

# Síntesis de moléculas bioactivas utilizando 5-hidroximetilfurfural en reacciones multicomponente

Jean-Pierre Quishpe<sup>1,2</sup>, Williams Porcal<sup>1,2</sup>, Mariana Ingold<sup>1</sup>, Gloria V. López<sup>1,2</sup>.

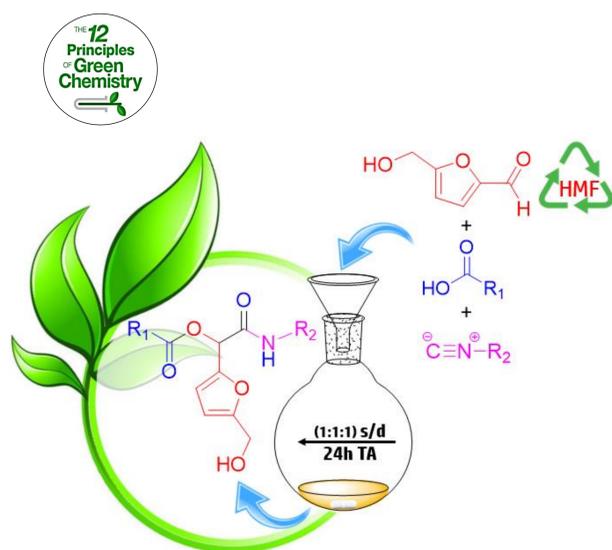
[1] Laboratorio de Biología Vascular y Desarrollo de Fármacos, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay.

[2] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

jppierre@pasteur.edu.uy

## Resumen

El presente estudio explora el uso de 5-hidroximetilfurfural (HMF), reactivo químico renovable obtenido de la biomasa, para la obtención de nuevas moléculas bioactivas a través de la reacción multicomponente de Passerini (P-RMC) como parte de una estrategia valiosa para la síntesis orientada a la diversidad (DOS) en consonancia con los principios de la química verde. En principio, se optimizó las condiciones de reacción en un modelo de reactividad, luego al sustituir componentes se prosiguió con la construcción de una pequeña biblioteca de moléculas que será sometida a evaluación biológica in vitro como potenciales fármacos antiproliferativos.



## Resultados y Discusión

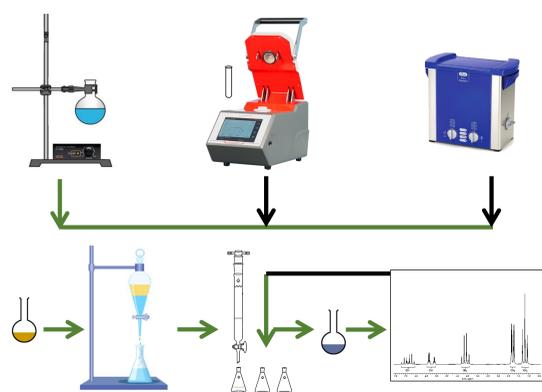
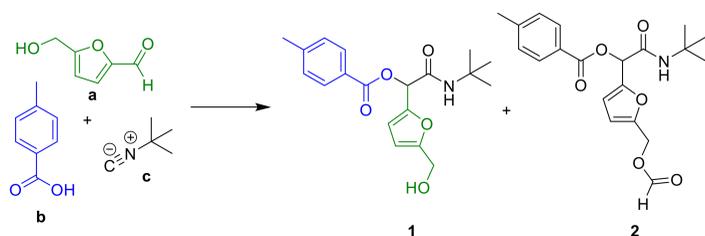


Figura 2. Síntesis, purificación y caracterización de  $\alpha$ -aciloxi carboxamidas.

Se utilizaron un reactor de síntesis Monowave-50 (Anton Paar) y un baño de ultrasonido (Elmesonic) como sistemas de calentamiento eficiente o activación. Según nuestros resultados, llevar a cabo la reacción libre de disolvente, a temperatura ambiente por 24 horas, y bajo una relación equimolar de reactivos favorece la formación del producto esperado, una  $\alpha$ -aciloxi carboxamida 1 (Esquema 1, Tablas 1 y 2). Inesperadamente, también se observó y caracterizó, aunque en menor proporción, la formación de un producto de formilación en la cadena lateral hidroximetilo del sistema furano (2, Esquema 1). Con las condiciones optimizadas en la mano, procedimos a variar los componentes de la P-RMC y generar una pequeña quimioteca de  $\alpha$ -aciloxi carboxamidas (Figura 3).



Esquema 1. P-RMC modelo de reactividad.

## Conclusiones y Perspectivas

La investigación en curso muestra la factibilidad de desarrollar un proceso de síntesis verde para la obtención de  $\alpha$ -aciloxi carboxamidas bioactivas a partir del HMF.

Se prevé consolidar el repertorio de moléculas derivadas de la reacción de Passerini para proseguir con su evaluación biológica in vitro.

## Introducción

Dentro de la química medicinal sigue existiendo una necesidad apremiante de nuevas moléculas que sirvan de semilla para los programas de descubrimiento de fármacos. La P-RMC ha sido utilizada en química combinatoria para obtener acceso a diversas  $\alpha$ -aciloxi carboxamidas donde la presencia del éster hidrolizable se estudia para el diseño de profármacos y fármacos blandos.

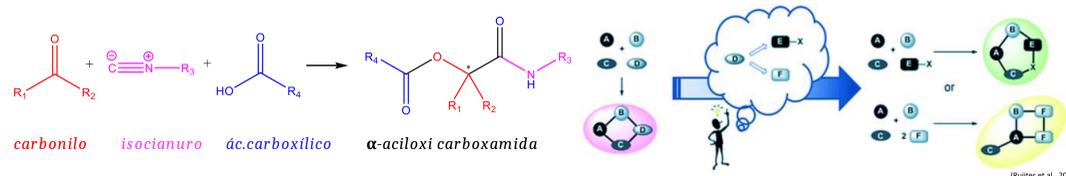


Fig. 1. Reacción multicomponente de Passerini general.

## Objetivos

- Estudiar la reactividad del 5-hidroximetilfurfural (HMF) en reacciones multicomponente para la obtención de nuevas moléculas potencialmente bioactivas.
- Optimizar las condiciones de reacción en un modelo de reactividad propuesto.
- Reemplazar los componentes en el modelo de reacción y generar una pequeña quimioteca de compuestos.
- Evaluar biológicamente in vitro los compuestos generados.

Para la optimización de las condiciones de reacción, se emplean los componentes de la P-RMC: HMF, ácido *p*-toluico y tert-butilisocianuro.

En primer lugar, se prueba la reactividad del modelo de la P-RMC a pequeña escala, tanto en disolvente como en ausencia de disolvente, utilizando tricloroetileno (TCE) como estándar para cuantificar el rendimiento de los productos obtenidos mediante <sup>1</sup>H-RMN (Tabla 1).

Basándonos en los resultados, procedimos a trabajar en condiciones sin disolvente y evaluamos otras variables experimentales como la temperatura, el tiempo, los equivalentes de reactivos y el entorno de la reacción (Tabla 2).

Tabla.1. Screening de disolventes de reacción a temperatura ambiente y relación equimolar de reactivos para el modelo de reactividad.

Disolvente	Tiempo h	Rendimiento	
		Producto Principal 1	Producto minoritario 2
Sin disolvente	24	63%	3%
Sin disolvente	48	65%	5%
H <sub>2</sub> O	24	28%	5%
H <sub>2</sub> O	48	43%	9%
Me-THF	24	16%	-
Me-THF	48	18%	-
EtOH	24	28%	-
EtOH	48	35%	-
MeOH	24	-	-
MeOH	48	26%	-
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	22%	11%
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	48	25%	19%

Tabla.2. Optimización de las condiciones de reacción en ausencia de disolvente.

Entrada	T (°C)	t (h)	Equiv.			Rendimiento		Observaciones
			a	b	c	1	2	
1	30	5	1	2	1	58 %	13 %	mw-50
2	TA	24	1	2	1	25 %	9 %	-
3	TA	24	1	2	1	22 %	6 %	-
4	TA	48	1	2	1	41 %	15 %	-
5	30	6	1	1	1	45 %	5 %	mw-50
6	40	1.5	1	1	1	28 %	9 %	mw-50
7	60	1.5	1	1	1	25 %	36 %	mw-50
8	60	3	1	1	1	12 %	18 %	mw-50
9	120	0.25	1	1	1	-	-	mw-50
10	TA	8	1	1	1	45 %	6 %	-
11	TA	24	1	1	1	55 %	13 %	-
12	TA	48	1	1	1	66 %	9 %	-
13	TA	72	1	1	1	65 %	6 %	-
14	35	3	1	1	1	35 %	7 %	US
15	35	6	1	1	1	43 %	8 %	US

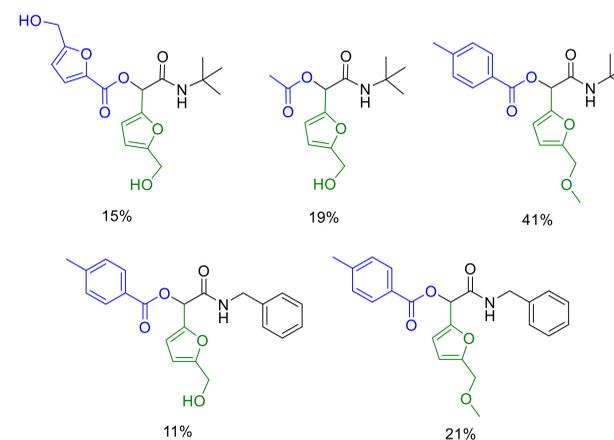


Figura. 3.  $\alpha$ -aciloxi carboxamidas obtenidas variando los componentes de la P-RMC.

## Agradecimientos