

Síntesis del aldehído protocatéquico, precursor de norbelladina.

Juan Manuel Ortega Duque

UNIVERSIDAD ICESI

FACULTAD DE INGENIERÍA, DISEÑO Y CIENCIAS APLICADAS

Química con Énfasis en Bioquímica

Santiago de Cali

2024

Síntesis del aldehído protocatéquico, precursor de norbelladina.

Juan Manuel Ortega Duque

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
PREGRADO EN QUÍMICA

Tutor

Ruby Lizeth Pérez Muñoz, Ph.D.

Santiago de Cali

2024

Firma del estudiante:

Juan Manuel O.

Juan Manuel Ortega Duque

Firma del asesor:

Ruby Lizeth Pérez M

Ruby Lizeth Pérez Muñoz

Síntesis del aldehído protocatéquico, precursor de norbelladina

Juan M. Ortega¹ y Ruby L. Perez².

^{1,2}Química, Facultad de Ingeniería, Diseño y Ciencias Aplicadas, Universidad Icesi, Cali, Colombia

Resumen: En este estudio, se desarrolló una metodología para la síntesis del aldehído protocatéquico (**1**) mediante la desmetilación de la vainillina (**2**), utilizando cloruro de aluminio, piridina y catalizadores de transferencia de fase (**PTC**). Los catalizadores empleados fueron bisulfato de tetrabutilamonio (**TBAB**) y bromuro de cetiltrimetilamonio (**CTAB**). El TBAB demostró ser efectivo, logrando un rendimiento del 72.3%, mientras que con el CTAB no se obtuvo el producto deseado. Estos resultados evidencian la idoneidad del TBAB para esta síntesis, debido a su similitud estructural con el catalizador cloruro de benciltrietilamonio (**TEBA**).

Palabras Clave: norbelladina, aldehído protocatéquico, desmetilación, PTC, TBAB

1. Introducción

La investigación en torno a la síntesis de compuestos derivados de alcaloides ha experimentado un notable auge a causa de su potencial farmacológico. En este contexto, la norbelladina emerge como un precursor fundamental de los alcaloides presentes en la familia de plantas *Amaryllidaceae*, entre los que se destacan la licorina y la galantamina. Este grupo de compuestos ha captado la atención de la comunidad científica debido a su amplio espectro de propiedades biológicas, que incluyen actividad antiviral, antimicrobiana, anticonvulsiva, antitumoral, hipotensiva y antiinflamatoria.^{1,2} Comprender los complejos procesos bioquímicos subyacentes en la síntesis de compuestos

orgánicos requiere una investigación exhaustiva de las rutas metabólicas y sus intermediarios potenciales. Para ello, se emplean estándares como la norbelladina que permiten trazar con precisión estas vías metabólicas.³ Sin embargo, es importante destacar que, a pesar del interés creciente en estos compuestos por sus propiedades farmacológicas, la disponibilidad de la norbelladina y otros precursores, como la tiramina y el aldehído protocatéquico (**2**), se ve limitada por su elevado costo de producción.

En la literatura se reportan diversas rutas sintéticas para la obtención del aldehído **1**. Algunas de ellas incluyen la síntesis a partir de *p*-hidroxibenzaldehído mediante bromación e hidrólisis en

líquido iónico⁴ y la alquilación de Friedel-Crafts del catecol usando sulfuro de metildiclorometilo y tetracloruro de estaño,⁵ con rendimientos de 84% y 88%, respectivamente^{4,5}. También se ha explorado la desmetilación de la vainillina, utilizando ácido bromhídrico con bromuro de boro, que presenta un bajo rendimiento inferior al 50%.⁶ Sin embargo, entre las metodologías más relevantes investigadas, destaca la desmetilación de la vainillina con piridina y cloruro de aluminio, que ofrece rendimiento de alrededor al 86%.⁶ Una forma documentada de aumentar el rendimiento de la desmetilación de la vainillina es mediante la incorporación de un catalizador de transferencia de fase (PTC), como el cloruro de benciltrietilamonio (TEBA), una sal de amonio cuaternaria. La aplicación de TEBA ha demostrado mejorar significativamente los rendimientos de la reacción, alcanzando valores de hasta el 92.6%.⁷

Por lo tanto, se propone la síntesis del aldehído **1** implementando PTC alternativos como el bisulfato de tetrabutilamonio (TBAB) y el bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) siguiendo el procedimiento descrito por Chinnian.⁷

2. Metodología

2.1 Generalidades

Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno. Los reactivos utilizados de proveedores comerciales (Aldrich, Merck). Los solventes se secaron mediante métodos estándar.⁸ La espectroscopía de infrarrojo medio (IR) se realizó en el equipo FT-IR Nicolet 6700 de la casa Thermoscientific utilizando el método de transmisión ESP con pastillas de KBr. Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro MS Waters AQUITY, mediante el método de infusión-MS con ionización de electrospray positivo. Los puntos de fusión se midieron con un aparato digital Electrothermal IA 9000 y no se corrigieron. El análisis cromatográfico se llevó a cabo en placas de sílice 60 F₂₅₄ (Aldrich), utilizando una fase móvil compuesta por proporciones de acetato de etilo y heptano. Para la detección de los productos, se utilizó luz UV ($\lambda = 254$ nm). En la fase de purificación del compuesto, se empleó cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice Aldrich tipo 60 Å con un tamaño de partícula (0.040 - 0.063 mm).

2.2 Procedimiento para la síntesis de cloruro de aluminio

Se preparó un generador de cloro gaseoso utilizando un balón de dos bocas en donde se colocaron 20.6 g de hipoclorito de calcio (1.0 equiv., 0.14 moles) triturado. A una de las bocas se acopló un embudo de adición isobárico, con 20 mL de ácido clorhídrico al 37% (4.6 equiv., 650 mmoles), que se añadió lentamente para controlar la reacción. La segunda boca se conectó a una trampa de agua con tamices moleculares, que se unió a un tubo de reacción conteniendo 1.4 g de papel aluminio (1.0 equiv., 51.9 mmoles) el cual se calentó a 300 °C para generar cloruro de aluminio. Los gases producidos fueron dirigidos a un balón de recolección de tres bocas colocado sobre un baño de hielo para condensar el producto. Este balón se conectó a una salida de gases que conducía a un recipiente con solución básica. Al finalizar la reacción, se introdujo nitrógeno al balón de recolección para pesar el producto obtenido (Figura 1).

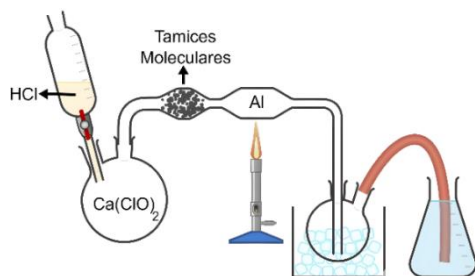


Figura 1. Montaje de la producción de cloruro de aluminio.

2.3 Síntesis de aldehído 1

Se montó un sistema de reflujo con el balón de recolección del cloruro de aluminio (813 mg, 1.4 equiv., 6.1 mmol). Se preparó por separado una mezcla de 676 mg de vainillina (**1**) (1.0 equiv., 4.4 mmol) y 0.2 equiv. de PTC y 15 mL de diclorometano y se añadieron al cloruro de aluminio. Se agitó la mezcla hasta su homogenización y se calentó a 35 °C durante 5 min. Luego se añadió lentamente 1.18 mL de piridina (3.3 equiv, 14.6 mmol) y se aumentó la temperatura a 45 °C con agitación constante durante 24 h⁹. El seguimiento de la reacción se hizo por cromatografía de capa delgada (CCD) con una fase móvil de acetato de etilo/heptano 3:1. Tras enfriar la mezcla, se ajustó el pH de 2.0 con HCl. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio anhidro y se dejó cristalizar a temperatura ambiente. La purificación del producto se realizó mediante CC con acetato de etilo/heptano en una proporción 3:2 como fase móvil.

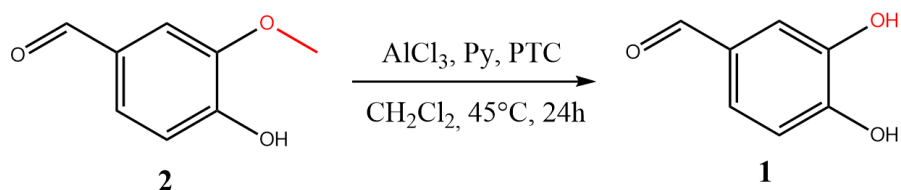
3. Resultados y discusión

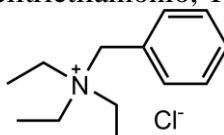
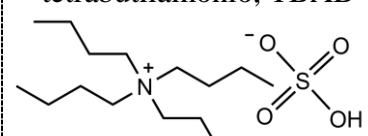
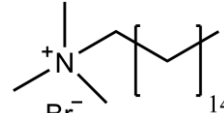
Las sales de amonio cuaternarias (SAQ) son compuestos orgánicos que poseen un catión amonio (NR₄⁺) unido a cuatro grupos alquilo o arilo y acompañados de un anión, comúnmente haluros (Cl⁻, Br⁻)

o aniones orgánicos. Estas especies son reconocidas como catalizadores de transferencia de fase (PTC), desempeñando un papel crucial en una amplia gama de reacciones orgánicas. Su capacidad para facilitar interacciones entre reactivos inmiscibles en sistemas heterogéneos, como agua y solventes orgánicos, las hace herramientas versátiles y eficientes en síntesis química. Las SAQ siendo sustancias iónicas, son generalmente solubles en

solventes polares, sin embargo, su solubilidad disminuye considerablemente ante el incremento de la longitud de sus cadenas arílicas.⁹ La Tabla 1 muestra los rendimientos obtenidos en la síntesis del aldehído **1** utilizando diferentes PTC. Se destaca la efectividad TBAB entrada 1 en comparación con el CTAB entrada 2 así el de TEBA utilizado como referencia en estudios previos, entrada 0.

Tabla 1. Condición de reacción y esquema de formación del aldehído **1** a partir de **2**.



Entrada	PTC	Rendimiento 1 (%)	Punto de fusión (°C)	Factor de retención (Rf)
0*	Cloruro de benciltriethylamonio, TEBA 	92.3	No se reporta ⁷	--
1	Bisulfato de tetrabutylamonio, TBAB 	72.3	146.0 (150 – 153) ¹⁰	0.65
2	Bromuro de cetiltrimetilamonio, CTAB 	No reaccionó	--	--

*La entrada 0 corresponde al experimento de referencia tomado del artículo de Chunnian como punto de comparación en este estudio.⁷

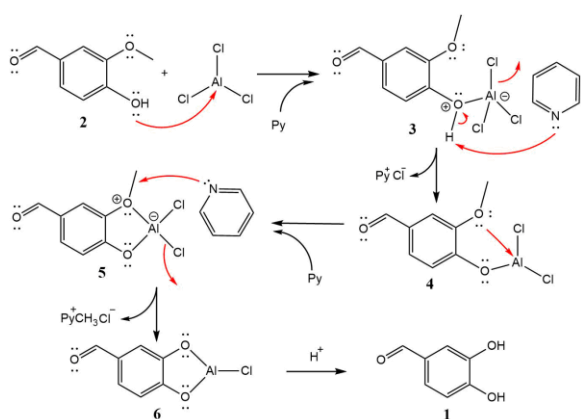
El rendimiento obtenido del TBAB fue bajo debido a la longitud de la cadena en comparación con el TEBA. Esta diferencia estructural puede limitar su capacidad como catalizador para facilitar la reacción de manera óptima. Este fenómeno se hizo evidente también al utilizar el CTAB, que presenta una longitud de cadena de 16 carbonos, donde la reacción no se llevó a cabo. Esto puede explicarse por la interacción entre los catalizadores y el solvente utilizado, el diclorometano, que es ligeramente polar. Como se mencionó anteriormente, los PTC generalmente son solubles en solventes polares, pero su solubilidad disminuye drásticamente a medida que aumenta el tamaño de sus cadenas alifáticas, siendo esto último el caso de CTAB. Adicionalmente, es importante considerar que el tricloruro de aluminio se generó de manera **in situ** durante el proceso. Esto introduce una variable adicional, ya que no se puede garantizar que se haya formado la cantidad total de tricloruro de aluminio necesaria para la reacción. La posible formación incompleta o variable de este compuesto podría haber contribuido a los bajos rendimientos observados. Este aspecto se corrobora con las observaciones sobre la formación del tricloruro de aluminio: el tricloruro de aluminio altamente puro se presenta

como un polvo blanquecino, mientras que el producto generado *in situ* mostró una coloración ligeramente anaranjada.¹¹ Esta coloración indica la posible formación de tricloruro de hierro, siendo el hierro proveniente como impurezas del papel aluminio utilizado en el proceso.

Se realizó la medición del punto de fusión purificado del aldehído **1** purificado, obteniendo un valor de 146.0 °C. Este resultado se encuentra cercano y ligeramente inferior al teórico reportado en el rango de 150 – 153 °C¹⁰. Esta discrepancia sugiere la presencia de impurezas o subproductos residuales en la muestra.

El mecanismo para la síntesis del aldehído **1** involucra una reacción ácido-base de Lewis, en la que el par de electrones libre del grupo hidróxido de **2** interactúa con el cloruro de aluminio, formando el intermedio protonado **3**. Este intermedio sufre desprotonación por la piridina, lo que resulta en la liberación de un átomo de cloro y la formación del intermedio **4**. A continuación, el par de electrones libre del grupo éter en intermedio **4** reacciona intramolecularmente con el aluminio formando un intermedio cíclico solvatado de cinco miembros. Posteriormente, se produce un ataque

nucleofílico por parte de la piridina en el carbono metílico unido al oxígeno cargado lo que también libera un átomo de cloro, dando lugar a la formación del intermedio **6**. Finalmente, bajo condiciones ácidas se lleva a cabo la hidrólisis, resultando en la generación del aldehído **1**.¹²



Esquema 1. Mecanismo de reacción para sintetizar **1** a partir de **2**.

Al analizar y comparar el IR del compuesto **1** con respecto al del estándar, se puede concluir que se logró obtener el compuesto de manera exitosa. Se destaca una banda ancha en 3228 cm^{-1} , característica de la tensión de O-H. Además, se observan señales significativas en 1650 cm^{-1} intensa asociada al estiramiento C=O del aldehído, y en 2872 cm^{-1} mediana, que corresponde al estiramiento C-H.

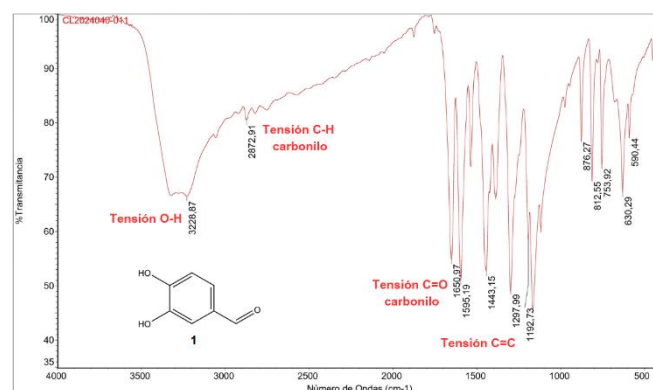


Figura 2. Espectro infrarrojo del aldehído **1**.

El espectro de masas del compuesto **1** muestra un pico correspondiente al ion molecular con una relación $m/z = 139$. Además, se observan picos de fragmentación característicos, como uno a $m/z = 89.17$, que corresponde a la pérdida del grupo carbonilo y los hidroxilos ($M^+ - 49.98$) y otro a $m/z = 119.01$, asociado con la pérdida de agua y el hidrógeno del grupo aldehído ($M^+ - 20.14$), (Figura 3).

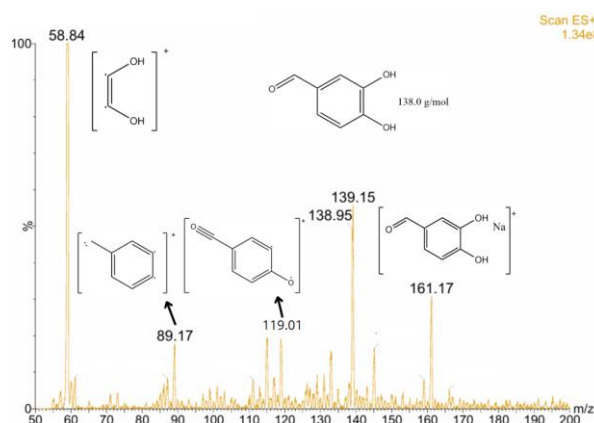


Figura 3. Espectro de masas del aldehído **1** mediante la técnica de ionización por electrospray positivo (ES+/MS).

4. Conclusiones

Se sintetizó con éxito el aldehído **1**, obteniendo un rendimiento del 72.3%, lo que demuestra la efectividad del TBAB como catalizador de transferencia de fase en la reacción y esto se evidencia con la elucidación de la estructura por medio de los análisis espectroscópicos incluyendo IR y espectrometría de masas.

Como recomendación, es fundamental garantizar la producción completa y pura del cloruro de aluminio para lograr rendimientos más elevados de **1**.

5. Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutora Ruby Lizeth, por su invaluable apoyo, paciencia y guía durante estos años de mi formación universitaria y a su dedicación y entrega con el proyecto de investigación. Así mismo, extiendo mi gratitud a mi compañero y amigo Alejandro Mejía por su ayuda y motivación en este proceso.

6. Referencias bibliográficas

1. Park, J. B. Synthesis and characterization of norbelladine, a precursor of Amaryllidaceae alkaloid, as an anti-inflammatory/anti-COX compound. *Bioorg Med Chem Lett* **24**, 5381–5384 (2014).
2. Al Mamun, A. *et al.* Amaryllidaceae alkaloids of norbelladine-type as inspiration for development of highly selective butyrylcholinesterase inhibitors: Synthesis, biological activity evaluation and docking studies. *Int J Mol Sci* **22**, 8308 (2021).
3. Majhi, B. B., Gélinas, S. E., Mérimol, N., Ricard, S. & Desgagné-Penix, I. Characterization of norbelladine synthase and noroxomaritidine/norcraugsodine reductase reveals a novel catalytic route for the biosynthesis of Amaryllidaceae alkaloids including the Alzheimer's drug galanthamine. *Front Plant Sci* **14**, (2023).
4. De-kuan, J. Facile Synthesis of 3,4-Dihydroxybenzaldehyde in Ionic Liquid. *Journal of Chemical Engineering of Chinese Universities* (2011).
5. Ji, R. & Schäffer, A. Synthesis of [uniformly ring-¹⁴C]-labelled 4-hydroxybenzaldehyde, vanillin, and protocatechualdehyde. *J Labelled Comp Radiopharm* **47**, 209–216 (2004).

6. Lange, R. G. *Cleavage of Alkyl O-Hydroxyphenyl Ethers*. (1962).
7. Chunnian, X., Weixiao, H. & Limin, C. Preparación de 3,4-dihidroxibenzaldehído de alta pureza. *Synthetic Chemistry* **5**, 484–486 (2004).
8. Casey, M., Leonard, J., Lygo, B. & Procter, G. Purification and Drying of Solvents. in *Advanced Practical Organic Chemistry* (eds. Casey, M., Leonard, J., Lygo, B. & Procter, G.) 28–42 (Springer US, Boston, MA, 1990). doi:10.1007/978-1-4899-6643-8_4.
9. Bureš, F. Quaternary Ammonium Compounds: Simple in Structure, Complex in Application. *Top Curr Chem* **377**, 14 (2019).
10. Wang, Y.-H., Li, W.-H. & Du, G.-H. Protocatechualdehyde. in *Natural Small Molecule Drugs from Plants* (ed. Du, G.-H.) 115–120 (Springer Singapore, Singapore, 2018). doi:10.1007/978-981-10-8022-7_18.
11. Drugbank Online. Aluminum chloride. <https://go.drugbank.com/drugs/D011081> (2015).
12. Lange, R. G. *Cleavage of Alkyl O-Hydroxyphenyl Ethers*. (1962).