



SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE DERIVADOS DE TETRAHIDROCARBAZOL MEDIANTE REACCIONES EN CASCADA Y CATÁLISIS COOPERATIVA AMINOCATÁLISIS/AU(I)

Alfonso Reyes-Luna,^a José Luis Olivares-Romero,^b Clarisa Villegas Gómez,^{a*} David Cruz Cruz^{a*}

^a Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas Campus Guanajuato,
Universidad de Guanajuato. Noria Alta S/N; C.P. 36050; Guanajuato, Gto.

^b REMAV, Cluster Científico y Tecnológico BioMimic®, Campus III, Instituto de Ecología, A.C.
Carretera Antigua a Coatepec 351; C.P. 91073; Xalapa, Ver.

a.reyes.luna@ugto.mx; clarisa.villegas@ugto.mx; david.cruz@ugto.mx

Resumen

El presente trabajo busca desarrollar una nueva metodología de síntesis de derivados de Tetrahydrocarbazol (THC) mediante procesos de catálisis cooperativa Aminocatálisis-Au(I) a través de una reacción en cascada con la secuencia cicloadición [4+2]-cierre nucleofílico de anillo. Para ello, se ha sintetizado el aldehído **4** como material de partida, permitiendo evaluar la primera etapa de este proyecto y obtener el primer derivado de THC **5a** con buena conversión del material de partida, así como buena estereoselectividad, no obstante, aún se requiere optimizar esta etapa, así como la evaluación de la segunda reacción.

Palabras clave: Estructuras privilegiadas, Catálisis cooperativa, Aminocatálisis.

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF TETRAHYDROCARBAZOLE DERIVATIVES BY CASCADE REACTIONS AND COOPERATIVE CATALYSIS AMINOCATALYSIS/AU(I)

Abstract

The present work seeks to develop a new methodology for the synthesis of Tetrahydrocarbazole (THC) derivatives by the cooperative catalysis processes Aminocatalysis-Au(I) through a cascade reaction with the cycloaddition sequence [4+2]-nucleophilic ring closure. For this, aldehyde **4** has been synthesized as starting material, allowing the evaluation of the first stage of this project and obtaining the first derivative of THC **5a** with good conversion of the starting material, as well as good

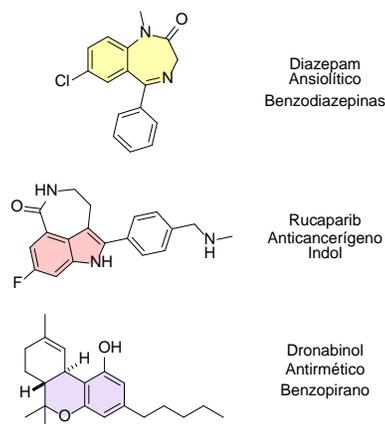


stereoselectivity, however optimization of this stage is still required, as well as the evaluation of the second reaction.

Keywords: Privileged Structures; Cooperative Catalysis; Aminocatalysis

1. Introducción

Al analizar la estructura química de diversos compuestos biológicamente activos, podemos observar que ciertos núcleos estructurales aparecen con frecuencia, y no es de sorprenderse, pues estos núcleos son los responsables de su bioactividad debido a su gran afinidad con una o varias dianas biológicas. Es por lo anterior, que dichos núcleos han sido denominados estructuras privilegiadas y en los últimos años se ha optado por dirigir la búsqueda de nuevos fármacos a aquellas moléculas que posean una o más de estas estructuras, pues sus propiedades brindarían un mayor grado de éxito para encontrar un compuesto líder. Aunado a esto, la presencia de grupos funcionales y centros estereogénicos permiten potenciar la bioactividad, así como brindar mayor especificidad en la interacción ligando-receptor. (Kim y col., 2014; Yet, 2018) (Esquema 1)

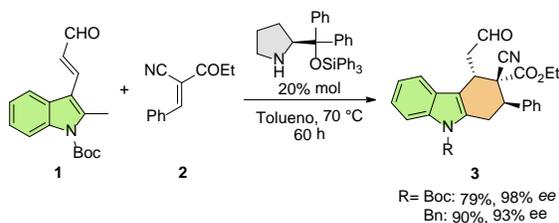


Esquema 1. Compuestos biológicamente relevantes, su actividad y la estructura privilegiada presente en ellos.

El núcleo de tetrahidrocarbazol (THC) es una de las estructuras privilegiadas más importantes debido a sus diversas aplicaciones. En 2020 Pawar y col. desarrollaron una metodología que permitió acceder de manera estereoselectiva a análogos de THC **3** mediante el empleo de **1** en presencia de un aminocatalizador a través del modo de activación trienamina, lo cual brindó excelentes resultados tanto en la síntesis como en su evaluación biológica como



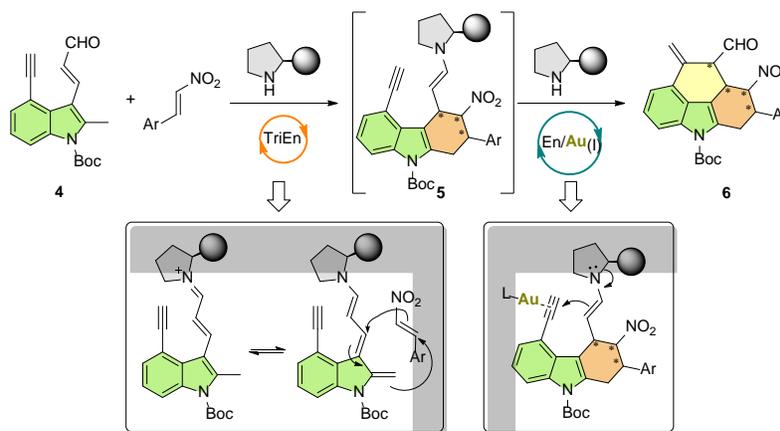
agentes ansiolíticos. (Pawar y col., 2020)
(Esquema 2)



Esquema 2. Síntesis estereoselectiva de derivados de THC descrita por Pawar y col. (2020).

Con la intención de incrementar la complejidad estructural, se ha planteado

recurrir a la catálisis cooperativa aminocatálisis/Au(I) haciendo reaccionar el aldehído **4** con un aminocatalizador, lo cual generará un dieno activado que podrá reaccionar con derivados de nitroestireno como dienófilos, formando así el núcleo de THC **5**. Con la enamina residual, y gracias a la presencia de una sal de Au(I) activando al alquino adyacente, se realizará una ciclización nucleofílica permitiendo obtener así los cicloaductos **6**. (Esquema 3).



Esquema 3. Propuesta de síntesis de derivados de THC mediante catálisis cooperativa Aminocatálisis/Au(I).

Metodología

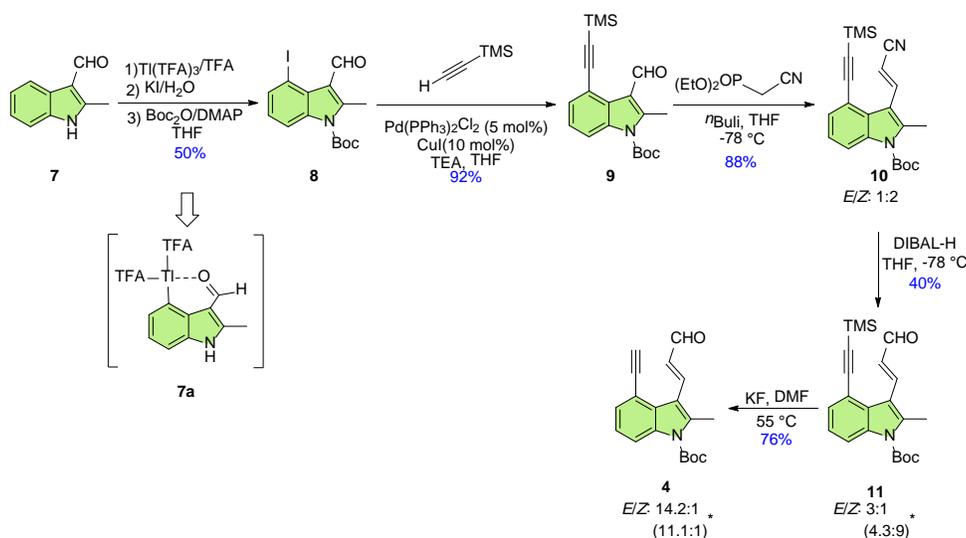
Nuestro trabajo comenzó con la síntesis del aldehído **4** de acuerdo con la metodología descrita en el esquema 4. A partir de **7** se obtuvo **8** mediante una

halogenación selectiva de la posición 4, a través del intermediario **7a**. Dicha selectividad se debe a la presencia del grupo formilo en la posición 3 del anillo indólico, el cual se encarga de dirigir al Ti hacia la posición adyacente. En esta misma



etapa, se realizó la protección del grupo amino empleando Boc_2O , permitiendo así obtener a **8**. A continuación se realizó una reacción de Sonogashira sobre el fragmento halogenado, permitiendo así la obtención de **9**, el cual sirvió como material de partida para la obtención de **10** a través de una reacción de Horner-

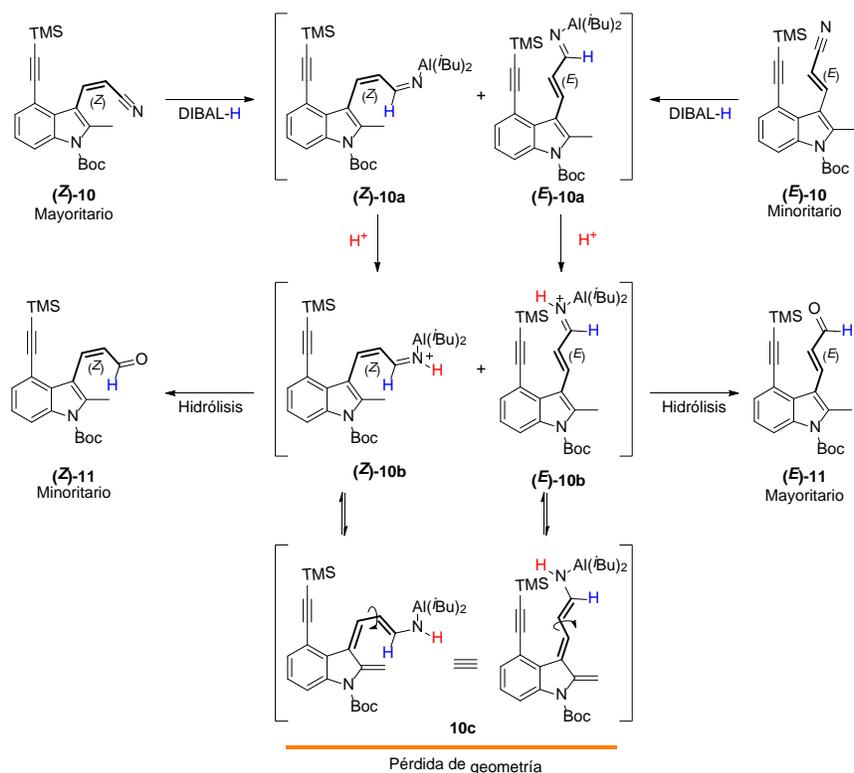
Wadsworth-Emmons. Posteriormente, el fragmento $-\text{CN}$ fue reducido en presencia de DIBAL-H para la obtención de **11**. Finalmente, se realizó la remoción del fragmento silano mediante el empleo de KF para la obtención de **4**, el cual se evaluará en reacciones de cicloadición.



Esquema 4. Ruta de síntesis empleada para la obtención de **4**. Relación *E/Z* determinada por RMN. *Determinado después de purificación por cromatografía en columna.

Un dato importante que observar es el cambio de la proporción *E/Z* en los derivados **10**, **11** y **4** ya que, si bien en la formación de **10** se vio favorecida la geometría *Z*, esta preferencia se invirtió hacia el alqueno *E*, el más estable estéricamente hablando, al sintetizar **11** y se vio intensificada al obtener **4**. Una posible explicación a este hecho podría estar en el mecanismo de reacción para la

reducción del nitrilo **10**, tal como se detalla en el esquema 5, en donde la formación de la imina **10a** y posterior sal de iminio **10b** permiten la isomerización *E* y *Z* a través de la trienamina **10c**, favoreciendo la formación de (*E*)-**11** al liberar tensión entre los dos sustituyentes del doble enlace. Para **4** podría estar ocurriendo un proceso similar, solo que en este caso promovido por la temperatura de reacción.

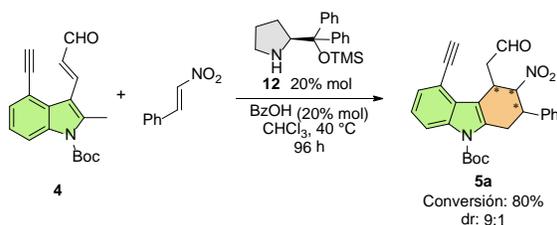


Esquema 5. Mecanismo de reacción para la isomerización y formación de **11**.

Resultados y discusiones.

Aun cuando se pretende realizar un proceso en cascada para los derivados de THC, es importante optimizar las condiciones de cada etapa con el fin de obtener los mejores resultados posibles. En este sentido, evaluamos las condiciones para la reacción de cicloadición tomando como referencia lo descrito por Liu y col. en 2011. Esto consistió en hacer reaccionar **4** con nitroestireno en presencia del organocatalizador **12** tal como se representa en el esquema 6 y después de 96 horas de reacción se observó buena

conversión del material de partida y la formación de **5a** con una relación diastereomérica de 9:1 y un rendimiento aún por determinar. Con estos resultados se pretende evaluar la segunda etapa de reacción, la cual consiste en el empleo de las sales de Au(I) para realizar la formación del último ciclo y finalmente realizar ambos procesos en una reacción *one-pot*.



Esquema 6. Reacción de cicloadición para la obtención de **5a**.

Conclusiones

A partir de una reacción de cicloadición [4+2], mediante el modo de activación trienamino generado sobre el aldehído **4** en presencia del aminocatalizador **12**, fue posible la evaluación de la primera etapa de esta reacción en cascada generando un nuevo derivado de THC con una buena estereoselectividad, lo cual nos permitirá posteriormente estudiar la segunda etapa de reacción que consiste en el empleo de sales de Au(I) para realizar un proceso de catálisis cooperativa.

Referencias.

Kim, J.; Kim, H.; Park, S. B. (2014). Privileged Structures: Efficient Chemical “Navigators” toward Unexplored Biologically Relevant Chemical Spaces. *J. Am. Chem. Soc.*, 136(42), 14629–14638.

Liu, Y.; Nappi, M.; Arceo, E.; Vera, S.; Melchiorre, P. (2011) Asymmetric Catalysis of Diels–Alder Reactions with in Situ Generated Heterocyclic ortho-Quinodimethanes. *J. Am. Chem. Soc.*, 133(38), 15212–15218.

Pawar, T. J.; Maqueda-Cabrera, E. E.; Alonso-Castro, A. J.; Olivares-Romero, J. L.; Cruz Cruz, D.; Villegas Gómez, C. (2020) Enantioselective synthesis of tetrahydrocarbazoles via trienamine catalysis and their anxiolytic-like activity *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, 30(9). 127063.

Yet, L. *Privileged Structures in Drug Discovery: Medicinal Chemistry and Synthesis*. John Wiley & Sons, Inc., 2018, pp 1-2.