

ESTUDIOS SINTETICOS EN RUTA HACIA PENIPREQUINOLONA Y ALCALOIDES RELACIONADOS

Sebastián O. Simonetti, Abel A. Arroyo Aguilar, Enrique L. Larghi, Teodoro S. Kaufman

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

Introducción

Los organismos marinos despliegan estrategias que les permiten adaptarse al medio ambiente que habitan. Reflejos de esta adaptación son las complejas e interesantes estructuras aisladas de estas especies, que representan atractivos desafíos como objetivos de síntesis por sus singulares características de arquitectura molecular o propiedades biológicas.

No es inusual que esta actividad sea movilizada por la necesidad de combatir diferentes enfermedades, lo cual en definitiva conlleva a la mejora en calidad de vida de la población.

Desde el punto de vista del aislamiento de productos naturales, la asociación entre esponjas marinas y hongos es una abundante y privilegiada fuente de originales esqueletos carbonados así como estructuras con actividad biológica diversa para químicos sintéticos y medicinales.¹ Particularmente, *Penicillium janczewskii* presenta un diverso patrón de metabolitos, entre ellos el antifúngico griseofulvina.² De esta misma cepa se han aislado una serie de heterociclos polifuncionalizados denominados genéricamente como Yaequinolonas (Figura 1).

Algunos miembros de esta familia de compuestos demostraron ser citotóxicos frente a un panel de líneas celulares.³ En conjunción con estas sustancias, diversos grupos aislaron las relacionadas **3**, **5**, **7** y **13**. Las mismas fueron analizadas para definir su perfil biológico, donde **5** exhibió actividad antibiótica, antifúngica y citotóxica en el rango micromolar bajo.⁴

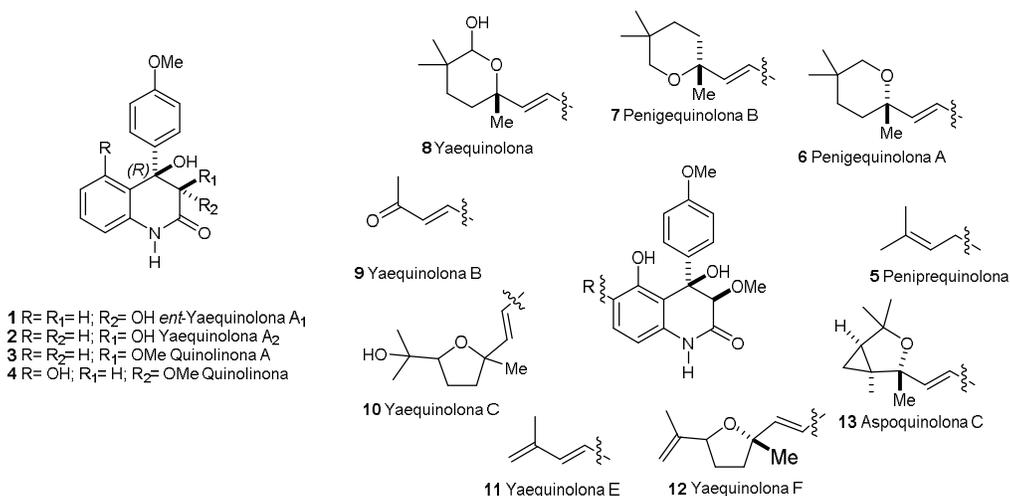
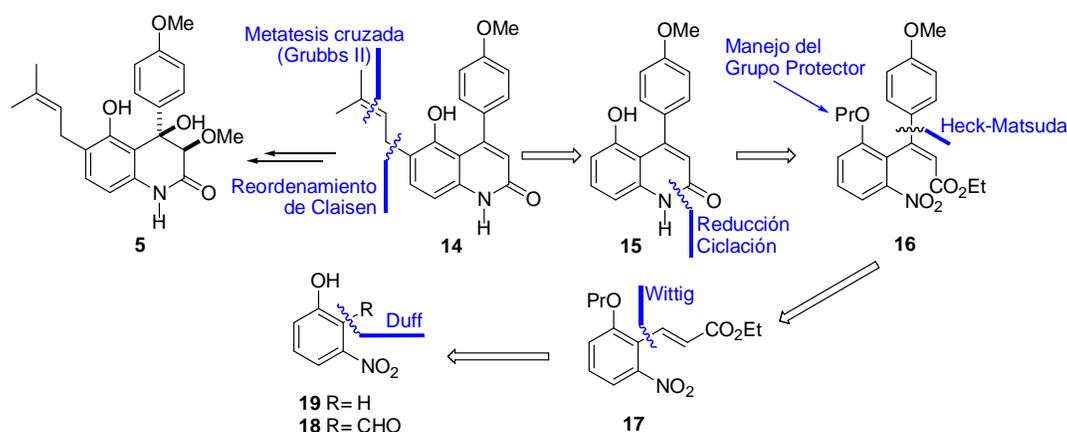


Figura 1. Quinolonas polifuncionalizadas aisladas de *Penicillium janczewskii*.

Debido a la original arquitectura molecular de esta familia de sustancias y al interesante perfil de bioactividad exhibido, se decidió comenzar una serie de estudios sintéticos hacia un intermediario común avanzado de esta serie de quinolonas, como plataforma a objetivos funcionalmente más complejos. El blanco sintético de este trabajo se fijó en el esqueleto carbonado del producto natural peniprequinolona (**14**).

Metodología y Resultados

El análisis retrosintético de peniprequinolona reveló al intermediario avanzado **14**, el cual a su vez se consideró que provendría de 5-hidroxi-4-fenil-2-quinolona **15**, intermediario pluripotente de esta familia de alcaloides. Como vía de acceso a la sustancia **15** se propuso al *orto*-nitrodilarilacrilato **16**, proveniente a su vez del cinamato **17** (mediante acoplamiento tipo Heck-Matsuda). Finalmente como material de partida de esta síntesis se proyectó al *m*-nitrofenol (**19**) comercial, tal como se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1. Retrosíntesis del esqueleto carbonado de peniprequinolona (**14**).

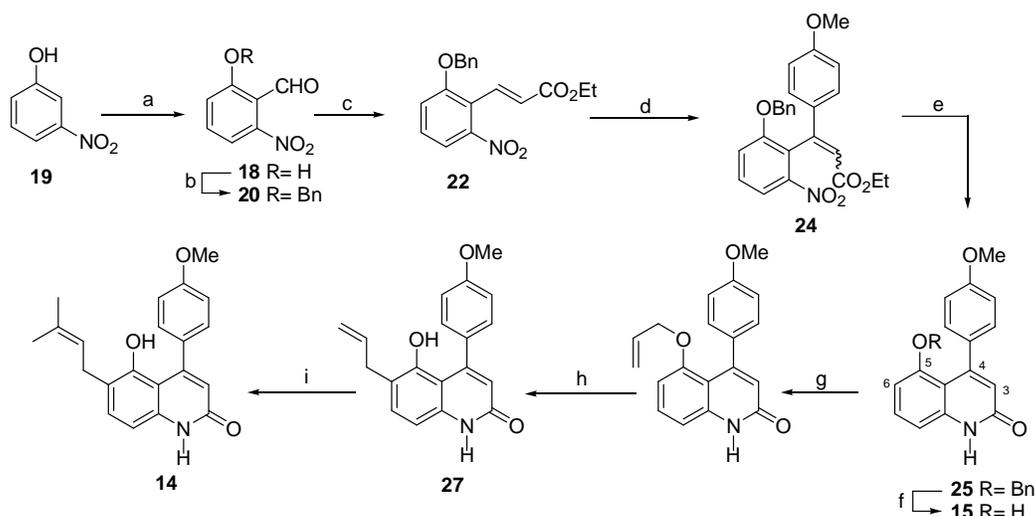
Según el esquema retrosintético propuesto, la síntesis comenzó con la formilación de Duff de *m*-nitrofenol (**19**) para dar el aldehído **18** con 46% de rendimiento obteniéndose regioselectivamente el benzaldehído *orto* disustituído. Posteriormente el hidroxilo fenólico se protegió de manera cuantitativa como éter de bencilo (**20**). A continuación, la reacción de Wittig entre **20** y el fosforano **21** generó el cinamato **22** con un 80% de rendimiento. Seguidamente, a **22** le fue practicada la proyectada reacción de acoplamiento en condiciones de Heck-Matsuda, con la sal de diazonio **23** (proveniente de la diazotación de *p*-anisidina en ácido tetrafluorobórico) obteniéndose por esta vía y con un 78% de rendimiento el β,β-difenilacrilato **24** con la geometría apropiada para obtener la quinolona **25**.

Luego de una serie de intentos infructuosos de reducción, el diarilacrilato **24** fue tratado con Fe⁰ en AcOH glacial dando lugar a la formación de la quinolona deseada **25** con 74% de rendimiento. Esta reacción, que involucró la reducción regioselectiva del grupo nitro en presencia de un aril-benciléter y un doble enlace, seguida de la ciclación *in situ* de la anilina con el éster α,β-insaturado, fue clave para la generación del sistema heterocíclico de **25**.

La cuidadosa debencilación de **25** [H₂ (1 atm.), EtOAc/EtOH 1:1, Pd/C 10%] dio lugar al intermediario pluripotente **15**, con 90% de rendimiento de manera regioselectiva con respecto al doble enlace de la quinolona. El mismo fue selectivamente *O*-alilado para generar el correspondiente éter **26**, sustrato apropiado para el reordenamiento de Claisen. Una vez practicado dicho procedimiento sobre **26**,

se obtuvo el producto reordenado **27** con un rendimiento de 51% para las dos etapas correspondientes a la funcionalización del carbono 6.

Finalmente, la metátesis cruzada de olefinas de la 2-quinolona **27** con 2-metilpropeno en CH₂Cl₂ en presencia de catalizador de Grubbs II, proveyó el producto deseado **14** con un rendimiento de 95%, como puede observarse en el Esquema 2.



Esquema 2. Reactivos y Condiciones: a) HMTA, TFA, 90°C, 3 h; b) BnCl, K₂CO₃, EtOH, 3h, reflujo; c) PPh₃=CHCO₂Et (**21**), CH₂Cl₂, t.a., 2h; d) 4-MeO-PhN₂BF₄ (**23**), Pd(OAc)₂, MeOH, 70°C, 6h; e) Fe°, AcOH, t.a. 12h; f) Pd/C 10%, H₂ (1atm.), EtOH, t.a.; g) BrCH₂CH=CH₂, K₂CO₃, MeCN; h) *o*-Cl₂C₆H₄, 180°C; i) 2-metilpropeno, Grubbs II, CH₂Cl₂, 40°C.

Conclusiones

Siguiendo la estrategia retrosintética propuesta, fue posible obtener el esqueleto carbonado de peniprequinolona (**14**) en 8 etapas de síntesis con un rendimiento global no optimizado de 9%.

La funcionalización de las posiciones C-3/4 permitiría alcanzar la síntesis total de **5**. Por otro lado, la eficiente obtención del intermediario pluripotente **15** (19% en 5 etapas de reacción) permitiría obtener otros miembros de esta familia de alcaloides con la correspondiente refuncionalización del C-6. Siguiendo esta misma ruta sería factible obtener compuestos relacionados no-naturales de utilidad para realizar, en un futuro cercano, estudios de estructura-actividad.

Referencias

- Höller, U.; Wright, A.D.; Matthée, G.F.; König, G.M.; Draeger, S.; Aust, H.J.; Schulz, B. *Mycol. Res.* **2000**, *104*, 1354.
- Dewick, P.M. 1997, *Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach*. Wiley, NY.
- He, J.; Lion, U.; Sattler, I.; Gollmick, F.A.; Grabley, S.; Cai, J.; Meiners, M.; Schünke, H.; Schaumann, K.; Dechert, U.; Krohn, M. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1397.
- a) Uchida, R.; Imasato, R.; Yamaguchi, Y.; Masuma, R.; Shiomi, K.; Tomoda, H.; Omura, S. *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 646; b) *Ibidem.* *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 652; c) Uchida, R.; Imasato, R.; Shiomi, K.; Tomoda, H.; Omura, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5701; d) Scherlach, K.; Hertweck, C. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3517; e) Li, X.; Huo, X.; Li, J.; She, X.; Pan, X. *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 1379; f) Venet, M. G.; Angibaud, P. R.; Sanz, G. S.; End, D. W. Patente US 5,968,952, **1999**; g) Kempster, C.; Roos, U.; Schorderet Weber, S.; Ebinger, Y.; Glaser, S. Patente US 2010/0249173, **2010**; h) Scherlach, K.; Dahse, H.-M.; Hertweck, C. Patente DE102006006893, **2007**.