

# Informe final publicable de proyecto HMF en reacciones multicomponente verdes: Una ruta hacia nuevas moléculas bioactivas.

Código de proyecto ANII: FCE\_1\_2021\_1\_166400

Fecha de cierre de proyecto: 01/05/2025

**LÓPEZ GONZÁLEZ, Gloria Virginia** (Responsable Técnico - Científico)

**PORCAL QUINTA, Williams Arturo** (Co-Responsable Técnico-Científico)

**TASSANO NUÑEZ, Tiago** (Investigador)

**DE LA SOVERA MARTINEZ, Victoria** (Investigador)

**HERNÁNDEZ NUÑEZ, Paola** (Investigador)

**INGOLD FRANCO, Mariana** (Investigador)

**RODRIGUEZ DUARTE, Jorge** (Investigador)

**QUISHPE NASIMBA, Jean Pierre** (Becario)

---

INSTITUTO PASTEUR DE MONTEVIDEO (Institución Proponente) \\

MINISTERIO DE EDUCACIÓN Y CULTURA. INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS "CLEMENTE ESTABLE" \\

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FACULTAD DE QUÍMICA \\ INSTITUTO PASTEUR DE MONTEVIDEO

## **Resumen del proyecto**

El objetivo principal de este proyecto fue explorar el uso de HMF (5-hidroximetilfurfural), una molécula obtenida a partir de biomasa, como material de partida para diseñar y sintetizar nuevas moléculas bioactivas. Nos enfocamos en estudiar su reactividad en reacciones multicomponente, siguiendo principios de la química verde, como estrategia para generar compuestos que puedan convertirse en futuros medicamentos para tratar enfermedades crónicas no transmisibles.

Para ello, trabajamos en la generación de diversidad química a través de reacciones multicomponente, que permiten obtener una gran variedad de compuestos de manera eficiente y sostenible. Utilizando HMF como insumo renovable, aplicamos metodologías respetuosas con el ambiente, como el uso de disolventes verdes o la ausencia de disolventes, reacciones a temperatura ambiente o mediante fuentes de energía alternativas como microondas y ultrasonido, y el empleo de catalizadores verdes o biocatálisis con enzimas. Una característica importante de nuestra estrategia fue conservar el grupo hidroximetilo del HMF en las nuevas moléculas, ya que este grupo funcional ofrece la posibilidad de futuras modificaciones que podrían mejorar sus propiedades biológicas o fisicoquímicas.

La colección de compuestos obtenida fue evaluada mediante ensayos biológicos preliminares *in vitro* para identificar su potencial como agentes bioactivos. A partir de estos resultados, pudimos iniciar estudios de relación estructura-actividad, que servirán de base para el diseño racional de nuevas moléculas con perfiles biológicos mejorados.

Este proyecto busca no solo avanzar en el descubrimiento de nuevos compuestos bioactivos, sino también promover métodos de síntesis más sustentables, contribuyendo a un enfoque más respetuoso con el ambiente en la investigación de nuevos medicamentos.

**Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química verde**

**Palabras clave:** reacciones multicomponente / plataforma química / química verde /

**Antecedentes, problema de investigación, objetivos y justificación.**

Actualmente, la humanidad enfrenta múltiples desafíos que determinarán el futuro de las próximas generaciones. Aunque la industrialización ha traído consigo innumerables mejoras en la calidad de vida, también ha provocado la liberación de contaminantes al ambiente, el uso indiscriminado de recursos naturales y el desequilibrio de ecosistemas, lo que genera una situación crítica para la sostenibilidad del planeta. En este contexto, el uso racional de los recursos naturales resulta esencial para alcanzar un desarrollo que permita satisfacer las necesidades actuales sin comprometer las de las generaciones futuras. Esta visión, conocida como desarrollo sostenible, busca equilibrar el crecimiento económico y social con la protección del ambiente.

La Química, como ciencia y como herramienta de transformación, ha tenido un impacto incuestionable en el avance de la sociedad, permitiendo desde el desarrollo de medicamentos para tratar enfermedades hasta mejoras en la producción de alimentos y la creación de materiales y combustibles esenciales para la vida moderna. Sin embargo, algunos procesos químicos tradicionales han tenido consecuencias negativas sobre el ambiente, como el uso intensivo de disolventes, sustancias tóxicas, generación de residuos y un elevado consumo energético. Por esta razón, la química contemporánea enfrenta el reto de transformar su práctica, reduciendo el impacto ambiental de sus procesos y promoviendo un manejo más consciente de los recursos naturales.

En esta línea de pensamiento surge la Química Verde, definida por Paul Anastas y John C. Warner como el

diseño de productos y procesos químicos que reducen o eliminan el uso y generación de sustancias peligrosas. Este enfoque implica considerar desde el inicio del diseño químico el impacto ambiental de los productos y los procesos, lo que requiere el desarrollo de nuevas metodologías de reacción, condiciones más eficientes, y una revalorización del uso de materias primas. Los doce principios de la Química Verde ofrecen un marco de acción para lograr estos objetivos, promoviendo estrategias que van desde la utilización de disolventes más benignos o la eliminación de disolventes tradicionales, hasta la optimización del consumo energético y el aprovechamiento de recursos renovables.

En nuestro grupo de investigación, incorporamos este enfoque mediante la implementación de metodologías que incluyen el uso de disolventes verdes o la realización de reacciones libres de disolventes, la promoción de procesos a temperatura ambiente o el empleo de fuentes de energía alternativas como la irradiación por microondas o ultrasonido, la aplicación de catálisis o biocatálisis, el diseño de estrategias sintéticas de alta eficiencia atómica y la utilización de materias primas renovables. Particularmente, nos enfocamos en la exploración de las reacciones multicomponente (RMC) como una poderosa herramienta para la generación de diversidad molecular. Estas reacciones permiten construir moléculas complejas a partir de componentes simples en un solo paso, maximizando la eficiencia de los átomos y minimizando residuos.

Ejemplos emblemáticos de reacciones multicomponente son la de Passerini y la de Ugi, que involucran la combinación de varios reactivos simples para formar productos altamente funcionalizados de manera eficiente. Estas estrategias no sólo permiten economizar tiempo y recursos, sino que además abren oportunidades únicas para la hibridación de farmacóforos y el diseño de nuevas entidades químicas con potencial actividad biológica.

En paralelo, el uso de materias primas derivadas de la biomasa cobra cada vez mayor relevancia como alternativa a los recursos fósiles, cuya disponibilidad futura es incierta. La biomasa, como fuente renovable y abundante, permite obtener una diversidad de bloques de construcción químicos que retienen parte de la complejidad original de la materia viva, ofreciendo plataformas versátiles para la obtención de productos de alto valor agregado. En este sentido, derivados del furano como el furfural y, especialmente, el 5-hidroximetilfurfural (HMF), emergen como intermediarios clave para la síntesis de compuestos de interés en química fina y farmacéutica. El HMF, en particular, presenta una diversidad funcional que permite su transformación en múltiples tipos de productos, incrementando el espacio químico disponible para la innovación molecular.

A pesar de su enorme potencial, el uso directo de HMF en estrategias basadas en reacciones multicomponente ha sido escasamente explorado. Esta observación motiva la presente propuesta, que busca transformar al HMF, un compuesto derivado de biomasa, en nuevas moléculas bioactivas de valor agregado mediante reacciones multicomponente, bajo condiciones respetuosas del ambiente en línea con los principios de la Química Verde. La metodología contempla realizar las reacciones en condiciones suaves, evitando disolventes tradicionales o utilizando disolventes verdes, operando a temperatura ambiente o utilizando fuentes de energía eficientes como microondas o ultrasonido, y, cuando sea posible, aplicando catálisis química o biocatálisis enzimática.

La generación de una biblioteca de nuevas moléculas derivadas del HMF permitirá explorar un espacio químico más amplio, incrementando la probabilidad de identificar compuestos bioactivos relevantes para áreas de interés biomédico que nuestro grupo de investigación estudia en colaboración con otros proyectos. Las moléculas obtenidas serán sometidas a evaluaciones biológicas preliminares relacionadas con patologías de interés, como parte de una estrategia de investigación que conjuga innovación química, valorización de recursos renovables y compromiso ambiental.

De esta manera, la propuesta se alinea con los esfuerzos globales para construir una química más sostenible, orientada a resolver necesidades humanas presentes y futuras, contribuyendo tanto al conocimiento científico como al desarrollo de tecnologías más respetuosas con el planeta.

## **Metodología/Diseño del estudio**

En el marco de este proyecto se desarrollaron metodologías de síntesis orgánica basadas en reacciones multicomponente en condiciones verdes, utilizando como insumo una molécula plataforma derivada de biomasa. Se exploraron variantes de reacciones clásicas, como las reacciones de Passerini y Ugi, y sus variantes Passerini-Smiles y Ugi-Smiles, optimizando condiciones experimentales para maximizar la eficiencia y la sostenibilidad de los procesos.

Se generó una colección de compuestos estructuralmente diversos, a partir de los cuales se realizaron evaluaciones de actividad biológica *in vitro*. En particular, se estudió su potencial antiproliferativo en líneas celulares derivadas de cáncer de vejiga tumorales y se llevaron a cabo estudios preliminares de actividad antiinflamatoria en modelos celulares.

Para lograr estos objetivos, se emplearon tecnologías de activación eficientes (como calentamiento por microondas y ultrasonido), se implementaron protocolos basados en principios de química verde, y se llevaron adelante transformaciones químicas adicionales para ampliar la diversidad estructural.

Los resultados obtenidos aportan herramientas metodológicas y compuestos de interés que fortalecen las capacidades de nuestro grupo interdisciplinario en el área de síntesis sostenible y descubrimiento de nuevos agentes bioactivos.

?

## **Resultados, análisis y discusión**

En el marco del proyecto, se avanzó en el estudio del uso de 5-hidroximetilfurfural (HMF) y sus derivados como componentes clave en reacciones multicomponente (RMC) de Passerini y Ugi bajo condiciones verdes de reacción.

Se evaluó inicialmente la reacción de Passerini utilizando una reacción modelo empleando HMF, un ácido e isonitrilo comerciales, con un enfoque en la aplicación de principios de química verde. Se realizaron ensayos sistemáticos para optimizar las condiciones de reacción, probando diferentes escenarios, y se determinó que las condiciones óptimas correspondían a la reacción sin disolvente, a temperatura ambiente, durante 48 horas.

Posteriormente, se exploró la versatilidad del método reemplazando los componentes de partida: se utilizaron diversos ácidos carboxílicos derivados de biomasa y diferentes isonitrilos. En todos los casos, se analizaron los productos obtenidos, sus rendimientos y la formación de subproductos. Se observó que la reacción con ácido levulínico condujo a un producto inestable detectable solo por RMN. El uso de 5-metoximetilfurfural como variante de HMF permitió evaluar la influencia de la ausencia del grupo hidroxilo en la eficiencia de la reacción, constatándose un solo producto pero bajos rendimientos.

Los compuestos sintetizados fueron evaluados preliminarmente mediante ensayos de citotoxicidad en líneas celulares de cáncer de vejiga (T24 y 253J). En general, los productos derivados de Passerini mostraron valores de GI<sub>50</sub> mayores a 25 μM, indicando una actividad antiproliferativa moderada. Se prevé continuar ampliando esta quimioteca incorporando farmacóforos reconocidos por su actividad antitumoral.

En paralelo, se estudió la reacción multicomponente de Ugi utilizando la reacción modelo empleando además de los componentes de la Passerini una amina aromática. Se llevaron a cabo reacciones paralelas a pequeña escala variando el disolvente (agua, metanol, etanol, mezclas agua/alcoholes, acetato de etilo, MeTHF, entre otros), la temperatura y el tiempo de reacción. Se cuantificaron los productos utilizando espectroscopía de <sup>1</sup>H-RMN con estándar interno (TCE) para determinar los rendimientos. Se encontró que el metanol como disolvente y un tiempo de reacción de 6 horas proporcionan los mejores rendimientos (94%).

Además, se evaluó la reacción a temperaturas elevadas utilizando un reactor Monowave 50, observándose que el rendimiento óptimo (80%) se alcanzaba en metanol a 80 °C en 30 minutos. Se ensayó también la

## **variación del componente**

Finalmente, los derivados obtenidos por la reacción de Ugi fueron evaluados en las mismas líneas celulares, mostrando una actividad antiproliferativa superior a la de los análogos derivados de Passerini. Además de los avances previamente reportados, se continuó explorando nuevas condiciones de reacción para obtener derivados de 5-hidroximetilfurfural (HMF) utilizando la reacción de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB), incorporando técnicas innovadoras como biocatálisis y fotocatálisis.

Los compuestos obtenidos fueron evaluados en modelos celulares de cáncer de vejiga, mostrando actividad antiproliferativa en el rango micromolar. No obstante, se detectó un índice de selectividad moderado en comparación con células normales. Además, en colaboración con el grupo de Farmacología de la Facultad de Química (CIENFAR), se estudió la actividad antihelmíntica de estos compuestos sobre el parásito *Haemonchus contortus*, logrando identificar estructuras prometedoras que están siendo optimizadas para mejorar su eficacia biológica.

Estos avances contribuyen al diseño de nuevas moléculas de interés farmacológico a partir de metodologías más eficientes y sostenibles, alineándose con las tendencias actuales de innovación responsable en la investigación científica.

En cuanto al impacto, el desarrollo de metodologías sintéticas basadas en reacciones multicomponente y el uso de materias primas renovables, bajo condiciones más ecológicas, contribuye directamente a los objetivos de sostenibilidad de la química moderna. Asimismo, la generación de una quimioteca diversa de compuestos bioactivos amplía las perspectivas de descubrir nuevas moléculas de interés farmacológico, con impacto potencial en el área de salud. Desde un punto de vista ambiental, el uso de disolventes verdes y la reducción del uso de disolventes orgánicos tradicionales representan un avance hacia procesos más sostenibles.

## **Conclusiones y recomendaciones**

En el marco del proyecto, se avanzó en el estudio del uso de 5-hidroximetilfurfural (HMF) y sus derivados como componentes clave en reacciones multicomponente (RMC) de Passerini y Ugi bajo condiciones verdes de reacción.

Se evaluó inicialmente la reacción de Passerini utilizando una reacción modelo empleando HMF, un ácido e isonitrilo comerciales, con un enfoque en la aplicación de principios de química verde. Se realizaron ensayos sistemáticos para optimizar las condiciones de reacción, probando diferentes escenarios, y se determinó que las condiciones óptimas correspondían a la reacción sin disolvente, a temperatura ambiente, durante 48 horas.

Posteriormente, se exploró la versatilidad del método reemplazando los componentes de partida: se utilizaron diversos ácidos carboxílicos derivados de biomasa y diferentes isonitrilos. En todos los casos, se analizaron los productos obtenidos, sus rendimientos y la formación de subproductos. Se observó que la reacción con ácido levulínico condujo a un producto inestable detectable solo por RMN. El uso de 5-metoximetilfurfural como variante de HMF permitió evaluar la influencia de la ausencia del grupo hidroxilo en la eficiencia de la reacción, constatándose un solo producto pero bajos rendimientos.

Los compuestos sintetizados fueron evaluados preliminarmente mediante ensayos de citotoxicidad en líneas celulares de cáncer de vejiga (T24 y 253J). En general, los productos derivados de Passerini mostraron valores de GI<sub>50</sub> mayores a 25 µM, indicando una actividad antiproliferativa moderada. Se prevé continuar ampliando esta quimioteca incorporando farmacóforos reconocidos por su actividad antitumoral.

En paralelo, se estudió la reacción multicomponente de Ugi utilizando la reacción modelo empleando además de los componentes de la Passerini una amina aromática. Se llevaron a cabo reacciones paralelas a pequeña escala variando el disolvente (agua, metanol, etanol, mezclas agua/alcoholes, acetato de etilo, MeTHF, entre otros), la temperatura y el tiempo de reacción. Se cuantificaron los productos utilizando

espectroscopía de  $^1\text{H}$ -RMN con estándar interno (TCE) para determinar los rendimientos. Se encontró que el metanol como disolvente y un tiempo de reacción de 6 horas proporcionan los mejores rendimientos (94%). Además, se evaluó la reacción a temperaturas elevadas utilizando un reactor Monowave 50, observándose que el rendimiento óptimo (80%) se alcanzaba en metanol a 80 °C en 30 minutos. Se ensayó también la variación del componente

Finalmente, los derivados obtenidos por la reacción de Ugi fueron evaluados en las mismas líneas celulares, mostrando una actividad antiproliferativa superior a la de los análogos derivados de Passerini. Además de los avances previamente reportados, se continuó explorando nuevas condiciones de reacción para obtener derivados de 5-hidroximetilfurfural (HMF) utilizando la reacción de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB), incorporando técnicas innovadoras como biocatálisis y fotocatálisis.

Los compuestos obtenidos fueron evaluados en modelos celulares de cáncer de vejiga, mostrando actividad antiproliferativa en el rango micromolar. No obstante, se detectó un índice de selectividad moderado en comparación con células normales. Además, en colaboración con el grupo de Farmacología de la Facultad de Química (CIENFAR), se estudió la actividad antihelmíntica de estos compuestos sobre el parásito *Haemonchus contortus*, logrando identificar estructuras prometedoras que están siendo optimizadas para mejorar su eficacia biológica.

Estos avances contribuyen al diseño de nuevas moléculas de interés farmacológico a partir de metodologías más eficientes y sostenibles, alineándose con las tendencias actuales de innovación responsable en la investigación científica.

?

## Productos derivados del proyecto

Tipo de producto	Título	Autores	Identificadores	URI en repositorio de Silo	Estado
Tesis de maestría	"I + D de moléculas bioactivas a partir de 5-hidroximetilfurfural vía reacciones multicomponente verdes"	Jean Pierre Quishpe			En proceso
Póster	Síntesis verde de alfa-aciloxi carboxamidas y su actividad antiproliferativa en células de cáncer vesical humano	Jean-Pierre Quishpe, Williams Porcal, Paola Hernández, Mariana Ingold, Gloria V. López.			En proceso
Póster	Síntesis de moléculas bioactivas a partir de 5-hidroximetilfurfural vía reacción multicomponente de Passerini.	Jean-Pierre Quishpe, Williams Porcal, Mariana Ingold, Gloria V. López			En proceso
Póster	I+D de moléculas bioactivas a partir de 5-hidroximetilfurfural vía reacciones multicomponente.	Quishpe, Jean Pierre; Porcal, Williams; Ingold, Mariana; López, Gloria V.			En proceso

Tipo de producto	Título	Autores	Identificadores	URI en repositorio de Silo	Estado
Presentación en evento	E-póster: Síntesis de moléculas bioactivas utilizando 5-hidroximetilfurfural en reacciones multicomponente.	Jean Pierre Quishpe, Tiago Tassano, Williams Porcal, Mariana Ingold, Gloria V. López.			En proceso

#### Referencias bibliográficas

N/A

#### Licenciamiento

Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. (CC BY-NC-ND)