

# SINTEISIS DE ARILMALEIMIDAS *N*-SUSTITUIDAS

Jessica Rosario Gutiérrez Cano (1), Cesar Rogelio Solorio Alvarado (2)

1 Licenciatura en Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato | Dirección de correo electrónico: jr.gutierrezcano@ugto.mx

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

## Resumen

Se sintetizó una pequeña familia de arilmaleimidias *N*-sustituidas que se ha encontrado poseen actividad antiangiogénica, además este mismo núcleo heterociclo ha demostrado importante actividad en la reversión de la resistencia celular a multidroga (MDR) que muchas líneas celulares cancerígenas presentan. Este último es el aspecto de interés más importante que llevó al proyecto de investigación.

Nuestras moléculas objetivo poseen un núcleo maleimida y fueron sintetizadas en cuatro etapas:

1. Síntesis de amidias secundarias, 2. Síntesis de cloruros de ácido, 3. Síntesis de amidias terciarias y 4. Ciclación para formar las correspondientes maleimidias.

Las amidias secundarias fueron sintetizadas a partir de distintas aminas primarias y cloruros de acilo. El cloruro de ácido, a partir del ácido carboxílico que proviene del éster correspondiente. Las amidias terciarias se formaron utilizando las amidias secundarias y el cloruro de ácido previamente sintetizados. En el caso de la ciclación se utilizó terbutóxido de potasio en *tert*butanol.

Todos los materiales sintetizados se caracterizaron mediante resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

## Abstract

A small family of *N*-substituted arilmaleimides were synthesized. It has been described to possess antiangiogenic activity, this same heterocycle nucleus also demonstrated significant activity in the reversal of multidrug resistance cell (MDR) cancer cell lines. The latter is the most important aspect of interest that led the research project. Our target molecules possess a maleimide core and were synthesized in four stages: 1. Synthesis of secondary amides, 2. Synthesis of acyl chlorides, 3. Synthesis of tertiary amide and 4. Cyclization to form the corresponding maleimides. Secondary amides were synthesized from various primary amines and acyl chlorides. The acyl chloride from the carboxylic acid coming from the corresponding ester. Tertiary amides formed using secondary amides and acid chloride synthesized previously. For the cyclization potassium *tert*-butoxide is used in *tert*-butanol. All the synthesized materials were characterized by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy.

## Palabras Clave

Angiogénesis, MDR, Arilmaleimidias *N*-sustituidas, Amida secundaria, Amida terciaria, Cloruro de ácido.

## INTRODUCCIÓN

### Angiogénesis

El sistema vascular, constituido por vasos sanguíneos y linfáticos, permite un transporte eficiente y simultáneo de gases, líquidos, nutrientes, moléculas de señalización y células circulantes entre tejidos y órganos. Este sistema contribuye a que todo el organismo mantenga en su entorno sus requerimientos de oxígeno y nutrientes.

La complejidad del sistema vascular aumenta al generarse vasos nuevos a partir de los preexistentes. Esta etapa se extiende a la vida postnatal y es conocida como **angiogénesis**. Los vasos linfáticos por su parte se originan de venas embrionarias. [1][2]

Una serie de acontecimientos patológicos tales como el crecimiento de tumores sólidos y la metástasis se han encontrado asociadas con la angiogénesis. [3]

Un enfoque innovador en el tratamiento de enfermedades consiste en bloquear o retrasar la progresión de la neovascularización de células displásticas<sup>1</sup> para detener la entrega de nutrimentos y oxígeno.

Los compuestos con actividad antiangiogénica pueden ser útiles para tratar el cáncer con toxicidad sistémica potencialmente menor que los citotóxicos terapéuticos convencionales. [4]

- *Actividad antiangiogénica de 3,4-diarilmaleimidias*

El elemento maleimida se produce como parte estructural en varios compuestos naturales, por ejemplo, el antitumoral indolocarbazol rebecamicina y la bisindolilmaleimida. [5]

Se ha reportado la actividad antiangiogénica en 3,4-diarilmaleimidias a partir del estudio biológico de la molécula Combretastatin A-4 en combinación con la estructura de la maleimida para dar lugar a la molécula análoga 3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4-

<sup>1</sup> **Displasia** (del griego antiguo *δυσ-*, "dys", dificultad, y el sufijo -plasia derivado del verbo *πλάσσω*, "pláσso", formar) hace referencia a una anomalía en el aspecto de las células debido a alteraciones en el proceso de maduración de las mismas.

(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-1H-pyrrole-2,5-dione. [6]

### Actividad de reversión en células cancerígenas MDR

MDR es un término usado para describir el fenómeno que se caracteriza por la capacidad de los tumores resistentes a los fármacos para exhibir resistencia simultánea a una serie de agentes quimioterapéuticos estructural y funcionalmente no relacionados.

La resistencia a múltiples fármacos (MDR) sigue siendo un reto importante en el tratamiento del cáncer puesto que es un factor importante en el fracaso de muchas formas de quimioterapia. La quimioterapia mata a las células sensibles a fármacos, pero deja detrás una mayor proporción de células resistentes a los medicamentos. A medida que el tumor comienza a crecer de nuevo, la quimioterapia puede fallar debido a que las células tumorales que quedan ahora son resistentes. La resistencia de los fármacos contra el cáncer se puede desarrollar por numerosos mecanismos que incluyen disminución de la captación de las drogas, el aumento de flujo de salida de las drogas, la activación de los sistemas de desintoxicación, la activación de los mecanismos de reparación del ADN, la evasión de la apoptosis inducida por drogas, etc. [7]

### Ningalina D

Aislada por primera vez en 1997 por Fenical y Kang [8] las ningalinas A-D, son alcaloides aromáticos naturales aislados de las ascidias marinas de género *Didemnum* sp. cerca del arrecife Ningaloo al oeste de Australia. Las características principales de las ningalinas son su núcleo pirrólico 3,4-(bis)arílico común a todas, así como la presencia de carboxilatos en las posiciones 2- y 2,5- (ningalina B y A respectivamente). La ningalina D, es el producto natural más complejo de esta familia que además posee el fragmento bifeníl-quinona metino incorporado al núcleo de pirrol totalmente oxidado.

- *Ensayos Biológicos*

De forma particular, se ha documentado que el esqueleto base de la ningalina D [9] [10] posee actividad re-sensibilizadora en las líneas celulares resistentes a diversas drogas tales como la

vinblastina o doxorubicina. Ejemplo de ello es la línea celular HCT116 que contiene el fenotipo MDR (Resistentes a Multi-Drogas) sobreexpresado a través de la glicoproteína P (P-gp).

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Reactivos Comerciales

Fenetilamina, bencilamina, 3,4-dimetoxifenetilamina, 4-fluorobencilamina, cloruro de acetilo, cloruro de 4-bromofenilacetilo, trietilamina, *N,N*-4-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,2-dimetoxibenceno, cloruro de oxalilo, hidróxido de sodio, terbutóxido de potasio (<sup>t</sup>BuOK).

### Método General

Las reacciones indicadas se llevaron a cabo utilizando matraces secos y purgados con la técnica Shlenk. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C fueron obtenidos a 23 °C en un espectrómetro Bruker de 500 MHz en cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>).

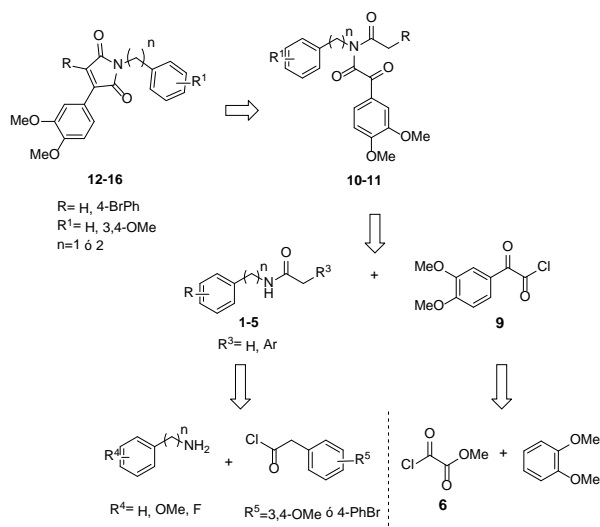
Las purificaciones por cromatografía en columna se realizaron utilizando silica gel (malla 70-230). La CCF se realizó con placas de silica soportada en aluminio de 0.2 mm de grosor (Sigma-Aldrich). Se utilizaron disolventes completamente anhidros.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Nuestro objetivo en el desarrollo de este proyecto durante el presente verano de investigación fue la síntesis de una pequeña familia de arilmaleimidam *N*-sustituidas y para ello establecimos el siguiente análisis retro sintético. (Esquema 1).

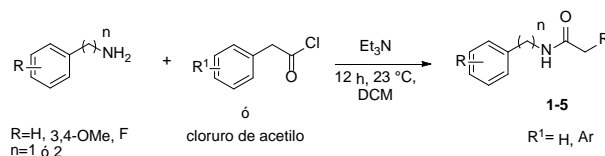
Las arilmaleimidam sintetizadas **12-16** provienen de la reacción entre el cloruro **9** y las amidam secundarias **1-5**. Esta reacción generó in situ las correspondientes amidam terciarias concomitante ciclación para generar **12-16**.

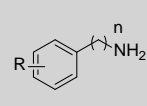
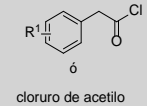
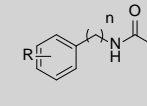
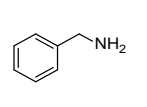
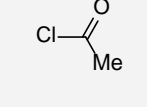
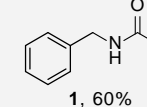
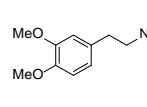
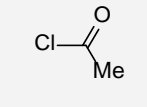
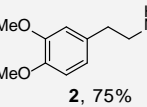
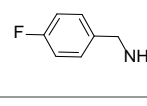
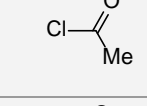
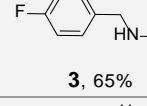
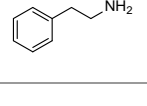
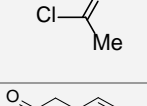
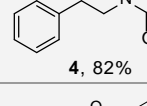
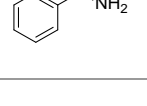
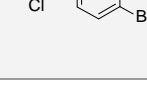
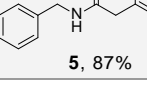
Nuestra ruta inicio con la síntesis de las amidam secundarias **1-5** utilizando distintas aminas primarias, cloruro de acetilo, cloruro de 4-bromofenilacetilo y Et<sub>3</sub>N en DCM como disolvente. Se obtuvieron los productos deseados con buenos rendimientos (Tabla 1).



Esquema1. Análisis retrosintético de arilmaleimidam *N*-sustituidas.

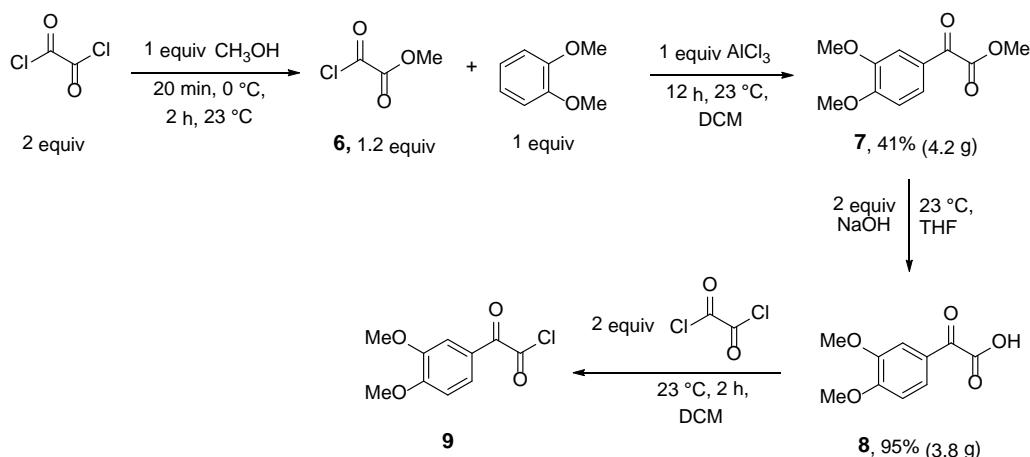
Tabla 1. Reacción General de Síntesis de Amidam secundarias.



		
		 <b>1</b> , 60%
		 <b>2</b> , 75%
		 <b>3</b> , 65%
		 <b>4</b> , 82%
		 <b>5</b> , 87%

### Síntesis del 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxoacetilo.

La síntesis de este cloruro de ácido **9** se llevó a cabo según el esquema 2.



Esquema 2. Reacción general para la síntesis del cloruro de ácido **9**.

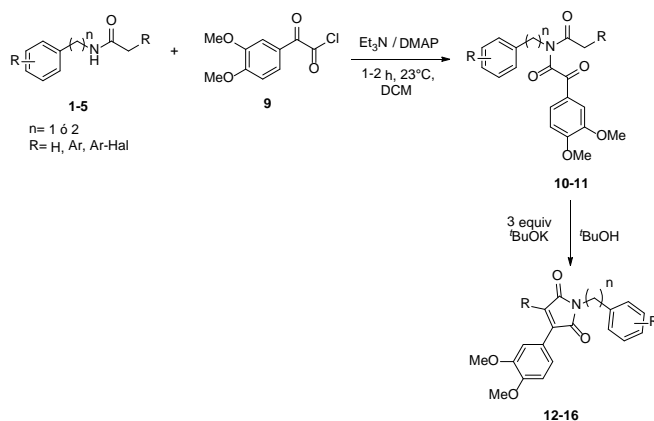
### Síntesis de Arilmaleimidias *N*-sustituidas.

#### Síntesis de amidas terciarias y ciclación para obtener Arilmaleimidias *N*-sustituidas.

A partir de las amida secundarias **1-5** y el cloruro de 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxoacetilo **9** se sintetizaron las amidas terciarias **10-11** y las correspondientes arilmaleimidias *N*-sustituidas **12-16** (Figura 1).

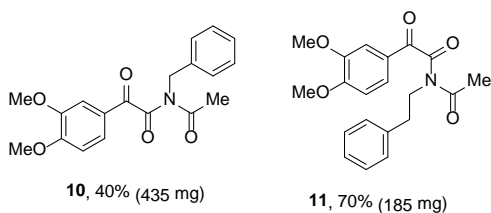
Cabe mencionar que generalmente aislamos las arilmaleimidias deseadas como producto de la ciclación directa entre **1-5** y **9** (Esquema 3).

El análisis por NMR de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  permitió comprobar que para las arilmaleimidias **13-14** y **16**, no se obtuvo la amida terciaria in situ previa a la ciclación que se esperaba si no la arilmaleimida *N*-sustituida directamente.



Esquema 3. Reacción general para la síntesis de Arilmaleimidias *N*-sustituidas.

En resumen se ilustra la familia de las cinco arilmaleimidias *N*-sustituidas que fueron sintetizadas (figura 1).



Esquema 5. Amidas terciarias.

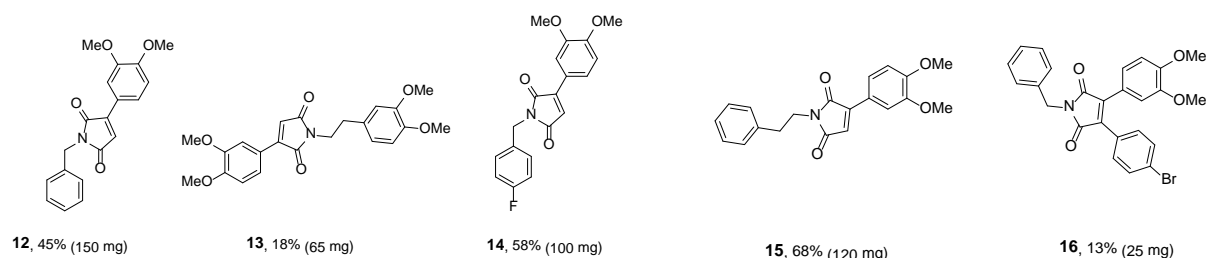


Figura 1. Arilmaleimidias *N*-sustituidas.

## CONCLUSIONES

Se logró desarrollar una ruta sintética para obtener una pequeña familia de arilmaleimidias *N*-sustituidas que serán evaluadas en busca de actividad antiangiogénica y MDR.

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a la Dirección de Apoyo a la Investigación y al Posgrado y al programa de Veranos de Investigación Científica UG por los apoyos otorgados para mi estancia de verano.

Un agradecimiento especial al Dr. César Rogelio Solorio Alvarado por haberme recibido en su grupo de investigación durante mi estancia de verano de investigación y guiarme en el transcurso.

A mis compañeros de laboratorio M.C Velayudham Ramados y M.C Pradip Nahide por sus importantes aportaciones a este proyecto.

Al Laboratorio Nacional de Caracterización de Propiedades Físicoquímicas de Estructura Molecular (LACAPFEM) que hizo posible continuar con la experimentación de este trabajo.

## REFERENCIAS

[1] Cueni, N.L., Detmar M. (2006). New insights into the molecular control of the lymphatic vascular system and its role in disease. *J Invest Dermatol*, 126(10), 2167-77.

[2] Carmeliet P. (2003). *Angiogenesis in health and disease*. *Nat Med*, 9(6), 653-60.

[3] Carmeliet, P.; Jain, R. K. (2000). Angiogenesis in cancer and others diseases. *Nature*, 407, 249-257.

[4] Fan, T. D.; Brem, S. (1992). In *Angiosuppression. The search for new anticancer drugs*; Waring, M. J., Ponder, B., Eds.; Kluwer Academic Press: Dordrecht, The Netherlands, 185-229.

[5] Moreau, P.; Anizon, F.; Sancelme, M.; Prudhomme, M.; Bailly, C.; Carrasco, C.; Ollier, M.; Severe, D.; Riou, J. F.; Fabbro, D.; Meyer, T.; Aubertin, A.M. (1998). Syntheses and biological evaluation of indolocarbazoles, analogues of rebeccamycin, modified at the imide heterocycle. *J. Med. Chem.* 7, 41 (10), 1631-1640.

[6] Peifer, C.; Stoiber, T.; Unger, E.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Marmé D.; Brenk, R.; Klebe, G.; Schollmeyer, D.; Dannhardt, G. (2009). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 3,4-Diarylmaleimides as Angiogenesis Inhibitors. *J. Med. Chem.* 49, 1271-1281.

[7] Gillet, J. P.; Gottesman M. M. (2010). Mechanisms of multidrug resistance in cancer. *Methods in molecular biology*. 506, 47-76.

[8] Kang, H.; Fenical, W. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 3254.

[9] Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Labroli, M. A.; Sehon, C. A.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 54-62.

[10] Tao, H.; Hwang, I.; Boger, D. L. (2004). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, 5979-5981.