-Organica “Antonio Gonzalez” (IUBO), Universidad de La Laguna (ULL) tienen un amplio historial de colaboración. A continuación se incluyen algunas actividades representativas:

Tesis doctorales:

- Tesis Doctoral realizada en la ULL bajo dirección del Dr. Julio Delgado del Dr. Eduardo Manta, Prof. del Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UdelaR.
- Tesis Doctoral realizada en la ULL bajo dirección del Dr. Julio Delgado del Dr. Danilo Davyt, Prof. del Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UdelaR.
- Defensa de tesis Doctoral (UdelaR) del Dr. Guillermo Valdomir Doctorado en “Estudios Sintéticos, Estructurales y Biológicos de Compuestos Híbridos” co tutorada por los Drs. Danilo Davyt (UdelaR) y Víctor Martín (ULL), 18 de marzo de 2013.

Cursos:

- Cursos en el área de la química orgánica dictados en la UdelaR por los profesores del IUBO Dr. José Gavín, Dr. Manuel Norte y Dr. Ricardo Perez. 2007
- Curso sobre “Estrategias en la Búsqueda de Nuevos Antitumorales”, dictado por el Dr. José M. Padrón del Biolab, IUBO, ULL, diciembre de 2007, Facultad de Química, Montevideo, Uruguay.
- “Compuestos Organometálicos de Transición en Síntesis Orgánica”. Curso dictado por el Prof. Dr. Víctor S. Martín García de la Universidad de La Laguna, ULL, Instituto Universitario de Bio-Organica “Antonio González”, Tenerife, España; para la Facultad de Química, noviembre de 2009.

Estancias de investigación:

- Estancias en el IUBO del Dr. Danilo Davyt y Dra. Virginia López, ambos docentes del Departamento de Química Orgánica, FQ, UdeLaR.
- Pasantía de investigación realizada por el Químico Farmacéutico Guillermo Valdomir, tema "Evaluación estructura-actividad de productos relacionados con el tirsiferol como inhibidores de enzimas protein-fosfatasas." Bajo la dirección del Dr. Manuel Norte Martín y la supervisión del Dr. Juan I. Padrón (IUBO- ULL). Realizada de abril a julio de 2008, en el IUBO, ULL.
- Pasantía posdoctoral de la Dra. Margarita Brovetto, realizada de abril a julio de 2008, en el IUBO, ULL. Participación en los proyectos: (a) Simplificación Estructural de Acetogeninas como vía de Acceso al Desarrollo de Nuevos Antitumorales. Directores del proyecto: Prof. Dr. Víctor S. Martín; Dr. Tomas Martín (IPNA-CSIC). (b) Aproximación a la síntesis del Laurepóxido. Directores del proyecto: Prof. Dr. Víctor S. Martín; Dra. Celina Garcia.
- Estancia de investigación realizada por el Químico Farmacéutico Guillermo Valdomir, tema Síntesis de cicloéteres para su utilización en la síntesis de compuestos híbridos. En el marco de su formación doctoral bajo la dirección del Dr. Danilo Davyt (FQ-UdeLaR) y la Co-Dirección del Dr. Víctor S. Martín (IUBO- ULL) bajo el título "Estudios Sintéticos, Estructurales y Biológicos de Compuestos Híbridos". Realizada de Octubre de 2009 a Abril de 2010, en el IUBO, ULL.
- Estancia de investigación del Lic. J.C. Ramos en el marco de su tesis doctoral titulada: "Síntesis quimioenzimática de tetrahidrofuranos 2,5-disustituídos, estudio de simplificación estructural de acetogeninas", desarrollada en la Facultad de Química de la UDELAR, bajo la supervisión del Dr G. Seoane y la Dra. Brovetto. Durante la misma el estudiante trabajó en el proyecto titulado "Simplificación Estructural de Acetogeninas como vía de Acceso al Desarrollo de Nuevos Antitumorales", bajo la supervisión del Prof. Víctor S. Martín García, Catedrático de Química Orgánica de la ULL- IUBO; durante los meses de agosto a diciembre de 2010.
- Pasantía posdoctoral de la Dra. M. Brovetto, octubre a diciembre de 2011, en el IUBO-ULL. Participación en el proyecto: "Desarrollo de nuevos procesos catalíticos dirigidos a la síntesis de moléculas bioactivas". Proyecto del Plan Nacional CTQ2008-06806-C02-01/BQU: Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN). Orientadores: Prof. V. S. Martín y Dr. T. Martín.
- Pasantía posdoctoral de la Dra. M. Brovetto, de setiembre a diciembre de 2013, en el IUBO-ULL. Participación en el proyecto: "*Síntesis de nuevas entidades químicas para cartografiar la bioactividad en el espacio químico*". Proyecto del Plan Nacional CTQ2011-28417-C02-01 Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) Español. Investigador Principal: V. S. Martín, IUBO-ULL. Investigadora externa como colaboradora, Dra. Brovetto.

Conferencias:

- Conferencia englobada en el ciclo Investigación y Ciencia en el Siglo XXI del IUBO, título "Simplificación Molecular como Herramienta en Química Farmacéutica. El Ejemplo de los Phorboxazoles", impartida por el Prof. Dr. Eduardo Jorge Manta Ares de la FQ-UdeLaR , estancia en la ULL del 18 al 25 de noviembre de 2007.
- Conferencia englobada en el ciclo Investigación y Ciencia en el Siglo XXI del IUBO, de título "Aproximación Quimioenzimática a la Síntesis de la Isolaulimalida", impartida por la Dra. Margarita Brovetto de la FQ-UdeLaR el 16 de mayo de 2008, durante su estancia en la ULL.
- Dictado de la conferencia: "*Versatilidad de los cis-ciclohexadienodiolos de origen microbiano en la síntesis de productos naturales bioactivos*" M. Brovetto Ciclo de Conferencias "Investigación y Ciencia en el Siglo XXI" IUBO-ULL, España, 10 de noviembre de 2011.
- Dictado de la conferencia: "*Síntesis biocatalítica de anillos mono- y bis-THF presentes en acetogeninas*". M. Brovetto Ciclo de Conferencias "Investigación y Ciencia en el Siglo XXI" IUBO-ULL, España, 25 de noviembre de 2013.

- Dictado de la conferencia: . "Aproximación Biomimética a la Síntesis de Éteres Cíclicos Naturales". V. S. Martín Ciclo de Conferencias SEMIQO Facultad de Química, UdelaR, Montevideo Uruguay, 19 de Marzo de 2013

Artículos en conjunto:

- "Iron (III) Catalyzed Halogenations by Nucleophilic Substitution of Sulfonate Esters". Ortega, N.; Feher-Voelger, A.; Brovetto, M.; Padrón, J. I.; Martín, V. S.; and Martín, T. Artículo publicado *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2011**, 353, 963 – 972, DOI: 10.1002/adsc
- "Broadening the Synthetic Scope of the Iron (III)-Catalyzed Aza-Prins Cyclization". Carballo, R. M.; Valdomir, G.; Purino, M.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *European Journal of Organic Chemistry*, **2010**, 2304–2313, DOI:10.1002/ejoc200901372
- "Oxazole/thiazole and triazole hybrids based on α -amino acids", G. Valdomir, J. I. Padrón, J.M. Padrón, V.S. Martín, D. Davyt, manuscrito aceptado para su publicación en *Synthesis* 2014.

Trabajos en conjunto presentados a congresos:

- "Structural Simplification of Acetogenins As a Drug Design Strategy of New Antitumorals". Brovetto, M.; Ortega, N.; Crisóstomos, F.R.P.; Martín, T.; Martín, V.S. 13th BMOS, S. Pedro, SP, Brasil. 2009.
- "Síntesis of hybrids compounds by Click Chemistry". Valdomir, G., Serra, G., Padrón, J. I., Martín, V. S., Davyt, D. 13th BMOS, S. Pedro, SP, Brasil. 2009.
- "Síntesis de compuestos híbridos por Click Chemistry" Valdomir, G., Serra, G., Padrón, J. I., Martín, V. S., Davyt, D. XVII SINAQO, Mendoza, Argentina. 2009.
- "Síntesis quimioenzimática enantioselectiva de productos naturales bioactivos" Ramos, J. C.; Bracco, P.; Mazzini, M.; Gaménara, D.; Brovetto, M.; Seoane, G. XIV Semana Científica "Antonio González". Departamento de Química Orgánica, ULL, Tenerife, España, 2010.
- "Simplificación estructural de acetogeninas como vía de acceso al desarrollo de nuevos antitumorales" Ramos, J.C.; Pinacho Crisostomo, F. R.; Ortega, N.; Brovetto, M.; Martín, T.; Martín, V.S. XIV Semana Científica.
- "Synthesis of hybrids compounds by Click Chemistry and their Bioactivities" Valdomir, G., Padrón, J. I., Saldaña, J., Padrón, J. M., Serra, G., Manta, E., Martín, V. S., Davyt, D. 14th BMOS, Brasilia, Brasil. 2011.
- "Desarrollo de Compuestos Híbridos como potenciales antihelmínticos" Valdomir, G., Padrón, J. I., Saldaña, J., Padrón, J. M., Serra, G., Manta, E., Martín, V. S., Davyt, D. Presentación Oral. ENAQUI 2011, Montevideo, Uruguay, 2011.
- "Síntesis de Compuestos Híbridos por Click Chemistry y su Evaluación Biológica" Valdomir, G., Padrón, J. I., Saldaña, J., Padrón, J. M., Serra, G., Manta, E., Martín, V. S., Davyt, D. XVIII SINAQO, Villa Carlos Paz, Córdoba, Argentina. 2011.
- "New Modular Structures Constructed by Click Chemistry" Valdomir, G., Padrón, J. M.; Padrón, J. I., Martín, V. S., Davyt, D. 15th BMOS, Campos do Jordão, SP, Brasil. 2013.
- "Uso de "Click Chemistry" en la Síntesis de Compuestos Híbridos" Valdomir, G., Saldaña, J., Padrón, J. I., Martín, V. S., Davyt, D. Presentación ENAQUI 2013, Montevideo, Uruguay, 2013.

2. Introducción y Fundamentación

El descubrimiento de nuevas sustancias aplicables a combatir las enfermedades es un proceso que requiere muchas etapas, coste, tiempo y dedicación. Cerca de un tercio del tiempo se invierte en la búsqueda de nuevas moléculas capaces de ser definidas como cabezas de serie, que usualmente son sometidas a procesos intensos de modificaciones estructurales tendientes a mejorar sus propiedades finales. De manera tradicional, la evaluación al azar de las actividades biológicas de sustancias lo más variadas estructuralmente posibles, ha sido bastante exitosa en la identificación de nuevos cabezas de serie. En este contexto, la

química de los productos naturales ha jugado un papel especialmente importante dada la alta diversidad de moléculas aislables. Actualmente, alrededor del 60 % de los fármacos de uso clínico que ingresan al mercado son productos naturales, derivados o inspirados en éstos. Sin embargo, el estudio detallado de su actividad o bien su comercialización en un futuro, se puede ver comprometido por su limitada disponibilidad. La síntesis total surge como la alternativa más viable.

Dentro de la gran variedad de compuestos de origen natural, las estructuras aisladas de productos marinos son sorprendentemente distintas a las de origen terrestre, presumiblemente debido a las distintas propiedades físicas y fisicoquímicas del entorno. Los estudios de los organismos marinos, se focalizaron en su potencial aplicación particularmente para el tratamiento de enfermedades humanas y el control de plagas agrícolas. La alta incidencia de citotoxicidad proveniente de productos marinos, podría ser una consecuencia de la evolución histórica que han sufrido los organismos que los producen. Para poder sobrevivir de depredadores, han producido compuestos químicos que hacen que estos los rechacen. Estos productos químicos son intrínsecamente bioactivos y por lo tanto hoy se ven como potenciales fármacos.

En la Facultad de Química de la Universidad de la República existe una amplia experiencia en síntesis de productos naturales de origen marino como lo son: la isolaulimalida, las amfidinolidas de la serie-T, la bacillamida C, la neobacillamida A, así como de compuestos híbridos formados por fragmentos estructurales análogos a productos marinos.

Para todos los compuestos sintetizados, sus precursores y análogos se llevan a cabo estudios de actividad biológica, tanto antiparasitaria contra *Nippostrongylus brasiliensis* así como antiproliferativa en distintas líneas celulares de tumores humanos.

Estas diferentes líneas de trabajo que llevan a cabo los representantes de la Facultad de Química se enmarcan dentro de dos grupos de investigación de la Comisión Sectorial de Investigación Científica de la Universidad de la República. La Dra. Brovetto integra el grupo titulado "*Síntesis Enantioselectiva de Compuestos Bioactivos*", SECoBi (<http://www.secobi.fq.edu.uy>) y los Drs. Valdomir y Davyt integran el grupo titulado "*Química Farmacéutica*", (<http://webserv.fq.edu.uy/~qfarm/>).

A su vez, la Universidad de la Laguna y en particular el grupo dirigido por el Prof. Víctor S. Martín García, Catedrático de Química Orgánica de dicha Universidad, ha trabajado intensamente en el campo de la síntesis, modulación estructural y evaluación biológica de productos naturales de origen marino. Dicho grupo es un referente a nivel de la comunidad científica en el campo de la "Síntesis de Productos Naturales Bioactivos de origen marino", tema estrechamente vinculado con las diferentes líneas de investigación presentadas que se desarrollan en la Facultad de Química en Uruguay.

La Universidad de la Laguna, a través del Instituto Universitario de Bio-orgánica Antonio González, es hoy en día uno de los lugares de elección para el desarrollo de proyectos de investigación de Productos Naturales de primer nivel en Europa. Complementariamente, desde el 2007 a la fecha los responsables de las diferentes líneas que se desarrollan en la Facultad de Química en Uruguay, han tenido un intenso y fructífero vínculo con el grupo español; lo que ha permitido la formación en recursos humanos en particular para el Departamento de Química Orgánica de la UdelaR; tanto en las áreas de química orgánica como en química medicinal. A su vez tanto el grupo español como los investigadores uruguayos han participado conjuntamente en diversos proyectos de investigación financiados por cada país.

En suma, este convenio será una importante consolidación del fuerte y fructífero vínculo establecido entre los diferentes grupos de investigación de ambas Universidades. El cual ha permitido la formación de recursos humanos y la generación de una fuente inagotable de trabajo realizado en conjunto; lo que ha afianzado cada vez más el vínculo entre ambas instituciones.

3. Objetivos

Objetivo general:

En el marco del convenio, se apunta a fomentar y fortalecer la investigación conjunta en la síntesis, caracterización y evaluación biológica de compuestos bioactivos. Para ello se propone un intercambio programado de investigadores de los grupos involucrados que permitirá implementar y/o iniciar el trabajo de las diferentes líneas propuestas.

Objetivos específicos:

- Síntesis y evaluación biológica como antitumorales de Amfidinolidas de la serie-T, Amfidinolidas T1, T3, T4 y T5, investigador responsable Brovetto.
- Oxociclaciones enantioselectivas de éteres cíclicos de diferentes tamaños como bloques quirales versátiles presentes en productos naturales con actividad biológica (antitumoral, antihelmíntica, antimalárica, antimicrobiana etc.), investigador responsable Brovetto.
- Síntesis y evaluación biológica de compuestos híbridos análogos a productos marinos, Investigador responsable Valdomir
- Síntesis, caracterización estructural y evaluación biológica de análogos de Argyrin y otros metabolitos conteniendo heterociclos. Investigador responsable Davyt
- Implementación de las últimas metodologías desarrolladas en el grupo de la ULL para la síntesis de éteres cíclicos en la síntesis total de las moléculas descritas. Investigador responsable Martín.

4. Justificación

A partir de la experiencia de ambos grupos en síntesis de productos naturales con importante actividad biológica, se pretende contribuir mediante el uso del conocimiento generado, en temas pertinentes a ambos países. Las actividades biológicas buscadas (antitumoral, antihelmíntica) son relevantes actualmente. La preparación de compuestos y análogos simplificados de productos naturales con actividad antitumoral puede dar lugar a desarrollos en esta área. Lo mismo ocurre con los antihelmínticos, donde la aparición de fenómenos de tolerancia y resistencia provoca severas pérdidas económicas tanto a nivel del agro como en la ganadería de ambos países, haciendo necesaria la investigación sostenida en el tema.

Por otra parte la propuesta continúa impulsando la expansión de las diferentes metodologías sintéticas enantioselectivas que abordan los diferentes grupos de trabajo de cada universidad; buscando nuevas aplicaciones a productos naturales no sintetizados hasta el momento y con interesante perfil biológico.

5. Metodologías

- Preparación de amfidinolidas de la serie-T:

La línea de investigación busca la preparación de las amfidinolidas de la serie-T, compuestos naturales mediante procedimientos enantioselectivos, combinando estrategias quimioenzimáticas y de síntesis orgánica clásica estereo- y enantioselectiva.

Las Amfidinolidas-T, macrólidos marinos, presentan importante actividad citotóxica contra diversas líneas celulares tumorales. Estos productos naturales son macrociclos de 19 miembros, presentan siete u ocho centros esterogénicos, un anillo tetrahidrofuránico sustituido, un grupo hidroxiketona, un metileno exocíclico y un grupo éster homoalílico.

La alta oxigenación de estos compuestos y especialmente sus estructuras, atrajeron el interés por su preparación, mediante el uso de biotransformaciones. Esta propuesta, pretende aplicar la metodología de oxidación microbiana de compuestos aromáticos, como forma de producir materiales de partida homoquirales, con alta oxigenación. Dicha metodología enantioselectiva se ha utilizado en la preparación de diversas clases de compuestos pero aún no se ha aplicado en la síntesis de estos metabolitos marinos. La misma produce dioles homoquirales por dihidroxilación de compuestos aromáticos mediada por dioxigenasas bacterianas. Los dioles obtenidos se usan como materiales de partida, permitiendo una adecuada inducción asimétrica en los pasos sintéticos que se desarrollan con los mismos. Entre las ventajas del uso de esta metodología se cuenta una elevada enantioselectividad y un menor impacto ambiental, lo que hace que estos métodos se clasifiquen dentro de la química verde o sustentable.

En esta línea, por tanto, se parte de *cis*-ciclohexadiendoles obtenidos mediante biotransformación para la síntesis de Amfidinolidas T.

Como forma complementaria a la síntesis se ensayan las actividades biológicas (ensayos de actividad antitumoral, antihelmíntica, según corresponda) de los productos finales y de los intermedios obtenidos a lo largo de la investigación.

o Oxociclaciones enantioselectivas:

Esta línea de investigación, iniciada recientemente, estudia la formación de éteres cíclicos mediante la incorporación enantioselectiva de funciones oxigenadas a sistemas polienos, las cuales se utilizan posteriormente para los estudios de oxaciclación. Las diferentes estereoquímicas de las funciones oxigenadas así como las metodologías de oxaciclación a ensayar permiten realizar un estudio sistemático hacia la construcción de sistemas polioxigenados cíclicos. Las metodologías de oxidación enantioselectivas que se utilizan implican epoxidaciones asimétricas de Sharpless, dihidroxilaciones asimétricas de Sharpless, epoxidaciones de Shi entre otras; y las oxaciclaciones en estudio involucran aperturas de epóxidos mediadas por la formación de centros electrofílicos en los sistemas polienos hidroxilados. El estudio implica partir de sistemas polienos naturales de 2, 3 y hasta 6 dobles enlaces, estudiando en forma sistemática como influyen las diferentes estereoquímicas de las funciones oxigenadas, y las condiciones de oxaciclación a la formación de éteres cíclicos, buscando si es posible, patrones de comportamiento a nivel sintético.

El conocimiento generado se aplica a la síntesis de poliéteres de tipo terpenoides.

Es importante destacar que dicha línea de investigación se inició en la ULL, en el marco de la pasantía realizada por la Prof. Brovetto en el año 2013, línea que se ha continuado en la FQ y que particularmente se pretende realizar en conjunto con el grupo español.

o Síntesis y evaluación biológica de compuestos híbridos análogos a productos marinos:

La síntesis de compuestos híbridos, conteniendo dos bloques de construcción formados con distintos heterociclos e inspirados en compuestos bioactivos de origen marino fue desarrollada por Guillermo Valdomir en su Tesis Doctoral. El primero de los bloques de oxazol o tiazol es generado a partir de aminoácidos, mientras que el segundo está formado por un anillo de oxano. La unión de los bloques se realiza mediante click chemistry, obteniendo de esta manera un triazol como linker. Los resultados obtenidos, muestran que varios de los compuestos tienen un importante potencial como productos bioactivos, presentando interesantes actividades en especial, los que combinan oxazoles con tetrahidropiranos 2,4,6-sustituídos, los que mostraron interesantes actividades antiproliferativas en células tumorales. Basándonos en esta estrategia sintética, planteamos la síntesis de una segunda generación de análogos a partir de los compuestos que mostraron mayores actividades.

Una vez sintetizados una serie de compuestos se ensayarán para determinar su actividad antiproliferativa, así como su potencial actividad antiparasitaria y así poder obtener mayor información acerca de la relación estructura-actividad de los mismos.

o Síntesis, caracterización estructural y evaluación biológica de análogos de Argyrin y otros metabolitos conteniendo heterociclos:

Las Argyrinas, son macrociclos naturales de origen marino, que presentan una potente actividad antitumoral e inmunosupresora. Son derivados de péptidos que contienen un fragmento de tiazol indol común a las bacillamidas que se sintetizaron previamente, y un triptófano-4-metoxilado inusual. Para explorar la actividad se plantea obtener análogos pro síntesis peptídica en fase sólida, sustituyendo el triptófano-4-metoxilado por otros aminoácidos isostéricos, pero comercialmente disponibles (ej. tirosina metilada). También se quiere explorar la sustitución del tiazol y/o del fragmento de dehidroalanina por oxazoles. La caracterización espectroscópica de los macrociclos es compleja y es necesaria la utilización de experimentos especiales de RMN.

6. Cronograma general de ejecución de las actividades propuestas

Las actividades propuestas a realizar en la Facultad de Química-UdelaR se especifican con una X.

Las actividades propuestas a realizar en el Instituto Universitario de Bio-Organica Antonio González-ULL, bajo la dirección del Prof. Victor Martin, se especifican con una X.

Cuatrimestre Líneas de Investigación Y Actividad	Año 1			Año 2			Año 3			Año 4		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
○ <u>Preparación de amfidinolidas de la serie-T</u> a) Síntesis y determinación estructural de:												
fragmento C ₁ -C ₅ de Amfidinolidas T	X	X	X	X								
fragmento C ₆ -C ₁₃ de Amfidinolidas T	X	X	X	X	X	X	X	X				
fragmento C ₁₄ -C ₂₁ de Amfidinolidas T	X	X	X	X	X	X	X	X				
Amfidinolidas mediante acople de los tres fragmentos								X	X	X	X	X
b) Ensayos de actividad biológica:												
Ensayos de actividad biológica de las diferentes estructuras generadas a lo largo de la síntesis de Amfidinolidas-T							X	X	X	X	X	X
○ <u>Oxociclaciones enantioselectivas:</u>												
Uso de metodologías de oxidación enantioselectivas (dihidroxilación asimétrica de Sharpless, epoxidación asimétrica de Sharpless, epoxidación de Shi) sobre sistemas polienos naturales	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Estudios de oxaciclación sobre los derivados polienos oxigenados.				X	X	X	X	X	X	X	X	X
○ <u>Síntesis y evaluación biológica de compuestos híbridos análogos a productos marinos</u>												
a) Síntesis de bloques y compuestos híbridos:												
Síntesis de nuevos bloques conteniendo tetrahidropiranos y alquinos terminales.	X	X	X					X	X			
Producción en escala de bloques de oxazol con azida.				X				X	X			
Síntesis de nuevos compuestos híbridos.				X	X	X				X		
b) Estudios de actividad biológica:												
Ensayos de actividad biológica de los nuevos compuestos híbridos sintetizados						X	X				X	X
c) Evaluación de los resultados. Estudios estructura actividad:							X					X

7. Aportes y Perspectivas de continuidad del proyecto

El presente proyecto pretende ser un aporte en el campo de la síntesis enantioselectiva de productos naturales de importancia biológica, reafirmando la aplicabilidad de los métodos enantioselectivos, organo- y biocatalíticos, no sólo como herramientas útiles para la introducción de quiralidad; sino también como herramientas que permiten la protección y cuidado del medioambiente. Éstas se encuentran dentro de la "química verde" o "química sostenible", lo que asegura métodos más eficientes de síntesis y con menor generación de residuos. Se espera que al llegar a sintetizar y evaluar biológicamente los diferentes compuestos propuestos, todos ellos con importantes actividades en las áreas salud y agrícola (anticancerígenos, antihelmínticos), se produzca una contribución significativa a problemáticas que hoy presenta la sociedad.

Como se ha detallado en la sección antecedentes, el relacionamiento entre ambas universidades data desde el 2007. En particular a partir del 2008, el vínculo con el grupo del Prof. Victor Martín de la ULL ha sido constante. La complementariedad entre las diferentes líneas de investigación enmarcadas en este convenio y que se desarrollan en la Facultad de Química en Uruguay; y las líneas de investigación que dirige el Prof. Victor Martin en su grupo de la ULL, es indiscutible. Los logros ya alcanzados a través de los años de relacionamiento son una prueba de lo importante y beneficioso que ha sido para ambas Universidades el vínculo académico; por lo que esta relación de trabajo continuara a largo plazo.

La posibilidad de darle a esta cooperación el marco de un convenio entre ambas universidades permitirá realizar un intercambio más fluido entre los grupos de investigación involucrados.

En La Laguna, a [día] de [mes] de

~~Por la Universidad de La Laguna~~

01 SET. 2014


RODRIGO AROCENA
RECTOR

Fdo. Dr. Eduardo Doménech Martínez