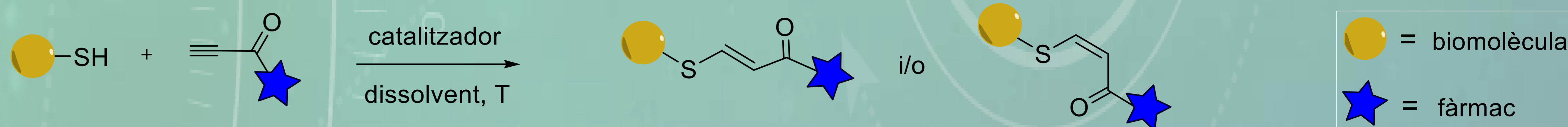


# El grup tioacrilamida com a *linker* entre fàrmacs i biomolècules

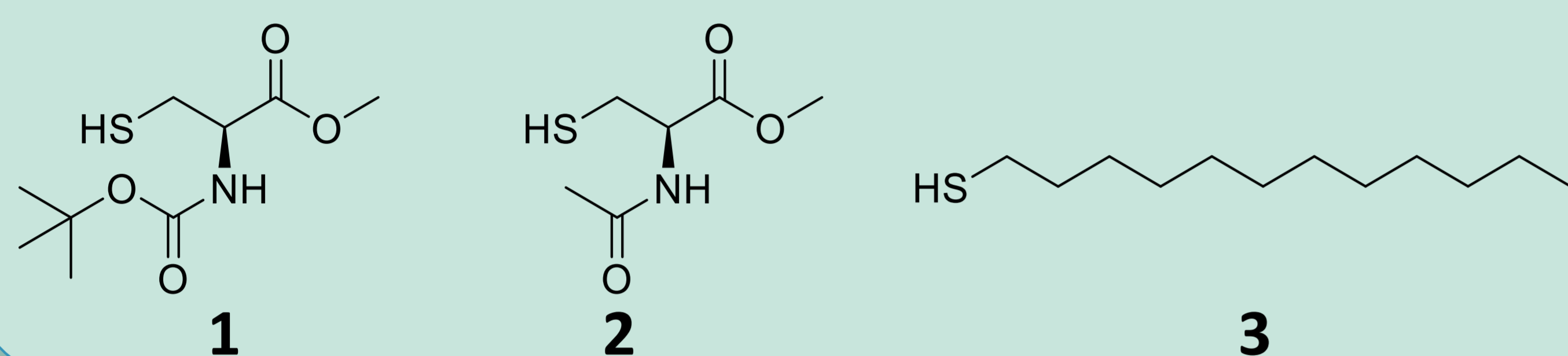
Anna Ruiz, Lluís Bosch, Elena Petit, Anna M. Costa\*, Jaume Vilarrasa\*  
 Química Orgànica, Facultat de Química, Universitat de Barcelona, Diagonal 645, 08028 Barcelona  
 anna.ruiz.9@hotmail.es

La bioconjugació és el procés químic de formació de nous enllaços covalents estables entre dues molècules, de les quals almenys una és una biomolècula, és a dir, una molècula característica d'organismes vius. En l'àmbit biomèdic les bioconjugacions tenen especial interès en processos de seguiment cel·lular, estudi de funcions enzimàtiques, biodistribució de proteïnes, administració de fàrmacs a cèl·lules diana, etc. En el nostre projecte volem estudiar i optimitzar reaccions d'unió entre tiols<sup>1</sup> (com a models de biomolècules) i triples enllaços activats (units a fàrmacs o models de fàrmacs).

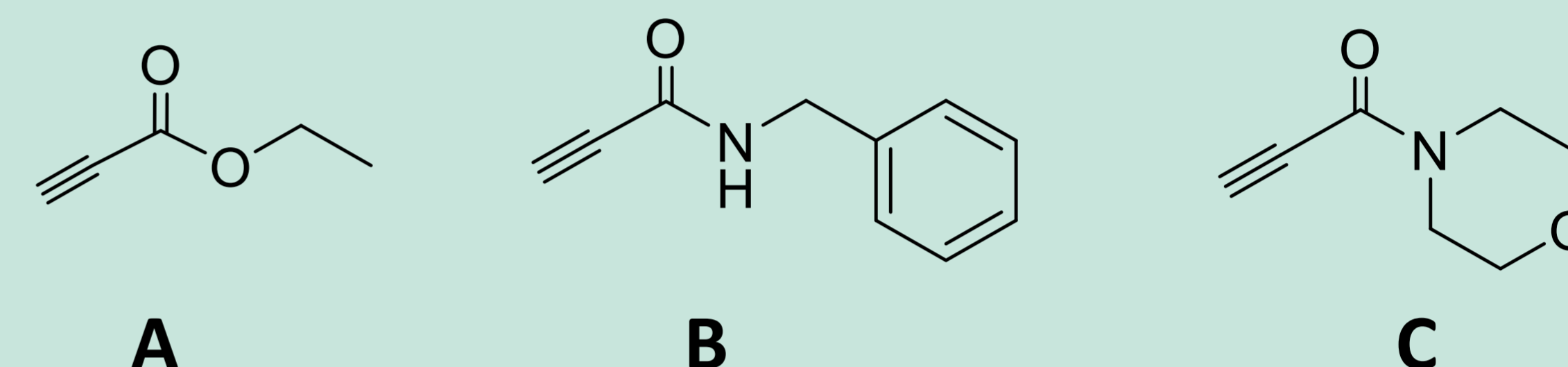


Aquest estudi pretén servir de base per al desenvolupament de fàrmacs bioconjugats que presentin avantatges respecte als fàrmacs individuals: alguns exemples són les unions fàrmac-anticòs, de les quals és sabut que en casos de tractaments quimioterapèutics (entre d'altres) augmenten l'afinitat i redueixen la citotoxicitat<sup>2</sup>, o bé les unions a macromolècules que permetin desenvolupar altres formes d'administració del medicament, quan la via oral resulti massa tòxica.

## Substrats (Tiols)



## Triples enllaços activats



**Catalitzadors**  
 DMAP,  
 DABCO,  
 DIPEA, PMe<sub>3</sub>

Es tria DABCO  
 com a  
 catalitzador per  
 continuar els  
 estudis

Dissolvent: CH<sub>3</sub>CN. Conc.: 0.1 M

Reactius	Catalitzador (equiv.)	t (h)	T (°C)	Conversió (%)*	E/Z
1+A	DMAP (0.1)	18	20	75	61/39
1+A	DABCO (0.1)	18	20	55	100/0
1+A	DIPEA (0.1)	18	20	92	67/33
1+A	PMe <sub>3</sub> (0.1)	18	20	94	67/33

Sense catalitzador. Dissolvent: CH<sub>3</sub>CN. Conc.: 0.1 M

Reactius	t (h)	T (°C)	Conversió (%)*	E/Z
2+A	18	20	70	43/57
2+B	18	20	0	-
2+B	18	85	0	-
3+A	18	20	8	79/21
3+C	18	20	57	29/71
3+C	18	85	57	60/40

Reactius	Catalitzador (equiv.)	Dissolvent 0.1 M	t (h)	T (°C)	Conversió (%)*	E/Z
2+B	DABCO (0.1)	CH <sub>3</sub> CN	4	20	85	58/42
2+B	DABCO (0.1)	CH <sub>3</sub> CN	4	85	85	58/42
2+B	DABCO (0.1)	CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O** (1:1)	4	20	94	30/70
2+B	DABCO (1.0)	CH <sub>3</sub> CN	4	20	85	72/28
3+A	DABCO (0.1)	CH <sub>3</sub> CN	2	20	100	89/11
3+A	DABCO (0.1)	CH <sub>3</sub> CN	2	45	100	89/11
3+B	DABCO (0.1)	CH <sub>3</sub> CN	2	20	100	48/52
3+B	DABCO (0.1)	CH <sub>3</sub> CN	2	85	100	48/52
3+B	DABCO (0.1)	CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O** (1:1)	2	20	85	1/99
3+B	DABCO (1.0)	CH <sub>3</sub> CN	2	20	91	44/56
3+B	DABCO (0.1)	H <sub>2</sub> O	2	20	79	27/73
3+C	DABCO (0.1)	CH <sub>3</sub> CN	2	20	85	66/34
3+C	DABCO (1.0)	CH <sub>3</sub> CN	2	20	86	24/26
3+C	DABCO (0.1)	CH <sub>3</sub> CN	2	85	93	58/42
3+C	DABCO (0.1)	H <sub>2</sub> O**	2	20	97	28/72

\* Conversió determinada per <sup>1</sup>H-RMN

\*\*H<sub>2</sub>O a pH del medi extracel·lular (7.4)

## Conclusions:

En el moment en què ens trobem de l'estudi, podem concloure que 0.1 equiv. de DABCO, H<sub>2</sub>O a pH 7.4 i 2 h de temps de reacció són idònies. Estem en camí de trobar els procediments òptims (de tipus *click*) per a l'obtenció de bioconjugats, Z o E a voluntat, amb unions estables entre grups tiol i triples enllaços terminals.

## Referències:

<sup>1</sup> (a) Arjón, O.; Medel, R.; Rojas, J.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6369-6373. (b) Petit, E.; Bosch, L.; Font, J.; Mola, L.; Costa, A. M.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8826-8834.

<sup>2</sup> Ducry, L.; Stumps, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 5-13.