

DESARROLLO DE ESTRATEGIAS Y TÁCTICAS EN LA SÍNTESIS DE LOS ALCALOIDES Y SUS ANÁLOGOS

RESUMEN

Se discuten las metodologías modernas, nuevas estrategias y tácticas sintéticas (procesos intramoleculares de Friedel-Crafts, ciclocondensación de imino Diels-Alder intermoleculares) para obtener los alcaloides y sus análogos sintéticos y algunos ejemplos de síntesis realizados por el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular de la UIS.

VLADÍMIR V. KOUZNETSOV

Químico, PhD, DSc

Profesor Titular

Universidad Industrial de Santander

kouznet@uis.edu.co

PALABRAS CLAVES: Alcaloides, procesos intramoleculares de Friedel-Crafts, ciclocondensación de imino Diels-Alder intermolecular

ABSTRACT

The modern methodologies, new synthetic strategies and tactics (intramolecular Friedel-Crafts processes, intermolecular imino Diels-Alder cyclocondensation) to obtain the alkaloids and their synthetic similar ones, and some synthetic examples carried out by the Laboratorio de Química y Biomolecular (UIS) are discussed.

KEYWORDS: Alkaloids, intramolecular Friedel-Crafts processes, intermolecular imino Diels-Alder cyclocondensation

1. INTRODUCCIÓN

La química de los compuestos naturales siempre está llena de sorpresas en lo que se refiere tanto a la “arquitectura”, como a la bioactividad y el modo de acción de estas sustancias “sintetizadas” (metabolitos secundarios) en el Laboratorio de la Naturaleza [1]. Muchos de estos compuestos son alcaloides, compuestos nitrogenados. Como todos los metabolitos secundarios, los alcaloides son expresión de la individualidad de cada especie y, en la mayoría de los casos, su función y el beneficio para el organismo son todavía desconocidos. Sin embargo, la información bioquímica acumulada indica que los alcaloides podrían actuar como intermediadores en las relaciones entre plantas y depredadores, protegiendo a las primeras contra la agresión de los segundos o como metabolitos intermediarios y metabolitos terminales de “deshechos” [2]. El número de alcaloides descritos, su diversidad estructural y el abanico de sus actividades farmacológicas hacen de estas sustancias nitrogenadas uno de los grupos más importantes de las moléculas de origen natural con interés terapéutico. Debido a su amplio rango de bioactividades y a su escasez en la fuente natural, los estudios de preparación (síntesis y/o *semi*-síntesis) de los alcaloides cobran triple relevancia: del punto de vista sintético-orgánico, del punto de vista biomédico y del punto de vista biológico-ecológico. Por eso el desarrollo y la ciencia de síntesis de los alcaloides es un tema especial de la química orgánica y la de productos naturales. Las estrategias y tácticas sintéticas para obtener moléculas naturales siempre se desarrollan según la demanda de la producción de una molécula con bioactividad marcada.

En este trabajo se discuten las metodologías modernas, nuevas estrategias y tácticas sintéticas para obtener los

alcaloides y sus análogos sintéticos y algunos ejemplos de síntesis realizados por el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) de la UIS.

2. CONTENIDO

El estudio químico de las sustancias alcaloidales ha comenzado con el trabajo de Sertürner (1806) sobre el aislamiento y identificación del principio somnífero del opio y con los trabajos impresionantes de Pelletier y Caventou (1817-1820) sobre el aislamiento de una serie de alcaloides, ahora muy conocidos: cafeína, emetina, estricnina, quinina y cinchonina [3]. La síntesis de estas sustancias nitrogenadas constituyó muy pronto un desafío y una tarea importante para los químicos orgánicos sintéticos. Para cumplir esta tarea, los químicos orgánicos inspirados por la naturaleza buscan y proponen rutas efectivas (estrategias) empleando nuevos reactivos, catalizadores, disolventes (tácticas).

La biodiversidad de las especies crea la diversidad molecular natural generada por el metabolismo, la última, a su turno, da los fundamentos para construir la diversidad molecular sintética. Actualmente existen tres caminos comunes para generar esta diversidad molecular: *i*) química combinatoria; *ii*) metodología-DOS; *iii*) metodología-TOS. Las dos últimas son de gran importancia en la búsqueda de nuevos fármacos naturales y sintéticos. La metodología-DOS (Diversity-Oriented Synthesis) trata de ensamblar los compuestos parecidos a productos naturales vía rutas sintéticas orientadas a la diversidad molecular. La metodología-TOS (Target-Oriented Synthesis) busca a la creación de nuevos derivados de los productos naturales por medio de síntesis orientada a un producto deseado (producto-“target”) [4]. Obviamente, el éxito de la síntesis total de un alcaloide y/o sus análogos depende de la estructura

que difiere mucho; por ejemplo, el alcaloideconiina (**1**) se preparó en 1896 [5] casi enseguida de su aislamiento y caracterización, mientras la primera síntesis total de la estricnina (**2**) se reportó en 1954 [6] después más de 130 años de su aislamiento. Actualmente, gracias a los avances en las técnicas de análisis de los productos naturales y de los avances de la química orgánica el tiempo desde el aislamiento de un producto y su caracterización estructural hasta su síntesis total se ha reducido al mínimo, por ejemplo, el alcaloide haouamina A (**3**) con la estructura sin precedentes (Fig. 1) fue aislado en 2003, pero su síntesis total se reportó en 2006 [7].

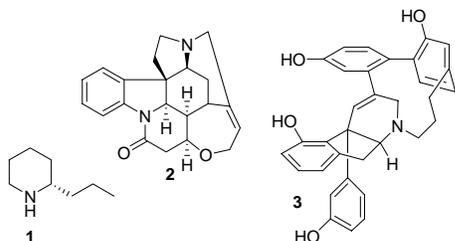


Figura 1. Estructuras de alcaloides con la complejidad estructural diferente.

Cada síntesis total enriquece la química de los productos naturales y la química orgánica ya que durante su realización se encuentran nuevos reactivos, catalizadores, se inventan nuevas reacciones y rutas para dar la molécula deseada (producto-“target”).

Las más exitosas síntesis totales de los productos naturales están basadas en las rutas biosintéticas, es decir lo que hace la naturaleza. Sin embargo, esta aproximación biomimética a la síntesis química no siempre da la diversidad estructural requerida en el desarrollo de nuevos fármacos. La metodología TOS puede ser realizada con la ayuda del análisis retrosintético de un producto-“target”, mientras la metodología DOS no está basada en un producto-“target” concreto, ni en su análisis retro-sintético, sino que en la colección de muchos compuestos con complejidad estructural y diversidad. La última trata de generar y coleccionar nuevas moléculas pequeñas, importantes en la comprensión de la función de las proteínas. La metodología TOS está relacionada con la síntesis total de un producto-“target” natural. Pero ambas están basándose en las tácticas sintéticas para obtener moléculas biológicamente activas. Los esqueletos de la quinolina, la tetrahydroquinolina y del indol son considerados como anillos privilegiados en la búsqueda y desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos, debido a su presencia en una variedad amplia de alcaloides. Teniendo esta meta general, en nuestro laboratorio se estudian metodologías DOS y TOS para generar nuevas moléculas heterocíclicas mencionadas antes que pueden interferir en las interacciones de proteína-proteína, de carbohidratos-proteína y de ADN-proteína.

Teniendo productos-“target” naturales: trikentrinas (**5**), herbindoles (**4**), y alcaloides tipo de lilolidina (**6**) y julolidina (**7**), en nuestro laboratorio se elaboraron nuevas

rutas de obtención de sus respectivos espiroanálogos (**8,9**). (Fig. 2).

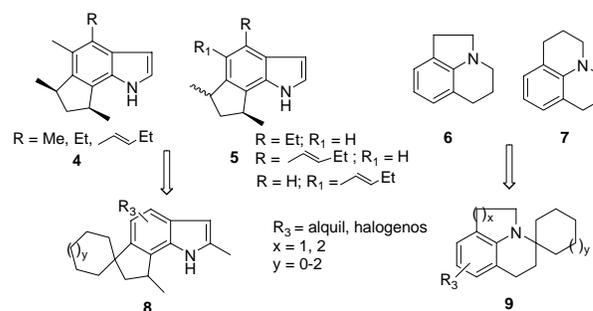
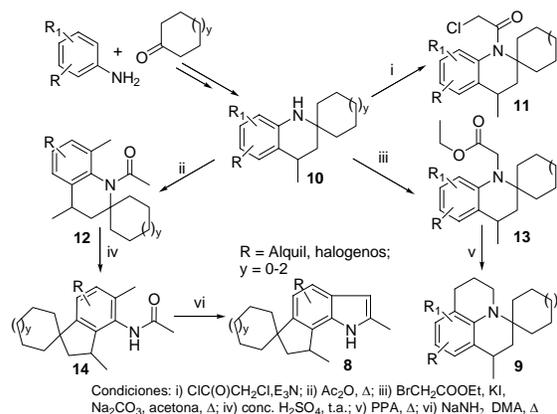


Figura 2. Productos-“target” naturales y sus análogos sintéticos.

Los alcaloides (**4,5**) fueron aislados de las esponjas *Axinella* y *Trikentrion flabelliforme* y poseen actividad antibacteriana y antitumoral [8,9]. Alcaloides lilolidínicos y julolidínicos tipo (**6,7**) que tienen estructura más compleja muestran actividades antifúngicas y se encuentran en las plantas del género *Lycopodium* [10]. A simple vista se puede pensar que las rutas de síntesis para los espiroderivados (**8,9**) deberían ser muy diferentes. Sin embargo, sus síntesis parten de los mismos materiales de partida. Cabe notar que la elección de los precursores más apropiados es un punto de vital importancia en la elaboración y realización de cualquier estrategia de síntesis. Así, precursores (**10**), preparados a partir de anilinas y cetonas cíclicas, fueron utilizados en la generación de espiroanálogos de trikentrinas (**8**) [11] y también de espiroanálogos de julolidinas (**9**) [12]. Sus síntesis están basadas en la reactividad química de N-acilderivados (**11,12**) y N-carbetoximetilderivados (**13**) de dihidrospiro[quinolin-2,1'-cicloalcanos] (**10**). En este caso concreto, los procesos intramoleculares de Friedel-Crafts están involucrados en la formación de los productos-“target” [13] (Fig. 3).



Condiciones: i) $\text{ClC(O)CH}_2\text{Cl}$, Et_3N ; ii) Ac_2O , Δ ; iii) $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$, KI , Na_2CO_3 , acetona, Δ ; iv) conc. H_2SO_4 , t.a.; v) PPA, Δ ; vi) NaNH_2 , DMA, Δ

Figura 3. Los mismos precursores en la formación de dos tipos diferentes de espiroderivados alcaloidales.

Los precursores (**10**) esenciales en su síntesis se obtuvieron también vía procesos intramoleculares de Friedel-Crafts. Los intermedios (**14**) se convierten en los

productos finales (**8**) por medio de reacción de Madelung, reacción típica para formar el anillo de indol. La conversión de los compuestos (**13**) en las espirojulolidinas (**9**) ocurre en PPA a temperaturas altas y se acompaña con la salida de CO₂ generado *in situ* durante la reacción, mientras que la transformación de las acetamidas (**12**) en los amidociclopentabencenos (**14**) ocurre en H₂SO₄ a temperatura ambiente y se acompaña con la ruptura del enlace N-C_{terc} favoreciendo la generación del carbocación terciario lo que da posibilidad de formar el anillo ciclopentabencénico.

Otro objeto del estudio sintético fue un alcaloide principal, tetraponerina T-8 (**15**) (Fig. 4), cuya actividad insecticida protege las hormigas del género *Tetraponera* contra sus depredadores [14,15]. Investigando la química de los 4-amino-1-aza-butadienos (**16**) que se preparan fácilmente a partir de cetiminas y nitrilos en presencia de AlCl₃ o LDA, se diseñó nueva ruta de obtención de este alcaloide [16] y de nuevos pirroles con el átomo nitrógeno en puente que forman parte de las estructuras de múltiples alcaloides pirrolizínicos e indolizínicos [17].

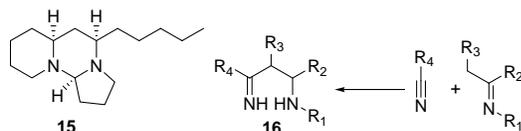


Figura 4. Estructuras de la tetraponerina T-8, constituyente principal del veneno defensivo, y de los 4-amino-1-aza-butenos, precursores versátiles en las sustancias alcaloidales.

Para diseñar sus síntesis, se aplicaron análisis retrosintético del enfoque de los enlaces estratégicos (Fig. 5) y metodología-TOS.

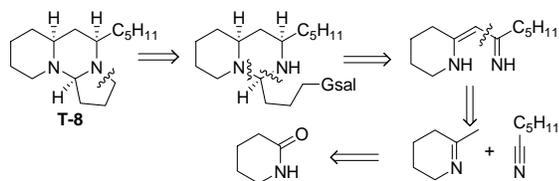
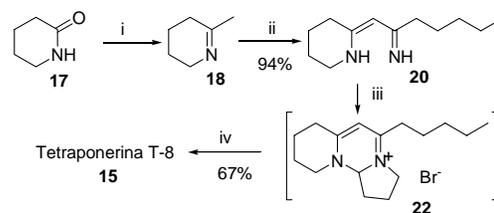


Figura 5. Análisis retrosintético de estructura de T-8, empleando el enfoque de los enlaces estratégicos.

El diseño de nueva ruta sintética para formar el esqueleto de la tetraponerina T-8 consistió en la reacción tandem ciclación/reducción del azadieno cíclico (**20**) y 4-bromobutilaldehído (**21**) que, a su vez, se sintetiza a partir de cetimina cíclica (**18**) y el nitrilo apropiado (**19**). La imina (**18**) se obtiene por la reacción entre la δ -valerolactama (**17**) y el cloruro de trimetilsililo, seguida la adición del metil-litio [18]. La etapa crucial de la síntesis total es el proceso de construcción de la estructura tricíclica – la formación de la sal de pirimidinio (**22**) que luego se reduce con NaBH₄ (Fig. 6).



Condiciones: i) Me₃SiCl/Et₃N/tolueno, luego MeLi; ii) LDA/-75 °C, C₅H₁₁CN (**19**); iii) BrCH₂CH₂CH₂CHO (**21**), Na₂SO₄; iv) NaBH₄/-20 °C

Figura 6. Síntesis total de la tetraponerina T-8.

La cetimina cíclica (**18**) y sus análogos (**23**) fueron usados exitosamente en la preparación de nuevas moléculas de pirrolizina (**24**), indolizina (**25**) y tetrahidroazaazuleno (**26**) vía un nuevo proceso de cicloaminación [17] (Fig. 7).

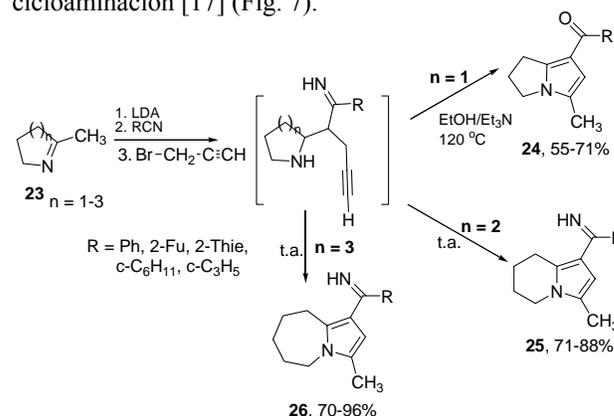


Figura 7. Un proceso de cicloaminación para la generación de nuevas moléculas nitrogenadas.

Los compuestos quinolínicos tanto naturales como sintéticos son de gran interés debido a su amplio rango de actividades biológicas, así como el estudio de su modo de acción, además de las diversas estrategias de síntesis utilizadas en su preparación [19,20]. Actualmente, la metodología de imino Diels-Alder se destaca por su facilidad en la generación de nuevas tetrahidroquinolinas polifuncionalizadas o quinolinas.

Ésta consiste en utilizar las aldiminas (*p.ej.*, **27**) y alquenos activados (*p.ej.*, la N-vinil-2-pirrolidinona) en presencia de catalizador ácidos para formar cicloadductos tipo Diels-Alder (**28**) que son precursores valiosos en la construcción de diferentes derivados quinolínicos: desde simples quinolinas (**29**) hasta las isoindolo[2,1-*a*]quinolinas (**32**). Transformaciones químicas presentadas en la figura 8 fueron publicadas recientemente por nuestro laboratorio [21,22]. La síntesis de las 2-(α -furyl)quinolinas polifuncionalizadas (**29**) se realizó por medio de reacción de cicloaddición entre las N-(α -furyliden)anilinas (**27**) y la N-vinil-2-pirrolidinona, cuyos cicloadductos (**28**) fueron transformados en las quinolinas (**29**) vía la eliminación oxidativa en presencia de azufre elemental. Los mismos aductos (**28**) poseen características estructurales muy interesantes; teniendo el anillo de furano, son capaces sufrir la cicloaddición intramolecular del furano. Así, por la simple reacción de

N-acilación con el cloruro de acilo se convierten en los derivados de isoindolo[2,1-a]quinolina (**32**).

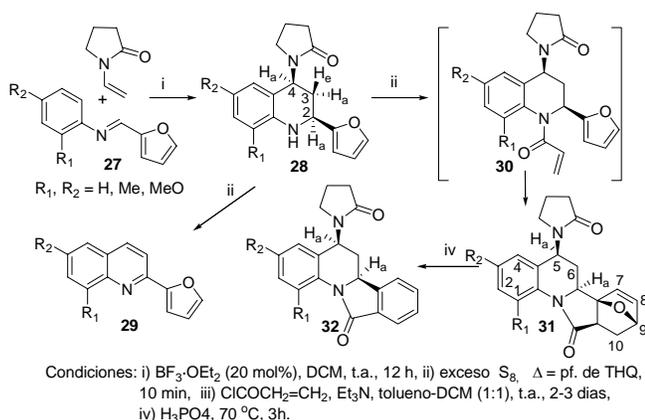


Figura 8. Metodologías de reacción imino Diels-Alder intermolecular y de reacción Diels-Alder del furano intramolecular.

Cuando en vez de la N-vinil-2-pirrolidinona se utilizó el indeno en la reacción imino Diels-Alder multi componente, los aductos tetracíclicos (**33**), con la estereoquímica definida, fueron obtenidos con buenos rendimientos. Esta metodología y algunas transformaciones químicas simples ayudaron construir los nuevos análogos (**35**) de agente antitumoral TAS-103 (Fig. 9) [23].

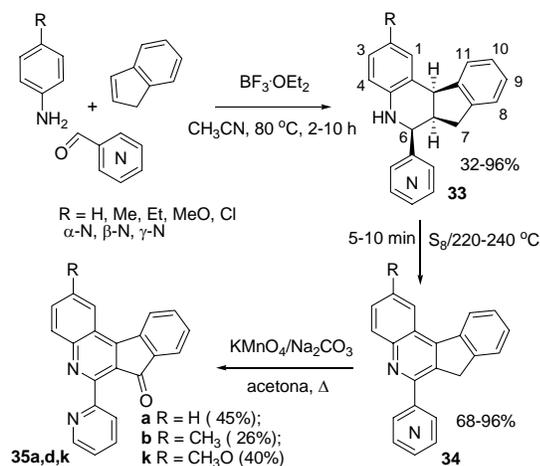


Figura 9. Reacción imino Diels-Alder de tres componentes.

Los productos finales (**34,35**) de este esquema podrían ser útiles como ligandos en la formación de nuevos complejos, además de ser compuestos activos contra células cancerosas.

3. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Las metodologías modernas DOS y TOS en la química orgánica son herramientas importantes para generar nuevas entidades químicas sintéticas o/y naturales. La importancia de síntesis de las sustancias alcaloidales obliga a los químicos orgánicos a inventar, desarrollar y

aplicar nuevas estrategias y tácticas sintéticas para obtener los alcaloides y preparar sus análogos sintéticos.

4. AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo se realizó gracias al auspicio de COLCIENCIAS (proyecto CENIVAM, contrato N° 432)

5. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Kouznetsov, V. Defensa química en la naturaleza, 204 páginas, UIS, Bucaramanga, 1998.
- [2] Dewick, P.M. Medicinal Natural Products, 466 páginas, John Wiley & Sons, Chichester, 1997.
- [3] Bruneton, J. Farmacognosia, pp.777-785, Acribia, S.A., Barcelona, 2001.
- [4] Schreiber, S.L. Science, 2000, 287, 1964-1968.
- [5] <http://www.1911encyclopedia.org/Conine>.
- [6] Woodward, R.B., Cava, M.P., Ollis, W.D., Hunger, A., Daeniker, H.U., Schenker, K. J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 4749-4751.
- [7] Baran, P., Burns, N.Z. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 3908-3909.
- [8] Capon, R.J., Macleod, J.K., Scammells, P.J., Tetrahedron, 1986, 42, 6545-6550.
- [9] Herb, R., Carroll, A.R., Yoshida, W.Y., Scheuer, P.J. Tetrahedron 1990, 46, 3089-3092.
- [10] Phytochemical Dictionary. A Handbook of Bioactive Compounds from Plants, Ed. Harborne, J.B., Baxter, H., p. 223-228, Taylor & Francis, London, 1993.
- [11] Kouznetsov, V.; Zubkov, F.; Palma, A.; Restrepo, G. Tetrahedron Lett., 2002, 43, 4707-4709.
- [12] Palma, A.; Silva, A.J.; Carrillo, C.; Kouznetsov, V.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. Tetrahedron 2002, 58, 8719-8727.
- [13] Kouznetsov, V.V. J. Heterocycl. Chem., 2005, 42, 39-59.
- [14] Merlin, P.; Braekman, J.-C.; Daloze, D.; Pasteels, J.-M. J. Chem. Ecol. 1998, 14, 517-527.
- [15] Merlin, P.; Braekman, J.-C.; Daloze, D. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 1691-1694.
- [16] Barluenga, J.; Tomás, M.; Kouznetsov, V.; Rubio, E. J. Org. Chem. 1994, 59, 3699-3700.
- [17] Barluenga, J.; Tomás, M.; Kouznetsov, V.; Suárez-Sobrinó, A.; Rubio, E. J. Org. Chem. 1996, 61, 2185-2190.
- [18] Hua, D.H., Miao, S.W., Bharathi, S.N., Katsuhira, T., Bravo, A.A. J. Org. Chem., 1990, 55, 3682-3684.
- [19] Meléndez Gómez, C., Kouznetsov, V. Universitas Scientiatum, 2005, 10, 5-18.
- [20] Kouznetsov, V.V., Vargas Méndez, L.Y., Meléndez Gómez, C.M. Current Org. Chem., 2005, 9, 141-161.
- [21] Kouznetsov V.V., Mora Cruz U., Lett. Org. Chem., 2006, 3, 699-702.
- [22] Kouznetsov V.V., Mora Cruz U., Zubkov F.I., Nikitina E.V., Synthesis, 2007, 375-384.
- [23] Kouznetsov V.V., Ochoa Puentes C., Bohórquez Romero A.R., Zacchino S.A., Sortino M., Gupta M., Vázquez Y., Bahsas A., Amaro-Luis J., Lett. Org. Chem., 2006, 3, 300-304.