

Construir deconstruyendo: síntesis de alcaloides a partir de N-heterociclos

Fernando Sartillo-Piscil*

Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

* Dirección para correspondencia: fernando.sartillo@correo.buap.mx

Se puede decir, sin riesgo de equivocación, que la condición de la ciencia química (CQ) reposa sobre los hombros de la Síntesis Orgánica (SO); sí, en la compleja actividad científica que consiste en la construcción de moléculas orgánicas a partir de entidades químicas simples. Y, dicho sea de paso, se puede enfatizar que esta labor ha sido la responsable de que no solo la CQ se haya desarrollado hasta los niveles máximos de utilidad, sino que también permitió que otras ciencias relacionadas se hayan potenciado.

Y sin buscar tecnicismos complejos, podemos argumentar que muchas bases de la elevada disciplina intelectual que demanda la SO yacen en el libro titulado “The Logic of Chemical Synthesis” del galardonado Nobel James Elias Corey (Corey, 1995). Así es, con base en lo descrito en este fundamental libro, podemos llegar a pensar que, si lo entendemos, seremos capaces de hacer SO aplicando simplemente la lógica. Para nuestra desgracia (incluyéndome, obviamente), la lógica de un personaje del nivel de E. J. Corey es simplemente diferente (refiero al grado y no a la forma) para la gran mayoría de químicos que hacemos síntesis orgánica, especialmente cuando se trata de sintetizar moléculas complejas.

Pues bien, esperando no cometer el pecado de la trivialización de uno de los documentos más sagrados de la SO, me atrevo a decir que toda la lógica que debe existir en el diseño del análisis (retro)sintético se basa en el proceso químico de refuncionalización. Es decir, identificar el grupo funcional o fragmento estructural en cuestión y transformarlo en otro diferente. Veamos un ejemplo representativo (Figura 1). En la última parte de su síntesis total de la prostaglandina PGF_{2α} (Corey *et. al.*, 1970), lo que ocurre es una transformación (re-funcionalización) del grupo γ-lactona (resaltado en azul) a un grupo hidroxilo y uno olefínico a través de la aplicación de dos reacciones químicas: la reducción del grupo carbonilo de la lactona y una olefinación de Wittig (Figura 1). Evidentemente, ahora en retrospectiva y con más de 50 años desde que se publicó esta síntesis, podemos estar de acuerdo en que la re-funcionalización de 1 generaría “lógicamente” a PGF_{2α}; sin embargo, como todo un clásico en las ciencias (y ocurre en las artes también), debido a las leyes que obedecen las ideas innovadoras, estas no son fácilmente reconocidas en el momento de su aparición, tienen que pasar los años y con ellos los juicios ácidos de los que nos beneficiamos de ellas para que sean reconocidas en su plenitud.



E. J. Corey



Figura 1. Síntesis de la PGF_{2α} de Corey como ejemplo de refuncionalización.

Y no es que haya pasado de “moda” este tipo de análisis sintético; la gran mayoría de investigadores lo seguimos empleando cotidianamente. Más bien se ha ido profundizando a tal grado que ahora ya no se requiere de un grupo funcional para re-funcionalizarlo; es decir, ahora se puede funcionalizar una posición de una molécula que no estaba funcionalizada. Incluso se puede llevar a cabo la deconstrucción del esqueleto de una molécula y su reconstrucción en una nueva forma estructural, bajo un enfoque no “lógico”, el cual, no requiere identificar un grupo funcional preexistente dentro de la estructura molecular. A este tipo de análisis sintético “no lógico” comúnmente se le conoce como Edición Molecular (Ma *et al.*, 2024); y generalmente son los metales de transición o metales preciosos los que son capaces de activar (otro término utilizado para describir la funcionalización) enlaces no reactivos, tales como los enlaces C–H y C–C, para que posteriormente se reorganice el esqueleto molecular (Jurczyk *et al.*; 2022). Dicho en otras palabras, estos pares de átomos unidos y fuertemente pueden ser visualizados como grupos funcionales, al menos para el análisis sintético. Por tanto, no podemos negar que estamos entrando a un cambio paradigmático en el uso de elementos de análisis para la planeación de la síntesis de moléculas orgánicas. Sin embargo, como en la vida cotidiana misma, todo tiene un precio, y en este caso no solo es económico, sino también ecológico. Para llevar a cabo estas activaciones, normalmente se requiere de condiciones de reacción muy especiales, como disolventes anhidros, atmósferas inertes, pre-funcionalización de sustratos (empleo de grupos directores), entre otras operaciones químicas que inherentemente encarecen el proceso

químico y, por consecuencia, contaminan el medio ambiente a través del desecho de los residuos metálicos. En este sentido, no es exagerado decir que esta forma de hacer química es casi exclusiva de los laboratorios de investigación que poseen los recursos económicos y la infraestructura suficiente para conducir este tipo de proyectos de investigación, o sea, laboratorios del “primer mundo”. Y como el nuestro está muy lejos de aquellos, nos hemos obligado a aproximarnos a esta química bajo un enfoque completamente diferente, un enfoque rudimentario que se asemeja a lo artesanal, el cual evidentemente se aleja del uso de estos metales caros y tóxicos.

Con este ideal, en los últimos 12 años (López-Mendoza *et al.*, 2025), nuestro grupo de investigación ha desarrollado varias estrategias y tácticas sintéticas para la rápida y fácil funcionalización de enlaces C–H y C–C de *N*-heterociclos aplicadas en la síntesis de alcaloides biológicamente relevantes (Figura 2). Esta tecnología sintética se caracteriza por ser simple, económica y amigable con el medio ambiente, ya que al emplear como reactivos a la triada oxidante¹ de TEMPO, NaClO₂ y NaOCl, las reacciones se pueden llevar a cabo con disolventes no anhidros y en condiciones “open flask”, donde el único residuo metálico que se genera es cloruro de sodio (NaCl).

Entre los alcaloides más representativos que han sido sintetizados bajo este enfoque se encuentran algunos de origen natural como la piplaroxide, la cual, al ser sintetizada por primera vez fue posible asignar su configuración absoluta. Lo mismo ocurrió con la epoxipipermetistina. También, hemos sintetizado alcaloides no

naturales de importancia farmacéutica como la paroxetina, femoxetina y vesamicol.

Y recientemente, alcaloides indólicos de origen marino como la callylactama A, y a

un derivado indólico, entre muchos otros (Figura 2).

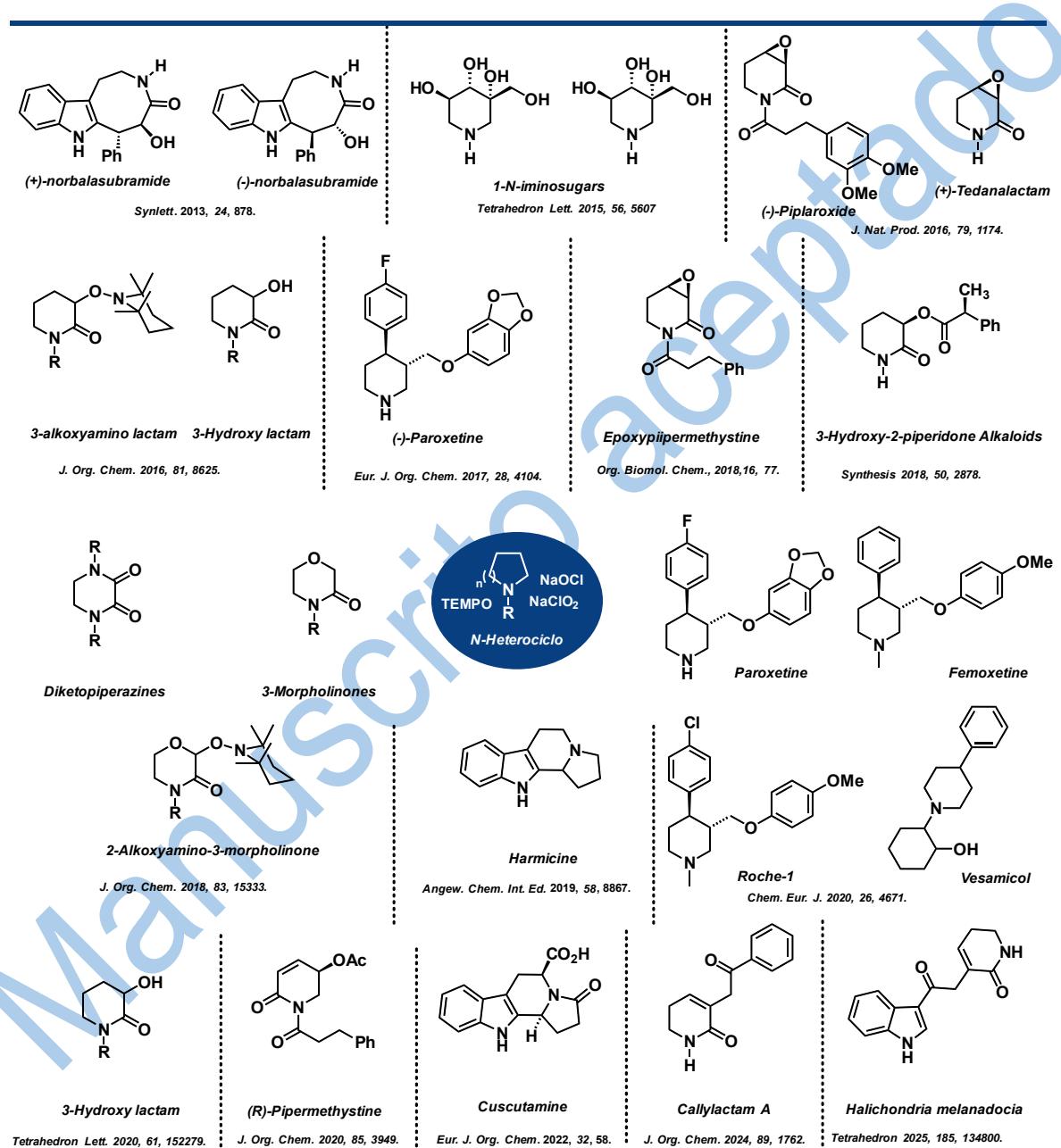


Figura 2. Funcionalizaciones selectivas de *N*-heterociclos en ausencia de metales de transición desarrolladas desde el 2013 en nuestro laboratorio.

Ahora, en retrospectiva, podemos establecer que esta forma simple de editar la estructura molecular de *N*-heterociclos inició con la invención de la reacción de doble C–H oxidación de las posiciones α y β de la piperidina (Osorio-Nieto *et. al.*, 2016) a su correspondiente 3-alcoxiamino lactama² y se expandió (Romero-Ibañez *et. al.*, 2019) hasta la deconstrucción/contracción del heterociclo a sus correspondiente 2-pirrolidinona³ (Figura 3). La manera en que se lleva a cabo esta transformación química se puede describir, en términos románticos, como el camino sinuoso de funcionalizaciones en cascada que inicia con la interacción afectiva entre la pareja complementaria de A y la piperidina, cuyo destino se conduce a través de la formación intermediarios inestables (B→C→D) que irremediablemente terminaran en la formación de la 2-pirrolidinona.

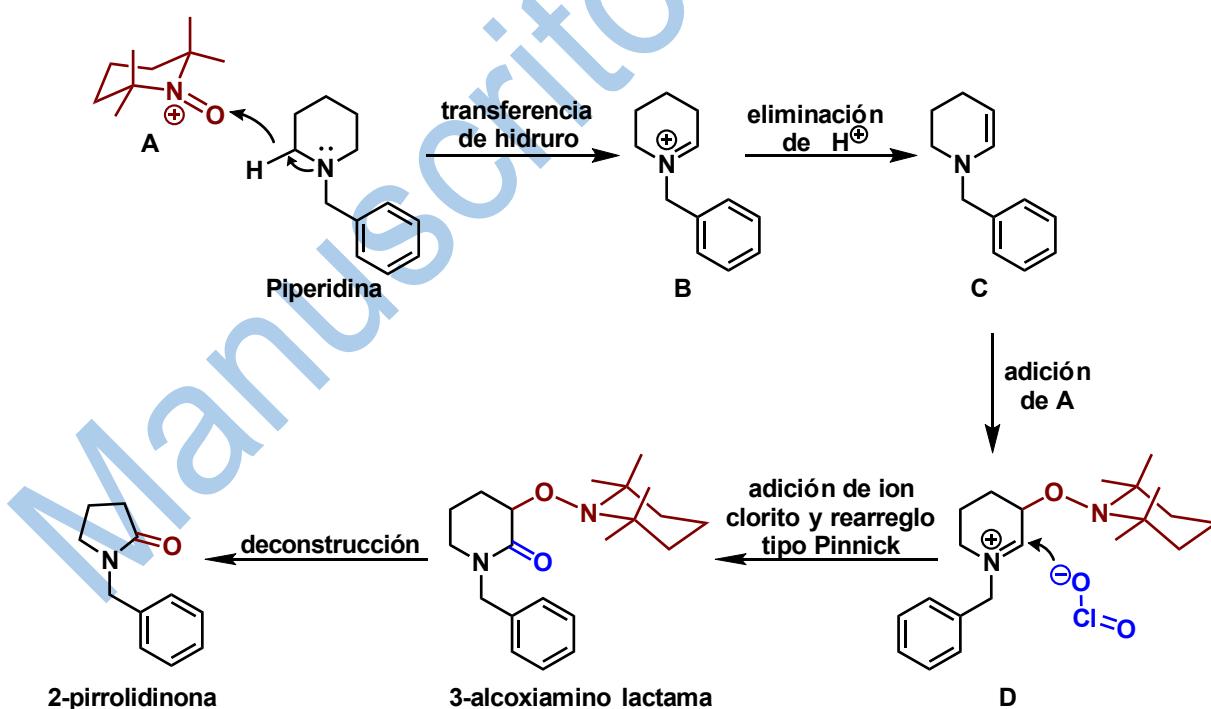
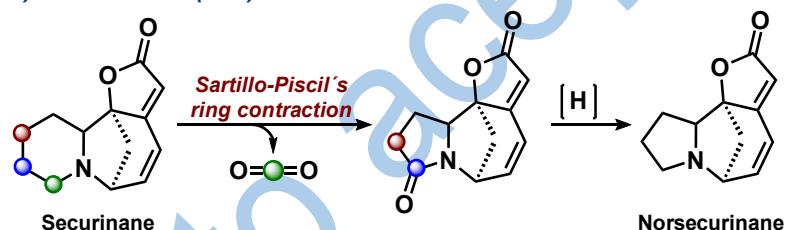


Figura 3. Edición molecular de piperidinas a 2-pirrolidinona

Esta secuencia ininterrumpida de reacciones, la cual alude al título del presente manuscrito, mostró su valía en la deconstrucción de la securinane a la norsecurinane desarrollada por el grupo de Han (Seoyoung *et al.*, 2024). Y, como reconocimiento a nuestra reacción química, el paso clave de la deconstrucción del anillo piperidínico fue denominado como la “Sartillo-Piscil's ring contraction”, ya que en sí es una operación global de contracción de un anillo de seis miembros a uno de cinco con la concomitante expulsión de CO₂ (Figura 4).⁴

Deconstrucción de (alio)securinane a (alio)norsecurinane

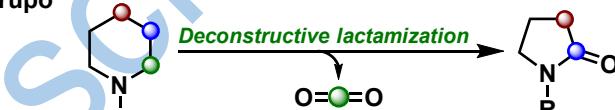
Han y su grupo



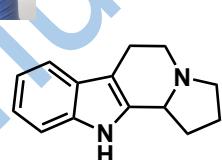
Front. Chem. 2024, 12, 1355636.

Lactamización deconstrutiva de Piperidines

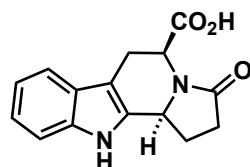
Sartillo-Piscil y su grupo



Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 8867.



Harmicine



Cuscutamine

Eur. J. Org. Chem. 2022, 32, 58.

Figura 4. Edición molecular en alcaloides piperidínicos usando nuestra lactamización deconstrutiva.

Se podría pensar que esta exagerada vanidad por resaltar nuestra reacción de deconstrucción está fundada, no solo en la inmediatez de su impacto, sino

también en su aplicabilidad en sistemas estructuralmente complejos. Pues en la edición selectiva sobre el sistema tetracíclico-fusionado del alcaloide securinane al norsecurinane de Han, y a la síntesis de la cuscutamina por nuestro grupo de investigación, los factores estéricos (volumen espacial de los sustituyentes) y de tensión angular no afectaron el desarrollo de la reacción misma. Lo cual sugiere que posee elementos intrínsecos que tienen las reacciones que pueden aspirar a volverse “reacciones clásicas”.

¿Pero cómo ocurre esta reacción?, es decir, ¿cuál es el mecanismo de reacción? Aquí una breve descripción (Figura 5). La reacción de deconstrucción de la piperidina ocurre cuando la 3-alcoxiamino lactama reacciona con un agente oxidante (m-CPBA) para generar a **E**, el cual se transforma inmediatamente en el intermediario **F**, y después de un rearreglo de Baeyer-Villiger genera a **G**, para que finalmente forme la 2-pirrolidinona después de expulsar CO₂. De acuerdo con cálculos computacionales, esta expulsión de CO₂ ocurre de manera concertada⁵ y es favorecida por un efecto entrópico (Romero-Ibañez *et al.*, 2019).

Un año después de nuestra publicación, el grupo de Bower reportó una contracción similar de ureas cíclicas de 7 miembros a sus correspondientes 2-pirrolidinonas, y su propuesta mecanística fue muy similar a la nuestra (Wang *et al.*, 2020).

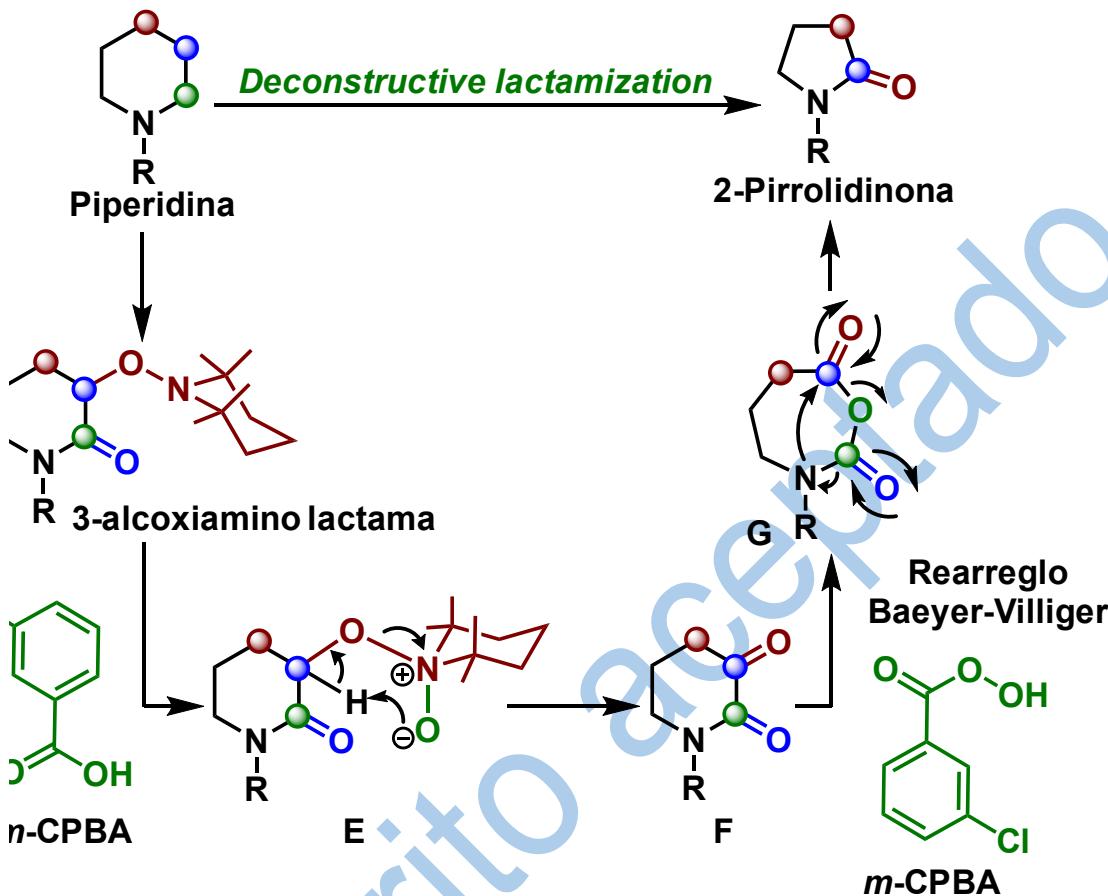


Figura 5. “Ring contraction” de 3-alcoxiamino lactama a 2-pirrolidinona.

A pesar de estas sólidas evidencias computacionales, no se debería descartar el mecanismo por etapas, especialmente si se trata de sistemas estructuralmente restringidos, como la securinane de Han y la cuscutamina nuestra; y mucho menos en contracciones de pirrolidinas a sus correspondientes β -lactamas. Estas últimas están siendo investigadas en nuestro laboratorio y próximamente serán divulgadas en una revista científica especializada. Sin embargo, podemos adelantar que este sistema es mucho más, no solo desafiante que las

deconstrucciones de piperidinas, sino que también es más relevante debido a que las β -lactamas son fragmentos estructurales fundamentales en muchos antibióticos naturales o sintéticos.

Y aunque nos queramos librar de las molestas “adjetivaciones y superlativaciones”, no se puede evitar remarcar que esta nueva manera de editar el sistema *N*-heterociclo, especialmente el piperidínico, bajo condiciones libres de metales de transición, empleando disolventes no anhidros y en atmósferas terrestres, representa una excelente alternativa a los métodos tradicionales mediados por metales de transición. Además, con esta manera “artesanal” de hacer síntesis orgánica nos aproximamos al inicio del quehacer de la síntesis orgánica misma, aquella que se hacía sin las condiciones y equipos sofisticados de reacción, aquella ciencia que se podría definir parafraseando un fragmento del poema del erudito escritor T. S. Eliot: “No nos cansaremos de explorar, porque al final de nuestra búsqueda, llegaremos al lugar donde todo empezó y lo conoceremos por primera vez” (Eliot, 1943).

Glosario

Alcaloide: los alcaloides son compuestos orgánicos de origen natural (aunque recientemente el término se ha extendido a los de origen sintético) que contienen en su estructura al menos un átomo de nitrógeno y, además, presentan algún efecto fisiológico.

Grupo director: grupo funcional que es adicionado a una molécula con la finalidad de que dirija una reacción química hacia una posición determinada en la molécula. Su uso es muy común en reacciones catalizadas por metales de transición.

Open flask: es un término en inglés que se utiliza para referirse a reacciones químicas que no requieren atmósfera inerte o condiciones anhidras.

Alcaloides indólicos: son aquellos alcaloides que presentan en su estructura el heterociclo indol.

Sistema cíclico: se refiere a una estructura molecular que contiene un anillo formado por átomos, los cuales, pueden ser únicamente carbono (carbociclo) o una mezcla de carbono con algún otro átomo (heterociclo).

Sistema cíclico-fusionado: se refiere a estructuras moleculares con dos o más ciclos interconectados entre sí.

Sistema tetracíclico-fusionado: se refiere a una estructura molecular con 4 ciclos fusionados.

Factores estéricos: se refiere a las fuerzas de repulsión entre las nubes electrónicas que afectan la conformación, la reactividad y la interacción de las moléculas debido a la disposición espacial de sus átomos.

Tensión angular: es la energía asociada a una molécula cuando los ángulos de enlace se desvían del ángulo ideal.

***m*-CPBA:** acrónimo en inglés para referirse al reactivo *meta-chloroperoxybenzoic acid*, el cual, es un agente oxidante utilizado como reactivo en la reacción de Baeyer-Villiger.

Notas

¹ La triada oxidante se refiere a la mezcla de reactivos, TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxi), NaClO₂ (clorito de sodio) e NaOCl (hipoclorito de sodio), los cuales, son reactivos económicos y estables bajo condiciones atmosféricas, por lo tanto, su manipulación no requiere de condiciones especiales.

² 3-Alcoxiaminolactama es el nombre genérico del producto que se forma durante la reacción de doble oxidación y cuya estructura se muestra en la figura 3.

³ 2-pirrolidinona es el nombre genérico del producto que se forma durante la reacción de deconstrucción/contracción y cuya estructura se muestra en la figura 3.

⁴ Como se muestra en la Figura 4, durante el proceso de deconstrucción (*Sartillo-Piscil's ring contraction*) uno de los átomos de carbono del anillo de piperidina (el átomo marcado en verde) se pierde en forma de dióxido de carbono (CO₂) y ya no forma parte del producto final. Globalmente, este proceso representa una contracción de un anillo de 6 átomos a uno de 5 átomos.

⁵ Una reacción concertada es aquella en donde todos los procesos de ruptura y formación de enlaces ocurren simultáneamente, en un solo paso y sin la formación de intermediarios.

Referencias

- Corey EJ and Xue-Min C (1995). *The Logic of Chemical Synthesis*. John Wiley & Sons.
- Corey EJ, Schaaf TK, Huber W *et al.* (1970). Total Synthesis of Prostaglandins F2 α and E2 as the Naturally Occuring Forms. *J. Am. Chem. Soc.* 92:397–398.
- Eliot TS (1943). *Four Quartets*. Harcourt.
- Jurczyk J, Woo J, Kim SF *et al.* (2022). Single-atom Logic for Heterocycle Editing. *Nat. Synth.* 1:352–364.
- López-Mendoza P, Meza-León RL and Sartillo-Piscil F (2025). The Art of Decoring Piperidine Scaffold into Alkaloid Precursors. *Tetrahedron* 178:134606.
- Ma C, Lindsley CW and Yu B (2024). Rational Molecular Editing: A New Paradigm in Drug Discovery. *J. Med. Chem.* 67:11459–11466.
- Osorio-Nieto U, Chamorro-Arenas D, Quintero L *et al.* (2016). Transition Metal-Free Selective Double sp³ C–H Oxidation of Cyclic Amines to 3-Alkoxyamine Lactams. *J. Org. Chem.* 81:8625–8632.

Romero-Ibañez J, Cruz-Gregorio S, Sandoval-Lira J *et al.* (2019). Transition-Metal-Free Deconstructive Lactamization of Piperidines. *Angew. Chem. Int. Ed.* 58:8867–8871.

Seoyoung K, Hee-Seung L and Sunkyu H (2024). Transformation of (allo) securinine to (allo) norsecurinine via a molecular editing strategy. *Front. Chem.* 12:1355636.

Wang GW, Sokolova OO, Young TA *et al.* (2020). Carbonylative C–C Bond Activation of Aminocyclopropanes Using a Temporary Directing Group Strategy. *J. Am. Chem. Soc.* 142:19006–19011.

Manuscrto aceptado