

## TRANSFORMACIÓN SEMI-SINTÉTICA DEL 6 $\beta$ - ACETOXIVOUACAPANO MEDIANTE REACCIONES ORGANOCATALÍTICAS EN CASCADA A TRAVÉS DEL MODO DE ACTIVACIÓN TRIENAMINA

Pedro Hazael Hernández López <sup>a,\*</sup>, Armando Talavera Alemán <sup>b</sup>, David Cruz Cruz  
<sup>a</sup>, Clarisa Villegas Gómez <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato. (Noria Alta S/N, CP 36050). Gto., México.

<sup>b</sup> Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Edificio B-1, Ciudad Universitaria, Morelia, Michoacán 58030, México.

[ph.hernandezlopez@ugto.mx](mailto:ph.hernandezlopez@ugto.mx)

### Resumen

Este trabajo describe el progreso en la transformación semisintética del 6 $\beta$ -acetoxivouacapano, un diterpeno aislado de *Coulteria platyloba*, planta con relevancia etnofarmacológica. El compuesto se obtuvo en un rendimiento del 9.3% a partir del extracto diclorometánico. La estrategia incluye oxidación del anillo C, apertura fotooxidativa del anillo de furano, formación de un núcleo de cumarina, sustitución nucleofílica y una cicloadición de Diels–Alder [4+2] bajo activación por trienamina. Las primeras etapas mostraron rendimientos superiores al 80%, mientras que las dos últimas requieren optimización. Estos resultados demuestran la viabilidad de la ruta y su potencial para generar andamios estructuralmente diversos mediante estrategias de síntesis dirigida a la diversidad de estructuras privilegiadas mediante aminocatálisis (ApDOS).

*Palabras clave:* 6 $\beta$ -acetoxivouacapano; *Coulteria platyloba*; semisíntesis; organocatálisis

## SEMI-SYNTHETIC TRANSFORMATION OF 6B- ACETOXYVOUACAPANE VIA CASCADE ORGANOCATALYTIC REACTIONS THROUGH TRIENAMINE ACTIVATION

### Abstract

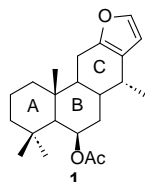
This work reports the progress achieved in the semisynthetic transformation of 6 $\beta$ -acetoxyvouacapane, a diterpene isolated from *Couleria platyloba*, a plant of ethnopharmacological relevance. The compound was obtained in a 9.3% yield from the dichloromethane extract. The synthetic strategy comprises C-ring oxidation, photooxidative furan-ring opening, coumarin core formation, nucleophilic substitution, and a Diels–Alder [4+2] cycloaddition via trienamine activation. The initial step showed yields exceeding 80%, whereas the last two require further optimization. These results demonstrate the feasibility of the proposed route and its potential to generate structurally diverse scaffolds through ApDOS strategies.

**Keywords:** 6 $\beta$ -acetoxyvouacapane; *Couleria platyloba*; semi-synthesis; organocatalysis

## 1. Introducción

*Coulteria platyloba* es una especie endémica de México perteneciente a la familia Fabaceae, utilizada tradicionalmente por sus propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas y anticancerosas.

Estudios previos han reportado que esta planta contiene una elevada concentración de 6 $\beta$ -acetoxivouacapano (Figura 1), lo que la convierte en una candidata ideal para modificaciones semisintéticas orientadas a la generación de compuestos con potencial valor químico y farmacológico (Gómez y col., 2013; Servín y col., 2023).



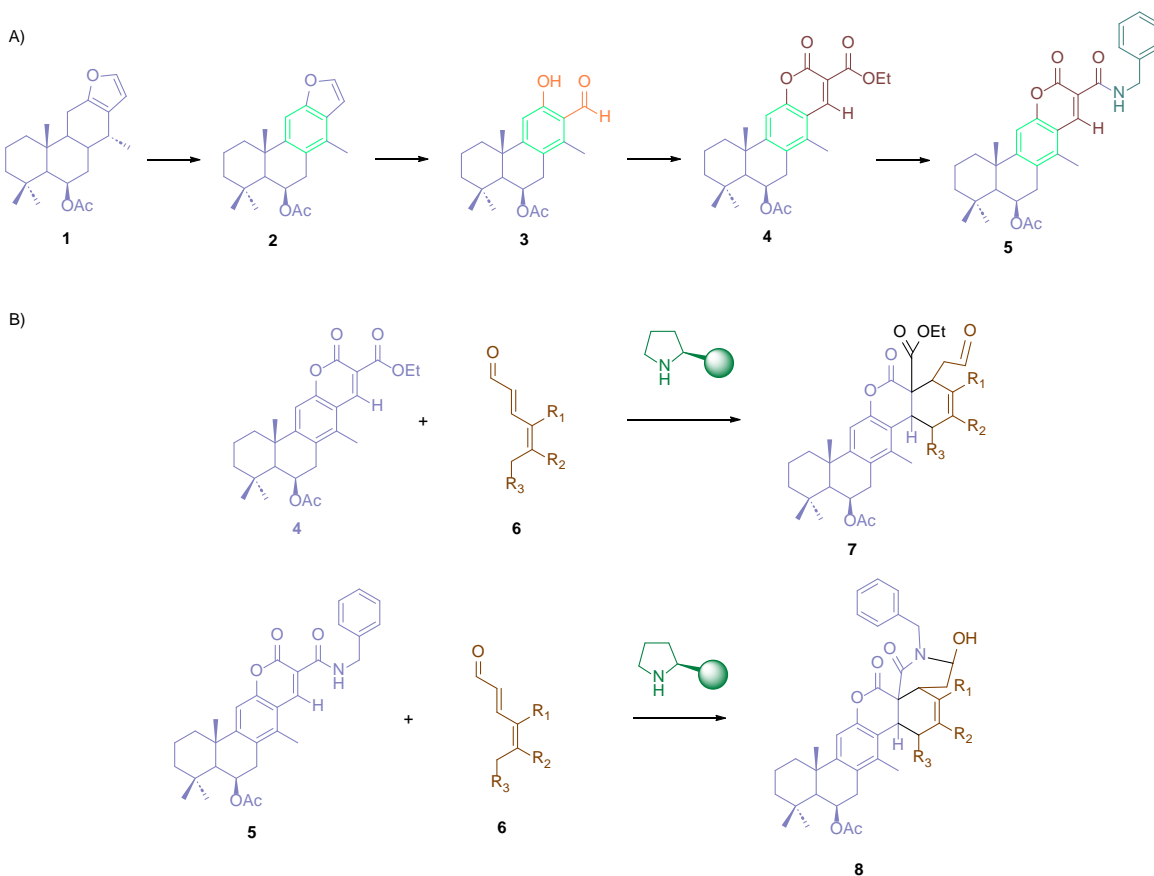
**Figura 1.** Estructura del 6 $\beta$ -acetoxivouacapano.  
(Gómez y col., 2013)

En este trabajo se presentan los avances en la transformación semisintética del 6 $\beta$ -acetoxivouacapano, un diterpeno tipo cassano aislado de *C. platyloba*, empleando

estrategias organocatalíticas basadas en activación por trienammina.

La estrategia propuesta contempla, en primera instancia, el aislamiento del 6 $\beta$ -acetoxivouacapano a partir de *C. platyloba*, seguido del diseño de rutas semisintéticas para su modificación estructural (Esquema 1, A). El objetivo es obtener nuevos derivados con aplicaciones potenciales en reacciones organocatalíticas en cascada o cicloadiciones [4+2] mediadas por activación de trienammina (esquema 1, B). Estos procesos permiten llevar a cabo múltiples transformaciones en una sola etapa, disminuyendo el tiempo de reacción y reduciendo la necesidad de pasos intermedios (Jia y col., 2011).

Esta metodología se enmarca en el concepto ApDOS (Aminocatalysis-driven Privileged Structure Diversity-Oriented Synthesis), que busca generar bibliotecas de compuestos estructural y estereoquímicamente diversas, partiendo de un metabolito natural como punto de partida (Pawar y col., 2018).



**Esquema 1.** A) Propuesta de semi-síntesis inicial. B) Estrategia organocatalítica para la cicloadición y cascada.

## 2. Materiales y métodos

### 2.1. Material vegetal

El material vegetal fue obtenido y aislado de acuerdo con la metodología empleada por Hurtado y col., 2013.

### 2.2. Semi-síntesis inicial

#### 2.2.1. Oxidación del anillo C

Un gramo del compuesto **1** (Esquema 1) se hizo reaccionar con 2.5 equivalentes de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

(DDQ) en diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) y ácido clorhídrico concentrado en una proporción 10:1. La reacción se mantuvo durante 20 min en un matraz de fondo redondo. Posteriormente, la mezcla se neutralizó y se sometió a extracción líquido-líquido. La fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (Talavera y col., 2020).

### 2.2.2. Foto-oxidación

Para la apertura del anillo de furano, se empleó una metodología de foto-oxidación. Se disolvieron 900 mg del compuesto **2** en una mezcla de acetonitrilo y diclorometano en proporción 10:1. A esta solución se añadió azul de metileno sólido (5 mol%) como catalizador y se colocó en una caja oscura con agitación constante. La reacción se iluminó con un reflector LED blanco de 50 W como fuente de luz y se mantuvo durante 7 días. Al finalizar, la mezcla se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Talavera y col., 2017).

### 2.2.3. Condensación de Knoevenagel para la síntesis de cumarinas

Para construir el núcleo de cumarina, se hicieron reaccionar 630 mg del compuesto **3** con 1.2 equivalentes de malonato de dietilo, utilizando piperidina (10 mol%) como catalizador. La reacción se realizó en etanol bajo reflujo durante 18 h. Al concluir, la mezcla se evaporó hasta sequedad y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna, obteniendo derivado de cumarina deseado (Medina y col., 2024).

### 2.2.4. Síntesis de cumarina-3-carboxamida

En una solución de 100 mg del compuesto **3** (1 equivalente) disuelto en etanol absoluto, se añadieron bencilamina (1.5 equivalentes). La mezcla se mantuvo bajo reflujo durante 18 h. Posteriormente, el solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna, obteniendo la cumarina-3-carboxamida deseada.

### 2.3.5. Cicloadición (4+2) catalizada por activación de trienamina

Se disolvieron 1.5 equivalentes del compuesto **9** en tolueno, junto con ácido benzoico (20 mol%) y catalizador (20 mol%). La mezcla se agitó durante 5 min para activar los reactivos. Posteriormente, se adicionaron 50 mg del compuesto **4** disuelto en tolueno, manteniendo la reacción a 70°C durante 7 días. Finalmente, el solvente se evaporó y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (Albretch, 2016).

## 2.3. Caracterización

Todos los compuestos obtenidos hasta **5** fueron caracterizados por espectroscopía de resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas.

### 3. Resultados y discusión

#### 3.1 Extracción de $6\beta$ -acetoxivouacapano.

Como resultado de este estudio, se logró aislar el  $6\beta$ -acetoxivouacapano por maceración de las hojas de *C. platyloba*, empleando la metodología reportada por Gómez y col. en 2013, obteniendo el extracto

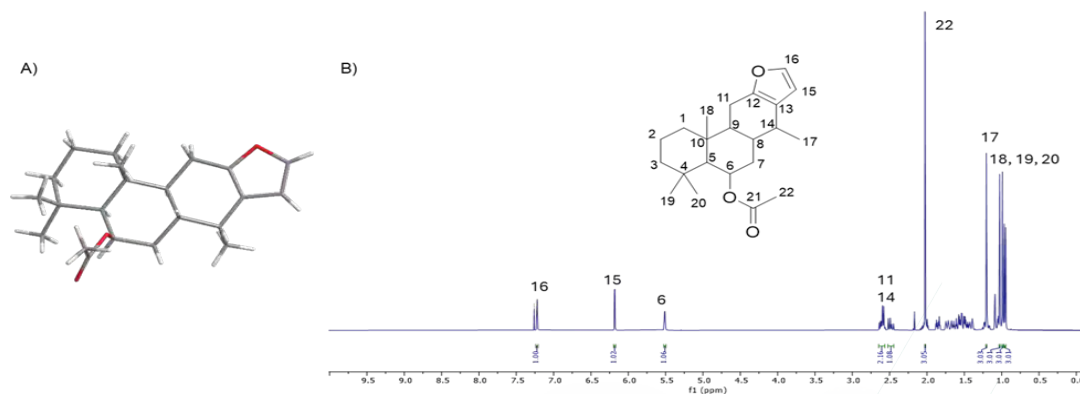
diclorometánico, el cual fue fraccionado mediante cromatografía en columna con gel de sílice (Figura 2). A partir de 1 kg de hojas de la especie vegetal se obtuvieron 77 gramos de extracto, del cual se aislaron 7.12 g de cristales ligeramente amarillos, lo que corresponde a un rendimiento del 9.3% con respecto al peso total del extracto.



**Figura 2.** Proceso de extracción del  $6\beta$ -acetoxivouacapano.

El compuesto aislado fue caracterizado mediante espectrometría de masas, espectroscopía de RMN y difracción de rayos X (Figura 3), mostrando una completa

concordancia con los datos reportados previamente en la literatura (Gómez y col. 2013).

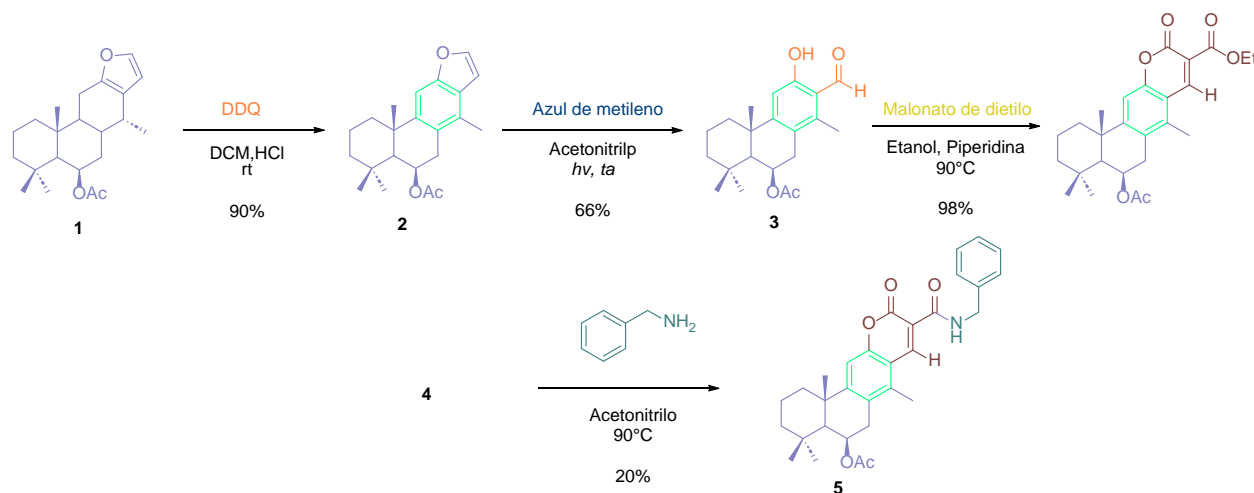


**Figura 3.** A) Estructura de rayos X del  $6\beta$ -acetoxivouacapano. B) Espectro de  $^1\text{H}$  del  $6\beta$ -acetoxivouacapano.



Posteriormente, se realizaron las primeras transformaciones esenciales de la ruta sintética propuesta, obteniendo rendimientos por encima del 66% en las primeras etapas con alta pureza. Estas incluyeron la

aromatización oxidativa, la apertura del anillo de furano, la formación del núcleo de cumarina y una etapa final de amidación (Esquema 2).



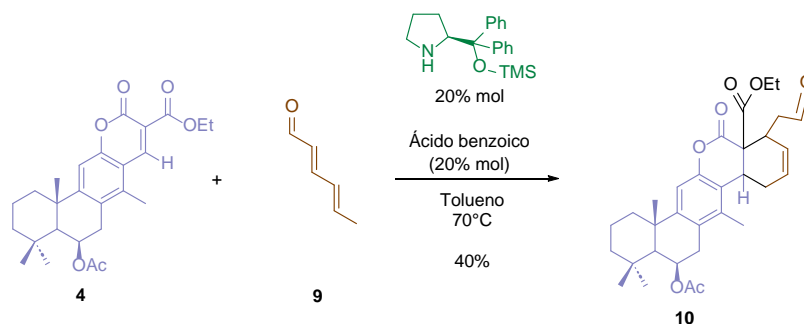
**Esquema 2.** Ruta semisintética empleada.

La oxidación del anillo C se llevó a cabo con buen rendimiento, obteniéndose el compuesto aromático **2** como un aceite incoloro y pegajoso.

Posteriormente, la transformación oxidativa del anillo furano presentó una conversión adecuada del material de partida, aunque se observó recuperación parcial de material sin reaccionar, lo que permitió aislar el compuesto **3** con un núcleo de salicilaldehído como un sólido blanco. Este compuesto se obtuvo durante la degradación cromatográfica en gel de sílice de un intermediario no identificado.

En las etapas finales, la formación del núcleo de cumarina (compuesto **4**) se logró con un rendimiento del 98% obteniendo un sólido vítreo y amorfo que, al eliminar el disolvente bajo vacío, se fragmentó fácilmente en un polvo muy fino. Por último, la cumarina de amida (compuesto **5**) se aisló con bajo rendimiento, debido a la formación de subproductos, presentando características físicas similares a las del compuesto **4**.

Asimismo, mediante estudios preliminares se confirmó la viabilidad de la reacción clave de la secuencia: una cicloadición de Diels–Alder catalizada por trienamina (Esquema 3), lo que

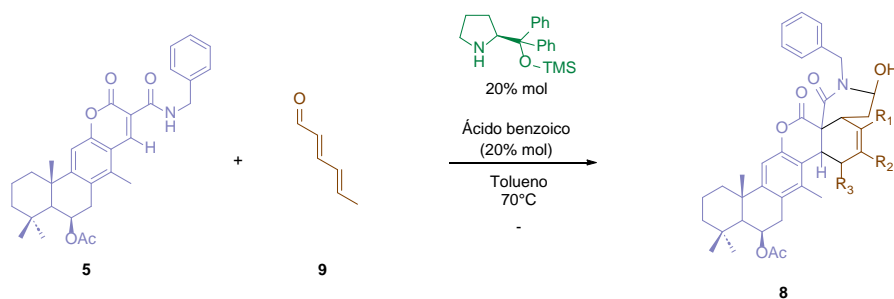


**Esquema 3.** Condiciones de reacción empleadas para la obtención de **10**.

establece las bases para el desarrollo de futuras reacciones en cascada.

Los resultados obtenidos demuestran que la ruta semisintética propuesta es viable, logrando la obtención de los compuestos intermedios clave con buenos a excelentes

rendimientos, especialmente en la formación del núcleo de cumarina, donde se alcanzó una alta eficiencia, además de sentar las bases para la realización de la cicloadición en cascada, objetivo de este proyecto (Esquema 4).



**Esquema 4.** Condiciones de reacción propuestas para la cicloadición en cascada.

Sin embargo, las últimas etapas del proceso, particularmente la formación del compuesto **5**, presentaron bajos rendimientos y formación de subproductos, lo que indica la necesidad de optimizar las condiciones, variando las condiciones de reacción, así como buscando metodologías alternativas. Estos hallazgos resaltan la solidez de la

estrategia inicial, pero también evidencian los retos que deben superarse para mejorar la eficiencia y la selectividad en las etapas finales de la síntesis.



## Conclusiones

Se estableció una ruta semisintética eficiente para la obtención de derivados del 6 $\beta$ -acetoxivouacapano, logrando la síntesis de los intermediarios clave con altos rendimientos y pureza. No obstante, las etapas finales, en particular la conversión hacia el compuesto **5**, requieren mayor optimización para reducir la formación de subproductos y mejorar el rendimiento global. Estos resultados sientan las bases para futuros estudios enfocados en perfeccionar la estrategia y explorar su aplicación en reacciones en cascada más complejas.

## Referencias

- Albrecht, A., Skrzyńska, A., Pietrzak, A., Bojanowski, J., y Albrecht, Ł. (2016). Asymmetric aminocatalysis in the synthesis of  $\delta$ -lactone derivatives. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 5(9), 1115–1119.
- Gómez Hurtado, M. A., Álvarez Esquivel, F., Rodríguez García, G., Martínez Pacheco, M. M., Espinoza Madrigal, R. M., Pamatz Bolaños, T., Salvador Hernández, J. L., García Gutiérrez, H. A., Cerda García Rojas, C. M., Joseph Nathan, P., y del Río, R. (2013). Cassane diterpenes from *Caesalpinia platyloba*. *Phytochemistry*, 96, 397–403.
- Jia, A.-J., Jiang, H., Li, J.-L., Gschwend, B., Li, Q.-Z., Yin, X., Grouleff, J., Chen, Y.-C., y Jørgensen, K. A. (2011). Trienamines in asymmetric organocatalysis: Diels-Alder and tandem reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 133, 5053–5061.
- Medina Ortiz, A. M., Cruz Cruz, D., y Villegas Gómez, C. (2024). Organocatalytic cascade reactions for the synthesis and diversification of privileged structures. *Chemistry Proceedings*, 16, 72. <https://doi.org/10.3390/ecsoc-28-20136>
- Pawar, T. J., Jiang, H., Vázquez, M. A., Villegas Gómez, C., y Cruz Cruz, C. (2018). Aminocatalytic privileged diversity oriented synthesis (ApDOS): An efficient strategy to populate relevant chemical spaces. *European Journal of Organic Chemistry*, 2018, 1835–1881.
- Talavera-Alemán, A., Gómez-Hurtado, M. A., Río, R. E. del, Marrot, J., Thomassigny, C., y Greck, C. (2017). Epoxy lactones by photooxidative rearrangement of 6 $\beta$ -acetoxivouacapane. *Tetrahedron Letters*, 58(30), 2901–2903. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.06.030>.
- Talavera-Alemán, A., Gómez-Hurtado, M. A., Rodríguez-García, G., Ochoa-Zarzosa,

A., Thomassigny, C., Cerda-García-Rojas, C. M., Joseph-Nathan, P., y del Río, R. E. (2020). Preparation and citotoxic evaluation of voucapane oxidation products. *Heterocycles*, 100(2), 207–224.

Servín-García, G., Chacón-García, L., Islas-Jácome, A., Gómez-Hurtado, M. A., Rodríguez-García, G., Rosa, & Cortés-García, C. J. (2023). Late-stage functionalization of Vouacapane derivatives from *Caesalpinia platyloba* by a Groebke–Blackburn–Bienaymé reaction. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 60(11), 1903–1910.