

## Síntesis de heterociclos intercaladores con el ADN

Solano Caudillo Luis Alfredo (1), Vázquez Guevara Miguel Ángel (2)

1 [Químico Farmacéutico Biólogo, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [lafiera\_solano@hotmail.com]

2 [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [mvazquez@ugto.mx]

### Resumen

Las moléculas intercaladoras con el ADN son moléculas interesantes desde el punto de vista medicinal. En la actualidad se sigue estudiando sobre la síntesis de dichas moléculas, por lo cual, este proyecto se enfocó a encontrar y estudiar diferentes condiciones de reacción para obtener compuestos con posible actividad intercaladora con el ADN. La reacción por la cual se pretendió llevar a cabo la formación de estos heterociclos derivados del benzofurano fue mediante una reacción por multicomponentes. Se variaron las condiciones de reacción: disolvente, base y temperatura para llevar a cabo la transformación de dichas materias primas. Se obtuvieron satisfactoriamente los derivados del 2-(2-hidroxibencilideno) malononitrilo (materia prima). En la siguiente etapa de reacción enfocada en la obtención del producto objetivo, se variaron condiciones de reacción observándose la transformación de las materias primas pero el producto obtenido no fue totalmente caracterizado por diferentes técnicas espectroscópicas (RMN) quedando como perspectiva del trabajo.

### Abstract

The embedding molecules in DNA are interesting structures from the medical point of view. Today is still being studied on the synthesis and activity of these molecules; thus, this project focused to find and study different reaction conditions to obtain compounds with potential activity with DNA intercalating. The reaction by which it is intended to conduct the formation of these heterocycles benzofuran derivatives is by multicomponent reaction. The reaction conditions were varied: solvent, base and temperature to carry out the transformation of these raw materials. They obtained satisfactorily derivatives of 2-(2-hydroxybenzylidene) malononitrile (raw material). In the next reaction step focused on obtaining the target product, reaction conditions were varied, observed transformation of the raw materials but the product obtained was not fully characterized by various spectroscopic techniques (NMR) remaining as labor perspective

### Palabras Clave

Multicomponente, intercalación, isonitrilos, benzofurano, ADN

## INTRODUCCIÓN

El crecimiento de la industria farmacéutica y su interés por encontrar nuevos y mejores fármacos, ha traído consigo la búsqueda de alternativas para realizar su síntesis en menor tiempo y etapas. Para ello una opción ha sido el uso de las Reacciones por Multicomponentes (MCR's).

Las reacciones MCR's son definidas como reacciones donde al menos 3 reactivos son combinados en un solo paso para generar un producto, el cual contiene de manera proporcional todos los componentes. Uno de los puntos importantes de las MCR's es que pueden ser realizadas a partir de materias primas disponibles en el mercado o bien que pueden ser preparadas de manera sencilla, para generar moléculas complejas.

Como una subclase importante de MCRs, la reacción de multicomponente basada en isonitrilos [1] (IMCRs). Son procesos en los que radica la capacidad del isonitrilo de someterse fácilmente a una adición alfa como nucleófilo y un electrófilo en condiciones suaves hizo un reactivo popular para el desarrollo de nuevas MCRs [2]

Las moléculas intercaladoras con el ADN son una importante área de investigación debido a su potencial aplicabilidad en el área medicinal. Estas moléculas intercaladoras se insertan entre los pares de bases de la doble hélice, la intercalación difiere con la acción de las DNA-topoisomerasas que alteran el grado de enrollamiento del ADN y de las DNA-polimerasas que catalizan la elongación del ADN y corrigen errores.

Actualmente aún se sigue estudiando sobre la actividad de dichas moléculas, por lo cual, el estudio de los compuestos orgánicos que se proponen en este trabajo, se analizó las mejores condiciones de reacción para obtener los heterociclos propuestos.

En el presente trabajo se determinó y optimizó las condiciones de reacción para la síntesis de moléculas heterocíclicas con una posible actividad intercaladora con el ADN. Se empleó la metodología empleada por Soleinman E. y Zainali, M. [3]

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo la síntesis de moléculas heterocíclicas a partir de una reacción multicomponente con el propósito de obtener moléculas derivadas del benzofurano. Se realizó también la comparativa de esta reacción con una efectuada por etapas. Todos los materiales fueron comprados en la empresa Sigma-Aldrich, los disolventes empleados utilizados después del proceso de secado bajo diferentes procedimientos. El avance de las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía de capa fina y revelada por UV y  $I_2$ .

### *Reacción por multicomponentes*

#### **Condiciones de reacción para la obtención de los derivados 5a-f.**

2-hidroxibenzaldehído (1mmol), malononitrilo (1 mmol) y  $Et_3N$  (0.1mmol). Se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. Después de 20 min. Se agregó el isonitrilo (1 mmol). Se agito 5hr a temperatura ambiente.

### *Reacción por etapas*

#### **Condiciones de reacción para la obtención de los derivados 3a-c**

2-hidroxibenzaldehído (1.0 Eq.), malononitrilo (1.1 Eq.) y  $NH_4OH$  (10% p/p) en EtOH abs (3mL). Se mantuvo en agitación a temperatura ambiente 10-15 min hasta la formación de un precipitado.

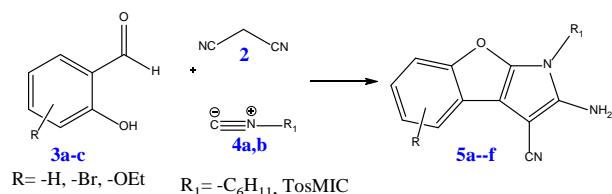
Purificación: El sólido se lavó varias veces empleando hexano caliente y se filtró a vacío.

#### **Condiciones de reacción para obtención de los derivados 5a-f.**

2-(2-hidroxibenciliden) malononitrilo (1.0 Eq),  $Et_3N$  (1.1 Eq) en  $CH_2Cl_2$ . Se mantuvo en agitación a temperatura ambiente. Después de 20 min. Se agregó el isonitrilo (1.2 Eq). Se agito 5 hr a temperatura ambiente.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Reacción por multicomponentes.** Se obtuvieron los siguientes resultados:



**Tabla I. Condiciones de reacción para la obtención de los derivados 5a-f**

| Entrada | R | Base              | Disolvente                      | Isonitrilo                      | Resultado       |
|---------|---|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| 1       | H | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> |                                 | NT <sup>a</sup> |
| 2       | H | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>3</sub> CN              | TosMIC <sup>b</sup>             | NT              |
| 3       | H | Et <sub>3</sub> N | THF                             |                                 | NT              |
| 4       | H | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> |                                 |                 |
| 5       | H | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>3</sub> CN              | -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> | NT              |
| 6       | H | Et <sub>3</sub> N | THF                             |                                 |                 |

<sup>a</sup> NT: No hay transformación. <sup>b</sup> p-toluensulfonilmetilisonitrilo.

En todas las entradas después de transcurridas las 5 hr de agitación a temperatura ambiente, no se observó la transformación de las materias primas, para lo cual se llevó a reflujo todas las reacciones (Ver tabla II)

**Tabla II. Condiciones de reacción**

| Entrada | T (°C) | Tiempo (hr) | Resultado      |
|---------|--------|-------------|----------------|
| 1       | 40     | 27          | Transformación |
| 2       | 85     | 18          | Transformación |
| 3       | 70     | 18          | Transformación |
| 4       | 40     | 66          | NT             |
| 5       | 85     | 83          | Transformación |
| 6       | 70     | 82          | NT             |

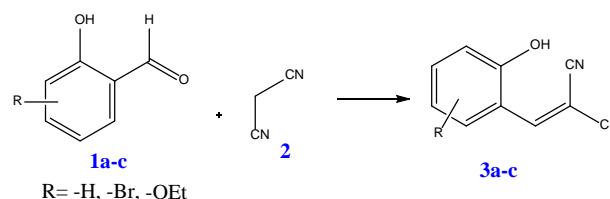
**Tabla IV: Resultados obtenidos para los derivados 5a-f**

| Entrada | R | Base              | Disolvente                      | Isonitrilo                      | Resultado       |
|---------|---|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| 1       | H | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> |                                 | NT <sup>b</sup> |
| 2       | H | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>3</sub> CN              | -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> | NT              |
| 3       | H | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> |                                 | NT              |
| 4       | H | Et <sub>3</sub> N | CH <sub>3</sub> CN              |                                 | NT              |
| 5       | H | LiOH              | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> |                                 | NT              |
| 6       | H | LiOH              | CH <sub>3</sub> CN              | TosMIC <sup>c</sup>             | NT              |
| 7       | H | LiOH              | THF                             |                                 | NT              |
| 8       | H | DBU <sup>a</sup>  | CH <sub>3</sub> CN              |                                 | NT              |

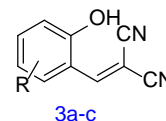
<sup>a</sup> NT: No hay transformación

Se purificaron las entradas 1, 2, 3 y 5 obteniéndose un solo producto que no pudo ser caracterizado por técnicas espectroscópicas, ya que el equipo de Resonancia Magnética Nuclear estaba en reparación. Se purificó por columna cromatográfica, se utilizó sílica gel 230-400 MESH.

**Reacción por etapas.**

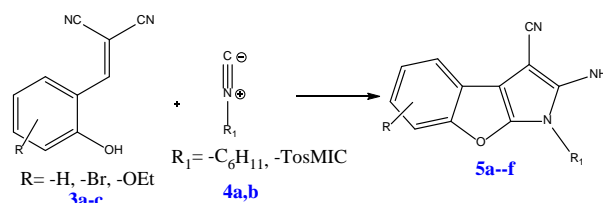


**Tabla III: Obtención de los derivados 3a-c**



| Entrada | R     | Producto | Rendimiento (%) |
|---------|-------|----------|-----------------|
| 1       | H     | 3a       | 95              |
| 2       | 5-Br  | 3b       | 97              |
| 3       | 3-OEt | 3c       | 90              |

Se obtuvieron satisfactoriamente los derivados del 2-(2-hidroxibenciliden) malononitrilo con rendimientos del 90-97 %. A continuación se llevó a cabo la segunda etapa de reacción:



<sup>a</sup> 1,8-Diazabicycloundec-7-ene. <sup>b</sup> NT: No hay transformación. <sup>c</sup> p-toluensulfonilmetilisonitrilo.

En todas las entradas después de transcurridas las 5 hr de agitación a temperatura ambiente, no se observó la transformación de las materias primas, para lo cual se llevó a reflujo todas las reacciones (Ver tabla V)

**Tabla V: Condiciones de reacción**

| Entrada | T (°C) | Tiempo (hr) | Resultado       |
|---------|--------|-------------|-----------------|
| 1       | 40     | 18          | NT <sup>a</sup> |
| 2       | 85     | 15          | NT              |
| 3       | 40     | 12          | NT              |
| 4       | 85     | 15          | NT              |
| 5       | 40     | 24          | NT              |
| 6       | 85     | 18          | NT              |
| 7       | 70     | 12          | NT              |
| 8       | 85     | 15          | NT              |

<sup>a</sup>NT: No hay transformación

En comparación con la reacción por multicomponentes, la reacción por etapas no es efectiva para llevar a la cabo la formación de los productos 5a-f.

## CONCLUSIONES

La reacción por multicomponentes es la ruta sintética más adecuada para llevar a cabo la formación de las productos 5a-f en comparativa con la reacción por etapas, en la cual no se observa ninguna transformación.

De la reacción por multicomponentes se pudieron aislar varios productos, pero se está a la espera de su caracterización por técnicas espectroscópicas (RMN), ya que el equipo de RMN de la Universidad de Guanajuato está en reparación

**Perspectivas:** La visión que se tiene sobre el proyecto es caracterizar los productos que ya se tienen y además continuar probando diferentes condiciones de reacción variando la base, disolvente, isonitrilos y temperatura con la finalidad de obtener otros derivados.

## AGRADECIMIENTOS

A mi familia y amigos por el apoyo brindado durante esta estancia

Al Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara por la confianza y el apoyo brindado durante el desarrollo de este proyecto.

A mi compañeros de Laboratorio: Julio, Inés, Fernando, Juan Luis, Santi, Irene por su conocimiento, consejos y el apoyo que recibí.

A Veranos UG por permitirme tener la experiencia de acercarme a la investigación científica.

## REFERENCIAS

- [1] (a) Zhou, L. H.; Su.; Zhang, W.; Yan, B.J. *Comb. Chem.* **2009**, *11*, 1083-1093 (b) Lu, K.; Luo, T.; Xiang, Z.; You, Z.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z.J. *Comb. Chem.* **2005**, *7*, 958-967
- [2] (a) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; SchMITT, P. *Chem.-Eur. J.* **2000**, *6*, 3321-3329. (b) Domling, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 306-313. (c) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51-80.
- [3] Soleimani, E.; Mohsen, Z.; (2011).