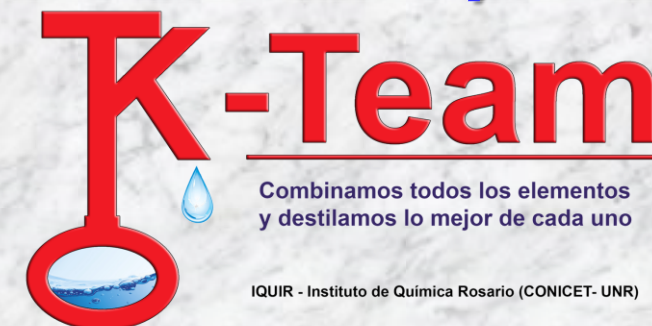


Síntesis total de productos naturales heterocíclicos estructuralmente singulares. Aproximaciones cortas y eficientes

Teodoro S. Kaufman

Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR)
Rosario, Argentina

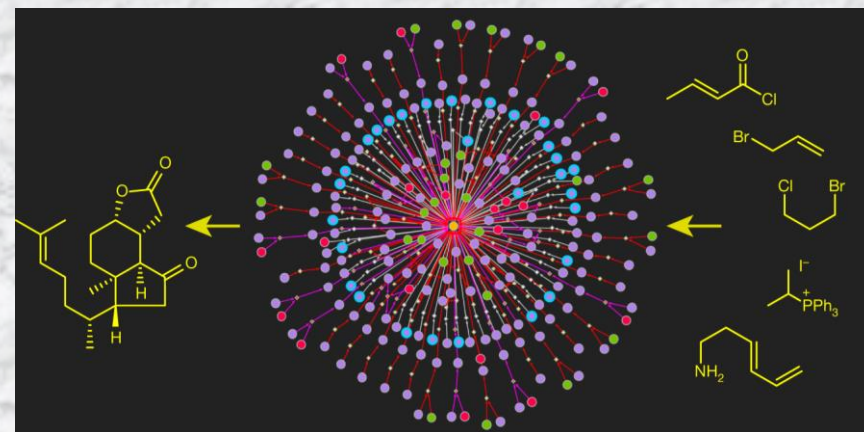
~ Rio de Janeiro, Brasil, 17/11/22 ~



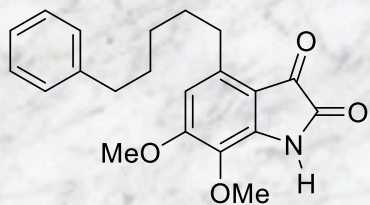
Síntesis de Productos Naturales (y Compuestos Relacionados)

Innovadora, desafiante, necesaria, interesante...

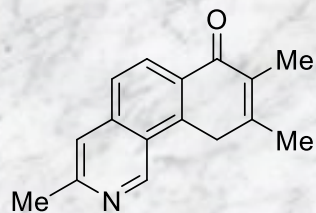
- Necesaria/útil para confirmar propuestas estructurales.
- Proporciona acceso a nuevas entidades químicas.
- Provee materiales para pruebas y ensayos.
- Permite preparar análogos no naturales.
- Mejora el conocimiento necesario para optimizar la bioactividad (SAR).
- Medicamentos: mayormente son productos naturales o compuestos basados en éstos.
- Promueve el crecimiento del arsenal farmacológico (Agrega calidad a nuestras vidas!!!).
- Continúa siendo un gran desafío intelectual, que supone grandes riesgos (¡¡fracaso!!!).
- Promueve avances en diferentes áreas (materiales, mecanismos, reacciones, reactivos).
- Sin moléculas no es posible estudiar mecanismos, propiedades...



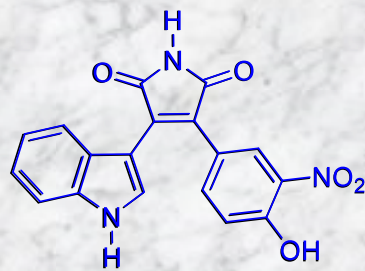
Productos Naturales y Otros Compuestos Sintetizados



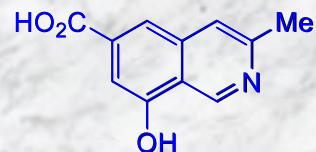
Melosatina A



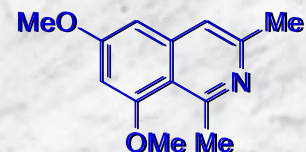
Aspergillitina



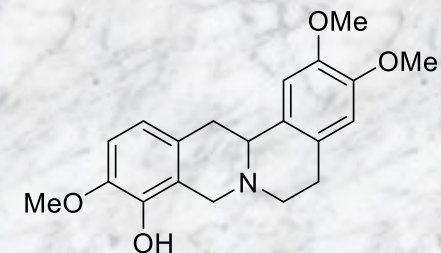
Aqabamicina G



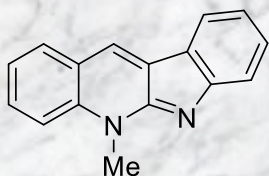
Ampullosina



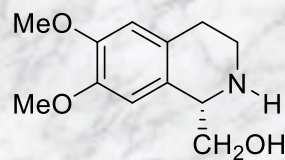
DMDMI



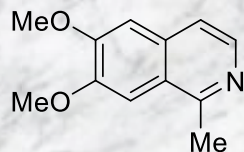
Schefferina



Neocriptolepina



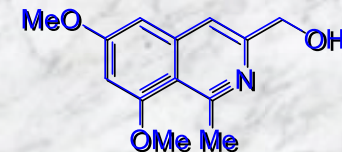
(S)-Calicotomina



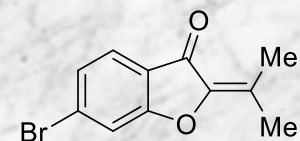
Nigellimina



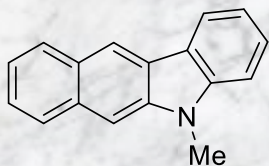
per-Metilampullosina



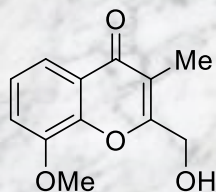
6-O-Metilanciscocina



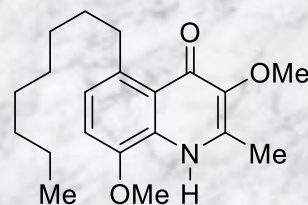
Precursor de TMC-120B



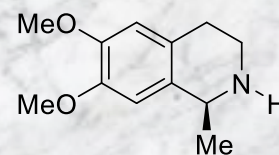
6-Metilquinindolina



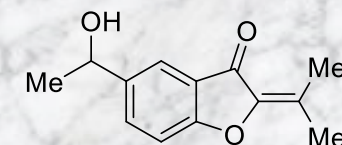
Cromanona A



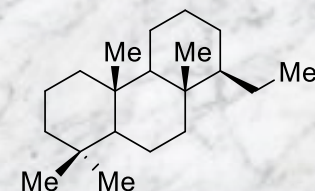
Waltheriona F



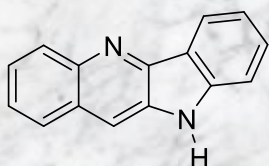
(S)-Salsolidina



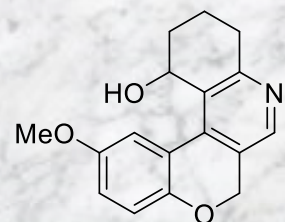
Benzofuranona de Verbesina luetzelburgi



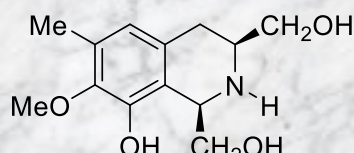
Marcador de Petróleo



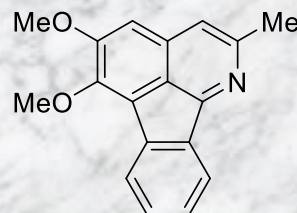
Quindolina



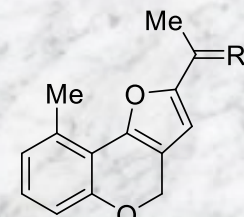
Análogo de Ganococlearina I



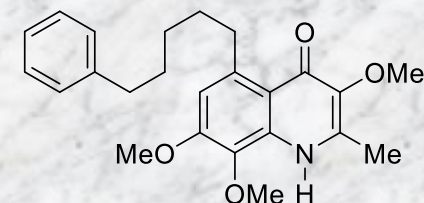
MY336-a



3-Metiltriclisina

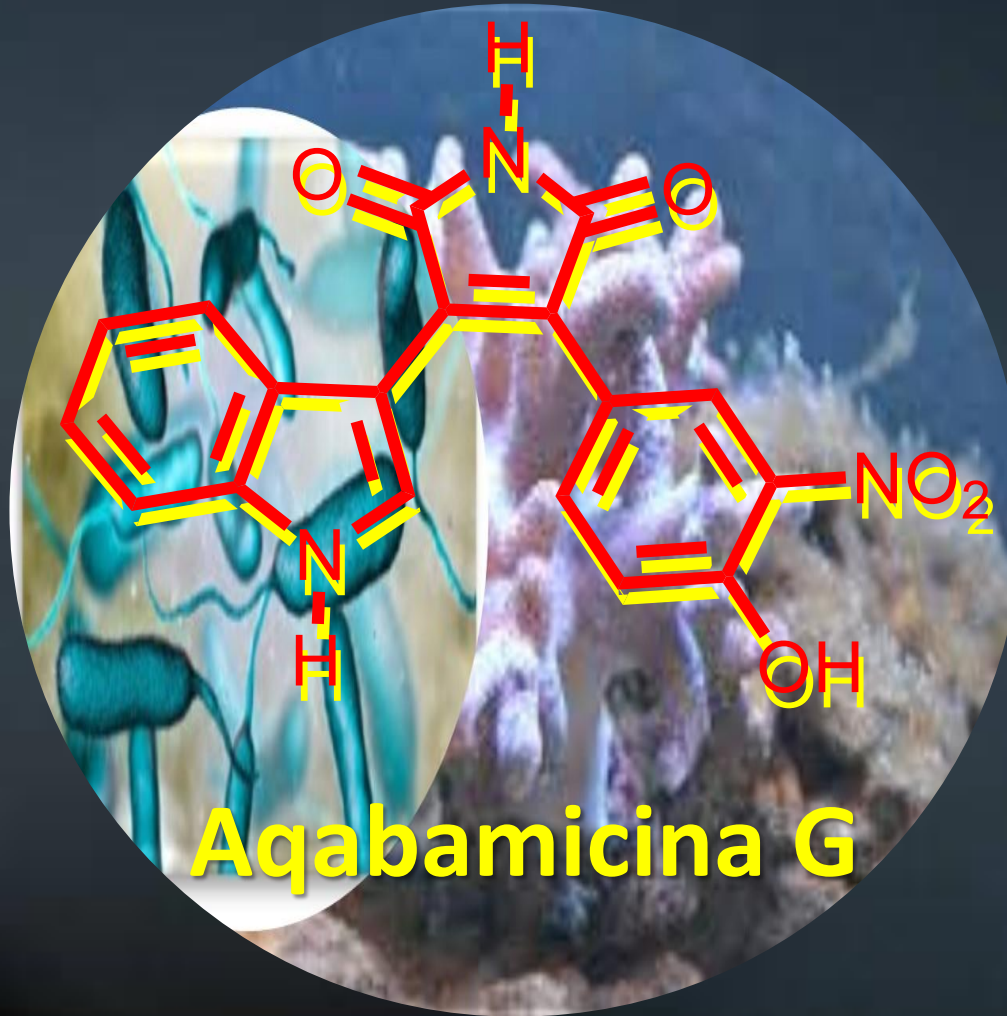


R = CH₂, Pterofilina 2
R = O, Pterofilina 4



Melovinona

Primera Síntesis Total de Aqabamicina G



Aislamiento de Aqabamycin G

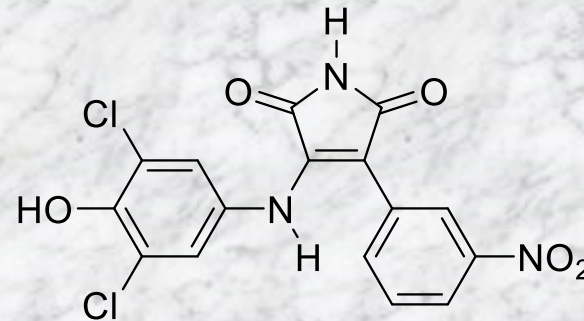


Aislamiento bioguiado
Antimicrobiano y citotóxico

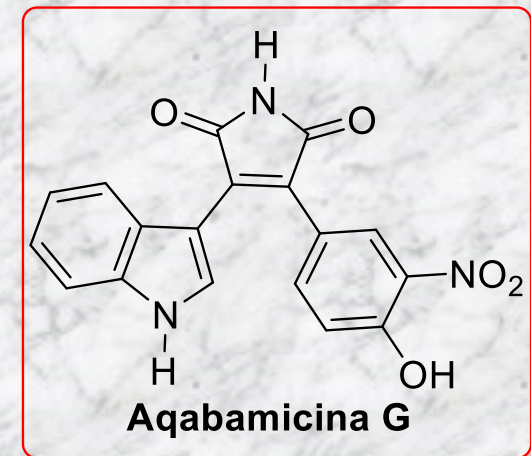
Coral blando: *Sinularia polydactyla*



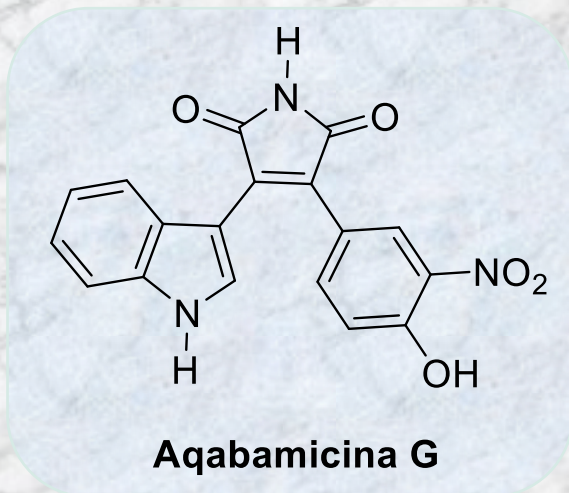
Vibrio sp WMBA



Inhibidor de glucógeno sintasa quinasa
(tratamiento de desórdenes psiquiátricos)



Bioactividad y Productos Naturales Relacionados



Actividad citotóxica

IC₅₀: 15 µg/mL (L1210, Leucemia linfocítica)

IC₅₀: 50 µg/mL (Jurkat)

IC₅₀: > 100 µg/mL (Colon y Mama)

Actividad antimicrobiana

Antibacteriano débil. CIM: 25-100 µg/mL

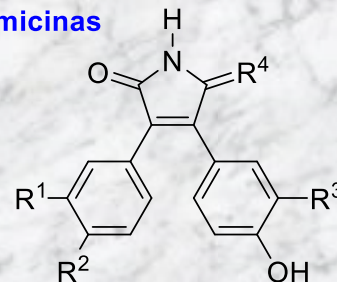
Didemnidinas: Vervoort, H. C. *et al.* (Fenical) *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1486–1490.

Arcyarubinas: Steglich, W. *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, 19, 459–460.

Denigrina A: Murali, M. *et al.* *Nat. Prod. Res.* **2014**, 28, 888–894.

Polycitrinas: Amira, R. *et al.* (Kashman) *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 999–1003.

Aqabamicinas



A: R¹ = R² = R³ = H, R⁴ = O

B: R¹ = H, R² = OH, R³ = NO₂, R⁴ = O

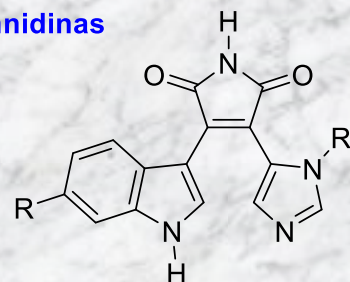
C: R¹ = R² = H, R³ = NO₂, R⁴ = O

D: R¹ = NO₂, R² = OH, R³ = NO₂, R⁴ = O

E: R¹ = R² = H, R³ = NO₂, R⁴ = N-OH

F: R¹ = NO₂, R² = OH, R³ = NO₂, R⁴ = N-OH

Didemnidinas



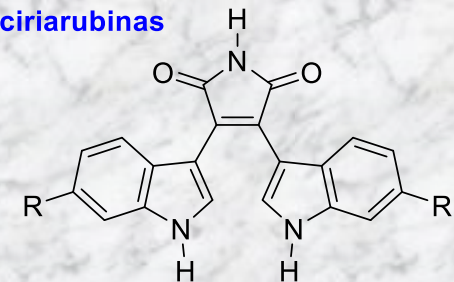
A: R = R¹ = H

B: R = Br, R¹ = H

C: R = H, R¹ = Me

D: R = Br, R¹ = Me

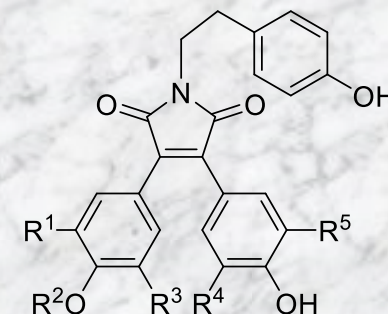
Arciriarubinas



A: R = R¹ = H

B: R = H, R¹ = OH

C: R = R¹ = OH



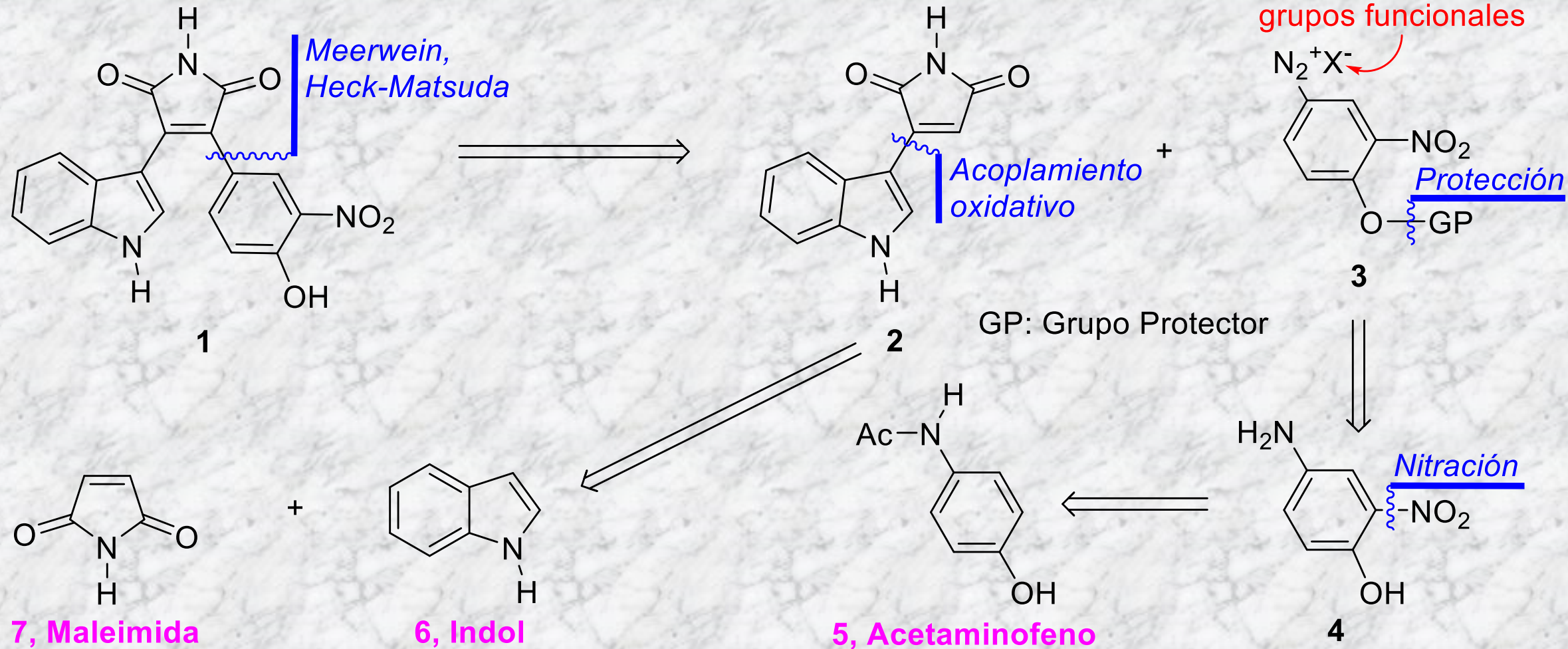
Denigrina A: R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H

Polycitrina A: R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = Br, R² = H

Polycitrina B: R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = Br, R² = Me

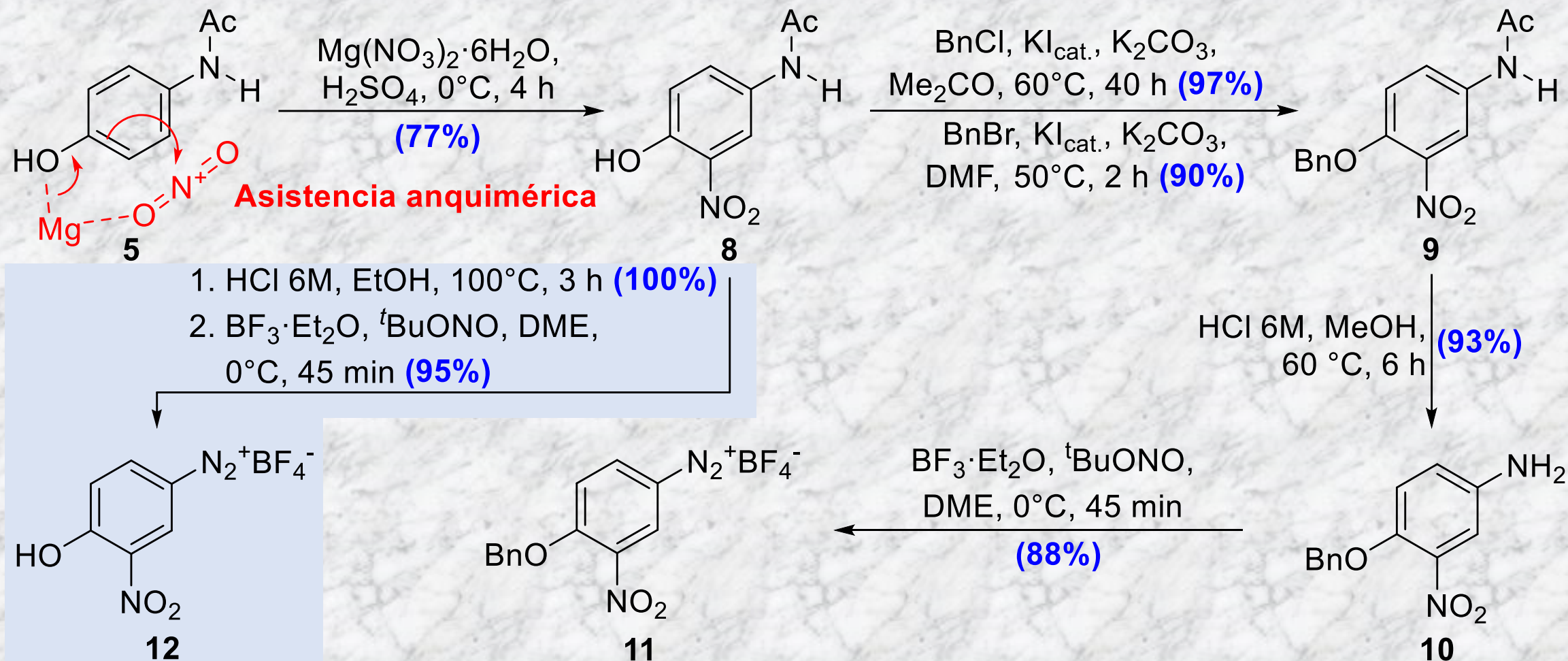
Primera Síntesis Total de Aqabamicina G

Análisis Retrosintético



Primera Síntesis Total de Aqabamicina G

Síntesis de los Fragmentos “Diazo”

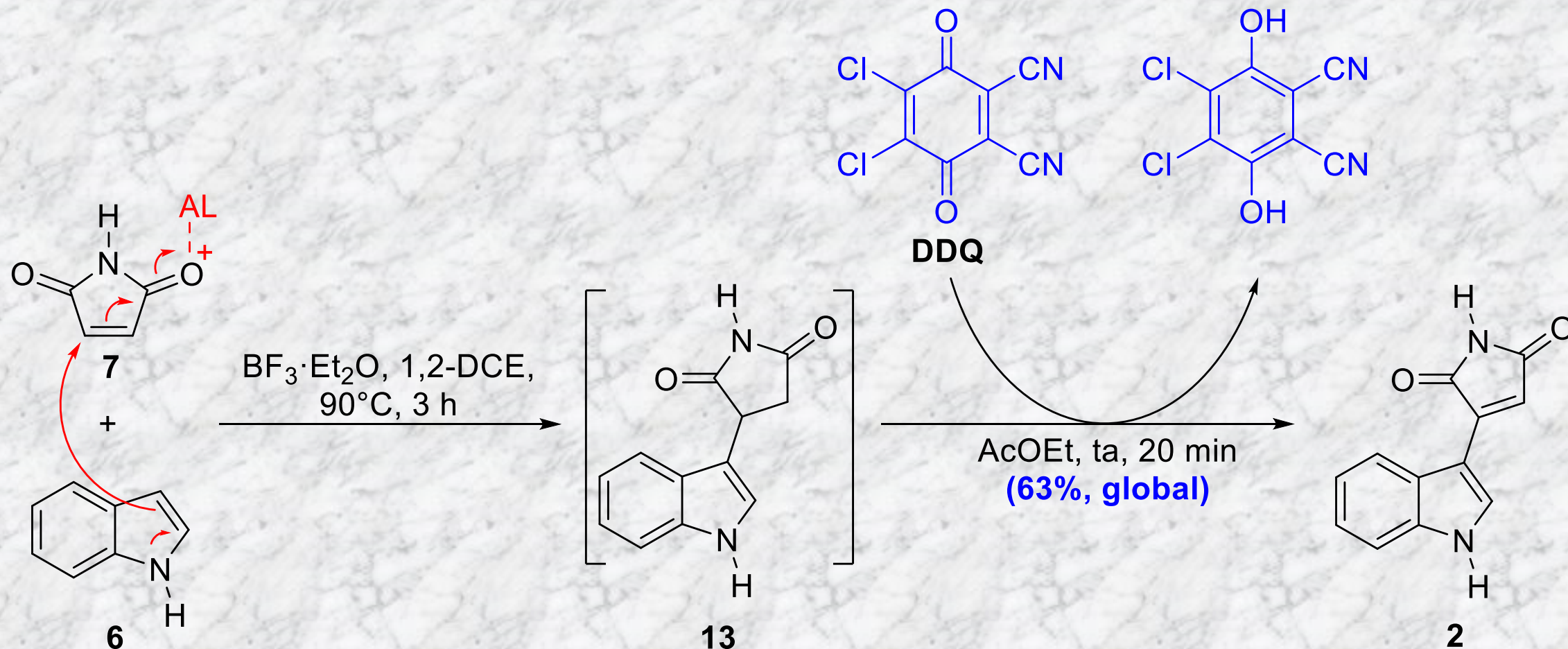


Jafarpour, F.; Shamsianpour, M.; Issazadeh, S.; Dorrani, M.; *Tetrahedron* **2017**, 73, 1668–1672.

Schotten, C.; Leprevost, S. K.; Yong, L. M.; Hughes, C. E.; Harris, K. D. M.; et al. *Org. Proc. Res. Dev.* **2020**, 24, 2336–2341.

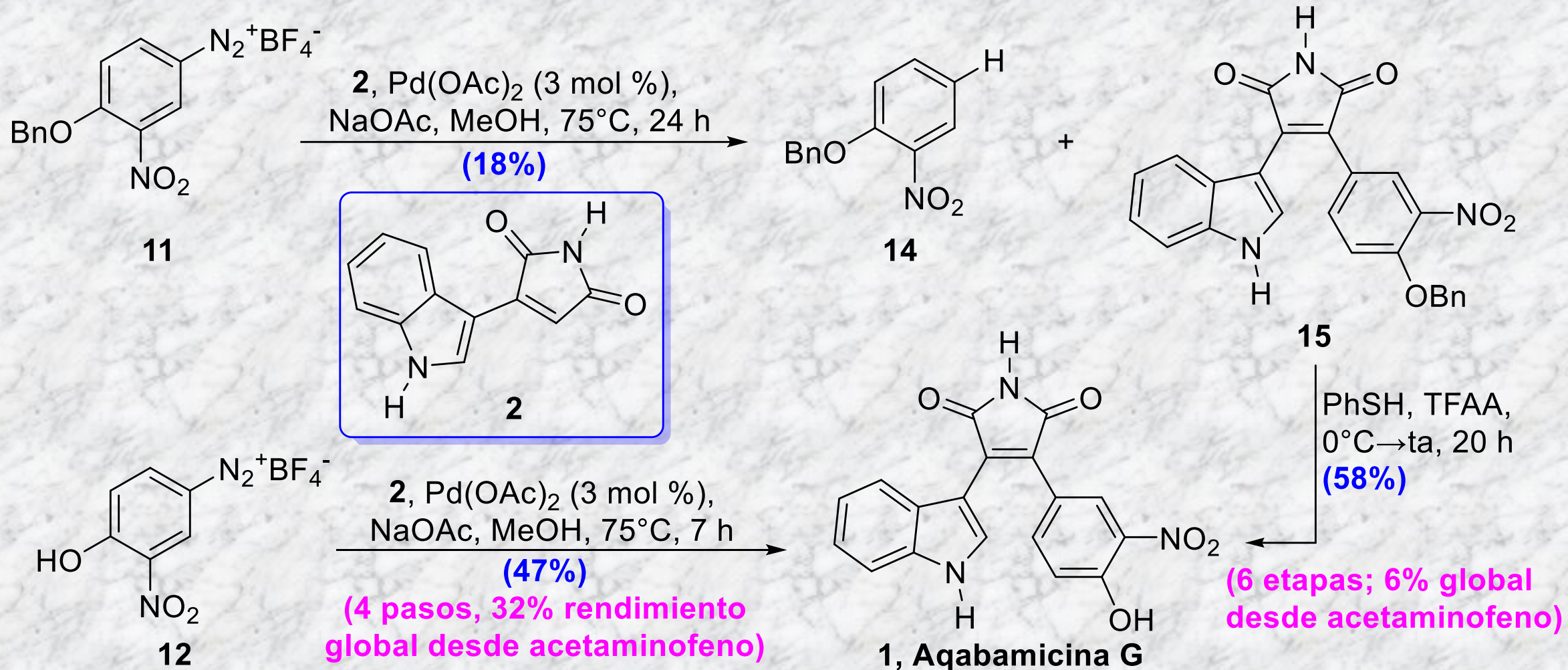
Primera Síntesis Total de Aqabamicina G

Acoplamiento de los Fragmentos Maleimida e Indol



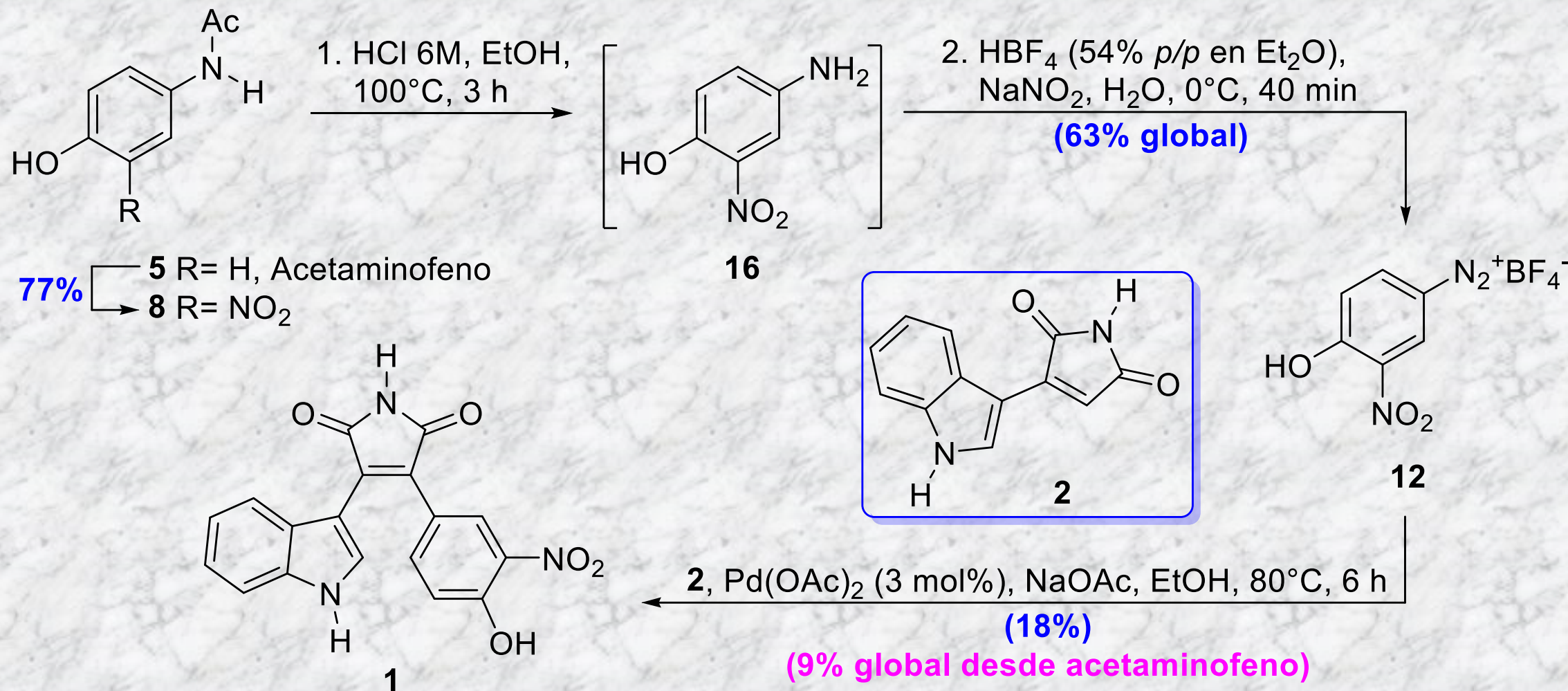
Primera Síntesis Total de Aqabamicina G

Acoplamiento del Resto Nitroareno *vía* Heck-Matsuda



Primera Síntesis Total de Aqabamicina G

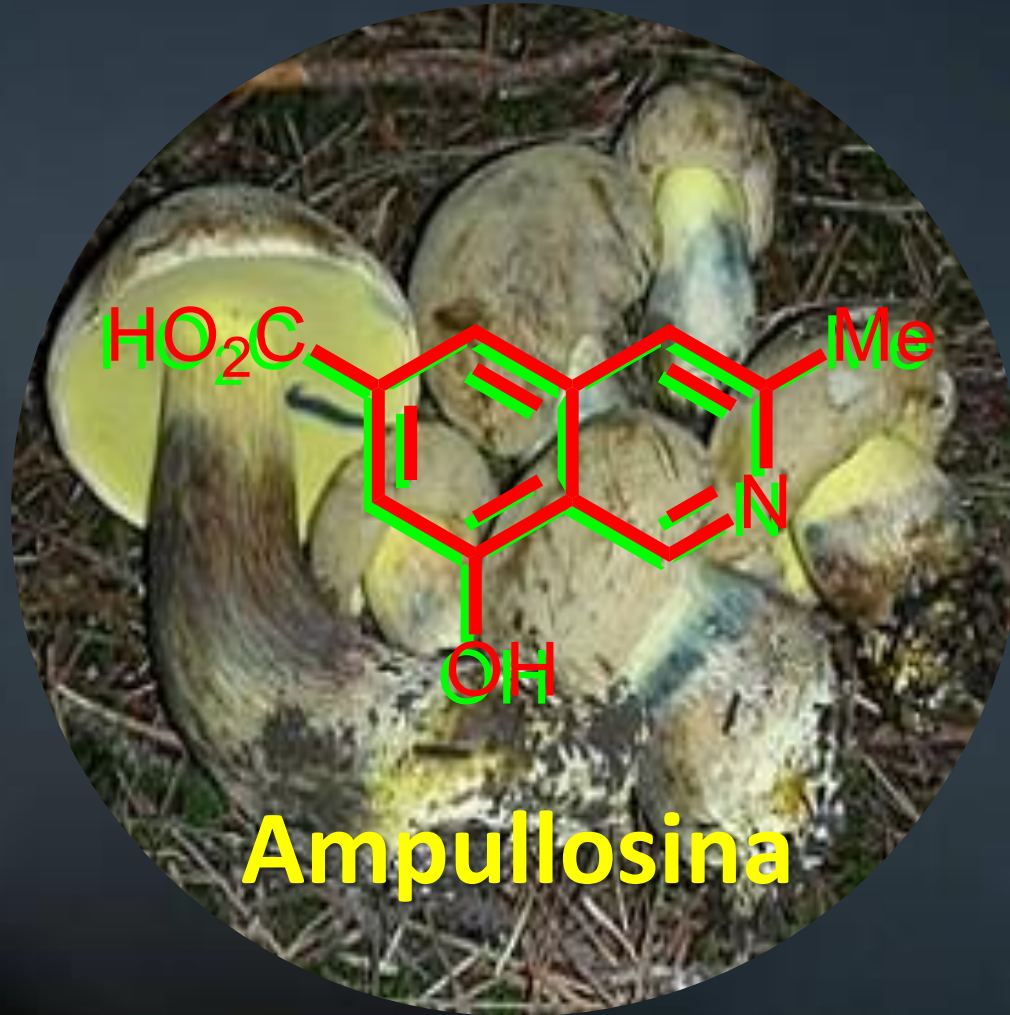
Una Version Simplificada



Primera Síntesis Total de Aqabamicina G. Conclusiones

- Se desarrollaron tres versiones de la primera síntesis total del alcaloide indolomaleimídico Aqabamicina G, a partir de indol, paracetamol y maleimida.
- La mejor secuencia tuvo lugar en 4 etapas y con un rendimiento global de 32%, sin el agregado de grupos protectores.
- Una secuencia alternativa más corta, con tres pasos sin cromatografías intermedias, cursó con rendimiento de 9% desde paracetamol.
- El uso de un grupo protector (OBn) resultó en la secuencia más larga y menos eficiente (6 pasos y 6% de rendimiento general).
- Se confirmó la estructura de Aqabamicina G propuesta por Laatsch *et al.*

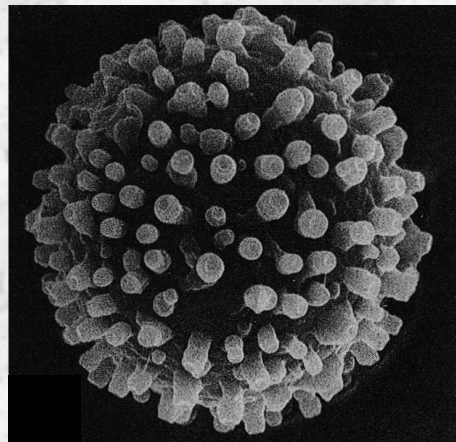
Primera Síntesis Total de Ampullosina



Primera Síntesis Total de Ampullosina



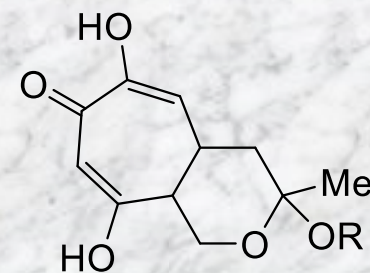
Aureoboletus mirabilis parasitado por *Sepedonium ampullosporum* Damon



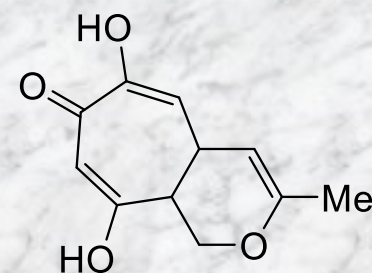
Sepedonium ampullosporum Damon
(3500 ×)



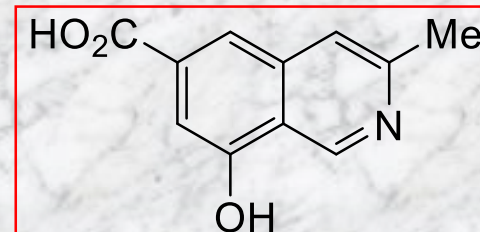
Boletus calopus Pers. parasitado por *Sepedonium ampullosporum* Damon



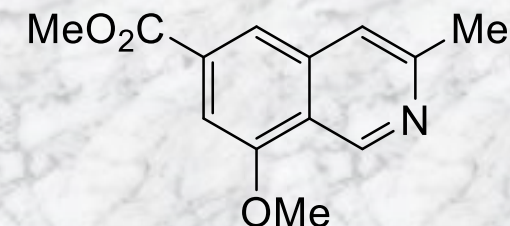
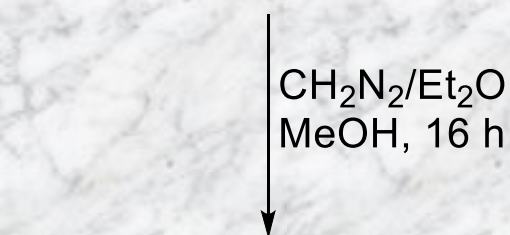
1 R= H **Sepedonina A**
2 R= Me **Sepedonina B**



3 **Anhidrosepedonina**



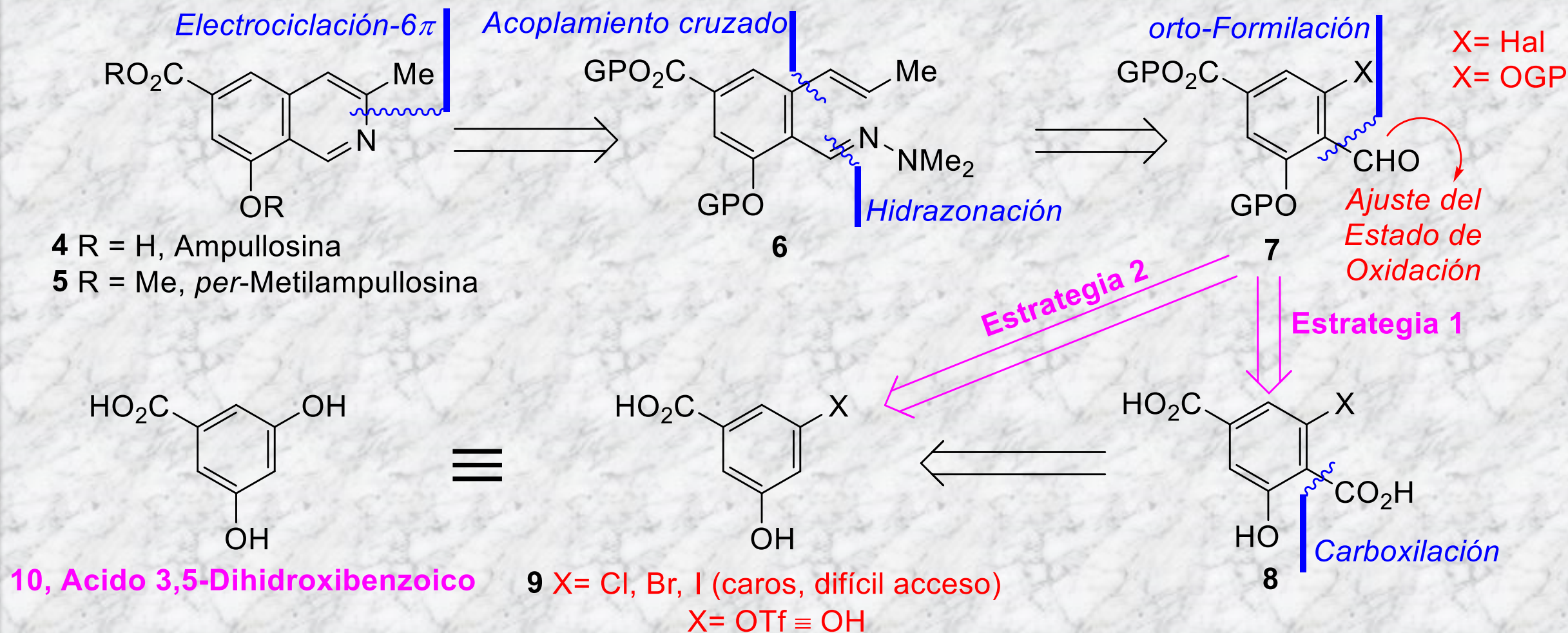
4, **Ampullosina**



5, **per-Metilampullosina**

Primera Síntesis Total de Ampullosina

Análisis Retrosintético



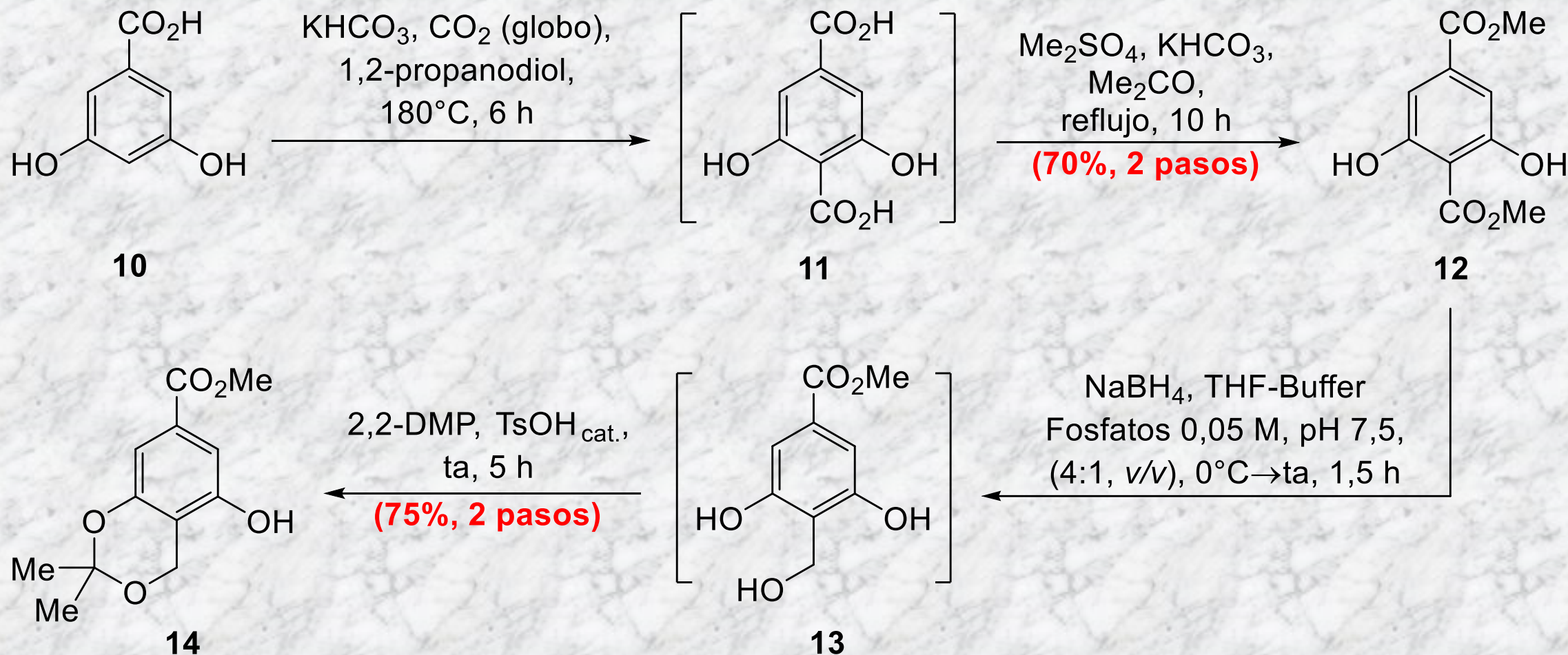
Vargas, D. F.; Larghi, E. L.; Kaufman, T.S. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, 39, 354–401.

Vargas, D. F.; Larghi, E. L.; Kaufman, T. S. *RSC Adv.* **2019**, 9, 33096–33106.

GP = Grupo Protector

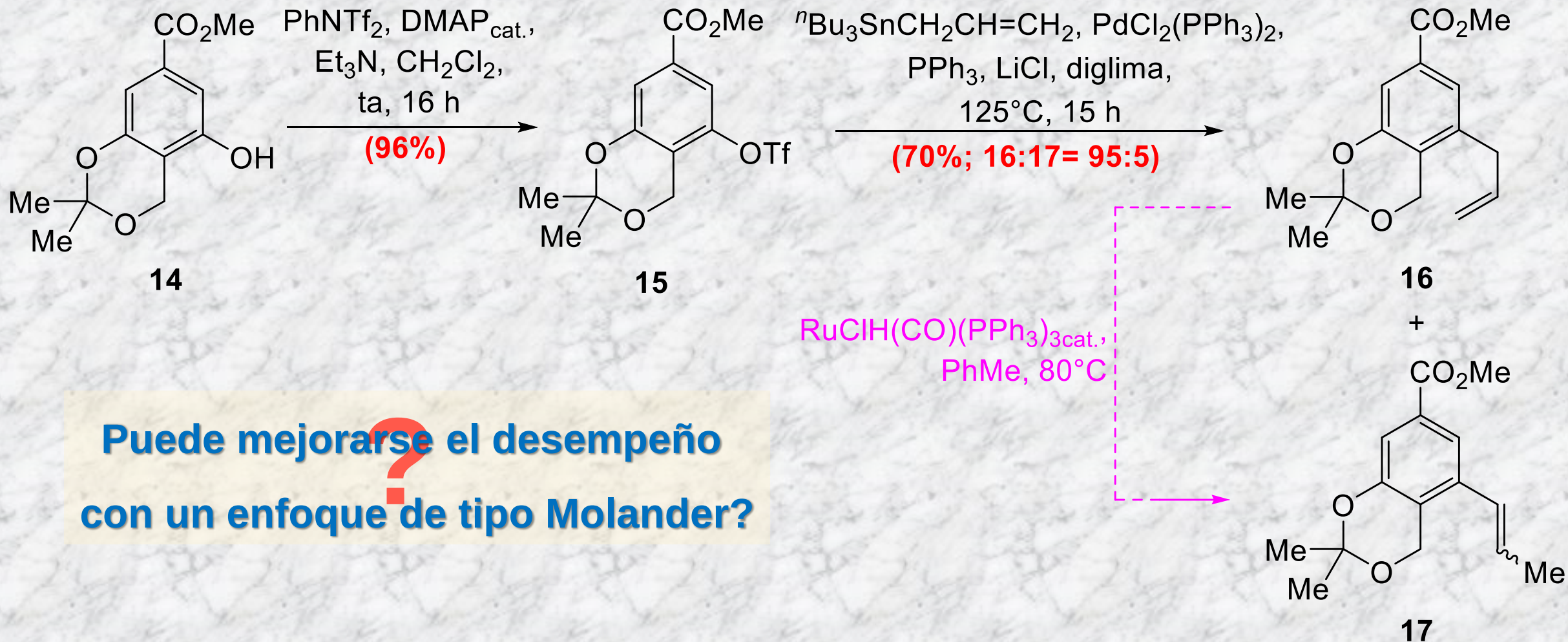
Primera Síntesis Total de Ampullosine

Funcionalización del Anillo Homocíclico. Diferenciación de OH



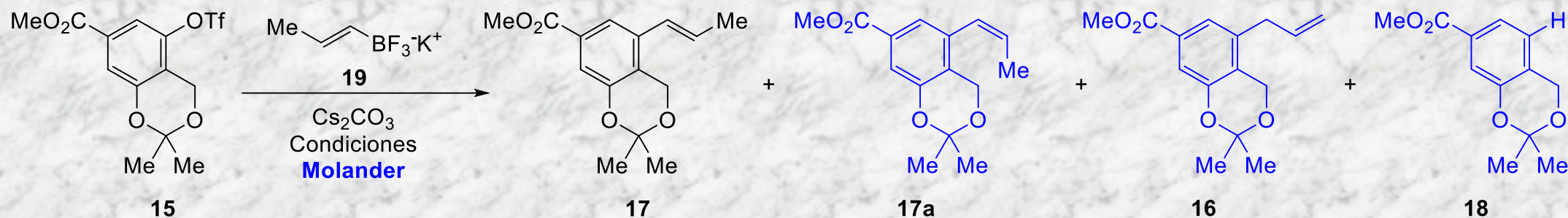
Primera Síntesis Total de Ampullosina

Instalación de la Cadena Lateral (Propenilo) - Stille



Puede mejorarse el desempeño
con un enfoque de tipo Molander?

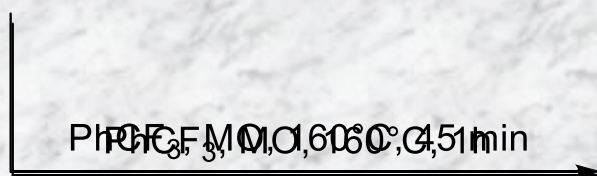
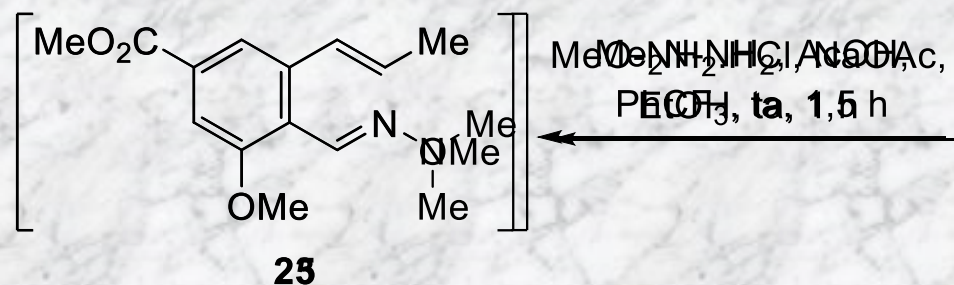
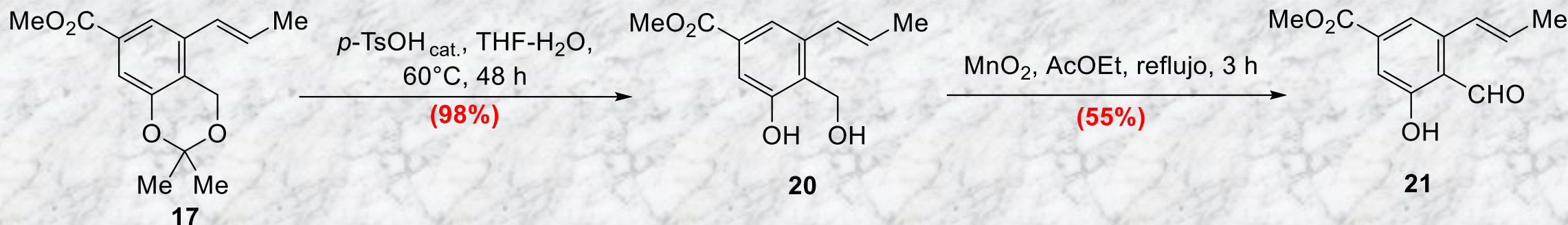
Primera Síntesis Total de Ampullosina



Entrada N°	Catalizador	Ligando	Solvente	Temp. (°C)	Tiempo (h)	15	16	17	17a	18
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	DavePhos	PhMe/ H_2O	100	16	-	13	53	4	-
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	DavePhos	PhMe/ H_2O	90	24	-	9	58	3	-
3	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	DPPF	PhMe/ H_2O	100	15	-	-	36	-	-
4	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	DavePhos	Dioxano/ H_2O	100	15	-	3	47	3	2
5	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	DavePhos	THF/ H_2O	70	15	10	-	56	-	12
6	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	DavePhos	PhMe/ H_2O	100	15	-	4	85	4	-
7	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	<i>t</i> BuPhos	PhMe/ H_2O	100	15	4	3	68	4	-
8	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	DavePhos	PhMe/ H_2O	100	0.7	-	5	69	6	-
9	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	DavePhos	PhMe/ H_2O	80	24	-	-	95	-	-

Primera Síntesis Total de Ampullosina

Construcción del Anillo Heterocíclico



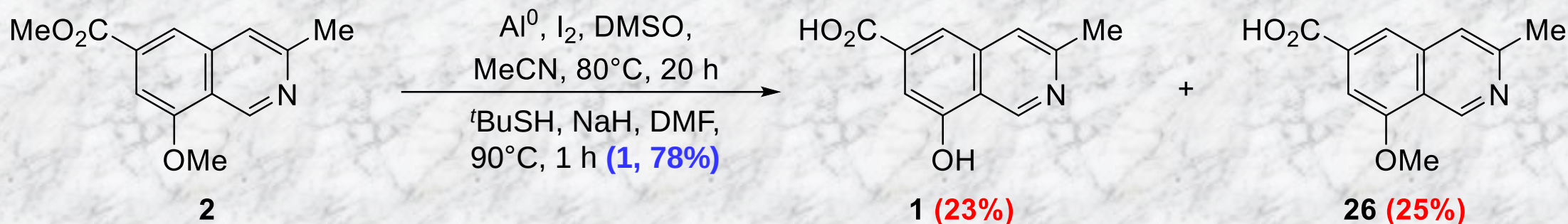
per-Metilampulosina (5)
11 etapas; 14% rendimiento global

N°	Oxidante	Solvente	T (°C)	t (h)	Rend. (%)
1	IBX	AcOEt	50	1,5	23
2	22 PDC	CH ₂ Cl ₂	t.a.	2	34
3	MnO ₂	CH ₂ Cl ₂	t.a.	16	20
4	MnO ₂	AcOEt	t.a.	16	50
5	MnO ₂	AcOEt	78	3	55

5 (54%) **24 (55%)**

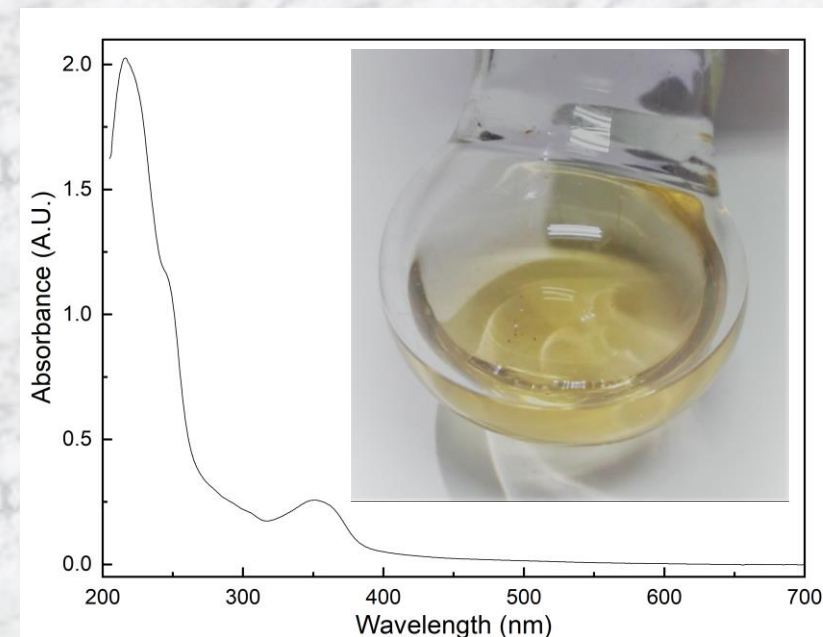
Primera Síntesis Total de Ampullosina

La Etapa Final. Demetilación



per-Metilampulosina (**5**)
11 etapas; 14% rendimiento global

Ampullosina (**1**)
12 etapas; 3/11% rendimiento global

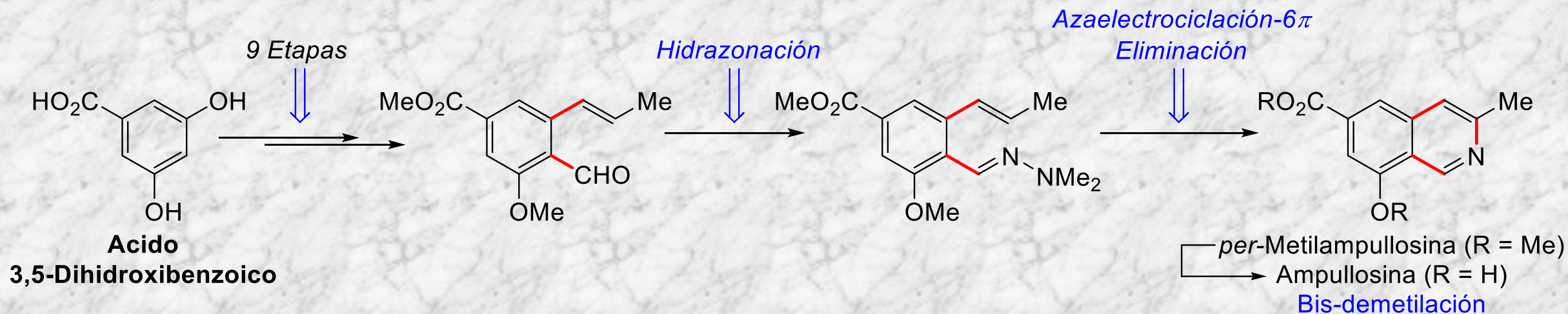


Tian, J.; Yue, H.; Yang, P.; Sang, D. *ChemistrySelect* **2019**, 4, 38–41.

Sang, D.; Tu, X.; Tian, J.; He, Z.; Yao, M. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 10103–10107.

Síntesis Total de Ampullosina. Conclusiones

- Primera síntesis total de ampullosina en 12 pasos y un rendimiento global del 3% desde ácido 3,5-dihidroxibenzoico. Con $t\text{BuSH/NaH}$, 11% de rendimiento.
- Síntesis de *per*-metilampullosina en 11 pasos y 14% de rendimiento.
- Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del heterociclo sintético coincidieron con los del producto natural.

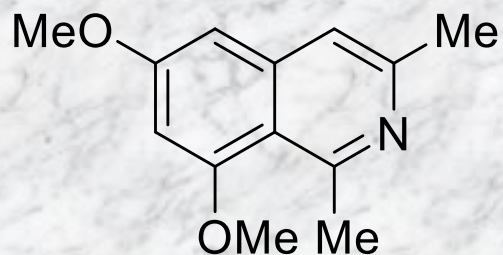


Síntesis Total de Dos Alcaloides de *Ancistrocladus tectorius*

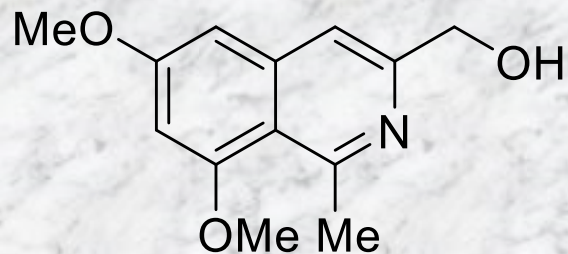


Síntesis de Alcaloides de *Ancistrocladus tectorius*

Las Ancistrocladáceas producen naftilisoquinolinas, alcaloides acetogénicos bioactivos (antiproliferativos, antivirales, antiparasitarios y citotóxicos).



1, DMDMI (6,8-dimetoxi-1,3-dimetil-isoquinolina)

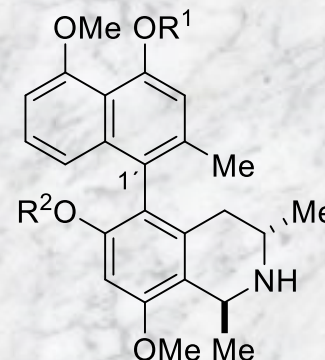


2, 6-O-Metilanciscochina



Medicina popular

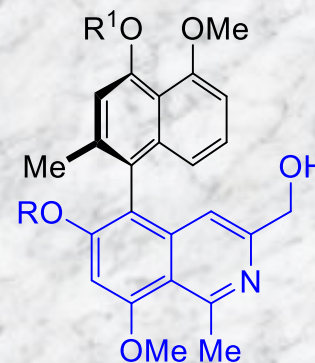
- Patología renal
- Disentería
- Fiebre



3, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, 1'-S

4, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, 1'-R

5, $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$, 1'-S

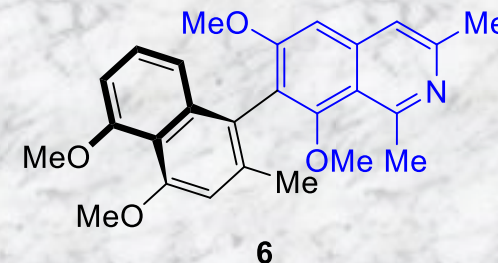


8, $R = \text{Me}$, $R^1 = \text{H}$

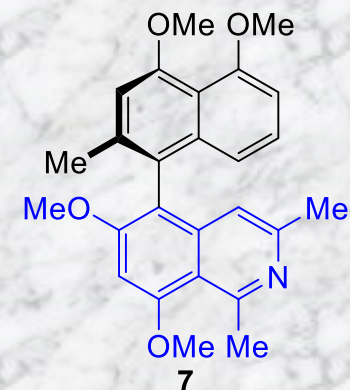
9, $R = R^1 = \text{H}$

10, $R = R^1 = \text{Me}$

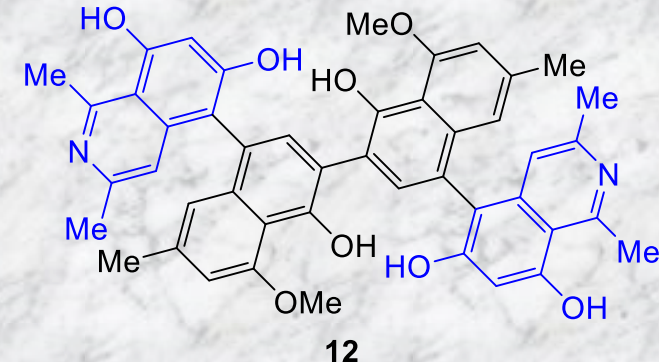
11, $R = \text{H}$, $R^1 = \text{Me}$



6



7



12

Estrategias de Funcionalización de Arenos

Formación de enlaces C-C mediante acoplamiento cruzado (Heck, Suzuki-Miyaura, Negishi, Kumada-Corriu, Stille o Hiyama)



Funcionalización de arenos	
Convencional	Activación C-H
La funcionalización se da en varias etapas	Acceso a productos en menos etapas; usualmente una sola
Usa grupos protectores Cambio de grupos funcionales	Requiere grupos directores (<i>orto</i> -funcionalización)
Reacciones intermoleculares catalizadas por ácidos de Lewis Reacciones intramoleculares (reordenamientos térmicos)	Catálisis por metales de transición. Ciertos catalizadores son muy caros

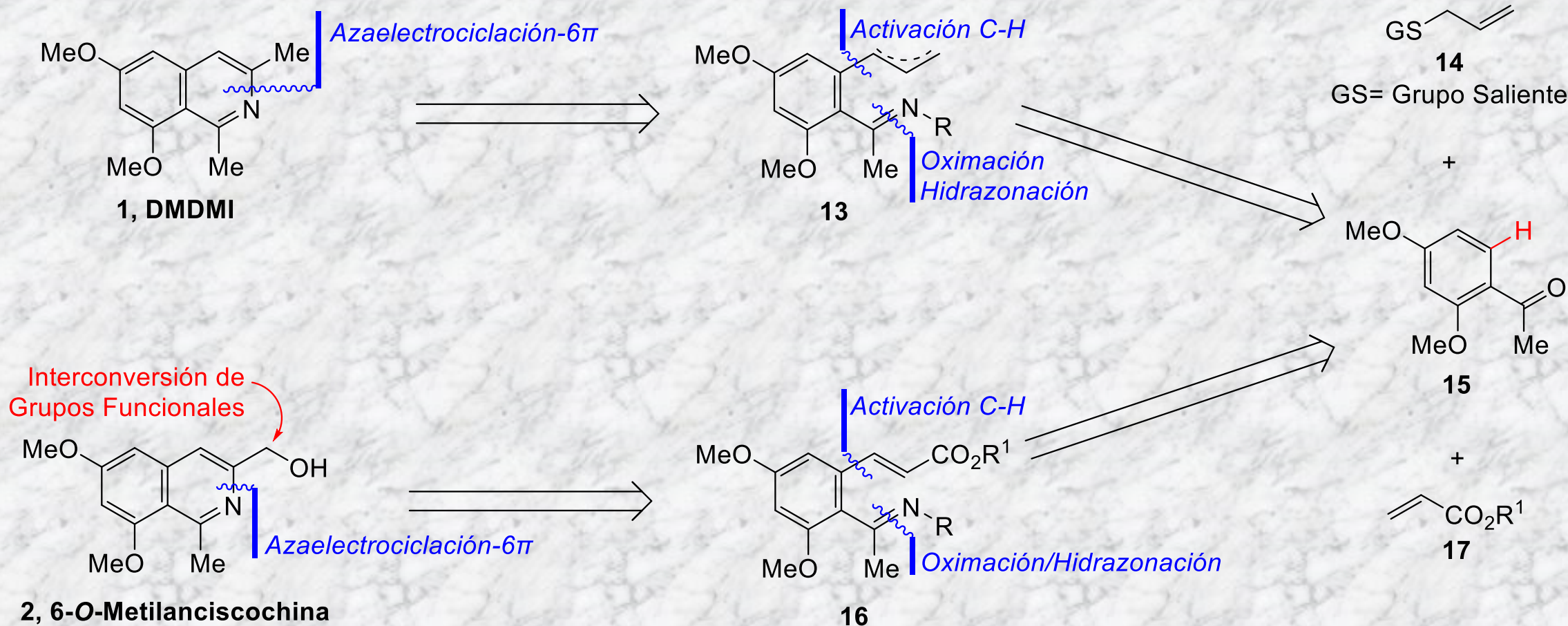


Rogge, T. *et al.*, Nature Rev. **2021**, 1, 43.

Dalton, T.; Faber, T.; Glorius, F. ACS Cent. Sci. **2021**, 7, 245–262

Síntesis Totales de DMDMI y O-Metilanciscochina

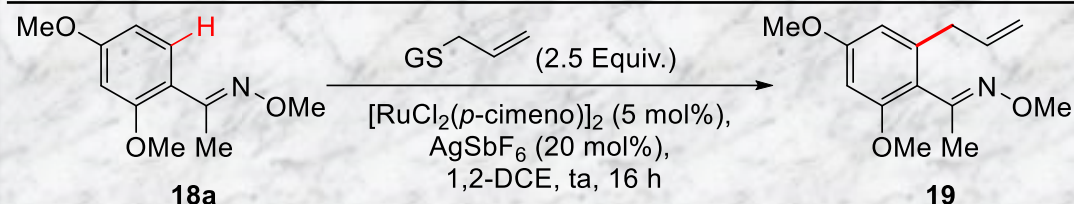
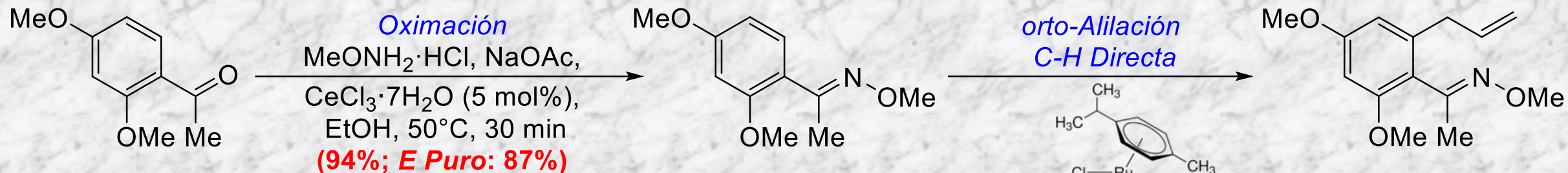
Análisis Retrosintético



Vargas, D. F.; Larghi, E. L.; Kaufman, T.S. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, 39, 354–401.

Cortés, I.; Borini Etichetti, C. M.; Girardini, J. E.; Bracca, A. B. J.; Kaufman, T. S. *Synthesis* **2019**, 51, 433–440.

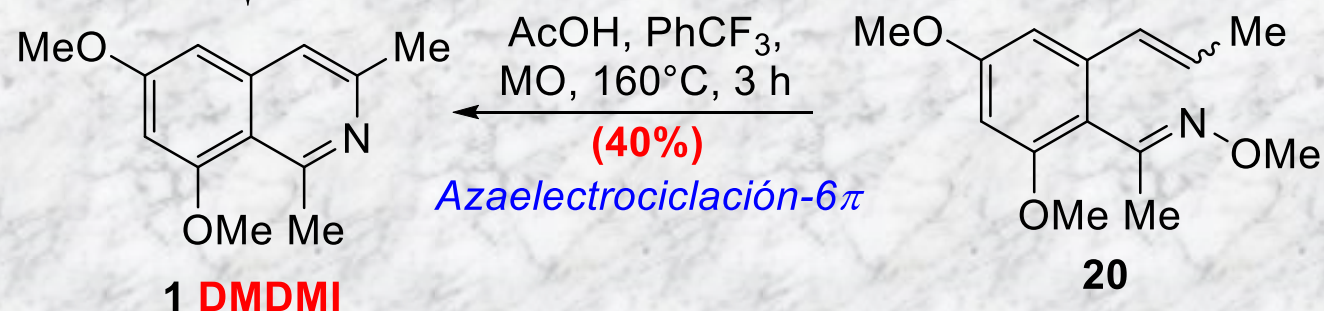
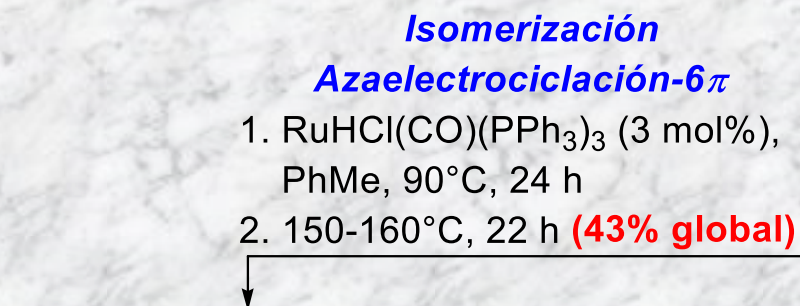
Síntesis Total Concisa de DMDMI



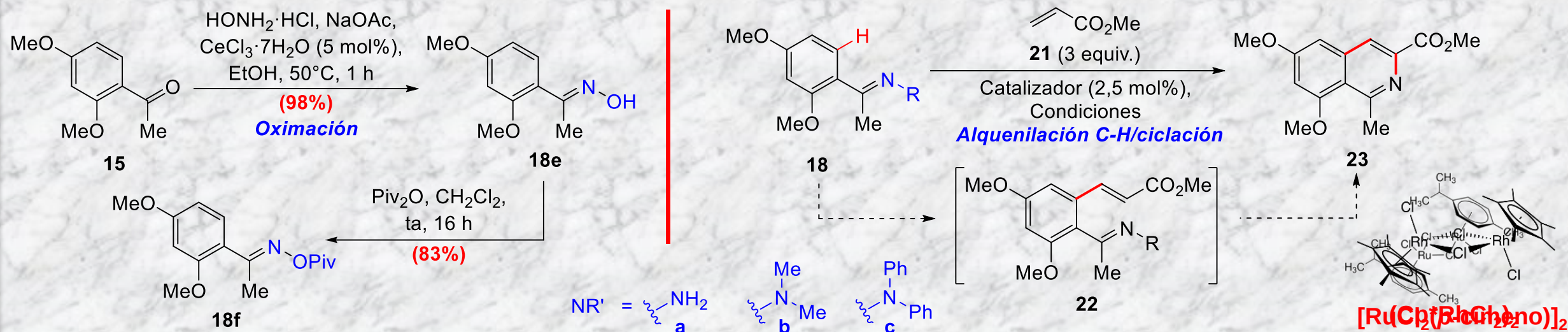
Entrada N°	Grupo Saliente (GS)	Rend. (%)
1	OAc	73
2	OCO ₂ Me	68
3	OPO(OEt) ₂	50

Conclusiones

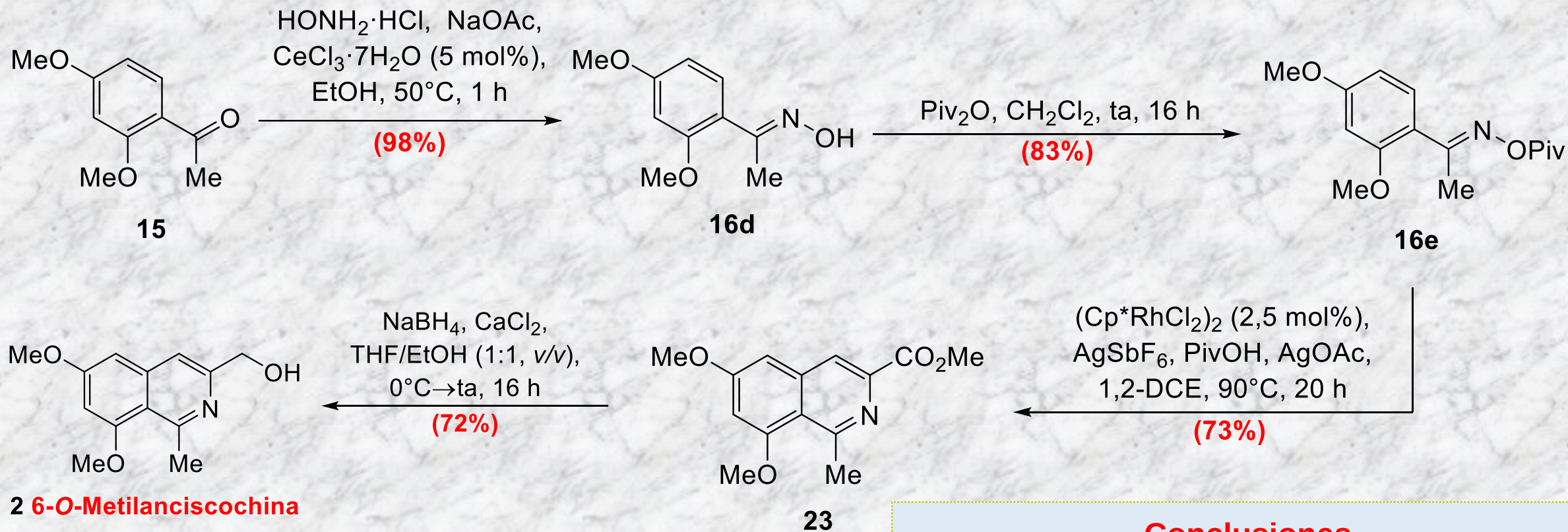
- ✓ 3 Pasos; rendimiento global de 27% (6/22%)
- ✓ Libre de grupos protectores
- ✓ Alilación directa mediante activación C-H
- ✓ Isomerización/azaelectrociclación-6 π — one-pot



Primera Síntesis Total de 6-O-Metilanciscochina



Primera Síntesis Total de 6-O-Metilanciscochina



Conclusiones

- ✓ Síntesis en 4 pasos y rendimiento global de 43%
- ✓ Exenta de grupos protectores
- ✓ Oximación catalítica eficiente
- ✓ Alquenilación dirigida/anulación — *One-pot*

Ontivero, M. C.; Kaufman, T. S. *et al. RS Open Sci.* **2021**, 8, 210142.

Cortés, I.; Kaufman, T. S.; Bracca, A. *RS Open Sci.* **2018**, 5, 180279.

Vargas, D. F.; Romero, S.; Larghi, E. L.; Kaufman, T. S. *Synthesis* **2020**, 52, 119–126.

Conclusiones Finales

- Primeras síntesis totales de los alcaloides Aqabamicina G, Ampullosina y 6-O-Metilanciscochina, síntesis total mejorada de DMDMI y la primera síntesis de *per*-Metilampullosina.
- En general, las síntesis fueron cortas y eficientes, con mínimo uso de grupos protectores.
- Se optimizaron las etapas críticas.
- Se usaron estrategias basadas en catálisis metálica para la formación de uniones C-C claves.
- La secuencia electrociclación-6 π /eliminación permitió sintetizar isoquinolinas.
- Secuencias tipo one-pot agilizaron los procesos sintéticos.

Agradecimiento\$

➤ CONICET

➤ ANPCyT

➤ SECyT-UNR

➤ ASaCTel

Colegas

➤ Dr. Enrique L. Larghi

➤ Dra. Andrea B. J. Bracca

➤ Dr. Didier F. Vargas



¡Gracias!





