

# SÍNTESIS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE ANÁLOGOS DE PRODUCTOS NATURALES ISOPRENILADOS.

Exequiel O. Porta, Sebastián N. Jäger y Guillermo R. Labadie

IQUIR-CONICET (Instituto de Química Rosario), Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario Suipacha 531, S2002LRK, Rosario, Santa Fe, Argentina.  
e-mail: [labadie@iquir-conicet.gov.ar](mailto:labadie@iquir-conicet.gov.ar)

## Introducción

Los fenoles prenilados constituyen una interesante familia de compuestos naturales presentes en plantas y en organismos marinos. Estos productos tienen una amplia variedad de actividades biológicas, incluyendo actividades antiinflamatorias, antifúngicas, anti-HIV, anti-Alzheimer y, más frecuentemente, propiedades antineoplásicas.<sup>1</sup> Los fenoles orto-isoprenilados juegan un importante rol en la mediación de muchos procesos biológicos; por ejemplo, las ubiquinonas isopreniladas son esenciales en la respiración celular.

Por otro lado, los productos naturales que derivan de quinonas ó naftoquinonas y que contienen isoprenilos en su estructura muestran actividades biológicas muy interesantes.<sup>2</sup> De hecho, las plantas que producen estas clases de compuestos son reconocidas por poseer usos terapéuticos. Algunos ejemplos interesantes incluyen la planta *Rubia cordifolia*, utilizada en la medicina tradicional china, donde se aísla mollugina y rubicordifolina, ambos compuestos con actividad antitumoral.<sup>3</sup> El producto natural Firmianona fue recientemente aislado como un único enantiómero del árbol *Firmia plantanifolia*, cuyas raíces se usaban en China para tratar el reuma y el asma.<sup>4</sup> De los extractos de las raíces de *Lippia microphyla*, comúnmente conocida como "alecrim de tabuleiro", era usada como expectorante, astringente y diurético en la medicina tradicional de Brasil.<sup>5</sup>

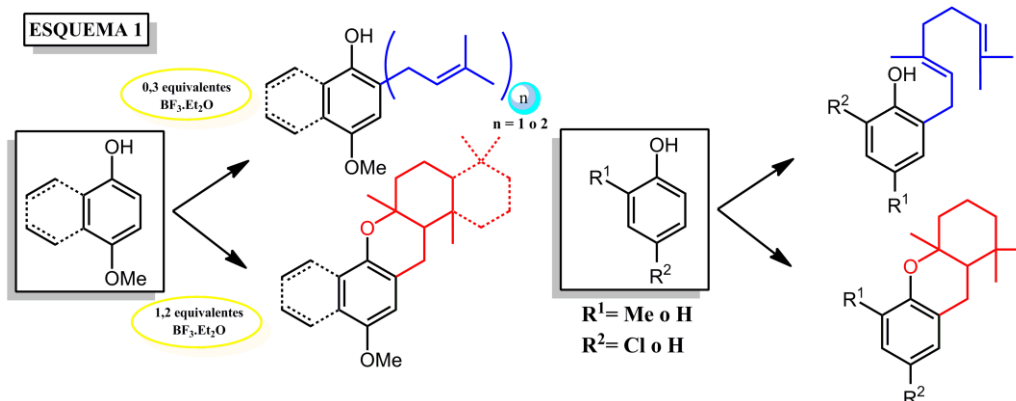
## Objetivos

Teniendo en cuenta las interesantes propiedades biológicas que presentan este tipo de compuestos nos propusimos preparar una biblioteca de fenoles y naftoles isoprenilados. Para ello, utilizamos fenoles con diferente grado y tipo de sustitución con el objeto de aumentar la diversidad molecular y alcoholes de 1, 2 y 3 unidades isoprenílicas. A su vez, estos compuestos se utilizarán para preparar la correspondientes quinonas, por oxidación de los fenoles.

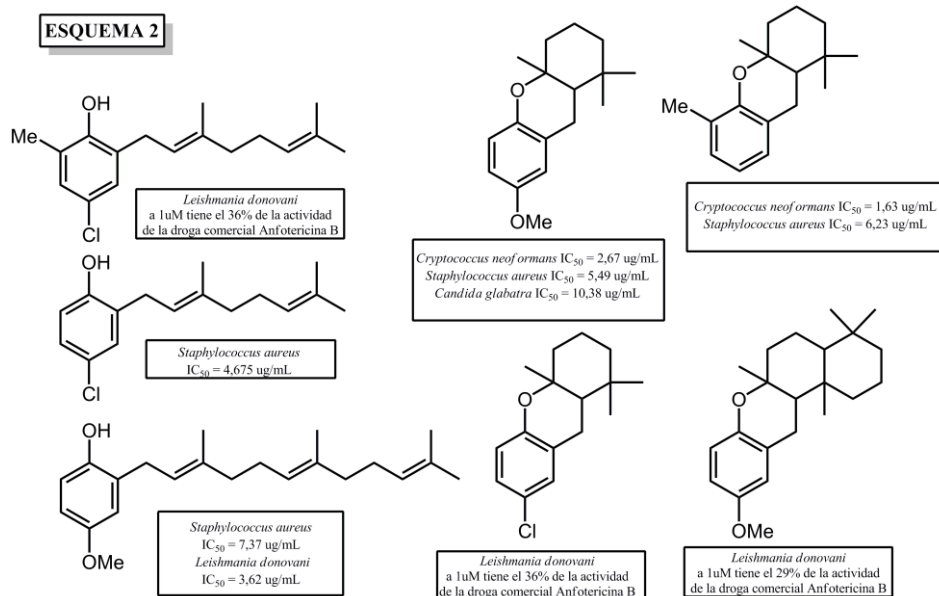
## Resultados

Nuestro grupo ha sintetizado en primera instancia una biblioteca de 10 fenoles isoprenilados, haciendo reaccionar 4-metoxifenol, orto-cresol, 4-clorofenol y 4-cloro-orto-cresol con 1-bromo-3-metil-2-buteno, geraniol y farnesol. Las reacciones con los alcoholes isoprenílicos ocurren como sustituciones electrofílicas aromáticas, en particular como una alquilación de Friedel-Crafts. El reactivo elegido en estas reacciones de alquilación es el borotrifluoreterato,<sup>6</sup> usando condiciones previamente optimizadas en nuestro grupo. De acuerdo a los equivalentes de reactivos utilizados se pueden generar, alternativamente, el producto de alquilación o una cascada de

ciclación para obtener en una sola etapa un producto policíclico, de modo similar en el que los isoprenil difosfatos se ciclan por las ciclasas terpénicas (**Esquema 1**).<sup>7</sup>



Una vez finalizada la etapa de síntesis y caracterización, fueron ensayadas las actividades biológicas de los compuestos contra diversos organismos patógenos, entre ellos hongos (*Candida spp*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*), parásitos (*Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Plasmodium falciparum*) y bacterias (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium intracellulare*), así como la citotoxicidad (células vero). Los resultados de esta primera biblioteca fueron promisorios en un amplio abanico de microorganismos (**Figura 2**). Ninguno de los compuestos resultó ser citotóxico, lo que no sólo permite validar el “scaffold”, sino que lo convierte en una atractiva familia para la búsqueda de nuevos agentes quimioterapéuticos.

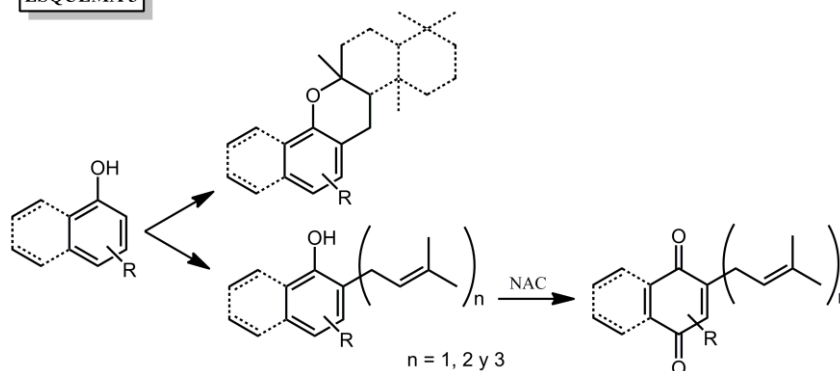


En este trabajo expandimos la colección de compuestos utilizando nuevos fenoles y naftoles con diferentes grados y tipos de sustituciones, utilizando las condiciones optimizadas de alquilación y ciclación. Los muy buenos rendimientos y los cortos tiempos de reacción permitieron generar 24 nuevos análogos.

Por último, los productos de alquilación del 4-metoxi-fenol y del 4-metoxi-naftol fueron oxidados con nitrato amónico cérico para dar las correspondientes quinonas

Todos los fenilos isoprenilados, así como sus correspondientes quinonas, serán ensayados en búsqueda de actividades biológicas contra los mismos microorganismos patógenos que se utilizaron en la primera aproximación.

ESQUEMA 3



## Conclusiones

Sintetizamos una biblioteca de 24 fenoles isoprenilados con muy buenos rendimientos y cortos tiempos de reacción. De la misma manera sintetizamos las correspondientes quinonas de los productos de alquilación del 4-Metoxifenol y del 4-Metoxinaftol.

Variando los equivalentes de reacción del catalizador borotrifluoreterato logramos preparar los productos de alquilación o de ciclación cuando realizamos las sustituciones nucleofílicas aromáticas con los correspondientes alcoholes isopropílicos.

## Referencias

- <sup>1</sup> Osorio, M.; Aravena, J.; Vergara, A.; Taborga, L.; Baeza, E.; Catalán, K.; González, C.; Carvajal, M.; Carrasco, H.; Espinoza, L. *Molecules*. **2012**, *17*, 556-70.
- <sup>2</sup> Singh, R.; Geetanjali; Chauhan, S. M. S. *Chem. Biodiversity* **2004**, *1*, 1241-1264.
- <sup>3</sup> Itokawa, H.; Ibraheim, Z. Z.; Qiao, Y. F.; Takeya, K. *Chem.Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1869-1872. (b) Lumb, J. P.; Trauner, D. *J. Am.Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2870-2871.
- <sup>4</sup> Bai, H. Y.; Li, S.; Yin, F.; Hu, L. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1159-1163.
- <sup>5</sup> Pascual, M. E.; Slowing, K.; Carretero, E.; Mata, D. S.; Villar, A. *J. Ethnopharmacol.* **2001**, *76*, 201-214.
- <sup>6</sup> Mehta, G.; Pan, S. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5219.
- <sup>7</sup> Yoder, R. A.; Johnston, J. N. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730.