



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Ciencias Químicas



**“ESTUDIO CONFORMACIONAL DE LA CICLACIÓN ESTEREOSELECTIVA
DE ALCALOIDES Y SU APLICACIÓN EN SISTEMAS POLICÍCLICOS”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

LICENCIADA EN QUÍMICA

PRESENTA:

LILIANA CASTELÁN FLORES

DIRECTOR DE TESIS
DR. VICTOR GÓMEZ CALVARIO

CODIRECTOR DE TESIS
DR. JORGE R. JUÁREZ POSADAS

PUEBLA, PUEBLA

AGOSTO 2022

El presente trabajo se realizó en el Centro de Química de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección del Dr. Víctor Gómez Calvario y del Dr. Jorge Rigoberto Juárez Posadas.

Los insumos requeridos para esta investigación provienen del proyecto A1-S-38049 del fondo FOSEC SEP-Investigación Básica, BUAP-CA-157-Química Orgánica Básica y los estudios teóricos fueron posibles gracias a los proyectos de infraestructura del Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS).

Dedicatoria

A mis padres

Eugenio y María. Por enseñarme desde el ejemplo, guiarme y acompañarme en el camino. Por ser mi pilar fundamental y mi mayor inspiración. Gracias por su amor, paciencia, apoyo y esfuerzo que me han permitido llegar a cumplir un sueño más. Los quiero muchísimo.

A mis hermanos

Mario, Rafael, (y a mis casi hermanos) Ale, Edi, Mari. Gracias por apoyarme en cada paso, por alentarme y por brindarme consuelo cuando lo necesitaba. Los quiero.

A mi familia

A mis tías y a mis sobrinos. Por todo el apoyo y el cariño; por creer en mí e impulsarme a seguir creciendo como persona y profesionalmente. Los quiero.

A mis amigas

Ale, Karla, Marilyn, Kelly, Abi. Por compartir conmigo tanto los buenos momentos como los momentos más estresantes. Gracias por dejarme ser su amiga.

De corazón, muchas gracias a todos.

Agradecimientos

A mis directores de tesis: Dr. Víctor Gómez Calvario y Dr. Jorge R. Juárez Posadas, muchas gracias por la dirección en la elaboración de este trabajo, por su tiempo y su guía.

A los miembros de la comisión revisora:

Dra Jacqueline Jiménez Hernández

Dr. David Miguel Aparicio Solano

Dr. Hugo Vázquez Lima

Por la revisión y los comentarios sobre este trabajo.

Índice

ÍNDICE	i
ABREVIATURAS	iii
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
3. ANTECEDENTES	4
3.1 Alcaloides.....	4
3.2 Función de los alcaloides como metabolitos secundarios.....	4
3.3 Clasificación de los alcaloides.....	5
3.3.1 Clasificación de los alcaloides por su origen biosintético.....	5
3.3.2 Alcaloides verdaderos.....	5
3.3.3 Protoalcaloides.....	6
3.3.4 Pseudoalcaloides.....	7
3.4 Clasificación de los alcaloides por diversidad estructural.....	8
3.4.1 Familia de pirrolidina.....	9
3.4.2 Familia de piridina.....	9
3.4.3 Grupo isoquinolina.....	10
3.4.5 Familia de quinolina.....	10
3.4.6 Familia de indol.....	11

3.4.7 Síntesis de compuestos derivados de indoloquinolizidina.....	12
3.4.8 Aspectos conformacionales de las quinolizidinas.....	13
3.4.9 Influencia de los sustituyentes en la conformación de los sistemas de quinolizidina.....	15
3.5 Síntesis de compuestos derivados de indoloquinolizidina empleando reacciones de ciclación en la formación del sistema de anillos C y D	18
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	21
4.1 Síntesis de la piperidín-2-ona quiral a partir del (<i>R</i>)-(-)-2-fenilglicinol.....	21
4.2 Obtención de piperidinas 90a-c alquiladas en C-3.....	21
4.3 Síntesis de Indoloquinolozidinas 92b y 92c.....	23
4.3.1 Análisis de la ciclación de 91b-c para la generación de las indoloquinolozidinas 92b y 92c.....	23
4.4 Cálculos teóricos.....	24
4.4.1 Métodos de estructura electrónica.....	25
4.4.2 Métodos ab-initio.....	25
4.4.3 Métodos semiempíricos.....	25
4.4.4 Métodos DFT (Teoría de Funcionales de la Densidad).....	26
4.5 Análisis estructural tridimensional de 92b.....	26
4.6 Determinación de las energías Libres de Gibbs de <i>cis</i> -92b y <i>trans</i> -92b y sus respectivos confórmeros considerando la inversión del nitrógeno.....	27
5. DESARROLLO EXPERIMENTAL	32
6. CONCLUSIÓN	38
7. BIBLIOGRAFÍA	39

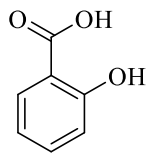
Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
°C	Grados Celsius
DFT	<i>Density functional theory</i> (teoría de funcionales de la densidad)
E_c	Energía de correlación
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
E_x	Energía de intercambio
Exc [ρ]	Funcional de intercambio y correlación
f	Función
h	Horas
HMPA	Hexametilfosforamida
IR	Infrarrojo
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio

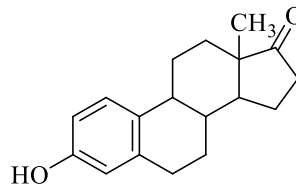
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
NaHCO_3	Bicarbonato de sodio
PCM	Patrón de continuo polarizable
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
<i>sec</i> -BuLi	Sec-butil-litio
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta

1. Introducción

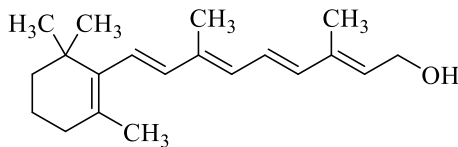
El empleo de productos naturales para el alivio de diversos padecimientos es tan antiguo como la humanidad misma. Incluso, en la actualidad los productos naturales y sus derivados se reconocen como una fuente importante de agentes terapéuticos potenciales contra diversas enfermedades debido a su gran diversidad estructural, por ejemplo, fenoles, esteroides, terpenoides y alcaloides.



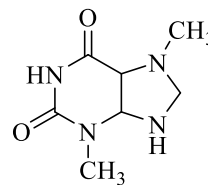
Ácido Salicílico - Fenol



Estrona - Esteroide



Retinol - Terpenoide



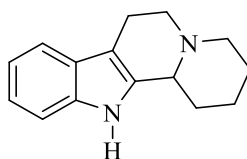
Teobromina - Alcaloide

Figura I. Ejemplos de productos naturales con actividad farmacológica.

Un grupo particularmente notable dentro de los productos naturales son los alcaloides, los cuales han sido aislados principalmente de plantas, pero se ha encontrado que son sustancias químicamente comunes en todos los reinos de los organismos vivos. Estos

compuestos han mostrado una amplia variedad estructural, rutas biosintéticas y actividades farmacológicas destacables.

Existen varias formas en las que se pueden clasificar a los alcaloides, sin embargo, una de las características más atrayentes de este grupo es su gran diversidad estructural. Existen varias familias de alcaloides con sistemas policíclicos de gran interés farmacológico y sintético, entre las se puede hacer resaltar aquellas que presentan un sistema de anillos de tipo indoloquinolizidina. Los alcaloides tipo indoloquinolizidina tienen una estructura general policíclica de 4 anillos fusionados. Este tipo de sistemas pueden presentar un fenómeno conformacional interesante, debido a la presencia del átomo de nitrógeno estereoquímicamente móvil.



Indoloquinolizidina

Figura II. Estructura de la indoloquinolizidina.

De manera general, los productos naturales suelen extraerse de sus fuentes de origen con bajos rendimientos, y por ello existe la necesidad de diseñar procesos sintéticos de alto control estereoquímico que dirijan hacia su obtención de forma más eficiente.

2. Objetivos

Objetivo General:

- Contribuir al conocimiento sobre algunos de los factores que pueden influir en la ciclación estereoselectiva de alcaloides policíclicos de tipo indoloquinolizidina.

Objetivos específicos:

- Realizar una búsqueda metodológica en la literatura sobre la importancia de los alcaloides, su clasificación, aspectos conformacionales y algunas síntesis representativas.
- Analizar la posibilidad de control termodinámico durante la ciclación oxidativa, a través de cálculos teóricos DFT (Teoría de Funcionales de la Densidad) para dos diastereoisómeros de indoloquinolizidina, y sus correspondientes conformeros considerando la inversión de nitrógeno de los anillos C y D.

3. Antecedentes

3.1 Alcaloides

El término alcaloide se atribuyó originalmente a los compuestos de origen natural con propiedades básicas (alcalinas) farmacológicamente activos. Sin embargo, actualmente es complicado establecer un término que englobe por completo las propiedades de estos compuestos y, existen diferentes definiciones dependiendo del área desde el cual se esté analizando. De manera general se puede considerar que los alcaloides son compuestos de origen natural o sintéticos que contienen nitrógeno (la mayoría de estructura heterocíclica), con la excepción de aminoácidos, proteínas simples y, aminoglucósidos.¹

Desde el punto de vista de su origen natural los alcaloides son metabolitos secundarios que tienen una gran relevancia debido a que presentan una amplia gama de actividades biológicas de gran importancia.²

3.2 Función de los alcaloides como metabolitos secundarios

En contraste con las vías metabólicas primarias que sintetizan, degradan y generalmente interconvierten compuestos que se encuentran comúnmente en todos los organismos, también existe un área del metabolismo relacionada con compuestos que tienen una distribución mucho más limitada en la naturaleza. Dichos compuestos, llamados **metabolitos secundarios**, se encuentran solo en organismos o grupos de organismos específicos.³

Sin duda, algunos se producen por razones fácilmente apreciables, por ejemplo: materiales tóxicos que brindan defensa contra los depredadores, atrayentes volátiles hacia la misma u otra especie, o como agentes colorantes para atraer o advertir a otras especies, entre

otras. Por lo tanto, es lógico suponer que todos tienen un rol fundamental para el bienestar del productor.

Los alcaloides son compuestos que tienen actividad a diferentes niveles celulares de los organismos y que juegan un papel importante en procesos biológicos de plantas, animales y microorganismos².

3.3 Clasificación de los alcaloides

Los alcaloides pueden ser clasificados en términos de sus propiedades biológicas, de su estructura química y por su origen biosintético.

3.3.1 Clasificación de los alcaloides por su origen biosintético

Con respecto a la clasificación de los alcaloides según la ruta biosintética utilizada hay tres principales tipos de alcaloides:²

(1) *Alcaloides verdaderos*

(2) *Protoalcaloides*

(3) *Pseudoalcaloides*

3.3.2 Alcaloides verdaderos

Los alcaloides verdaderos se derivan de los aminoácidos y comparten un anillo heterocíclico con el nitrógeno. Estos alcaloides son sustancias altamente reactivas con actividad biológica incluso en bajas dosis. Ejemplos de alcaloides verdaderos incluyen alcaloides derivados del aminoácido triptófano (Figura 1).

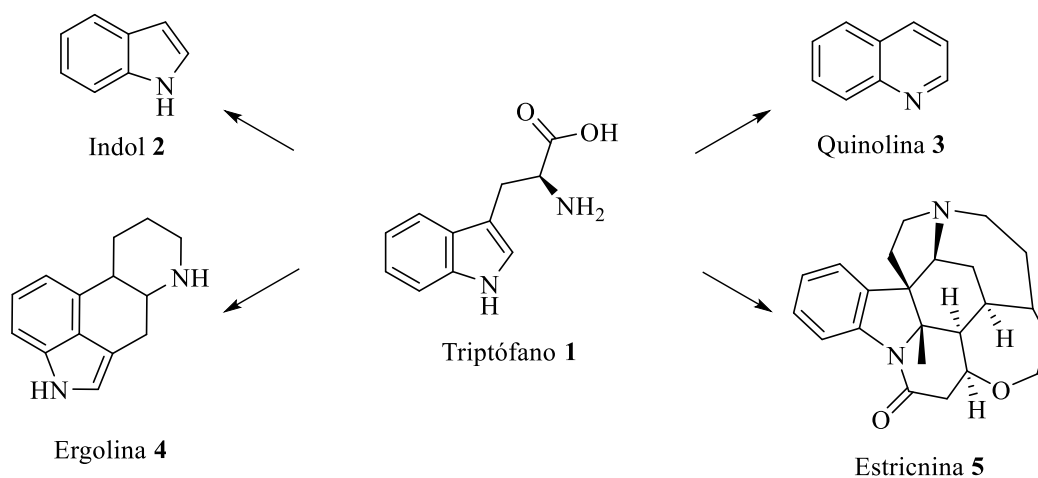


Figura 1. Ejemplos de alcaloides verdaderos.

3.3.3 Protoalcaloides

Los protoalcaloides son compuestos en los que el átomo de nitrógeno derivado de un aminoácido no forma parte del heterociclo. Ejemplo de tales tipos de alcaloides incluyen compuestos derivados de la fenilalanina (Figura 2). Este grupo forma una minoría de todos los alcaloides.

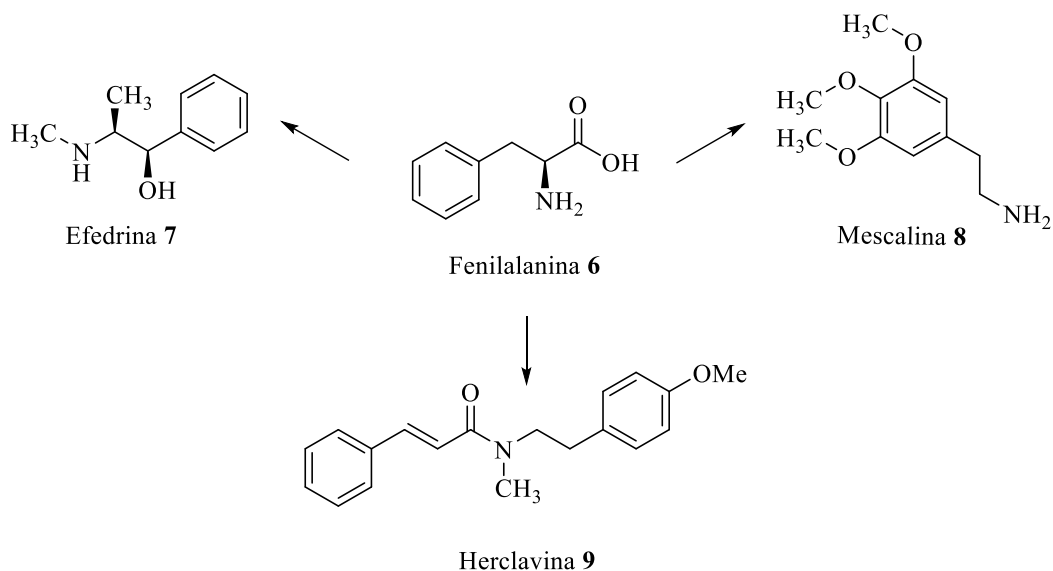


Figura 2. Ejemplos de protoalcaloides.

3.3.4 Pseudoalcaloides

Los pseudoalcaloides son compuestos cuyos esqueletos poseen un nitrógeno, pero que no han sido biosintetizados a partir de aminoácidos. En realidad, los pseudoalcaloides resultan de las reacciones de aminación y transaminación de las diferentes vías conectadas con aminoácidos. Por lo que el átomo de nitrógeno se inserta en la molécula en una etapa relativamente tardía, por ejemplo, en el caso de compuestos de origen terpénico, esteroide, policétido, monosacárido o a un ácido graso.

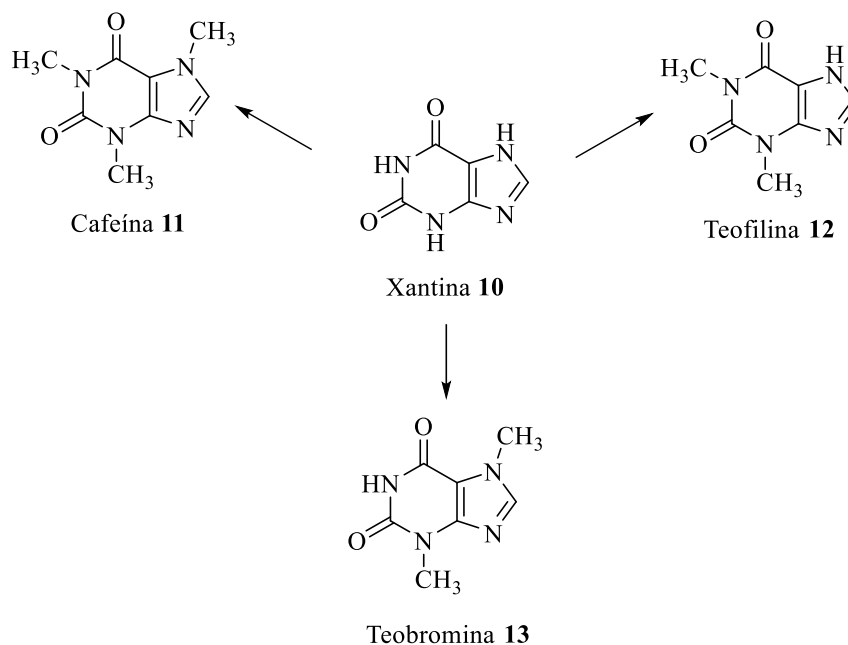


Figura 3. Ejemplo de pseudoalcaloides.

3.4 Clasificación de los alcaloides por diversidad estructural

Otra manera de clasificar a los alcaloides es en familias que están relacionadas estructuralmente. Esta distribución demuestra la gran variedad estructural de sistemas heterocíclicos que se encuentran entre los alcaloides.⁴

3.4.1 Familia de pirrolidina.

Este tipo de compuestos tienen como precursor al aminoácido ornitina. Los compuestos pirrolidínicos pueden estar presente en algunas bebidas alcohólicas y se encuentran ampliamente distribuidos en varios alimentos y productos farmacéuticos.

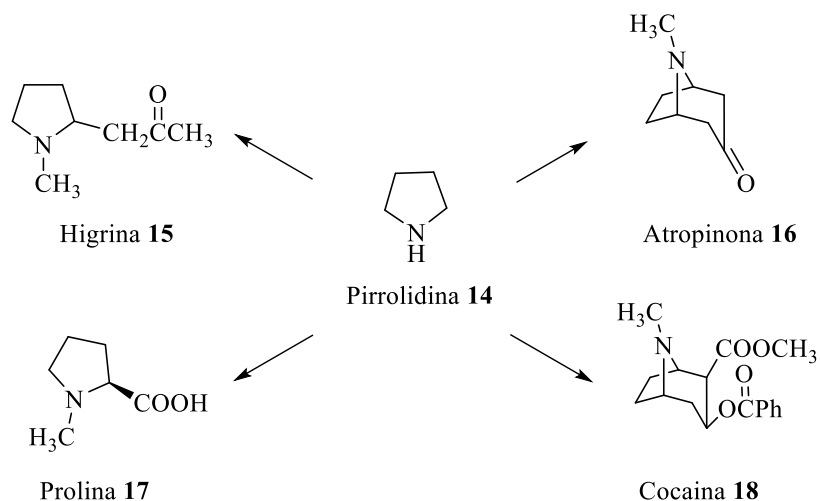


Figura 4. Ejemplo de alcaloides pirrolidina.

3.4.2 Familia de piridina

El precursor principal de esta familia es la niacina (ácido nicotínico). La piperidina y sus derivados son muy empleados en la síntesis de productos farmacéuticos. Sin embargo, los compuestos más representativos de esta familia son los alcaloides asociados al tabaco.

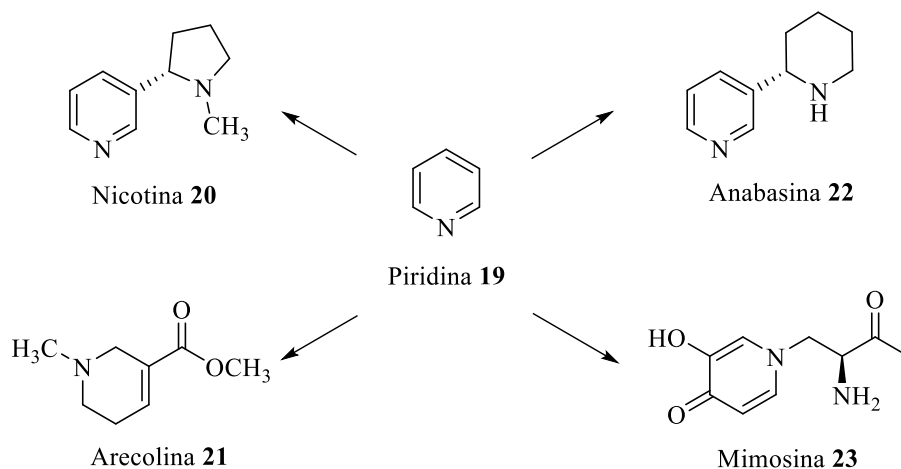


Figura 5. Ejemplo de alcaloides piridina.

3.4.3 Grupo isoquinolina

El esqueleto de isoquinolina se biosintetiza a partir del aminoácido tirosina. Muchos alcaloides biológicamente importantes contienen este sistema (Figura 6). Un ejemplo del sistema de anillos de isoquinolina es el alcaloide papaverina **26**, que se extrae de la planta de opio, se ha utilizado en medicina durante muchos años y actualmente todavía se emplea como relajante muscular y vasodilatador.⁵ Asimismo, la morfina **25**, que también se obtiene de la planta de opio, es uno de los medicamentos analgésicos más potentes que se conocen. Durante muchos años ha sido el fármaco de primera elección para el alivio del dolor severo en casos de trauma y postoperatorios.⁶ Sin embargo, es altamente adictivo, por lo que su uso clínico debe ser controlado.

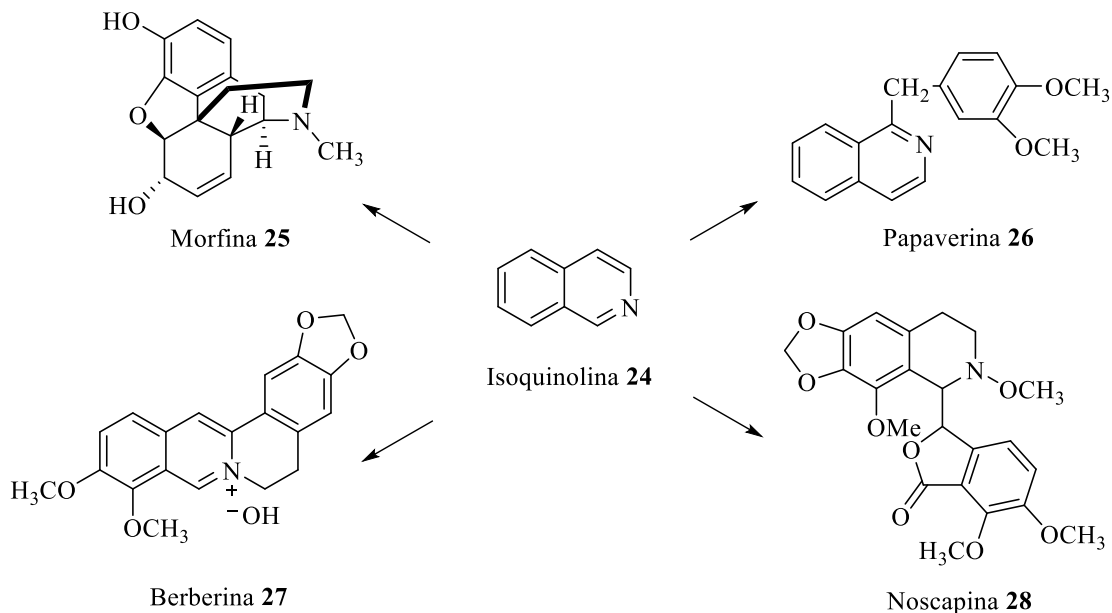


Figura 6. Ejemplo de alcaloides isoquinolina.

3.4.5 Familia de quinolina

El aminoácido triptófano es el precursor principal de los alcaloides quinolínicos. De esta familia de compuestos se puede destacar la importancia del fármaco quinina **30**, la cual se ha utilizado durante siglos en el tratamiento de la malaria. Está ha sido aislado de la corteza del árbol de Cinchona.⁷

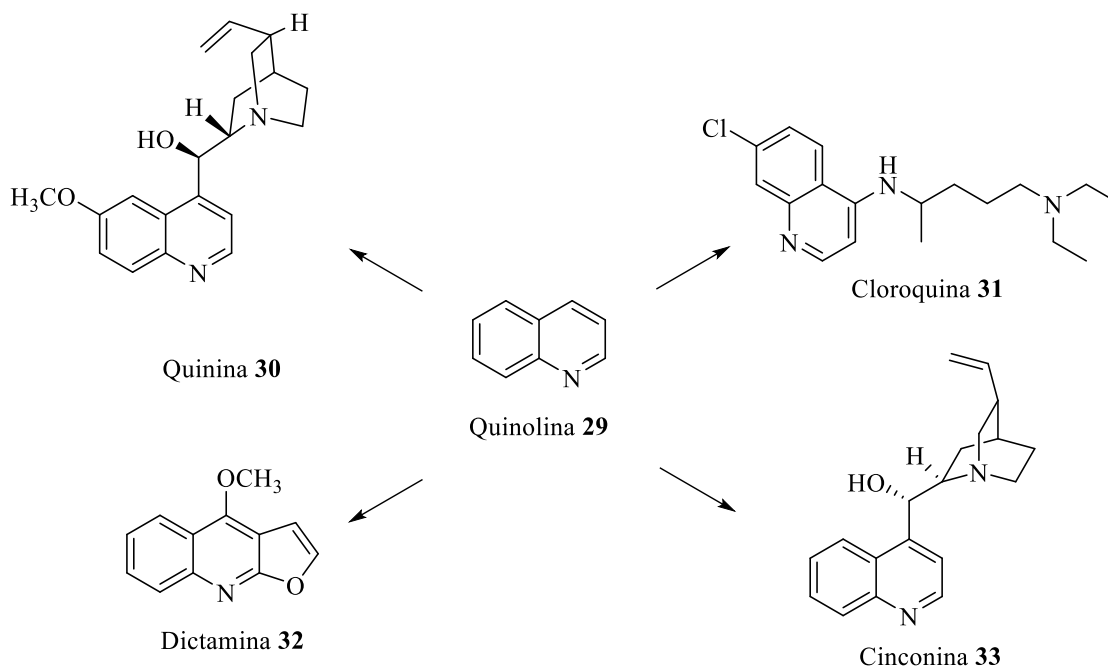


Figura 7. Ejemplos de alcaloides quinolina.

3.4.6 Familia de indol

El triptófano es también el precursor de la familia de alcaloides basada en el sistema indol. La estructura del alcaloide indol se encuentra en una amplia gama de heterociclos bioactivos y productos naturales. Además, la fracción indol se considera el principio activo de varios alcaloides (Figura 8). Un ejemplo este grupo son los alcaloides del hongo *Claviceps purpurea*, que se han utilizado durante años debido a su acción sobre el sistema vasomotor y su capacidad para inducir el parto. Sin embargo, en la hidrólisis, se forma ácido lisérgico **35**. La dietilamida sintética es el alucinógeno dietilamida del ácido lisérgico (LSD). El ácido lisérgico presenta un patrón de unión único con su estructura tetracíclica, pero es mejor conocido por ser uno de los agentes psicoactivos más potentes que se conocen.⁸

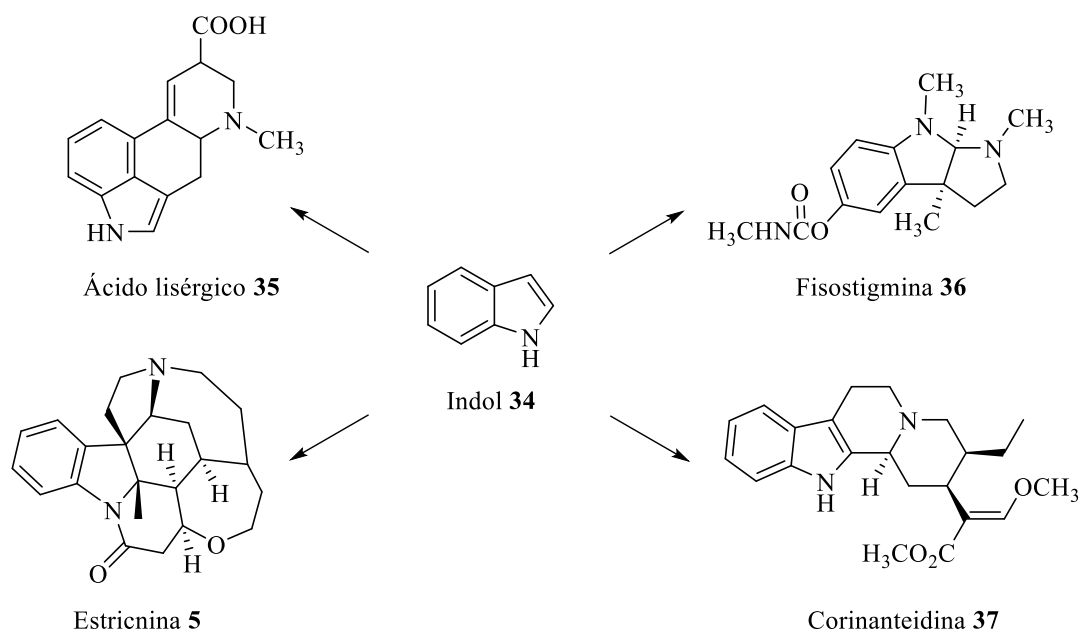


Figura 8. Ejemplos de alcaloides quinolina.

Por lo general, el indol se encuentra fusionado con otros anillos y dentro de la amplia gama de estructuras con notable actividad biológica se han destacado aquellos que forman parte de un esqueleto de tipo indoloquinolizina.

3.4.7 Síntesis de compuestos derivados de indoloquinolizidina

El núcleo de indoloquinolizidina se encuentra ampliamente distribuido tanto en productos farmacéuticos como naturales mostrando una amplia gama de actividades farmacológicas tales como analgésica⁹, antiinflamatoria¹⁰, antihipertensiva¹¹, anticancerígena¹², entre otras.

Desde el punto de vista estructural, es importante destacar que este tipo de alcaloides policíclicos lo conforman 4 anillos fusionados: Los anillos A y B provienen del sistema indol, mientras que los anillos C y D provienen del sistema quinolizidina (Figura 9). De manera interesante, de esta última fusión de anillos C y D, es posible encontrar en la naturaleza al carbono cabeza puente C-12b, tanto con la configuración *R* (por ejemplo **39** y **40**, Figura 9), como la configuración *S* (por ejemplo **41** y **42**, Figura 9).

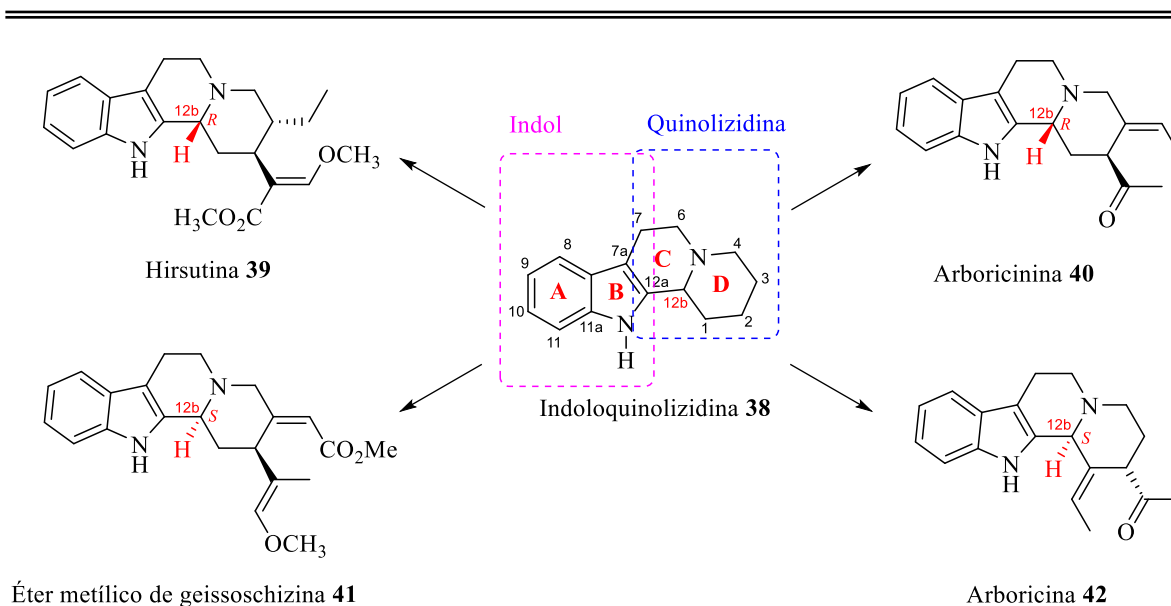


Figura 9. Derivados de indoloquinolizidina.

3.4.8 Aspectos conformacionales de las quinolizidinas

Con respecto al sistema quinolizidina, se reporta en la literatura, que este puede presentar un problema conformacional interesante, debido a la presencia del átomo de nitrógeno estereoquímicamente móvil.¹³ Por ejemplo, en el caso del alcaloide myrtina (**43**) (Figura 10) las estructuras **45-47** (Figura 11) son posibles, una de ellas con una conformación *trans* entre el par electrónico del nitrógeno y el átomo de hidrógeno angular y dos otros con una fusión *cis*¹⁴, tanto para el caso de la myrtina **43** como de la epimyrtina **44**. Cálculos teóricos utilizando métodos semiempíricos AM1, previamente validados en la decalina, han mostrado que las energías de los tres conformeros de la myrtina son muy similares, siendo las poblaciones calculadas 29% de **45**, 39% de **46** y 32% de **47**, lo cual concuerda con los datos experimentales de RMN.¹⁵ El mismo estudio mostró que la epimyrtina existe principalmente como el conformero *cis*-**49** en lugar de la estructura *trans*-**48**.

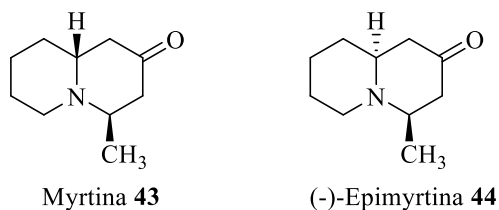
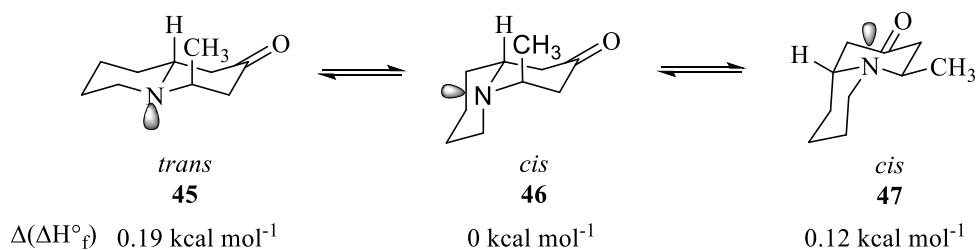


Figura 10. Estructuras de los alcaloides myrtina y (-)-epimyrtina

Myrtina



Epimyrtina

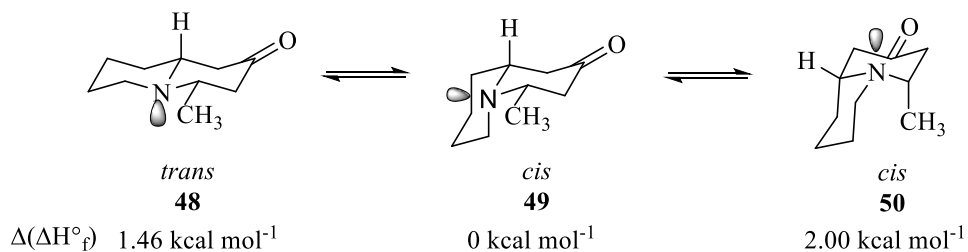


Figura 11. Equilibrios conformacionales de los alcaloides myrtina y epimyrtina.

Equilibrios conformacionales similares ocurren en arenoquinolizidinas. Por ejemplo, estructuras **51-53** para benzo[*a*]quinolizidinas y **54-56** para dibenzo[*ag*]quinolizidinas (Figura 12).

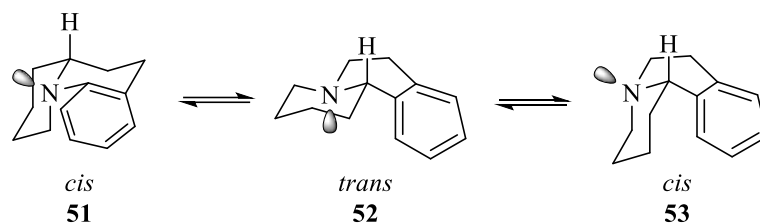
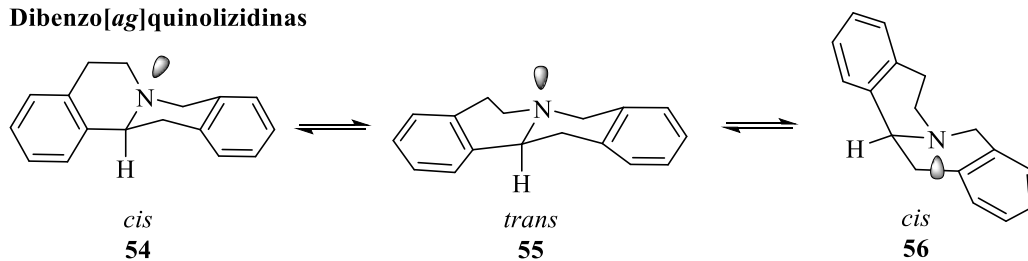
Benzo[a]quinolizidinas**Dibenzo[ag]quinolizidinas**

Figura 12. Equilibrios conformacionales de benzo[a]quinolizidinas y dibenzo[ag]quinolizidinas.

3.4.9 Influencia de los sustituyentes en la conformación de los sistemas de quinolizidina

Los sustituyentes pueden desempeñar un papel crucial en la conformación de los sistemas de quinolizidina. Así, el compuesto **57** muestra una conformación *trans* **58** con los tres grupos hidroxilo en posiciones ecuatoriales. Para su diastereoisómero **59**, inicialmente se propuso una conformación *cis* **60**, pero los datos de ^1H RMN apuntan a la conformación *trans* **61**, con orientación axial de los sustituyentes hidroxilo y presumiblemente estabilizada por un puente de hidrógeno intramolecular¹⁶ (Figura 13).

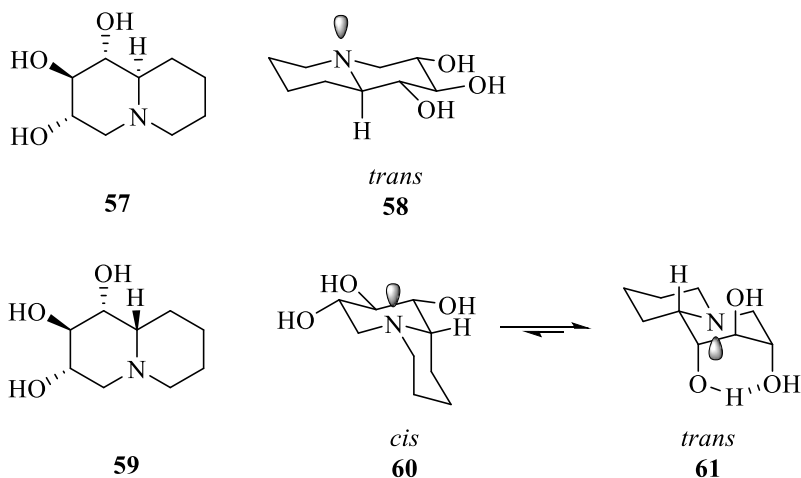


Figura 13. Influencia de los sustituyentes en sistemas de quinolizidina.

Los equilibrios conformacionales y la geometría de los sistemas tricíclicos de quinolizidina-piperidina se han estudiado ampliamente mediante espectroscopia ^1H y ^{13}C . La mayoría de estos compuestos asumen, en solución, una conformación de silla en el anillo C y se ditorcionan un poco en el anillo, como en estado sólido, como se muestra para los casos de seco(11,12)-12,13-didehidromultifluorado **62** y seco -(11,12)-5,6-didehidromultifluorado **63**. Este resultado puede considerarse sorprendente, en vista de la alta flexibilidad conformacional esperada para los sistemas de 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano, y esto se atribuye a la falta de impedimento estérico para el anillo C, debido al aplanamiento del anillo B como consecuencia de la presencia de dobles enlaces en el anillo A.¹⁷ Esta explicación concuerda con el hallazgo de que la angustifolina parece ser conformacionalmente no homogénea en solución, siendo el conformero principal **64** y una contribución de alrededor del 23% que se estima para el conformero de bote en el anillo C de **65**¹⁸ (Figura 14).

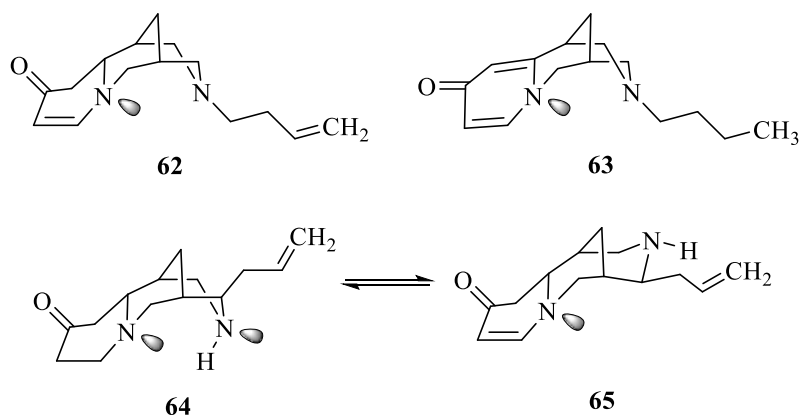


Figura 14. Conformeros de sistemas de quinolizidina-piperidina.

En solución, la mayoría de los alcaloides tetracíclicos de bisquinolizidina se presentan en forma de una mezcla de conformeros que se diferencian principalmente en la conformación del tercer anillo. En algunos casos, predomina uno de estos conformeros; por ejemplo, la esparteína **66** adopta casi exclusivamente la conformación **67**, con una estructura de bote para el anillo C y una fusión *trans* para los anillos C y D.¹⁹ Por ejemplo, en el caso de la 2-tionosparteína, los datos de RMN de ^1H y ^{13}C permitieron calcular la contribución de la estructura de bote del anillo C **68** en 81%.²⁰ Como en el caso de las quinolizidinas más simples, los cambios conformacionales en esta clase de compuestos implican la inversión del par electrónico del nitrógeno y, por lo tanto, estos cambios no son posibles si el par electrónico está bloqueado (por ejemplo, mediante la formación de un *N*-óxido). La monoprotonación de esparteína está acompañada de un cambio conformacional en el anillo C de bote a silla.²¹ (Figura 15).

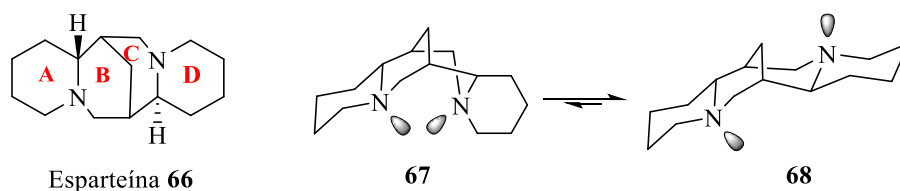
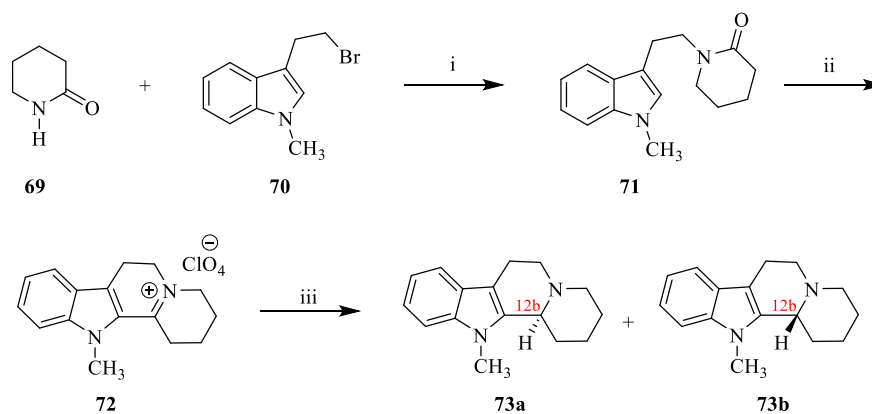


Figura 15. Conformeros de sistemas de bisquinolizidina.

3.5 Síntesis de compuestos derivados de indoloquinolizidina empleando reacciones de ciclación en la formación del sistema de anillos C y D

Los alcaloides policíclicos indoloquinolizidina se encuentran distribuidos ampliamente en la naturaleza. Sin embargo, es posible acceder a ellos utilizando diferentes estrategias sintéticas. Tradicionalmente, la mayoría de estas estrategias de síntesis total asimétrica reportadas para este tipo de sistemas, involucran metodologías de múltiples pasos que requieren de un alto control estereoquímico, ya sea con el uso de fuentes quirales, secuencias no catalíticas, secuencias órgano- y metalocatalizadas.²² Dentro de toda la gama de estrategias posibles, vale la pena destacar aquellas en las que se lleva a cabo la construcción del sistema quinolizidina (anillos C y D) a través de reacciones de ciclación. Por ejemplo, el grupo de Hwang reportó²³ la obtención de una mezcla enantiomérica de indoloquinolizidinas **73a** y **73b** a partir de la reacción del bromuro de metiltriptofilo (**70**) con la piperidin-2-ona (**69**) para obtener la indoetil-piperidin-2-ona (**71**). Posteriormente, mediante una reacción de ciclación tipo Bischler-Napieralski, **71** fue transformada en la sal **72** usando POCl₃ en benceno y perclorato de sodio. Finalmente, la sal **72** fue reducida con NaBH₄ en MeOH (Esquema 1).

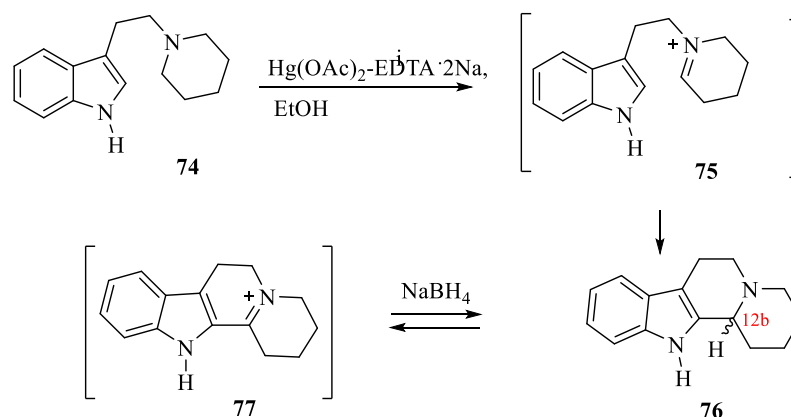
Durante el cierre del anillo de la quinolizidina, es lógica la obtención de la mezcla racémica si se considera que durante la reducción de la sal **72** con NaBH₄, el ataque del hidruro se puede llevar por ambas caras del iminio **72**, ya que no existen elementos en la estructura que propicien una estereoselectividad.



(i), NaH; (ii), POCl₃, benceno, NaClO₄; (iii), NaBH₄, MeOH

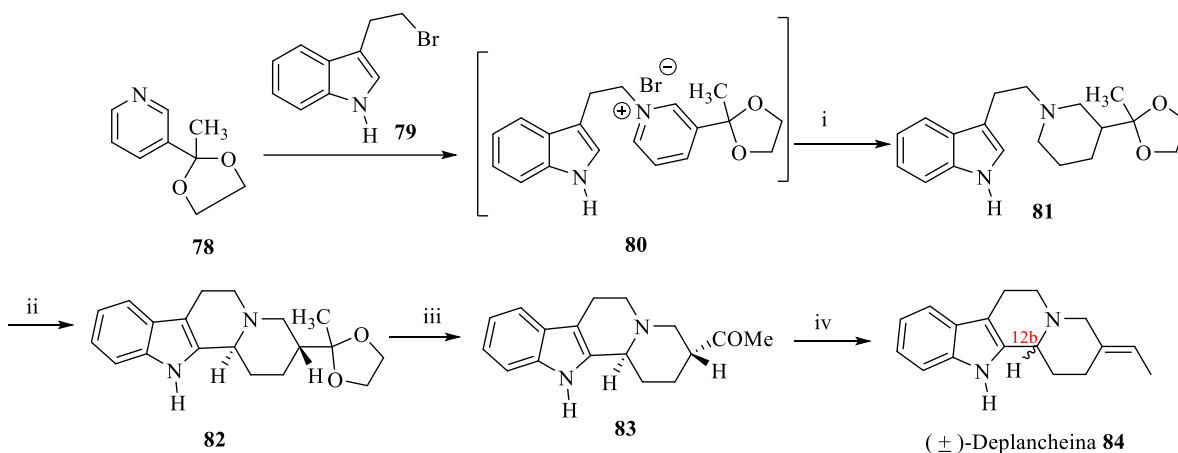
*Esquema 1. Síntesis enantiomérica de indoloquinolizinas **73a** y **73b**.*

Por otro lado, Fujii y colaboradores²⁴ realizaron, la construcción de los anillos C y D, a través de ciclación oxidativa sobre el 3-(2-piperidinoetil)indol (**74**) utilizando $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ -EDTA·2Na en EtOH a reflujo para producir el intermediario imínico **75**, el cual después de la ciclación y posterior reducción con NaBH_4 produjo la indoloquinolizidina **76** (Esquema 2). En este trabajo, Fujii no menciona la configuración del C-12b de **76**, y por consecuencia no se reporta la estereoselectividad durante la formación de los anillos C y D.



Esquema 2. Síntesis enantiomérica de la indoloquinolizina **76** a través de una ciclación oxidativa tipo Fujii

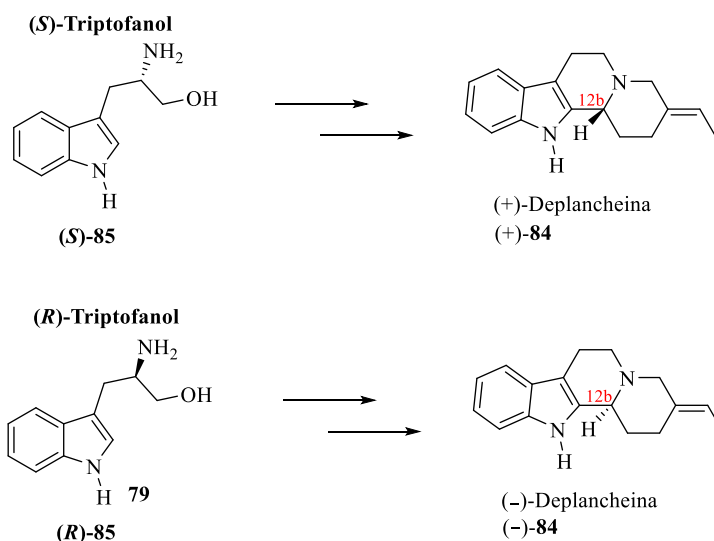
El trabajo realizado por Fujii descrito en el Esquema 2, le dio la pauta para presentar la aplicabilidad del procedimiento de ciclación oxidativa como una herramienta útil en la síntesis de alcaloides indoloquinolizidínicos más complejos como es el caso de la síntesis racémica de la (\pm)-deplancheina **84** a partir de **78** (Esquema 3). Si bien, la síntesis reportada por Fujii de la (\pm)-deplancheina es racémica, en dicho trabajo se argumenta tener evidencia espectroscópica de IR, que la ciclación oxidativa de **83** produce la fusión de anillos *trans*-quinolizidina en la estructura **82**.



(i) Pt/H_2 (ii) 1) $\text{Hg}(\text{OAc})_2 \cdot \text{EDTA} \cdot 2\text{Na}$, 2) NaBH_4 (iii) HCl/EtOH (iv) 1) TsNHNH_2 , 2) $\text{NaOMe}/\text{Diglyme}$

Esquema 3. Síntesis de la (±)-deplancheina

Como se puede observar, a manera de ejemplo, en los trabajos de Hwang y Fujii, la ciclación de los anillos C y D puede dar origen a mezclas estereoisoméricas durante la síntesis de indoloquinolizidinas. No obstante, existen reportes en la literatura también de síntesis asimétricas estereoselectivas como es el caso de la síntesis de ambos enantiómeros de la deplancheina realizada en 2005 por el grupo de Steven M. Allin²⁵, a partir de ambos enantiómeros del triptofanol (**85**) involucrando en su estrategia como paso clave una ciclación de Pictet-Spengler (Esquema 4).

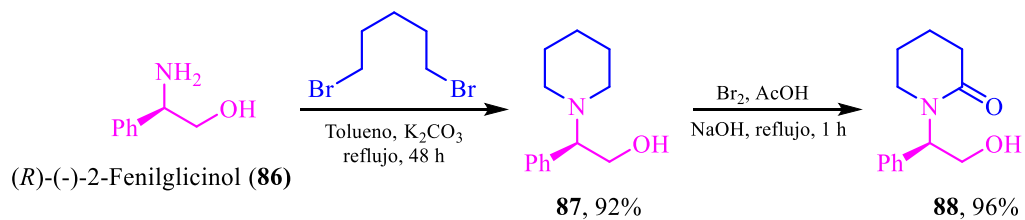


Esquema 4. Síntesis asimétrica de la (+)-deplancheina y (-)-deplancheina

4. Discusión de Resultados

4.1 Síntesis de la piperidin-2-ona quiral a partir del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol

Los alcaloides indoloquinolizidínicos pertenecen a un tipo particular de moléculas policíclicas que se encuentran ampliamente distribuidos en productos naturales y farmacéuticos, los cuales muestran una gran relevancia debido a sus diversas propiedades farmacológicas. Debido a esto, en nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo un gran esfuerzo para desarrollar estrategias sintéticas que conduzcan a la obtención de este tipo de moléculas. Las estrategias implementadas han involucrado un alto control estereoquímico.²⁶ De esta manera, la metodología de síntesis implicó, en primer lugar, la construcción de la piperidin-2-ona quiral **88**, al hacer reaccionar el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (**86**) con 1,5-dibromopentano que condujo a la obtención de la piperidina **87** y su posterior oxidación con bromo en medio básico generó **88** con altos rendimientos (Esquema 5).

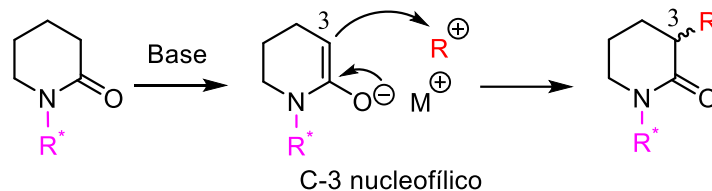


Esquema 5. Síntesis de la piperidin-2-ona (**88**)

4.2 Obtención de piperidinas 90a-c alquiladas en C-3

Posteriormente, con **88** en mano se llevó a cabo la alquilación en C-3. Este procedimiento se puede llevar a cabo gracias a la acidez de los hidrógenos α al grupo carbonilo de la piperidin-2-ona quiral **88**, los cuáles pueden ser extraídos para formar un

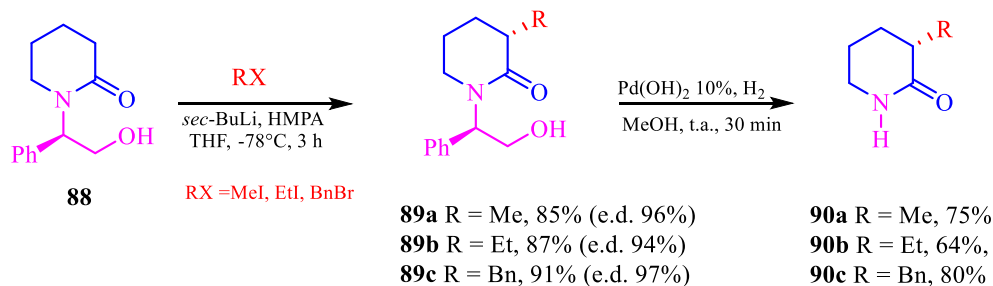
intermediario enolato que puede reaccionar con un agente electrofílico como un halogenuro de alquilo y de esta manera funcionalizar al C-3 (Esquema 6).



Esquema 6. Funcionalización de C-3 de una piperim-2-ona quiral

Cabe destacar que, el diseño de metodologías versátiles, así como reacciones enantioselectivas para una eficiente formación de enlaces carbono-carbono es una de las tareas más difíciles en síntesis orgánica.²⁷

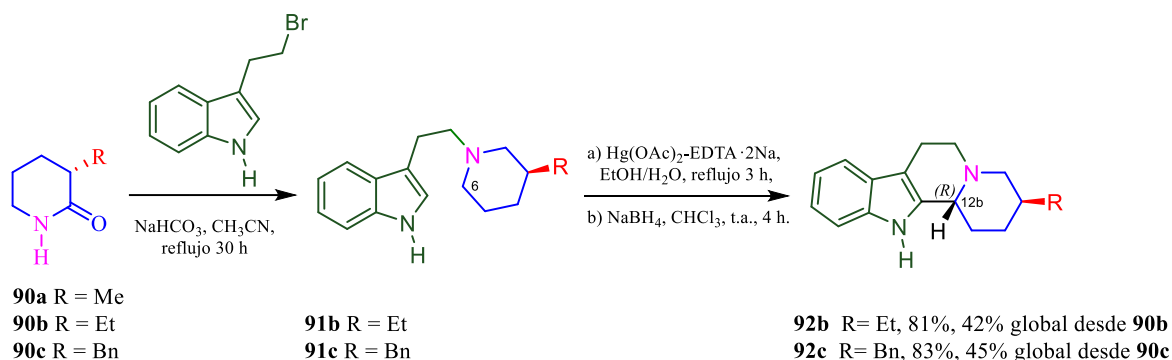
Entonces, para llevar a cabo la alquilación del C-3 de la piperidin-2-ona quiral **88** se emplearon como agentes alquilantes tres diferentes halogenuros de alquilo (yodometano, yodoetano y bromuro de bencilo) en presencia de *sec*-BuLi como base, hexametilfosforamida (HMPA) como co-disolvente, y THF como disolvente, a una temperatura de -78 °C, produciéndose las respectivas alquilaciones en C-3 generando los compuestos **89a-c**, con buenos rendimientos y altos excesos diastereoméricos. Finalmente, a través de una *N*-desbencilación sobre **89a-c** utilizando Pd-C 10% y formiato de amonio en atmósfera de H₂ permitió la remoción del auxiliar quiral para obtener los derivados desbencilados **90a-c** con muy buenos rendimientos (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de las piperidinas 90a-c alquiladas en C-3

4.3 Síntesis de Indoloquinolozidinas **92b** y **92c**

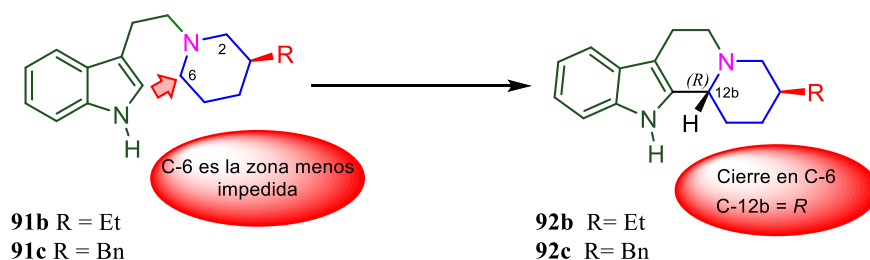
Con las piperidinas **90a-c** en mano, se realizó una *N*-alquilación con bromuro de triptofilo. Solo **90b** y **90c** condujeron a la formación de las indoliletill-3-alkilpiperidinas **91b** y **91c**, respectivamente (Esquema 8). Posteriormente, **91b-c** fueron tratadas bajo condiciones de ciclación oxidativa a través de una reacción tipo Fujii. Para el caso de **91b** y **91c**, se observó la ciclación regioespecífica en C-6, así como la obtención del diastereoisómero *R* en C-12b dando lugar a la formación de **92b** y **92c** (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de Indoloquinolozidinas **92b** y **92c**

4.3.1 Análisis de la ciclación de **91b-c** para la generación de las indoloquinolozidinas **92b** y **92c**

Durante la reacción de ciclación de **91b-c**, se observó que el cierre del anillo ocurre de manera regioespecífica y diastereoselectiva (Esquema 9).

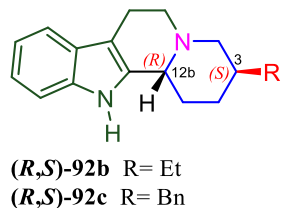


Esquema 9. Síntesis de Indoloquinolozidinas **92b** y **92c**

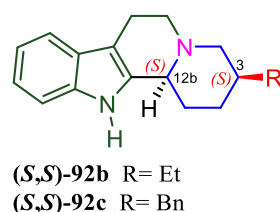
Durante dicho cierre del anillo de **91b-c**, se puede observar que debido al libre giro de enlace C-N, el ataque del indol podría ocurrir hacia C-2 y/o C-6 de la piperidina. No

obstante, debido a que hay menos impedimento estérico en C-6, se observa que la ciclación ocurre de manera regioespecífica hacia el C-6 (Esquema 9). Adicionalmente, es importante destacar que durante la formación de la indoloquinilidina y la generación del nuevo centro quiral C-12b, podría ser posible también obtener dos posibles diastereoisómeros de, y *S,S*-**92b-c**. No obstante, solo se observó la formación del isómero *R,S*-**92b-c** (Esquema 10).

Productos obtenidos experimentalmente



Productos que no se obtienen experimentalmente



Esquema 10. Diastereoisómeros posibles de 92b-c

Con todos estos datos experimentales obtenidos por el grupo de investigación en el laboratorio, nos dimos a la tarea de analizar las posibles causas de la diastereoselectividad de la ciclación. Pues si bien, es un hecho que la inducción asimétrica proviene de las alquilpiperidinas quirales, la pregunta que surge es ¿cuáles fueron los factores que influyeron en la diastereoselectividad de la ciclación? Es importante destacar que este comportamiento de la ciclación puede ser multifactorial, y uno de esos factores puede ser la estabilidad termodinámica de los productos. Para este trabajo nos enfocamos en el análisis de esta posibilidad, a través del cálculo teórico de las energías libres de Gibbs relativas por medio de la metodología de DFT (Teoría de Funcionales de la Densidad). A continuación, se describe una breve reseña sobre los cálculos teóricos y posteriormente se discuten los resultados observados.

4.4 Cálculos teóricos

Los cálculos teóricos se pueden realizar desde una rama de la química, conocida como Química Computacional (también modelado molecular), que consiste en un conjunto de técnicas utilizadas para simular de manera numérica estructuras químicas y reacciones, las cuales pueden estar basadas parcial o totalmente en las leyes fundamentales de la física.²⁸

Algunos aspectos que se pueden abordar desde el punto de los cálculos teóricos son: la geometría molecular, la reactividad química, la interacción de un substrato con una enzima, las propiedades físicas de sustancias y espectros (UV, IR y RMN).²⁹

Los métodos utilizados en modelado molecular se pueden clasificar en dos categorías según el principio físico en que se basan, estos son: mecánica molecular y métodos de estructura electrónica.²⁸

La mecánica molecular utiliza las leyes de la física clásica para predecir estructuras y propiedades moleculares, basándose en un modelo mecánico clásico simple, donde una molécula es tratada como un conjunto de esferas (átomos) que se mantienen unidas por resortes (enlaces).

Los métodos de estructura electrónica se basan en las leyes de la mecánica cuántica, la cual establece que la energía y otras propiedades de una molécula se determinan resolviendo la ecuación de Schrödinger.^{28,30,31}

4.4.1 Métodos de estructura electrónica

Los distintos métodos de estructura electrónica se caracterizan por sus distintos niveles de aproximación a la solución exacta de la ecuación de Schrödinger y se pueden clasificar en tres categorías: métodos ab-initio, métodos semiempíricos y métodos DFT (Teoría de Funcionales de la Densidad).

4.4.2 Métodos ab-initio

Los métodos ab-initio, no utilizan parámetros experimentales para su cálculo, están basados únicamente en las leyes de la mecánica cuántica y valores de las constantes físicas fundamentales como la velocidad de la luz, masas y cargas de electrones y núcleos, y la constante de Planck.

4.4.3 Métodos semiempíricos

En este tipo de métodos se utilizan parámetros derivados de resultados experimentales para simplificar los cálculos. Actualmente, los métodos semiempíricos más utilizados son: MNDO, MINDO, AM1, PM3, entre otros.

4.4.4 Métodos DFT (Teoría de Funcionales de la Densidad)

Este tipo de métodos se basan en que la energía de una molécula puede determinarse a partir de la densidad electrónica en lugar de utilizar la función de onda. De esta manera, la energía del estado fundamental de un sistema polieletrónico puede expresarse a partir de la densidad electrónica. Desafortunadamente, la fórmula matemática que relaciona la energía con la densidad electrónica no es exacta y, por lo tanto, es necesario recurrir a expresiones aproximadas.

La principal dificultad de DFT, radica en encontrar las expresiones matemáticas adecuadas para el término de intercambio y correlación $E_{xc}[\rho]$ incluido en el funcional de Hohenberg y Kohn. Los funcionales usados normalmente en DFT para la determinación de este término son integrales de alguna función de la densidad y posiblemente del gradiente de densidad.

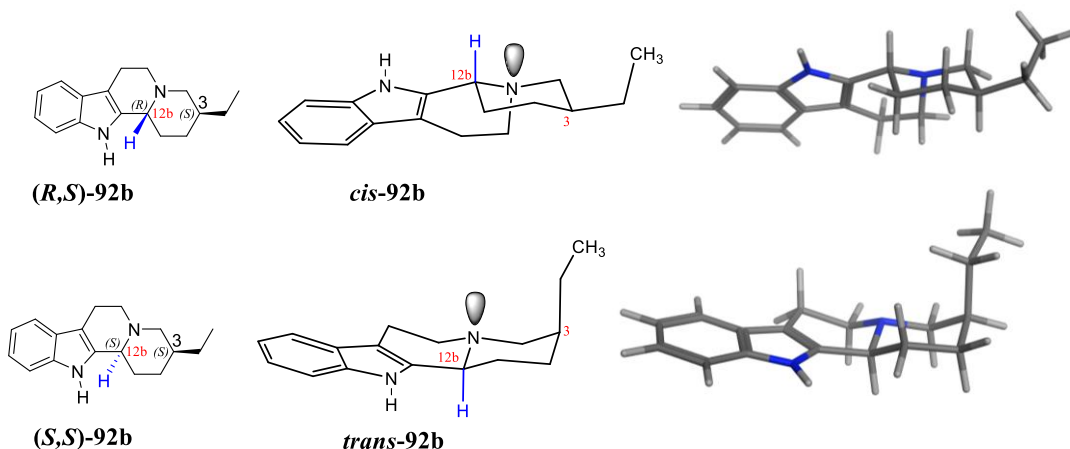
$$E_x[P] = \int f \{ \rho_\alpha(r), \rho_\beta(r), \nabla\rho_\alpha(r), \nabla\rho_\beta(r) \} dr$$

Donde los métodos difieren en cual función f es usada para la energía de intercambio (E_x) y en cual f (si es que existe) es usada para la energía de correlación (E_c). Actualmente, existen aproximaciones para aproximarse al término de $E_{xc}[\rho]$,³² las cuales utilizan funcionales híbridos que definen el funcional de intercambio como una combinación lineal de los términos de intercambio de Hartree Fock y funcional de correlación local y gradiente-correctado, tales como M05-2X, PBE0 y B3LYP, entre otros. Para la realización del presente trabajo se utilizó la determinación de las energías Libres de Gibbs relativas estimadas con B3LYP/def2-TZVPP.

4.5 Análisis estructural tridimensional de 92b

Para poder establecer el posible control termodinámico, se utilizó al alcaloide **92b** como modelo de nuestro análisis, realizando la visualización tridimensional que nos permitiera observar alguna característica particular sobre la estabilidad de los dos posibles diastereoisómeros **R,S-92b** y **S,S-92b** (Esquema 11). Al presentar los dos posibles

diastereoisómeros de manera tridimensional, se puede observar que en el diastereoisómero **R,S-92b-c** la fusión de los anillos C y D (quinolizidina) ocurre de manera *cis* entre el hidrógeno de C-12b y par electrónico del nitrógeno. Por otro lado, en el caso del diastereoisómero **S,S-92b** la fusión de la parte de la quinolizidina ocurre de manera *trans* entre el hidrógeno de C-12b y par electrónico del nitrógeno.



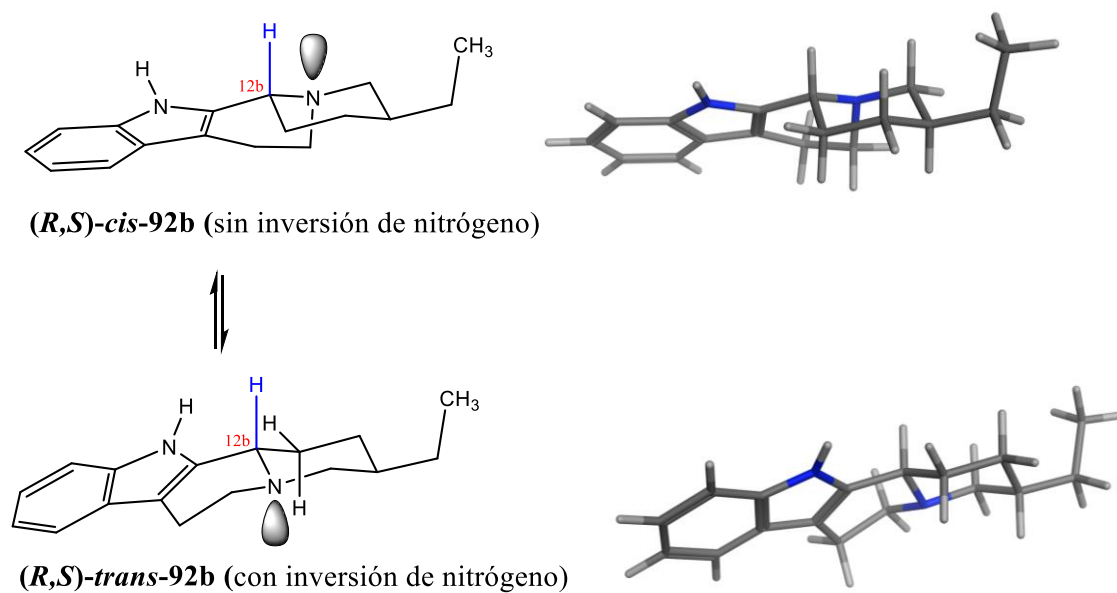
Esquema 11. Visualización tridimensional de los diastereoisómeros posibles de **92b**

Cuando se analizan las estructuras tridimensionales de **92b**, en primera instancia, se observa que el producto obtenido experimentalmente **cis-92b** podría ser el compuesto más estable al tener el sustituyente en C-3 con orientación ecuatorial y por lo tanto esto evitaría de una manera más eficiente las repulsiones electrónicas 1,3 diaxial en el anillo, en comparación con **trans-92b**. Entonces, bajo esta premisa se realizaron los experimentos que nos dieran indicios sobre el control termodinámico a través del modelado molecular por medio de métodos DFT.

4.6 Determinación de las energías Libres de Gibbs de **cis-92b** y **trans-92b** y sus respectivos conformeros considerando la inversión del nitrógeno

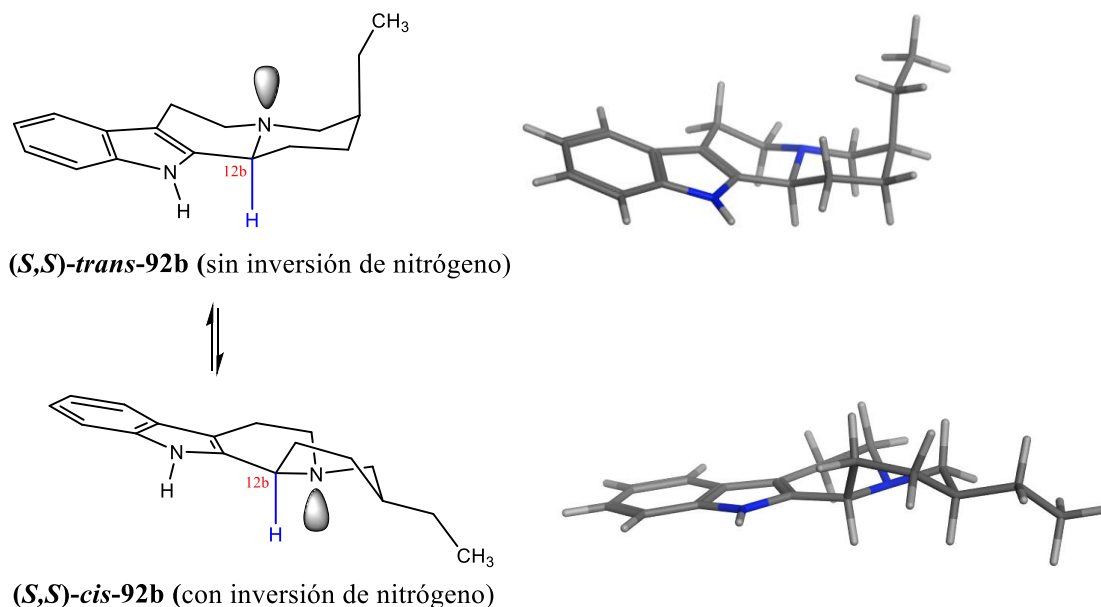
Para el análisis del control termodinámico se llevó a cabo la determinación de las energías libres de Gibbs de los compuestos **(R,S)-92b** y **(S,S)-92b** y de sus correspondientes conformeros considerando el fenómeno de la inversión de nitrógeno para cada caso. Las energías libres en disolución fueron integradas mediante el cálculo de energía electrónica con una base grande (def2-TZVPP) corregida con la contribución térmica obtenida por los

cálculos de frecuencia para obtener las energías libres de Gibbs en fase gas. Para relacionarlo con el experimento se estimó la energía de solvatación y esta corrección permitió obtener energías libres de Gibbs en fase condensada para las cuatro estructuras. Para poder llevar a cabo esta determinación, se realizó en primera instancia, una minimización de la energía y se comprobó que eran mínimos mediante cálculo de frecuencias. En el esquema 12, podemos observar las estructuras que se obtuvieron después de la minimización de energía del diastereoisómero **(R,S)-92b** en donde el hidrógeno en C-12b se encuentra *cis* con respecto al par electrónico del nitrógeno. Cuando se llevó a cabo la inversión del nitrógeno sobre este diastereoisómero **(R,S)-cis-92b**, el conformero resultante presentó una relación del hidrógeno en C-12b y el par electrónico del nitrógeno en forma *trans* al cual denominaremos como **(R,S)-trans-92b**.



*Esquema 12. Visualización tridimensional del diastereoisómeros **(R,S)-92b** y su correspondiente conformero con inversión de nitrógeno*

De la misma manera, el diastereoisómero **(S,S)-92b** en donde el hidrógeno en C-12b se encuentra *trans* con respecto al par electrónico del nitrógeno, cuando se lleva a cabo la inversión del nitrógeno sobre este diastereoisómero **(R,S)-trans-92b**, el conformero resultante presenta una relación del hidrógeno en C-12b y el par electrónico del nitrógeno en forma *cis* al cual denominaremos como **(S,S)-cis-92b** (esquema 13).



Esquema 13. Visualización tridimensional del diastereoisómero (*S,S*)-92b y su correspondiente cónformero con inversión de nitrógeno

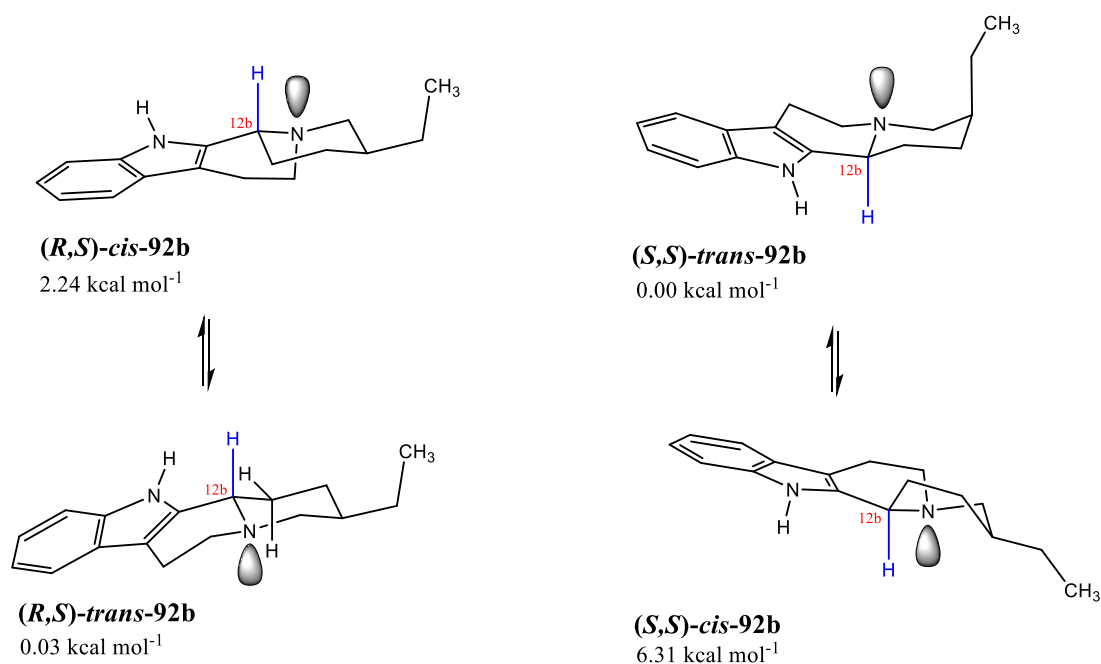
En la Tabla 1 se presentan los valores de las energías libres de Gibbs en fase condensada para las cuatro estructuras estudiadas: los dos diastereoisómeros (*R,S*)-*cis*-92b y (*S,S*)-*trans*-92b y sus respectivos cónformeros, (*R,S*)-*trans*-92b y (*S,S*)-*cis*-92b. Se puede observar cuando se comparan los valores de las energías libres de Gibbs del diastereoisómero (*R,S*)-*cis*-92b y su cónformero (*R,S*)-*trans*-92b, el cónformero más estable es el (*R,S*)-*trans*-92b, con una diferencia energética de 2.21 kcal/mol. Por otro lado el diastereoisómero (*S,S*)-*trans*-92b, es mucho más estable que su cónformero (*S,S*)-*cis*-92b, con una diferencia energética de 6.31 kcal/mol.

Tabla 1. Energía Libre de Gibbs correspondiente a los diastereoisómeros (*R,S*)-*cis*-92b y (*S,S*)-*trans*-92b y sus respectivos cónformeros (*R,S*)-*trans*-92b y (*S,S*)-*cis*-92b.

Diastereoisómero/Cónformero	Energía libre de Gibbs (kcal/mol)
(<i>R,S</i>)- <i>cis</i> -92b	2.24
(<i>R,S</i>)- <i>trans</i> -92b (cónformero)	0.03
(<i>S,S</i>)- <i>trans</i> -92b	0.00
(<i>S,S</i>)- <i>cis</i> -92b (cónformero)	6.31

Con los datos obtenidos fue posible analizar con mayor precisión la posibilidad de control termodinámico durante la ciclación oxidativa. Es importante enfatizar que existen dos mecanismos para el control de productos durante una reacción: cinético y termodinámico. El análisis de control termodinámico se llevó a cabo a través de cálculos teóricos DFT para los dos diastereoisómeros de indoloquinolizidina, y sus correspondientes conformeros considerando la inversión de nitrógeno en el sistema anillos fusionados C y D (quinolizidina).

En primera instancia, se compararon las diferencias energéticas entre los dos posibles diastereoisómeros *(R,S)*-*cis*-92b y *(S,S)*-*trans*-92b, y se determinó que el más estable es el *(S,S)*-*trans*-92b con una pequeña diferencia energética de 2.24 kcal/mol (Esquema 14). Con este resultado se puede establecer *a priori* que el producto más estable termodinámicamente es el *(S,S)*-92b-*trans*, contradiciendo lo observado experimentalmente, ya que de manera experimental se obtuvo diastereoselectivamente el diastereoisómero *(R,S)*-*cis*-92b.



Esquema 14. Valores energéticos de *(R,S)*-*cis*-92b y *(S,S)*-*trans*-92b y sus correspondientes conformeros *(R,S)*-*trans*-92b y *(S,S)*-*cis*-92b

No obstante, para tener un panorama más amplio se consideraron los grados de libertad que podría haber en el sistema indoloquinolizidina debido al fenómeno de inversión de nitrógeno. Lo que se observó en los cálculos es que las dos estructuras energéticamente

más estables son: **(R,S)-trans-92b** y **(S,S)-trans-92b**. Es decir, en el caso ambos diastereoisómeros posibles sus conformeros más estables son aquellos en los que la relación entre el hidrógeno en C-12b y el par electrónico del nitrógeno se encuentran en disposición *trans*. Entonces, al comparar la diferencia energética de estos dos conformeros más estables se observa una diferencia energética extremadamente pequeña de 0.03 kcal/mol (Esquema 14). Por lo tanto, este resultado sería consistente con un control termodinámico si se hubieran obtenido experimentalmente los dos diastereoisómeros posibles. No obstante, al no concordar este resultado con lo obtenido experimentalmente, se sugiere que la reacción de ciclación podría tener un control cinético y, para demostrar esta hipótesis tendrían que llevarse a cabo adicionalmente más cálculos teóricos con diferentes características.

5. Desarrollo experimental

5.1 Generalidades

Los cálculos teóricos realizados para este trabajo se llevaron a cabo en el Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS).

El LNS es un Centro que ofrece y otorga apoyo en tiempo de máquina (*horas-core*) y software para el desarrollo de proyectos de investigación que requieran supercómputo en sus distintas plataformas. La Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) es la sede que alberga físicamente la infraestructura, instalaciones y personal del LNS.

5.2 Hardware

El LNS cuenta con varios segmentos de cómputo científico, entre ellos están:

Clúster IBM Power9, el cual cuenta con:

- 6 servidores IBM AC922 Power9
- 2 procesadores Power9 de 20 *cores*
- 1024 GB de memoria RAM
- 2 discos duros SSD SATA de 1.9 TB
- 4 tarjetas NVIDIA Volta V100 con NVLINK
- Procesamiento Tensorial y Vectorial

Clúster Intel Xeon familia Haswell, el cual cuenta con:

- 228 nodos de cálculo Thin (5472 núcleos). 2 CPU de 12 *cores* y 128 GB RAM
- 20 nodos de cálculo Fat (480 núcleos). 2 CPU de 12 *cores* y 512 GB de RAM
- 20 nodos de cálculo semi Fat (480 núcleos). 2 CPU de 12 *cores* y 256 GB de RAM
- 2 nodos de cálculo Big Fat (120 núcleos). 2 CPU de 30 *cores* y 1024 GB de RAM (1TB)

-
-
- 2 nodos de cálculo con GPU con 2 tarjetas K40 Nvidia (11520 núcleos CUDA total). 2 CPU de 12 *cores* y 128 GB RAM
 - 2 nodos de cálculo con MIC con dos tarjetas 7120P Intel (244 núcleos MIC total). 2 CPU de 12 *cores* y 128 GB RAM
 - 6 servidores de gestión (login, colas y aprovisionamiento)

Clúster con procesadores Intel Knights Landing MIC (Many Integrated Core), el cual cuenta con:

- 45 nodos de cálculo (3060 núcleos)
- Un nodo de cálculo de este clúster tiene un CPU Intel Xeon Phi Knights Landing de 68 *cores*
- Memoria por nodo 192 GB + 16 GB (208 GB)
- 2 servidores de gestión (login y aprovisionamiento)
- Interfase Ethernet Gigabit e Intel Omnipath a100 Gbps(LAN)
- Rendimiento 135 TFlops
- 1 sistema de almacenamiento LUSTRE de 480 T

5.3 Software

Todos los cálculos se realizaron con Gaussian 09 y todas las estructuras se visualizaron con el programa Chemcraft 1.8. Todas las estructuras se optimizaron y se empleó la teoría funcional de la densidad (DTF) en el nivel de teoría B3LYP. Todos los mínimos fueron validados por cálculos de frecuencia posteriores al mismo nivel de teoría. Después de la optimización, se realizaron cálculos en un solo punto con una base mayor (def2-TZVPP), y cálculos en fase condensada mediante un modelo continuo (PCM, etanol para estimar energías libres en solución).

Tabla 2. Coordenadas de estructura XYZ de **(R,S)-cis-92b**, como se obtuvo de B3LYP/def2TZVPP.

Center Number	Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
		X	Y	Z
1	6	5.194423	0.560955	0.188122
2	6	5.263786	-0.841563	0.028529
3	6	4.110943	-1.606847	-0.153398
4	6	2.880429	-0.93669	-0.173012
5	6	2.788047	0.482961	-0.016193
6	6	3.969612	1.227071	0.167267
7	7	1.598186	-1.419749	-0.33044
8	6	0.708854	-0.364063	-0.285011
9	6	1.389069	0.815868	-0.086846
10	6	-0.777674	-0.499169	-0.395084
11	7	-1.357373	0.84153	-0.569347
12	6	-0.81205	1.859749	0.329552
13	6	0.667531	2.126129	0.014458
14	6	-1.387351	-1.273734	0.801423
15	6	-2.915633	-1.317647	0.698671
16	6	-3.498385	0.096393	0.543336
17	6	-2.813943	0.788732	-0.653614
18	1	1.351243	-2.390108	-0.478894
19	1	-1.017844	-1.075099	-1.311143
20	6	-5.035063	0.129242	0.460051
21	6	-5.66687	-0.603874	-0.728864
22	1	6.117733	1.129096	0.329275
23	1	6.238021	-1.337085	0.048443
24	1	4.164148	-2.691471	-0.275616
25	1	3.923997	2.312626	0.290351
26	1	-1.398587	2.781326	0.192188
27	1	-0.90459	1.583872	1.402627
28	1	0.747863	2.690573	-0.932952
29	1	1.107767	2.764716	0.799365
30	1	-0.966782	-2.292639	0.833949
31	1	-1.085034	-0.775567	1.73814
32	1	-3.197252	-1.93016	-0.176848
33	1	-3.347288	-1.816008	1.583564
34	1	-3.220231	0.666963	1.449208
35	1	-3.0762	0.243968	-1.579151
36	1	-3.19793	1.815719	-0.77162
37	1	-5.439265	-0.294067	1.397028
38	1	-5.358051	1.185891	0.442331
39	1	-6.765312	-0.526644	-0.691726
40	1	-5.342489	-0.183214	-1.694064
41	1	-5.413973	-1.676233	-0.732258

Tabla 3. Coordenadas de estructura XYZ de *(R,S)-trans-92b*, como se obtuvo de B3LYP/def2TZVPP.

Center Number	Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
		X	Y	Z
1	6	-5.215866	0.4691	-0.212398
2	6	-5.234844	-0.927444	0.004779
3	6	-4.053886	-1.645867	0.196498
4	6	-2.846867	-0.934659	0.165303
5	6	-2.805158	0.47875	-0.054105
6	6	-4.014341	1.175678	-0.243681
7	7	-1.547079	-1.367849	0.322692
8	6	-0.693285	-0.28779	0.210127
9	6	-1.417972	0.860145	-0.015302
10	6	0.799222	-0.359722	0.338255
11	7	1.374574	0.912712	-0.117273
12	6	0.680178	2.082852	0.41676
13	6	-0.741907	2.190542	-0.149004
14	6	1.421178	-1.525859	-0.447242
15	6	2.944157	-1.524722	-0.299183
16	6	3.530936	-0.160971	-0.688638
17	6	2.818335	0.95222	0.09184
18	1	-1.268441	-2.325246	0.494345
19	1	1.044248	-0.522685	1.419026
20	6	5.064806	-0.091672	-0.572904
21	6	5.655765	-0.307947	0.82489
22	1	-6.160407	1.000013	-0.357969
23	1	-6.192041	-1.455136	0.023852
24	1	-4.068096	-2.725421	0.365573
25	1	-4.007542	2.255975	-0.41249
26	1	0.632994	2.051026	1.530386
27	1	1.260672	2.979046	0.149138
28	1	-1.298535	2.977233	0.388352
29	1	-0.694587	2.505325	-1.207743
30	1	1.005516	-2.481357	-0.087423
31	1	1.137059	-1.419704	-1.507614
32	1	3.197568	-1.750354	0.751494
33	1	3.393267	-2.323951	-0.912455
34	1	3.280576	0.008013	-1.752214
35	1	3.066658	0.872982	1.175773
36	1	3.191702	1.932764	-0.246355
37	1	5.49069	-0.843783	-1.260561
38	1	5.397711	0.88968	-0.955965
39	1	6.755529	-0.249305	0.792799
40	1	5.3079	0.45164	1.542944
41	1	5.392394	-1.296589	1.233207

Tabla 4. Coordenadas de estructura XYZ de (*S,S*)-*trans*-**92b**, como se obtuvo de B3LYP/def2TZVPP.

Center Number	Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
		X	Y	Z
1	6	3.858723	-0.162324	1.351443
2	1	0.893884	-0.898156	-1.862114
3	1	-1.373498	-2.404317	-0.404096
4	6	2.958692	0.516341	-0.950016
5	6	3.699692	-0.553207	-0.130076
6	6	2.96702	-1.89562	-0.307476
7	6	1.474224	-1.775506	0.01606
8	6	-0.42009	2.087264	-0.326086
9	6	0.8857	1.803425	-1.079873
10	7	1.563652	0.626885	-0.540795
11	6	0.8317	-0.624819	-0.777455
12	6	-1.203799	0.815179	-0.218237
13	6	-0.612373	-0.408547	-0.434044
14	7	-1.549878	-1.41387	-0.296492
15	6	-3.694375	1.380316	0.390056
16	6	-2.588757	0.564091	0.081424
17	6	-2.769537	-0.853945	0.02119
18	6	-4.012581	-1.454557	0.261301
19	6	-5.08839	-0.619584	0.566225
20	6	-4.931514	0.783654	0.629377
21	6	4.773137	1.040475	1.592879
22	1	-5.796289	1.407698	0.870142
23	1	-6.070331	-1.059643	0.759032
24	1	-4.133293	-2.539445	0.211623
25	1	-3.580832	2.46665	0.441148
26	1	1.566738	2.663464	-0.990729
27	1	0.664976	1.678997	-2.165858
28	1	-0.187542	2.493749	0.675467
29	1	-0.994157	2.866725	-0.855667
30	1	0.962744	-2.721396	-0.227146
31	1	1.319365	-1.59171	1.091277
32	1	3.075645	-2.223038	-1.356722
33	1	3.431762	-2.676481	0.317116
34	1	4.712193	-0.654274	-0.561387
35	1	3.437211	1.498644	-0.819916
36	1	3.043689	0.267063	-2.034191
37	1	2.864173	0.044698	1.778607
38	1	4.258504	-1.03483	1.897964
39	1	4.905211	1.228816	2.670466
40	1	5.773427	0.876915	1.156704
41	1	4.365169	1.962955	1.149135

Tabla 5. Coordenadas de estructura XYZ de (*S,S*)-*cis*-**92b**, como se obtuvo de B3LYP/def2TZVPP.

Center Number	Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
		X	Y	Z
1	6	-5.035388	-0.472683	-0.002039
2	1	-1.013109	-0.92545	1.171694
3	1	1.327531	-2.356965	0.330373
4	6	-2.841265	0.82092	-0.212998
5	6	-3.51153	-0.495759	0.189071
6	6	-2.864264	-1.654134	-0.605967
7	6	-1.368544	-1.40062	-0.887486
8	6	0.690729	2.164882	-0.096405
9	6	-0.725346	1.894922	-0.61252
10	7	-1.422392	0.87021	0.163526
11	6	-0.782767	-0.465813	0.190552
12	6	1.40549	0.856839	0.028458
13	6	0.705108	-0.322379	0.130743
14	7	1.585874	-1.383641	0.228489
15	6	3.999104	1.26218	-0.001634
16	6	2.804395	0.519523	0.063569
17	6	2.878078	-0.903693	0.189882
18	6	4.103598	-1.580445	0.251282
19	6	5.270046	-0.816893	0.186058
20	6	5.219113	0.589852	0.060124
21	6	-5.794826	0.451273	0.952347
22	1	6.152934	1.156228	0.011304
23	1	6.240913	-1.317162	0.233145
24	1	4.1427	-2.668249	0.347698
25	1	3.967218	2.350898	-0.098038
26	1	-0.668832	1.623293	-1.692955
27	1	-1.328211	2.815792	-0.556887
28	1	1.214234	2.844115	-0.790256
29	1	0.640453	2.685745	0.877634
30	1	-0.81136	-2.350018	-0.923314
31	1	-1.227532	-0.918972	-1.868841
32	1	-2.997504	-2.594399	-0.045853
33	1	-3.401421	-1.781563	-1.561336
34	1	-3.314482	-0.650817	1.265428
35	1	-2.969407	0.937523	-1.314597
36	1	-3.351673	1.684055	0.246373
37	1	-5.257842	-0.196633	-1.049516
38	1	-5.409598	-1.50429	0.122271
39	1	-6.882512	0.377793	0.793048
40	1	-5.59239	0.187298	2.004038
41	1	-5.514865	1.507964	0.816256

6. Conclusiones

- Se realizó una búsqueda metodológica en la literatura sobre la importancia de los alcaloides, su clasificación, aspectos conformacionales y algunas síntesis representativas a través a través de diversas plataformas y recursos digitales, tales como *SciFinder*, *Scopus*, *Web of Science*, entre otras, con la finalidad de establecer el marco teórico de los alcaloides policíclicos de tipo indoloquinolizidina.
- El análisis realizado por cálculos teóricos DFT para explorar la posibilidad de control termodinámico durante la ciclación oxidativa, mostró que de acuerdo con los valores de las energías libres de Gibbs que muestran los cuatro esteroisómeros analizados, conducen a que la presencia de los dos diasteroisómeros posibles debería haberse observado de manera experimental. Por lo tanto, se sugiere un control cinético en la reacción, el cual tendría que ser corroborado posteriormente con otro tipo de cálculos teóricos.

7. Bibliografía

- (1) Buckingham, J.; Baggaley, K. H.; Roberts, A. D.; Szabo, L. F. “Dictionary of Alkaloids”, Taylor and Francis Group, LLC, **2010**.
- (2) Aniszewski, T. “Alkaloids secrets of life alkaloid chemistry, biological significance, applications and ecological role”, Elsevier: Joensuu, **2007**.
- (3) Dewick, P. M. “Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach”, Nottingham, UK, **2009**.
- (4) Quin, L. D.; Tyrell, J. A. “Fundamentals of heterocyclic chemistry”; John Wiley & Sons, Inc., **2010**.
- (5) Kreighbaum, W. E.; Kavanaugh, W. F.; Comer, W. T.; Deitchman, D. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1131–1135.
- (6) Brousseau, J.; Xolin, A.; Barriault, L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1347–1349.
- (7) Achan, J.; Talisuna, A. O.; Erhart, A.; Yeka, A.; Tibenderana, J. K.; Baliraine, F. N.; Rosenthal, P. J.; D’Alessandro, U. *Malar. J.* **2011**, *10*.
- (8) a) Oberlender, R.; Pfaff, R. C.; Johnson, M. P.; Huang, X.; Nichols, D. E. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 203–211. b) Nichols, D. E. *ACS Chem. Neurosci.* **2018**, *9*, 2331–2343.
- (9) Takayama, H.; Ishikawa, H.; Kurihara, M.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Ponglux, D.; Koyama, F.; Matsumoto, K.; Moriyama, T.; Yamamoto, L. T.; Watanabe, K.; Murayama, T.; Horie, S. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1949–1956.
- (10) Liz, R.; Pereira, D. F.; Horst, H.; Dalmarco, E. M.; Dalmarco, J. B.; Simionatto, E. L.; Pizzolatti, M. G.; Girard, D.; Fröde, T. S. *Int. Immunopharmacol.* **2011**, *11*, 1991–1999.
- (11) Masumiya, H.; Saitoh, T.; Tanaka, Y.; Horie, S.; Aimi, N.; Takayama, H.; Tanaka, H.; Shigenobu, K. *Life Sci.* **1999**, *65*, 2333–2341.
- (12) Mukhopadhyay, S.; Handy, G. A.; Funayama, S.; Cordell, G. A. *J. Nat. Prod.* **1981**, *44*, 696–700.
- (13) Avendaño, C.; Menéndez, J. C.; Elsevier: Oxford, **2008**; pp 1–75.

- (14) Slosse, P.; Hootelé, C. *Tetrahedron*. **1981**, *37*, 4287–4294.
- (15) Gardette, D.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J.-C.; Perrin, B.; Remuson, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1823–1828.
- (16) Dhavale, D. D.; Jachak, S. M.; Karche, N. P.; Trombini, C. *Tetrahedron* **2004**, *60* (13), 3009–3016.
- (17) Brukwicki, T.; Wysocka, W. *J. Mol. Struct.* **1999**, *474*, 215–222.
- (18) Brukwicki, T.; Anna, P.; Wysocka, W.; Sośnicki, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14501–14512.
- (19) Wysocka, W.; Brukwicki, T. *J. Mol. Struct.* **1996**, *385*, 3213.
- (20) Wyaocka, W.; Kolanos, R.; Borowiak, T.; Korzanski, A. *J. Mol. Struct.* **1999**, *474*, 207.
- (21) Bopczon, W.; B. Koziol, B. *J. Mol. Struct.* **1994**, *328*, 11.
- (22) a) Pérez, M.; Espadinha, M.; Santos, M.M. *Curr. Pharm. Des.* **2015**, *21*, 5518-5584. b) Fujii, T.; Ohba, M.; Shimohata, K.; Yoshifuji S. *Heterocycles* **1987**; *26*; 2949-2957. c) Hua, D.H.; Bharathi, S.N.; Panangadan, J.A.K.; Tsujimoto, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6998-7007. d) Santos, L.S.; Pilli, R.A., Rawal, V.H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1283-1289.
- (23) Hwang, D.-Y.; Chen, S.-S.; Gu, J.-T. *J. Chin. Chem. Soc.* **1979**, *26*, 49–52.
- (24) Fujii, T.; Ohba, M.; Sasaki, N. *Chem. Pharm. Pull.* **1989**, *37*, 2822–2824.
- (25) Allin, S. M.; Thomas, C. I.; Doyle, K.; Elsegood, M. R. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 357–359.
- (26) a) Morales-Barba, S.; Terán, J. L.; Gnecco, D.; Orea, M. L.; Aparicio, D. M.; Gómez-Calvario, V.; Juárez, J. R. *Heterocycles* **2019**, *98*, 509-518. b) Castro, C.A.; Juárez, P.J.; Gnecco, D.; Terán, J.L.; Galindo, A.; Bernes, S.; Enriquez, G.R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 949-952. c) Juárez, J.; Gnecco, D.; Galindo A.; Enríquez, R. G.; Marazano. C.; Reynolds, W. F. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 203-206
- (27) Ojima, I. “Catalytic Asymmetric Synthesis”; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**. b) Tsuji, J. “Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis”; Wiley: Chichester, **2000**.
- (28) Foresman, J. B.; Frisch, A. “Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods”; Gaussian Inc., **1993**.
- (29) Lewars, E. “Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics”; Kluwer Academic Publishers, **2003**.
- (30) Atkins, P. W. “Quanta, a Handbook of Concepts”; Oxford University Press, **1991**.
- (31) Levine, I. N. “Quantum Chemistry”; Prentice Hall, New York , **2000**.

- (32) Rodríguez-Valdéz, L. M. “Caracterización Molecular Computacional de Inhibidores Orgánicos de Corrosión”, Centro de Investigación en Materiales Avanzados, CIMAV., **2005**.

