

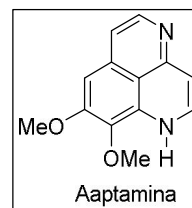
## SÍNTESIS DE 5-METILAAPTAMINA EMPLEANDO UNA ESTRATEGIA DE 6Π-ELECTROCICLACIÓN

Daniel A. Heredia, Enrique L. Larghi, Teodoro S. Kaufman.

Instituto de Química Rosario (QUIR, CONICET-UNR), Unidad Química Orgánica - Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas - UNR, Suipacha 531, S2002LRK, Rosario, República Argentina. Correo electrónico: heredia@iquir-conicet.gov.ar

### Introducción

Los invertebrados marinos sésiles de cuerpo blando constituyen la mayor biomasa de la macrofauna en muchos hábitats marinos. Durante la Evolución, estos microorganismos fueron expuestos a diferentes estímulos y desafíos. Con el fin de sobrevivir en estos ambientes altamente competitivos a través de millones de años, la comunidad de invertebrados desarrolló complejos productos bioactivos, para defensa, comunicación y reproducción. Por ello, los metabolitos secundarios bioactivos de los invertebrados marinos se relacionan con su éxito ecológico. Los “aaptaminoides” son una familia de alcaloides que contienen un esqueleto de benzo[de][1,6]naftiridina, siendo aaptamina el más conocido. Todos ellos han sido aislados de Demospongiae (la clase más grande y más ampliamente distribuida de especies de esponjas marinas), siendo ésta una de las cuatro clases del phylum Porifera (metazoos más antiguos y estructuralmente más simples).<sup>1</sup>

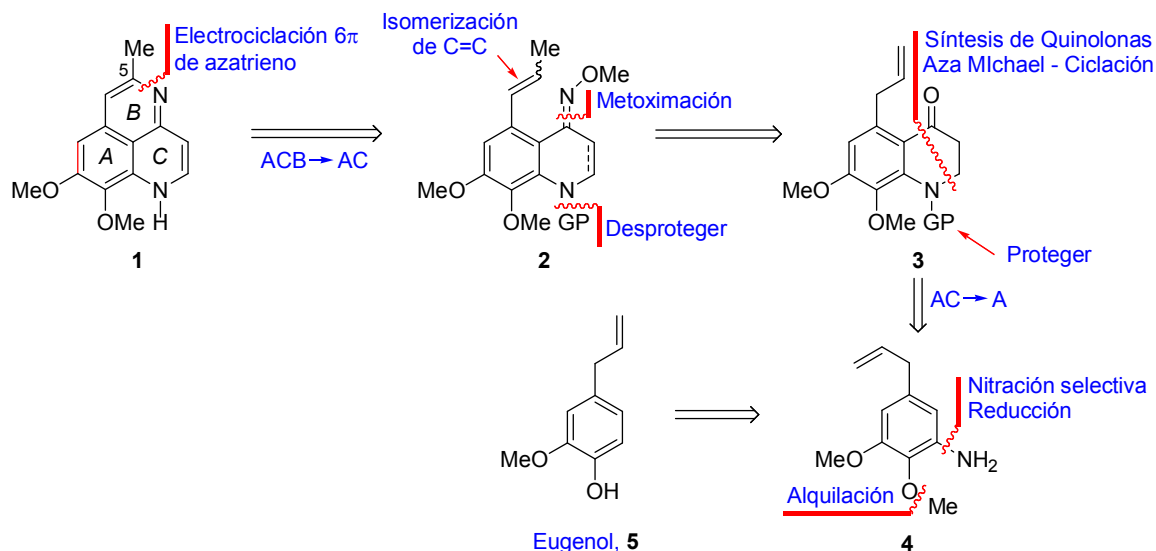


El potencial de aaptamina como modelo para desarrollar fármacos se evidencia por los destacados resultados frente a un grupo de diversos blancos moleculares. Además de antivirales<sup>2</sup> y antineoplásicos,<sup>3</sup> los aaptaminoides tienen fuerte capacidad *in vitro* de captar radicales libres,<sup>4</sup> bloquear los receptores adrenérgicos<sup>5</sup> e inhibir enzimas como 1,3-glucanasa y monoamina oxidasa.<sup>6</sup> Por otra parte, compuestos que son activos frente a una variedad de objetivos pueden presentar dificultades para el desarrollo de medicamentos, debido a su toxicidad indiscriminada; sin embargo, esto no es un obstáculo que impida la preparación de derivados y la eventual evaluación de su potencial terapéutico para ganar en conocimiento. El enfoque estratégico de usar “estructuras privilegiadas”<sup>7</sup> como andamio hacia la construcción de productos más complejos y específicos, depende críticamente de la explotación inteligente de un mecanismo común de interacción fármaco-blanco a nivel de múltiples objetivos.

En el presente trabajo se exhibe el primer paso hacia la elaboración de análogos de aaptamina funcionalizados en la posición C-5; donde gracias a la metátesis cruzada, una estrategia moderna capaz de modificar de manera ágil y elegante la cadena que portan los restos alilo/propenilo, brinda la posibilidad de generar una batería de productos a partir de **11** como precursor común. Esto permitiría obtener una biblioteca de derivados de aaptamina, a los que se le podría realizar ensayos de actividad biológica y definir un farmacóforo característico de estos compuestos.

### Resultados y Discusión

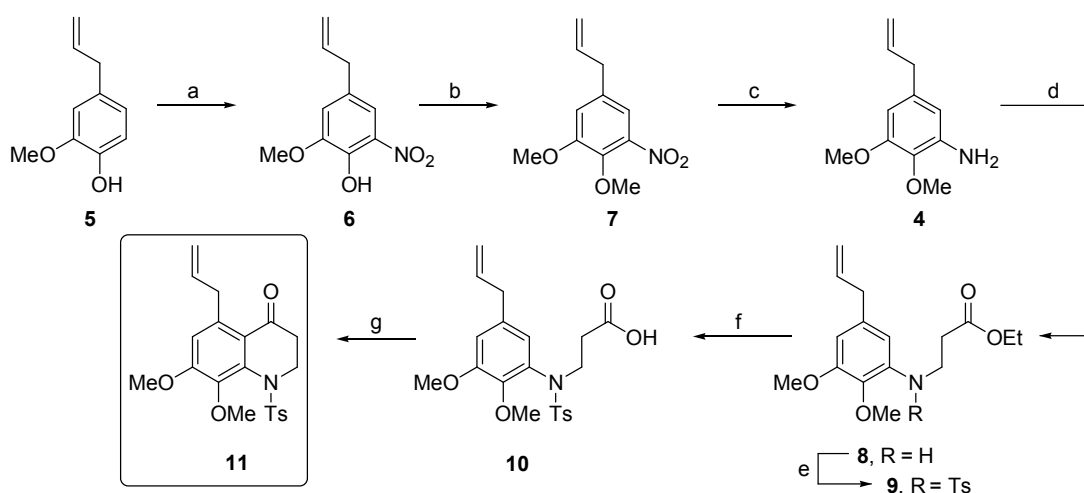
La síntesis proyectada de la 5-metilaaptamina se basó en un cuidadoso análisis retrosintético (Esquema 1), que plantea dos transformaciones electrocíclicas (**10**→**11** y **13**→**14**) para construir los anillos B y C del producto, en un enfoque de tipo A→AC→ACB.



**Esquema 1.** Análisis retrosintético de 5-metilaaptamina.

En la faz sintética (Esquema 2), se comenzó con una nitración selectiva del eugenol (**5**) para dar **6**; este nitro derivado fue alquilado a nivel del hidroxilo fenólico bajo condiciones estándar de Williamson con MeI dando lugar al éter **7** de manera cuantitativa. El mismo fue reducido bajo condiciones de reacción suave utilizando un método eficiente y amigable con el medio ambiente ( $\text{Fe}^\circ/\text{CaCl}_2$ ) que condujo a la respectiva arilamina **4**.

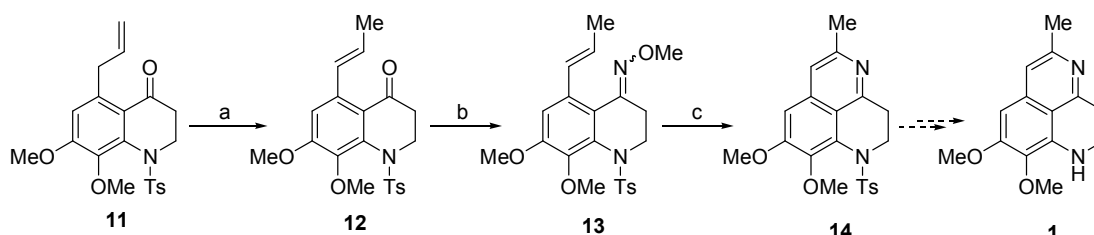
Posteriormente, con el objetivo de construir el anillo C y obtener la quinolona **11** (precursor clave para futuras modificaciones), el derivado de anilina **4** se sometió a una adición aza-Michael con acrilato de etilo bajo catálisis ácida para dar el respectivo β-aminoéster **8**. Luego, la amina secundaria **8** se protegió como sulfonamida por medio del tratamiento con cloruro de tosilo, DIPEA y DMAP como agente de acoplamiento.



**Esquema 2.** *Reactivos y condiciones:* a)  $\text{NaNO}_3/\text{KHSO}_4$ ,  $\text{SiO}_2/\text{H}_2\text{O}$  (1:1),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., 5h (74%); b) MeI,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , EtOH, reflujo, 18h (99%); c)  $\text{Fe}^\circ$ ,  $\text{CaCl}_2$ , EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:0,05),  $60^\circ\text{C}$ , 15h (80%); d)  $\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , AcOH (cat.), reflujo, 18h (65%); e) TsCl, DIPEA, DMAP,  $\text{CHCl}_3$ , reflujo, 24h (99%); f) 1. 10% LiOH, EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , t.a., 3h, 2. HCl, pH = 5 (88%); g) PPE,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 5 h (80%).

Por su parte el éster presente en **9** fue hidrolizado al correspondiente ácido carboxílico **10** con LiOH. El derivado **10** se sometió a una reacción de ciclación en presencia de PPE recientemente preparado, obteniéndose así el precursor quinolónico buscado **11**. Sucesivamente, el resto alilo se isomerizó al derivado propenílico **12** bajo catálisis de  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ .

Continuando con la secuencia propuesta, la elaboración del anillo B (Esquema 3) implicó una metoximación utilizando cantidades catalíticas de Ce(III), el cual proporcionó estereoselectividad y menores tiempos reaccionales en la obtención de la metoximina. Finalmente, se llevó a cabo la electrociclación de la metoxima (**13**). La misma fue asistida por microondas y se dio en el sistema azatriénico de 6 electrones  $\pi$  formado por el resto propenilo, uno de los dobles enlaces del anillo aromático y el doble enlace de la oxima dando lugar al producto **14**. El último paso para la obtención de la 5-metilaaptamina, corresponde a una detosilación oxidativa que actualmente se encuentra bajo estudio.



**Esquema 3.** Reactivos y condiciones: a)  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , reflujo, 72h (91%); b)  $\text{NH}_2\text{OMe}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{AcONa}$ ,  $\text{CeCl}_3\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 16h (72%); c)  $o\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_4$ , microondas,  $180^\circ\text{C}$  (50%).

### Conclusión

Se ejecutó la síntesis del precursor **14** de 5-metilaaptamina partiendo de eugenol, un producto natural abundante y económico. Se emplearon secuencias breves, escalables, eficientes y sustentables, con conciencia ambiental y mínimo uso de grupos protectores. La síntesis se llevó a cabo en 11 etapas con un rendimiento global de 12%. Por otra parte, el estudio y el enfoque sintético condujeron a la formación del intermediario clave **11** que serviría como plataforma para la obtención de nuevos derivados bioactivos más complejos orientados a profundizar un futuro estudio químico-medicinal.

### Referencias Selectas

- 1- Larghi, E. L.; Bohn, M. L.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4257-4282.
- 2- Gochfeld, D. J.; El Sayed, K. A.; Yousaf, M.; Hu, J. F.; Bartyzel, P.; Dunbar, D. C. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2003**, *3*, 401-424.
- 3- Pettit, G. R.; Hoffmann, H.; McNulty, J.; Higgs, K. C.; Murphy, A.; Molloy, D. J. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 506-509.
- 4- Takamatsu, S.; Hodges, T. W.; Rajbhandari, I.; Gerwick, W. H.; Hamann, M. T.; Nagle, D. G. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 605-608.
- 5- Nakamura, H.; Kobayashi, J.; Ohizumi, Y.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5555-5558.
- 6- Sova, V. V.; Fedoreev, S. A. *Chem. Nat. Comp.* **1990**, *26*, 420-422.
- 7- Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235-2246.