

SINTESIS DE LA ARGIOPINA <sup>1</sup>  
(Argiotoxin-636)

E.A. Elin, B.F. de Macedo\*, V.V. Onoprienko,  
N.E. Osokina, O.B. Tijmirova.

INTRODUCCION

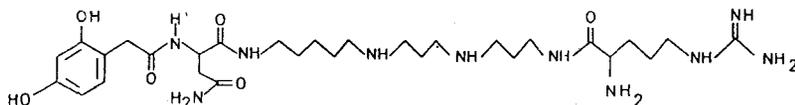
El veneno de las arañas muestra variados mecanismos de acción que afectan los diferentes fragmentos de la cadena de transmisión del impulso nervioso. Por estas razones, últimamente los bioquímicos, neurofisiólogos y neuroquímicos estudian con gran atención e interés las neurotoxinas aisladas del veneno de las arañas de diferentes familias [1]. Por ejemplo las neurotoxinas de la familia Theridiidae son de peso molecular relativamente alto (5-130 mil dalton) afectan la membrana presináptica de los vertebrados e insectos. Las neurotoxinas de la familia Areneidae, son bloqueadoras del receptor acetilcolínico de los vertebrados y del receptor glutámico de los insectos. Aquellas aisladas de la familia Segestriidae, específicamente interaccionan con los canales sódicos de las membranas electroexcitables de vertebrados e insectos.

- 
1. Extracto del artículo: E.A. Elín, B. F. de Macedo, V.V. Onoprienko, N.E. Osokina, O.B. Tijmirova; *Bioorg. Khim.* (1988), **14**: 5, 704 -706.

Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry Academy of Sciences of the USSR, Moscow-USSR.

\* Pontificia Universidad Católica del Perú. Dpto. de Ciencias, Secc. Química.

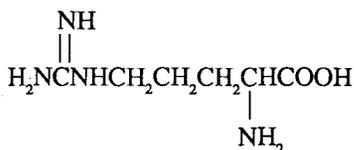
La Argiopina (Argitoxin-636) **1**, es una neurotoxina de bajo peso molecular aislada del veneno de la araña *Argiope lobata* (arácnido que habita en el Asia Central soviética) familia *Areneidae*; su estructura fue establecida usando espectroscopía  $^1\text{H}$  - y  $^{13}\text{C}$  - RMN, espectrometría de masas y análisis elemental de aminoácidos [2].



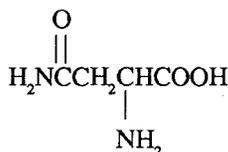
**1**

Esta sustancia presenta grupos funcionales altamente polares: OH fenólico libres, amina y residuo de guanidina. Además se puede observar la presencia de arginina ( $-\text{NH}_2$  libre) unida con una poliamina  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{NH}-$  a través de un enlace péptidico. La poliamina está conectada al grupo  $\alpha$ -carboxilo de la asparagina, cuyo grupo  $\alpha$ -aminio esta ligado al ácido 2,4-dihidroxifenil acético. Mientras que los aminoácidos son accesibles comercialmente, al ácido aromático y la poliamina no lo son estos restos se obtuvieron por métodos de la química de los péptidos.

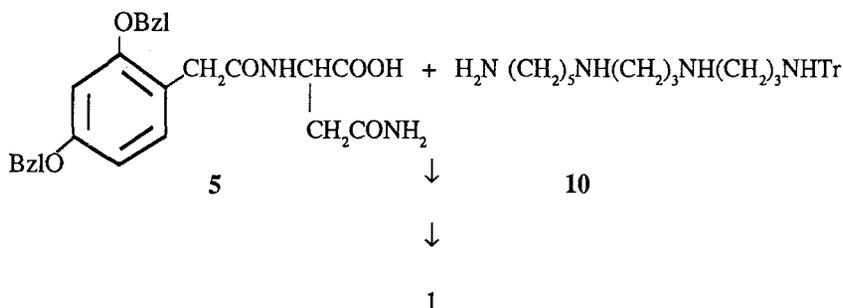
Tanto la neurotoxina como sus análogos resultaron de gran importancia como medicamentos potenciales y como insecticidas, ya que producen un fuerte efecto postsináptico, específicamente sobre los receptores glutámicos y 40-70 veces más débilmente en los receptores acetilcolínicos. Este trabajo por lo tanto, se centró en obtener suficiente toxina por condensación de la 2,4-dibenciloxiacetamida asparagina **5** con la 15-Tritil -1,7,11,15-tetraazapenta decano **10**.



Arginina



Asparagina

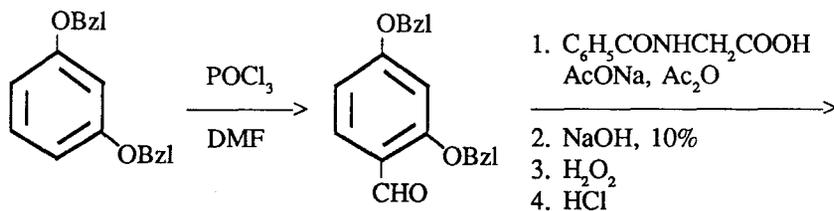


Estos objetivos nos llevaron a desarrollar una estrategia total de síntesis de la misma y derivados, para posteriormente realizar las pruebas biológicas respectivas.

## PARTE EXPERIMENTAL

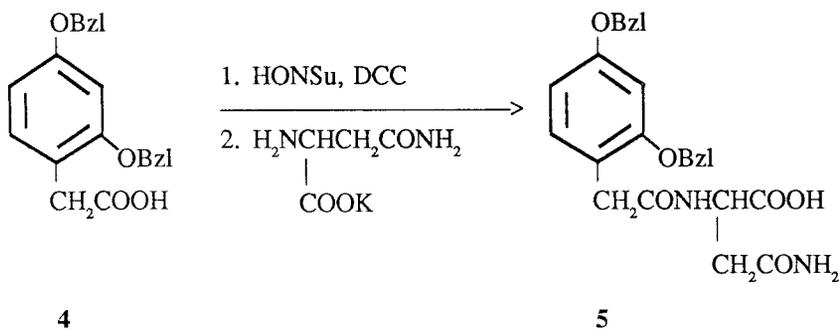
### Síntesis de la 2,4-dibenciloxiacetamida asparagina.

El dibencil éster de la resorcina **2** por tratamiento con el reactivo de A. Vilsmeier ( $\text{POCl}_3$ -DMF), dió como producto la 2,4 -dibenciloxialdehído **3**, con un rendimiento del 70% y p.f. 85-86°C (en éter); esta sustancia es transformada en **4**, rendimiento 47% y p.f. 139 -140, 5°C; el éster del ácido de la N-hidroxisuccinimida se condensó en presencia de la sal de la L-Asparagina en solución acuosa de THF, después de acidificar se obtuvo la 2,4 -dibenciloxiacetamida asparagina **5**, rendimiento 71%, p.f. 139 -141°C.



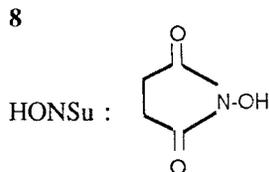
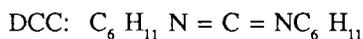
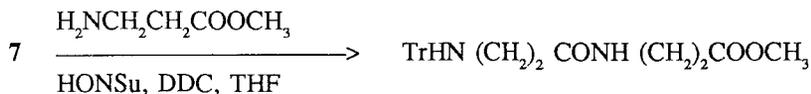
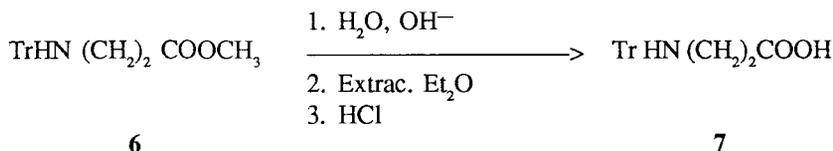
1.  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2\text{COOH}$   
AcONa,  $\text{Ac}_2\text{O}$
2. NaOH, 10%
3.  $\text{H}_2\text{O}_2$
4. HCl

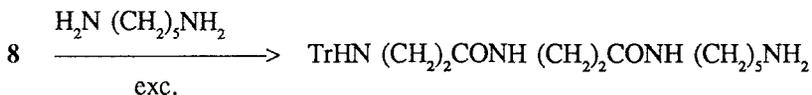




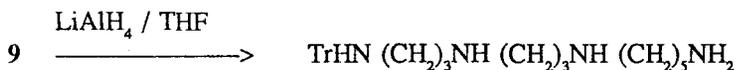
### Síntesis de 15-tritil-1,7,11,15-tetraazapentadecano.

La N-trifenil (Tritil) del éster metílico de la -alanina **6**, p.f. 86-87°C, se trata hasta obtener el ácido **7**, rendimiento 98%, p.f. 187-189°C. De la condensación con el éster metílico de la -alanina en presencia de DCC y N-hidroxisuccinimida, fue transformado en el éster metílico del tritilpéptido **8**, rendimiento 76%, p.f. 94.5°C. El tratamiento de **8** con exceso de cadaverina condujo a la 8,12-diceto-15-tritil-1,7,11,15-tetraazapentadecano **9**, rendimiento 70%, p.f. 158-163°C (en benceno). Al tratar la diamida **9** con  $\text{LiAlH}_4$  en THF hirviendo, se obtuvo la tetraamina **10**, rendimiento 47%.



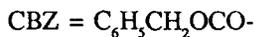
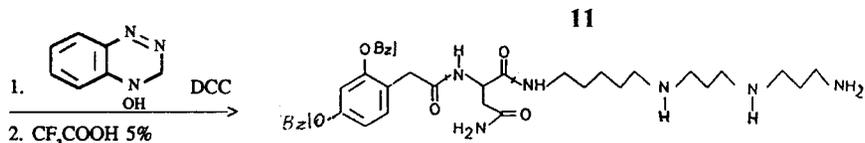
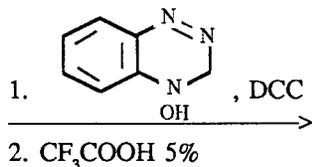
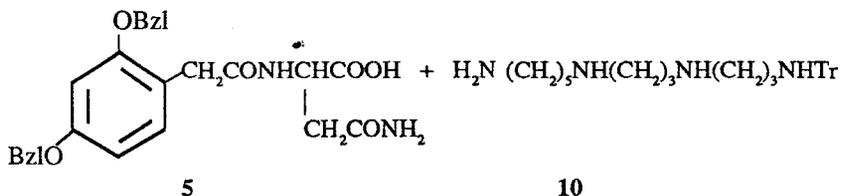


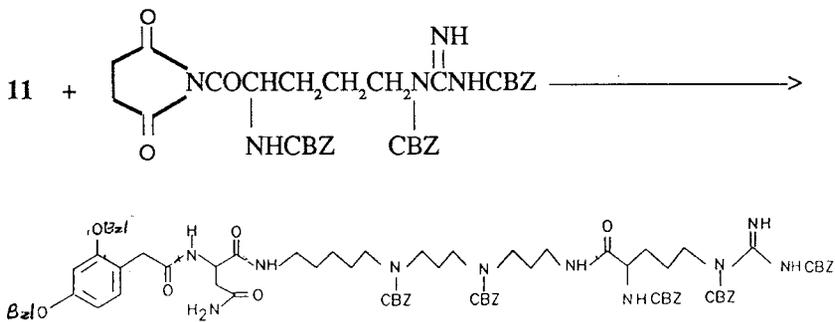
9



10

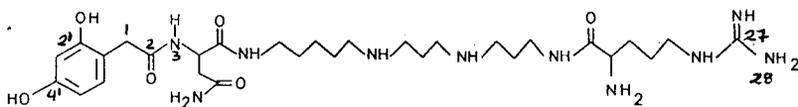
La condensación de **5** y **10** con ayuda de la DCC en presencia de 1-hidroxibenzotriazol, y después de eliminar el grupo protector condujo a la 2,5-diceto-1-(2',4'-dibenciloxi)-4-carboxiamidometil-3,6,12,16,20-pentaazaicosano, rendimiento 39%, p.f. 190-194°C. Posteriormente **11** es acilado en el éster de la N-hidroxisuccinimida con tricarbencil-L-Arginina **12**.





12

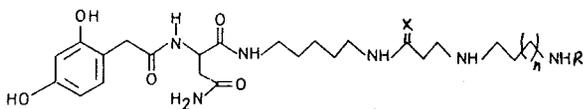
Los grupos protectores fueron eliminados de la tetraamina formada 12, por hidrólisis con negro de Pd en  $\text{CF}_3\text{COOH}$  - MeOH 0,1% obteniéndose la tetraquis-triftoacetato-22-amino-1-(2',4'-dihidroxifenil)-27-amino-4-carboxiamidometil-2,5,21-triceto-3,6,12,16,20,26,28-heptaazaocacosano: Argiopina 1, rendimiento 72% considerando 11.



### Argiopina

La pureza de los compuestos obtenidos se consiguieron por medio de la cromatografía y la recrystalización, mientras que sus estructuras se comprobaron por técnicas espectroscópicas. Los espectros IR, UV  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN y masas registrados de 1, coinciden con los de la neurotoxina, aislada del veneno de la araña *Argiope lobata* (2).

Se ha reportado anteriormente la síntesis de la Argiopina (4), como también de las neurotoxinas NSTX-3 de la araña Papua (*Nephila maculata*) y la JSTX-3 de la araña Joro (*Nephila clavata*) (5,6).



Argiotoxin - 636	R = Arg , X = H <sub>2</sub> , n = 1
NSTX - 3	R = Arg , X = O , n = 2
JSTX - 3	R = (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> , X = O , n = 2

### REFERENCIAS

1. B.A. Tashmukhamedov, P.B. Usmanov, J. Kasakov, D. Kalikulov, L.J. Jukelson, B.U. Atakuziev (1983). **Toxins as Tools in Neurochemistry**. Walter de Gruyter, Berlín, 312.
2. E.V. Grishin, T.M. Volkova, A.S. Arseniev, O.S. Reshetova, V.V. Onoprienko, I.G. Magazanik, S.M. Antonov, I.M. Fedorova (1986). *Bioorg. Khim.* **12**: 8, 1121-1124.
3. L.G. Magazanik, S.N. Antonov, I.M. Fedorova, T.M. Volkova, E.V. Grishin (1987). **Receptors and Ion Channels**. Walter de Gruyter, Berlín, 305-312.
4. T.L. Shih, José Ruiz-Sánchez, H. Mrozik. (1987) *Tetrahedron Lett.* **28**: 48, 6015-6018.
5. T. Teshima, T. Wakamiya, Y. Aramaki, N. Kawai and T. Nakajima, N. Kawai and T. Shiba (1987). *Tetrahedron Lett.* **28**: 30, 3509-3510.
6. Y. Yashimoto, Y. Endo, K. Shido, Y. Aramaki, N. Kawai and T. Takajima (1987). *Tetrahedron Lett.* **28**: 30 3511-3514.
7. T.W. Greene, **Protective Groups in Organic Synthesis** Wiley Interscience, USA (1981) p. 232.