



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE NUEVAS
MOLÉCULAS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA
COMO FUENTE RENOVABLE

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Química Sostenible

AUTOR/A: Mendoza Hernández, William Ernesto

Tutor/a: Mengual Cuquerella, Jesús

Cotutor/a externo: González Cardenete, Miguel Ángel

CURSO ACADÉMICO: 2023/2024

LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL TRABAJO

Laboratorio de Química Fina 3

Instituto de Tecnología Química (ITQ, UPV-CSIC)

TUTOR

Dr. Jesús Mengual Cuquerella, PDI

Instituto de Tecnología Química (ITQ, UPV-CSIC)

CO-TUTOR

Dr. Miguel Ángel González Cardenete, Científico Titular (CSIC)

Instituto de Tecnología Química (ITQ, UPV-CSIC)

SUSTENTANTE

William Ernesto Mendoza Hernández

Universitat Politècnica de Valencia

Agradecimientos

En primer lugar, quiero extender mi más sincera gratitud a mis profesores de educación preuniversitaria en El Salvador. Fueron ustedes quienes sembraron las semillas del conocimiento en mí y me brindaron las bases sólidas que sustentaron mi formación. Gracias a su dedicación y enseñanza, pude obtener una beca educativa que me permitió cruzar fronteras y comenzar mi trayecto como estudiante en la Universitat Politècnica de València.

Deseo expresar mi profunda gratitud al Instituto de Tecnología Química (ITQ) por brindarme la infraestructura y los equipos necesarios para realizar este trabajo. El acceso a herramientas de última generación y a un entorno de investigación de alto nivel ha sido crucial para el desarrollo de mi proyecto.

Un agradecimiento especial a mi tutor experimental, el Dr. Miguel Ángel Gonzalez Cardenete, cuya guía y paciencia han sido pilares esenciales en la realización de este trabajo de fin de máster. Dr. Gonzalez Cardenete, su apoyo constante en el laboratorio, su disposición para responder mis preguntas y su compromiso con mi aprendizaje han sido invaluable. Gracias a usted, no solo he adquirido conocimientos técnicos, sino también una profunda apreciación por la investigación científica. Su dedicación y entusiasmo han inspirado en mí un mayor amor por la química y un deseo de seguir explorando esta fascinante disciplina.

Agradezco también a mis compañeros del ITQ, quienes me han ofrecido su apoyo y colaboración en todo momento. Un agradecimiento especial a Ana Moreno Muñoz, técnica de RMN de líquidos, cuya experiencia y dedicación hicieron posible la realización oportuna de los experimentos de RMN. Gracias a su eficiencia y profesionalismo, pudimos obtener resultados precisos y confiables que fueron esenciales para mi investigación.

Un agradecimiento a mi tutor, el Dr. Jesús Mengual Cuquerella por la supervisión en la redacción de la memoria.

Agradezco también a la beca JAE Intro del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, cuyo apoyo financiero ha sido fundamental para la realización de este trabajo.

Por último, pero no menos importante, quiero dedicar un espacio especial para expresar mi gratitud a mi familia y amigos más cercanos. A pesar de la distancia geográfica, han estado a mi lado día tras día, brindándome su amor, creyendo en mis capacidades y dándome el aliento necesario para seguir adelante y alcanzar mis metas y sueños.

Con el mayor agradecimiento,

-William E. Mendoza Hernández-

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Significado
AA	Ácido Abiético
AcOEt	Acetato de Etilo
ADME	Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción
BBB	Barrera Hematoencefálica
AC	Ácido Callitrisico
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CSIC	Consejo Superior de Investigaciones Científicas
DCM	Diclorometano
DEPC	Ácido Dietil Cianofosónico
DHA	Ácido Deshidroabiético
DMF	Dimetilformamida
DCP	Dietilclorofosfato
FDA	Agencia Americana de Medicamentos
GI	Tracto Gastrointestinal
GI ₅₀	Concentración que Inhibe el 50% del Crecimiento
HDAC6	Histona Deacetilasa 6
Hex	Hexano
IC ₅₀	Concentración Inhibitoria Media
MTT	Ensayo de Viabilidad Celular Basado en la Reducción de Tetrazolio
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible
PPAA	Anhídrido Propilfosónico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SI	Índice de Selectividad
SRB	Ensayo de Sulforodamina B
TPSA	Superficie Polar Accesible
TLC	Cromatografía en Capa Fina

Contenido

I. RESUMEN	1
II. ABSTRACT	2
III. RESUM	3
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.....	7
1.1 Antecedentes	7
1.2 Planteamiento del problema	9
1.3 Justificación.....	9
1.4 Hipótesis	10
1.5 Relación entre el TFM con los Objetivos de Desarrollo Sostenible.....	10
CAPÍTULO 2: OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo general.....	13
2.2 Objetivos específicos	13
CAPÍTULO 3: MARCO TEÓRICO.....	15
3.1 Biomasa como fuente renovable	15
3.2 Química de los ácidos resínicos diterpénicos y su actividad biológica	18
3.2.1 Ácido abiético y sus derivados.....	18
3.2.2 Ácido deshidroabiético y sus derivados	20
3.2.3 Ácido callitrisico y sus derivados	22
3.3 Propiedades farmacológicas de los ácidos hidroxámicos	24
3.4 Métodos de síntesis de ácidos hidroxámicos a partir de ácidos carboxílicos.....	27
CAPÍTULO 4: METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	29
4.1 Instrumentación.....	29
4.1.1 Reactivos y disolventes.....	29
4.1.2 Materiales.....	29
4.1.3 Equipos	29
4.2 Procedimiento experimental	30

4.2.1	Síntesis de ácidos hidroxámicos utilizando el anhídrido propilfosfónico (PPAA) como agente activante	30
4.2.2	Utilizando el ácido dietil cianofosfónico (DEPC) como agente activante	31
4.2.3	Síntesis de ácidos hidroxámicos utilizando cloruro de tionilo (SOCl ₂) como agente activante	33
4.2.4	Síntesis de ácidos hidroxámicos utilizando dietilclorofosfato (DCP) como agente activante	35
4.2.5	Cristalización del ácido abiético.....	35
CAPÍTULO 5: RESULTADOS Y DISCUSIÓN		37
5.1	Compuestos candidatos prometedores: estudios in silico.	37
5.1.1	Comparación entre el ácido abiético y el ácido abietohidroxámico.....	38
5.1.2	Comparación entre el ácido deshidroabiético y el ácido deshidroabietohidroxámico.	39
5.1.3	Comparación entre el ácido callitrisico y el ácido callitrisohidroxámico.	40
5.2	Caracterización de las moléculas.	41
5.2.1	Derivados del ácido deshidroabiético	41
5.2.2	Derivados del ácido abiético.....	43
5.2.3	Derivados del ácido callitrisico	44
5.3	Evaluación de la actividad biológica	46
CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES		49
REFERENCIAS.....		51
ANEXO		61

I. RESUMEN

DESARROLLO Y SINTESIS SOSTENIBLE DE NUEVAS MOLECULAS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

La familia de ácidos resínicos diterpénicos presenta diversas aplicaciones farmacológicas, habiendo demostrado actividad antiviral, antitumoral y antibacteriana. Sin embargo, a pesar de estas propiedades biológicas conocidas, existe una escasez de investigación en cuanto a su funcionalización y estudio biológico, especialmente en lo que respecta a ciertos derivados y análogos. El objetivo central de este trabajo de fin de máster es explorar la síntesis y caracterización de ácidos hidroxámicos derivados de ácidos resínicos diterpénicos, utilizando como fuente primaria la biomasa sostenible de resinas de pinos u otras fuentes vegetales renovables. Los ácidos hidroxámicos presentan un gran potencial farmacológico debido a su capacidad para quelar iones metálicos biológicamente importantes y modular su actividad. Este enfoque contribuye al desarrollo de la química sostenible al utilizar recursos renovables como las resinas de pinos, mientras se explora el potencial terapéutico de los derivados de ácidos resínicos diterpénicos en el campo de la medicina.

Palabras claves: resinas, síntesis, diterpenoides, hidroxámico, antitumoral.

Co-tutor externo: Dr. Miguel Ángel Gonzalez Cardenete

II. ABSTRACT

DEVELOPMENT AND SUSTAINABLE SYNTHESIS OF NOVEL ANTITUMOUR MOLECULES USING BIOMASS AS RENEWABLE SOURCE

The family of diterpenic resin acids has various pharmacological applications, having demonstrated antiviral, antitumour and antibacterial activity. However, despite these known biological properties, there is a paucity of research into their functionalisation and biological study, especially with regard to certain derivatives and analogues. The central objective of this Master's thesis is to explore the synthesis and characterisation of hydroxamic acids derived from diterpenic resin acids, using sustainable biomass from pine resins or other renewable plant sources as a primary source. Hydroxamic acids have great pharmacological potential due to their ability to chelate biologically important metal ions and modulate their activity. This approach contributes to the development of sustainable chemistry by using renewable resources such as pine resins, while exploring the therapeutic potential of diterpenic resin acid derivatives in the field of medicine.

Keywords: resins, synthesis, diterpenoids, hydroxamic, antitumour.

III. RESUM

DESENVOLUPAMENT I SÍNTESIS SOSTENIBLE DE NOVES MOLECULES ANTITUMORALS
UTILITZANT BIOMASSA COM A FONT RENOVABLE

La família d'àcids resinics diterpenics presenta diverses aplicacions farmacològiques, havent demostrat activitat antiviral, antitumoral i antibacteriana. No obstant això, malgrat aquestes propietats biològiques conegudes, existeix una escassetat d'investigació quant a la seua funcionalització i estudi biològic, especialment pel que fa a uns certs derivats i anàlegs. L'objectiu central d'aquest treball de fi de màster és explorar la síntesi i caracterització d'àcids hidroxàmics derivats d'àcids resinics diterpenics, utilitzant com a font primària la biomassa sostenible de resines de pins o altres fonts vegetals renovables. Els àcids hidroxàmics presenten un gran potencial farmacològic a causa de la seua capacitat per a quelar ions metàl·lics biològicament importants i modular la seua activitat. Aquest enfocament contribueix al desenvolupament de la química sostenible en utilitzar recursos renovables com les resines de pins, mentre s'explora el potencial terapèutic dels derivats d'àcids resinics diterpenics en el camp de la medicina.

Paraules claus: resines, síntesis, diterpenoides, hidroxàmic, antitumoral.

Índice de las figuras

Figura 1. Esqueleto de abietano, ácido abiético y Ecabet. 8

Figura 2. Estructura general del ácido hidroxámico. 9

Figura 3. Objetivos de desarrollo sostenible 2030. Rescatado de Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo 2024. 11

Figura 4. Esquema del uso de colofonia de pino como biomasa para la síntesis de fármacos potenciales a partir de ácidos resínicos diterpénicos. 13

Figura 5. Colofonia y sus aplicaciones. Imagen adaptada de Alvaro Picardo et al. 15

Figura 6. Número total de publicaciones relacionadas con la extracción de resina vs a la producción total de resina. Gráfico adaptado de López-Álvarez et al 16

Figura 7. Molécula del ácido abiético en 2D y 3D. 18

Figura 8. Derivados del ácido abiético funcionalizados en el C-18. 19

Figura 9. Molécula del ácido deshidroabiético en 2D y 3D. 20

Figura 10. Derivados del ácido deshidroabiético funcionalizados en el C-18. 21

Figura 11. Molécula del ácido callitrisico en 2D y 3D. 23

Figura 12. Derivados del ácido callitrisico funcionalizados en el C-19. 23

Figura 13. Fármacos aprobados a base de ácidos hidroxámicos..... 25

Figura 14. Fármacos en ensayos clínicos derivados del ácido hidroxámico (a-e) y un potente inhibidor de HDAC6 (f). 26

Figura 15. Estrategia para la formación de ácidos hidroxámicos. 27

Figura 16. Síntesis del ácido deshidroabietohidroxámico utilizando PPAA como agente activante. 30

Figura 17. Síntesis del ácido deshidroabietohidroxámico utilizando DEPC como agente activante. 31

Figura 18. Síntesis del ácido abietohidroxámico utilizando DEPC como agente activante. 32

Figura 19. Síntesis del ácido callitrisohidroxámico utilizando DEPC como agente activante. 32

Figura 20. Síntesis del ácido deshidroabietohidroxámico utilizando SOCl₂ como agente activante. 33

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

Figura 21. Síntesis del ácido deshidroabietohidroxiámico a partir del anhídrido-DHA aislado. ...	34
Figura 22. Síntesis del ácido abietohidroxiámico utilizando DCP como agente activante.	35
Figura 23. Ampliación del espectro de RMN ¹³ C de las moléculas DHA, 1i y 1.	42
Figura 24. Ampliación del espectro RMN ¹³ C de las moléculas AA y 2.....	43
Figura 25. Ampliación del espectro RMN ¹³ C de las moléculas AC, 3i y 3.....	45

Índice de las tablas

Tabla 1. Composición promedio de diterpenos en diferentes especies de pino (en %)	17
Tabla 2. Citotoxicidad (IC ₅₀) y selectividad de derivados de ácido abietico en diferentes líneas celulares. Los valores se expresan en µg/mL.	19
Tabla 3. Citotoxicidad (IC ₅₀)y selectividad de derivados de ácido deshidroabietico en diferentes líneas celulares. Los valores se expresan en µg/mL.....	21
Tabla 4. Actividad antiproliferativa (GI ₅₀) de los derivados del ácido callitrisico y deshidroabietico frente a células tumorales humanas. Los valores se expresan en µM.....	23
Tabla 5. Parámetros para el análisis ADME.	37
Tabla 6. Comparativa de parámetros ADME entre el ácido abietico y el ácido abietohidroxiámico.	38
Tabla 7. Comparativa de parámetros ADME entre el ácido deshidroabietico y el ácido deshidroabietohidroxiámico.	39
Tabla 8. Comparativa de parámetros ADME entre el ácido callitrisico y el ácido callitrisohidroxiámico.	40
Tabla 9. Valores de concentración inhibitoria del crecimiento celular 50 (GI ₅₀) para diversas líneas tumorales (en µM).	46

Índice de anexos

Anexo 1. Parámetros ADME del ácido deshidroabiético (DHA).	61
Anexo 2. Parámetros ADME del ácido deshidroabietohidroxámico.....	61
Anexo 3. Parámetros ADME del ácido abiético (AA).	62
Anexo 4. Parámetros ADME del ácido abietohidroxámico.....	62
Anexo 5. Parámetros ADME del ácido callitrisico (AC).	63
Anexo 6. Parámetros ADME del ácido callitrisohidroxámico.	63
Anexo 7. RMN ¹ H, ¹³ C y DEPT del ácido deshidroabiético (DHA). Equipo 400 MHz.	64
Anexo 8. RMN ¹ H, ¹³ C y DEPT del ácido deshidroabietohidroxámico 1 . Equipo 400 MHz.	66
Anexo 9. RMN ¹ H, ¹³ C y DEPT del ácido deshidroabiético fosfato 1i . Equipo 400 MHz.....	68
Anexo 10. RMN ¹ H, ¹³ C y DEPT del ácido abiético (AA). Equipo 400 MHz.....	70
Anexo 11. RMN ¹ H, ¹³ C y DEPT del ácido abietohidroxámico 2 . Equipo 400 MHz.	72
Anexo 12. RMN ¹ H, ¹³ C y DEPT del ácido callitrisico (AC). Equipo 300 MHz.....	74
Anexo 13. RMN ¹ H, ¹³ C y DEPT del ácido callitrisohidroxámico 3 . Equipo 400 MHz.	76
Anexo 14. RMN ¹ H, ¹³ C y ³¹ P del ácido callitrisofosfato 3i . Equipo 400 MHz.....	78

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES

El cáncer es la segunda causa principal de muerte en todo el mundo, solo superada por las enfermedades cardiovasculares.^[1] Se estima que en 2022 se notificaron cerca de 20 millones de nuevos casos de cáncer, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, y 9.8 millones de muertes relacionadas con esta enfermedad.^[2] Según las últimas estadísticas, en España, los tumores se han convertido en la primera causa de muerte en 2023 con un 26.6% de las muertes, siendo el cáncer de pulmón la causa más frecuente, seguido del cáncer de colon, superando así a las enfermedades cardiovasculares.^[3]

Las principales opciones de tratamiento del cáncer incluyen la radioterapia, la quimioterapia y la cirugía. Sin embargo, estas terapias convencionales presentan limitaciones debido a la resistencia secundaria que desarrollan los tumores y a la toxicidad para los tejidos normales. Este escenario ha llevado a la búsqueda de tratamientos más eficientes, menos tóxicos, rentables y más sostenibles.^[4]

Los productos naturales derivados de plantas se consideran una opción ideal para el tratamiento del cáncer debido a su bajo nivel de toxicidad, capacidad para superar la resistencia, fácil disponibilidad y rentabilidad.^[5] Aproximadamente el 79% de los fármacos antitumorales aprobados por la Agencia Americana de Medicamentos (FDA) desde el año 1946 al 2019 son productos naturales, derivados o basados en estructuras de productos naturales, como la vinblastina, el etopósido y el paclitaxel o taxol.^[6]

Los terpenoides, también conocidos como terpenos, constituyen el grupo más grande de compuestos naturales. Se biosintetizan a partir de bloques de cinco carbonos y se clasifican en monoterpenos (C10), sesquiterpenos (C15), diterpenos (C20) y sesterpenos (C25). Los estudios sobre la química de los terpenoides comenzaron en 1818, con el análisis del aceite de trementina. El término "terpenos" se deriva de los productos obtenidos de la trementina. Los terpenoides presentan diversos esqueletos de carbono, tanto lineales como cíclicos, y han demostrado una amplia gama de actividades biológicas, incluyendo acciones contra el cáncer, la malaria, la inflamación y diversas enfermedades infecciosas (virales y bacterianas). Debido a estas propiedades, muchos terpenoides se han desarrollado como nuevos fármacos.

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

En este Trabajo de Fin de Máster, nos centraremos en algunos derivados del esqueleto de abietano (Figura 1.I). La familia de los abietanos recibe su nombre porque el primer compuesto de este tipo, el ácido abiético (Figura 1.II), se aisló de resinas de árboles del género *Abies*, perteneciente a la familia *Pinaceae*, como muchas de las coníferas.^[7]

Estas moléculas se caracterizan por tener un total de 20 átomos de carbono distribuidos en un sistema tricíclico fusionado. Esta estructura se compone de tres anillos etiquetados como A, B y C. Los átomos de carbono 12, 18 y 19 son importantes puntos de funcionalización en la síntesis de derivados del esqueleto de abietano. El carbono 18 es especialmente relevante debido a su uso frecuente en la modificación química para mejorar las propiedades biológicas de los derivados. Este esqueleto es la base para muchos compuestos bioactivos naturales o semi-sintéticos que han demostrado numerosas actividades farmacológicas.^[8,9] A pesar de las importantes propiedades biológicas de los abietanos, hasta la fecha, sólo existe un fármaco con esqueleto de abietano, Ecabet® (Figura 1.III), que se ha investigado para tratamientos médicos del síndrome del ojo seco y también se comercializa en Japón como agente oral para el tratamiento de úlceras gástricas y gastritis. Ecabet® actúa aumentando la cantidad y calidad de la mucina, una glicoproteína de la película lagrimal, con el objetivo de lubricar y retardar la pérdida de humedad por la evaporación de las lágrimas.

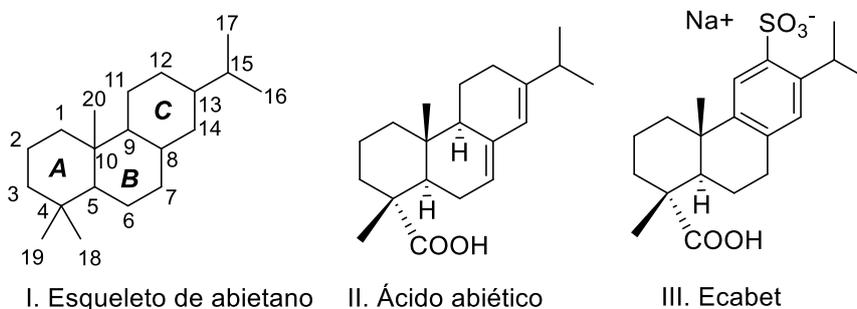


Figura 1. Esqueleto de abietano, ácido abiético y Ecabet.

En años recientes, tanto el grupo del Dr Miguel A. Gonzalez-Cardenete como otros investigadores han explorado diterpenoides abietanos como agentes antitumorales y anti-infecciosos con resultados prometedores.^[9,10] Como continuación de esta línea de investigación, se ha planteado obtener unos derivados tipo abietano con objeto de profundizar en la síntesis, desarrollo y propiedades biológicas de abietanos no estudiados hasta el momento. Es de nuestro interés desarrollar síntesis sostenibles a partir de materiales renovables como por ejemplo resinas de pino procedentes de biomasa vegetal.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El planteamiento del problema en este estudio se origina en la falta significativa en la investigación relacionada con los ácidos hidroxámicos (Figura 2) derivados de ácidos resínicos diterpénicos. A pesar de que se han identificado diversas aplicaciones farmacológicas para la familia de ácidos resínicos diterpénicos, incluyendo propiedades antivirales y antitumorales, existe una marcada falta de estudios enfocados en la síntesis, caracterización y potencial biológico de los ácidos hidroxámico derivados de estos compuestos.

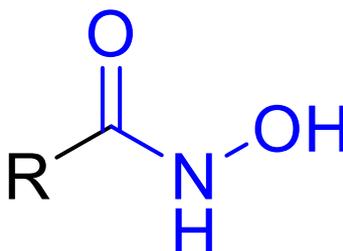


Figura 2. Estructura general del ácido hidroxámico.

Dada la capacidad de los ácidos hidroxámicos para quelar iones metálicos biológicamente importantes y modular su actividad, la falta de investigación en este campo representa una oportunidad para aprovechar plenamente su potencial farmacológico. Por lo tanto, es imperativo abordar esta brecha en el conocimiento y explorar el potencial terapéutico de los ácidos hidroxámicos derivados de ácidos resínicos diterpénicos para avanzar en el campo de la medicina y la farmacología.

Además, se destaca la necesidad de utilizar fuentes renovables, como la biomasa de resinas de pinos u otras fuentes vegetales, para desarrollar un enfoque sostenible en la síntesis de compuestos bioactivos.

1.3 JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades virales y el cáncer representan importantes desafíos de salud pública a nivel mundial, afectando a millones de personas y causando una elevada tasa de mortalidad. La búsqueda de nuevos compuestos con actividad antiviral y antitumoral es crucial para desarrollar tratamientos más efectivos y con menos efectos secundarios.

Los ácidos hidroxámicos derivados de ácidos resínicos diterpénicos presentan una oportunidad única en esta búsqueda, debido a su capacidad para quelar iones metálicos biológicamente importantes. Esta propiedad podría mejorar significativamente su eficacia farmacológica,

potenciando su actividad antiviral y antitumoral. La síntesis de estos derivados tiene el potencial de crear compuestos más potentes y selectivos, ofreciendo nuevas terapias farmacológicas que puedan superar las limitaciones de los tratamientos actuales.

Además, este trabajo promueve la química sostenible mediante el uso de biomasa renovable, como las resinas de pinos, en la síntesis de estos compuestos. Esta práctica no solo reduce la dependencia de recursos no renovables, sino que también minimiza el impacto ambiental asociado con la producción química tradicional. Fomentar el uso de recursos sostenibles es crucial para la protección del medio ambiente y el desarrollo de tecnologías verdes.

1.4 HIPÓTESIS

Se espera que los derivados de ácidos hidroxámicos sintetizados a partir de ácidos resínicos diterpénicos, presenten una mayor potencia farmacológica en términos de actividad antitumoral en comparación con los ácidos resínicos diterpénicos originales. Esta mejora en la eficacia podría deberse a la capacidad de los ácidos hidroxámicos para quelar iones metálicos biológicamente importantes y modular su actividad, lo que potencialmente aumenta su efectividad terapéutica.

1.5 RELACIÓN ENTRE EL TFM CON LOS OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE

Con la intención de contribuir con los Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas (Figura 3),^[10,11] este Trabajo de Fin de Máster se relaciona con varios ODS:

ODS 3 (Salud y Bienestar): El trabajo de fin de Máster se enfoca en el desarrollo de moléculas con propiedades antitumorales. La investigación y desarrollo de estos compuestos pueden contribuir a reducir significativamente la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles, como el cáncer (meta 3.4).

ODS 9 (Industria, Innovación e Infraestructura): Este trabajo promueve la innovación en química farmacéutica mediante la síntesis de nuevas moléculas bioactivas con potencial terapéutico. Al incrementar la investigación científica y mejorar la capacidad tecnológica de los sectores industriales (meta 9.5), el proyecto contribuye directamente al avance industrial y tecnológico.

ODS 12 (Producción y Consumo Responsables): El proyecto utiliza biomasa sostenible de resinas de pinos y otras fuentes vegetales renovables para la síntesis de compuestos farmacéuticos, apoyando la gestión sostenible y el uso eficiente de los recursos naturales (meta 12.2). Además, promueve la gestión ecológicamente racional de productos químicos a lo largo de su ciclo de vida (meta 12.4), al enfocarse en la producción de compuestos de manera sostenible.

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

ODS 15 (Vida de Ecosistemas Terrestres): Al utilizar resinas de pinos y otras fuentes vegetales renovables, el trabajo de fin de master fomenta la gestión sostenible de los bosques (meta 15.2). Esto contribuye a la conservación y uso sostenible de los recursos forestales, promoviendo prácticas que protejan y restauren los ecosistemas terrestres.



Figura 3. Objetivos de desarrollo sostenible 2030. Rescatado de Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo 2024. [10]

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES
UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

CAPÍTULO 2: OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

El objetivo general es desarrollar y sintetizar de manera sostenible potenciales fármacos antitumorales a partir de ácidos resínicos diterpénicos y sus derivados (Figura 4). Para ello, se utilizará biomasa como fuente renovable, específicamente la colofonia, que proviene de la resina del pino. Este enfoque promueve la química sostenible y la exploración de las aplicaciones farmacológicas de estos compuestos.

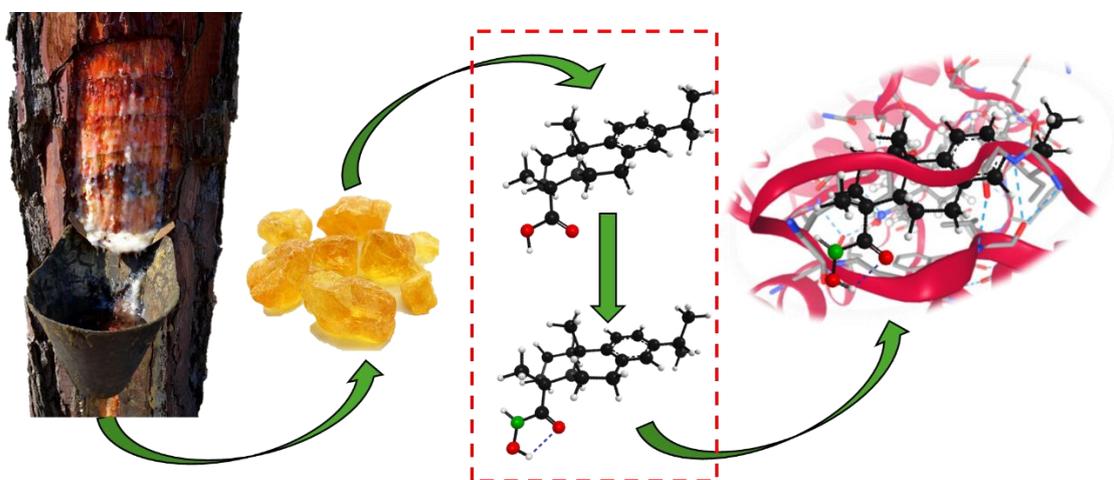


Figura 4. Esquema del uso de colofonia de pino como biomasa para la síntesis de fármacos potenciales a partir de ácidos resínicos diterpénicos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Explorar la síntesis de ácidos hidroxámicos a partir de ácidos resínicos diterpénicos
2. Caracterizar los ácidos hidroxámico diterpénicos
3. Evaluar la actividad biológica de los nuevos compuestos

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES
UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

CAPÍTULO 3: MARCO TEÓRICO

3.1 BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

La biomasa se ha consolidado como una fuente renovable fundamental en el desarrollo sostenible y la mitigación del cambio climático. A diferencia de los combustibles fósiles, la biomasa proviene de materiales orgánicos que se regeneran en un ciclo corto de tiempo, como plantas, residuos agrícolas y forestales. Su utilización no solo contribuye a la reducción de las emisiones de gases de efecto invernadero, sino que también impulsa el desarrollo de productos de origen biológico que pueden reemplazar a los derivados del petróleo.

Un ejemplo del aprovechamiento de la biomasa es la utilización de la resina de pino para la extracción de ácidos resínicos diterpénicos. Las coníferas, particularmente los pinos, producen grandes cantidades de resina como mecanismo de defensa natural contra patógenos y herbívoros.^[12] Esta resina, una vez recolectada y procesada, se convierte en una valiosa fuente de compuestos bioactivos con aplicaciones farmacológicas y químicas diversas.

La resina se obtiene mediante el método de "tapping", que implica realizar incisiones en el tronco de los árboles para inducir la producción de miera (resina bruta). Existen diferentes técnicas de "tapping", incluyendo el método americano, el método chino, el método francés de Hugues y el método Mazek. Estas técnicas varían en la forma y frecuencia de las incisiones y el uso de estimulantes químicos para aumentar la producción de miera. La elección del método adecuado depende de factores como la especie de pino, las condiciones climáticas y las prácticas de manejo forestal locales.^[12]

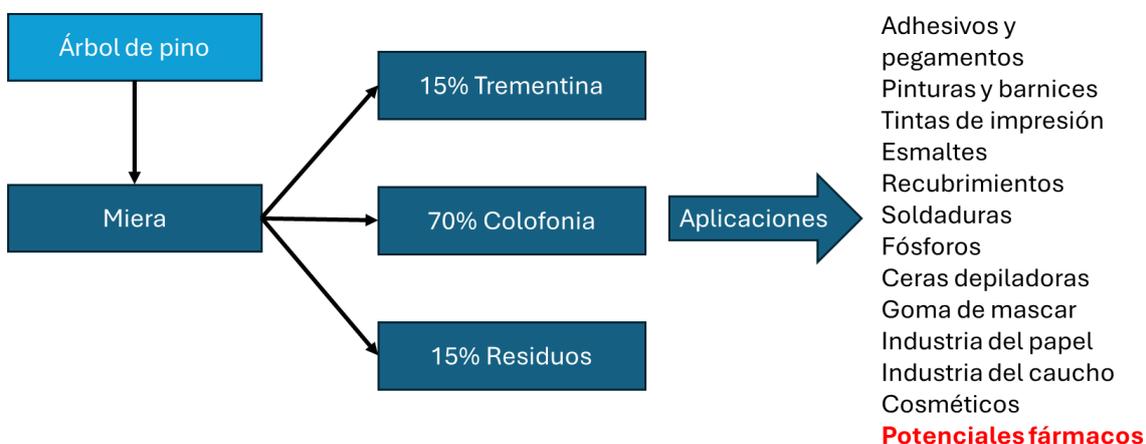


Figura 5. Colofonia y sus aplicaciones. Imagen adaptada de Alvaro Picardo et al.^[13]

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

Como se observa en el esquema de la Figura 5, la miera es un producto renovable que, tras su purificación y destilación, se convierte en trementina y colofonia (resina procesada). Estos productos tienen numerosas aplicaciones industriales, desde la fabricación de adhesivos y pinturas hasta productos farmacéuticos y alimentarios. Además, la producción de resina puede complementar la producción de madera en las plantaciones de pino, ofreciendo una fuente adicional de ingresos para las comunidades rurales y promoviendo la gestión sostenible de los bosques.

El aprovechamiento de la biomasa de resina de pino no solo ejemplifica el valor de los recursos renovables en la industria química, sino que también subraya la importancia de las prácticas sostenibles en la explotación de recursos naturales. Al integrar la utilización de biomasa en la producción industrial, se promueve un modelo económico más ecológico y eficiente, alineado con los objetivos de desarrollo sostenible y la transición hacia una economía circular.

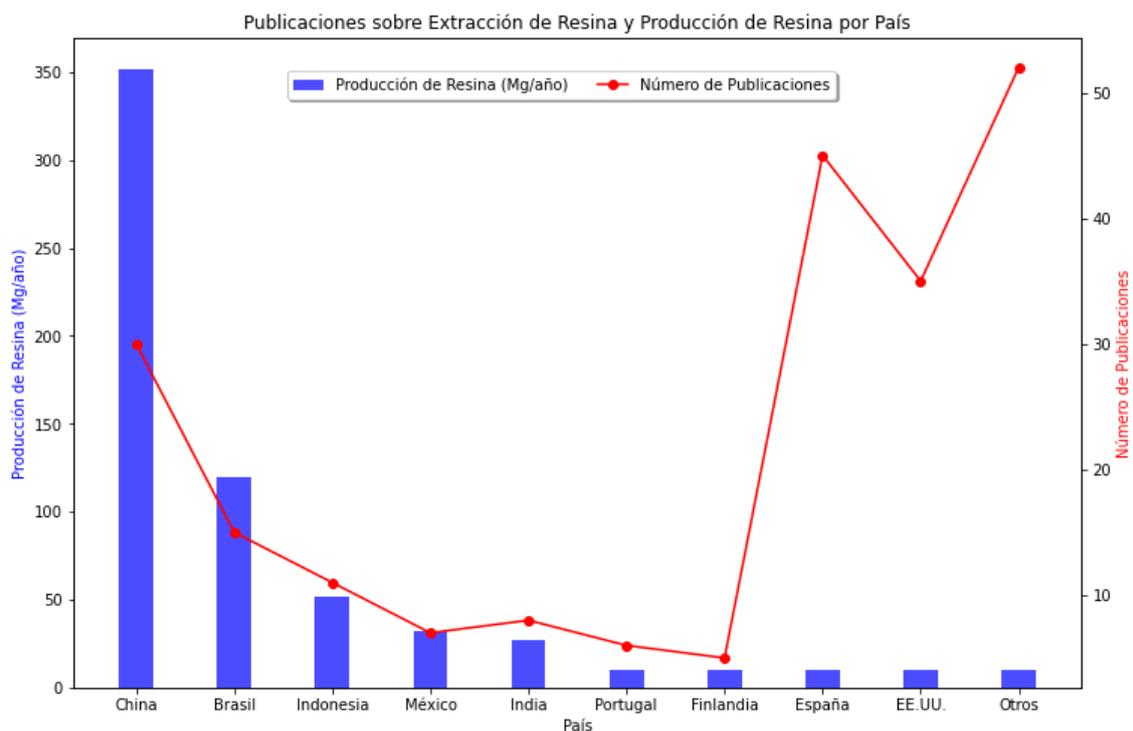


Figura 6. Número total de publicaciones relacionadas con la extracción de resina vs a la producción total de resina.^[13,14] Gráfico adaptado de López-Álvarez et al.^[12]

El gráfico (Figura 6) muestra que China lidera la producción de resina, pero tiene un número relativamente bajo de publicaciones científicas. Brasil le sigue en producción y una actividad investigativa moderada. Indonesia, India y México tienen producciones y publicaciones bajas. Portugal y Finlandia presentan una producción baja, pero con un interés académico moderado. España destaca con un alto número de publicaciones pese a su baja producción, lo que sugiere

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

un fuerte enfoque en investigación, innovación tecnológica y sostenibilidad. Dada la creciente preocupación por la sostenibilidad y el medio ambiente, la investigación en España está centrada en métodos de extracción más sostenibles y en la evaluación del impacto ambiental de la producción de resina. La sostenibilidad en la extracción de resina es crucial, ya que prácticas sostenibles aseguran que los bosques de pinos se gestionen adecuadamente, permitiendo la regeneración y evitando la sobreexplotación. Además, se pueden desarrollar técnicas para minimizar el impacto ambiental y promover el uso de la resina como una alternativa ecológica a materiales sintéticos derivados del petróleo, contribuyendo así a la economía circular y a la reducción de la huella de carbono.

Una vez se obtiene la colofonia a partir de la destilación de la resina de pino, los terpenos volátiles se separan durante este proceso, dejando atrás una fracción sólida rica en ácidos diterpénicos. Estos ácidos pueden ser aislados y purificados para su uso en diversas aplicaciones. Los principales diterpenos de interés extraídos de la colofonia incluyen el ácido abiético, el ácido dehidroabiético y el ácido neoabiético, entre otros.

Tabla 1. Composición promedio de diterpenos en diferentes especies de pino (en %). Fuentes ^[15-17].

Componente	<i>P. elliotii</i> var. <i>elliotii</i>	<i>P. massoniana</i>	<i>P. yunnanensis</i>	<i>P. merkusii</i>	<i>P. pinaster</i>
Ácido Isopimárico	3.97	1.40	1.40	0.93	9.52
Ácido Abiético	10.91	10.9	5.50	1.10	13.23
Ácido Deshidroabiético	3.38	1.7	2.60	1.00	3.07
Ácido Neoabiético	11.14	8.2	1.22	1.22	17.84
Ácido Pimárico	0.23	0.70	0.70	6.86	6.86
Ácido Sandaracopimárico	0.26	1.30	1.40	0.85	1.64
Ácido Palústrico + Levopimárico	18.66	27.50	31.00	0.95	40.41
Ácido 15- Hidroxideshidroabiético	0.37	0.37	0.60	-	0.62
Ácido 7,13,15-Abietatrienoico	0.34	0.34	1.70	-	-
Deshidroabietanal	0.31	0.31	2.60	-	-
Ácido 7- Hidroxideshidroabiético	0.40	0.40	0.10	-	-
Ácido 6,8,11,13- Abietatetraenoico	0.28	0.28	0.30	-	-
Ácido 8,14-Dihidropimárico	0.29	0.29	0.60	-	-

La Tabla 1 muestra que *Pinus pinaster* es la especie con mayor contenido de ácido abiético (13.23%) y un buen nivel de ácido deshidroabiético (3.07%), destacándose como la mejor opción para la extracción de estos compuestos. *P. elliotii* var. *elliotii* y *P. massoniana* también tienen

altos niveles de ácido abiético (10.91% y 10.9% respectivamente) y moderados de ácido deshidroabiético (3.38% y 1.7%). En contraste, *P. yunnanensis* y *P. merkusii* presentan menores concentraciones de estos diterpenos, siendo menos adecuadas para su extracción. Estas diferencias en la composición química son cruciales para la selección de especies de pino en aplicaciones industriales y farmacéuticas.

La variabilidad en la composición de ácidos diterpénicos entre diferentes especies de pino subraya la importancia de seleccionar la especie adecuada para la extracción de resina. *P. pinaster*, con su alto contenido de ácido abiético y ácido dehidroabiético, se presenta como una de las mejores opciones para la producción de estos compuestos valiosos, con *P. elliotii* var. *elliotii* y *P. massoniana* como buenas alternativas. Estas selecciones pueden optimizar la eficiencia y el rendimiento en la obtención de diterpenos de interés industrial y farmacéutico.

3.2 QUÍMICA DE LOS ÁCIDOS RESÍNICOS DITERPÉNICOS Y SU ACTIVIDAD BIOLÓGICA

3.2.1 Ácido abiético y sus derivados

El ácido abiético (AA) (Figura 7) es un diterpenoide abietano ampliamente estudiado por su variedad de actividades biológicas. Este compuesto, que se encuentra de forma natural en las resinas de coníferas, ha demostrado tener propiedades antialérgicas,^[18] antiinflamatorias^[19] y anti convulsionantes.^[20]

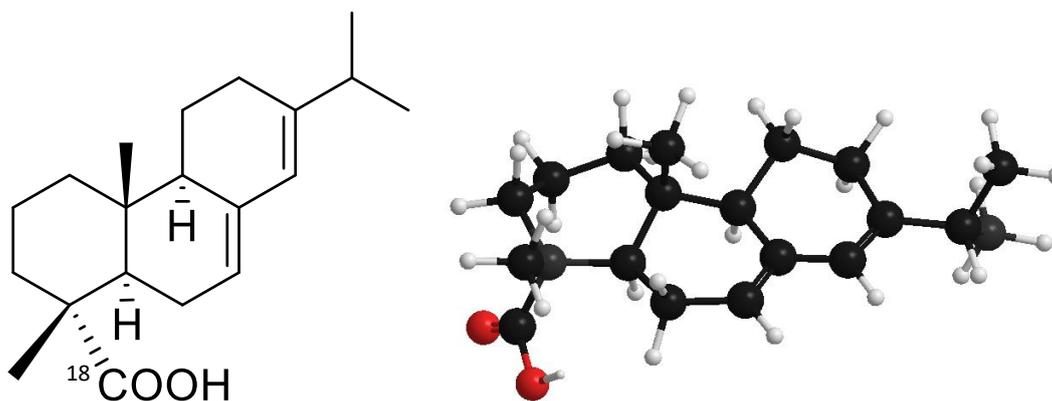


Figura 7. Molécula del ácido abiético en 2D y 3D.

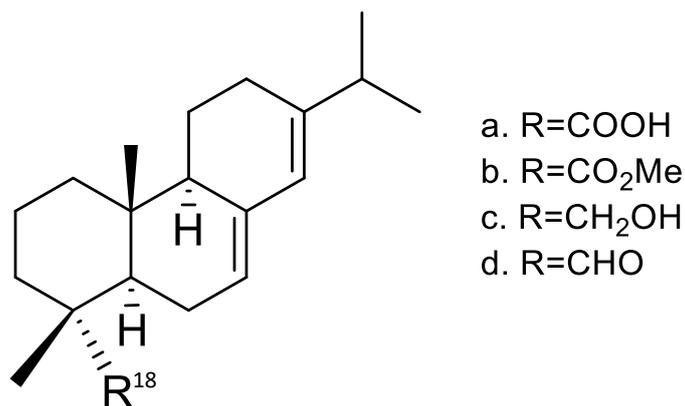


Figura 8. Derivados del ácido abiético funcionalizados en el C-18.

Además, en un estudio realizado por Gonzalez et al.,^[21] se evaluaron varios derivados del ácido abiético funcionalizados en el carbono C-18 (Figura 8), mostrando actividad citotóxica contra diversas líneas celulares: Vero y HeLa, utilizando el ensayo MTT. Las células Vero son una línea celular derivada del riñón de un mono verde africano *Cercopithecus aethiops*. Estas células se utilizan como modelo de células sanas. Al evaluar la toxicidad de un compuesto en estas células, los investigadores pueden determinar si el compuesto es selectivo para las células tumorales o si también afecta a las células normales. Para ello, se calcula el índice de selectividad (SI), que permite comparar la toxicidad del compuesto entre células sanas y cancerígenas. Esto es crucial para el desarrollo de fármacos, ya que se busca minimizar el daño a las células sanas mientras se maximiza el efecto terapéutico en las células tumorales. Las células HeLa son una línea celular tumoral derivada de una paciente humana con cáncer cervical.

Tabla 2. Citotoxicidad (IC_{50}) y selectividad de derivados de ácido abiético en diferentes líneas celulares. Los valores se expresan en $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Compuesto	Vero	HeLa	SI HeLa ^a
Ácido abiético (Figura 8a)	52.5	14.9	3.5
Abietato de metilo (Figura 8b)	49.4	3.6	13.7
Abietanol (Figura 8c)	12.7	5.2	2.4
Abietanal (Figura 8d)	31.5	5.6	5.6

^a SI HeLa se define como IC_{50} en células Vero dividido por IC_{50} en células HeLa.

De los cuatro compuestos analizados de la Tabla 2, el abietato de metilo destaca por su alta citotoxicidad en células HeLa y su excepcional índice de selectividad de 13.7, haciéndolo el más prometedor para el desarrollo de tratamientos contra células tumorales HeLa. El ácido abiético muestra una buena selectividad hacia células tumorales, aunque menos pronunciada que el

compuesto abietato de metilo. Los compuestos abietanol y abietanal también tienen potencial, pero presentan menor selectividad.

3.2.2 Ácido deshidroabiético y sus derivados

El ácido deshidroabiético (DHA) (Figura 9) es un diterpenoide tricíclico que se encuentra naturalmente en la colofonia y posee una amplia variedad de actividades biológicas.^[22] Sin embargo, el contenido de ácido deshidroabiético en la colofonia es bajo, lo que dificulta su extracción directa. Para obtener ácido deshidroabiético almacenable, se puede purificar mediante la dismutación del ácido abiético o la colofonia. En el ámbito industrial, la colofonia dismutada se produce a través de la reacción de dismutación de la colofonia como materia prima y, a continuación, el ácido deshidroabiético puede obtenerse mediante sal de amina orgánica y métodos de recristalización de disolventes. Por ello, la investigación en purificación se ha centrado principalmente en la preparación de colofonia dismutada, utilizando como catalizador más efectivo el costoso Pd/C, lo que resalta la importancia de encontrar condiciones de purificación eficientes y económicas.^[23] Además, el ácido deshidroabiético también puede ser aislado de dos cepas de cianobacterias.^[24]

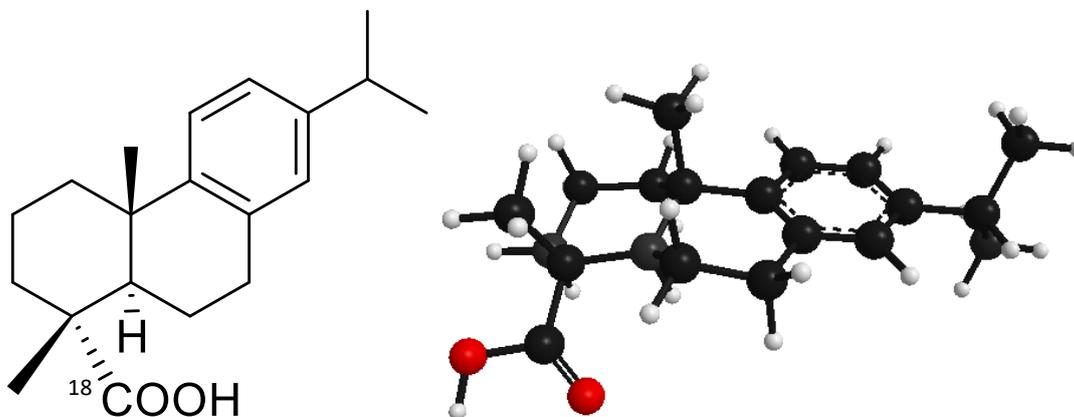


Figura 9. Molécula del ácido deshidroabiético en 2D y 3D.

El ácido deshidroabiético tiene una estructura que incluye un grupo carboxilo, un anillo aromático y dos anillos fusionados con disposición trans, sumando un total de veinte átomos de carbono. Este compuesto y sus derivados han demostrado una amplia gama de actividades biológicas, tales como antivirales,^[25] antitumorales,^[26] cicatrizantes,^[27] antiulcerosas,^[28] gastroprotectoras,^[29] ansiolíticas,^[30] herbicidas^[31] y antibacterianas.^[32] Algunas investigaciones han mostrado que el ácido deshidroabiético tiene efectos insecticidas, por ejemplo, Xin et al.^[33] encontraron que este compuesto es efectivo contra la polilla *Peridroma saucia*, reduciendo su

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

alimentación y crecimiento. Además, actúa como antagonista de la hormona juvenil en insectos, afectando su regulación endocrina,^[34] y también tiene efectos atrayentes sobre la plaga *Spodoptera litura*.^[35]

Recientemente, se han desarrollado nanomedicinas multifuncionales utilizando complejos de ácido deshidroabiético que son eficaces para el tratamiento de tumores.^[36] Otros estudios han creado puntos de carbono a partir de ácido deshidroabiético, que pueden detectar iones de metales pesados y usarse en la obtención de imágenes celulares con baja toxicidad.^[37] Sin embargo, a pesar de sus numerosos beneficios biológicos, este compuesto también puede ser tóxico, por ejemplo, para los peces.^[38,39] Por lo tanto, hay un interés en modificar el ácido deshidroabiético para reducir su toxicidad mientras se mantienen o mejoran sus propiedades biológicas.

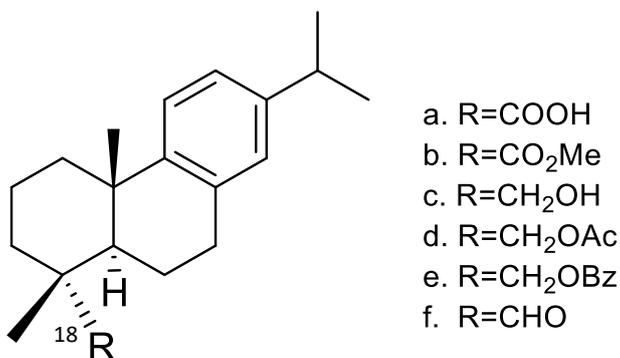


Figura 10. Derivados del ácido deshidroabiético funcionalizados en el C-18.

En un estudio realizado por Gonzalez et al.,^[22] se evaluó la bioactividad de varios derivados del ácido deshidroabiético (DHA) funcionalizados en el C-18 (Figura 10). Este análisis se llevó a cabo en diferentes líneas celulares: Vero, HeLa y Jurkat, utilizando el ensayo MTT. Las líneas celulares Vero y HeLa se han explicado en el apartado anterior. Las células Jurkat, por otro lado, son una línea celular tumoral derivada de un paciente humano con leucemia de células T.

Tabla 3. Citotoxicidad (IC_{50}) y selectividad de derivados de ácido deshidroabiético en diferentes líneas celulares. Los valores se expresan en $\mu\text{g/mL}$.

Compuesto		Vero	HeLa	Jurkat	SI HeLa ^a	SI Jurkat ^b
Ácido deshidroabiético	(Figura 10a)	91.0	101.0	28.0	0.9	3.2
Deshidroabietato de metilo	(Figura 10b)	36.0	28.0	21.0	1.3	1.7
Deshidroabietinol	(Figura 10c)	38.0	13.0	9.7	2.9	3.9
Deshidroabietinol acetato	(Figura 10d)	95.0	28.0	22.0	3.4	4.3
Deshidroabietinol benzoato	(Figura 10e)	≥ 200	≥ 200	57.0	-	3.5
Deshidroabietinal	(Figura 10f)	32.0	24.0	17.0	1.3	1.9

^a SI HeLa se define como IC_{50} en células VERO dividido por IC_{50} en células HeLa.

^b Si Jurkat se define como IC₅₀ en células VERO dividido por IC₅₀ en células Jurkat.

Estos resultados indican que las modificaciones en la estructura del ácido deshidroabiético (DHA) pueden influir significativamente en su actividad biológica, con algunos derivados mostrando potencial como agentes anticancerígenos. En particular, el deshidroabietinol y el deshidroabietinol acetato destacan por su alta citotoxicidad y selectividad en las líneas celulares cancerígenas HeLa y Jurkat, lo que sugiere un mayor potencial como agentes terapéuticos específicos para ciertos tipos de cáncer (Tabla 3). El ácido deshidroabiético presenta baja citotoxicidad en HeLa, moderada en Jurkat y alta selectividad hacia Jurkat, mientras que el deshidroabietato de metilo muestra citotoxicidad moderada en ambas líneas celulares, pero con baja selectividad. El deshidroabietinol benzoato muestra muy baja citotoxicidad en HeLa, moderada en Jurkat y alta selectividad, y el deshidroabietinal indica citotoxicidad moderada en ambas líneas celulares con baja selectividad. Estos hallazgos sugieren que los derivados deshidroabietánicos, especialmente el deshidroabietinol y el deshidroabietinol acetato, podrían ser candidatos prometedores para el desarrollo de terapias anticancerígenas debido a su efectividad y especificidad hacia células cancerígenas.

3.2.3 Ácido callitrisico y sus derivados

El ácido callitrisico (AC) (Figura 11) es un ácido diterpenoide contenido en las resinas de varias especies de *Callitris*, un pequeño género de la familia *Cupressaceae*, que se encuentra principalmente en Australia, aunque también está presente en el norte de África.^[40] A finales de los años sesenta, Gough lo presentó simultáneamente como un nuevo producto natural de las resinas de las especies de *Callitris* (resina sandaraca australiana),^[41] y Carman y Deeth lo presentaron como un nuevo producto natural del pino ciprés blanco australiano *Callitris Columellaris* F. Muell.^[42] Este ácido también se encuentra en plantas de los géneros *Juniperus*, *Calceolaria* e *Illicium*.^[28] Sus propiedades biológicas no se han estudiado en profundidad, especialmente las de sus derivados, debido a la limitada disponibilidad del ácido parental. La resina Sandáracica contiene el AC así como otros ácidos diterpénicos y es utilizada como medicina tradicional con propiedades antibacterianas, expectorantes y antihemorroides aunque su uso más extendido es en la preparación de barnices y lacas muy apreciados en arte.

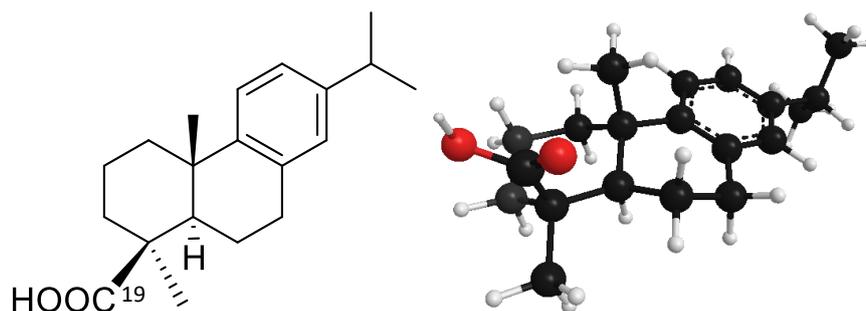


Figura 11. Molécula del ácido callitricico en 2D y 3D.

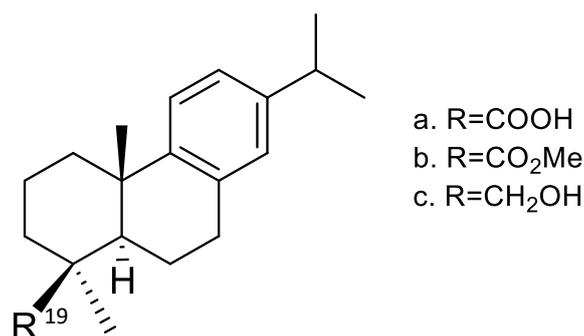


Figura 12. Derivados del ácido callitricico funcionalizados en el C-19.

En una investigación llevada a cabo por Gonzalez et al.,^[43] se examinó la bioactividad de diversos derivados del ácido callitricico con modificaciones en el C-19 (Figura 12). Con los compuestos, se evaluó su actividad antiproliferativa contra seis líneas celulares representativas de tumores sólidos humanos: A549 (pulmón), HBL-100 (mama), HeLa (cérvix), SW1573 (pulmón), T-47D (mama) y WiDr (colon), utilizando el ensayo de sulforodamina B (SRB). Para la comparación, se utilizaron los fármacos anticancerígenos estándar etoposido y cisplatino.

Tabla 4. Actividad antiproliferativa (GI_{50}) de los derivados del ácido callitricico y deshidroabiético frente a células tumorales humanas. Los valores se expresan en μM .

Compuesto	A549 (pulmón)	HBL-100 (mama)	HeLa (cérvix)	SW1573 (pulmón)	T-47D (mama)	WiDr (colon)
Ácido deshidroabiético (Figura 10a)	25.0	39.0	25.0	47.0	40.0	26.0
Deshidroabietato de metilo (Figura 10b)	15.0	19.0	15.0	22.0	16.0	10.0
Ácido callitricico (Figura 12a)	16.0	36.0	15.0	32.0	33.0	31.0
Callitricato de metilo (Figura 12b)	10.0	14.0	16.0	17.0	8.8	6.4
Callitrisinol (Figura 12c)	11.0	17.0	13.0	18.0	10.0	3.4
Etoposide	1.5	1.4	3.3	15.0	22.0	23.0
Cisplatino	4.9	1.9	1.8	2.7	17.0	23.0

En los resultados de la Tabla 4, todos los compuestos mostraron actividad ($GI_{50} < 100 \mu M$). Los compuestos callitrísato de metilo (Figura 12b) y callitrisinol (Figura 12c) fueron los más potentes, destacándose el callitrisinol frente a las células WiDr y el compuesto callitrísato de metilo frente a las células T-47D, siendo 6.7 y 2.5 veces más potentes que el etoposide, respectivamente. En general, el orden de actividad en la serie callitrísica con diferentes grupos funcionales en C19 fue alcohol \geq éster $>$ ácido. En el estudio anterior sobre la actividad biológica de los derivados del ácido dehidroabiético (Figura 10 a-f) (líneas celulares HeLa y Jurkat) también concordaba con este orden de actividad.^[22] Aunque los valores GI_{50} obtenidos con el ensayo SRB y los valores IC_{50} obtenidos con el ensayo MTT no son completamente comparables, es relevante mencionar que los derivados del ácido deshidroabiético (C18-funcionalizados) en el estudio previo dieron valores IC_{50} en el rango de 45-337 μM para células HeLa, implicando que eran menos activos. Para confirmar esta tendencia de actividad, se obtuvieron los valores de GI_{50} para el ácido deshidroabiético y su éster metílico en células A549, HBL-100, HeLa, SW1573, T-47D y WiDr, y se compararon con los valores de la serie del ácido callitrísico semisintético (Figura 12 a-c). Así, se puede concluir que la serie callitrísica funcionalizada en C19 fue más potente que la correspondiente serie funcionalizada en C18.

3.3 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS ÁCIDOS HIDROXÁMICOS

Los ácidos hidroxámicos son fuertes quelantes bidentados de iones metálicos que quelan fuertemente con Fe(III); sideróforos,^[44] Zn(II); metaloaloproteasas de matriz (MMP), anhidrasa carbónica y enzima convertidora del factor de necrosis tumoral alfa (TACE), Ni(II); ureasa y Cu(II).^[45,46] Los ácidos hidroxámicos, tienen valores de pKa del orden de 9, se ionizan aproximadamente al 1% en condiciones fisiológicas y la sustitución en el O cambia el pKa sólo ligeramente.^[47] En condiciones fisiológicas, los ácidos hidroxámicos se hidrolizan fácilmente en ácidos carboxílicos e hidroxilamina (un mutágeno), lo que constituye la principal limitación para las aplicaciones terapéuticas de estas moléculas.^[48]

Algunas de estas moléculas se conocen como agentes tripanocidas,^[49] estimulantes del crecimiento de larvas de abejas reina,^[50] agentes reguladores del receptor de lipoproteínas de alta densidad (HDL) CLA-1,^[51] antioxidantes in vitro, antirradicales e inhibidores de SSAO,^[52,53] potenciadores de la memoria y estabilizadores del estado de ánimo^[54] y antagonistas selectivos del ácido γ -aminobutírico (C) (GABAC).^[55] Estas moléculas son fármacos potenciales para tratar la enfermedad de Alzheimer,^[56] la malaria^[57] y muchas otras enfermedades.^[58,59]

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

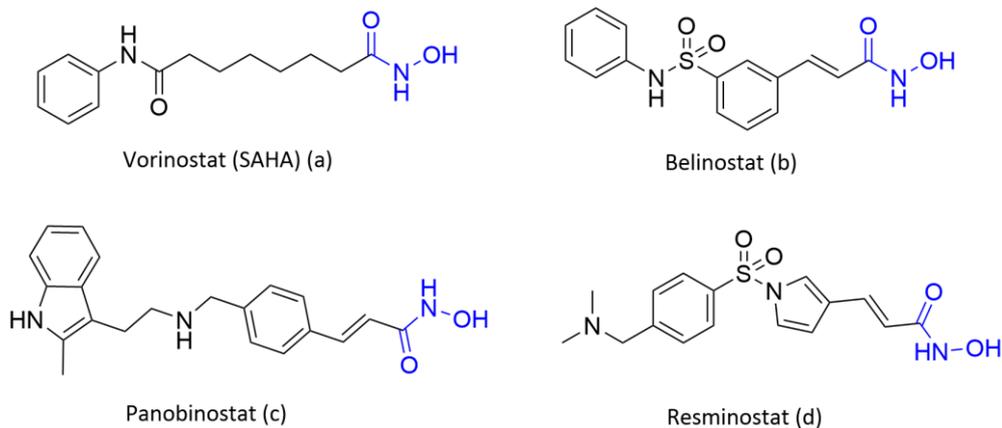


Figura 13. Fármacos aprobados a base de ácidos hidroxámicos.

Aunque se sabe que los derivados del ácido hidroxámico presentan una amplia gama de actividades biológicas, estas moléculas son más conocidas por sus propiedades anticancerígenas. Se han aprobado cuatro derivados del ácido hidroxámico (Figura 13) para tratar distintos tipos de cáncer. El ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA) o Zolinza (marca estadounidense) (Figura 13a), con actividad antineoplásica, fue aprobado para tratar el linfoma cutáneo de células T (LCCT). El SAHA es un compuesto que se une a unas enzimas llamadas histona deacetilasas (HDAC). Cuando se une, bloquea la acción de estas enzimas al quitarles un ión de Zn(II) que necesitan para funcionar. Al bloquearlas, impide que desacetilen a las histonas y a otros factores, lo que lleva a acumular más histonas y factores de transcripción en su forma activa. Cuando hay más histonas activas, se activan ciertas proteínas como la CDK p21, que detienen el ciclo celular en una etapa llamada G1, lo que evita que las células se dividan demasiado rápido. Además, el SAHA también afecta a otras proteínas importantes en las células, como la p53 (que ayuda a prevenir el cáncer), la α tubulina y la HSP-90, lo que contribuye a detener la proliferación celular. Lo interesante es que el SAHA puede atravesar la barrera hematoencefálica, lo que significa que puede llegar al cerebro, lo que lo hace útil para tratar ciertos tipos de cánceres cerebrales. Actualmente, se está probando el SAHA en combinación con otros medicamentos contra el cáncer en diferentes etapas de ensayos clínicos para tratar varios tipos de cáncer.^[60,61]

La Agencia Americana de Medicamentos (FDA) concedió el 3 de julio de 2014 la aprobación acelerada a Belinostat (BELEODAQ™, Spectrum Pharmaceuticals, Inc.), un ácido cinámico hidroxámico derivado de sulfonamida (Figura 13b), para el tratamiento de pacientes con linfoma periférico de células T (PTCL) en recaída o resistente al tratamiento. El belinostat inhibe la proliferación de células tumorales, induce la apoptosis, estimula la diferenciación celular e inhibe la angiogénesis al atacar las enzimas HDAC.^[62] Otro ácido hidroxámico derivado del ácido

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

cinámico, el panobinostat (Figura 13c), ha sido aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple. Se ha aprobado el uso de panobinostat (Figura 13c) con bortezomib y dexametasona como terapia combinada.^[63] Resminostat (Figura 13d) se encuentra en ensayos clínicos para tratar el carcinoma hepatocelular avanzado en pacientes de Asia oriental.^[64]

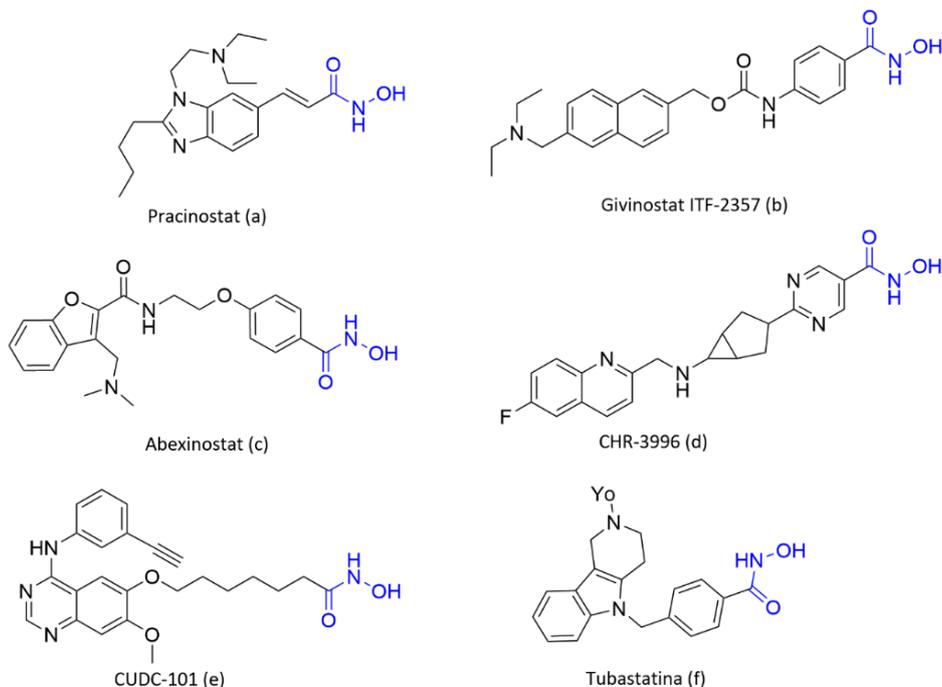


Figura 14. Fármacos en ensayos clínicos derivados del ácido hidroxámico (a-e) y un potente inhibidor de HDAC6 (f).

Varios derivados del ácido hidroxámico se encuentran en distintas fases de ensayo clínico para tratar una amplia gama de cánceres. Por ejemplo, pracinostat (Figura 14a) es un ácido hidroxámico derivado de un ácido cinámico con una potente actividad inhibidora de las HDAC. Esta pequeña molécula se encuentra en ensayos clínicos de fase II y III para tratar los síndromes mielodisplásicos (SMD) y la leucemia mieloide aguda (LMA), respectivamente.^[65] El givinostat (Figura 14b), un derivado del ácido hidroxámico derivado de un naftaleno, es un potente inhibidor de las HDAC que se encuentra en ensayos clínicos para tratar diferentes tipos de cáncer, como el linfoma de Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica (LLC) y el mieloma múltiple.^[66] Este nuevo fármaco también se encuentra en ensayos clínicos de fase III para tratar a pacientes ambulatorios con distrofia muscular de Duchenne (DMD).^[67] Abexinostat (Figura 14c), un ácido hidroxámico derivado de un benzofurano, está en ensayos clínicos de fase II para tratar el linfoma de Hodgkin.^[68] El CHR-3996 (Figura 14d) es un inhibidor de HDAC de segunda generación, que se encuentra en ensayos clínicos de fase I para tratar a pacientes con tumores sólidos avanzados o refractarios al tratamiento.^[69] CUDC-101 (Figura 14e) es un inhibidor multidiana de las HDAC, el factor EGFR y el receptor HER2, que se encuentra en ensayos clínicos para tratar el carcinoma

de células escamosas de cabeza y cuello.^[70-72] La tubastatina A (Figura 14f) es un potente inhibidor de HDAC6 que se encuentra en diferentes fases de desarrollo farmacológico.^[71] Así pues, un gran número de derivados del ácido hidroxámico se han utilizado como potentes agentes antineoplásicos para tratar una amplia gama de cánceres. Por ello, la síntesis de moléculas con un farmacóforo de ácido hidroxámico es de gran interés para los químicos orgánicos y medicinales.

3.4 MÉTODOS DE SÍNTESIS DE ÁCIDOS HIDROXÁMICOS A PARTIR DE ÁCIDOS CARBOXILICOS.

Para la síntesis de ácidos hidroxámicos (Figura 15), la estrategia consiste en utilizar agentes activantes para facilitar la entrada de la hidroxilamina, que actúa como nucleófilo. Estos agentes activantes convierten el ácido carboxílico en un intermedio más reactivo, como un cloruro de ácido, anhídrido o éster activado. Estos agentes activantes reemplazan el grupo hidroxilo (-OH) por un mejor grupo saliente o forma un intermedio reactivo mejorando significativamente la reactividad del carbono del grupo carboxilo. La hidroxilamina, al actuar como nucleófilo, puede entonces atacar este intermedio reactivo de manera más eficiente, formando el ácido hidroxámico deseado. Este enfoque es esencial para superar las limitaciones de reactividad inherentes de los ácidos carboxílicos y obtener productos de alta pureza y rendimiento.

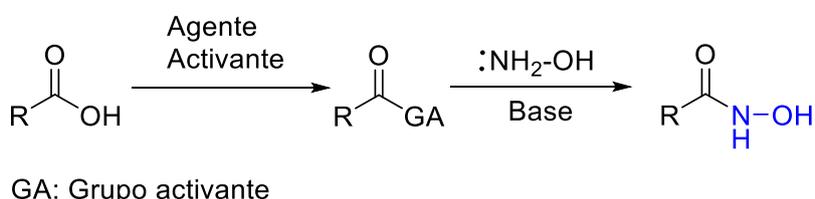


Figura 15. Estrategia para la formación de ácidos hidroxámicos.

Los agentes activantes, como el cloruro de tionilo (SOCl_2) o el cloruro de oxalilo (ClCOCOCl), forman cloruros de ácido al reemplazar el grupo -OH por un grupo -Cl.^[73,74] El cloroformiato de etilo (ClCOOEt) forma un anhídrido mixto, que son más reactivos hacia nucleófilos.^[75] El anhídrido propilfosfónico (PPAA), el ácido dietil cianofosfónico (DEPC) y el dietilclorofosfato (DCP) activan el grupo carboxilo al formar un anhídrido fosfato.^[76-78]

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES
UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

CAPÍTULO 4: METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

4.1 INSTRUMENTACIÓN

4.1.1 Reactivos y disolventes

- Ácido abiético (AA) 70%. TCI Europe
- Ácido deshidroabiético (DHA). Muestra de estudios anteriores.
- Ácido callitrisico. Obtenido por hidrólisis de callitrisato de metilo aislado de resina sandáraca según el procedimiento publicado por Gonzalez y Zaragoza.^[79]
- Ácido dietil cianofosónico (DEPC) 95%. ABCR
- Anhídrido propilfosónico (PPAA). Merck Life Science S.L.U.
- Cloruro de tionilo (SOCl₂) 99%. Merck Life Science S.L.U.
- Dietilclorofosfato (DCP) 97%. Merck Life Science S.L.U.
- Trietilamina (Et₃N) 99%. Merck Life Science S.L.U.
- Piridina 99.9%. Merck Life Science S.L.U.
- Hidróxido de sodio (NaOH) 97% en polvo. Merck Life Science S.L.U.
- Clorhidrato de hidroxilamina (NH₂OH HCl). Merck Life Science S.L.U.
- Dimetilformamida (DMF), 99.8% sobre tamiz molecular. ACROS Organics
- Acetonitrilo, THF y DCM fueron obtenidos por un sistema de purificación de disolventes SPS MBraun™.
- Acetato de etilo, hexano y etanol 96%. SCHARLAU.

4.1.2 Materiales

- Placas TLC silica gel 60 F254. Merck Life Science S.L.U
- Silica para cromatografía flash 60 (0.040-0.063 mm). Merck Life Science S.L.U

4.1.3 Equipos

- Espectrómetro de resonancia magnética nuclear Bruker Ascend 400 (9.4 T)
- Punto de fusión automático Cole-Parmer MP-800D
- Espectrómetro de masas sistema AB Sciex QTOF 6600+
- Cabina para análisis de fluorescencia SPECTRONICS Modelo CM-24 a 254 nm.
- Bomba de vacío RZ 2.5 VACUUBRAND

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

- Sistema de purificación de disolventes SPS MBraun™
- Polarímetro P2000 JASCO

4.2 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

4.2.1 Síntesis de ácidos hidroxámicos utilizando el anhídrido propilfosfónico (PPAA) como agente activante

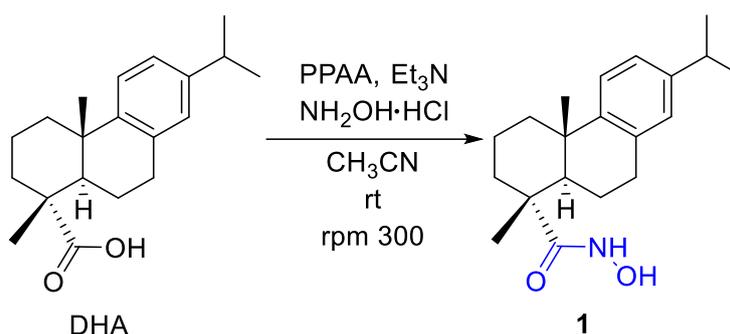


Figura 16. Síntesis del ácido deshidroabietohidroxámico utilizando PPAA como agente activante.

Sobre una disolución de PPAA (50% AcOEt) (763.0 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.) en 5 mL de acetonitrilo anhidro se añade trietilamina (558 μ L, 4.0 mmol, 4.0 eq.) y ácido deshidroabiético (DHA) (300 mg, 1 mmol) y la mezcla se agita por 25 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ (Figura 16). A continuación, se añade clorhidrato de hidroxilamina (137.5 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) cambiando el color de negro a naranja. La mezcla se agita por 20 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente se trata con AcOEt y se lava con salmuera. A continuación, a la fase orgánica se le realiza una TLC (thin-layer chromatography, cromatografía de capa fina) y se revela con tricloruro de hierro dando un color rojo característico del complejo de hierro con el grupo hidroxámico. Luego se seca (MgSO₄) y se evapora el disolvente, obteniéndose 368.0 mg de una espuma pálida.

El crudo se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 1:1) y se aíslan 63.0 mg de ácido deshidroabietohidroxámico **1** (0.2 mmol, 24.4% basado en material de partida recuperado, bmp) y 55.0 mg de DHA (0.18 mmol) recuperado.

Análogamente, se llevó a cabo el mismo procedimiento utilizando el ácido abiético (AA) comercial (70% pureza) como molécula de partida. Sin embargo, al monitorear la reacción mediante cromatografía en capa fina (TLC) y revelarla con tricloruro de hierro, no se observó el complejo rojo característico del grupo hidroxámico.

4.2.2 Utilizando el ácido dietil cianofosfónico (DEPC) como agente activante

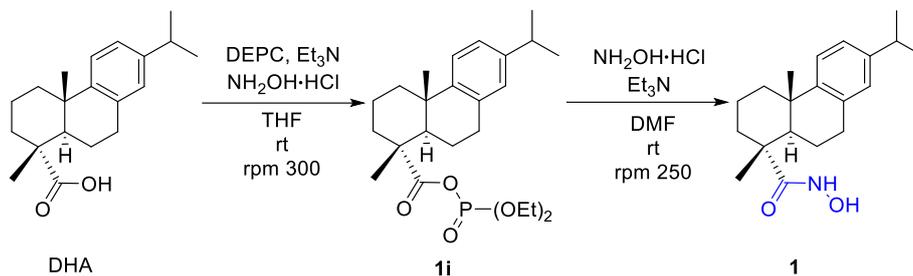


Figura 17. Síntesis del ácido deshidroabietohidroxámico utilizando DEPC como agente activante.

Sobre una disolución de ácido deshidroabiético (DHA) (250.0 mg, 0.83 mmol) en 3.0 mL de THF anhidro se añadió clorhidrato de hidroxilamina (84.0 mg, 1.2 mmol, 1.45 eq.), DEPC (240.0 μ L, 1.5 mmol, 1.8 eq.) y trietilamina (335.0 μ L, 2.4 mmol, 2.9 eq.). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 1 hora y 30 minutos (Figura 17). A la mezcla de reacción se le realiza una TLC y al revelarlo con tricloruro de hierro no se observa el color rojo característico. A la mezcla de reacción se le evapora el disolvente en el rotavapor y se procede a la purificación por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 6:4). Se aíslan 120.0 mg (0.27 mmol) del intermediario **1i**.

A partir de este intermedio, se decide añadir trietilamina (197.0 μ L, 1.4 mmol, 5.0 eq.) y clorhidrato de hidroxilamina (49.0 mg, 0.70 mmol, 2.5 eq.) sobre una disolución de 120.0 mg (0.27 mmol) del intermediario **1i** en 2.0 mL de DMF anhidra. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno por 20 horas. Entonces, la reacción se “quenchea” añadiendo agua, y la mezcla se extrae 3 veces con AcOEt. El extracto se lava con HCl 1.0 N, agua y NaHCO₃ sat, se seca (MgSO₄) y se evapora el disolvente, obteniéndose 92.0 mg de un semisólido pálido. El crudo se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 1:1) y se aíslan 29.0 mg de del ácido deshidroabietohidroxámico **1** (0.09 mmol).

Este experimento nos permitió comprender que es necesario prolongar el tiempo de reacción con DEPC, ya que al monitorear la reacción mediante TLC se observó que no se formó el producto **1**, sino el intermediario **1i**. Además, se verificó que el segundo paso procede de manera eficiente utilizando DMF como disolvente.

A continuación, se realiza el mismo procedimiento con el ácido abiético (AA), asegurándose de extender el tiempo de reacción según sea necesario. Además, se llevó a cabo la reacción a una temperatura de 40 °C. Esta temperatura fue seleccionada para favorecer la cinética de la

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

reacción, proporcionando suficiente energía térmica para superar la barrera de activación y, así, aumentar la velocidad de reacción y mejorar el rendimiento del proceso.

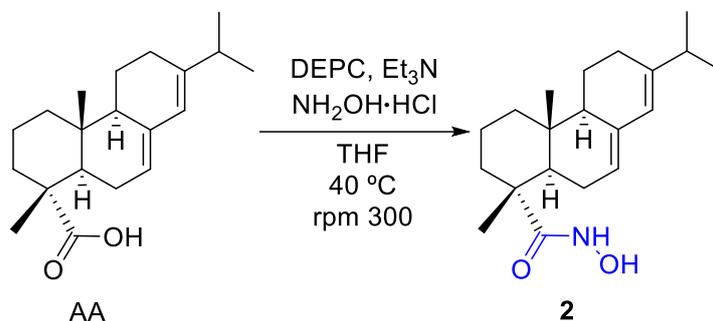


Figura 18. Síntesis del ácido abietohidroxiámico utilizando DEPC como agente activante.

Sobre una disolución de ácido abiótico cristalizado (AA) (85%, 666.6 mg, 2.0 mmol, 10% DHA), clorhidrato de hidroxilamina (519.0 mg, 7.4 mmol, 3.7 eq.) y DEPC (333.0 μ L, 2.2 mmol, 1.1 eq.) en 12.0 mL de THF anhidro se añade trietilamina (1.81 mL, 13.0 mmol, 6.5 eq.). La mezcla resultante se agita a 40 °C en atmosfera de N₂ durante 22 horas (Figura 18). Al día siguiente, a la mezcla de reacción se le realiza una TLC observándose el color rojo característico al revelarlo con tricloruro de hierro. Se prepara una pastilla en sílica y se procede a la purificación mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt 1:1). Se aíslan 100.3 mg de un sólido blanco que contiene un 87% de ácido abietohidroxiámico **2** (0.27 mmol) y un 13% del ácido deshidroabietohidroxiámico **1**, además de 92.2 mg (0.30 mmol) de ácido abiótico (AA) recuperado.

Luego, se realiza el mismo procedimiento con el ácido callitrisico (AC) asegurándose de extender el tiempo lo necesario y a 40°C.

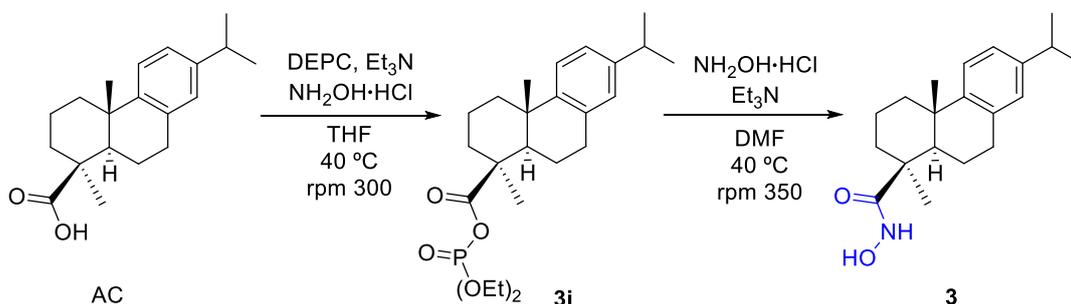


Figura 19. Síntesis del ácido callitrisohidroxiámico utilizando DEPC como agente activante.

Sobre una disolución de ácido callitrisico (AC) (169.4 mg, 0.56 mmol) en 5.0 mL de THF anhidro se añadió clorhidrato de hidroxilamina (147.0 mg, 2.10 mmol, 3.7 eq.), DEPC (100.0 μ L, 0.62 mmol, 1.1 eq.) y trietilamina (517.0 μ L, 3.67 mmol, 6.5 eq.). La mezcla resultante se agitó a 40°C

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

en una atmosfera de nitrógeno durante 19 horas (Figura 19). Al día siguiente, a la mezcla de reacción se le realiza una TLC y al revelarlo con tricloruro de hierro no se observa el color rojo característico. De la mezcla de reacción se evapora el disolvente, se prepara una pastilla en sílica y se procede a la purificación mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt 7:3). Se aíslan 120.0 mg (0.27 mmol) del intermedio **3i** y 22.6 mg (0.075 mmol) de AC recuperado. Ambos tienen un aspecto de aceite incoloro.

A partir de este intermedio, se decide añadir trietilamina (272.0 μL , 1.93 mmol, 7.0 eq.) y clorhidrato de hidroxilamina (67.59 mg, 0.96 mmol, 3.5 eq.) sobre una disolución de intermedio **3i** (120.0 mg, 0.27 mmol) en 2.0 mL de DMF anhidra y la mezcla se agita a 40°C en una atmosfera de nitrógeno durante 21 horas. Luego la reacción se para añadiendo agua, y la mezcla se extrae 3 veces con AcOEt. El extracto se lava con HCl 1N, agua y NaHCO_3 sat, se seca (MgSO_4) y se evapora el disolvente, obteniéndose 95.0 mg de un aceite naranja.

El crudo se purifica por cromatografía de columna (Hex/AcOEt 6:4) y se aíslan 14,5 mg de del ácido callitrisohidroxiámico **3** (0.046 mmol).

4.2.3 Síntesis de ácidos hidroxámicos utilizando cloruro de tionilo (SOCl_2) como agente activante.

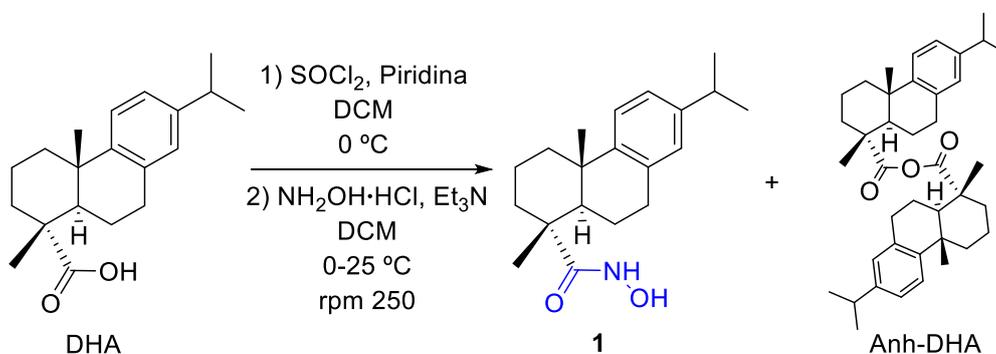


Figura 20. Síntesis del ácido deshidroabiético hidroxámico utilizando SOCl_2 como agente activante.

A una disolución de ácido deshidroabiético (DHA) (300.0 mg, 1.0 mmol) y piridina (97.0 μL , 1.2 mmol, 1.2 eq.) en 3.2 mL de diclorometano seco (DCM), se enfrió a 0°C bajo agitación constante. Posteriormente, se añadió gota a gota el cloruro de tionilo (SOCl_2) (77.0 μL , 1.1 mmol, 1.1 eq.), seguido de la adición de 3.2 mL adicionales de DCM. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas (Figura 20). El disolvente se evaporó, y el semisólido resultante se suspendió en 3.0 mL de DCM anhidro, seguido de la eliminación del disolvente. Este proceso de suspensión en DCM anhidro y eliminación del DCM se repitió 4 veces. El crudo

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

resultante se disolvió en 5.0 mL de DCM anhidro, y se añadió clorhidrato de hidroxilamina (140.38 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) en una sola porción. La mezcla amarilla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió trietilamina (0.56 mL, 4.0 mmol, 4.0 eq.) gota a gota, observándose un cambio de color a naranja. La mezcla se dejó agitar durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le realiza una TLC observándose el color rojo característico al revelarlo con tricloruro de hierro. Se evapora el disolvente, y se procede a la purificación mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt 1:1). Se aíslan 56.0 mg de un sólido blanco que contiene 50% de ácido deshidroabietohidroxámico **1** y 50% de DHA, además de 96.0 mg de anhídrido del ácido deshidroabiético (anh-DHA) con un aspecto de aceite incoloro.

Con el anhídrido de ácido deshidroabiético (anh-DHA) se sigue la metodología planteada por Bardyshev et al.,^[80] que sigue a continuación:

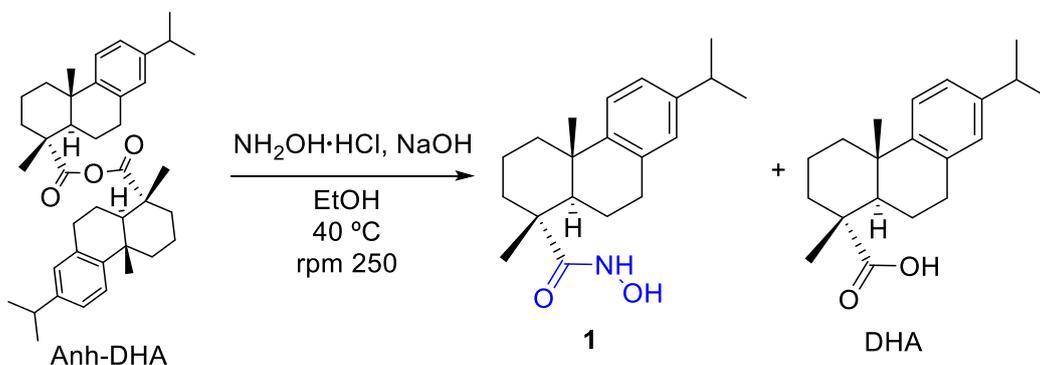


Figura 21. Síntesis del ácido deshidroabietohidroxámico a partir del anhídrido-DHA aislado.

A una disolución de Anh-DHA (96.0 mg, 0.16 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (23.0 mg, 0.32 mmol, 2.0 eq.) en 1.0 mL de etanol absoluto, se le añadió hidróxido de sodio en polvo (12.0 mg, 0.29 mmol, 1.8 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 22 horas bajo una atmósfera de nitrógeno (Figura 21). Posteriormente, el disolvente se evaporó, y el semisólido resultante se disolvió en 6.0 mL de diclorometano (DCM), lavándose con salmuera y agua. La fase acuosa resultante se reextrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio (MgSO_4) y el disolvente se evaporó, obteniendo 39.0 mg de un aceite incoloro que contiene un 50% de ácido deshidroabietohidroxámico **1** y 50% de DHA. Este aceite no se purificó, pero a partir de este experimento se confirmó que se partía del anhídrido de DHA.

4.2.4 Síntesis de ácidos hidroxámicos utilizando dietilclorofosfato (DCP) como agente activante.

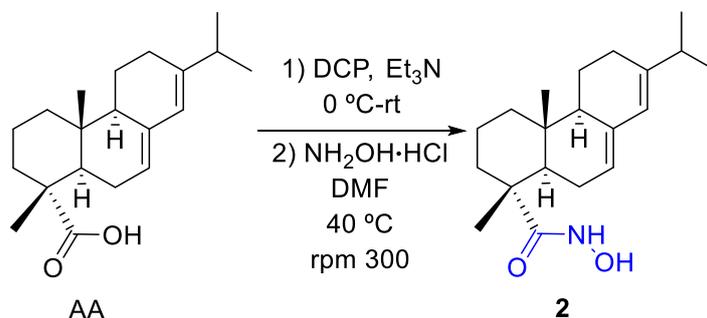


Figura 22. Síntesis del ácido abietohidroxámico utilizando DCP como agente activante.

A una disolución de ácido abiético comercial (AA) (2.1 g, 4.86 mmol, 70% pureza) y trietilamina (5.5 mL, 39.4 mmol, 8.1 eq.) en 30.0 mL de DMF anhidra a 0°C, se añade dietilclorofosfato (DCP) (1.0 mL, 6.91 mmol, 1.4 eq.) gota a gota. La mezcla se agita bajo una atmósfera de argón durante 4 horas. A continuación, se añade clorhidrato de hidroxilamina (1.70 g, 24.21 mmol, 5.0 eq.) y la mezcla se agita durante 18 horas a 40°C (Figura 22). Al día siguiente, la reacción se para agregando agua, y la mezcla se extrae 3 veces con AcOEt. El extracto se lava con HCl 1.0 N, agua, bicarbonato de sodio saturado (NaHCO₃), salmuera. A continuación, a la fase orgánica se le realiza una TLC (cromatografía de capa fina) y se revela con tricloruro de hierro dando un color rojo característico del complejo de hierro con el grupo hidroxámico. Luego se seca (MgSO₄) y se evapora el disolvente, obteniéndose 1.06 g de una espuma amarilla.

El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo (5:5) como eluyente. Se aislaron 317.0 mg de un sólido amarillento, que contiene un 85% de ácido abietohidroxámico **2** y un 15% de ácido deshidroabietohidroxámico **1**. Además, se obtuvieron 175.6 mg de un sólido amarillento que contiene un 87% de ácido abiético (AA) y un 13% de ácido deshidroabiético (DHA).

4.2.5 Cristalización del ácido abiético

Una mezcla de ácido abiético comercial (AA) (21.0 g, 70% pureza) en 50.0 mL de etanol 96% fue calentado suavemente hasta disolverse. Después se añadió 33.0 mL de agua y se calentó suavemente mientras se añadió 2.0 mL de etanol gota a gota hasta conseguir una disolución. La mezcla resultante se dejó enfriar lentamente por 24 horas. El sólido fue filtrado y lavado con 40.0 mL de etanol frío. Los cristales se secaron a vacío obteniendo 4,67 g de ácido abiético cristalizado con un 90% de pureza.

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES
UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

CAPÍTULO 5: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.1 COMPUESTOS CANDIDATOS PROMETEDORES: ESTUDIOS IN SILICO.

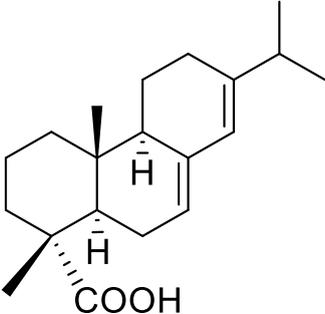
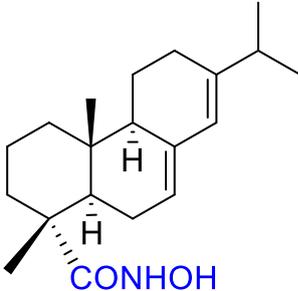
Para evaluar la viabilidad como potenciales fármacos se utiliza el análisis ADME. ADME es un acrónimo que se refiere a los procesos de Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción de un fármaco dentro del cuerpo. Estos procesos determinan la biodisponibilidad del fármaco y su eficacia terapéutica. Estos estudios se pueden realizar fácilmente en plataformas web como por ejemplo, SWISSADME (www.swissadme.ch). A continuación, se describe cada uno de estos componentes en la Tabla 5:

Tabla 5. Parámetros para el análisis ADME.

Propiedades fisicoquímicas	
TPSA (Topological Polar Surface Area)	Área de la superficie polar de la molécula, relacionada con la capacidad de atravesar membranas celulares. Valores bajos suelen correlacionarse con buena permeabilidad celular.
Lipofilia	
Log Po/w (MLOGP)	Coefficiente de partición octanol/agua, un indicador de la lipofilia del compuesto, que afecta a la absorción y distribución.
Solubilidad en agua	
Log S (ESOL)	Valores negativos indican solubilidad en agua moderada. La solubilidad es crucial para la biodisponibilidad oral.
Farmacocinética	
GI absorption (Absorción gastrointestinal)	Indica que el compuesto es bien absorbido en el tracto gastrointestinal.
BBB permeant (Permeabilidad a la barrera hematoencefálica)	Sugerencia de que el compuesto puede cruzar la barrera hematoencefálica, relevante para fármacos que actúan en el sistema nervioso central.
Druglikeness (parecido a fármacos)	
Lipinski	Las reglas de Lipinski evalúan la idoneidad de un compuesto para ser un fármaco oralmente activo. Un incumplimiento de una de las reglas es aceptable.
Química medicinal	
PAINS	Indica que el compuesto no es un “pan-assay interference compound”, lo cual es positivo. Es decir, no tiene interacciones con otros fármacos.

5.1.1 Comparación entre el ácido abiético y el ácido abietohidroxámico.

Tabla 6. Comparativa de parámetros ADME entre el ácido abiético y el ácido abietohidroxámico.

Parámetros	Ácido abiético	Ácido abietohidroxámico
Estructura		
TPSA (Å ²)	37.30	49.33
Log Po/w (MLOGP)	4.54	4.06
Log S (ESOL)	-4.59	-4.16
GI absorption	Alta	Alta
BBB permeant	Si	Si
Lipinski	Si: una violación (MLOGP>4.15)	Si: 0 violaciones
PAINS	0 alertas	0 alertas

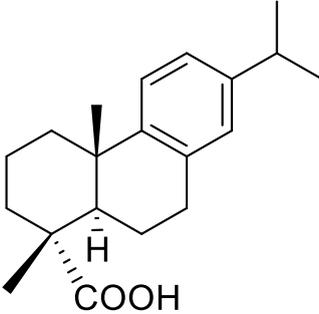
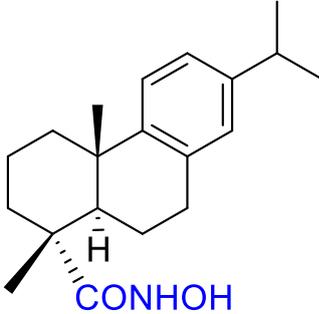
Según la Tabla 6, ambas moléculas muestran alta absorción gastrointestinal y permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica. El ácido abiético presenta un valor menor de TPSA, lo que indica una buena biodisponibilidad y una distribución sistémica eficiente. En cuanto a la lipofilia (Log Po/w), ambas moléculas tienen una buena capacidad para atravesar membranas lipídicas, aunque la primera molécula es ligeramente más lipofílica. Respecto a la solubilidad en agua (Log S), ambas moléculas son moderadamente solubles, lo cual es crucial para la biodisponibilidad oral.

Ambas moléculas cumplen con la mayoría de los criterios de "druglikeness" y no presentan alertas de PAINS. En resumen, el ácido abiético muestra buenas propiedades de biodisponibilidad, mientras que el ácido abietohidroxámico es más favorable debido a su cumplimiento con las reglas de Lipinski, su adecuada lipofilia y su moderada solubilidad en agua, lo cual es crucial para su potencial como fármaco. Para más detalles ver anexos 3 y 4.

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

5.1.2 Comparación entre el ácido deshidroabiético y el ácido deshidroabietohidroxámico.

Tabla 7. Comparativa de parámetros ADME entre el ácido deshidroabiético y el ácido deshidroabietohidroxámico.

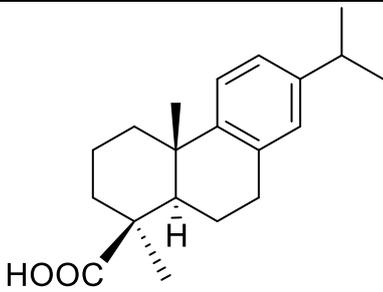
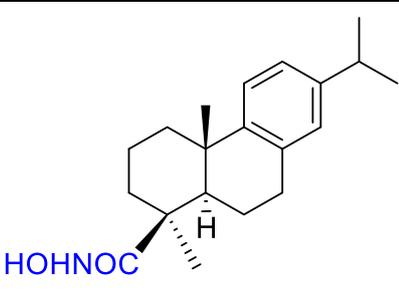
Parámetros	Ácido deshidroabiético	Ácido deshidroabietohidroxámico
Estructura		
TPSA (Å ²)	37.30	49.33
Log Po/w (MLOGP)	4.45	3.97
Log S (ESOL)	-4.80	-4.35
GI absorption	Alta	Alta
BBB permeant	Si	Si
Lipinski	Si: una violación (MLOGP>4.15)	Si: 0 violaciones
PAINS	0 alertas	0 alertas

La Tabla 7 muestra que ambas moléculas muestran alta absorción gastrointestinal y permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica. Respecto al TPSA, el ácido deshidroabiético presenta un valor menor, lo cual es indicativo de una buena biodisponibilidad oral y una distribución sistémica eficiente. El ácido deshidroabiético tiene una mejor biodisponibilidad comparada con el ácido deshidroabietohidroxámico. En cuanto a la lipofilia (Log P/w), ambas tienen una buena capacidad para atravesar membranas lipídicas, aunque la primera es ligeramente más lipofílica. Respecto a la solubilidad en agua (Log S), ambas moléculas son moderadamente solubles, lo cual es crucial para la biodisponibilidad oral.

Ambas cumplen con la mayoría de los criterios de "druglikeness" y no presentan alertas de PAINS. En resumen, aunque el ácido deshidroabiético muestra mejores propiedades de biodisponibilidad, el ácido deshidroabietohidroxámico es más favorable debido a su cumplimiento con las reglas de Lipinski, su adecuada lipofilia y su moderada solubilidad en agua, lo cual es crucial para su potencial como fármaco. Para más detalles ver anexos 1 y 2.

5.1.3 Comparación entre el ácido callitrísico y el ácido callitrisohidroxiámico.

Tabla 8. Comparativa de parámetros ADME entre el ácido callitrísico y el ácido callitrisohidroxiámico.

Parámetros	Ácido callitrísico	Ácido callitrisohidroxiámico
Estructura		
TPSA (Å ²)	37.30	49.33
Log Po/w (MLOGP)	4.45	3.97
Log S (ESOL)	-4.80	-4.35
GI absorption	Alta	Alta
BBB permeant	Si	Si
Lipinski	Si: una violación (MLOGP>4.15)	Si: 0 violaciones
PAINS	0 alertas	0 alertas

Como se indica en la Tabla 8, ambas moléculas presentan una alta absorción gastrointestinal y permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica. El ácido callitrísico tiene un TPSA menor, indicando una mejor biodisponibilidad comparado con el ácido callitrisohidroxiámico. En cuanto a la lipofilia (Log Po/w), ambas moléculas tienen una buena capacidad para atravesar membranas lipídicas, aunque el ácido callitrisohidroxiámico es ligeramente menos lipofílico. Respecto a la solubilidad en agua (Log S), ambas son moderadamente solubles, crucial para la biodisponibilidad oral.

Un punto importante es que el ácido callitrisohidroxiámico no presenta ninguna violación de las reglas de Lipinski, cumpliendo con todos los criterios de "druglikeness" y sin alertas de PAINS. En resumen, aunque el ácido callitrísico muestra mejores propiedades de biodisponibilidad, el ácido callitrisohidroxiámico es más favorable debido a su cumplimiento con las reglas de Lipinski, su adecuada lipofilia y su moderada solubilidad en agua, lo cual es crucial para su potencial como fármaco. Para más detalles ver anexos 5 y 6.

5.2 CARACTERIZACIÓN DE LAS MOLECULAS.

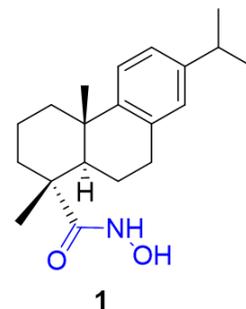
Para caracterizar las moléculas se ha utilizado el punto de fusión. El poder rotatorio ($[\alpha]_{21D}$) se ha medido para evaluar la actividad óptica del compuesto en solución, utilizando diclorometano (DCM) como solvente. Se ha realizado espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) donde se ha utilizado $CDCl_3$ como solvente patrón, ya que presenta una señal de 7.26 ppm en 1H y 77.0 ppm en ^{13}C . La multiplicidad se ha expresado de tal forma que indica el tipo de acoplamiento y el número de protones vecinos. Por ejemplo, "s" para singlete (sin protones vecinos), "d" para doblete (un protón vecino), "t" para triplete (dos protones vecinos), "q" para cuádruple (tres protones vecinos), "m" para multiplete (señal compleja), y "br" para señales anchas. Además, se ha realizado un análisis de masa y análisis elemental para determinar la composición molecular y confirmar la identidad del compuesto mediante la comparación de los datos teóricos y experimentales.

5.2.1 Derivados del ácido deshidroabiético

Ácido deshidroabiético hidroxámico (1). Sólido blanco, p. f. 123-125 °C;

$[\alpha]_{21D} = +38.24^\circ$ (c 1.0, DCM); 1H RMN ($CDCl_3$, 400MHz) δ H: 7.14 (1H, d, J = 8,4), 6.99 (1H, d, J = 8,4, 2,4), 6.86 (1H, br s), 2.89-2.85 (2H, m), 2.82 (1H, sept., J = 6,8), 2.32-2.27 (1H, m), 2.21 (1H, dd, J = 12.6, 2.2), 1.89-1.67 (4H, m), 1.59-1.52 (1H, m), 1.52-1.44 (2H, m), 1.25 (3H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.8), 1.22 (3H, s); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100MHz) δ C: 176.7 (s), 146.6 (s), 145.8 (s), 134.4 (s), 126.8 (d), 124.0 (d), 123.9 (d), 46.2 (s), 44.9 (d), 37.7

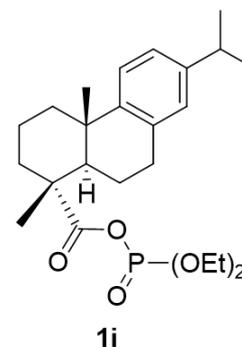
(t), 36.9 (s), 36.8 (t), 33.4 (q), 29.8 (t), 25.2 (d), 23.9 (q), 23.9 (q), 21.0 (t), 18.3 (t), 15.4 (q); Masas alta resolución, calcd para $C_{20}H_{30}NO_2$ $[M+H]^+$: 316.2277, encontrado: 316.2264; Análisis elemental: teórico $C_{20}H_{29}NO_2$: C, 76.1; H, 9.3; N, 4.4; experimental: C, 75.7; H, 9.0; N, 4.2.



Ácido deshidroabiético fosfato (1i). Aceite incoloro; 1H RMN ($CDCl_3$,

400MHz) δ H: 7.16 (1H, d, J = 8.0), 7.01 (1H, d, J = 8.4, 2.0), 6.89 (1H, br s), 4.30-4.20 (4H, m), 2.95-2.87 (2H, m), 2.82 (1H, sept., J = 6.8), 2.34-2.29 (1H, m), 2.19 (1H, dd, J = 12.4, 2.0), 1.92-1.71 (5H, m), 1.58-1.46 (2H, m), 1.35 (6H, tt, J = 7.2, 0.8), 1.31 (3H, s), 1.22 (6H, d, J = 7.2), 1.21 (3H, s); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100MHz) δ C: 172.9 (d, $J_{C-P}=10.8$), 146.3 (s), 145.9 (s), 134.5 (s), 126.6 (d), 124.1 (d), 124.0 (d), 65.0 (d, $J_{C-P}=5.7$), 64.9 (d, $J_{C-P}=5.7$), 48.8

(d, $J_{C-P}=5.7$), 37.7 (t), 36.9 (s), 35.8 (t), 33.4 (q), 29.9 (t), 25.1 (d), 23.9 (q), 23.9 (q), 21.6 (t), 18.3 (t), 16.4 (q), 16.1 (q), 16.0 (q).



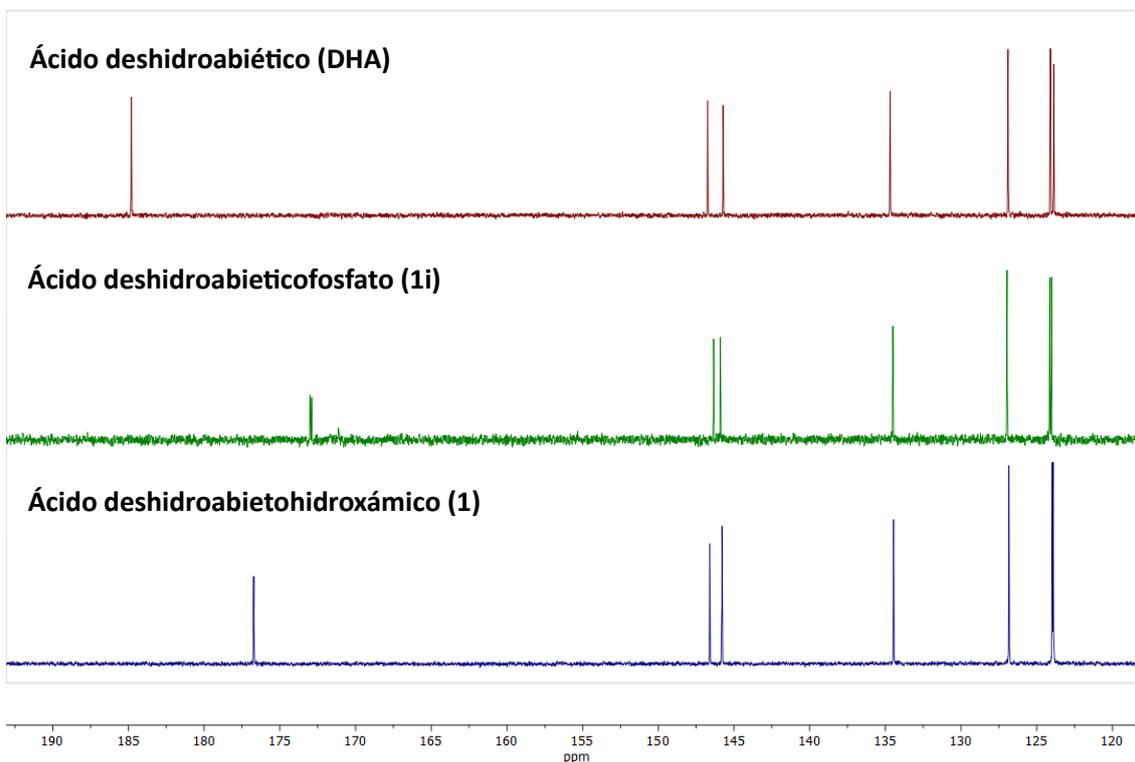


Figura 23. Ampliación del espectro de RMN ¹³C de las moléculas DHA, 1i y 1.

El análisis de los espectros de RMN de carbono 13 muestra las señales de los carbonilos de tres compuestos distintos (Figura 23): el ácido deshidroabiético (DHA, Figura 9), el intermedio ácido deshidroabieticofosfato **1i** (ver Esquema apartado 4.2.2) y el ácido deshidroabietohidroxámico **1** (ver Esquema apartado 4.2.2). En el caso del DHA, la señal del carbonilo está a 184.81 ppm, siendo la más desapantallada o a campo más bajo en el espectro, lo cual es típico para un grupo carbonilo de un ácido carboxílico. Para el intermedio **1i**, la señal del carbonilo se encuentra a 173.02 ppm, un desplazamiento a campo más alto que el del ácido deshidroabiético, consistente con la presencia de un grupo fosfato adjunto que aporta densidad electrónica. Por último, en el ácido hidroxámico **1**, la señal del carbonilo está a 176.72 ppm, encontrándose en el rango de 174-177 ppm, como se ha observado en varias referencias bibliográficas para algunos triterpenoides o algún diterpenoide en particular.^[80-82] Esta información destaca cómo las distintas sustituciones en la estructura del ácido deshidroabiético afectan el desplazamiento químico del carbonilo, permitiendo la diferenciación clara entre los compuestos y confirmando la presencia del grupo hidroxámico en el espectro correspondiente. Además, se comprobó la presencia del grupo hidroxámico en el ácido deshidroabietohidroxámico ya que se obtuvieron masas de alta resolución, calculado para C₂₀H₃₀NO₂ [M+H]⁺: 316.2277, encontrado: 316.2264; y análisis elemental: teórico C₂₀H₂₉NO₂: C, 76.1; H, 9.3; N, 4.4; experimental: C, 75.7; H, 9.0; N, 4.2.

5.2.2 Derivados del ácido abiético

Ácido abietohidroxámico (2): Sólido blanco, p. f. 125-128 °C; ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δH: 5.75 (1H, s), 5.32 (1H, brs), 2.21 (1H, quintuplete, J = 6,8), 2.08-2.04 (4H, m), 1.81-1.77 (3H, m), 1.59-1.51 (4H, m), 1.25-1.20 (6H, m), 1.00 (3H, d, J = 6.8), 0.99 (3H, d, J = 6.8), 0.82 (3H, s); ¹³C RMN (CDCl₃, 100MHz) δC: 176.6 (s), 145.3 (s), 135.5 (s), 122.3 (d), 120.1 (d), 50.9 (d), 45.2 (s), 45.1 (d), 38.0 (t), 37.2 (t), 34.9 (q), 34.5 (s), 27.4 (t), 25.2 (t), 22.4 (t), 21.4 (q), 20.8 (q), 17.9 (t), 15.8 (q), 14.2(q).

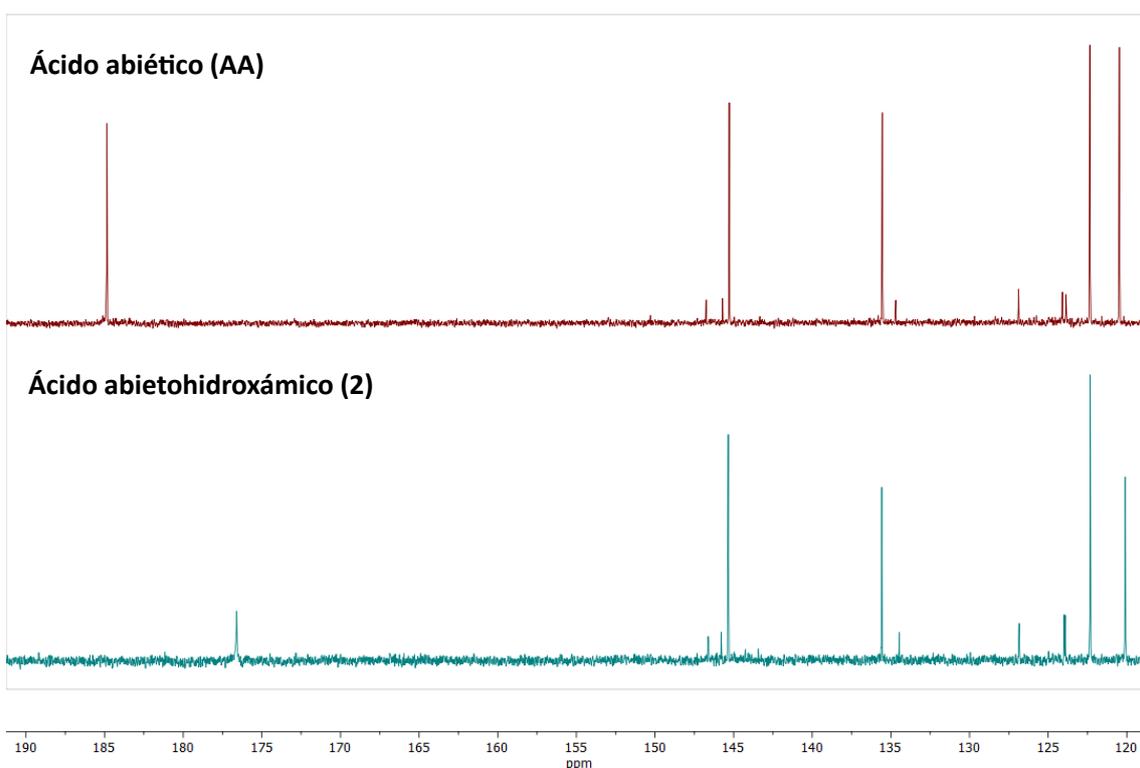
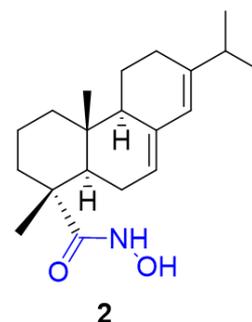


Figura 24. Ampliación del espectro RMN ¹³C de las moléculas AA y 2.

El análisis del espectro de RMN de carbono 13 para el ácido abiético (AA) y el ácido abietohidroxámico **2** revela diferencias significativas en las señales de los carbonilos, indicando sus respectivas estructuras químicas (Figura 24). El ácido abiético muestra una señal del carbonilo en 184.85 ppm, típica de un grupo carbonilo de un ácido carboxílico, mientras que el ácido abietohidroxámico **2** presenta una señal en 176.60 ppm, característico de los carbonilos de los ácidos hidroxámicos. Este desplazamiento menor en **2** refleja la diferente naturaleza electrónica y capacidad de resonancia del grupo hidroxámico en comparación con el ácido carboxílico. La diferencia en los desplazamientos químicos confirma la conversión del ácido

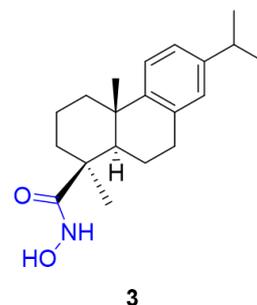
carboxílico en un grupo hidroxámico, distinguiendo claramente entre el ácido abiético y su derivado hidroxámico.

Se ha comparado el punto de fusión obtenido con el valor reportado por el profesor Bardyshev.^[80] En su estudio, Bardyshev obtuvo un punto de fusión de 127-131°C, mientras que en nuestro experimento se obtuvo un rango de 125-128°C para el ácido abietohidroxámico. La diferencia observada entre estos valores puede deberse a la presencia de ciertas impurezas en la muestra. Además, el profesor Bardyshev obtuvo el ácido abietohidroxámico con un rendimiento del 14%, lo que reafirma la dificultad que implica la conversión de un ácido carboxílico a hidroxámico en este tipo de moléculas.

5.2.3 Derivados del ácido callitrisico

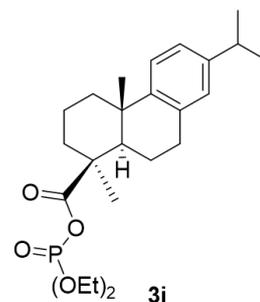
Ácido callitrisohidroxámico (3): Sólido blanco; 1H RMN (CDCl₃, 400MHz)

δH: 7.18 (1H, d, J = 8.0), 7.00 (1H, dd, J = 8.0, 2.0), 6.90 (1H, brs), 2.94-2.75 (3H, m), 2.34-1.88 (6H, m), 1.71-1.66 (1H, m), 1.57 (1H, dd, J = 12.2, 1.8), 1.41 (1H, dt, J = 13.6, 3.2), 1.30 (3H, s), 1.22 (6H, d, J = 6.8), 1.11 (3H, s); 13C RMN (CDCl₃, 100MHz) δC: 175.2 (s), 145.8 (s), 145.1 (s), 134.7 (s), 126.8 (d), 125.4 (d), 124.1 (d), 53.4 (d), 42.7 (s), 39.5 (t), 38.2 (s), 36.6 (t), 33.4 (d), 32.1 (t), 29.7 (q), 23.9 (q), 23.9 (q), 23.4 (q), 21.3 (t), 20.1 (t).



Ácido callitrosofosfato (3i): Aceite incoloro; 1H RMN (CDCl₃, 400MHz)

δH: 7.18 (1H, d, J = 8.0), 7.00 (1H, dd, J = 8.4, 2.0), 6.89 (1H, brs), 4.30-4.22 (4H, m), 2.93-2.75 (3H, m), 2.30-1.94 (6H, m), 1.67-1.59 (2H, m), 1.40 (1H, dt, J = 13.6, 4.0), 1.37 (3H, s), 1.35 (6H, m), 1.22 (6H, d, J = 6.8), 1.17 (3H, s); 13C RMN (CDCl₃, 100MHz) δC: 172.0 (d, J_{C-P}=11), 145.8 (s), 145.0 (s), 134.7 (s), 126.8 (d), 125.4 (d), 124.1 (d), 65.0 (d, J_{C-P} = 5.8), 64.8 (d, J_{C-P} = 5.7), 52.9 (d), 45.3 (d, J_{C-P} = 5.8), 39.1 (t), 38.2 (s), 37.5 (t), 33.3 (d), 32.0 (t), 27.9 (q), 27.9 (t), 23.9 (q), 23.4 (q), 20.8 (t), 19.6 (t), 16.1 (d, J_{C-P} = 2.1), 16.0 (d, J_{C-P} = 2.1).



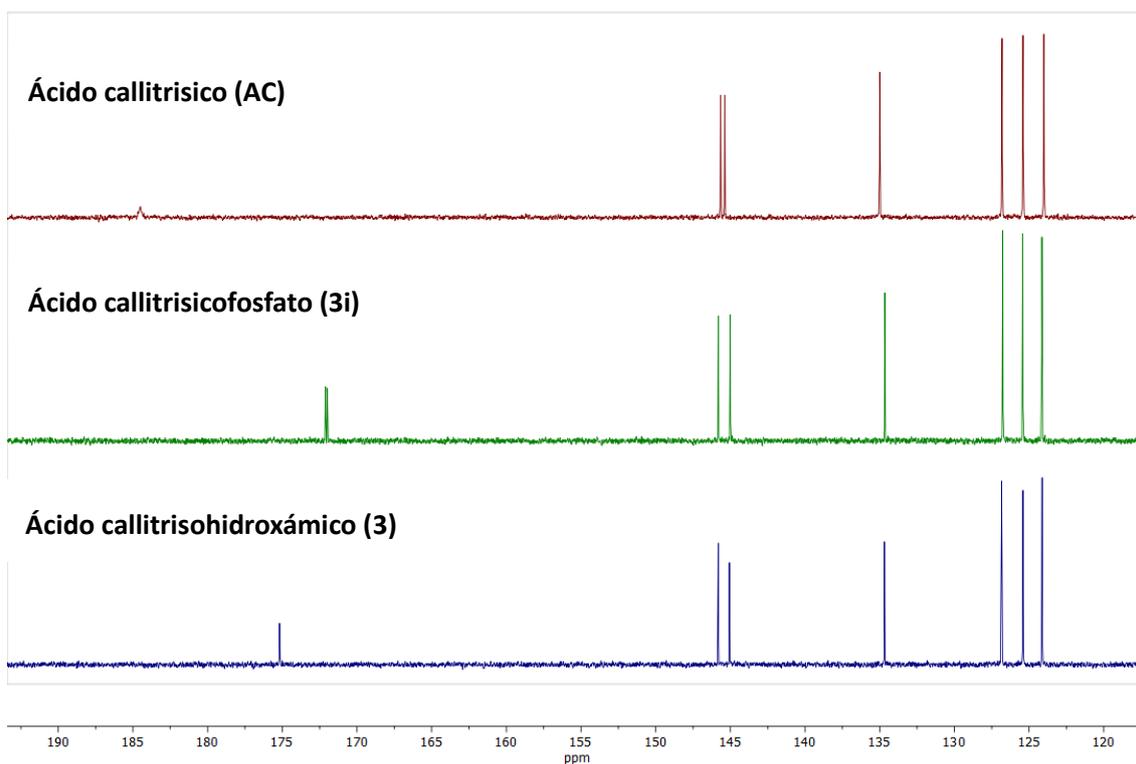


Figura 25. Ampliación del espectro RMN ¹³C de las moléculas AC, 3i y 3.

El seguimiento de la reacción se realizó mediante espectros de RMN de carbono 13, observando las señales del carbonilo de los compuestos involucrados (Figura 25): ácido callitrísico (AC), ácido callitrísico fosfato **3i** y ácido callitrísiohidroxámico **3**. El ácido callitrísico muestra una señal del carbonilo en 184.51 ppm, típica de un ácido carboxílico. Al convertirlo en ácido callitrísico fosfato, la señal del carbonilo se desplaza a 172.0 ppm, reflejando la deslocalización electrónica del grupo fosfato. Finalmente, la transformación al ácido callitrísiohidroxámico se evidencia con una señal en 175.2 ppm, característica de los grupos hidroxámicos. Estos cambios en los desplazamientos químicos confirman las modificaciones estructurales en cada etapa de la reacción.

5.3 EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

En la Tabla 9 se muestran los resultados del estudio de actividad antitumoral realizado en el grupo de investigación BIOLAB de la Universidad de la Laguna, Tenerife, España (Profesor José Manuel Padrón) realizados con la metodología estándar el Instituto del Cáncer (NCI), sulforhodamine B (SRB):^[43]

Tabla 9. Valores de concentración inhibitoria del crecimiento celular 50 (GI₅₀) para diversas líneas tumorales (en μM).

Compuesto	A549 pulmón	HBL-100 mama	HeLa cérvix	SW1573 pulmón	T-47D mama	WiDr colon	MIA PaCa-2 pancreas
DHA ^a	25.0	39.0	25.0	47.0	40.0	26.0	-
DHA ^b	72.0	-	40.0	48.0	87.0	86.0	50.0
1	3.6	-	4.7	0.91	3.4	2.6	3.3
Etoposide	1.5	1.4	3.3	15.0	22.0	23.0	-
Cisplatin	4.9	1.9	1.8	2.7	17.0	23.0	-

^a Valores extraídos de la referencia ^[43]; ^b Valores obtenidos durante el mismo experimento de inhibición del crecimiento celular para el material de partida en la síntesis de **1**.

El análisis de la actividad antiproliferativa (GI₅₀) del ácido deshidroabietohidroxámico **1**, muestra resultados prometedores en comparación con el ácido deshidroabiético (DHA) y otros agentes quimioterapéuticos de uso en la clínica como el etopósido y el cisplatino. Los datos actuales de actividad antiproliferativa del compuesto **1** indican que presenta GI₅₀ (concentración inhibitoria media) más bajas en varias líneas celulares en comparación con el DHA y los agentes de referencia.

Por ejemplo, el compuesto **1** tiene una GI₅₀ de 3.6 μM en la línea celular A549 (pulmón), que es significativamente mejor que los 72.0 μM del DHA y cercana a la del etopósido (1.5 μM) y el cisplatino (4.9 μM). En la línea SW1573 (pulmón), el compuesto **1** muestra una GI₅₀ de 0.91 μM , lo cual es considerablemente más potente que el DHA (48.0 μM) y 16 veces más potente que el etopósido (15.0 μM) y 3 veces más potente que el cisplatino (2.7 μM). Esta tendencia se repite en otras líneas celulares como HeLa (cérvix) y T-47D (mama), donde el compuesto **1** demuestra una mayor efectividad.

El cambio del grupo ácido carboxílico del DHA a un grupo ácido hidroxámico parece ser crucial para esta mejora en la actividad antiproliferativa. Los ácidos hidroxámicos son conocidos por su capacidad de quelar iones metálicos e inhibir enzimas metalo-dependientes, lo que puede contribuir a su mayor eficacia antiproliferativa. Esta modificación estructural del DHA a su derivado hidroxámico puede mejorar significativamente la capacidad del compuesto para

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

interactuar con dianas biológicas y alterar vías metabólicas cruciales para la supervivencia celular.

La importancia de este hallazgo radica en el potencial del compuesto **1** para mejorar la potencia antiproliferativa en comparación con el DHA y ser competitivo frente a medicamentos ya establecidos como el etopósido y el cisplatino. La mejora en la potencia sugiere que el compuesto **1** podría ser un candidato prometedor para el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos con una mayor eficacia.

El correspondiente hidroxámico del ácido abiético, compuesto **2**, no ha sido estudiado porque no es lo suficientemente puro. Normalmente para ensayos biológicos se requiere una pureza mayor al 95% y en este caso es del 87%. Y respecto al hidroxámico del ácido callitrisico, compuesto **3**, no ha dado tiempo a enviarlo a pruebas biológicas.

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES
UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES

Se ha contribuido significativamente a la química sostenible mediante el uso de biomasa renovable, específicamente la resina de pino, como fuente para la síntesis de estos compuestos. Este enfoque no solo reduce la dependencia de los recursos no renovables, sino que también minimiza el impacto ambiental asociado con la producción química tradicional.

Se ha realizado un estudio de reactividad para la síntesis de ácidos hidroxámicos a partir de ácidos carboxílicos, para ello se emplearon diferentes agentes activantes como el anhídrido propilfosfónico (PPAA), el ácido dietil cianofosfónico (DEPC) y el dietilclorofosfato (DCP). A pesar de que la conversión de un ácido carboxílico a ácido hidroxámico podría parecer trivial, la síntesis presentó desafíos significativos en este caso. De hecho, se encontró que obtener el ácido hidroxámico fue particularmente difícil debido al impedimento estérico presente en estas moléculas. Este trabajo confirma la dificultad y baja eficiencia de la conversión ácido resínico diterpénico a hidroxámico como fue reportado en el único antecedente en la literatura de síntesis de abietohidroxámico^[80] en el cual el rendimiento fue del 14% y hemos conseguido mejorarlo.

Se llevó a cabo una comparación detallada entre varios ácidos resínicos diterpénicos y sus derivados hidroxámicos, utilizando estudios in silico para evaluar su potencial como fármacos. Este análisis reveló que la conversión del ácido carboxílico en un grupo hidroxámico mejoró su eficacia farmacológica, demostrando un aumento significativo en su potencial terapéutico.

La evaluación de la actividad biológica mostró que los derivados hidroxámicos presentan una actividad antitumoral significativamente mejorada en comparación con los ácidos resínicos originales. Aunque solo se logró evaluar la actividad antitumoral de una molécula, se puede intuir de manera análoga que las otras moléculas sintetizadas, pero no probadas presentarán una actividad similar. Los estudios de actividad antiproliferativa (GI_{50}) revelaron que el compuesto ácido deshidroabietohidroxámico **1**, mostró valores significativamente más bajos (más potentes) de concentraciones para inhibición del crecimiento al 50% (GI_{50}) en varias líneas celulares en comparación con los agentes de referencia, como el etopósido y el cisplatino. Por ejemplo, en la línea celular A549 (pulmón), el compuesto **1** tuvo un GI_{50} de 3.6 μ M que es mejor al DHA y cercana a la del etopósido y el cisplatino. En la línea SW1573 (pulmón), el compuesto **1** es 52 veces más potente que el DHA, 16 veces más potente que etopósido y 3 veces más potente

DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

que el cisplatino. Esta tendencia se repite en otras líneas celulares como HeLa (cérnix) y T-47D (mama), donde el compuesto **1** demuestra una mayor efectividad.

Este hallazgo es un avance significativo en la búsqueda de tratamientos más eficaces y sostenibles para tratar el cáncer.

REFERENCIAS

1. Ahmad, B. (2020). Targeting Cancer Through Autophagy With B-Elemene and Puerarin. *American Journal of Biomedical Science & Research*, 8(1), 51-53. <https://doi.org/10.34297/AJBSR.2020.08.001237>
2. International Agency for Research on Cancer. (2024). Global Cancer Observatory. *Recuperado el 2 de Julio de 2024, de <https://gco.iarc.fr/>*.
3. rtve. (2023). Los tumores superan a las patologías cardiovasculares como primera causa de muerte en 2023 en España. *Recuperado el 2 de julio de 2024, de <https://www.rtve.es/noticias/20240626/tumores-superan-patologias-cardiovasculares-primer-causa-muerte-2023-espana/16163132.shtml>*.
4. Ahmad, B., Tian, C., Tang, J.-X., Dumbuya, J. S., Li, W., & Lu, J. (2024). Anticancer activities of natural abietic acid. *Frontiers in Pharmacology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1392203>
5. Ahmad, B., Khan, S., Liu, Y., Xue, M., Nabi, G., Kumar, S., Alshwmi, M., & Qarluq, A. W. (2020). *Molecular Mechanisms of Anticancer Activities of Puerarin*. *Cancer Management and Research*, Volume 12, 79-90. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S233567>
6. Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 83(3), 770-803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>
7. Hamulić, D., Stadler, M., Hering, S., Padrón, J. M., Bassett, R., Rivas, F., Loza-Mejía, M. A., Dea-Ayuela, M. A., & González-Cardenete, M. A. (2019). Synthesis and Biological Studies of (+)-Liquiditerpenic Acid A (Abietopinoic Acid) and Representative Analogues: SAR Studies. *Journal of Natural Products*, 82(4), 823-831. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00884>
8. González, M. A. (2014). Synthetic derivatives of aromatic abietane diterpenoids and their biological activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 87, 834-842. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.023>
9. González, M. A. (2015). Aromatic abietane diterpenoids: total syntheses and synthetic studies. *Tetrahedron*, 71(13), 1883-1908. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.01.058>

10. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. (2024). *¿Qué son los Objetivos de Desarrollo Sostenible?* Recuperado el 14 de mayo de 2024, de <https://www.undp.org/es/sustainable-development-goals>.
11. Alto Comisionado para la Agenda 2030. (2024). *Metas de los Objetivos de Desarrollo Sostenible*. Recuperado el 14 de mayo de 2024, de <https://www.mdsocialesa2030.gob.es/agenda2030/documentos/metas-ods.pdf>.
12. López-Álvarez, Ó., Zas, R., & Marey-Perez, M. (2023). Resin tapping: A review of the main factors modulating pine resin yield. *Industrial Crops and Products*, 202, 117105. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2023.117105>
13. Alvaro Picardo, A. C. A. R. (2019). Revista de las Resinas Naturales de Europa. *Tierra de Pinares*, Recuperado el 2 de Mayo de 2024, de https://www.incredibleforest.net/sites/default/files/resource/files/tierra_de_pinares1_bio_economyforum.pdf, 23-48.
14. Cunningham, A. P. (2009). Estado actual de la resinación en el mundo. *Plant Physiology*, 116, 1497-1504. Recuperado el 3 de junio de 2024, de https://www.academia.edu/4010228/Estado_actual_de_la_resinaci%C3%B3n_en_el_mundo.
15. Song, Z., Liang, Z., & Liu, X. (1995). Chemical characteristics of oleoresins from Chinese pine species. *Biochemical Systematics and Ecology*, 23(5), 517-522. [https://doi.org/10.1016/0305-1978\(95\)00042-S](https://doi.org/10.1016/0305-1978(95)00042-S)
16. Bambang Wiyono, Sanro Tachibana, & Djaban Tinambunan. (2005). Chemical Composition of Indonesian Pinus merkusii Turpentine Oils, Gum Oleoresins and Rosins from Sumatra and Java. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 9(1), 7-14. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2006.7.14>
17. Arrabal, C., Cortijo, M., de Simón, B. F., García-Vallejo, M. C., & Cadahía, E. (2002). Pinus pinaster Oleoresin in Plus Trees. *Holzforschung*, 56(3), 261-266. <https://doi.org/10.1515/HF.2002.043>
18. Ulusu, N. N., Ercil, D., Sakar, M. K., & Tezcan, E. F. (2002). Abietic acid inhibits lipoxygenase activity. *Phytotherapy Research*, 16(1), 88-90. <https://doi.org/10.1002/ptr.983>
19. Takahashi, N., Kawada, T., Goto, T., Kim, C.-S., Taimatsu, A., Egawa, K., Yamamoto, T., Jisaka, M., Nishimura, K., Yokota, K., Yu, R., & Fushiki, T. (2003). Abietic acid activates peroxisome

- proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) in RAW264.7 macrophages and 3T3-L1 adipocytes to regulate gene expression involved in inflammation and lipid metabolism. *FEBS Letters*, 550(1-3), 190-194. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(03\)00859-7](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(03)00859-7)
20. Talevi, A., Cravero, M. S., Castro, E. A., & Bruno-Blanch, L. E. (2007). Discovery of anticonvulsant activity of abietic acid through application of linear discriminant analysis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(6), 1684-1690. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.12.098>
21. González, M. A., Correa-Royero, J., Agudelo, L., Mesa, A., & Betancur-Galvis, L. (2009). Synthesis and biological evaluation of abietic acid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(6), 2468-2472. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.01.014>
22. González, M. A., Pérez-Guaita, D., Correa-Royero, J., Zapata, B., Agudelo, L., Mesa-Arango, A., & Betancur-Galvis, L. (2010). Synthesis and biological evaluation of dehydroabietic acid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(2), 811-816. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.10.010>
23. Hao, M., Xu, J., Wen, H., Du, J., Zhang, S., Lv, M., & Xu, H. (2022). Recent Advances on Biological Activities and Structural Modifications of Dehydroabietic Acid. *Toxins*, 14(9), 632. <https://doi.org/10.3390/toxins14090632>
24. Costa, M. S., Rego, A., Ramos, V., Afonso, T. B., Freitas, S., Preto, M., Lopes, V., Vasconcelos, V., Magalhães, C., & Leão, P. N. (2016). The conifer biomarkers dehydroabietic and abietic acids are widespread in Cyanobacteria. *Scientific Reports*, 6(1), 23436. <https://doi.org/10.1038/srep23436>
25. Tagat, J. R., Nazareno, D. V., Puar, M. S., McCombie, S. W., & Ganguly, A. K. (1994). Synthesis and anti-herpes activity of some a-ring functionalized dehydroabietane derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 4(9), 1101-1104. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)80236-5](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)80236-5)
26. Kim, W.-J., Kang, H.-G., & Kim, S.-J. (2021). Dehydroabietic acid inhibits the gastric cancer cell growth via induced apoptosis and cell cycle arrest. *Molecular & Cellular Toxicology*, 17(2), 133-139. <https://doi.org/10.1007/s13273-021-00118-9>
27. Jokinen, J. J., & Sipponen, A. (2016). Refined Spruce Resin to Treat Chronic Wounds: Rebirth of an Old Folkloristic Therapy. *Advances in Wound Care*, 5(5), 198-207. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0492>

28. González, M. A. (2015). Aromatic abietane diterpenoids: their biological activity and synthesis. *Natural Product Reports*, 32(5), 684-704. <https://doi.org/10.1039/C4NP00110A>
29. SEPULVEDA, B., ASTUDILLO, L., RODRIGUEZ, J., YANEZ, T., THEODULOZ, C., & SCHMEDAHIRSCHMANN, G. (2005). Gastroprotective and cytotoxic effect of dehydroabietic acid derivatives. *Pharmacological Research*, 52(5), 429-437. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2005.06.004>
30. Tolmacheva, I. A., Tarantin, A. V., Boteva, A. A., Anikina, L. V., Vikharev, Yu. B., Grishko, V. V., & Tolstikov, A. G. (2006). Synthesis and biological activity of nitrogen-containing derivatives of methyl dehydroabietate. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 40(9), 489-493. <https://doi.org/10.1007/s11094-006-0161-0>
31. Duan, W.-G., Li, X.-R., Mo, Q.-J., Huang, J.-X., Cen, B., Xu, X.-T., & Lei, F.-H. (2011). Synthesis and herbicidal activity of 5-dehydroabietyl-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Holzforschung*, 65(2). <https://doi.org/10.1515/hf.2011.016>
32. Helfenstein, A., Vahermo, M., Nawrot, D. A., Demirci, F., İşcan, G., Krogerus, S., Yli-Kauhaluoma, J., Moreira, V. M., & Tammela, P. (2017). Antibacterial profiling of abietane-type diterpenoids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25(1), 132-137. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.10.019>
33. Robert, J. A., Madilao, L. L., White, R., Yanchuk, A., King, J., & Bohlmann, J. (2010). Terpenoid metabolite profiling in Sitka spruce identifies association of dehydroabietic acid, (+)-3-carene, and terpinolene with resistance against white pine weevil. *Botany*, 88(9), 810-820. <https://doi.org/10.1139/B10-049>
34. Oh, H.-W., Yun, C.-S., Jeon, J. H., Kim, J.-A., Park, D.-S., Ryu, H. W., Oh, S.-R., Song, H.-H., Shin, Y., Jung, C. S., & Shin, S. W. (2017). Conifer Diterpene Resin Acids Disrupt Juvenile Hormone-Mediated Endocrine Regulation in the Indian Meal Moth *Plodia interpunctella*. *Journal of Chemical Ecology*, 43(7), 703-711. <https://doi.org/10.1007/s10886-017-0861-9>
35. Rao, X., Song, Z., Han, Z., & Jiang, Z. (2009). Synthesis and insect attractant activity of fluorine-containing *Pinus* diterpenic amides and imines. *Natural Product Research*, 23(9), 851-860. <https://doi.org/10.1080/14786410802155954>
36. Xin, C., Zhang, Y., Bao, M., Yu, C., Hou, K., & Wang, Z. (2022). Novel carrier-free, charge-reversal and DNA-affinity nanodrugs for synergistic cascade cancer chemo-chemodynamic

- therapy. *Journal of Colloid and Interface Science*, *606*, 1488-1508.
<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.08.121>
37. Huang, X., Liu, J., Zhao, B., Bai, Y., Peng, Z., Zhou, J., Wang, C., Zhao, X., Han, S., & Zhang, C. (2022). One-step Synthesis of Biomass-Based Carbon Dots for Detection of Metal Ions and Cell Imaging. *Frontiers in Energy Research*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fenrg.2022.871617>
38. Singh, A. K., & Chandra, R. (2019). Pollutants released from the pulp paper industry: Aquatic toxicity and their health hazards. *Aquatic Toxicology*, *211*, 202-216.
<https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2019.04.007>
39. Pandelides, Z., Guchardi, J., & Holdway, D. (2014). Dehydroabiatic acid (DHAA) alters metabolic enzyme activity and the effects of 17 β -estradiol in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *101*, 168-176.
<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.11.027>
40. Van Uden, W., & Pras, N. (1993). *Callitris spp. (Cypress Pine): In Vivo and In Vitro Accumulation of Podophyllotoxin and Other Secondary Metabolites* (pp. 92-106).
https://doi.org/10.1007/978-3-642-58062-8_7
41. Gough, L. J. (1968). Callitrisic acid: A new diterpenoid. *Tetrahedron Letters*, *9*(3), 295-298.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)98748-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)98748-9)
42. Carman, R., & Deeth, H. (1967). Diterpenoids. XIV. 4-Epidehydroabiatic acid from the oleoresin of *Callitris columellaris* F. Muell. *Australian Journal of Chemistry*, *20*(12), 2789.
<https://doi.org/10.1071/CH9672789>
43. Stadler, M., Padrón, J., & González-Cardenete, M. (2017). Antiproliferative Activity and Effect on GABAA Receptors of Callitrisic Acid Derivatives. *Planta Medica International Open*, *4*(03), e89-e92. <https://doi.org/10.1055/s-0043-119889>
44. Neff, C., Bellot, F., Waern, J.-B., Lambert, F., Brandel, J., Serratrice, G., Gaboriau, F., & Policar, C. (2012). Glycosiderophores: Synthesis of tris-hydroxamate siderophores based on a galactose or glycerol central scaffold, Fe(III) complexation studies. *Journal of Inorganic Biochemistry*, *112*, 59-67. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.02.030>
45. Codd, R. (2008). Traversing the coordination chemistry and chemical biology of hydroxamic acids. *Coordination Chemistry Reviews*, *252*(12-14), 1387-1408.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.08.001>

46. Griffith, D. M., Szócs, B., Keogh, T., Suponitsky, K. Yu., Farkas, E., Buglyó, P., & Marmion, C. J. (2011). Suberoylanilide hydroxamic acid, a potent histone deacetylase inhibitor; its X-ray crystal structure and solid state and solution studies of its Zn(II), Ni(II), Cu(II) and Fe(III) complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105(6), 763-769. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.03.003>
47. Locock, K. E. S., Yamamoto, I., Tran, P., Hanrahan, J. R., Chebib, M., Johnston, G. A. R., & Allan, R. D. (2013). γ -Aminobutyric Acid(C) (GABA_c) Selective Antagonists Derived from the Bioisosteric Modification of 4-Aminocyclopent-1-enecarboxylic Acid: Amides and Hydroxamates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(13), 5626-5630. <https://doi.org/10.1021/jm4006548>
48. Flipo, M., Charton, J., Hocine, A., Dassonneville, S., Deprez, B., & Deprez-Poulain, R. (2009). Hydroxamates: Relationships between Structure and Plasma Stability. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(21), 6790-6802. <https://doi.org/10.1021/jm900648x>
49. Kelly, J. M., Taylor, M. C., Horn, D., Loza, E., Kalvinsh, I., & Björkling, F. (2012). Inhibitors of human histone deacetylase with potent activity against the African trypanosome *Trypanosoma brucei*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(5), 1886-1890. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.01.072>
50. Huang, C.-Y., Chi, L.-L., Huang, W.-J., Chen, Y.-W., Chen, W.-J., Kuo, Y.-C., Yuan, C. M., & Chen, C.-N. (2012). Growth Stimulating Effect on Queen Bee Larvae of Histone Deacetylase Inhibitors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(24), 6139-6149. <https://doi.org/10.1021/jf300815b>
51. Chen, X., Wang, L., Du, Y., Wu, Y., Jia, X., Yang, Y., & Hong, B. (2011). Design, Synthesis and Biological Evaluation of Hydroxamic Acid Derivatives as Potential High Density Lipoprotein (HDL) Receptor CLA-1 Up-Regulating Agents. *Molecules*, 16(11), 9178-9193. <https://doi.org/10.3390/molecules16119178>
52. Liu, Y.-H., Liang, W.-L., Lee, C.-C., Tsai, Y.-F., & Hou, W.-C. (2011). Antioxidant and semicarbazide-sensitive amine oxidase inhibitory activities of glucuronic acid hydroxamate. *Food Chemistry*, 129(2), 423-428. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.04.094>
53. Končić, M. Z., Barbarić, M., Perković, I., & Zorc, B. (2011). Antiradical, Chelating and Antioxidant Activities of Hydroxamic Acids and Hydroxyureas. *Molecules*, 16(8), 6232-6242. <https://doi.org/10.3390/molecules16086232>

54. Fass, D. M., Shah, R., Ghosh, B., Hennig, K., Norton, S., Zhao, W.-N., Reis, S. A., Klein, P. S., Mazitschek, R., Maglathlin, R. L., Lewis, T. A., & Haggarty, S. J. (2011). Short-Chain HDAC Inhibitors Differentially Affect Vertebrate Development and Neuronal Chromatin. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2(1), 39-42. <https://doi.org/10.1021/ml1001954>
55. Locock, K. E. S., Yamamoto, I., Tran, P., Hanrahan, J. R., Chebib, M., Johnston, G. A. R., & Allan, R. D. (2013). γ -Aminobutyric Acid(C) (GABA_c) Selective Antagonists Derived from the Bioisosteric Modification of 4-Aminocyclopent-1-enecarboxylic Acid: Amides and Hydroxamates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(13), 5626-5630. <https://doi.org/10.1021/jm4006548>
56. Yu, C.-W., Chang, P.-T., Hsin, L.-W., & Chern, J.-W. (2013). Quinazolin-4-one Derivatives as Selective Histone Deacetylase-6 Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(17), 6775-6791. <https://doi.org/10.1021/jm400564j>
57. Behrendt, C. T., Kunfermann, A., Illarionova, V., Matheussen, A., Pein, M. K., Gräwert, T., Kaiser, J., Bacher, A., Eisenreich, W., Illarionov, B., Fischer, M., Maes, L., Groll, M., & Kurz, T. (2011). Reverse Fosmidomycin Derivatives against the Antimalarial Drug Target IspC (Dxr). *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(19), 6796-6802. <https://doi.org/10.1021/jm200694q>
58. Paris, M., Porcelloni, M., Binaschi, M., & Fattori, D. (2008). Histone Deacetylase Inhibitors: From Bench to Clinic. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(6), 1505-1529. <https://doi.org/10.1021/jm7011408>
59. Supuran, C. T., Carta, F., & Scozzafava, A. (2013). Metalloenzyme inhibitors for the treatment of Gram-negative bacterial infections: a patent review (2009 – 2012). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 23(7), 777-788. <https://doi.org/10.1517/13543776.2013.777042>
60. National Cancer Institute. (2024). *Vorinostat NCI Drug Dictionary*. Recuperado el 8 de marzo de 2024, de <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/vorinostat>.
61. Schobert, R., & Biersack, B. (2017). Multimodal HDAC Inhibitors with Improved Anticancer Activity. *Current Cancer Drug Targets*, 18(1), 39-56. <https://doi.org/10.2174/1568009617666170206102613>
62. National Cancers Institute. (2024). *Belinostat NCI Drug Dictionary*. Recuperado el 8 de marzo de 2024, de <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/belinostat>.

63. National Cancers Institute. (2024). *Panobinostat NCI Drug Dictionary*. Recuperado el 8 de marzo de 2024, de <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/panobinostat-lactate>.
64. Tak, W. Y., Ryoo, B.-Y., Lim, H. Y., Kim, D.-Y., Okusaka, T., Ikeda, M., Hidaka, H., Yeon, J.-E., Mizukoshi, E., Morimoto, M., Lee, M.-A., Yasui, K., Kawaguchi, Y., Heo, J., Morita, S., Kim, T.-Y., Furuse, J., Katayama, K., Aramaki, T., ... Kudo, M. (2018). Phase I/II study of first-line combination therapy with sorafenib plus resminostat, an oral HDAC inhibitor, versus sorafenib monotherapy for advanced hepatocellular carcinoma in east Asian patients. *Investigational New Drugs*, 36(6), 1072-1084. <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0658-x>
65. Drugbank. (2024). *Pracinostat Drugbank*. Recuperado el 8 de marzo de 2024, de <https://go.drugbank.com/drugs/DB05223>.
66. Mottamal, M., Zheng, S., Huang, T., & Wang, G. (2015). Histone Deacetylase Inhibitors in Clinical Studies as Templates for New Anticancer Agents. *Molecules*, 20(3), 3898-3941. <https://doi.org/10.3390/molecules20033898>
67. ClinicalTrials. (2024). *Clinical study to evaluate the efficacy and safety of givinostat in ambulant patients with duchenne muscular dystrophy*. Recuperado el 8 de marzo de 2024, de <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02851797>.
68. Evens, A. M., Balasubramanian, S., Vose, J. M., Harb, W., Gordon, L. I., Langdon, R., Sprague, J., Sirisawad, M., Mani, C., Yue, J., Luan, Y., Horton, S., Graef, T., & Bartlett, N. L. (2016). A Phase I/II Multicenter, Open-Label Study of the Oral Histone Deacetylase Inhibitor Abexinostat in Relapsed/Refractory Lymphoma. *Clinical Cancer Research*, 22(5), 1059-1066. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0624>
69. ClinicalTrials. (2024). *Safety Study of the Histone Deacetylase Inhibitor, CHR-3996, in Patients With Advanced Solid Tumours*. Recuperado el 8 de marzo de 2024, de <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00697879>.
70. Galloway, T. J., Wirth, L. J., Colevas, A. D., Gilbert, J., Bauman, J. E., Saba, N. F., Raben, D., Mehra, R., Ma, A. W., Atoyán, R., Wang, J., Burtness, B., & Jimeno, A. (2015). A Phase I Study of CUDC-101, a Multitarget Inhibitor of HDACs, EGFR, and HER2, in Combination with Chemoradiation in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 21(7), 1566-1573. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2820>

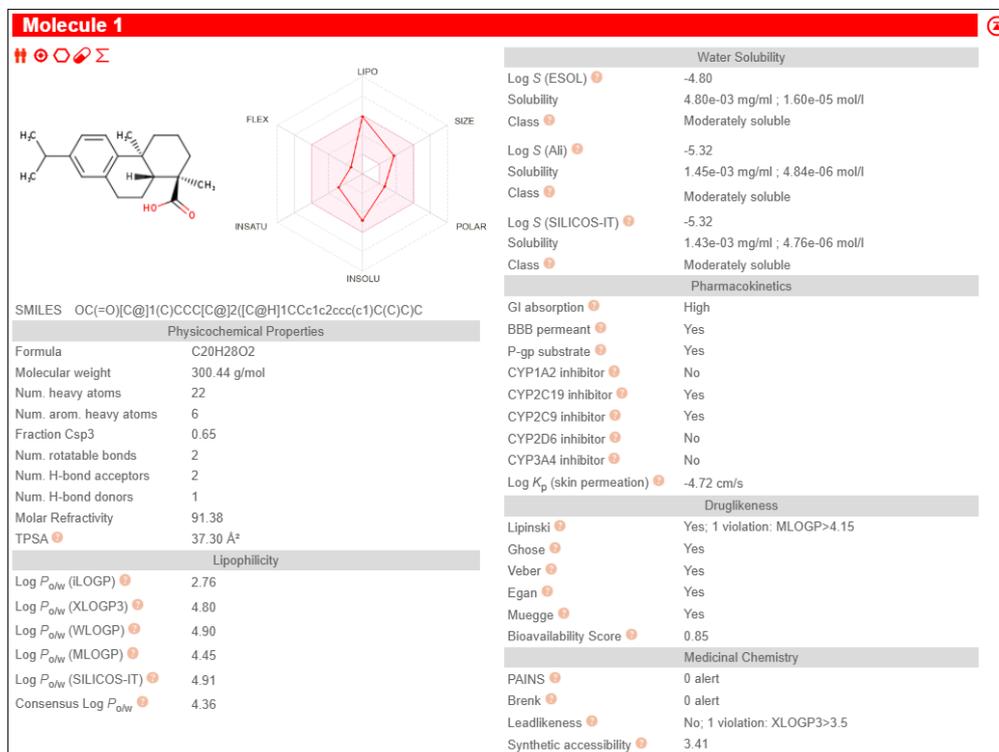
71. Sun, S., Zhang, Y., Zheng, J., Duan, B., Cui, J., Chen, Y., Deng, W., Ye, B., Liu, L., Chen, Y., Du, J., & Gu, L. (2018). HDAC6 inhibitor TST strengthens the antiproliferative effects of PI3K/mTOR inhibitor BEZ235 in breast cancer cells via suppressing RTK activation. *Cell Death & Disease*, 9(9), 929. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0931-0>
72. Grassadonia, A., Cioffi, P., Simiele, F., Iezzi, L., Zilli, M., & Natoli, C. (2013). Role of Hydroxamate-Based Histone Deacetylase Inhibitors (Hb-HDACIs) in the Treatment of Solid Malignancies. *Cancers*, 5(4), 919-942. <https://doi.org/10.3390/cancers5030919>
73. Kharitonov, Yu. V., Antipova, V. I., Marenina, M. K., Meshkova, Yu. V., Tolstikova, T. G., & Shults, E. E. (2023). Synthetic Transformations of Higher Terpenoids. 43. Synthesis and Cytotoxic Properties of New Lambertianic Acid Derivatives at the Carboxylic Group. *Chemistry of Natural Compounds*, 59(6), 1109-1121. <https://doi.org/10.1007/s10600-023-04206-1>
74. Wiemann, J., Heller, L., Perl, V., Kluge, R., Ströhl, D., & Csuk, R. (2015). Betulinic acid derived hydroxamates and betulin derived carbamates are interesting scaffolds for the synthesis of novel cytotoxic compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 106, 194-210. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.10.043>
75. Mai, A., Massa, S., Ragno, R., Esposito, M., Sbardella, G., Nocca, G., Scatena, R., Jesacher, F., Loidl, P., & Brosch, G. (2002). Binding Mode Analysis of 3-(4-Benzoyl-1-methyl-1H-2-pyrrolyl)-N-hydroxy-2-propenamide: A New Synthetic Histone Deacetylase Inhibitor Inducing Histone Hyperacetylation, Growth Inhibition, and Terminal Cell Differentiation. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(9), 1778-1784. <https://doi.org/10.1021/jm011088+>
76. Appendino, G., Minassi, A., Morello, A. S., De Petrocellis, L., & Di Marzo, V. (2002). N - Acylvanillamides: Development of an Expedient Synthesis and Discovery of New Acyl Templates for Powerful Activation of the Vanilloid Receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(17), 3739-3745. <https://doi.org/10.1021/jm020844o>
77. Harusawa, S., & Shioiri, T. (2016). Diethyl phosphorocyanidate (DEPC): a versatile reagent for organic synthesis. *Tetrahedron*, 72(50), 8125-8200. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.09.070>
78. Minassi, A., Rogati, F., Cruz, C., Prados, M. E., Galera, N., Jinéñez, C., Appendino, G., Bellido, M. L., Calzado, M. A., Caprioglio, D., & Muñoz, E. (2018). Triterpenoid Hydroxamates as HIF Prolyl Hydrolase Inhibitors. *Journal of Natural Products*, 81(10), 2235-2243. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00514>

79. González, M. A., & Zaragoza, R. J. (2014). Semisynthesis of the Antiviral Abietane Diterpenoid Jiadifenoic Acid C from Callitrisic Acid (4-Epidehydroabietic Acid) Isolated from Sandarac Resin. *Journal of Natural Products*, 77(9), 2114-2117. <https://doi.org/10.1021/np500569y>
80. Bardyshev, I. I. (1999). Diterpenoid Carboxylic Acid Anhydrides of the Abietane, Pimarane, and Isopimarane Series. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 35(1), 41-55. <https://doi.org/10.1002/chin.199950183>
81. Kharitonov, Yu. V., Antipova, V. I., Marenina, M. K., Meshkova, Yu. V., Tolstikova, T. G., & Shults, E. E. (2023). Synthetic Transformations of Higher Terpenoids. 43. Synthesis and Cytotoxic Properties of New Lambertianic Acid Derivatives at the Carboxylic Group. *Chemistry of Natural Compounds*, 59(6), 1109-1121. <https://doi.org/10.1007/s10600-023-04206-1>
82. Wiemann, J., Heller, L., Perl, V., Kluge, R., Ströhl, D., & Csuk, R. (2015). Betulinic acid derived hydroxamates and betulin derived carbamates are interesting scaffolds for the synthesis of novel cytotoxic compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 106, 194-210. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.10.043>

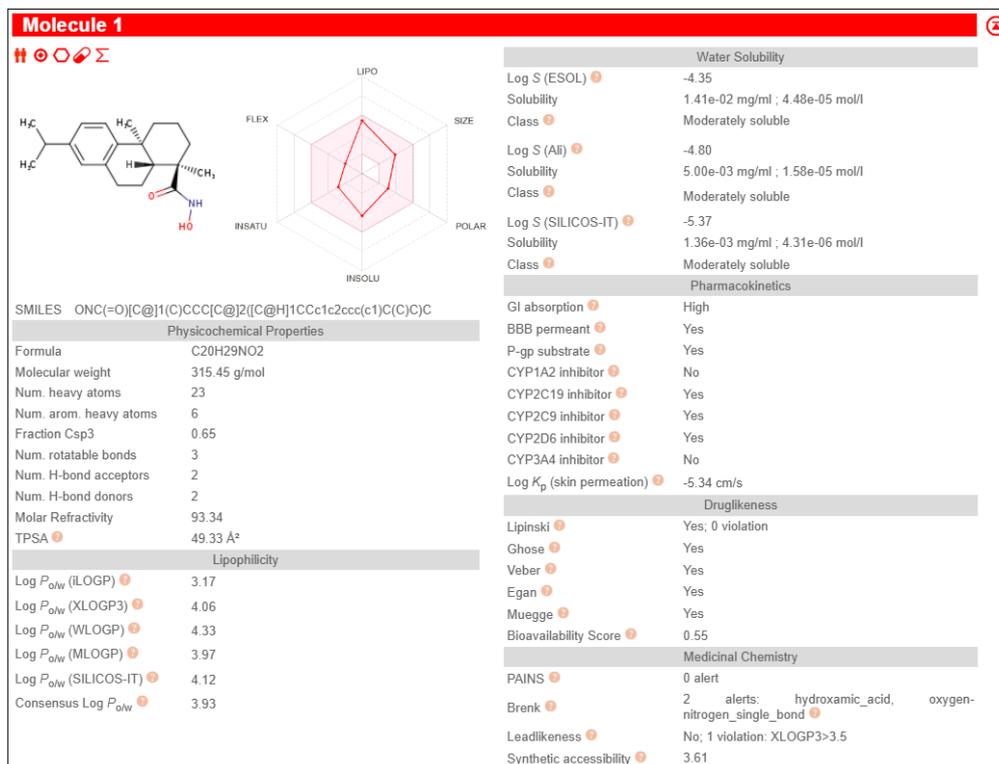
DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

ANEXO

Anexo 1. Parámetros ADME del ácido deshidroabiético (DHA).

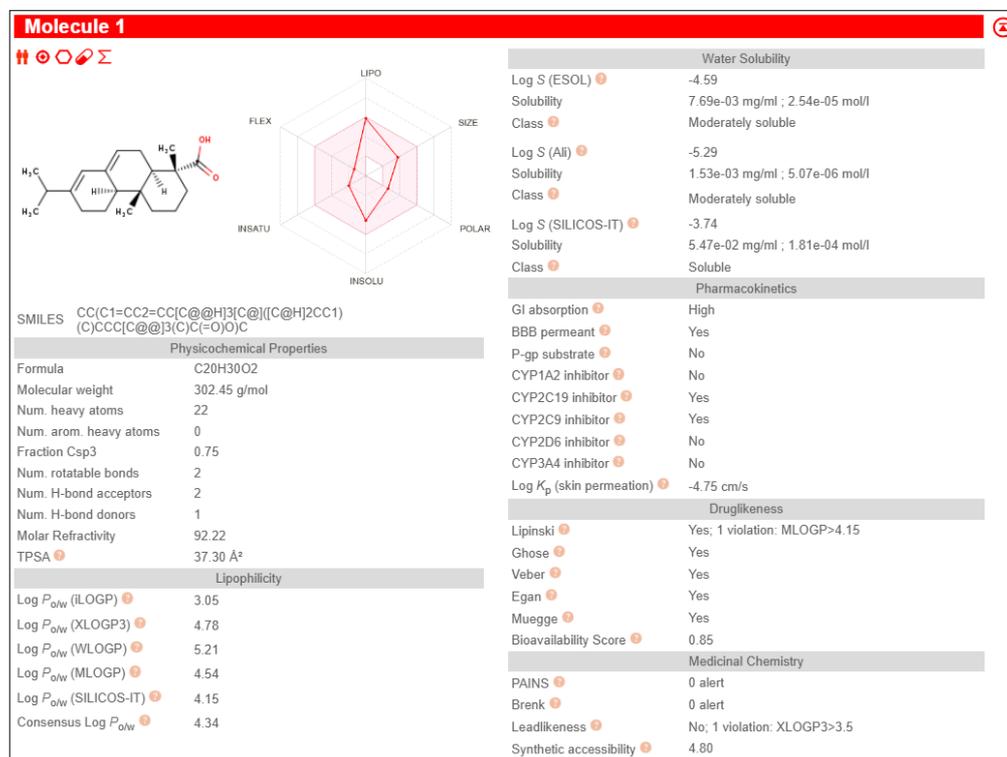


Anexo 2. Parámetros ADME del ácido deshidroabietohidroxámico.

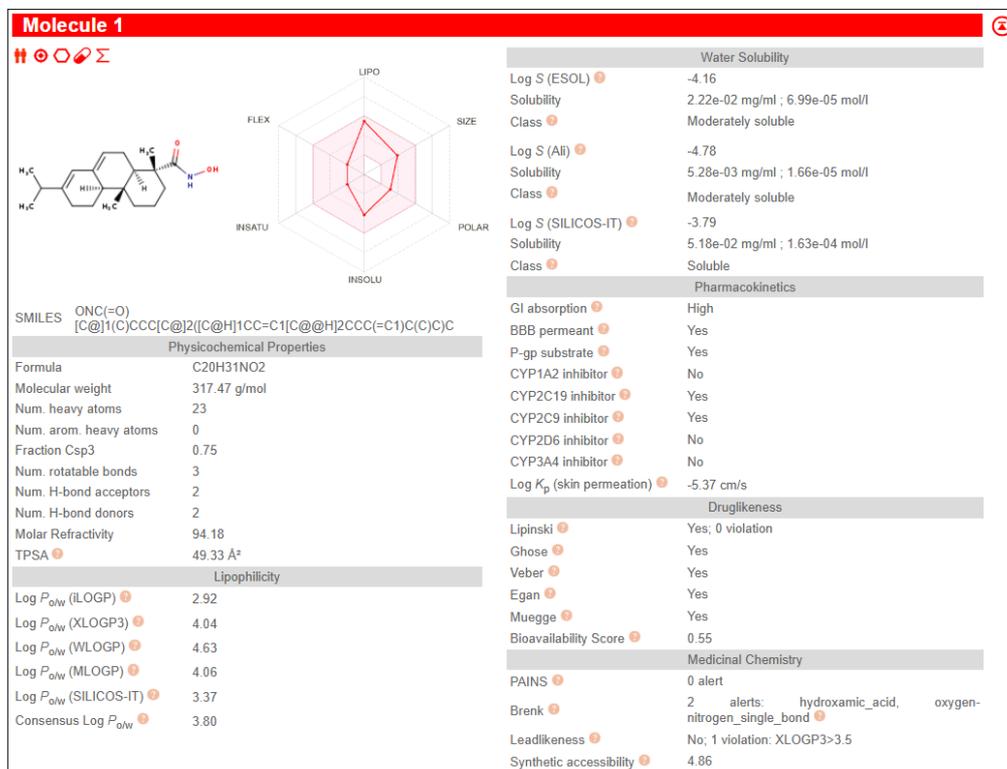


DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

Anexo 3. Parámetros ADME del ácido abiético (AA).

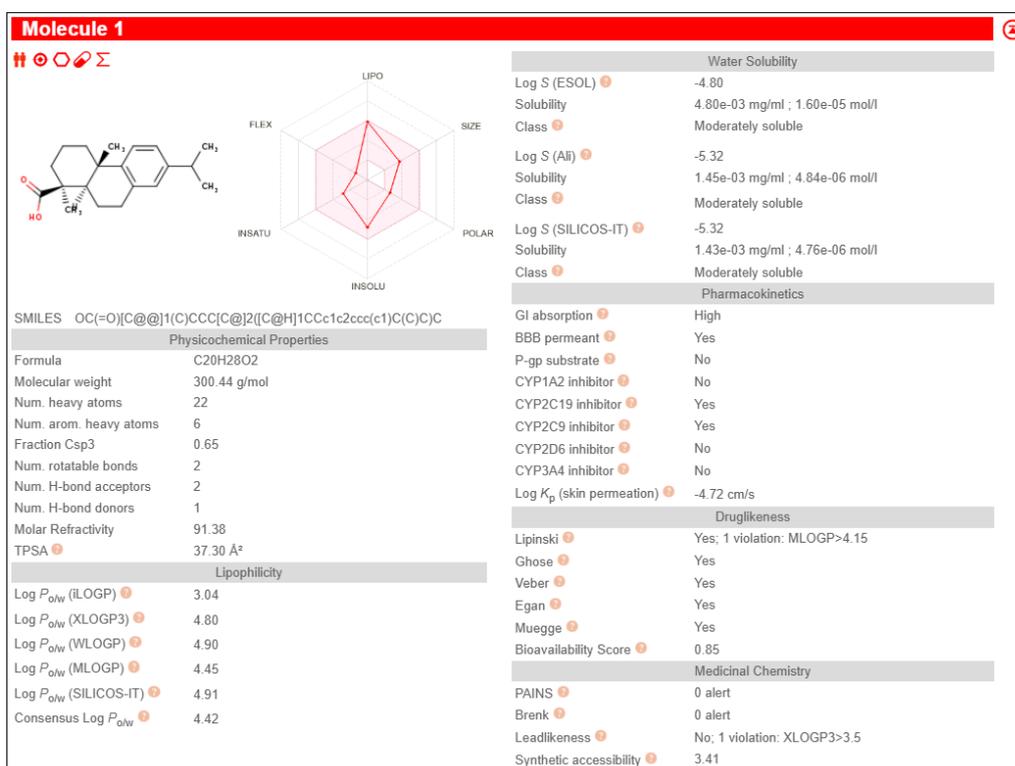


Anexo 4. Parámetros ADME del ácido abietohidroxámico.

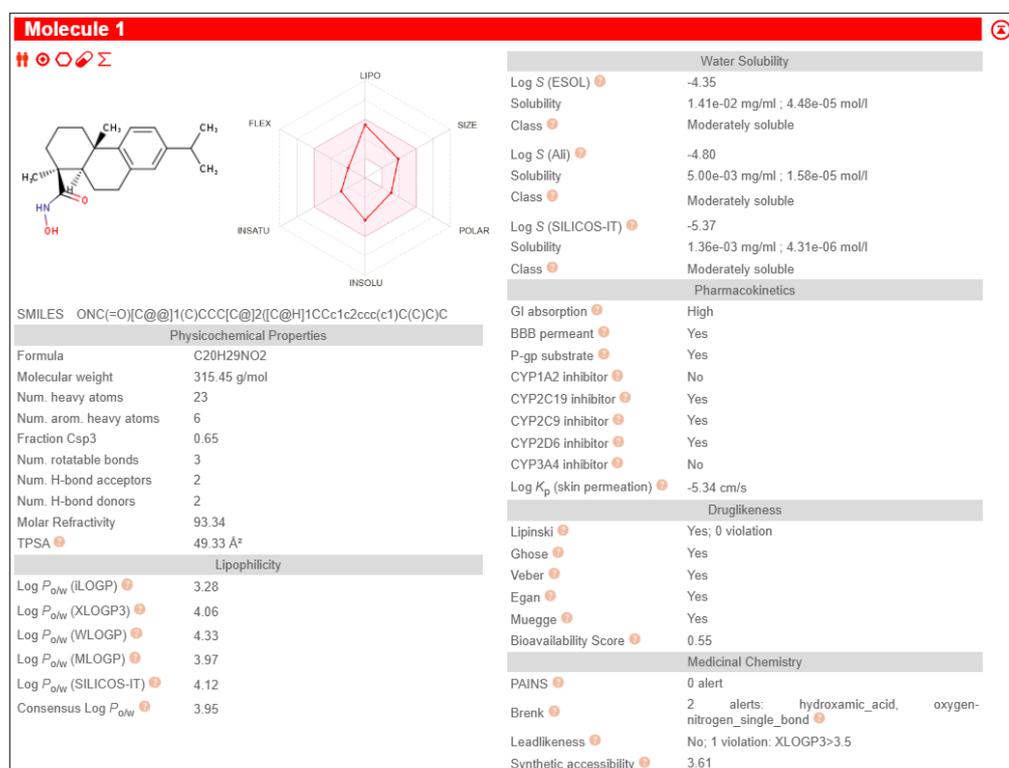


DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

Anexo 5. Parámetros ADME del ácido callitrísico (AC).

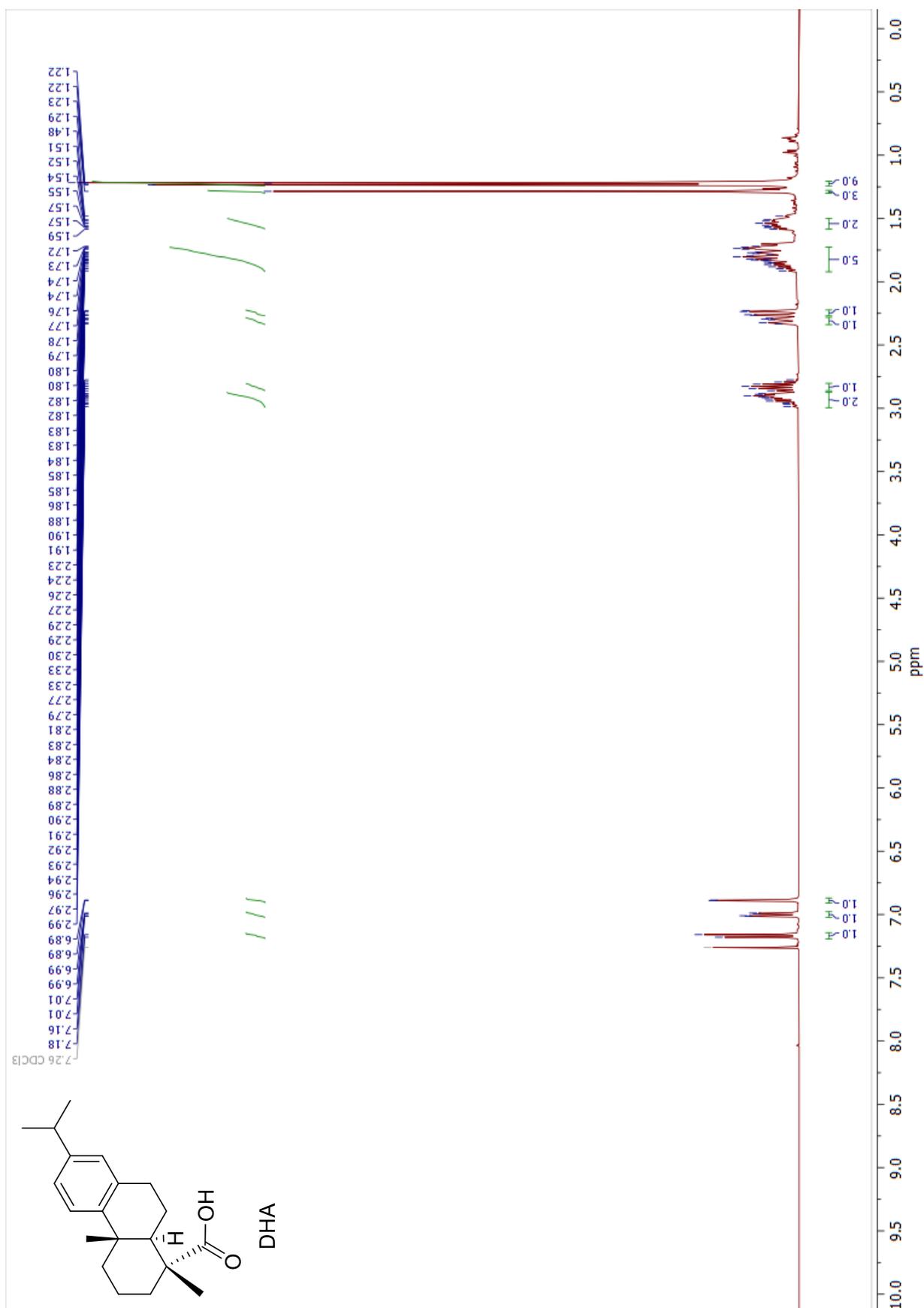


Anexo 6. Parámetros ADME del ácido callitrisohidroxámico.

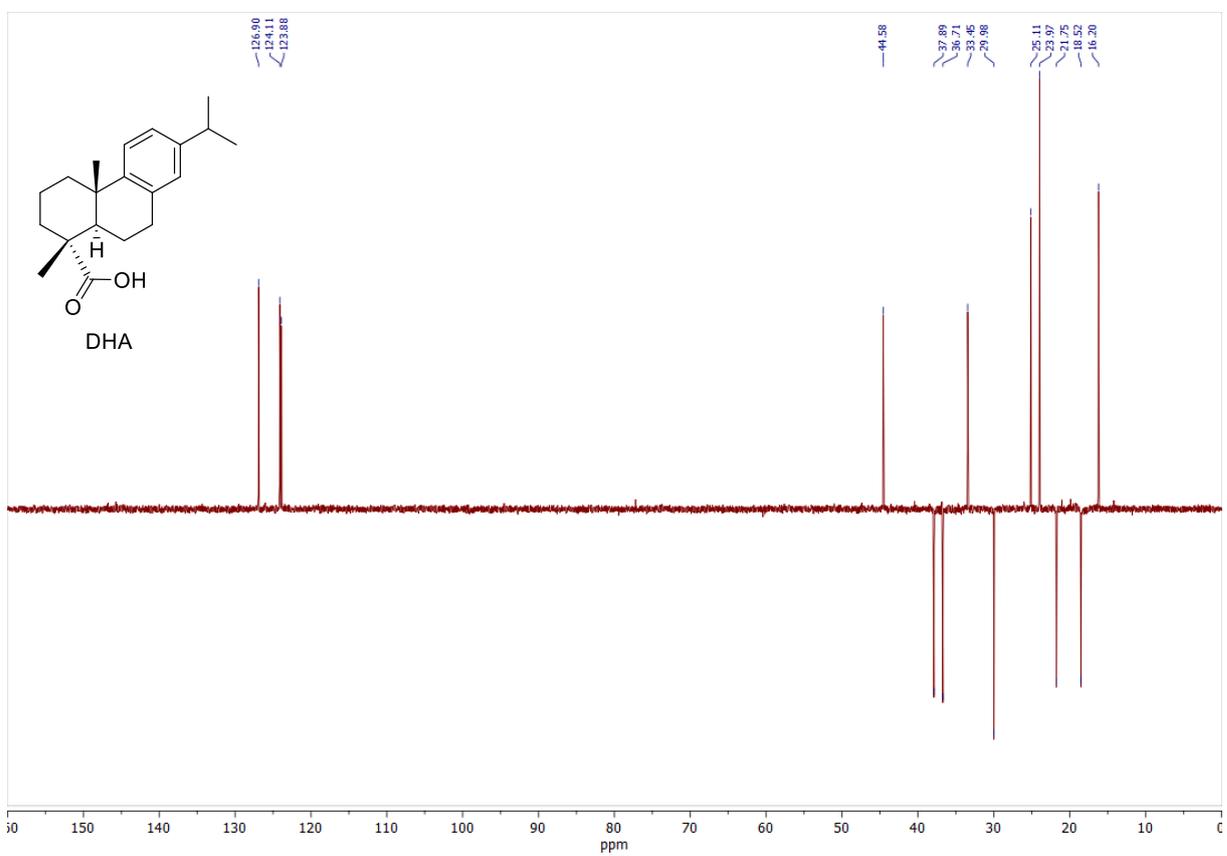
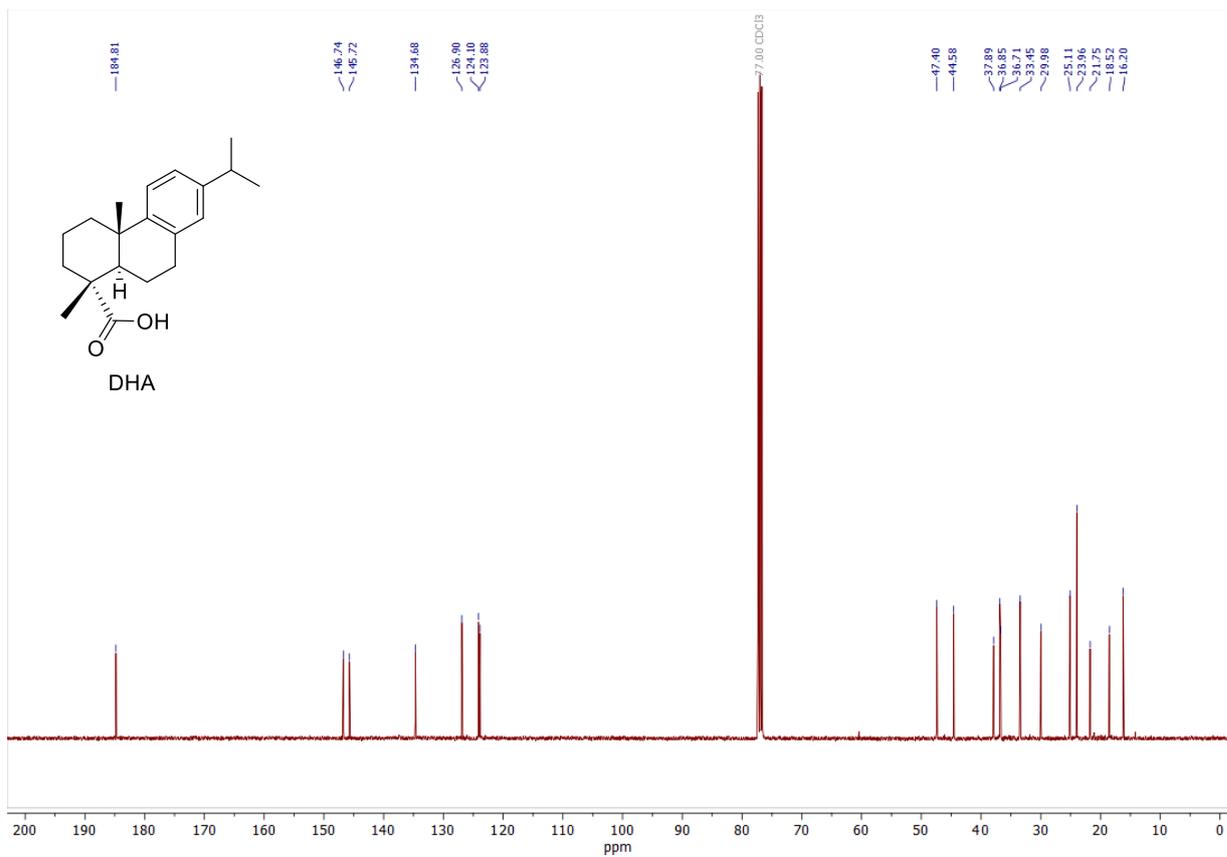


DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

Anexo 7. RMN ^1H , ^{13}C y DEPT del ácido deshidroabiético (DHA). Equipo 400 MHz.

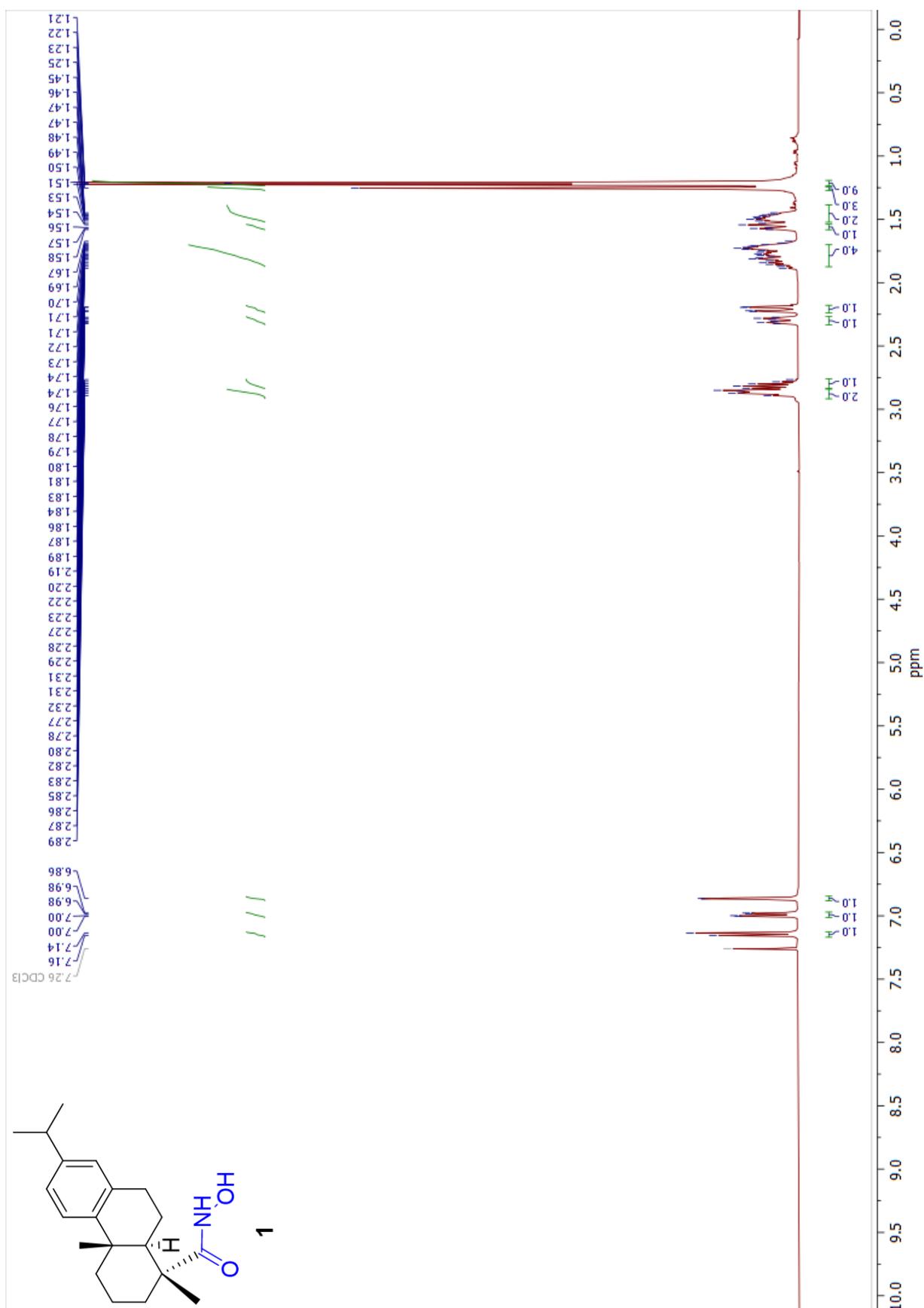


DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

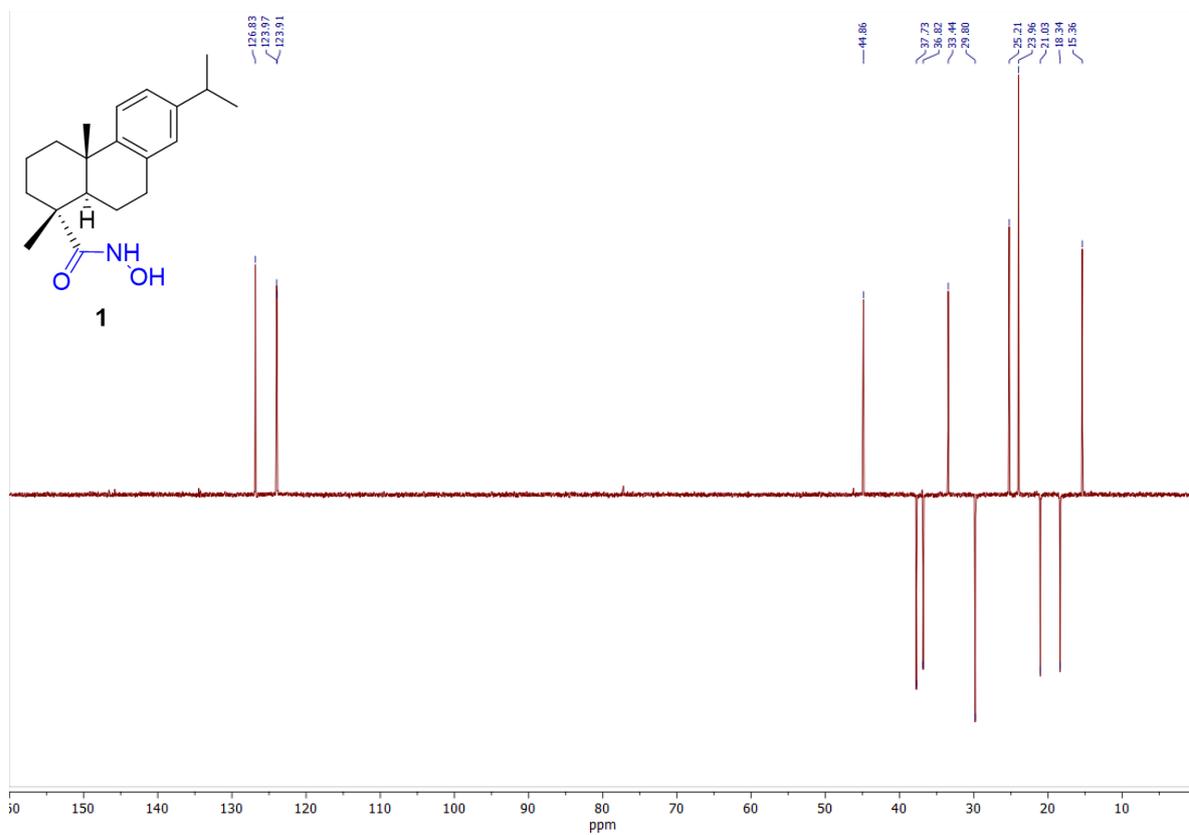
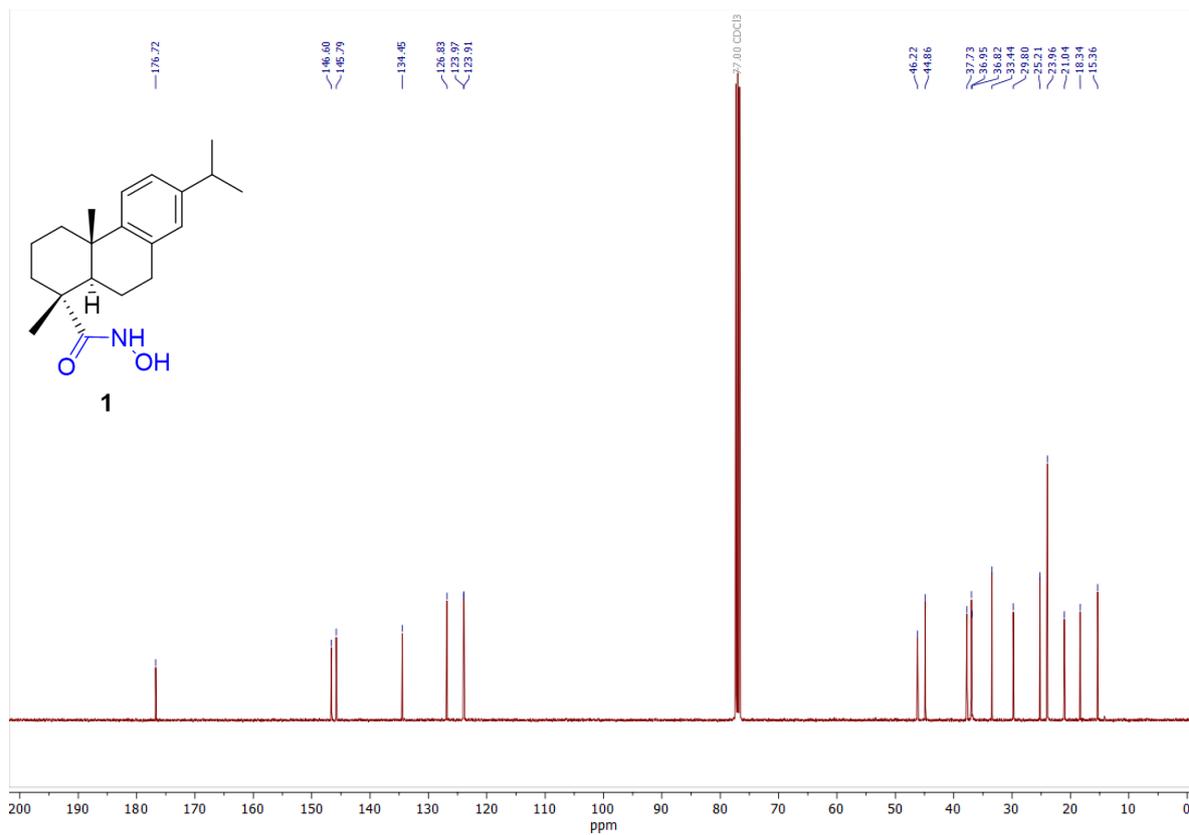


DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

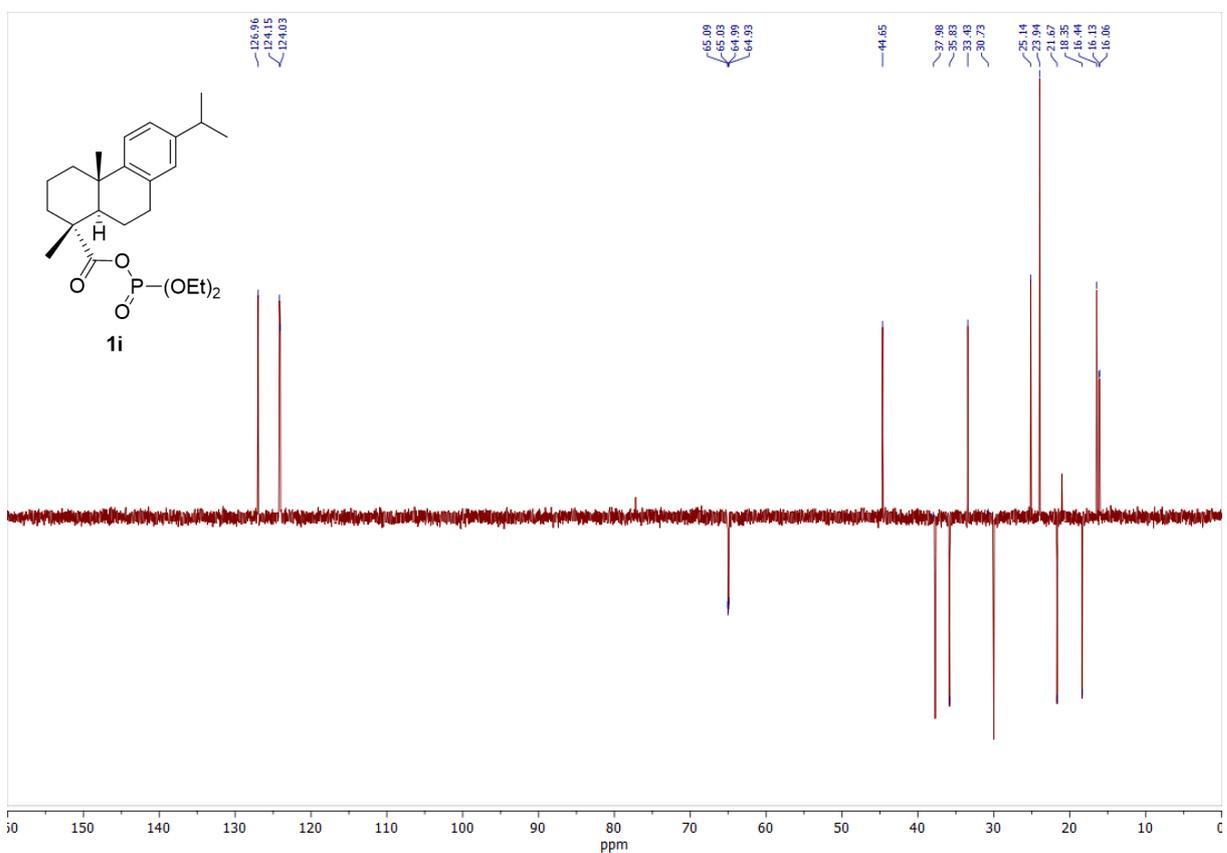
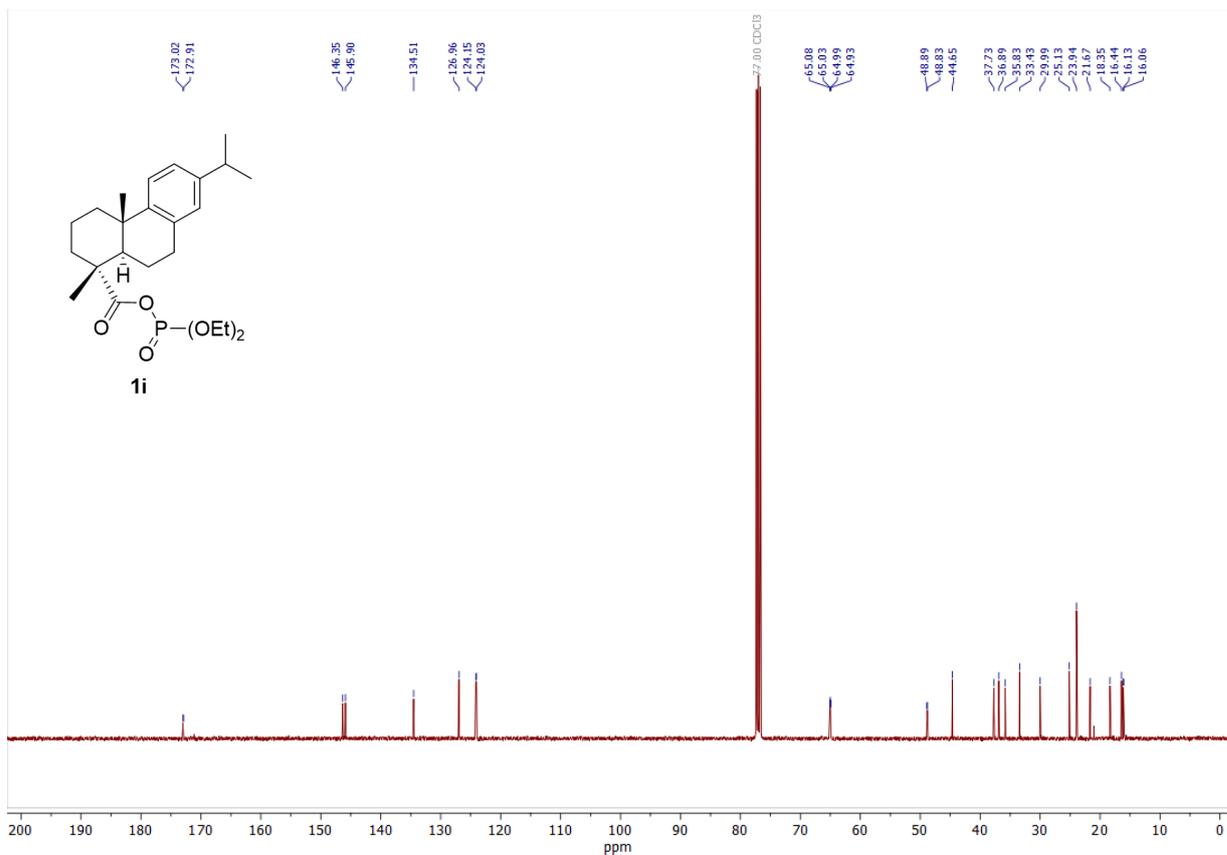
Anexo 8. RMN ^1H , ^{13}C y DEPT del ácido deshidroabietohidroxámico 1. Equipo 400 MHz.



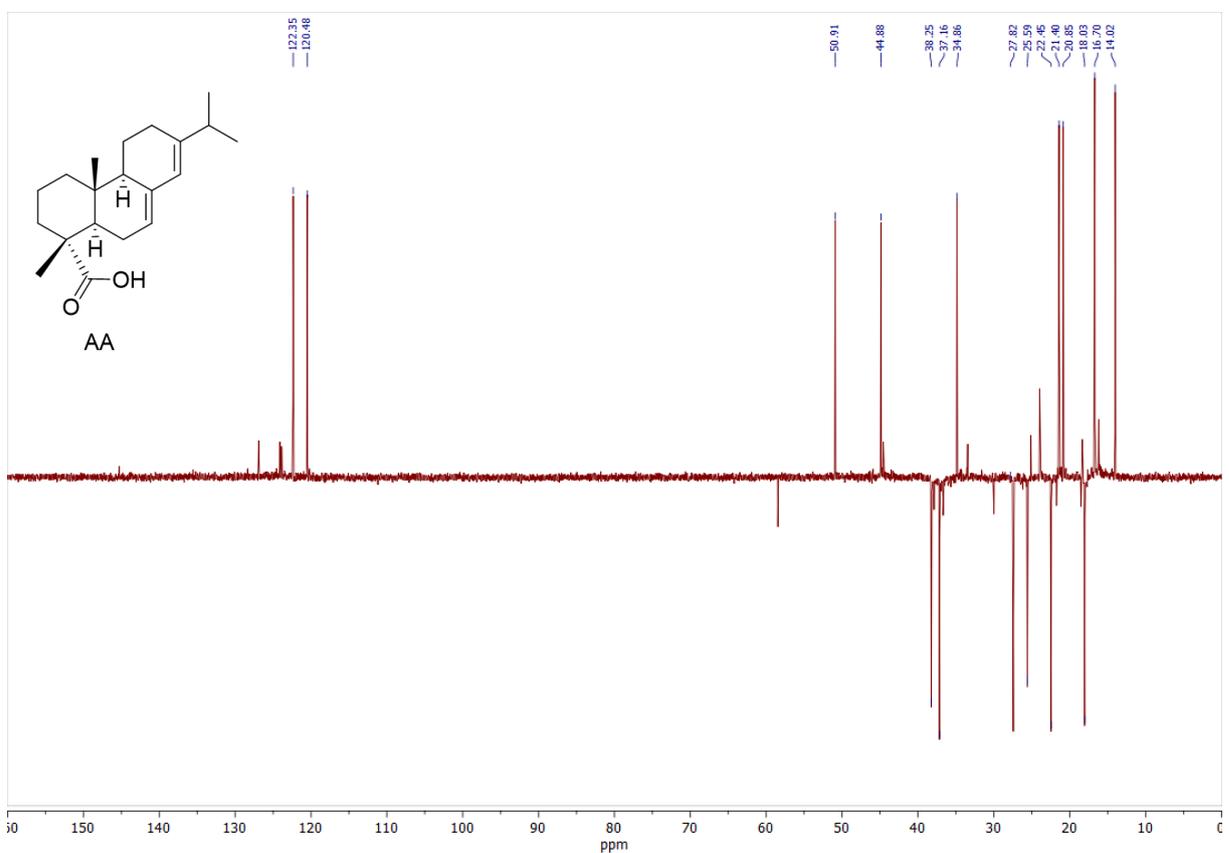
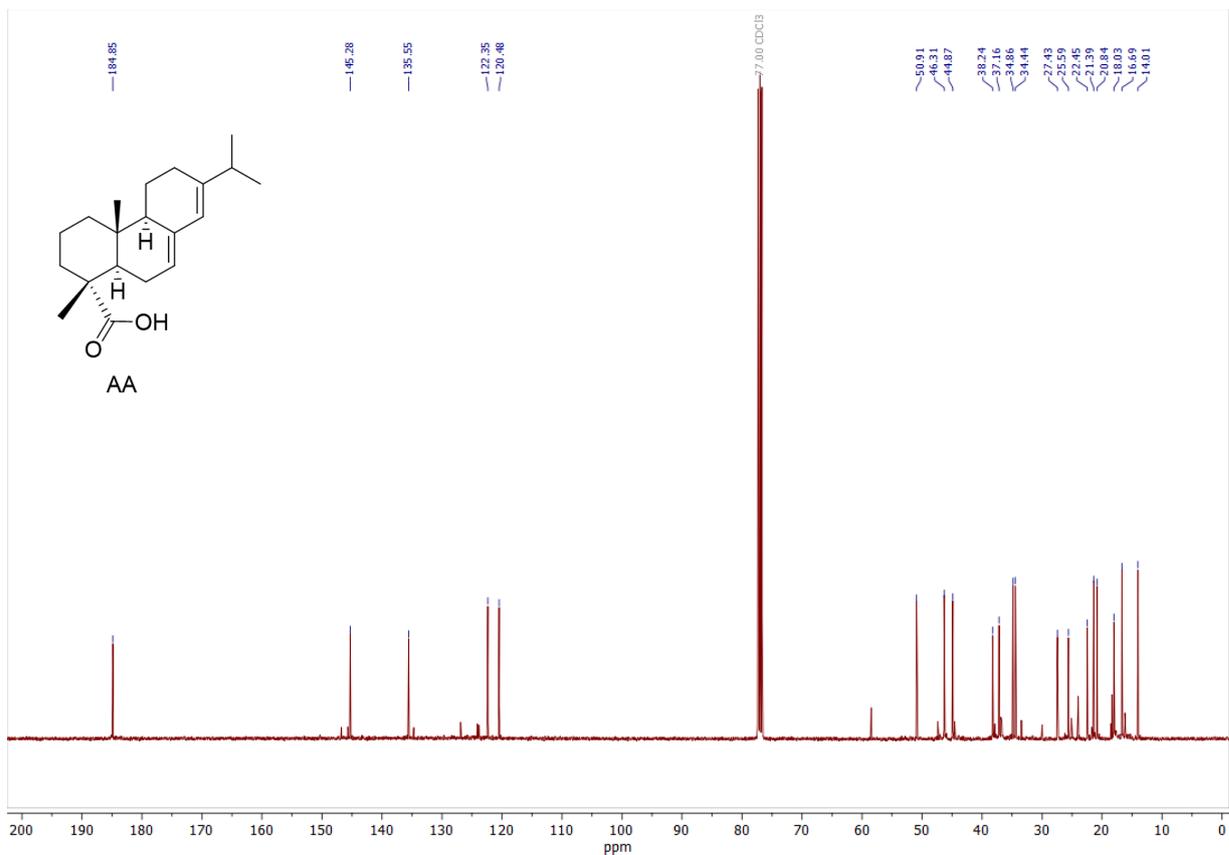
DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE



DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

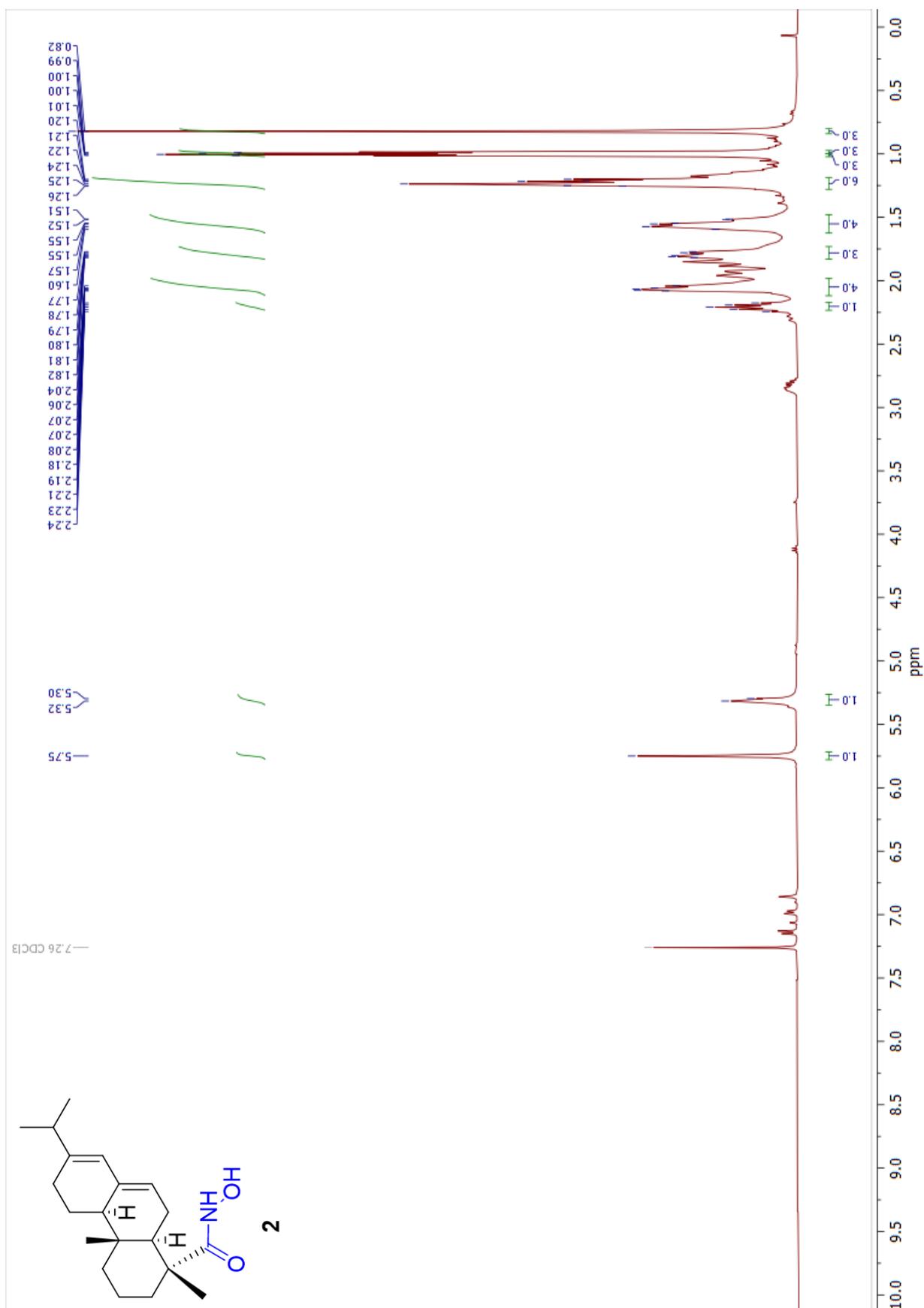


DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

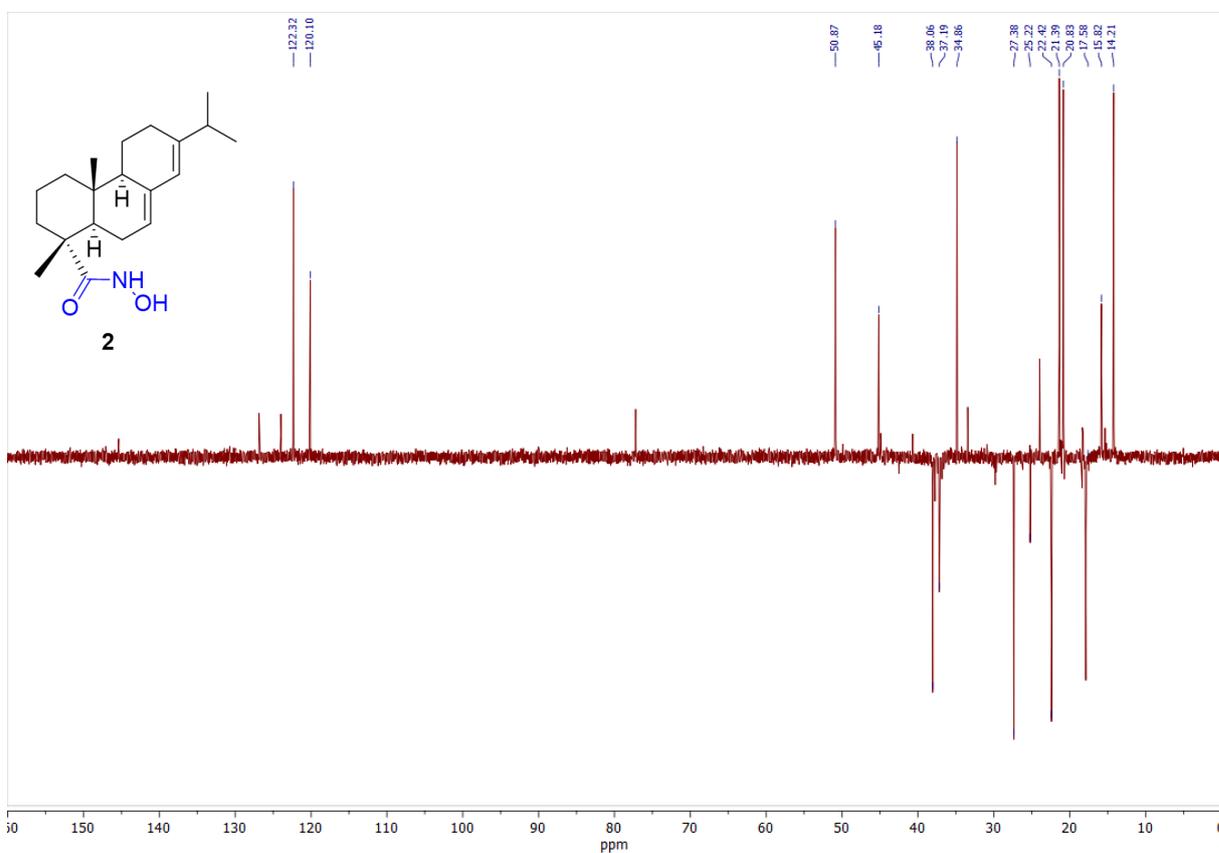
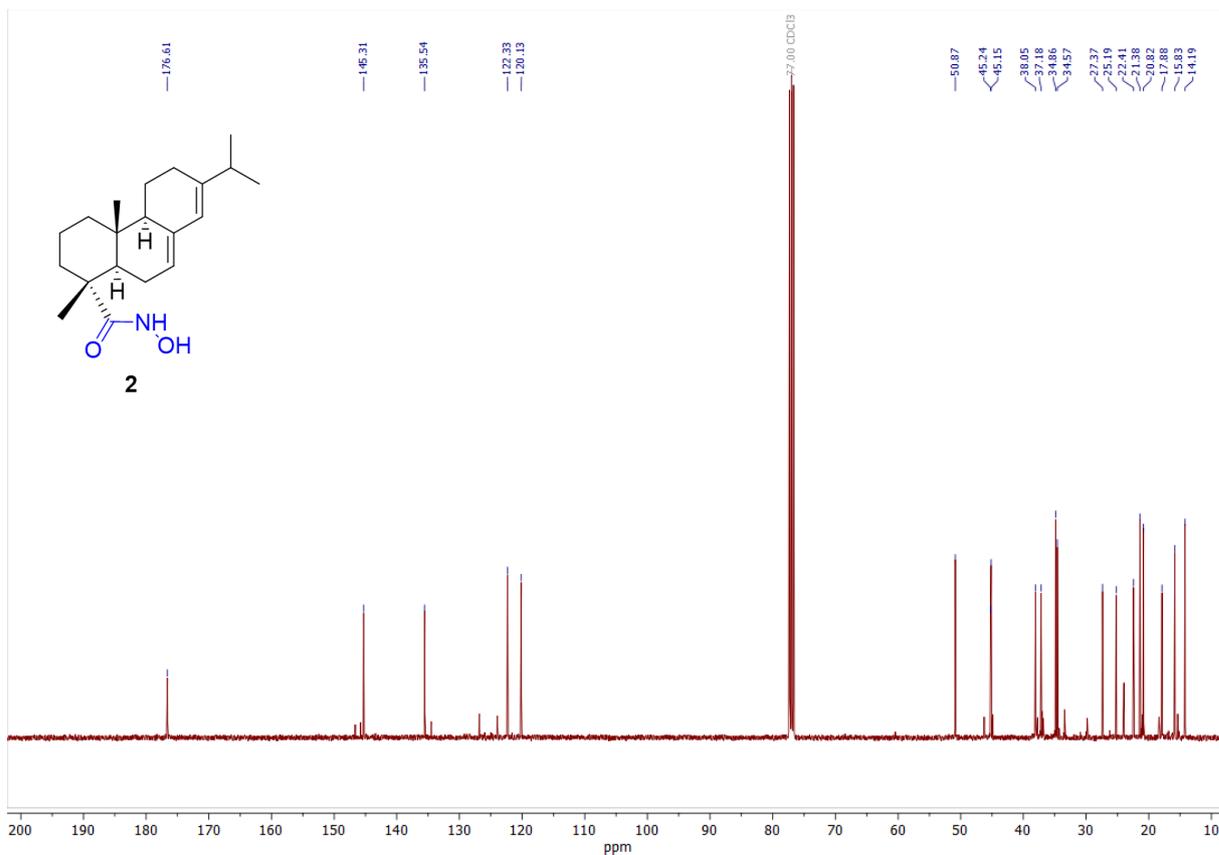


DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

Anexo 11. RMN ^1H , ^{13}C y DEPT del ácido abietohidroxámico **2**. Equipo 400 MHz.

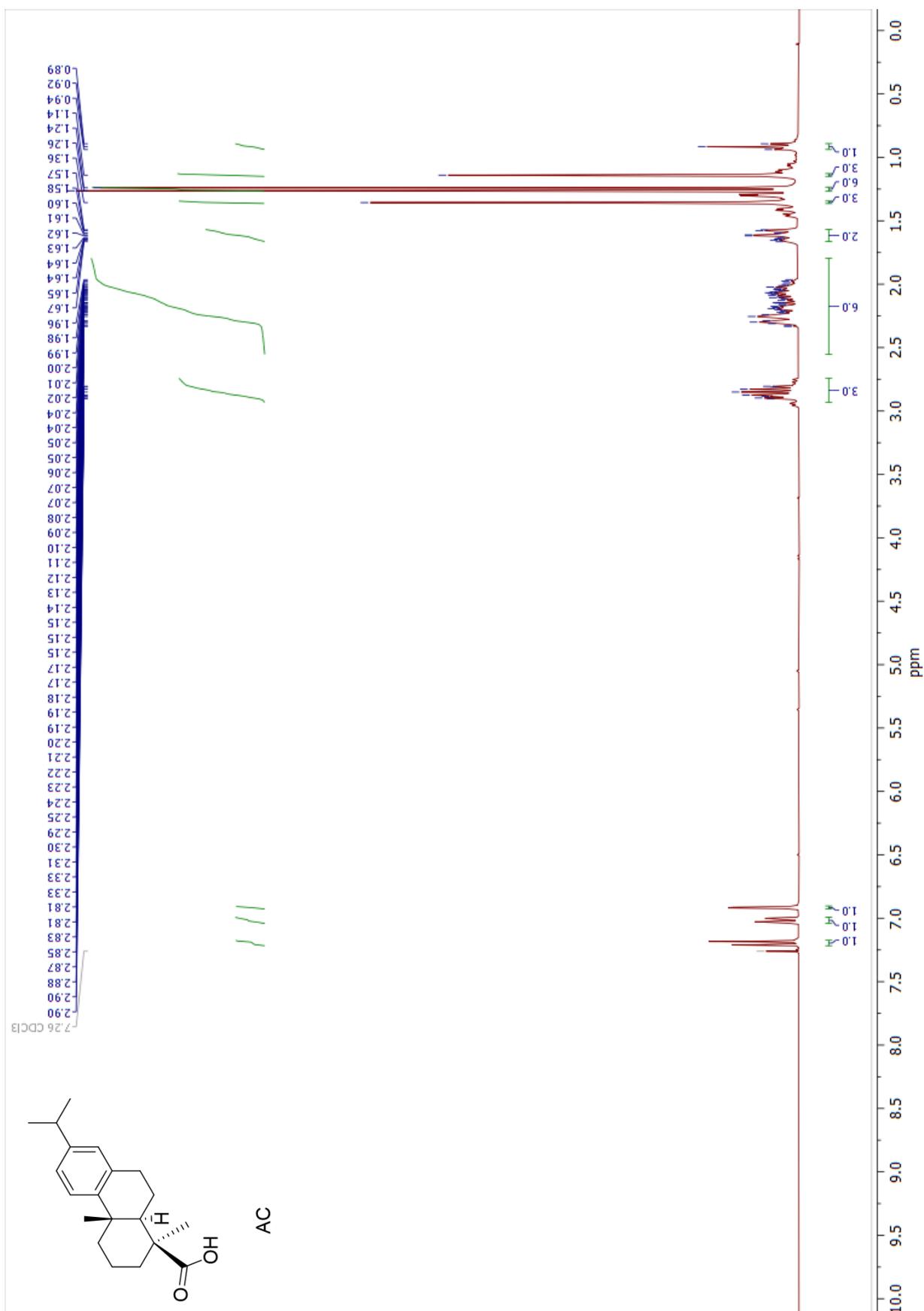


DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

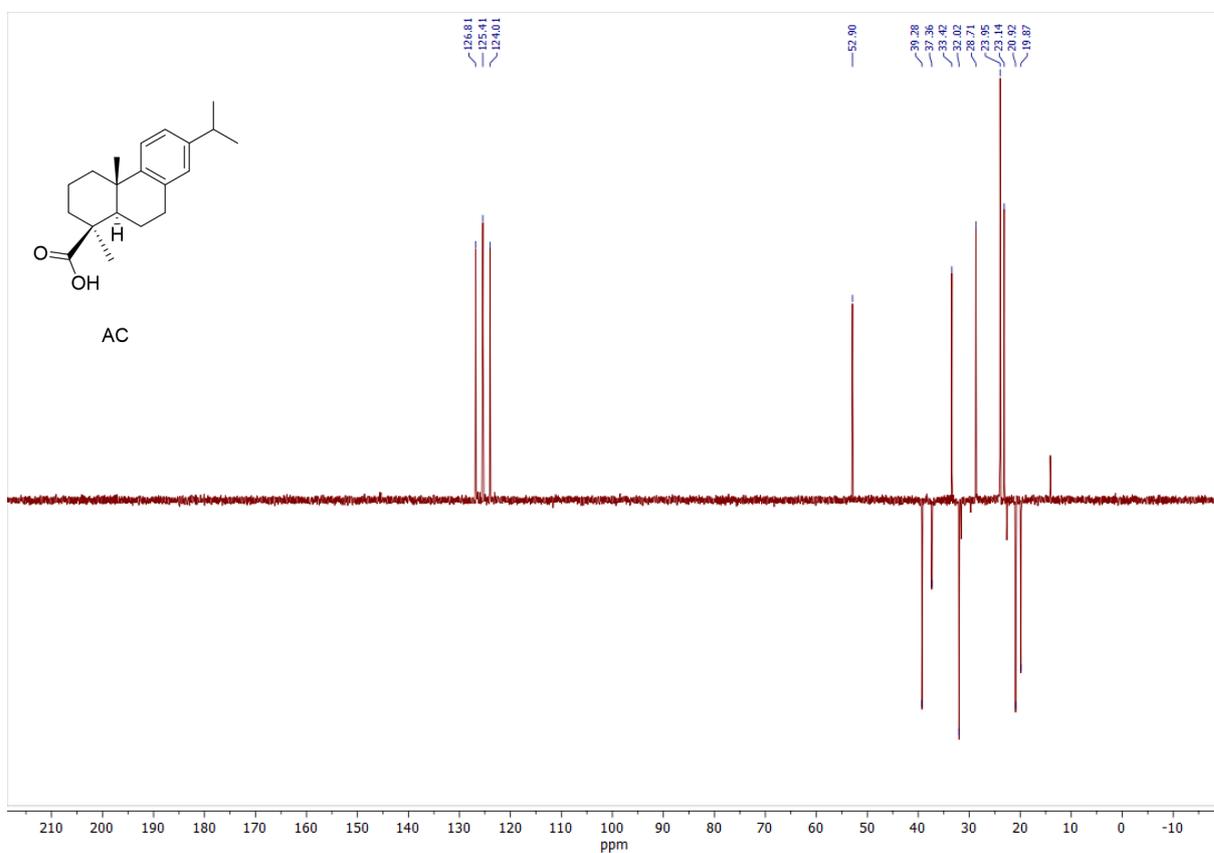
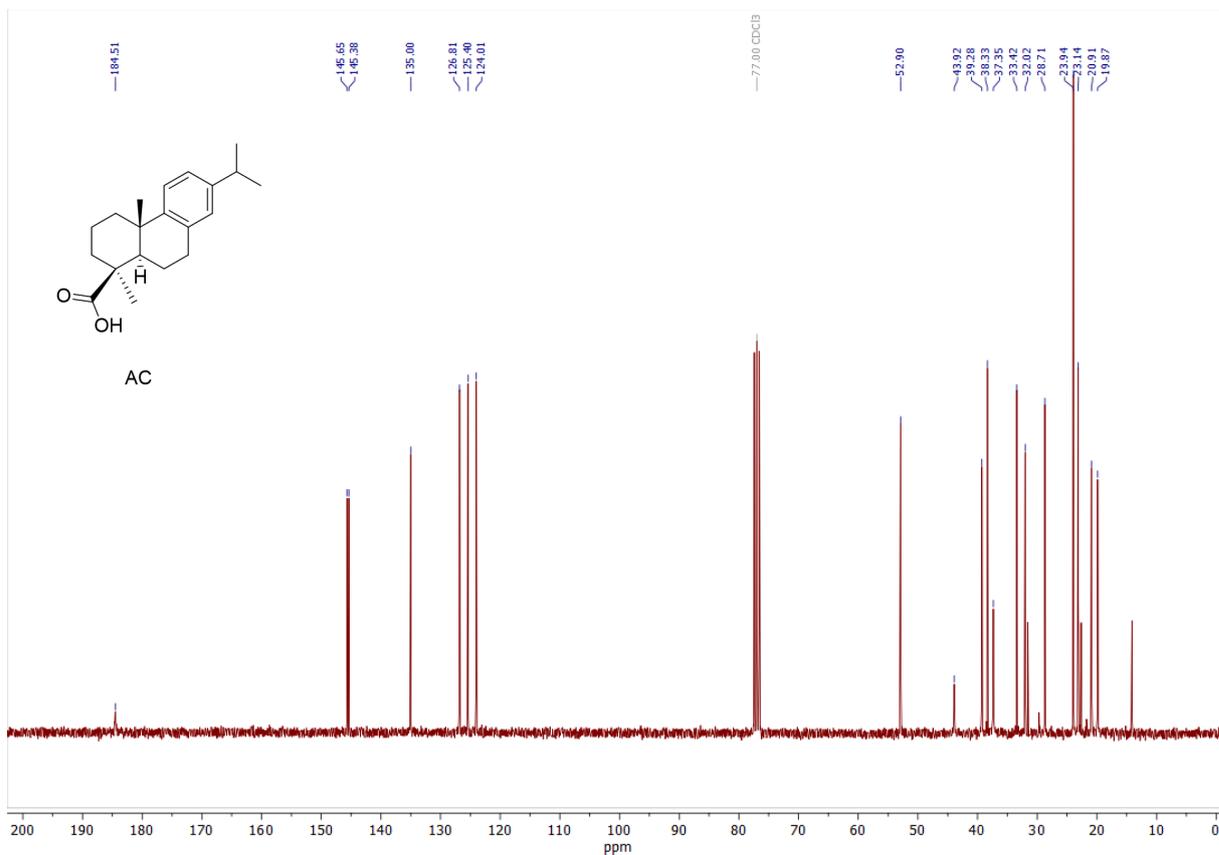


DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

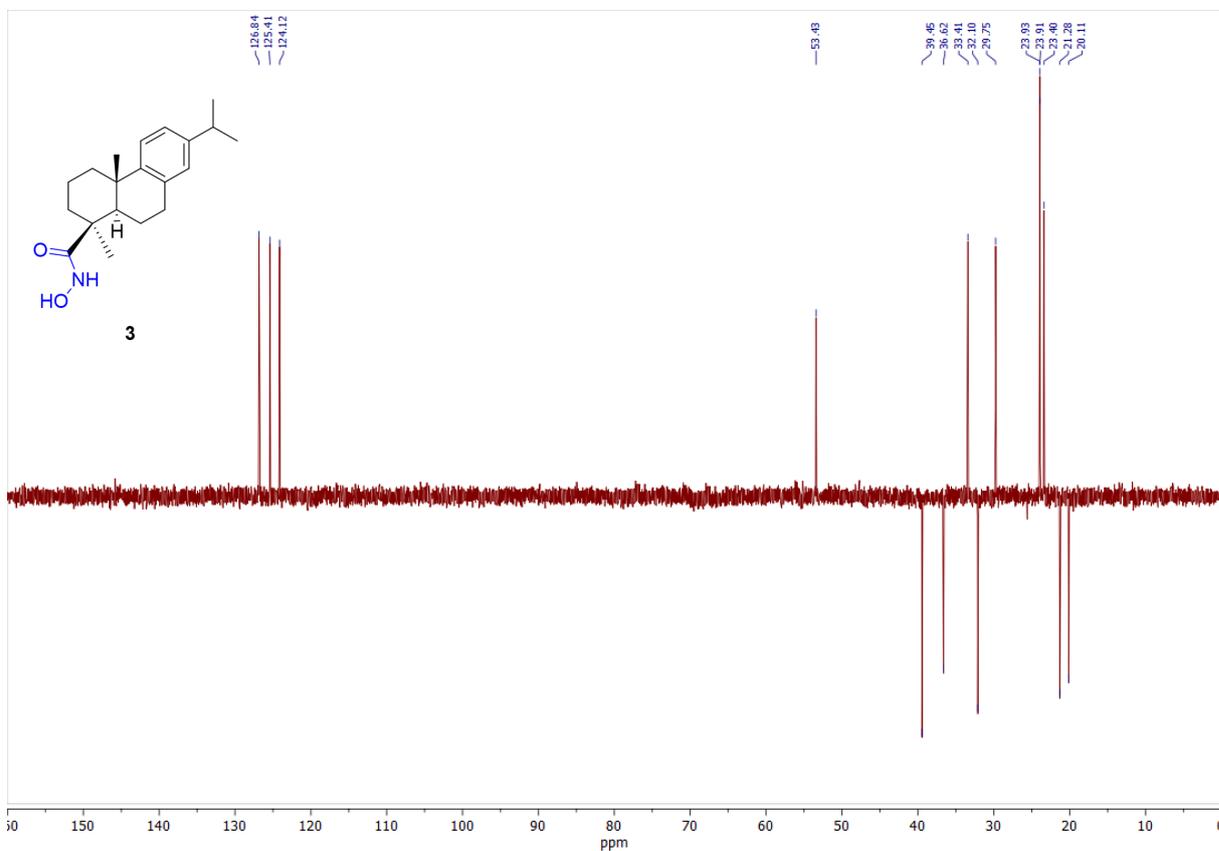
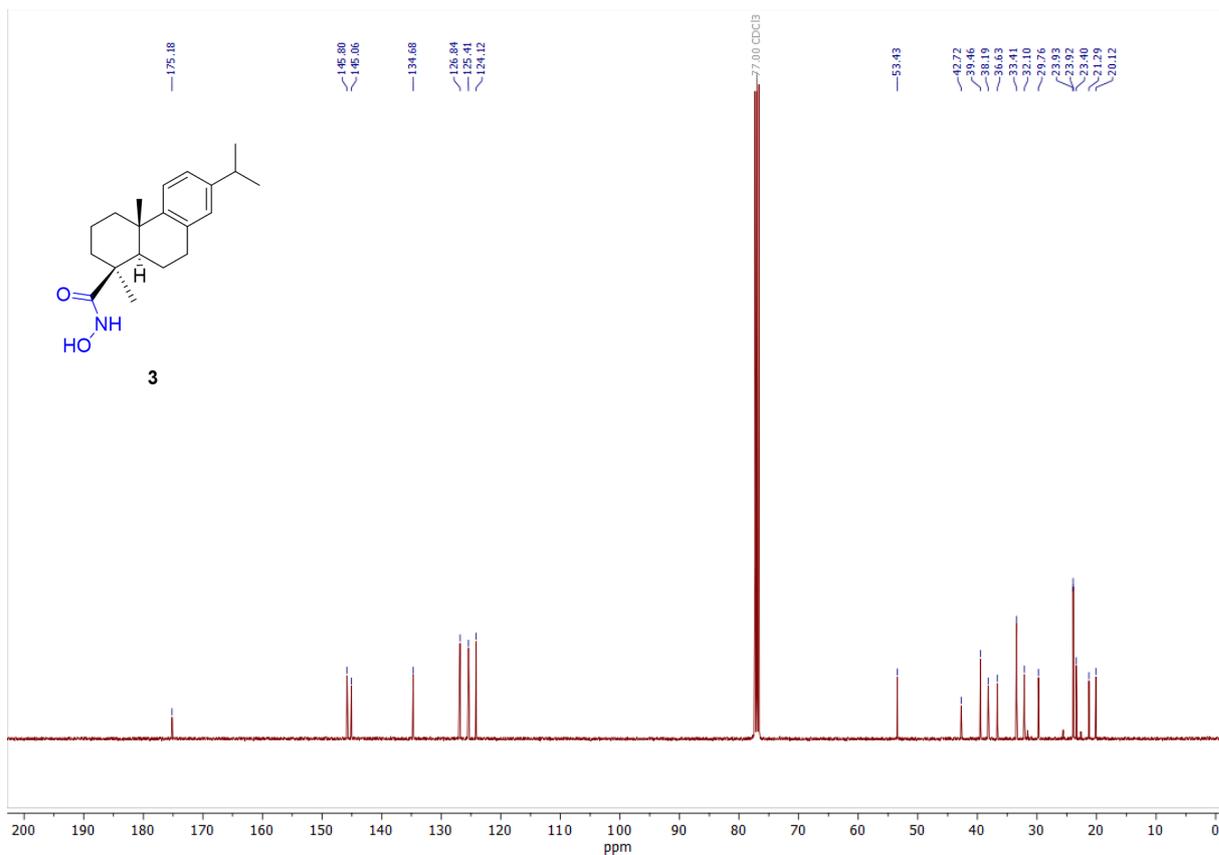
Anexo 12. RMN ^1H , ^{13}C y DEPT del ácido callitrisico (AC). Equipo 300 MHz.



DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

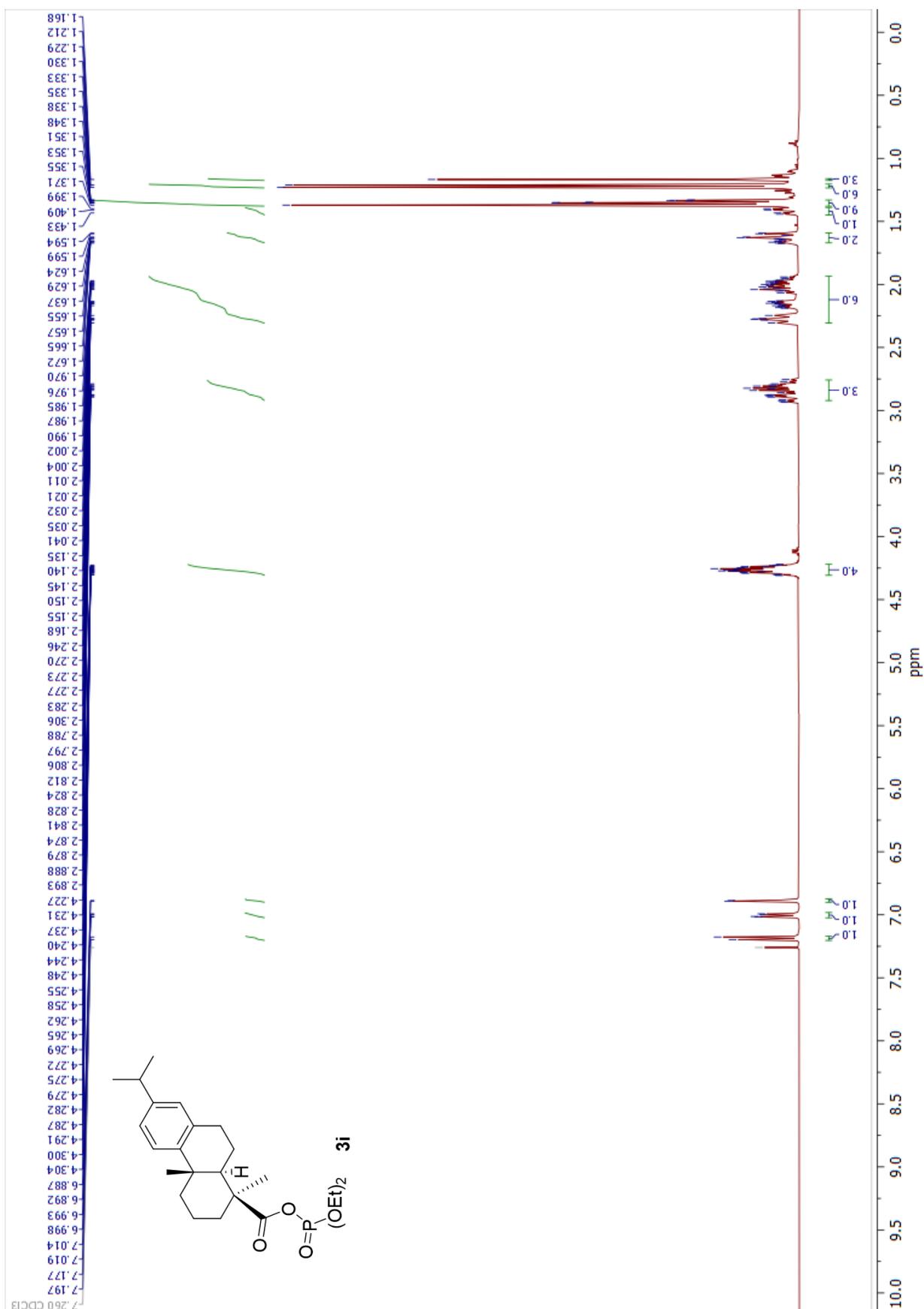


DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE



DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES
UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

Anexo 14. RMN ^1H , ^{13}C y ^{31}P del ácido callitrisofosfato **3i**. Equipo 400 MHz.



DESARROLLO Y SÍNTESIS SOSTENIBLE DE POTENCIALES FÁRMACOS ANTITUMORALES UTILIZANDO BIOMASA COMO FUENTE RENOVABLE

