

Destacamos de la bibliografía científica...

Nuevas puertas se abren en la síntesis orgánica: Síntesis Total de (\pm)-Aspidofilina A



Flor de la planta *Kopsia singapurensis*, de la cual se ha extraído el alcaloide aspidofilina A. [Foto: Kwan Han, © www.NatureLoveYou.sg, reproducida con permiso]

La síntesis orgánica ha pasado por muchos cambios a lo largo de los últimos años y nuevos conceptos y reacciones se han incorporado a las armas de las que se dispone para la síntesis. En el año 2011 se ha reportado la síntesis de la aspidofilina A, un alcaloide furoindolina. Esta síntesis es de gran importancia porque valida la indolización interrumpida de Fischer

Juan Pablo Medina Jurado

No hay duda alguna de que la química orgánica juega un papel importante en la vida diaria de las personas. Una variedad de compuestos orgánicos, como los polímeros y los antibióticos, permiten que se entienda la vida como la vemos ahora. Cada uno de los productos orgánicos que se conocen hoy en día pueden obtenerse mediante alguna de las siguientes dos vías: la de la extracción de su fuente natural o mediante una ruta sintética a partir de otros componentes cuyo origen, generalmente, no es natural.

Se pueden distinguir dos tipos de síntesis: la síntesis total y la síntesis parcial. La historia de las rutas sintéticas comienza en el siglo XIX, en 1828, cuando Wöhler pudo obtener urea, $\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$ a partir de un compuesto inorgánico (cianato de amonio, NH_4CNO). Este hallazgo acabó con la teoría de que los compuestos orgánicos sólo podían obtenerse de seres vivos (Figura 1a). Posteriormente, en 1845, Kolbe pudo sintetizar ácido acético, CH_3COOH , a partir de carbono elemental (Figura 1b). Sin embargo, la más extraordinaria síntesis orgánica llevada a cabo en estos primeros años la realizó Emil Fischer (futuro receptor del Premio Nobel de Química) en 1890.¹

Fischer sintetizó (+)-glucosa (Figura 1c), lo que causó gran admiración debido a la complejidad de la molécula objetivo (compuesto que se desea sintetizar) y a la inclusión, por prime-

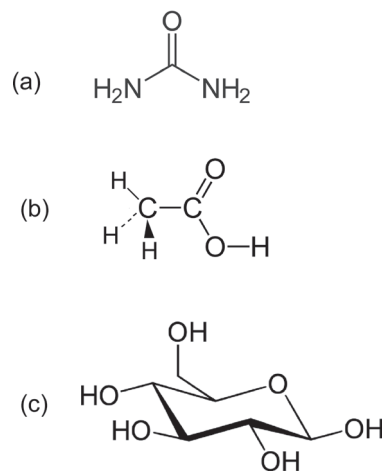


Figura 1. (a) Urea, (b) ácido acético y (c) glucosa. La importancia de estas primeras síntesis puede verse en el impacto que tienen dichas sustancias en nuestras vidas. La urea es uno de los fertilizantes más usados mundialmente. El ácido acético es el precursor más usado para fabricar poli(acetato de vinilo), componente de la cola blanca. Industrialmente, la glucosa es la fuente de partida para preparar vitamina C.

ra vez, de centros estereogénicos. En estos primeros años, se entendía por síntesis orgánica total aquel proceso sintético en el que la molécula objetivo podía ser obtenida a partir de sustancias inorgánicas.¹

Ya en el siglo XX, gracias al uso y conocimiento del análisis conformacional, así como por la aplicación de las reac-

* Juan Pablo es Bachiller en Ingeniería Química y trabaja en la empresa Erival Trading S.A.C. Fue medalla de oro en la Olimpiada Iberoamericana de Química de 2005. Actualmente realiza la maestría de Química en la PUCP. (e-mail: jpmedina@pucp.pe)

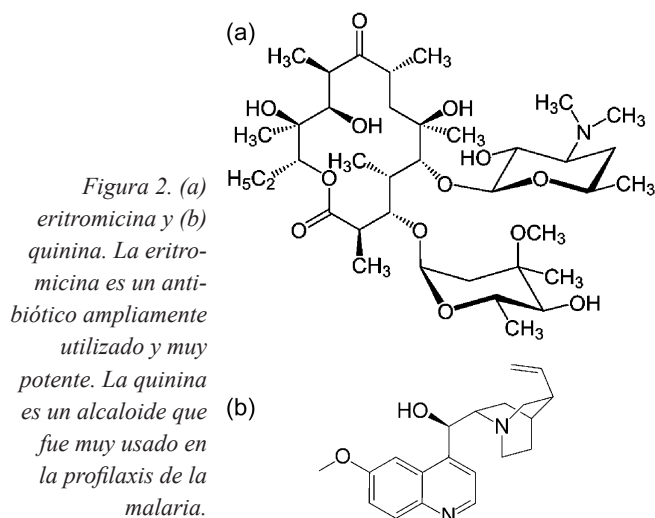
ciones pericíclicas y los avances en el conocimiento de la química de los carbenos y radicales, se han descubierto nuevas maneras para la formación y ruptura de enlaces.¹ Actualmente, se acepta como síntesis total a cualquier proceso sintético donde la molécula objetivo se prepara a partir de compuestos más simples que, o bien son comerciales, o tienen una síntesis total conocida. De forma similar, aquel proceso sintético donde el compuesto de partida es un producto natural se conoce como síntesis parcial. Estos procesos son muy importantes, ya que muchas veces no es necesario ni práctico realizar una síntesis total. Un ejemplo de este tipo de síntesis es la de hormonas esteroideas o corticoides a partir de colesterol.²

Esta nueva forma de comprender los procesos sintéticos se ha logrado gracias a la contribución de los premios Nobel de Química Robert B. Woodward (premio Nobel en 1965) y Elias J. Corey (premio Nobel en 1990). Woodward elevó la síntesis orgánica al nivel de arte fino, gracias a su razonamiento mecánico y control estereoquímico, y logró sintetizar estructuras de complejidad sin precedentes. Entre sus mayores logros tenemos la síntesis de reserpina, vitamina B12, eritromicina y quinina (Figura 2). Corey por su parte, introdujo la teoría del análisis retrosintético, nuevos métodos de síntesis, el conocimiento de síntesis asimétrica y propuestas mecanísticas.¹

Sólo una pequeña parte de los compuestos orgánicos ha sido preparada o estudiada a partir de procesos de síntesis, sea total o parcial. Estas rutas sintéticas buscan realizar la obtención del producto objetivo con la menor cantidad de pasos y con la mayor eficiencia posible. Cada uno de estos pasos debe ser de máxima simplicidad siempre que sea posible, y debe tener caminos alternativos por si en la parte experimental se presentara algún problema, además de buscar que cada una de las etapas no presente demasiadas reacciones competitivas.²

Actualmente, una de las ramas de la síntesis orgánica de mayor importancia es la de los alcaloides y antibióticos, debido a su interés terapéutico. El término alcaloide, acuñado por Wilhelm Meissner en 1818, se aplicó a aquellos compuestos de origen vegetal con propiedades alcalinas. A pesar de no haber una definición exacta, se puede entender a un alcaloide como un compuesto orgánico de origen natural, nitrogenado y de carácter medianamente básico, con propiedades farmacológicas importantes a dosis bajas. Los alcaloides están presentes en todos los órganos de las plantas, como hojas (cocaína, nicotina), flores (atropina), frutos (alcaloides del opio, conina), semillas (piperina), corteza (quinina) o raíz (emetina).³

Se han observado alrededor de 12 000 productos de esta clase de compuestos, que se encuentran principalmente en las plantas angiospermas, sobre todo en las familias apocynaceae, loganiaceae y rubiaceae. Aunque su función aún no se ha determinado, se cree que está relacionada con el transporte de nitrógeno o de ácidos orgánicos, como producto de desecho o



almacenamiento de nitrógeno, o como protección, al encontrarse en las zonas periféricas de los órganos de las plantas.^{3,4}

Un tipo de alcaloide son aquellas sustancias que presentan el grupo indol en su interior. Estos han generado interés por las propiedades alucinógenas encontradas en el LSD o la actividad sedante de la reserpina, entre otras.³

Dentro de este grupo de alcaloides se podría clasificar también la aspidofilina A, que contiene un complejo furoindolina. La aspidofilina A fue aislada en 2007 por el grupo de Kam y colaboradores a partir de la corteza del tallo de la planta *Kopsia singapurensis*.⁵ Su importancia radica en el hecho de que se observó que este alcaloide podía revertir la resistencia a fármacos en las células KB fármaco-resistentes.

La estructura de la aspidofilina A presenta muchos desafíos para la síntesis orgánica, como el patrón tricíclico furoindolina o el puente bicíclico. Sin embargo, este año investigadores del Departamento de Química y Bioquímica de la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA) han reportado con éxito la síntesis total de la (\pm)-Aspidofilina A (Figura 3).⁶

El paso clave en la síntesis es la indolización interrumpida de Fischer, una reacción de reordenamiento/ciclación que procede vía aceleración de carga. A partir de esto se pudo identificar los precursores necesarios para la síntesis. Sin embargo, la última etapa de la síntesis, que correspondía a la indolización interrumpida, falló en la formación del producto deseado. Es por esto que se recurrió a preparar un sustrato más rígido, el cual permitió la formación exitosa de la aspidofilina A. En resumen, la síntesis total de la aspidofilina A comienza con un aducto de la reacción de Diels-Alder, e incluye, además, una ciclación de Heck⁷ y, como paso último, la indolización interrumpida.

2. Clayden J., Greeves N., Warren S., Wothers P., *Organic Chemistry*, Oxford University Press: New York, 2001. (📄)
 3. Arango G., *Alcaloides y Compuestos Nitrogenados*, Universidad de Antioquia, Medellín, 2008. 1–84. (📄)

4. Loyola V., y col. *Rev. Soc. Quím. Méx.*, **2004**, 48, 67 – 94. (📄)
 5. Kam, T.-S., “Alkaloids from Malaysian Flora” in “Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives”, S. W. Pelletier (Ed.), Pergamon, Amsterdam, 1999, Volume 14, Chapter 2, pp. 285-435. (📄)
 6. Zu L. y col., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 8877 – 8879.
 7. En el número anterior de la Revista Química PUCP se analizaron las ciclaciones de Heck. Recomendamos su consulta al lector interesado: Arismendi, G., *Rev. Quím. PUCP*, **2010**, 24, 17-21. (📄)

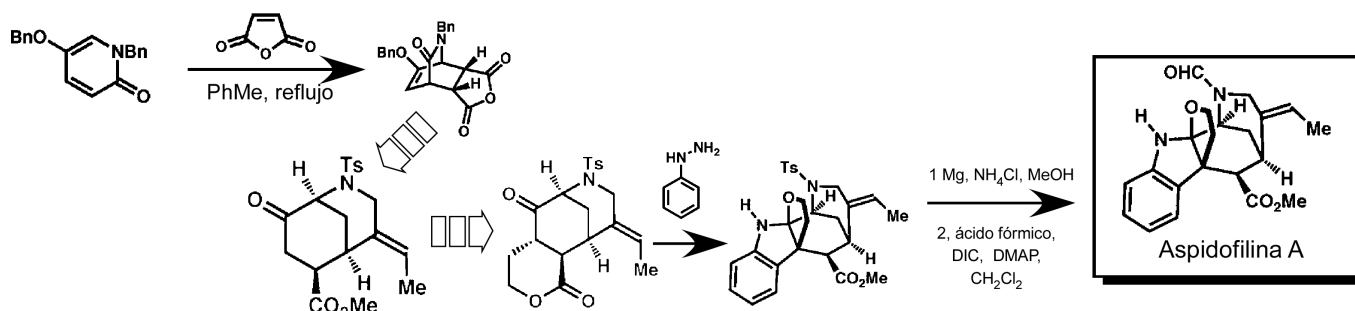


Figura 3. *Diferentes pasos de la síntesis total de la aspidofilina A. Las flechas rayadas indican que el proceso implica numerosos pasos. (Adapted with permission from J. Am. Chem. Soc., 2011, 133, 8877-9. © (2011) American Chemical Society)*

Este trabajo es importante porque valida el enfoque de la indolización interrumpida de Fischer, la cual permite sintetizar productos naturales que contienen grupos indol intrincados. Esto se puede aprovechar en futuras rutas sintéticas que permitan obtener y estudiar alcaloides con grupos indol.

No cabe duda de que esta última es una razón suficientemente importante para que este artículo haya sido uno de los más descargados durante el año 2011 de la prestigiosa revista de la Sociedad Americana de Química (*Journal of the American Chemical Society*).

Bibliografía esencial

Nicolaou K., Vourloumis D., Winssinger N., Baran P. "The Art and Science of Total Synthesis", *Angew. Chem. Int.*, **2000**, *39*, 44-122. (☐)

Zu L., Boal B., Garg, N., "Total Synthesis of (±) – Aspidophylline A", *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 8877 – 8879. (☐)

De la Biblioteca de la PUCP quizás pueda interesarle:

Southon, I.W., Buckingham, J. (eds.), *Dictionary of alkaloids*, Londres: Chapman and Hall, 1989.

¿Al fin nanopartículas de óxido de hierro estables en el cuerpo humano?

Actualmente, es posible obtener nanopartículas de óxido de hierro solubles en agua y estables en entornos biológicos por medio de la descomposición térmica a altas temperaturas y el intercambio de ligandos. Este método permite un control óptimo de la distribución de tamaño para obtener nanopartículas monodispersas y con superficie apta para funcionalizar, lo cual es fundamental en aplicaciones biológicas.

Katherinne Isabel Requejo-Roque*

Las nanopartículas son partículas con tamaño comprendido entre 1 y 100 nm, al menos en una dimensión. Pueden prepararse nanopartículas casi de cualquier material (metales, óxidos metálicos, semiconductores y polímeros). Según el método de síntesis se obtienen nanopartículas de diversa composición, forma, tamaño y distribución de tamaño. Estos aspectos influyen en las propiedades ópticas, catalíticas, electrónicas o magnéticas de estos materiales, siendo distintas de las que poseen sus homólogos a escala macroscópica.

* Katy Requejo es bachiller de Química. Se encuentra realizando su tesis de Licenciatura en la Facultad de Ciencias e Ingeniería de la PUCP. (e-mail: krequejo@pucp.edu.pe)

Un tipo de nanopartículas de gran interés por sus potenciales aplicaciones en biomedicina son las de óxido de hierro, bien tengan el núcleo compuesto de magnetita (Fe_3O_4) o maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Estas nanopartículas se pueden utilizar como sistemas de liberación controlada, agentes de contraste de imagen en MRI (Imagen de Resonancia Magnética),¹ en bioseparación y en diagnóstico de cáncer². Para ello, se requieren nanopartículas de óxido de hierro que sean solubles en agua, estables, preferentemente monocristalinas, no tóxicas y monodispersas,

1 Laurent, S. y col. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2064-2110.

2 Qu, H. y col. *Langmuir*, **2011**, *27*, 2271-2278.