



UNIVERSIDAD DE JAÉN

FACULTAD DE CIENCIAS EXPERIMENTALES

Grado en Química

Trabajo Fin de Grado

**SÍNTESIS DE ALCALOIDES
TROPÁNICOS BASADAS EN
LA REACCIÓN DE *MANNICH***

María Isabel González González
Jaén, 16 de octubre, 2023

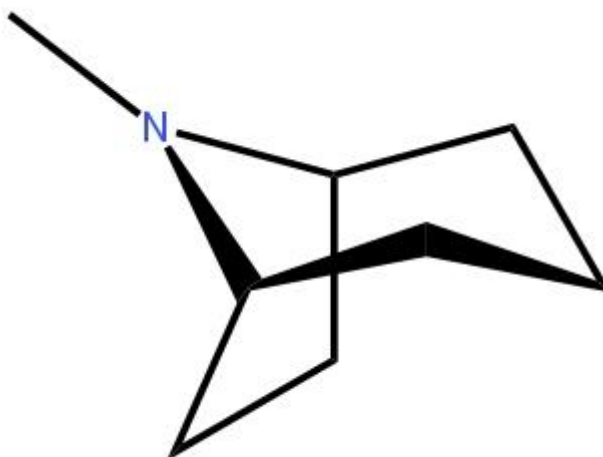


UNIVERSIDAD
DE JAÉN



Trabajo Fin de Grado

SÍNTESIS DE ALCALOIDES TROPÁNICOS BASADAS EN LA REACCIÓN DE *MANNICH*



Alumno: María Isabel González González
Jaén, octubre, 2023

ÍNDICE.

1	RESUMEN/ABSTRACT	4
2	INTRODUCCIÓN	5
3	OBJETIVOS.....	8
4	MATERIALES Y MÉTODOS.....	9
5	CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y CLASIFICACIÓN DE LOS ALCALOIDES.....	10
5.1	Clasificación de los alcaloides.	12
5.1.1	Clasificación según su estructura molecular y ruta biosintética.	12
5.1.2	Clasificación según el tipo de heterociclo que contiene.	15
6	BIOSÍNTESIS DE ALCALOIDES.....	16
7	SÍNTESIS BIOMIMÉTICAS DE ALCALOIDES Y DE ALCALOIDES TROPÁNICOS.....	22
8	SÍNTESIS DE ROBINSON DE LA TROPINONA: REACCIÓN DE <i>MANNICH</i> 31	
9	ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y MEDICINAL DE ALCALOIDES TROPÁNICOS. 35	
10	CONCLUSION.....	39
11	BIBLIOGRAFÍA.....	41

1 RESUMEN/ABSTRACT

Este trabajo se enfoca en la preparación de alcaloides tropánicos utilizando, principalmente, la estrategia sintética de la reacción de *Mannich*. Los alcaloides con anillo de tropano son compuestos orgánicos de origen natural con muchas propiedades biológicas y químicas lo que los hacen atractivas para su investigación.

La reacción multicomponente de *Mannich* es muy utilizada para la construcción del biciclo de tropano, por su eficacia en la formación del sistema N-C-C-CO.

En primer lugar, se analizará la literatura científica existente sobre la síntesis de compuestos tropánicos, así como sus utilidades en química médica y farmacéutica. A continuación, se hablará de su origen, se valorarán los tipos de precursores utilizados, su función, los materiales empleados y los resultados de diversos estudios previos.

This work focuses on the preparation of tropane alkaloids using, mainly, the synthetic strategy of the Mannich reaction. Tropane ring alkaloids are naturally occurring organic compounds with many biological and chemical properties that make them attractive for their research properties.

The Mannich multicomponent reaction is widely used for the construction of the tropane bicycle, due to its efficiency in the formation of the N-C-C-CO system.

Firstly, the existing scientific literature on the synthesis of tropanic compounds will be analysed, as well as their uses in medicinal and pharmaceutical chemistry. Next, it will discuss its origin; the types of precursors used, their function, the materials involved and the results of various previous studies will be valued.

2 INTRODUCCIÓN

Los alcaloides tropánicos son metabolitos secundarios que contienen nitrógeno en forma de un heterociclo, concretamente la unidad de tropano (N-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano) (Figura 2.1.). Las fuentes principales son las plantas superiores (solanáceas) aunque también se han aislado de microorganismos y animales [Fattorusso E., 2008; Sheng-Xiong Huang, 2021; Zhenglin Zhu, 2022].

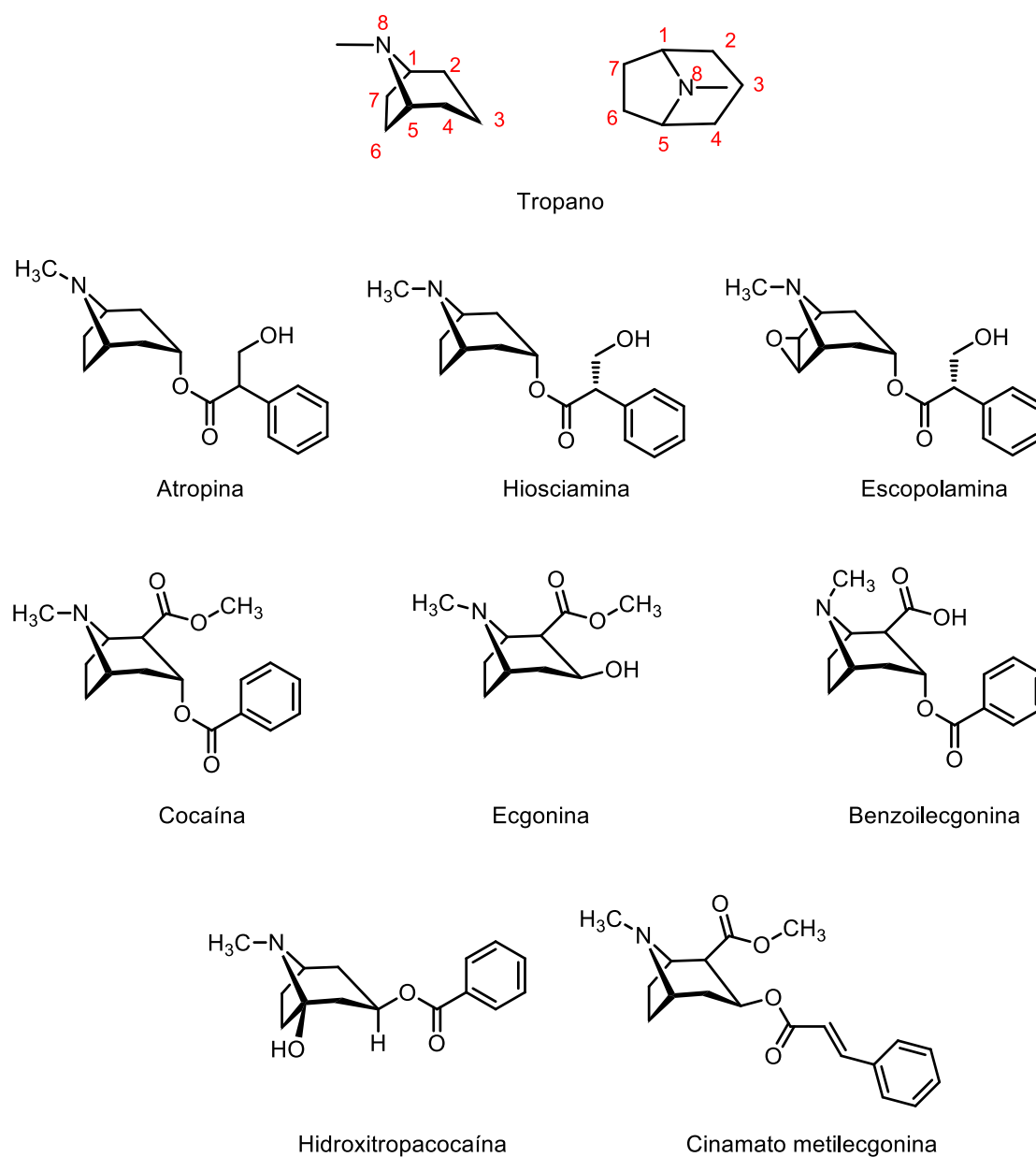


Figura 2.1. Tropano y Alcaloides tropánicos

Una de las formas más efectivas para la preparación de alcaloides tropánicos es mediante la reacción de *Mannich*. Esta reacción es una de los métodos de formación de enlaces carbono-carbono más importantes en síntesis orgánica, ya que da lugar a compuestos β -aminocarbonílicos sintética y biológicamente interesantes, que son intermedios importantes para la construcción de diversos productos naturales y farmacéuticos que contienen nitrógeno [Fattorusso E., 2008; Peter J.H.Scott, 2018; Sheng-Xiong Huang, 2021; Yefeng Tang, 2021; Zhenglin Zhu, 2022].

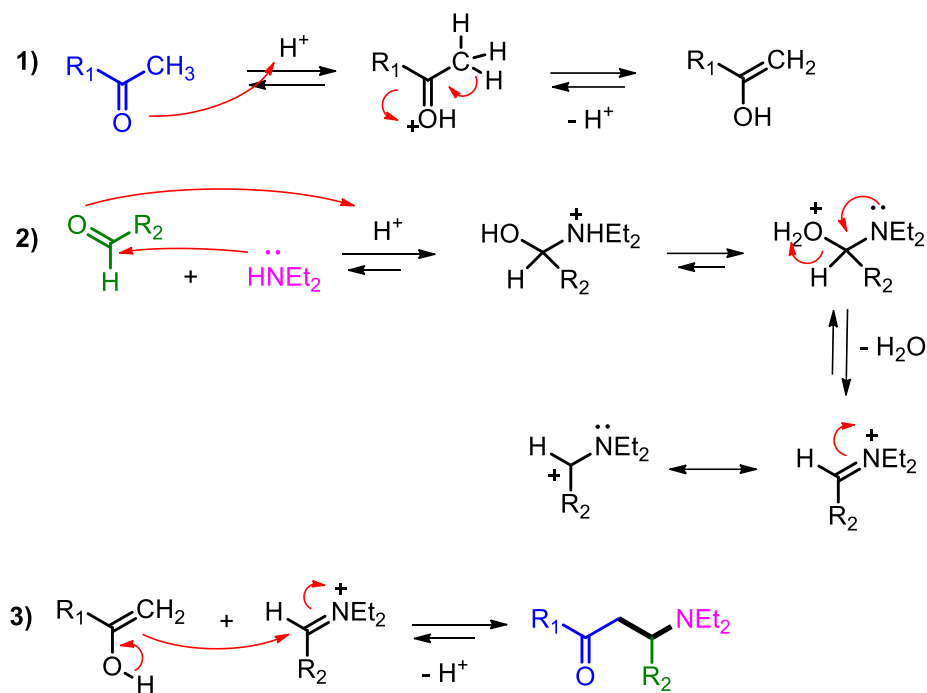
Una idea de la importancia y eficacia de reacción de *Mannich* la da el número de veces que esta estrategia ha sido usada para la construcción del heterociclo tropánico en la síntesis de alcaloides. Se ha usado ampliamente en la síntesis de aminas 2ª y 3ª y sirve como paso intermedio en la síntesis de muchas moléculas biológicas complejas y productos naturales [Peter J.H.Scott, 2018; Sheng-Xiong Huang, 2021].

La reacción de *Mannich* (Esquema 2.1.), que fue propuesta por el químico alemán Carl Mannich en 1912, consiste en la aminometilación de un C activo (ácido) que se encuentra al lado de un carbonilo (un compuesto orgánico enolizable) utilizando formaldehído (un compuesto orgánico carbonílico no enolizable) y amoniaco, o una amina 1ª o 2ª, y catálisis ácida. Se tiene como resultado un compuesto β -aminocarbonílico (esquema 2.1) [Yefeng Tang, 2021; Majid M. Heravi, 2021]:



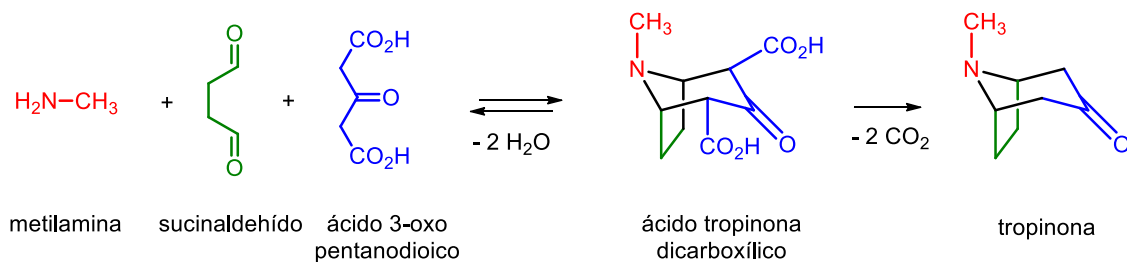
Esquema 2.1. Reacción general de *Mannich* [Majid M. Heravi, 2021].

La amina reacciona con el formaldehído gracias a la catálisis ácida y el intermedio formado elimina agua, dejando un ion imonio electrófilo. La catálisis ácida enoliza la cetona, y el enol ataca nucleofílicamente al imonio (esquema 2.2) [Majid M. Heravi, 2021]:



Esquema 2.2. Mecanismo de reacción de *Mannich* [Majid M. Heravi, 2021].

A continuación, como ejemplo de esta reacción multicomponente se muestra la elaboración de la tropinona (N-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona).



Esquema 2.3. Síntesis de *Mannich* en la elaboración de un tropinona [Majid M. Heravi, 2021].

En conclusión, la síntesis de sistemas tropánicos basadas en la reacción de *Mannich* nos da una visión favorable para la preparación de alcaloides, con posibles aplicaciones en la síntesis de compuestos biológicos y fármacos. El estudio de esta síntesis ayudará con el desarrollo en el campo de la química orgánica y al descubrimiento de nuevos medicamentos para el tratamiento de enfermedades.

3 OBJETIVOS

Los objetivos principales de este TFG son:

- a. Estudiar y comprender la reacción de *Mannich*.
- b. Conocer el mecanismo y estereoquímica de la formación de enlaces C–C y C–N y su aplicación en la síntesis de sistemas tropánicos.
- c. Analizar los avances recientes en dicho tema de igual forma que la eficacia y flexibilidad de la reacción en la formación de alcaloides tropánicos.
- d. Conocer las ventajas y limitaciones de esta estrategia y de igual manera, comparar y relacionarlos con otros métodos.
- e. Examinar las aplicaciones de estos sistemas en los diversos campos.
- f. Relacionar y comparar métodos sintéticos que ya existan para esta obtención, y valorar las ventajas y límites de cada uno.

4 MATERIALES Y MÉTODOS

Se debe destacar que la metodología utilizada para un TFG bibliográfico se basa en la selección y el análisis crítico de la literatura científica existente. Por lo tanto, el proceso se centra principalmente en la búsqueda bibliográfica exhaustiva con el fin de recopilar la mayor cantidad de información contrastada científicamente sobre el tema objeto de estudio, la selección, clasificación y ordenación, así como el análisis crítico y la discusión de los resultados de la investigación. Para ello se ha requerido el uso de diferentes artículos digitales, libros y revisiones bibliográficas sobre el tema de estudio. También se han usado plataformas como SciFinder®, EU Academy, ScienceDirect y Research gate. Principalmente se ha utilizado SciFinder-n, en la que únicamente se ha realizado búsqueda en inglés, cuyo filtro han sido palabras claves o combinación de las mismas tales como:

Alkaloids

Synthesis

Tropane alkaloids

Mannich

Tropinone

Atropine

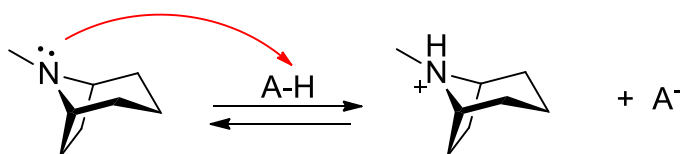
Tropane derivates

Robinson

Biosynthesis

5 CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y CLASIFICACIÓN DE LOS ALCALOIDES

El nombre de alcaloide fue acuñado del farmacéutico alemán Carl Friedrich Wilhelm Meissner en 1819 para referirse a los productos naturales de las plantas, que presentaban propiedades básicas similares a los álcalis. El sufijo “-oid-” viene del griego que significa “parecerse a”. Los alcaloides son compuestos cuya fuente principal son las plantas y algunos organismos. Puesto que en esa época la información estructural real de los compuestos era muy limitada y vaga, durante todo el siglo XIX el término alcaloide, era sinónimo de “base vegetal”. A principios del XX ya se sabía que la basicidad era atribuible a la presencia de Nitrógeno (incluido en un heterociclo) que posee un par de electrones sin compartir. Esto puede variar dependiendo de la estructura molecular del alcaloide y de la presencia y localización de grupos funcionales. El átomo de Nitrógeno hace que los alcaloides puedan protonarse en medio ácido, lo que le da al alcaloide una carga positiva y, por tanto, propiedad básica (Esquema 5.1). [Fattorusso E., 2008; Alsamarrai, 2019].



Esquema 5.1. Basicidad de los alcaloides en medio ácido.

Estos compuestos no son “productos de desecho”; la visión actual del rol que desempeñan en el metabolismo de las plantas que los producen ha evolucionado

y se han convertido en productos de defensa contra herbívoros, microorganismos plantas competidoras y virus. Es decir, presentan siempre una actividad farmacológica potente. Y aunque para las plantas resulte difícil de producir y almacenar, les resulta ventajoso contra estos (Figura 5.1) [Fattorusso E., 2008; Peter J.H.Scott, 2018; Sheng-Xiong Huang, 2021; Yefeng Tang, 2021; Zhenglin Zhu, 2022].

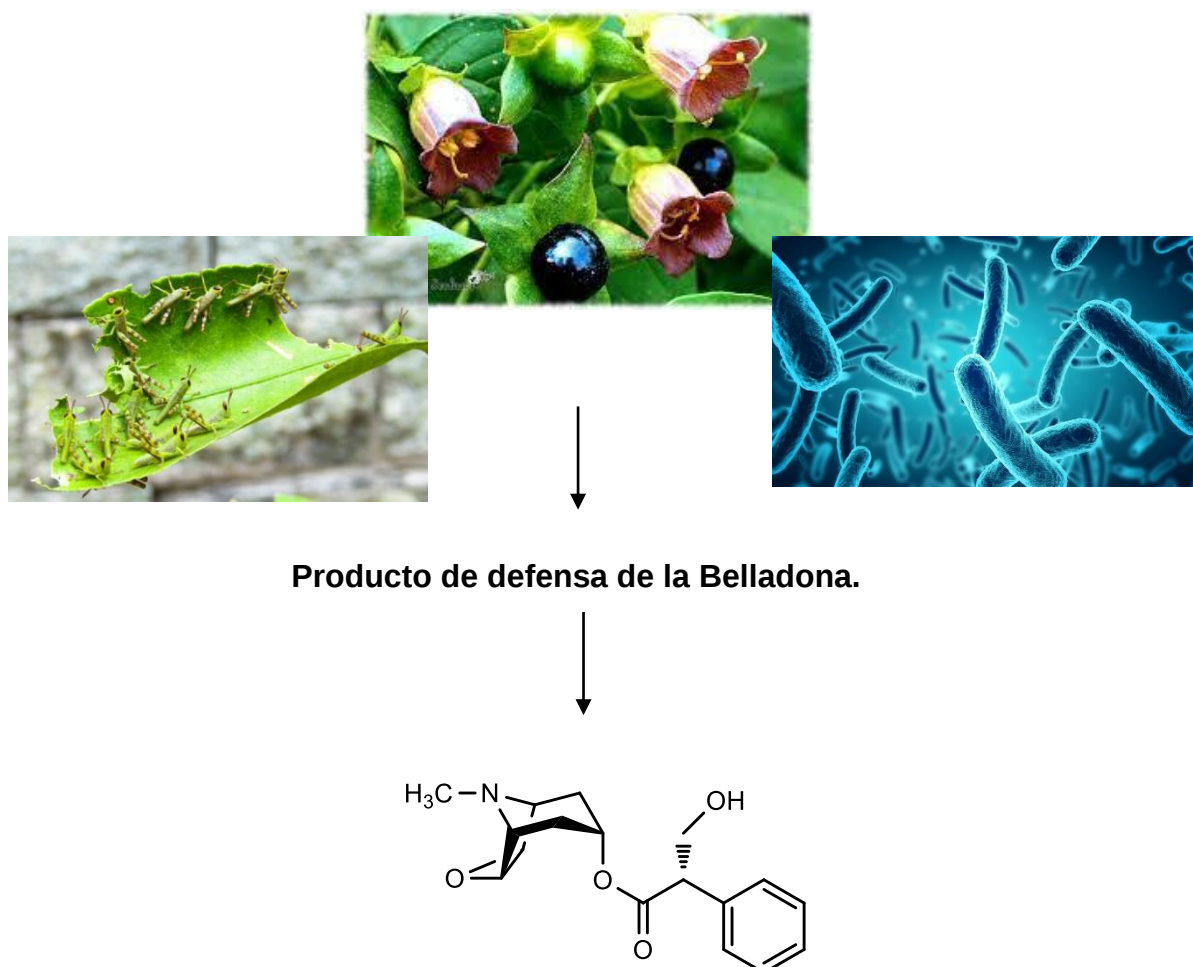


Figura 5.1. Relación planta/alcaloide [Fattorusso E., 2008]

Los alcaloides tienen diversas estructuras y actividades biológicas importantes, por lo que son de gran interés médico como sustancias naturales. Se definen como “Compuestos orgánicos de origen natural (generalmente vegetal), nitrogenados (el Nitrógeno se encuentra generalmente intracíclico), derivados generalmente de aminoácidos, de carácter más o menos básico, de

distribución restringida, con propiedades farmacológicas importantes a dosis bajas y que responden a reacciones comunes de precipitación” [Fattorusso E., 2008].

No existe una forma única para identificar a todos los alcaloides, pero tienen algunas características que pueden ayudar a identificarlos. En muchos casos, no ha resultado tarea fácil su elucidación estructural, estando en muchos casos ésta, estrechamente asociada al desarrollo de las técnicas espectroscópicas más modernas y específicas como la espectroscopia de masas, como ESI MS, GC-MS, HPLC-MS y MALDI MS, y la Resonancia Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C y bidimensionales (HSQC, HMBC, COSY, ...) [Fattorusso E., 2008; Grzegorz Grynkiewicz, 2008; Alsamarrai, 2019].

5.1 Clasificación de los alcaloides.

Estos grupos son solo algunas de las muchas formas en que se pueden clasificar los alcaloides. Recordemos también que algunos alcaloides pueden pertenecer a más de una clase o tener características especiales que los distinguen de otros grupos de drogas. Muchos tipos de alcaloides todavía se están estudiando y se está tratando de lograr avances en química y medicina. Los alcaloides se pueden clasificar atendiendo varios criterios [Sheng-Xiong Huang, 2021; Zhenglin Zhu, 2022].

5.1.1 Clasificación según su estructura molecular y ruta biosintética.

En 1910, Winterstein y Trier realizaron un gran intento a la hora de identificar a los alcaloides en términos estructurales (casi un siglo después de que se acuñara por primera vez el nombre alcaloide). En su trabajo pionero, estos autores consideraron alcaloides a todas las especies nitrogenadas de plantas y animales, pero encontraron diferencias claras entre los alcaloides verdaderos y las bases relacionadas con los alcaloides. Pero esta clasificación fue descartada ya que muchos no muestran carácter básico [Fattorusso E., 2008].

En 1960, Hegnauer los divide en verdaderos alcaloides, pseudoalcaloides y protoalcaloides [Fattorusso E., 2008].

- **Alcaloides Verdaderos** son compuestos derivados de la condensación, generalmente de manera *Mannich*, entre un aminoácido descarboxilado y otro no nitrogenado. Alcaloides benzilisoquinólicos como la *Papaverina* y alcaloides indólicos como la *Reserpina*, ejemplifican este patrón biogénico de formación (Figura 5.2) [Fattorusso E., 2008].

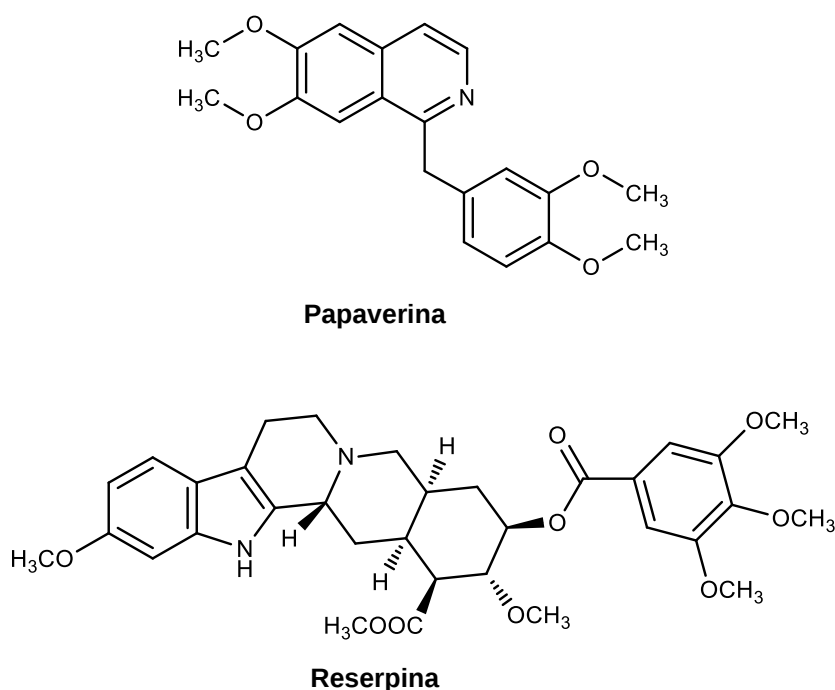


Figura 5.2. Ejemplos de estructuras de alcaloides verdaderos.

- **Protoalcaloides** son compuestos relacionados con aminoácidos cuyo átomo de nitrógeno no forma parte de un sistema heterocíclico, sino que ha permanecido biogénicamente "inerte". Un ejemplo de este tipo de compuesto es la *Mescalina* (Figura 5.3) [Fattorusso E., 2008].

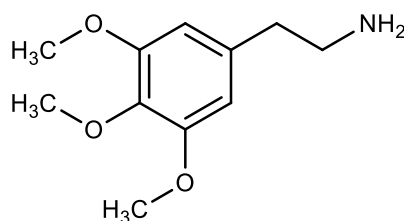


Figura 5.3. Ejemplo de estructura de los protoalcaloides (Mescalina).

- **Pseudoalcaloides** son compuestos que no derivan de aminoácidos y cuyo nitrógeno cíclico deriva de la incorporación formal de amoníaco en un esqueleto de carbono, generalmente de origen terpenoide o poliquético. Un ejemplo de la incorporación de amoniaco en una estructura esteroidea, es la *Aconitina* y para poliquético sería *Coniína* (Figura 5.4) [Fattorusso E., 2008].

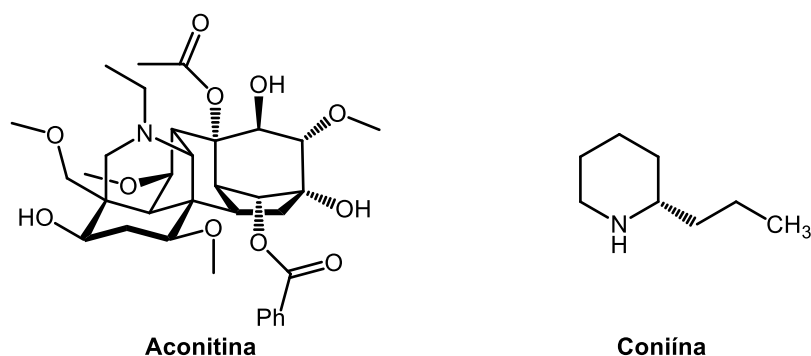


Figura 5.4. Ejemplos de estructuras de pseudoalcaloides

La distinción entre verdaderos alcaloides, pseudoalcaloides y protoalcaloides a menudo es difícil de aplicar. Por ejemplo, ¿cómo se deberían clasificar las purinas? En estos compuestos, los átomos de Nitrógeno no están implantados en un carbociclo, sino que forman parte del marco esquelético típico de estos compuestos. No sería adecuado considerar el esqueleto de purina como un hidrindano modificado isoteramente mediante la inclusión de cuatro átomos de nitrógeno (Figura 5.5), y existen dificultades similares para las *Porfirinas* [Fattorusso E., 2008]. Por lo que las podemos clasificar de otra forma como se muestra a continuación.

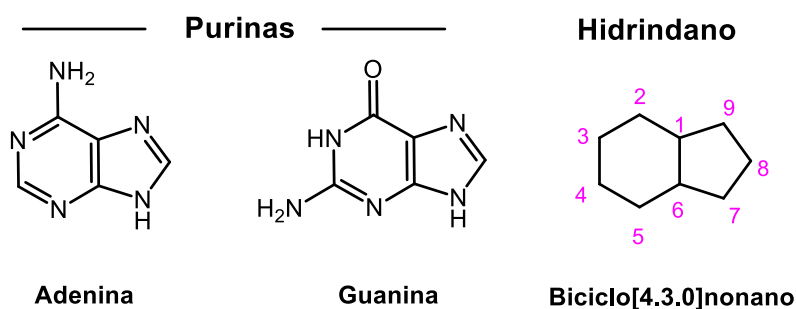


Figura 5.5. Ejemplos de Purinas y esqueleto de Hidrinano.

5.1.2 Clasificación según el tipo de heterociclo que contiene.

Es una clasificación muy ambigua ya que existen numerosos alcaloides que contienen varios heterociclos en su estructura, haciendo que no se ajusten a una única clase [Fattorusso E., 2008; David O' Hagan, 2000]. Como los que se ilustran a continuación:

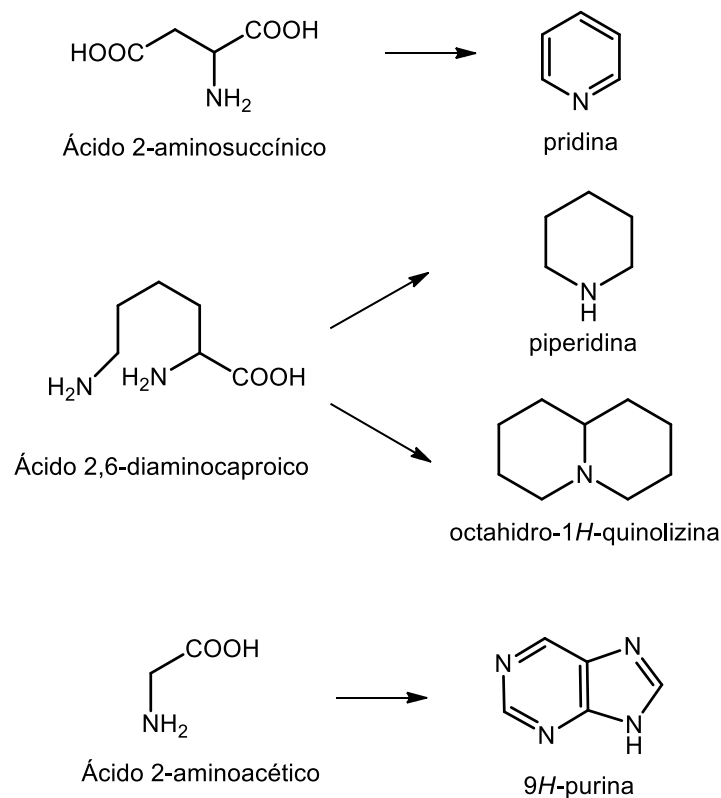
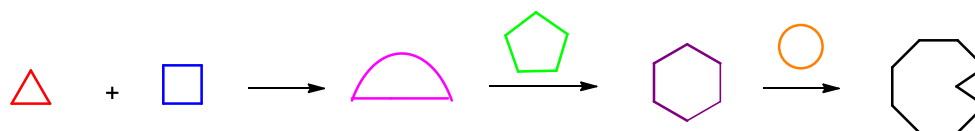


Figura 5.6. Principales estructuras según las estructuras que poseen en sus heterociclos.

6 BIOSÍNTESIS DE ALCALOIDES

Debido a que los alcaloides tienen una gran diversidad estructural, se hablará de su biosíntesis, de los precursores y reacciones que se pueden dar de forma general. La biosíntesis de los alcaloides es un complejo proceso que implica diferentes partes y rutas metabólicas en plantas y organismos que producen dichos alcaloides [Peter J.H.Scott, 2018; Zhang Wang, 2018; Yefeng Tang, 2021].

Debido a la complejidad de la biosíntesis de los alcaloides se hablará de la síntesis de compuestos utilizando reacciones multicomponente (MCR). Gracias a este tipo de síntesis que ha supuesto un gran avance para la química orgánica, se ha logrado minimizar el número de operaciones sintéticas y conseguirlas en una sola etapa de reacción, para formar el producto deseado. Esto ocurre ya que se combinan de forma secuencial para dar productos de alta selectividad. Es decir, un proceso por el cual tres o más reactivos forman un producto final a través de un único mecanismo (esquema 6.1) [Dennis G. Hall, 2009].



Síntesis lineal



Síntesis multicomponente

Esquema 6.1. Síntesis lineal vs multicomponente.

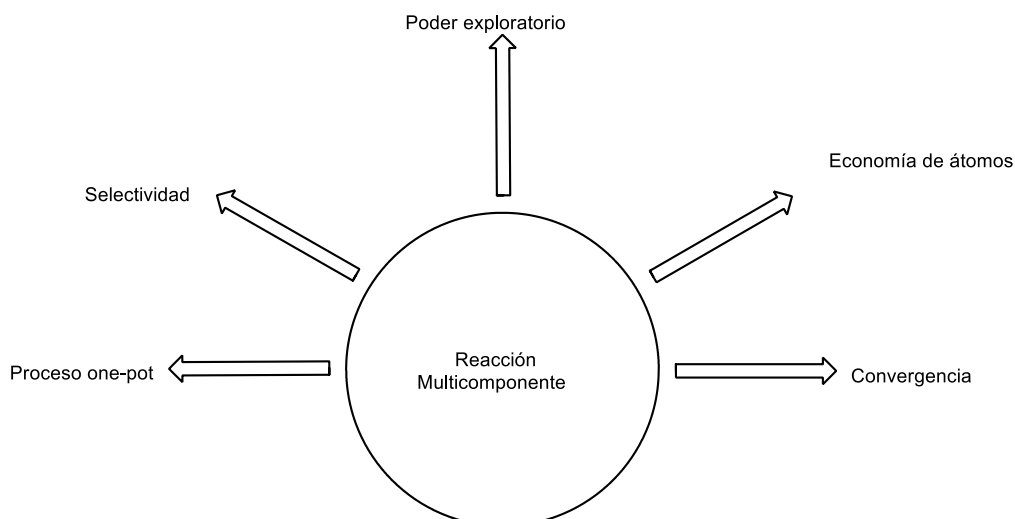
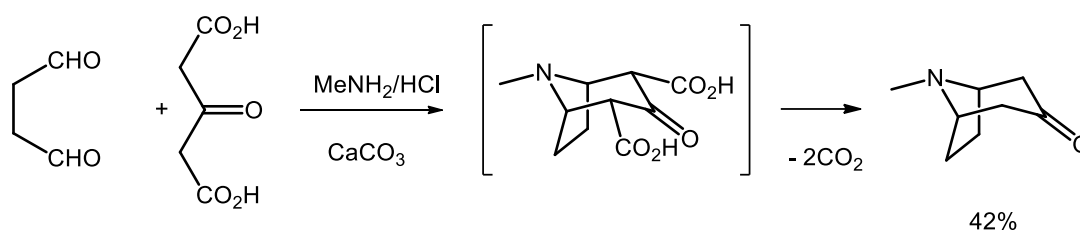


Figura 6.2. Ventajas de la reacción multicomponente

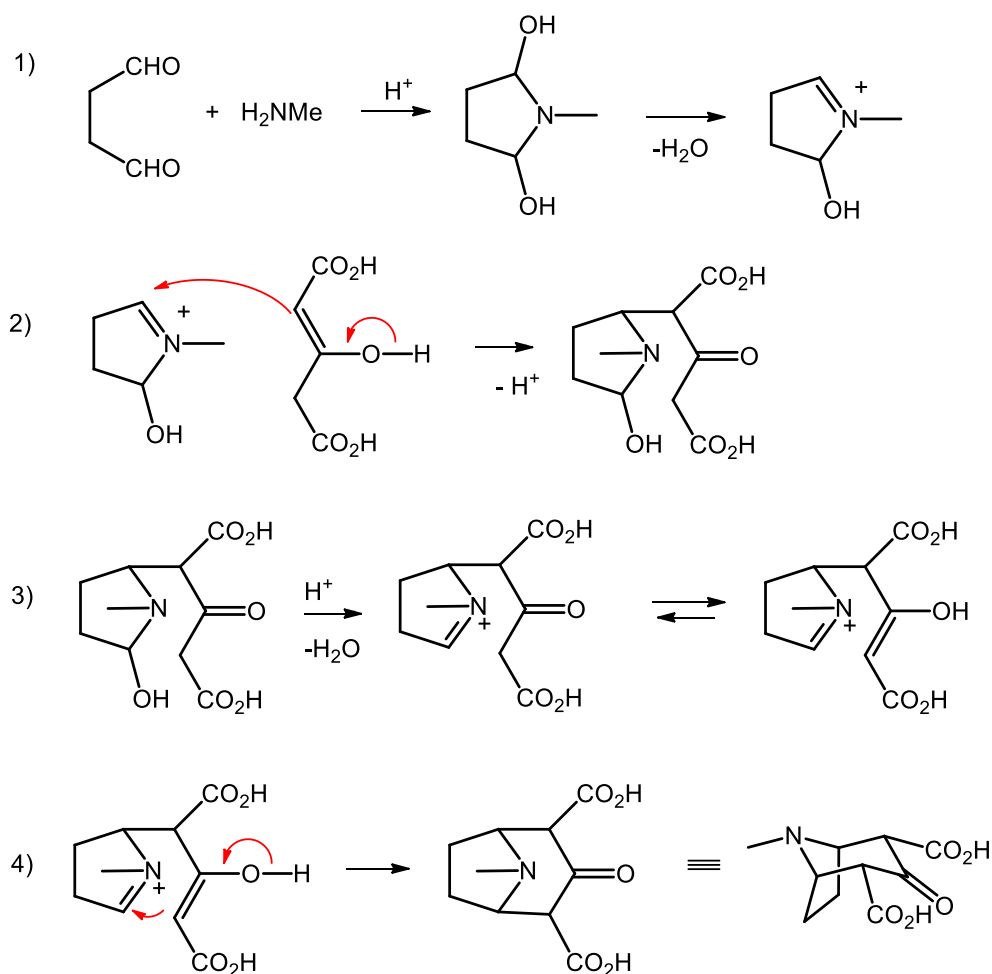
Estas reacciones ofrecen numerosas ventajas, como la generación de diversidad estructural, la reducción de pasos sintéticos y la alta eficiencia (Figura 6.2). Dichas ventajas serán demostradas por Robinson (Esquema 6.3), con la eficiente síntesis en un solo paso de la tropinona, un alcaloide bicíclico, utilizando una reacción doble de *Mannich* seguida de una descarboxilación del producto bicíclico [Dennis G. Hall, 2009].



Esquema 6.3. Síntesis de Robinson de (±)-tropinona en un paso.

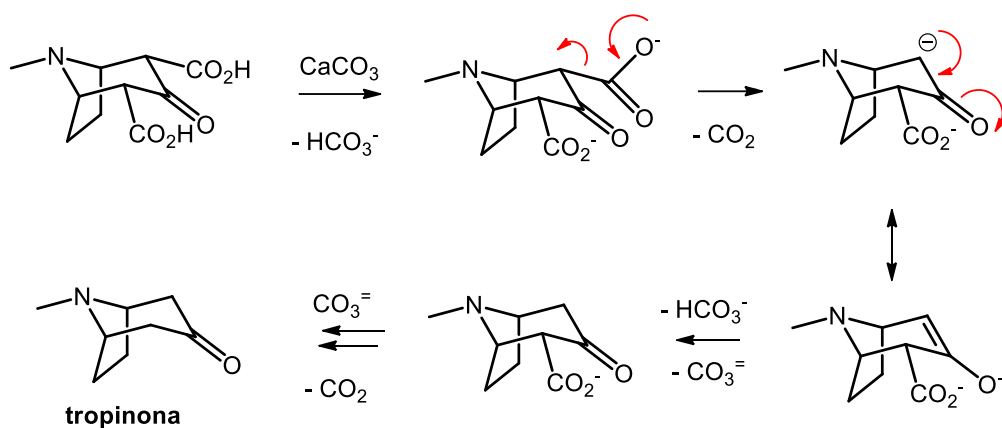
En 1917, Robinson propone un método, que es llamado biomimético porque emula la manera en que la naturaleza sintetiza la propinona, que se basa en la condensación de succinaldehído, metilamina y ácido 3-oxopentanodioico en un solo paso (“one-pot”) a pH fisiológico cuyo rendimiento es del 42%, siendo la síntesis de ésta más eficiente que su extracción en plantas. Dos reacciones Mannich consecutivas, la primera inter- y la segunda intramolecular, están

implicadas en esta síntesis. Durante mucho tiempo, el procedimiento de Robinson ha sido considerado como de los más elegantes y lógicos descritos en la literatura, por tres de los más ilustres químicos sintéticos de Productos Naturales; R. B. Woodward, E. J. Corey y K. C. Nicolaou. [Robinson, 1917; Birch, 1993; K. C. Nicolaou, 2000; J. Humphery and David O'Hagan, 2001; Movassaghi, 2013; Zhang Wang, 2018; Zhiwen Shi, 2022].



Esquema 6.4. Mecanismo de la síntesis de Robinson hasta ácido tropinona 2,4-dicarboxílico.

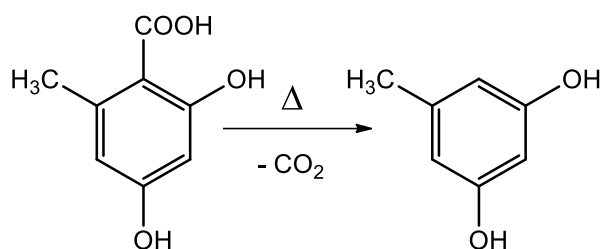
Es importante señalar el **origen de los precursores** que utilizan las plantas y organismos. La mayoría de los alcaloides derivan de metabolitos primarios, normalmente aminoácidos [Fattorusso E., 2008].



Esquema 6.5. Último paso del mecanismo de Robinson; doble descarboxilación en medio básico

Estos precursores experimentan una reacción enzimática para formar la estructura básica de los alcaloides, resultando un intermedio reactivo. Las siguientes reacciones son las que más suelen darse durante la síntesis de estos:

- *Descarboxilación.* Pérdida de un dióxido de carbono de una molécula, normalmente por calentar ciertos ácidos carboxílicos. No puede ser cualquier compuesto: normalmente debe haber un grupo carbonilo β- al grupo funcional ácido carboxílico (Esquema 6.6).



Esquema 6.6. Descarboxilación.

- *Desnaturalización.* Indica que la estructura se aleja de la forma nativa debido a un importante cambio en su conformación tridimensional.

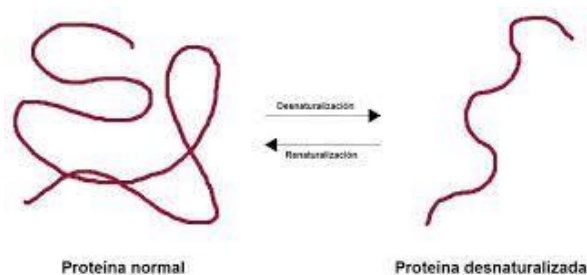
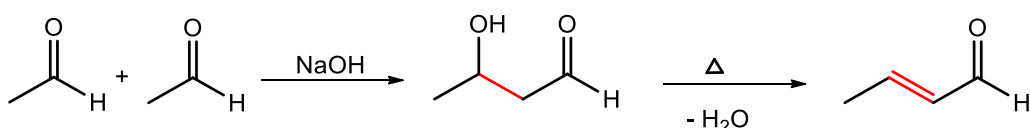


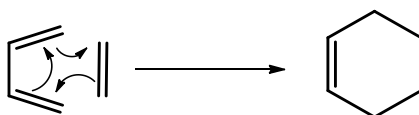
Figura 6.7. Desnaturalización de proteínas.

- *Condensación aldólica.* Un enol o enolato reacciona con un grupo carbonilo de aldehído o cetona (los enoles son isómeros de cetonas y aldehídos) para obtener un sistema conjugado de un carbonilo α,β -insaturado como producto final (Esquema 6.8).



Esquema 6.8. Condensación aldólica.

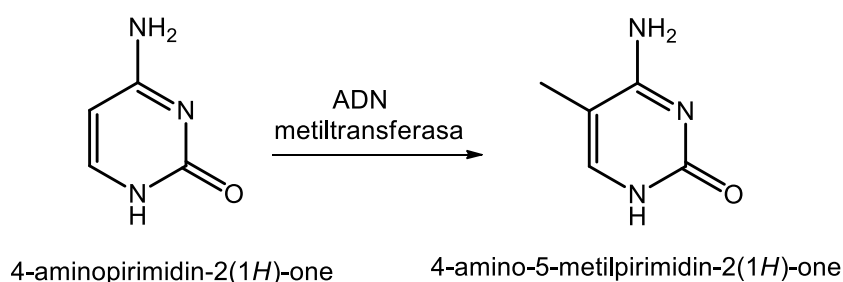
- *Ciclación.* Producen el cierre de estructuras moleculares lineales o ramificadas, para formar anillos. Por ejemplo; la reacción Diels-Alder (Esquema 6.9)



Esquema 6.9. Reacción de cicloadición [4+2] de Diels- Alder

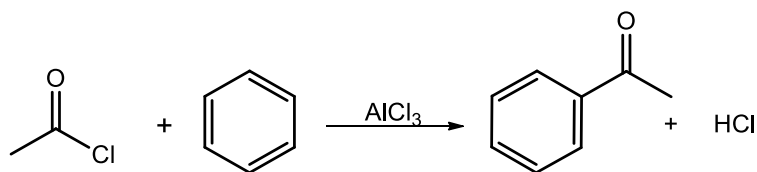
Más tarde, sufren una serie de cambios estructurales donde estas estructuras básicas de alcaloides son modificadas por otras reacciones enzimáticas, como:

- *Hidroxilaciones*. Reacción química en la que se introduce un grupo hidroxilo (OH) en un compuesto reemplazando un átomo de hidrógeno, oxidando al compuesto.
- *Metilaciones*. Reacción química por la cual una unidad de metilo se une a ADN, proteínas u otras moléculas.



Esquema 6.10. Metilación de pirimidinonas.

- *Oxidaciones*. Ganancia de oxígeno, o una pérdida de electrones, aumenta el número de oxidación del elemento que se oxida.
- *Reducciones*. Pérdida de oxígeno o una ganancia de electrones, disminuye el número de oxidación del elemento que se reduce.
- *Acilaciones*. Proceso de agregar un grupo acilo a un compuesto.



Esquema 6.11. Acilación de Friedel- Crafts

Por último, cuando ya se han sintetizado, los alcaloides se pueden almacenar en células especializadas, como células epidérmicas, tricomas glandulares o vacuolas, según la planta. [Fattorusso E., 2008].

7 SÍNTESIS BIOMIMÉTICAS DE ALCALOIDES Y DE ALCALOIDES TROPÁNICOS

Se entiende por **síntesis biomiméticas** aquellas encargadas de copiar a la naturaleza o inspirarse en ella. No simplemente imitando su síntesis sino también, aprovechando algunas transformaciones biomiméticas para que nazcan nuevos métodos intentando facilitar su síntesis en un laboratorio. Para conseguirlo, se estudia la estructura, función y síntesis de productos naturales, y luego se sintetiza en el laboratorio. Al intentar imitar este proceso se busca que la síntesis sea más selectiva, es decir, que se pueda producir el compuesto deseado sin generar subproductos indeseados, además de utilizar menos reactivo y generar menos residuos. Aunque las capacidades y limitaciones de la química sintética han aumentado considerablemente en las últimas décadas, actualmente, la síntesis biomimética de productos naturales sigue siendo uno de los principales métodos en química sintética para lograr objetivos naturales [Yefeng Tang, 2021; Peter J. H. Scott, 2018; Zhang Wang, 2018; Allan V. Kalueff, 2018].

Nos centraremos únicamente en los **alcaloides tropánicos** (Figura 7.1), clasificando los diversos métodos sintéticos descritos en la bibliografía en la síntesis de la especie. Los **alcaloides tropánicos** son importantes moléculas naturales y sintéticas que se caracterizan por sus propiedades biológicas y medicinales. Principalmente, se caracterizan por tener el tropano como estructura básica (Figura 7.1). Se han dedicado muchos trabajos y esfuerzos en la comunidad científica para la preparación de alcaloides. Algunos de los más investigados son la atropina, la escopolamina, la hiosciamina y la cocaína, debido a sus importantes aplicaciones farmacológicas [O'Hagan, 2000; Allan V. Kalueff, 2018; Peter J. H. Scott, 2018; Sheng- Xiong Huang, 2020; Zhenglin Zhu, 2022].

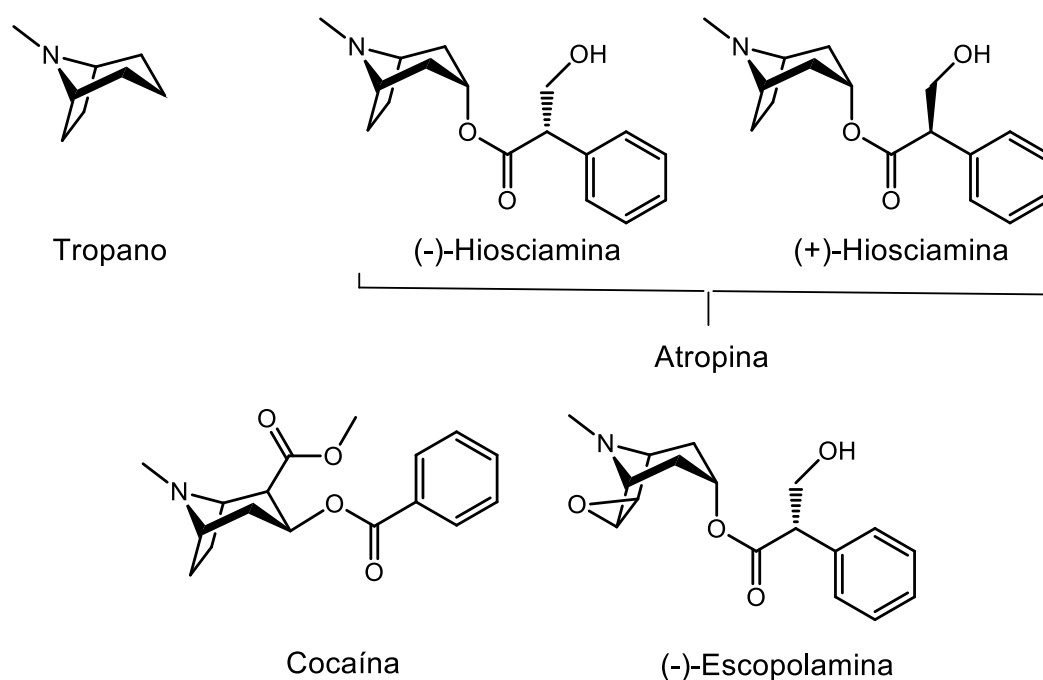


Figura 7.1. Esqueleto del tropano y sus derivados más estudiados

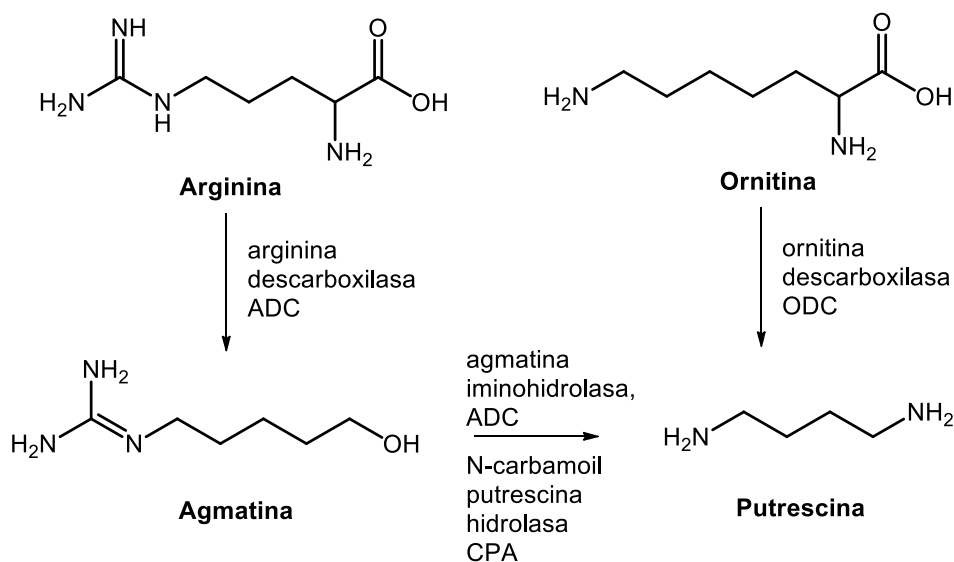
Los alcaloides tropánicos son metabolitos secundarios que se encuentran en varias familias de plantas (*Crucíferas* y *Solanáceas*, como Henna, *Belladonna* o *Jimsongrass*, y *Antopofíceas*, como las plantas de coca), visibles en todas las partes de dicha planta. Algunos extractos de plantas que contienen alcaloides tropánicos, como la **atropina**, la **hiosciamina** y la **escopolamina**, (Figura 7.1) se han utilizado en la medicina tradicional y todavía se utilizan en la actualidad [Peter J. H. Scott, 2018; Sheng-Xiong Huang, 2020; Yefeng Tang, 2021; Zhenglin Zhu, 2022].

Se tratará imitar las reacciones enzimáticas que ocurren en las plantas para la obtención de alcaloides tropánicos. Estas reacciones pueden implicar la activación de intermedios de reacción, como la formación de cationes o radicales libres, y el uso de cofactores [Peter J. H. Scott, 2018; Sheng-Xiong Huang, 2020; Yefeng Tang, 2021; Zhenglin Zhu, 2022].

En primer lugar, se hablará de la **putrescina**. Esta diamina es el precursor

común de la síntesis de los alcaloides tropánicos principales (Escopolamina y Atropina). Se distinguen dos métodos (Esquema 7.2) para obtener putrescina en las plantas [Sheng-Xiong Huang, 2020; Zhenglin Zhu, 2022]:

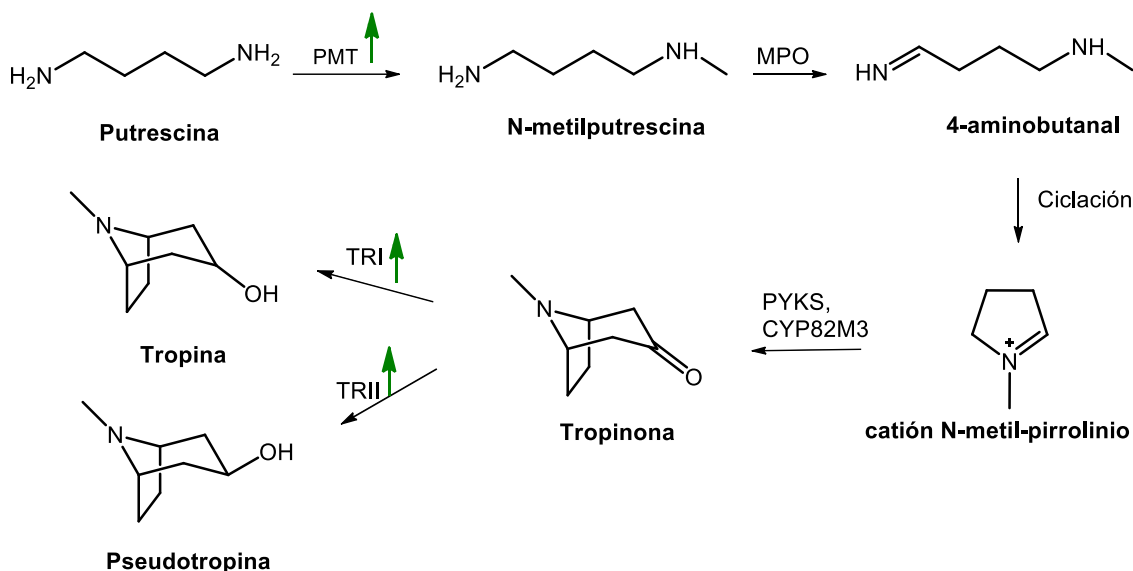
1. Directamente obtención por descarboxilación de ornitina a través de ornitina descarboxilasa (ODC) (Esquema 7.1). Durante la experimentación en plantas, el gen se ha hiperexpresado, esto significa que la información contenida en ese gen se utiliza para producir mayor cantidad de producto [Sheng-Xiong Huang, 2020; Zhenglin Zhu, 2022].
2. Usando arginina como precursor, las 3 enzimas clave arginina descarboxilasa (ADC), agmatina iminohidrolasa (AIH) y N-carbamoil putrescina hidrolasa (CPA) finalmente se forman en 3 pasos consecutivos (Esquema 7.2). Durante la experimentación en plantas, el gen se ha hiperexpresado, pero, en este caso, se ha usado el gen para suprimir dicha expresión [Sheng-Xiong Huang, 2020; Zhenglin Zhu, 2022].



Esquema 7.1. Obtención de putrescina a partir de arginina y ornitina (biosíntesis de la AT en solanáceas)

A continuación, se obtendrá la tropina a través del precursor mencionado (esquema 7.3). Putrescina N-metiltransferasa (PMT); N-metil-putrescina oxidasa (MPO); pirrolidina cetácido sintasa (PYKS); tropinona sintasa (CYP82M3);

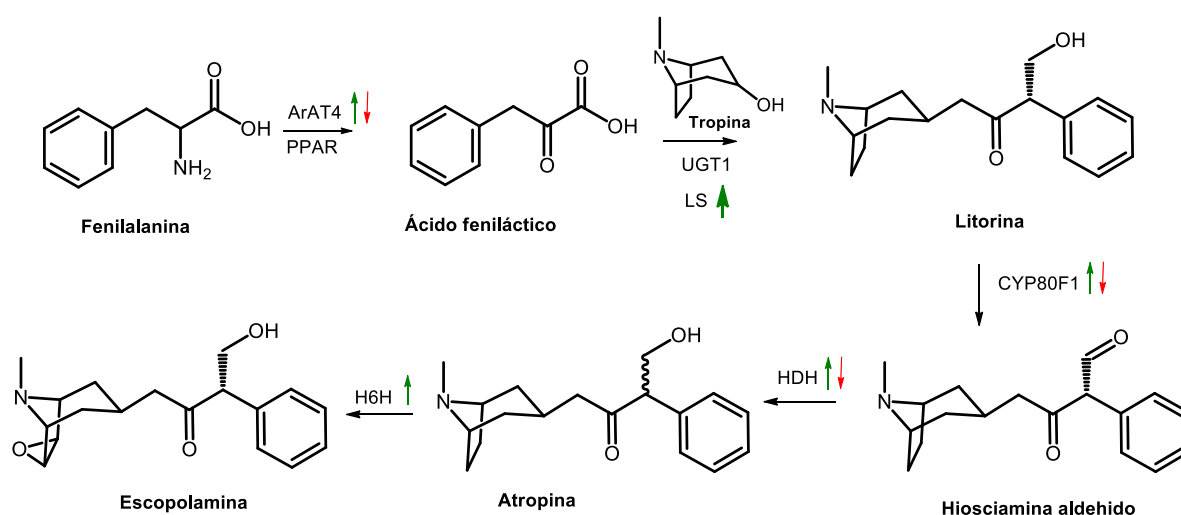
tropinona reductasa I (TRI); tropinona reductasa II (TRII); “↑” indica que el gen se ha hiperexpresado experimentos en plantas; “↓” indica que el gen se ha realizado para suprimir o silenciar la expresión en plantas.



Esquema 7.2. Obtención de tropinona a partir de putrescina (biosíntesis de alcaloides tropánicos en Solanáceas).

Como tienen un fragmento de tropano común (Figura 7.1), hay algunos pasos sintéticos que se repiten. La **hiosciamina** (Figura 7.1) puede sintetizarse primero y luego convertirse en **escopolamina** mediante la hiosciamina 6 β -hidroxilasa (H6H) (esquema 7.4) [Alsamarrai, 2019]. La mezcla racémica de (-)-hiosciamina y de (+)-hiosciamina se llama atropina (Figura 7.1). Sin embargo, el contenido de estos alcaloides tropánicos en las plantas es muy bajo y difícil (y costoso) de aislar de los extractos, por lo que no es biológicamente adecuado para la investigación clínica y de enfermedades, y la investigación de síntesis de fármacos está en curso. La síntesis química de tropinona de Robinson inspira la primera teoría biosintética de alcaloides tropánicos en plantas. Esta teoría dicta que la HSA, una enzima esencial para catalizar la condensación de putrescina y poliamina formando homospermidina. Esta reacción se denomina acilación y se cree que implica la transferencia de un grupo acetilo de la acetil-CoA a la putrescina (Esquema 7.2) [Zhenglin Zhu, 2022].

La **escopolamina**, un isómero L-ópticamente óptica y biológicamente activo, se mantiene estable después de la racemización. De manera similar, la hiosciamina pura es un isómero levógiro (Figura 7.1), que es inestable, y se racémiza rápidamente para formar atropina estable. Por lo tanto, los principales productos de la síntesis química son la escopolamina y atropina (Esquema 7.3); LS, littorina sintasa; UGT1, fenilactato UDP-glicosiltransferasa; ArAT4, aminoácido aromático aminotransferasa; PPAR, ácido fenilpirúvico reductasa; CYP80F1, littorina mutasa/monooxigenasa; HDH, hiosciamina deshidrogenasa; H6H, hiosciamina 6β-hidroxilasa, “↑” indica que el gen se ha hiperexpresado experimentos en plantas; “↓” indica que el gen se ha realizado para suprimir o silenciar la expresión en plantas [Zhenglin Zhu, 2022].



Esquema 7.3. Escopolamina a partir de tropinona y fenilalanina (biosíntesis de la alcaloides tropánicos en Solanáceas).

En 1955, se desarrolló con éxito el primer método de preparación de la **escopolamina**. Primero, se reduce la 6β-hidroxitropinona a 3α,6β-dihidroxitropinona, que se diacetila para formar 3α,6β-diacetoxitropano. Luego, 3α,6β-diacetoxitropano se convierte selectivamente en 3α-acetoxy-6β-hidroxitropan y reacciona con cloruro de *p*-toluenosulfonilo para generar 3α-acetoxy-6β-*p*-toluenosulfoniloxitropane. A continuación, se eliminó el 3α-acetoxy-6β-*p*-

toluenosulfoniloxitropano mediante catálisis básica para obtener 3 α -acetoxitropano-6, que se hidroliza aún más después de la desacetilación para obtener hidrocloreto de tropina 6-eno-3 α -alcohol. El clorhidrato de tropina 6-en-3 α -alcohol se esterifica e hidroliza con acetiltropinilo cloruro para formar 6,7-racémico dehidroatropina y luego se epóxida para obtener escopolamina racémica. Finalmente, la escopolamina se produce combinando escopolamina racémica y el ácido bromhídrico. En algunos experimentos sintéticos, se sintetizó escopolamina utilizando 6,7-dehidrotropina como intermediario. La química de las reacciones de cicloadición catalizadas por rodio (Rh) y las transformaciones de *Robinson-Schopf* se probaron de forma independiente y ayudó a crear este intermedio clave [Zhenglin Zhu, 2022]. Sin embargo, la síntesis química de la escopolamina sigue siendo cara y menos eficiente que su extracción en plantas. [Allan V. Kalueff, 2018]

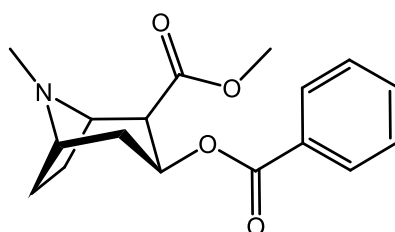
También es importante destacar la síntesis de la **cocaína**. Este alcaloide es producido por *Erthroxylum coca* (Figura 7.2), un arbusto nativo que se encuentra en los Andes (Tierras altas) y en el norte del Amazonas. La "Cocaína pura" es un polvo blanco (Figura 7.6) y, como la sal de clorhidrato se disuelve en agua, generalmente se inhala la nariz. La "Cocaína crack" (roca, base) es un amarillo sólido (Figura 7.7) que, generalmente, se fuma en una pipa. Aunque existen ocho posibles estereoisómeros, solo la (R)-(-)-cocaína (Figura 7.8) es adictiva [Peter J. H. Scott, 2018].



Figure 7.2. *Erthroxylum coca* [Scott, 2019].



Figure 7.3. Cocaína pura y Cocaína crack [Scott, 2019].



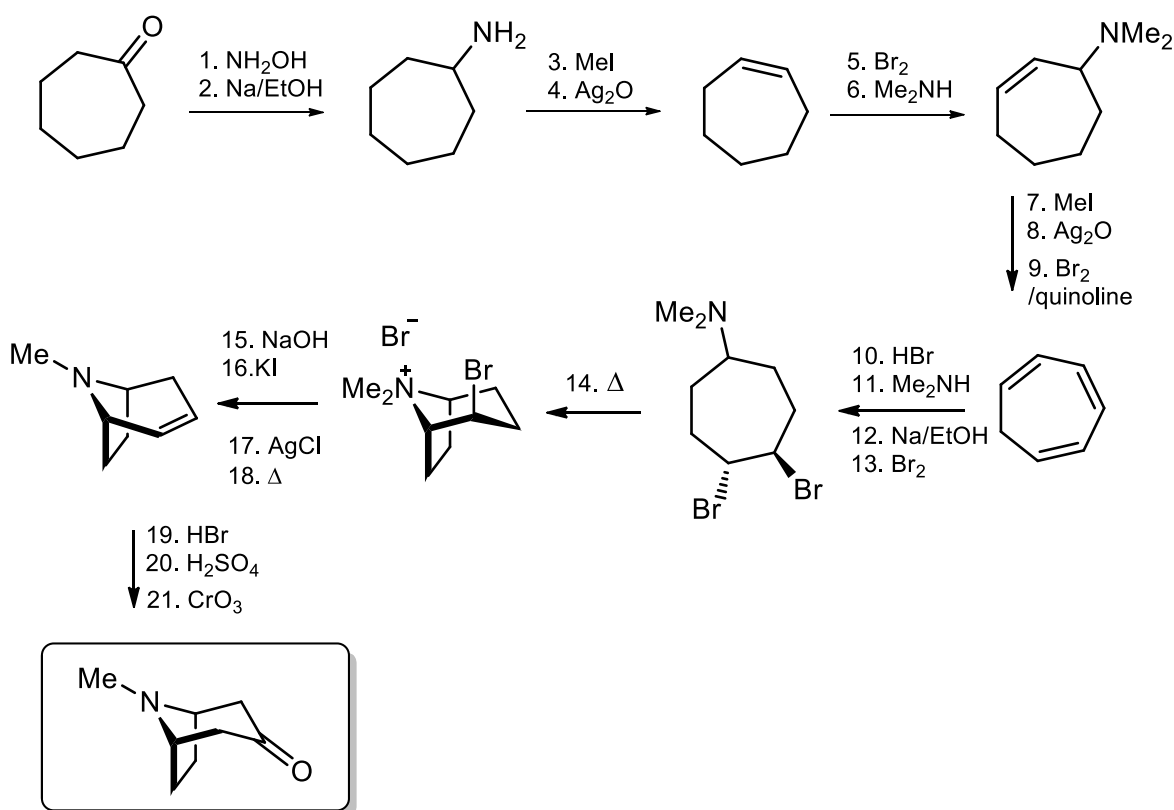
(R)-(-)Cocaína

Figure 7.4. Estructura de la cocaína [Scott, 2019].

William S. Burroughs describió la cocaína como "la droga más estimulante que he usado" Esta capacidad de causar placer proviene de la capacidad de la cocaína para bloquear la absorción de neurotransmisores, tales como dopamina y norepinefrina, razón por la cual la hace que sea tan adictiva. En 1910, se hizo popular el uso recreativo de la cocaína inhalándola por la nariz. [Peter J. H. Scott, 2019]. En 1910, la cocaína se popularizó para fines recreativos, y en 1912, miles de personas morían cada año por abusar de la cocaína, lo que provocó que Estados Unidos prohibiera la droga en 1914 con la ley de narcóticos. Esto agregó confusión a cualquier utilidad médica del producto natural [Peter J. H. Scott, 2019].

La primera síntesis total de la cocaína fue lograda por Richard Martin

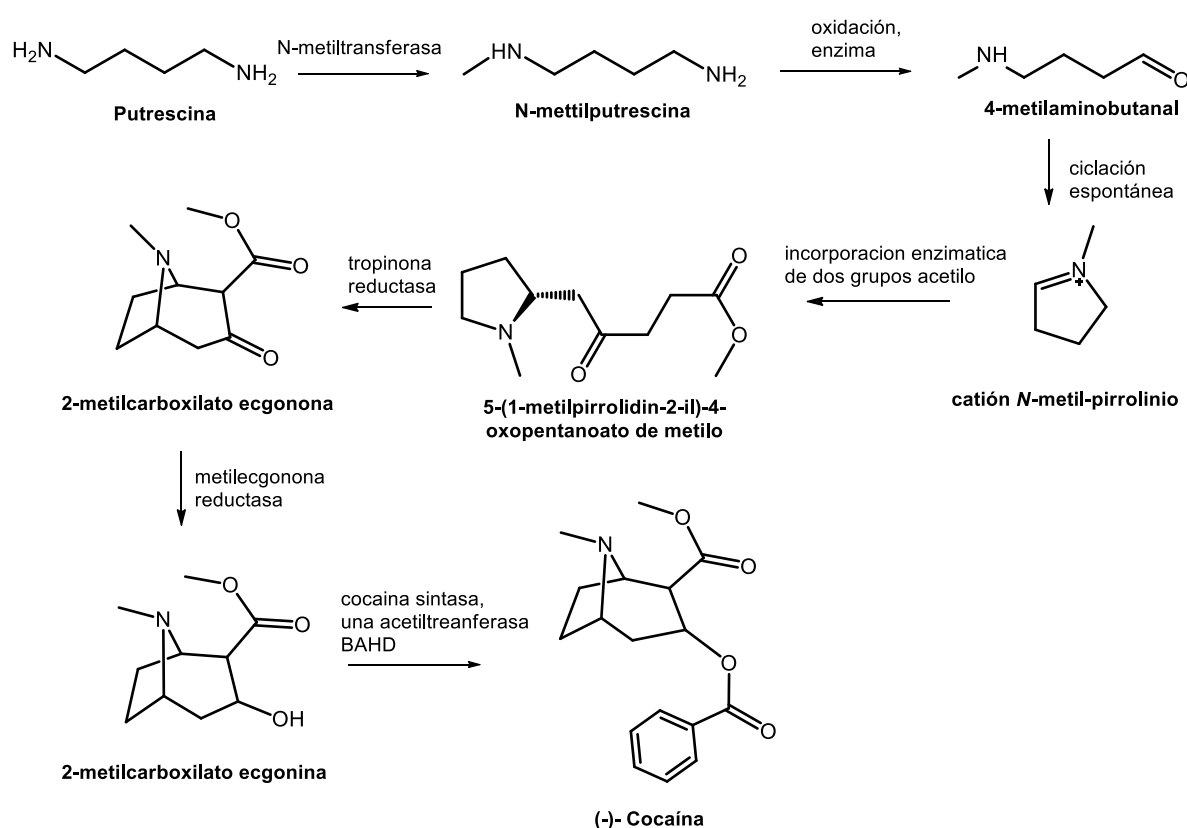
Willstätter en 1901 (Esquema 7.4) [O' Hagan, 2001; Mohammad Movassaghi, 2013; Allan V. Kalueff, 2018; Peter J. H. Scott, 2018; Yefeng Tang, 2021; Zhenglin Zhu, 2022]. El precursor de la atropina es la cicloheptanona que sufre una conversión de 8 pasos; se produce una bromación secuencial de cicloheptatrieno, se reemplaza el bromo por dimetilamina y se reduce uno de los dos dobles enlaces, se bromo el doble enlace restante produciendo una sal de 2-bromotropano. Esta se hace reaccionar con bases y produce la tropidina. A partir de esta, se obtiene la tropinona [Peter J. H. Scott, 2018; Birch, 1993]



Esquema 7.4. La primera síntesis de tropinona (1) por Willstätter en 1901.

La planta puede utilizar el aminoácido fundamental arginina o el aminoácido antinatural ornitina como precursor de putrescina (Esquema 7.1). Más tarde, Edward Leete propuso una vía de ornitina a putrescina (Esquema 7.1) y luego de la putrescina se puede convertir en cocaína en siete pasos (Esquema 7.5). La putrescina se metila para generar, seguida rápidamente por oxidación del otro

grupo amino para producir 4- metilaminobutanal. El aldehído 4- metilaminobutanal luego espontáneamente cicla a *N*-metil- Δ -catión pirrolinio. A este intermedio, se añade el equivalente a dos unidades de acetilo y luego condensado para proporcionar el ácido oxobutanoico intermedio. La fuente de acetilo sigue siendo elevada, con acetato, acetoacetato o malonato sugerido como las posibles fuentes de carbono. Otra reacción de ciclación entonces conduce a 2-CMT. Este es el primer intermediario tropano y es reducida por la metilecgonona reductasa, nombrada específicamente, para generar EME. Finalmente, se produce una esterificación de EME para permitir la cocaína por una acetiltransferasa BAHD. Hidrólisis de este éster El enlace se produce fácilmente en el plasma humano y, como tal, EME es un metabolito comúnmente observado de la cocaína [Scott, 2019].



Esquema 7.5. Biosíntesis de (-)-cocaína.

8 SÍNTESIS DE ROBINSON DE LA TROPINONA: REACCIÓN DE MANNICH

En primer lugar, para ver la formación del tropano se va a realizar una retrosíntesis del mismo, en la cual se observa que se darán dos reacciones multicomponente de *Mannich* (Figura 8.1).

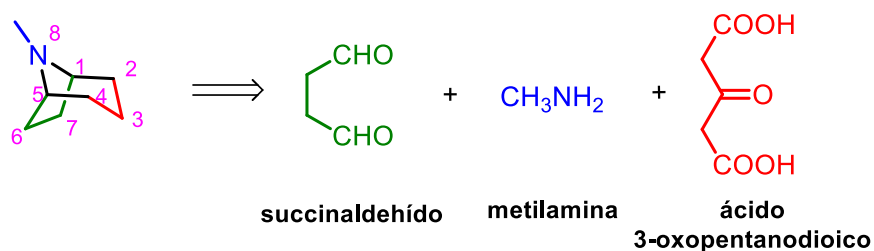
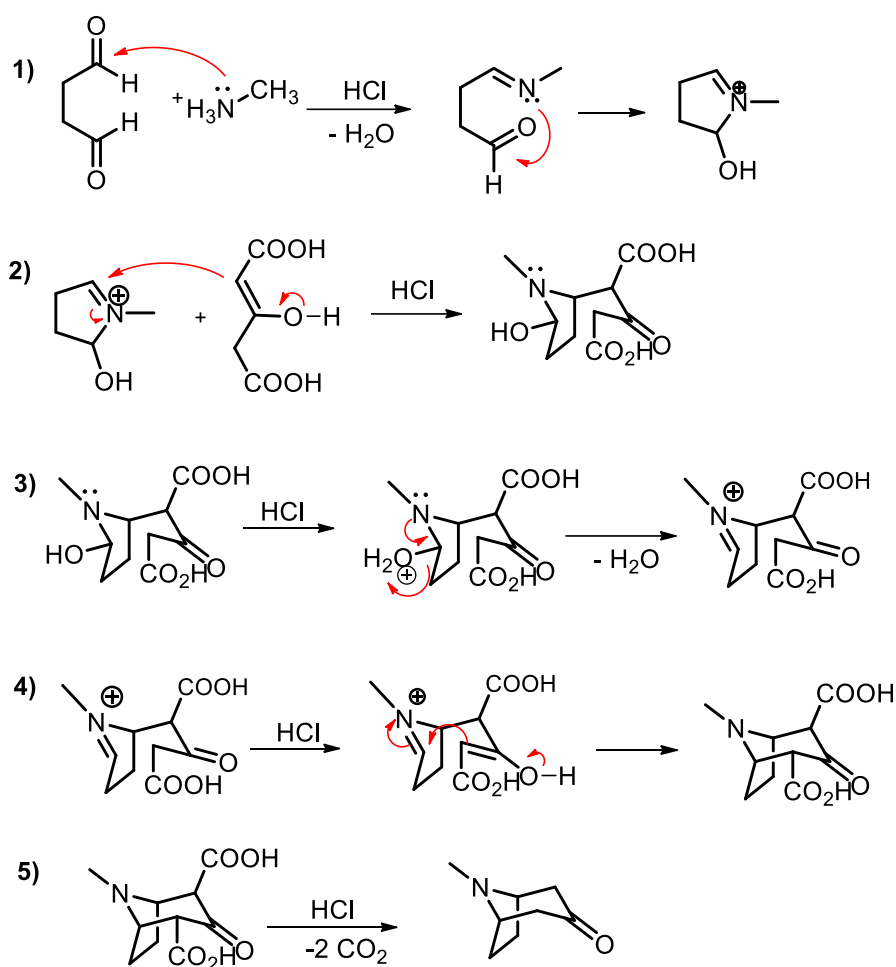


Figura 8.1. Retrosíntesis del tropano hasta los equivalentes sintéticos de Robinson.

Para realizar la retrosíntesis y obtener los productos de los cuales Robinson parte para la síntesis de esta molécula se tienen que desconectar los enlaces 1,2 y 4,5 y los enlaces 1,8(N) y 5,8(N), los marcados en negro que son los correspondientes a los que se forman en la reacción de *Mannich*. La desconexión de estos enlaces genera los síntones cuyos equivalentes sintéticos; metilamina, succinaldehído y ácido 3-oxopentanodioico (Figura 8.1)

La síntesis de Robinson comienza con el ataque de la metilamina al aldehído del succinaldehído, que en medio ácido, promueve la deshidratación hasta el metiliminobutanal, que da lugar a un segundo ataque N-Carbonilo hasta el ciclo 2-hidroxipirrolidinio (Esquema 8.1). Seguidamente, el C5 electrofílico del pirrolidinio es atacado por la forma enólica del oxopentanodioico, permitiendo

que el N recupere su par de electrones (Esquema 8.1). En el tercer paso del mecanismo, la catálisis ácida vuelve a protonar el OH de la hidroxiamina, promoviendo la eliminación de 1 mol de H₂O y la aparición de un segundo ion pirrolidinio electrofílico, que de nuevo es atacado por la otra posición enólica del oxopentanoedioico en el cuarto paso del mecanismo (Esquema 8.1). Ya se han formado los 4 enlaces *Mannich* y el bicyclo de tropinona. Solo resta la descarboxilación térmica en medio ácido.



Esquema 8.1. Mecanismo de síntesis del tropinona

Willstätter, 1901, uno de los primeros químicos que sintetizaron con éxito la tropinona (Esquema 7.4). Su síntesis se basó en la extracción y purificación a través de fuentes naturales. Mientras que Robinson, 1917, se centró en su síntesis total a partir de compuestos químicos más simples. La ventaja de Robinson fue la complejidad oculta de sus precursores. Se enfocó en el

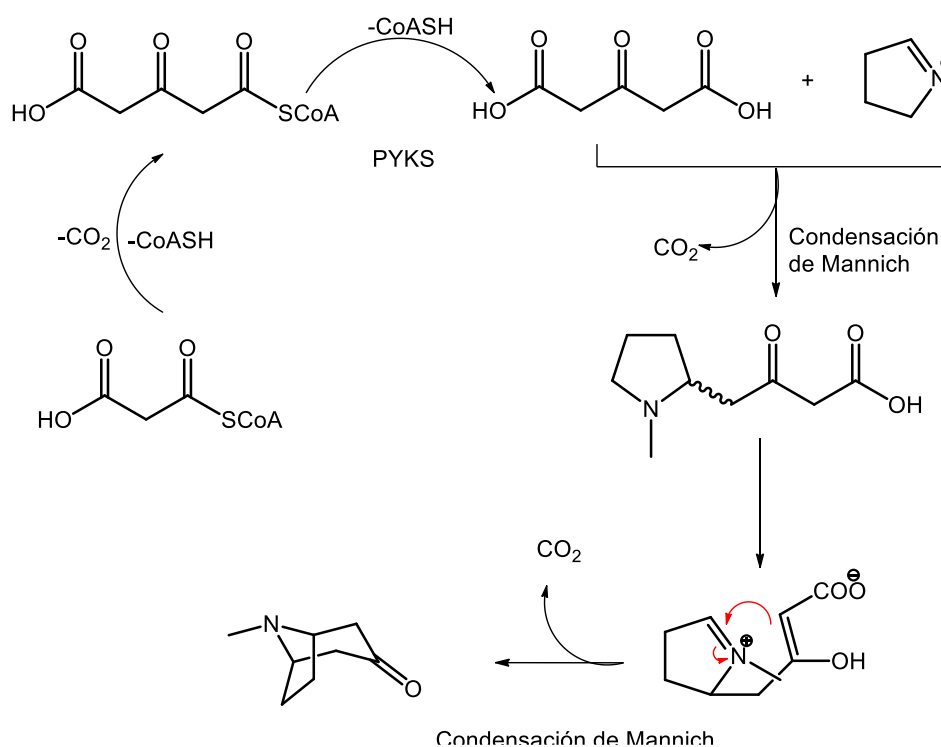
mecanismo de la reacción y la explotación de la simetría molecular; se forman cuatro enlaces principales y dos anillos, todos en un solo paso, destacando el potencial de síntesis para descomponer moléculas complejas en compuestos simples relacionados por las ecuaciones de lógica sintética y retrosintética. La propuesta de Robinson acoge la idea de que las reacciones químicas posibles en los sistemas biológicos eran semejantes a las posibles para los químicos de laboratorio. Por lo tanto, la biogénesis de productos naturales no se basó en reacciones imaginarias que serían totalmente inverosímiles para realizarlas en el laboratorio [Robinson, 1917; Birch, 1993; J. Humphery and David O' Hagan, 2001; Movassaghi, 2013; Zhang Wang, 2018; Zhiwen Shi, 2022].

En resumen, gracias a la simplicidad de la reacción, Robinson inmediatamente teorizó que las plantas podrían usar el mismo proceso *in vivo* para la biosíntesis de la tropinona [Jian-Ping Huang, 2020]. La idea principal de su hipótesis biosintética ha resistido a lo largo del tiempo hasta su confirmación a través de estudios biosintéticos. Específicamente, fue Leete, quien demostró que el *N*-metilpirrolidinio neutro producía un equivalente de acetona (posiblemente un ácido dicarboxílico) a partir de la putrescina (oxidación de ornitina) [J. Humphery and David O' Hagan, 2001; Movassagh, 2013].

Con algunas modificaciones, todavía se utiliza ampliamente hoy en día, aunque también se han propuesto métodos alternativos.

Recientemente, los científicos han logrado la producción *de novo* de la biosíntesis de la hiosciamina, la escopolamina y la cocaína en la levadura. Se ha demostrado que dos tipos diferentes de reductasa (TRI/TRII vs. MecgoR) y aciltransferasa (LS vs. EcCS) participan en la reducción de tropinona y metilecgonona en la biosíntesis de escopolamina y cocaína. ¿Indica esto que la capacidad de las plantas para sintetizar alcaloides tropánicos ha evolucionado de forma completamente independiente en diferentes familias? ¿O tal vez que emplean enzimas diferentes pero mecanismos similares para construir el esqueleto de tropano en diferentes tipos de alcaloides tropánicos? Por lo tanto, se debe determinar los genes

involucrados en la biosíntesis de alcaloides tropánicos bien establecidos, como la Hiosciamina, la Escopolamina y la Cocaína [Sheng-Xioin Huang, 2021].



Esquema 8.2. Biosíntesis de tropinona en células eucariotas

Este descubrimiento resulta ventajoso ante la producción de los mencionados, puesto que los organismos eucariotas son manipulables genéticamente permitiendo introducir genes para dicha síntesis. Otra ventaja es su rápido crecimiento y la producción a gran escala. Aunque aún presentan grandes misterios técnicos y científicos que deben descubrirse, estos avances han supuesto un gran descubrimiento, ya que se ha pasado a producirse de una manera más eficiente y sostenible en comparación con la extracción en plantas dando como resultado una mayor disponibilidad para su utilidad en medicina entre otras. Esta es probable que se convierta en la productora oficial de dichos alcaloides, abriendo nuevas oportunidades en farmacia y medicina, así como investigaciones y tratamientos.

9 ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y MEDICINAL DE ALCALOIDES TROPÁNICOS

Las plantas y otros organismos vivos producen estas sustancias que son útiles en el tratamiento de enfermedades humanas gracias a que desencadenan respuestas fisiológicas muy específicas. Conociendo la estructura de estos productos naturales se diseñan y sintetizan otros compuestos con un potencial mayor en cuanto a actividad farmacológica o menores efectos colaterales adversos.

A lo largo de la historia los alcaloides se han usado en la medicina tradicional de muchas culturas como era el uso de la madrágora, belladona (*Atropa belladonna*) o el beleño negro (*Hyoscyamus niger*) debido a sus efectos analgésicos, alucinógenos y como venenos. Además, se han usado en rituales religiosos. En América trataban el asma, el reumatismo y la ansiedad con plantas del género *Datura*, mientras que en la España medieval se utilizaban extractos de plantas de la familia de las *Solanáceas* como drogas recreativas y veneno. Mientras que en Italia se usaba con fines estéticos, era el caso de la belladona que se utilizaba como dilatador de las pupilas y sonrojar, un estándar de belleza femenina en ese momento (de ahí el nombre de la planta en italiano "bella donna", hermosa dama) [Allan V. Kalueff, 2018]. También se usó en la Edad Media, como el ungüento que causaba alteraciones mentales (por ejemplo, sensación de volar) y estimulaba los deseos sexuales. En la actualidad, los alcaloides de la tropina se han utilizado ampliamente en la investigación fisiológica y farmacológica [Allan V. Kalueff, 2018].

Debido a que los alcaloides tropánicos extraídos de *Datura* actúan como sedantes en el cerebro (bloqueadores del muscarino) se suelen usar como anestésicos. También, estos extractos tienen gran capacidad supresora en la producción de mediadores químicos que inducen dolor o inflamación. Se ha usado en tratamiento clínico de las vías respiratorias (asma y tos) y enfermedades digestivas (calambres estomacales). Por ejemplo, el cigarrillo antiasmático *D. stramonium* disminuye la vía aérea específica resistencia de pacientes asmáticos. Los experimentos muestran que el extracto de *Datura* tiene un efecto de alivio en leucemia inducida por benceno. El extracto de hoja tiene efectos citotóxicos en las células de cáncer de hígado humano y las células de cáncer cervical, y el extracto de semilla demora o detiene el crecimiento de las células tumorales, sin destruirlas) en la glía humana (efecto citostático). El extracto de *Datura* también tiene actividad antioxidante inhibiendo el daño celular y trata diversas enfermedades, incluido el cáncer [Zhenglin Zhu, 2022]. Esta información sugiere que el extracto de *Datura* podría ayudar en el tratamiento de la leucemia humana y el cáncer en el futuro. También tiene buenos efectos en la eliminación de animales dañinos e insectos (utilizado como insecticida) [Allan V. Kalueff, 2018].

La atropina es un fármaco anticolinérgico, es decir, bloquea o reduce los efectos de la acetilcolina en el sistema nervioso parasimpático (reduce las secreciones salivales y bronquiales, aumenta la frecuencia cardíaca y relaja el músculo liso de la vejiga urinaria, el tracto gastrointestinal y los bronquios). Se extrae de la belladona y de otras plantas de la familia de las Solanáceas, alcaloide producto del metabolismo no vital de estas plantas. Dado que la atropina atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, causa rápidamente efectos en el sistema nervioso central, como inquietud, excitación mental, agitación y alucinaciones. Mientras que los gases nerviosos utilizados como arma de guerra (por ejemplo, el sarín) inactivan la acetilcolinesterasa y causan letalidad, la atropina actúa como un potente antídoto comúnmente utilizado por los ejércitos. La atropina también previene la intoxicación accidental por insecticidas organofosforados (que también inhiben la actividad de la acetilcolinesterasa). En roedores, de manera similar a la escopolamina, la

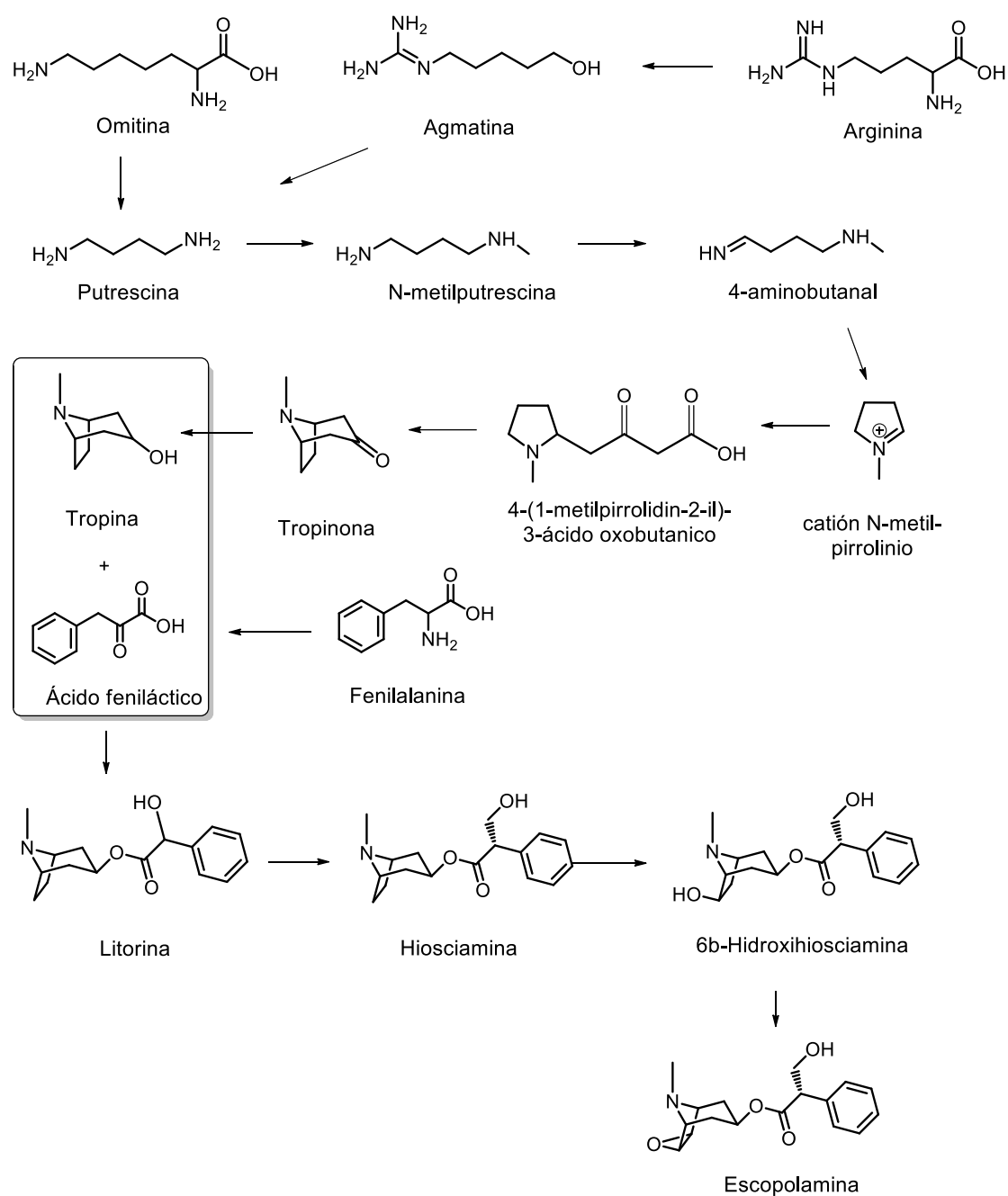
atropina deteriora los recuerdos de miedo recién formados y evoca ansiedad. La atropina también actúa como un antagonista competitivo de los receptores de serotonina y puede modular varios neurotransmisores involucrados en la emocionalidad (por ejemplo, colinérgicos, dopaminérgicos, glutamatérgicos y GABA-érgicos) y el comportamiento. [Zhiwen Shi, 2022]

El principal efecto adverso de los fármacos anticolinérgicos es la demencia; estudios publicados recientemente demuestran el aumento de casos de demencia hasta 20 años después de haberlos [Richardson, et al. 2018]

La **hiosciamina** es un levo-isomero de la atropina. Se encuentra en plantas de la familia de las Solanáceas como la mandrágora. Tiene un gran efecto dilatador y es un fármaco oftálmico muy utilizado para el alivio de síntomas gastrointestinales.

La **escopolamina** se usa para una variedad de aplicaciones médicas, como el control del vómito y la reanimación. Actualmente, los alcaloides tropánicos, especialmente la escopolamina, se utilizan como precursores para la síntesis de fármacos. [Movassagh, 2013; Zhenglin Zhu, 2022]. Como la atropina y la hiosciamina, la escopolamina es un anticolinérgico del sistema parasimpático, atribuyéndole propiedades sedantes y amnésicas. Tiene efectos antidepresivos, y son eficaces en ataques de pánico, nerviosismo y ansiedad [Zhiwen Shi, 2022]. Muchas veces se ha relacionado erróneamente esta sustancia con la droga llamada “burundanga”, utilizada generalmente para sedar a las víctimas.

La atropina, la escopolamina y la hiosciamina se toman generalmente por vía oral, intravenosa, intramuscular o en forma de supositorios, aerosoles o parches transdérmicos. Los alcaloides tropánicos son metabolizados en el hígado y excretados con la orina, y los metabolitos conjugados se encuentran en las muestras de sangre y orina [Allan V. Kalueff, 2018].



Esquema 9.1. Síntesis total de Tropinona, Hiosciamina y Escopolamina [Allan V. Kalueff, 2018].

En resumen, estos compuestos son alcaloides anticolinérgicos con diversos efectos en el sistema nervioso central y periférico. Se utilizan clínicamente para tratar varios trastornos, pero también tienen potencial de abuso y efectos secundarios significativos. Es importante tener en cuenta su metabolismo y farmacocinética, así como su impacto social y cultural [Allan V. Kalueff, 2018].

10 CONCLUSIÓN

En esta revisión bibliográfica, cuyo objetivo ha sido abordar la síntesis de sistemas tropánicos basados en la reacción de *Mannich* como estrategia, se ha elaborado un estudio sobre dicha elegante reacción como método óptimo para la preparación de alcaloides. Este método de síntesis, con algunas modificaciones, todavía se utiliza ampliamente hoy en día. Y, aunque, también se han propuesto métodos alternativos, este destaca por su versatilidad y la amplia variedad de productos que se pueden obtener de interés biológico.

La exploración de los productos naturales ha evolucionado desde la simple aplicación de extracto en la era antigua al estudio de su síntesis y sus efectos en la actualidad. La biosíntesis de los alcaloides sigue siendo un problema sin resolver, sin embargo, se espera que se mejore con nuevos enfoques y técnicas, además de nuevas tecnologías, como la transformación genética, el tratamiento con nanopartículas y duplicación cromosómica, etc [Shen-Xiong Huang, 2021].

Con la exitosa biosíntesis total de Hiosciamina y Escopolamina a través de levadura modificada propone que el suministro de medicamentos. La síntesis de alcaloides tropánicos (Hiosciamina, Escopolamina y Atropina) puede complementarse o sustituirse por la biosíntesis in vitro, y las plataformas de biosíntesis microbiana pueden facilitar el descubrimiento de derivados de alcaloides tropánicos como nuevos agentes terapéuticos para más enfermedades. En futuras investigaciones sobre la síntesis química de la AT además de explorar nuevas rutas sintéticas eficientes, también es necesario para mejorar las condiciones de reacción para hacerlas adecuadas para Requisitos modernos de las fábricas farmacéuticas [Zhiwen Shi, 2022].

En conclusión, y aunque se haya avanzado mucho, el nuevo descubrimiento de la síntesis de alcaloides tropánicos en levaduras supondrá un enorme avance en química orgánica, haciendo que ésta abra nuevas oportunidades para el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos, entre otros, basados en alcaloides tropánicos.

11 BIBLIOGRAFÍA

- Acosta, G. J. (2008). *ALCALOIDES Y COMPUESTOS NITROGENADOS*. Medellín: Universidad de Antioquia.
- Alsamarrai, A. S. (2019). Synthesis of Tropane Derivatives. En *Alkaloids - Their Importance in Nature and Human Life* (pág. 20).
- Anton M. Lakstygal, T. O. (2018). DARK Classics in Chemical Neuroscience: Atropine, Scopolamine and other anticholinergic deliriant Hallucinogens. *ACS Chemical NEUROSCIENCE*, 16.
- Augusto Rivera, J. R.-M.-N. (2005). NUEVOS ASPECTOS DE LA REACCIÓN TIPO MANNICH EN MEDIO BÁSICO DE 1,3,6,8-TETRAZATRICICLO[4.4.1.13,8] DODECANO (TATD) CON FENOLES. *scielo*.
- Birch, A. J. (1993). *Investigating a scientific legend: the tropinone synthesis of sir Robert Robinson*. Natural product reports.
- Casale, J. F. (2017). A practical total synthesis of cocaine's enantiomers. *forensic science international*, 25.
- Dharanipragada, G. F. (1984). Tropane Alkaloids. *Natural product reports*, 5.
- Donghui Ma, Z. W. (2018). Biomimetic Approaches: Synthesis of (+,-)-Homodimericin A. *Synlett*, 7.
- Extracción sólido-líquido (Soxhlet). (2023). *De Química*. Obtenido de <https://www.dequimica.info/extraccion-solido-liquido/>
- Fattorusso E., T.-S. O. (2008). *Modern Alkaloids. Structure, isolation, synthesis and biology*. Wiley-vch.
- Grzegorz Gryniewicz, M. G. (2008). Tropane alkaloids as medicinally useful natural products and their synthetic derivatives as new drugs. *Pharmacological reports*, 25.
- Hall, B. B. (2009). Natural Product Synthesis Using Multicomponent Reaction

- Strategies. Canada.
- Jian-Ping Huang, Y.-J. W.-X. (2021). Tropane alkaloid biosynthesis: a centennial review. *Natural product reports*, 25.
- Kayser, K. L.-J. (2019). Tropane Alkaloids: Chemistry, Pharmacology, Biosynthesis and Production. *molecules*, 23.
- Leete, E. (1989). Recent Developments in the Biosynthesis of the Tropane Alkaloids. 14.
- Majid M. Heravi, V. Z. (2021). Recent Applications of Selected Name Reactions in the Total Synthesis of Alkaloids.
- Movassagh, J. W. (24 de setembre de 2013). Robinson's landmark synthesis of tropinone. *Chemcomm*, pág. 3.
- Nicolaou, K. C., Vourloumis, D., Winssinger, N. Baran, P.S. The Art and Science of Total Synthesis at the Dawn of the Twenty-First Century. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 44-122
- O'Hagan, D. (2000). Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine and tropane alkaloids. *Natural product reports*, 12.
- O'Haganb, A. J. (2001). Tropane alkaloid biosynthesis. A century old problem unresolved. *Natural product reports*.
- Richardson, K.; Fox, C.; Maidment, I.; Steel, N.; Loke, Y K; Arthur, A.; Myint, Phyo K; Grossi, C. M; Mattishent, K.; Bennett, K.; Campbell, N. L; Boustani, M.; Robinson, L.; Brayne, C.; Matthews, F. E; Savva, G. M. (2018) Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *The British Medical Journal* 361:k1315.
- Ruiyang Bao, H. Z. (2021). Biomimetic Synthesis of Natural Products: A Journey To Learn, To Mimic, and To Be Better. *Accounts of Chemical Research*, 14.
- Samson Afewerki, J.-X. W.-W. (s.f.). ch. En *The Chemical Synthesis and Application of Tropane Alkaloids*.
- Sandra Rodriguez, U. U.-R. (2019). Enantioselective construction of the 8-azabicyclo [3.2.1]octane scaffold: application in the synthesis. *Organic and biomolecular chemistry*, 13.
- Scott, L. R. (2018). DARK Classics in Chemical Neuroscience: Cocaine. *ACS Chemical NEUROSCIENCE*, 15.

- Viña, J. R. (2013). *Productos Naturales Vegetales*. La Plata, Buenos Ares, Argentina: editorial de la universidad de la plata.
- Zhiwen Shi, W. Z. (2022). Tropane alkaloids (hyoscyamine, scopolamine and atropine) from genus *Datura*: extractions, contents, syntheses and effects. *Industrial Crops & Products*, 18.