

## SÍNTESIS Y AISLAMIENTO DE PRODUCTOS NATURALES

Rodríguez Lozano Belén (1), Medina Ortíz Alberto (2), Cruz Cruz David (3), Villegas Gómez Clarisa (4)\*

1 [Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [b.rodriguez.lozano@ugto.mx]

2 [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [a.medinaortiz@ugto.mx]

3 [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [cruz.david@ugto.mx]

4 [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [clarisa.villegas@ugto.mx]

### Resumen

El aislamiento y la síntesis de alcaloides se ha convertido en uno de los temas más relevantes dentro de la química de los productos naturales y a la vez un reto para los químicos orgánicos, esto debido a su importancia biológica (citotóxicos, antihipertensivos o estimulantes del sistema nervioso central) y a la compleja diversidad estructural. Alcaloides del tipo indólico y carbazólico, han atraído la atención de grupos de investigación en el campo de la síntesis orgánica con el fin de desarrollar nuevas rutas de síntesis para la obtención estereoselectiva de estos compuestos, desafortunadamente estas estrategias presentan ciertas desventajas debido a que involucran numerosas etapas de síntesis, rendimientos globales bajos o con estereoquímica no definida. Para dar solución a esta problemática, se busca utilizar a la organocatálisis como una nueva herramienta, ésta metodología ha adquirido gran importancia debido a la forma sencilla y eficiente en la cual transcurren las reacciones, facilitando así la síntesis de una gran variedad de compuestos con alto grado de estereocontrol. El presente proyecto de investigación se enfoca en la síntesis de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y derivados de indol necesarios para poder llevar a cabo la síntesis organocatalítica de alcaloides del tipo carbazólicos mediante reacciones de cicloadición [4+2].

### Abstract

The isolation and synthesis of alkaloids has become one of the most relevant topics in the chemistry of natural products and at the same time a challenge for organic chemists, this is due to its biological importance (cytotoxic, antihypertensive drugs or stimulants of the central nervous system) and the complex structural diversity. Alkaloids of the indol and carbazolic type, have attracted the attention of research groups in the field of organic synthesis in order to develop new routes to obtain these compounds stereoselective, unfortunately these strategies have certain disadvantages because they involve many stages of synthesis with global yields low or with a not defined stereochemistry. In this sense, to solve this problem, organocatalysis has acquired great importance due to the simple and efficient way in which the reactions proceed, this facilitating the synthesis of a variety of compounds with high degree of stereocontrol. The present research project is focused on the synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes to carry out the synthesis of carbazolic alkaloids by using [4+2] cycloaddition reactions.

### Palabras Clave

Productos Naturales, Alcaloides de Importancia Biológica, Organocatálisis, Aldehídos enolizables.

## INTRODUCCIÓN

### Alcaloides y su síntesis.

Los alcaloides son un amplio grupo de productos naturales con importancia estructural, biológica y comercial, son sustancias orgánicas nitrogenadas de carácter básico y en su mayoría de origen vegetal, provienen principalmente de aminoácidos y debido a su carácter tóxico las plantas los sintetizan con la finalidad de defensa frente a parásitos o insectos, tienen una estructura generalmente compleja y ejercen acciones fisiológicas diversas incluso a dosis muy bajas [1]. Gracias a la práctica que por siglos se ha realizado en la medicina tradicional sobre el uso de diferentes plantas medicinales, se ha dado pie a numerosos estudios fitoquímicos donde se han aislado alcaloides con una amplia diversidad estructural siendo de importancia, alcaloides del tipo pirrolidina, quinolina, isoquinolina, indol, entre otros, los cuales debido a estudios previos se ha demostrado que poseen importantes actividades biológicas tales como; citotóxicos, amebicidas, antidepresivos, antihipertensivos, analgésicos, relajantes musculares o estimulantes del sistema nervioso central. [2] (Figura 1) Debido a esto y a la complejidad de su estructura, los alcaloides, representan un importante reto para poder desarrollar una síntesis total.

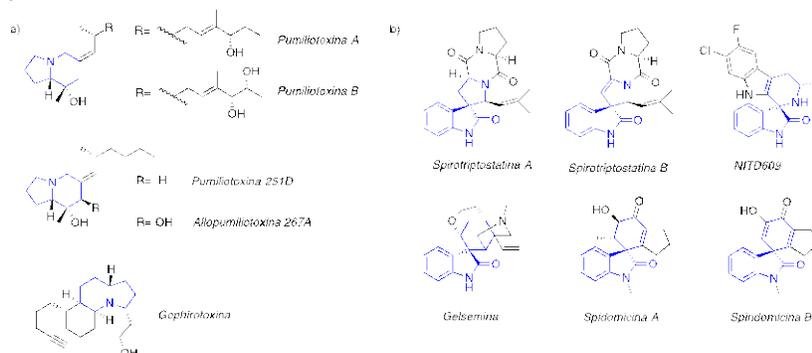


Figura 1. Algunos alcaloides de importancia biológica.

A la fecha, existen reportes sobre la síntesis de algunos compuestos, pero en su mayoría involucran varias etapas de síntesis, obteniendo al final rendimientos globales muy bajos o con una estereoquímica no definida. Recientemente, diversos grupos de investigación han reportado nuevas estrategias para poder llevar a cabo la síntesis de estos compuestos, entre los que podemos mencionar: reacciones en cascada tipo Michael, Reacciones de Cicloadición tipo Mannich o bien reacciones intramoleculares de Diels-Alder.[3] Actualmente la organocatálisis ha adquirido gran importancia debido a la forma sencilla y eficiente en la cual transcurren las reacciones, facilitando la síntesis de compuestos enantioméricamente enriquecidos. Particularmente la aminocatálisis ha sido de las más estudiadas dentro de esta área y tiene su origen principalmente en el hecho de que aminas quirales pueden condensarse eficientemente con compuestos carbonílicos, específicamente aldehídos y cetonas, y a su vez, la hidrólisis para la regeneración del compuesto carbonilo inicial es igualmente efectivo. Desde el descubrimiento de la aminocatálisis se han desarrollado diferentes modos de activación, tal es el caso de modo vía **enamina**, **ion iminio**, **dienamina** o **trienamina**, Dichas estrategias han permitido la funcionalización remota de compuestos carbonílicos, gracias a la transferencia de asimetría desde el catalizador a centros de reacción localizados a cinco y siete enlaces. [4] Con base en lo anterior, no cabe duda de que la aminocatálisis ha permitido un avance en el campo de la síntesis asimétrica, útil para la síntesis de compuestos con actividad biológica. Dentro del presente proyecto, se realizará la síntesis de cuatro aldehídos los cuales son de vital importancia para poder realizar la síntesis organocatalítica de alcaloides del tipo carbazólico, mediante el modo de activación trienammina, frente a reacciones de cicloadición [4+2].

El presente proyecto tiene como objetivo, realizar la síntesis del 5-metil-2,4-hexadienal, del 4,5-dimetil-2,4-hexadienal, del 2'-hidroxicinamaldehído y un aldehído derivado de indol, siendo estas, materias primas necesarias para la síntesis organocatalítica de alcaloides de importancia biológica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó la síntesis de cuatro aldehídos (Figura 2) los cuales se utilizan como materia prima para la síntesis de alcaloides mediante reacciones de cicloadición [4+2] organocatalíticas.

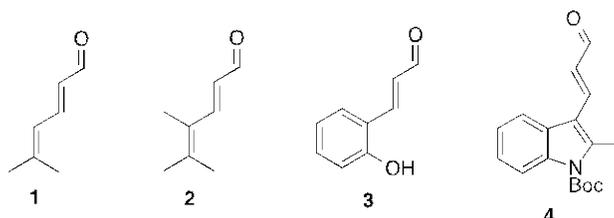


Figura 2. Aldehídos a sintetizar para su uso en reacciones organocatalíticas

*Dienal 1 (5-metil-2,4-hexadienal) y Dienal 2 (4,5-dimetil-2,4-hexadienal):*

En un matraz de bola purgado con  $N_2$  se agregan los reactivos correspondientes, (Esquema 1) la reacción se somete a  $95\text{ }^\circ\text{C}$  con agitación constante por 2.5 h. Concluido este tiempo, se deja enfriar a temperatura ambiente y se hidroliza con HCl 2N (en agitación por 30 minutos). Se procede a realizar una extracción con éter etílico y agua, se recupera la fase orgánica y al crudo de reacción se le realiza una cromatografía en columna para purificar el compuesto usando como sistema de elución pentano/éter (9:1) [5] La estructura del producto se determinó mediante RMN de  $^1\text{H}$ .

*Aldehído 3 (2-hidroxicinamaldehído)*

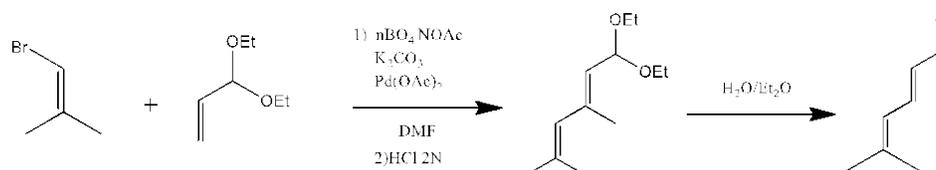
En un matraz de bola se colocan las cantidades correspondientes del reactivo de Wittig en tolueno (Esquema 2), se disuelven y después se añade el salicialdehído. La reacción se mantiene a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  por toda la noche (14 horas aproximadamente) bajo atmósfera de nitrógeno. Concluida la reacción, se deja enfriar y el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna usando como eluyente hexano/AcOEt (10:1 a 7:3). El producto puro se somete a una recristalización mediante THF y Pentano. La estructura del producto se determinó mediante RMN de  $^1\text{H}$ .

*Aldehído 4 (Aldehído derivado de indol)*

El presente compuesto se obtiene mediante una ruta de síntesis de tres pasos. a) Primero se lleva a cabo la protección de la amina secundaria del indol de acuerdo con el procedimiento reportado en la literatura [5]. b) Como siguiente paso se agrega una solución de dietilcianometilfosfonato en THF anhidro a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , posteriormente se añade BuLi gota a gota agitando durante 1 h, se prepara una solución con el aldehído en THF anhidro y por cánula se añade el reactivo de Wittig, dejando la mezcla de reacción a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  por 4 h, el producto se concentra y se recristaliza con hexano/acetato de etilo. c) En el tercer paso al crudo de reacción se le añade gota a gota una solución de DIBAL en tolueno anhidro y se enfría a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , se mantiene en agitación por 4 h, la solución se enfría con metanol y se añade posteriormente HCL 1M. La solución se diluye con EtOAc y se separa la fase orgánica de la fase acuosa (se realizan extracciones con EtOAc), ambas fases se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Finalmente se concentran y se purifica mediante cromatografía en columna. La estructura del producto se determinó mediante RMN de  $^1\text{H}$ .

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

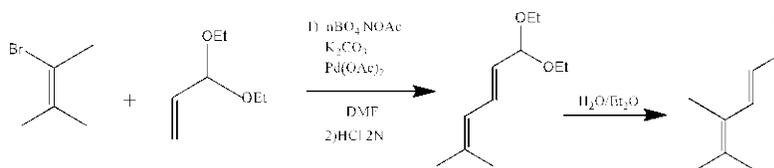
### Dienal 1 (5-metil-2,4-hexadienal)



Esquema 1. Reacción general para la síntesis del 5-metil-2,4 hexadienal.

Se obtuvo un líquido de color amarillo, con rendimiento del 72 %.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.57 (*d*,  $J = 8.0$  Hz, 1H),  $\delta$  9.55 (*s*),  $\delta$  7.39 (*s*),  $\delta$  7.37 (*dd*,  $J = 15.1, 11.5$  Hz, 1H),  $\delta$  7.36 (*s*),  $\delta$  7.34 (*s*),  $\delta$  7.26 (*s*),  $\delta$  6.15 (*d*,  $J = 11.5$  Hz, 1H),  $\delta$  6.12 (*s*),  $\delta$  6.08 (*s*),  $\delta$  6.06 (*dd*,  $J = 15.1, 8.0$  Hz, 1H),  $\delta$  6.05 (*s*),  $\delta$  6.03 (*s*),  $\delta$  1.94 (*s*),  $\delta$  1.93 (*s*).

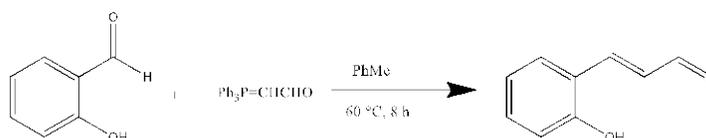
### Dienal 2 (4,5-dimetil-2,4-hexadienal)



Esquema 2. Reacción general de la síntesis del 4,5-dimetil-2,4-hexadienal.

Se obtuvo un líquido de color amarillo, con rendimiento del 50.2%. durante el procedimiento se tuvieron pérdidas considerables por cuestiones técnicas.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.61 (*d*,  $J = 7.8$  Hz, 1H),  $\delta$  9.59 (*s*),  $\delta$  7.66 (*d*,  $J = 15.3$  Hz, 1H),  $\delta$  6.12 (*dd*,  $J = 15.3, 7.8$  Hz, 1H),  $\delta$  2.01 (*s*),  $\delta$  1.93 (*s*),  $\delta$  1.83 (*s*).

### Aldehído 3 (2-hidroxicinamaldehído)

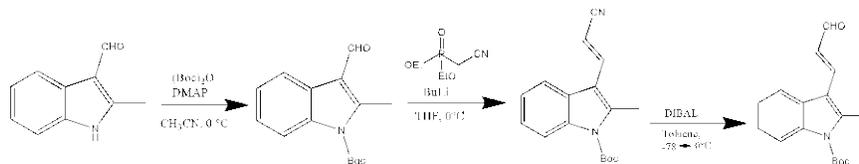


Esquema 3. Reacción general de la síntesis del 2'-hidroxicinamaldehído.

Se obtuvo un sólido (polvo) color amarillo, con rendimiento del 88.75%.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.70 (*s*),  $\delta$  9.69 (*d*,  $J = 7.9$  Hz, 1H),  $\delta$  7.81 (*d*,  $J = 16.0$  Hz, 1H),  $\delta$  7.78 (*s*),  $\delta$  7.53 (*d*,  $J = 7.7$  Hz, 1H),  $\delta$  7.51 (*s*),  $\delta$  7.35 –

$\delta$  7.27 (m, 1H),  $\delta$  6.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H),  $\delta$  6.97 (s),  $\delta$  6.95 (s),  $\delta$  6.93 (dd,  $J = 16.0, 7.9$  Hz, 1H),  $\delta$  6.92 (s),  $\delta$  6.90 (s),  $\delta$  6.86 (s),  $\delta$  6.85 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H),  $\delta$  6.01 (s).

Aldehído 4 (Aldehído derivado de indol)



Esquema 4. Reacción general de la síntesis del *terbutil-2-metil-3-(3-oxoprop-1-eno-1-il)-1H-indol-1-carboxilato*.

Se obtuvo un sólido (polvo) color amarillo, con rendimiento del 49.2%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.69 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H),  $\delta$  8.14 (m, 1H),  $\delta$  7.81 (m, 1H),  $\delta$  7.70 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H),  $\delta$  7.33 (m, 2H),  $\delta$  6.86 (dd, 1H,  $J = 7.65$  Hz, 1H),  $\delta$  2.76 (s, 3H),  $\delta$  1.71 (s, 9H).

## CONCLUSIONES

Se sintetizaron exitosamente y con buenos rendimientos los diferentes aldehidos necesarios para llevar a cabo reacciones organocatalíticas, importantes en la síntesis de alcaloides de importancia biológica. Del mismo modo, se aprendieron diferentes técnicas de laboratorio, indispensables en un laboratorio de Orgánica tales como, montaje de reacciones a diferentes escalas, purificación de compuestos mediante cromatografía en columna, cromatografía en capa fina y recristalización, elucidación y análisis de compuestos orgánicos mediante Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad de Guanajuato, Departamento de Química de la División de Ciencias Naturales y Exactas (DCNyE). A la Dra. Clarisa Villegas Gómez y al Dr. David Cruz Cruz responsables del grupo de investigación en organocatálisis y productos naturales. Al Q. Alberto Medina Ortiz y al Q. Marco Fernando Valtierra Galván por su asesoría en las técnicas de síntesis, finalmente, a los compañeros del laboratorio por el apoyo brindado para la realización del proyecto de investigación titulado “*Síntesis y aislamiento de productos naturales*”.

## REFERENCIAS

- [1] Kuklinski, C., (2000). *Farmacognosia. Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural* (1st ed.). (pp. 167-183). Barcelona: Ediciones OMEGA.
- [2] G. A. Cordell, M. L. Quinn-Beattie, N. R. Farnsworth. *Phytother. Res.* 2001, **15**, 183-205.
- [3] H. Huang, M. Bihani, J. C.-G. Zhao. *Org. Biomol. Chem.* 2016, **14**, 1755-1763.
- [4] E. Arceo, P. Melchiorre. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, **51**, 5290-5292. b) Z.-J. Jia, H. Jiang, J.-L. Li, B. Gschwend, Q.-Z. Li, X. Yin, J. Grouleff, Y.-C. Chen, K. A. Jørgensen. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, **113**, 5053-5061. c) L. Albrecht, F. Cruz-Acosta, A. Fraile, J. Christensen, K. A. Jørgensen. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, **51**, 9088-9092
- [5] Patel A. B., Jin I. K., Bender D., Lien C. K., Heck R. F., (1980). Palladium- Catalized Three Carbon Chain Extension Reactions with Acrolein Acetals. *A convenient Synthesis of Conjugated Dienals*. Vol. (46), pp. 1065-1066. doi: 0022-3263/81/1946-1067\$01.25/0