

PREPARACIÓN DE INTERMEDIARIOS CLAVE CROMÓNICOS EN RUTA HACIA LA SÍNTESIS TOTAL DE CASSIARINA A. ESTUDIOS PRELIMINARES

Andrea B. J. Bracca, Teodoro S. Kaufman

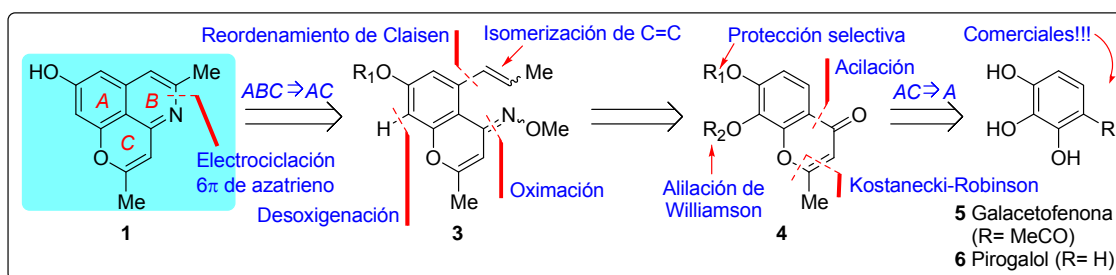
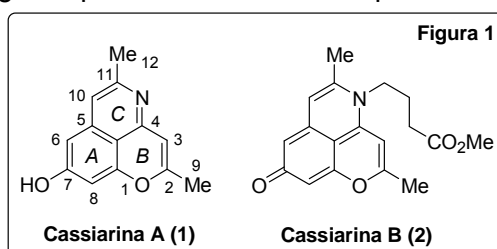
Instituto de Química Rosario (QUIR, CONICET-UNR), Unidad Química Orgánica,
Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas - UNR, Suipacha 531, S2002LRK
Rosario, República Argentina. Correo electrónico: bracca@iquir-conicet.gov.ar

Introducción

Patologías parasitarias como la malaria son un grave problema sanitario en países del Tercer Mundo. Causada por la infección con parásitos del género *Plasmodium*, que se transmiten a los humanos a través de las picaduras de mosquitos *Anófeles* infectados, esta enfermedad causa importante daño económico y es potencialmente mortal.

La creciente resistencia del plasmodio a las drogas más usadas provee estímulo para el desarrollo de nuevos antimaláricos.¹ Recientemente se informó el aislamiento de las Cassiarinas A y B,² alcaloides isoquinolínicos tricíclicos de *Cassia siamea*, un fitoterápico usado en etnomedicina oriental y africana para tratar fiebres periódicas y malaria³ (Figura 1). Cassiarina A (**1**) presentó potente actividad contra el *P. falciparum*,⁴ mientras que Cassiarina B (**2**) exhibió mucho menor potencia y citotoxicidad.

Por ello, se decidió encarar el estudio de la síntesis total de Cassiarina A, procurando que ésta sea simple, que permita generar compuestos análogos y que utilice como reacción clave para la instalación del anillo B la ciclación 6 π -electrocíclica de un azatrieno, en la que contamos con experiencia. Se detallan los resultados de los esfuerzos iniciales.



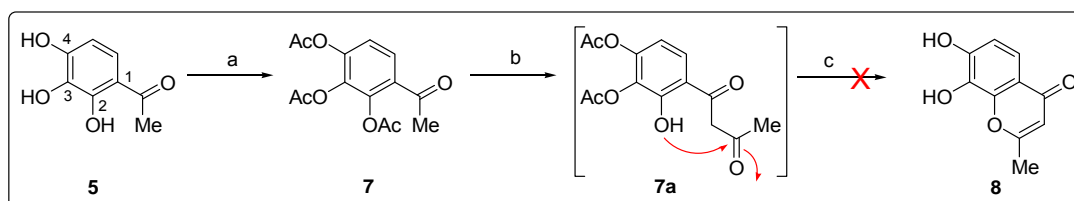
Esquema 1. Análisis retrosintético de Cassiarina A.

En base al análisis retrosintético del Esquema 1, se decidió utilizar una estrategia de tipo $A \rightarrow AC \rightarrow ABC$. El mismo propone acceder al triciclo mediante electrociclación 6 π del azatrieno **3**. Luego, éste sería accedido desde la cromona **4** mediante reordenamiento de Claisen/isomerización de olefina para instalar el resto propenilo y oximación del carbonilo para proveer el doble enlace restante. Posteriormente, **4** podría ser obtenido desde

galacetofenona comercial (**5**) mediante una síntesis de Kostanecki-Robinson o transformación similar desde pirogalol (**6**).

Resultados

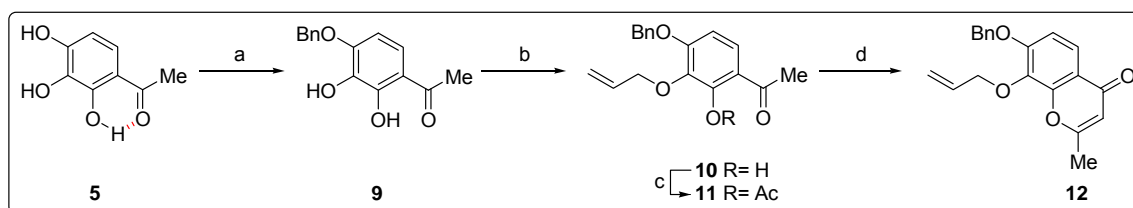
El estudio sintético comenzó con la peracetilación de galacetofenona (**5**), sometiendo el producto (**7**) a un reordenamiento de Baker-Venkataraman⁵ con Et₃N a reflujo (Esquema 2). Sin embargo, al exponer el intermediario **7a** a condiciones de ciclación hacia la cromona **8** se observó la hidrólisis parcial del triacetato.



Esquema 2. Reactivos y condiciones: a) Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, TA, 4h; b) Et₃N, reflujo, 12h ó NaH, THF, reflujo, 3h; c) HCl 1N, 40°C, 6h.

En consecuencia, se decidió proteger selectivamente los hidroxilos fenólicos en las posiciones 3 y 4 previo al reordenamiento con el fin de modificar la reactividad de **5**. Se pensó que ésto sería posible ya que el hidroxilo fenólico en posición 2 está formando puente de hidrógeno con el oxígeno carbonílico, lo cual hace que sea la posición menos reactiva. Por otro lado, el hidroxilo fenólico en posición 3 se encuentra adyacente a otros dos sustituyentes fenólicos, lo cual haría que se encuentre menos accesible para reaccionar que el hidroxilo fenólico en posición 4.

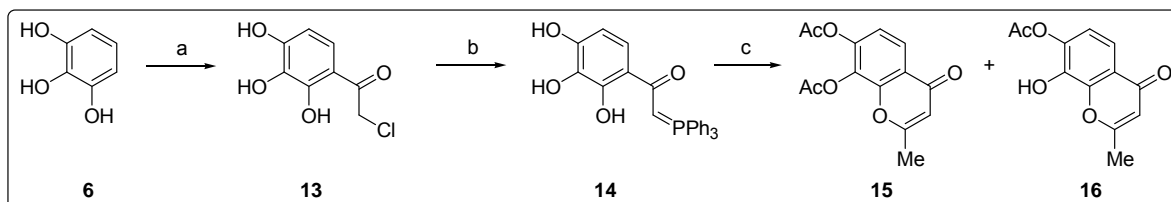
Se estudiaron distintos grupos protectores (TBDMS, TIPS, TPS, PMB, benzhidrido, 2-clorobencilo, 2-metoxibencilo, bencilo, THP). Sorprendentemente, no se observó selectividad, consiguiéndose rendimientos similares de los productos mono- y diprotegidos. El mejor resultado se logró con BnBr, obteniéndose 48% del 4-monobencilo derivado **9** (Esquema 3). La O-alilación de **9** produjo 65% de **10**.



Esquema 3. Reactivos y condiciones: a) BnBr, NaHCO₃, acetona, reflujo, 24h (48%); b) BrCH₂CH=CH₂, K₂CO₃, EtOH, reflujo, 3h; c) Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, TA, 4 h; d) Ac₂O, NaAcO, reflujo ó Ac₂O, DBU, piridina 60°C (desde **10**) ó 1. t-BuOK, THF, 0°C, 3h ó NaH, THF, reflujo, 2h (desde **11**); 2. HCl 1N ó 99:1 AcOH/H₂SO₄ (10%).

Se exploraron distintas condiciones para obtener la cromona **12**. Se probó con Ac₂O y NaAcO a reflujo,⁶ y con Ac₂O, DBU y piridina a 60°C,⁷ observándose solamente la acetilación del fenol libre (**11**). Entonces, se acetiló el fenol libre y se intentó el reordenamiento sobre el producto acetilado **11** con t-BuOK en THF a 0°C⁸ y con NaH en THF a reflujo.⁶ En ambos casos se produjo mayoritariamente la hidrólisis del acetato obteniéndose 10% de **12** luego del tratamiento ácido.

Por ello, se exploró otra estrategia para la formación de cromonas. Partiendo de pirogalol (**6**), éste se sometió a una acilación de Friedel-Crafts con $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ para dar 60% de la ω -cloro galacetofenona **13** (Esquema 4),⁹ cuya reacción con PPh_3 en MeCN a reflujo generó el α -cetoiluro **14**. Luego, **14** fue sujeto a una acilación con cloruro de acetilo en piridina a 50°C seguida de olefinación intramolecular,¹⁰ generando 44% de la cromona diacetilada **15** y 15% de la cromona **16** (59% global).



Esquema 4. Reactivos y condiciones: a) $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 80°C, 15h (60%); b) PPh_3 , MeCN, reflujo, 15h (65%); c) CH_3COCl , piridina, 50°C, 10h (**15**, 44%; **16**, 15%).

Conclusiones

Se lograron sintetizar las cromonas **12**, **15** y **16**, potenciales intermediarios clave relevantes para la síntesis total de Cassiarina A, con rendimientos moderados a partir de galacetofenona (**5**) mediante una síntesis de Kostanecki-Robinson (**12**) y desde pirogalol (**6**) por medio de una olefinación intramolecular (**15**, **16**).

Referencias

- 1 a) Zuccotti, G.; DeAngelis, C. D. *JAMA* **2007**, *297*, 2167; b) Chretien, J. P.; Fukuda, M.; Noedl, H. *JAMA* **2007**, *297*, 2278.
- 2 Morita, H.; Oshimi, S.; Hirasawa, Y.; Koyama, K.; Honda, T.; Ekasari, W.; Indrayanto, G.; Zaini, N. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3691.
- 3 Mbatchi, S. F.; Mbatchi, B.; Banzouzi, J. T.; Bansimba, T.; Nsonde Ntandou, G. F.; Ouamba, J. M.; Berry, A.; Benoit-Vical, F. *J. Ethnopharmacol.* **2006**, *104*, 168.
- 4 Kelly, J. X.; Winter, R.; Peyton, D. H.; Hinrichs, D. J.; Riscoe, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 144.
- 5 Kirkiacharian, S.; Lormier, A. T.; Chidiack, H.; Bouchoux, F.; Cérède, E. *Il Farmaco* **2004**, *59*, 981.
- 6 Yu, D. Chen, C. H.; Brossi, A.; Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4072.
- 7 Saito, F.; Kuramochi, K.; Nakazaki, A.; Mizushina, Y.; Sugawara, F.; Kobayashi, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4796.
- 8 Park, H. R.; Park, K. S.; Chong, Y. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3202.
- 9 Buu-Hoi, N. P.; Seailles, J. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 606.
- 10 Le Floch, Y.; Lefevre, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5503.