

Derivados indólicos a partir de dihidroqueleritrina para el desarrollo de agentes antibacterianos

Reyna Martha Gallegos-Alvarado¹, Luis D. Miranda², María del Rayo Camacho-Corona¹, Elvira Garza-González³, Adriana Romo-Pérez² y Abraham García^{1*}

¹Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas. Avenida Universidad S/N, Ciudad Universitaria, C.P. 66455, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

²Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química. Circuito Exterior S/N, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México.

³Servicio de Gastroenterología y Departamento de Patología Clínica. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Avenida Madero S/N Colonia Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México.

*E-mail: edgar.garciap@uanl.edu.mx

Palabras clave: *Bocconia latisejala*, antibacterianos, acoplamiento oxidativo, dihidrobenzo[c]fenantridinas.

Introducción

Las infecciones ocasionadas por bacterias resistentes a los antimicrobianos se han incrementado drásticamente en los últimos años. Las investigaciones han sido orientadas al descubrimiento de compuestos que posean estructuras diferentes a los antibióticos prescritos y que en consecuencia tengan dianas moleculares distintas¹. Los compuestos heterocíclicos como los alcaloides de tipo benzo[c]fenantridina e indoles han sido estudiados por sus propiedades antimicrobianas^{2,3} e inhibitorias de las bombas de expulsión de fármacos⁴, respectivamente. Así, en el presente proyecto de investigación se planteó que la funcionalización del enlace bencílico de dihidroqueleritrina, un alcaloide con actividad antibacteriana modesta, con diversos indoles le conferiría mayor capacidad antibacteriana contra cepas resistentes a fármacos.

Parte experimental

Las semillas de *Bocconia latisejala* se recolectaron en los meses de agosto y septiembre de 2016, se secaron a la sombra por dos semanas y se molieron. Posteriormente, las semillas molidas (1.040 Kg) se maceraron con metanol por 48 horas en diez ocasiones consecutivas. El extracto metanólico se concentró a presión reducida en un evaporador rotativo, obteniéndose 312 g y se fraccionó mediante cromatografía en columna, usando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil hexano:acetato de etilo en gradiente. A partir de algunas fracciones se obtuvieron cristales amarillos (951 mg), cuyas propiedades físicas y espectroscópicas confirmaron la presencia de dihidroqueleritrina. Posteriormente, dihidroqueleritrina se funcionalizó con diversos indoles (indol, 1-metilindol, 2-metilindol, 5-metoxiindol, 5-metilindol, 5-fluorindol y 6-cloroindol) mediante acoplamiento cruzado deshidrogenativo asistido por bromuro cuproso (CuBr). Los productos obtenidos se caracterizaron por resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C y posteriormente se evaluaron para determinar los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) contra tres cepas Gram-positivas y seis Gram-negativas farmacorresistentes por el método de microdilución en placa⁵.

Resultados y discusión

- Funcionalización bencílica de dihidroqueleritrina

A partir del extracto orgánico de *B. latisejala* se obtuvo dihidroqueleritrina con un rendimiento de 0.09%. Después de confirmar la estructura molecular de este alcaloide mediante RMN ¹H y difracción de rayos X de monocristal, se realizó una reacción de acoplamiento oxidativo entre el C(sp³)-H de dihidroqueleritrina y el C(sp²)-H de los diversos indoles, obteniéndose los derivados indólicos en rendimientos comprendidos entre 24 y 60%. Cabe mencionar que dicha reacción se efectuó en condiciones suaves de reacción, usando cantidades catalíticas del metal de transición (3 mol% de CuBr) y oxígeno ambiental como agente oxidante a temperatura ambiente.

• Ensayos biológicos

De los siete derivados indólicos que se evaluaron frente a las cepas Gram-positivas únicamente el derivado 6-(1'-metilindol-3'-il)-5,6-dihidroqueleritrina exhibió valores de CMI de 12.5 µg/mL contra dos de las cepas: *Staphylococcus epidermidis* resistente a linezolid y *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. Por otro lado, ninguno de los derivados mostró actividad frente a las bacterias Gram-negativas farmacorresistentes.

Conclusiones

El derivado 6-(1'-metilindol-3'-il)-5,6-dihidroqueleritrina, se obtuvo por acoplamiento oxidativo y presentó actividad antibacteriana contra cepas Gram-positivas resistentes. La funcionalización bencílica de dihidroqueleritrina podría generar compuesto líderes para el desarrollo de nuevos fármacos antibacterianos.

Agradecimientos

Se agradece a CONACYT por el financiamiento a través del proyecto de investigación No. CB-2013/222152 y a la UANL por el proyecto PAICYT No. CE315-15.

Referencias

1. Brown, *et al.*, *Nature* **529**, 336–343 (2016).
2. Tavares, L. de C. *et al.*, *PLoS One* **9**, e97000 (2014).
3. Navarro, *et al.*, *J. Ethnopharmacol.* **66**, 223–226 (1999).
4. Lepri, S. *et al.*, *J. Med. Chem.* **59**, 867–891 (2016).
5. Zgoda, *et al.*, *Pharm. Biol.* **39**, 221–225 (2008).