

# SINTESIS TOTAL DE PRODUCTOS NATURALES CON ACTIVIDAD ANTICANCERIGENA

Aguilera Márquez Janette del Rocío (1), Solorio Alvarado Cesar Rogelio, (2)

1 [Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [janette\\_marquez@hotmail.com](mailto:janette_marquez@hotmail.com)

2 [Departamento de Química, División de ciencia Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [csolorio@ugto.mx](mailto:csolorio@ugto.mx)

## Resumen

Las ningalinas, son alcaloides aromáticos naturales aislados en 1997 por Fenical y Kang de las ascidias marinas de género *Didemnum* sp. Específicamente, la única síntesis total conocida de la ningalina D fué elegantemente descrita en 2005 por el grupo de Boger utilizando 1,2,4,5-tetrazinas en reacciones de Diles-Alder. En este proyecto se llevó a cabo experimentalmente las reacciones de una nueva metodología propuesta para la obtención de la ningalina D, partiendo de 3,4-diisopropoxy-3-ciclobutano-1,2-diona, se logró la obtención de 3-(3,4-dimetoxifenil)-4-isopropoxiciclobut-3-eno-1,2-diona, producto intermediario en la ruta de síntesis propuesta, obteniéndose este compuesto con buenos resultados.

## Abstract

The ningalinas, are alkaloids natural aromatic isolated in 1997 by Fenical and Kang of the marine ascidians of genus *Didemnum* sp. Specifically, the only known total synthesis of the ningalina-D was elegantly described in 2005 by the group of Boger using 1,2,4,5-tetrazines in Diels- Alder reactions. This project was carried out experimentally the reactions of a proposed new methodology for obtaining ningalina D, starting from 3,4-diisopropoxy-3-cyclobutane-1,2-dione, is the obtaining 3-(3,4-dimetoxifenil)-4-isopropoxyciclobut-3-ene-1,2-dione intermediate product in the synthesis route proposed, obtaining this compound with good results.

## Palabras Clave

Ningalina; ciclobutendionas; actividad biológica; metodología; escalable

## INTRODUCCIÓN

La naturaleza nos proporciona una amplia variedad de compuestos, pero es importante mencionar que estos la mayoría de las veces se obtienen en muy pocas cantidades al procesar kilogramos de materia prima. Así, la síntesis total de los productos que la naturaleza nos brinda se convierte en una actividad de absoluta importancia, nos permite acceder a cualquier cantidad necesaria de compuesto es decir podemos escalar la síntesis y no estar restringidos a unos pocos miligramos

## Antecedentes

### Síntesis previas de las ningalinas

Las ningalinas A-D (IMAGEN 1 y 2), son alcaloides aromáticos naturales aislados en 1997 por Fenical<sup>[1]</sup> y Kang de las ascidias marinas de género *Didemnum* sp. Cerca del arrecife Ningaloo al oeste de Australia.

Las características a resaltar de las ningalinas son su núcleo pirrólico penta o tetra sustituidos, fusionado con anillos de benceno ricos en electrones. Un fragmento 3,4 dihidroxifenetilo unido al nitrógeno y la gran polaridad debida a los múltiples hidroxilos presentes.

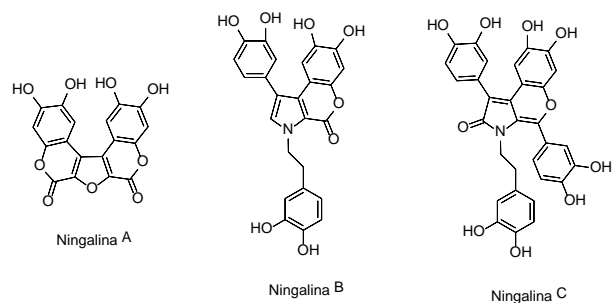


IMAGEN 1: Estructuras de las ningalinas A-C

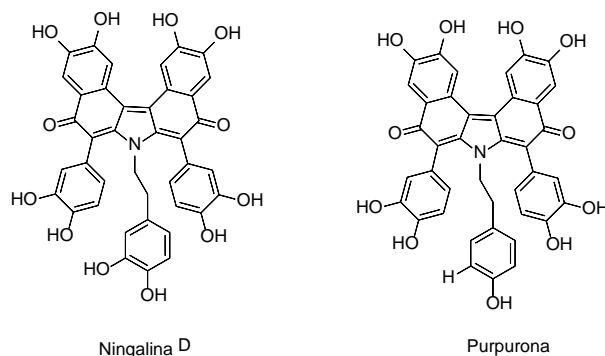


IMAGEN 2: Estructuras de las ningalina-D y purpurona

La ningalina D, es el producto natural más complejo de esta familia que además posee el fragmento bifenil-quinona metino incorporado al núcleo de pirrol totalmente oxidada.

A la fecha, las cuatro ningalinas A<sup>[1]</sup>, B<sup>[2,3]</sup>, C<sup>[4]</sup> y D<sup>[5]</sup> han sido sintetizadas. Específicamente, la única síntesis total conocida de la ningalina D fue elegantemente descrita en 2005 por el grupo de Boger<sup>[2]</sup> utilizando 1,2,4,5-tetrazinas en reacciones de Diles-Alder (DA)<sup>[6]</sup>. Esta síntesis tiene pasos clave como condensación doble de Dieckmann así como la decarboxilación iniciada por una transposición de Curtius. Dichos pasos clave carecen de eficiencia y sencillez operativa. Además la síntesis de los materiales de partida requieren reactivos costosos y por ende la escalabilidad del proceso es un cuestionable, ya que la síntesis se completó en escala < 15 mg.

## Importancia de las ningalinas.

En el curso del desarrollo total de la síntesis, se documentó que de los miembros del esqueleto base de la ningalina D<sup>[2,7,8]</sup> posee actividad re-sensibilizadora en las líneas celulares resistentes a diversas drogas tales como la vinblastina o doxorubicina, que contiene el fenotipo MDR (Resistentes a Multi-Drogas) sobreexpresado a través de la glicoproteína P (P-gp).

El único producto natural estrechamente relacionado con la ningalina D revelado hasta la fecha es purpurona<sup>[9]</sup> un inhibidor de la ATP-citrato liasa, cuyo nombre refleja el color púrpura de los productos naturales y las esponjas desde que ambos fueron aisladas (*Didemnum* sp. y *Iotrochota* sp., respectivamente).

### Ruta de síntesis

Para llevar a cabo la síntesis de la ningalina D y derivados, se seguirá la ruta de síntesis planteada en la IMAGEN 3.

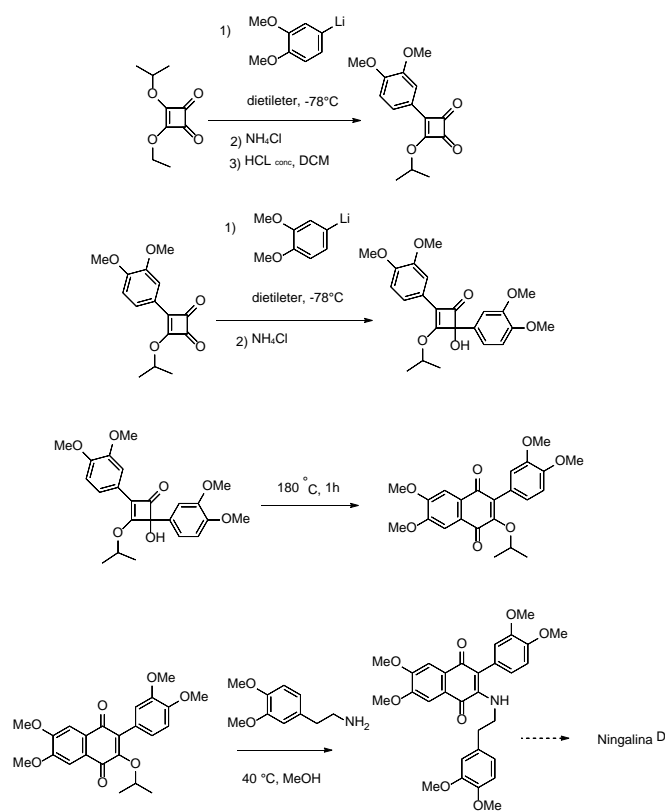


IMAGEN 3: ruta de síntesis para ningalina D y purpurona

### MATERIALES Y MÉTODOS

De acuerdo con la siguiente reacción IMAGEN 4, se preparo el compuesto 1 mediante un intercambio metal halógeno a  $-78^{\circ}\text{C}$  entre el compuesto de partida bromoveratrol y *n*-butillitio.

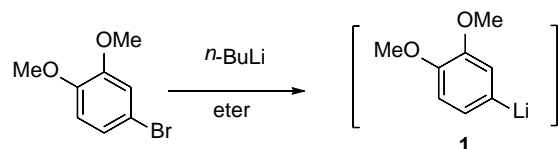


IMAGEN 4: reacción 1 entre bromoveratrol y *n*-butillitio

Para realizar esta reacción se empleo un matraz bola de una boca, seco y con atmosfera de nitrógeno, previamente sometido a pistola de calentamiento, se agregó 4-bromoveratrol totalmente seco (2.85g, 13.16mmol, 1.5 equiv), se disolvió en 10 mL de éter seco y se enfrió el sistema a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se adiciona lentamente *n*-butillitio 1.6M en Hexano (0.9 g, 1.36 mL, 14.48mmol, 1.5 equiv), manteniendo la temperatura a  $-78^{\circ}\text{C}$  por una hora. En otro matraz seco de una sola boca se prepara una solución de dietil éter anhidro 5mL de 3,4-diisopropoxi-3-ciclobuten-1,2-diona (1.74g, 8.7 mmol, 1 equiv) y se añade lentamente, se deja reaccionar por 30 minutos, obteniendo el compuesto 2, IMAGEN 5.

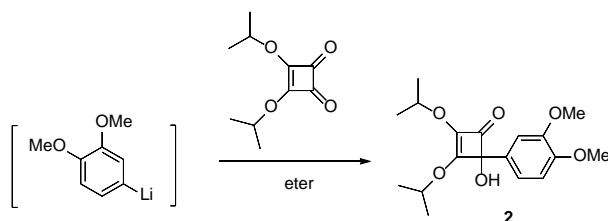


IMAGEN 5: reacción entre organolitio y ciclobuteno.

La reacción se transfirió a un matraz erlenmeyer y se adiciono una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se dejo en agitación durante 30 min a  $-78^{\circ}\text{C}$  y posteriormente hasta alcanzar temperatura ambiente.

Posteriormente se realizo una extracción con AcOEt, fue secado con  $\text{NaSO}_4$ , se concentro la fase orgánica y se disolvió en DCM, solución a la que se le añaden gotas de HCl conc. Y se deja en agitación. Así se obtuvo el producto de hidrólisis (3) IMAGEN 6.

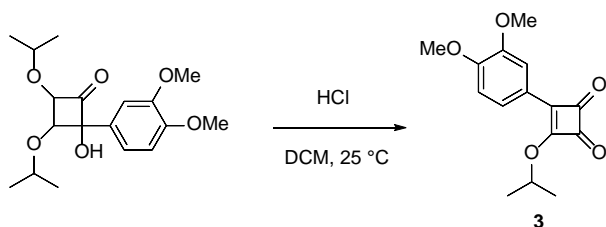


IMAGEN 6: Reacción de hidrólisis.

La reacción se neutraliza con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  y se procede a hacer extracción DCM/agua.

El producto es purificado en columna cromatografía de sílica gel con un gradiente de polaridad creciente AcOEt/hexano.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Siguiendo la metodología descrita se logra obtener 270 mg del compuesto 3-(3,4-dimetoxifenil)-4-isopropoxiciclobut-3-eno-1,2-diona, el cual es un producto intermedio en la ruta de síntesis descrita, este compuesto está listo para seguir con las reacciones planteadas para la obtención del producto natural.

Se comprueba la identidad del compuesto mediante TLC ya que se tiene un compuesto que sirve como control, comparando los  $R_f$  de los compuestos se observa que es el mismo.

## CONCLUSIONES

Partiendo de 3,4-diisopropoxy-3-ciclobutano-1,2-diona, y siguiendo la ruta sintética descrita, se obtiene el compuesto 3-(3,4-dimetoxifenil)-4-isopropoxiciclobut-3-eno-1,2-diona, en suficiente cantidad para continuar con las reacciones propuestas y obtener el compuesto natural (ningalina D) en una escala mayor a los 15 mg.

## AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a la Universidad de Guanajuato por abrir este tipo de programas, al Doctor Cesar Rogelio Solorio Alvarado mi asesor de este verano de investigación por darme la oportunidad de trabajar a su lado y transmitirme sus

conocimientos en este corto tiempo. A Yuvraj Satkar por ayudarme con este proyecto, por su paciencia y entusiasmo a pesar de las dificultades que se presentaron con el idioma. Gracias

## REFERENCIAS

- [1] Kang, H.; Fenical, W. J. *Org. Chem.* 1997, 62, 3254-3263.
- [2] Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Labroli, M. A.; Sehon, C. A.; Jin, Q. J. *Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 54-62
- [3] a) Iwao, M.; Takeuchi, T.; Fujikawa, N.; Fukuda, T.; Ishibashi, F. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4443-4446.
- b) Bullington, J. L.; Wolff, R.; Jackson, P. F. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 9439-9442.
- [4] a) Peschko, C.; Steglich, W. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 9477-9480. b) Namsa-aid, A.; Ruchirawat, S. *Org. Lett.* 2002, 4, 2633-2635.
- [5] Hamasaki, A.; Zimpleman, J.; Hwang, I.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10767-10777.
- [6] Boger, D. L. *Chem. Rev.* 1986, 86, 781-793
- [7] Tao, H.; Hwang, I.; Boger, D. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 5979-5981
- [8] Chou, T.-C.; Guan, Y.; Soenen, D. R.; Danishefsky, S. J.; Boger, D. L. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2005, 56, 379-390. 9
- [9] Chan, G. W.; Francis, T.; Thureen, D. R.; Offen, P. H.; Pierce, N. J.; Westley, J. W.; Johnson, R. K.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2544.