

SÍNTESIS DE UN PRECURSOR AVANZADO DE MELOVINONA MEDIANTE UNA APROXIMACIÓN DE TIPO FRIEDLÄNDER

Abel A. Arroyo Aguilar, Didier Vargas Vargas, Teodoro S. Kaufman, Enrique L. Larghi

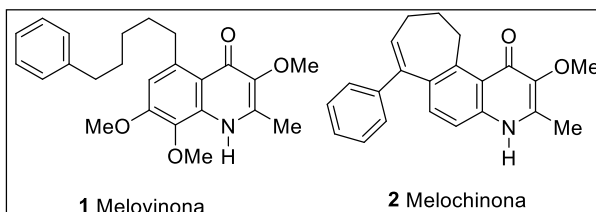
Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), Unidad Química Orgánica -
Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas - UNR, Suipacha 531, S2002LRK,
Rosario, República Argentina. arroyoaguilar@iquir-conicet.gov.ar

Introducción

El sistema de anillos de quinolina está presente en una cantidad de productos naturales y sintéticos, a menudo dotados de propiedades farmacológicas o físicas consideradas interesantes. Por ello, se han desarrollado una serie de métodos para su síntesis. En tal sentido, la reacción de Friedländer aún se mantiene como una de las aproximaciones más simples y eficientes.¹

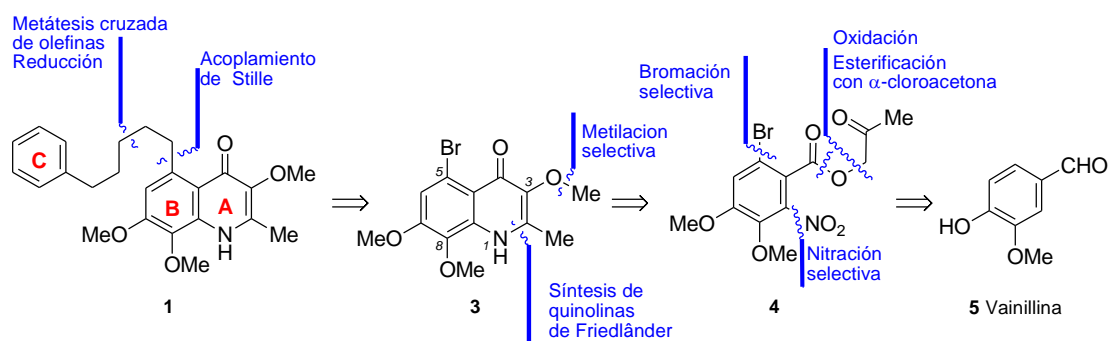
En condiciones modificadas de la reacción de Friedländer, Hradil *et al.*² informaron un procedimiento en dos etapas para la síntesis de quinolin-4-onas. La primera de ellas es la condensación entre derivados del ácido 2-aminobenzoico y α -clorocetonas y la segunda ocurre cuando este antranilato de acetoniolo es condensado de forma intramolecular hacia un anillo heterocíclico. Su posterior reordenamiento, que generalmente sucede a elevadas temperaturas, da lugar al núcleo quinolónico deseado.

Entre especies de plantas de la familia Sterculiaceae como *Melochia spp.* y *Waltheria spp.*, se pudieron aislar una serie de compuestos heterocíclicos del tipo 2-metil-3-metoxiquinolin-4-ona, como Melovinsona (**1**)³ y la estructural y biogénicamente emparentada Melochinona (**2**).⁴ Estudios de bioactividad sobre **1** revelaron una promisorio actividad antifúngica, antibiótica, tripanocida e inhibitoria de la acetilcolinesterasa. Debido a estas observaciones, se consideró desarrollar una estrategia sintética hacia la obtención de **1**, basada en la reacción de Friedländer.



Resultados y Discusión

El análisis retrosintético de Melovinsona (**1**), mostrado en el Esquema 1 reveló a la bromoquinolona **3** como un intermediario avanzado.



Esquema 1. Análisis retrosintético de melovinsona (1).

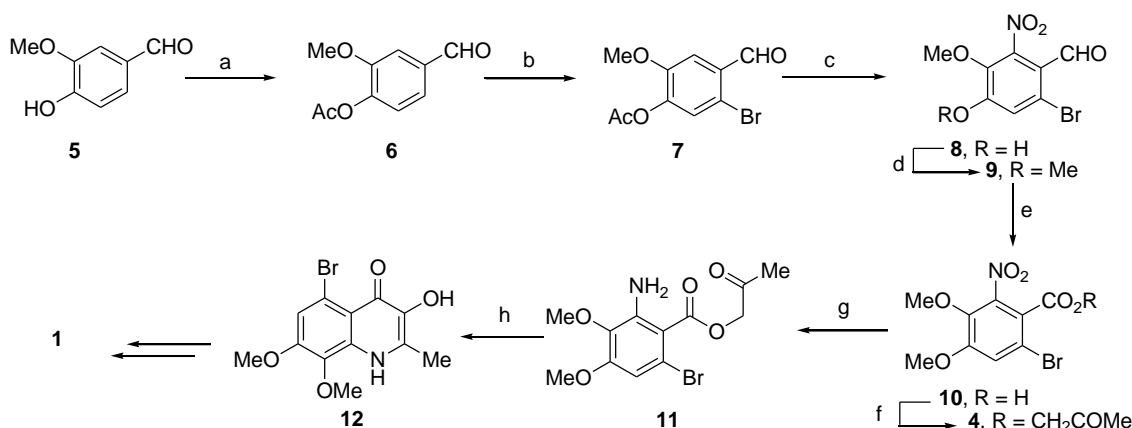
Puntualmente, el anillo A de **3** podría ser obtenido por ciclación térmica en condiciones de Friedländer de un antranilato convenientemente funcionalizado, el cual a su vez podría ser accedido, reducción mediante, a partir del nitroéster de acetoniolo (**4**). El ácido benzoico precursor de **4** fue preparado por Yamanaka *et al.* durante su síntesis total de aptamina.⁵ De acuerdo a esta vertiente, se accede a **4** desde el producto natural vainillina (**5**), material de partida comercialmente asequible.

En concordancia con la estrategia planteada, se acetiló vainillina (**5**) con Ac₂O bajo promoción de DMAP, para dar el producto deseado **6**. Una vez obtenido **6** se lo trató con Br₂ en presencia de KBr disuelto en MeCN-H₂O (2:1), para dar lugar al bromoareno **7** de manera regioselectiva con rendimiento cuantitativo.

Se prosiguió con la nitración de la bromovainillina **7** de acuerdo a la aproximación propuesta. Contando con ácido nítrico fumante rojo (d=1,52 g.cm⁻³, 98% P/V), se lo hizo reaccionar con **7** generando de manera exclusiva el producto nitrado. Luego, se saponificó el crudo con KOH 3 M y una vez consumido el material de partida (controlado por CCD) se aisló el fenol correspondiente **8** con 62% de rendimiento para las dos etapas.

Posteriormente, la metilación de **8** se realizó en DMF con MeI y K₂CO₃ como base, a 50°C en tubo sellado. Una vez finalizada la reacción, se purificó el crudo y se obtuvo 2-nitro-6-bromoveratraldehído (**9**). Obtenido el nitroaldehído **9** se realizó la oxidación utilizando reactivo de Jones (solución de CrO₃, en ácido sulfúrico acuoso) para dar el ácido **10**. Prosiguiendo en este punto con la secuencia descrita por Hradil, dicho ácido **10** se trató con α-cloroacetona recientemente preparada⁶ en DMF para dar el éster de acetoniolo **4**.

Con el objeto de generar el antranilato correspondiente, el nitro-éster **4** fue reducido con Ni₂B en medio ácido, empleando MeOH como solvente, para dar el amino-éster **11**, con 83% de rendimiento. Una vez sintetizado **11** se dio continuidad a la secuencia propuesta, sometiendo dicho compuesto a condiciones de ciclación-reordenamiento (NMP, 200°C), verificándose al cabo del proceso la formación del núcleo quinolónico deseado **12** con 42% de rendimiento (Esquema 2).



Esquema 2. Reactivos y condiciones: a) Ac₂O, DMAP, 40°C, 2h (93%); b) Br₂, KBr, MeCN/H₂O 1:1, T.A., 12h (99%); c) 1. HNO₃ (D: 1,52), 0-6°C (98%); 2. KOH 3M, dioxano, 40°C, 1h (62%); d) MeI, K₂CO₃, DMF, 50°C (95%); e) CrO₃, H₂SO₄, Me₂CO, T.A., 12h (80%); f) α-cloroacetona, K₂CO₃, DMF, 20-50°C, 1h (88%); g) Ni₂B, HCl (1M), MeOH, 80°C (83%); h) NMP, Δ, 1h (42%).

Para alcanzar el objetivo sintético **1**, restarían unos pocos pasos, incluyendo metilar selectivamente la 5-bromoquinolona **12** en OH-3 e instalar la cadena lateral pendiente de C-5. Esto último se efectuaría mediante una alilación de Stille, seguida de una elongación de cadena mediada por metátesis cruzada de olefinas con 4-fenil-1-buteno bajo catálisis de Grubbs II. Una vez elongada la cadena apropiadamente, se

hidrogenaría catalíticamente la insaturación resultante de la metátesis de olefinas, con lo cual se arribaría al producto natural deseado.

Conclusiones

Se sintetizó la 5-bromoquinolin-4-ona convenientemente funcionalizada **12** mediante la síntesis de Friedländer en condiciones de Hradil. El heterociclo es un intermediario avanzado hacia Melovinona.

Bibliografía selecta

- 1) J. Marco-Contelles, E. Pérez-Mayoral, A. Samadi, M. D. C. Carreiras, E. Soriano, *Chem. Rev.* **109** (2009) 2652–2671.
- 2) P. Hradil, J. Hlaváč, K. Lemr, *J. Heterocycl. Chem.* **36** (1999) 141–144.
- 3) G. J. Kapadia, Y. N. Shukla, S. P. Basak, H. M. Fales, E. A. Sokoloski, *Phytochemistry* **17** (1978) 1444–1445.
- 4) G. J. Kapadia, B. D. Paul, J. V Silverton, H. M. Fales, E. A. Sokoloski, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 6814–6819.
- 5) T. Sakamoto, N. Miura, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **34** (1986) 2760–2765.
- 6) S. Clamens, R. Teissier, FR2633614A1 (1988).