UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Departamento de Química Orgánica

Diseño y síntesis de pseudo productos naturales mediante reacciones multicomponentes: una estrategia para el descubrimiento de compuestos potencialmente bioactivos

Tesis presentada para optar al título de

Doctor de la Universidad de Buenos Aires, área Química Orgánica

Lic. Agustín Galilea

Director de Tesis: Dr. Javier A. Ramírez

Director Adjunto de Tesis: Dra. Sofia Lorena Acebedo

Consejero de Estudios: Dra. María L. Uhrig

Lugar de trabajo: Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Fecha de presentación: Buenos Aires, 2025

Resumen

En la búsqueda de nuevas entidades químicas con propiedades terapéuticas, los productos naturales han desempeñado un papel fundamental como fuente de nuevos fármacos. Sin embargo, este enfoque presenta limitaciones, como la dificultad para obtenerlos de manera sostenible y su escasez en la naturaleza, lo que restringe su disponibilidad para aplicaciones terapéuticas directas.

Frente a estos desafíos, esta tesis explora la viabilidad de diseñar y sintetizar pseudo productos naturales (pPNs), compuestos sintéticos que imitan las características estructurales y propiedades fisicoquímicas de los productos naturales, utilizando reacciones multicomponentes. Esta estrategia busca replicar la complejidad y diversidad de los productos naturales mediante un enfoque sintético eficiente.

El trabajo se centró en el desarrollo de métodos para la síntesis de bibliotecas de compuestos basadas en el enfoque de Síntesis Orientada a la Biología (BIOS), que aprovecha los *scaffolds* químicos presentes en los productos naturales, estructuras que han sido seleccionadas evolutivamente. Mediante técnicas de quimioinformática, se analizó la relevancia biológica de los compuestos sintetizados, comparando sus propiedades estructurales y funcionales con las de los productos naturales, con el objetivo de maximizar su potencial terapéutico.

Además, se empleó la reacción Ugi Split, una reacción multicomponente poco explorada, como paso clave en la síntesis de los compuestos. Estos fueron evaluados en ensayos fenotípicos basados en cultivos celulares para determinar su bioactividad.

Los resultados indican que los pPNs diseñados no solo ocupan una región poco explorada del espacio químico, sino que también exhiben perfiles de actividad prometedores en distintos ensayos de bioactividad. En conclusión, este estudio demuestra que la combinación de BIOS, quimioinformática y reacciones multicomponentes constituye una estrategia robusta y eficiente para el desarrollo de nuevos compuestos con potencial para impactar positivamente en el descubrimiento de moléculas orgánicas biológicamente relevantes.

Abstract

In the search for new chemical entities with therapeutic properties, natural products have historically played a fundamental role as a source of new drugs. However, this approach faces challenges such as the difficulty of sustainable procurement and their scarcity in nature, which limits their availability for direct therapeutic applications.

To address these challenges, this thesis explores the feasibility of designing and synthesizing pseudo-natural products (pNPs), synthetic compounds that mimic the structural features and physicochemical properties of natural products using multicomponent reactions. This strategy seeks to replicate the complexity and diversity of natural products through an efficient synthetic approach.

The work focused on developing methods for synthesizing compound libraries based on the Biology-Oriented Synthesis (BIOS) approach, which leverages chemical scaffolds present in natural products—structures that have been selected through evolution. Using chemoinformatics techniques, the biological relevance of the synthesized compounds was analyzed by comparing their structural and functional properties with those of natural products, aiming to maximize their therapeutic potential.

Additionally, the Split Ugi reaction, an underexplored multicomponent reaction, was employed as a key step in the synthesis of these compounds, which were evaluated in phenotypic assays based on cell cultures to assess their bioactivity.

The results indicate that the designed pNPs not only occupy a previously unexplored region of chemical space but also exhibit promising activity profiles in various bioactivity assays. In conclusion, this study demonstrates that combining BIOS, chemoinformatics, and multicomponent reactions is a robust and efficient strategy for developing new compounds with the potential to significantly impact the discovery of biologically relevant organic molecules.

Agradecimientos

Este trabajo no habría podido concretarse sin el apoyo de tantas personas que, desde distintos ámbitos, me acompañaron en este recorrido. A cada una de ellas, quiero expresarles mi agradecimiento.

En primer lugar, al equipo del Laboratorio 10 y DQO, espacio que se convirtió en mi segunda casa durante muchos años. A Javier, mi director, gracias por brindarme la oportunidad de sumarme a este proyecto y por tu orientación constante, tanto en lo personal como en lo laboral. A Lore, mi codirectora, por tu paciencia infinita y tu capacidad para transmitir calma cuando parecía que no había. A Mati, por lo infinitos litros de mate, charlas y chismecitos compartidos. A Ceci, por estar siempre, por tu compañía y tu apoyo incondicional en los momentos más desafiantes. A Gabi y Paula, colegas, con quienes las discusiones se transformaban en aprendizajes y en nuevas perspectivas que enriquecieron este trabajo.

A Gonza, mi compañero, gracias por tu paciencia y por tu apoyo constante, por ser ese cable a tierra que me sostuvo en los momentos no tan brillantes y por acompañarme en cada paso de este proceso.

A mi familia, por su amor, su confianza y su apoyo inquebrantable en mí. Sus palabras de aliento incondicional fueron fundamentales para llegar hasta este punto.

A mis amigos, gracias por los momentos compartidos, por la risa y la complicidad, y también por ayudarme a desconectar cuando más lo necesitaba.

Finalmente, a las instituciones que hicieron posible esta tesis: a la Universidad de Buenos Aires, por la educación pública que me formó y me permitió transitar este camino, y a CONICET, por la beca otorgada y el respaldo que significó para el desarrollo de esta investigación.

A todos, gracias de corazón.