

Modificación de productos naturales mediante la reacción de Chan-Lam: Expansión del espacio Químico y actividad antibacteriana

Modification of natural products by the Chan-Lam reaction: Chemical space expansion and antibacterial activity

Edwin G. Pérez*, Oriel A. Sánchez, Cristóbal Hormazábal

Laboratorio de síntesis y catálisis homogénea, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química y de Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile. E-mail: eperezh@uc.cl

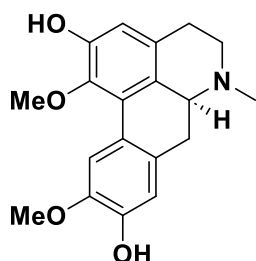
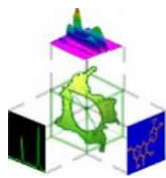
Conferencia Plenaria 6

ABSTRACT

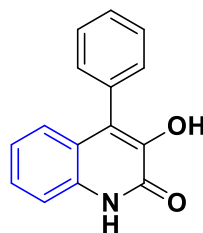
Natural product derivatives, created through chemical modification or synthetic approaches, offer opportunities to enhance the antimicrobial potency and pharmacokinetic properties of these compounds. Natural products play a crucial role in drug discovery and development, as evidenced by the fact that approximately 75% of antibacterial compounds introduced clinically in the last 40 years are derived from natural sources, including microbes, plants, and animals ^[1].

The copper-catalyzed Chan-Lam coupling is a versatile method for forming C-aromatic nucleophile bonds under mild conditions using cost-effective catalysts, phenylboronic acids, and an air atmosphere. Despite its advantages and the ongoing need for increased chemical diversity in the search for new bioactive compounds, the application of this reaction to modify natural products remains limited ^[2-4].

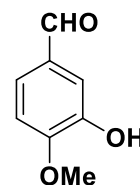
This study explores the Chan-Lam reaction to modify boldine, viridicatin, and isovanillin. Reaction optimization involved varying solvents, copper salts, bases, reaction times, and additives. The reaction with boldine exhibited regioselectivity at the 9-hydroxy group, while the reaction with viridicatin demonstrated chemoselectivity for the phenol group. The reaction with isovanillin was successfully scaled to multigram quantities, and the product was subsequently used in the synthesis of bisbenzylisoquinoline alkaloids. The newly synthesized compounds will be evaluated for their antibacterial activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria.



Boldine



Viridicatin



Isovanillin

Key words:

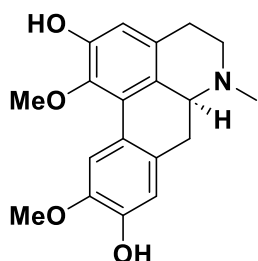
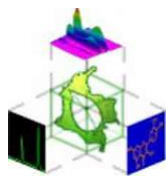
Boldine, viridicatin, isovanillin, Chan-Lam coupling, Copper-catalyzed.

RESUMEN

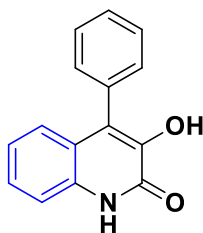
Los derivados de productos naturales, creados mediante modificación química o métodos sintéticos, ofrecen oportunidades para mejorar la potencia antimicrobiana y las propiedades farmacocinéticas de estos compuestos. Los productos naturales desempeñan un papel crucial en el descubrimiento y desarrollo de fármacos, como lo demuestra el hecho de que aproximadamente el 75% de los compuestos antibacterianos introducidos clínicamente en los últimos 40 años provienen de fuentes naturales, incluyendo microbios, plantas y animales ^[1].

El acoplamiento Chan-Lam catalizado por cobre es un método versátil para la formación de enlaces nucleófilos C-aromáticos en condiciones suaves utilizando catalizadores rentables, ácidos fenilborónicos y una atmósfera de aire. A pesar de sus ventajas y la continua necesidad de una mayor diversidad química en la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos, la aplicación de esta reacción para modificar productos naturales sigue siendo limitada ^[2-4].

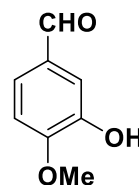
Este estudio explora la reacción Chan-Lam para modificar boldina, viridicina e isovanillina. La optimización de la reacción implicó la variación de disolventes, sales de cobre, bases, tiempos de reacción y aditivos. La reacción con boldina mostró regioselectividad en el grupo 9-hidroxi, mientras que la reacción con viridicina mostró quimioselectividad para el grupo fenólico. La reacción con isovanillina se escaló con éxito a cantidades de multigramos, y el producto se utilizó posteriormente en la síntesis de alcaloides de bisbencilisoquinolina. Se evaluará la actividad antibacteriana de los compuestos recién sintetizados contra bacterias grampositivas y gramnegativas.



Boldina



Viridicatina



Isovanillina

Palabras clave:

Boldina, viridicatina, isovanillina, Acoplamiento Chan-Lam, catálisis con cobre.

Agradecimientos/Acknowledgements

Proyecto Fondecyt Regular 1251580

Referencias/References

1. Koehn, F., Carter, G. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* **4**, 206–220 (2005). [DOI]
2. P. J. Wickhorst, M. Blachnik, D. Lagumdžija and H. Ihmels, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2021, **17**, 991-1000. [DOI]
3. O. A. Sánchez-Velasco, J. Saavedra-Olavarria, D. A. A. Araya-Santelices, P. Hermosilla-Ibáñez, B. K. Cassels and E. G. Pérez, *J. Nat. Prod.*, 2021, **84**, 1985-1992. [DOI]
4. M. Liu and P. J. Dyson, *Nat. Commun.*, 2023, **14**, 2830-2837. [DOI]