

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE NORTOPSENTINA MEDIANTE REACCIONES DE CICLOADICIÓN DE AZIDAS Y ALQUINOS CATALIZADA POR Cu (I) (CuAAC)

Lorena Vanessa Bolaños Saenz ^{a,*}, David Cruz Cruz ^a, Clarisa Villegas Gómez ^a

^a Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato. Noria
Alta S/N, CP 36050. Guanajuato, Gto., México

lv.bolanossaenz@ugto.mx

Resumen

Las nortopsentinas son una serie de alcaloides indólicos de origen marino, con un esqueleto base del tipo 2,4-bis(3'-indolil)-imidazol, aislados de la esponja marina *Spongosorites ruetzleri*, los cuales presentan actividad anticancerígena y antifúngica. En este proyecto, se pretenden sintetizar análogos de nortopsentina con estructuras base de bis(indolil)-1,2,3-triazoles mediante reacciones de cicloadición de alquinos y azidas catalizadas por Cu(I) (CuAAC) aplicando el concepto de "química click". Se obtuvieron tres análogos de nortoseptina con rendimientos mayores al 70%, los cuales se caracterizaron a través de RMN y EM.

Palabras clave: estructuras privilegiadas; nortopsentina; química click; triazoles.

SYNTHESIS OF NORTOPSENTIN ANALOGUES VIA CU(I)-CATALYZED AZIDE-ALKYNE CYCLOADDITION (CUAAC) REACTIONS

Abstract

Nortopsentins constitute a series of marine-derived indole alkaloids featuring a 2,4-bis(3'-indolyl)-imidazole core, isolated from the marine sponge *Spongosorites ruetzleri*, and are known for their anticancer and antifungal activities. In the present study, nortopsentin analogues bearing bis(indolyl)-1,2,3-triazole scaffolds were synthesized via Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC), employing the "click chemistry" approach. Three nortopsentin analogues were successfully obtained in yields exceeding 70% and were fully characterized by NMR and mass spectrometry.

Keywords: privileged structures; nortopsentines; click chemistry; triazoles.

1. Introducción

En el año 2002, el científico Karl Sharpless, descubrió la cicloadición de azida-alquino catalizada por cobre (CuAAC), actualmente conocida como química click. (SCRIPPS, 2025).

En los últimos años, esta técnica emergente se ha consolidado como un importante avance en el ámbito científico, particularmente en la química orgánica. La química click permite una alternativa relevante para llevar a cabo reacciones caracterizadas por su gran versatilidad, rapidez, simplicidad, facilidad de purificación, regioselectividad y buenos rendimientos. (Kolb., 2011). Por lo que, su implementación como metodología moderna, mediante el uso de catalizadores de Cu(I) en condiciones sintéticas suaves, ha permitido la obtención de estructuras privilegiadas como los triazoles (Figura 1).



Figura 1. Reacción general de química click catalizada por Cu(I) para formar triazoles.

Estos núcleos son una serie de anillos de 5 miembros con fórmula molecular $C_2H_3N_3$, que presenta tres átomos de nitrógeno vecinales (1,2,3-triazoles) o simétricos (1,2,4-triazoles) y al no estar sustituidos en uno de los átomos de nitrógeno se puede dar un equilibrio tautomérico (Figura 2). (Gonzaga y col., 2013).

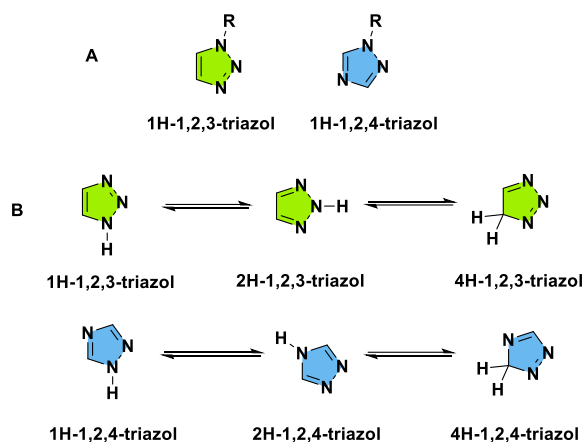


Figura 2. a) 1,2,3- y 1,2,4-triazoles. b)

Equilibrio tautomérico de triazoles sin sustituir.

En la actualidad, el anillo de 1,2,3-triazoles han sido sumamente estudiados debido a que presentan una gran diversidad de propiedades biológicas, tales como, antibacterianos, anticancerígenos, antihistamínicos, anti-VIH, antifúngicos, entre otros.

Esto ha abierto la posibilidad de desarrollar una amplia variedad de compuestos con alto valor farmacológico, capaces de contribuir al

tratamiento de enfermedades crónicas. (Gonzaga y col., 2013), (Díaz y col., 2012), (Agalave y col., 2011).

En ese contexto, la búsqueda constante de nuevos compuestos con caracteres farmacológico que ayuden a combatir padecimientos como el cáncer ha sido un reto significativo para la humanidad. Algunos estudios, han demostrado que derivados de nortopsentina A, B y C, considerados como una serie de alcaloides, con estructura base del tipo indólico (2,4-bis(3'-indolil)-imidazol), siendo estos aislados de la esponja marina *Spongosorites ruetzleri* (Figura 3), presentan actividad anticancerígena frente a células tumorales P388, actividad antifúngica frente a *Candida albicans* y actividad antiplasmodial contra *Plasmodium falciparum*. (Imperatore y col., 2014), (Sakemi y Sun, 1991).

La actividad antitumoral de la nortopsentina ha influido en la investigación constante para el diseño de nuevos derivados biológicamente activos que contengan principalmente en su estructura los núcleos de indol. En ese sentido, las principales modificaciones sintéticas se han centrado en el anillo de imidazol del alcaloide, el cual ha sido reemplazado por diferentes heterociclos de

cinco y seis miembros, tales como: bis(indolil)-tiofenos, bis(indolil)-tiazoles, bis(indolil)-pirazinas, -pirazinonas, -pirimidinas, bis(indolil)-furanos y bis(indolil)-isoxazoles, bis(indolil)-pirroles, bis(indolil)-1,2,4-tiadiazoles, bis(indolil)-1,3,4-oxadiazoles. (Diana y col., 2007), (Guo y col., 2019), (Gu y col., 1999), (Jiang y Gu, 2000), (Diana y col., 2010), (Carbone y col., 2013), (Kumar y col., 2011), (Sreenivasulu y col., 2020). Los nuevos compuestos sintetizados demostraron actividad antitumoral frente a distintas líneas de células cancerígenas.

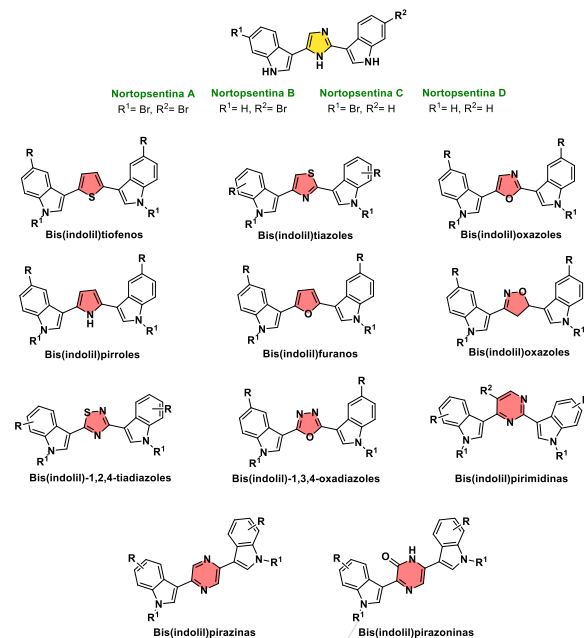


Figura 3. Diversos análogos de la nortopsentina con modificaciones en el anillo de imidazol.

Es por ello, que a través del presente proyecto se plantea dirigir la atención hacia la síntesis de análogos de nortopsentina con estructuras base de bis(indolil)-1,2,3-triazoles mediante reacciones de cicloadición, esto entre derivados de indol-3-azida y alquinos 3-indólicos catalizada por Cu(I) (CuAAC) aplicando el concepto de química click (Figura 4). Una vez obtenidos los compuestos, se pretenden realizar diversas evaluaciones biológicas en microorganismos y células cancerígenas con los análogos sintetizados y en conjunto con estudios In Silico; ya que está demostrado que el uso de compuestos triazólicos aumentan dichas actividades en distintas dianas terapéuticas.

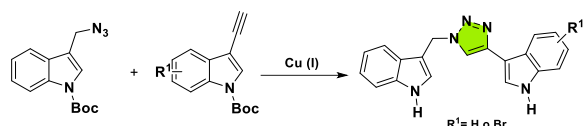


Figura 4. Planteamiento del proyecto para la síntesis de análogos de nortopsentina mediante “química click”

2. Metodología

Para obtener de manera eficiente los nuevos derivados de nortopsentina, se llevaron a cabo la síntesis de los materiales de partida, basados en anillos de indol sustituidos con

azida y alquino. Para el caso de los compuestos de azida, se tuvo en cuenta la siguiente secuencia de reacciones: protección, reducción y sustitución nucleofílica. Por otro lado, los derivados de alquino se sintetizaron a través de una secuencia de reacciones basadas en: sustitución electrofílica aromática, protección, reacción de Sonogashira y desprotección. La formación eficiente de estos materiales permitió el uso de reacciones de química click para generar los primeros derivados de bis(indolil)-1,2,3-triazoles. Además, se usaron técnicas de extracción y purificación en columna sílice gel para la obtención de los materiales de partida y química click. Los derivados triazólicos se caracterizaron a través de técnicas analíticas como resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , y espectrometría de masas (EM).

3. Resultados y Discusiones

3.1. Síntesis de los materiales de partida

La síntesis de los materiales de partida **5**, **9a**, **9b** y **9c** presentaron rendimientos de moderados a excelentes entre 83% a 97% (Figura 5).

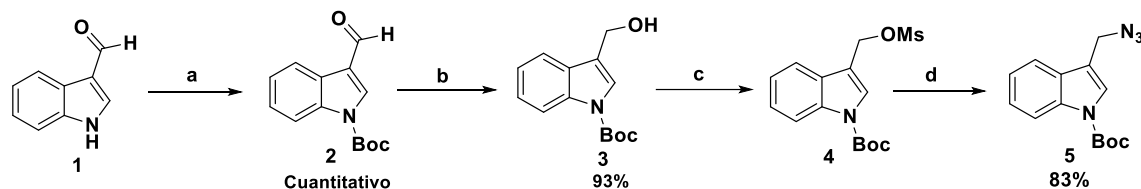


Figura 5. Síntesis de materiales de partida: formación del compuesto 5. **a)** DMAP, (Boc)₂O, DMSO, t: 3h; **b)** NaBH₄, MeOH, r.t., 3h; **c)** MsCl, Et₃N, DCM, 0 °C; **d)** NaN₃, DMSO, 60 °C, 3h.

Se observa, que las reacciones de protección usando (Boc)₂O como agente protector y la reducción con NaBH₄, para el átomo de nitrógeno y el grupo funcional aldehído respectivamente del 3-indol-carboxaldehído, demostraron altos rendimientos, mayores al 93% con un consumo total de los materiales de partida. Para la reacción de protección, la disponibilidad del par electrónico de la amina facilitó el ataque nucleofílico al carbonilo, lo que generó la eliminación de un buen grupo saliente como lo es el grupo carboxilato. Posteriormente, la reducción del aldehído estuvo favorecida en presencia del borohidruro de sodio, permitiendo la obtención de un alcohol primario con altos rendimientos.

Una vez generado el alcohol, se llevó a cabo una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2), en dicho grupo funcional. Esta reacción se favoreció en presencia del cloruro de mesilo (MsCl), para formar un buen grupo saliente como lo es el mesilato (-OMs), el

cual sufre otra reacción S_N2 promovida debido a su reactividad y al par electrónico disponible del grupo azida (N₃), puesto que es considerado un excelente nucleófilo. El compuesto sintetizado (**5**), se logró elucidar por medio de RMN y EM, donde las señales más relevantes se observan en 1.5 ppm, 4.35 ppm y entre 7.0 ppm - 8.05 ppm, correspondientes al protón del metilo del grupo protector, metilenos y zonas aromáticas de los anillos del indol (Figura 6). Por otro lado, en la figura 7, se observa la metodología realizada para la formación de los compuestos **9a**, **9b** y **9c**. Durante el proceso de síntesis, observamos que se promueve rápidamente la formación del ion yodonio favoreciendo el nuevo enlace yodo-carbono en la posición 3 (C-3). (Prasad y col., 2016). Adicionalmente, la síntesis del alquino en la posición 3 mediada por una reacción de Sonogashira, generó el compuesto **8** con rendimientos cuantitativos.

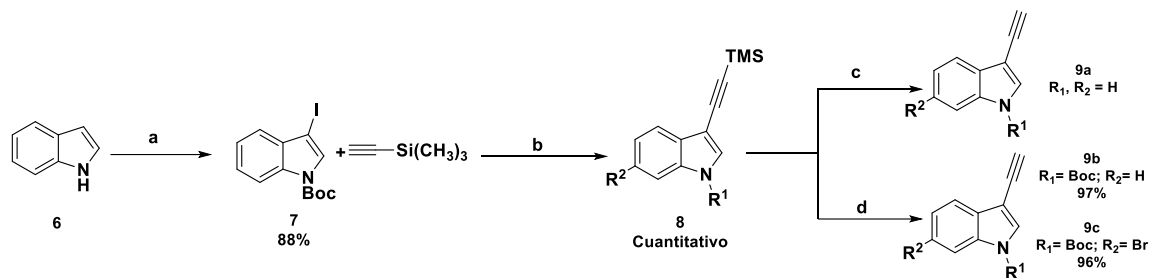


Figura 6. Experimento de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) para el compuesto 5.

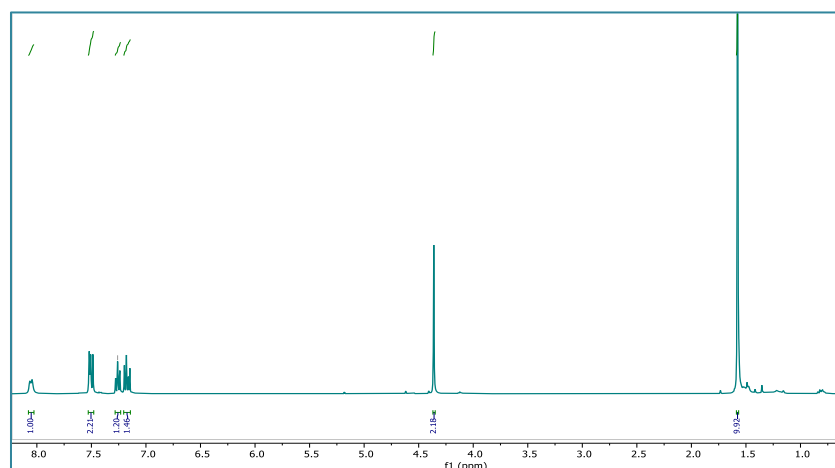


Figura 7. Síntesis de materiales de partida: formación de los compuestos 9a, 9b y 9c. a) 1. I_2 , KOH, DMF; 2. DMAP, $(\text{Boc})_2\text{O}$, DMSO; b) Et_3N , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI, DMF; c) K_2CO_3 , MeOH; d) TBAF/THF.

Sin embargo, una vez realizada la desprotección del grupo TMS, para el compuesto **9a** no se logró determinar su rendimiento debido a su inestabilidad, puesto que, al ser tratado con CO_3/MeOH no solo eliminó el grupo TMS, sino que causó la desprotección del grupo *t*-butilcarboxilato, afectando el proceso de síntesis durante la reacción de química click, debido a que la desprotección del nitrógeno influye en la aromaticidad del anillo de indol. Además,

cabe resaltar que la desprotección se ve influenciada por el medio ligeramente ácido que se forma con $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$. Por el contrario, la síntesis de los materiales **9b** y **9c**, se produjo en presencia de TBAF/THF dando rendimientos mayores al 97% en tiempos cortos de reacción.

Por otro lado, en la figura 7, se observa la metodología realizada para la formación de los compuestos **9a**, **9b** y **9c**. Durante el proceso de síntesis, observamos que se

promueve rápidamente la formación del ion yodonio favoreciendo el nuevo enlace yodo-carbono en la posición 3 (C-3). (Prasad y col., 2016). Adicionalmente, la síntesis del alquino en la posición 3 mediada por una reacción de Sonogashira, generó el compuesto **8** con rendimientos cuantitativos. Sin embargo, una vez realizada la desprotección del grupo TMS, para el compuesto **9a** no se logró determinar su rendimiento debido a su inestabilidad, puesto que, al ser tratado con $K_2CO_3/MeOH$ no solo eliminó el grupo TMS, sino que causó la desprotección del grupo *t*-butylcarboxilato, afectando el proceso de síntesis durante la reacción de química click,

debido a que la desprotección del nitrógeno influye en la aromaticidad del anillo de indol. Además, cabe resaltar que la desprotección se ve influenciada por el medio ligeramente ácido que se forma con $K_2CO_3/MeOH$. Por el contrario, la síntesis de los materiales **9b** y **9c**, se produjo en presencia de TBAF/THF dando rendimientos mayores al 97% en tiempos cortos de reacción. Estos compuestos se elucidaron a través de RMN, donde las señales más relevantes se encuentran en 1.67 ppm, 3.24 ppm y entre 7.29 ppm- 8.15 ppm, correspondientes a metilos del grupo protector, metino del alquino y zona aromática del anillo indólico (Figura 8).

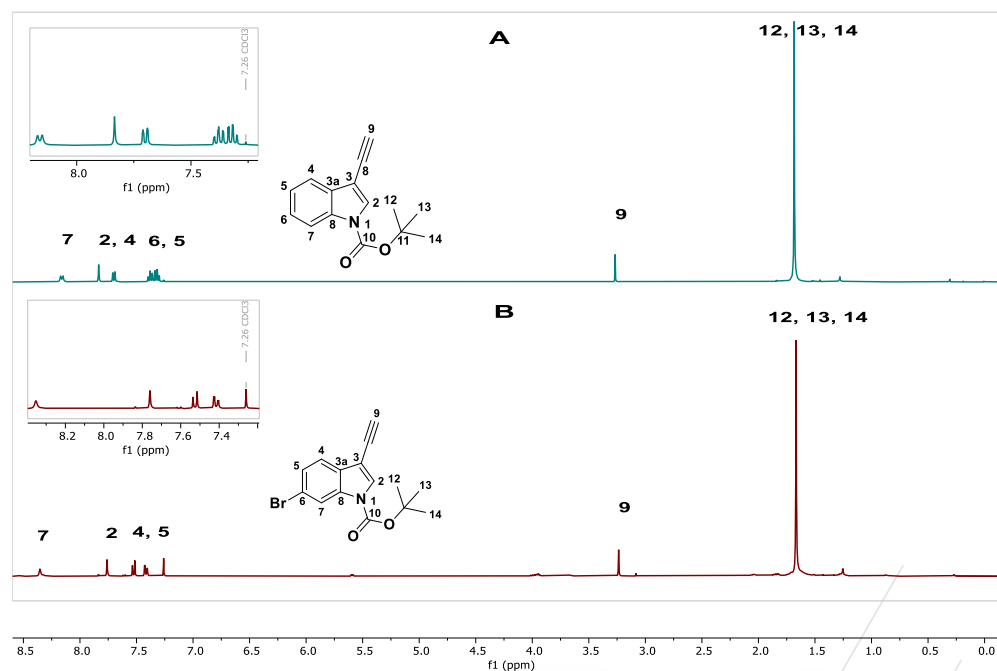


Figura 8. Experimento de RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) A) Compuesto **9b**. B) Compuesto **9c**.

Una vez obtenido los materiales de partida (**5** y **9b-c**), se llevaron a cabo las reacciones de química click para generar los dos primeros análogos de nortopsentina a base del núcleo de triazol. Para estas reacciones se usó como catalizador un derivado de Cu (I), en este caso, sulfato de cobre pentahidratado

(CuSO₄·5H₂O) y ascorbato de sodio, siendo este, el que favorece la reducción del metal. Además, se implementaron condiciones suaves como temperatura ambiente, tiempos cortos de reacción y como disolventes una mezcla en proporción 1:1 de CHCl₃: H₂O y/o MeOH: H₂O (Figura 9).

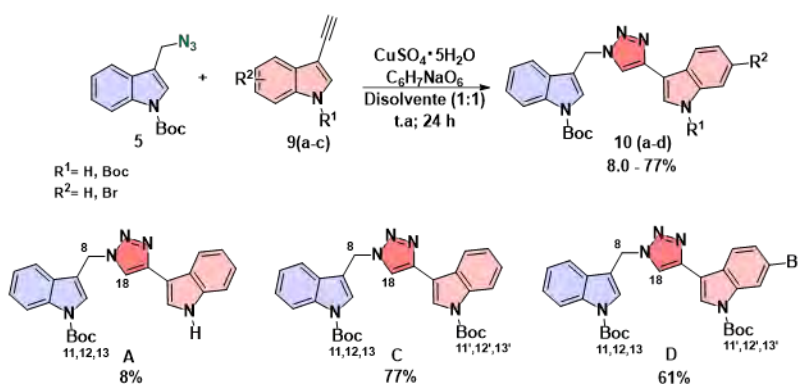


Figura 9. Reacción de química click para la formación de los análogos de nortopsentina **10**.

Estas condiciones de reacción permitieron la síntesis de tres análogos de nortopsentina (**10a**, **10c** y **10d**) a través de una ciclación catalizada por cobre, generando rendimientos entre 8% - 77% (Tabla 1). Sin embargo, el bajo rendimiento del análogo **10a** se debe a la inestabilidad del precursor **9a**; puesto que la reacción se llevó a cabo de manera one-pot. Para el caso de la entrada B, se usó como disolvente MeOH:H₂O; con el objetivo de replicar las mismas condiciones de reacción para la formación del compuesto **9a**, es decir, usando MeOH como disolvente orgánico,

para observar si dichas condiciones permitían mejores rendimientos del derivado final. Sin embargo, no se observó formación del compuesto a través de placa TLC. Este hecho se puede adjudicar, al uso permanente de un disolvente polar prótico en el sistema de reacción, que como se mencionó anteriormente, puede generar un medio ligeramente ácido afectando la reactividad del 3-alkino-indol. Estos compuestos se elucidaron a través de resonancia magnética nuclear (RMN) (Figura 10), además, para el derivado **10a**, se usó espectrometría de masas

(EM) para confirmar su estructura; donde:
ESI-MS (m/z): Calculada $[C_{24}H_{23}N_5O_2 + H^+]$: 414.19; encontrada: 414.196. Estos compuestos se elucidaron a través de resonancia magnética nuclear (RMN) (Figura

10), además, para el derivado **10a**, se usó espectrometría de masas (EM) para confirmar su estructura; donde: ESI-MS (m/z): Calculada $[C_{24}H_{23}N_5O_2 + H^+]$: 414.19; encontrada: 414.196.

Tabla 1. Condiciones de reacción para la formación de los análogos de nortopsentina **10**.

Entrada	Condiciones previas *	R ¹	R ²	Disolvente (1:1)	Temperatura (° C)	Rendimiento %
A	K ₂ CO ₃ /MeOH	H	H	CHCl ₃ : H ₂ O	t.a.	8
B	K ₂ CO ₃ /MeOH	H	H	MeOH: H ₂ O	t.a.	-
C	TBAF/THF	Boc	H	CHCl ₃ : H ₂ O	t.a.	77
D	TBAF/THF	Boc	Br	CHCl ₃ : H ₂ O	t.a.	61

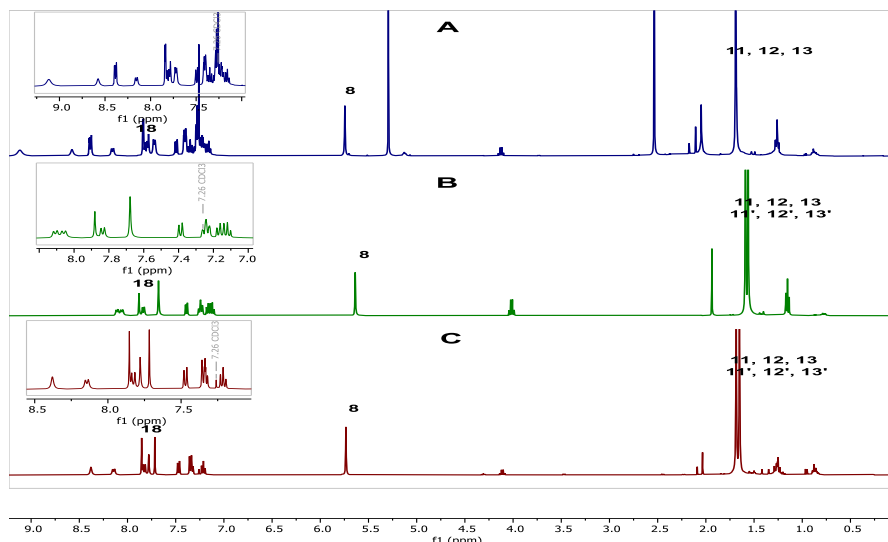


Figura 10. Experimento de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) para los análogos de nortopsentina. A)

*Condiciones de reacción previas para la desprotección del grupo TMS.

4. Conclusiones

Las condiciones para la síntesis de los materiales de partida fueron las adecuadas para obtener altos rendimientos siendo estos

mayores al 80% para los compuestos **5**, **9b** y **9c**, los cuales se consideraron estables en condiciones ambientales. Además, se comprobaron a través de resonancia

magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas (EM).

Por otro lado, las condiciones de reacción implementadas para la síntesis de química click permitieron la formación de tres análogos de nortopsentina **10a**, **10c** y **10d** con rendimientos de moderados a altos (8%-77%). Sin embargo, se busca mejorar dichos rendimientos modificando los equivalentes del catalizador, agente reductor y/o tipo de disolventes. Además, se resalta que, los compuestos sintetizados en las entradas A y B presentaron baja estabilidad debido a la eliminación previa del grupo protector (*t*-butilcarboxilato), por lo que la mejor alternativa para tratar los precursores alquino es usando TBAF/THF, esto para evitar la formación de un medio de reacción ligeramente ácido.

Referencias bibliográficas

Agalave, S., G. Maujan, S.R., y Pore, V.S. (2011). Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. *Chemistry – An Asian Journal*, 6, 2696-2718.
<https://doi.org/10.1002/asia.201100432>

Carbone, A., Parrino, B., Barraja, P.; Spano, V., Cirrincione, G., Diana, P., Maier, A., Kelter, G., y Fiebig, H.-H. (2013). Synthesis

and proliferative activity of 2,5-bis(3'-indolyl)pyrroles, analogues of the marine alkaloid nortopsentin. *Marine Drugs*, 11, 643-654.
<https://doi.org/10.3390/md11030643>

Diana, P., Carbone, A., Barraja, P., Montalbano, A., Martorana, A., Dattolo, G.m Gia, O., Via, L. D., y Cirrincione, G. (2007). Synthesis and antitumor properties of 2,5-bis(3'-indolyl)thiophenes: Analogues of marine alkaloid nortopsentin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 2342-2346.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.01.065>

Diana P., Carbone, A., Barraja, P., Martorana, A., Gia, O., Via, L. D., y Cirrincione, G. (2007). 3,5-bis(3'-indolyl)pyrazoles, analogues of marine alkaloid nortopsentin: Synthesis and antitumor properties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 6134-6137.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.09.042>

Diana, P., Carbone, A., Barraja, P., Kelter, G., Fiebig, H.H., y Cirrincione, G. (2010). Synthesis and antitumor activity of 2,5-bis(3'-indolyl)-furans and 3,5-bis(3'-indolyl)-isoxazoles, nortopsentin analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18,

4524-4529.

<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.04.061>

Díaz, A., y Garcés, C. (2012). Uso actual de los antifúngicos triazoles en niños. *Infection*. 16, 82-93. [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(12\)70031-0](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(12)70031-0)

Gonzaga, D.T., da Rocha, D.T., da Silva, F. de C., y Ferrerira, V.F. (2013). Recent advances in the synthesis of new antimycobacterial agents based on the 1H-1,2,3-triazoles. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 13, 2850-2865. <https://doi.org/10.2174/15680266113136660202>

Gu, X.H., Wan, X.Z., y Jiang, B. (1999). Synthesis and biological activities of bis(3-indolil)thiazoles, analogues of marine bis(indole) alkaloid nortopsentins. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 9, 569-572. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(99\)00037-2](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(99)00037-2)

Guo, J., Hao, Y., Ji, X., Wang, Z., Liu, Y., Ma, D., Li, Y., Pang, H., Ni, J., y Wang, Q. (2019). Optimization, structure-activity relationship, and mode of action of nortopsentin analogues containing thiazole and oxazole moieties. *Journal of Agricultural*

and Food Chemistry. 67, 10018-10031.

<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b04093>

Imperatore, C., Aiello, A., D'Aniello, F., Senese, M., y Menna, M. (2014). Alkaloids from marine invertebrates as important leads for anticancer drugs discovery and development. *Molecules*, 19, 20391-20423. <https://doi.org/10.3390/molecules191220391>

Jiang, B., y Gu, H.X. (2000). Synthesis and cytotoxic evaluation of bis (indolyl) thiazole, bis (indolyl) pyrazinone and bis (indolyl) pyrazine: Analogues of cytotoxic marine bis(indole) alkaloid. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 8, 363-371. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(99\)00290-4](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(99)00290-4)

Kolb, H.C., Finn, M.G., y Sharpless, K.B. (2001). Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemical International Edition*. 40, 2004-2021. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5)

Kumar, D., Kumar, N., Chang, K.H., Gupta, R., y Shah, K. (201). Synthesis and in-vitro anticancer activity of 3,5-bis(indolyl)-1,2,4-thiadiazoles. *Bioorganic & Medicinal*

Chemistry Letters, 21, 5897-5900.

<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.07.089>

Prasad, P.K., Kalshetti, R.G., Reddi, R.N., Kamble, S.P., y Sudalai, A. (2016). I2-mediated regioselective C-3 azidation of indoles. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14(11), 3027–3030.

<https://doi.org/10.1039/C6OB00295A>

Sakemi, S., y Sun, H.H. (1991). Nortopsentins A, B and C. Cytotoxic and antifungal imidazolediybis[indoles] from the sponge *Spongisorites ruezleri*. *Journal of Organic Chemistry*, 56, 4305-4307.

<https://doi.org/10.1021/jo00013a044>

SCRIPPS (2025). Click chemistry.

<https://sharpless.scripps.edu/click-chemistry/>

Sreenivasulu, R., Tej, M.B., Jadav, S.S., Sujitha, P., Kumar, C.G., y Raju, R.R. (2020). *Journal of Molecular Structure*, 1208, 127875.

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127875>

[75](#)