

Informe final publicable de proyecto

Estudio sintético de derivados pirrólicos mediante una inesperada reacción multicomponente: moléculas altamente funcionalizadas con potencial actividad biológica

Código de proyecto ANII: FCE_3_2022_1_172452

Fecha de cierre de proyecto: 01/12/2025

INGOLD FRANCO, Mariana (Responsable Técnico - Científico)

MARTÍNEZ WALLACE, Federico Javier (Investigador)

QUISHPE NASIMBA, Jean Pierre (Investigador)

TASSANO NUÑEZ, Tiago (Investigador)

LÓPEZ GONZÁLEZ, Gloria Virginia (Investigador)

INSTITUTO PASTEUR DE MONTEVIDEO (Institución Proponente) \\ UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FACULTAD DE QUÍMICA
\\ INSTITUTO PASTEUR DE MONTEVIDEO

Resumen del proyecto

Las reacciones multicomponente (RMC) son procesos químicos en los que se forman productos a partir de tres o más compuestos diferentes en un único paso de reacción, incorporando en general la mayoría de los átomos de los reactivos. Frente a la síntesis clásica, presentan importantes ventajas, como una alta economía atómica, menor número de etapas, condiciones de reacción más suaves y una mayor eficiencia global, lo que las convierte en una herramienta clave para el desarrollo de metodologías sintéticas más sostenibles.

Estas reacciones permiten acelerar la exploración del espacio químico, ya que reducen el número de operaciones necesarias para obtener una molécula determinada. En este contexto, las RMC han demostrado una amplia aplicabilidad tanto en el ámbito académico como en la industria química, participando en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos o en rutas alternativas para la síntesis de fármacos ya conocidos.

Basados en la experiencia previa de nuestro grupo de investigación, nos propusimos estudiar una reactividad novedosa observada en nuestro laboratorio, que ofrece una nueva estrategia sintética eficiente para la obtención de moléculas altamente funcionalizadas con potencial actividad biológica. En particular, el objetivo de este proyecto fue el estudio sintético de derivados pirrólicos mediante una inesperada reacción multicomponente, empleando condiciones compatibles con los principios de la química verde.

El desarrollo de esta propuesta permitió responder afirmativamente a la pregunta de si nos encontrábamos frente a un nuevo tipo de reacción multicomponente. De este modo, el proyecto aportó nuevo conocimiento en investigación básica en un área de gran relevancia para la química del siglo XXI, desde un enfoque sustentable. Adicionalmente, la biblioteca de compuestos generada fue sometida a una evaluación biológica primaria in vitro, identificándose moléculas con potencial actividad antitumoral y antiinflamatoria, lo que refuerza la proyección futura de estos resultados en el campo de la química medicinal.

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Orgánica / Química Verde

Palabras clave: Reacciones multicomponente / Química Verde / Moléculas Bioactivas /

Antecedentes, problema de investigación, objetivos y justificación.

Las reacciones multicomponente (RMC) constituyen una estrategia sintética de gran relevancia en la química orgánica contemporánea, ya que permiten la obtención de moléculas complejas a partir de tres o más reactivos diferentes en una única etapa de reacción.¹ Este tipo de transformaciones se caracteriza por su alta economía atómica, su eficiencia global y la reducción del número de etapas sintéticas y de procesos de purificación, lo que las convierte en herramientas especialmente valiosas para el desarrollo de metodologías más sostenibles y alineadas con los principios de la química verde.² En este contexto, las RMC han demostrado una amplia aplicabilidad tanto en investigación académica como en la industria química y farmacéutica, donde se emplean para la generación rápida de diversidad molecular y la exploración eficiente del espacio químico.³

En las últimas décadas, la necesidad de desarrollar procesos químicos más sostenibles ha adquirido una relevancia creciente, impulsada por consideraciones ambientales, económicas y regulatorias.⁴ La química verde propone el diseño de productos y procesos que minimicen o eliminen el uso y la generación de sustancias peligrosas, promuevan la eficiencia en el uso de recursos y reduzcan el impacto ambiental.⁵ Dentro de este marco, las reacciones multicomponente se destacan como una estrategia particularmente atractiva, ya que permiten integrar varios principios de la química verde en una única transformación, como

la reducción de residuos, el ahorro energético y la simplificación operativa.

A pesar del amplio desarrollo de las RMC clásicas, como las reacciones de Passerini y de Ugi y sus múltiples variantes, la identificación de nuevas reactividades multicomponente continúa siendo un desafío y una oportunidad relevante para la investigación básica en síntesis orgánica. 6,7 El descubrimiento de nuevas RMC no solo amplía el repertorio de herramientas sintéticas disponibles, sino que también puede abrir el acceso a nuevas familias de compuestos con arquitecturas moleculares complejas y potencial interés biológico.

En este contexto, el presente proyecto surge a partir de la observación de una reactividad no esperada en el laboratorio, que sugiere la existencia de una nueva estrategia multicomponente para la obtención de derivados heterocíclicos altamente funcionalizados. Este hallazgo plantea un problema de investigación claramente definido: determinar si dicha transformación corresponde efectivamente a una nueva reacción multicomponente, comprender sus características generales y evaluar su potencial como herramienta sintética eficiente y sostenible. Abordar este problema implica no solo optimizar y reproducir la transformación observada, sino también estudiar su alcance estructural y generar conocimiento que permita contextualizarla dentro del marco más amplio de las reacciones multicomponente conocidas.

Adicionalmente, los compuestos heterocíclicos constituyen una clase de moléculas de gran importancia en química medicinal, ya que numerosas estructuras de este tipo se encuentran presentes en productos naturales y en fármacos de uso clínico.⁸ La posibilidad de acceder de manera eficiente y sustentable a nuevas familias de compuestos heterocíclicos resulta, por tanto, de interés no solo desde el punto de vista metodológico, sino también por su potencial proyección hacia aplicaciones biomédicas. En este sentido, la integración de un enfoque de evaluación biológica preliminar permite explorar, el valor funcional de las moléculas generadas, sin perder el foco principal del proyecto en la investigación básica.

El objetivo general de este proyecto fue estudiar y optimizar una estrategia sintética basada en una reacción multicomponente no reportada previamente, orientada a la obtención de derivados heterocíclicos altamente funcionalizados, bajo condiciones compatibles con los principios de la química verde. Para alcanzar este objetivo, se planteó como metas específicas la optimización de las condiciones generales de la transformación, el análisis del alcance de la reacción mediante la variación de los componentes involucrados, y la obtención de información preliminar sobre el posible mecanismo de la reacción. De forma complementaria, se propuso evaluar de manera inicial la actividad biológica *in vitro* de los compuestos generados.

La justificación del proyecto se sustenta en varios aspectos complementarios. En primer lugar, desde el punto de vista científico, el estudio de una nueva reacción multicomponente representa una contribución directa al conocimiento básico en el área de la síntesis orgánica, particularmente en un campo dinámico y de alto impacto como el de las metodologías sostenibles. En segundo lugar, el enfoque basado en la química verde responde a prioridades actuales en investigación y desarrollo, promoviendo prácticas más responsables y alineadas con estándares internacionales de sostenibilidad. Finalmente, la generación de bibliotecas de compuestos estructuralmente diversos mediante estrategias eficientes y de bajo impacto ambiental constituye una base sólida para futuras investigaciones, tanto en el ámbito académico como en posibles desarrollos aplicados.

En conjunto, este proyecto se enmarca en una línea de investigación básica orientada a la comprensión y el desarrollo de nuevas reactividades químicas, con un enfoque interdisciplinario que integra síntesis orgánica, caracterización fisicoquímica y evaluación biológica preliminar. Los conocimientos generados aportan herramientas conceptuales y metodológicas que fortalecen las capacidades locales en química sostenible y sientan las bases para trabajos futuros de mayor profundidad y proyección.

Metodología/Diseño del estudio

La investigación se organizó en actividades sucesivas. En una primera etapa se abordó la optimización general del proceso, orientada a mejorar la eficiencia de la reacción. El diseño experimental consideró la evaluación comparativa de distintas combinaciones de disolventes, catalizadores, tiempos y temperatura de reacción, priorizando condiciones compatibles con los principios de la química verde y la simplicidad operativa. Posteriormente, se evaluó el alcance de la reacción en estudio mediante la variación estructural de los componentes involucrados, con el objetivo de evaluar la versatilidad de la reacción y su capacidad para generar diversidad molecular. Los compuestos obtenidos fueron caracterizados mediante técnicas fisicoquímicas estándar, con el objetivo de confirmar su identidad. Esta etapa permitió respaldar la hipótesis de que estábamos frente a una nueva RMC. Por otro lado, se realizaron estudios orientados a obtener información preliminar sobre el posible mecanismo de la reacción, mediante la utilización de resonancia magnética nuclear (RMN). Finalmente, se realizó una evaluación biológica preliminar in vitro de los compuestos sintetizados. Se evaluó su actividad antiproliferativa en distintas líneas celulares cancerígenas y su citotoxicidad en una línea celular no tumoral, permitiendo calcular su selectividad. Así como también, se realizó el estudio de su actividad antiinflamatoria. En conjunto, el diseño metodológico permitió abordar de manera sistemática el estudio de la reacción multicomponente propuesta, integrando criterios de eficiencia, sostenibilidad y generación de conocimiento básico, y sentando las bases para futuros desarrollos.

Resultados, análisis y discusión

El desarrollo del proyecto permitió optimizar una reacción multicomponente no reportada previamente en la literatura para la síntesis de derivados heterocíclicos tipo pirrólicos, utilizando condiciones compatibles con los principios de la química verde. Se logró establecer el alcance de esta reacción mediante la variación sistemática de los reactivos involucrados, generándose una biblioteca de compuestos altamente funcionalizados.

Desde el punto de vista mecanístico, se obtuvieron evidencias experimentales preliminares mediante estudios de seguimiento por espectroscopía de RMN, que permitieron sustentar los primeros pasos del mecanismo propuesto. Estos resultados motivaron la incorporación de estudios computacionales complementarios, actualmente en desarrollo, orientados a profundizar la comprensión del mecanismo de reacción.

En cuanto a la evaluación biológica, la mayoría de los compuestos sintetizados fue evaluada in vitro como potenciales agentes antitumorales, determinándose su actividad antiproliferativa en diferentes líneas celulares cancerígenas. Asimismo, se evaluó su citotoxicidad en una línea celular no tumoral, lo que permitió estimar perfiles de selectividad relevantes. Adicionalmente, se amplió el alcance del estudio biológico incorporando la evaluación de la actividad antiinflamatoria, identificándose compuestos con potencial capacidad inhibitoria del factor de transcripción NF- κ B.

Los resultados obtenidos constituyen una contribución significativa al conocimiento básico en el área de las reacciones multicomponente y aportan nuevas herramientas sintéticas para el diseño de moléculas bioactivas. Los avances alcanzados dieron lugar a la presentación de los resultados en diversos eventos científicos nacionales e internacionales, y se encuentran en preparación dos manuscritos para su envío a revistas especializadas. Asimismo, el proyecto contribuyó a la formación de recursos humanos en síntesis orgánica, caracterización espectroscópica y evaluación biológica de compuestos.

Adicionalmente, el proyecto permitió generar nuevas colaboraciones académicas, en particular el establecimiento de una colaboración reciente con docentes de la Universidad Libre de Barranquilla (Colombia), orientada al estudio mecanístico de la reacción mediante cálculos computacionales, lo que amplía el alcance del proyecto y sienta las bases para trabajos conjuntos futuros.

Conclusiones y recomendaciones

El proyecto permitió cumplir con los objetivos planteados, aportando nuevos conocimientos en el área de las reacciones multicomponente y consolidando una estrategia sintética eficiente y compatible con los principios de la química verde. Los resultados obtenidos confirman la viabilidad de la reacción estudiada como una herramienta para la generación de compuestos heterocíclicos altamente funcionalizados, así como su potencial para la exploración de nuevas estructuras de interés.

Desde el punto de vista metodológico, el trabajo realizado permitió establecer el alcance general de la reacción y generar información preliminar relevante sobre su comportamiento, sentando las bases para estudios futuros más detallados. La integración de estudios sintéticos, de caracterización y de evaluación biológica preliminar permitió validar el enfoque interdisciplinario del proyecto y demostrar la coherencia entre los objetivos propuestos y los resultados alcanzados.

En relación con la evaluación biológica, los estudios exploratorios realizados permitieron identificar tendencias de actividad y perfiles de selectividad de interés, lo que refuerza la pertinencia de la estrategia sintética desarrollada y justifica la continuidad de la línea de investigación. Si bien estos resultados no permiten establecer conclusiones definitivas desde el punto de vista biológico, constituyen un punto de partida sólido para futuras investigaciones.

En conjunto, el proyecto contribuyó al fortalecimiento de las capacidades locales en síntesis orgánica sostenible y en el estudio de nuevas reactividades químicas, así como a la formación de recursos humanos en áreas clave de la investigación científica. Los resultados obtenidos justifican plenamente el apoyo recibido y sientan una base sólida para desarrollos futuros.

Productos derivados del proyecto

Tipo de producto	Título	Autores	Identificadores	URI en repositorio de Silo	Estado
Artículo científico	En proceso	En proceso	En proceso		En proceso

Referencias bibliográficas

- (1) Zarganes-Tzitzikas, T.; Chandgude, A. L.; Dömling, A. Multicomponent Reactions, Union of MCRs and Beyond. *The Chemical Record* 2015, 15 (5), 981–996. <https://doi.org/10.1002/tcr.201500201>.
- (2) Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. Multicomponent Reactions: Advanced Tools for Sustainable Organic Synthesis. *Green Chem.* 2014, 16 (6), 2958–2975. <https://doi.org/10.1039/C4GC00013G>.
- (3) Cores, Á.; Clerigué, J.; Orocio-Rodríguez, E.; Menéndez, J. C. Multicomponent Reactions for the Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients. *Pharmaceuticals* 2022, 15 (8), 1009. <https://doi.org/10.3390/ph15081009>.
- (4) Zimmerman, J. B.; Anastas, P. T.; Erythropel, H. C.; Leitner, W. Designing for a Green Chemistry Future. *Science* 2020, 367 (6476), 397–400. <https://doi.org/10.1126/science.aay3060>.
- (5) Erythropel, H. C.; Zimmerman, J. B.; Winter, T. M. de; Petitjean, L.; Melnikov, F.; Lam, C. H.; Lounsbury, A. W.; Mellor, K. E.; Jankovi?, N. Z.; Tu, Q.; Pincus, L. N.; Falinski, M. M.; Shi, W.; Coish, P.; Plata, D. L.; Anastas, P. T. The Green ChemisTREE: 20 Years after Taking Root with the 12 Principles. *Green Chem.* 2018, 20 (9), 1929–1961. <https://doi.org/10.1039/C8GC00482J>.
- (6) Banfi, L.; Basso, A.; Lambruschini, C.; Moni, L.; Riva, R. The 100 Facets of the Passerini Reaction. *Chem. Sci.* 2021, 12 (47), 15445–15472. <https://doi.org/10.1039/D1SC03810A>.
- (7) Dömling, A. Innovations and Inventions: Why Was the Ugi Reaction Discovered Only 37 Years after the Passerini Reaction? *J. Org. Chem.* 2023, 88 (9), 5242–5247. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00792>.
- (8) Bhardwaj, V.; Gumber, D.; Abbot, V.; Dhiman, S.; Sharma, P. Pyrrole: A Resourceful Small Molecule in Key Medicinal Hetero-Aromatics. *RSC Adv.* 2015, 5 (20), 15233–15266. <https://doi.org/10.1039/C4RA15710A>.

Licenciamiento

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