

Síntesis verde de α -aciloxi carboxamidas y su actividad antiproliferativa en células de cáncer vesical humano

Jean-Pierre Quishpe^{1,2}, Williams Porcal^{1,2}, Paola Hernández³, Mariana Ingold¹, Gloria V. López^{1,2}.

[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.

[3] Departamento de Genética, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable - Ministerio de Educación y Cultura, Montevideo, Uruguay.

JUQuiMed
2024

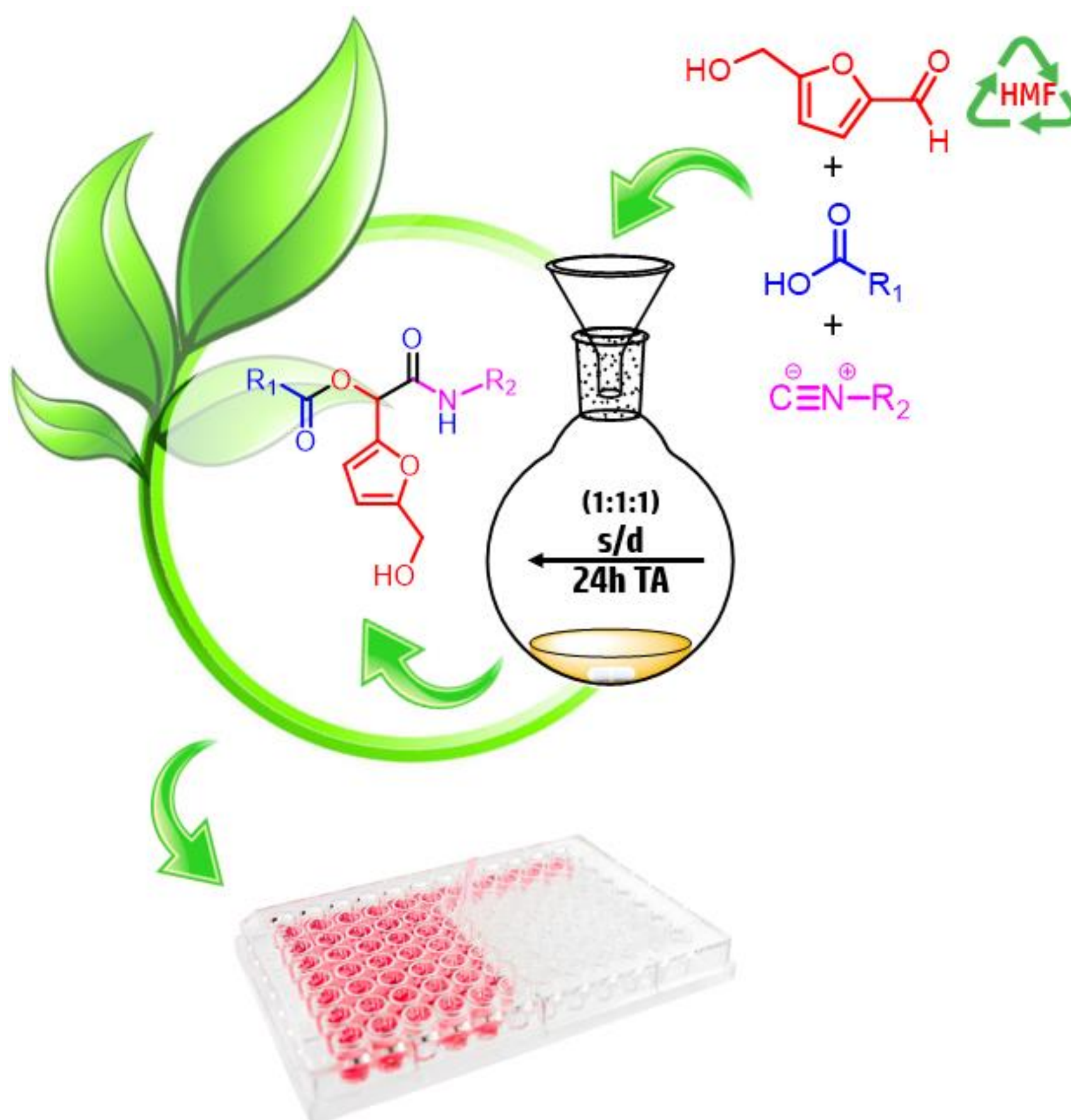


INTRODUCCIÓN

La Química se enfrenta hoy a importantes retos, como reducir el impacto ambiental de los residuos industriales y gestionar adecuadamente los recursos naturales. Los principios de la química verde guían el diseño respetuoso con ambiente de nuevos materiales y procesos sostenibles.

En esta línea, el estudio aborda la síntesis verde de nuevas moléculas bioactivas como las α -aciloxi carboxamidas utilizando el 5-hidroximetilfurfural (HMF), un derivado de la biomasa, como fuente de carbono renovable a través de la reacción multicomponente de Passerini como parte de una metodología eficiente y respetuosa con el ambiente debido a su economía atómica y baja generación de residuos [1].

En la reacción multicomponente de Passerini (P-MCR) intervienen tres componentes: un compuesto carbonílico, un isocianuro y un ácido carboxílico, que conducen a la síntesis en un solo paso de una α -aciloxi carboxamida. El elemento estructural α -aciloxi carboxamida se encuentra en varios productos naturales y compuestos de interés farmacológico.



Se obtuvieron rendimientos aceptables en condiciones sin disolventes a temperatura ambiente por 24 horas. Además, se obtuvo un producto minoritario α -aciloxi carboxamida con formilación en la cadena lateral del sistema furano, lo que enriqueció la diversidad de compuestos generados. Se realizó la evaluación biológica preliminar de algunos compuestos, demostrando una actividad antiproliferativa moderada en dos líneas celulares de cáncer de vejiga T24 y 253J.

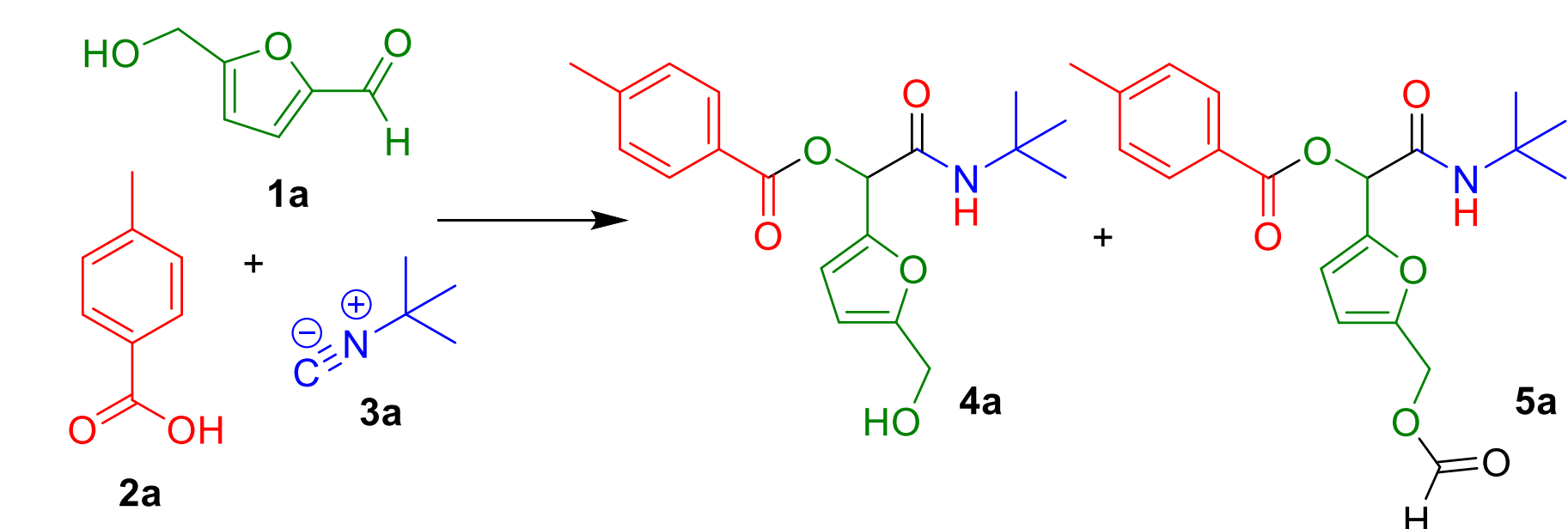
OBJETIVOS

- ✓ Explorar la reactividad del 5-hidroximetilfurfural (HMF) en la reacción multicomponente de Passerini.
- ✓ Optimizar las condiciones de reacción en un modelo de reactividad.
- ✓ Generar una pequeña quimioteca de α -aciloxi carboxamidas.
- ✓ Evaluar biológicamente in vitro los compuestos generados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para optimizar las condiciones de reacción, se utilizó: HMF, ácido p-toluico y tert-butilisocianuro (Esquema 1). En primer lugar, se probó la reactividad del modelo a pequeña escala, en varios disolventes y en ausencia de disolvente. Se cuantificó el rendimiento de los productos mediante ¹H-RMN utilizando tricloroetileno (TCE) como patrón (Tabla 1).

Basándonos en los resultados, procedimos a trabajar en condiciones libres de disolvente y evaluamos otras variables experimentales como la temperatura, el tiempo y los equivalentes de reactivo (Tabla 2). Se utilizó un reactor de calentamiento eficiente Monowave-50 y un baño de ultrasonido como métodos alternativos para suministrar energía.



Esquema 1. Modelo de reactividad de la reacción de Passerini

Tabla 1. Screening de disolventes para el modelo de reactividad.

Entrada	disolvente	tiempo (h)	Rendimiento	
			Producto mayoritario 4a	Producto minoritario 5a
1	Solvent free	24	63%	3%
2	Solvent free	48	65%	5%
3	H ₂ O	24	28%	5%
4	H ₂ O	48	43%	9%
5	Me-THF	24	16%	-
6	Me-THF	48	18%	-
7	EtOH	24	28%	-
8	EtOH	48	35%	-
9	MeOH	24	-	-
10	MeOH	48	26%	-
11	CH ₂ Cl ₂	24	22%	11%
12	CH ₂ Cl ₂	48	25%	19%

Reacciones en paralelo y productos cuantificados por ¹H-NMR con patrón de TCE. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y en proporción equimolar.

CONCLUSIONES

- Se generaron 11 α -aciloxi carboxamidas a partir de HMF con rendimientos aceptables utilizando la reacción multicomponente de Passerini en condiciones verdes.
- Se realizó la evaluación biológica preliminar de algunos compuestos, demostrando una actividad antiproliferativa moderada en dos líneas celulares de cáncer de vejiga T24 y 253J.

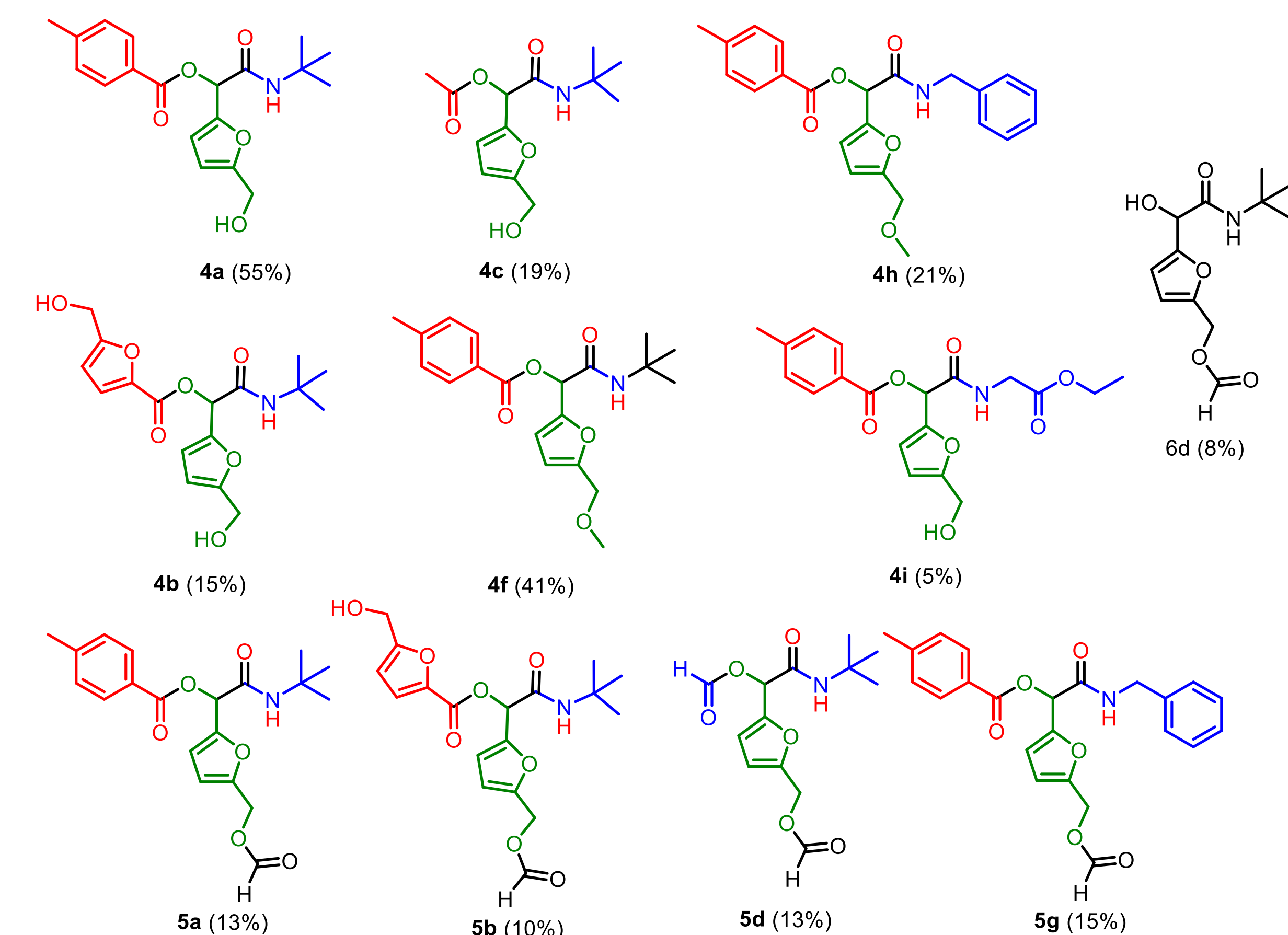
Tabla 2. Optimización de las condiciones de reacción.

Entrada	T (°C)	t (h)	Relación molar reactivos			Rendimiento			Observaciones
			1a	2a	3a	4a	5a	4a+5a	
1	30	5	1	2	1	58 %	13 %	71 %	mw-50
2	TA	24	1	2	1	25 %	9 %	34 %	-
3	TA	24	1	2	1	22 %	6 %	28 %	-
4	TA	48	1	2	1	41%	15 %	56 %	-
5	30	6	1	1	1	45 %	5 %	50 %	mw-50
6	40	1.5	1	1	1	28 %	9 %	37 %	mw-50
*	60	0.50	1	1	1	34 %	4 %	38 %	mw-50
*	60	1	1	1	1	34 %	6 %	40 %	mw-50
7	60	1.5	1	1	1	25 %	36 %	61 %	mw-50
8	60	3	1	1	1	12 %	18 %	30 %	mw-50
9	120	0.25	1	1	1	-	-	-	mw-50
*	TA	24	1	1	1.2	48%	1%	49 %	-
10	TA	8	1	1	1	45 %	6%	51 %	-
11	TA	24	1	1	1	55 %	13 %	68 %	-
12	TA	48	1	1	1	66 %	9 %	75 %	-
13	TA	72	1	1	1	65 %	6 %	71 %	-
14	35	3	1	1	1	35 %	7 %	42 %	USActivar
15	35	6	1	1	1	43 %	8 %	51 %	USLe a Confi

Según nuestros resultados, llevar a cabo la reacción sin disolvente, a temperatura ambiente durante 24 h, y bajo una relación equimolar de reactivos favorece la formación del producto esperado, la α -aciloxi carboxamida.

Inesperadamente, también se observó y caracterizó la formación de un producto minoritario formilado en la cadena lateral del hidroximetilo del sistema furano (Esquema 1). Una vez optimizada la síntesis de 4a variamos los diferentes componentes de la reacción para obtener nuevas α -aciloxi carboxamidas (Esquema 2).

La evaluación biológica in vitro tuvo como objetivo identificar la actividad antiproliferativa de los compuestos en dos líneas celulares de cáncer de vejiga humano: T24 y 253J. Según el IG₅₀, 4b exhibe un efecto moderado en ambas líneas celulares, siendo más efectivo en 253J, mientras que 4f muestra actividad únicamente en 253J (Fig. 1). Se incluyó el quimioterápico cisplatino como control [2].



Esquema 2. α -aciloxi carboxamidas obtenidas variando los componentes P-MCR.

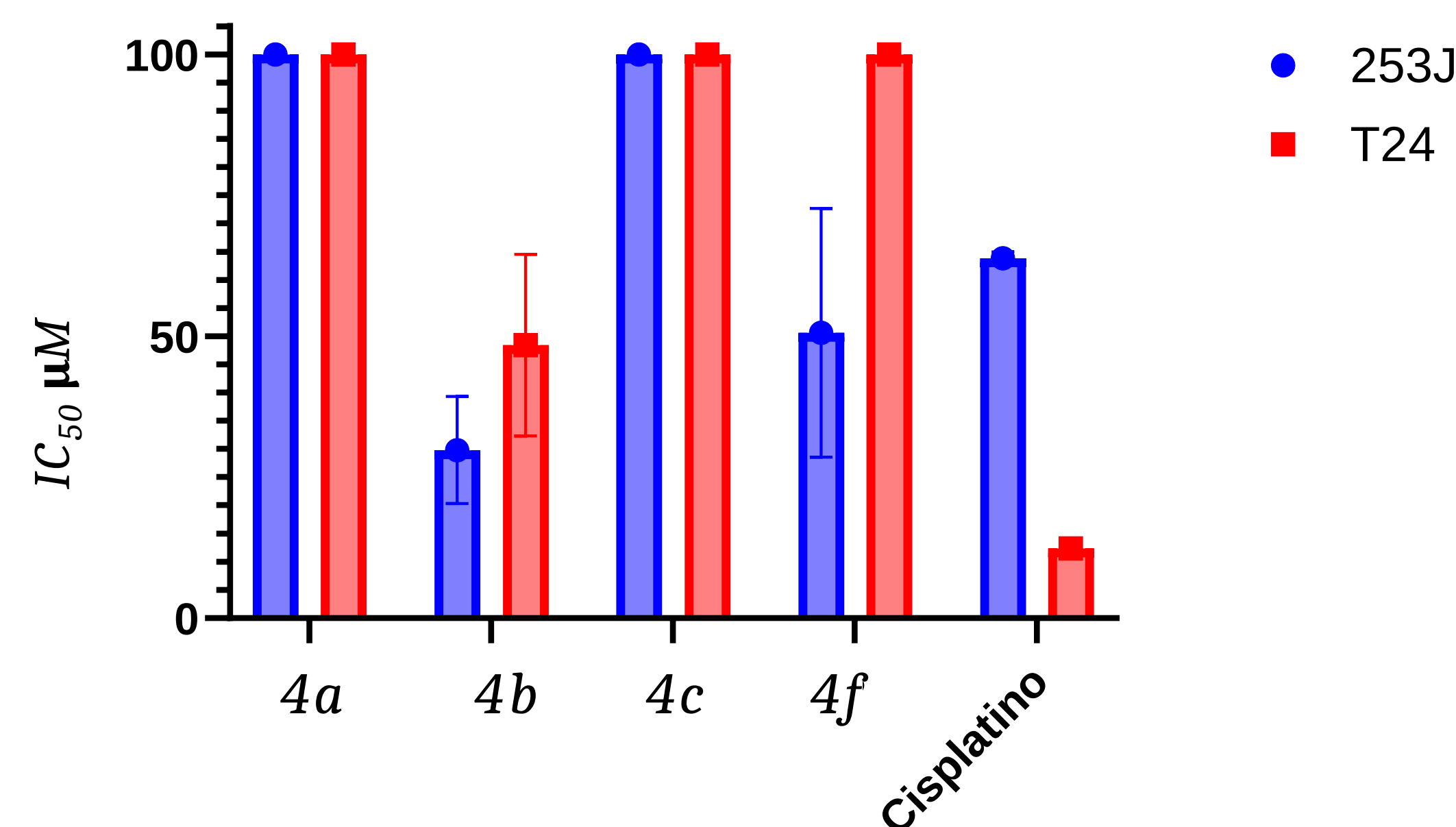


Fig. 1. Efecto antiproliferativo en líneas celulares 253J y T24. Expresado como el valor de IC₅₀ +/- el desvío estándar.

REFERENCIAS

- Jessop, P., MacDonald A.; Green Chem, 2023, 25, 9457-9461.
- Varela, M., López, M., Ingold, M., Alem, D., Perini, V., Perelmuter, K., Bollati, M., López, G., Hernández, P.; Biomedicines, 2023, 11, 199.

AGRADECIMIENTOS

