



ESTUDIO TEÓRICO-EXPERIMENTAL EN LA FORMACIÓN DEL MODO DE ACTIVACIÓN DIENAMINA DEL 2-METILINDOL-3-CARBOXALDEHÍDO N- PROTEGIDO

Daniel García Arce,¹ José Oscar C. Jiménez Halla,¹ David Cruz Cruz^{1*},
Clarisa Villegas Gómez^{1*}

¹División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química, Universidad de Guanajuato.
Noria Alta S/N, 36050 Guanajuato, Gto. México

d.garciaarce@ugto.mx; jjimenez@ugto.mx; david.cruz@ugto.mx; clarisa.villegas@ugto.mx

Resumen

El modo de activación dienamina es una herramienta importante dentro del área de la organocatálisis asimétrica, la cual permite la síntesis de una gran cantidad de moléculas complejas con alto grado de estereoselectividad. El estudio teórico-experimental de este modo de activación se planteó en aldehídos α , β -insaturados derivados de indol y organocatalizadores quirales, en la síntesis de dihidrocarbazoles (DHCs) biológicamente activos mediante reacciones de cicloadición [4+2], de una forma corta, eficiente y con estereoquímica definida la cual permitirá acceder a bibliotecas de compuestos con diversidad estructural. Se discuten distintos mecanismos de reacción y estados de transición involucrados en el modo de activación dienamina.

Palabras clave: Organocatálisis; modo de activación dienamina; cálculos DFT.



THEORETICAL-EXPERIMENTAL STUDY ON THE FORMATION OF THE DIENAMINE ACTIVATION MODE OF THE N-PROTECTED 2- METHYLINDOLE-3-CARBOXALDEHYDE

Abstract

The dienamine activation mode is an important tool in asymmetric organocatalysis, which allows the synthesis of many complex molecules with a high degree of stereoselectivity. The theoretical-experimental study of this activation mode made use of α , β -unsaturated aldehydes derived from indole and chiral organocatalysts in the synthesis of biologically active dihydrocarbazoles by means of [4+2] cycloaddition reactions, in a short, efficient and defined stereochemistry which will allow access to libraries of compounds with structural diversity. In addition, we explored different reaction mechanisms and transition states involved in the dienamine activation mode.

Keywords : Organocatalysis; dienamine activation mode; DFT calculations.

Introducción

Los alcaloides son compuestos nitrogenados con carácter básico provenientes principalmente de aminoácidos, que poseen una atractiva actividad biológica. En su mayoría son de origen vegetal y proceden del metabolismo secundario donde las plantas los sintetizan con la finalidad de defensa frente a parásitos o insectos (Cordell y col., 2001).

Dentro de este grupo de compuestos podemos encontrar, entre otros, a los indoles, los cuales, debido a estudios previos, se ha demostrado que poseen

importantes actividades biológicas tales como: citotóxicos, amebicidas, antidepresivos, antihipertensivos, analgésicos, relajantes musculares o estimulantes del sistema nervioso central. Debido al atractivo estructural y a su importancia biológica, estos compuestos han sido de gran interés para los químicos orgánicos para desarrollar nuevas metodologías o diversas estrategias para su síntesis.

Actualmente, la organocatálisis ha adquirido gran importancia debido a la forma sencilla y eficiente en la cual transcurren las reacciones, facilitando la



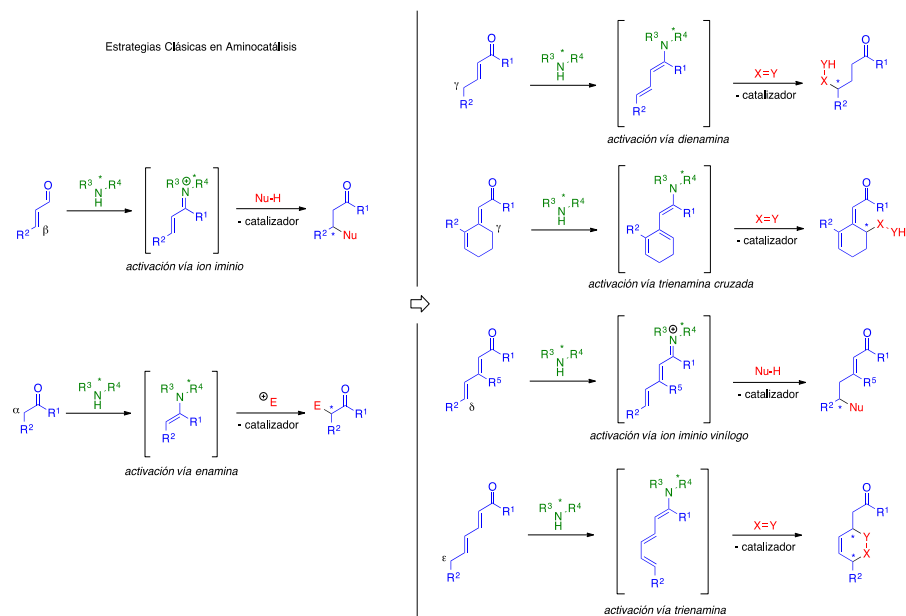
síntesis de un sinnúmero de compuestos con alto grado de estereocontrol. Dentro de la organocatálisis, la aminocatálisis ha sido de las áreas más estudiadas. Su origen se fundamenta en la capacidad que presentan aminas quirales, primarias o secundarias, para condensarse eficientemente con aldehídos y cetonas.

Así mismo, la hidrólisis para la regeneración del compuesto carbonilo inicial es igualmente efectivo. Desde el descubrimiento de la aminocatálisis, se han desarrollado diferentes modos de activación que han conducido al desarrollo de una gran variedad de estrategias sintéticas eficientes. En este sentido, el modo de activación enamina representa un proceso de gran importancia.

Dicha activación se racionaliza mediante la condensación de una amina primaria o secundaria quiral con aldehídos o cetonas enolizables, de tal manera que se genera una especie activa enamina (List y col., 2000). Por lo tanto, el átomo de carbono α del correspondiente compuesto carbonílico adquiere un carácter nucleofílico permitiendo la funcionalización en dicha posición. Desde los primeros trabajos en el campo de la

aminocatálisis, la activación vía ion iminio y enamina han alcanzado un alto grado de madurez. Actualmente son consideradas como las metodologías más utilizadas para la funcionalización enantioselectiva de compuestos carbonílicos en las posiciones β y α , respectivamente. A través de estos dos métodos clásicos de activación, la aminocatálisis ha encontrado una nueva dirección en los nuevos modos de activación denominados dienamina (Ramachary & Reddy., 2012), trienamina lineal (Albrecht y col., 2012), trienamina cruzada (Halskov y col., 2012) y el ion iminio vinílico (Hayashi y col., 2012) (Esquema 1).

Por otro lado, la Teoría de los Funcionales de la Densidad es la metodología preferida en cálculos mecanocuánticos para el estudio teórico de la organocatálisis. Hace menos de una década se han reportado diversos estudios teórico-experimentales explorando rutas mecanísticas ayudando al diseño de organocatalizadores y mejorando la estereoselectividad y rendimiento de varias reacciones en nuestra área (Trujillo y col, 2017; Mao y col. 2017; Duan y col, 2017).



Esquema 1. Modos de activación en aminocatálisis.

Metodología

La síntesis del dihidrocarbazol se llevó a cabo a través de la condensación del aldehído α,β -insaturado, derivado de indol, con el correspondiente aminocatalizador para formar la especie activa dienamina. Una vez formado dicho intermediario, se visualiza que transcurra eficientemente un proceso de cicloadición [4+2] con el respectivo dienófilo para la formación del correspondiente cicloaducto (Figura 1).

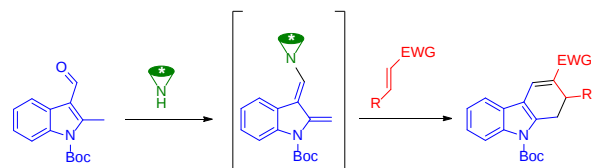


Figura 1. Estrategia de la síntesis organocatalítica de derivados de DHCs.

La reacción general (Figura 2) para la formación de la especie dienamina deja entrever una importante serie de diversas propuestas mecanísticas que pudieran estar involucradas. Por lo que hemos



estudiado dichos mecanismos de forma computacional para evaluar su viabilidad.

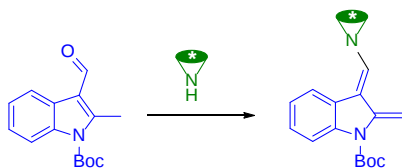


Figura 2. Formación de la especie activa dienamina.

Los cálculos computacionales fueron llevados a cabo mediante el software Gaussian09, usando el funcional local con dispersión de rango separado ω B97X-D y el conjunto base def2-SVPP de acuerdo con la metodología usada por otros investigadores en organocatálisis (Formica y col, 2018; Xu y col, 2022). Se evaluaron diversos organocatalizadores (Figura 3) así como los disolventes de reacción.

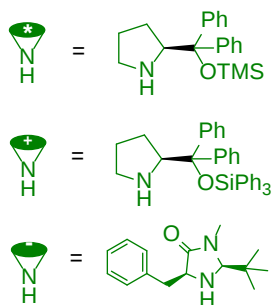


Figura 3. Organocatalizadores estudiados

De manera experimental, se han llevado a cabo diversas reacciones para la formación

del modo de activación dienamina y la subsecuente reacción de Diels-Alder. Se probaron diversos organocatalizadores (Figura 3), dienófilos, temperaturas y disolventes para poder encontrar las condiciones óptimas de reacción.

También se evaluó únicamente y de forma aislada, la formación de la especie activada, sin llevar a cabo la reacción de cicloadición.

Resultados y discusión

Estudio computacional

En lo que respecta al estudio teórico-computacional, se hizo el análisis de las energías libres de Gibbs de reacción sobre las diversas propuestas mecanísticas que se plantearon.

En el primero de los casos, se proponía una protonación directa del 2-metilindol-3-carboxaldehído *N*-protegido, por el ácido benzoico, el aditivo más utilizado en las reacciones de aminocatálisis (Figura 4).

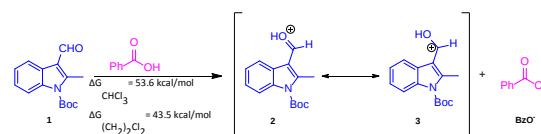


Figura 4. Propuesta mecanística A y energías libres de la primera etapa.



Este primer paso de reacción muestra la inviabilidad de esta ruta. Las energías son muy altas y hay preferencia de regresar a los reactivos, siendo mucho más estables.

En el siguiente mecanismo de reacción propuesto, se planteó una condensación directa entre el aldehído y el aminocatalizador, resultando en una especie (11) neutra que podría sufrir distintas transformaciones subsecuentes. Sin embargo, el estudio computacional demostró que no existía como tal la especie, y nuevamente, se prefería regresar a los materiales de partida (aldehído + aminocatalizador) (Figura 5).

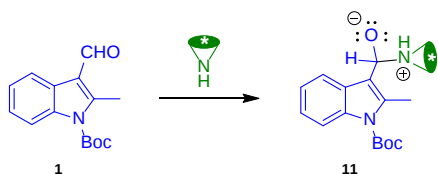


Figura 5. Primera etapa de la propuesta mecanística B.

Se planteó, entonces, como alternativa a la molécula 11, pasar por un estado de transición (21) como se ve en la Figura 6, seguido de un hemiaminal como intermediario (32).

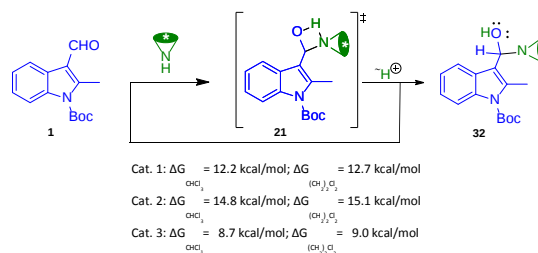


Figura 6. Propuesta mecanística C y energías libres en la segunda etapa.

En todas las rutas anteriormente mencionadas, se considera el papel del aditivo (ácido benzoico) como el agente que protona directamente al aldehído. Sin embargo, existe la posibilidad de que se encargue, en una primera etapa, de protonar al aminocatalizador (Figura 7).

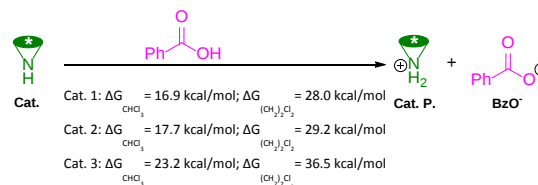
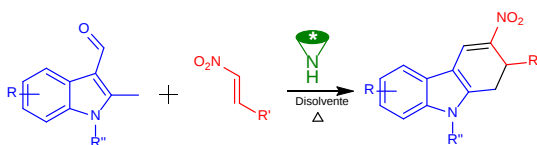


Figura 7. Propuesta mecanística D y energías libres en la primera etapa.

Estudios experimentales

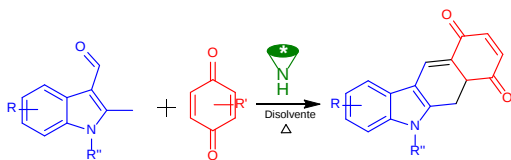
En la parte inicial, se decidió por comenzar con nitroalquenos, eligiendo distintas condiciones de reacción para hallar las óptimas. (Esquema 2).



Entrada	Temperatura	Disolvente	Resultado
1	r.t.	CHCl ₃	o
2	40 ° C	CHCl ₃	o
3	70 ° C	Tolueno	o

Esquema 2. Primer ensayo experimental. *=
Sin formación del cicloaducto.

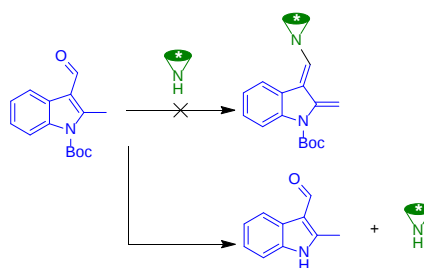
Debido a la ausencia de la formación del dihidrocarbazol, se cambió el dienófilo a quinonas, donde hubo cambios en la reacción, pero no la formación del aducto (Esquema 3).



Entrada	Temperatura	Disolvente	Resultado
1	r.t.	CHCl ₃	*
2	40° C	CHCl ₃	*
3 ^a	r.t. ¹	CHCl ₃	*
4 ^b	r.t. ¹	CHCl ₃	*
5 ^a	60° C	CHCl ₃	*
6 ^a	60° C	Tolueno	*
7 ^a	60° C	CH ₂ ClCH ₂ Cl	*

Esquema 3. Ensayo experimental con quinonas. Se modificaron más condiciones, pero sin haber formación del cicloaducto. A= 2:1 equivalentes aldehído/dienófilo; b= 1:2 equivalentes aldehído/dienófilo.

Finalmente, se trató puramente el aldehído con el aminocatalizador para poder identificar la formación de la especie activa dienamina, encontrando únicamente la desprotección del anillo de indol, sin la presencia de la especie activa (Esquema 4).



Esquema 4. Desprotección del tert-butil 3-formil-2-metil-1H-indol-1-carboxilato y no la formación de la especie activa *dienamina*.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se muestra una relación teórica-experimental sobre la viabilidad, eficiencia y comportamiento en la formación del modo de activación *dienamina* utilizando derivados estructurales específicos a núcleos de indol. Los cálculos computacionales indican que la protonación directa del aldehído no es factible, pero hay estados de transición en rutas que se continúan estudiando. Con esta información y con los resultados



observados de manera experimental, se demostró la dificultad en la formación del modo de activación vía *dienamina* para este compuesto derivado de indol. Se continúa trabajando para elucidar completamente el mecanismo detrás de estos resultados.

Referencias bibliográficas

Albrecht, L., Cruz Acosta, F., Fraile, A., Albrecht, A., Christensen, J., & Jørgensen, K. A. (2012). Enantioselective H -Bond-Directing Approach for Trienamine -mediated Reactions in Asymmetric Synthesis. *Angewandte Chemie*, 124(36), 9222-9226.

Cordell, G. A., Quinn Farnsworth, N. R. (2001). The potential of alkaloids in drug discovery. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 15(3), 183-205.

Duan, M., Zhu, L., Qi, X., Yu, Z., Li, Y., Bai, R., & Lan, Y. (2017). *From Mechanistic Study to Chiral Catalyst Optimization: Theoretical Insight into Binaphthophosphopine-catalyzed*

Asymmetric Intramolecular [3+2] Cycloaddition. Scientific Reports, 7, 7619.

Formica, M., Sorin, G., Farley, A., Diaz, J., Paton, R., & Dixon, D. J. (2018). *Bifunctional Iminophosphorane Catalysed Enantioselective Sulfa-Michael Addition of Alkyl Thiols to Alkenyl Benzimidazoles. Chemical Science* 9(34), 6969-6974.

Halskov, K. S., Johansen, T. K., Davis, R. L., Steurer, M., Jensen, F., & Jørgensen, K. A. (2012). Cross-trienamines in asymmetric organocatalysis. *Journal of the American Chemical Society*, 134(31), 12943-12946.

Hayashi, Y., Okamura, D., Umemiya, S., & Uchamaru, T. (2012). Organocatalytic 1,

*Beatt*₄ *Reaction of*
Diunsaturated Aldehydes versus 1, 6 -
Addition Reaction. *ChemCatChem*, 4(7), 959-962.

List, B., Lerner, R. A., & Barbas, C. F. (2000). Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 122(10), 2395-2396.

Mao, X., Wang, S., & Shang, Y. (2017). *A DFT Study on the Mechanism of the*



*Organocatalytic Synthesis of a
Benzoxazine-substituted Indolizine
Derivative. Journal of Molecular
Modelling 23(6), 177.*

Trujillo, C., Rozas, I., Botte, A., & Connon, S. J. (2017). *A DFT Mechanistic Study of the Organocatalytic Asymmetric Reaction of Aldehydes and Homophthalic Anhydride. Chemical Communications 53, 8874-8877*

Xu, J.-X., Jiang, Y.-S., Chen, C.-H., Sathishkumar, N., Chu, K.-T., Chiang, M.-H., Chen, H.-T., & Han, J.-L. (2022) *Enantioselective Organocatalytic Three-Component Vinylogous Michael/Aldol Tandem Reaction Among 3-Alkylidene Oxindoles, Methyleneindolinones and Aldehydes. Journal of Organic Chemistry 87(1), 197-210.*