

Informe Técnico de Avance

Antes de proporcionar la información solicitada, lea cuidadosamente cada uno de los rubros que contiene el presente formato. Es importante no modificarlo.

FECHA

29

03

10

DÍA MES AÑO

I. IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Institución

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE TIJUANA

Director del Proyecto

DR. ADRIÁN OCHOA TERÁN

Nombre

Clave del Proyecto

ITTIJ-PTC-001
TIJ-MCQ-2009-09

Título del Proyecto

Síntesis estereoselectiva de nuevos compuestos tipo 2-oxazolina enantiopuros a partir de α -dibencilamino ésteres quirales

Nivel Académico () Licenciatura (X) Posgrado

Nombre del Posgrado donde se realiza el Proyecto: Posgrado en Ciencias en Química

Nombre de la Licenciatura donde se realiza el Proyecto

Línea de Investigación o de Trabajo Síntesis Orgánica en Fase Sólida y sus Aplicaciones

Tipo de investigación

Básica (X) Aplicada () Desarrollo Tecnológico ()

Duración del Proyecto (X) 1 Año () 2 Años

Fecha de inicio del proyecto: 01/09/2009 Fecha de termino del proyecto: 31/08/2010

Periodo que reporta: 1 de septiembre de 2009 al 28 de febrero de 2010.

No. Reporte: (X) 1er Avance () 2do Avance () 3er Avance

II- RESULTADOS

1. **Resumen del avance del proyecto.** Describa brevemente las actividades más relevantes realizadas y los resultados obtenidos en esta etapa, de tal forma que permita evaluar el cumplimiento del programa de trabajo (máximo una cuartilla de acuerdo con el formato anexo "Resumen Preliminar del Proyecto").

Las actividades que se han realizado en este proyecto hasta el momento están relacionadas con actividades experimentales de síntesis. Se han preparado los *N,N*-dibencilamino aminoalcoholes a partir de la modificación química de α -aminoácidos enantiopuros, era muy importante estandarizar esta secuencia de reacciones ya que nos permite acceder a los precursores de las 2-oxazolinas enantiopuras. Por otra parte, se ha trabajado ya en la formación del anillo de 2-oxazolina a partir de estos sustratos. La tesista de licenciatura ha trabajado en el estudio y la determinación de la metodología experimental

Informe Técnico de Avance

adecuada para sintetizar estos compuestos. Estos resultados preliminares le permitirán obtener el grado de licenciatura en los próximos meses.

- Indique en términos porcentuales el avance acumulado del proyecto, con base en las metas alcanzadas y planteadas en el protocolo.

Avance que reporta 40 %

- Indique el estado de avance en el logro de los objetivos planteados en el proyecto (máximo media cuartilla).

En el planteamiento de este proyecto se propusieron siete objetivos particulares, de los cuales el primero se ha cumplido al 100% y el segundo se ha cumplido en un 40%. Sin embargo, es importante señalar que se trata de un proyecto ambicioso desde el punto de vista de los objetivos que se quieren lograr, en efecto, esta fue una de las observaciones mas duras que se hicieron al proyecto cuando fue evaluado, en el cual se consideró que un año es un insuficiente para la culminación de todos los objetivos. Se trata de un proyecto multidisciplinario y con participación interinstitucional, el cual requiere de la participación de varios estudiantes e investigadores.

- Indique las metas que se han alcanzado en este periodo, llenando la tabla siguiente:

Metas Cuantificable	Cantidad Programada	Cantidad Lograda	Cantidad en proceso
Residencia Profesional	1		1
Tesis de Licenciatura	1		1
Trabajo de Especialidad			
Tesis de Maestría			
Tesis de Doctorado	1		
Publicaciones	2		1
Patentes			
Prototipos			
Asistencia a Eventos Académicos	1		
Otros	2	2	
Integración de alumnos de licenciatura en servicio social			

- Describa la metodología empleada en esta etapa para el alcance de los objetivos (máximo dos cuartillas).

A) Síntesis estereoselectiva de 2-oxazolinas enantiopuras.

La síntesis estereoselectiva de 2-oxazolinas enantiopuras se basa fundamentalmente en la adición de cianuro de trimetilsilano (TMSCN) a α -dibencilamino aldehídos quirales **3** derivados de α -dibencilamino ésteres enantiopuros catalizada por sales inorgánicas tipo ácidos de Lewis (E+esquema 1). Para ello, los α -dibencilamino ésteres **1** derivados de L-fenilalanina (**a**), L-alanina (**b**), L-valina (**c**), L-leucina (**d**) y L-isoleucina (**e**) serán preparados a partir de α -aminoácidos naturales mediante procedimientos estandarizados. La reacción de estos compuestos con hidruro de litio y aluminio permitirá la obtención de los correspondientes α -dibencilamino alcoholes **2** que posteriormente se oxidarán a los correspondientes aldehídos **3** mediante las condiciones de oxidación de Swern.

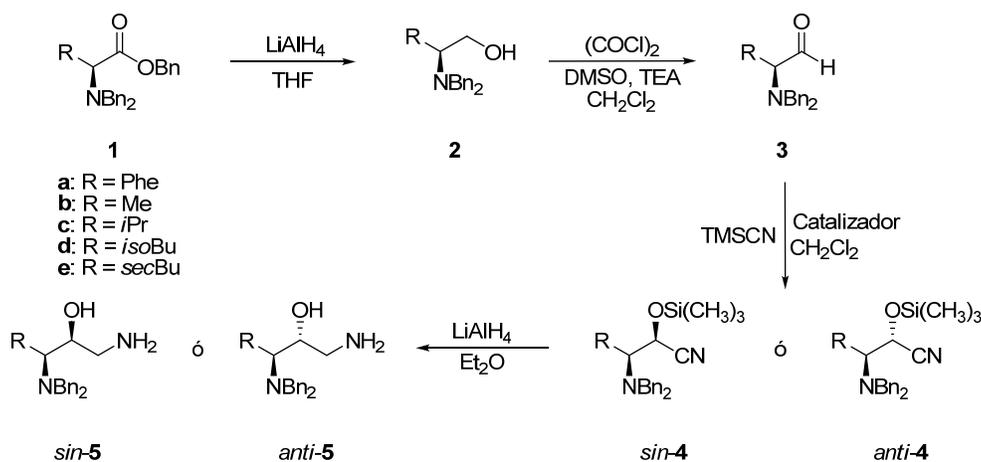
En el proceso de adición del TMSCN para obtener las trimetilsililoxicianhidridinas **4** en forma estereoselectiva se emplearán diversos ácidos de Lewis. En trabajos previos reportados por Reetz y colaboradores, se ha demostrado que el tetracloruro de titanio (TiCl₄) y el bromuro de magnesio (MgBr₂)

Informe Técnico de Avance

catalizan la adición hacia el diasteroómero *sin*, mientras que el bromuro de zinc ($ZnBr_2$) y el tetracloruro de estaño ($SnCl_4$) catalizan la adición hacia el estereoisómero *anti*, alcanzando en algunos casos una diastereoselectividad del 95%. En un trabajo preliminar hemos determinado una estereoselectividad *anti* >99% empleando yoduro de zinc (ZnI_2) y se plantea utilizar también yoduro de magnesio (MgI_2). Una vez obtenidos los compuestos *sin-4* y *anti-4* en forma independiente, estos se reducirán con hidruro de litio y aluminio para obtener los correspondientes dibencilamino amino alcoholes **5** necesarios para la síntesis de oxazolinas.

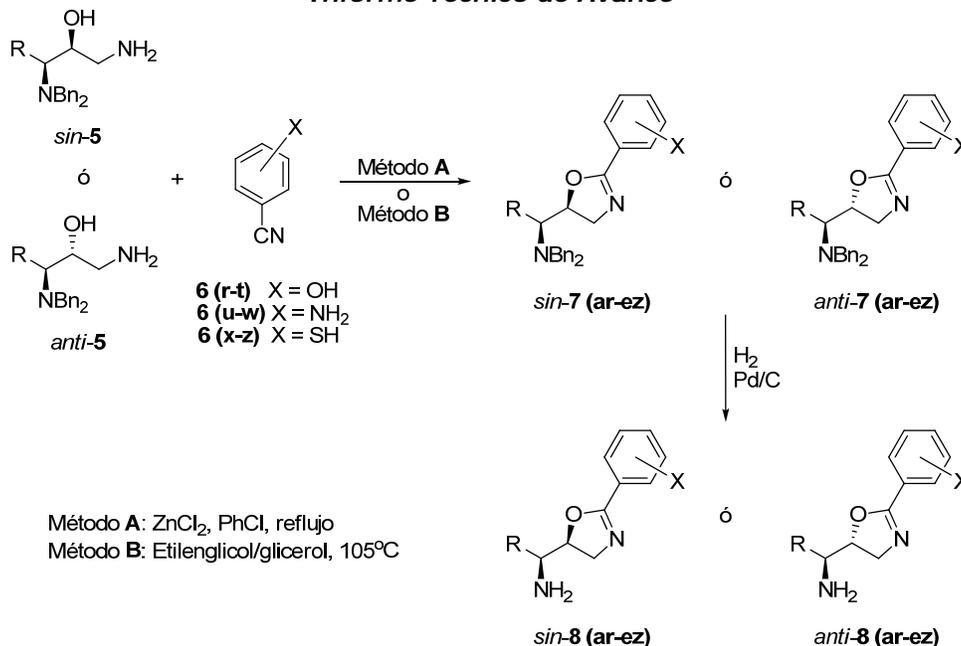
Los dibencilamino amino alcoholes *sin-5* y *anti-5* se harán reaccionar por separado con una serie de nitrilos aromáticos *orto*-, *meta*- y *para*-sustituídos con grupos hidroxilo (**6a-c**), amino (**6d-f**) y tiol (**6g-i**) para obtener una biblioteca química de 90 compuestos tipo 2-oxazolina **7** (Esquema 2). Inicialmente se probarán los dos métodos A y B para la obtención de las 2-oxazolinas empleando el dibencilamino aminoalcohol **1a** derivado de fenilalanina. El método que presente los mejores resultados se empleará para la síntesis del resto de los productos. Posteriormente se llevará a cabo la desprotección del grupo dibencilamino mediante la hidrogenólisis catalizada con paladio para obtener las 2-oxazolinas **8**.

Esquema 1



Esquema 2

Informe Técnico de Avance



B) Evaluación de las propiedades coordinativas de las 2-oxazolinas enantiopuras.

El análisis de las propiedades coordinantes se realizará sobre los compuestos 2-oxazolina enantiopuros **7** y **8** y se iniciará obteniendo los espectros de absorción por ultravioleta-visible y de absorción-emisión por espectroscopia de fluorescencia en soluciones orgánicas o acuosas según se requiera para cada compuesto en un intervalo de concentración de 10⁻³ hasta 10⁻⁹ M. Esto permitirá establecer el intervalo de concentración en el que se observa la dependencia lineal de absorbancia o emisión de energía con respecto a la concentración del ligando y por lo tanto, la concentración óptima del ligando en los estudios de coordinación con los distintos analitos. Los estudios de la capacidad coordinante de los ligandos (2-oxazolinas) sintetizados se realizarán utilizando la espectroscopia ultravioleta-visible y la fluorescencia molecular. Se realizarán valoraciones espectrofotométricas en las cuales se mantendrá fija la concentración del ligando añadido y se variará la concentración del analito. A partir de estos resultados se determinará la relación analito-ligando y las constantes de formación de los complejos. Estos estudios permitirán determinar

la capacidad de estas moléculas en el reconocimiento y cuantificación de iones metálicos que son de interés ambiental o clínico y por tanto su potencialidad como sensores químicos en solución.

C) Evaluación de las propiedades antimicrobianas de las 2-oxazolinas enantiopuras.

La evaluación de las propiedades antimicrobianas de las 2-oxazolinas enantiopuras se realizará en colaboración con la Dra. Raquel Muñiz Salazar del laboratorio de Epidemiología Molecular de la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Baja California. El estudio será prospectivo, transversal y de intervención y se efectuará el cultivo microbiológico de cepas de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Mycobacterium tuberculosis* que se someterán a pruebas de susceptibilidad empleando el método de sensidisco.

6. Enliste las actividades realizadas durante este periodo, indicando el porcentaje de avance.

No.	Actividad	Periodo de la actividad programado	% de avance
1	Preparación de los α -N,N-dibencilamino ésteres enantiopuros a partir de α -aminoácidos naturales	1 de septiembre de 2009 a 30 de septiembre de 2009	100%

Informe Técnico de Avance

	mediante esterificación y dibencilación.		
2	Preparación de los α - <i>N,N</i> -dibencilamino alcoholes enantiopuros mediante la reducción α - <i>N,N</i> -dibencilamino ésteres con hidruro de litio y aluminio.	1 de octubre de 2009 a 31 de octubre de 2009	100%
3	Preparación de los α - <i>N,N</i> -dibencilamino aldehídos enantiopuros mediante la oxidación Swern de α - <i>N,N</i> -dibencilamino alcoholes.	1 de noviembre de 2009 a 30 de noviembre de 2009	100%
4	Preparación de <i>N,N</i> -dibencilamino trimetilsililoxicianhidrinas mediante la adición de TMSCN catalizada con un ácido de Lewis a los α - <i>N,N</i> -dibencilamino aldehídos.	1 de diciembre de 2009 a 31 de enero de 2010	100%
5	Preparación de α - <i>N,N</i> -dibencilamino aminoalcoholes mediante la reducción con hidruro de litio y aluminio de las <i>N,N</i> -dibencilamino trimetilsililoxicianhidrinas.	1 de febrero de 2010 a 28 de febrero de 2010	100%
6	Preparación de α - <i>N,N</i> -dibencilamino 2-oxazolininas mediante ciclización de α - <i>N,N</i> -dibencilamino aminoalcoholes con benzonitrilos.	1 de marzo de 2010 a 30 de junio de 2010.	30%

7. Describa la participación e integración del grupo de trabajo. Indique en la siguiente tabla el desempeño y las actividades realizadas de cada colaborador, incluyendo a los estudiantes. En caso de cambios en la participación de los investigadores indicarlo, describiendo el grado de afectación al proyecto (máximo media cuartilla).

Nombre del Participante	Institución	Desempeño en el proyecto*	Actividades realizadas
Dr. Adrián Ochoa Terán	Instituto Tecnológico de Tijuana	Investigador	Es el responsable del proyecto, dirige y asesora las actividades relacionadas con la síntesis química de las 2-oxazolininas enantiopuras.
Dra. Georgina Esther Pina Luis	Instituto Tecnológico de Tijuana	Investigador	Colabora asesorando en la evaluación de las propiedades coordinativas de las 2-oxazolininas enantiopuras.
Dra. Raquel Muñiz Salazar	Universidad Autónoma de Baja California	Investigador	Colabora asesorando en la evaluación de las propiedades antimicrobianas de las 2-oxazolininas enantiopuras.
Carmen Equihua Ruiz	Instituto Tecnológico de Tijuana	Residente y tesista de licenciatura	Está llevando acabo los estudios preliminares en la síntesis de las 2-oxazolininas a partir de los <i>N,N</i> -dibencilamino amino alcoholes enantiopuros comparando los dos métodos de síntesis que se han planteado en la metodología experimental. Ha aislado y caracterizado una cepa de <i>Escherichia coli</i> que será utilizada en las pruebas de actividad antimicrobiana de las 2-oxazolininas.

Informe Técnico de Avance

Jessica Lizeth Gómez López	Instituto Tecnológico de Tijuana	Servicio social	Durante su periodo de servicio social realizó trabajo de síntesis de los materiales de partida necesarios para la preparación de 2-oxazolinas enantiopuras.
Christian Xavier Urías Rodríguez	Instituto Tecnológico de Tijuana	Servicio social	Durante su periodo de servicio social realizó trabajo de síntesis de los materiales de partida necesarios para la preparación de 2-oxazolinas enantiopuras.

* Investigador, técnico, administrativo, tesista, residente, servicio social, etc.

8. Mencione si se hicieron desviaciones y/o modificaciones en el proyecto e indíquelas. Justifique estos cambios. Describa las acciones derivadas de las desviaciones y/o modificaciones. Indique si afectan a los objetivos, metas y metodología planteados en el proyecto original (máximo una cuartilla).

Hasta el momento no se han realizado modificaciones al planteamiento del proyecto.

9. Si el proyecto tiene vinculación con algún sector, indique las acciones realizadas.

Este proyecto tiene vinculación con el sector SALUD, sin embargo, por el avance del mismo no hemos llegado a esta etapa de vinculación.

10. Indique el ejercicio de los montos totales asignados por capítulo.

CAPÍTULOS	DGEST		OTRAS FUENTES DE FINANCIAMIENTO	
	Asignado	Ejercido	Asignado	Ejercido
2000			310,000.00	135,000.00
3000				
5000			30,000.00	30,000.00
7000			92,002.00	46,001.00
TOTAL			432,002.00	211,001.00

11. Manifieste los problemas o beneficios que se han presentado en el desarrollo del proyecto, tanto técnicos como financieros.

Con respecto a los beneficios, el más importante es que permitió la integración de dos estudiantes de licenciatura mediante la realización de su servicio social, además de la participación de otra estudiante de licenciatura quien está por concluir su residencia profesional y también su tesis de licenciatura y quien está recibiendo apoyo financiero por su participación. Este es un aspecto muy importante que motiva a los estudiantes a involucrarse en la investigación. Otro beneficio importante es que también nos ha permitido relacionarnos con grupos de investigación de otras instituciones como la Universidad Autónoma de Baja California en una colaboración directa con la Dra. Raquel Muñiz Salazar. También en este verano contaremos con la participación del Dr. Jesús Estrada Manjarrez del Instituto Tecnológico de Culiacán quien actualmente es parte del cuerpo académico Investigación en Bioquímica y que realizará una estancia de investigación de dos meses trabajando directamente en este proyecto. Desde el punto de vista técnico pues también nos ha permitido estandarizar métodos experimentales que se requieren para la preparación de los productos deseados. Desde el punto de vista financiero, pues nos ha permitido la adquisición de reactivos y materiales que son necesarios para la investigación.

Informe Técnico de Avance

Con respecto a los problemas, desde el punto de vista técnico hemos encontrado que la ciclización de los amino alcoholes propuestos en la metodología con benzonitrilos no es una reacción fácil, a pesar de que funciona bastante bien con amino alcoholes menos complejos. Sin embargo ya se tiene evidencia de la formación de las oxazolinas y lo que sigue es encontrar las condiciones óptimas. Este es la etapa crítica del proyecto puesto que de esta depende que se pueden realizar los estudios de propiedades biológicas y de reconocimiento molecular.

Desde el punto de vista financiero el problema más importante con respecto a este proyecto fue tardía liberación de los fondos. El inicio operativo del proyecto fue a partir del 1 de septiembre de 2009 y la erradicación de los primeros fondos fue a inicios del mes de marzo, es decir, seis meses después. El cumplimiento de las actividades y objetivos que se están reportando se debe a que otros investigadores han prestado de sus reactivos a cuenta de que posteriormente se repongan.

12. Anexos:

- Resumen Preliminar del Proyecto.
- Incluya copia de la evidencia de los resultados (publicaciones, constancias, oficio de asignación de director de tesis, actas de examen, registro de trámite de patente, etc.).
- En el caso de contar con información relevante del proyecto, incluirla.
- Disco con el archivo electrónico del Informe Técnico de Avance y el Resumen Preliminar del Proyecto.

Director del Proyecto

**Jefe de la División de
Estudios de Posgrado e
Investigación**

**Director del Instituto
Tecnológico**

Dr. Adrián Ochoa Terán

Dr. Hector David Arias Varela

M.C. José Guerrero
Guerrero



Director del Proyecto

Informe Técnico de Avance
Jefe de la División de
Estudios de Posgrado e
Investigación

Director del Instituto
Tecnológico

Dr. Adrián Ochoa Terán

Dr. Hector David Arias Varela

M.C. José Guerrero
Guerrero