

OBTENCIÓN DE DERIVADOS BENZOFURÁNICOS DE INTERÉS PARA LA SÍNTESIS TOTAL DE TMC-120B Y EUPARINA

Jorgelina L. Pergomet; Andrea B. J. Bracca; Teodoro S. Kaufman

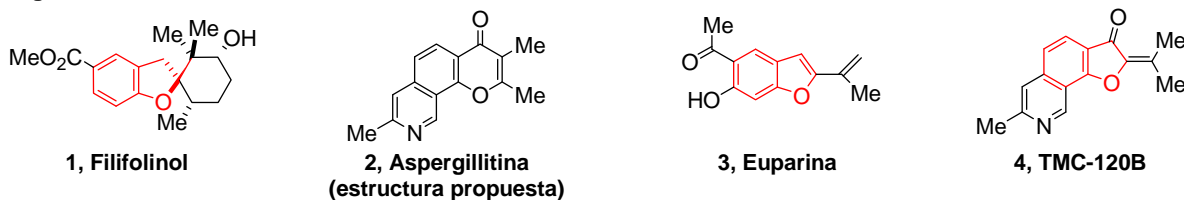
Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), Unidad Química Orgánica y Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas - UNR, Suipacha 531, 2000 Rosario
E-mail: pergomet@iquir-conicet.gov.ar; bracca@iquir-conicet.gov.ar

Introducción

Los productos naturales constituyen recursos esenciales para la supervivencia humana. Las esponjas y otros invertebrados que se alimentan filtrando agua de mar albergan una variedad de microorganismos que representan la diversa microflora marina local y son el reflejo de interacciones simbióticas muy complejas y especializadas.¹ En la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos, la atención se ha centrado recientemente en las bacterias y hongos que forman parte de su ecosistema o su microentorno.² Se ha demostrado reiteradamente que los hongos asociados a esponjas marinas constituyen una rica fuente de productos naturales y potenciales fármacos.³ Los heterociclos benzofuránicos, son parte de productos naturales y algunos de éstos son bioactivos.⁴ En el Laboratorio hemos desarrollado anticomplementarios a partir de filifolinol (**1**)⁵ y demostrado recientemente la probable identidad de aspergillitina (**2**) con el alcaloide TMC-120B (**4**).⁶

Este continuo interés por los benzofuranos nos llevó a estudiar con mayor profundidad la síntesis de derivados benzofuránicos (Figura 1), con el objeto de desarrollar nuevas síntesis totales de productos naturales caracterizados por este motivo estructural, como el antiviral Euparina (**3**)⁷ y TMC-120B (**4**).

Figura 1

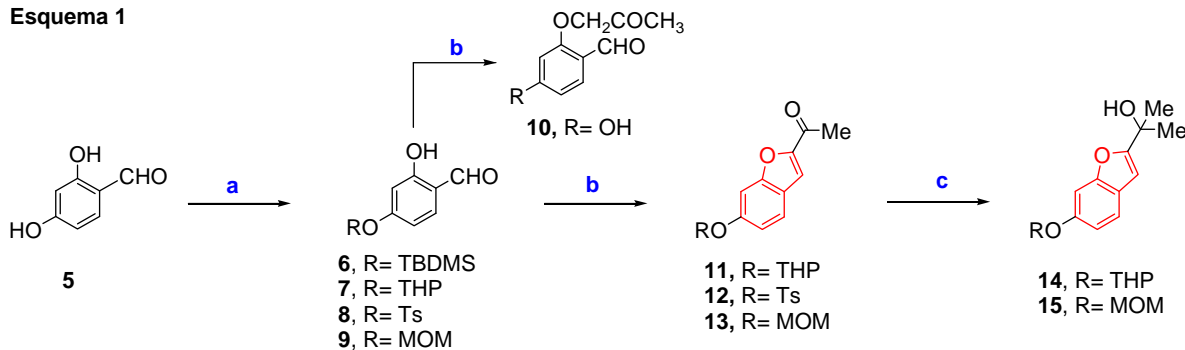


Resultados y Discusión

Para obtener los intermediarios en ruta hacia Euparina, la síntesis comenzó con la protección selectiva del OH-4 de 2,4-dihidroxibenzaldehído (**5**) hacia **6-9** (Esquema 1), ensayándose diferentes grupos protectores [TBDMS (87%), THP (98%), Ts (34%) y MOM (85%)]. La tosiliación con TsCl/K₂CO₃ resultó ser la protección menos eficiente. Los compuestos protegidos se sometieron a sendas eterificaciones de Williamson con monocloroacetona (preparada a partir de acetona y ácido triclorocianúrico a 0°C, bajo catálisis de H₂SO₄). Esta transformación no fue soportada por el grupo TBDMS, obteniéndose **10**. La alquilación de **8** con cloroacetona a 50°C generó 34% de **10**, por lo tanto esta vía de protección fue descartada. Temperaturas superiores a 50°C condujeron exclusivamente al benzofurano necesario para los próximos pasos. Utilizando THP como protector, la alquilación produjo **11** con 95% de rendimiento, y con MOM como protector

se obtuvo un 92 % de **13**.

Esquema 1



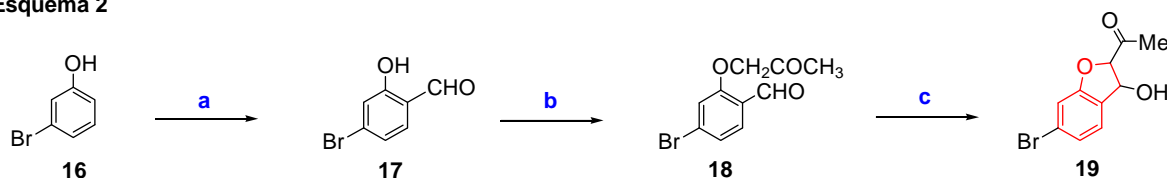
Reactivos y condiciones: a) TBDMSCl, Imidazol (**6**, 87%); DHP, CSA, CH₂Cl₂ (**7**, 98%); TsCl, K₂CO₃, EtOH, reflujo, 9 h (**8**); MOMCl, DIPEA, NaI (cat.), CH₂Cl₂ (**9**, 85%); b) ClCH₂COMe, K₂CO₃, Me₂CO, 50°C (**12**, 55%; **13**, 92%) ó 60°C (**11**, 95%), (**10**, 34%) c) MeMgI, Et₂O, -30°C (**14**, 98%; **15**, 98%).

La reacción posterior hacia la síntesis de Euparina, fue la adición de MeMgI a **11** y **13**. En ambos casos los rendimientos fueron muy buenos, siendo del 98% de **14** y **15**. Todavía restan probar protocolos para la eliminación del alcohol terciario y continuar con la acetilación del alcohol fenólico, seguida de transprotección y reacción de Foto-Fries, lo cual permitiría llegar a Euparina.

Para la síntesis del TMC-120B se partió del 3-bromofenol comercial. Se comenzó por la *o*-formilación⁸ de **16** para dar **17**, éste fue sometido a una eterificación de Williamson con monocloroacetona para dar **18**, y al igual que en la primer vía, se procedió con una ciclación organocatalizada por L-Prolina, obteniéndose **19** (Esquema 2).

Cabe observar que en la reacción anterior para la obtención de **18** corroboramos que también se produce aproximadamente 50% de **19**.

Esquema 2



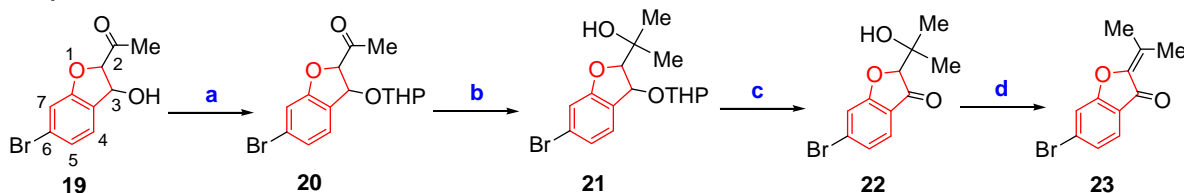
Reactivos y condiciones: a) MgCl₂, NEt₃, (H₂CO)_n, THF, 75°C (**17**, 72%); b) ClCH₂COMe, K₂CO₃, Me₂CO, 30°C (**18**, 80%); c) L-Prolina, H₂O, (1,0 equiv.), DMF (**19**, 75%).

Posteriormente, se continuó con la adición de MeMgI en éter a **19**, pero no resultó con buenos rendimientos debido a que se producía el alcóxido de **19**, volviéndose insoluble en el medio de reacción. Por este motivo, se decidió llevar a cabo la adición del Grignard con diferentes solventes como THF y diglime y ambos también dieron malos rendimientos, hasta que revisando la literatura se encontró que la utilización de cloruro de tetrabutilamonio y diglime (1:1) en éter⁹ favorecían las reacciones con Grignard. Cuando utilizamos dichas condiciones obtuvimos un rendimiento del 49%.

No conforme con ello, se buscó como alternativa proteger el alcohol de **19**. En primera instancia utilizamos cloruro de *tert*-butildimetilsililo sin resultados positivos. Por ello, se probó proteger **19** con dihidropirano para dar **20** con buenos resultados (Esquema 3); posteriormente, éste fue sometido a la adición de MeMgI para dar **21** con un 92% de rendimiento.

Luego, el alcohol de **21** fue desprotegido y oxidado en un solo paso por el reactivo de Jones para obtener **22**. El paso siguiente de reacción es la deshidratación del alcohol terciario para conformar un sistema de carbonilo α,β -insaturado. En la literatura se encontró que utilizando dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) en éter a reflujo¹⁰ se obtenía exclusivamente el producto de deshidratación. Efectivamente, cuando **22** fue sometido a estas condiciones condujo exclusivamente a **23** con un 53% de rendimiento.

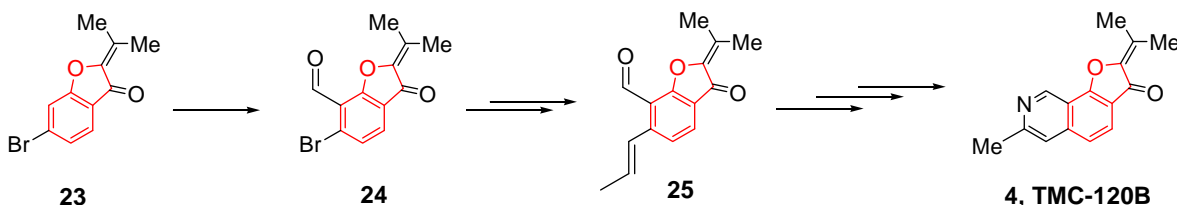
Esquema 3



Reactivos y condiciones: a) DHP, CSA, CH_2Cl_2 , 25°C (**20**, 72%); b) MeMgI , Et_2O , -20°C (**21**, 92%); c) Reactivo de Jones, acetona, 40 min., 0°C (**22**, 69%); d) DMFDMA, Et_2O , reflujo (**23**, 54%).

Restaría introducir un formilo en la posición C-7 (**24**) y efectuar la alilación de Stille sobre el bromo seguido de isomerización (**25**). La oximación del aldehído y posterior electrociclación promovida por microondas finalizarían la secuencia hacia **4** (Esquema 4).

Esquema 4



Conclusiones

Se realizaron las investigaciones preliminares para la obtención de intermediarios clave para las síntesis totales de los productos naturales TMC-120B y Euparina.

Esta etapa del trabajo permitió definir los mejores grupos protectores (MOM, THP), sustituyentes sobre el anillo aromático y condiciones de trabajo para lograr la ciclación hacia los intermediarios heterocíclicos.

Resta aún hallar condiciones robustas para la preparación de los intermediarios en mayor escala, en el caso de euparina, y las respectivas transformaciones hacia los productos finales siguiendo las estrategias sintéticas propuestas.

Agradecimientos

Los autores agradecen a CONICET y ANPCyT por el apoyo financiero. J.L. Pergomet agradece a ANPCyT por su beca.

Referencias

1. Hentschel, U.; Schmid, M.; Wagner, M.; Fieseler, L.; Gernert, C.; Hacker, J. (2001). Isolation and phylogenetic analysis of bacteria with antimicrobial activities from the Mediterranean sponges *Aplysina aerophoba* and *Aplysina cavernicola*. *FEMS Microbiol. Ecol.* 35, 305-312.

2. Faulkner, D. J. (2001). Marine natural products. *Nat. Prod. Rep.* 18, 1-49.
3. Höller U, Wright AD, Matthee GF, König GM, Draeger S, Aust HJ, Schulz B (2000). Fungi from marine sponges: diversity, biological activity and secondary metabolites. *Mycol. Res.* 104, 1354-1365.
4. Hou, X.L.; Yang, Z.; Wong, H.N.C. Furans and Benzofurans en: *Prog. Heterocyclic Chem.*; Gribble, G.W., Gilchrist, T.L., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, (2002), 14, 139.
5. Larghi, E.L.; Operto, M.A.; Torres, R.; Kaufman, T.S. (2012) Synthesis and classical pathway Complement inhibitory activity of C7-functionalized filifolinol derivatives, inspired in K-76 COOH. *Eur. J. Med. Chem.* 55, 74-84.
6. Simonetti, S.O., Larghi, E.L., Bracca, A.B.J., Kaufman, T.S. (2012). Synthesis of the unique angular tricyclic chromone structure proposed for aspergillitine, and its relationship with alkaloid TMC-120B. *Org. Biomol. Chem.* 10, 4124-4134.
7. Khaleghi, F., Din, L.B., Charati, F.R., Yaacob, A.H., Khalilzadeh, M. A., Skelton, B., Makha, M. (2011). A new bioactive compound from the roots of *Petasites hybridus*. *Phytochem. Lett.* 4, 254-258.
8. Hansen, T. V.; Skattebøl, L., (2005). Ortho-Formylation of phenols; Preparation of 3-bromosalicylaldehyde. *Org. Synth.* 82, 64.
9. Zong, H.; Huang, H.; Liu, J.; Bian, G.; Song, L., (2012). Added-Metal-Free Catalytic Nucleophilic Addition of Grignard Reagents to Ketones. *J. Org. Chem.* 77, 4645-4652.
10. Zou, Y.; Lobera, M.; Snider, B. B., (2005). Synthesis of 2,3-dihydro-3-hydroxy-2-hydroxylalkylbenzofurans from epoxy aldehydes. One-step syntheses of brosimacutin G, vaginidiol, vaginol, smyrindiol, xanthoarnol, and Avicenol A. Biomimetic syntheses of angelicin and psoralen. *J. Org. Chem.* 70, 1761-1770.