

PRIMERA SÍNTESIS TOTAL, CONCISA Y ALTAMENTE EFICIENTE, DE LA BENZOFURAN-3-ONA AISLADA DEL ARBUSTO SUDAMERICANO *VERBESINA LUETZELBURGII*

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

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

Introducción

La unidad estructural benzofuran-3-ona es una de las más estudiadas por químicos sintéticos y medicinales por ser una estructura privilegiada.¹ Este heterociclo se encuentra en numerosos productos naturales y sintéticos bioactivos, como el reconocido antifúngico griseofulvina.²

En esta gran familia, el grupo de las 2-metilen-benzofuran-3-onas muestra bioactividades interesantes, como antiprotozoaria³ y anticáncer.⁴

Componentes destacados de esta clase son las auronas, ejemplificadas por **1a-e** (Figura 1), las 2-isopropiliden-benzofuran-3-onas, compuestos singulares de origen fúngico, como la citotóxica pseudodeflectusina (**2a**), de *Penicillium* sp. PSU-F40 y *Aspergillus pseudodeflectus*,⁵ pergilina (**2b**), penicisocromano A (**2c**), y los ustusoranos A (**2d**) y C (**3**) de *Aspergillus ustus* TC 1118, entre otros. El esqueleto benzofuránico también se halla en el alcaloide TMC-120B (**4**).

Por su estructura y bioactividad, los heterociclos **2-4** han atraído la atención de químicos sintéticos.⁶ Nuestro grupo ha encontrado que **4** igualmente puede ser producido por hongos de origen marino.⁷

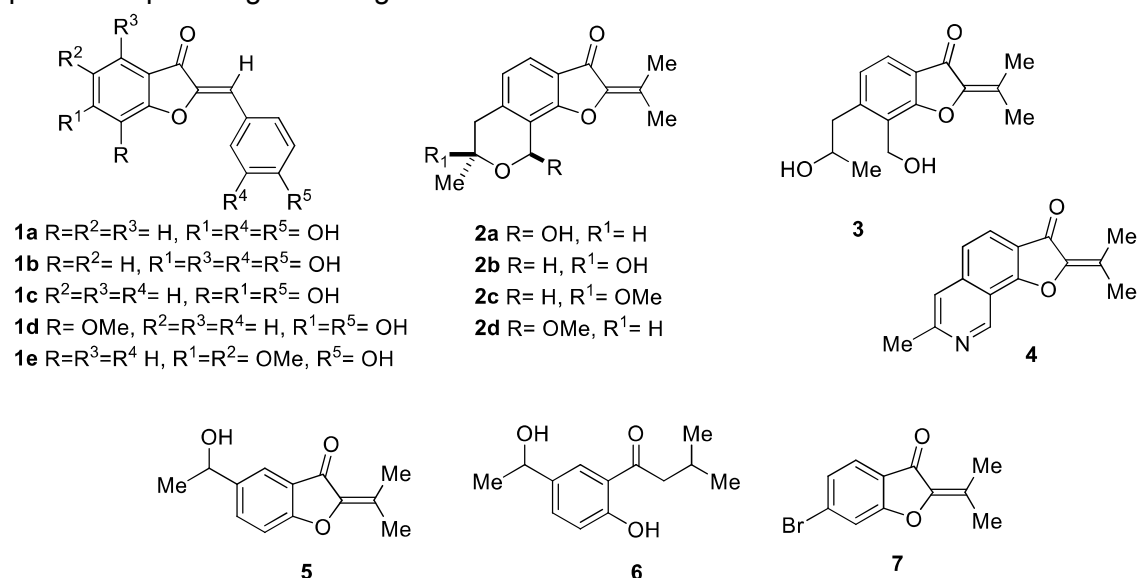


Figura 1

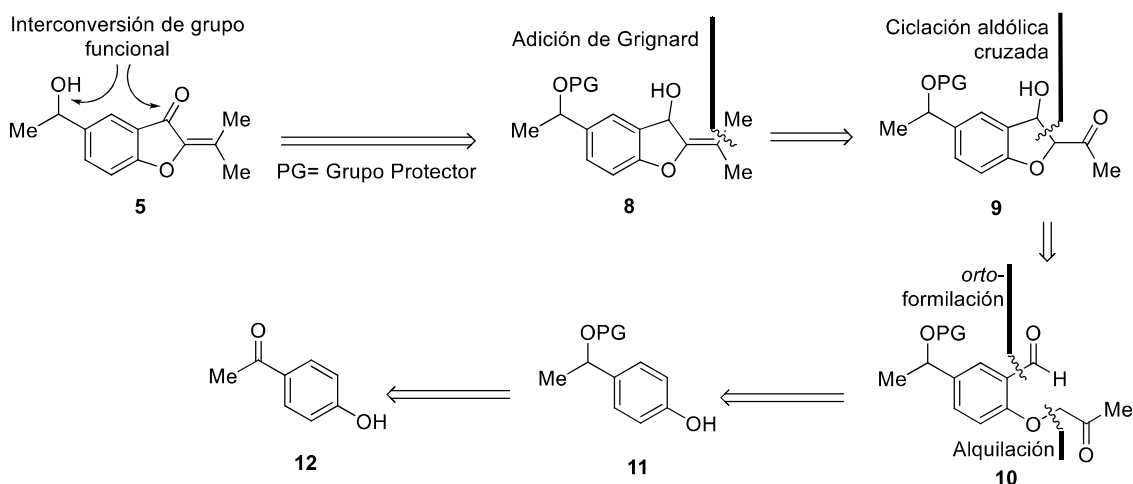
Verbesina es un género amplio dentro de las Heliantheae (familia Asteraceae), que crecen desde Canadá hasta Argentina. Químicamente, *V. luetzelburgii* fue estudiada por el grupo de Bohlmann,⁸ el cual reportó el aislamiento de la 2-isopropiliden-benzofuran-3-ona (**5**) y su precursor metabólico **6**.

Nuestro grupo sintetizó la benzofuran-3-ona **7** como intermediario clave hacia TMC-

120B (4).⁹ Presentamos la primera síntesis total de 2-isopropiliden-benzofuran -3-ona (5), mediante una estrategia organo y biocatalítica.

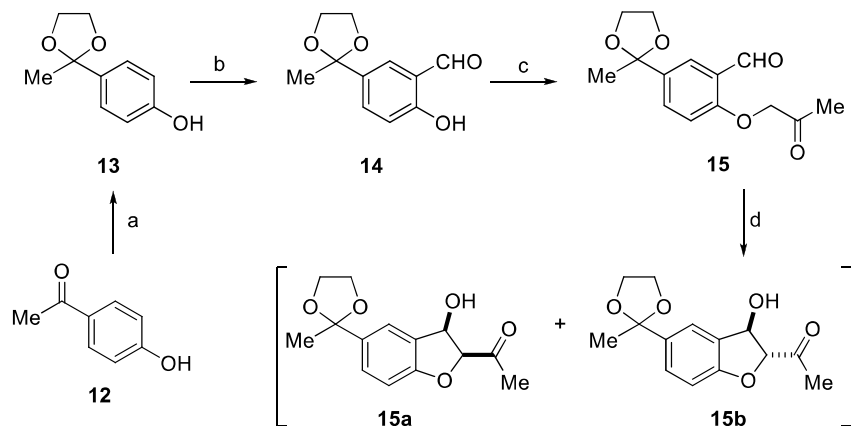
Resultados y Discusión

La síntesis total de 5 se basó en un análisis retrosintético previo (**Esquema 1**), que plantea ajustar los estados de oxidación de las funciones oxigenadas en las últimas etapas de la síntesis y una ciclación aldólica cruzada para obtener el esqueleto bicíclico.



Esquema 1. Análisis retrosintético del producto natural 5.

La síntesis se inició protegiendo el carbonilo de 12 (**Esquema 2**). Tras un exhaustivo análisis, se llevó a cabo con triflato de cerio (III) como catalizador, en hexano-etilenglicol, a la que se añadió ortoformiato de triisopropilo, que proporcionó 92% del compuesto 13.¹⁰



Esquema 2. Reactivos y condiciones: a) HOH₂CCH₂OH, HC(Oi-Pr)₃, Ce(OTf)₃, hexano, TA, 4h (**13**, 92%); b) (CH₂O)_n, MgCl₂, Et₃N, THF, reflujo, 4h (**14**, 92%); c) ClCH₂COCH₃, IK(cat.), K₂CO₃, acetona, 45 °C, 2h (**15**, 98%); d) L-prolina, H₂O (1,0 equiv.), DMF, TA, 8h (**15a**, 99%)

A continuación, se llevó a cabo la *orto*-formilación proyectada, donde una mezcla de paraformaldehído, Et₃N y MgCl₂ anhidros se sometió a reflujo en THF con 13, dando un rendimiento excelente (92%) de 14, el cual contiene dos carbonilos diferenciados.

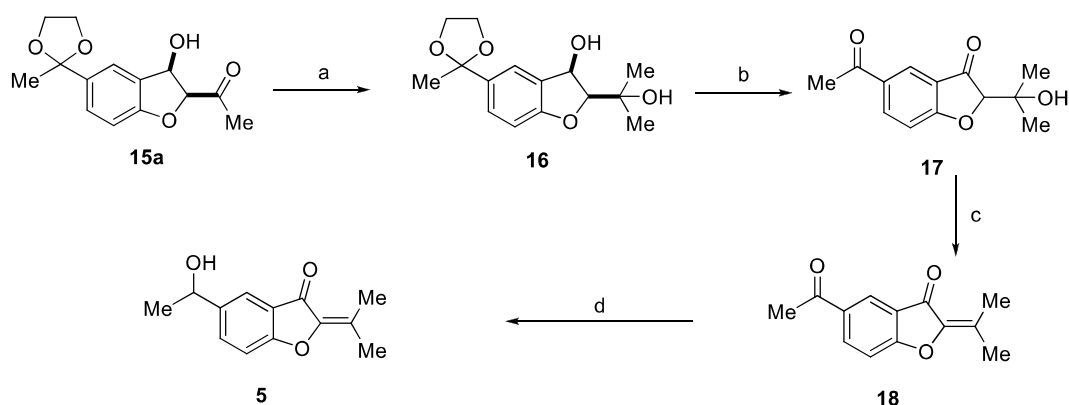
La eterificación de Williamson de 14 con cloroacetona y K₂CO₃ como base en acetona a 40°C dio 98% del acetonil éter 15 esperado, aislándose además pequeñas

cantidades de los alcoholes diastereoméricos **15a** y **15b**, presumiblemente debido al K_2CO_3 presente.

Para llevar a cabo la reacción aldólica intamolecular se optó por utilizar L-prolina como organo-catalizador en DMF al que se añadió un equivalente de agua, obteniéndose 99% del producto de ciclación 5-*enolexo-exo-trig*, con el diastereoisómero *syn* **15a** el producto predominante.

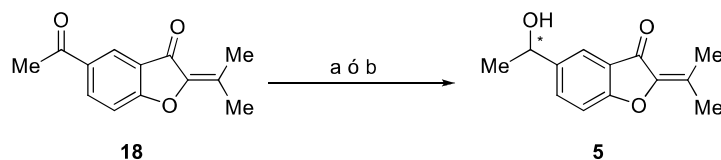
La síntesis prosiguió con la adición grupo metilo requerido (**Esquema 3**), llevada a cabo en CH_2Cl_2 a $-20^\circ C$, proveyendo 73% del diol **16**. La oxidación del alcohol bencílico y la posterior desprotección del 1,3-dioxolano se llevaron a cabo secuencialmente con PDC en CH_2Cl_2 , proporcionando 96% de la cetona esperada **17**. La misma fue sometida a una deshidratación suave del alcohol terciario por tratamiento con MsCl y piridina en CH_2Cl_2 , lo cual proveyó 91% de la cetona α,β -insaturada **18**.

Por último, la dicetona **18** se sometió a una reducción selectiva con $NaBH_4$ en THF a $-60^\circ C$, obteniéndose un 35% del alcohol bencílico esperado **5**. Gratamente, los espectros en el infrarrojo y de RMN del producto sintetizado **5** concordaron con los informados para el producto natural.



Esquema 3. Reactivos y condiciones: a) 1. MeMgI, CH_2Cl_2 , $-20^\circ C$, 0.5h; 2. NH_4Cl (**16**, 92%); b) 1. PDC, CH_2Cl_2 , TA, 3h; 2. 2-PrOH, TA, 10 min. (**17**, 96%); c) 1. MsCl, Py, DMAP (cat.), CH_2Cl_2 , $0^\circ C$, 30 min.; 2. 48 h, TA (**18**, 91%); d) $NaBH_4$, 2-PrOH, THF, $-60^\circ C$, 7h (**5**, 35%)

Luego se encontró que la reducción se podía llevar a cabo utilizando biotransformaciones. Por ello, el compuesto **18** se sometió a una reducción enantioselectiva, adicionándose la misma en solución de THF a un recipiente con agua, buffer de fosfatos pH 6,5, y ralladura de zanahoria. De ese modo, se logró producir **5** ($[\alpha]_D^{25} = -8,14$, $c = 4$, $CHCl_3$) con un 62% de rendimiento (**Esquema 4**). Reemplazando las ralladuras de zanahoria por trozos de apio, el producto natural **5** se obtuvo esta vez con un inmejorable rendimiento del 83%.



Esquema 4. Reactivos y condiciones: a) H_2O , buffer de fosfatos pH 6,5, ralladura de zanahoria (62%); b) H_2O , buffer de fosfatos pH 6,5, ralladura de apio (83%).

Conclusión

En conclusión, hemos desarrollado la primera síntesis total concisa y eficiente de la

benzofuran-3-ona **5**, aislada de la planta brasileña *Verbesina luetzelburgii*. La síntesis se desarrolló en sólo 8 pasos y con un 55% de rendimiento global a partir de 4-hidroxiacetofenona disponible comercialmente.

La diferenciación entre los carbonilos endo- y exo-cíclicos se llevó a cabo por medios químicos ($\text{NaBH}_4/2\text{-PrOH}$) y enzimáticos (ralladuras de zanahoria o trozos de apio), donde la biocatálisis procedió con rendimientos notoriamente superiores con respecto al procedimiento químico y en condiciones más amigables con el medioambiente.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional de Rosario (SECyT-UNR) por apoyo financiero. J.L.P. también agradece a ANPCyT y CONICET por sus becas.

Referencias

- 1 H. Sundén, R. Olsson, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *7*, 4831–4833.
- 2 A. B. Petersen, M. H. Rønneest, T. O. Larsen, M. H. Clausen, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 12088–12107.
- 3 O. Kayser, W. R. Waters, K. M. Woods, S. J. Upton, J. S. Keithly, A. F. Kiderlen, *Planta Med.* **2001**, *67*, 722–725.
- 4 B. M. Lee, S. K. Lee, H. S. Kim, *Cancer Lett.* **1998**, *132*, 219–227.
- 5 J. Kohno, M. Sakurai, N. Kameda, M. Nishio, K. Kawano, N. Kishi, T. Okudaand, S. Komatsubara, *J. Antibiotics* **1999**, *52*, 913–916.
- 6 K. Kuramochi, F. Saito, A. Nakazaki, T. Takeuchi, K. Tsubaki, F. Sugawara, S. Kobayashi, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2010**, *74*, 1635–1640.
- 7 S. O. Simonetti, E. L. Larghi, A. B. J. Bracca, T. S. Kaufman, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4124–4134.
- 8 F. Bohlmann, M. Grenz, R. K. Gupta, A. K. Dhar, M. Ahmed, R. B. King, H. Robinson, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 2391–2397.
- 9 J. L. Pergomet, T. S. Kaufman, A. B. J. Bracca, *Helv. Chim. Acta* **2016**, *99*, 398–404.
- 10 F. Ono, H. Takenaka, T. Fujikawa, M. Mori, T. Sato, *Synthesis* **2009**, 1318–1322.