

SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL ALCALOIDE DUBAMINA VÍA REACCIÓN IMINO-DIELS-ALDER MULTI-COMPONENTE

RESUMEN

Por medio de la reacción imino Diels-Alder multi-componente entre diferentes anilinas, el piperonal y la *N*-vinilpirrolidin-2-ona, catalizada por BiCl₃, se llevó a cabo la formación de las nuevas tetrahydroquinolinas (**1-10**), las cuales fueron transformadas en los respectivos productos quinolínicos (**11-16**), derivados del alcaloide dubamina. En este trabajo se discuten los procedimientos sintéticos de estos compuestos, sus datos espectroscópicos (¹H RMN, ¹³C RMN, IR) y los resultados biológicos preliminares obtenidos a través de bioensayos frente los hongos y bacterias.

PALABRAS CLAVE: Alcaloides, Dubamina, Quinolinas, Reacción imino Diels-Alder multi-componente.

ABSTRACT

Formation of new tetrahydroquinolines (**1-10**) was accomplished via catalyzed multi-component imino Diels-Alder reaction (BiCl₃) between different anilines, piperonal and *N*-vinylpyrrolidin-2-one. These new tetrahydroquinolines were transformed into the respective quinolinic products (**11-16**), derived from the dubamine alkaloid. This paper deals with the synthetic procedures of these compounds and their spectroscopic data (¹H NMR, ¹³C NMR, IR) as well as preliminary biological results obtained from bioscreening against fungi and bacteria.

KEYWORDS: Alkaloids, Dubamine, Quinolines, Multi-component imino Diels-Alder reaction.

CARLOS MELÉNDEZ

MARIO
Qco.Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, Escuela de Química, Universidad Industrial de Santander. doqui4@uis.edu.co.

VLADIMIR KOUZNETSOV

PhD, DSc Profesor titular Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, Escuela de Química, Universidad Industrial de Santander. kouznet@uis.edu.co.

LUIS ASTUDILLO

PhD Profesor asociado Laboratorio de Síntesis Orgánica, Instituto de Química de Recursos Naturales, Universidad de Talca, Casilla: 747, Talca, Chile. lastudi@utalca.cl

1. INTRODUCCIÓN

Las plantas de la familia Rutaceae son unas de las más estudiadas, debido a la gran cantidad de alcaloides que éstas proporcionan y a la importancia farmacológica de los mismos [1]. El alcaloide quinolínico conocido como dubamina con estructura heterocíclica de la 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)quinolina (**I**) (Figura 1) fue aislado de la especie *Haplopillum Dubium* (Rutaceae) en año 1962 y mostró actividad antimicrobiana.

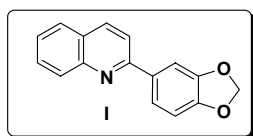


Figura 1. Estructura del alcaloide dubamina.

Aunque este alcaloide se ha sintetizado previamente, usando reacciones de acoplamiento catalizadas por diferentes metales [2-4], estas estrategias no permiten la funcionalización del sistema quinolínico, lo que es un factor importante en el descubrimiento y desarrollo de la molécula bioactiva que puede ser compuesto-líder.

En esta investigación se realizó la síntesis de algunos análogos de la dubamina (**I**) empleando la reacción de

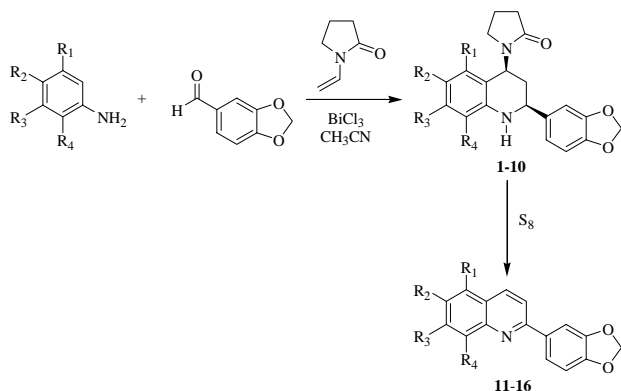
imino Diels-Alder multi-componente, seguida por una reacción de aromatización utilizando azufre elemental.

2. CONTENIDO

La reacción imino Diels-Alder multi-componente es una de las herramientas sintéticas más versátiles en la química orgánica sintética, ha sido base para la preparación de diversos alcaloides.

Recientemente, hemos reportado la síntesis de diversos derivados quinolínicos 2-(α -fúril) sustituidos vía reacción imino Diels-Alder multi-componente usando diferentes ácidos de Lewis [5], lo que demuestra la utilidad de esta estrategia en la síntesis de nuevos derivados quinolínicos.

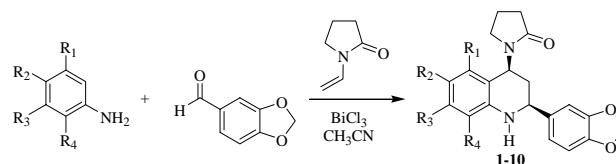
En el esquema 1 se presenta la ruta general utilizada en la construcción de los nuevos derivados del alcaloide dubamina (**I**), en esta ruta se contempla la condensación inicial de las diferentes anilinas sustituidas y el piperonal para formar las respectivas aldiminas, que interaccionan *in situ* con el alqueno activado (*N*-vinilpirrolidin-2-ona), gracias a la acción del tricloruro de bismuto (ácido de Lewis). Esta interacción da lugar a la formación del sistema tetrahydroquinolínico (derivados **1-10**), que es transformado al sistema quinolínico (derivados **11-16**).



Esquema 1. Ruta sintética planteada para la síntesis de derivados de la dubamina.

La primera etapa consiste en la reacción imino Diels-Alder multi-componente entre las diferentes anilinas, el piperonal y el alqueno, catalizado por el tricloruro de bismuto en MeCN a temperatura ambiente. Las condiciones suaves y accesibilidad de los reactivos, comerciales económicos permitieron generar una serie pequeña de las 4-(2-oxopirrolidinil-4)-2-(1,3-dioxilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**1-10**) con la alta diversidad estructural en buenos rendimientos (Esquema 2).

En la Figura 2 se presenta el espectro de ^1H RMN para la tetrahidroquinolina (**4**), donde se puede ver las señales características para este sistema; en 3.71 ppm se observa la señal perteneciente al grupo metoxi en posición C-6, mientras que la señal correspondiente a los protones del sistema di-oxo-metilénico se encuentra en 5.94 ppm.



Código	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	(%)
1	H	H	H	H	60
2	H	CH ₃	H	H	60
3	H	H	C ₂ H ₅	H	61
4	H	CH ₃ O	H	H	62
5	H	CH ₃ O	H	CH ₃ O	55
6	CH ₃	H	CH ₃	H	57
7	CH ₃ O	H	H	CH ₃ O	60
8	CH ₃	H	H	CH ₃	67
9	H	Cl	H	H	57
10	H	F	H	H	56

Esquema 2. Síntesis de derivados tetrahidroquinolínicos vía reacción imino Diels-Alder multi-componente.

Las señales características del anillo aromático en posición C-2 se observan en 6.76, 6.86 y 6.93 ppm, pertenecientes a los protones en C-3', C-2' y C-6', mientras que las señales de los protones en posiciones C-5, C-7 y C-8, son observadas en 6.45, 6.67 y 6.52 ppm, respectivamente.

Las señales del sistema pirrolidónico en posición C-4 de la tetrahidroquinolina están en 3.20, 2.48 y 2.02 ppm, correspondientes a los protones en posición C-5', C-3' y C-4', encontrándose esta última solapada con la señal correspondiente a los protones en la posición C-3 del anillo tetrahidroquinolínico; mientras que en 5.66 y 4.43 ppm, se encuentran las señales características de los protones en C-4 y C-2. Por último, la señal perteneciente al grupo amino secundario aparece en 1.74 ppm.

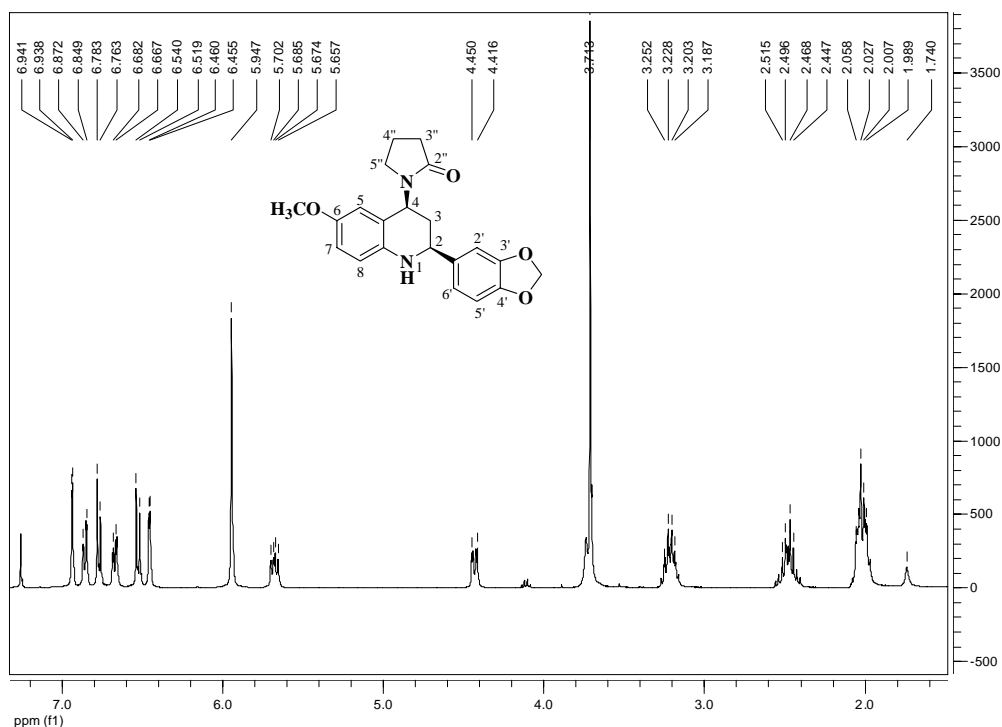
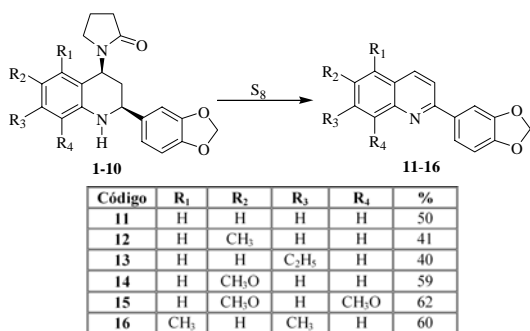


Figura 2. Espectro de ^1H RMN de la tetrahidroquinolina (**4**).

La transformación de las tetrahydroquinolinas (**1-10**) en los correspondientes sistemas quinolínicos (**11-16**), análogos del alcaloide dubamina se realizó usando azufre elemental a temperaturas superiores a los 200 °C (Esquema 3).



Esquema 3. Transformación de las tetrahydroquinolinas (**1-10**) a las quinolinas (**11-16**).

Las estructuras de las moléculas sintetizadas fueron confirmadas por diferentes técnicas espectroscópicas. Por ejemplo, el espectro de ¹H RMN de la quinolina (**14**) (Figura 3) muestra la desaparición de las señales características del sistema 2-oxopirrolidínico y de los protones en C-2, C-3 y C-4 del sistema tetrahydroquinolínico. Por otra parte, la aparición de dos dobletas en 8.02 y 8.06 ppm perteneciente a los protones en C-3 y C-4 del sistema aromático, confirman la transformación esperada.

Uno de los objetivos principales de esta investigación fue la preparación de compuestos con potencial bioactividad. Entre las áreas farmacológicas exploradas, se encuentran la actividad antimicótica y antibacteriana. Los hongos son seres vivos que están presentes en el aire, en el suelo y también en el tracto

intestinal. Usualmente no causan problemas ya que el sistema de defensa del organismo humano es capaz de controlarlos. Sin embargo, existe un gran número de personas con daños en su sistema inmune, para los cuales infecciones de este tipo ponen en riesgo su vida. Las pruebas de actividad antifúngica de las tetrahydroquinolinas y quinolinas sintetizadas contra algunos hongos patógenos se muestran en la Tabla 1.

Cod	Ca ¹	Ct ²	Cn ³	Afu ⁴	Aff ⁵	An ⁶
1	>250	>250	>250	>250	>250	>250
2	>250	>250	>250	>250	>250	>250
3	>250	>250	>250	>250	>250	>250
4	>250	>250	>250	>250	>250	>250
5	>250	>250	>250	>250	>250	>250
6	>250	>250	>250	>250	>250	>250
11	>250	>250	>250	>250	>250	>250
12	>250	>250	>250	>250	>250	>250
13	>250	>250	>250	>250	>250	>250
14	>250	>250	>250	>250	>250	>250
15	>250	>250	>250	>250	>250	>250
16	>250	>250	>250	>250	>250	>250

¹*Candida albicans*; ²*Candida tropicalis*; ³*Saccharomyces cerevisiae*; ⁴*Cryptococcus neoformans*; ⁵*Aspergillus fumigatus*; ⁶*Aspergillus flavus*.

Tabla 1. Actividad antifúngica de las (tetrahydro)quinolinas preparadas en valores de concentración mínima inhibitoria (MIC).

Los resultados presentados en la Tabla 1 muestran que los compuestos analizados no presentan una actividad antifúngica apreciable.

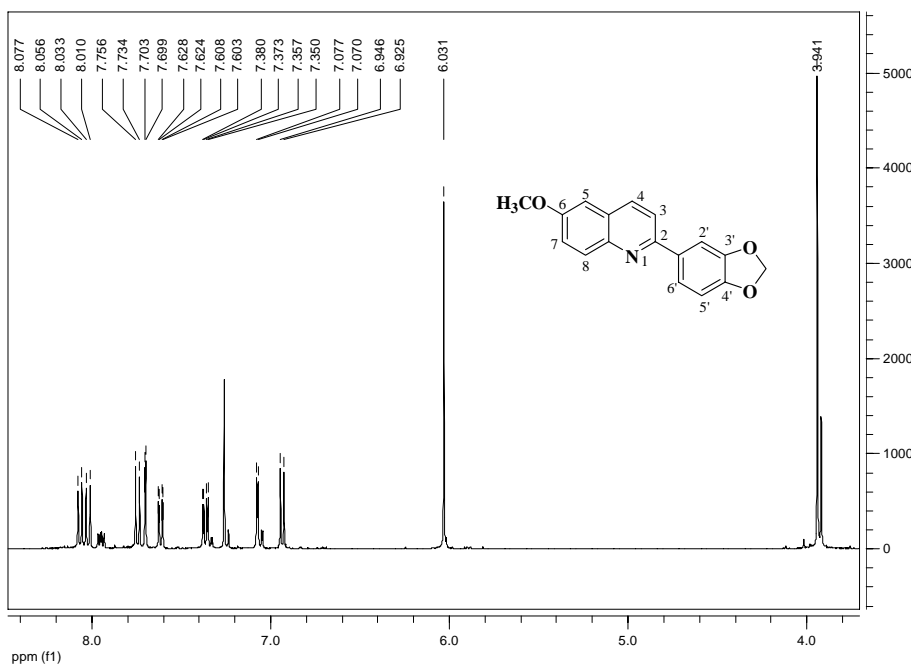


Figura 3. Espectro ¹H RMN de la quinolina (**14**).

La segunda área analizada fue la actividad biológica sobre algunas bacterias; el estudio fue realizado en 6 compuestos, cuya actividad fue evaluada frente a 4 especies de bacterias: *Bacillus subtilis*, *Echerichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureu*. Para determinar actividad antibacteriana preliminar, se utilizó el método de difusión en agar. La evaluación de la actividad se realizó midiendo en milímetros el halo de inhibición y comparándolos con un control (Estreptomocina) a 24 – 48 horas después de sembrado el cultivo (Tabla 2).

La mayoría de las moléculas analizadas presentaron actividad de inhibición frente a bacterias Gram (+) como bacterias Gram (-). Sin embargo, se observa que la actividad que presentan estos sistemas no aumenta de acuerdo a la concentración, esto puede deberse a que las moléculas no difundan en el agar de forma adecuada o a que estos compuestos no tengan actividad bactericida sino bacteriostática.

3. CONCLUSIONES

La reacción imino Diels-Alder multi-componente permitió generar fácilmente nuevos derivados tetrahydroquinolónicos 2-(1,3-dioxifenil) sustituidos (**1-10**) con rendimientos del 57-67%, últimos compuestos son transformados en los sistemas quinolónicos (**11-16**), derivados del alcaloide de origen natural dubamina con rendimientos del 40-62%, los cuales fueron analizados por diferentes técnicas, confirmando sus estructuras. La actividad antifúngica de las quinolinas contra los dermatofitos estudiados no fueron relevantes; sin embargo, los ensayos de actividad realizados sobre algunas bacterias muestran actividad de inhibición tanto para bacterias Gram (+) como bacterias Gram (-), lo que hace de estos compuestos atractivos blancos para el desarrollo de fármacos antibacterianos.

	Gram (+)				Gram (-)			
	<i>B. subtilis</i>		<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
Cantidad (µg)	100	400	100	400	100	400	100	400
Código								
11	+	+	+	+	-	+	-	-
12	+	+	+	++	-	+	-	+
13	+	+	+	+	-	-	-	+
14	+	+	+	+	+	+	-	-
15	+	+	+	++	+	+	-	+
16	+	+	+	+	-	+	+	+
Estreptomocina (35 µg)	+		+++		+		+	

+ = indica halo de inhibición de 6-7 milímetros.

++ = halo de inhibición mayor a 7 milímetros y hasta 12 milímetros.

+++ = halo de inhibición mayor a 12 milímetros.

- = no presenta halo de inhibición.

Tabla 2. Actividad biológica en bacterias de las quinolinas, orientada a estimar concentración mínima inhibitoria (MIC).

4. AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo se realizó gracias al auspicio de COLCIENCIAS (proyecto CENIVAM, contrato N° 432). CMMG agradece a COLCIENCIAS por la asignación de la beca para adelantar los estudios de doctorado.

5. BIBLIOGRAFÍA

[1] WATERMAN, P., Biochem. Syst. Ecol., 1975, 3,149-180.

[2] ALI, N.M.; MCKILLOP, A.; MITCHELL, M.B., REBEDO, R. and WALLBANK, P., Tetrahedron, 1992, 48, 8117-8126.

[3] SODERBER, B.C.; SHRIVER, J.A.; COOPER, S.H., PYNE and S., WITCHARD, H., Tetrahedron, 2003, 59, 8775-8791.

[4] ECHAVAREN, A.M.; STILLE, J.K., J. Am. Chem. Soc., 1987, 108, 5478-5486.

[5] KOUZNETSOV, V.V.; MORA, U., Lett. Org. Chem., 2006, 3, 699-702.