

## 2-oxa y 6-oxanortropanos: productos naturales, síntesis y actividades biológicas

Alejandro M. Roncero, Alberto Esteban, M.<sup>a</sup> Ángeles Castro y David Díez

**Resumen:** El esqueleto de tropano se encuentra presente en compuestos naturales como los alcaloides de solanáceas atropina o escopolamina; relacionado con este esqueleto está el de *nor*-tropano presente en calisteginas, alcaloides polihidroxilados aislados de los rizomas de plantas como *Calystegia sepium* o *Convolvulus arvensis* que presentan una importante actividad inhibidora de glicosidasas como  $\beta$ -glucosidasa y  $\alpha$ -galactosidasa entre otras. Estas enzimas están alteradas en diversas patologías relacionadas con el metabolismo de glúcidos como la enfermedad de Gaucher. Estas interesantes propiedades están haciendo que la síntesis de análogos oxigenados de *nor*-tropano esté despertando un gran interés. En esta publicación se recogen las últimas investigaciones sobre 2-oxa- y 6-oxa-nortropanos.

**Palabras clave:** Tropanos, calisteginas, oxa-nortropanos, alcaloides, glicosidasas.

**Abstract:** Tropane core is found in many natural compounds as Solanaceae alkaloids, atropine or scopolamine. In relation with this skeleton, *nor*-tropane core appears in calystegines, which are polyhydroxylated alkaloids isolated from rhizomes of plants as *Calystegia sepium* or *Convolvulus arvensis*. These compounds show an important glucosidase-inhibitory activity, inhibiting  $\beta$ -glucosidase and  $\alpha$ -galactosidase among others. These enzymes are altered in diverse metabolic pathologies as the Gaucher's disease. Synthesis of oxygenated analogues of these compounds are arising due to these pharmacological properties. In this review, 2-oxa- and 6-oxa-nortropanes last related researches are shown.

**Keywords:** Tropanes, calystegines, oxa-nortropanes, alkaloids, glycosidases.

### INTRODUCCIÓN

Entre la enorme diversidad de esqueletos carbonados presentes en la naturaleza, el sistema biciclo[3.2.1]octano es de especial importancia debido a su versatilidad y reactividad y a la actividad biológica de los compuestos que lo presentan.<sup>[1]</sup>

Entre ellos destacan los 8-azabicyclo[3.2.1]octanos como los alcaloides del tropano, cocaína, atropina y escopolamina (Figura 1).

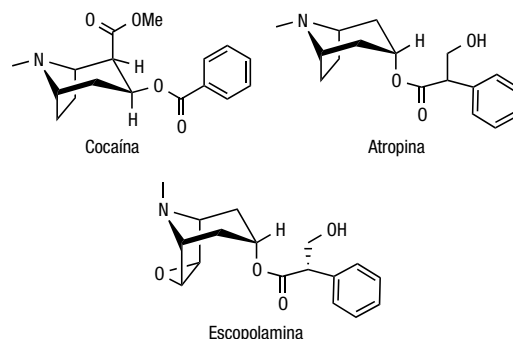
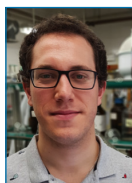


Figura 1. Alcaloides tropánicos



A. M. Roncero<sup>[a]</sup>



A. Esteban<sup>[a]</sup>



M. A. Castro<sup>[b]</sup>



D. Díez<sup>[a]</sup>

<sup>[a]</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas (Universidad de Salamanca), 37008 Salamanca (España).

<sup>[b]</sup> Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Área Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia (Universidad de Salamanca), 37007 Salamanca (España).

C-e: ddm@usal.es

Recibido: 17/10/2019. Aceptado 18/11/2019.

Los 8-azabicyclo[3.2.1]octanos son biciclos formados por la unión de un anillo de pirrolidina con un anillo de piperidina. Los alcaloides con el esqueleto tropano son todos ellos 8-azabicyclo[3.2.1]octanos con el nitrógeno metilado. Este tipo de alcaloides pueden dividirse en dos clases, los derivados de tropana como atropina y escopolamina, compuestos con actividad anticolinérgica, y derivados de ecgonina cuyo representante principal es la cocaína, una de las principales drogas de abuso y que forma parte del grupo de los anestésicos locales. Actualmente están comercializados más de 20 fármacos que contienen la subunidad tropano en su estructura y que se utilizan como midriáticos, antieméticos, antiespasmódicos, anestésicos y broncodilatadores.<sup>[2,3]</sup>

Relacionado con este esqueleto está el de *nor*-tropano presente en calisteginas (Figura 2), alcaloides polihidroxilados aislados de los rizomas de plantas como *Cabystegia sepium* o *Convolvulus arvensis* que presentan una importante actividad inhibitora de glicosidasas como  $\beta$ -glucosidasa y  $\alpha$ -galactosidasa entre otras.<sup>[4,5]</sup>

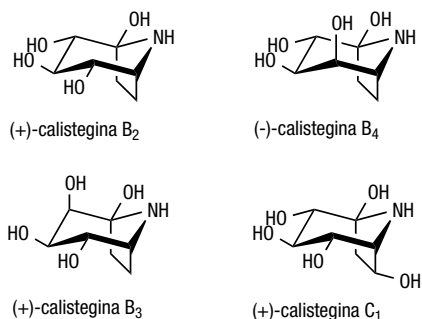


Figura 2. Estructura de algunas calisteginas naturales

Las glicosidasas son enzimas implicadas en numerosos procesos metabólicos que involucran a carbohidratos, por lo que los inhibidores selectivos de las mismas tienen interés como fármacos potenciales en el tratamiento de patologías como la diabetes, la enfermedad de Gaucher, el cáncer o enfermedades infecciosas.

Esta revisión quiere poner de manifiesto la importancia de dos subunidades estructurales análogas del esqueleto tropano, 6-oxa- y 2-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanos (Figura 3), que están adquiriendo últimamente una gran importancia no sólo como unidades para moléculas con actividad biológica sino como precursores de este tipo de moléculas.

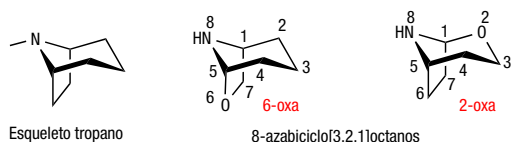
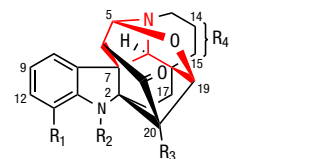


Figura 3. Esqueleto tropano y análogos 6-oxa y 2-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanos

## 2-OXATROPANOS

### Productos Naturales

Este tipo de subestructura es poco frecuente en la naturaleza, siendo los alcaloides del género *Kopsia* los que incluyen un mayor número de compuestos. Así del extracto etanólico de *K. teoi* se han aislado varios alcaloides con estructura de tipo caja como son las kopsinitarinas A-D (1-4), así como las mersinginas A y B (6 y 7),<sup>[6]</sup> posteriormente de la misma planta se aisló kopsinitarina E (5) (Figura 4).<sup>[7]</sup>



|                     | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>   |
|---------------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|
| Kopsinitarina A (1) | OMe            | COOMe          | OH              | $\Delta^{14}$    |
| Kopsinitarina B (2) | OMe            | H              | OH              | $\Delta^{14}$    |
| Kopsinitarina C (3) | OMe            | H              | OH              | 15- $\alpha$ -OH |
| Kopsinitarina D (4) | OMe            | COOMe          | OH              | 15- $\alpha$ -OH |
| Kopsinitarina E (5) | H              | COOMe          | H               |                  |
| Mersingina A (6)    | OMe            | H              | NH <sub>2</sub> | $\Delta^{14}$    |
| Mersingina B (7)    | OMe            | H              | NH <sub>2</sub> | 15- $\alpha$ -OH |
| (8)                 | OMe            | H              | NHCOMe          | 15- $\alpha$ -OH |

Figura 4. Derivados de 2-oxatropanos aislados de *Kopsia teoi*

Los propios autores que aislaron las mersinginas A y B (6 y 7), indican que podrían ser artefactos derivados de kopsinitarinas B y C (2 y 3),<sup>[8]</sup> cuyo método de aislamiento involucra el fraccionamiento mediante ácido diluido seguido de tratamiento con amoníaco concentrado. También se ha aislado otro artefacto como es el compuesto (8).

Diferentes alcaloides fueron aislados de un arbusto de Nueva Caledonia, denominado *Melodinus buxifolius* Baill, uno de ellos presenta la estructura que se muestra en la Figura 5 y que, como puede observarse, es una estructura parecida a las kopsinitarinas denominada buxomelina (9).<sup>[9]</sup>

Asimismo, de la esponja marina *Igernella notabilis* se han aislado dos alcaloides kimbasinas A y B (10 y 11), que incluyen en su estructura el mismo sistema bicíclico (Figura 5).<sup>[10]</sup>

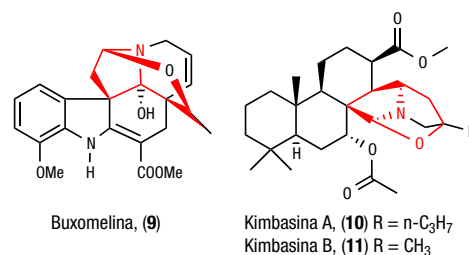


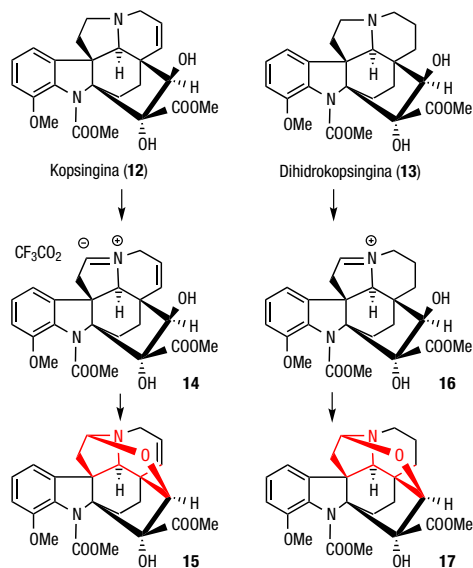
Figura 5. Derivados de 2-oxatropanos aislados de *M. buxifolius* y *I. notabilis*

### Síntesis del sistema 2-oxatropano

Hasta el momento no se conoce ninguna síntesis de un compuesto natural con esta subestructura, sin embargo, se han llevado a cabo numerosas síntesis del sistema 2-oxatropano mediante una variedad de métodos.

#### a) Oxidaciones

Entre los métodos de oxidación destaca la electrooxidación de productos naturales. La electrooxidación de kopsingina (12),<sup>[11]</sup> no da lugar a los correspondientes 2-oxatropanos, sin embargo, el tratamiento de la kopsingina mediante ácido meta-cloroperbenzoico y a continuación



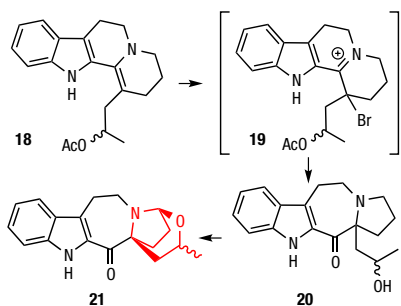
Esquema 1. Obtención del sistema 2-oxatropano mediante oxidaciones

con anhídrido trifluoroacético da lugar a un ión iminio, intermedio **14**, que cicla al correspondiente compuesto **15**, que posee la subestructura de 2-oxatropano (Esquema 1).<sup>[12]</sup> Cuando la kopsingina se hidrogena a la dihidrokopsingina (**13**) y se somete a electrooxidación da lugar al correspondiente ión iminio **16** que se transforma en el correspondiente compuesto cíclico **17**, que también presenta el sistema de 2-oxatropano (Esquema 1).<sup>[11]</sup>

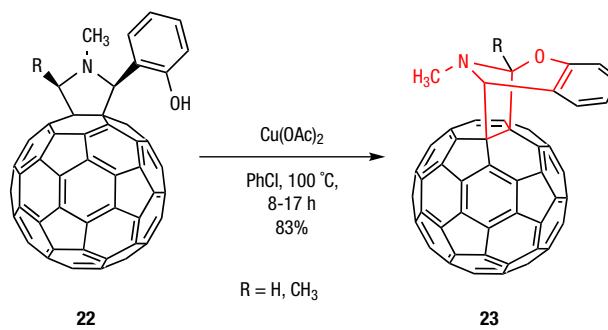
Laronze *et al.* tratan la indoloquinolizina **18** con un equivalente de bromo en THF seguido de una hidrólisis acuosa con hidróxido potásico dando lugar al compuesto **21** que contiene el sistema 2-oxatropano (Esquema 2).<sup>[13]</sup>

Recientemente Yang, Miao *et al.*, han descrito la reacción térmica de C60 con aldehídos aromáticos y aminas secundarias dando lugar a fuleropirrolidinas. Estas se hacen reaccionar con acetato de cobre (II) a 100 °C para que se produzca la ciclación del fenol sobre el carbono alfa de la pirrolidina, obteniéndose así la subestructura de 2-oxatropanos (Esquema 3).<sup>[14]</sup>

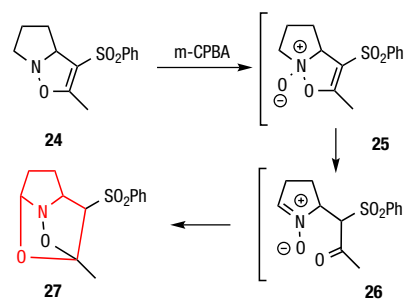
Padwa *et al.*, descubrieron que cuando se trata el compuesto **24** con ácido metacloroperbenzoico conduce al compuesto **27**, vía los intermedios que se muestran en el Esquema 4, obteniéndose el esqueleto de interés.<sup>[15]</sup>



Esquema 2. Obtención del sistema 2-oxatropano mediante el procedimiento del profesor Laronze



Esquema 3. Formación del esqueleto 2-oxatropano sobre C60



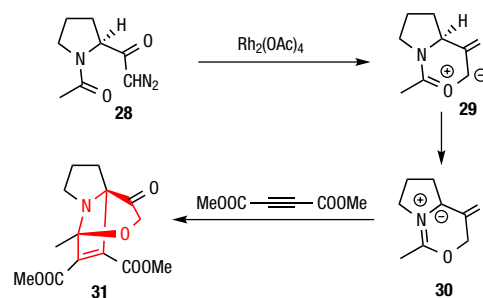
Esquema 4. Transformación de **24** a **27** obteniéndose el esqueleto 2-oxatropano

#### b) Cicloadiciones dipolares [3+2]

2-Oxatropanos han surgido como compuestos inesperados en los estudios de Padwa *et al.* sobre la transmutación de 1,3-dipolos.<sup>[16]</sup> Cuando la diazocetona **28**, reacciona con tetraacetato de rodio produce el correspondiente iluro de carbonilo **29** mediante ciclación intramolecular del cetocarbano en el oxígeno del grupo amida. La isomerización de **29** al iluro de azometino **30** seguido de la adición de dimetil acetilendicarboxilato (DMAD) da lugar al compuesto **31** que contiene el esqueleto de 2-oxatropano (Esquema 5).

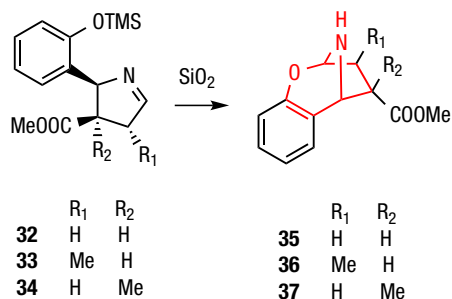
#### c) Ciclaciones con pirrolinas

Un método más lógico de obtención de este tipo de compuestos es la adición nucleofílica de un oxígeno sobre el doble enlace de una 1-pirrolina. En este sentido la des-



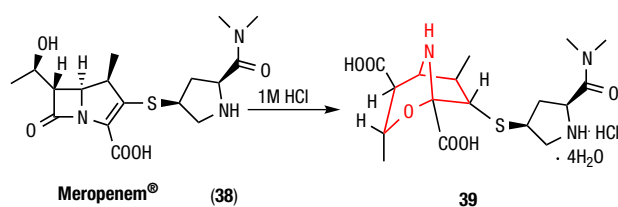
Esquema 5. Formación del esqueleto 2-oxatropano mediante cicloadiciones [3+2]

protección de un oxígeno en forma de sililderivado conduce al compuesto cíclico al reaccionar con la correspondiente pirrolina como se muestra en el Esquema 6.<sup>[17]</sup>



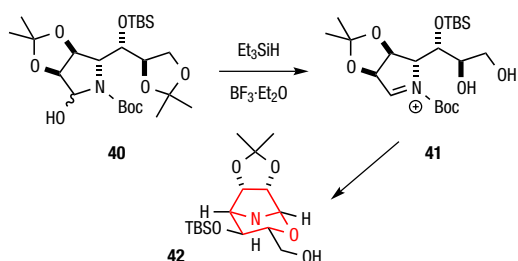
Esquema 6. Obtención del esqueleto de 2-oxatropano a partir de 1-pirrolina

Otro ejemplo es la cristalización de meropenem® (38), en una disolución de ácido clorhídrico 1M, que conduce al correspondiente 2-oxatropano (Esquema 7).<sup>[18]</sup>



Esquema 7. Formación del esqueleto 2-oxatropano a partir de meropenem®

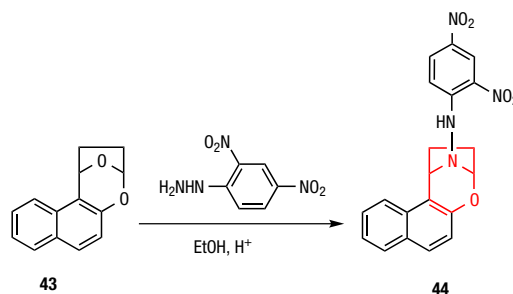
En la investigación de síntesis de pirrolidinas altamente funcionalizadas, cuando se trata el aminol 40 con hidruro de trietilsilano y trifluoruro de boro eterato produce el correspondiente ión pirrolinio que cicla al compuesto 2-oxatropano 42 (Esquema 8).<sup>[19]</sup>



Esquema 8. Transformación del aminol 40 en el esqueleto 2-oxatropano

#### d) Reacción de acetales

Los acetales son conocidos por producir fácilmente la forma estabilizada de los iones  $\alpha$ -alcoxi oxocarbonio. Con esta idea, Jonas y Forrest sintetizaron el sistema 2-oxatropano por reacción de un acetal con 2,4-dinitrofenilhidrazina en etanol acidificado (Esquema 9).<sup>[20]</sup>

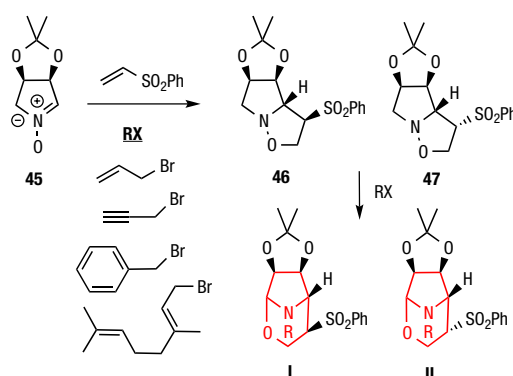


Esquema 9. Síntesis del sistema 2-oxatropano a partir de acetales

#### e) Reordenamientos

Recientemente nuestro grupo ha descrito una forma novedosa para la obtención de este tipo de compuestos.<sup>[21-23]</sup> La reacción de isoxazolidinas adecuadamente funcionalizadas con haluros alílicos y vinílicos o con Mo(CO)<sub>6</sub> da lugar a un reordenamiento que produce el esqueleto 2-oxatropano. Cuando la nitrona 45 se somete a una reacción de cicloadición dipolar [3+2] con vinilsulfona conduce a cuatro isoxazolidinas.<sup>[21]</sup> En un intento de romper el enlace nitrógeno-oxígeno con hexacarbonilmolibdeno se produce un reordenamiento para dar el esqueleto 2-oxatropano, únicamente con dos de las cuatro isoxazolidinas posibles.<sup>[22]</sup>

Cuando se hacen reaccionar las isoxazolidinas 46 y 47 con diferentes bromuros alílicos se produce el reordenamiento, dando lugar a diferentes 2-oxatropanos (Esquema 10) que dada la facilidad de ruptura del enlace aminal se transforman en diferentes pirrolidinas quirales con actividad biológica.<sup>[23]</sup>



Esquema 10. Formación de isoxazolidinas a partir de nitronas y posterior reordenamiento a oxazinas

El reordenamiento se puede explicar como una desprotonación con apertura de anillo seguido de ciclación sobre el correspondiente ion pirrolinio.<sup>[22]</sup>

## 6-OXATROPANOS

### Productos naturales

El sistema de 6-oxa-8-nortropano también es muy poco frecuente en la naturaleza. Hasta ahora se ha descrito en sólo tres metabolitos secundarios, y siempre formando parte de sistemas policíclicos más complejos como los que se muestran en la Figura 6.

Uno de ellos es solidalina (**48**), que fue aislado en la década de los años 70 del siglo xx de varias especies del género *Corydalis*<sup>[24,25]</sup> y para el que se ha postulado su interés como agente quimiopreventivo de cáncer al inhibir la activación del antígeno temprano del virus Epstein-Barr inducido por 12-*O*-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) en células Raji.<sup>[25]</sup> La estructura de este alcaloide minoritario fue confirmada por semisíntesis a partir del cloruro de palmitina, un alcaloide de tipo protoberberina, mediante la introducción de un grupo hidroximetilo por fotoadición de metanol,<sup>[26,27]</sup> como se comentará más adelante (subepígrafe varios).

La melohenina A (**49**), es otro alcaloide donde se puede identificar el sistema de 6-oxa-8-nortropano y que fue aislado de *Melodinus henryi*, planta apocinácea usada para tratar meningitis en China y Tailandia. Melohenina A (**49**) es un inusual alcaloide indólico octacíclico de 24 carbonos. No mostró actividad citotóxica frente a varias líneas celulares, encontrándose valores de  $IC_{50} > 40 \mu M$ .<sup>[28]</sup>

El compuesto más recientemente descrito que contiene el sistema de 6-oxa-8-nortropano es zamamifidina A (**50**), un nuevo alcaloide heptacíclico aislado de una esponja del género *Amphimedon* sp. recolectada en Okinawa. Este alcaloide mostró cierta actividad antibacteriana y antifúngica, pero no actividad citotóxica.<sup>[29]</sup>

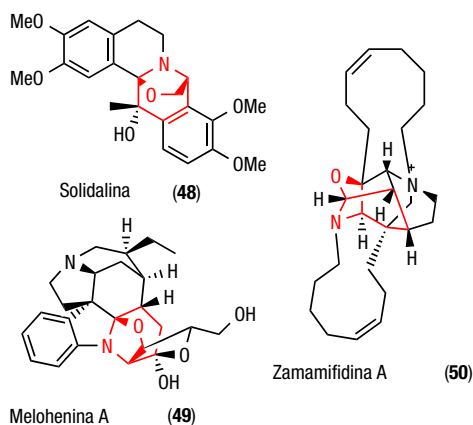


Figura 6. Compuestos naturales con sistema 6-oxatropánico

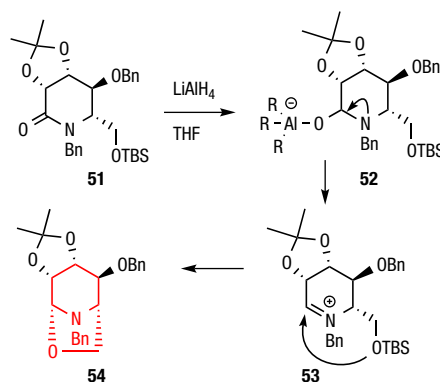
## SÍNTESIS DEL SISTEMA 6-OXATROPANO

### Reacción nucleófila

#### a) Mediante formación y captura de ión iminio cíclico

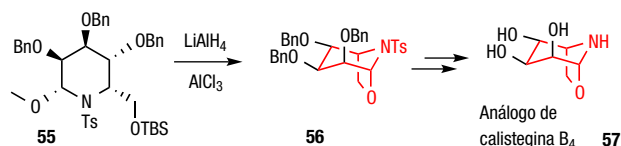
Este es el método más sencillo y directo de sintetizar el esqueleto oxatropánico. Se basa simplemente en generar una imina o un ión iminio *in situ* para después capturarlo con un hidroxilo convenientemente localizado en la molécula. Este proceso se puede realizar de diversas formas, algunas de las cuales se describen a continuación.

Ramsden *et al.*,<sup>[30]</sup> describen la transformación de la lactama **51** en la oxazolidina bicíclica **54** tras la reducción con  $LiAlH_4$  (Esquema 11).



Esquema 11. Mecanismo de formación y captura de iones iminio para formar 6-oxatropanos

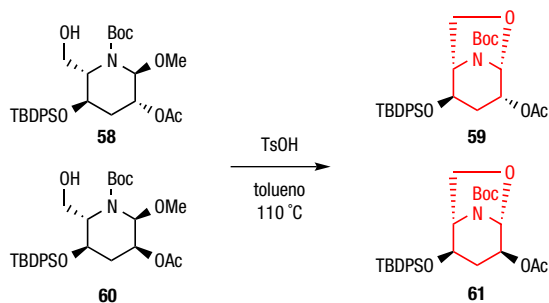
Koulocheri *et al.*, utilizan un procedimiento similar para la formación del análogo de calistegina **57** (Esquema 12).<sup>[31]</sup>



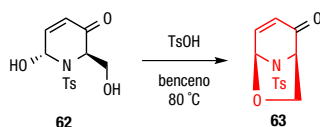
Esquema 12. Formación de un derivado de Calistegina B<sub>4</sub>

La formación de un ión iminio se puede llevar a cabo en medio ácido y posterior captura del mismo por el nucleófilo adecuado. Dondoni *et al.*,<sup>[32]</sup> realizan, mediante catálisis ácida, la transformación de los aza-azúcares **58** y **60** en los compuestos con estructura oxatropánica **59** y **61** (Esquema 13).

Más tarde, Ostrowski *et al.*, utilizan este procedimiento para obtener el análogo de iso-levoglucosenona **63** que posteriormente utilizan como intermedio para síntesis de iminoazúcares (Esquema 14).<sup>[33]</sup>

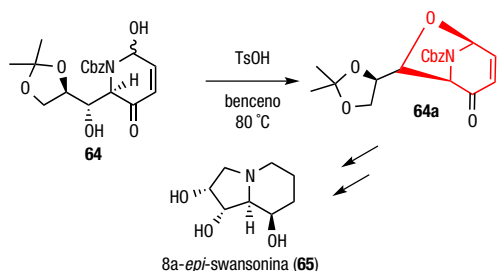


Esquema 13. Formación del bicyclo 6-oxatropánico por catálisis ácida



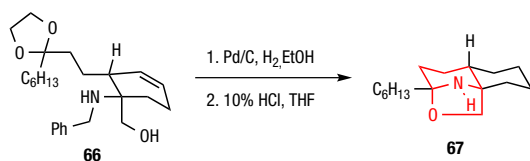
Esquema 14. Obtención de un análogo de iso-levoglucosena

En una de las síntesis de 8a-*epi*-swansonina (65), se utiliza esta metodología para una “protección” y posterior retirada de un hidroxilo de la molécula (Esquema 15).<sup>[34]</sup>



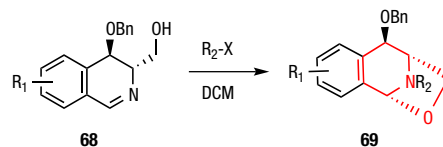
Esquema 15. Síntesis de 8a-*epi*-swansonina (65) a través de un intermedio oxatropánico

Otra variante es la formación de la sal de iminio *in situ*. Un aminoalcohol convenientemente funcionalizado se transforma en el bicyclo de interés vía hidrogenolisis del grupo bencilo y posterior desprotección del acetal para formar la sal de iminio, la cual es atacada por el alcohol formando la estructura oxatropánica correspondiente (Esquema 16).<sup>[35]</sup>



Esquema 16. Obtención de la estructura oxatropánica generando la sal de iminio *in situ*

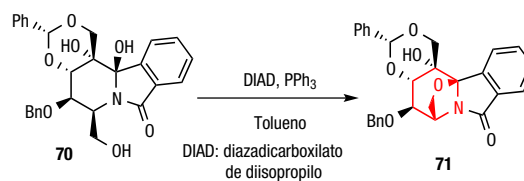
También se puede acceder al esqueleto oxatropánico desde una imina cíclica mediante la adición de un electrófilo con posterior ciclación intramolecular con un hidroxilo convenientemente localizado (Esquema 17).<sup>[36]</sup>



Esquema 17. Formación y captura de ión iminio

### b) Formación de éteres

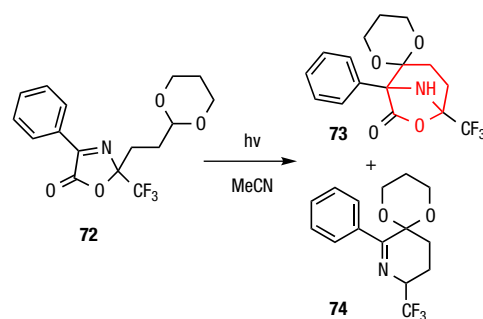
Chiara *et al.*,<sup>[37]</sup> generan el esqueleto bicíclico [3.2.1]octano mediante una reacción de Mitsunobu (Esquema 18).



Esquema 18. Formación del bicyclo en condiciones de Mitsunobu

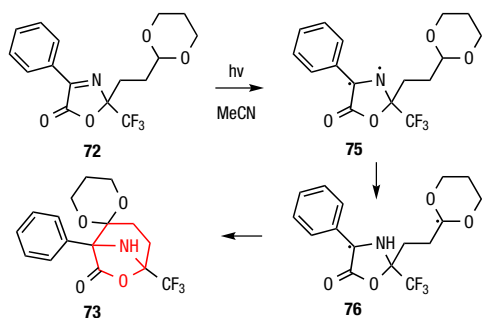
### Reacción fotoquímica

Lefebvre *et al.*,<sup>[38]</sup> sintetizan el esqueleto objetivo utilizando iminas cíclicas bajo condiciones fotoquímicas (Esquema 19).



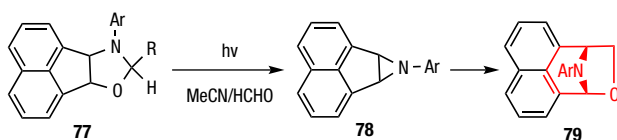
Esquema 19. Obtención de 6-oxanortropanos mediante una reacción fotoquímica

El mecanismo propuesto se basa en la ruptura homolítica del doble enlace imínico que posteriormente se reordena hacia el acetal buscando el radical más estable. La posterior ciclación intramolecular da como resultado el esqueleto oxatropánico (Esquema 20).



Esquema 20. Mecanismo de la reacción fotoquímica

Tsuge *et al.*,<sup>[39]</sup> consiguen la transformación del amina cíclico **77** en el biciclo oxatropánico **79** en condiciones fotoquímicas pasando a través de un intermedio tipo aziridina (Esquema 21).

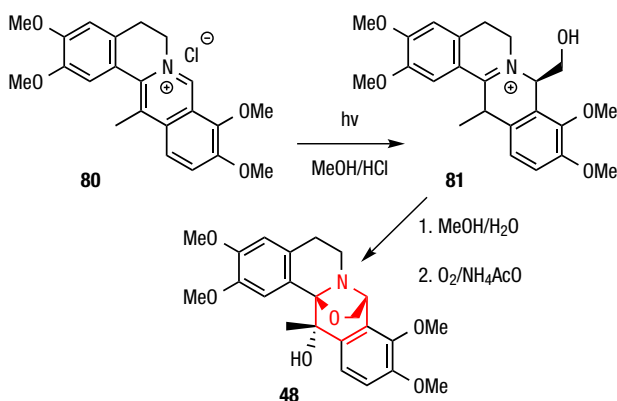


Esquema 21. Obtención del biciclo oxatropánico a través de un intermedio aziridínico

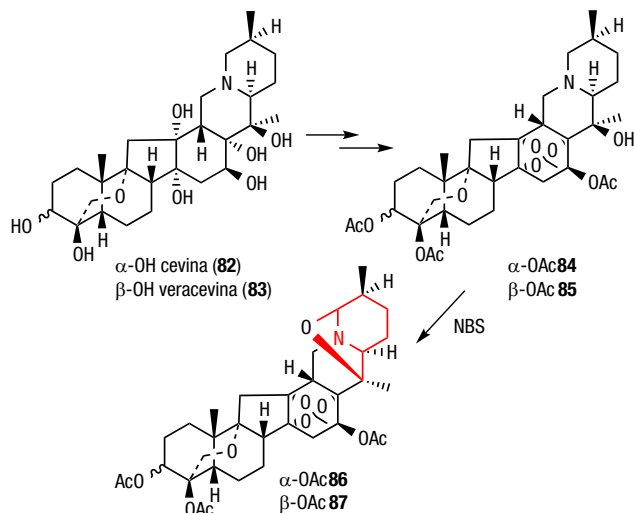
## Varios

Para la síntesis del compuesto natural solidalina (**48**), se utiliza una hidroximetilación fotoquímica para obtener el hidroxilo convenientemente localizado que, posteriormente, realizará el ataque nucleófilo al carbono del ión iminio (Esquema 22).<sup>[26,27]</sup>

La formación de este tipo de sistema bicíclico sirvió también para confirmar la estereoquímica de algunos alcaloides del género *Veratrum* como cevina y veracevina (**82** y **83**), después de oxidar los correspondientes ortoacetatos con NBS (Esquema 23).<sup>[40,41]</sup>



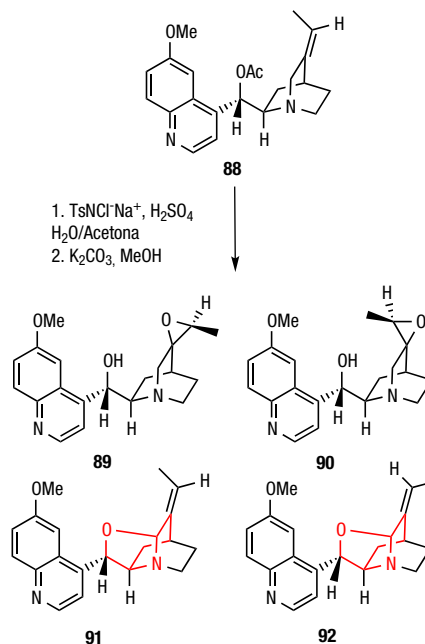
Esquema 22. Obtención de solidalina mediante hidroximetilación fotoquímica y posterior captura de la imina



Esquema 23. Oxidación de cevina (**82**) y veracevina (**83**)

## Desde quinidina

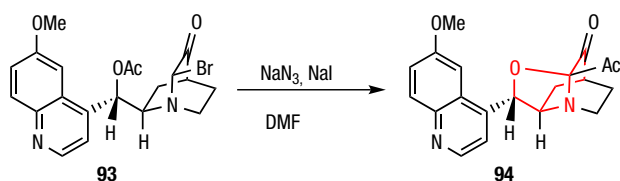
A partir del derivado de quinidina **88**, se consigue sintetizar el biciclo que nos ocupa además de otros compuestos (Esquema 24).<sup>[42]</sup>



Esquema 24. Síntesis del esqueleto 6-oxa-tropano a partir del derivado de quinidina **88**

Se intentó obtener el mismo biciclo a partir del compuesto **93** mediante una reacción con carbonato potásico en metanol para la desprotección del acetato y posterior ataque del OH sobre el Br, pero no funcionó. Sorpren-

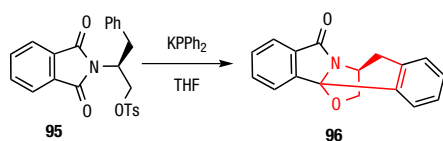
dentemente, la reacción con azida sódica e ioduro sódico si lo hizo, produciendo un reordenamiento del grupo acetilo (Esquema 25).<sup>[43]</sup>



Esquema 25. Tratamiento con azida sódica de **93**, para la formación del esqueleto oxatropánico en **94**

### Desde ftalimidas

Christoffers *et al.*, realizan un tratamiento con  $KPPh_2$  buscando una sustitución nucleófila de OTs y consiguen la ciclación obteniendo la estructura [3.2.1]octano (Esquema 26).<sup>[44]</sup>



Esquema 26. Obtención de la estructura [3.2.1]octano por Christoffers *et al.*

### Síntesis de análogos de calistegina

Aunque las calisteginas no presentan el sistema de 6-oxatropano, sí que han sido objeto de diversas investigaciones orientadas a obtener análogos con ese fragmento debido a sus interesantes propiedades biológicas como inhibidores de glicosidasas. En este sentido destacan los trabajos de García-Fernández *et al.*, del Instituto de Investigaciones Químicas de Sevilla, que obtienen análogos de calisteginas con esqueleto de 6-oxanortropano en los que el átomo de nitrógeno forma parte de un grupo urea o carbamato. Las estructuras generales de estos compuestos se muestran de la Figura 7.

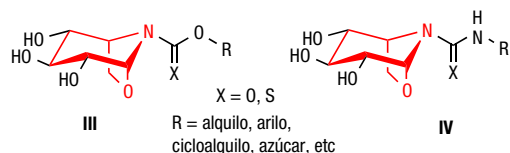
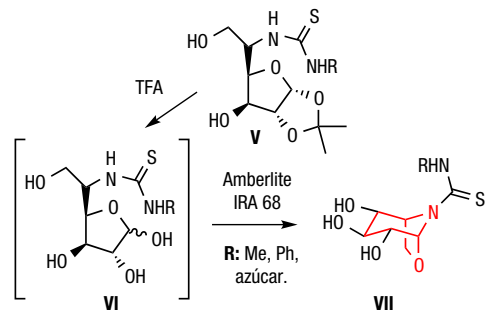


Figura 7. Estructura general de análogos de calisteginas sintetizados por García-Fernández *et al.*

García-Fernández *et al.*, transforman tioureidoazúcares en análogos de calisteginas mediante una reacción tándem de tautomerización-glicosilación (Esquema 27).<sup>[45-51]</sup>



Esquema 27. Formación de análogos de calisteginas a partir de tioureidoazúcares

En un trabajo posterior, consiguen sintetizar el esqueleto objetivo con el mismo procedimiento usando un carbamato, obteniendo el correspondiente derivado de calistegina sin sustitución en el nitrógeno.<sup>[52]</sup>

### ACTIVIDADES BIOLÓGICAS

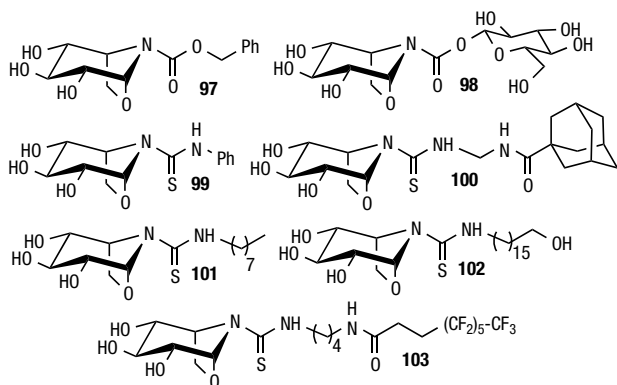
Son muy pocos los estudios que hacen referencia a actividades biológicas para los compuestos con un fragmento de 2-oxatropano en su estructura. La citotoxicidad de kopsinitarina D (**4**),<sup>[53]</sup> y kopsinitarina E (**5**),<sup>7</sup> fue evaluada frente a células KB tanto sensibles como resistentes a vincristina, no mostrando actividad apreciable. Kopsinitarina E (**5**), fue incluida también en un estudio de docking con posibles dianas de *Leishmania* sin resultados reseñables, a pesar de que otros alcaloides relacionados del género *Kopsia* sí mostraron resultados interesantes como potenciales leismanicidas.<sup>[54]</sup>

Actividad antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus* y modesta fitotoxicidad frente al sorgo silvestre (*Sorghum halepense*) han sido descritas para kimbasina A (**10**), que también mostró inhibición diferencial de la citotoxicidad en cepas de *E. coli* deficientes en reparar ADN.<sup>[10]</sup>

El fragmento de 6-oxatropano está más estudiado desde el punto de vista biológico debido a su similitud con calisteginas. Como se ha comentado, García-Fernández *et al.*, han sintetizado numerosos análogos, algunos de los cuales fueron más potentes y selectivos como inhibidores de glucosidasas que los compuestos naturales. El puente oxigenado parece fundamental para que interaccionen con  $\beta$ -glucosidasas, y de forma selectiva frente a  $\beta$ -glucosidasas bovina, y no con  $\alpha$ -glucosidasas.<sup>[52]</sup>

La potencia inhibidora estaba condicionada por la naturaleza del sustituyente exocíclico y la configuración de los grupos hidroxilo en el anillo de piperidina. Se sintetizaron análogos de calistegina B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> y B<sub>4</sub> a partir de las hexosas D-glucosa, D-manosa, D-galactosa y L-gulosa, observándose que, al igual que ocurría con los compuestos naturales, los análogos de calistegina B<sub>2</sub>, que tienen todos los sustituyentes hidroxilos ecuatoriales, fueron los más potentes como inhibidores de glucosidasa/galactosidasa de mamíferos. Además, un sustituyente lipófilo sobre el ni-





**Figura 8.** Ejemplos representativos de 6-oxanortropanos con buena actividad inhibitoria de glucosidasas

trógeno proporcionó mejores resultados de inhibición que sustituyentes hidrófilos (Figura 8).<sup>[47]</sup>

Estudios de rayos X del complejo resultante de la unión a una  $\beta$ -glucosidasa procedente de la bacteria hipertermófila *Thermotoga marítima* (TmGH1) con análogos de calistegina B<sub>2</sub>, que llevan cadenas alifáticas de hasta ocho carbonos sobre la tiourea, han puesto de manifiesto que estos compuestos, en el sitio activo, adoptan una conformación de silla para el anillo de piperidina con el puente oxigenado por debajo y la cadena alquílica dentro de un canal rico en aminoácidos hidrofóbicos.<sup>[49]</sup> Posteriormente, en base a estudios de docking y dinámica molecular, se han diseñado otros análogos con cadenas alquílicas largas con un nuevo grupo hidroxilo en el extremo que puede participar en uniones de puentes de hidrógeno adicionales en el receptor, encontrándose buenos inhibidores de  $\beta$ -glucosidasas con posible utilidad como chaperonas terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher. Estos compuestos fueron capaces de recuperar la actividad enzimática *in vitro* de la  $\beta$ -glucosidasa que frecuentemente se encuentra alterada en la enfermedad de Gaucher.<sup>[50]</sup> La disfunción mitocondrial también es frecuente en este tipo de patología y recientemente se han obtenido resultados sinérgicos prometedores *in vitro* con la combinación del análogo de 6-oxanortropano que presenta un radical adamantilo, que mejora la actividad glucocerebrosidasa, y el coenzima Q<sub>10</sub>, que mejora la actividad mitocondrial.<sup>[51]</sup>

Cadenas polifluoradas en el sustituyente sobre el nitrógeno complejados con  $\beta$ -ciclodextrina, parece que contribuyen a mejorar la actividad de chaperonas terapéuticas del fragmento glicomimético con una recuperación enzimática significativa en fibroblastos de pacientes con variantes neuropáticas de la enfermedad de Gaucher.<sup>[51]</sup>

## CONCLUSIONES

Los sistemas bicíclicos de 2-oxatropano y 6-oxatropano son análogos oxigenados del tropano aunque mucho menos frecuentes en la naturaleza. Mientras el tropano forma parte de numerosos alcaloides farmacológicamente activos

como atropina, escopolamina y calisteginas, el sistema de 2-oxatropano está presente en unos pocos alcaloides y el de 6-oxatropano únicamente en tres compuestos naturales. En ambos casos siempre están formando parte de sistemas policíclicos más complejos.

Estos sistemas bicíclicos se han sintetizado mediante cicloadiciones dipolares, adición nucleofílica de un oxígeno sobre el doble enlace de una 1-pirrolina o un ion iminio cíclico, reordenamiento de isoxazolidinas convenientemente funcionalizadas o a partir de tioureidoazúcares entre otros.

Los trabajos sobre 6-oxatropanos tienen un gran futuro debido a su similitud con las calisteginas, compuestos inhibidores de glucosidasas, y a su posible aplicación en patologías relacionadas con el metabolismo de glúcidos como la enfermedad de Gaucher. Los análogos más interesantes son los que presentan cadenas lipófilas sobre el nitrógeno, lo que abre una nueva línea de investigación en este campo.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Junta de Castilla y León, FEDER y MINECO (CTQ 2015-68175-R) y las becas FPU de AMR y AE.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] M. Passet, Y. Coquerel, J. Rodríguez, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 525-595.
- [2] G. Gryniewicz, M. Gadzikowska, *Pharmacol. Rep.*, **2008**, *60*, 439-463.
- [3] K. L. Kohnen-Johannsen y O. Kayser, *Molecules* **2019**, *24*, 796.
- [4] a) M.S. Pino-Gonzalez, N. Oña, A. Romero-Carrasco, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2012**, *12*, 1477-1484. b) A. Romera-Torres, R. Romero-González, J. L. Martínez-Vidal, A. Garrido-Frenich, *J. Chromatogr. A*, **2018**, *1564*, 1-15.
- [5] B. Dräger, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 211-223.
- [6] T.-S. Kam, K. Yoganathan, C. Wei, *J. Nat. Prod.*, **1996**, *59*, 1109-1112.
- [7] S.-H. Lim, K.-M. Sim, Z. Abdullah, O. Hiraku, M. Hayashi, K. Komiyama, T.-S. Kam, *J. Nat. Prod.*, **2007**, *70*, 1380-1383.
- [8] K. Yoganathan, W.-H. Wong, T.-S. Kam, *Nat. Prod. Lett.*, **1995**, *5*, 309-314.
- [9] A. Rabaron, M. Mehri, T. Sevenet, M. Plat, *Phytochemistry*, **1978**, *17*, 1452-1453.
- [10] J. H. Cardellina, R. L. Hendrickson, A. A. Stierle, G. E. Martin, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2347-2350.
- [11] T.-S. Kam, T.-M. Lim, G.-H. Tan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2001**, *1*, 1594-1604.
- [12] C. Kan-fan, J. C. Quirion, H. P. Husson, *Nat. Prod. Lett.*, **1993**, *3*, 291-298.
- [13] E. Noé, D. Séraphin, Q. Zhang, F. Djabaté, J. Héning, J.-Y. Laronze, J. Lévy, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5701-5704.
- [14] H.-T. Yang, Y.-C. Tan, J. Ge, H. Wu, J.-X. Li, Y. Yang, X.-Q. Sun, C.-B. Miao, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 11201-11209.

- [15] A. Padwa, D. N. Kline, J. Perumattam, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 913-916.
- [16] A. Padwa, D. C. Dean, L. Zhi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 593-601.
- [17] U. Kazunori, K. Shuji, T. Otohiko, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, 62, 808-815.
- [18] Y. Takeuchi, T. Inoue, M. Sunagawa, *J. Antibiot.*, **1993**, 46, 827-832.
- [19] F. Zanardi, L. Battistini, M. Nespi, G. Rassu, P. Spanu, M. Cornia, G. Casiraghi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 1167-1180.
- [20] J. Jonas, T. P. Forrest, *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 836-838.
- [21] M. Flores, P. García, N. M. Garrido, C. T. Nieto, P. Basabe, I. S. Marcos, F. Sanz-González, J. M. Goodman, D. Díez, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 23, 76-85.
- [22] M. Flores, P. García-García, N. M. Garrido, I. S. Marcos, F. Sanz, D. Díez, *RSC Advances*, **2012**, 2, 11040-11048, una nueva propuesta ha sido enviada recientemente a *Tetrahedron*, 2019, XXXX.
- [23] M. Flores, P. García-García, N. M. Garrido, I. S. Marcos, F. Sanz-González, D. Díez, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 7068-7075.
- [24] R. H. F. Manske, R. Rodrigo, H. L. Holland, D. W. Hughes, D. B. MacLean, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.*, **1978**, 56, 383-386.
- [25] C. Ito, M. Itoigawa, H. Tokuda, M. Kuchide, H. Nishino, H. Furukawa, *Planta Med.*, **2001**, 67, 473-475.
- [26] R. Suau, F. Nájera, R. Rico, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3575-3578.
- [27] R. Suau, F. Nájera, R. Rico, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 4019-4028.
- [28] T. Feng, X.-H. Cai, Y. Li, Y.-Y. Wang, Y.-P. Liu, M.-J. Xie, X.-D. Luo, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 4834-4837.
- [29] T. Kubota, Y. Kamijyo, A. Takahashi-Nakaguchi, J. Fromont, T. Gonoï, J. I. Kobayashi, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 610-612.
- [30] N. Ramsden, G. Fleet, S. Namgoong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1991**, 2, 1991-1993.
- [31] S. D. Koulocheri, E. N. Pitsinos, S. A. Haroutounian, *Synthesis*, **2002**, 1707-1710.
- [32] A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, P. Merino, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 854-856.
- [33] J. Ostrowski, H.-J. Altenbach, R. Wischnat, D. J. Brauer, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1104-1110.
- [34] J. Bi, V. K. Aggarwal, *Chem. Commun.*, **2008**, 120-122.
- [35] J.-H. Maeng, R. L. Funk, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 331-333.
- [36] A. K. Srivastava, M. Koh, S. B. Park, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 4905-4913.
- [37] J. L. Chiara, Á. García, G. Cristóbal-Lumbroso, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 4142-4151.
- [38] C. Lefebvre, C. Michelin, T. Martzel, V. Djou'ou Mvondo, V. Bulach, M. Abe, N. Hoffmann, *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, 1867-1875.
- [39] T. Otohiko, O. Koji, K. Noriyuki, *Chem. Lett.*, **1981**, 10, 1585-1588.
- [40] S. Kupchan, W. Johnson, S. Rajagopalan, *Tetrahedron*, **1959**, 7, 47-61.
- [41] S. Ito, J. Stothers, S. Kupchan, *Tetrahedron*, **1964**, 20, 913-928.
- [42] C. von Riesen, P. G. Jones, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Eur. J.*, **1996**, 2, 673-679.
- [43] P. Langer, J. Frackenpohl, H. M. Hoffmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, 1, 801-806.
- [44] J. Christoffers, *Helv. Chim. Acta*, **1998**, 81, 845-852.
- [45] J. M. G. Fernández, C. O. Mellet, J. Benito, J. Fuentes, *Synlett*, **1998**, 9, 316-318.
- [46] M. I. García-Moreno, J. M. Benito, C. Ortiz-Mellet, J. M. García-Fernández, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 7604-7614.
- [47] M. I. García-Moreno, C. Ortiz-Mellet, J. M. García-Fernández, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1803-1819.
- [48] M. I. García-Moreno, C. Ortiz-Mellet, J. M. García-Fernández, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7879-7884.
- [49] M. Aguilar, T. M. Gloster, M. I. García-Moreno, C. Ortiz Mellet, G. J. Davies, A. Llebaria, J. Casas, M. Egido-Gabás, J. M. García Fernández, *ChemBioChem*, **2008**, 9, 2612-2618.
- [50] P. Alfonso, V. Andreu, A. Pino-Angeles, A. A. Moya-García, M. I. García-Moreno, J. C. Rodríguez-Rey, F. Sánchez-Jiménez, M. Pocoví, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, P. Giraldo, *ChemBioChem*, **2013**, 14, 943-949.
- [51] M. I. García-Moreno, M. de la Mata, E. M. Sanchez-Fernandez, J. M. Benito, A. Díaz-Quintana, S. Fustero, E. Nanba, K. Higaki, J. A. Sanchez-Alcazar, J. M. García Fernandez, *J. Med. Chem.*, **2017**, 60, 1829-1842.
- [52] M. I. García-Moreno, J. M. Benito, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 7604-7614.
- [53] T.-S. Kam, G. Subramaniam, K.-M. Sim, K. Yoganathan, T. Koyano, M. Toyoshima, M.-C. Rho, M. Hayashi, K. Komiyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 2769-2772.
- [54] I. V. Ogungbe, J. D. Ng, W. N. Setzer, *Future Med. Chem.*, **2013**, 5, 1777-1799.
- [55] M. de la Mata, D. Cotán, M. Oropesa-Ávila, J. Garrido-Maraver, M. D. Cordero, M. Villanueva Paz, A. Delgado Pavón, E. Alcocer-Gómez, I. de Lavera, P. Ybot-González, A. Paula Zaderenko, C. Ortiz Mellet, J. M. G. Fernández, J. A. Sánchez-Alcazar, *Sci. Rep.*, **2015**, 5, 10903.