

## SÍNTESIS DE PIRONAS CON POSIBLE ACTIVIDAD LEISHMANICIDA

### RESUMEN

Las passiflorinas son pironas naturales con una alta actividad leishmanicida; de ellas se han preparado varios análogos estructurales con el fin de mejorar su perfil farmacológico. En este trabajo se describe la secuencia sintética conducente a otros derivados. Estos posteriormente serán evaluadas contra amastigotes de *Leishmania panamensis*.

**PALABRAS CLAVES:** Pironas, Lactona, Passiflocinas, Metátesis

### ABSTRACT

*Passiflorinas are natural pyrones with a high leishmanicida activity; from them, several structural analogous have been prepared with the purpose of improving its pharmacological profile. In this article, the synthetic sequence which leads to other derivatives is described. It will be later evaluated against Leishmania panamensis amastigotes.*

**KEYWORDS:** Pyrones, lactone, passifloricin, metathesis

### MARCELA CASTAÑO G.

Estudiante de Química  
Universidad de Antioquia  
marcelacgil@gmail.com

### WILSON CARDONA G.

Químico, Ph.D  
Docente, Universidad de Antioquia  
wcardona@matematicas.udea.edu.co

### WINSTON QUIÑONES F.

Químico, Ph.D.  
Docente, Universidad de Antioquia  
wquinone@quimbaya.udea.edu.co

### FERNANDO ECHEVERRI L.

Químico Farmacéutico, Ph.D.  
Docente, Universidad de Antioquia  
echeverri@quimbaya.udea.edu.co

## 1. INTRODUCCIÓN

La leishmaniosis es una enfermedad parastaria que tiene una prevalencia global en más de 12 millones de personas infectadas y 350 millones de personas en riesgo de adquirir la infección [1].

En Colombia, la enfermedad es endémica en todo el territorio nacional con una incidencia anual de más de 6500 casos. *Leishmania (V) panamensis* es la especie responsable de más del 90% de los casos cutáneos [2].

Algunas sustancias naturales bioactivas tienen un anillo lactónico  $\alpha,\beta$ -insaturado, el cual, es determinante para sus propiedades farmacológicas [3]. Recientemente ha sido sintetizada la Passifloricina A (figura 1), una pirona natural polihidroxilada con alta actividad contra amastigotes de *Leishmania (V.) panamensis* [4].

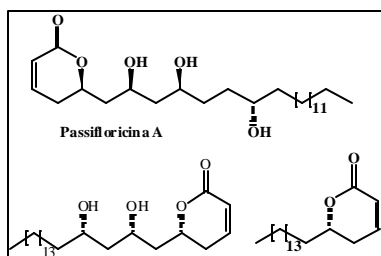


Figura 1. Estructura de la passifloricina A y algunos derivados sintéticos.

Pretendiendo buscar relaciones entre la estructura y la actividad hemos reportado varios análogos estructurales

de éste compuesto. Estas sustancias mostraron una buena actividad contra amastigotes de *L. panamensis* pero asociado a ello una alta citotoxicidad [5]. Con el fin de mejorar el índice de selectividad de estos compuestos se han sintetizado otros análogos estructurales, que involucran cambios en la cadena y el heteroátomo en el anillo, como nitrógeno y azufre. Este trabajo se describe la secuencia sintética conducente a estas pironas, que posteriormente serán evaluadas contra amastigotes de *Leishmania panamensis*.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

*Plan sintético.* La síntesis de los análogos de Passiflorinas fue realizada siguiendo la secuencia, alilación, esterificación y metátesis, como se muestra en la figura 2.

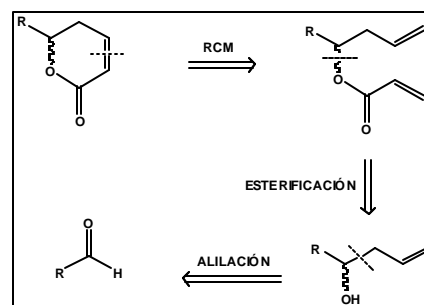
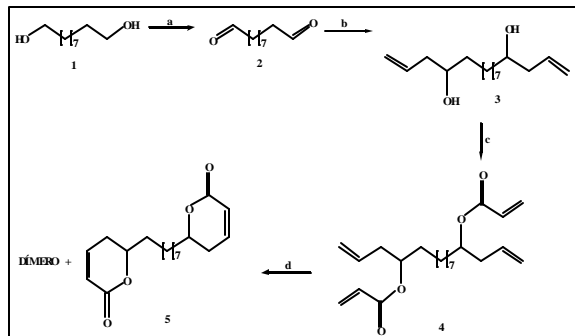


Figura 2. Análisis retrosintético de pironas

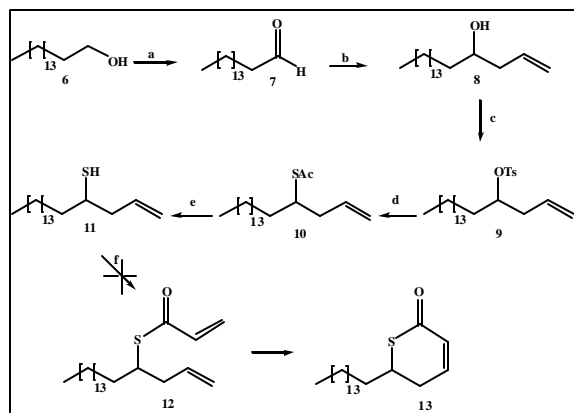
**Síntesis de  $\delta$ -dilactona del ácido (2z, 16z, 5, 14)-dihidroxiocetadecan-2, 16-dien- dioico.** La síntesis de la dilactona **5** se muestra en la figura 3 y se discute a continuación. Decanodiol **1** fue oxidado con PCC dando decanodial **2** en un 70% [6]. El dialdehído **2** se hizo reaccionar con bromuro de alilmagnesio obteniéndose el diol homoalílico **3** en 75% [7]. El compuesto **3** se trato con cloruro de acrililoilo y DIPEA obteniéndose el diéster **4** en un 70 % [8], el cual se sometió a una reacción de metátesis con el catalizador de Grubbs de primera generación [9], proporcionando la dilactona **5** y el dímero en un 65%, en una relación 80:20.



**Condiciones y reactivos:** (a) PCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 5h, 70%; (b) Bromuro de alilmagnesio, éter,  $0^\circ\text{C}$ , 75%; (c) Cloruro de acrililoilo, DIPEA,  $0^\circ\text{C}$ , 70%; (d) 10 % mol  $\text{PhCH}=\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 65%.

Figura 3. Síntesis de  $\delta$ -dilactona del ácido (2z, 16z, 5, 14)-dihidroxiocetadecan-2, 16-dien- dioico

**Hacia la síntesis de  $\delta$ -tiolactona del ácido (2z,5)-hidroxiicos-2-enoico.** La síntesis del tiol **11**, precursor de la tiolactona **13**, se muestra en la figura 4 y se discute a continuación. Hexadecanol **6** fue oxidado con PCC proporcionando hexadecanal **7** en un 70%.



**Condiciones y reactivos:** (a) PCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 5h, 70%; (b) Bromuro de alilmagnesio, éter,  $0^\circ\text{C}$ , 80%; (c)  $\text{TsCl}$ , Py, 12h, 78%; (d)  $\text{AcSK}$ , DMF,  $25^\circ\text{C}$ , 16h, 70%; (e)  $\text{MeOH}$ , Na, 15 min, 85%; (f) Cloruro de acrililoilo, DIPEA,  $0^\circ\text{C}$ , no hay reacción.

Figura 4. Hacia la síntesis de la  $\delta$ -tiolactona del ácido (2Z,5)-hidroxiicos-2-enoico.

El aldehído **7** se hizo reaccionar con bromuro de alilmagnesio obteniéndose el alcohol homoalílico **8** en 80%, el cual se trato con cloruro de tosilo en piridina dando el tosilo **9** en un 78% [10]. El compuesto **9** se hizo experimentar una reacción de sustitución nucleofílica con tioacetato de sodio en DMF obteniéndose el tioacetato **10** en un 70% [11]. La hidrólisis del compuesto **10** con metóxido de sodio permitió obtener el tiol homoalílico **11** en un 85%.

### 3. RESULTADOS Y CONCLUSIONES

En la síntesis de la dilactona **5**, la obtención del dímero es el resultado de la reacción ADMET, la cual tiene una estrecha competición con la RCM (figura 3). No obstante, la formación del producto ADMET, se dice que puede controlarse con la concentración de la mezcla de reacción; esto es, a bajas concentraciones  $\alpha,\omega$ -dienos experimentan las reacciones de RCM, mientras el uso del mismo sustrato a mayores concentraciones favorecen el producto de la reacción ADMET [12]. Sin embargo, en nuestro experimento la concentración de la solución fue mucho menor a las normalmente utilizadas, por lo cual el resultado fue inesperado.

El compuesto **11** (Figura 4) se sometió a tioesterificación bajo las condiciones convencionales con cloruro de acrililoilo y DIPEA pero hasta el momento no se ha logrado obtener el tioéster **12**; este resultado es sorprendente debido a que los tioles son más ácidos que los alcoholes debido a dos factores: en primer lugar, el enlace S-H, generalmente es más débil que el enlace O-H y en segundo lugar, el ión tiolato ( $\text{R-S}^-$ ) tiene mayor estabilidad que el ión alcóxido, con lo cual, se esperaría que la reacción con el tiol fuera mucho más rápida que con los alcoholes homoalílicos. No obstante, se ensayan otras metodologías para la obtención del tioéster.

**Otras pironas sintetizadas.** Con la anterior metodología se sintetizaron las siguientes pironas (figura 5):

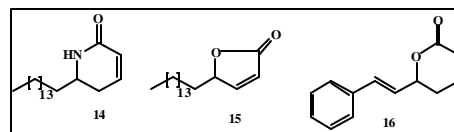


Figura 5. Otras pironas sintetizadas

La lactama **14** se obtiene después de tratar el tosilo **9** con azida de sodio, reducción con  $\text{PPh}_3/\text{THF-H}_2\text{O}$ , amidación y metátesis [4].

La lactona **15** se prepara tratando el hexadecanal **7** con bromuro de vinilmagnesio, esterificación y metátesis. Por último, el compuesto **16** se obtiene de igual forma que las lactonas anteriores pero cambiando el aldehído de partida por cinamaldehído. En la síntesis de estos últimos compuestos los rendimientos en las tres últimas etapas,

alilación (vinilación), esterificación y metátesis, fueron superiores al 70%.

#### 4. AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad de Antioquia (Programa Sostenibilidad), por la financiación de este trabajo.

#### 5. BIBLIOGRAFÍA

[1]. [www.who.int/health-topics/leishmaniasis.htm](http://www.who.int/health-topics/leishmaniasis.htm)

[2]. REMME, J.; BLAS, E.; CHITSULO, L.; DESJEUX, P. *Parasitology*, 18, 421–426, (2002).

[3]. (a) SAEED, M.; THOMAS, H.; SCHICK, M.; ABBAS, M.; VOELTER, W. Total Synthesis and anti-leishmanial activity of R- (-)-argentilactone, *Tetrahedron Lett.*, 42, 7401–7403, (2001). (b) DAVIES-COLEMAN, M.; RIVETT, D. *Phytochemistry, Stereochemical studies on boronolide, an a-pyrone from *Tetradenia barberae**, 26, 3047–3050 (1987). (c) MOLLET, L. A.; DAVIES-COLEMAN, M. T.; RIVETT, D. A. FORTSCHR. Naturally Occurring 6-Substituted 5,6-Dihydro- $\alpha$ -Pyrone, *Fortschr Chem. Org. Nat, Chem. Org. Naturst.*, 75, 181–209, (1998).

[4]. MURGA, J.; GARCÍA, J.; CARDA, M.; MARCO, J., Asymmetric synthesis of passifloricin A: a correction in structure, *Tetrahedron Lett.*, 44, 7909-7912 (2003).

[5]. CARDONA, W.; QUINONES, W.; ROBLEDO, S.; VELEZ, I.; MURGA, J.; GARCIA-FORTANET, J.; CARDA, M.; CARDONA, D.; ECHEVERRI, F., Antiparasite and antimycobacterial activity of passifloricin analogues, *Tetrahedron*, 62, 4086–4092 (2006).

[6]. CARDONA, W.; QUINONES, W.; ECHEVERRI, F., Leishmanicidal Activity of Passifloricin A and Derivatives, *Molecules*, 9, 666-672 (2004).

[7]. HYUNG R.; MOON, Y.; KIM, H.; LEE, K.; CHUN, M.; KIM, H.; JEONG, L., Stereoselective Synthesis of a Novel Apio Analogue of Neplanocin A as Potential S-Adenosylhomocysteine Hydrolase Inhibitor, *Org. Lett.*, 4, 3501-3503 (2002).

[8]. COSSY, J.; BAUER, D.; BELLOSTA, V., Formal total synthesis of (+)-methynolide, *Tetrahedron*, 58, 5909–5922 (2002).

[9]. TRNKA, T.; GRUBBS, R., The Development of  $L_2X_2Ru=CHR$  Olefin Metathesis Catalysts: An Organometallic Success Story, *Acc. Chem. Res.*, 34, 18–29 (2001).

[10]. IRIARTE, C.; VARELA, O., Enantiospecific synthesis of a glycoside of D-epi-purpurosamine, *Tetrahedron: Asymmetry*, 11, 4945–4954, (2000).

[11]. VARELA, O.; CICERO, D.; LEDERKREMER, R., A convenient synthesis of 4thio-D-galactofuranose, *J. Org. Chem.*, 54, 1884-1890 (1989).