

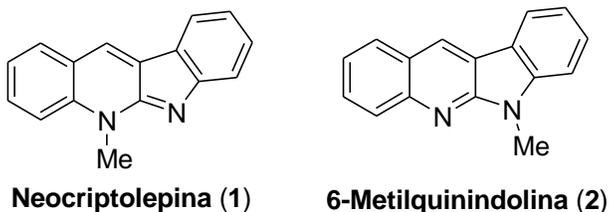
## SÍNTESIS ECO-AMIGABLE DE 6-METILQUININDOLINA, UN ISÓMERO NO-NATURAL DE NEOCRIPTOLEPINA

María V. Méndez, Daniel A. Heredia, Teodoro S. Kaufman,  
Enrique L. Larghi y Andrea B.J. Bracca

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: bracca@iquir-conicet.gov.ar

### Introducción

Neocriptolepina es uno de los numerosos alcaloides aislados de *Cryptolepis sanguinolenta*<sup>1</sup> (**Figura 1**), una especie ampliamente utilizada en etno-medicina africana para tratar diversas dolencias que abarcan desde cuadros febriles, procesos inflamatorios e hipertensión hasta enfermedades tales como malaria y hepatitis.<sup>2</sup>



**Figura 1**

Se sabe que el mecanismo de acción de Neocriptolepina reside en el poder que posee para interactuar con el ADN blanco, como agente intercalante de bases, e inhibir la acción de la enzima ADN Topoisomerasa II. Esta misma actividad citotóxica se ha observado también en una variedad de derivados sintéticos.<sup>3</sup> Esta particular molécula pertenece a la familia de las Indoloquinolinas, caracterizadas por poseer en su estructura un anillo indólico y otro quinolínico fusionados.

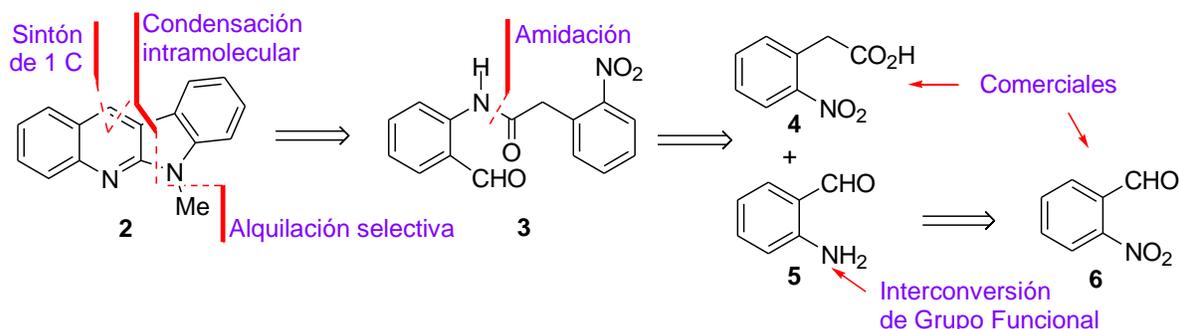
El aislamiento e identificación de Neocriptolepina fue llevado a cabo simultánea e independientemente en 1996 por los grupos de Schiff y Pieters; no obstante, su síntesis química ya había sido reportada muchos años antes por al menos Holt y Petrow y el grupo de Peczynska-Czoch.<sup>4</sup> En los últimos años se han reportado numerosas síntesis de esta indoloquinolina, con los más variados rendimientos y resultados.<sup>5</sup> Por su parte, el compuesto **2** registra dos síntesis.<sup>6</sup>

Dada la importancia y versatilidad de Neocriptolepina y sus derivados como potenciales agentes terapéuticos, se propone llevar a cabo una síntesis concisa, eficiente y eco-amigable de 6-metilquinindolina (Figura 1), un isómero del producto natural, como parte de un estudio preliminar hacia la síntesis total de Neocriptolepina.

### Metodología y Resultados

Para llevar a cabo la síntesis total de **2** se propuso un análisis retrosintético (**Esquema 1**). Este sugiere una amidación intramolecular y demanda aprovechar la acidez de los protones  $\alpha$ -carbonilo de la amida **3** para ciclar el anillo quinolínico. Este análisis

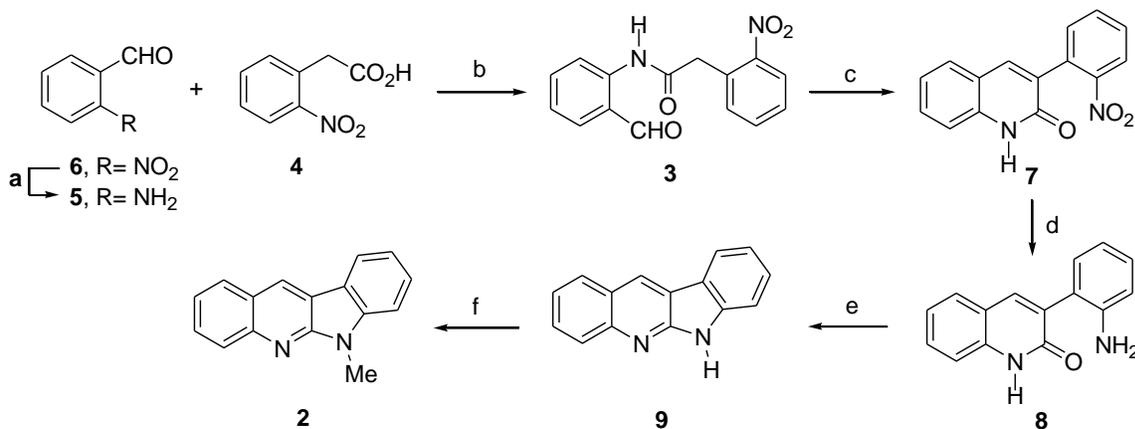
señala al ácido *o*-nitrofenilacético (**4**) y a 2-aminobenzaldehído (**5**), accesible desde **6**, como precursores lógicos y requiere la unión de ambos fragmentos (**3**).



**Esquema 1.** Análisis retrosintético de Neocriptolepina.

Según el análisis retrosintético planteado, se partió de 2-nitrobenzaldehído (**6**), que fue sometido a reducción con  $\text{Fe}^0$  y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en etanol-agua a reflujo por 70 minutos para dar la correspondiente amina **4** con rendimiento del 96% (**Esquema 2**). Posteriormente, sobre éste se efectuó una amidación con ácido 2-nitrofenilacético (**4**), tras explorar diversas condiciones y reactivos. Uno de los mayores desafíos de esta etapa residió en la solubilidad de los materiales de partida y la baja reactividad de la anilina.

El acoplamiento de interés fue logrado empleando  $\text{POCl}_3$ , piridina como base y para neutralizar el HCl formado en la reacción, y cantidades catalíticas de DMF. Luego de 24 h a  $25^\circ\text{C}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se logró la formación *in-situ* del cloruro de ácido y su reacción a la amida correspondiente **3** (82% de rendimiento). La condensación siguiente se ejecutó cuantitativamente con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en DMF a  $60^\circ\text{C}$  por 16 h, obteniéndose **7** como un sólido amarillento.



**Esquema 2:** *Reactivos y condiciones:* a)  $\text{Fe}^0$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ ; reflujo, 70 min., (96%); b)  $\text{POCl}_3$ , piridina, DMF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{C}$ , 24 h (82%); c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $60^\circ\text{C}$ , 16 h (100%); d)  $\text{Fe}^0$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ ,  $130^\circ\text{C}$ , 180 min. (99%); e) Piridina.HCl,  $\Delta$ , 12 min. (93%); f)  $\text{CO}_3\text{Me}_2$ , DABCO, DMF,  $90^\circ\text{C}$ , 24 h (72%).

El crudo fue sometido a reducción con  $\text{Fe}^0$  y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en etanol-agua a  $130^\circ\text{C}$  por 180 minutos, generando 99% de la amina **8**. Tras la reducción del grupo nitro presente en la

molécula, se procedió a desarrollar la segunda ciclación, para dar 93% del tetraciclo **9**, empleando clorhidrato de piridina a 240°C por 12 minutos. Finalmente, para realizar la metilación en el N-6 del intermediario **9** se adoptó una estrategia eco-amigable con carbonato de metilo bajo catálisis de DMF/DABCO a 90°C por 24 h, obteniéndose así 72% de 6-metilquinindolina (**2**).

## Conclusiones

Se desarrolló una síntesis de 6-metilquinindolina (**2**), un isómero no-natural de Neocriptolepina, por metilación selectiva de N-6 del intermediario tetracíclico **9**. La síntesis fue llevada a cabo con reactivos eco-amigables lo cual simplificaría el proceso de escalado, evitando la generación de productos contaminantes. El rendimiento global de esta novedosa síntesis fue superior a los reportados en la literatura.

## 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. M.V.M. y D.A.H. también agradecen a CONICET por sus becas.

## Referencias

- 1 F. R. Irvine, en: *Woody Plants of Ghana*, Oxford University Press, Londres, 1961.
- 2 a) A. A. Appiah, *The Golden Roots of Cryptolepis sanguinolenta*, en: *Chemistry and Quality - African Natural Plant Products: New Discoveries and Challenges*, ACS, Washington, D. C. 2009, Capítulo **13**, 231–239; b) L. R. Whittell, K. T. Batty, R. P. M. Wong, E. M. Bolitho, S. A. Fox, T. M. E. Davis, P. E. Murray, *Bioorg. Med. Chem.* 2011, **19**, 7519–7525; c) J. Lavrado, G. G. Cabal, M. Prudêncio, M. M. Mota, J. Gut, P. J. Rosenthal, C. Díaz, R. C. Guedes, D. J. V. A. dos Santos, E. Bichenkova, K. T. Douglas, R. Moreira, A. Paulo, *J. Med. Chem.* 2011, **54**, 734–750.
- 3 a) J. Godlewska, W. Luniewski, B. Zagrodzki, L. Kaczmarek, A. Bielawska-Pohl, D. Dus, J. Wietrzyk, A. Opolski, M. Siwko, A. Jaromin, A. Jakubiak, A. Kozubek, W. Peczyńska-Czoch, *Anticancer Res.* 2005, **25**, 2857–2868; b) Y.-L. Chen, H.-M. Hung, C.-M. Lu, K.-C. Li, C.-C. Tzeng, *Bioorg. Med. Chem.* 2004, **12**, 6539–6546.
- 4 a) S. J. Holt, V. Petrow, *J. Chem. Soc.* 1948, 922–924; b) L. Kaczmarek, R. Balicki, P. Nantka-Namirski, W. Peczyńska-Czoch, M. Modarsski, *Arch. Pharm.* 1988, **321**, 463–467; c) W. Peczyńska-Czoch, F. Pognan, L. Kaczmarek, J. Boratynski, *J. Med. Chem.* 1994, **37**, 3503–3510; d) K. Kamienska-Trela, L. Kania, L. Kaczmarek, *THEOCHEM* 1995, **347**, 467–476.
- 5 a) A. B. J. Bracca, E. L. Larghi, D. A. Heredia, T. S. Kaufman, *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 7979; b) E. L. Larghi, A. B. J. Bracca; A. A. Arroyo Aguilar, D. A. Heredia, J. L. Pergomet, S. O. Simonetti, T. S. Kaufman, *Curr. Top. Med. Chem.* 2015, **17**, 1683–1707.
- 6 S. Ali, Y.-X. Li, S. Anwar, F. Yang, Z.-S. Chen, Y.-M. Liang, Yong-Min, *J. Org. Chem.* 2012, **77**, 424-431; b) O. Amiri-Attou, T. Terme, P. Vanelle, *Synlett* 2005, 3047–3050.